

Miguel González Lainez

Desarrollo de catalizadores  
basados en ligandos NHC  
funcionalizados con aplicación en  
procesos químicos sostenibles

Director/es

Jesús Julián Pérez Torrente  
María Victoria Jiménez Rupérez

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

DESARROLLO DE CATALIZADORES BASADOS EN  
LIGANDOS NHC FUNCIONALIZADOS CON  
APLICACIÓN EN PROCESOS QUÍMICOS  
SOSTENIBLES

Autor

Miguel González Lainez

Director/es

Jesús Julián Pérez Torrente  
María Victoria Jiménez Rupérez

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Química Inorgánica

2020



# Desarrollo de catalizadores basados en ligandos NHC funcionalizados con aplicación en procesos químicos sostenibles.

Memoria presentada en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza para optar al Grado de Doctor en Ciencias, Sección Químicas, por el licenciado:

Miguel González Lainez

Zaragoza, Enero 2020



Departamento de  
Química Inorgánica  
Universidad Zaragoza



Universidad  
Zaragoza



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homógena



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS





Departamento de  
Química Inorgánica  
Universidad Zaragoza



Departamento de Química Inorgánica –  
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Zaragoza – C.S.I.C.



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Universidad  
Zaragoza

JESÚS J. PÉREZ TORRENTE, Catedrático de Química Inorgánica en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, y

M<sup>a</sup> VICTORIA JIMÉNEZ RUPÉREZ, Científico Titular del C.S.I.C. en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, Centro Mixto Universidad de Zaragoza-C.S.I.C. y miembro del Departamento de Química Inorgánica.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria “*Desarrollo de catalizadores basados en ligandos NHC funcionalizados con aplicación en procesos químicos sostenibles*” ha sido realizada en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Zaragoza y el Departamento 2 (Catálisis y Procesos Catalíticos) del Instituto ISQCH del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza-CSIC bajo nuestra dirección de acuerdo a los planes de investigación presentados anualmente y AUTORIZAN su presentación para que sea calificada como TESIS DOCTORAL.

Zaragoza, 14 de Enero de 2020

Fdo. Dr. Jesús J. Pérez Torrente

Fdo: Dra. M<sup>a</sup> Victoria Jiménez Rupérez





*“Las cosas maravillosas de la vida son las que haces, no las que tienes”*

*Reinhold Messner*



## Agradecimientos.

En primer lugar me gustaría agradecer la financiación recibida por las diferentes entidades sin la cual este proyecto nunca se hubiera realizado. Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO/FEDER): Proyectos CTQ2013-42532-P y CTQ2016-75884-P, Diputación General de Aragón DGA/FSE (grupo E07) y DGA/FEDER 2014-2020 “*Building Europe from Aragón*” (grupo E42\_17R), beca FPI MINECO/FEDER BES-2014-069624 y beca para la realización de estancias predoctorales MINECO/FEDER EEBB-I-17-12596.

Agradecer a los doctores Matthias Beller y Kathrin Junge del Leibniz-Institut für Katalyse (LIKAT), Rostock, Alemania; por acogerme en un entorno de trabajo ideal donde aprendí muchísimo en muy poco tiempo. Tampoco me quiero olvidar de todas las personas que conocí en esos fantásticos 4 meses que hicieron que me sintiese como en casa: Anne, Lisbeth, Antonio, Anjan, Krish... ojalá volvámos a vernos pronto.

Dar las gracias al doctor Javier Modrego por los cálculos DFT y al doctor Vincenzo Passarelli por la resolución de las estructuras cristalinas y en general por su amabilidad y buen hacer. Quiero incluir aquí a todos los investigadores y doctorandos tanto del grupo como del ISQCH que me he cruzado por los interminables pasillos de esta facultad. También a los compañeros de otros laboratorios que han estado o están: Marco, María, Pablo, Amaia, Jeff, Alex, Mel, Alberto, Victor, Ainhoa... demasiados para nombrarlos a todos. A los amigos del lab 6 favoritos, Sheila y Llorenç, tan distintos y tan graciosos en conjunto.

Sin lugar a dudas esta tesis nunca hubiera sido lo que es sin la labor de mis directores Jesús y Vicky. Gracias por los sabios consejos, por la dedicación especialmente en esta última etapa, por el empeño en las correcciones (a veces mucho mucho empeño) que han mejorado la calidad de este trabajo y en definitiva por estar siempre disponibles para ayudar y por enseñarme tanto durante casi cinco años.

Infinitas gracias a los compañeros del laboratorio 2 con los que he coincidido. A Raquel por enseñarme lo que nadie te enseña, a los Pablos, a Pamela, a Ella, a Ramón, a Ana, a Jota etc. Mención aparte merece Bea, solo ella y yo sabemos lo mucho que nos agradecemos el uno al otro el haber estado juntos en el lab. Gracias por hacer que en cada día del lab hubiera de todo: gritos, golpes, reacciones negras, algunas amarillas pero sobre todo muchas muchas risas y alguna cerveza con dardos incluidos a la salida, sigo esperando a que me ganes al cricket.

Gracias a los compis de café, algunos de ellos reconvertidos a escaladores, por los buenos ratos, las risas, por aguantar las penas y por celebrar juntos las alegrías. Pensábamos que esto no iba a acabar y parece que al final hay luz al final del túnel. Bea, Jesús, Anabel, Zoel y Lucía, lo que nos queda todavía por escalar, jurar, cervecar y concertar juntos. Ya sabes Zoel que no por mucho madrugar...

Agradecer a la gente de mi pueblo los buenos ratos que hemos pasado de rondas varias especialmente en el Grego descubriendo canciones, noches y cosas locas que nunca podríamos llegar a sospechar que pueden pasar dentro de un bar. A mis amigos de aquí y de allá, pero sobre todo a mis amigos de verdad, los que siempre han estado y siempre van a estar. Da igual que sea con la bici, de jarana, en el roco o en la cima de un 3000, lo importante es que sigamos estando todos ahí.

Gracias a mi gran y bien avenida familia “La Pedrada” y “Los Churreros” que gusto da juntarnos todos a comer chuletones, hacer teatrillos o cualquier cosa, pero siempre al mogollón, que seamos más de veinte y que se nos oiga llegar, estar e irnos. No quiero olvidarme de todos y todas los que ya se fueron, vosotros fuisteis el germen de todo esto. A mis primas especiales Zahara y Almudena, al final el enano ha sobrevivido a vuestras peleillas y bastante dignamente. Gracias a mi padre, se que estaría muy orgulloso de mí, y sobre todo gracias a la mujer más luchadora que conozco, mi madre, “la Asun”, que durante todo este tiempo ha estado apoyándome cuando más lo necesitaba.

No me puedo olvidar de los compis de JF Uztarroz, Urko y Olleta, Urkleta para los amigos. En casa nunca falta de nada, cenas veganas, asaltos nocturnos, siestas sonoras, arroces en la terraza al ritmo de Skatalites y que siga siendo así por mucho tiempo, esas cosas le dan fuerza a uno hasta para acabar una Tesis.

Por último dar las gracias a Sara por enseñarme a hacer stickers, a mimimiarse como es debido y por presentarme a sus dos colegas especiales. Gracias por transmitirme esas ganas incansables de ver mundo, de aprender, de conocer y en definitiva, de ser feliz. Las cosas que empiezan con un vermú nunca pueden acabar mal...

## Resumen.

El trabajo desarrollado en esta Memoria se ha centrado en la síntesis, caracterización y estudio de las posibles aplicaciones en catálisis de compuestos organometálicos de rodio, iridio, cobre y manganeso que poseen ligandos tridentados basados en un esqueleto central de 2,6-lutidina doblemente funcionalizado asimétricamente. Los ligandos, de fórmula general NHC-Py-L, poseen un fragmento NHC en uno de los brazos laterales del fragmento 2,6-lutidina y un grupo dador L potencialmente hemilábil (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en el otro. Se han preparado una serie de compuestos neutros y catiónicos de rodio(I) e iridio(I) que incorporan la diolefina 1,5-ciclooctadieno y los ligandos NHC funcionalizados coordinados de forma monodentada, bidentada y tridentada. El estudio de la reactividad de estos compuestos con monóxido de carbono y dihidrógeno han permitido acceder a compuestos con una gran variedad estructural, algunos de ellos con el ligando NHC coordinado de forma *pincer*. Adicionalmente, se han sintetizado compuestos de rodio(III) e iridio(III) en los que se ha producido una activación C-H de uno de los metilos del grupo *t*-butilo del ligando NHC, lo que resulta en una coordinación tetradentada del ligando NHC-Py-L. Asimismo, se han sintetizado compuestos catiónicos de manganeso(I) que poseen los ligandos coordinados de forma *pincer* y compuestos de cobre(I) que presentan una estructura polimérica en estado sólido y previsiblemente tetranuclear en disolución.

Los compuestos de iridio sintetizados son catalizadores eficientes en los procesos de autotransferencia de hidrógeno de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas con alcoholes primarios. Además, estos compuestos de iridio(I) proporcionan excelentes resultados en reacciones de N-metilación de aminas y nitrocompuestos con metanol como fuente C1 y disolvente. Estudios experimentales han demostrado la importancia de los procesos de cooperación metal-ligando (MLC), por desaromatización/aromatización del anillo de piridina, en la preactivación del catalizador y en el ciclo catalítico operante facilitando la generación de especies metal-hidruro activas por activación del alcohol correspondiente. Por otra parte, los compuestos de rodio se han aplicado en reacciones de hidrosililación de alquinos, tanto terminales como internos, con buena selectividad al derivado  $\beta$ (Z)-vinilsilano. Ha sido posible identificar especies Rh(III)-H por adición oxidante del silano al precursor de catalizador lo que sugiere que las reacciones transcurren a través de un mecanismo Chalk-Harrod modificado. Se han preparado polímeros de coordinación de cobre(I) que son extraordinariamente eficientes en la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos lo que ha permitido la preparación de 1,2,3-triazoles sustituidos en las posiciones 1 y 4 utilizando un

amplio rango de alquinos. Por último, los compuestos de manganeso(I) son moderadamente activos en la hidrosililación de CO<sub>2</sub> a sililformiato.

La gran actividad y selectividad mostrada por los catalizadores en los procesos catalíticos objeto de estudio ha permitido disminuir la carga de catalizador de iridio a valores del 0.1 mol% en las reacciones de β-alquilación y N-alquilación, y a valores en el rango de 0.5-2.5 mol% en las reacciones de N-metilación de aminas y nitro derivados. En el caso de las reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos la carga de catalizador de cobre puede reducirse hasta el 0.0025 mol% (25 ppm) con tiempos de reacción aceptables. En consecuencia, los catalizadores basados en ligandos NHC-Py-L están a la altura de los sistemas más activos previamente descritos en la bibliografía.

## Summary.

The work developed in this Memory has been focused on the synthesis, characterization and study of potential catalytic applications of organometallic rhodium, iridium, manganese and copper complexes containing tridentate ligands based on a central 2,6-lutidine structure with double asymmetric functionalization. The ligands, with a NHC-Py-L general formula, have a NHC moiety in one arm of the 2,6-lutidine fragment, and a potentially hemilabile group NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) in the other. A series of neutral and cationic rhodium(I) and iridium(I) complexes with the diolefin 1,5-cyclooctadiene and the NHC ligands coordinated in a monodentate, bidentate and tridentate mode have been synthesized. The subsequent reaction of these compounds with carbon monoxide and dihydrogen has allowed to prepare new complexes with a wide structural variety, some of them containing the NHC ligand in a pincer coordination mode. In addition, rhodium(III) and iridium(III) complexes featuring the ligand in a tetradentate coordination mode resulting from a C-H bond activation in the *t*-butyl group of the NHC have been prepared. Additionally, cationic manganese(I) complexes with the ligand in a pincer coordination mode and copper(I) compounds, that show a polymer structure in the solid state with a foreseeable tetranuclear structure in solution, have been also prepared.

The synthesized iridium compounds are efficient catalysts in hydrogen borrowing processes like  $\beta$ -alkylation of alcohols and N-alkylation of amines with primary alcohols. Moreover, these iridium(I) compounds provide excellent results in N-methylation of amines and nitro compounds reactions using methanol as solvent and C1 source. Experimental studies have demonstrated the importance of MLC processes by dearomatization/aromatization of the pyridine ring in both, the catalyst preactivation and the operating catalytic cycle, that facilitate the generation of metal-hydride species by activation of the corresponding alcohol. In addition, rhodium compounds have been applied in the hydrosilylation of terminal and internal alkynes providing good selectivities for the  $\beta$ (*Z*)-vinylsilane product. It has been possible to identify a Rh(III)-H specie resulting from the oxidative addition of the hydrosilane to the catalytic precursor suggesting that the reactions proceed through a modified Chalk-Harrod mechanism. Highly efficient copper(I) coordination polymers for the [3+2] cycloaddition reaction of azides and alkynes have been prepared which has allowed to access 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles using a wide range of alkynes. Finally, manganese(I) complexes are moderately active in the hydrosilylation of CO<sub>2</sub> to the corresponding silylformate. The high activity and selectivity exhibited by the catalysts in the catalytic processes studied have allowed to decrease the iridium catalyst loadings to 0.1 mol% in  $\beta$ -alkylation and N-alkylation

reactions and to 0.5-2.5 mol% in N-methylation of amines and nitro compounds reactions. In the case of [3+2] cycloaddition reactions of azides and alkynes the copper catalyst loading can be reduced up to 0.0025 mol% (25 ppm) with acceptable reaction times. Accordingly, the catalysts based on NHC-Py-L ligands are among the most active catalytic systems reported in the literature.



## Abreviaturas y acrónimos:

Å	amstrong	Hz	hertzio
δ	desplazamiento químico	IAd	1,3-bis(adamantilo)
Λ <sub>M</sub>	conductividad molar		imidazol-2-ilideno
Ω	ohmio	ICy	1,3-bis(ciclohexil)
a,b,c/α,β,γ	parámetros de la celda unidad		imidazol-2-ilideno
acac	acetilacetato	Im	imidazol
aNHC	carbeno mesoiónico	IMe	1,3-dimetil-imidazol-2-ilideno
		IMes	1,3-dimesitilimidazol-2-ilideno
ATR	reflectancia total atenuada	IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)
br	señal ancha		imidazol-2-ilideno
cat	catalizador	IR	espectroscopía infrarroja
CMD	mecanismo concertado de metalación-desprotonación	I <sup>t</sup> Bu	1,3-bis(2,6-di- <i>t</i> -butilfenil)
			imidazol-2-ilideno
coa	ciclooctano	K	Kelvin
cod	1,5-ciclooctadieno	Kcal	kilocaloría
coe	ciclocteno	KHMDS	bis(trimetilsilil)amida de potasio
col.	colaboradores		
Cp	ciclopentadienilo	LUMO	orbital molecular desocupado de más baja energía
Cp*	pentametilciclopentadienilo		
d	doblete	m	multiplete
d.i.	diámetro interno	m/z	relación masa/carga
DABCO	trietilendiamina	Me	metilo
DFT	teoría del funcional de la densidad	MHz	megahertzio
		MLC	cooperación metal-ligando
DPEPhos	bis{(2-difenilfosfino)fenil}éter	MS	espectrometría de masas
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano	NHC	carbeno N-heterocíclico
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	Ph	fenil
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano	ppm	partes por millón
DRX-P	difracción de rayos X en polvo	Py	piridina
equiv	equivalentes	q	cuartete
ESI	ionización por electrospray	RMN	resonancia magnética nuclear
Et	etilo	s	singlete
FT	transformada de Fourier	t	triplete
g	gramo	<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo
GC	cromatografía de gases	TEMPO	N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxi
GC-MS	cromatografía de gases-masas		
h	hora	TOF	<i>turnover frequency</i>
HOMO	orbital molecular ocupado más alta energía	TON	<i>turnover number</i>



## Índice

<b>Introducción general.</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 1. Síntesis y reactividad de compuestos de rodio e iridio basados en ligandos NHC-Py-L.</b>	
1. Introducción.	7
1.1. Ligandos carbeno.	7
1.2. Ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHCs).	9
1.3. Compuestos organometálicos que incorporan ligandos <i>pincer</i> .	11
1.4. Fenómenos de cooperación metal-ligando (MLC) en compuestos que incorporan ligandos <i>pincer</i> .	18
1.5. Estrategias sintéticas para la preparación de compuestos organometálicos que incorporan ligandos NHC.	22
1.6. Aplicación en catálisis de compuestos M-NHC.	26
2. Objetivos.	28
3. Resultados y discusión.	29
3.1. Síntesis de sales de imidazolio precursoras de ligandos tridentados NHC-Py-L (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	29
3.2. Síntesis de compuestos neutros [MBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	33
3.3. Reactividad de los compuestos [MBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt <sub>2</sub> ) con AgPF <sub>6</sub> .	40
3.4. Reactividad de los compuestos [MBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] y [M(cod)(κ <sup>2</sup> -C,N- <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)]PF <sub>6</sub> (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	47
3.4.1. Reactividad de los compuestos [MBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> OMe)] y [M(cod)(κ <sup>2</sup> -C,N- <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> OMe)]PF <sub>6</sub> (M = Rh, Ir) con CO(g).	48
3.4.2. Reactividad de los compuestos [RhBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )] y [RhBr(cod)(κ-C <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> NH <sup>t</sup> Bu)] con CO(g)	55
3.4.3. Reactividad de los compuestos de rodio(I) e iridio(I) con H <sub>2</sub> (g).	59
3.5. Reacciones de activación C-H: síntesis de los compuestos [M <sup>III</sup> I <sub>2</sub> (κ <sup>4</sup> -C,C,N,N-(-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> C-ImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] (M = Rh, Ir; L = NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu) y estudio mecanicista experimental.	65
4. Conclusiones.	75
5. Bibliografía.	78

**Capítulo 2. Evaluación de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) como catalizadores en reacciones de β-alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas.**

1. Introducción.	89
1.1. Reacciones de autotransferencia de hidrógeno con formación de enlaces C-C.	92
1.2. Reacciones de autotransferencia de hidrógeno con formación de enlaces C-N.	99
1.3. Mecanismos operantes en reacciones de β-alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas con alcoholes.	106
2. Objetivos.	111
3. Resultados y discusión.	112
3.1. β-Alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.	112
3.2. N-alquilación de aminas con alcoholes primarios.	121
3.3. Estudios mecanicistas: activación del precursor catalítico.	131
3.4. Estudios mecanicistas de la reacción de β-alquilación de alcoholes.	139
3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes.	143
4. Conclusiones.	146
5. Bibliografía.	148

**Capítulo 3. Actividad catalítica de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de N-metilación de aminas y nitrocompuestos.**

1. Introducción.	155
1.1. N-metilación de aminas por autotransferencia de hidrógeno utilizando metanol como fuente C1.	161
1.2. N-alquilación de nitrocompuestos mediante estrategias de autotransferencia de hidrógeno.	166
1.3. N-metilación de nitrocompuestos mediante estrategias de autotransferencia de hidrógeno.	168
1.4. Mecanismos operantes en la obtención de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos y metanol por autotransferencia de hidrógeno.	170
2. Objetivos.	174
3. Resultados y discusión.	175
3.1. N-metilación de aminas con metanol.	175
3.2. N-metilación de nitrocompuestos con metanol.	182
3.3. Estudios mecanicistas: activación del precursor de catalizador.	189
3.4. Estudios mecanicistas de la reacción de N-metilación de aminas con metanol.	194

3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de N-metilación de nitrocompuestos con metanol.	202
4. Conclusiones.	211
5. Bibliografía.	213

**Capítulo 4. Hidrosililación de alquinos terminales catalizada por compuestos Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

1. Introducción.	219
1.1. Hidrosililación de alquinos terminales.	219
1.2. Catalizadores basados en metales nobles.	220
1.3. Catalizadores basados en metales no-nobles.	222
1.4. Mecanismos operantes en la hidrosililación de alquinos terminales.	223
2. Objetivos.	228
3. Resultados y discusión.	228
3.1. Hidrosililación de alquinos terminales con HSiMe <sub>2</sub> Ph.	228
3.2. Hidrosililación de 1-hexino con diferentes silanos.	237
3.3. Hidrosililación de alquinos terminales con HSiMePh <sub>2</sub> .	238
3.4. Hidrosililación de alquinos internos con HSiMe <sub>2</sub> Ph.	239
3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de hidrosililación de alquinos terminales.	240
4. Conclusiones.	245
5. Bibliografía.	246

**Capítulo 5. Síntesis y aplicación en catálisis de compuestos M/NHC-Py-L (M = Cu, Ag y Mn; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

1. Introducción.	251
1.1. Compuestos de manganeso(I) que incorporan ligandos NHC.	252
1.2. Compuestos de cobre(I) que incorporan ligandos NHC.	254
1.3. Aplicación de compuestos Mn(I)-NHC en catálisis homogénea.	259
1.4. Aplicación de compuestos Cu(I)-NHC en catálisis homogénea.	260
1.5. Reacciones de cicloadición [3+2] de azidas a alquinos catalizadas por compuestos Cu(I)-NHC.	261
2. Objetivos.	267
3. Resultados y discusión.	267
3.1. Síntesis de compuestos de plata	

[AgBr( $\kappa$ -C- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] <sub>n</sub> (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	267
3.2. Síntesis de compuestos catiónicos de manganeso	
[Mn(CO) <sub>3</sub> ( $\kappa^3$ -C,N,L- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)]Br (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	270
3.3. Síntesis de compuestos de cobre	
[Cu <sub>2</sub> ( $\mu$ -Br) <sub>2</sub> ( <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] <sub>n</sub> (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	273
3.4. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos	
[Mn(CO) <sub>3</sub> ( $\kappa^3$ -C,N,L- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)]Br (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu)	279
3.5. Reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por los compuestos [Cu <sub>2</sub> ( $\mu$ -Br) <sub>2</sub> ( <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] <sub>2</sub> (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	281
3.6. Mecanismo operante en la reacción de cicloadición [3+2] de alquinos terminales y azidas catalizada por [Cu <sub>2</sub> ( $\mu$ -Br) <sub>2</sub> ( <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )] <sub>2</sub>	288
4. Conclusiones.	290
5. Bibliografía.	292
<b>Conclusiones.</b>	299
<b>Conclusions.</b>	307
<b>Parte experimental.</b>	313
1. Instrumentación.	313
2. Síntesis.	314
2.1. Metodología de trabajo.	314
2.2. Síntesis de sales de imidazolio precursoras de ligandos tridentados.	315
2.3. Síntesis de compuestos neutros [MBr(cod)( $\kappa$ -C- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu) (M = Rh, Ir).	317
2.4. Síntesis de compuestos catiónicos [M(cod)( $\kappa^2$ -C,N- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> OMe)]PF <sub>6</sub> y [M(cod)( $\kappa^3$ -C,N,N- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )]PF <sub>6</sub> (M = Rh, Ir).	321
2.5. Reactividad de los compuestos [MBr(cod)( $\kappa$ -C- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)], [M(cod)( $\kappa^2$ -C,N- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)]PF <sub>6</sub> y [M(cod)( $\kappa^3$ -C,N,N- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub> )]PF <sub>6</sub> (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	324
2.6. Reacciones de activación C-H: síntesis de los compuestos [M <sup>III</sup> I <sub>2</sub> ( $\kappa^4$ -C,C,N,N-(-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> C-ImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] (M = Rh, Ir; L = NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	331
2.7. Síntesis de precursores de plata [AgBr( $\kappa$ -C- <sup>t</sup> BulmCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)] <sub>n</sub> (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	333

2.8. Síntesis de compuestos catiónicos de manganeso	
[Mn(CO) <sub>3</sub> (κ <sup>3</sup> -C,N,L- <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L)]Br (L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	334
2.9. Síntesis de compuestos de cobre [Cu <sub>2</sub> (μ-Br) <sub>2</sub> { <sup>t</sup> BuImCH <sub>2</sub> PyCH <sub>2</sub> L}] <sub>n</sub>	
(L = OMe, NEt <sub>2</sub> , NH <sup>t</sup> Bu).	336
3. Estudios de reactividad.	338
4. Reacciones catalíticas.	341
4.1. Procesos de autotransferencia de hidrógeno.	342
4.2. Hidrosililación de alquinos terminales.	344
4.3. Cicloadición [3+2] de azidas a alquinos.	344
5. Bibliografía.	345
<b>Anexos.</b>	347
1. Tiempos de retención en GC	347
2. Tiempos de retención en GC-MS	355
3. Caracterización de los productos orgánicos obtenidos	357
4. Análisis por difracción de rayos X	372





## **Introducción general**



El concepto de desarrollo sostenible fue mencionado por primera vez en 1987 en el Informe Brundtland.<sup>1</sup> Dicho documento, elaborado por la *Comisión Mundial sobre Medio Ambiente y Desarrollo* de las Naciones Unidas, alertaba de las consecuencias medioambientales negativas derivadas del desarrollo económico, el crecimiento de la población mundial y la globalización. Este nuevo concepto de desarrollo sostenible se define como *“el desarrollo que satisface las necesidades de las generaciones presentes, sin comprometer las posibilidades de las generaciones del futuro para atender sus propias necesidades”*. Dentro de esta idea se enmarca también la Química Sostenible, ya que su objetivo primordial es el desarrollo de procesos industriales basados en reacciones limpias y seguras tanto para las personas como para el planeta.<sup>2</sup> En el año 1998, Anastas y Warner enunciaron los que hoy en día se conocen como los *“12 principios de la química sostenible”* que definen perfectamente esta nueva filosofía que aboga por implementar reacciones y procesos más respetuosos con el medio ambiente.<sup>3</sup>

En septiembre de 2015, la Asamblea General de la ONU adoptó la *“Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible”*,<sup>4</sup> un plan de acción a favor de las personas, el planeta y la prosperidad. Los 17 objetivos principales, desglosados en 169 metas, abarcan las esferas económica, social y ambiental, y de entre todos ellos, el objetivo número nueve, *“desarrollar infraestructuras resilientes, promover la industrialización inclusiva y sostenible, y fomentar la innovación”*, el número doce *“garantizar modalidades de consumo y producción sostenibles”*, y el número trece, *“adoptar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus efectos”*, son en los que la química sostenible ha de jugar un papel clave en los próximos años.

La catálisis es uno de los pilares más importantes de la Química Sostenible. Los catalizadores permiten emplear menos energía, materias primas, tiempo y, en definitiva, recursos, en el desarrollo de reacciones químicas, lo que se traduce en procesos más respetuosos con el medio ambiente.<sup>5</sup> Concretamente, la catálisis homogénea desempeña un papel crucial en la obtención de una gran variedad de productos de interés como agroquímicos, fármacos, aditivos o colorantes y en general, innumerables productos de uso cotidiano.<sup>6</sup> Por otra parte, el desarrollo de catalizadores homogéneos y el conocimiento asociado a los mecanismos de reacción operantes en muchos procesos catalíticos, ha permitido mejorar la selectividad y actividad en la producción de productos químicos de alto valor añadido, minimizando así el impacto ambiental.

Una estrategia para influir de forma efectiva en el diseño de nuevos catalizadores es el uso de ligandos con estructuras fácilmente modulables que confieran al centro metálico las

propiedades estéricas y electrónicas necesarias. En las últimas décadas, los ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHCs) han emergido como una herramienta en el diseño de las nuevas generaciones de catalizadores, ya que su síntesis y modificación es sencilla, y además, aportan un enlace M-C muy robusto que confiere estabilidad extra al catalizador.<sup>7</sup> Simultáneamente, los ligandos *pincer* han experimentado un gran desarrollo consolidándose como una plataforma privilegiada capaz de aumentar en gran medida la estabilidad térmica del catalizador y de fijar tres posiciones de coordinación del centro metálico en disposición *mer*.<sup>8</sup> La combinación de ambos tipos de estructuras consigue aunar las ventajas de cada una de ellas por separado, produciéndose un efecto sinérgico que mejora las propiedades del catalizador de forma notable. Adicionalmente, este tipo de arquitecturas no se comportan como meros ligandos espectadores, sino que, son capaces de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando (MLC) dotando al sistema catalítico de un comportamiento bifuncional que permite la activación de enlaces C-X (X = H, O, N, etc.) y el desarrollo de nuevos tipos de reactividad inexplorados hasta la fecha.<sup>9</sup> Este comportamiento ha permitido la activación de moléculas como aminas, alcoholes, ésteres o nitrilos entre otros, que han sido funcionalizadas posteriormente accediendo a productos de alto valor añadido de una forma más sencilla y sostenible.

Por supuesto, no hay que olvidar que el centro metálico es una pieza clave en la estructura del catalizador. Tradicionalmente se han utilizado catalizadores basados en metales de transición con los que se han alcanzado buenos valores de selectividad y actividad en numerosos procesos catalíticos de interés. Sin embargo, su baja abundancia en la corteza terrestre y su elevado precio están condicionando su futura aplicabilidad ya que se requieren catalizadores extremadamente activos que permitan utilizar cargas de catalizador muy reducidas. De hecho, la nueva tendencia, que muy probablemente marcará el desarrollo de la catálisis en las próximas décadas, opta por desarrollar catalizadores basados en metales no-nobles, es decir, metales abundantes en la corteza terrestre y de bajo coste como hierro, manganeso, cobalto, cobre, etc.<sup>10</sup> El número de catalizadores basados en metales no-nobles ha crecido de forma considerable en los últimos años gracias a los esfuerzos de importantes grupos de investigación de todo el mundo. No obstante, en comparación con sus análogos basados en metales de los grupos 8-10, se siguen necesitando cargas de catalizador más elevadas, tiempos de reacción mucho más largos y condiciones más agresivas. Previsiblemente, esta situación se irá modificando hasta conseguir sistemas catalíticos que sustituyan a sus predecesores en procesos industriales claves para la sociedad.

Esta Tesis Doctoral, centrada en la síntesis y evaluación de nuevos catalizadores que incorporan ligandos *pincer* basados en un esqueleto de tipo lutidina funcionalizado con un grupo NHC y un fragmento dador potencialmente hemilábil, se enmarca dentro de este esquema general delineado. Se han utilizado predominantemente centros metálicos de rodio e iridio, pero alternativamente se han iniciado estudios con metales abundantes y baratos como cobre y manganeso. Estos nuevos precursores se han utilizado en transformaciones catalíticas de interés que permiten el acceso a productos de elevado valor añadido como son las reacciones de  $\beta$ -alquilación y N-alquilación de alcoholes, N-metilación de aminas y nitrocompuestos, hidrosililación de alquinos terminales y cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. En base al tipo de reacción objeto de estudio, la Memoria se ha estructurado en los siguientes capítulos:

- **Capítulo 1: Síntesis y reactividad de compuestos de rodio e iridio basados en ligandos NHC-Py-L.**

En este capítulo se describe la síntesis y caracterización de compuestos de rodio e iridio que incorporan los ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu). Adicionalmente, se describen estudios de reactividad que han permitido descubrir las posibilidades de coordinación de este tipo de ligandos.

- **Capítulo 2: Evaluación de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) como catalizadores en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas.**

Este capítulo estudia la actividad catalítica de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas. Adicionalmente, se describen estudios experimentales que han permitido determinar la naturaleza de la especie activa y realizar una propuesta mecanicista para cada una de las reacciones.

- **Capítulo 3: Actividad catalítica de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de N-metilación de aminas y nitrocompuestos.**

En el capítulo se exponen los resultados del estudio de la actividad catalítica de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de N-metilación de aminas y nitrocompuestos utilizando metanol como fuente C<sub>1</sub> y disolvente mediante una estrategia de autotransferencia de hidrógeno. Asimismo, se describen los estudios experimentales realizados que han permitido realizar una propuesta del mecanismo de ambas reacciones.

- **Capítulo 4: Hidrosililación de alquinos terminales catalizada por compuestos Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

El presente capítulo se centra en la aplicación de los compuestos Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en la hidrosililación de alquinos terminales. Además, mediante experimentos de pre-activación ha sido posible determinar el mecanismo operante en la reacción.

- **Capítulo 5: Síntesis y aplicación en catálisis de compuestos M/NHC-Py-L (M = Cu, Ag y Mn; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

En el capítulo se describe la síntesis y caracterización de compuestos de cobre, plata y manganeso que incorporan ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu). También se describen los resultados del estudio de la actividad catalítica de los compuestos Cu/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas a alquinos y un estudio preliminar de la actividad de los compuestos Mn/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en la hidrosililación de CO<sub>2</sub>.

## Bibliografía

- 1 *Informe de la Comisión Mundial sobre Medio Ambiente y el Desarrollo* (Comisión Brundtland): Nuestro Futuro Común ONU (11/12/1987), 2, 43.
- 2 Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- 3 Anastas, P. T.; Warner, J. en *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Oxford, 1998, 160.
- 4 Resolución A/RES/70/1 aprobada por la Asamblea General el 25 de septiembre de 2015.
- 5 a) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 3–13. b) *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2018**, 10, 6–10. c) Centi, G.; Perathoner, S. *Catalysis Today* **2003**, 77, 287–297.
- 6 a) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. b) Beller, M.; Bolm C. *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.
- 7 a) F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2007**. b) Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Nature* **2014**, 510, 485–496. b) S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes. Effective Tools for Organometallic Synthesis*, Wiley, Hoboken, **2014**.
- 8 a) van Koten, G.; Robert A. G.; *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry and Applications*; Ed. Springer. b) Younus, H. A.; Ahmad, N.; Su, W.; Verpoort, F. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 276, 112–152. c) Peris, E.; Crabtree, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2239–2246. d) Werkmeister, S.; Neumann, J.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. A Eur. J.* **2015**, 21, 12226–12250. d) Morales-Morales, D.; Jensen, C. M. *The Chemistry of Pincer Compounds*; Elsevier: Amsterdam, **2007**.
- 9 a) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1759–1792. b) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 588–602. c) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 12024–12087. d) Younus, H. A.; Ahmad, N.; Su, W.; Verpoort, F. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 276, 112–152. e) Younus, H. A.; Su, W.; Ahmad, N.; Chen, S.; Verpoort, F. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 283–330. f) Khusnutdinova, J. R.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12236–12273.
- 10 a) Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 1–11. b) Rösler, S.; Ertl, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15046–15050. c) Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J. B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 1–8. d) Yan, T.; Feringa, B. L.; Barta, K. *ACS Catal.* **2016**, 6, 381–388. e) Yang, J.; Liu, X.; Meng, D. L.; Chen, H. Y.; Zong, Z. H.; Feng, T. T.; Sun, K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 328–334. f) Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, X.; Zhang, H.; Yu, B.; Zhao, Y.; Liu, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4278–4283. g) Polidano, K.; Allen, B. D. W.; Williams, J. M. J.; Morrill, L. C. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6440–6445.





## **Capítulo 1.**

**Síntesis y reactividad de compuestos de rodio e iridio basados en ligandos NHC-Py-L.**

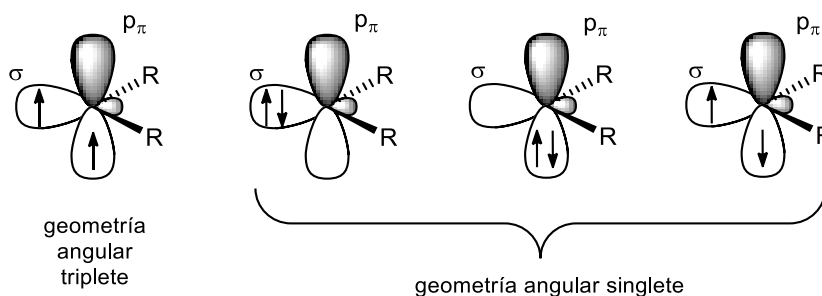


## 1. Introducción.

### 1.1. Ligandos carbeno.

Los compuestos carbeno son especies neutras que contienen en su estructura un átomo de carbono divalente con únicamente seis electrones en su capa de valencia. Pueden presentar geometría lineal en la que el átomo de carbono carbénico adopta una hibridación  $sp$  con dos orbitales  $p$  perpendiculares degenerados en energía, o geometría angular, en la que el átomo de carbono carbénico presenta una hibridación  $sp^2$  que hace que estos dos orbitales, ahora  $\sigma$  y  $p_\pi$ , dejen de estar degenerados.<sup>1</sup> En este último caso, el orbital  $\sigma$  adquiere un mayor carácter  $s$  y se estabiliza, mientras que la energía del orbital  $p_\pi$  no se modifica. Mientras que la geometría angular se estabiliza por grupos fuertemente electronegativos y dadores de densidad electrónica ( $-NR_2$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ),<sup>2</sup> la combinación de un sustituyente dador y otro aceptor ( $-PR_2$ ,  $-SiR_3$ ) estabiliza la geometría casi lineal.<sup>3</sup>

Los dos electrones no enlazantes de la capa de valencia del carbono carbénico pueden situarse en dos orbitales distintos con los espines paralelos o antiparalelos, o en un único orbital con los espines antiparalelos. Si los electrones se sitúan semiocupando dos orbitales con los espines paralelos, el carbeno está representado por un estado triplete. Si por el contrario, los espines son antiparalelos o los electrones se sitúan ocupando un mismo orbital con sus espines apareados, el carbeno se representa por un estado singlete (Figura 1).

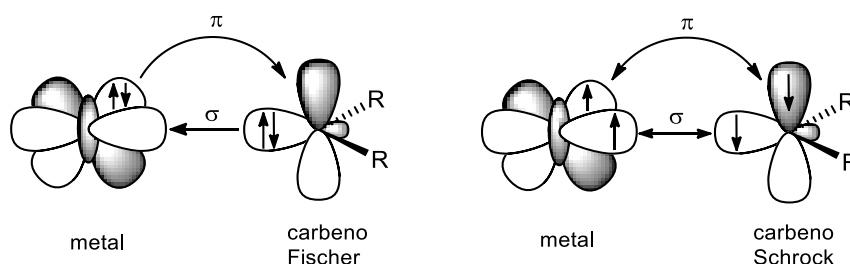


**Figura 1.** Geometrías y configuraciones electrónicas en carbenos angulares.

La configuración electrónica del carbeno en su estado fundamental determina su reactividad.<sup>4</sup> Un carbeno en estado triplete tiene dos orbitales semiocupados y se comporta como un diradical. Sin embargo, un carbeno en estado singlete con los electrones en el mismo orbital dispone de un orbital completo y otro vacío, lo que le confiere un carácter ambifílico.<sup>1,5</sup> La estabilización de los carbenos libres se logra principalmente mediante la introducción de grupos funcionales adyacentes al carbono carbénico.<sup>6</sup> En el caso de carbenos angulares de tipo

singlete, la presencia de grupos electronegativos (-NR<sub>2</sub>, -OR, etc.) confiere una estabilidad adicional debido a la cesión de parte de la densidad electrónica  $\pi$  al átomo carbénico. Adicionalmente, la presencia de grupos funcionales muy voluminosos resulta en una mayor estabilidad del carbeno debido a la protección que estos aportan al centro carbénico altamente reactivo. Otra forma de estabilización consiste en la formación de compuestos con metales de transición.<sup>7</sup> El tándem que estas dos especies forman es ideal ya que el centro metálico posee tanto orbitales ocupados como vacantes con la simetría adecuada para interactuar con los orbitales del carbeno.

La clasificación de los carbenos como ligandos se realiza en función del tipo de estabilización (Fischer y Schrock). Los carbenos de Fischer están estabilizados por un heteroátomo próximo al carbono carbénico confiriendo a éste un carácter electrófilo.<sup>8</sup> El enlace carbeno-metal tiene una doble componente electrónica, por un lado, el carbeno en estado singlete cede densidad electrónica desde su orbital  $\sigma$  lleno a un orbital vacío del centro metálico, y por otro lado, el centro metálico retrozona densidad electrónica desde un orbital  $d$  lleno al orbital  $p$  vacío del carbono carbénico. Al mismo tiempo, el heteroátomo próximo al carbono carbénico cede parte de su densidad electrónica desde su orbital  $p$  lleno hasta el orbital  $p$  vacío del carbeno lo que se traduce en una menor retrodonación del centro metálico al carbeno (Figura 2). El segundo gran grupo lo constituyen los carbenos de Schrock.<sup>9</sup> En este tipo de carbenos en estado fundamental triplete, la naturaleza del átomo de carbono carbénico es nucleófila, y el enlace metal-carbeno, de carácter covalente, surge como consecuencia del emparejamiento de los electrones en los orbitales semiocupados tanto del metal como del carbeno (Figura 2).



**Figura 2.** Naturaleza del enlace metal-carbeno en carbenos tipo Fischer y Schrock.

La diferente naturaleza electrónica del átomo de carbono carbénico en estos compuestos se explica mediante los orbitales frontera. En el caso de los carbenos tipo Fischer el orbital desocupado de más baja energía (LUMO) se localiza en el carbono carbénico lo que explica el carácter electrófilo de este tipo de especies. Sin embargo, en los carbenos de tipo

Schrock, es el orbital ocupado de más alta energía (HOMO) el que se localiza en el carbono carbénico confiriéndole naturaleza nucleófila (Figura 3).

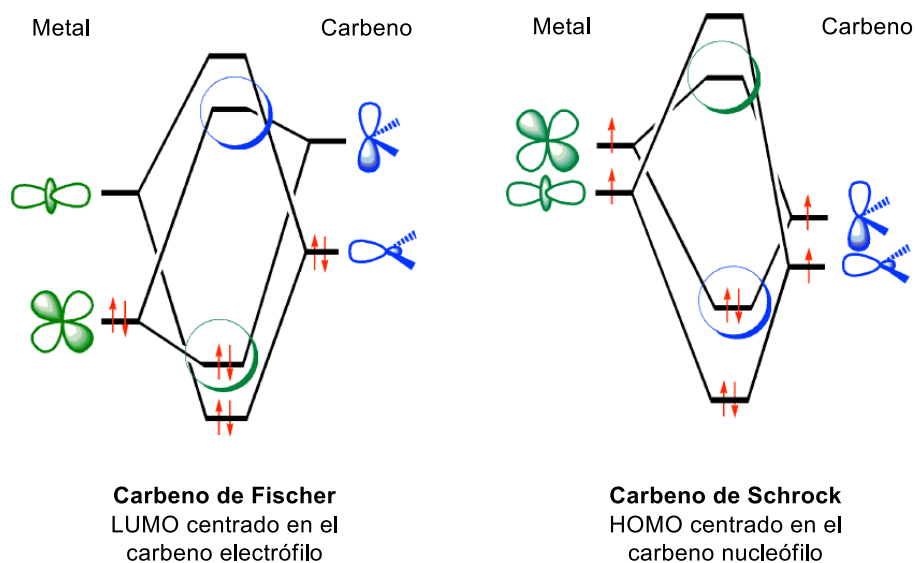


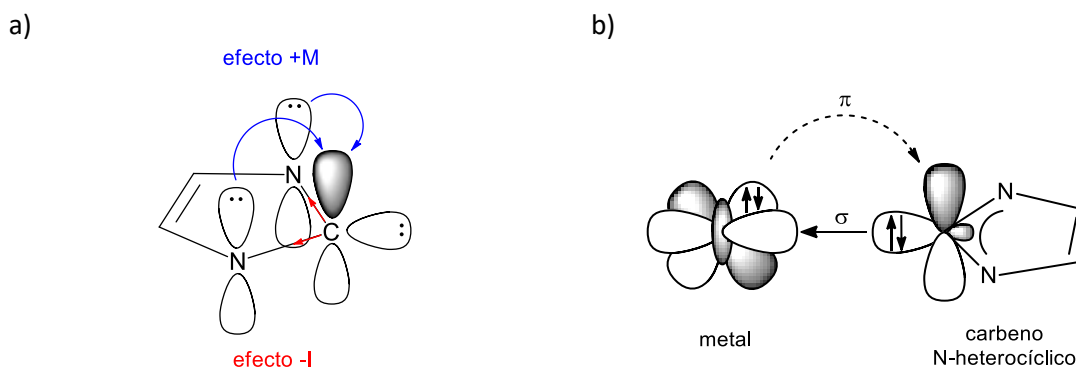
Figura 3. Diagrama de orbitales moleculares en carbenos de Fischer y Schrock.

## 1.2. Ligandos carbeno N-heterocíclicos (NHCs).

Los carbenos N-heterocíclicos (NHCs) o carbenos de Arduengo constituyen un tipo particular de carbenos. Se trata de especies heterocíclicas que contienen un átomo de carbono carbénico y al menos un átomo de nitrógeno formando parte de la estructura cíclica que confiere una estabilización electrónica adicional.<sup>10</sup> Los NHCs se caracterizan por ser ligandos muy dadores de densidad electrónica  $\sigma$ . Los heteroátomos adyacentes al carbono carbénico ejercen un doble efecto electrónico que estabiliza este tipo de estructuras disminuyendo la energía del orbital  $\sigma$  ocupado (efecto inductivo -I), y donando densidad electrónica al orbital  $p$  vacío del carbono carbénico (efecto mesómero +M) (Figura 4, a).<sup>10</sup> Esta doble interacción electrónica se traduce en una mayor densidad electrónica localizada en los orbitales  $p$  del carbono carbénico disminuyendo el carácter electrófilo del mismo, lo que produce un menor efecto de retrodonación desde el centro metálico que únicamente se considera relevante en el caso de compuestos con metales del grupo 11 o en sistemas muy ricos en densidad electrónica (Figura 4, b).<sup>11</sup>

La contribución más importante al enlace metal-carbeno es la donación  $\sigma$  desde el carbeno al metal, quedando la retrodonación  $\pi$  en un segundo plano. El enlace metal-carbeno en este tipo de compuestos se considera de carácter simple, lo que está de acuerdo con las

bajas barreras de energía observadas para la rotación de dicho enlace poniendo en evidencia la diferencia entre este tipo de carbenos y los clásicos carbenos de Fischer o Schrock.<sup>12</sup> A pesar de la naturaleza simple del enlace, los compuestos organometálicos resultantes son muy robustos y las energías de disociación del enlace M-NHC son comparables a las de los compuestos metal-carbeno.<sup>13</sup>



**Figura 4.** a) Efectos electrónicos en NHCs imidazólicos. b) Naturaleza del enlace metal-carbeno en NHCs.

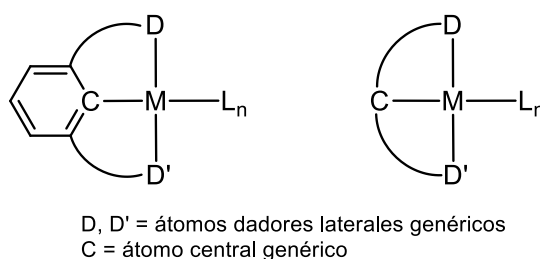
Los parámetros más interesantes de los NHCs como ligandos son sus características electrónicas y estéricas ya que influyen notablemente en las propiedades del centro metálico. La capacidad  $\sigma$ -electrodadora y  $\pi$ -electroaceptora se estima mediante el parámetro de Tolman de una forma análoga a la utilizada previamente en ligandos fosfina.<sup>14</sup> Estudios comparativos concluyen que los ligandos NHCs son mejores dadores  $\sigma$  que las fosfinas y que las diferencias entre ligandos NHC son menores que las observadas entre ligandos fosfina.<sup>15</sup> En el estudio de la geometría de los ligandos NHCs se utiliza el parámetro  $\%V_{bur}$  que se define como el porcentaje de volumen de una esfera centrada en el metal con un radio de 3 Å ocupado por el ligando NHC.<sup>16</sup> Este parámetro cuantifica la demanda estérica de los ligandos NHC de forma análoga a como lo hace el ángulo cónico para las fosfinas.<sup>17</sup> En general, los ligandos NHCs voluminosos ejercen una mayor demanda estérica que los ligandos fosfina más voluminosos y por lo tanto, el centro metálico se encuentra muy apantallado.

La modificación de los N-sustituyentes o del esqueleto carbonado en los ligandos NHCs permite una modulación efectiva tanto de la demanda estérica de los ligandos, como de su capacidad  $\sigma$ -dadora/ $\pi$ -aceptora, y por lo tanto, de la naturaleza del enlace metal-carbeno.<sup>18</sup> De hecho, recientemente se han descrito ligandos carbeno N-heterocíclicos particularmente electrófilos basados en un esqueleto 2,4-(dimetilamino)dicetoiminoato.<sup>19</sup> En definitiva, mediante la modificación de los sustituyentes del NHC se puede controlar la reactividad del

centro metálico de una forma relativamente sencilla lo que permite el diseño de catalizadores con las propiedades deseadas.<sup>20</sup>

### 1.3. Compuestos organometálicos que incorporan ligandos *pincer*.

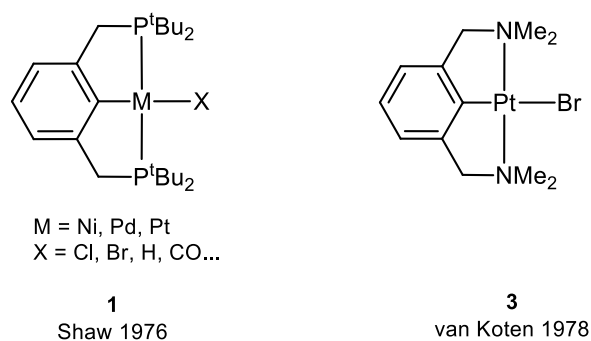
El término *pincer* fue acuñado por van Koten en los años 80<sup>21</sup> y comprende al conjunto de ligandos que se coordinan al centro metálico de forma tridentada ocupando tres posiciones de coordinación adyacentes y coplanares (configuración *mer*) (Figura 5). Desde su aparición, y debido a las características especiales que confieren al centro metálico al que se coordinan, han sido objeto de múltiples estudios, y por ello, tanto el número de compuestos organometálicos *pincer*, como sus aplicaciones, han experimentado un crecimiento espectacular en los últimos años siendo una de las plataformas con más proyección de la química actual.<sup>22</sup>



**Figura 5.** Estructura general de compuestos organometálicos con ligandos *pincer*.

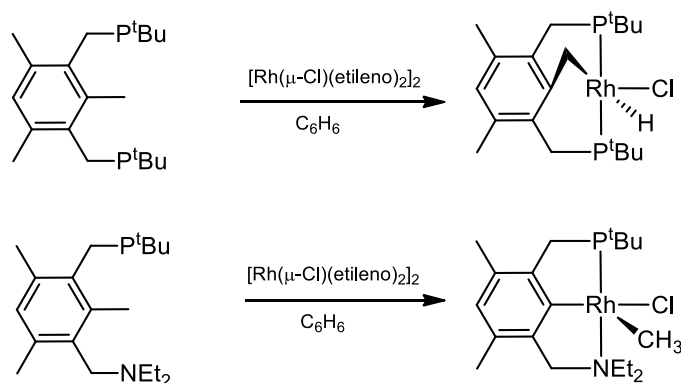
Gracias al anclaje tan robusto al centro metálico, los ligandos *pincer* confieren a los compuestos una elevada estabilidad térmica y, por lo tanto, pueden actuar como catalizadores en condiciones más energéticas sin descomponerse. De hecho, catalizadores que incorporan este tipo de ligandos han permitido desarrollar nuevos procesos catalíticos previamente inviables.<sup>23</sup> Los primeros ligandos *pincer* descritos estaban basados en estructuras P-C-P\* (Figura 6, 1) y S-C-S,<sup>24</sup> aunque posteriormente se utilizaron estructuras N-C-N (Figura 6, 2).<sup>25</sup> A modo de resumen, se podría decir que durante los primeros veinte años del desarrollo de la química de los ligandos *pincer* las estructuras más utilizadas fueron del tipo L-C-L (L: -PR<sub>2</sub>, -SR, -NR<sub>2</sub>), es decir, ligandos aniónicos basados en un ligando arilo central y ambos brazos laterales iguales de naturaleza CH<sub>2</sub>L, siendo L un buen grupo dador de densidad electrónica.

\*P-C-P designa a los átomos de coordinación del ligando *pincer*. En este caso, el átomo de coordinación de los grupos laterales es P y C el átomo del grupo central.



**Figura 6.** Primeros compuestos *pincer* con ligandos P-C-P y N-C-N.

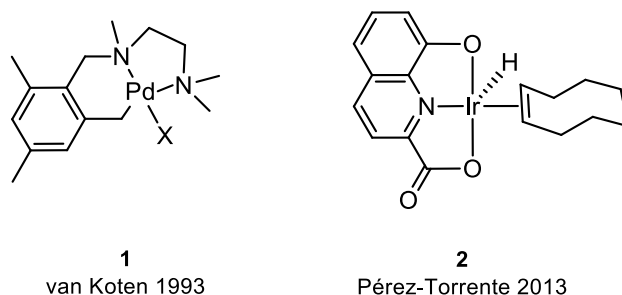
Posteriormente, se sintetizaron ligandos con estructuras O-C-O y Se-C-Se, aunque los primeros compuestos organometálicos con estos ligandos no se describieron hasta el año 2000 debido a la menor capacidad coordinante de los átomos de oxígeno y selenio.<sup>26</sup> Paralelamente al desarrollo de los ligandos *pincer* simétricos, Milstein y col. sintetizaron los primeros ligandos *pincer* no simétricos, es decir, con un grupo dador distinto en cada uno de los brazos.<sup>27</sup> Mediante esta estrategia se consigue modular de forma más efectiva la influencia que el ligando ejerce sobre el centro metálico, y por lo tanto, la actividad de los catalizadores. El primer ligando *pincer* con grupos de coordinación distintos en los brazos está basado en una estructura P-C-N y combina un grupo fosfina con un grupo amino. Esta unidad estructural exhibe una reactividad diferenciada frente a compuestos dinucleares de rodio(I) a la del ligando relacionado con estructura P-C-P (Figura 7).<sup>27</sup> Además, la posible labilidad del brazo que incorpora el grupo amino puede dar lugar a la generación de vacantes coordinativas en el centro metálico.



**Figura 7.** Diferente reactividad de precursores de ligandos *pincer* P-C-P y P-C-N con el compuesto  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{etileno})_2]_2$ .

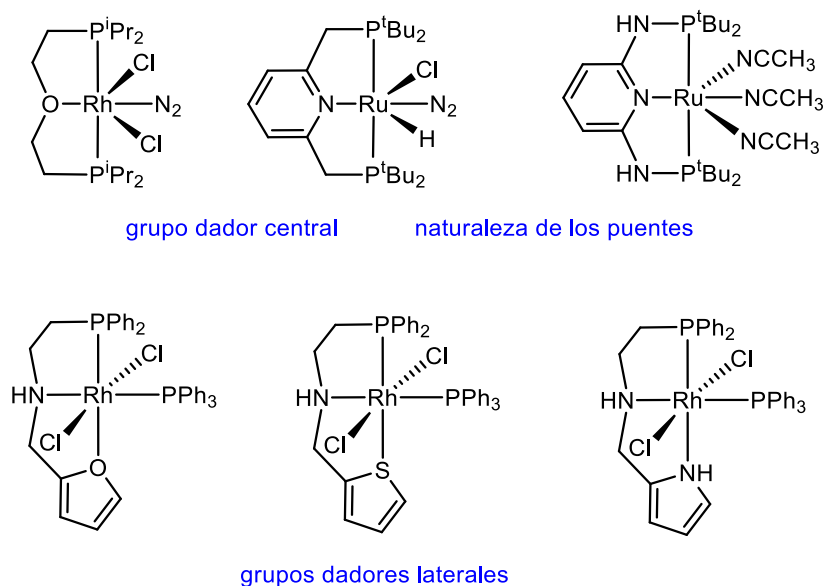


Adicionalmente, la estructura *pincer* permite la incorporación de metalaciclos fusionados de diferente tamaño que comparten el enlace central, lo que amplía considerablemente las posibilidades de diseño de nuevos ligandos con propiedades diferenciadas (Figura 8).<sup>28</sup>



**Figura 8.** Ejemplos de compuestos con ligandos de tipo *pincer* con metalaciclos de diferente tamaño en su estructura.

Actualmente, la tipología de los ligandos *pincer* y la de sus compuestos organometálicos es muy extensa y abarca numerosas estructuras que incluyen grupos dadores centrales de diferente naturaleza (C = C, O, N, etc.), que pueden formar parte de una cadena lineal o de un ciclo de tamaño variable (Figura 9).<sup>29,30</sup> Asimismo, existen estructuras con una gran variedad de grupos dadores distintos en los brazos del ligando *pincer* tanto en ligandos simétricos como no simétricos (D, D' = C, O, N, P, S, etc.).<sup>31</sup>

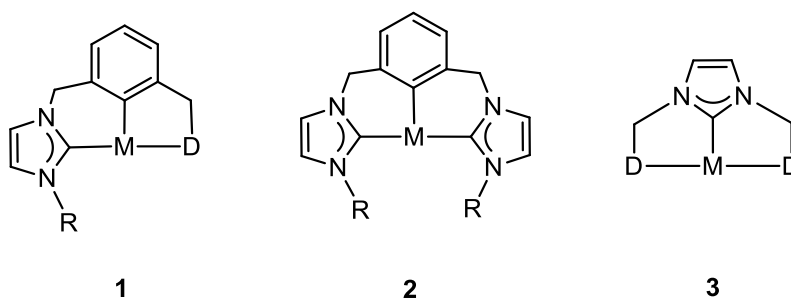


**Figura 9.** Estrategias de modificación estructural utilizadas en el diseño de ligandos *pincer*.

Otra modificación estructural de interés consiste en la incorporación de diferentes funcionalidades como puentes entre el grupo dador central y los grupos dadores de los brazos. Aunque los derivados de 2,6-lutidina con puentes  $>CH_2$  son los más comunes, también se conocen ligandos con puentes NH u O.<sup>32</sup> Por último, la incorporación de un grupo funcional quiral permite acceder a compuestos organometálicos eficientes en reacciones catalíticas asimétricas.

Aunque el desarrollo de los ligandos NHC y de los compuestos organometálicos que incorporan ligandos *pincer* se produjo durante los años 70<sup>33</sup> y 80,<sup>34</sup> los primeros compuestos organometálicos con ligandos *pincer* que incorporan grupos NHC en su estructura se describieron bastantes años más tarde.<sup>35</sup> Este tipo de ligandos confiere a los compuestos una estabilidad adicional que se deriva de la fortaleza del enlace M-NHC y de la estabilidad inherente que proporciona la estructura *pincer*. De hecho, muchos de estos compuestos son muy estables térmicamente y resistentes a la oxidación e hidrólisis, de forma que pueden tolerar condiciones de reacción agresivas.<sup>36</sup> Además, se pueden funcionalizar de forma sencilla consiguiendo una modulación más precisa de las propiedades del centro metálico.<sup>1,20a,37</sup>

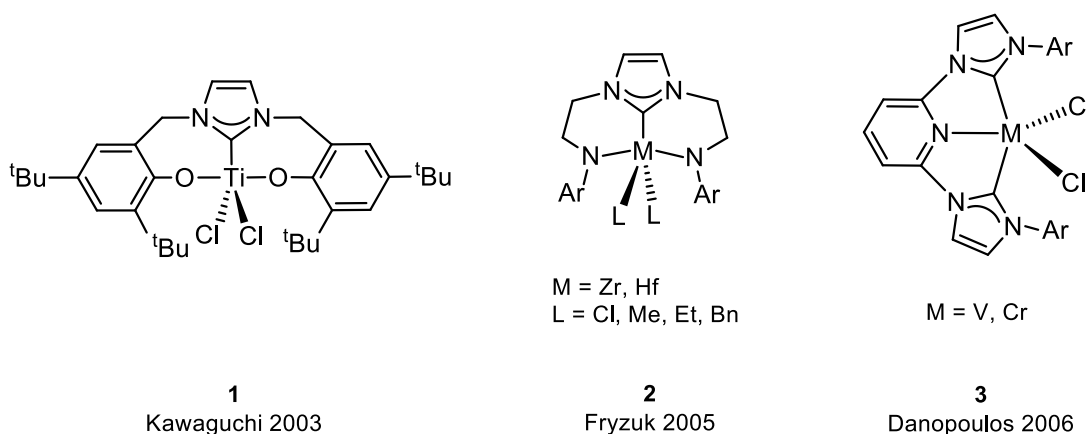
Los grupos NHC pueden adoptar diferentes posiciones dentro del propio ligando *pincer*, actuando como ligandos dadores en uno o ambos brazos (Figura 10, 1 y 2) e incluso pueden ejercer como grupo central del ligando *pincer* (Figura 10, 3). Todas estas modificaciones han sido ampliamente explotadas durante las últimas décadas,<sup>35a,38</sup> ya que los ligandos NHCs son sustitutos ideales de los ligandos fosfina debido a su fuerte carácter  $\sigma$  dador que permite incrementar la densidad electrónica del centro metálico. Asimismo, el efecto *trans* más acusado de este tipo de fragmentos también ha sido utilizado en el diseño de catalizadores. Si se incluyen dos fragmentos NHC en ambos brazos del ligando *pincer* dicho efecto queda prácticamente anulado, pero si por el contrario, se incluye únicamente un único grupo NHC en uno de los brazos, o como grupo central del ligando, la mayor labilidad que presentará el ligando situado en posición *trans* a este grupo puede tener un papel clave en catálisis debido a la facilidad de generar una vacante coordinativa. Se conocen especies organometálicas de metales de transición con estructuras *pincer*-NHC que incluyen tanto metales de los primeros grupos como del final de las series de transición, las cuales se van a describir a continuación.



**Figura 10.** Estructura típica de compuestos que incorporan ligandos *pincer-NHC* y *pincer-bis-NHC*.

### 1.3.1. Compuestos organometálicos de metales de los primeros grupos de transición con ligandos *pincer-NHC*.

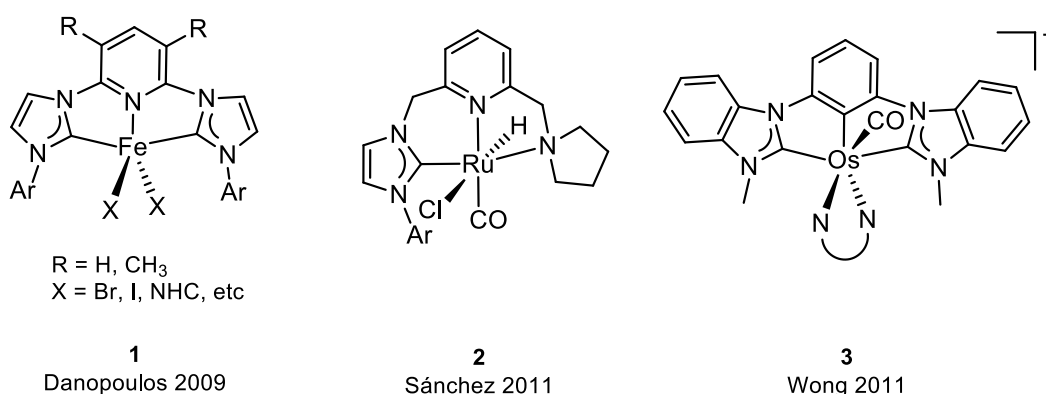
El primer compuesto organometálico de metales de los primeros grupos de transición que incorpora un ligando *pincer-NHC* fue sintetizado por Kawaguchi y col. en el año 2003 (Figura 11, 1).<sup>39</sup> El compuesto de Ti(IV) posee un fragmento central imidazol-2-ilideno funcionalizado con dos grupos fenolato. Fryzuk y col. sintetizaron sendos compuestos de Hf(IV) y Zr(IV) con un ligando *pincer* con un fragmento imidazol-2-ilideno en la posición central funcionalizado con grupos amido (Figura 11, 2).<sup>40</sup> Por otro lado, Danopoulos y col.<sup>41</sup> diseñaron una estructura basada en un anillo de piridina central que incorpora dos grupos NHC en los brazos que permitió la preparación de nuevos compuestos organometálicos de rutenio. La versatilidad de la metodología sintética utilizada fue aplicada posteriormente en la preparación de compuestos de V, Cr, Nb y Mn (Figura 11, 3).<sup>42</sup>



**Figura 11.** Ejemplos de compuestos *pincer-NHC* de metales de los primeros grupos de transición.

### 1.3.2. Compuestos organometálicos de metales de los grupos 8, 9 y 10 con ligandos *pincer*-NHC.

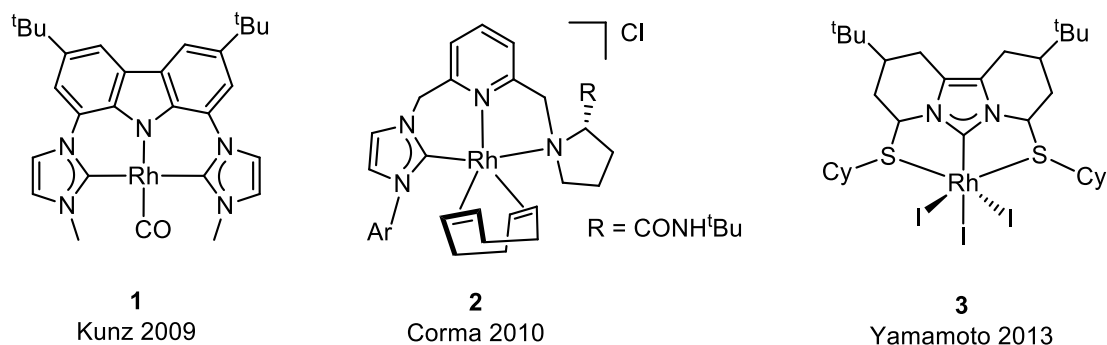
Sin lugar a dudas, los esfuerzos sintéticos con este tipo de ligandos se han centrado en los metales de transición pertenecientes a los grupos 8, 9 y 10 y en la actualidad se dispone de una gran librería de compuestos. En el grupo 8, la química de hierro, y especialmente la de rutenio ha sido muy prolífica.<sup>22f,43</sup> Danopoulos y col. utilizaron ligandos basados en una estructura NHC-Py-NHC simétrica para estabilizar compuestos de hierro en estados de oxidación cero y dos (Figura 12, 1).<sup>44</sup> En lo referente a rutenio, se conocen compuestos con ligandos de estructuras más variadas, desde la tradicional NHC-Py-NHC con espaciadores de diferente longitud,<sup>45</sup> hasta estructuras asimétricas tipo C-N-N en las que el grupo dador lateral puede ser un grupo amino,<sup>46</sup> una amina cíclica aromática,<sup>47</sup> un heterociclo,<sup>47</sup> o una amina cíclica no aromática (Figura 12, 2).<sup>46,48</sup> Por el contrario, la química de osmio ha sido la menos estudiada conociéndose tan solo unos pocos ejemplos como el descrito por Wong y col. en 2011 que incorpora un ligando bis-NHC con un grupo fenilo central (Figura 12, 3).<sup>49</sup>



**Figura 12.** Ejemplos de compuestos *pincer*-NHC de metales de transición del grupo 8.

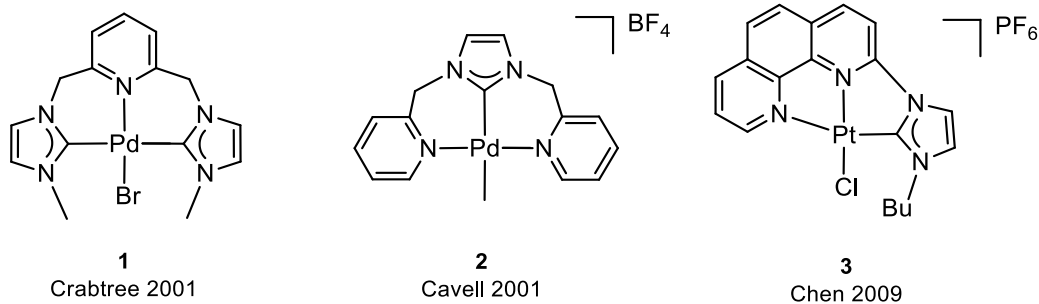
La química de los compuestos organometálicos de metales de transición del grupo 9 que incorporan ligandos *pincer*-NHC ha sido extensamente estudiada. Los compuestos de cobalto descritos hasta la fecha se basan principalmente en estructuras bis-NHC con un anillo de piridina central.<sup>50</sup> Sin embargo, la química de rodio e iridio es mucho más extensa y en la actualidad se conoce un gran número de compuestos con estructuras *pincer*-NHC de diferente naturaleza. Así, se han incorporado como grupos dadores grupos funcionales basados en N, P, C y S. Asimismo, se han introducido grupos carbeno basados en ciclos fusionados<sup>51</sup> y anillos expandidos.<sup>52</sup> Se conocen compuestos *pincer*-NHC de ambos metales tanto en estados de oxidación I como III con estructuras diversas: ligandos simétricos bis-carbeno (Figura 13, 1),<sup>53</sup>

ligandos con un único NHC como grupo lateral que incorpora quiralidad en un fragmento amino (Figura 13, 2),<sup>54,55</sup> y ligandos con el grupo NHC en el anillo central (Figura 13, 3).<sup>56</sup>



**Figura 13.** Ejemplos de compuestos de rodio con ligandos *pincer*-NHC.

Por último, los metales del grupo 10, especialmente paladio y platino, también han sido ampliamente utilizados en el ámbito de la química *pincer*-NHC.<sup>20d,22c,57</sup> Así, se han preparado compuestos *pincer* con estructuras C-N-C (Figura 14, 1),<sup>58</sup> N-C-N (Figura 14, 2),<sup>38</sup> y C-N-N (Figura 14, 3)<sup>59</sup> mediante métodos de transmetalación, o por desprotonación *in situ* del precursor del ligando y reacción con el correspondiente precursor metálico. Adicionalmente, se conocen compuestos organometálicos basados en metales de este grupo que incorporan ligandos *pincer*-NHC quirales.<sup>54</sup>



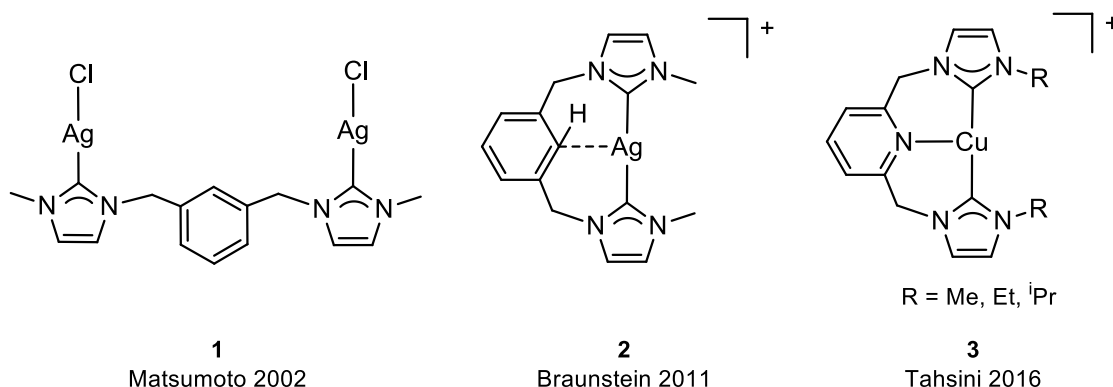
**Figura 14.** Ejemplos de compuestos *pincer*-NHC de metales de transición del grupo 10.

### 1.3.3. Compuestos organometálicos de metales del grupo 11 con ligandos *pincer*-NHC.

En lo referente a metales del grupo 11 hay que tener en cuenta la predisposición de los iones M(I), de configuración electrónica  $d^{10}$ , a exhibir un modo de coordinación lineal y a la formación de especies polinucleares.<sup>60</sup> Por ejemplo, en la reacción de la sal de imidazolio cloruro de 2,6-bis((3-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)benzoceno con  $Ag_2O$  se obtiene una especie dinuclear en la que cada centro metálico se coordina a un átomo de carbono carbénico y a un átomo de cloro con geometría lineal  $[LAg_2Cl_2]$  (Figura 15, 1).<sup>61</sup> Por otro lado, Braunstein y col.

sintetizaron un compuesto de plata(I) a través de una inusual transmetalación con cobre en el que el existe una interacción C-H...Ag (Figura 15, 2).<sup>62</sup> Mención aparte merece el papel de los compuestos Ag-NHC en síntesis organometálica, ampliamente utilizados como agentes transmetalantes en la formación de compuestos de otros metales de transición, evitando el uso de bases fuertes necesarias en las estrategias sintéticas basadas en la formación del carbeno libre.

Aunque en el Capítulo 5 de esta Memoria se va a profundizar en los diferentes compuestos organometálicos de cobre que incorporan ligandos NHC y *pincer*-NHC, merece la pena destacar aquí el compuesto *pincer* de Cu(I) sintetizado por Tahsini y col. que incorpora un ligando *pincer* de tipo bis-NHC basado en 2,6-lutidina y sustituyentes poco voluminosos en los heteroátomos del carbeno (Figura 15, 3).<sup>63</sup>

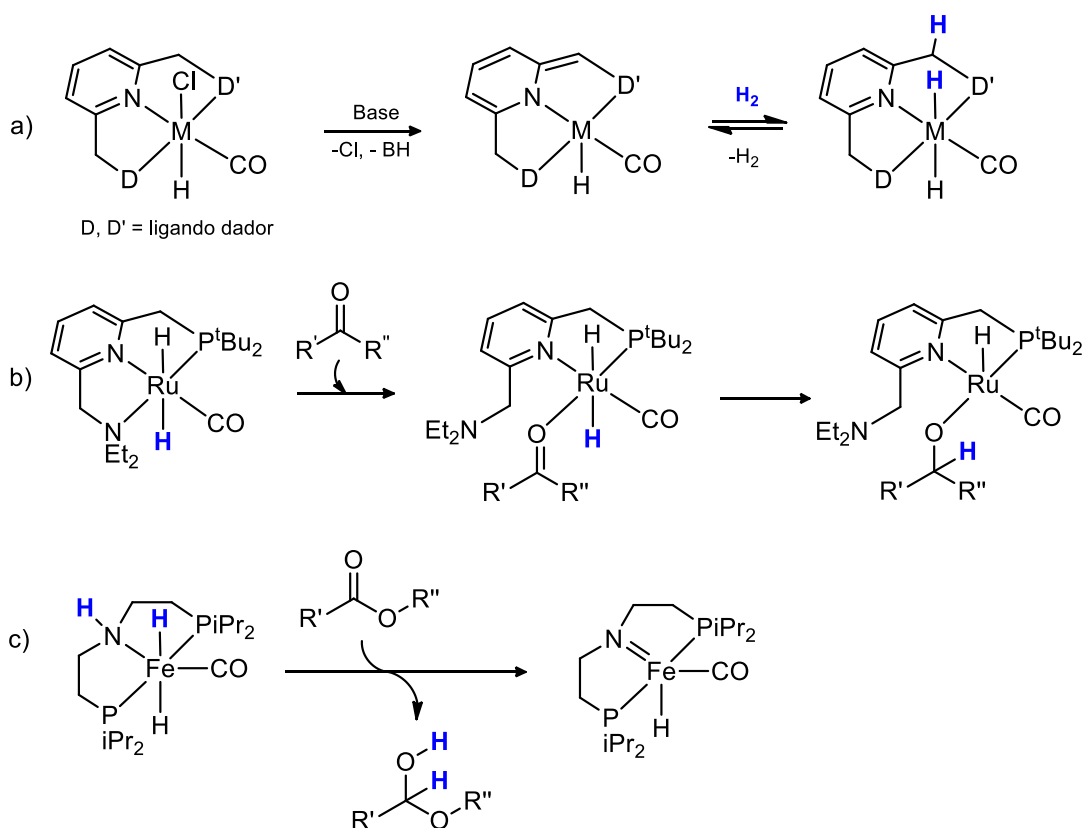


**Figura 15.** Ejemplos de compuestos *pincer*-NHC de metales de transición del grupo 11.

#### 1.4. Fenómenos de cooperación metal-ligando (MLC) en compuestos que incorporan ligandos *pincer*.

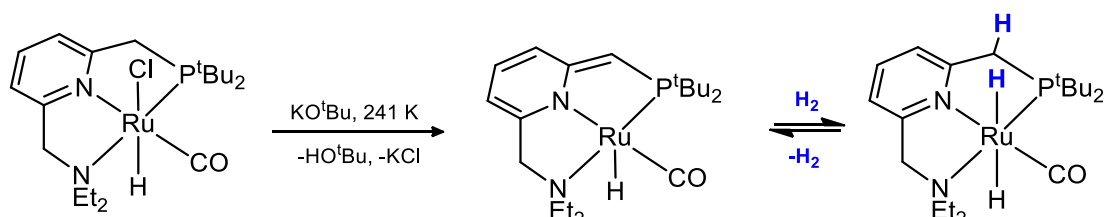
Además de los beneficios inherentes a la presencia de los propios ligandos *pincer*, los catalizadores que incorporan este tipo de estructuras pueden facilitar procesos de cooperación metal-ligando (MLC, *Metal-Ligand Cooperation*). La cooperación metal-ligando implica que tanto el metal como el ligando participan directamente en procesos de activación de enlaces, lo cual contrasta con los procesos de activación clásicos en los que el ligando actúa como espectador y las transformaciones clave se producen en el centro metálico. Éste es un concepto de extraordinaria importancia en catálisis que ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones que transcurren a través de mecanismos en los que el ligando está directamente implicado en etapas clave del mismo.<sup>22d,64</sup> Los efectos de MLC dependen de las características

del ligando *pincer*, pero sin duda, los más estudiados hasta la fecha se basan en procesos de desaromatización-aromatización (Esquema 1, a),<sup>64c</sup> hemilabilidad de uno de los grupos de coordinación (Esquema 1, b)<sup>65</sup> o desprotonación-protonación, este último favorecido principalmente en ligandos *pincer* de tipo P-NH-P (Esquema 1, c).<sup>66</sup>



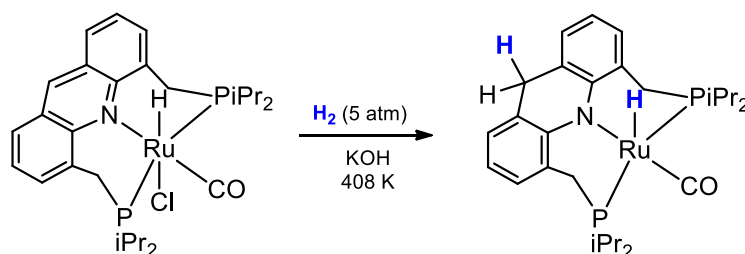
**Esquema 1.** Diferentes tipos de cooperación metal-ligando en compuestos *pincer*.

El primer proceso de desaromatización-aromatización fue descrito por Milstein y col. en el año 2005.<sup>67</sup> Al hacer reaccionar un compuesto de Ru(II) que incorpora un ligando basado en una estructura P-N-N con  $\text{KO}^t\text{Bu}$  a baja temperatura observaron la desprotonación del  $>\text{CH}_2$  del brazo de la fosfina, lo que produce la desaromatización del anillo de piridina, resultando en un hidruro-amido complejo neutro de rutenio(II). Asimismo, comprobaron que esta nueva especie es capaz de activar una molécula de  $\text{H}_2(\text{g})$  re-aromatizando anillo (Esquema 2). Posteriormente, se demostró que este proceso de desaromatización-aromatización observado en compuestos *pincer* basados en un anillo de piridina central permitía la activación de una gran variedad de pequeñas moléculas con enlaces H-H,<sup>68</sup> O-H,<sup>69</sup> N-H<sup>70</sup> o C-H<sup>71</sup>. Este campo ha sido ampliamente estudiado y de hecho se conocen un buen número de compuestos organometálicos, basados principalmente en rutenio e iridio, con ligandos de estructura P-N-P y P-N-N capaces de desarrollar procesos de desaromatización-aromatización.



**Esquema 2.** Primer ejemplo de MLC por desaromatización-aromatización.

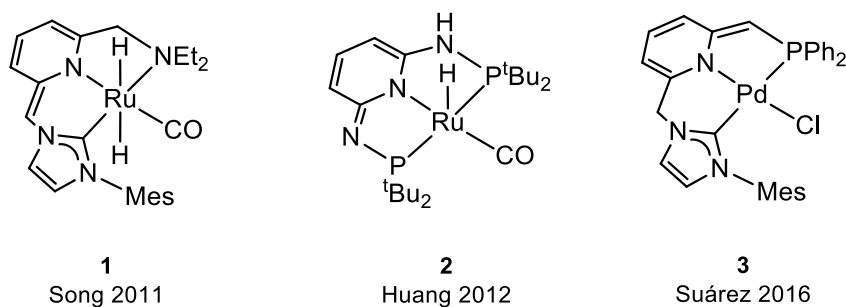
Un caso particular de este efecto MLC es la cooperación metal-ligando de larga distancia. Milstein y col. observaron que este efecto no tiene que producirse necesariamente en el brazo de un ligando *pincer*. En el año 2010 describieron un sistema *pincer* P-N-P basado en acridina que exhibía un efecto de desaromatización-aromatización centrado en el átomo de carbono 4 del anillo de piridina central (Esquema 3).<sup>72</sup>



**Esquema 3.** Efecto MLC de larga distancia.

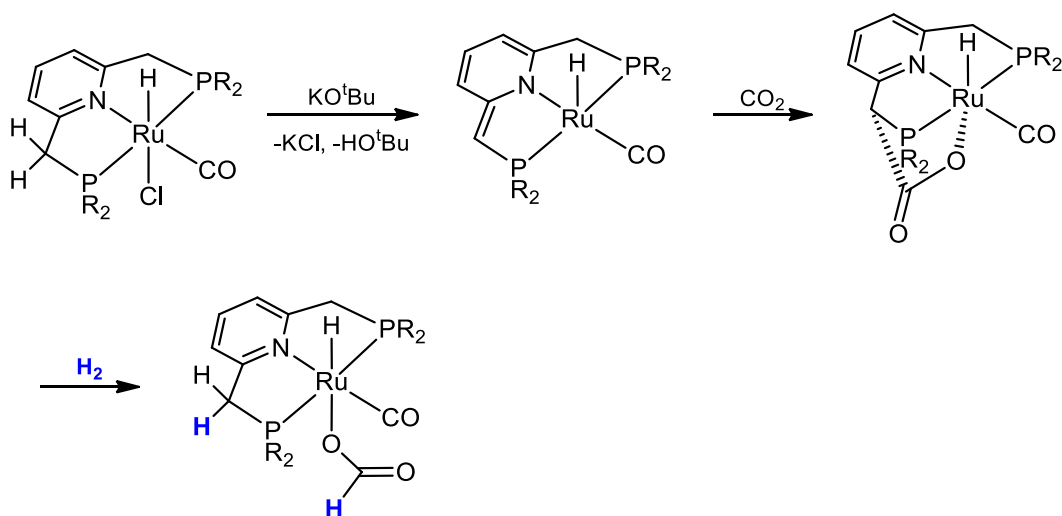
Adicionalmente, existe la posibilidad de combinar el efecto de desaromatización-aromatización del anillo de piridina con la hemilabilidad de uno de los brazos del ligando *pincer* en estructuras tipo P-N-N (Esquema 1, b). La sinergia de ambos efectos permite que este tipo de compuestos sean activos en una gran variedad de reacciones catalíticas de interés como la síntesis de ésteres, amidas e iminas a partir de alcoholes, o la hidrogenación de ésteres, amidas y cetonas.<sup>65,67,73</sup> A pesar de que en la mayoría de los casos los fenómenos de desaromatización-aromatización se han estudiado en compuestos *pincer* P-N-X (X = P, P', N, etc.) con puentes >CH<sub>2</sub>, este efecto también se produce en ligandos *pincer* que incorporan fragmentos NHC. Por ejemplo, si se combinan ambos fragmentos, fosfina y NHC, en una misma estructura *pincer*, la desaromatización se producirá preferentemente en el brazo del ligando con el fragmento de mayor capacidad  $\pi$ -aceptora (Figura 16, 3).<sup>74</sup> Por otro lado, cuando el fragmento NHC se combina con un fragmento con un menor carácter  $\pi$ -aceptor como puede ser una amina, la desaromatización se produce preferentemente en el brazo del fragmento NHC (Figura 16, 1).<sup>75</sup> Otra opción es que los grupos espaciadores estén formados por grupos NH, en lugar de CH<sub>2</sub>, y por lo tanto la forma desaromatizada del compuesto posee un grupo imino (Figura 16, 2).<sup>76</sup>





**Figura 16.** Desaromatización en compuestos *pincer* N-N-NHC, P<sup>N</sup>NP<sup>N</sup> y P-N-NHC.

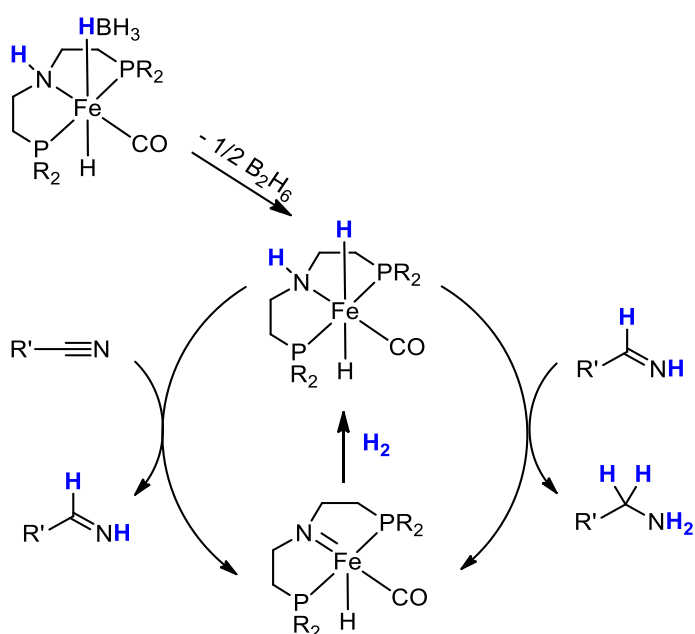
Sin embargo, los procesos MLC por desaromatización no siempre dan lugar a especies activas. Pidko y col. observaron que en la reacción de hidrogenación de CO<sub>2</sub> catalizada por compuestos de rutenio(II) con ligandos bis-fosfina o bis-NHC basados en un esqueleto de 2,6-lutidina, la especie desaromatizada es capaz de fijar CO<sub>2</sub> desactivando el catalizador.<sup>77</sup> La regeneración de la especie activa se consigue incrementando la presión de hidrógeno que desplaza el CO<sub>2</sub> activado en forma de formiato que permanece en la esfera de coordinación del metal (Esquema 4).



**Esquema 4.** Activación de CO<sub>2</sub> en compuestos de rutenio(II) con ligandos *pincer* P,N,P.

Los ligandos tridentados alifáticos con estructura P-NH-P pueden facilitar procesos de MLC diferentes en los que el grupo NH central desempeña un papel crucial (Esquema 1, c). El primer ejemplo de activación de una molécula de H<sub>2</sub> por un compuesto que incorporaba un ligando P-NH-P fue descrito por Fryzuk y col. en los 80.<sup>78</sup> Desde entonces, la química de este tipo de arquitecturas ha sido ampliamente estudiada y se han descrito una gran variedad de compuestos activos en diferentes procesos catalíticos.<sup>79</sup> Estudios computacionales han demostrado que la MLC se produce a través del enlace M-amino/M-amido. Por ejemplo, en la

reducción de cetonas por transferencia de hidrógeno catalizada por un compuesto de iridio con este tipo de ligandos, se propone que la reacción transcurre por un mecanismo de esfera externa en el que el catalizador es capaz de deshidrogenar isopropanol, que actúa como dador de hidrógeno, para posteriormente transferir al sustrato los equivalentes de reducción.<sup>80</sup> Beller y col. describieron en 2014 el compuesto de hierro que se muestra en el Esquema 5 que es activo en la hidrogenación de nitrilos a través de un mecanismo de esfera externa. La participación del enlace Fe-NH en el mecanismo es evidente ya que el compuesto análogo en el que se ha sustituido el grupo NH por NMe no es activo. Esto se debe a que en el compuesto metilado, el nitrógeno central no se puede desprotonar y por lo tanto la formación del amido-complejo queda inhibida.<sup>66a</sup>



**Esquema 5.** Mecanismo de esfera externa propuesto por Beller y col. en la hidrogenación de nitrilos.

### 1.5. Estrategias sintéticas para la preparación de compuestos organometálicos que incorporan ligandos NHC.

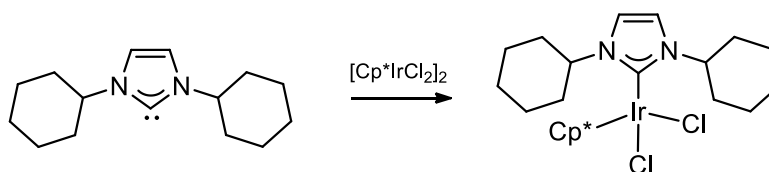
Habitualmente, la síntesis de compuestos organometálicos que incorporan ligandos NHC requiere la formación previa del carbeno libre que posteriormente se coordinará al precursor metálico. La inestabilidad inherente de las especies carbeno hace que este tipo de compuestos no sea de tan fácil acceso como sus análogos basados en ligandos fosfina. Sin embargo, a día de hoy se dispone de varias alternativas sintéticas para la preparación de compuestos M-NHC que utilizan directamente la sal de imidazolio precursora correspondiente. En general, la ruta más apropiada viene determinada por el tipo de ligando NHC y la naturaleza

del precursor metálico utilizado. Las principales metodologías sintéticas utilizadas en la formación de compuestos organometálicos con ligandos NHC se pueden clasificar en función del tipo de precursor de ligando y/o de su método de activación.

### 1.5.1. Aislamiento del carbeno libre.

La ruta sintética más común para la preparación del carbeno libre es la desprotonación de la sal de imidazolio precursora con bases fuertes como  $\text{KO}^t\text{Bu}$  o  $\text{KHMDs}$ , aunque también se pueden utilizar otras bases como carbonato o metóxido.<sup>1,10a</sup> Sin embargo, el uso de bases fuertes hace que, en el caso de que la molécula posea otro tipo de protones ácidos, la desprotonación del anillo imidazólico compita con la de estos grupos, lo que puede dar lugar a la formación de subproductos. Este efecto se ha observado en precursores de ligandos NHC con puentes  $>\text{CH}_2$ , como por ejemplo las sales de imidazolio derivadas de lutidina.<sup>60a,81</sup>

Otra desventaja inherente a este método surge cuando el carbeno libre no tiene la estabilidad necesaria para su aislamiento. Arduengo y col. en 1991 consiguieron aislar el primer carbeno N-heterocíclico libre estabilizado gracias a la presencia de N-sustituyentes adamantilo que son muy voluminosos y protegen el átomo de carbono carbénico.<sup>2</sup> Sin embargo, la investigación en este campo ha permitido concluir que los factores electrónicos son incluso más importantes que los estéricos.<sup>1,82</sup> De hecho, el propio Arduengo consiguió aislar un carbeno con grupos metilo como N-sustituyentes en el heterociclo.<sup>83</sup> La reacción de los carbenos libres aislados con precursores metálicos adecuados, como por ejemplo los compuestos dinucleares  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  o  $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$  ( $\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$ ), resulta en la formación de compuestos mononucleares en los que el ligando NHC ocupa la vacante de coordinación generada tras la ruptura del dímero (Esquema 6).<sup>84</sup>

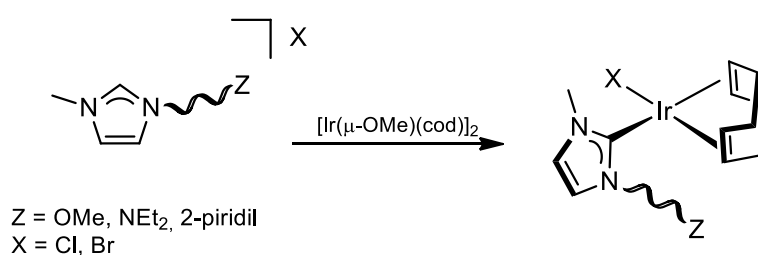


**Esquema 6.** Síntesis de un compuesto Ir-NHC por reacción del carbeno libre aislado con el precursor  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ .

### 1.5.2. Desprotonación *in situ* de la sal de imidazolio con una base.

En los casos en los que el aislamiento del carbeno libre no es posible, la desprotonación *in situ* de la sal precursora es generalmente una buena alternativa. Este

método tiene la ventaja de evitar el aislamiento del carbeno libre y por lo tanto, se obvian los problemas asociados a su inestabilidad. En la desprotonación de la sal se puede utilizar una base externa o un precursor metálico que contenga una base interna en la esfera de coordinación. La elección de la base externa es crucial para evitar reacciones laterales. Comúnmente, se utilizan bases fuertes, temperaturas de reacción bajas y disolventes anhidros, ya que de esta manera se minimiza la formación de subproductos lo que facilita el aislamiento de los compuestos.<sup>10a</sup> Wanzlik<sup>33b</sup> y Öfele<sup>33a</sup> fueron los primeros en usar precursores metálicos con bases internas en la síntesis de compuestos M-NHC, y desde entonces, precursores que incorporan ligandos acetato, alcoxo, hidruro o acetilacetato han sido ampliamente utilizados (Esquema 7).<sup>85,86</sup>

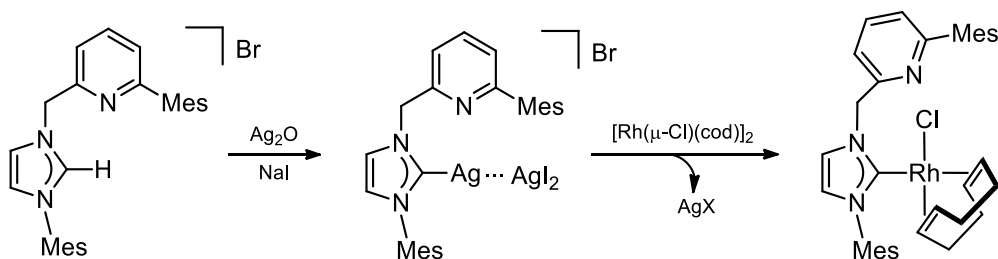


**Esquema 7.** Síntesis de compuestos Ir(I)-NHC por desprotonación *in situ* de sales de imidazolio con un precursor de iridio con base interna.

### 1.5.3. Transferencia de ligandos NHC por transmetalación.

Una reacción de transmetalación implica la transferencia de un ligando de un centro metálico a otro. Los compuestos más utilizados como agentes de transmetalación de ligandos NHC a otros centros metálicos son especies Ag(I)-NHC.<sup>60a</sup> Esta estrategia sintética permite acceder de forma sencilla a compuestos M-NHC gracias a la labilidad del enlace carbeno-plata y a la baja solubilidad de las sales inorgánicas formadas. Otros metales como por ejemplo Ni, Cu, Cr o Mo,<sup>87</sup> también han sido utilizados como agentes de transmetalación de ligandos NHC aunque su uso no está tan extendido. Este método tiene la ventaja de evitar el uso de bases fuertes o condiciones de reacción que pueden llevar a la formación de subproductos o a la descomposición de los productos deseados. La estrategia sintética más utilizada para acceder a compuestos de plata que incorporan ligandos NHC consiste en la desprotonación *in situ* de la sal de imidazolio con una base adecuada en presencia de una sal de Ag(I). Lin y col. sintetizaron en 1998 un gran número de compuestos Ag(I)-NHC a partir de las correspondientes sales de imidazolio utilizando diversas sales de plata como por ejemplo AgBr, AgCl y Ag<sub>2</sub>O, entre otras. Sin embargo, la metodología más extendida implica la utilización de Ag<sub>2</sub>O ya que evita la utilización de otra base externa. Desde entonces, se han preparado un gran número de

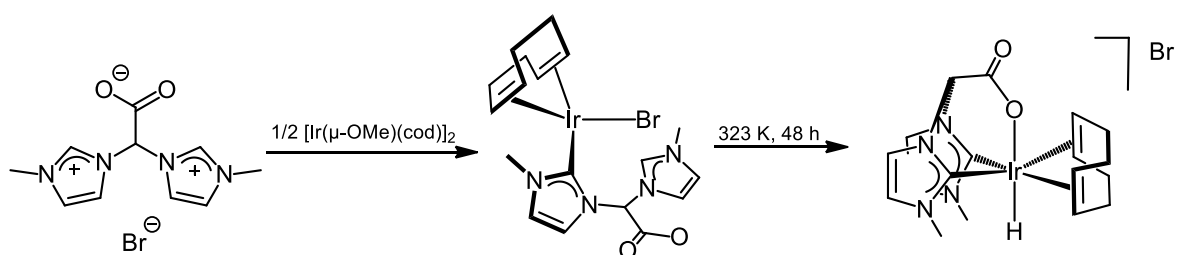
compuestos Ag(I)-NHC que se han utilizado como agentes de transmetalación para la preparación de compuestos M-NHC de otros metales (Esquema 8).<sup>14d,55,88</sup>



**Esquema 8.** Síntesis de un compuesto *pincer* Rh-NHC mediante transmetalación con plata.

#### 1.5.4. Adición oxidante del enlace C2-H.

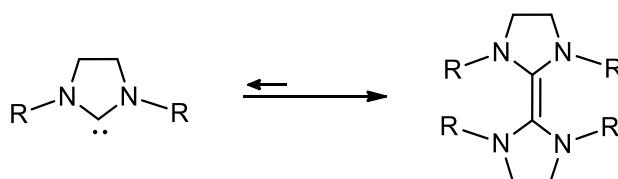
La adición oxidante del enlace C2-H de una sal de imidazolio a compuestos de metales de transición en bajos estados de oxidación es otra ruta alternativa para la síntesis de compuestos organometálicos M-NHC. La primera especie aislada obtenida por este método fue descrita por Cavell y col. en el año 2003 con metales de transición del grupo 10.<sup>89</sup> Posteriormente, esta estrategia se ha extendido a otros metales susceptibles de experimentar reacciones de adición oxidante. En el año 2005, Peris y col. sintetizaron un hidruro complejo de iridio(III) con un ligando bis-NHC a partir de una sal de bis-imidazolio.<sup>90</sup> Recientemente, nuestro grupo de investigación ha accedido a hidruro compuestos de iridio(III) que incorporan un ligando bis-NHC funcionalizado con un grupo carboxilato de forma análoga. En una primera etapa se produce la desprotonación de uno de los fragmentos imidazolio por el ligando metoxo (base interna), lo que da lugar a un intermedio Ir-NHC que posee un fragmento imidazolio coordinado. La coordinación del segundo fragmento NHC se produce por adición oxidante del enlace C2-H al centro metálico (Esquema 9).<sup>91</sup>



**Esquema 9.** Preparación de compuestos de iridio(III) por adición oxidante del enlace C-H del fragmento imidazolio asistida por la coordinación del fragmento carboxilato.

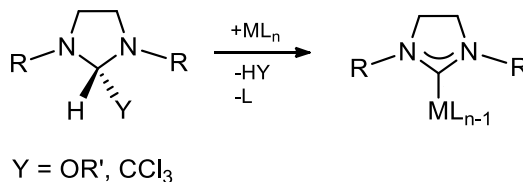
### 1.5.5. Otros métodos.

Aunque menos utilizadas, existen diversas estrategias sintéticas que permiten acceder a compuestos M-NHC de forma distinta a las previamente descritas. Una de estas alternativas consiste en la inserción del metal en el enlace C=C de olefinas bis-(imidazolidin-2-ilideno) en equilibrio con el carbeno libre (equilibrio de Wanzlick) (Esquema 10).<sup>92,93</sup> Así, la síntesis de estas olefinas ricas en electrones (enetetraminas) por dimerización de un carbeno NHC inestable permite acceder a precursores adecuados para la síntesis de compuestos M-NHC.



**Esquema 10.** Síntesis de enetetraminas por dimerización de NHCs inestables.

Otra opción se basa en el uso de aductos o “formas protegidas” del carbeno libre. Compuestos NHC que contienen grupos alcoxo o triclorometil son considerados aductos del carbeno libre ya que pueden eliminar estos grupos en condiciones suaves dando lugar a los carbenos libres (Esquema 11). Grubs y col. utilizaron esta estrategia en la preparación de catalizadores de rutenio de segunda generación de forma satisfactoria.<sup>94</sup>



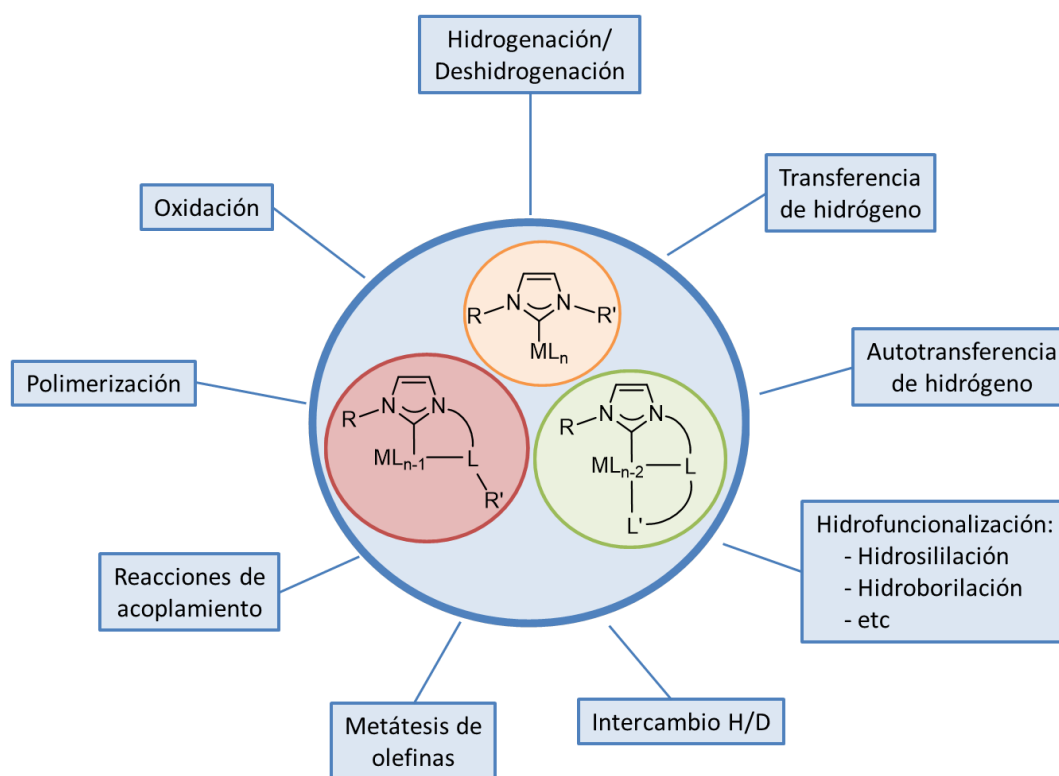
**Esquema 11.** Síntesis de compuestos M-NHC mediante el uso de carbenos “protegidos”.

## 1.6. Aplicación en catálisis de compuestos M-NHC.

De forma general, los ligandos NHC son ligandos con un marcado carácter  $\sigma$ -dador que presentan una mayor demanda estérica que las fosfinas. De hecho, los ligandos NHC se han postulado como sustitutos de los ligandos fosfina gracias a la facilidad con la que se pueden modular sus características estéricas y electrónicas, y a que existen rutas sintéticas perfectamente establecidas que permiten el acceso a un gran número de NHCs de diferente naturaleza. En los últimos años, los ligandos NHC han evolucionado de los clásicos ligandos monodentados, con una única unidad NHC, a ligandos funcionalizados que incorporan una o varias unidades NHC, con capacidad para coordinarse de modo quelato y *pincer*. Además, este

último tipo de ligandos pueden actuar como ligandos no inocentes en numerosas reacciones catalíticas.

Una de las ventajas de los compuestos M-NHC es su alta estabilidad y la facilidad con la que se puede influir en las propiedades del centro metálico a través de las propiedades estéricas y electrónicas de los ligandos NHC. Así, este tipo de compuestos han sido aplicados en síntesis de MOFs, de polímeros organometálicos, de materiales fotoactivos, de compuestos con propiedades anticancerígenas o en la activación de pequeñas moléculas.<sup>95</sup> No obstante, la aplicación más extendida de los compuestos M-NHC es su utilización como catalizadores homogéneos para un gran rango de transformaciones orgánicas. Herrman y col. describieron en el año 1995 uno de los primeros ejemplos de su aplicación en catálisis homogénea con un compuesto Pd-NHC en la reacción de Mizoroki-Heck.<sup>96</sup>



**Figura 17.** Principales aplicaciones de catalizadores M-NHC en catálisis homogénea.

Hoy en día, los compuestos M-NHC son catalizadores privilegiados en innumerables procesos con interés tanto académico como industrial. El uso de estos catalizadores ha permitido llevar a cabo, de forma rápida y selectiva, reacciones de reducción de dobles enlaces  $C=X$  ( $X = O, N$ , etc.) por transferencia de hidrógeno, la formación de enlaces  $C-X$  ( $X = C, N$ , etc.) mediante reacciones de autotransferencia de hidrógeno, la hidrofuncionalización de

compuestos insaturados mediante reacciones de hidrosililación, hidroboración, hidrotiolación o reacciones de hidrogenación/deshidrogenación de compuestos orgánicos de interés, entre muchas otras (Figura 17).<sup>20c,20d,22d,39c</sup>

Por último, merece la pena destacar la segunda generación de catalizadores de Grubbs en los que al sustituir un ligando fosfina por un ligando NHC se mejora notablemente la actividad de los mismos lo que ha merecido la concesión del premio Nobel de Química del año 2005 a Chauvin, por sus estudios mecanicistas de la reacción de metátesis de olefinas, a Schrock, por la síntesis del primer catalizador activo en este tipo de reacciones, y a Grubbs, por la síntesis de una segunda generación de catalizadores estables al aire activos en numerosas reacciones de metátesis.<sup>97</sup>

## 2. Objetivos.

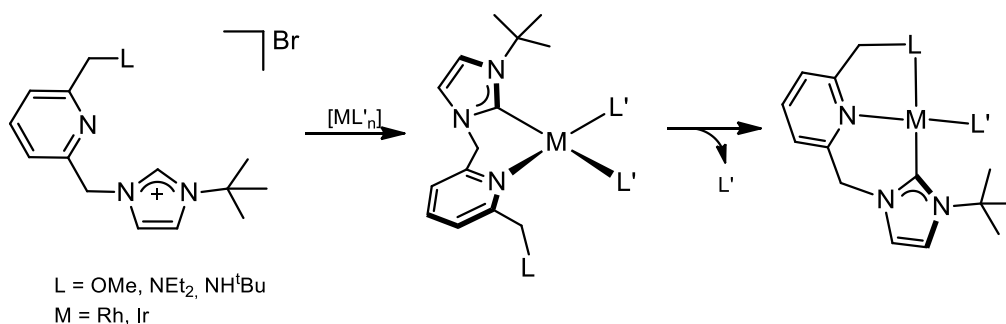
Los compuestos organometálicos de metales de transición que incorporan ligandos *pincer* han demostrado poseer las propiedades idóneas para su uso como catalizadores en diferentes transformaciones orgánicas de interés. Por otra parte, los ligandos NHC son claves en el diseño de catalizadores estables en los que se puede modular de forma sencilla las propiedades estéricas y electrónicas del centro metálico. Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente catalizadores de iridio que incorporan ligandos NHC funcionalizados con grupos potencialmente hemilábiles (O, N) activos en reacciones de autotransferencia de hidrógeno. Dichos catalizadores muestran actividades superiores a sus análogos sin funcionalizar, lo que demuestra el efecto beneficioso de los grupos hemilábiles.<sup>98</sup>

Inspirados en estas observaciones se han diseñado precursores de compuestos organometálicos con arquitecturas de tipo *pincer* basadas en un esqueleto piridina-NHC que incorporan un fragmento básico o de naturaleza hemilábil. La combinación en un ligando *pincer*, basado en un esqueleto de 2,6-lutidina, de un grupo NHC y un grupo hemilábil, debe producir un efecto sinérgico que puede dar lugar a una reactividad diferenciada con aplicación en catálisis. Además, este tipo de sistemas tienen el potencial llevar a cabo procesos de cooperación metal-ligando a través de la desaromatización/aromatización del anillo de piridina. Por último, la presencia de grupos con diferente capacidad coordinativa en el esqueleto del ligando hacen prever una química de coordinación muy variada debido a los diferentes modos de coordinación (monodentada, quelato o *pincer*) que pueden exhibir este



tipo de ligandos (Figura 18). Con todo esto en mente, los objetivos del presente Capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Síntesis y caracterización de sales de imidazolio precursoras de ligandos *pincer* NHC-Py-L con diferentes grupos hemilábiles en su estructura (L = -OR, -NR<sub>2</sub>, -NHR).
2. Estudio de la química de coordinación de los ligandos NHC-Py-L mediante la síntesis y caracterización de compuestos de rodio e iridio.
3. Estudio de la reactividad de los diferentes compuestos preparados.



**Figura 18.** Sales de imidazolio precursoras de ligandos *pincer* NHC-Py-L y sus diferentes modos de coordinación al centro metálico.

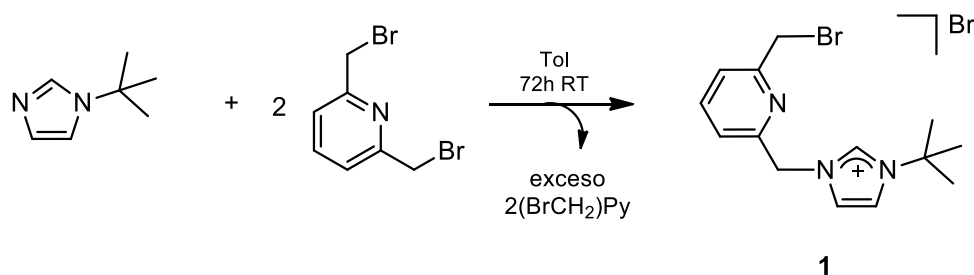
### 3. Resultados y discusión.

#### 3.1. Síntesis de sales de imidazolio precursoras de ligandos tridentados NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

La estrategia sintética empleada en la preparación de los precursores de ligandos NHC-Py-L (L = fragmento hemilábil) está basada en la funcionalización selectiva del compuesto 2,6-(dibromometil)piridina. Por medio de la alquilación de uno de los grupos bromometil con un derivado de alquilimidazol se consigue sintetizar la estructura básica de todos los ligandos. Posteriormente, a través de reacciones de sustitución nucleófila en el grupo bromometil restante se construyen los precursores de los ligandos tridentados que incorporan un fragmento imidazolio, un anillo de piridina y un grupo hemilábil (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

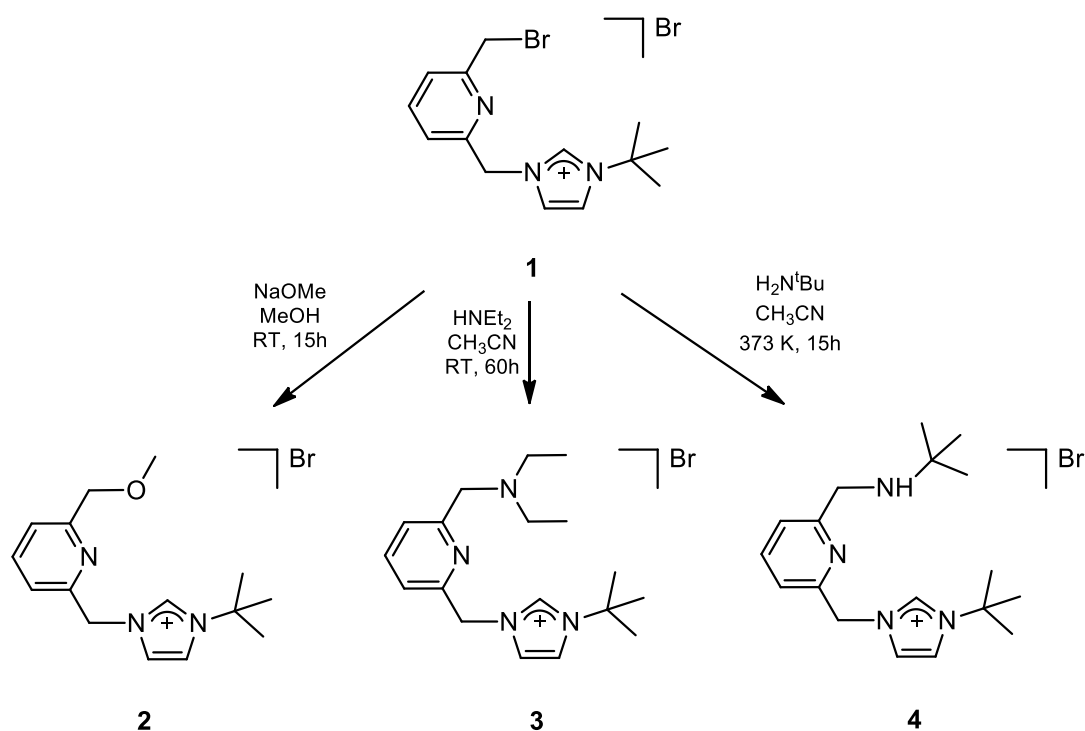
El primer paso para obtener las sales de imidazolio precursoras de los ligandos tridentados NHC-Py-L consiste en sintetizar la sal bromuro de 1-((6-bromometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**1**), que se prepara siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>99</sup> La N-alquilación de 1-*t*-butil-imidazol con un exceso de 2,6-(dibromometil)piridina (2 equiv) en tolueno da lugar a la sal de imidazolio **1** que se aísla con un

rendimiento del 85%. La sal precipita en el medio de reacción permitiendo así recuperar el exceso de 2,6-(dibromometil)piridina por filtración (Esquema 12). El uso de un exceso de 2,6-(dibromometil)piridina en esta reacción permite obtener selectivamente el compuesto sustituido únicamente en uno de los brazos. La utilización de relaciones estequiométricas menores da lugar a mezclas que contienen la sal de bis-imidazolio como consecuencia de la doble funcionalización.



**Esquema 12.** Síntesis de bromuro de 1-((6-bromometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**1**).

Partiendo de la sal de imidazolio precursora **1**, mediante reacciones de sustitución nucleófila en el fragmento bromometil se han sintetizado las correspondientes sales de imidazolio 1-((6-metoximetil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**2**), 1-((6-dietilaminometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**3**) y 1-((6-*t*-butilaminometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**4**) siguiendo procedimientos similares a los descritos en la bibliografía.<sup>100,101</sup> El compuesto **2** se sintetizó en metanol a temperatura ambiente utilizando metóxido de sodio como nucleófilo en cantidades estequiométricas (15 h). En la síntesis de **3** se utilizó dietilamina en cantidades estequiométricas, también a temperatura ambiente, pero con tiempos de reacción más largos (60 h). Por último, en la síntesis de **4** se empleó *t*-butilamina en exceso. En este caso, debido al mayor impedimento estérico del nucleófilo, fue necesario un aumento de la temperatura de reacción hasta los 373 K para obtener el producto deseado. Todas las sales de imidazolio se obtuvieron como sólidos de color amarillo pálido, estables durante largos periodos de tiempo al aire, y con buenos rendimientos que oscilan entre el 80% y el 95% (Esquema 13). La solubilidad de las sales de imidazolio depende del grupo funcional que incorporan, siendo el compuesto **4** el que presenta una mayor solubilidad en disolventes de menor polaridad debido al grupo alquílico voluminoso *t*-butilo.



**Esquema 13.** Síntesis de las sales de imidazolio precursoras de ligandos tridentados NHC-Py-L.

Las sales de imidazolio se han caracterizado por análisis elemental, espectrometría de masas (ESI-HRMS) y por espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Los espectros de masas muestran el pico correspondiente al ión molecular. Por otra parte, a modo de ejemplo, en la Figura 19 se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la sal de imidazolio **3** en el que se observa una resonancia singlete muy desapantallada a δ 11.0 ppm característica del protón ácido H2 del anillo imidazólico. El resto de señales del imidazol aparecen como dos multipletes a 7.66 y 7.23 ppm. Las señales de los puentes >CH<sub>2</sub> aparecen como dos singletes a δ 5.84 (NHC-CH<sub>2</sub>-Py) y 3.67 ppm (Py-CH<sub>2</sub>-NEt<sub>2</sub>), estos valores dan una idea de la mayor acidez de los protones >CH<sub>2</sub> entre el fragmento piridina y el imidazol que entre la piridina y el grupo funcional NEt<sub>2</sub>. El resto de las resonancias corresponden a los protones del fragmento piridina, que aparecen como tres señales en la zona aromática (δ 7.8-7.4 ppm), y a los sustituyentes -Et y -<sup>t</sup>Bu que aparecen a desplazamientos químicos típicos con las multiplicidades esperadas.

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} del compuesto **3** se muestra en la Figura 20. En la zona de campo bajo aparecen las señales correspondientes a los carbonos del anillo de piridina e imidazol. La señal a δ 136.0 ppm correlaciona con la señal del H2 del imidazol en el espectro bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC y se asigna al carbono NCHN. Las señales correspondientes a los >CH<sub>2</sub> aparecen a δ 53.9 (NHC-CH<sub>2</sub>-Py) y 59.2 ppm (Py-CH<sub>2</sub>-NEt<sub>2</sub>), respectivamente, y también se han asignado gracias a las correlaciones observadas en el espectro bidimensional.

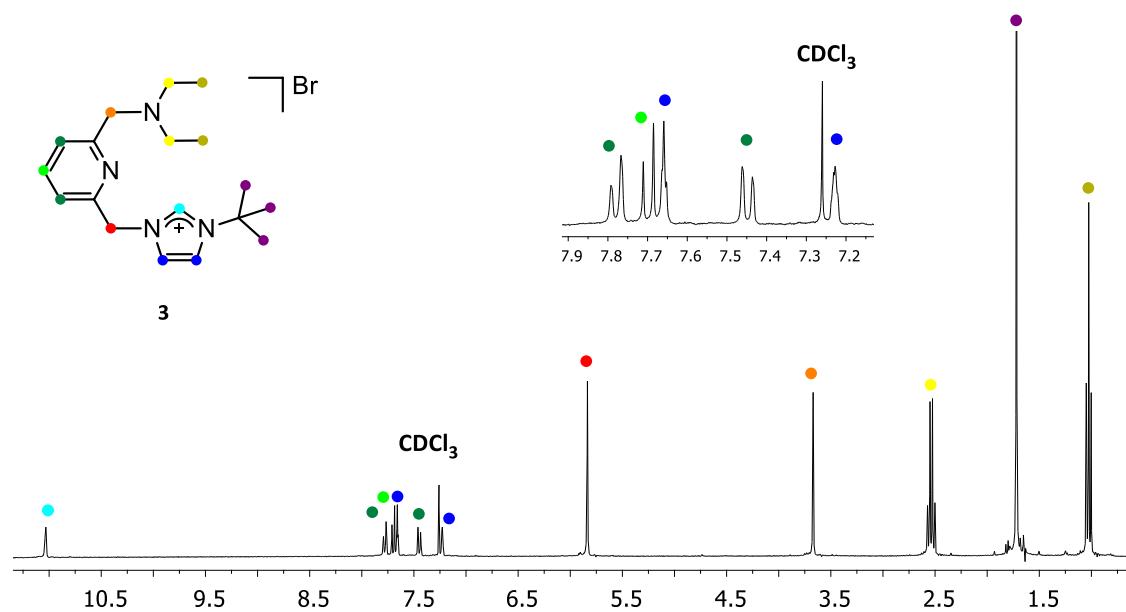


Figura 19.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.

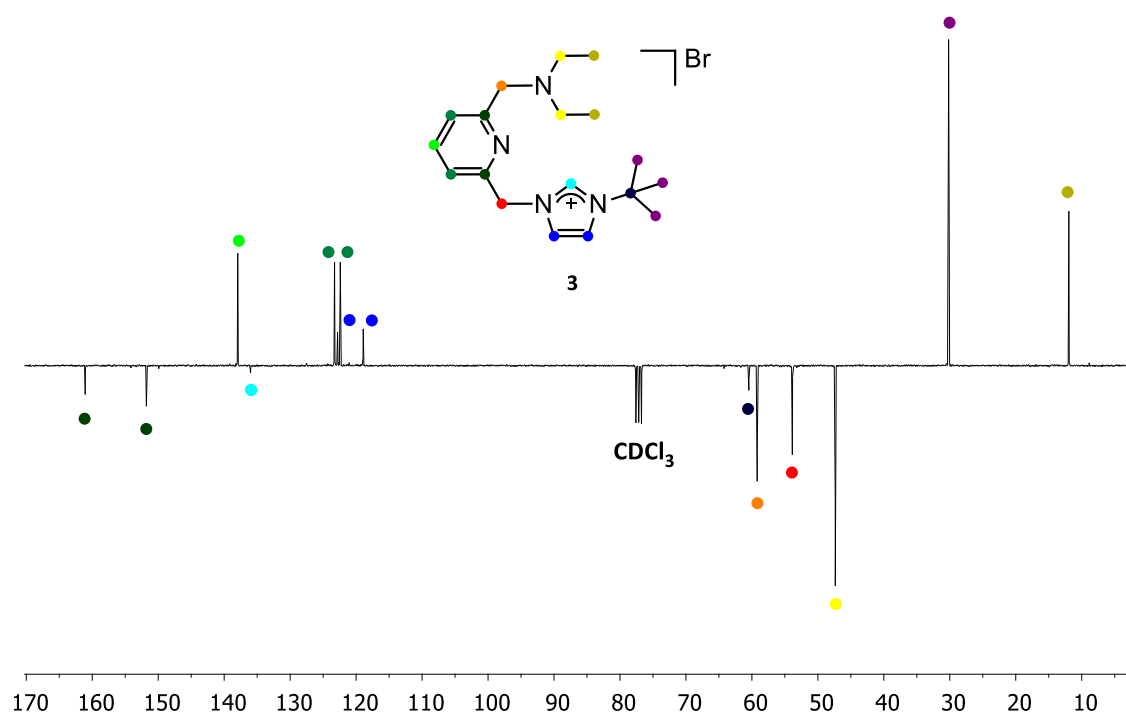


Figura 20.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN-apt (298K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.

En general, los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de las sales de imidazolio **2-4** exhiben una serie de señales características: una señal a bajo campo ( $\delta \approx 11.0$  ppm) correspondiente al protón ácido H2 del grupo imidazol, las señales =CH correspondientes a los anillos piridina e imidazol en la zona aromática, una señal a  $\delta \approx 1.8$  ppm del sustituyente  $^t\text{Bu}$ , y dos señales con

multiplicidad simplete para los  $>CH_2$ , una a  $\delta \approx 5.8$  ppm (NHC- $CH_2$ -Py) y otra en el rango  $\delta \approx 4.5$ - $3.5$  ppm correspondiente a Py- $CH_2$ -L (L: OMe, **2**; NEt<sub>2</sub>, **3**; NH<sup>t</sup>Bu, **4**). Además, los espectros presentan las señales características del grupo funcional que incorporan: OMe,  $\delta = 3.5$  (s); NEt<sub>2</sub>,  $\delta = 2.5$  (q), 1.0 (t); y NH<sup>t</sup>Bu,  $\delta = 1.7$  (s, NH), 1.4 (s, <sup>t</sup>Bu) ppm.

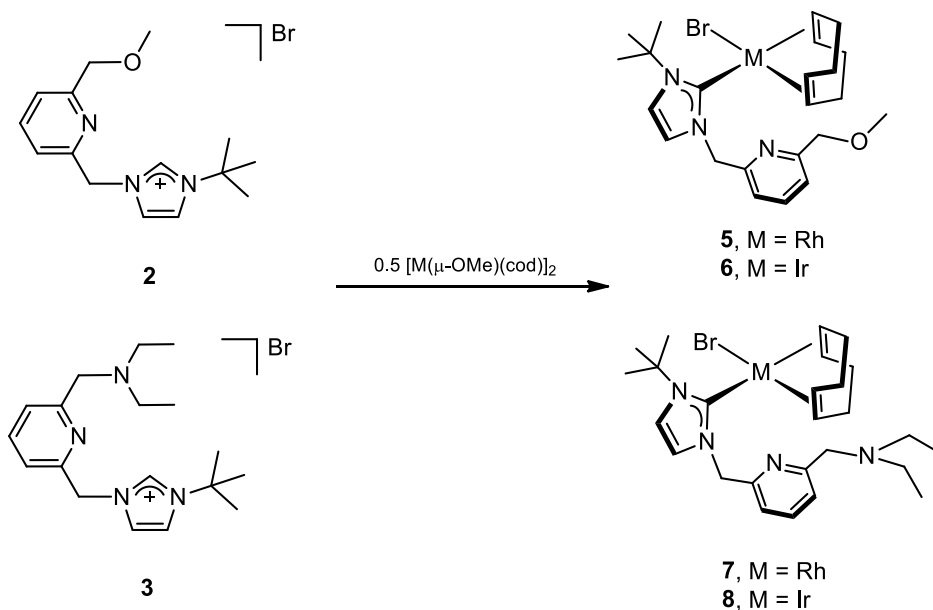
### 3.2. Síntesis de compuestos neutros [MBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

La preparación de complejos de metales de transición con ligandos NHC a partir de las correspondientes sales de imidazolio puede llevarse a cabo por diversos procedimientos sintéticos. Sin embargo, las estrategias sintéticas más utilizadas son las siguientes: i) uso del carbeno libre aislado,<sup>1</sup> ii) formación *in situ* del carbeno libre por desprotonación con una base externa,<sup>10a</sup> iii) generación del carbeno mediante desprotonación con una base interna,<sup>85</sup> y iv) la utilización de agentes transmetalantes como por ejemplo carbenos de plata.<sup>88</sup>

Los primeros intentos de aislar el carbeno libre por desprotonación de las sales de imidazolio con bases externas no nucleófilas (KO<sup>t</sup>Bu, KHMDs) en disolventes apróticos (tolueno, THF) no tuvieron éxito. Posteriormente, se intentó generar el carbeno *in situ* y rápidamente adicionarlo sobre el precursor metálico adecuado a baja temperatura. Desafortunadamente, mediante esta estrategia se obtuvieron mezclas que contienen cantidades variables de los complejos buscados junto con la sal de imidazolio de partida. Por otra parte, la síntesis mediante la generación *in situ* del carbeno de plata da lugar a mezclas de productos como consecuencia de una transmetalación parcial. La ineficacia de estos métodos sintéticos se puede explicar por la relativa acidez de los protones Py- $CH_2$ -Im, que interfieren en la formación del carbeno por desprotonación, así como la escasa estabilidad del hipotético carbeno libre.<sup>60a,81</sup>

Afortunadamente, mediante desprotonación directa de las sales de imidazolio por los ligandos metoxo puente de los complejos dinucleares [M( $\mu$ -OMe)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) se consiguieron preparar los bromo complejos neutros [MBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BuIm(CH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] (M = Rh, L = OMe, **5**; M = Ir, L = OMe, **6**; M = Rh, L = NEt<sub>2</sub>, **7**; M = Ir, L = NEt<sub>2</sub>, **8**). Las reacciones se llevaron a cabo en diclorometano con tiempos de reacción de 15 horas. Los compuestos se obtienen como sólidos de color amarillo con rendimientos cercanos al 90% (Esquema 14). La estructura de estos compuestos resulta de la coordinación simultánea del fragmento NHC del ligando y de un ligando bromuro que procede de la sal de imidazolio, lo que da lugar a

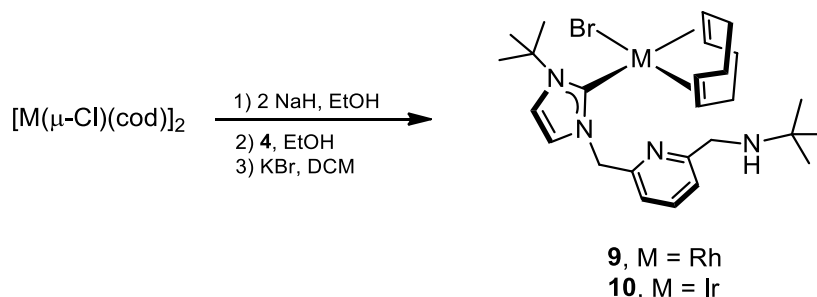
compuestos plano cuadrado que poseen el fragmento piridina y el grupo hemilábil sin coordinar.



**Esquema 14.** Síntesis de los bromo complejos neutros  $[M\text{Br}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{Bulm}(\text{CH}_2\text{PyCH}_2\text{L}))]$  ( $M = \text{Rh}, \text{Ir}; \text{L} = \text{OMe}, \text{NEt}_2$ ).

En el caso de la sal de imidazolio **4**, el uso de esta estrategia no proporcionó buenos resultados ya que se obtuvieron mezclas de los complejos deseados y de la sal sin reaccionar. Esto puede ser debido a que el fragmento NH del ligando compita con la desprotonación del átomo de carbono carbénico. Para abordar con éxito la síntesis de los bromo complejos neutros que incorporan el ligando NHC derivado de la sal de imidazolio **4** se utilizó la estrategia previamente descrita por Herrmann en la que se utiliza el compuesto dinuclear con puentes etoxo  $[M(\mu\text{-OEt})(\text{cod})]_2$  como agente desprotonante.<sup>102</sup> En primer lugar, se prepara una disolución del compuesto  $[M(\mu\text{-OEt})(\text{cod})]_2$  por reacción de  $[M(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  ( $M = \text{Rh}, \text{Ir}$ ) con exceso de NaH en etanol, y posteriormente se adiciona una disolución de la sal de imidazolio **4**, también en etanol. Tras dos horas de reacción se obtienen disoluciones de las que se aíslan los compuestos como sólidos amarillos. Sin embargo, el análisis por RMN de  $^1\text{H}$  indica que el producto obtenido es una mezcla de los bromo/cloro complejos neutros  $[M\text{Br}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  y  $[M\text{Cl}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  ( $M = \text{Rh}, \text{Ir}$ ) en la que el primero es mayoritario (70%). Los bromo complejos se aislaron puros por metátesis con exceso de KBr en diclorometano durante 17 horas. A pesar de la baja solubilidad de la sal inorgánica en diclorometano, el intercambio del halógeno coordinado se produce de forma cuantitativa (Esquema 15). Los bromo complejos neutros  $[M\text{Br}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$

${}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}{}^t\text{Bu}]$  (M = Rh, **9**; M = Ir, **10**) se obtienen con rendimientos moderados del orden del 60%.



**Esquema 15.** Síntesis de los complejos neutros  $[\text{MBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuIm}(\text{CH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}{}^t\text{Bu}))]$  (M = Rh, Ir).

Los complejos neutros de rodio  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**5**),  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**7**) y  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}{}^t\text{Bu})]$  (**9**), y sus análogos de iridio  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**),  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) y  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}{}^t\text{Bu})]$  (**10**), son solubles tanto en disolventes polares como apolares por lo que han podido ser caracterizados en disolución por las técnicas habituales. La solubilidad está influenciada por la naturaleza del grupo funcional del ligando coordinado encontrándose el siguiente orden de solubilidad en disolventes apolares:  $\text{NH}{}^t\text{Bu} > \text{NEt}_2 > \text{OMe}$ .

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de los complejos muestran un pico correspondiente con la pérdida del ligando bromuro para los complejos **5** (470.1673  $m/z$ ), **6** (560.2248  $m/z$ ), **9** (511.2259  $m/z$ ) y **10** (601.2867  $m/z$ ). Sin embargo, los complejos que incorporan el ligando con el fragmento  $-\text{NEt}_2$  muestran los picos correspondientes con el ion molecular protonado a 591.1564  $m/z$  (**7**) y 681.2123  $m/z$  (**8**).

Los espectros de RMN de  ${}^1\text{H}$  de estos nuevos complejos de rodio/iridio(I) carecen de la señal característica a bajo campo asignada al protón ácido  $\text{NHCN}$  (H2) de las sales de imidazolio precursoras, lo cual confirma la desprotonación de las mismas. En la zona aromática se observan las tres señales del fragmento piridina en el rango  $\delta$  8.0-7.0 ppm con constantes  $J_{\text{H-H}}$  de alrededor de 7.7 Hz con multiplicidad de doblete para H3 y H5 y de triplete para H4. Los protones H4 y H5 del anillo de imidazol-2-ilideno se observan como dos dobletes en el rango  $\delta$  7.0-6.5 ppm con una constante  $J_{\text{H-H}}$  de  $\approx$  2.0 Hz. Los protones diastereotópicos del  $>\text{CH}_2$  que une el anillo de piridina con el fragmento imidazol-2-ilideno aparecen en la zona comprendida entre  $\delta$  7.0-6.0 ppm como dos dobletes ( $\Delta\delta/J_{\text{A-B}} > 4$ ) con constantes de acoplamiento cercanas a los 15 Hz para todos los complejos independientemente del disolvente en el que se registre

el espectro. Sin embargo, los protones diastereotópicos del  $>CH_2$  entre el anillo de piridina y el grupo dador correspondiente, en  $CDCl_3$ , son isócronos y aparecen como una única señal singlete en la zona de  $\delta$  4.5-3.5 ppm, probablemente debido a la libertad conformacional del fragmento  $PyCH_2L$  alejado del centro metálico. Por el contrario, en el espectro registrado en  $C_6D_6$  la señal del  $>CH_2$  aparece como un sistema AB ( $\Delta\delta/J_{A-B} < 4$ ) en la zona de  $\delta$  4.6-4.5 ppm con una  $J_{A-B} \approx 5.0$  Hz (compuestos **5** y **6**).

Por último, las señales de los protones vinílicos de ligando 1,5-ciclooctadieno aparecen como multipletes anchos entre  $\delta$  5.5 y 3.3 ppm en  $C_6D_6$ , y entre 4.5 y 3.0 ppm en  $CDCl_3$ . La señal que aparece a más alto campo se asigna a los protones  $=CH$  *trans* al ligando carbeno NHC por comparación con lo observado en complejos similares  $Rh(I)/Ir(I)$ -cod-NHC.<sup>103</sup> En la Figura 21 se muestra a modo de ejemplo el espectro de RMN de  $^1H$  del complejo  $[IrBr(cod)(\kappa-C^tBulmCH_2PyCH_2OMe)]$  (**6**) en  $C_6D_6$ . En este caso concreto, destacan las dos resonancias doblete de los protones del grupo imidazol-2-ilideno a  $\delta$  6.55 y 6.38 ppm con una constante  $J_{H-H}$  de 2.2 Hz. Los protones diastereotópicos del  $>CH_2$  que une la piridina con el imidazol-2-ilideno aparecen como dos dobletes a  $\delta$  6.69 y 5.86 ppm con una constante  $J_{H-H} = 14.8$  Hz, mientras que los protones del  $>CH_2$  entre la piridina y el grupo metoxo se observan como un sistema AB centrado a  $\delta$  4.51 ppm con una  $J_{A-B}$  de 5.0 Hz. Los protones  $=CH$  del ligando cod dan lugar a tres resonancias a  $\delta$  5.20, 5.14 y 3.00 (2H) ppm lo cual está de acuerdo con la rotación restringida alrededor del enlace Ir-NHC.

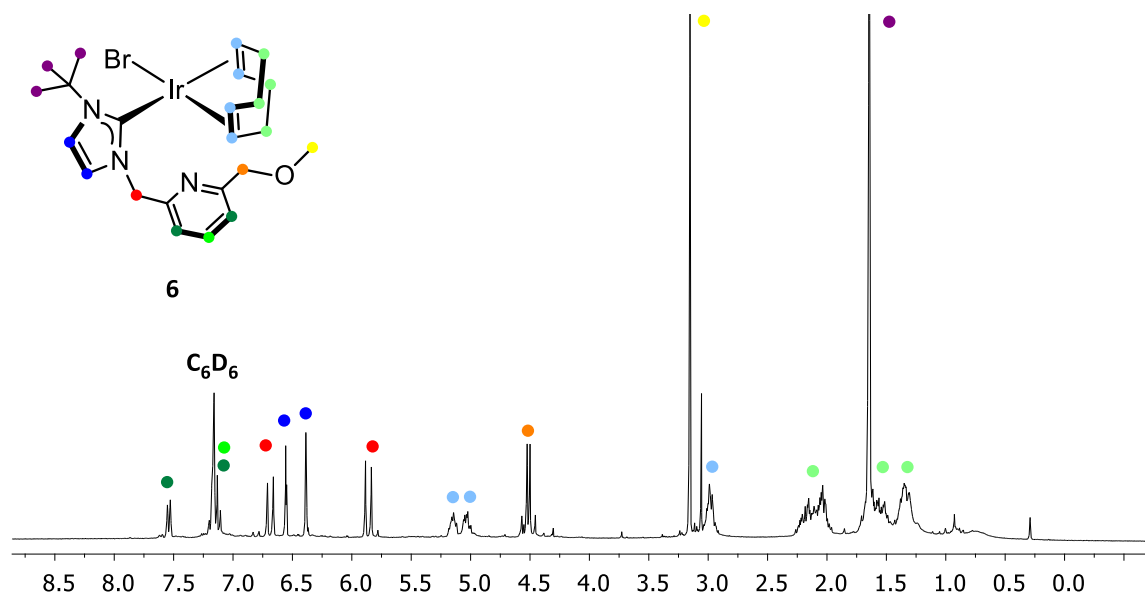
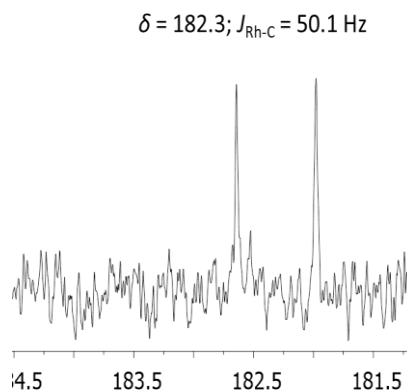


Figura 21.  $^1H$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $C_6D_6$ ) del complejo **6**.



Analizando los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos **5-10**, se confirma la existencia del enlace metal-carbeno por la presencia de una señal muy desapantallada alrededor de 180.0 ppm, que se asigna al carbono carbénico C2 del anillo imidazólico (NCN). En los complejos de rodio esta señal se observa como un doblete con una  $J_{\text{Rh-C}}$  de aproximadamente 50.0 Hz (Figura 22) mientras que en los compuestos de iridio es un singlete.<sup>104</sup>

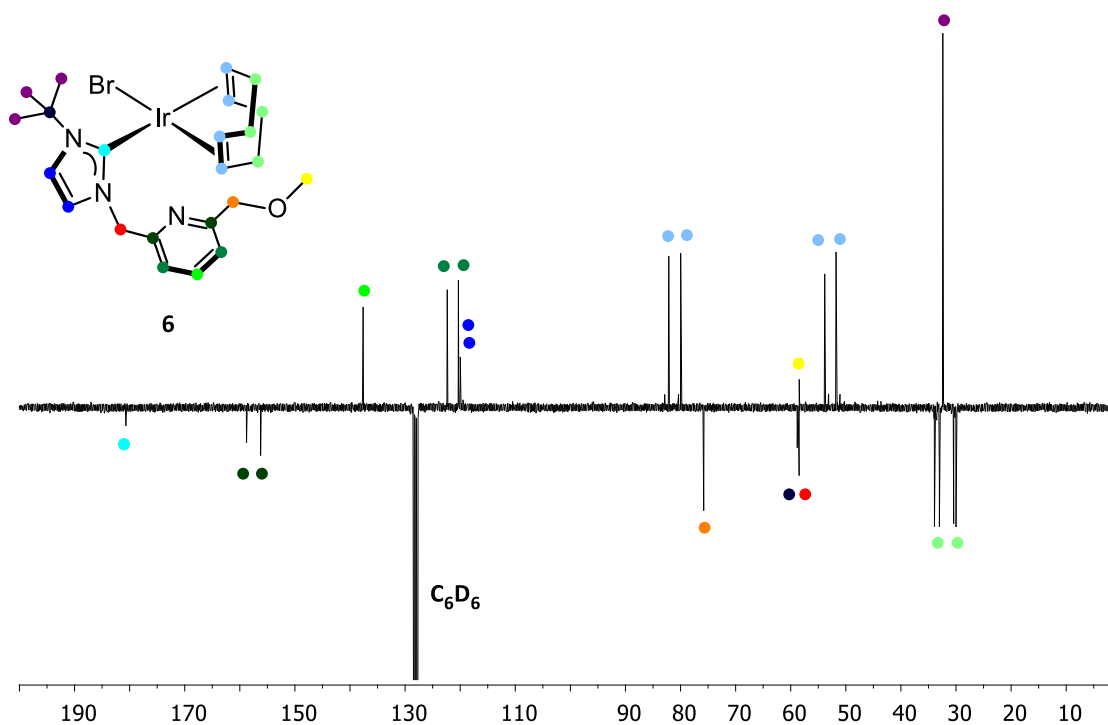
En la zona de  $\delta$  170-100 ppm se observan dos resonancias que se asignan a los carbonos cuaternarios de la piridina, dos resonancias correspondientes a los =CH del anillo imidazólico y tres resonancias más para los carbonos =CH del anillo de piridina. Además, debido a la ausencia de un plano de simetría que relacione a los átomos de carbono =CH y >CH<sub>2</sub> de la diolefina, los espectros presentan cuatro resonancias entre  $\delta$  90 y 40 ppm asignadas a los carbonos =CH del cod y otras cuatro resonancias entre 40 y 20 ppm que se asignan a los >CH<sub>2</sub> del cod. Como ejemplo, en la Figura 23 se muestra el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -apt del complejo [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. La asignación de las resonancias se ha realizado con la ayuda de los espectros de RMN bidimensionales.



**Figura 22.** Señal del átomo de carbono C<sub>NHC</sub> en el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de **5**.

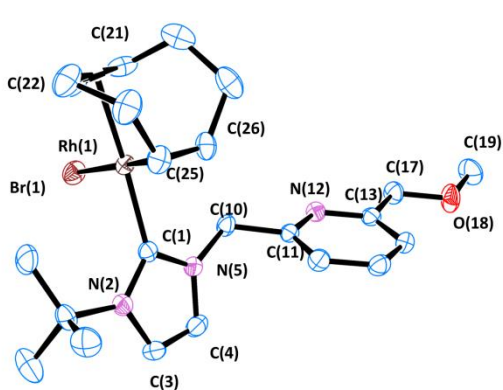
La estructura molecular de los complejos [RhBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**) y [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) ha sido determinada por un análisis de difracción de rayos X a partir de sendos monocristales obtenidos por evaporación lenta de disoluciones saturadas de los compuestos en tolueno. En la Figura 24 se muestra la estructura molecular y las distancias de enlace y ángulos más representativos de ambos complejos. El entorno de coordinación de los metales es plano cuadrado ligeramente distorsionado y está formado por los dos dobles enlaces del ligando 1,5-ciclooctadieno, el átomo de carbono carbénico del ligando NHC y un átomo de bromo. Con objeto de comparar la distribución espacial de las estructuras cristalinas de los diferentes complejos neutros plano cuadrados descritos en esta Memoria, se ha definido el plano que contiene los átomos C<sub>NHC</sub>-M-Br como plano de referencia. En ambos complejos el centroide *trans* al carbono carbénico está situado dentro del plano, sin embargo, el centroide en posición *trans* al átomo de bromo se desplaza fuera del plano hacia la cara que contiene al fragmento Py-CH<sub>2</sub>-OMe una distancia de 0.355 Å para **5** y 0.288 Å para **6**. Además, el ligando 1,5-ciclooctadieno impone restricciones geométricas

debido a su ángulo de mordedura menor de  $90^\circ$  lo que implica que el resto de ángulos entre los ligandos de la esfera de coordinación sean distintos de  $90^\circ$  en ambos complejos. Por ejemplo, en el complejo **5**, los ángulos Br(1)-Rh-Ct(2) y C(1)-Rh-Ct(1) son  $92.709(11)^\circ$  y  $93.75(6)^\circ$ , respectivamente, mientras que los ángulos Br(1)-Rh-C(1) y Ct(1)-Rh-Ct(2),  $86.48(6)^\circ$  y  $87.355(10)^\circ$ , son netamente inferiores (Figura 25).

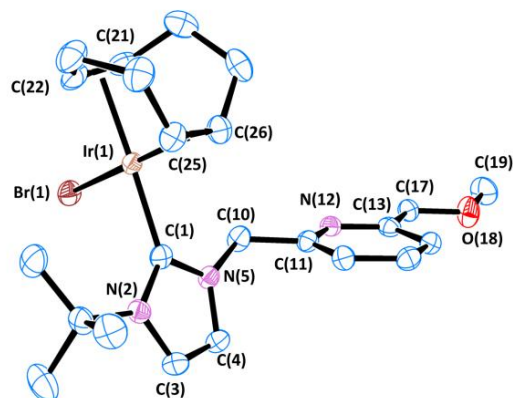


**Figura 23.**  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN-apt (298K, 75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) del complejo **6**.

Las distancias de los dobles enlaces de la diolefina al centro metálico son ligeramente diferentes. Así, en **5**, la distancia Rh-Ct(1) es de  $1.9936(2)$  Å mientras que la distancia Rh-Ct(2) es de  $2.0801(2)$  Å. Esta ligera diferencia de  $0.07$  Å es debida a que la influencia *trans* que el ligando NHC ejerce sobre el enlace Rh-Ct(2) es mayor que la del ligando bromuro sobre el enlace Rh-Ct(1). Las distancias M- $\text{C}_{\text{NHC}}$  de  $2.042(2)$  Å (Rh) y  $2.050(2)$  Å (Ir) son similares a los valores encontrados en la bibliografía para compuestos de rodio(I)/iridio(I) análogos.<sup>105</sup> El anillo del grupo imidazol-2-ilideno de ambos compuestos se sitúa en un plano aproximadamente perpendicular al plano  $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-M-Br}$  con ángulos diedros de  $84.17^\circ$  (**5**) y  $85.61^\circ$  (**6**) (Figura 26), valores que se encuentran en el rango esperado para este tipo de complejos.<sup>106</sup> Por último, merece la pena destacar que tanto el anillo de piridina como el grupo metoxo quedan muy alejados del centro metálico y se encuentran en el mismo plano, que forma un ángulo diedro con el plano que contiene al anillo de imidazol-2-ilideno de  $67.51^\circ$  (**5**) y  $67.65^\circ$  (**6**).

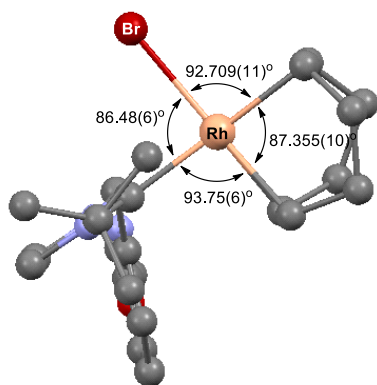

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 5.**

Rh-Br(1)	2.5155(6)
Rh-C(1)	2.042(2)
Rh-Ct(1) <sup>[a]</sup>	1.9936(2)
Rh-Ct(2) <sup>[a]</sup>	2.0801(2)
C(10)-N(5)	1.459(3)
C(10)-C(11)	1.512(3)
C(17)-C(13)	1.507(4)
C(17)-O(18)	1.414(3)
Br(1)-Rh-C(1)	86.48(6)
Br(1)-Rh-Ct(2) <sup>[a]</sup>	92.709(11)
C(1)-Rh-Ct(1) <sup>[a]</sup>	93.75(6)
Ct(1)-Rh-Ct(2) <sup>[a]</sup>	87.355(10)
C(11)-C(10)-N(5)	114.0(2)
C(13)-C(17)-O(18)	109.9(2)

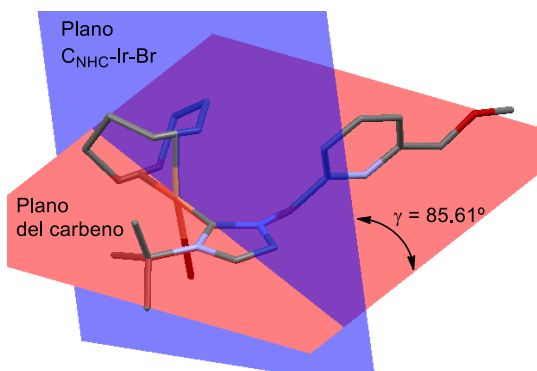

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 6.**

Ir-Br(1)	2.5053(6)
Ir-C(1)	2.050(2)
Ir-Ct(1) <sup>[a]</sup>	1.9856(12)
Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	2.0611(11)
C(10)-N(5)	1.460(4)
C(10)-C(11)	1.515(5)
C(17)-C(13)	1.510(4)
C(17)-O(18)	1.409(4)
Br(1)-Ir-C(1)	87.15(7)
Br(1)-Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	92.13(8)
C(1)-Ir-Ct(1) <sup>[a]</sup>	93.78(8)
Ct(1)-Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	87.21(5)
C(11)-C(10)-N(5)	114.4(2)
C(13)-C(17)-O(18)	110.5(2)

**Figura 24.** Estructura molecular de los compuestos [RhBr(cod)(κ-C<sup>1</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**) y [IrBr(cod)(κ-C<sup>1</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad. <sup>[a]</sup>Ct(1) y Ct(2) se corresponden con los centroides de los enlaces olefínicos C(25)-C(26) y C(21)-C(22) respectivamente en cada uno de los complejos.



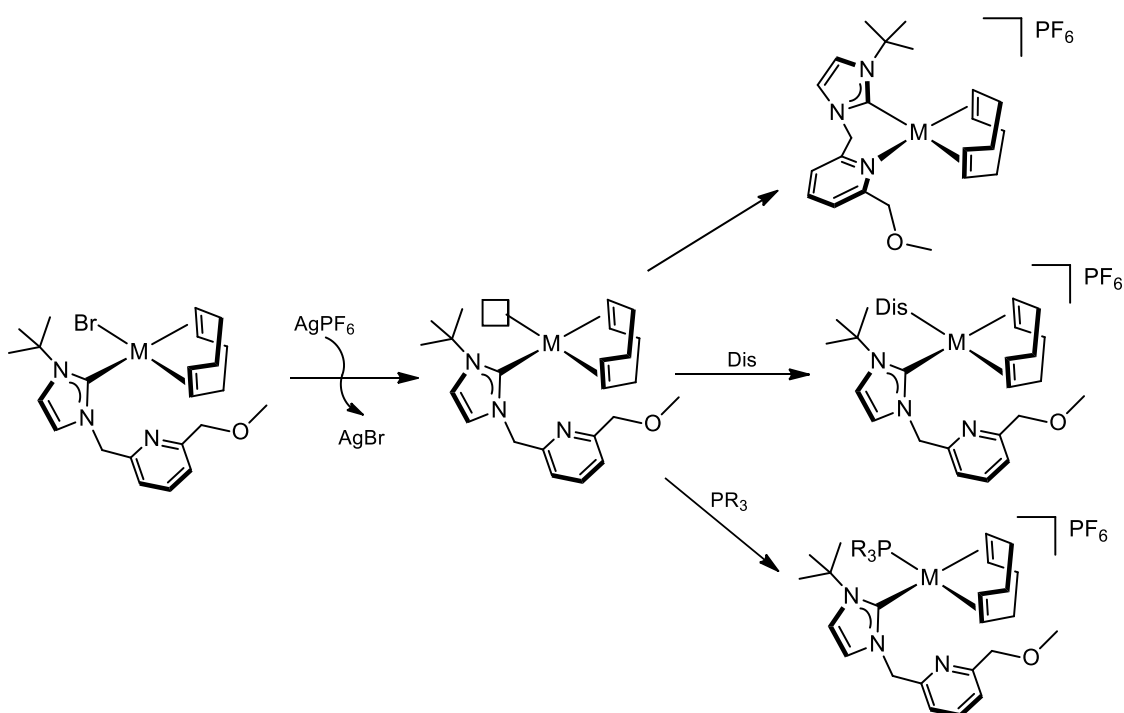
**Figura 25.** Entorno de coordinación del centro de rodio en **5**.



**Figura 26.** Ángulo diedro entre el plano molecular y el plano del carbeno en **6**.

### 3.3. Reactividad de los compuestos $[MBr(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$ ( $M = \text{Rh, Ir}$ ; $L = \text{OMe, NEt}_2$ ) con $\text{AgPF}_6$ .

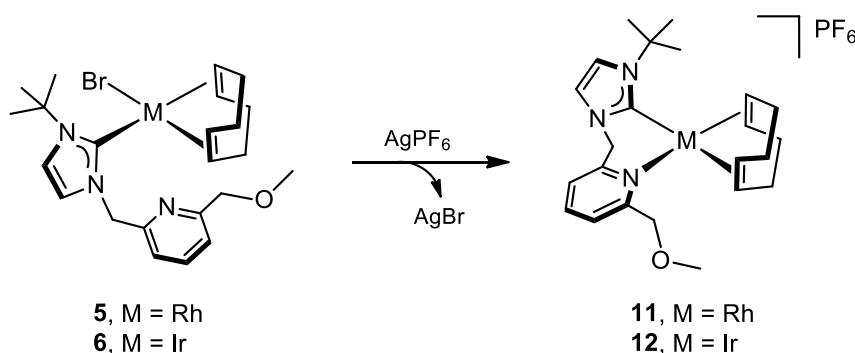
Uno de los métodos más habituales para la abstracción de un ligando halogenuro de la esfera de coordinación del metal es la adición de sales de plata.<sup>107</sup> Mediante esta estrategia se fuerza la precipitación del halogenuro de plata correspondiente y se genera una vacante en el entorno de coordinación del metal que puede ser ocupada por un ligando externo,<sup>108</sup> una molécula de un disolvente coordinante<sup>109</sup> e incluso por fragmentos no coordinados de ligandos polidentados con la disposición espacial adecuada presentes en el propio complejo (Esquema 16).<sup>86,110</sup>



**Esquema 16.** Síntesis de posibles compuestos catiónicos por abstracción del ligando bromuro.

#### 3.3.1. Síntesis de compuestos $[M(cod)(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$ ( $M = \text{Rh, Ir}$ ).

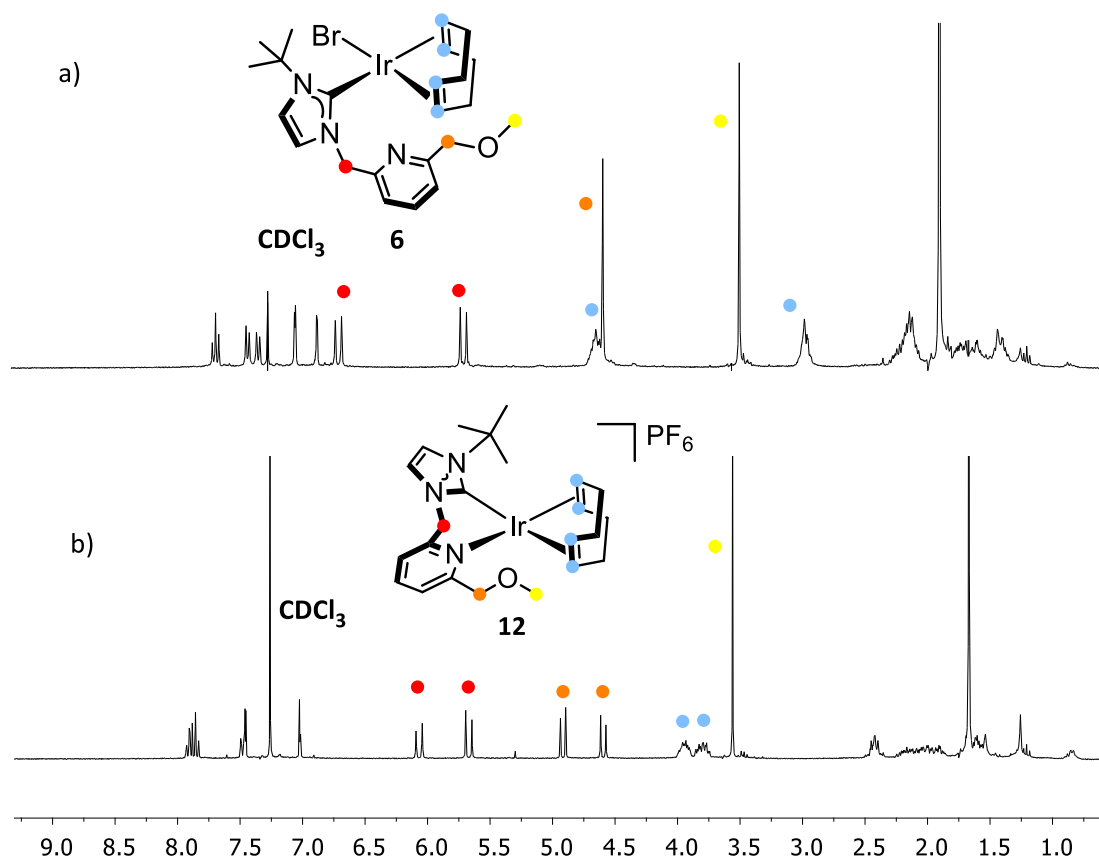
La reacción de los bromo complejos neutros  $[\text{RhBr}(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**5**) y  $[\text{IrBr}(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**) con un equivalente de  $\text{AgPF}_6$  en diclorometano durante media hora y en ausencia de luz produce la precipitación de  $\text{AgBr}$ . La eliminación por filtración de esta sal insoluble da lugar a disoluciones de color amarillo de las que se aíslan los compuestos  $[\text{Rh}(cod)(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**11**) y  $[\text{Ir}(cod)(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**12**) como sólidos microcristalinos amarillos con rendimientos cercanos al 90% (Esquema 17).



**Esquema 17.** Síntesis de los complejos catiónicos **11** y **12**.

La abstracción del ligando bromuro produce una vacante de coordinación que es ocupada por el fragmento piridina del ligando, por lo que el ligando NHC funcionalizado adopta una coordinación tipo quelato  $\kappa^2\text{-C,N}$ . Analizando los espectros de masas de alta resolución ESI+ de los complejos se observa el pico correspondiente al ión molecular a 470.1673  $m/z$  (**11**) y 560.2241  $m/z$  (**12**). El carácter catiónico de los compuestos se confirma por las medidas de conductividad en nitrometano con valores típicos para electrolitos 1:1, 78 y 84  $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ , respectivamente. Además, el espectro de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  muestra una resonancia con multiplicidad septuplete a  $\delta$  -144.0 ppm que confirma la presencia de  $\text{PF}_6^-$  como contraanión.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los nuevos complejos catiónicos de rodio/iridio(III) también evidencian la coordinación del fragmento piridina. En la Figura 27 se muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos **6** y **12**. La señal correspondiente al  $>\text{CH}_2$  del fragmento  $\text{Py-CH}_2\text{-OMe}$  que se observa como un singlete en el compuesto neutro **6**, se transforma en el compuesto **12** en dos dobletes a  $\delta$  4.92 y 4.59 ppm con una constante  $J_{\text{H-H}} = 12.6$  Hz como consecuencia de la restricción conformacional que impone la coordinación del fragmento piridina al centro metálico. Por otra parte, las señales del  $>\text{CH}_2$  del fragmento  $\text{NHC-CH}_2\text{-Py}$  en **12** se desplazan a alto campo como consecuencia de la coordinación del fragmento piridina.<sup>111</sup> Aunque en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** tan sólo se observan dos señales para los  $=\text{CH}$  del ligando cod, en el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se observan cuatro resonancias en el rango  $\delta$  87-57 ppm, lo que está de acuerdo con la ausencia de simetría del compuesto.

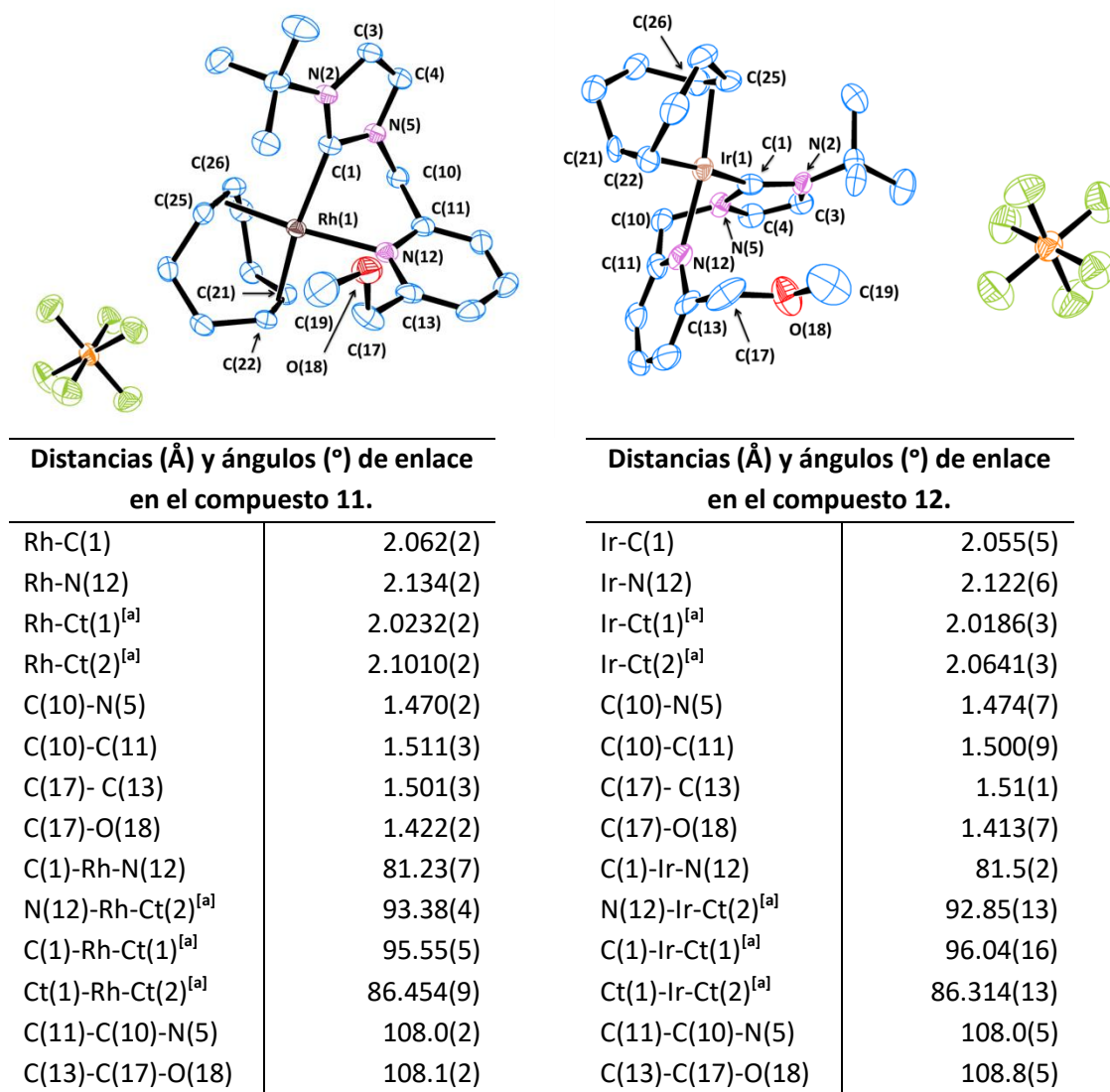


**Figura 27.** Comparación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos **6** y **12** en CDCl<sub>3</sub>.

Ha sido posible determinar la estructura molecular de los complejos [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**11**) e [Ir(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**12**) por un estudio de difracción de rayos X a partir de sendos monocristales obtenidos por difusión lenta de dietil éter en una disolución concentrada de los complejos en acetona. En la Figura 28 se muestran la estructura molecular, las distancias de enlace y los ángulos más representativos de ambos complejos. El entorno de coordinación de los metales es plano cuadrado distorsionado y está formado por los dobles enlaces del ligando 1,5-ciclooctadieno, el átomo de carbono carbénico y el nitrógeno de la piridina, ambos pertenecientes al ligando NHC funcionalizado.

La distorsión de la geometría plano cuadrada es similar en ambos complejos y es mucho mayor que la observada en los complejos **5** y **6** en los que el ligando se coordina de forma monodentada. Esto es debido a las restricciones geométricas que imponen tanto el ligando 1,5-ciclooctadieno como el ligando NHC funcionalizado coordinado de modo quelato por los fragmentos carbeno y piridina, que forman un metalacido de seis miembros con una conformación tipo bote en ambos casos. Por ejemplo, en el complejo **11**, los ángulos C(1)-Rh-N(12) de 81.23(7)° y Ct(1)-Rh-Ct(2) de 86.454(9)° son considerablemente menores de 90°, mientras que los ángulos N(12)-Rh-Ct(2) de 93.38(4)° y C(1)-Rh-Ct(1) de 95.55(5)° son mayores.

El ángulo C(11)-C(10)-N(5) en el fragmento NHC-CH<sub>2</sub>-Py del metalaciclo en **11** y **12** es de 108.0°, valor netamente menor que el mismo ángulo en los complejos **5** y **6**, lo que confirma la restricción estérica impuesta por la coordinación bidentada del ligando. Otro aspecto que confirma la distorsión del entorno plano cuadrado es la distancia de los centroides al plano C<sub>NHC</sub>-M-Py que es de 0.40 Å para el centroide *trans* a piridina y de 0.57 Å para el centroide *trans* al carbeno en ambos complejos.



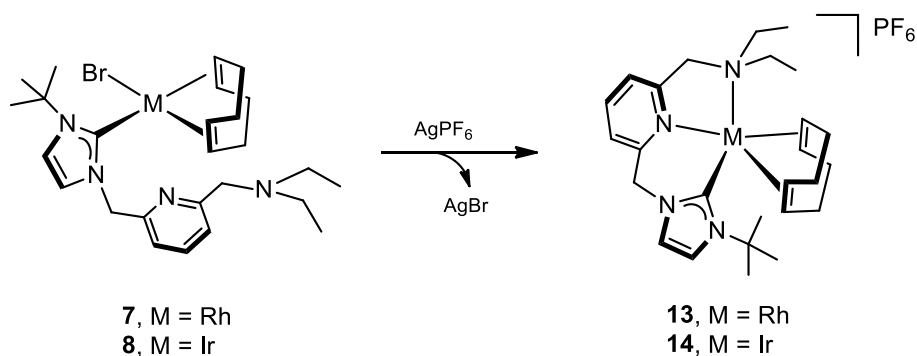
**Figura 28.** Estructura molecular de los compuestos [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**11**) y [Ir(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**12**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad. <sup>[a]</sup> Ct(1) y Ct(2) se corresponden con los centroides de los enlaces olefinicos C(25)-C(26) y C(21)-C(22), respectivamente, en cada uno de los compuestos.

Al igual que ocurría en los compuestos **5** y **6**, las distancias de los dobles enlaces de la diolefina al centro metálico son ligeramente diferentes debido a la mayor influencia *trans* ejercida por el ligando NHC. Las distancias M-C<sub>NHC</sub> de 2.062(2) Å (Rh) y 2.055(5) Å (Ir) son

similares a las observadas en **5** y **6**. Por otra parte, las distancias M-N<sub>py</sub> de 2.134(2) (Rh) y 2.122(6) (Ir) son similares a las encontradas en compuestos relacionados descritos en la bibliografía.<sup>112</sup>

### 3.3.2. Síntesis de compuestos [M(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (M = Rh, Ir).

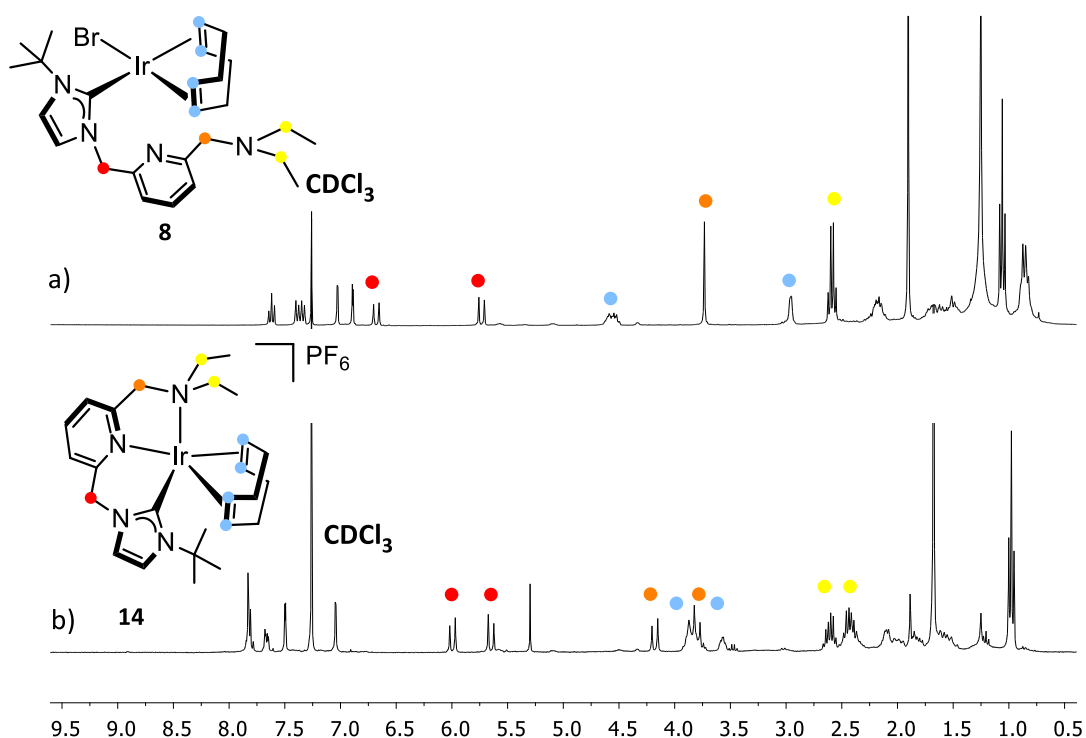
La aplicación de la estrategia sintética utilizada en la preparación de los compuestos **11** y **12** permite acceder de forma sencilla a los correspondientes complejos catiónicos [Rh(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**13**) y [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**) que incorporan el ligando NHC-Py-NEt<sub>2</sub> (Esquema 18). Debido al mayor carácter coordinante del fragmento -NEt<sub>2</sub> comparado con -OMe, el ligando NHC-Py-NEt<sub>2</sub> adopta una coordinación tridentada κ<sup>3</sup>-C,N,N formando dos metalaciclos fusionados de 5 y 6 miembros. Los nuevos compuestos pentacoordinados se aíslan como sólidos microcristalinos de color amarillo (**13**) y marrón pálido (**14**) con rendimientos próximos al 80%.



**Esquema 18.** Síntesis de los complejos catiónicos **13** y **14**.

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de ambos compuestos muestran el ion molecular a *m/z* 511.2303 (**13**) y 601.2858 (**14**). Por otra parte, las medidas de conductividad de disoluciones en nitrometano de ambos compuestos confirman que se trata de electrolitos 1:1. Por último, en el espectro de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} se observa una resonancia con multiplicidad de septuplete a δ -144 ppm característica del ion PF<sub>6</sub><sup>-</sup> lo que corrobora la naturaleza catiónica de ambos compuestos. Los cambios observados en los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de estas nuevas especies con respecto a los compuestos neutros relacionados evidencian la coordinación del ligando de forma tridentada. En la Figura 29 se muestra a modo de ejemplo una comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los compuestos **8** y **14**.

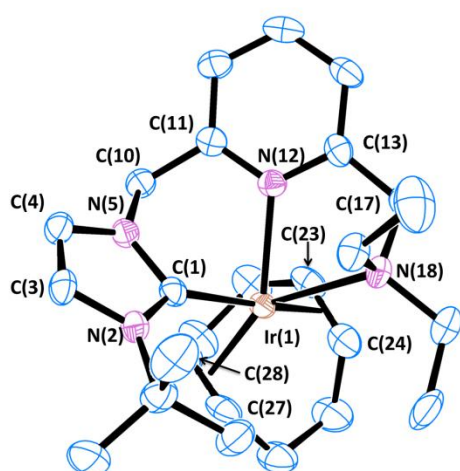




**Figura 29.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los complejos **8** y **14** en  $\text{CDCl}_3$ .

La señal correspondiente al  $>\text{CH}_2$  del fragmento  $\text{Py-CH}_2\text{-NEt}_2$  que se observa como un singlete en el compuesto **8**, en el compuesto **14** aparece como dos dobletes a  $\delta$  4.18 y 3.80 ppm ( $J_{\text{H-H}} = 15.1$  Hz) debido a la restricción conformacional derivada de la coordinación de los fragmentos piridina y dimetilamino. Del mismo modo, los  $>\text{CH}_2$  de los sustituyentes etilo del fragmento  $-\text{NEt}_2$  que se observan como un cuartete en el espectro de **8** aparecen como dos multipletes en el espectro de **14**. Nuevamente, aunque tan sólo se observan dos resonancias para los  $=\text{CH}$  del ligando cod, en el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se observan las cuatro resonancias esperadas de acuerdo con la ausencia de elementos de simetría en el compuesto.

La estructura molecular del compuesto  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**14**) se ha determinado por un estudio de difracción de rayos X en un monocristal obtenido por difusión lenta de pentano en una disolución concentrada del complejo en diclorometano. En la Figura 30 se muestra la estructura molecular y las distancias de enlace y ángulos más representativos para el compuesto.

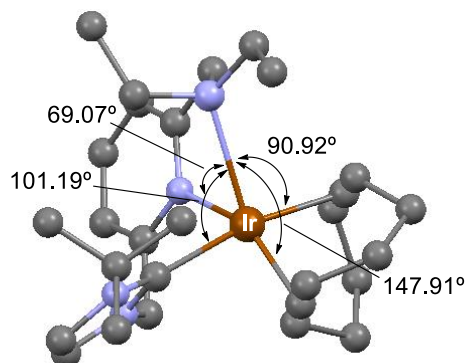

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 14.**

Ir-C(1)	2.064(3)
Ir-N(12)	2.213(2)
Ir-N(18)	2.545(2)
Ir-Ct(1) <sup>[a]</sup>	1.954(12)
Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	2.087(12)
C(10)-N(5)	1.465(4)
C(10)-C(11)	1.503(4)
C(17)-C(13)	1.494(4)
C(17)-N(18)	1.485(4)
C(1)-Ir-N(12)	82.32(9)
N(12)-Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	96.27(6)
C(1)-Ir-Ct(1) <sup>[a]</sup>	87.40(7)
Ct(1)-Ir-Ct(2) <sup>[a]</sup>	85.685(4)
C(11)-C(10)-N(5)	109.6(2)
C(13)-C(17)-N(18)	110.8(2)

**Figura 30.** Estructura molecular del cation  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$  del compuesto **14** junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad. <sup>[a]</sup>Ct(1) y Ct(2) se corresponden con los centroides de los enlaces olefínicos C(27)-C(28) y C(23)-C(24), respectivamente.

El poliedro de coordinación del metal es una pirámide de base cuadrada distorsionada tal y como se deduce del valor del parámetro tau ( $\tau = 0.31$ ) cercano a cero.<sup>113</sup> Los dos dobles enlaces del ligando 1,5-ciclooctadieno, el átomo de carbono carbénico y el nitrógeno de la piridina constituyen la base de la pirámide, mientras que el átomo de nitrógeno del grupo  $\text{NEt}_2$  se sitúa en la posición apical. La distorsión de la geometría ideal del poliedro de coordinación se hace evidente si se comparan los ángulos entre los átomos que forman la base de la pirámide. Así, los ángulos C(1)-Ir-N(12), C(1)-Ir-Ct(1) y Ct(1)-Ir-Ct(2) son de 82.32(9)°, 87.40(7)° y 85.685(4)°, respectivamente, notablemente menores a los 90° teóricos. Esto es debido una vez más a las restricciones geométricas impuestas tanto por el ligando 1,5-ciclooctadieno como por los metalaciclos formados por el ligando tridentado, uno de seis miembros que adopta una conformación tipo bote y otro de cinco miembros. El ángulo restante de la base de la pirámide N(12)-Ir-Ct(2) es de 96.27(6)°, mayor que el valor teórico. Asimismo, los ángulos entre el átomo N(18) y los átomos que conforman la base de la pirámide son muy diferentes entre sí confirmando la distorsión de la geometría ideal tal y como se muestra en la Figura 31.

Las distancias de los dobles enlaces de la diolefina al centro metálico son diferentes. La distancia Ir-Ct(2) es de 2.087(12) Å mientras que la distancia Ir-Ct(1) es de 1.954(12) Å lo que se explica por la mayor influencia *trans* que ejerce el ligando NHC en el enlace Ir-Ct(2) de forma análoga a lo observado en compuestos anteriores. La distancia M-C<sub>NHC</sub> es de 2.064(3) Å, similar a la observada en **6** y **12**, asimismo la distancia M-N<sub>Py</sub> es de 2.213(2), superior a la encontrada para **12**, lo que se puede explicar por la conformación torsionada que presenta el ligando tridentado en el complejo. Por último, la distancia M-N<sub>NEt<sub>2</sub></sub> es de 2.545 Å, bastante larga para tratarse de un enlace Ir-N lo que apunta al posible carácter hemilábil de este grupo.



**Figura 31.** Ángulos entre el átomo de nitrógeno apical y los átomos de la base de la pirámide en **14**.

### 3.4. Reactividad de los compuestos [MBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] y [M(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)]PF<sub>6</sub> (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

Se ha explorado la reactividad de los bromo complejos neutros y la de los compuestos catiónicos con monóxido de carbono. Los bromo complejos neutros poseen el ligando coordinado de modo κ-C y por lo tanto disponen del fragmento hemilábil y la piridina sin coordinar. Por otra parte, los compuestos catiónicos únicamente poseen el fragmento hemilábil no coordinado como consecuencia de que el modo de coordinación del ligando es κ<sup>2</sup>-C,N. En principio, la carbonilación de estos compuestos debería dar lugar a compuestos *cis*-dicarbonilo por sustitución del ligando 1,5-ciclooctadieno. Sin embargo, la presencia en los compuestos de fragmentos con capacidad coordinante introduce incertidumbre respecto al producto de las reacciones. Por otra parte, la eliminación del ligando 1,5-ciclooctadieno también se puede producir a través de reacciones de hidrogenación lo que debería dar lugar a hidruro complejos con propiedades y reactividad diferenciada con respecto a la de los complejos con 1,5-ciclooctadieno coordinado. Por ello, también se ha explorado la reactividad de algunos de los compuestos con hidrógeno molecular.

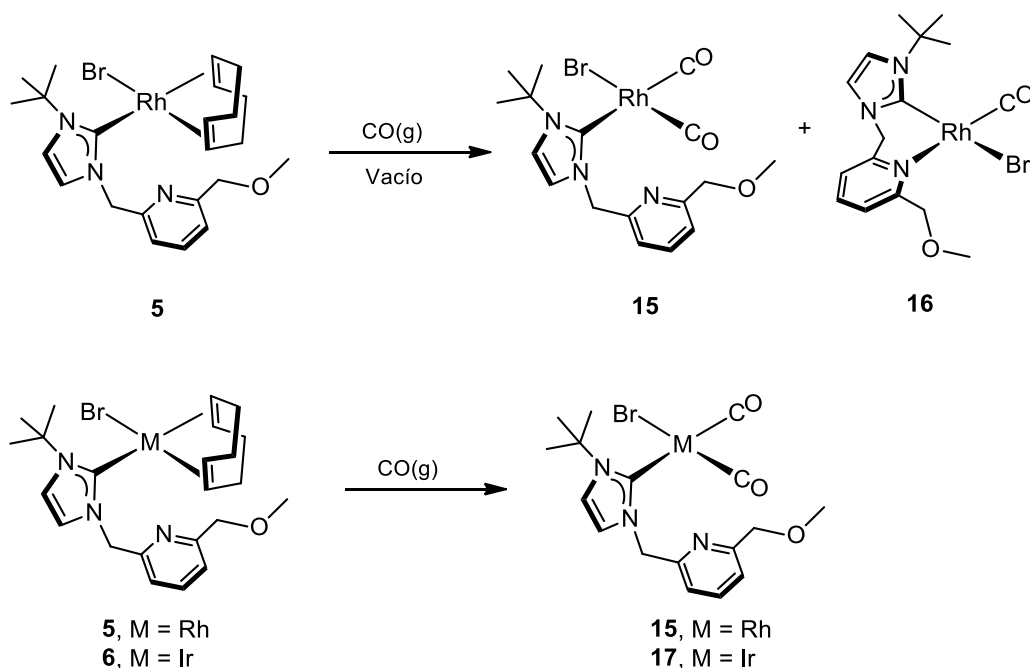
### 3.4.1. Reactividad de los compuestos $[MBr(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ y $[M(cod)(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]PF_6$ ( $M = Rh, Ir$ ) con $CO(g)$ .

El borboteo de monóxido de carbono a través de una disolución amarilla del compuesto  $[RhBr(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**5**) en diclorometano, durante 5 minutos a temperatura ambiente, da lugar a una disolución de color amarillo pálido. Al llevar a sequedad a vacío la disolución y disgregar el aceite obtenido se obtiene un sólido amarillo que resulta ser una mezcla de los complejos  $[RhBr(CO)_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**15**) y  $[RhBr(CO)(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**). El primero de los compuestos es un *cis*-dicarbonilo neutro que resulta de la sustitución del ligando *cod* por dos ligandos carbonilo. Mientras que el segundo, posee un solo ligando carbonilo debido a la coordinación del fragmento piridina del ligando (Esquema 19).

Probablemente, la formación de **16** es consecuencia de la eliminación de un ligando CO en **15** por efecto del vacío y la coordinación del fragmento piridina que ocupa la vacante de coordinación libre. Para obtener los complejos puros es necesario utilizar dos procedimientos diferentes. Si a una disolución de **5** se borbotea  $CO(g)$  hasta la evaporación completa del disolvente se consigue aislar **15** puro con rendimientos casi cuantitativos. En el caso de **16**, tras el borboteo de  $CO(g)$  durante 5 minutos, la disolución se lleva a sequedad a vacío y tras sucesivos lavados con dietil éter se obtiene como residuo el complejo **15** puro y una disolución del complejo **16** puro de la que se aísla con un rendimiento cercano al 50%. Sorprendentemente, en la carbonilación del compuesto  $[IrBr(cod)(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**) se obtiene como único producto el compuesto  $[IrBr(CO)_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) que se aísla como un sólido de color amarillo con un 75% de rendimiento (Esquema 19).

El espectro de masas de alta resolución ESI+ de **15** tan sólo muestra el pico correspondiente a la pérdida de los ligandos CO y bromo a  $m/z$  362.0766. Por otra parte, el espectro de masas ESI+ de alta resolución del compuesto **16** muestra un pico a 390.0683  $m/z$  que corresponde a la pérdida del ligando bromuro.

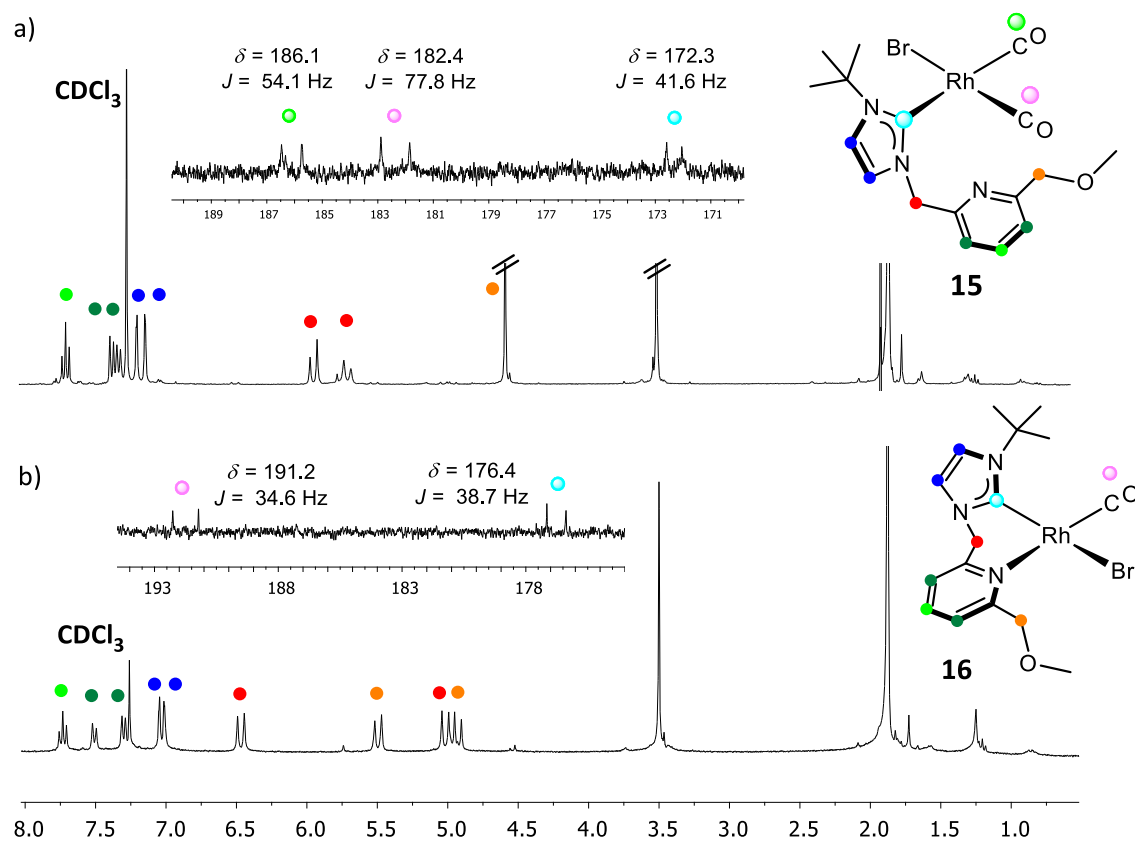
Los espectros de ATR-IR de los complejos muestran, para el compuesto **15**, dos bandas en la zona correspondiente a las vibraciones de tensión de los ligandos carbonilo,  $\nu_{CO} = 2066, 1988\text{ cm}^{-1}$ , con una separación entre bandas de  $78\text{ cm}^{-1}$ , lo que está de acuerdo con la disposición *cis* de los ligandos carbonilo en el compuesto.<sup>114</sup> Sin embargo, para el compuesto **16** se observa una única banda de vibración de tensión  $\nu_{CO}$  a  $1963\text{ cm}^{-1}$  lo que confirma la presencia de un solo ligando carbonilo.



**Esquema 19.** Reacciones de carbonilación de los complejos **5** y **6**.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de estos nuevos complejos de rodio(I) confirman la eliminación del ligando 1,5-ciclooctadieno debido a la ausencia de sus señales características.<sup>115</sup> Cuando se compara el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo **16** con el de su predecesor **15** (Figura 32), se observa el cambio de aspecto de la señal del  $>\text{CH}_2$  del fragmento  $\text{Py-CH}_2\text{-OMe}$  que aparece como un singlete en **15** y como dos dobletes en **16**, lo que está de acuerdo con la coordinación de la piridina al centro metálico. Asimismo, la señal del  $>\text{CH}_2$  entre el imidazol-2-ilideno y la piridina ( $\text{Py-CH}_2\text{-Im}$ ) se modifica considerablemente ya que la separación entre los dobletes correspondientes a cada protón diastereotópico es de aproximadamente de 1.5 ppm.

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **15** es estructuralmente muy informativo ya que en la zona de bajo campo se observan tres resonancias doblete a  $\delta$  186.1 ( $\text{CO}_{\text{trans-NHC}}$ ), 182.4 ( $\text{CO}_{\text{trans-Br}}$ ) y 176.3 ppm. Las dos primeras corresponden a los ligandos carbonilo no equivalentes con  $J_{\text{Rh-C}}$  de 54.1 Hz y 77.8 Hz, respectivamente, mientras que la tercera se asigna al átomo de al carbono carbénico ( $J_{\text{Rh-C}} = 41.6$  Hz) (Figura 32).<sup>116</sup> Debido a la mayor influencia *trans* del carbonilo, el enlace M-CO en posición *trans* al ligando carbonilo es más largo, y por lo tanto tiene una menor constante de acoplamiento  $J_{\text{Rh-C}}$  que el situado *trans* al ligando bromuro. En la zona de bajo campo del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **16** se observan únicamente dos señales, una correspondiente al ligando carbonilo a  $\delta$  191.2 ppm ( $J_{\text{Rh-C}} = 34.6$  Hz), y otra al átomo de carbono del ligando carbonilo a  $\delta$  176.4 ppm ( $J_{\text{Rh-C}} = 38.7$  Hz).

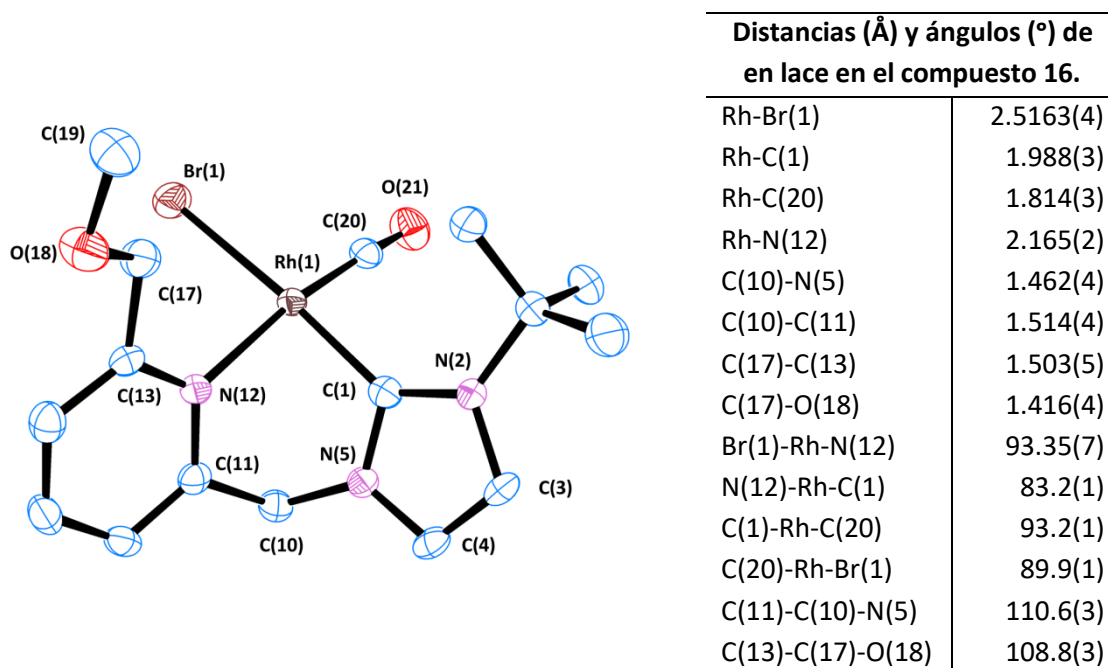


**Figura 32.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y de las señales más representativas de los espectros de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los compuestos **15** y **16**.

La obtención de cristales amarillos por difusión lenta de hexano en una disolución saturada del complejo **16** en diclorometano ha permitido la determinación de la estructura molecular del compuesto por difracción de rayos X. En la Figura 33 se muestra la estructura molecular, las distancias de enlace y los ángulos más representativos para el complejo.

El entorno de coordinación del metal es plano cuadrado distorsionado y está formado por una molécula de monóxido de carbono, un átomo de bromo, el átomo de nitrógeno del anillo de piridina y el átomo de carbono carbénico del ligando NHC. El átomo de bromo está comprendido dentro del plano  $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Rh-N}_{\text{Py}}$  mientras que el átomo de carbono del ligando carbonilo está alejado de dicho plano 0.359 Å, probablemente debido a la influencia estérica que ejerce el fragmento *t*-butilo. La restricción conformacional impuesta por el metalacido de seis miembros que adopta una disposición tipo bote implica que tanto el grupo imidazol-2-ilideno, como el grupo piridina están fuera del plano molecular, formando un ángulo de 108.23° entre sí, y que el ángulo N(12)-Rh-C(1) sea de 83.2(1)°, un valor considerablemente menor que el teórico. El resto de ángulos del entorno de coordinación del metal están de acuerdo con los valores esperados. El ángulo C(11)-C(10)-N(5) es de 110.6(3)°, ligeramente

menor al observado en el complejo **5** de  $114.0(2)^\circ$  que posee el mismo ligando coordinado únicamente por el NHC. La distancia de enlace del ligando carbonilo al centro metálico es de  $1.814(3) \text{ \AA}$  y la distancia Rh-C<sub>NHC</sub> es de  $1.988(3) \text{ \AA}$ , ambas similares a las encontradas en compuestos análogos.<sup>117</sup>

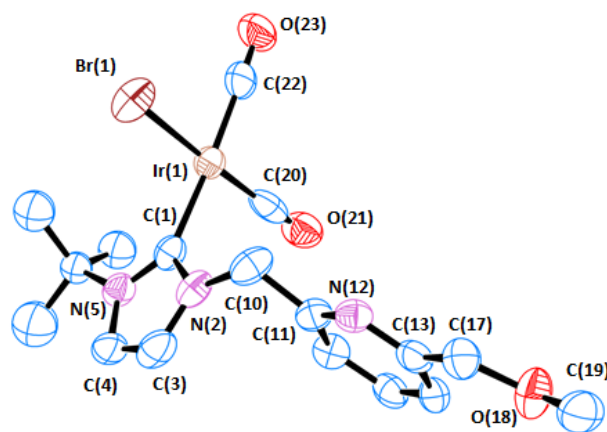


**Figura 33.** Estructura molecular del complejo  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad.

El espectro de masas de alta resolución ESI+ de **17** muestra el pico correspondiente a la pérdida del ligando bromuro a  $m/z$  508.1215. La diferencia observada en los espectros de masas de los compuestos **15** y **17** confirma la mayor labilidad de los ligandos CO en el compuesto de rodio **15** lo que está de acuerdo con la formación del complejo **16**. El espectro de ATR-IR compuesto **17** muestra dos bandas en la zona correspondiente a las vibraciones de tensión de los ligandos carbonilo,  $\nu_{\text{CO}} = 2056, 1969 \text{ cm}^{-1}$ . La separación de ambas bandas de  $87 \text{ cm}^{-1}$ , está de acuerdo con la disposición *cis* de los ligandos carbonilo en el compuesto.<sup>114</sup>

Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  y de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **17** son muy similares a los del compuesto **15**, aunque las dos resonancias de los ligandos carbonilo se observan como singletes a  $\delta$  180.2 y 167.7 ppm. Al igual que en los compuestos relacionados con el ligando 1,5-ciclooctadieno, compuestos **5** y **6**, los protones del grupo metileno que une el fragmento del ligando coordinado al metal con el anillo de piridina (NHC-CH<sub>2</sub>-Py) se observan como dos dobletes, pero el que queda en una posición más lejana (Py-CH<sub>2</sub>-OMe) se observa como un singlete.

La estructura molecular del compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-tBuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) se ha determinado por análisis de difracción de rayos X a partir de un monocristal obtenido por enfriamiento de una disolución concentrada del complejo en hexano. En la Figura 34 se muestran la estructura molecular, las distancias de enlace y los ángulos más representativos.



Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 17.	
Ir-Br(1)	2.4670(9)
Ir-C(1)	2.084(6)
Ir-C(20)	1.875(8)
Ir-C(22)	1.902(6)
C(10)-N(2)	1.460(1)
C(10)-C(11)	1.505(8)
C(17)-C(13)	1.500(1)
C(17)-O(18)	1.422(8)
Br(1)-Ir-C(1)	89.2(2)
C(1)-Ir-C(20)	91.0(3)
C(20)-Ir-C(22)	92.2(3)
C(22)-Ir-Br(1)	87.7(2)
C(11)-C(10)-N(2)	114.2(6)
C(13)-C(17)-O(18)	109.7(6)

**Figura 34.** Estructura molecular del compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-tBuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad.

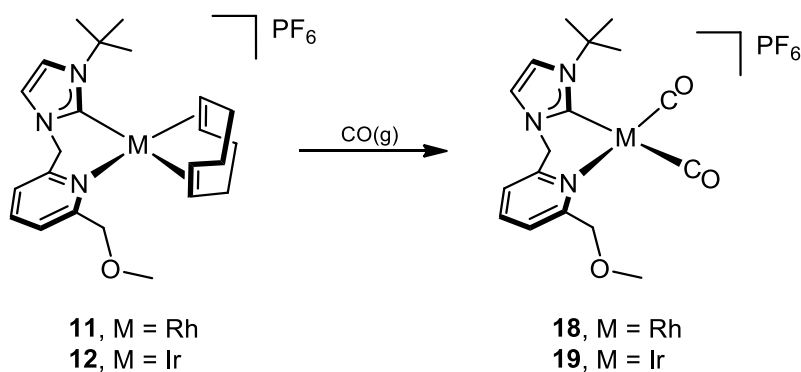
El entorno de coordinación del metal es plano cuadrado ligeramente distorsionado y está formado por dos moléculas de monóxido de carbono situadas *cis* entre sí, un átomo de bromo y el átomo de carbono carbénico del ligando NHC. El átomo de carbono del ligando CO en posición *trans* al carbeno se encuentra en el plano  $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Ir-Br}$ , mientras que el átomo de carbono del ligando CO *trans* a bromo está desplazado del plano molecular 0.156 Å. Asimismo, debido al pequeño tamaño de los ligandos carbonilo comparado con el del ligando 1,5-ciclooctadieno, la distorsión de la geometría plano cuadrada es mucho menor que en **6**. Los ángulos entre los ligandos de la esfera de coordinación no se desvían más de dos grados respecto al valor teórico y el anillo imidazol-2-ilideno se sitúa prácticamente perpendicular al plano  $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Ir-Br}$ .

Las distancias de enlace de los ligandos carbonilo al centro metálico Ir-C(20) y Ir-C(22) son de 1.875(8) Å y 1.902(6) Å, respectivamente, y la distancia Ir-C<sub>NHC</sub> es de 2.084(6) Å, todas ellas similares a las encontradas en compuestos análogos.<sup>14e,118</sup> Como se puede observar, existe una diferencia en las distancias de enlace en los ligandos carbonilo debida a la diferente



naturaleza de sus ligandos en posición *trans*, siendo ligeramente más larga la del ligando que posee el grupo NHC en *trans*.

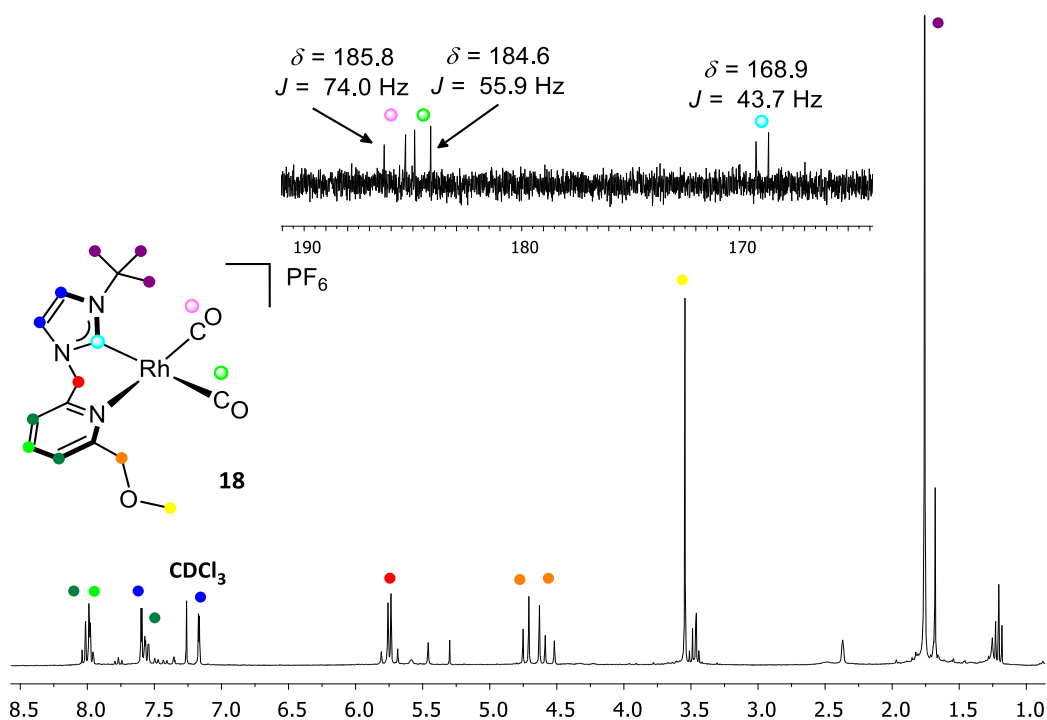
El ligando 1,5-ciclooctadieno en los complejos catiónicos  $[\text{Rh}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**11**) y  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**12**) es fácilmente desplazable por monóxido de carbono. El borboteo de  $\text{CO}(\text{g})$  durante 5 minutos sobre disoluciones de color amarillo de los complejos en diclorometano a temperatura ambiente produce un ligero cambio de color de la disolución hacia amarillo pálido. Tras llevar a sequedad a vacío las disoluciones, disgregar el aceite obtenido con hexano frío y lavar con hexano frío, se aíslan los compuestos  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C},N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**18**) y  $[\text{Ir}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C},N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**19**) con rendimientos del orden del 75% (Esquema 20). En este caso no se observa la pérdida de un ligando carbonilo por el efecto del vacío tal y como sucedía en la síntesis del compuesto **16**.



**Esquema 20.** Reactividad de los compuestos **11** y **12** con  $\text{CO}(\text{g})$ .

En el espectro de masas de alta resolución ESI+ de **18** se observan dos picos a  $m/z$  390.0681 y 362.0792 que corresponden a la pérdida de uno y dos ligandos CO, respectivamente. Sin embargo, en el espectro de **19** se observa el ión molecular a  $m/z$  508.1208 y un pico asociado a la pérdida de un ligando CO a  $m/z$  480.1254. Los espectros de ATR-IR de ambos compuestos muestran dos bandas correspondientes a la vibración de tensión de los ligandos CO, ( $\nu_{\text{CO}}$ ) a 2081, 2008  $\text{cm}^{-1}$  (**18**) y 2069, 1994  $\text{cm}^{-1}$  (**19**). Por otro lado, los valores de la conductividad de los complejos en nitrometano concuerdan con lo esperado para electrolitos 1:1 confirmando la naturaleza catiónica de los nuevos complejos sintetizados. Además, en el espectro de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de ambos compuestos se observa una resonancia con multiplicidad septuplete a  $\delta$  -144 ppm correspondiente al anión  $\text{PF}_6^-$ .

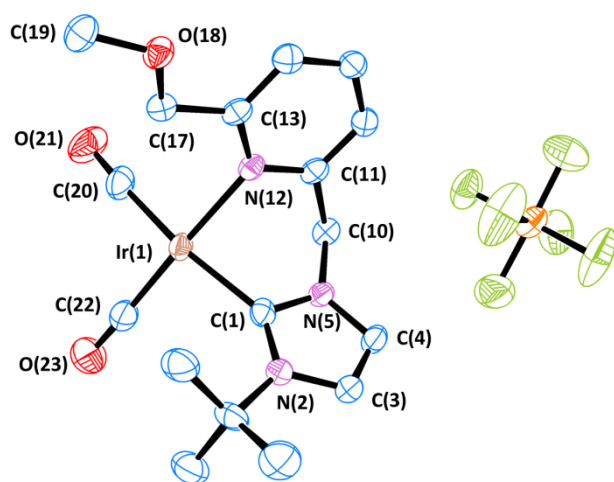
En los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos compuestos, las resonancias de los  $>\text{CH}_2$  en los fragmentos,  $\text{Py-CH}_2\text{-Im}$  y  $\text{Py-CH}_2\text{-OMe}$  se observan como sistemas AB, lo que está de acuerdo con la previsible coordinación del ligando por los fragmentos imidazol-2-ilideno y piridina. En espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de cada compuesto aparecen tres señales en la zona de bajo campo, dos de ellas correspondientes a los ligandos carbonilo a  $\delta$  185.5 ( $J_{\text{Rh-C}} = 74.0$  Hz,  $\text{CO}_{\text{trans-Py}}$ ) y 184.6 ppm ( $J_{\text{Rh-C}} = 55.9$  Hz,  $\text{CO}_{\text{trans-NHC}}$ ) para **18**, y  $\delta$  179.2 y 171.7 ppm para **19**. La tercera señal, correspondiente al carbono carbénico, aparece a  $\delta$  168.9 ppm ( $J_{\text{Rh-C}} = 43.7$  Hz) en **18** y a  $\delta$  168.8 ppm en **19**, tal y como se muestra en la Figura 35 para el compuesto **18**.



**Figura 35.**  $^1\text{H}$ -RMN y señales más representativas del espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complejo **18** en  $\text{CDCl}_3$ .

La coordinación bidentada del ligando en estos compuestos se ha confirmado por un análisis estructural por difracción de rayos X de un monocristal del compuesto  $[\text{Ir}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C}, \text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**19**) obtenido por difusión lenta de dietil éter en una disolución concentrada del complejo en acetona. En la Figura 36 se muestra la estructura molecular y las distancias de enlace y ángulos más representativos para el complejo. El entorno de coordinación del metal es plano cuadrado ligeramente distorsionado y está formado por dos moléculas de monóxido de carbono, el átomo de carbono carbénico del ligando NHC y el átomo de nitrógeno del anillo de piridina. Los átomos de carbono de los ligandos carbonilo están ligeramente fuera del plano  $\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Ir-N}_{\text{Py}}$  a distancias de 0.089 Å para C(22) y 0.343 Å para

C(20), ambos orientados hacia el lado opuesto al grupo *t*-butilo. Tanto el fragmento imidazol-2-ilideno como el fragmento piridina no están en el plano molecular, y forman un ángulo de 109.71° entre sí debido a la formación de un metalaciclo de seis miembros con una disposición tipo bote que ejerce una gran restricción conformacional en el ligando. El ángulo C(1)-Ir-N(12) es de 83.9(1)°, inferior al valor teórico y similar al ángulo observado en el complejo **16**. Los ángulos restantes del entorno de coordinación del metal se desvían menos del valor teórico ya que no tienen restricciones geométricas.



**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 19.**

Ir-C(1)	2.083(4)
Ir-C(23)	1.850(3)
Ir-C(20)	1.886(4)
Ir-N(12)	2.122(3)
C(10)-N(5)	1.463(4)
C(10)-C(11)	1.512(4)
C(17)-C(13)	1.505(5)
C(17)-O(18)	1.415(4)
C(1)-Ir-N(12)	83.9(1)
N(12)-Ir-C(20)	91.2(1)
C(20)-Ir-C(22)	89.7(2)
C(22)-Ir-C(1)	94.7(1)
C(11)-C(10)-N(5)	109.0(3)
C(13)-C(17)-O(18)	109.3(3)

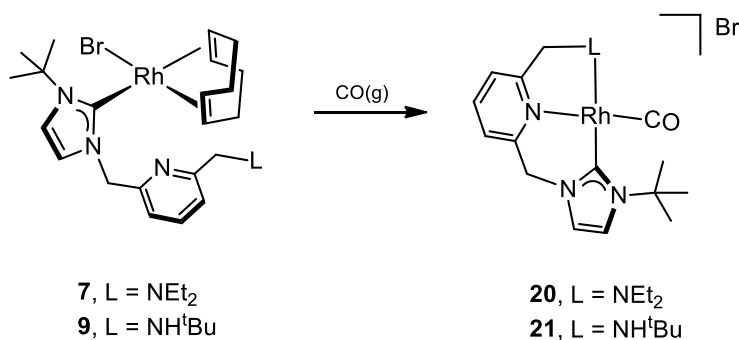
**Figura 36.** Estructura molecular del complejo  $[\text{Ir}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**19**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad.

Análogamente a lo observado en el complejo **16**, las distancias de enlace de los ligandos carbonilo al metal Ir-C(23) y Ir-C(20) son distintas, 1.850(3) Å y 1.886(4) Å, respectivamente, como consecuencia de la diferente influencia de los ligandos en posición *trans* a los grupos carbonilo. La distancia Ir-C<sub>NHC</sub> es de 2.083(4) Å, similar a la encontrada en otros complejos de Ir(I) descritos en esta Memoria y previamente en la bibliografía.<sup>119</sup>

### 3.4.2. Reactividad de los compuestos $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ y $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$ con $\text{CO}(\text{g})$ .

Tras la variada reactividad observada en las reacciones de carbonilación de los complejos de rodio e iridio(I) que contienen el ligando NHC-Py-OMe, y debido a la mayor

capacidad coordinante del fragmento amino frente a metoxi, se ha estudiado la reactividad de de algunos compuestos de rodio(I) que incorporan los grupos  $-\text{NEt}_2$  y  $-\text{NH}^t\text{Bu}$  como fragmento hemilábil con monóxido de carbono. El borboteo de  $\text{CO}(\text{g})$  sobre disoluciones de los complejos neutros de rodio  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**7**) y  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**9**) en tolueno, a temperatura ambiente durante 30 minutos, da lugar a disoluciones de color amarillo de las que se aíslan los compuestos  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{Br}$  (**20**) y  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]\text{Br}$  (**21**) como sólidos de color amarillo con rendimientos cercanos al 60%. En ambos casos, la sustitución del ligando 1,5-ciclooctadieno por monóxido de carbono induce la coordinación del fragmento amino de los ligandos lo que da lugar a compuestos catiónicos de rodio(I) con estructura *pincer* que incorporan un único ligando carbonilo (Esquema 21).

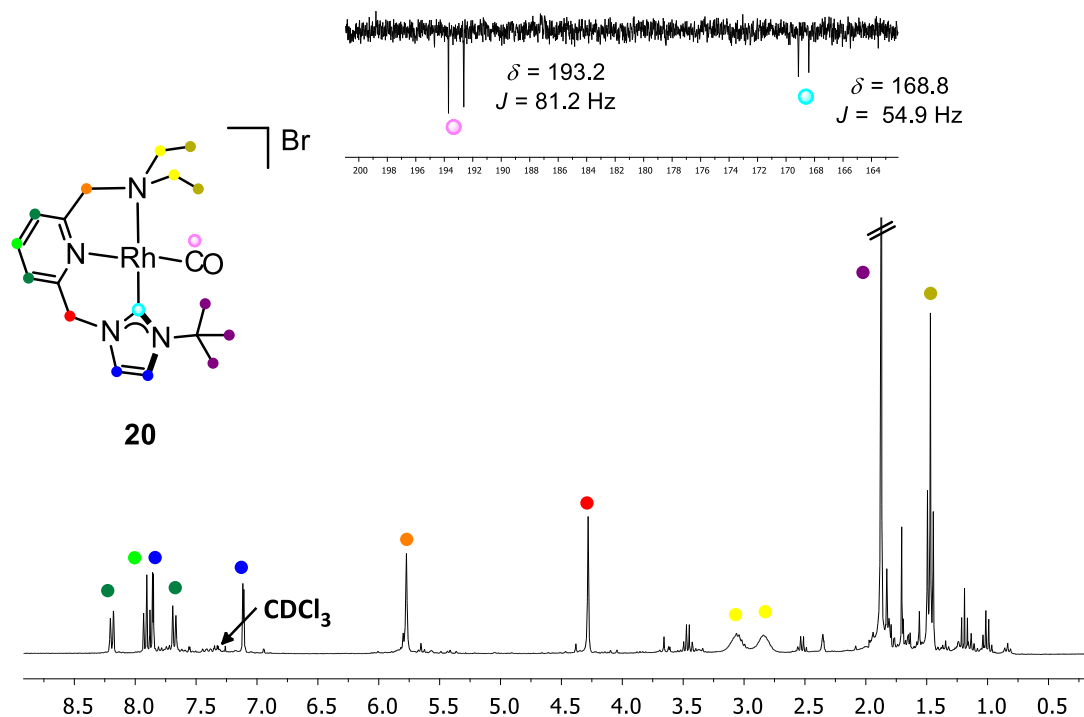


**Esquema 21.** Síntesis de los compuestos *pincer* **20** y **21**.

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de ambos compuestos muestran el pico correspondiente al ión molecular a  $m/z$  431.1302 (**20**) y  $m/z$  431.1326 (**21**). Además, también se observan los picos correspondientes con la pérdida del ligando carbonilo a  $m/z$  403.1344 y 403.1374, respetivamente. En los espectros de ATR-IR se observa una única banda correspondiente con la vibración de tensión del ligando carbonilo a  $\nu_{\text{CO}}$  1946  $\text{cm}^{-1}$  (**20**) y 1947  $\text{cm}^{-1}$  (**21**). Por otro lado, los valores de la conductividad de los complejos concuerdan con lo esperado para un electrolito 1:1 confirmando la naturaleza catiónica de los nuevos compuestos sintetizados.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  están de acuerdo con una estructura plano cuadrada de simetría  $C_s$  en disolución. En este caso, el plano molecular contiene al ligando tridentado y al ligando carbonilo por lo que, como puede observarse en el espectro del compuesto **20**, los protones de ambos  $>\text{CH}_2$  aparecen con multiplicidad singlete (Figura 37). Sin embargo, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **21** el  $>\text{CH}_2$  entre el fragmento piridina y el grupo amino

(Py-CH<sub>2</sub>-NH<sup>t</sup>Bu) aparece como una señal ancha, debido al acoplamiento de dichos protones con el protón del grupo NH<sup>t</sup>Bu (confirmado mediante técnicas de RMN bidimensional) que a su vez aparece como otra señal ancha en la zona de 5.5 ppm.



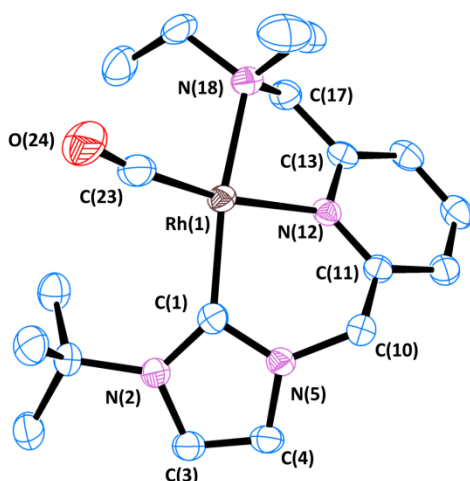
**Figura 37.** <sup>1</sup>H-RMN y señales más representativas del espectro de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN-apt del compuesto **20** en CDCl<sub>3</sub>.

Los espectros de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-apt de ambos compuestos muestran en la zona de bajo campo dos señales con multiplicidad doblete. La señal más desapantallada corresponde al ligando carbonilo y se observa a  $\delta$  193.2 ppm ( $J_{C-Rh} = 81.2$  Hz) en **20** y  $\delta$  195.4 ppm ( $J_{Rh-C} = 79.8$  Hz) en **21**. La segunda señal corresponde al átomo de carbono carbénico a  $\delta$  168.8 ppm ( $J_{C-Rh} = 54.9$  Hz) en **20** y  $\delta$  172.0 ppm ( $J_{Rh-C} = 54.3$  Hz) en **21**.

La coordinación tridentada del ligando en estos compuestos se confirma por la estructura molecular del compuesto [Rh(CO)( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]Br (**20**) determinada por difracción de rayos X a partir de un monocristal obtenido por difusión lenta de dietil éter en una disolución concentrada del complejo en cloroformo. En la Figura 38 se muestra la estructura molecular y las distancias de enlace y ángulos más representativos para el complejo. El entorno de coordinación del metal es plano cuadrado distorsionado y está formado por una molécula de monóxido de carbono, el átomo de carbono carbénico del fragmento imidazol-2-ilideno, el átomo de nitrógeno del anillo de piridina y el átomo de nitrógeno del grupo -NEt<sub>2</sub>. Si se considera como plano molecular al plano C<sub>NHC</sub>-Rh-N<sub>Py</sub>, tanto el

átomo de nitrógeno del grupo hemilábil, como el átomo de carbono de la molécula de monóxido de carbono, quedan fuera del mismo. El átomo de nitrógeno del fragmento  $-\text{NEt}_2$ , N(18), se desplaza 0.292 Å hacia la cara que contiene al grupo *t*-butilo debido a la conformación del metalaciclo de cinco miembros. Sin embargo, el átomo de carbono del ligando carbonilo, C(23), se sitúa a una distancia de 0.302 Å hacia la cara opuesta debido a la influencia estérica del grupo *t*-butilo. De igual forma a lo observado en las estructuras cristalinas de los compuestos que incorporan el ligando coordinado de forma quelato, los grupos imidazol-2-ilideno y piridina están fuera del plano molecular formando un ángulo entre sí de 130.26°, valor aproximadamente 20° superior al previamente observado en el compuesto 19.

Debido a la formación de dos metalaciclos fusionados, uno de seis miembros con una disposición tipo bote formado por los fragmentos imidazol-2-ilideno y piridina, y otro de cinco miembros que contiene al grupo piridina y al grupo  $-\text{NEt}_2$ , los ángulos C(1)-Rh-N(12) y N(12)-Rh-N(18) son inferiores al valor teórico, especialmente el ángulo N(12)-Rh-N(18) de 78.39(7)°. Estos valores están en concordancia con los previamente descritos en la bibliografía para complejos similares de rodio y rutenio.<sup>120</sup> La distancia de enlace Rh-C(23) del ligando carbonilo es de 1.816(2) Å, similar a la encontrada en el complejo 16. Por otra parte, la distancia Rh-C<sub>NHC</sub>, Rh-C(1), es de 2.029(2) Å y la distancia Rh-N(18) de 2.158(2) Å, ambas ligeramente menores a las encontradas en la bibliografía para complejos similares de rodio.<sup>120a</sup>



**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 20.**

Rh-C(1)	2.029(2)
Rh-C(23)	1.816(2)
Rh-N(18)	2.158(2)
Rh-N(12)	2.088(2)
C(10)-N(5)	1.462(3)
C(10)-C(11)	1.501(3)
C(17)-C(13)	1.497(3)
C(17)-N(18)	1.501(3)
C(1)-Rh-N(12)	89.06(8)
N(12)-Rh-N(18)	78.39(7)
N(18)-Rh-C(23)	94.73(9)
C(23)-Rh-C(1)	99.02(9)
C(11)-C(10)-N(5)	112.3(2)
C(13)-C(17)-N(18)	110.0(2)

**Figura 38.** Estructura molecular del cation  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$  del compuesto 20 junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad.

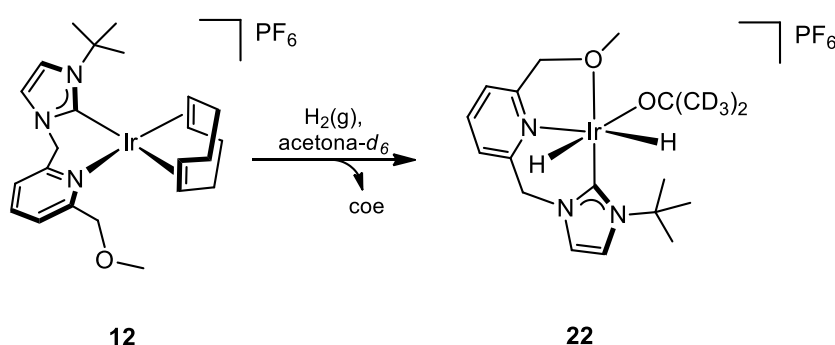
### 3.4.3. Reactividad de los compuestos de rodio(I) e iridio(I) con H<sub>2</sub>(g).

Tras el estudio de la reactividad de los compuestos de rodio e iridio(I) con CO(g), se ha explorado la reactividad de algunos de ellos con H<sub>2</sub>(g). La adición oxidante de hidrógeno molecular debe permitir la preparación de hidruro complejos de Rh(III) e Ir(III). Sin embargo, la posible hidrogenación del ligando 1,5-ciclooctadieno coordinado, con la consiguiente generación de vacantes de coordinación que pueden ser ocupadas por el fragmento hemilábil del ligando, amplía considerablemente la tipología de los productos de estas reacciones. Muchas reacciones catalíticas en fase homogénea transcurren a través de mecanismos en los que participan hidruro complejos por lo que el acceso a este tipo de compuestos es clave a la hora de ampliar la gama de posibles precursores de catalizador. En el caso particular de reacciones de transferencia y autotransferencia de hidrógeno intervienen especies generadas *in situ* capaces de ceder y/o aceptar ligandos hidruro en procesos de deshidrogenación/hidrogenación.<sup>121</sup> La facilidad con la que dichas especies activas reaccionan y se regeneran durante el desarrollo del ciclo catalítico condiciona el resultado final de la reacción catalítica y, por lo tanto, la síntesis de catalizadores más eficientes y selectivos pasa por influir en esas etapas clave.

Los compuestos de rodio [RhBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**), [RhBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**7**) y [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**11**) no reaccionan con H<sub>2</sub>(g) ni a presión atmosférica ni a 5 bar durante 48 h a temperatura ambiente. Cuando una disolución del compuesto [IrBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) en acetonitrilo-*d*<sub>3</sub> se calienta en atmósfera de hidrógeno (5 bar) se observa la formación de especies hidruro minoritarias que no han podido ser identificadas junto con productos de degradación del compuesto. Sin embargo, el compuesto catiónico [Ir(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**12**) reacciona con H<sub>2</sub>(g) para dar un hidruro complejo que resulta de la hidrogenación del ligando 1,5-ciclooctadieno. Así, cuando una disolución del compuesto **12** en acetona-*d*<sub>6</sub> se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub>(g) (5 bar) durante 15 horas se observa la formación del dihidruro complejo [IrH<sub>2</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,O-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe){OC(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}] (**22**) que posee una molécula de acetona coordinada.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H muestra dos resonancias en la zona de campo alto a δ -18.65 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.8 Hz) y -32.01 ppm (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 7.0 Hz) que corresponden a dos ligandos hidruro en posición relativa *cis* situándose el primero de ellos en posición *trans* al anillo de piridina y el segundo *trans* a la molécula de acetona coordinada.<sup>122</sup> Por otra parte, en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-apt se observan dos señales a δ 210.0 y 31.8 ppm que confirman la presencia de una

molécula de acetona coordinada al centro metálico. La ausencia de resonancias del ligando 1,5-ciclooctadieno, que se elimina como cicloocteno ( $\delta$  5.62, 2.13, 1.53 ppm), implica la generación de dos vacantes de coordinación, una de ellas ocupada por la molécula de acetona y la otra por el fragmento hemilábil del ligando (Esquema 22). En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -apt las resonancias del fragmento  $-\text{CH}_2\text{-OMe}$  se observan a 79.6 y 62.4 ppm. Ambas resonancias están desplazadas a bajo campo (2-3 ppm) con respecto a las encontradas en los espectros de los compuestos descritos en esta Memoria que poseen el fragmento  $-\text{OMe}$  no coordinado ( $>\text{CH}_2$ , 74-77 ppm; OMe, 59 ppm) lo cual apoya la propuesta realizada. Este efecto también ha sido observado en compuestos relacionados de Ir(I) que poseen ligandos fosfina funcionalizados con propiedades hemilábiles.<sup>123</sup>



Esquema 22. Reactividad del compuesto **12** con  $\text{H}_2(\text{g})$ .

### 3.4.3.1 Reactividad de los compuestos $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ y $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$ con $\text{H}_2(\text{g})$ .

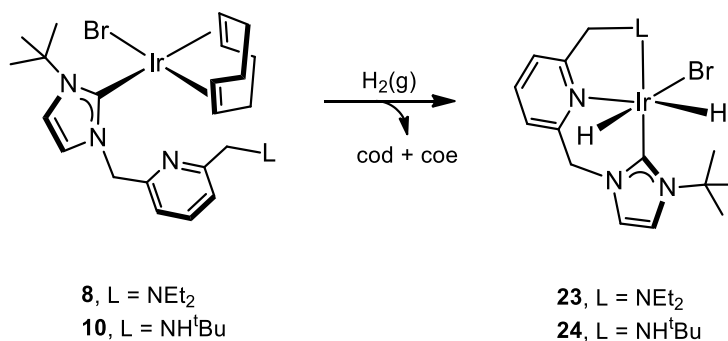
La estabilización del dihidruro complejo obtenido en la hidrogenación del compuesto **12** por coordinación del fragmento  $-\text{OMe}$  del ligando hemilábil sugiere que la hidrogenación de compuestos de iridio(I) con una fragmento hemilábil de mayor capacidad de coordinación debería permitir la obtención de dihidruro complejos similares.

Los bromo complejos neutros  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) y  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) reaccionan con  $\text{H}_2(\text{g})$  (5 bar) en acetonitrilo para dar los correspondientes dihidruro complejos de iridio(III)  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) y  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**24**) que incorporan el ligando coordinado modo *pincer* al metal, dos ligandos hidruro con disposición relativa *cis* y un ligando bromuro (Esquema 23). El compuesto **10** es más reactivo ya que la reacción se completa en 24 h mientras que el caso de **8** se requieren 48 h de reacción. En las reacciones se forman cantidades variables de un sólido de color negro, probablemente nanopartículas de iridio, que



se eliminan por filtración, lo que da lugar a disoluciones de color verde de los compuestos de las que se aíslan como sólidos de color verde pálido con rendimientos del 80% y 65%, respectivamente.

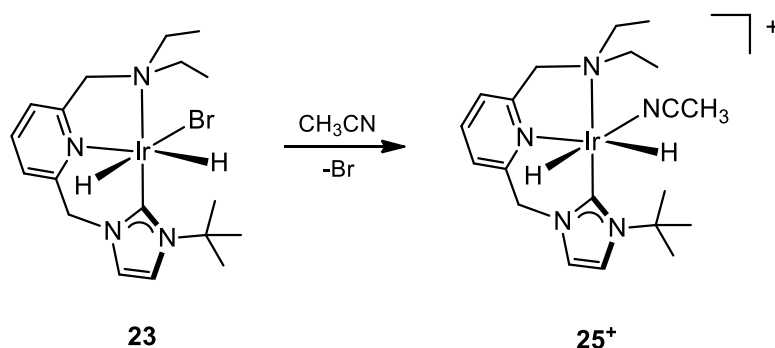
Es conocido que la presencia de una base en el medio de reacción puede conducir a productos de hidrogenación diferentes. Por ejemplo, la reacción de hidrogenación promovida por una base podría dar lugar a los trihidruro complejos  $[\text{IrH}_3(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  ( $\text{L} = \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ).<sup>74</sup> Sin embargo, cuando las reacciones de hidrogenación de **8** y **10** se llevan a cabo en presencia de  $\text{NEt}_3$  no se observa la formación de especies trihidruro. No obstante, la presencia de  $\text{NEt}_3$  tiene un efecto beneficioso ya que en algunos casos los dihidruro complejos se obtienen más limpios, probablemente por inhibición de reacciones secundarias que conducen a subproductos, no siendo necesaria su recristalización.



**Esquema 23.** Síntesis de los hidruro complejos **23** y **24**.

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de ambos compuestos muestran las señales correspondientes con la pérdida de los ligandos hidruro y el ligando bromuro a  $m/z$  493.1928 para **23** y 493.1976 para **24**. Las medidas de conductividad de ambos compuestos en nitrometano dan valores de  $44 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ , lo cual sugiere que el ligando bromuro en estos compuestos es lábil. Para confirmar este hecho, se ha llevado a cabo un estudio más detallado del comportamiento del compuesto **23** en disolución. Las medidas de conductividad de **23** en diclorometano dan valores de  $4 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ , lo que indica que el compuesto es no conductor. Sin embargo, la conductividad medida en acetona es ligeramente mayor,  $14 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ . En este caso, la acetona es capaz de coordinarse al metal y desplazar al ligando bromuro estableciéndose un equilibrio entre **23** y  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)(\text{Me}_2\text{CO})]^+$  que está desplazado hacia **23** ya que la disolución muestra una conductividad más baja que la esperada para un electrolito 1:1. Por último, la conductividad del compuesto en acetonitrilo es de  $122 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ , significativamente mayor que las dos anteriores y dentro del rango esperado para

un electrolito 1:1 en dicho disolvente ( $120\text{-}160\ \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ ), lo que confirma la completa ionización del ligando bromuro y la formación de la especie  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)(\text{CH}_3\text{CN})]^+$  (**25<sup>+</sup>**) (Esquema 24).



Esquema 24. Reacción del compuesto **23** con  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

La ausencia de las señales del ligando 1,5-ciclooctadieno en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , que se elimina como cicloocteno ( $\delta$  5.62, 2.13, 1.53 ppm) y 1,5-ciclooctadieno ( $\delta$  5.50, 2.34 ppm), confirman su desplazamiento de la esfera de coordinación del metal. En la zona de alto campo del espectro se observan dos resonancias a  $\delta$  -18.00 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz), -23.98 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.1$  Hz) para **23** y  $\delta$  -18.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.2$  Hz), -24.48 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.2$  Hz) para **24** correspondientes a dos ligandos hidruro en posición relativa *cis*.<sup>74</sup> Si se asume que el ligando *pincer* se coordina de forma meridional, la disposición *cis* de los hidruros determina la existencia de un solo isómero. La falta de simetría en el compuesto implica que los  $>\text{CH}_2$  de los puentes sean diastereotópicos y aparezcan en ambos compuestos como dos dobletes (Figura 39).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  la señal correspondiente al carbono carbénico aparece a 144.4 ppm para **23** y 150.4 para **24**, desplazamientos especialmente bajos en este tipo de ligandos si se comparan con los observados en los compuestos previamente sintetizados en esta memoria. Las resonancias del fragmento  $-\text{CH}_2\text{-L}$  ( $\text{L} = \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) se observan a 67.5 (**23**) y 56.8 ppm (**24**), ambas desplazadas a bajo campo (8 ppm) respecto a las encontradas en compuestos análogos que incorporan los mismos fragmentos no coordinados (**8**,  $>\text{CH}_2$ , 59.6 ppm; **10**,  $>\text{CH}_2$ , 48.4 ppm), lo cual es congruente con la coordinación tridentada del ligando.

Con el objetivo de confirmar la coordinación *pincer* del ligando tridentado en los dihidruro complejos se han realizado experimentos de correlación  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY. Las correlaciones más importantes observadas para ambos compuestos se muestran en la Figura 40. En el compuesto **23** se puede observar como ambos hidruros están correlacionados con el

grupo *t*-butilo del fragmento NHC y con uno de los etilos del grupo  $-\text{NEt}_2$ , confirmando su disposición *cis*. Además, las correlaciones de uno de los protones del grupo  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el fragmento hemilábil con el hidruro situado en posición *trans* al ligando bromuro y de uno de los sustituyentes etilo con el hidruro situado en posición *trans* al grupo piridina definen perfectamente la coordinación meridional del ligando tridentado en el complejo y la distribución del resto de ligandos en la esfera de coordinación del metal.

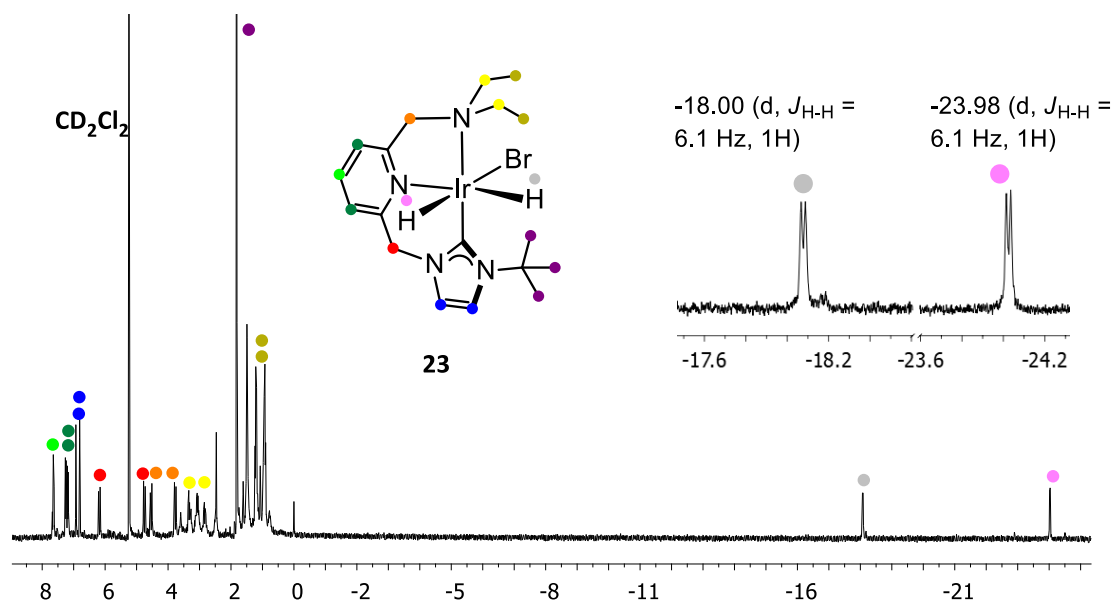


Figura 39.  $^1\text{H}$ -RMN y señales más representativas en la zona de los hidruros del compuesto **23** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

Analizando el espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY del compuesto **24** se observa que ambos hidruros correlacionan con el grupo *t*-butilo del ligando NHC y que el hidruro en posición *trans* al ligando bromuro correlaciona con el NH del grupo  $-\text{NH}^t\text{Bu}$ , mientras que el hidruro en posición *trans* al grupo piridina lo hace con el sustituyente *t*-butilo quedando perfectamente fijada la disposición meridional del ligando y la orientación del grupo  $-\text{NH}^t\text{Bu}$  (Figura 40).

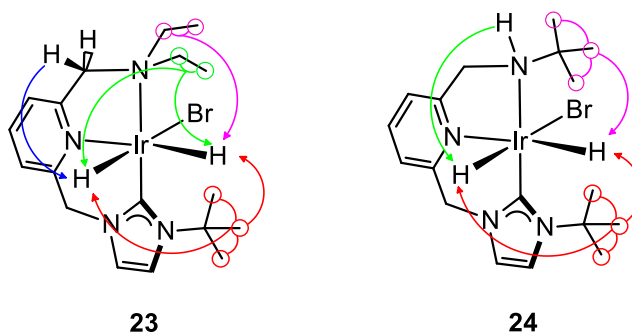
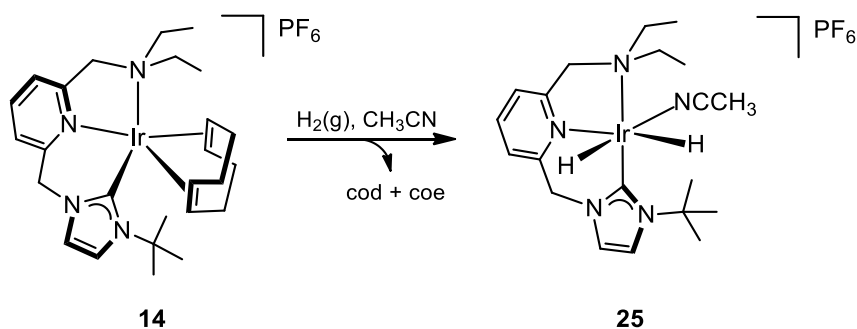


Figura 40. Correlaciones más importantes observadas en los espectros  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY de **23** y **24**.

### 3.4.3.2 Reactividad del compuesto $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$ con $\text{H}_2(\text{g})$ .

La reacción del compuesto catiónico de iridio(I)  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**14**) con  $\text{H}_2(\text{g})$  a una presión de 5 bar en acetonitrilo durante 17 horas, en presencia de un exceso de  $\text{NEt}_3$ , da lugar al compuesto  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)\text{H}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**) que se aísla como un sólido de color verde pálido con un rendimiento del 85% (Esquema 25). La formación de este compuesto es el resultado de la adición oxidante de hidrógeno molecular y la hidrogenación/disociación del ligando 1,5-ciclooctadieno. La vacante de coordinación que se genera está ocupada por una molécula de acetonitrilo. El seguimiento de la reacción en un tubo Young de presión no permite detectar ningún intermedio de reacción ya que únicamente se observa la formación del dihidruro complejo **25** junto con la de 1,5-ciclooctadieno libre y cicloocteno.



Esquema 25. Reacción del compuesto **14** con  $\text{H}_2(\text{g})$ .

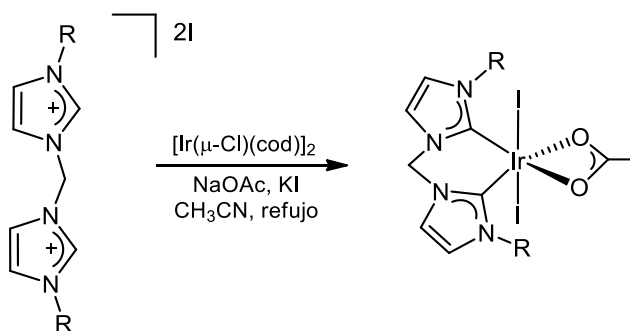
El espectro de masas de alta resolución ESI+ del compuesto muestra un pico correspondiente con la pérdida de los ligandos hidruro y acetonitrilo a  $m/z$  493.1919. Por otra parte, la medida de la conductividad del compuesto en nitrometano,  $90 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ , está dentro del rango esperado para un electrolito 1:1 lo que confirma la naturaleza catiónica del mismo.

Las señales más representativas del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  registrado en acetonitrilo- $d_3$  son las correspondientes a los dos ligandos hidruros situados en *cis* entre sí a  $\delta$  -17.97 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.7$  Hz) y -21.03 ppm (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.9$  Hz) y *trans* a los fragmentos piridina y acetonitrilo, respectivamente. La señal característica de la molécula de acetonitrilo coordinada al centro metálico no es observable por RMN de  $^1\text{H}$  ni de  $^{13}\text{C}$  lo que puede indicar un intercambio  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CD}_3\text{CN}$  con el disolvente deuterado. Sin embargo, en el espectro registrado en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  se observa una señal a  $\delta$  2.18 que se asigna al grupo metilo del ligando acetonitrilo coordinado. Las señales de los puentes  $>\text{CH}_2$  diastereotópicos aparecen como dos dobletes debido a la

ausencia de simetría en la molécula. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -apt, la señal asignada al carbono carbénico aparece a  $\delta$  144.5 ppm, desplazamiento similar al observado en **23**. Como es de esperar, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **23** y **25** en acetonitrilo- $\text{d}_3$  son idénticos.

### 3.5. Reacciones de activación C-H: síntesis de los compuestos $[\text{M}^{\text{III}}\text{I}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}))]$ (M = Rh, Ir; L = NEt<sub>2</sub>, NH<sub>4</sub>Et, NH<sup>t</sup>Bu) y estudio mecanicista experimental.

Una estrategia sintética para la coordinación de ligandos bis-NHC a centros metálicos de rodio e iridio consiste en la metalación directa utilizando compuestos dinucleares  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})_2]$  (M = Rh, Ir) en presencia de acetato de potasio como base y KI.<sup>124</sup> La reacción, que generalmente requiere elevadas temperaturas y tiempos de reacción largos, conduce a la formación de derivados de Rh(III) e Ir(III) que incorporan ligandos acetato y yoduro.<sup>53b,125</sup> Esta metodología fue introducida por Crabtree y col. (Esquema 26) y ha sido aplicada con éxito por nuestro grupo de investigación en la preparación de diversos compuestos con ligandos bis-NHC funcionalizados.<sup>126</sup>

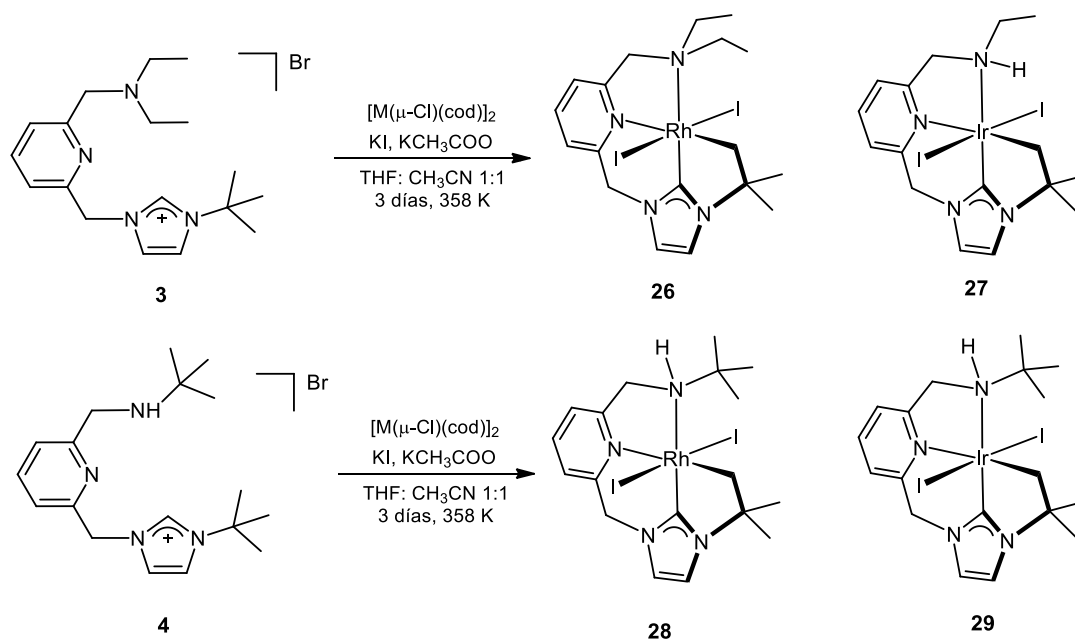


**Esquema 26.** Preparación de compuestos de iridio(III) con ligandos bis-NHC.

Los primeros intentos de aplicar este procedimiento utilizando la sal de imidazolio  $[\text{tBuHIm}(\text{CH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{Br}$  (**2**) con  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})_2]$  (M = Rh, Ir), exceso de  $\text{KCH}_3\text{COO}$  y KI en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{THF}$ , a 358 K, no fueron satisfactorios y únicamente se obtuvieron mezclas que contienen la sal de imidazolio y los bromo complejos neutros correspondientes  $[\text{MBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BuIm}(\text{CH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe}))]$  (M = Rh, **5**; M = Ir, **6**). Sin embargo, cuando se utilizan las sales  $[\text{tBuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2]\text{Br}$  (**3**) y  $[\text{tBuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}]\text{Br}$  (**4**), en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción obtenido tras el calentamiento de la mezcla a 358 K durante 3 días se observa la formación de un nuevo tipo de compuestos. Los compuestos se han conseguido separar de la mezcla de reacción por cromatografía de columna utilizando sílica gel como soporte y diclorometano como eluyente. Así, los compuestos de Rh(III) e Ir(III)  $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2))]$  (**26**),  $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$  (**27**),

$[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$  (**28**) y  $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$  (**29**) se aíslan como sólidos microcristalinos de color rojo-naranja con rendimientos del orden del 10% en el caso de los compuestos de iridio y del 25% para los de rodio (Esquema 27).

Los nuevos compuestos, que incorporan el ligando coordinado de forma tetradentada debido a la activación de un enlace C-H del grupo *t*-butilo, son estables al aire durante largos periodos de tiempo y son solubles en la mayoría de disolventes habituales. Los espectros de masas de alta resolución ESI+ confirman la estequiometría de los compuestos y en particular, la presencia de dos ligandos ioduro en la esfera de coordinación de los centros metálicos y la pérdida de un grupo etilo en el compuesto **27**. Las señales más destacables son las correspondientes a la pérdida de un ligando ioduro en **26** ( $m/z$  529.0344), **27** ( $m/z$  591.0584) y **28** ( $m/z$  529.0315), y la correspondiente al ión molecular en **27** ( $m/z$  716.9711) y **29** ( $m/z$  745.9939).

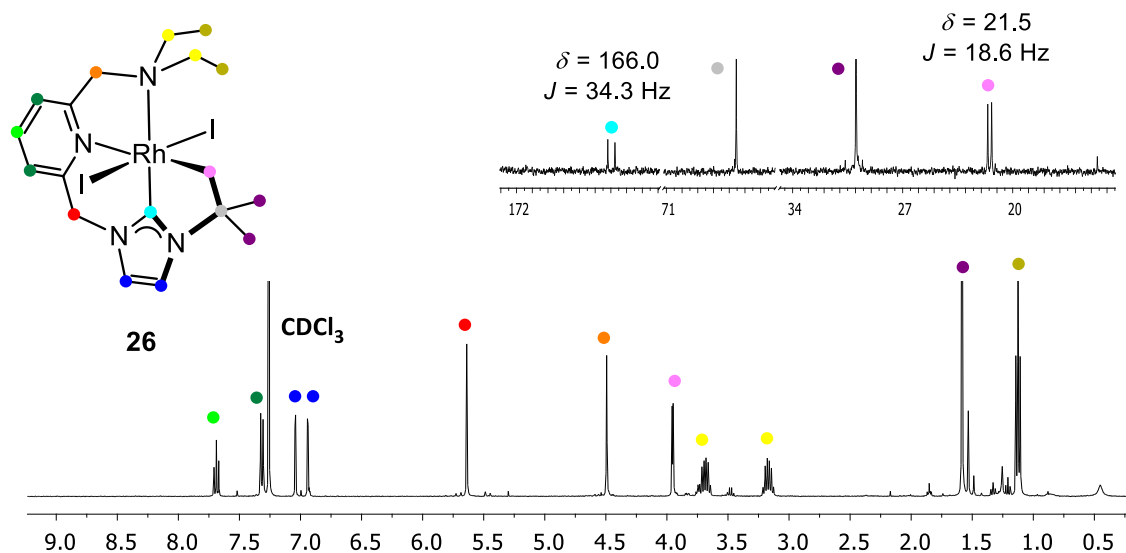


**Esquema 27.** Síntesis de los compuestos  $[\text{M}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NR}_2))]$  ( $\text{M} = \text{Rh, Ir}$ ) (**26-29**).

La zona aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos presenta el mismo patrón para todos ellos. Así, las señales del fragmento piridina aparecen a campo más bajo y las del fragmento imidazol-2-ilideno aparecen un poco menos desapantalladas. Las señales de los  $>\text{CH}_2$  que conectan el fragmento piridina con el NHC y el grupo amino aparecen como dos singletes en el espectro de **26** debido a la existencia de un plano de simetría en la molécula que contiene la ligando tetradentado. Sin embargo, los compuestos **27**, **28** y **29**

carecen de dicho plano, debido a la existencia de un grupo -NRH, y por lo tanto los  $>CH_2$  aparecen como dos dobletes, como sistemas AB o incluso como dos multipletes probablemente debido al acoplamiento con el protón del grupo NH contiguo. La desaparición del grupo *t*-butilo se pone de manifiesto por la existencia de una señal en la zona de  $\delta$  4.00 ppm que se asigna a los protones del  $-CH_2$  coordinado al centro metálico y dos singletes sobre  $\delta$  2.00 ppm que corresponden a los dos grupos metilo restantes.

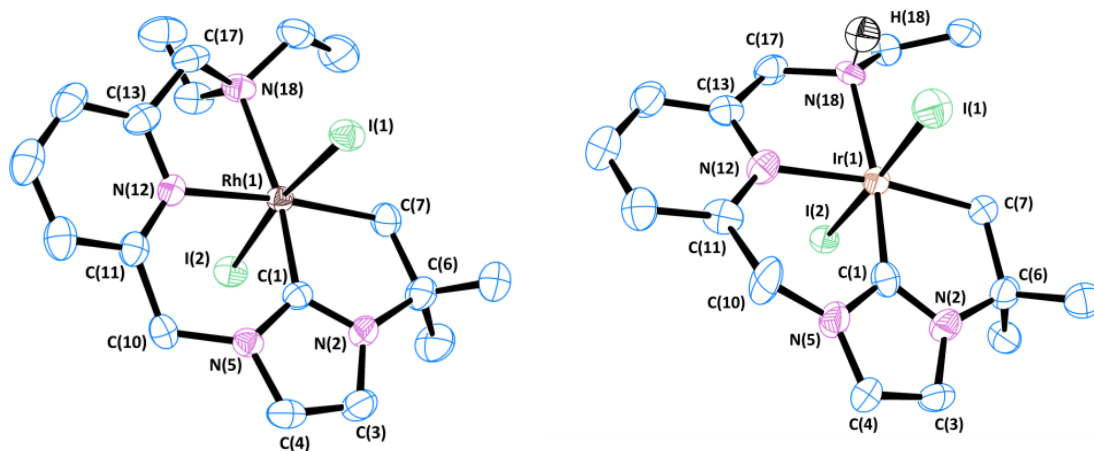
Los espectros de RMN de  $^{13}C\{^1H\}$  presentan la señal característica correspondiente al átomo de carbono carbénico, que aparece como un singlete a  $\delta$  146.9 ppm (**27**) y 149.3 ppm (**29**) en los compuestos de iridio, mientras que para los compuestos de rodio se observa como un doblete a  $\delta$  166.0 ppm ( $J_{C-Rh} = 34.3$  Hz) (**26**) y 169.2 ppm ( $J_{C-Rh} = 35.8$  Hz) (**28**). En la zona de alto campo se distinguen las señales de los dos grupos metilo sobre  $\delta$  30.0 ppm y la señal correspondiente al carbono del grupo  $-CH_2$  coordinado al centro metálico a  $\delta$  21.5 ppm ( $J_{C-Rh} = 18.6$  Hz) (**26**), 4.6 ppm (**27**), 22.7 ppm ( $J_{C-Rh} = 19.5$  Hz) (**28**) y  $\delta$  5.6 ppm (**29**). Por último, en la región central del espectro se observa el carbono cuaternario puente entre el  $-CH_2$  coordinado al metal y el fragmento imidazol-2-ilideno. A modo de ejemplo, en la Figura 41 se muestra el espectro de  $^1H$ -RMN y las señales más representativas del espectro de  $^{13}C$ -RMN del compuesto **26** en  $CDCl_3$ .



**Figura 41.**  $^1H$ -RMN y señales más representativas del espectro de  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN del compuesto **26** en  $CDCl_3$ .

Ha sido posible determinar la estructura molecular de los cuatro compuestos  $[RhI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NEt_2))]$  (**26**),  $[IrI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NHet))]$  (**27**),  $[RhI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NH^tBu))]$  (**28**) y  $[IrI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-$

ImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**29**) por análisis de difracción de rayos X, a partir de monocristales obtenidos por difusión lenta de pentano en una disolución concentrada de los complejos en tetrahidrofurano. En las Figuras 42 y 43 se muestran las estructuras moleculares y las distancias de enlace y ángulos más representativos para los complejos. El entorno de coordinación de los centros metálicos en los cuatro compuestos es octaédrico. Todos los átomos de coordinación del ligando *pincer* coordinado de modo tetradentado κ<sup>4</sup>-C,C,N,N, a saber, el átomo de carbono carbénico, el átomo de nitrógeno de la piridina, el átomo de nitrógeno del grupo amino correspondiente y el átomo de carbono del grupo -CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>C-Im se sitúan aproximadamente en el mismo plano.



**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en 26.**

Rh-C(1)	1.894(3)
Rh-C(7)	2.110(4)
Rh-N(12)	2.129(3)
Rh-N(18)	2.310(3)
Rh-I(1)	2.6774(4)
Rh-I(2)	2.6696(4)
I(1)-Rh-I(2)	171.41(2)
C(7)-Rh-C(1)	79.5(2)
C(1)-Rh-N(12)	91.5(1)
N(12)-R-N(18)	77.5(1)
N(18)-Rh-C(7)	111.5(1)
C(7)-C(6)-N(2)	106.1(3)
C(11)-C(10)-N(5)	116.2(3)
C(13)-C(17)-N(18)	113.2(4)

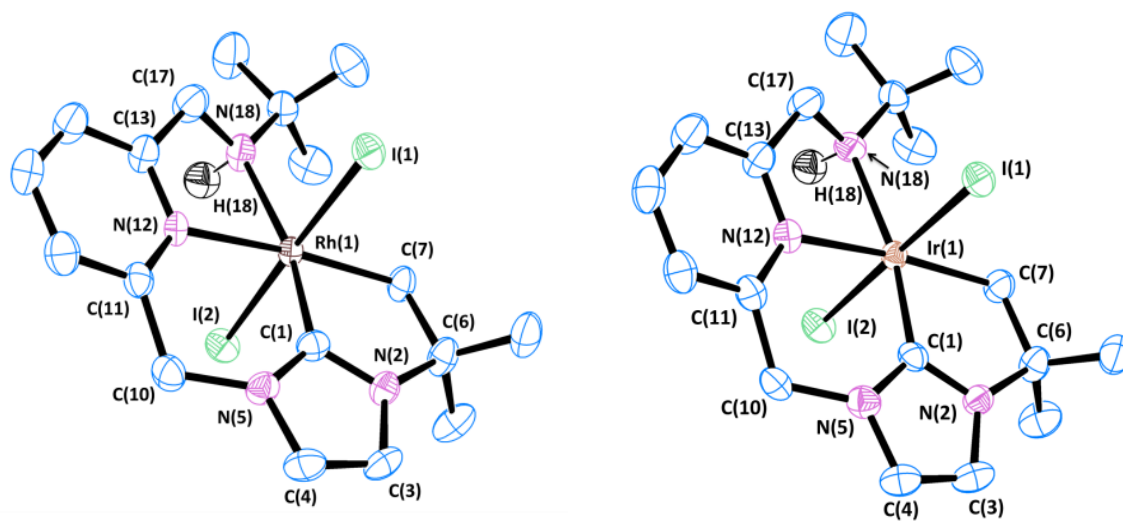
**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en 27.**

Ir-C(1)	1.90(1)
Ir-C(7)	2.112(9)
Ir-N(12)	2.102(7)
Ir-N(18)	2.205(9)
Ir-I(1)	2.6683(9)
Ir-I(2)	2.6636(9)
I(1)-Ir-I(2)	178.49(3)
C(7)-Ir-C(1)	79.7(4)
C(1)-Ir-N(12)	91.9(4)
N(12)-Ir-N(18)	79.3(3)
N(18)-Ir-C(7)	109.1(4)
C(7)-C(6)-N(2)	107.8(9)
C(11)-C(10)-N(5)	118.6(9)
C(13)-C(17)-N(18)	112.5(9)

**Figura 42.** Estructura molecular de los compuestos **26** y **27** junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno, excepto H(18), han sido omitidos por claridad.



La esfera de coordinación del metal la completan dos átomos de iodo, uno a cada lado del plano molecular y con disposición *trans* entre sí. Los átomos C(7) y N(18) se separan del plano molecular aproximadamente 0.10 Å, alcanzando un valor máximo de 0.17 Å para los átomos C(7) en los compuestos **28** y **29**. Los ángulos entre los átomos de coordinación en el plano muestran una gran desviación del valor ideal similar en los cuatro compuestos debido a las restricciones geométricas impuestas por los tres metalaciclos fusionados formados. A modo de ejemplo, en la Figura 44 se muestran los valores para el complejo **26**.



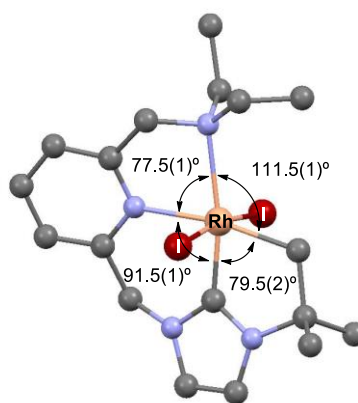
Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en <b>28</b> .	
Rh-C(1)	1.893(3)
Rh-C(7)	2.096(3)
Rh-N(12)	2.121(2)
Rh-N(18)	2.244(2)
Rh-I(1)	2.6634(4)
Rh-I(2)	2.6701(4)
I(1)-Rh-I(2)	177.14(1)
C(7)-Rh-C(1)	79.9(1)
C(1)-Rh-N(12)	91.5(1)
N(12)-Rh-N(18)	77.54(9)
N(18)-Rh-C(7)	111.2(1)
C(7)-C(6)-N(2)	106.8(2)
C(11)-C(10)-N(5)	117.4(2)
C(13)-C(17)-N(18)	112.1(3)

Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en <b>29</b> .	
Ir-C(1)	1.908(4)
Ir-C(7)	2.113(3)
Ir-N(12)	2.102(3)
Ir-N(18)	2.232(3)
Ir-I(1)	2.6753(4)
Ir-I(2)	2.6694(4)
I(1)-Ir-I(2)	178.38(1)
C(7)-Ir-C(1)	79.4(1)
C(1)-Ir-N(12)	92.3(1)
N(12)-Ir-N(18)	77.6(1)
N(18)-Ir-C(7)	110.9(1)
C(7)-C(6)-N(2)	107.1(3)
C(11)-C(10)-N(5)	117.9(3)
C(13)-C(17)-N(18)	111.7(3)

**Figura 43.** Estructura molecular de los compuestos **28** y **29** junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno, excepto H(18), han sido omitidos por claridad.

Como se puede observar, los ángulos centrados en el metal de los metalaciclos de cinco miembros son C(7)-Rh-C(1) de  $79.5(2)^\circ$  y N(12)-Rh-N(18) de  $77.5(1)^\circ$ , notablemente menores de  $90^\circ$  y similares a los encontrados en la bibliografía.<sup>127</sup> El ángulo del metalaciclo de seis miembros C(1)-Rh-N(12) es de  $91.5(1)^\circ$  cercano al ideal, y por último el ángulo N(18)-Rh-C(7) tiene un valor de  $111.5(1)^\circ$  que compensa los valores anteriores inferiores a los ideales. El ángulo que forman los átomos de yodo entre sí tiene un valor cercano a  $180^\circ$  excepto en **26**, que es de  $171.41(2)^\circ$ . Probablemente esta diferencia se debe a la presencia de una cadena alquílica voluminosa en el grupo amino cercana a cada átomo de yodo, mientras que en el resto de compuestos uno de los átomos de yodo tiene próximo un protón, mucho menos voluminoso.

La conformación de los metalaciclos difiere de la observada en compuestos previamente descritos en la Memoria. El metalaciclo de cinco miembros que contiene a los átomos C(7)-M-C(1) tiene todos los átomos en el plano molecular. Sin embargo, el otro metalaciclo de cinco miembros que contiene a los átomos N(12)-Rh-N(18) adopta una conformación tipo sobre con los átomos C(13) y C(17) fuera del plano molecular. Por último, el metalaciclo de seis miembros que contiene los átomos C(1)-M-N(12) adopta una conformación tipo semisilla con el átomo C(10) fuera del plano molecular. La distancia de enlace M-C<sub>NHC</sub> es de  $1.90 \text{ \AA}$  aproximadamente para los cuatro compuestos,  $0.1\text{-}0.2 \text{ \AA}$  menores a las encontradas en compuestos previamente descritos en esta Memoria y en la bibliografía.<sup>109a,128</sup> Asimismo, la distancia M-C(7) está en el rango de  $2.1 \text{ \AA}$ , valor similar al observado en compuestos similares.<sup>128,129</sup>



**Figura 44.** Ángulos de enlace en el plano molecular del compuesto **26**.

La naturaleza y estructura de los compuestos  $[\text{Ml}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NRR}'))]$  (M = Rh, Ir) (**26-29**) y el bajo rendimiento de su preparación ha motivado la realización de un estudio experimental con objeto de investigar su mecanismo de formación. Para ello, se ha utilizado la sal de imidazolio [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (**4**), el precursor metálico  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ , KI (4 equiv) y KOAc (8 equiv) como reacción modelo y se han variado las condiciones experimentales. En primer lugar se ha comprobado que la presencia de

tetrahidrofurano como disolvente no influye en la reacción, ya que tras 72 horas a 358 K utilizando únicamente acetonitrilo como disolvente el compuesto **28** se obtiene con un rendimiento similar. En la síntesis de **28** se forma un sólido gris de aspecto metálico que también ha sido investigado. Así, si tras la reacción se filtra la disolución y el sólido resultante se lava con agua para eliminar las posibles sales inorgánicas presentes, y posteriormente con metanol y diclorometano para eliminar los posibles productos orgánicos solubles, se obtiene un sólido gris de aspecto metálico en forma de pequeñas láminas que es insoluble en *dms*<sub>o</sub>-*d*<sub>6</sub>. El análisis por difracción de rayos X en polvo (DRX-P) del sólido revela que se trata de rodio metálico. Por otra parte, se ha llevado a cabo la reacción modelo en presencia del inhibidor de radicales, N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il (TEMPO, 3 equiv), observándose una conversión similar a la reacción modelo en 72 horas, lo que descarta la intervención de radicales en el mecanismo de reacción. Adicionalmente, se ha estudiado la posible influencia de oxígeno molecular, ya que éste puede oxidar el KI a I<sub>2</sub> que se puede adicionar oxidantemente al centro metálico tal y como se ha propuesto previamente en la bibliografía para reacciones similares.<sup>124a,125b</sup> Sin embargo, si la reacción modelo se realiza en presencia de O<sub>2</sub>(g) el compuesto **28** no se forma debido a la gradual descomposición de la sal de imidazolio de partida.

Si en lugar de la sal de imidazolio [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (**4**) y los precursores metálicos [M(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) se utiliza el bromo complejo [RhBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**9**) o, alternativamente, el compuesto catiónico [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**), se observa la formación de los compuestos **28** y **27**, respectivamente, lo que apunta a que ambos tipos de compuestos podrían estar implicados en la formación de los compuestos **26-29**. Por tanto, el mecanismo podría comenzar con la formación de los halo-complejos correspondientes por desprotonación del fragmento imidazolio por la base (OAc<sup>-</sup>), y en un segundo paso, con la formación de los compuestos catiónicos por abstracción del halógeno y coordinación de los fragmentos piridina y/o amino al centro metálico. Además, si se lleva a cabo la reacción modelo en ausencia de KI, se obtiene mayoritariamente el bromo complejo **9** y no se detecta la formación de **28** lo que indica que la presencia de ioduro es esencial, no solo como ligando, en la formación de este tipo de compuestos.

Una vez conocidas las primeras etapas de la reacción, se ha investigado el mecanismo de formación del compuesto **27** a partir de [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**). Así, al calentar una disolución de **14** en acetonitrilo-*d*<sub>3</sub> a 353 K se observa la aparición de una nueva

especie que posee una señal a alto campo en la zona de los hidruros metálicos. La formación del nuevo compuesto,  $[\text{IrH}(\text{NCCD}_3)(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NET}_2))]$  (**14-Act**), es completa tras 7 horas de reacción. Este compuesto de iridio(III) se forma por la activación de uno de los enlaces C-H del grupo *t*-butilo del fragmento imidazol-2-ilideno que se adiciona oxidantemente al centro de iridio(I). Además, el ligando 1,5-ciclooctadieno se elimina de la esfera de coordinación del metal y la vacante coordinativa previsiblemente se completa con una molécula de disolvente, en este caso acetonitrilo- $d_3$ . El análisis por RMN de  $^1\text{H}$  y experimentos bidimensionales  $^1\text{H-}^1\text{H}$  y  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$  han permitido asignar en su totalidad las señales pertenecientes a **14-Act** (Figura 45).

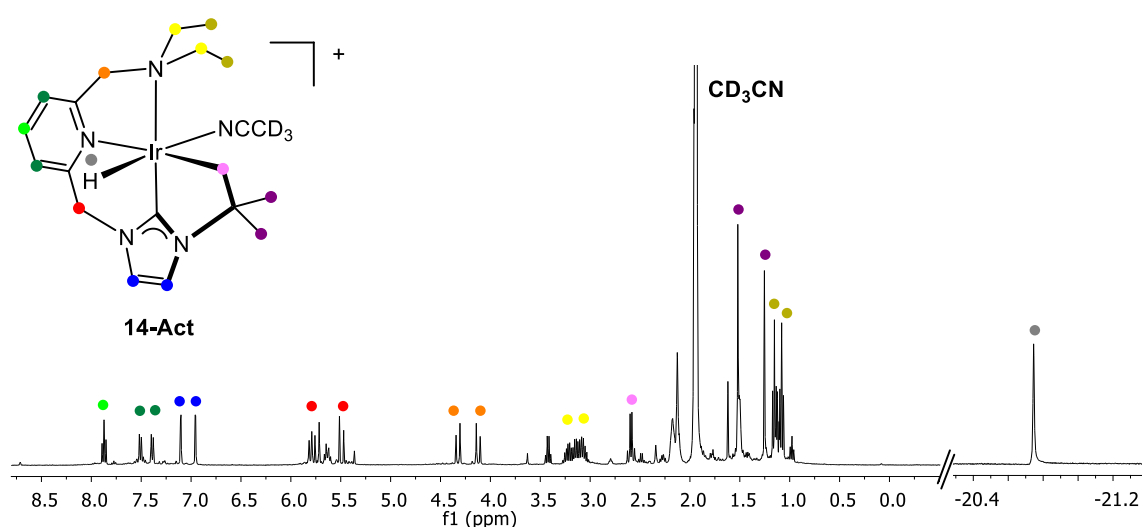


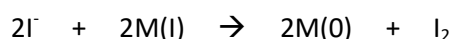
Figura 45.  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **14-Act** en acetonitrilo- $d_3$ .

En la zona aromática del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan las señales correspondientes a los fragmentos piridina e imidazol-2-ilideno en la zona  $\delta$  8.0-6.5 ppm. Los puentes  $>\text{CH}_2$  entre el fragmento imidazol-2-ilideno y el anillo de piridina, y entre la piridina y el grupo amino, aparecen como dos grupos de dos dobletes en el rango  $\delta$  6.0-5.0 ppm y  $\delta$  4.5-4.0 ppm, respectivamente. La ausencia de un singlete sobre  $\delta$  1.8 ppm con una integral de 9H y la aparición de dos singletes a  $\delta$  1.52 y 1.25 ppm que integran cada uno por 3H apuntan a la transformación del fragmento *t*-butilo. Además, la aparición de un sistema AB centrado en  $\delta$  2.59 ppm que integra por 2H y de una señal en la zona típica de los hidruros metálicos a  $\delta$  -20.75 ppm confirman la adición oxidante de un enlace C-H del grupo *t*-butilo al centro metálico. A diferencia de lo observado con el compuesto **14**, el calentamiento de una disolución de  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NET}_2)]$  (**8**) en acetonitrilo- $d_3$  a 353 K durante 24

horas no produjo ningún cambio en el compuesto, lo que sugiere que la activación C-H requiere la coordinación tridentada del ligando.

Por último, se ha estudiado la reactividad del compuesto **14-Act**. Si a una disolución del compuesto en acetonitrilo- $d_3$  se añaden 4 equivalentes de KI y la mezcla se calienta 24 horas a 353 K el compuesto **14-Act** permanece inalterado. Sin embargo, si en otro experimento se añade KOAc (8 equiv) y  $I_2$  (2 equiv) a una disolución del compuesto en acetonitrilo- $d_3$  y la mezcla se calienta a 353 K durante 24 horas se observa la formación de un sólido gris. El análisis por RMN de  $^1H$  de la disolución permite identificar la formación del compuesto  $[RhI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NH^tBu))]$  (**28**) y la desaparición del compuesto **14-Act**.

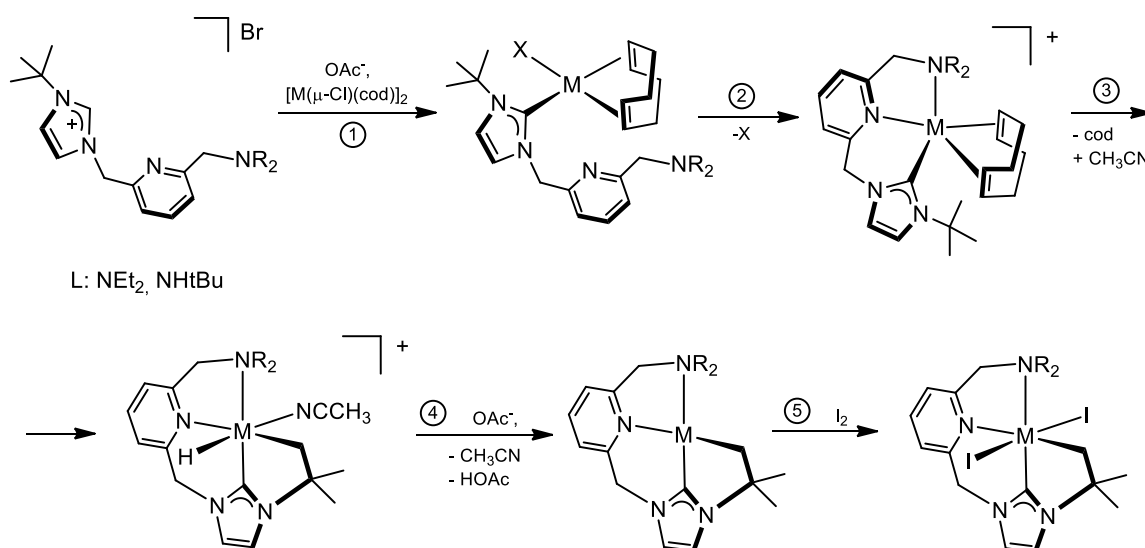
En base a los experimentos realizados, en el Esquema 28 se muestra el mecanismo propuesto para la formación de los compuestos  $[MI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NR_2))]$  (M = Rh, Ir) (**26-29**). La reacción comienza con la formación de los halo-complejos correspondientes (etapa 1) que por abstracción del halogenuro se transforman en los compuestos catiónicos que incorporan el ligando NHC funcionalizado con grupos amino coordinado de forma tridentada (etapa 2). El calentamiento de estos compuestos en acetonitrilo resulta en la activación C-H de uno de los metilos del grupo *t*-butilo del fragmento imidazol-2-ilideno, proceso que está favorecido por la eliminación del ligando 1,5-ciclooctadieno. La adición oxidante del enlace C-H resulta en la formación de hidruro complejos de M(III),  $[MH(NCCD_3)(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NR_2))]^+$  (M = Rh, Ir), que incorporan el ligando NHC coordinado de forma tetradentada al centro metálico ( $\kappa^4-C,C,N,N$ ) (etapa 4). La transformación de estos intermedios en los di-iodo derivados requiere de la presencia de KOAc y  $I_2$ . En principio, debido al carácter ácido de muchos hidruro complejos de metales de transición<sup>130</sup> el ligando acetato tiene la capacidad de desprotonar los compuestos lo que resulta en la formación de intermedios planocuatros de M(I),  $[M(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NEt_2))]$  (M = Rh, Ir) (etapa 4).<sup>131</sup> Se propone que estas especies planocuatras son las responsables de la formación de  $I_2$  mediante la reacción redox:



La adición oxidante de  $I_2$  a las especies planocuatras M(I) resulta en la formación de los compuestos  $[MI_2(\kappa^4-C,C,N,N(-CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NR_2))]$  con dos ligandos yoduro en disposición *trans* (etapa 5).<sup>132</sup> La formación de  $I_2$  por reducción de las especies de M(I) está de

acuerdo con la formación de Rh(0), detectado por XRD, y con el bajo rendimiento con el que se obtienen los compuestos **26-29**.

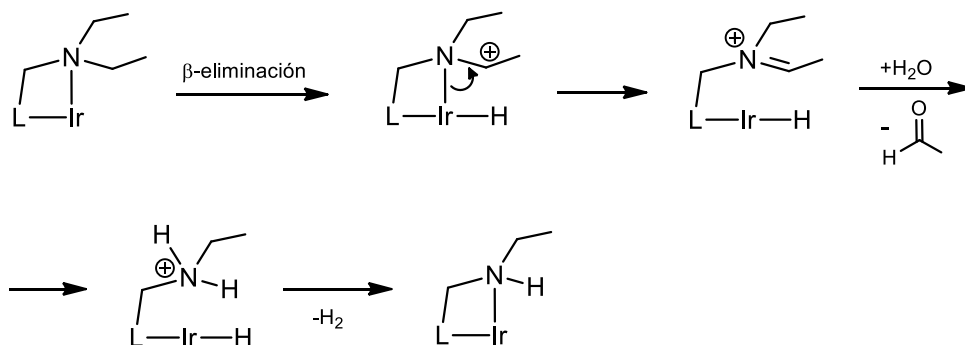
Una de las etapas clave del mecanismo propuesto es la activación C-H del grupo *t*-butilo en el fragmento imidazol-2-ilideno de los ligandos funcionalizados. En principio, este proceso es fácil en iridio tal como ha quedado demostrado con la síntesis del compuesto **14-Act** a partir del compuesto pentacoordinado [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**). Sin embargo, en el caso de los compuestos de rodio la barrera de activación para la activación C-H es probablemente más elevada, y es posible que la activación no se produzca térmicamente. Por lo tanto, lo más probable es que en este caso la activación C-H se produzca con la intervención del acetato presente en el medio de reacción a través de un mecanismo concertado de metalación-desprotonación (*Concerted Metallation-Deprotonation*, CMD).<sup>133</sup> En principio este mecanismo requeriría la coordinación del acetato al centro metálico aunque recientemente Morkuma y col. han demostrado que la activación C-H también puede tener lugar por acción una base externa.<sup>134</sup>



**Esquema 28.** Mecanismo propuesto en la formación de los compuestos **26-29**.

En el caso concreto de la formación de [IrI<sub>2</sub>(κ<sup>4</sup>-C,C,N,N-(CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>C-ImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NHEt)] (**27**) a partir de [<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]Br (**3**) se produce la desalquilación del fragmento -NEt<sub>2</sub>. La desalquilación de ligandos amino no es frecuente pero ha sido previamente observada en compuestos de rutenio(II) que incorporan ligandos N,N,N,N-tetraalquiletilendiamina aunque no se propone ningún mecanismo detallado para dicha transformación.<sup>135</sup> En el Esquema 29 se

muestra una posible vía, meramente especulativa, para el proceso de desalquilación del grupo -NEt<sub>2</sub> en la formación del compuesto **27**.



**Esquema 29.** Propuesta mecanicista para la transformación del grupo -NEt<sub>2</sub> en el grupo -NHet en la formación de [Ir<sub>2</sub>(κ<sup>4</sup>-C,C,N,N-(CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>C-ImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>Et)] (**27**).

El mecanismo comienza con una β-H eliminación en el grupo amino coordinado al centro de iridio que resulta en una especie Ir-H y un ion iminio. La reacción de este ion con agua presente en el medio libera acetaldehído y forma un ion dialquilamonio. La protonación del ligando hidruro por el ion dialquilamonio libera H<sub>2</sub>(g) y genera el fragmento -NH<sub>2</sub>Et que se coordina al centro metálico.

#### 4. Conclusiones.

Se han sintetizado sales de imidazolio funcionalizadas derivadas de 2,6-lutidina que poseen un esqueleto de piridina flanqueado por un fragmento imidazolio y un grupo dador de naturaleza hemilábil. Estas sales son precursoras de ligandos tridentados de tipo *pincer* con estructura NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) y han permitido la preparación de un buen número de compuestos de rodio e iridio con estructuras muy variadas derivadas de los diferentes modos de coordinación de este tipo de ligandos.

Los compuestos neutros [MBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt<sub>2</sub>) se han preparado por desprotonación de las correspondientes sales de imidazolio con [M(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) y se aíslan con buenos rendimientos. Sin embargo, los compuestos [MBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] se han obtenido con rendimientos moderados por reacción con el dímero [M(μ-OEt)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) generado *in situ*. La estructura de estos bromo complejos neutros es planocuadrada y se deriva de la coordinación monodentada del ligando exclusivamente por el átomo de carbono carbénico del fragmento NHC. La abstracción del ligando bromuro por reacción con AgPF<sub>6</sub> da lugar a compuestos catiónicos [M(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-

${}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})\text{PF}_6$  o alternativamente  $[\text{M}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (M = Rh, Ir) dependiendo del grupo hemilábil presente en el ligando. En el caso del ligando funcionalizado con el grupo -OMe se obtienen compuestos planocuartados en los que el ligando exhibe un modo de coordinación bidentado ( $\kappa^2\text{-C,N}$ ). Sin embargo, cuando el grupo funcional es -NEt<sub>2</sub> los compuestos son pentacoordinados debido a la coordinación tridentada ( $\kappa^3\text{-C,N,N}$ ) del ligando.

La carbonilación de los dieno complejos ha permitido la preparación de compuestos carbonilo derivados de la sustitución del ligando 1,5-ciclooctadieno. Así, se han preparado los compuestos  $[\text{MBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  y  $[\text{M}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (M = Rh, Ir) por carbonilación de los correspondientes dieno complejos neutros y catiónicos. El compuesto neutro de rodio es lábil y elimina con facilidad uno de los ligandos carbonilo para dar el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  que posee el fragmento piridina coordinado. Sin embargo, cuando el grupo hemilábil es un fragmento amino, la carbonilación de los compuestos  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  da lugar a compuestos catiónicos planocuartados  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  (L = NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en los que el ligando se coordina de modo *pincer*.

Los dieno complejos neutros y catiónicos de Ir(I) reaccionan con H<sub>2</sub>(g) en condiciones suaves. La hidrogenación del ligando 1,5-ciclooctadieno ha permitido la preparación de dihidruro complejos octaédricos de Ir(III) en los que el ligando está coordinado de modo *pincer*  $\kappa^3\text{-C,N,L}$  (L = O, N). Así, la hidrogenación de los bromo complejos neutros da lugar a los dihidruro complejos neutros  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  (L = NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) mientras que en el caso de los compuestos catiónicos se obtienen los compuestos  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,O-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})\{\text{OC}(\text{CD}_3)_2\}]^+$  y  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)\text{H}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$  que poseen una molécula de disolvente coordinada.

Por último, se han sintetizado compuestos  $[\text{M}^{\text{III}}\text{I}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}))]$  (M = Rh, Ir) (L = NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Et, NH<sup>t</sup>Bu) por reacción de las sales de imidazolio con  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  en presencia de NaOAc y KI. En este caso, la activación de uno de los metilos del grupo *t*-butilo del anillo de imidazol resulta en la coordinación tetradentada del ligando. Experimentos de control han permitido identificar el intermedio clave  $[\text{IrH}(\text{NCCD}_3)(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2))]$  que se obtiene por desplazamiento del ligando 1,5-ciclooctadieno de la esfera de coordinación del metal y la activación de uno de los enlaces C-H del grupo *t*-butilo. La abstracción del ligando hidruro como un protón por la base acetato, presente en el medio de reacción, y la adición oxidante de I<sub>2</sub> generado *in situ* permite acceder a los compuestos finales.



La complejidad y naturaleza del mecanismo propuesto justifica el bajo rendimiento con el que se obtienen los compuestos.

## 5. Bibliografía.

- 1 Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91.
- 2 Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- 3 Igau A.; Grützmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463–6466.
- 4 Schuster, G. B. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, *22*, 311–361.
- 5 Tomioka, H. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 315–321.
- 6 a) Bauschlicher, C. W.; Schaefer, H. F.; Bagus, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7106–7110. b) Harrison, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4112–4119. c) Gilbert, B. C.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4738–4742. d) Irikura, K. K.; Goddard, W. A.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 48–51. e) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1767–1769.
- 7 a) Schrock, R. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145–179. b) Esteruelas, M. A.; López, A. M.; Oliván, M. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 795–840. c) Liddle, S. T.; Mills, D. P.; Wooles, A. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2164–2176.
- 8 Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580–581.
- 9 Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796–6797.
- 10 a) Glorius, F. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer: Berlin, **2007**. b) Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485–496. b) Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes. Effective Tools for Organometallic Synthesis*; Wiley: Hoboken, **2014**.
- 11 a) Lee, M. T.; Hu, C. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 976–983. b) Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K. *Organometallics* **2003**, *22*, 612–614. c) Hu, X.; Castro-Rodriguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755–764. d) Ermaten, A. T.; Schakel, M.; Ehlers, A. W.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Lammertsma, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3577–3582.
- 12 Vyboishchikov, S. F.; Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1428–1438.
- 13 Boehme, C.; Frenking, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 5801–5809.
- 14 a) Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485–2495. b) Scott, N. M.; Mahjoor, P.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2008**, *27*, 3181–3186. c) Gusev, D. G. *Organometallics* **2009**, *28*, 6458–6461. d) Chianese, A.; Li, X.; Janzen, M.; Faller, J.; Crabtree, R. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663–1667. e) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348. f) Kelly III, R. A.; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2008**, *27*, 202–210. g) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723–6753.

- 15 Cavallo, L. *N-heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*; Springer: London, **2011**.
- 16 a) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759–1766. b) Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407–5413.
- 17 Ferguson, G.; Roberts, P. J.; Alyea, E. C.; Khan, M. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2965–2967.
- 18 Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952.
- 19 Regnier, V.; Planet, Y.; Moore, C. E.; Pecaut, J.; Philouze, C.; Martin, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1031–1035.
- 20 a) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172. b) Arnold, P. L.; Pearson, S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 596–609. c) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676. d) Mata, J. A.; Poyatos, M.; Peris, E. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 841–859.
- 21 van Koten, G.; *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1681–1694.
- 22 a) van Koten, G.; Robert A. G. *The privileged pincer-metal platform: Coordination chemistry and applications*; Springer: London, **2016**. b) Younus, H. A.; Ahmad, N.; Su, W.; Verpoort, F. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *276*, 112–152. c) Peris, E.; Crabtree, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2239–2246. d) Werkmeister, S.; Neumann, J.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12226–12250. e) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759–1792. f) Andrew, R. E.; González-Sebastián, L.; Chaplin, A. B. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 1299–1305. g) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588–602. h) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024–12087. i) Choi, J.; MacArthur, A. H. R.; Brookhart, M.; Goldman, A. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1761–1779.
- 23 a) Liu, F.; Goldman, A. S. *Chem. Commun.* **1999**, 655–656. b) van Koten, G. *Top Organomet. Chem.* **2013**, *40*, 1–20.
- 24 a) Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1976**, 1020–1024. b) Errington J.; McDonald W. S.; Shaw B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1980**, 2312–2314.
- 25 a) van Koten, G.; *J. Chem. Soc., Chem Commun* **1978**, 250–252. b) van Koten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Schoone, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *148*, 233–245.
- 26 a) Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2997–2999. b) Dostál, L.; Jambor, R.; Růžička, A.; Císařová, I.; Holeček, J.; Biesemans, M.; Willem, R.; De Proft, F.; Geerlings, P. *Organometallics* **2007**, *26*, 6312–6319.
- 27 Gandelman, M.; Vigalok, A.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Organometallics* **1997**, *16*, 3981–3986.
- 28 a) Aleksanyan, D. V.; Kozlov, V. A.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Puntus, L. N.; Gutsul, E. I.; Shepel, N. E.; Vasilev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinets, I. L. *Dalton Trans.* **2011**, *40*,

- 1535–1546. b) Kozlov, V. A.; Aleksanyan, D. V.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Vasilev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinets, I. L. *Organometallics* **2010**, *29*, 2054–2062. c) Alsters, P. L.; Engel, P. F.; Hogerheide, M. P.; Copijn, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1993**, *12*, 1831–1844. c) Nguyen, D. H.; Pérez-Torrente, J.; Jiménez, M. V.; Modrego, F. J.; Gómez-Bautista, D.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2013**, *32*, 6918–6930.
- 29 a) Hölscher, M.; Prechtel, M. H. G.; Leitner, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6636–6643. b) Tayaka, J.; Shuhei, N.; Nobuharu, I. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 967–969.
- 30 a) Yamaguchi, S.; Katoh, T.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *977*, 6392–6393. b) Benito-Garagorri, D.; Kirchner, K. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 201–213.
- 31 Gusev, D. G. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6967–6981.
- 32 Younus, H. A.; Su, W.; Ahmad, N.; Chen, S.; Verpoort, F. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 283–330.
- 33 a) Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42–43. b) Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 141–142.
- 34 Crocker, C.; Empsall, R. J.; Hyde, E. M.; McDonald, S. W.; Markham, R.; Norton, M. C.; Shaw, B. L.; Weeks, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1982**, 1217–1224.
- 35 a) Peris, E.; Mata, J.; Loch, J. A.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201–202. b) Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Tizzard, G. J.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Hay-Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B. *Chem. Commun.* **2001**, 1270–1271.
- 36 a) Petronilho, A.; Woods, J. A.; Mueller-Bunz, H.; Bernhard, S.; Albrecht, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15775–15784. b) Woods, J. A.; Lalrempuia, R.; Petronilho, A.; McDaniel, N. D.; Müller-Bunz, H.; Albrecht, M.; Bernhard, S. *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 2316–2328.
- 37 a) Nolan, S. P. *N-heterocyclic carbenes in synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.
- 38 Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J.; Gibson, V. C.; White, A. J.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 546–560.
- 39 Aihara, H.; Matsuo, T.; Kawaguchi, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2204–2205.
- 40 Spencer, L. P.; Fryzuk, M. D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5788–5803.
- 41 Danopoulos, A.; Winston, S.; Motherwell, W. *Chem. Commun.* **2002**, 1376–1377.
- 42 a) Cho, J.; Hollis, T. K.; Helgert, T. R.; Valente, E. J. *Chem. Commun.* **2008**, 5001–5003. b) Pugh, D.; Wright, J. A.; Freeman, S.; Danopoulos, A. A. *Dalton Trans.* **2006**, 775–782.
- 43 a) Danopoulos, A.; Tsoureas, N.; Wright, J. A.; Light, M. E. *Organometallics* **2004**, *23*, 166–168. b) Poyatos, M.; Mata, J. A.; Falomir, E.; Crabtree, R. H.; Peris, E. *Organometallics* **2003**, *22*, 1110–1114.

- 44 Danopoulos, A. A.; Pugh, D.; Smith, H.; Saßmannshausen, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5491–5502.
- 45 a) Albrecht, M.; Lindner, M. M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8733. b) Dinda, J.; Adhikary, S. D.; Roymahapatra, G.; Nakka, K. K.; Santra, M. K. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *413*, 23–31. c) Filonenko, G. A.; Cosimi, E.; Lefort, L.; Conley, M. P.; Copéret, C.; Lutz, M.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2667–2671.
- 46 Del Pozo, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2011**, *30*, 2180–2188.
- 47 Fogler, E.; Balaraman, E.; Ben-David, Y.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 3826–3833.
- 48 Del Pozo, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2471–2481.
- 49 Chung, L. H.; Chan, S. C.; Lee, W. C.; Wong, C. Y. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 8693–8703.
- 50 a) Yu, R. P.; Darmon, J. M.; Milsman, C.; Margulieux, G. W.; Stieber, S. C. E.; Debeer, S.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13168–13184. b) Danopoulos, A. A.; Wright, J. A.; Motherwell, W. B.; Ellwood, S. *Organometallics* **2004**, *23*, 4807–4810.
- 51 Hill, A. F.; McQueen, C. M. A. *Organometallics* **2012**, *31*, 8051–8054.
- 52 Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Hallet, A. J.; Kariuki, B. M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8807–8813.
- 53 a) Wucher, B.; Moser, M.; Schumacher, S. A.; Rominger, F.; Kunz, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4417–4421. b) Krüger, A.; Häller, L. J. L.; Müller-Bunz, H.; Serada, O.; Neels, A.; Macgregor, S. A.; Albrecht, M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9911–9920.
- 54 Boronat, M.; Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 134–141.
- 55 Del Pozo, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 4491–4498.
- 56 Fuku-En, S. I.; Yamamoto, J.; Minoura, M.; Kojima, S.; Yamamoto, Y. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 11700–11702.
- 57 Pugh, D.; Danopoulos, A. A. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 610–641.
- 58 Gründemann, S.; Albrecht, M.; Loch, J. A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 5485–5488.
- 59 Gu, S.; Chen, W. *Organometallics* **2009**, *28*, 909–914.
- 60 a) Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978–4008. b) Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6924–6925.
- 61 Chen, W.; Wu, B.; Matsumoto, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *654*, 233–236.
- 62 Liu, X.; Pattacini, R.; Deglmann, P.; Braunstein, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 3302–3310.

- 63 Domyati, D.; Hope, S. L.; Latifi, R.; Hearn, M. D.; Tahsini, L. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 11685–11693.
- 64 a) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759–1792. b) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588–602. c) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024–12087. d) Younus, H. A.; Ahmad, N.; Su, W.; Verpoort, F. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *276*, 112–152. e) Khusnutdinova, J. R.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236–12273.
- 65 Zhang, J.; Leitun, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1113–1115.
- 66 a) Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–11. b) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8722–8726.
- 67 Zhang, J.; Leitun, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840–10841.
- 68 a) Käß, M.; Friedrich, A.; Drees, M.; Schneider, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 905–907. b) Friedrich, A.; Drees, M.; Käss, M.; Herdtweck, E.; Schneider, S. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 5482–5494.
- 69 a) Li, J.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13584–13585. b) Yang, X.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 120–130.
- 70 Khaskin, E.; Iron, M. A.; Shimon, L. J. W.; Zhang, J.; Milstein, D.; Reho, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8542–8543.
- 71 Schwartsburd, L.; Iron, M. A.; Konstantinovski, L.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Organometallics* **2010**, *29*, 3817–3827.
- 72 a) Gunanathan, C.; Gnanaprakasam, B.; Iron, M. A.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D.; Reho, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14763–14765. b) Stepowska, E.; Jiang, H.; Song, D. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 556–558.
- 73 a) Gnanaprakasam, B.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3169–3173. b) Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 725–727.
- 74 Sánchez, P.; Hernández-Juárez, M.; Álvarez, E.; Paneque, M.; Rendón, N.; Suárez, A. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16997–17009.
- 75 Sun, Y.; Koehler, C.; Tan, R.; Annibale, V. T.; Song, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8349–8351.
- 76 He, L. P.; Chen, T.; Xue, D. X.; Eddaoudi, M.; Huang, K. W. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 202–206.

- 77 a) Filonenko, G. A.; Conley, M. P.; Copéret, C.; Lutz, M.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2522–2526. b) Filonenko, G. A.; Smykowski, D.; Szja, B. M.; Li, G.; Szczygiel, J.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1145–1154.
- 78 a) Fryzuk, M. D.; Montgomery, C. D.; Rettig, S. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 467–473. b) Fryzuk, M. D.; MacNeil, P. A. *Organometallics* **1983**, *2*, 682–684. c) Fryzuk, M. D.; MacNeil, P. A.; Rettig, S. J. *Organometallics* **1985**, *4*, 1145–1147. d) Fryzuk, M. D.; MacNeil, P. A.; Rettig, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2803–2812.
- 79 a) Askevold, B.; Roesky, H. W.; Schneider, S. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 307–320. b) Schneider, S.; Meiners, J.; Askevold, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 412–429. c) Chakraborty, S.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8564–8567. d) Chakraborty, S.; Dai, H.; Bhattacharya, P.; Fairweather, N. T.; Gibson, M. S.; Krause, J. A.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7869–7872.
- 80 a) Choualeb, A.; Lough, A. J.; Gusev, D. G. *Organometallics* **2007**, *26*, 5224–5229. b) Bi, S.; Xie, Q.; Zhao, X.; Zhao, Y.; Kong, X. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 633–638.
- 81 a) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741–748. b) César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 5204–5208. c) Chen, W.; Wu, B.; Matsumoto, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *654*, 8–11. d) Wang, X.; Liu, S.; Jin, G.-X. *Organometallics* **2004**, *23*, 6002–6007.
- 82 a) Arduengo, A. J.; Dixon, D. A.; Jones, N. L.; Bock, H.; Chen, H.; Denk, M.; West, R.; Green, J. C.; Wagner, M.; Herrmann, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6641–6649. b) Arduengo, A. J.; Dixon, D. A.; Harlow, R. L.; Dias, H. V. R.; Booster, W. T.; Koetzle, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6812–6822. c) Arduengo, A. J.; Dixon, D. A.; Kumashiro, K. K.; Power, W. P.; Zilm, K. W.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6361–6367.
- 83 Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534.
- 84 a) Prinz, M.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *Organometallics* **2000**, *19*, 1692–1694. b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707–710. c) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Köcher, C.; Gooßen, L. J.; Artus, G. R. *J. Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627–1636.
- 85 Herrmann, W. A.; Schwarz, J.; Gardiner, M. G. *Organometallics* **1999**, *18*, 4082–4089.
- 86 Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Pérez-Torrente, J. J.; Modrego, F. J.; Winterle, S.; Cunchillos, C.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 5493–5508.
- 87 a) Wylie, W. N. O.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2009**, *28*, 6755–6761. b) Ku, R. Z.; Huang, J. C.; Cho, J. Y.; Kiang, F. M.; Reddy, K. R.; Chen, Y. C.; Lee, K. J.; Lee, J. H.; Lee, G. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T.; *Organometallics* **1999**, *18*, 2145–2154. c) Liu, S. T.; Hsieh, T. Y.; Lee, G. H.; Peng, S. M. *Organometallics* **1998**, *17*, 993–995.
- 88 a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975. b) Lee, C. S.; Pal, S.; Yang, W. S.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, *280*, 115–121. c) Quezada, C. A.; Garrison, J. C.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J.

- Organometallics* **2004**, *23*, 4846–4848. d) Su, G.; Huo, X. K.; Jin, G. X. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 533–538.
- 89 a) Duin, M.; Clement, N.; Cavell, K.; Elsevier, C. *Chem. Commun.* **2003**, 400–401. b) Clement, N. D.; Cavell, K. J.; Jones, C.; Elsevier, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1277–1279.
- 90 Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Poyatos, M.; Sanaú, M.; Crabtree, R. H.; Peris, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 444–447.
- 91 Puerta-Oteo, R.; Jiménez, M. V.; Lahoz, F. J.; Modrego, F. J.; Passarelli, V.; Pérez-Torrente, J. J. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 5526–5543.
- 92 Wanzlick, H. W.; Kleiner, H. J. *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 493–493.
- 93 a) Liu, Y.; Lindner, P. E.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10626–10627. b) Denk, M. K.; Hatano, K.; Ma, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2057–2060. c) Graham, D. C.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 298–309.
- 94 a) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546–2558. b) Blum, A. P.; Ritter, T.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 2122–2124. c) Naumann, S.; Buchmeiser, M. R. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2466–2479. d) Yamaguchi, Y.; Kashiwabara, T.; Ogata, K.; Miura, Y.; Nakamura, Y.; Kobayashi, K.; Ito, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2160–2161.
- 95 a) Oisaki, K.; Li, Q.; Furukawa, H.; Czaja, A. U.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9262–9264. b) Lee, K. M.; Lee, C. K.; Lin, I. J. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1850–1852. c) Boydston, A. J.; Williams, K. A.; Bielawski, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12496–12497. d) Visbal, R.; Gimeno, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3551–3574.
- 96 Herrmann, W. A.; Elison, M.; Kocher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371–2374.
- 97 a) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741–3747. b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759. c) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- 98 a) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Modrego, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1–14. b) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; González-Lainez, M.; Sánchez-Page, B.; Modrego, F. J.; Oro, L. A.; Pérez-Torrente, J. J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2381–2393.
- 99 a) Sun, Y.; Koehler, C.; Tan, R.; Annibale, V. T.; Song, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8349–8351. b) Boronat, M.; Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Organometallics* **2010**, *29*, 134–141.
- 100 Rybtchinski, B.; Oevers, S.; Montag, M.; Vigalok, A.; Rozenberg, H.; Martin, J. M. L.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9064–9077.



- 101 a) Tang, Z.; Otten, E.; Reek, J. N. H.; Van Der Vlugt, J. I.; De bruin, B. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12683–12693. b) Fogler, E.; Garg, J. A.; Hu, P.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15727–15731.
- 102 Straubinger, C. S.; Jokić, N. B.; Högerl, M. P.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 687–692. b) Frey, G. D.; Rentzsch, C. F.; von Preysing, D.; Scherg, T.; Mühlhofer, M.; Herdtweck, E.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5725–5738.
- 103 Mata, J. A.; Poyatos, M.; Peris, E. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 841–859.
- 104 a) Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Gierz, V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics*. **2008**, *27*, 224–234. b) Savka, R.; Plenio, H. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 891–893.
- 105 a) Sun, J.-F.; Chen, F.; Dougan, B. A.; Xu, H.-J.; Cheng, Y.; Li, Y.-Z.; Chen, X.-T.; Xue, Z.-L. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2096–2105. b) Ekkehardt H. F.; Heidrich, B.; Pape, T.; Hepp, A.; Martin, M.; Sola, E.; Oro, L. A. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4840–4846. c) Yu, X. Y.; Patrick, B. O.; James, B. R. *Organometallics* **2006**, *25*, 2359–2363. d) Prinz, M.; Veiros, L. F.; Calhorda, M. J.; Romão, C. C.; Herdtweck, E.; Kühn, F. E.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4446–4458. e) Vicent, C.; Mas-marza, E.; Sanau, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3713–3720.
- 106 Stylianides, N.; Danopoulos, A. A.; Tsoureas, N. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5948–5958.
- 107 a) Volpe, A.; Sartorel, A.; Tubaro, C.; Meneghini, L.; Di Valentin, M.; Graiff, C.; Bonchio, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 665–675. b) Vogt, M.; Pons, V.; Heinekey, D. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1832–1836.
- 108 Vázquez-Serrano, L. D.; Owens, B. T.; Buriak, J. M. *Chem. Commun.* **2002**, 2518–2519.
- 109 de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551–560.
- 110 Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2340–2341.
- 111 Ahmed, A.; Mustapha, A. *Chem. Sci. Int. J.* **2014**, *4*, 664–675.
- 112 a) Wheatley, J. E.; Ohlin, C. A.; Chaplin, A. B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 685–687. b) Wang, C. Y.; Liu, Y. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4012–4020. c) Morales-Cerón, J. P.; Lara, P.; López-Serrano, J.; Santos, L. L.; Salazar, V.; Álvarez, E.; Suárez, A. *Organometallics* **2017**, *36*, 2460–2469. d) Lu, Z.; Demianets, I.; Hamze, R.; Terrile, N. J.; Williams, T. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2014–2017. e) Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9961–9967.
- 113 Addison, A. W.; Rao, N. T.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1349–1356.
- 114 a) Diachenko, V.; Page, M. J.; Gatus, M. R. D.; Bhadbhade, M.; Messerle, B. A. *Organometallics* **2015**, *34*, 4543–4552. b) Herrmann, W. A.; Schütz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 2437–2448.

- 115 Koto, Y.; Shibahara, F.; Murai, T. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1810–1820.
- 116 Karataş, M. O.; Di Giuseppe, A.; Passarelli, V.; Allcl, B.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A.; Özdemir, I.; Castarlenas, R. *Organometallics* **2018**, *37*, 191–202.
- 117 César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3436–3444.
- 118 Fortman, G. C.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3923–3930.
- 119 Wang, C. Y.; Fu, C. F.; Liu, Y. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5779–5786.
- 120 a) Andrew, R. E.; Chaplin, A. B. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 312–322. b) Kim, D.; Le, L.; Drance, M. J.; Jensen, K. H.; Bogdanovski, K.; Cervarich, T. N.; Barnard, M. G.; Pudalov, N. J.; Knapp, S. M. M.; Chianese, A. R. *Organometallics* **2016**, *35*, 982–989.
- 121 a) Ma, X.; Su, C.; Xu, Q. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 1–29. b) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 753–762.
- 122 Torres, O.; Martín, M.; Sola, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 863–870.
- 123 a) Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5322–5324. b) Jiménez, M. V.; Bartolomé, M. I.; Pérez-Torrente, J. J.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1298–1310.
- 124 a) Poyatos, M.; Sanau, M.; Peris, E. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2572–2576. b) Albrecht, M.; Miecznikowski, J. R.; Samuel, A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 3596–3604.
- 125 a) Raynal, M.; Pattacini, R.; Cazin, C. S. J.; Vallée, C.; Olivier-Bourbigou, H.; Braunstein, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 4028–4047. b) Yang, L.; Krüger, A.; Neels, A.; Albrecht, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 3161–3171. c) Aznarez, F.; Sanz Miguel, P. J.; Tan, T. T. Y.; Hahn, F. E. *Organometallics* **2016**, *35*, 410–419. d) Song, H.; Liu, Y.; Fan, D.; Zi, G. J. *Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3714–3720.
- 126 a) Iglesias, M.; Pérez-Nicolás, M.; Miguel, P. J. S.; Polo, V.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9480–9482. b) Iglesias, M.; Sanz Miguel, P. J.; Polo, V.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17559–17566.
- 127 a) Dorta, R.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5054–5055. b) Corberán, R.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 4002–4008.
- 128 Bramananthan, N.; Mas-Marzá, E.; Fernández, F. E.; Ellul, C. E.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2213–2219.
- 129 a) Scott, N. M.; Dorta, R.; Stevens, E. D.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3516–3526. b) Fortman, G. C.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 5487–5492.

- 130 Dedieu, A. *Transition Metal Hydrides: Recent Advances in Theory and Experiment*; VCH: New York, **1991**.
- 131 a) Cheng, T-Y; Brunschwig, B. S.; Bullock, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13121–13137. b) Hammes-Schiffer, S. *ChemPhysChem* **2002**, *3*, 33–42.
- 132 a) Yahav, A.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 5654–5659. b) Nabavizadeh, S. M.; Amini, H.; Rashidi, M.; Pellarin, K. R.; McCready, M. S.; Cooper, B. F. T.; Puddephatt, R. J. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *713*, 60–67.
- 133 a) Gallego, D.; Baquero, E. A. *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001–1058. b) Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- 134 Jiang, J.; Ramozzi, R.; Morokuma, K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11158–11164.
- 135 a) Morilla, M. E.; Morfes, G.; Nicasio, M. C.; Belderrain, T. R.; Díaz-Requejo, M. M.; Graiff, C.; Tiripicchio, A.; Sánchez-Delgado, R.; Pérez, P. J. *Chem. Commun.* **2002**, 1848–1849. b) Morilla, M. E.; Rodríguez, P.; Belderrain, T. R.; Fraiff, C.; Tripicchio, A.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 9405–9414.



## **Capítulo 2.**

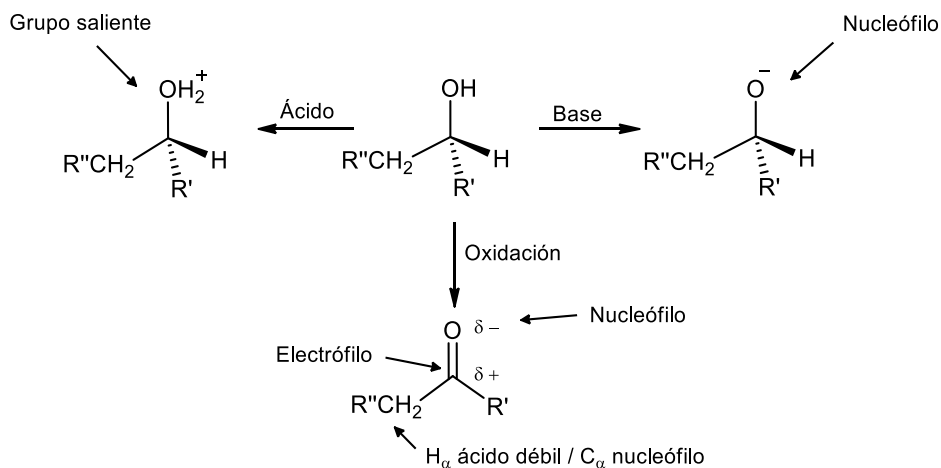
**Evaluación de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) como catalizadores en reacciones de β-alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas.**



## 1. Introducción.

Los alcoholes son compuestos químicos que incorporan al menos un grupo hidroxilo en su estructura. Dependiendo de su naturaleza, existen alcoholes con propiedades físico-químicas muy variadas, desde los más sencillos como metanol y etanol que se suelen usar como disolventes en la industria química, los polioles como el glicerol, de especial importancia en la industria cosmética, o alcoholes más complejos como los polisacáridos que son el principal aporte de energía para los seres humanos.

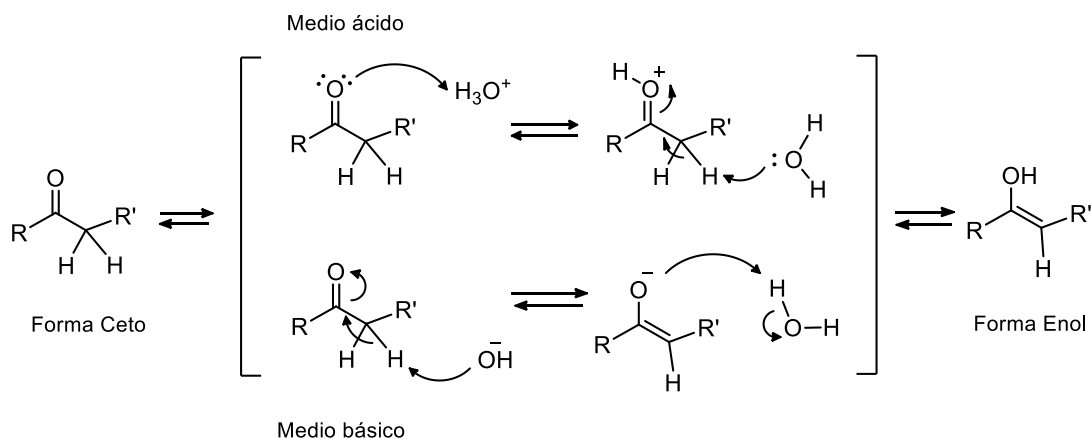
La reactividad de los alcoholes está condicionada por la presencia de grupos hidroxilo y los posibles enlaces de hidrógeno en los que pueden participar. En líneas generales, su reactividad es limitada y es necesario activarlos si se quieren emplear en transformaciones químicas de interés. La activación puede producirse mediante la adición de una base para dar especies alcóxido de carácter nucleófilo, o por adición de un ácido que genere especies electrófilas.<sup>1</sup> Sin embargo, la oxidación de los alcoholes a los correspondientes compuestos carbonílicos (aldehído o cetona) es un método de activación alternativo mucho más versátil (Esquema 1).



**Esquema 1.** Posibles vías de activación de alcoholes.

Los compuestos carbonílicos tienen un rango de reactividad mucho más amplio que los alcoholes ya que pueden reaccionar por el átomo de carbono, con un marcado carácter electrófilo, apto para experimentar adiciones nucleófilas (organomagnesianos, alcoholes, aminas, etc), o participar en reacciones de condensación.<sup>2</sup> Además, si los compuestos carbonílicos poseen átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$ , con un cierto carácter ácido, la molécula presenta un equilibrio tautómero entre las formas ceto-enol tal y como se muestra

en el Esquema 2. Generalmente, la forma ceto es la predominante, aunque en determinadas situaciones el equilibrio puede desplazarse hacia la forma enol, en la que el carbono en posición  $\alpha$  es un nucleófilo muy reactivo con capacidad de experimentar numerosas reacciones como por ejemplo condensaciones, alquilaciones, halogenaciones, etc.<sup>3</sup>

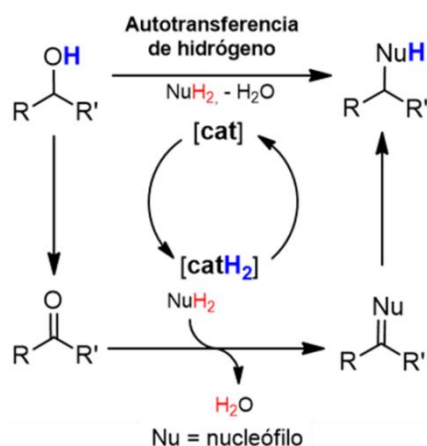


**Esquema 2.** Mecanismos operativos en el equilibrio tautómero ceto-enol.

La conversión de alcoholes a los correspondientes compuestos carbonílicos se puede llevar a cabo empleando oxidantes en cantidades estequiométricas o de forma catalítica si el compuesto carbonílico generado se derivatiza en una reacción posterior. En estos procesos catalíticos de autotransferencia de hidrógeno, también denominados “*hydrogen borrowing*” en inglés, no existe una oxidación/reducción neta ya que los equivalentes de reducción generados en la oxidación de los alcoholes, almacenados durante la reacción en el catalizador, se utilizan para reducir los productos insaturados resultantes de un proceso de condensación. Esta metodología permite la formación de nuevos enlaces C-C o C-N, dependiendo del tipo de molécula que participa en el proceso de condensación, con formación de agua como único subproducto (Esquema 3).

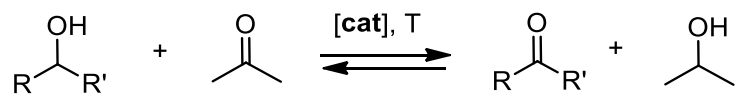
Los métodos tradicionales de formación de enlaces C-C o C-N a partir de alcoholes implican generalmente reacciones de sustitución nucleófila entre reactivos organometálicos y halogenuros de alquilo.<sup>4</sup> Sin embargo, estos métodos tienen varios inconvenientes como por ejemplo, la naturaleza tóxica y mutagénica de los agentes alquilantes utilizados, el manejo de reactivos sensibles al aire y la producción de cantidades estequiométricas de residuos salinos.<sup>5</sup> Alternativamente, los procesos de autotransferencia de hidrógeno presentan numerosas ventajas operacionales y medioambientales, ya que utilizan reactivos abundantes de naturaleza menos peligrosa y además, la economía atómica de la reacción global es mayor debido a que únicamente se genera agua como subproducto.





**Esquema 3.** Reacción general de autotransferencia de hidrógeno.

Todos los procesos de autotransferencia de hidrógeno se inician con una etapa de oxidación tipo Oppenauer<sup>6</sup> en la que el alcohol se oxida a una cetona (alcohol secundario) o un aldehído (alcohol primario). En esta etapa, el catalizador debe eliminar los equivalentes de reducción bien como hidrógeno molecular o por reducción de un oxidante de sacrificio presente en el medio de reacción. La oxidación de alcoholes tipo Oppenauer se puede considerar el proceso inverso a la reducción de compuestos carbonílicos por transferencia de hidrogeno, siendo en este caso el alcohol el sustrato y la acetona (si se usa isopropanol) el aceptor de hidrógeno necesario para la reacción. Por lo tanto, ya que en estas reacciones se establece un equilibrio (Esquema 4), es lógico pensar que los catalizadores activos en transferencia de hidrógeno también sean activos en este tipo de oxidaciones en las condiciones de reacción adecuadas.



**Esquema 4.** Equilibrio formado en la oxidación de alcoholes tipo Oppenauer utilizando acetona como aceptor de hidrógeno.

Los primeros catalizadores descritos en reacciones de oxidación de tipo Oppenauer fueron  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ ,<sup>7</sup>  $[\text{IrCl}_3(\text{dmsO})_3]$ <sup>8</sup> y  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ ,<sup>9</sup> que son activos a altas temperaturas. Posteriormente, se demostró que muchos catalizadores eran más activos en presencia de base y hasta la fecha, la gran mayoría de reacciones de oxidación de alcoholes requieren, al menos, cantidades catalíticas de base. Algunos catalizadores requieren un aceptor de hidrógeno para desplazar el equilibrio, como por ejemplo, cetonas o alquenos. Sin embargo, no siempre se

requiere la presencia de un aceptor de hidrógeno y en estos casos los equivalentes de reducción se eliminan como hidrógeno molecular.<sup>10</sup>

Si el proceso de oxidación de alcoholes está integrado en un proceso tándem de autotransferencia de hidrógeno, la etapa de condensación posterior en la que intervienen los compuestos carbonílicos previamente generados, da lugar a compuestos intermedios insaturados que en la última etapa del proceso global consumen los equivalentes de reducción (Esquema 3). A continuación, se van a describir diferentes estrategias basadas en la metodología de autotransferencia de hidrógeno que permiten la transformación de alcoholes en productos más elaborados mediante la formación de enlaces C-C y C-N, haciendo especial énfasis en los mecanismos operantes.

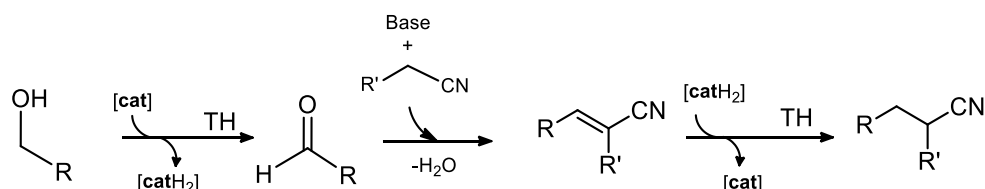
### **1.1. Reacciones de autotransferencia de hidrógeno con formación de enlaces C-C.**

La formación de enlaces C-C es una reacción clave en síntesis orgánica. La irrupción de catalizadores basados en metales de transición ha facilitado el desarrollo de metodologías sintéticas tan útiles como la reacción de Heck, el acoplamiento de Stille, el acoplamiento de Suzuki, la reacción de Nozaki-Hiyama-Kishi o las reacciones de metátesis, entre otras.<sup>11</sup> Sin embargo, tal y como se ha comentado previamente, las nuevas estrategias de formación de enlaces C-C basadas en procesos de autotransferencia de hidrógeno presentan importantes ventajas, por lo que en los últimos años se han intensificado los esfuerzos de los investigadores hacia esta dirección más sostenible.<sup>12</sup>

#### **1.1.1. Condensación de Knoevenagel.**

La reacción de condensación de Knoevenagel, integrada en un proceso de autotransferencia de hidrógeno, implica el ataque nucleófilo de un carbanión, generado por abstracción de un protón ácido contiguo a un grupo aceptor de electrones o alternativamente situado entre dos grupos electroattractores, a un compuesto carbonílico obtenido por deshidrogenación de un alcohol. La deshidratación posterior del producto de adición da lugar a un compuesto insaturado que se reduce al producto de alquilación (Esquema 5).<sup>13</sup> Esta reacción requiere utilizar compuestos con metilenos activos capaces de deslocalizar la carga negativa generada en la desprotonación como por ejemplo, malononitrilo, cianoacetato de etilo o malonato de etilo, entre otros. El primer ejemplo de esta reacción catalizada por metales de transición fue descrito por Grigg y col. que utilizaron el sistema  $RhCl_3/PPh_3$  en la transformación de una serie de derivados de 2-fenilacetoneitrilo a los correspondientes

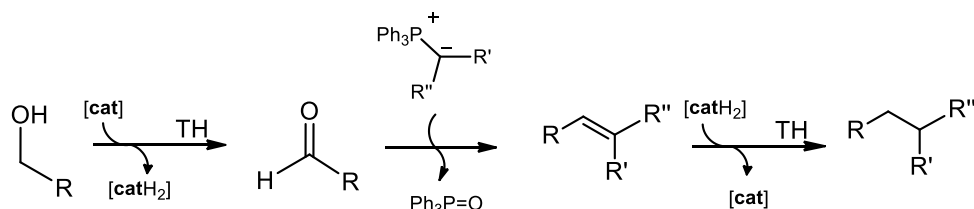
productos monoalquilados en presencia de cantidades estequiométricas de base.<sup>14</sup> No obstante, algunos catalizadores basados en rutenio e iridio han mostrado una actividad mucho mayor que la del sistema de rodio.<sup>15</sup> Por ejemplo, el propio Grigg en el año 2006 utilizó el dímero de iridio  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  en la alquilación de numerosos nitrilos con alcoholes incluidos derivados indólicos y piridínicos con altos rendimientos.<sup>13c</sup>



**Esquema 5.** Reacción genérica tipo Knoevenagel integrada en un proceso de autotransferencia de hidrógeno.

### 1.1.2. Reacción de Wittig.

La reacción de Wittig permite la preparación de alquenos por reacción de aldehídos o cetonas con un iluro de fósforo con eliminación de óxido de fosfina. Cuando el compuesto carbonílico proviene de la oxidación previa de un alcohol, el alqueno resultante puede reducirse al producto de alquilación (Esquema 6). Los catalizadores más utilizados en esta reacción se basan en iridio y rutenio, como por ejemplo,  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{dppf}$  ( $\text{dppf} = 1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno),<sup>13d</sup>  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]^{16}$  o  $[\text{RuH}_2(\text{IMes})(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})]$  ( $\text{IMes} = 1,3$ -dimesitilimidazol-2-ilideno).<sup>17</sup> Williams y col. describieron una serie de reacciones de Wittig indirectas empleando fosfonatos (reacción de Homer-Wadsworth-Emmons), y reacciones de Wittig utilizando cianoiluros, en las que el compuesto carbonílico se genera por deshidrogenación de un alcohol por transferencia de hidrógeno catalizada por el sistema  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{dppp}$  ( $\text{dppp} = 1,3$ -bis(difenilfosfino)propano) en presencia de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ .<sup>18</sup>



**Esquema 6.** Reacción de Wittig incorporada a un proceso de autotransferencia de hidrógeno.

### 1.1.3. Reacciones de condensación aldólica.

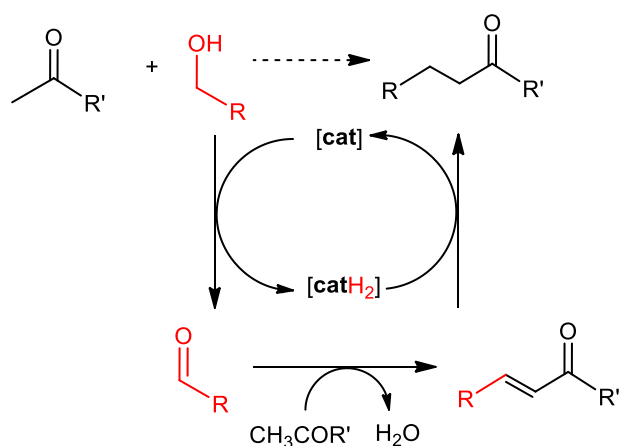
Como ya se ha comentado anteriormente, los enolatos generados por ionización de un compuesto carbonílico son especies nucleófilas que pueden reaccionar con especies electrófilas de diversa naturaleza. En las reacciones de condensación aldólica, un ion enolato (medio básico) o un enol (medio ácido) reacciona con un compuesto carbonílico para formar un  $\beta$ -hidroxialdehído o una  $\beta$ -hidroxicetona intermedio (aldol) que se deshidrata dando el correspondiente compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Se conocen tres tipos de reacciones de condensación aldólica en las que intervienen alcoholes activados por procesos de autotransferencia de hidrógeno:  $\alpha$ -alquilación de compuestos carbonílicos, condensación de alcoholes primarios (reacción de Guerbet) y  $\beta$ -alquilación de alcoholes.

#### 1.1.3.1. $\alpha$ -alquilación de compuestos carbonílicos.

Aunque la alquilación de cetonas con alcoholes en presencia de óxidos metálicos mixtos a altas temperaturas es bien conocida,<sup>19</sup> esta ruta carece de aplicación práctica debido a los bajos rendimientos obtenidos y a la formación de subproductos. En el año 1969, una patente francesa describió la reacción de diferentes cetonas con alcoholes en un autoclave en presencia de  $\text{Ru}(\text{acac})_2$  (acac = acetilacetato) y NaOH en la que se obtenían cetonas  $\alpha$ -alquiladas con rendimientos moderados.<sup>20</sup> Posteriormente, usando los catalizadores de rutenio  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]^{21}$  y  $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]^{22}$  se consiguió que la reacción funcionase sin aditivos, con un mayor rango de sustratos y con un rendimiento razonable.

Se han descrito catalizadores basados en otros metales como sistemas heterogéneos de paladio<sup>23</sup> o el catalizador homogéneo generado *in situ*  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{PPh}_3$ , que son extraordinariamente activos utilizando cantidades subestequiométricas de base y que permiten obtener excelentes rendimientos para un gran número de alquil, aril y dialquil cetonas.<sup>13a</sup> El mecanismo de la reacción comienza con la oxidación por transferencia de hidrógeno del alcohol al correspondiente aldehído. En un segundo paso, el enolato generado por la desprotonación de una cetona con protones ácidos en posición  $\alpha$  ataca al aldehído electrófilo para dar la una  $\beta$ -hidroxicetona, que se deshidrata al correspondiente compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado intermedio. Por último, el catalizador reduce el enlace C=C por transferencia de hidrógeno para dar el producto de  $\alpha$ -alquilación (Esquema 7).

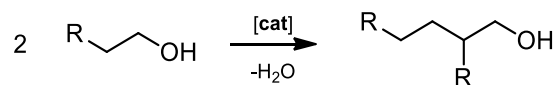
Este tipo de reacciones de alquilación permite la utilización de nucleófilos alternativos lo cual tiene gran interés. Ishii y col. utilizaron el sistema catalítico  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{PPh}_3$  y exceso de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  en reacciones de  $\alpha$ -alquilación de ésteres en condiciones relativamente suaves.<sup>24</sup> Posteriormente, el grupo de Huang y col. describió un protocolo similar en tolueno a 383 K utilizando el compuesto  $[\text{IrHCl}(\kappa^3\text{-L})]$  ( $\text{L} = 2\text{-}(3\text{-}((\text{di-}t\text{-butilfosfino)oxi)fenil)piridina)$  alcanzando rendimientos aislados superiores al 90% en la  $\alpha$ -alquilación de acetato de  $t$ -butilo con diferentes alcoholes bencílicos.<sup>25</sup>



**Esquema 7.** Mecanismo de la reacción tándem de  $\alpha$ -alquilación de cetonas.

### 1.1.3.2. Reacción de Guerbet.

La reacción de condensación entre dos alcoholes primarios fue descrita por primera vez por Guerbet en 1909.<sup>26</sup> La reacción de Guerbet consiste en la dimerización de alcoholes alifáticos primarios con eliminación de agua (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reacción de Guerbet o de condensación de alcoholes.

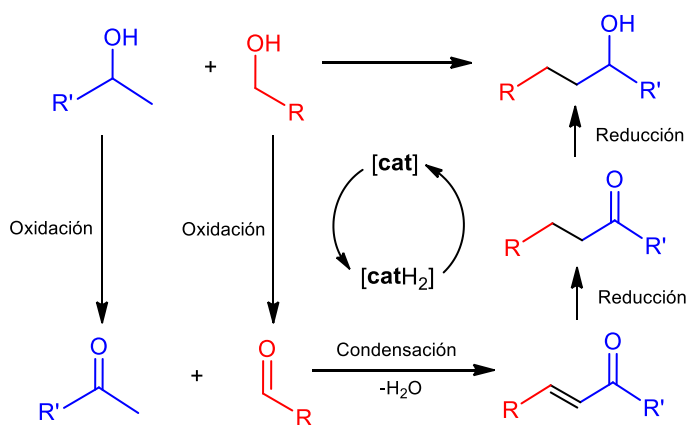
La secuencia de etapas es similar a la mostrada en el Esquema 9 y se describirá en detalle posteriormente. La reacción implica la deshidrogenación del alcohol al aldehído correspondiente y la condensación aldólica de dos moléculas de aldehído para dar, por deshidratación del aldol el compuesto intermedio  $\alpha,\beta$ -insaturado que posteriormente se reduce al alcohol  $\beta$ -alquilado. Ishii y col. han desarrollado varios catalizadores de iridio activos en esta reacción de condensación. Por ejemplo, usando el dímero  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  en presencia de base es posible convertir 1-pentanol en 2-propil-1-heptanol de forma cuantitativa.<sup>27</sup> También

se han descrito catalizadores basados en otros metales, como por ejemplo  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  o  $[\text{PdCl}_2(\text{dppe})]$  (dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano), activos en esta transformación en presencia de cantidades variables de base.<sup>28</sup>

### 1.1.3.3. Reacciones de $\beta$ -alquilación de alcoholes.

Los procesos clásicos de auto- $\beta$ -alquilación de alcoholes en condiciones básicas tienen el inconveniente de ser poco selectivos, especialmente en el caso de reacciones en las que participan alcoholes diferentes, lo que da lugar a bajos rendimientos en los productos deseados.<sup>29</sup> Sin embargo, la reacción de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios es un proceso mucho más eficiente, ya que permite la alquilación selectiva de alcoholes secundarios utilizando alcoholes primarios que dan lugar a aldehídos más reactivos.

El proceso *tándem* de  $\beta$ -alquilación de alcoholes se lleva a cabo generalmente en presencia de base e implica las siguientes etapas. Inicialmente el catalizador deshidrogena simultáneamente ambos alcoholes por transferencia de



**Esquema 9.** Reacción de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.

hidrógeno a los correspondientes compuestos carbonílicos, cetona y aldehído, respectivamente. En una etapa posterior, el ataque nucleófilo del enolato generado *in situ* al aldehído da lugar selectivamente al producto  $\beta$ -hidroxicetona (aldol) que se deshidrata para dar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Finalmente, este intermedio se reduce en dos etapas por el catalizador al alcohol  $\beta$ -alquilado regenerando la especie activa y cerrando el ciclo catalítico (Esquema 9).

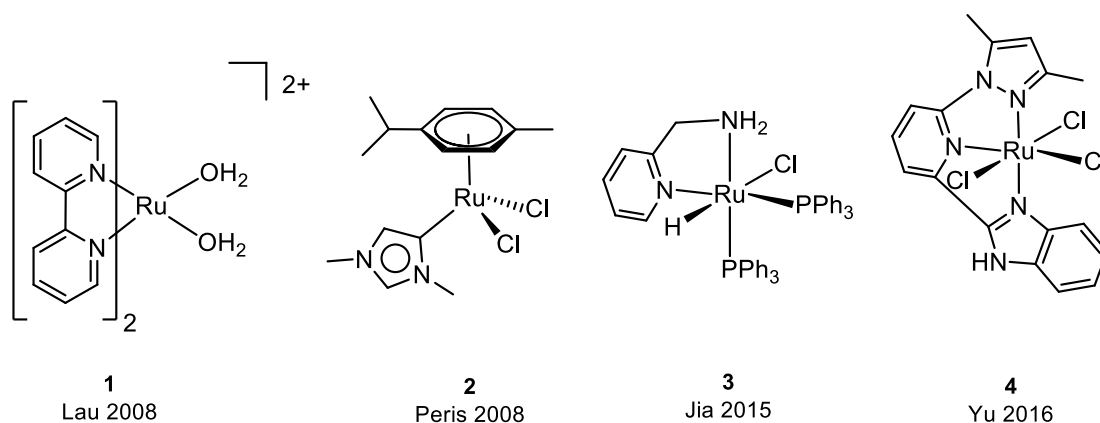
- **Catalizadores de rutenio.**

Uno de los primeros catalizadores descritos en la bibliografía es el compuesto de rutenio  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .<sup>30</sup> Este sistema necesita un gran exceso de 1-dodeceno como aceptor de hidrógeno y 1,4-dioxano como dador de hidrógeno por lo que el proceso no puede considerarse estrictamente como un proceso *tándem* de autotransferencia de hidrógeno. La

utilización de catalizadores de rutenio tipo Grubbs permite llevar a cabo la reacción sin necesidad de aceptor de hidrógeno ni de exceso de alcohol primario, aunque el rendimiento en el producto de  $\beta$ -alquilación es bajo debido a que la hidrogenación de la cetona  $\beta$ -alquilada es más difícil.<sup>10c</sup> Yus y col. han conseguido obtener alcoholes  $\beta$ -alquilados con muy buenos rendimientos mediante esta metodología, e incluso en ausencia de disolventes orgánicos, utilizando el catalizador de rutenio  $[\text{RuCl}_2(\text{dmsO})_4]$ .<sup>31</sup> Sin embargo, cuando se utilizan alcoholes alifáticos los rendimientos en el producto de  $\beta$ -alquilación decrecen drásticamente.

Lau y col., en 2008, evaluaron una serie de compuestos de rutenio que incorporan ligandos bipyridina en su estructura en la  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes bencílicos y heterocíclicos (Figura 1, 1). Aunque utilizan cargas de catalizador de tan solo el 0.4 mol% y cantidades catalíticas de base, se requieren altas temperaturas y largos tiempos de reacción para alcanzar conversiones elevadas.<sup>32</sup> Ese mismo año, Peris y col. describieron catalizadores de rutenio que incorporan ligandos NHC mesoiónicos (Figura 1, 2) con los que utilizando tan sólo un 0.1 mol% catalizador consiguieron mejorar las actividades de otros compuestos Ru-NHC, siendo de los más activos encontrados en la bibliografía.<sup>33</sup>

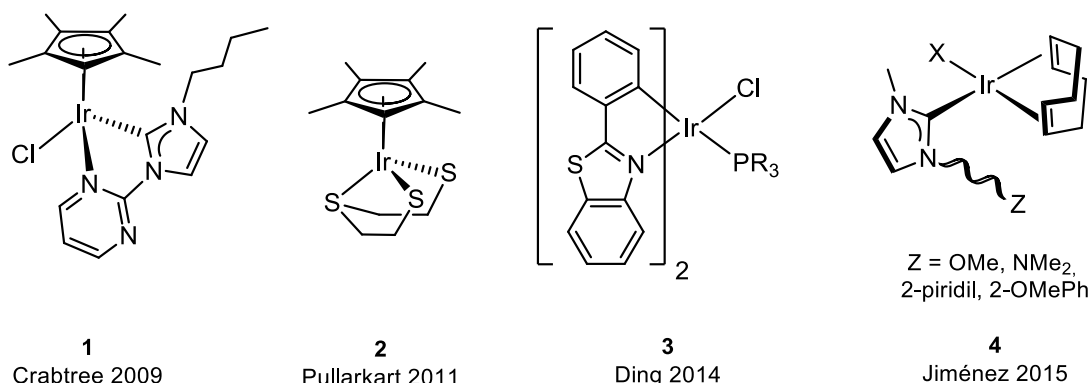
Jia y col., en 2015, compararon una serie de catalizadores de rutenio con ligandos piridina funcionalizados consiguiendo rendimientos aceptables utilizando alcoholes primarios tanto bencílicos como alquílicos con una carga de catalizador de 1 mol% y cantidades estequiométricas de base (Figura 1, 3). En la propuesta mecanicista se atribuye al grupo  $-\text{NH}_2$  presente en el ligando la capacidad de almacenar los equivalentes de reducción necesarios durante el proceso tándem.<sup>34</sup> En el año 2016, el grupo de Yu y col. utilizó catalizadores de rutenio(III) con ligandos *pincer* N-N-N que permiten la alquilación de un amplio número de sustratos utilizando cargas de catalizador de 1 mol% (Figura 1, 4).<sup>35</sup>



**Figura 1.** Selección de catalizadores de rutenio activos en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes.

• **Catalizadores de iridio.**

Los catalizadores de iridio también han sido muy estudiados en procesos de  $\beta$ -alquilación de alcoholes por autotransferencia de hidrógeno. Fujita y col. demostraron en 2005 que el dímero de iridio(III)  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  cataliza la  $\beta$ -alquilación de numerosos alcoholes en presencia de cantidades estequiométricas de base con una actividad moderada.<sup>36</sup> En 2009, Crabtree y col. sintetizaron una serie de catalizadores de iridio estables al aire que incorporan ligandos NHC funcionalizados con un fragmento pirimidina  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}(\kappa^2\text{-C,N-NHC-L})]$  activos en diferentes procesos de autotransferencia de hidrógeno con actividades aceptables (1 mol%) utilizando cantidades estequiométricas de base (Figura 2, 1).<sup>37</sup> Merece la pena destacar el catalizador de iridio con un ligando S,S,S-tridentado descrito por Pullarkart y col. en el año 2011, que es activo en la  $\beta$ -alquilación de un número limitado de sustratos con cargas de catalizador de tan solo un 0.1 mol%, aunque con cantidades estequiométricas de base (Figura 2, 2).<sup>38</sup> Ding y col., en 2014, utilizaron compuestos que incorporan ligandos 2-fenilbenzo[d]tiazol ortometalados (Figura 2, 3). Estos catalizadores aunque son selectivos a la cetona  $\beta$ -alquilada necesitan cargas de catalizador del 2 mol% y un 100 mol% de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ .<sup>39</sup> En 2015, nuestro grupo de investigación describió una serie de catalizadores de iridio(I) que incorporan ligandos NHC N- y O-funcionalizados con grupos 2-metoxietil, 2-metoxibenzil, piridin-2-ilmetil y 3-dimetilaminopropil (Figura 2, 4) activos en la  $\beta$ -alquilación de un amplio rango de alcoholes secundarios en presencia de base (1 mol% de catalizador). Estudios experimentales y teóricos han puesto de manifiesto que el catalizador participa en la etapa de condensación entre ambos compuestos carbonílicos y muestran el efecto beneficioso de la presencia del grupo hemilábil en los catalizadores.<sup>40</sup>



**Figura 2.** Selección de catalizadores de iridio activos en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes.



Recientemente Hou y col. han descrito un catalizador Ir-NHC homogéneo soportado en sílica mesoporosa SBA-15 por enlaces Si-O a través del ligando NHC. Este compuesto es fácilmente reciclable y presenta actividades superiores a sus homólogos homogéneos gracias a un efecto sinérgico entre el catalizador y el soporte.<sup>41</sup>

- **Catalizadores basados en otros metales de transición.**

Aunque los catalizadores de rutenio e iridio son de los más eficientes en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes, se han descrito catalizadores de otros metales de transición como por ejemplo, paladio<sup>42</sup> y rodio.<sup>43</sup> Kantam y col. en el año 2013, describieron el sistema de rodio(III) basado en Rh(acac)<sub>3</sub>·DABCO (DABCO = trietilendiamina) que también es activo en reacciones de  $\alpha$ -alquilación de cetonas y N-alquilación de aminas primarias con cargas de catalizador de 1 mol%.<sup>43</sup> Aunque menos numerosos, también se conocen sistemas catalíticos basados en metales no-nobles activos en procesos de  $\beta$ -alquilación de alcoholes. Así, Xu y col. describieron en 2012 el acoplamiento entre dos alcoholes catalizado por Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Sin embargo, el hecho de que la reacción se acelere en presencia de oxígeno plantea que, en estas condiciones, el mecanismo operante en la oxidación de los alcoholes pudiera no ser el de autotransferencia de hidrógeno sino una oxidación que implique oxígeno molecular.<sup>44</sup> Otro ejemplo interesante es el aportado por Sun y col., también en 2012, que utilizan por primera vez un catalizador homogéneo de hierro.<sup>45</sup> El compuesto comercial ferrocenocarboxaldehído es moderadamente activo en la  $\beta$ -alquilación de alcoholes aunque necesita cargas de catalizador elevadas (5 mol%) y un gran exceso de base. Sin embargo, este ejemplo abre las puertas al uso de catalizadores más baratos y sostenibles en este tipo de reacciones.

## 1.2. Reacciones de autotransferencia de hidrógeno con formación de enlaces C-N.

Las estructuras que contienen nitrógeno están presentes en numerosos productos bioactivos naturales y sintéticos. El nitrógeno es uno de los elementos esenciales en la naturaleza ya que forma parte de biomoléculas necesarias para la vida como aminoácidos y nucleótidos. Las aminas y sus derivados son productos de partida en la síntesis de compuestos nitrogenados más elaborados. Además, según un estudio del año 2019,<sup>46</sup> seis de los diez fármacos más vendidos en Estados Unidos contenían una función amina en su estructura. En este ámbito, Evans definió en el año 1988 el término “estructura privilegiada” en el que se incluyen plantillas moleculares que están presentes en la gran mayoría de compuestos biológicamente activos.<sup>47</sup> Dentro de estas estructuras privilegiadas se pueden encontrar

grupos como aminas secundarias, piperazinas, índoles, etc. Debido a la importancia de los compuestos nitrogenados, especialmente las aminas secundarias, es necesario disponer de metodologías sintéticas que permitan acceder a este tipo de moléculas de forma sencilla, económica y sostenible.

Una de las estrategias sintéticas que permiten acceder a compuestos nitrogenados de interés son las reacciones de formación de enlaces C-N. Esta metodología permite incorporar grupos nitrogenados a moléculas orgánicas construyendo así estructuras más complejas de mayor valor añadido. Aunque se han conseguido grandes avances en este campo, la formación de enlaces C-N sigue siendo un gran reto para los investigadores que trabajan en desarrollar metodologías alternativas más sostenibles.<sup>48</sup>

### **1.2.1. Alquilación de aminas primarias con haloalcanos.**

Teóricamente, la reacción más simple con la que acceder a aminas secundarias es la N-alquilación de aminas primarias con haloalcanos. A pesar de su simplicidad, la mayor desventaja de esta ruta sintética es la sobrealquilación por la que se obtienen además de aminas secundarias, aminas terciarias y sales de amonio cuaternarias. Una forma de evitar esta pérdida de selectividad es el uso de un gran exceso de amina primaria, sin embargo, esto requiere procesos de separación posteriores que permitan obtener la amina N-alquilada de forma pura.<sup>49</sup> Por otra parte, la adición de un exceso de una sal inorgánica, como por ejemplo  $K_2CO_3$ , inhibe la formación de sales cuaternarias pero no la de aminas terciarias.<sup>50</sup> Otras estrategias como la adición de CsOH,<sup>51</sup> sílica gel,<sup>52</sup> o la introducción de un grupo protector<sup>53</sup> mejoran ligeramente la selectividad de la reacción, aunque definitivamente, la N-alquilación con haloalcanos, no es una metodología apta para su implementación a gran escala debido a la toxicidad de los reactivos, a la gran cantidad de subproductos que se generan y la baja economía atómica de la reacción.

### **1.2.2. Reacciones de aminación reductiva.**

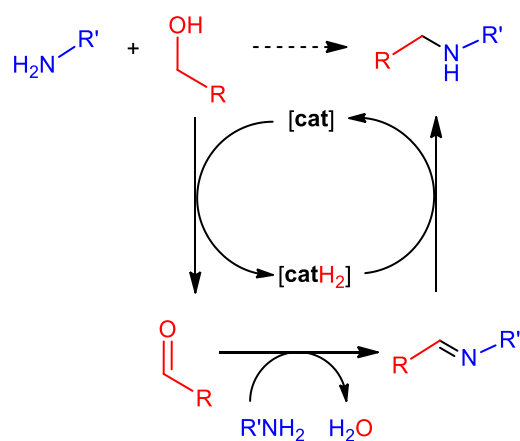
La aminación reductiva indirecta consiste en la reacción de una cetona o un aldehído con una amina para formar una imina y, en una segunda etapa, la imina se reduce a una amina secundaria por un agente reductor adecuado. Con el fin de minimizar el número de etapas, la amina y el compuesto carbonílico pueden reaccionar en presencia del agente reductor, en una reacción *one-pot*, pero en este caso la elección del agente reductor es clave ya que debe reducir selectivamente a la imina y no reaccionar con el compuesto carbonílico inicial. Aunque

se conocen algunos agentes reductores eficientes como  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,<sup>54</sup>  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,<sup>55</sup> o una combinación de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{NaBH}_4$ ,<sup>56</sup> el mayor inconveniente de esta metodología es que requiere el uso de cantidades estequiométricas de agente reductor. La reducción del producto de condensación mediante un catalizador adecuado también es posible. Bieber y col. demostraron que la aminación reductiva de cetonas alifáticas se puede llevar a cabo en presencia de zinc y cantidades catalíticas de  $\text{IrBr}_3$ .<sup>57</sup> Sin embargo, esta metodología requiere un gran exceso tanto de ácido como de cetona.

### 1.2.3. N-alquilación de aminas primarias con alcoholes.

Una de las estrategias sintéticas más atractivas para la formación de enlaces C-N es la reacción de N-alquilación de aminas primarias con alcoholes (Esquema 10). Este proceso tándem se basa en la metodología de autotransferencia de hidrógeno y consta de varias etapas. En primer lugar, se produce la oxidación del alcohol al correspondiente compuesto carbonílico por el catalizador. Posteriormente, el compuesto carbonílico generado reacciona con la amina presente en el medio formando la imina que, en una última etapa, se hidrogena por el catalizador a la amina secundaria regenerando la especie activa. La etapa de condensación transcurre a través de un intermedio de tipo hemiaminal que se deshidrata para dar la imina correspondiente.

En los años ochenta los grupos de Grigg,<sup>58</sup> Watanabe,<sup>59</sup> y Murahashi,<sup>60</sup> de forma independiente, publicaron los primeros ejemplos de N-alquilación de aminas primarias con alcoholes catalizada por compuestos de rutenio, iridio y rodio, respectivamente. El principal avance de esta nueva metodología es que la reacción transcurre en condiciones suaves y que el único subproducto generado es agua. Además, es aplicable a un rango más amplio de sustratos en comparación con los métodos ya conocidos. Al igual que en la  $\beta$ -alquilación de alcoholes, los catalizadores más eficientes en la reacción de N-alquilación de aminas están basados en rutenio e iridio y generalmente requieren la presencia de base.



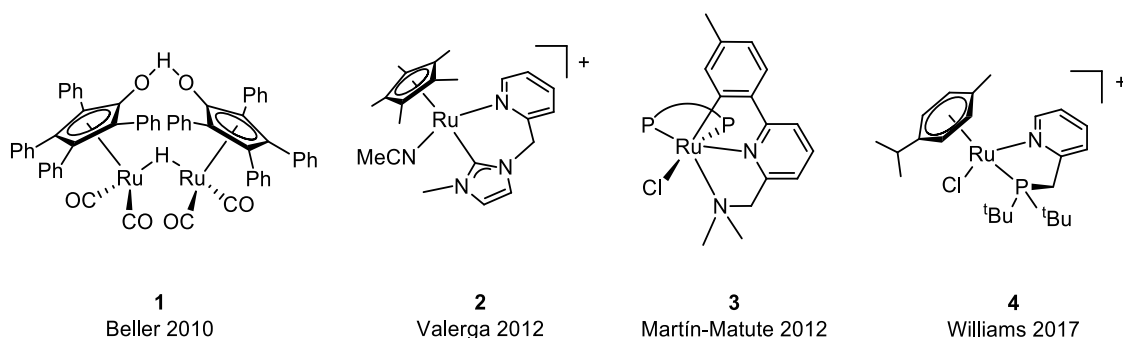
**Esquema 10.** Reacción de N-alquilación de aminas primarias con alcoholes primarios.

• **Catalizadores de rutenio.**

Williams y col. utilizaron en 2007 sistemas generados *in situ* basados en  $[(p\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$  en presencia de diferentes fosfinas, como por ejemplo dppf (dppf = bis(difenilfosfino)ferroceno), alcanzando rendimientos elevados a la amina N-alquilada con una carga de catalizador de 2.5 mol% y un 10 mol% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 24 horas de reacción.<sup>61</sup> La incorporación de ligandos fosfina a precursores adecuados de rutenio y su aplicación en reacciones de N-alquilación de aminas también ha sido estudiada por grupos como el de Beller y col.<sup>62</sup> Dicho grupo, en el año 2010, utilizó el catalizador de Shvo (Figura 3, 1) con el que obtuvieron buenos rendimientos en la N-alquilación de índoles utilizando cargas de catalizador del 0.5 mol% en ausencia de base.<sup>63</sup>

Valerga y col., en el año 2012, utilizaron un catalizador de tipo  $\text{Cp}^*\text{Ru(II)}$  con un ligando NHC bidentado funcionalizado con un fragmento piridin-2-ilmetil consiguiendo reducir la carga de catalizador al 0.5 mol% y manteniendo actividades aceptables en presencia de KOH (50 mol%) (Figura 3, 2).<sup>64</sup> Otro ejemplo interesante es el descrito por Martín-Matute y col., también en 2012, en el que utilizan un catalizador que incorpora un ligando *pincer* C-N-N (Figura 3, 3).<sup>65</sup> Este compuesto es capaz de dialquilar selectivamente diaminas, y monoalquilar un amplio rango de aminas y aminoalcoholes con buenos rendimientos utilizando cargas de catalizador de 1 mol% y cantidades estequiométricas de base.

Otro tipo de ligandos ampliamente utilizados en el diseño de catalizadores de N-alquilación de aminas son los ligandos quelato P-N.<sup>66</sup> Williams y col. en 2017, describieron un catalizador de Ru(II) (Figura 3, 4) que permite la alquilación de aminas de forma cuantitativa utilizando tanto alcoholes primarios como secundarios con cargas de catalizador del 1-5 mol% en ausencia de disolvente y base.<sup>67</sup>



**Figura 3.** Selección de catalizadores homogéneos de rutenio activos en N-alquilación de aminas.

- **Catalizadores de iridio.**

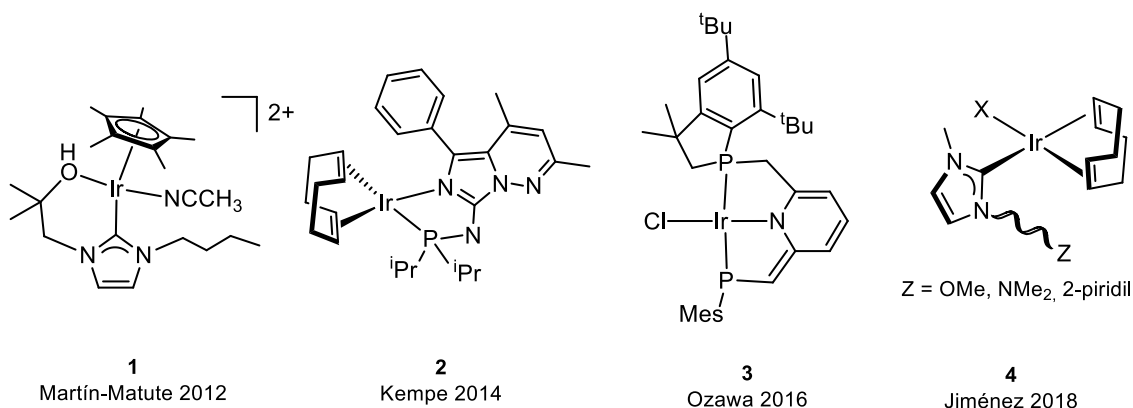
El compuesto de iridio(III)  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  ha sido ampliamente utilizado en procesos de N-alquilación de aminas ya que, a pesar de tener una actividad moderada, presenta una gran versatilidad. Este sistema, estudiado por Fujita y col., permite utilizar tanto aminas aromáticas como alifáticas, y alcoholes primarios y secundarios. A pesar de su versatilidad, presenta el inconveniente de que se necesitan largos tiempos de reacción y medio básico.<sup>68</sup> El grupo de Williams y col.<sup>69</sup> en 2010, utilizó el dímero iridio(III) relacionado  $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$  con el que es posible N-alquilar diferentes aminas en agua, sin necesidad de atmósfera protegida y sin base, en presencia de 1 mol% de catalizador. En 2011, Fujita y col. utilizando el compuesto  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$  obtuvieron resultados similares a los previamente descritos por Williams con el dímero  $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$ .<sup>70</sup>

Mención aparte merece la extensa aportación realizada por el grupo de Kempe y col. que han desarrollado durante la última década un gran número de catalizadores de iridio que incorporan ligandos P-N bidentados. En 2008, describieron el sistema generado *in situ*  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2/\text{Py}_2\text{NP}^i\text{Pr}_2$  que presenta una actividad moderada (1 mol% catalizador, 100 mol%  $\text{KO}^t\text{Bu}$  a 383 K).<sup>71</sup> En 2009 mejoraron notablemente el sistema reduciendo la cantidad de disolvente y modificando la temperatura. Con estas nuevas condiciones se obtienen buenos rendimientos en las aminas N-alquiladas con cargas de catalizador de tan solo el 0.1 mol% y cantidades estequiométricas de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  a 343 K.<sup>72</sup> En 2010, sintetizaron compuestos de iridio que incorporaban una nueva familia de ligandos aniónicos P-N basados en el esqueleto  $\text{PyNP}^i\text{Pr}_2^-$ , consiguiendo disminuir a 0.05 mol% la carga de catalizador.<sup>73</sup> Posteriormente, en el año 2012, utilizaron el catalizador  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-P,N})]$  ( $\kappa^2\text{-P,N} = \text{PyNPPH}_2^-$ ) en la monoalquilación de diaminas y en la dialquilación de sulfonildianilinas en condiciones análogas a las previamente descritas.<sup>74</sup> Por último, en el año 2014, la utilización de un catalizador relacionado con los anteriores aunque más sofisticado (Figura 4, 2) permitió disminuir la carga de catalizador hasta el 0.025 mol% tanto en reacciones de N-alquilación de anilinas como en la obtención de quinolinas a partir de aminoalcoholes.<sup>75</sup>

Ozawa y col., en 2016, utilizaron catalizadores de iridio que incorporan ligandos *pincer* P-N-P en su estructura en la N-alquilación de aminas primarias y secundarias obteniendo buenos rendimientos con cargas de catalizador de 1 mol%.<sup>76</sup> Ese año, el mismo grupo de investigación estudió el efecto de cooperación metal-ligando por desaromatización-aromatización del anillo de piridina. Si se utiliza el catalizador sin desaromatizar, es necesaria

la adición de base. Por el contrario, si se utiliza el catalizador previamente activado por desaromatización (Figura 4, 3) no se requiere base.<sup>77</sup>

Adicionalmente, se conocen un buen número de catalizadores activos en reacciones de N-alquilación de aminas que incorporan ligandos NHC.<sup>37</sup> Peris y col., en el año 2008, introdujeron un ligando NHC funcionalizado con una cadena alquílica en el dímero  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  obteniendo el compuesto  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NHC})\text{Cl}_2]$  (NHC = 1,3-dibutil-imidazol-2-ilideno), lo que se traduce en un notable aumento de la actividad del sistema.<sup>78</sup> El sistema bifuncional descrito en 2012 por Martín-Matute,<sup>79</sup>  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{CH}_3\text{CN})(\kappa^2\text{-C,O-NHC-OH})]^{2+}$  (NHC-OH = 1-(2-metilpropan-2-ol)-3-butil-1H-imidazol) (Figura 4, 1), activo sin necesidad de base gracias a la capacidad del grupo -OH de aceptar y donar protones, catalizadores con ligandos NHC funcionalizados con grupos fosfina como el publicado por Andersson y col. en 2017,  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,P-NHC-P})]^+$  (NHC-P = 1-(2-(difenilfosfino)bencil)-3-fenil-1H-imidazol) activos a temperatura ambiente,<sup>80</sup> o los descritos por nuestro grupo en el año 2018 que incorporan ligandos NHC funcionalizados con grupos piridina, amino y metoxo (Figura 4, 4),<sup>81</sup> son algunos de los ejemplos más destacables.



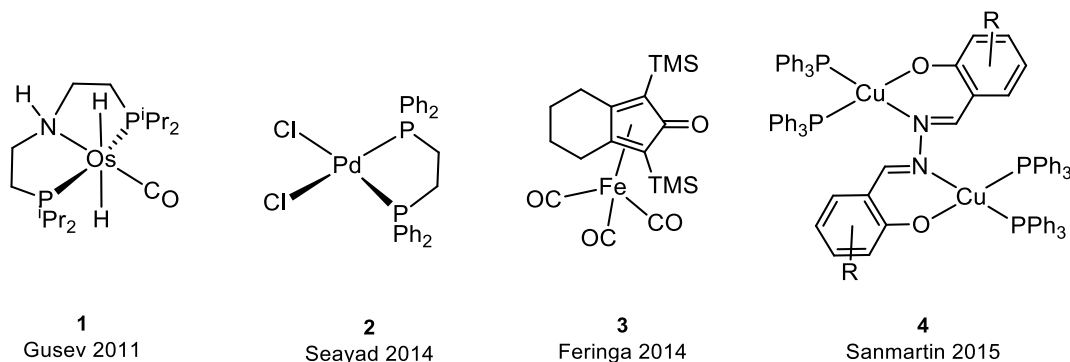
**Figura 4.** Selección de catalizadores homogéneos de iridio activos en N-alquilación de aminas.

- **Catalizadores basados en otros metales de transición.**

Se han descrito sistemas catalíticos basados en compuestos organometálicos de otros metales de transición como por ejemplo, paladio,<sup>24,82</sup> renio,<sup>83</sup> rodio<sup>43</sup> y osmio.<sup>84</sup> Gusev y col.<sup>84a</sup> en el año 2011 describieron un catalizador de osmio basado en un ligando *pincer* P-N-P (Figura 5, 1) muy activo en la N-alquilación de diferentes aminas utilizando una carga de catalizador de tan solo el 0.1 mol%, aunque se requieren tiempos de reacción largos para conseguir conversiones casi cuantitativas y una temperatura de 473 K, mucho más elevada que la usualmente utilizada en otros sistemas homogéneos. Otro ejemplo destacable es el trabajo

del grupo de Seayad y col. en 2014 que evaluaron diversos precursores de paladio y una gran cantidad de ligandos fosfina de diferente naturaleza en reacciones de N-alquilación.<sup>85</sup> El sistema más activo, PdCl<sub>2</sub>/dppe (dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano) (Figura 5, 2), permite llevar a cabo la N-alquilación de aminas con alcoholes, tanto primarios como secundarios, sin disolvente y utilizando una carga de catalizador de 1 mol%, aunque también se necesitan tiempos de reacción largos (24-48 horas).

Se conocen bastantes ejemplos de catalizadores basados en metales no-nobles activos en reacciones de N-alquilación como por ejemplo, cobre,<sup>86</sup> cobalto,<sup>87</sup> manganeso<sup>88</sup> y hierro.<sup>89</sup> Yus y col., en el año 2010, utilizaron como catalizador la sal [Cu(OAc)<sub>2</sub>] con la que consiguieron actividades moderadas. En este sistema es indispensable la adición de base sin la cual la etapa de deshidrogenación del alcohol no tiene lugar.<sup>86a</sup> Ese mismo año, Deng y col. utilizaron por primera vez un sistema de hierro, FeCl<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en la N-alquilación de sulfonamidas obteniendo buenos rendimientos con cargas de catalizador del 5 mol%.<sup>89a</sup> Unos años más tarde, en 2014, Feringa y col. describieron un catalizador de hierro que incorpora un ligando ciclopentadienona (Figura 5, 3) obteniendo rendimientos variables en la N-alquilación de aminas con alcoholes alifáticos utilizando una carga de catalizador del 5 mol% previa activación con Me<sub>3</sub>NO.<sup>90</sup>



**Figura 5.** Selección de catalizadores de otros metales de transición activos en N-alquilación de aminas.

En el año 2015, Sanmartin y col. alcanzaron resultados comparables a los de otros catalizadores de metales de transición con un compuesto dinuclear de cobre (Figura 5, 4) que permite la preparación de una gran variedad de aminas secundarias con tan solo un 0.4 mol% de carga de catalizador en presencia de un gran exceso de base.<sup>86c</sup> La primera reacción de N-alquilación catalizada por un compuesto de cobalto fue descrita por Kempe y col. en 2015.<sup>87a</sup> El sistema está basado en un ligando P-N-P con un anillo central triazina, puentes NH y diisopropil fosfina en los extremos y es activo con cargas de catalizador relativamente bajas

para un metal no-noble, 2 mol%, exceso de  $\text{KO}^t\text{Bu}$  y una temperatura de 353 K. Un año después, Zhang y col. describieron un catalizador de cobalto que incorpora un ligando *pincer* P-NH-P, (2-(diciclohexilfosfino)etil)amina, que es activo en ausencia de base aunque es necesaria la adición de tamices moleculares para eliminar el agua generada en la reacción.<sup>87b</sup>

### 1.3. Mecanismos operantes en reacciones de $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas con alcoholes.

El catalizador desempeña un papel muy importante en los procesos de autotransferencia de hidrógeno ya que tiene que aceptar equivalentes de reducción durante el proceso de oxidación tipo Oppenauer de los alcoholes a los correspondientes compuestos carbonílicos y almacenarlos de forma transitoria. Posteriormente, una vez formado el compuesto insaturado intermedio resultante de la reacción de condensación, el catalizador ha de transferir los equivalentes de reducción al intermedio para formar el producto final regenerando la especie activa. Además, en algunos sistemas catalíticos se ha observado que el catalizador no sólo influye en las etapas de oxidación y reducción, sino que también tiene un papel decisivo en la etapa de condensación.

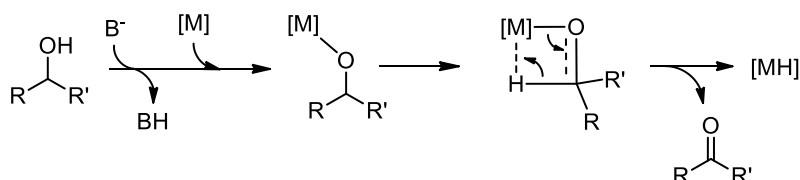
Por lo general, los equivalentes de reducción se almacenan durante el ciclo catalítico en forma de especies metal-hidruro. La naturaleza de estas especies depende de la ruta operante en la oxidación de alcoholes por transferencia de hidrógeno. En el caso de metales como rodio<sup>91</sup> e iridio<sup>40,92</sup> la reacción de oxidación de alcoholes transcurre generalmente a través de especies monohidruro [MH]. Tras la desprotonación del alcohol por la base y coordinación del alcoxo al centro metálico, la reacción de  $\beta$ -H eliminación a través de un estado de transición cíclico de cuatro miembros da lugar a una especie [MH] (Figura 6, a). Sin embargo, en algunos casos se propone la participación de especies dihidruro [ $\text{MH}_2$ ], como por ejemplo en algunos catalizadores de rutenio.<sup>93</sup> Esta ruta implica la transferencia secuencial al centro metálico del protón del grupo -OH y del situado en posición  $\beta$ . En un primer paso, la adición oxidante del alcohol al centro metálico da lugar a una especie metal-hidruro con el grupo alcoxo coordinado. Posteriormente, una reacción de  $\beta$ -H eliminación libera el compuesto carbonílico y se forma la especie metal-dihidruro (Figura 6, b).

La detección de especies hidruro intermedias en condiciones catalíticas por Lau y col.,<sup>32</sup> y por nuestro propio grupo de investigación, apoyan la participación del mecanismo monohidruro en el caso de catalizadores de iridio.<sup>81</sup> Por otra parte, Bäckvall y col. han desarrollado una metodología basada en la utilización de 1-feniletanol quiral, deuterado

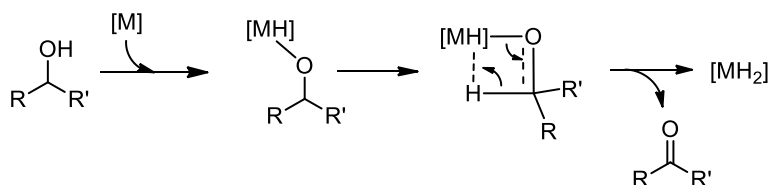


selectivamente en posición  $\alpha$ , que permite investigar el tipo de mecanismo operante ya que la deuteración selectiva del carbono en el producto de reacción implica un mecanismo monohidruro, mientras que la deuteración no selectiva, carbono y oxígeno, revela la participación de especies dihidruro.<sup>93a</sup>

a) Ruta monohidruro

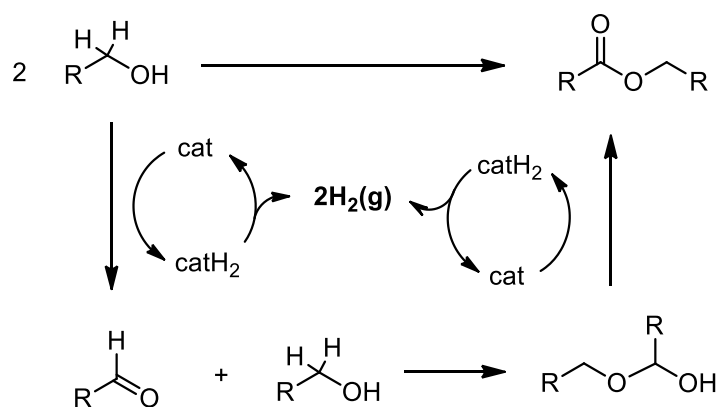


b) Ruta dihidruro



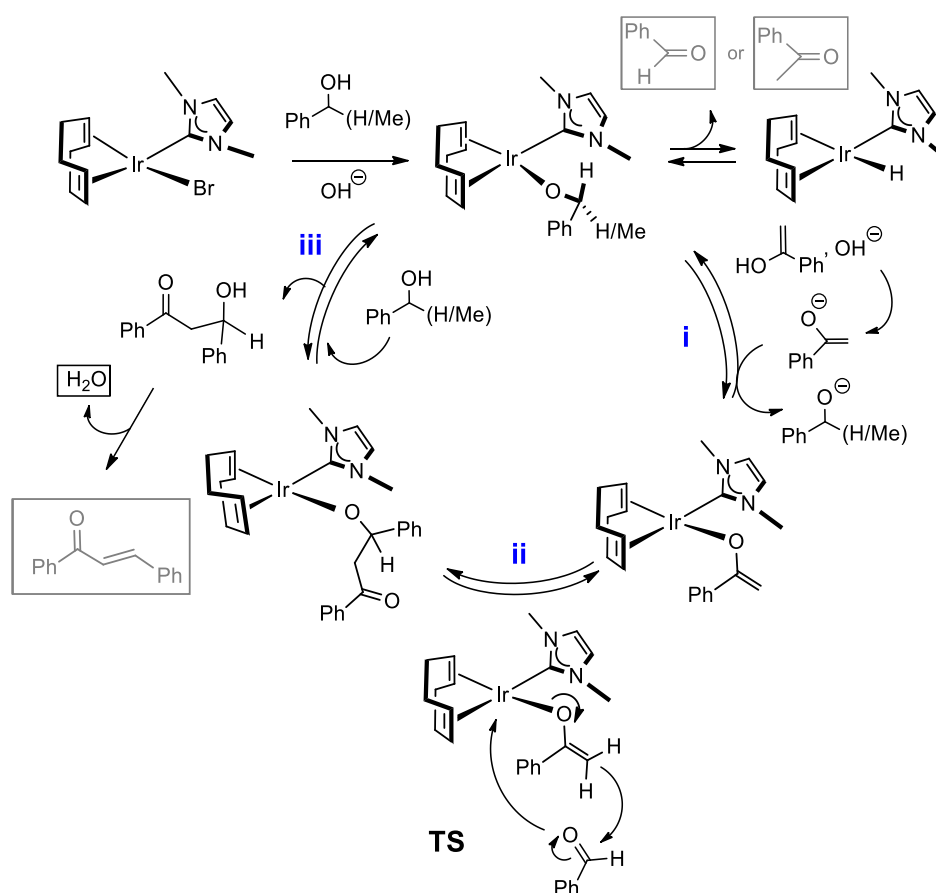
**Figura 6.** Mecanismos monohidruro y dihidruro operantes en la oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos por transferencia de hidrógeno.

Alternativamente, la oxidación de alcoholes por transferencia de hidrógeno puede desembocar en reacciones de acoplamiento deshidrogenativo que dan lugar a ésteres con liberación de hidrógeno molecular (Esquema 11).<sup>94</sup> El mecanismo propuesto por Madsen y col. para el compuesto  $[(p\text{-cimeno})\text{Ru}(\text{IPr})\text{Cl}_2]$  implica la formación de especies dihidruro provenientes de la oxidación de los alcoholes que, en lugar de hidrogenar los productos de la reacción, eliminan  $\text{H}_2(\text{g})$  por eliminación reductora.<sup>95</sup>



**Esquema 11.** Síntesis de ésteres por acoplamiento deshidrogenativo de alcoholes, liberación de  $\text{H}_2(\text{g})$ .

En los procesos de  $\beta$ -alquilación la reacción de condensación aldólica del aldehído y la cetona, generados por deshidrogenación de los respectivos alcoholes, da lugar a un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Generalmente se admite que la etapa de condensación se produce fuera de la esfera de coordinación del metal.<sup>30,32,36,45,96</sup> Sin embargo, nuestro grupo de investigación comprobó en 2015 que en el caso de catalizadores de iridio(I) con ligandos NHC funcionalizados el catalizador interviene de forma activa en la etapa de condensación.<sup>40</sup> Estudios experimentales, empleando benzaldehído y acetofenona como sustratos, y cálculos DFT con un catalizador modelo, permitieron proponer el mecanismo que se muestra en el Esquema 12.

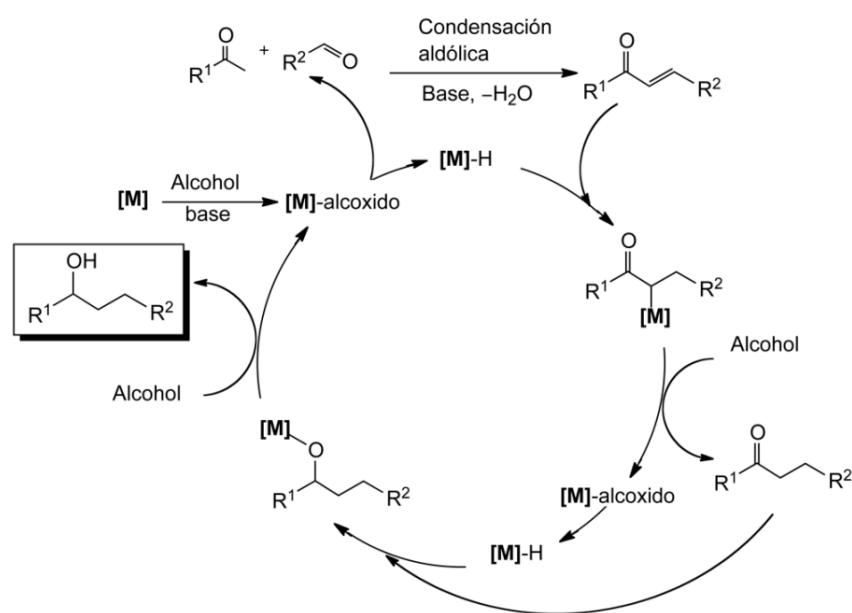


**Esquema 12.** Mecanismo propuesto por nuestro grupo de investigación de la etapa de condensación en procesos de  $\beta$ -alquilación con catalizadores Ir(I)-NHC.<sup>40</sup>

El primer paso consiste en la coordinación al centro metálico del enolato proveniente de acetofenona que se forma en medio básico (Esquema 12, i). A continuación, se produce el ataque nucleofílico del enolato al átomo de carbono electrófilo del benzaldehído. Durante esta reacción, los átomos de oxígeno cambian su rol como átomos dadores. El átomo de oxígeno del benzaldehído termina como un alcoxo coordinado al centro metálico mientras que el

oxígeno del enolato abandona la esfera de coordinación del metal (Esquema 12, ii). En una última etapa, el producto aldol,  $\beta$ -hidroxicetona, se libera por alcoholólisis y se deshidrata a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada fuera de la esfera de coordinación (Esquema 12, iii).

El último paso del proceso tándem es la hidrogenación del compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado que comienza con la hidrogenación del enlace C=C y posteriormente la del enlace C=O. Las especies metal-hidruro formadas proporcionan los equivalentes de reducción necesarios para los sucesivos procesos de hidrogenación. Fujita y col. propusieron el mecanismo que se muestra en el Esquema 13 para el dímero  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  del que se pueden extrapolar las etapas de reducción a otros sistemas catalíticos. La inserción del enlace C=C en el enlace M-H da lugar a un intermedio alquilo que por alcoholólisis libera la cetona saturada. La hidrogenación del enlace C=O procede de forma similar a través de la inserción del enlace C=O en el enlace M-H y la liberación del alcohol final por alcoholólisis.<sup>36</sup>



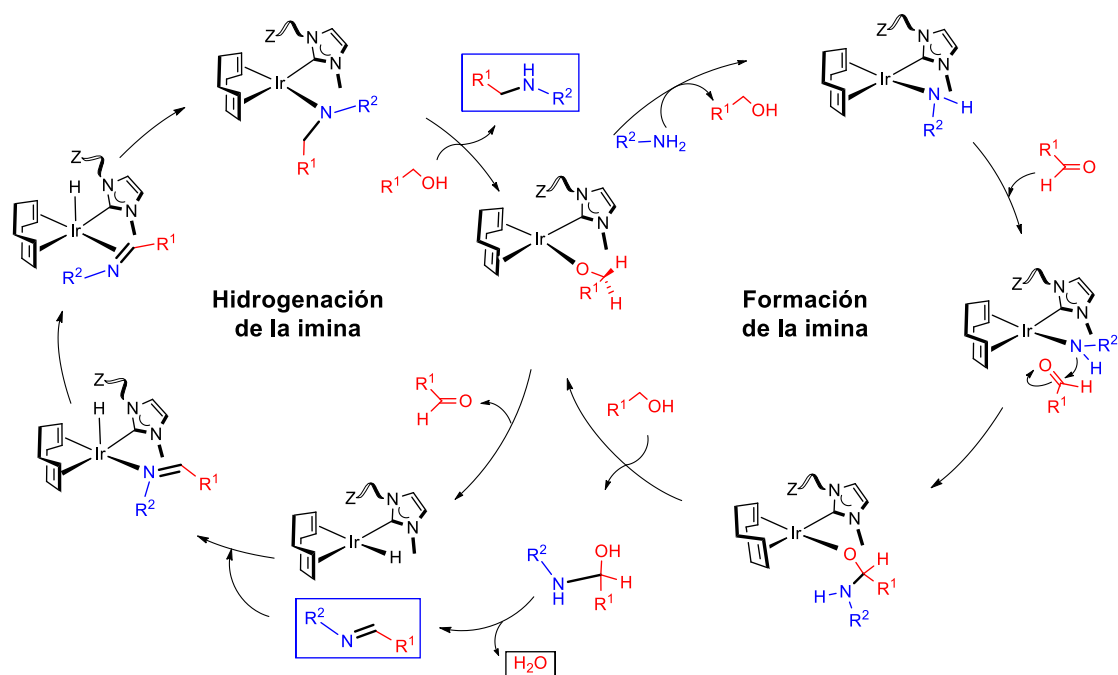
**Esquema 13.** Mecanismo operante en la  $\beta$ -alquilación de alcoholes propuesto por Fujita y col.<sup>36</sup>

La reacción de N-alquilación de aminas primarias con alcoholes primarios ha sido estudiada en mayor profundidad y existen en la bibliografía un buen número de estudios mecanicistas tanto experimentales como teóricos. La etapa de oxidación del alcohol primario al correspondiente aldehído es análoga a la descrita previamente en los procesos de  $\beta$ -alquilación. Una vez formado el aldehído, se produce la condensación con la amina presente en el medio para dar un intermedio de tipo hemiaminal que rápidamente se deshidrata a la imina correspondiente. En la mayoría de los trabajos publicados, la formación de la imina se

produce fuera de la esfera de coordinación sin intervención del catalizador,<sup>24,63,67,79,89c,89e</sup> no obstante, en algunos casos se propone que el catalizador también participa de forma activa en esta etapa.<sup>68e,70,81</sup> Por ejemplo, Fujita y col. en el caso del catalizador  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  propusieron un mecanismo meramente especulativo que implicaba la coordinación simultánea de la amina y el aldehído a la especie metal-hidruro.<sup>68e</sup> Unos años más tarde, el propio Fujita propuso un mecanismo similar para el catalizador  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ .<sup>70</sup> En este caso, la baja conversión a la amina N-alquilada partiendo de la imina e isopropanol en condiciones catalíticas sugiere que tanto la formación de la imina como la hidrogenación han de producirse en la esfera de coordinación del metal.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha estudiado el mecanismo de N-alquilación de aminas catalizada por compuestos de iridio(I) con ligandos NHC funcionalizados.<sup>81</sup> La diferente velocidad observada en la reacción de condensación entre anilina y benzaldehído en presencia o ausencia de catalizador sugiere la participación del mismo en la etapa de condensación. El mecanismo propuesto, avalado por un estudio computacional, se muestra en el Esquema 14. La primera etapa consiste en la formación de la especie iridio-alcoxo común que participa tanto en el ciclo catalítico de formación de la imina como en el de la hidrogenación. Esta especie, por  $\beta$ -H eliminación, puede liberar una molécula de aldehído generando una especie metal-hidruro (ciclo de hidrogenación) o, alternativamente, reaccionar con la amina formando una especie metal-amido intermedia (ciclo de condensación). El ataque nucleofílico del ligando amido coordinado, al carbono electrófilo del aldehído, resulta en una especie hemiaminolato intermedia que se libera por alcoholólisis regenerando la especie iridio-alcoxo. Finalmente, el hemiaminal se deshidrata a la correspondiente imina fuera de la esfera de coordinación del metal.

La especie Ir-H resultante de la deshidrogenación del alcohol es la responsable de la hidrogenación de la imina que se produce a través de un mecanismo de esfera interna en un ciclo independiente (Esquema 14). En primer lugar, se produce la coordinación de la imina y la inserción del enlace C=N en el enlace Ir-H, lo que da lugar a un intermedio amido que por alcoholólisis libera el producto de la reacción y regenera la especie iridio-alcoxo. Alternativamente, en el caso de sistemas basados en catalizadores bifuncionales, se ha propuesto que la hidrogenación de la imina se produce a través de un mecanismo de esfera externa, como por ejemplo en el caso del catalizador  $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{CH}_3\text{CN})(\kappa^2\text{-C,O-NHC-OH})]$  (NHC-OH = 1-(2-metilpropan-2-ol)-3-butilimidazol-2-ilideno) que incorpora un ligando bifuncional. Sin embargo, estudios teóricos muestran que el mecanismo de esfera interna está favorecido frente al de esfera externa.<sup>97</sup>



**Esquema 14.** Mecanismo de N-alquilación de aminas por compuestos de iridio(I)-NHC propuesto por nuestro grupo de investigación.<sup>81</sup>

## 2. Objetivos.

Las reacciones catalíticas basadas en la metodología de autotransferencia de hidrógeno permiten acceder a un amplio rango de compuestos químicos de interés de una forma sostenible, rápida y efectiva. Como se ha puesto de manifiesto en la Introducción de este Capítulo, muchos catalizadores de metales de transición presentan actividades y selectividades muy elevadas siendo los de rutenio e iridio de los más eficientes. La naturaleza de algunos de los compuestos descritos en el Capítulo 1 de esta Memoria permite inferir su potencial en reacciones de autotransferencia de hidrógeno, y por ello, el principal objetivo del presente Capítulo es su evaluación como catalizadores en procesos de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas. En primer lugar, se realizarán estudios preliminares basados en una reacción modelo para seleccionar en cada caso el catalizador más eficiente. A continuación, se optimizarán las condiciones de reacción con objeto de reducir la carga de catalizador, lo que es de especial interés en catalizadores basados en metales de transición, y la cantidad de base. Posteriormente, se evaluará el rango de aplicación de los catalizadores utilizando sustratos de diferente naturaleza, lo que permitirá estudiar la influencia tanto de factores estéricos y electrónicos, así como la compatibilidad con diversos grupos funcionales presentes en los reactivos. Finalmente, se realizarán estudios experimentales con objeto de racionalizar el mecanismo operante en ambos procesos. En particular, se pretende adquirir un

mayor conocimiento de los posibles efectos de cooperación metal-ligando, las especies intermedias que participan en el ciclo catalítico y la influencia del catalizador en cada una de las etapas de ambos procesos tándem. En resumen, los objetivos de este Capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Evaluación de los compuestos de rodio e iridio previamente sintetizados como catalizadores en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas.
2. Optimización las condiciones de reacción minimizando la carga de catalizador necesaria.
3. Estudio del rango de aplicación de los catalizadores mediante la utilización de una gran variedad de sustratos.
4. Estudio del mecanismo operante en los procesos de autotransferencia de hidrógeno.

### 3. Resultados y discusión.

#### 3.1. $\beta$ -Alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.

La evaluación de los compuestos sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria como catalizadores de  $\beta$ -alquilación de alcoholes se ha realizado utilizando la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico que se ha establecido como modelo. La reacción se lleva a cabo utilizando un 20% de exceso de alcohol bencílico con respecto a la cantidad de 1-feniletanol (1.5 mmol) que se toma como referencia para determinar la cantidad de catalizador y de base. Las condiciones de reacción utilizadas son: [alcohol bencílico] = 9 M, [1-feniletanol] = 7.5 M, catalizador 1 mol%, KHMDS 10 mol% en tolueno (0.2 mL) a 383 K durante el tiempo necesario hasta alcanzar conversiones superiores al 90% con cada catalizador.

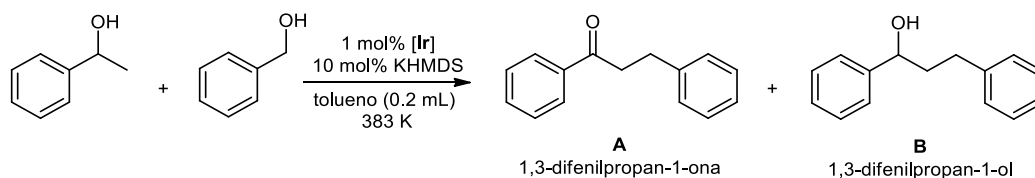
La elección de la base deriva de un estudio preliminar en el que se evaluaron KHMDS,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y KOH, y del que no se van a dar más detalles ya que en la optimización completa de las condiciones de reacción estas bases se han tenido en cuenta (Tabla 2). Asimismo, se ha utilizado tolueno como disolvente ya que posee un elevado punto de ebullición y ha proporcionado buenos resultados en trabajos previamente publicados.<sup>33,36,40</sup> La conversión, en base a 1-feniletanol, y la selectividad se han determinado mediante GC utilizando mesitileno como estándar interno. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1, en la que las entradas están ordenadas por grupos de compuestos en función del grupo funcional del ligando lo que facilitará la posterior discusión de los resultados.

En primer lugar, se ha comprobado mediante un blanco de reacción que en ausencia de catalizador no se produce reacción alguna (entrada 1). El compuesto de rodio(I) [RhBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**) (entrada 17) presenta una baja actividad comparada con la de los compuestos de iridio lo que nos ha disuadido de evaluar el resto de compuestos de rodio en procesos de  $\beta$ -alquilación. En términos de selectividad, todos los compuestos de iridio muestran selectividades a 1,3-difenilpropan-1-ol (**B**) que oscilan entre el 80-90%, siendo la cetona saturada, 1,3-difenilpropan-1-ona (**A**), el producto minoritario. Los compuestos que incorporan el ligando NHC-Py-OMe son los menos activos ya que alcanzan conversiones elevadas en tiempos de reacción comprendidos entre 5 y 7 horas (entradas 2-5). Los compuestos catiónicos [Ir(cod)( $\kappa^2$ -C,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**12**) y [Ir(CO)<sub>2</sub>( $\kappa^2$ -C,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**19**) presentan actividades similares (entradas 4 y 5) y son más activos que los compuestos neutros relacionados [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) y [IrBr(CO)<sub>2</sub>( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**) (entradas 2 y 3). Además, entre los compuestos neutros, el compuesto **17** que incorpora dos ligandos carbonilo es el más activo con una conversión del 98% en 7 horas (entrada 3).

Los catalizadores que poseen ligandos NHC-Py-L funcionalizados con grupos amino, L = NEt<sub>2</sub> y NH<sup>t</sup>Bu, presentan actividades superiores alcanzando todos ellos conversiones superiores al 90% en el rango 0.5-2 horas. De hecho, todos los catalizadores evaluados que incorporan el ligando NHC-Py-NEt<sub>2</sub> alcanzan conversiones casi cuantitativas en 1 hora de reacción. El compuesto [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**), neutro y con el ligando 1,5-ciclooctadieno, es más activo que su análogo catiónico [Ir(cod)( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**) (entradas 7 y 8). Alternativamente, los dihidruro complejos de iridio(III) [IrBrH<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**23**) y [Ir(NCCH<sub>3</sub>)H<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**25**) muestran actividades similares entre sí, y al compuesto **8**, alcanzando conversiones casi cuantitativas en un tiempo de reacción de una hora (entradas 10, 12 y 7). Sin embargo, al reducir el tiempo de reacción a 0.5 horas, la conversión alcanzada con **8** es del 91% (entrada 6), superior a la obtenida con los compuestos **23** y **25**, que es del orden del 75% (entradas 9 y 11). El compuesto de iridio(I) neutro [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**10**) es más activo que el compuesto de iridio(III) [IrBrH<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**24**) (entradas 13 y 14) y presenta una actividad similar a su análogo **8** en una hora de reacción. Por otra parte, **24** es menos activo que los compuestos relacionados **23** y **25**. Adicionalmente, se han evaluado los compuestos de iridio(III) con el ligando NHC-Py-NHR coordinado de forma tetradentada [IrI<sub>2</sub>( $\kappa^4$ -C,C,N,N-(CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>C-ImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**27**) y

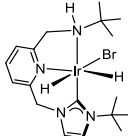
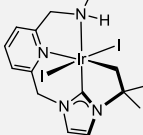
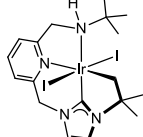
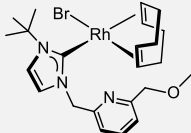
[Ir]<sub>2</sub>(κ<sup>4</sup>-C,C,N,N-(−CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>C-ImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**29**) siendo **27**, con un 94% de conversión en dos horas, el más activo de los dos (entradas 15 y 16).

**Tabla 1.** β-Alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico catalizada por compuestos de rodio e iridio con ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>



	Catalizador	n°	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
					A	B
1	Sin catalizador		7	0	-	-
2		<b>6</b>	7	90	19	81
3		<b>17</b>	7	98	14	86
4		<b>12</b>	5	98	16	84
5		<b>19</b>	5	97	17	83
6		<b>8</b>	0.5	91	16	84
7		<b>14</b>	1	98	14	87
8		<b>23</b>	1.5	99	13	87
9		<b>25</b>	0.5	78	17	83
10		<b>10</b>	1	100	18	82
11		<b>25</b>	0.5	75	18	82
12		<b>10</b>	1	94	15	85
13		<b>10</b>	1	98	16	84



14		<b>24</b>	2	98	16	84
15		<b>27</b>	2	94	16	84
16		<b>29</b>	1	58	19	81
17		<b>5</b>	5	23	55	45

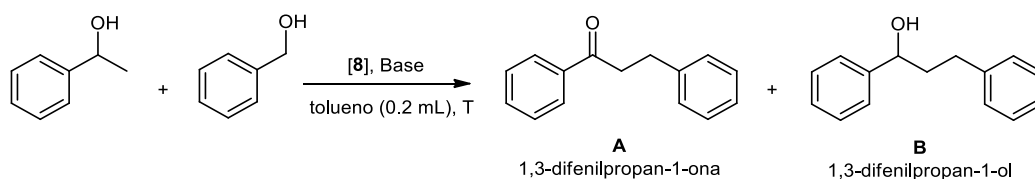
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.8 mmol), 1-feniletanol (1.5 mmol), catalizador (0.015 mmol, 1.0 mol%) y KHMDS (0.15 mmol, 10 mol%), en tolueno (0.2 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a 1-feniletanol, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

A modo de resumen, aunque la mayor parte de los catalizadores de iridio evaluados son eficientes, los compuestos neutros de iridio(I), [IrBr(cod)( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**) y [IrBr(cod)( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**10**), y los dihidruro complejos de iridio(III), [IrBrH<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**23**) y [Ir(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**25**), son los más activos. Sin embargo, el catalizador **8** es el que presenta una mayor actividad en 30 minutos de reacción, y además, es estable bajo atmósfera no protegida durante periodos moderados de tiempo y se obtiene con buen rendimiento directamente a partir de la correspondiente sal de imidazolio mediante un procedimiento sintético sencillo.

Se ha llevado a cabo un proceso de optimización de las condiciones de reacción utilizando como catalizador el compuesto **8** teniendo en cuenta la influencia de la base, la temperatura y la carga de catalizador, con el objetivo de conseguir las condiciones más suaves en las que se alcance una conversión completa en un tiempo de reacción razonable. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. En primer lugar se han evaluado siete bases diferentes: KOH, NaOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOMe, KO<sup>t</sup>Bu, NaH y KHMDS (10 mol%), utilizando una carga de catalizador **8** de 1 mol% (entradas 1-7). Excepto con las bases Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y KO<sup>t</sup>Bu, con las que se alcanzan conversiones del 49% y 78% en 30 minutos (entradas 1 y 5), el resto de bases permiten alcanzar conversiones superiores al 90%, siendo KOH (entrada 2) y NaOMe (entrada 4) las que dan lugar a los sistemas más activos. Sin embargo, en términos de selectividad, KHMDS es la que proporciona mejores resultados alcanzado un 84% de selectividad a 1,3-difenilpropan-1-ol con una conversión del 91% (entrada 7).

La influencia de la carga de catalizador se ha estudiado con las bases KOH y KHMDS. Se ha disminuido la carga de catalizador a 0.5 mol% y 0.1 mol% sucesivamente aumentando el tiempo de reacción hasta alcanzar conversiones elevadas. Como se puede observar, en tan solo dos horas de reacción se obtienen conversiones superiores al 90% y selectividades por encima del 85% a 1,3-difenilpropan-1-ol con un 0.1 mol% de catalizador (entradas 10 y 11). En estas nuevas condiciones, el uso de KHMDS proporciona resultados ligeramente superiores. Posteriormente, se ha estudiado la influencia de la proporción de KHMDS, utilizando una carga de catalizador del 0.1 mol%, observándose que al reducir la cantidad de base al 5 mol% la conversión disminuye hasta el 82% (entrada 13), y si se reduce al 1 mol% se produce un descenso drástico de la conversión hasta el 38% (entrada 12). Por otro lado, al aumentar paulatinamente la cantidad de base (20, 50 y 100 mol%) se produce un ligero aumento de la conversión hasta el 99% sin observarse una mejora en la selectividad (entradas 14-16), por lo que se ha elegido una relación del 10 mol% como óptima. Otro factor a tener en cuenta es la temperatura. A 373 K la conversión disminuye al 40% (entrada 18) y a 363 K la conversión alcanzada es únicamente del 20% (entrada 19). Sin embargo, el aumento de la temperatura a 393 K se traduce en una conversión cuantitativa en 2 horas, aunque la selectividad obtenida sigue siendo del 85% (entrada 17).

El último parámetro optimizado ha sido el tiempo de reacción. A 373 K el incremento del tiempo de reacción a 3 y 4 horas no permite alcanzar una conversión completa, aunque la selectividad se incrementa ligeramente (entradas 20 y 21). Sin embargo, a 383 K se consigue una conversión del 99% y una selectividad a 1,3-difenilpropan-1-ol del 92% en 3 horas (entrada 22). En la entrada 23 se incluye un experimento adicional con un tiempo de reacción más largo, 10 horas, mediante el que se pretende alcanzar selectividad completa al alcohol tal y como se ha observado en catalizadores Ir(I)-NHC,<sup>40</sup> aunque en este caso la selectividad a 1,3-difenilpropan-1-ol se mantiene prácticamente constante. En los estudios de optimización no se ha tenido en cuenta la influencia del volumen de disolvente debido a que cuando se utilizan menores volúmenes la mezcla de reacción no es homogénea. Por otra parte, está documentado en la bibliografía que cuando se incrementa la cantidad de disolvente la disminución de la concentración tiene generalmente un efecto negativo.<sup>36,40</sup>

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de reacción para la β-alkilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico catalizada por [IrBr(cod)(κ-C<sup>†</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**).<sup>a</sup>

	T (K)	Base (mol%)	8 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
						A	B
1	383	KO <sup>t</sup> Bu (10 mol%)	1 mol%	0.5	78	24	76
2	383	KOH (10 mol%)	1 mol%	0.5	99	20	80
3	383	NaH (10 mol%)	1 mol%	0.5	95	19	81
4	383	NaOMe (10 mol%)	1 mol%	0.5	99	21	79
5	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10 mol%)	1 mol%	0.5	49	21	79
6	383	NaOH (10 mol%)	1 mol%	0.5	97	20	80
7	383	KHMDS (10 mol%)	1 mol%	0.5	91	16	84
8	383	KOH (10 mol%)	0.5 mol%	1	100	16	84
9	383	KHMDS (10 mol%)	0.5 mol%	1	99	19	81
10	383	KOH (10 mol%)	0.1 mol%	2	93	15	85
11	383	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	2	96	12	88
12	383	KHMDS (1 mol%)	0.1 mol%	2	38	35	65
13	383	KHMDS (5 mol%)	0.1 mol%	2	82	18	82
14	383	KHMDS (20 mol%)	0.1 mol%	2	99	13	87
15	383	KHMDS (50 mol%)	0.1 mol%	2	99	13	87
16	383	KHMDS (100 mol%)	0.1 mol%	2	95	13	87
17	393	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	2	100	15	85
18	373	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	2	43	11	89
19	363	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	2	20	22	78
20	373	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	3	56	8	92
21	373	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	4	69	9	91
22	383	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	3	99	8	92
23	383	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	10	100	11	89
24 <sup>c</sup>	383	KHMDS (10 mol%)	0.1 mol%	3	96	20	80

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.8 mmol), 1-feniletanol (1.5 mmol), % catalizador, % base y temperatura variables, en tolueno (0.2 mL). <sup>b</sup> Conversión, en base a 1-feniletanol, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Reacción en presencia de 13 equiv de Hg.

Teniendo en cuenta estos resultados, las condiciones de reacción óptimas en la  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico catalizada por el compuesto **8** son: 0.1 mol% catalizador, 10 mol% KHMDS, en tolueno (0.2 mL) a 383 K y un tiempo de reacción de 3 horas. En estas condiciones se alcanza una conversión del 99% y una selectividad a 1,3-difenilpropan-1-ol del 92%, lo que implica que el compuesto **8** es uno de los catalizadores homogéneos más activos conocidos hasta la fecha en la  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico. Se ha llevado a cabo la reacción en presencia de mercurio (13 equiv) obteniéndose una conversión del 96% y una selectividad del 80% (entrada 24) lo que confirma que la reacción catalítica transcurre en fase homogénea.<sup>98</sup> Por último, se ha comprobado si el catalizador mantiene la actividad tras la adición sucesiva de 1-feniletanol y alcohol bencílico a una misma reacción catalítica. Tras la segunda carga de alcoholes se observa una reducción de la actividad alcanzándose una conversión del 58%. Sin embargo, no se observa conversión tras la tercera adición por lo que el catalizador se desactiva completamente.

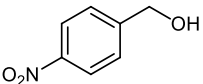
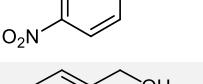
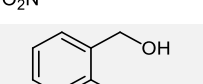
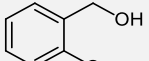
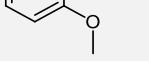
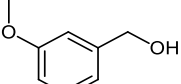
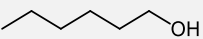
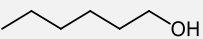
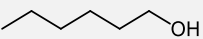
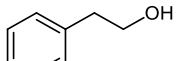
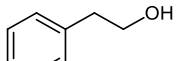
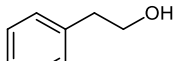
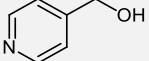
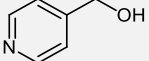
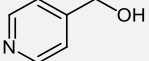
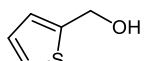
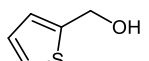
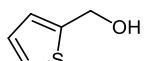
Con objeto de determinar la aplicabilidad del catalizador **8** en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes se ha llevado a cabo un estudio utilizando diferentes alcoholes primarios y secundarios con diferentes características estéricas y electrónicas. En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos en la  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con diferentes alcoholes primarios. La  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcoholes bencílicos *para* sustituidos con grupos electrodonadores (Br, Me y OMe) es completa en 3 horas y los correspondientes alcoholes secundarios se aíslan con rendimientos superiores al 85% (entradas 2-4). Sin embargo, se observan pequeñas diferencias en la selectividad siendo (4-bromofenil)metanol el sustrato con el que se alcanza una selectividad más elevada (96%, entrada 2). Si por el contrario se introducen sustituyentes electroattractores en posición *para*, como ocurre en el (4-nitrofenil)metanol, la reacción se inhibe por completo. El aumento de la carga de catalizador a 1 mol%, del tiempo de reacción a 24 horas, o de la cantidad de base a un 50 mol%, no tienen un efecto positivo ya que en ningún caso se observa conversión (entradas 5-7). La influencia estérica en los alcoholes bencílicos se ha estudiado al comparar diferentes alcoholes anisílicos sustituidos en posiciones *orto*, *meta* y *para* (entradas 4 y 8-10). El derivado *orto* sustituido es el menos reactivo necesitándose un tiempo de reacción de 6 horas para alcanzar conversiones cuantitativas. Sin embargo, con el derivado *meta* sustituido se alcanza una conversión del 96% en 3 horas y una selectividad a 1-fenil-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol del 90%. La reactividad del derivado *para* sustituido es muy similar con un 98% de conversión y un 87% de selectividad al alcohol, también en 3 horas de reacción. El catalizador **8** permite la utilización de alcoholes alifáticos como agentes alquilantes en la  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol. En general, este tipo de

alcoholes son menos reactivos por lo que para obtener conversiones aceptables se requiere incrementar la carga de catalizador y/o el tiempo de reacción. Así, en la  $\beta$ -alquilación de 1-hexanol se alcanzan conversiones y selectividades en 1-feniloctan-1-ol del orden del 90% en 6 horas de reacción con una carga de catalizador del 0.2 mol% (entradas 11-13). Sin embargo, en el caso de 2-feniletanol es necesaria una carga de catalizador de 1 mol% y 24 horas de reacción para alcanzar conversiones y selectividades del 92% en el producto 1,4-difenilbutan-1-ol (entradas 14-16).

El compuesto **8** también cataliza el acoplamiento de 1-feniletanol con alcoholes bencílicos derivados de compuestos heterocíclicos, como por ejemplo, piridin-4-ilmetanol y tiofen-2-ilmetanol. En el caso de piridin-4-ilmetanol, debido al carácter electrodeficiente del anillo de piridina, es necesario aumentar la carga de catalizador hasta un 1 mol% y el tiempo de reacción a 30 horas para conseguir una conversión cercana al 90% y una selectividad del 96% en 1-fenil-3-(piridin-4-il)propan-1-ol (entradas 17-19). Con el compuesto tiofen-2-ilmetanol no son necesarias condiciones tan extremas debido a que el anillo de tiofeno es más rico en densidad electrónica que el de piridina. En este caso, en 6 horas de reacción y con una carga de catalizador del 0.2 mol% se alcanza una conversión del 96% y una selectividad del 92% en 1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ol (entradas 20-22). Los alcoholes secundarios producto de las reacciones de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol se aíslan con buenos rendimientos, 80-90%, tras la separación de la cetona saturada por cromatografía de columna (entradas 1-4, 9, 10, 13, 16, 19 y 22).

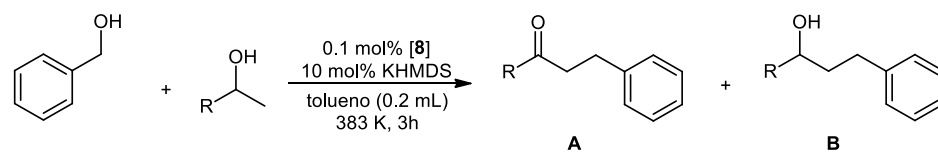
**Tabla 3.**  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcoholes primarios catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})\{\kappa\text{-C}^{\text{t}}\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2\}]$  (**8**).<sup>a</sup>

	Alcohol secundario	Alcohol primario	<b>8</b> (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>	
						A	B
1			0.1	3	99	8	92 (91)
2			0.1	3	100	4	96 (89)
3			0.1	3	100	13	87 (86)
4			0.1	3	98	13	87 (85)

5 <sup>d</sup>		0.1	3	-	-	-
6 <sup>d</sup>		1	24	-	-	-
7 <sup>d,e</sup>		1	24	-	-	-
8		0.1	3	83	10	90
9		0.1	6	100	9	91 (88)
10		0.1	3	96	10	90 (85)
11		0.1	3	63	9	91
12		0.1	6	77	9	91
13		0.2	6	94	11	89 (81) <sup>f</sup>
14		0.1	3	28	11	89
15		1	15	80	11	89
16		1	24	92	8	92 (76)
17		0.1	3	10	-	-
18		1	24	80	5	95
19		1	30	89	4	96 (80)
20		0.1	3	64	14	86
21		0.1	6	71	11	89
22		0.2	6	96	8	92 (85)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol primario (1.8 mmol), 1-feniletanol (1.5 mmol) y KHMDS (0.15 mmol, 10 mol%) en tolueno (0.2 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a 1-feniletanol, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> 0.5 mL de tolueno. <sup>e</sup> 50 mol% de KHMDS. <sup>f</sup> El producto no se aísla puro tras la separación por cromatografía de columna.

El catalizador **8** permite la alquilación de otros alcoholes secundarios, como por ejemplo, derivados sustituidos de 1-feniletanol, 1-fenilpropan-1-ol y propan-2-ol, utilizando alcohol bencílico como alcohol primario. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4. La  $\beta$ -alquilación de los derivados de 1-feniletanol sustituidos en posición *para* con grupos electrodonadores como 1-(4-metilfenil)etanol y 1-(4-bromofenil)etanol (entradas 2 y 3) se produce de modo eficiente con actividades y selectividades similares a las de la reacción modelo (entrada 1). Ambos alcoholes secundarios se aíslan con rendimientos del orden del 90%. La reacción de acoplamiento de 1-fenilpropan-1-ol con alcohol bencílico se inhibe completamente incluso utilizando cargas de catalizador de 1 mol% y 24 horas de reacción (entradas 4 y 5). Sin embargo, en el caso de alcoholes alifáticos como propan-2-ol utilizando una carga de catalizador de 0.2 mol% se alcanza una conversión del 93% en 15 horas con una selectividad en 4-fenilbutan-2-ol del 65% (entradas 6-8) y alternativamente, con 4-fenilpropan-2-ol son necesarias 30 horas para alcanzar una conversión del 96% y una selectividad a 1,5-difenilpentan-2-ol del 93% (entradas 9-11).

**Tabla 4.**  $\beta$ -alquilación de diferentes alcoholes secundarios con alcohol bencílico catalizada por [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**).<sup>a</sup>

	Alcohol primario	Alcohol secundario	8 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>	
						A	B
1	<chem>c1ccc(cc1)CO</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C(O)C</chem>	0.1	3	99	8	92 (91)
2		<chem>Cc1ccc(cc1)C(O)C</chem>	0.1	3	100	10	90 (87)
3		<chem>Brc1ccc(cc1)C(O)C</chem>	0.1	3	100	9	91 (87)
4		<chem>c1ccc(cc1)C(O)CC</chem>	0.1	3	-	-	-
5		<chem>c1ccc(cc1)C(O)CC</chem>	1	24	-	-	-
6		<chem>C(O)C</chem>	0.1	3	67	43	57
7		<chem>C(O)C</chem>	0.2	6	86	36	64
8		<chem>C(O)C</chem>	0.2	15	93	35	65
9		<chem>c1ccc(cc1)C(O)CC</chem>	0.1	3	11	29	71
10		<chem>c1ccc(cc1)C(O)CC</chem>	0.1	20	76	11	89
11		<chem>c1ccc(cc1)C(O)CC</chem>	0.1	30	96	7	93

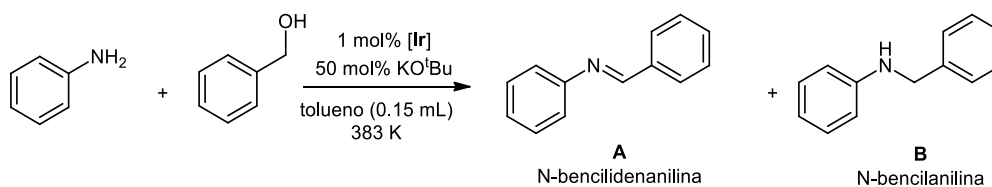
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.8 mmol), alcohol secundario (1.5 mmol) y KHMDS (0.15 mmol, 10 mol%) en tolueno (0.2 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a alcohol secundario, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna

### 3.2. N-alquilación de aminas con alcoholes primarios.

La N-alquilación de aminas es una reacción tándem basada en la metodología de autotransferencia de hidrógeno con gran potencial en la industria farmacéutica. Este proceso combina la oxidación deshidrogenativa de alcoholes y la aminación reductiva de los compuestos carbonílicos generados *in situ* para formar enlaces C-N y obtener N-alquil aminas secundarias. A la vista de los excelentes resultados obtenidos con los catalizadores de iridio en la  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios, se ha explorado su actividad catalítica en la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios. Se ha elegido la N-alquilación de anilina con alcohol bencílico como reacción modelo y como condiciones iniciales se han utilizado las descritas recientemente por nuestro grupo de investigación en la evaluación de catalizadores de Ir(I)-NHC: [alcohol bencílico] = [anilina] = 10 M, 1 mol% catalizador, KO<sup>t</sup>Bu (50 mol%) como base, 383 K en tolueno,<sup>81</sup> durante el tiempo necesario para

alcanzar conversiones superiores al 90% con cada catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5 en la que los catalizadores se han clasificado en función del fragmento dador del ligando. El blanco de reacción confirma que en ausencia de catalizador la reacción no se produce (entrada 1). En presencia del dímero  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  se obtiene una conversión del 38% y una selectividad del 53% a N-bencilanilina (entrada 2). Los compuestos catiónicos de rodio  $[\text{Rh}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C}, N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**11**) y  $[\text{Rh}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C}, N, N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**13**) presentan conversiones y selectividades moderadas en cinco horas de reacción (entradas 17 y 18). Sin embargo, la mayor parte de los compuestos de iridio permiten alcanzar conversiones superiores al 95% en tan sólo 0.5-1 horas con selectividades a N-bencilanilina (**B**) superiores al 85% y bencilidenanilina (**A**) como producto minoritario. Los compuestos neutros,  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**) y  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**), y el compuesto catiónico  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C}, N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**12**), que incorporan el ligando NHC-Py-OMe, proporcionan conversiones cercanas al 95% y selectividades en N-bencilanilina del 90% en una hora (entradas 3, 4 y 5). Sin embargo, el compuesto catiónico  $[\text{Ir}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C}, N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**19**) es menos activo y es necesario aumentar el tiempo de reacción a 2 horas para alcanzar valores de conversión similares y una selectividad del 81% (entrada 6).

**Tabla 5.** N-alkilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por compuestos de rodio e iridio con ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>



	Catalizador	n°	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
					A	B
1	Sin catalizador		1	0	-	-
2	$[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$		1	38	47	53
3		<b>6</b>	1	98	12	88
4		<b>17</b>	1	94	12	88
5		<b>12</b>	1	96	11	89



6		<b>19</b>	2	96	19	81
7		<b>8</b>	1	98	12	88
8		<b>14</b>	1	99	12	88
9		<b>23</b>	0.17	72	18	82
10		<b>23</b>	0.5	100	20	80
11		<b>25</b>	0.5	97	10	90
12		<b>10</b>	0.17	88	14	86
13		<b>10</b>	0.5	100	15	85
14		<b>24</b>	0.5	98	10	90
15		<b>27</b>	0.5	100	3	97
16		<b>29</b>	1	99	14	86
17		<b>11</b>	5	70	18	82
18		<b>13</b>	5	54	36	64

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.5 mmol), anilina (1.5 mmol), catalizador (0.015 mmol, 1.0 mol%) y KO<sup>t</sup>Bu (0.75 mmol, 50 mol%), en tolueno (0.15 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

Los catalizadores que incorporan el grupo hemilábil  $-\text{NEt}_2$  en el ligando NHC-Py-L y el ligando 1,5-ciclooctadieno alcanzan conversiones cuantitativas y selectividades del 88% en una hora independientemente de su naturaleza neutra,  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) (entrada 7), o catiónica  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**14**) (entrada 8). Sin embargo, los dihidruro complejos de iridio(III)  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) y  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**), son mucho más activos con conversiones completas en 30 minutos (entradas 10 y 11). Por otra parte, los compuestos que poseen un ligando NHC-Py-L con el grupo hemilábil  $-\text{NH}^t\text{Bu}$ ,  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) y  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**24**) también proporcionan conversiones similares y casi cuantitativas en 30 minutos de reacción (entradas 13 y 14).

Los compuestos de iridio(III) que incorporan el ligando NHC-Py-L coordinado de forma tetradentada  $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Et}))]$  (**27**) y  $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$  (**29**) también son activos (entradas 15 y 16). En particular, el compuesto **27** permite alcanzar una conversión del 100% y una selectividad del 97% en N-bencilanilina en 30 minutos (entrada 15). Sin embargo, debido al bajo rendimiento con el que se obtiene este compuesto, cercano al 10%, no se ha utilizado en experimentos adicionales.

De todos los catalizadores con los que se alcanzan conversiones completas en 30 minutos: **10**, **23**, **24** y **25**, se han seleccionado los compuestos **10**, que se obtiene en un solo paso a partir de la sal de imidazolio correspondiente, y **23**, que se obtiene con un rendimiento superior (80%). Utilizando estos compuestos se ha realizado un experimento adicional fijando el tiempo de reacción en 10 minutos (entradas 9 y 12) siendo el compuesto **10** el que presenta mejores resultados con una conversión del 88% y una selectividad del 86% en N-bencilanilina.

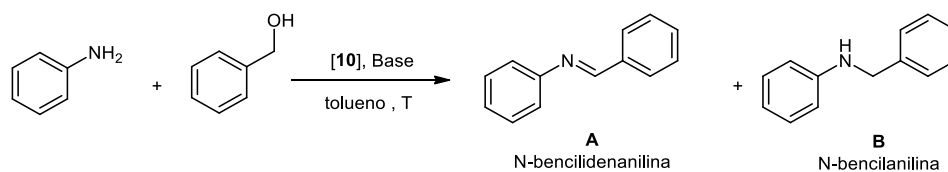
Se han optimizado las condiciones de reacción para el compuesto **10** teniendo en cuenta la influencia de la base, la temperatura, la carga de catalizador, el tiempo de reacción y el volumen de disolvente, con el objetivo de establecer las condiciones más suaves y con menor carga de catalizador en las que se alcance una conversión completa. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 6. En primer lugar se ha estudiado la influencia de la base utilizando cinco bases de diferentes características: KOH, NaOMe,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  y KHMDS. Al utilizar NaOMe la conversión desciende hasta el 62% con respecto a la obtenida con  $\text{KO}^t\text{Bu}$  en las condiciones estándar (entrada 5). KOH y  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  proporcionan valores de conversión más elevados, cercanos al 85% (entradas 3 y 4). Sin embargo, utilizando tanto  $\text{KO}^t\text{Bu}$  como KHMDS se obtienen conversiones completas (entradas 1 y 2) siendo la primera con la que se obtiene una mayor selectividad en N-bencilanilina. Adicionalmente, se ha estudiado la influencia del

ratio base:sustrato. Al duplicar la cantidad de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , 100 mol%, se observa una mínima mejora del 3% en la selectividad (entrada 6). Por el contrario, si se reduce la proporción al 25 mol% (entrada 7) o al 10 mol% (entrada 8) la conversión se reduce al 91% y 73%, respectivamente. Otro parámetro importante a tener en cuenta es la temperatura. Si se disminuye a 363 K la conversión disminuye hasta el 60% (entrada 10). Por el contrario, si se aumenta a 403 K (entrada 9) la conversión sigue siendo completa, pero no se observa una mejora notable en la selectividad al producto N-alquil amina.

Posteriormente, se ha evaluado el efecto de la concentración. La reducción a la mitad de la concentración de los sustratos al duplicar la cantidad de disolvente, 0.3 mL de tolueno, permite alcanzar una conversión prácticamente cuantitativa (99%) sin cambio en la selectividad (86%, entrada 11). Sin embargo, al utilizar 0.6 mL de disolvente (entrada 12), la conversión decrece ligeramente. Por lo tanto, se ha elegido como cantidad óptima de disolvente 0.3 mL con el fin de evitar posibles problemas de solubilidad de los sustratos y de la base.

El aumento de la carga de catalizador al 2 mol% únicamente mejora la selectividad en un 4% (entrada 13). Sin embargo, si se reduce la carga de catalizador empleada al 0.5 mol% y 0.1 mol%, y se aumenta el tiempo de reacción a 2 horas, se siguen alcanzando conversiones completas y la selectividad a N-bencilanilina aumenta hasta el 93% (entradas 14 y 15). Utilizando una carga de catalizador de 0.1 mol% se ha optimizado el tiempo de reacción (entradas 16-18) observándose que se alcanza una conversión cuantitativa y una selectividad del 93% en N-bencilanilina en 1.5 horas (entrada 18). Por último, para intentar alcanzar conversión completa al producto de N-alquilación se ha llevado a cabo un experimento con una carga de catalizador de 1 mol% y un tiempo de reacción de 6 horas. En estas condiciones la selectividad a N-bencilanilina es tan sólo ligeramente superior al 80% (entrada 19).

En base a los resultados obtenidos, las condiciones de reacción óptimas en la N-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por el compuesto **10** son: 0.1 mol% catalizador, 50 mol%  $\text{KO}^t\text{Bu}$ , en tolueno (0.3 mL) a 383 K y un tiempo de reacción de 1.5 horas. En estas condiciones se alcanza una conversión del 99% y una selectividad del 93% a N-bencilanilina. La reacción en presencia de mercurio (13 equiv) utilizando estas condiciones proporciona conversiones completas y una selectividad del 85% lo que indica que la reacción catalítica transcurre en fase homogénea (entrada 20).<sup>98</sup>

**Tabla 6.** Optimización de las condiciones de reacción para la N-alkilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**10**).<sup>a</sup>


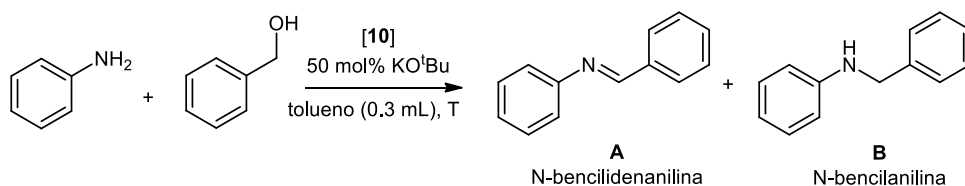
	T (K)	Toluene (mL)	Base (mol%)	10 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
							A	B
1	383	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	100	15	85
2	383	0.15	KHMDS (50 mol%)	1 mol%	0.5	100	31	69
3	383	0.15	KOH (50 mol%)	1 mol%	0.5	87	23	77
4	383	0.15	NaO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	84	12	88
5	383	0.15	NaOMe (50 mol%)	1 mol%	0.5	62	24	76
6	383	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (100 mol%)	1 mol%	0.5	100	12	88
7	383	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (25 mol%)	1 mol%	0.5	91	13	87
8	383	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (10 mol%)	1 mol%	0.5	73	12	88
9	403	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	100	11	89
10	363	0.15	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	61	24	76
11	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	99	14	86
12	383	0.6	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	0.5	96	13	87
13	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	2 mol%	0.5	100	11	91
14	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.5 mol%	2	100	7	93
15	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.1 mol%	2	100	7	93
16	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.1 mol%	4	100	9	91
17	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.1 mol%	1	97	10	90
18	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.1 mol%	1.5	99	7	93
19	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	6	100	18	82
20 <sup>c</sup>	383	0.3	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	0.1 mol%	1.5	100	15	85

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.5 mmol), anilina (1.5 mmol), % catalizador, % base y temperatura variables, en tolueno. <sup>b</sup> Conversión, en base anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Reacción en presencia de 13 equiv de Hg.

Con objeto de incrementar la productividad del sistema catalítico, se ha comprobado si el catalizador es susceptible de ser reutilizado por adición sucesiva de anilina y alcohol bencílico. Tras la adición de una segunda carga de sustratos la conversión baja al 66%. En la tercera adición únicamente se alcanza un 14% de conversión y en la cuarta adición el catalizador se desactiva por completo.

Adicionalmente, inspirados por los buenos resultados obtenidos a bajas temperaturas, e incluso a temperatura ambiente, por los grupos de Kempe<sup>75</sup> y Andersson,<sup>80</sup> se han llevado a cabo experimentos con tiempos de reacción de 24 horas a temperatura ambiente y a 323 K (Tabla 7). Los resultados no han sido los esperados ya que en la reacción a temperatura ambiente se obtiene una conversión del 28% y una selectividad del 41% a N-bencilanilina (entrada 1). Si se eleva la temperatura hasta 323 K la conversión aumenta al 58% y la selectividad a N-bencilanilina es del 48% (entrada 2). Estos resultados implican que, a bajas temperaturas, tanto la deshidrogenación de alcohol bencílico a benzaldehído, como la hidrogenación de N-bencilidenanilina son más lentas.

**Tabla 7.** N-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) a bajas temperaturas.<sup>a</sup>



	10 (%mol)	T (K)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
				A	B
1	1%	298	28	59	41
2	1%	323	58	52	48

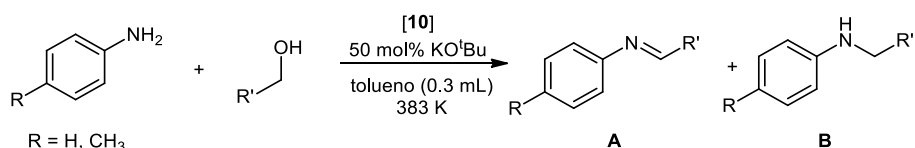
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.5 mmol), anilina (1.5 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (0.75 mmol, 50 mol%), en tolueno (0.3 mL) durante 24 horas. <sup>b</sup> Conversión, en base a anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

El potencial del catalizador **10** en reacciones de N-alquilación de aminas se ha evaluado utilizando sustratos con diferentes propiedades estéricas y electrónicas. En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos en la N-alquilación de anilina y *p*-metilanilina con distintos alcoholes primarios. La N-alquilación de anilina con alcoholes bencílicos *para* sustituidos con grupos electrodonadores se produce con conversiones completas (entradas 1-4) y selectividades por encima del 85% utilizando las condiciones de reacción optimizadas. De todos ellos, (4-bromofenil)metanol es el sustrato con el que se alcanza una mayor selectividad y rendimiento al producto N-(4-bromobencil)anilina, 95% y 91% respectivamente (entrada 3).

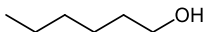
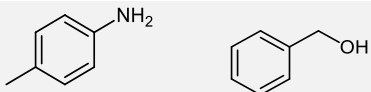
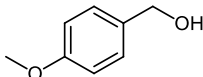
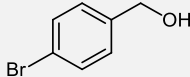
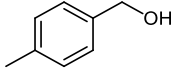
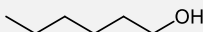
Si por el contrario el sustituyente en posición *para* tiene un carácter electroatractor, como ocurre con el (4-nitrofenil)metanol (entrada 5), la conversión sigue siendo completa pero no se forma el producto de N-alkilación N-(4-nitrobenzil)anilina. En su lugar, se obtiene la imina (*E*)-N-(4-nitrobenziliden)anilina con una selectividad del 59%, y 4-nitrobenzaldehído, que proviene de la oxidación del alcohol, en un 41%. Si se utilizan alcoholes primarios alifáticos como hexan-1-ol el producto de N-alkilación, N-hexilanilina, se obtiene cuantitativamente en una hora y media con una carga de catalizador del 0.1 mol% (entrada 8). Por otra parte, con 2-feniletanol es necesario aumentar el tiempo de reacción hasta 5 horas para conseguir conversiones y selectividades completas al producto N-feniletanilina (entradas 6 y 7).

La N-alkilación de *p*-metilanilina con alcoholes bencílicos *para* sustituidos con grupos electrodonadores es rápida, llegando a conversión total y selectividades por encima del 90% en las condiciones optimizadas (entradas 10-12). Utilizando 1-hexanol como sustrato se alcanza una conversión del 96% y una selectividad a N-hexil-4-metilanilina del 99% en condiciones análogas (entrada 13). Las N-alkil aminas, producto de las reacciones de N-alkilación de anilina y *p*-metilanilina, se aíslan con buenos rendimientos, 80-90%, tras la separación de la imina por cromatografía de columna (entradas 1-4, 7- 13).

**Tabla 8.** N-alkilación de anilina y *p*-metilanilina con alcoholes primarios catalizada por [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**10**).<sup>a</sup>



	Amina	Alcohol primario	10 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>	
						A	B
1			0.1	1.5	100	7	93 (89)
2			0.1	1.5	100	15	85 (84)
3			0.1	1.5	100	5	95 (91)
4			0.1	1.5	100	12	88 (77)
5			0.1	1.5	100	59	- <sup>d</sup>
6			0.1	1.5	63	2	98
7			0.1	5	100	1	99 (92)

8		0.1	1.5	100	1	99 (84)
9		0.1	1.5	100	4	96 (95)
10		0.1	1.5	100	1	99 (85)
11		0.1	1.5	100	6	94 (82)
12		0.1	1.5	100	8	92 (89)
13		0.1	1.5	96	1	99 (84)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol primario (1.5 mmol), amina (1.5 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (0.75 mmol, 50 mol%), en tolueno (0.3 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a anilina o *p*-toluidina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> Se observa un 41% de 4-nitrobenzaldehído.

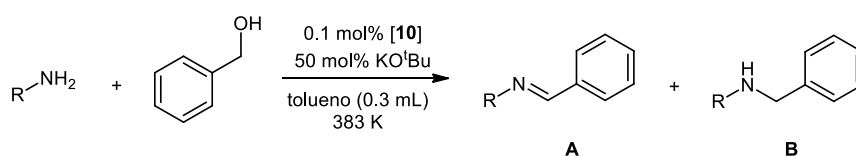
Una vez estudiada la reacción de N-alquilación de anilina con diferentes alcoholes primarios catalizada por **10**, se ha evaluado la influencia de las características estéricas y electrónicas de diferentes aminas en reacciones de N-alquilación utilizando alcohol bencílico como agente alquilante (Tabla 9). La N-alquilación de anilinas *para* sustituidos con grupos dadores de densidad electrónica, como *p*-anisidina y *p*-toluidina, se produce con conversiones cuantitativas y selectividades superiores al 95% en 1.5 horas de reacción (entradas 2-5). Si el sustituyente es un halógeno, como la 4-bromoanilina, es necesario aumentar el tiempo de reacción a 3 horas para alcanzar una conversión y selectividad a N-bencil-4-bromoanilina del 94% (entradas 3 y 4). Sin embargo, utilizando 4-iodoanilina se observa una disminución en la selectividad debida a la formación de anilina, como resultado de la deshalogenación, y su producto de condensación, N-bencilanilina, consiguiendo aislar únicamente un 40% de N-bencil-4-iodoanilina (entradas 6-7). Si por el contrario se introduce un grupo electroattractor en posición *para*, como en la 4-trifluorometilanilina (entradas 8-11), la reacción se inhibe casi por completo necesitando una carga de catalizador del 2 mol% y 48 horas de reacción para alcanzar un 31% de conversión y una selectividad a N-bencil-4-trifluorometilanilina del 49% (entrada 11).

La influencia del impedimento estérico se ha evaluado usando anisidinas *orto* (entradas 12-13), *meta* (entrada 14) y *para* sustituidas (entrada 2). El derivado *orto* sustituido es el menos reactivo necesitando 3 horas de reacción para alcanzar una conversión y

selectividad del 97%. Los derivados *meta* y *para* sustituidos presentan una reactividad similar alcanzando conversiones del 94% y 100% en 1.5 horas con selectividades casi completas a las aminas correspondientes. La reacción de N-alkilación de 2,6-dimetil anilina, un sustrato *orto* disustituido, es mucho más lenta y es necesario aumentar la carga de catalizador al 1 mol% y el tiempo de reacción a 48 horas para obtener una conversión del 41% y una selectividad del 47% a N-bencil-2,6-dimetilanilina (entradas 15-17).

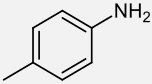
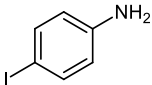
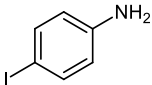
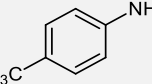
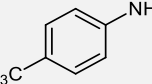
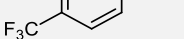
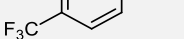
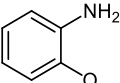
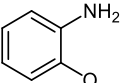
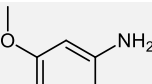
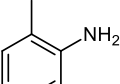
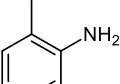
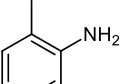
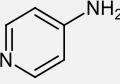
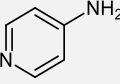
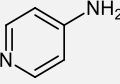
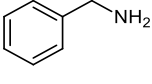
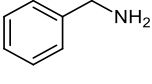
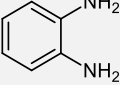
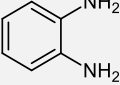
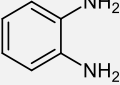
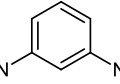
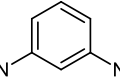
Cuando se utiliza 4-amino piridina, derivada de un compuesto heterocíclico electodeficiente, son necesarios tiempos de reacción de 14 horas para alcanzar selectividades y conversiones completas (entradas 18-20). Adicionalmente, se ha utilizado una amina alifática, bencilamina (entradas 21 y 22), con la que es necesario aumentar el tiempo de reacción hasta 24 horas para conseguir conversión completa. Sorprendentemente, se observa selectividad inversa siendo el producto mayoritario (*E*)-N-benciliden-N-bencilamina con una selectividad del 91% lo que indica que la reducción de iminas alifáticas a las aminas correspondientes no es tan eficiente. Por último, se ha evaluado la capacidad del catalizador de dialquilar diaminas. Si la diamina es *orto* sustituida, como ocurre en la *o*-fenilendiamina, la reacción es lenta siendo necesarios tiempos de 96 horas para alcanzar una conversión del 96% y se obtiene como producto mayoritario la diimina en un 79% (entradas 23-25). Sin embargo, al utilizar la *m*-fenilendiamina, la reacción se completa en 6 horas y la selectividad a la amina dialquilada es del 99% (entradas 26 y 27). Esto podría deberse a la orientación en *orto* de los grupos amino en la *o*-fenilendiamina propiciando una coordinación quelato muy estable al centro metálico lo que se traduce en una desactivación del catalizador.

**Tabla 9.** N-alkilación de aminas con alcohol bencílico catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**).<sup>a</sup>



	Alcohol primario	amina	10 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>	
						A	B
1			0.1	1.5	100	7	93 (89)
2			0.1	1.5	100	1	99 (98)
3			0.1	1.5	84	17	83
4			0.1	3	94	6	94 (87)



5		0.1	1.5	100	4	96 (95)
6		0.1	1.5	89	39	61
7		0.1	3	92	<sup>d</sup>	61 (40)
8		0.1	1.5	-	-	-
9		0.1	15	10	75	25
10		1	24	26	57	43
11		2	48	31	51	49
12		0.1	1.5	84	16	84
13		0.1	3	97	3	97 (86)
14		0.1	1.5	94	6	94 (88)
15		0.1	1.5	-	-	-
16		0.1	15	32	77	23
17		1	48	41	53	47
18		0.1	1.5	57	4	96
19		0.1	6	87	2	98
20		0.1	14	100	1	99 (61)
21		0.1	1.5	55	96	4
22		0.1	24	100	91	9
23 <sup>e</sup>		0.1	1.5	18	5	95
24 <sup>e</sup>		0.1	24	64	11	89
25 <sup>e</sup>		0.1	96	92	21	79
26 <sup>e</sup>		0.1	1.5	49	37	66
27 <sup>e</sup>		0.1	6	99	1	99

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.5 mmol), amina (1.5 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (0.75 mmol, 50 mol%), en tolueno (0.3 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a alcohol bencílico, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> Se observan otros subproductos como anilina y N-bencilanilina. <sup>e</sup> alcohol bencílico (3.0 mmol).

### 3.3. Estudios mecanicistas: activación del precursor catalítico.

La evaluación de los diferentes precursores catalíticos en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes (Tabla 1) y en N-alquilación de aminas (Tabla 5) pone de manifiesto que tanto los compuestos neutros de iridio(I) como los dihidruro complejos de iridio(III) que poseen el mismo ligando NHC-Py-L muestran actividades y selectividades similares en muchos casos. Así, los dihidruro complejos de iridio(III) [IrBrH<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**23**) y [Ir(NCCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>( $\kappa^3$ -C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**25**) muestran una actividad similar a la del compuesto de iridio(I) [IrBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**) en la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico, aunque son ligeramente más activos en la reacción de

N-alquilación de anilina con alcohol bencílico. Por otra parte, aunque el compuesto de iridio(I) neutro  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) es más activo que el compuesto de iridio(III)  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**24**) en la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico, ambos presentan actividades comparables en la reacción de N-alquilación de anilina con alcohol bencílico.

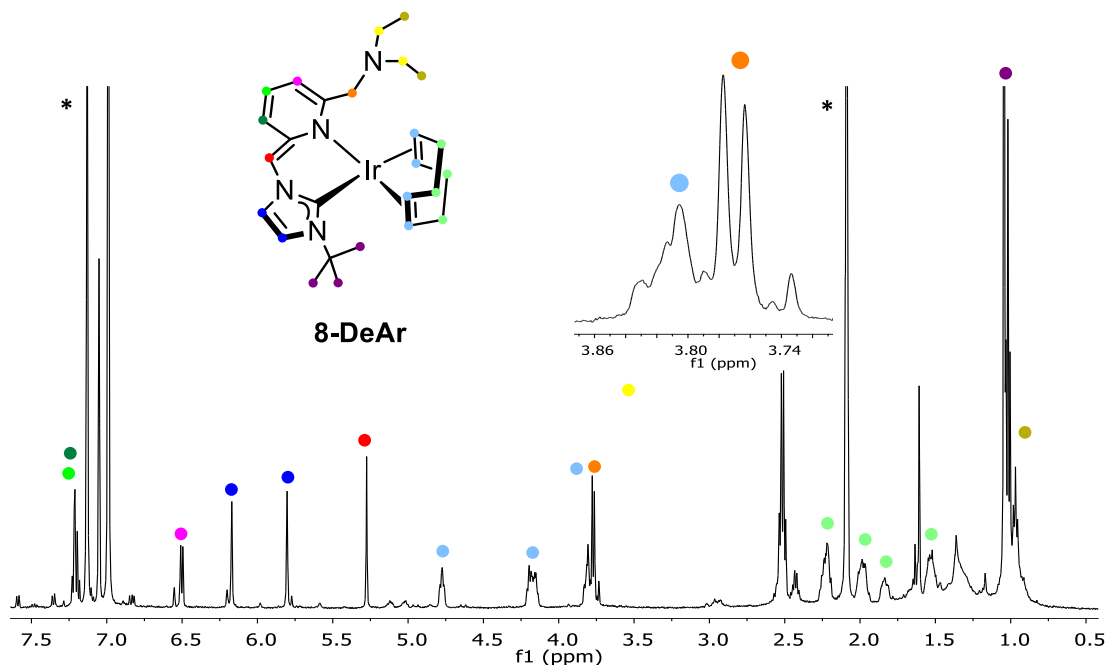
Por tanto, previsiblemente la especie activa generada a partir de ambos tipos compuestos sea la misma o al menos posea ciertas similitudes. Para confirmar esta hipótesis se ha llevado a cabo un estudio del proceso de activación operante con el dihidruro complejo de iridio(III)  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) y el compuesto de iridio(I)  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**).

### 3.3.1. Activación del compuesto $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (**8**).

El estudio del proceso de activación en los compuestos de iridio(I) se ha llevado a cabo con el compuesto **8**. Sin embargo, dada la similitud estructural de los precursores de catalizador utilizados, que únicamente se diferencian en el grupo hemilábil del ligando  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  (L = NEt<sub>2</sub>, **8**; L = NH<sup>t</sup>Bu, **10**), los resultados obtenidos se pueden extrapolar a la activación del compuesto **10**.

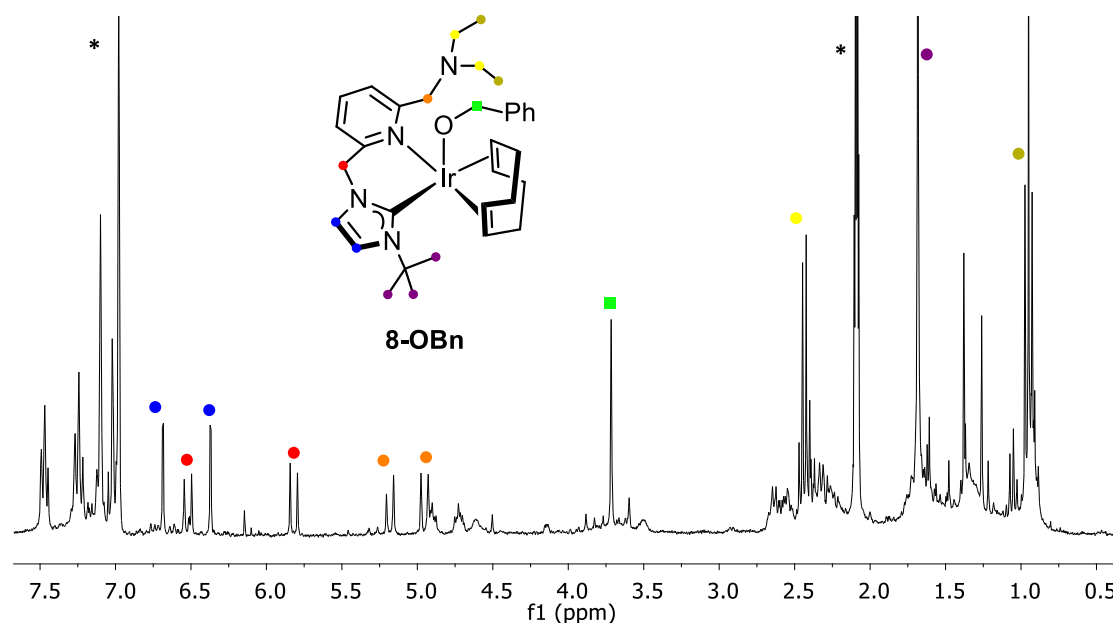
Inicialmente se ha estudiado la capacidad del compuesto **8** de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando. Así, a una disolución amarilla del compuesto **8** en tolueno-*d*<sub>8</sub> se añadió un equivalente de KHMDS a 273 K formándose inmediatamente una suspensión rojiza. En el análisis por <sup>1</sup>H-RMN se observan las señales correspondientes al compuesto **8-DeAr** en el que el anillo de piridina está coordinado al centro metálico en su forma desaromatizada. Debido a la limitada estabilidad del compuesto a temperatura ambiente, y para conseguir una mejor resolución de las señales, el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se ha registrado a 243 K (Figura 7). En el espectro se observa la transformación del puente >CH<sub>2</sub> entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno de **8** en el puente =CH que aparece como un singlete a  $\delta$  5.28 ppm. Las señales del fragmento imidazol-2-ilideno y del anillo de piridina desaromatizado aparecen en la zona  $\delta$  7.50-6.00 ppm a desplazamientos químicos ligeramente diferentes a los del compuesto **8**. Los =CH del ligando 1,5-ciclooctadieno aparecen como tres señales en la zona  $\delta$  5.00-3.50 ppm, una de ellas integra por 2H y se solapa con la señal correspondiente al >CH<sub>2</sub> puente entre la piridina y el grupo NEt<sub>2</sub> que se observa como un sistema AB de segundo orden centrado en  $\delta$  3.77 ppm. Las señales correspondientes al grupo -NEt<sub>2</sub> aparecen como un cuartete a  $\delta$  2.51 ppm (>CH<sub>2</sub>) y un triplete a  $\delta$  1.02 ppm (CH<sub>3</sub>), similares a las observadas para **8**, lo que sugiere

que en el compuesto **8-DeAr** el ligando adopta un modo de coordinación bidentado. Por último, la señal correspondiente al grupo *t*-butilo aparece a  $\delta$  1.04 ppm, ligeramente apantallada con respecto a **8** ( $\delta$  1.64 ppm).



**Figura 7.**  $^1\text{H-NMR}$  (243 K, 500 MHz, tolueno- $d_8$ ) del compuesto **8-DeAr** (\* tolueno).

El compuesto **8-DeAr** tiene la capacidad de activar alcohol bencílico. La adición de un equivalente de alcohol bencílico a una suspensión del compuesto **8-DeAr** generado *in situ* en tolueno- $d_8$  a 273 K da lugar a una disolución de color amarillo. En el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  de esta disolución se observa la desaparición del compuesto **8-DeAr** y la formación de una nueva especie, el compuesto **8-OBn**, que es estable a temperatura ambiente durante periodos prolongados de tiempo (Figura 8). La señal característica del puente =CH entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno en el compuesto desaromatizado se transforma en dos dobletes con desplazamientos de  $\delta$  6.52 y 5.82 ppm que integran por un protón cada uno lo que confirma la rearomatización del anillo de piridina. Las señales pertenecientes al  $>\text{CH}_2$  puente entre la piridina y el grupo  $-\text{NEt}_2$  se desplazan a bajo campo y aparecen como dos dobletes a  $\delta$  5.18 y 4.95 ppm. Además, se observa una señal con multiplicidad singlete a  $\delta$  3.72 ppm que integra por dos protones asignada al  $>\text{CH}_2$  del ligando benzoxo coordinado al centro metálico. La señal perteneciente al grupo *t*-butilo y las señales del anillo de imidazol se desplazan a campo bajo y aparecen a  $\delta$  1.68 ppm y  $\delta$  6.69, 6.37 ppm, respectivamente, desplazamientos similares a los observados en el compuesto **8**. Por último, las señales correspondientes al grupo  $-\text{NEt}_2$  no se modifican lo que permite descartar la coordinación al centro metálico de este fragmento.

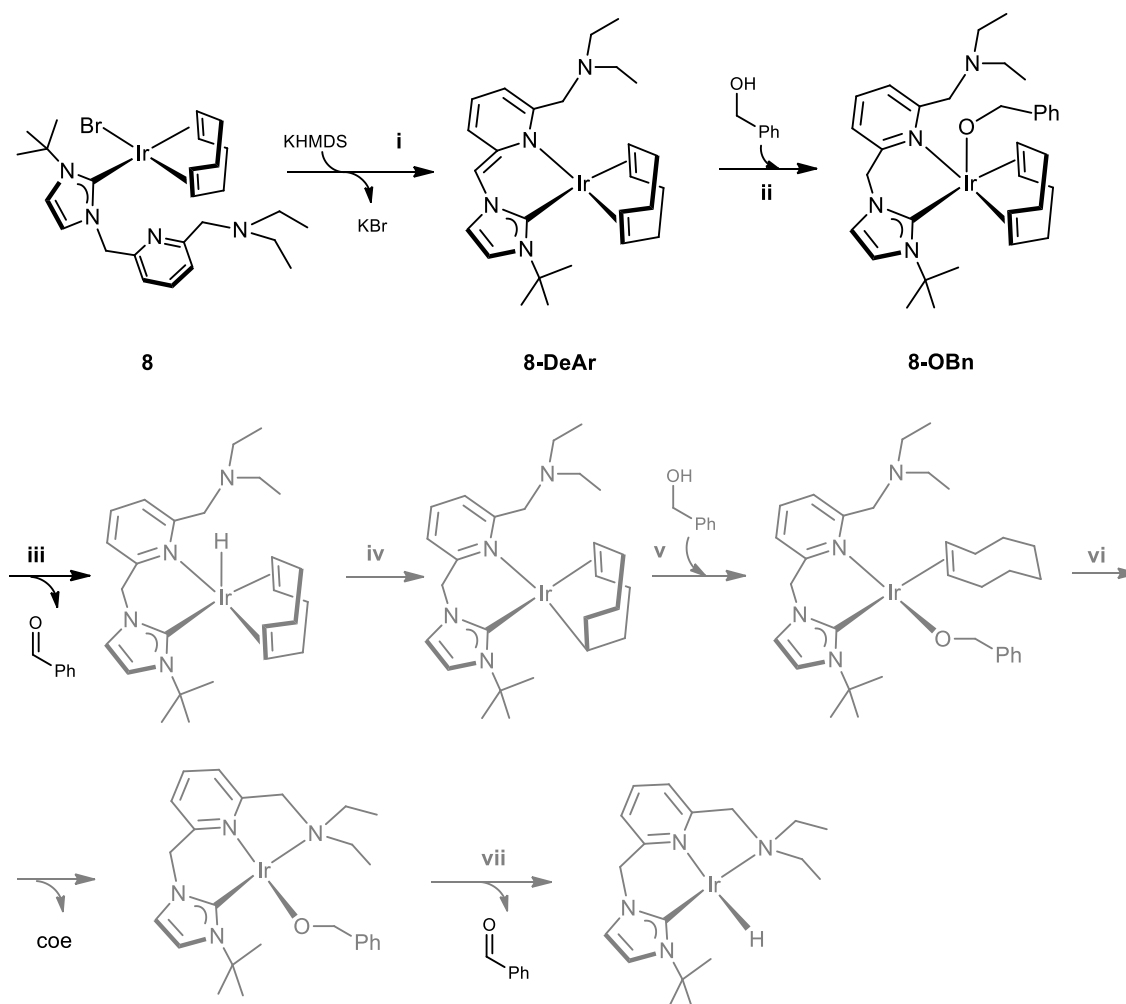


**Figura 8.**  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ) del compuesto **8-OBn** (\* tolueno).

Con objeto de comprobar si el ligando 1,5-ciclooctadieno se elimina de la esfera de coordinación en el proceso de formación de la especie activa, se ha evaluado la actividad catalítica de **8** en la reducción por transferencia de hidrógeno de ciclohexanona utilizando isopropanol como disolvente y dador de hidrógeno. Bajo las siguientes condiciones: [ciclohexanona] = 0.5 M, 2 mol% catalizador, KHMDS (20 mol%) como base y 373 K, la conversión a ciclohexanol es completa en 2 horas como se pone de manifiesto por GC-MS. Además, en el cromatograma se pueden observar dos pequeños picos pertenecientes a cicloocteno y ciclooctano lo que apunta a que el ligando cod se libera durante el proceso de activación del catalizador. Para comprobar si el cod se libera únicamente como cicloocteno o como una mezcla de cicloocteno y ciclooctano se ha llevado a cabo la reducción por transferencia de hidrógeno de cicloocteno catalizada por **8** utilizando las condiciones previamente descritas para la reducción de ciclohexanona. El análisis por GC-MS de la mezcla de reacción muestra una conversión a ciclooctano próxima al 50%. Este resultado sugiere que durante el proceso de activación del compuesto **8** el ligando cod se reduce a cicloocteno en la esfera de coordinación del metal y posteriormente se libera al medio de reacción donde se reduce parcialmente a ciclooctano.

Adicionalmente, se ha llevado a cabo un experimento en el que una disolución en tolueno- $d_8$  del compuesto **8-OBn** se calienta a 353 K durante 30 minutos en presencia de exceso de KHMDS y alcohol bencílico (5 equivalentes). Aunque en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  se observan de forma mayoritaria las señales correspondientes a **8-OBn** y alcohol bencílico,

también aparecen un singlete a  $\delta$  9.58 ppm que corresponde a benzaldehído, un multiplete a  $\delta$  5.61 ppm con la forma característica del cicloocteno libre y un singlete en la zona de hidruros a  $\delta$  -23.35 ppm. En base a los experimentos realizados, en el Esquema 15 se muestra una propuesta para el proceso de activación del compuesto **8**.



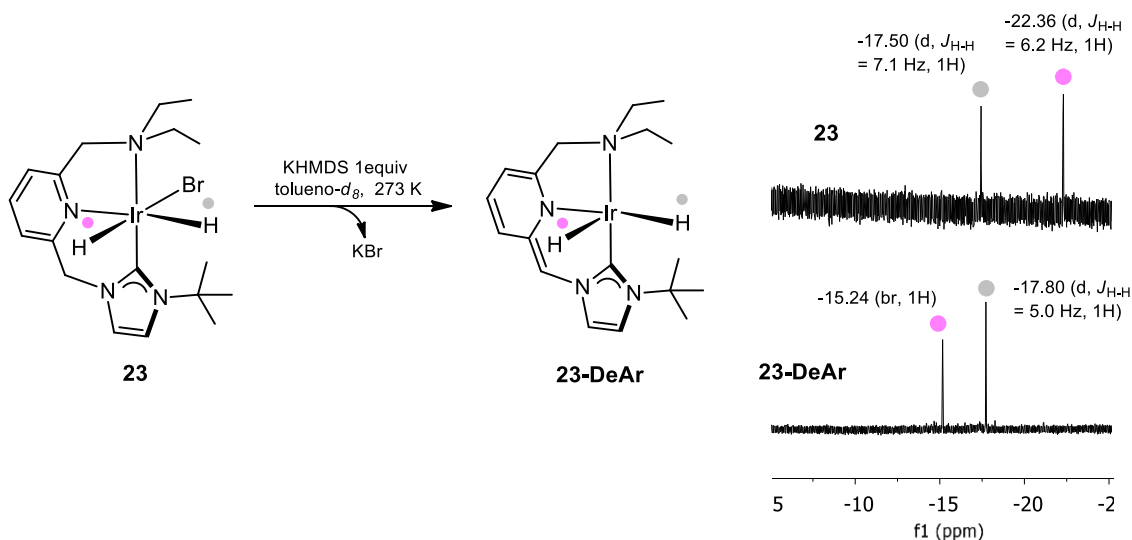
**Esquema 15.** Proceso de activación del compuesto  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**): formación de  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C},N,N\text{-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ . En color gris se muestran las especies no detectadas experimentalmente.

En primer lugar se forma el compuesto desaromatizado **8-DeAr** por reacción con la base KHMDS (Esquema 15, i). A continuación, se produce la activación de una molécula de alcohol bencílico rearomatizando el anillo de piridina para formar la especie iridio-benzoxo **8-OBn** (Esquema 15, ii). Posteriormente, mediante  $\beta$ -H eliminación se libera benzaldehído y se forma una especie iridio-hiduro pentacoordinada (Esquema 15, iii). Esta etapa requiere una vacante de coordinación en el centro metálico por lo que probablemente esté asistida por la descoordinación del fragmento piridina o de uno de los dobles enlaces del ligando cod. La inserción migratoria de uno de los dobles enlaces del ligando cod en el enlace Ir-H debe dar

lugar a una especie plano cuadrada con un ligando ciclooctenilo coordinado de forma  $\sigma,\pi$  (Esquema 15, iv).<sup>99</sup> La coordinación de una molécula de alcohol bencílico y la subsiguiente alcoholisis del enlace Ir-C generan una especie plano cuadrada con un ligando coe y un ligando benzoxo (Esquema 15, v). En este punto, el grupo hemilábil del ligando NHC funcionalizado podría desplazar al ligando coe de la esfera de coordinación del metal (Esquema 15, vi). Por último, mediante  $\beta$ -H eliminación se libera benzaldehído y se obtiene la especie hidruro  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ . Cómo se va a detallar en el siguiente apartado, esta especie es idéntica a la obtenida en el proceso de activación del dihidruro complejo de iridio(III) **23**, que se propone como especie activa (Esquema 16).

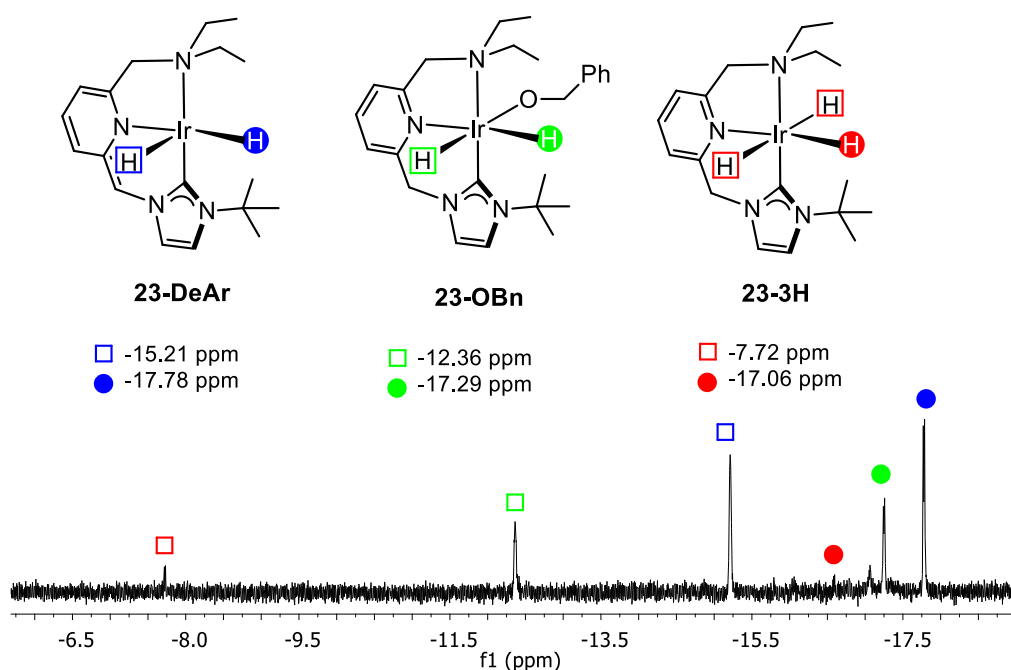
### 3.3.2. Activación del compuesto $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (**23**).

El estudio del proceso de activación en los hidruro complejos de iridio(III) se ha llevado a cabo utilizando el compuesto  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) ya que su preparación es relativamente sencilla y es el compuesto de este tipo que mejores resultados proporciona en ambas reacciones de autotransferencia de hidrógeno. En una primera etapa se ha comprobado si el compuesto **23** es capaz de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando por desaromatización/aromatización del anillo de piridina. Así, la adición de un equivalente de KHMDS a una disolución de **23** en tolueno- $d_8$  a 273 K da lugar a una disolución de color rojo-naranja del compuesto  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-DeAr**) y KBr (Figura 9). El análisis por RMN de  $^1\text{H}$  de la zona característica a los hidruros metálicos muestra para el compuesto inicial **23** dos señales a  $\delta$  -17.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz) y -22.36 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.2$  Hz) que corresponden a los ligandos hidruro *trans* al fragmento piridina y al ligando bromuro, respectivamente. Tras la eliminación de KBr, la abstracción de uno de los protones del puente NHC-CH<sub>2</sub>-Py y la desaromatización del anillo de piridina, se forma el compuesto **23-DeAr** en el que la señal del ligando hidruro *trans* al grupo piridina no se modifica prácticamente y aparece a  $\delta$  -17.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.0$  Hz), mientras que la señal del segundo hidruro se desplaza hacia bajo campo y aparece a  $\delta$  -15.24 (br), debido a la modificación de su entrono de coordinación, lo que concuerda con lo observado previamente para procesos de desaromatización en compuestos relacionados.<sup>100</sup>



**Figura 9.** Formación del compuesto **23-DeAr** y desplazamientos químicos característicos de los ligandos hidruro en los compuestos **23** y **23-DeAr**.

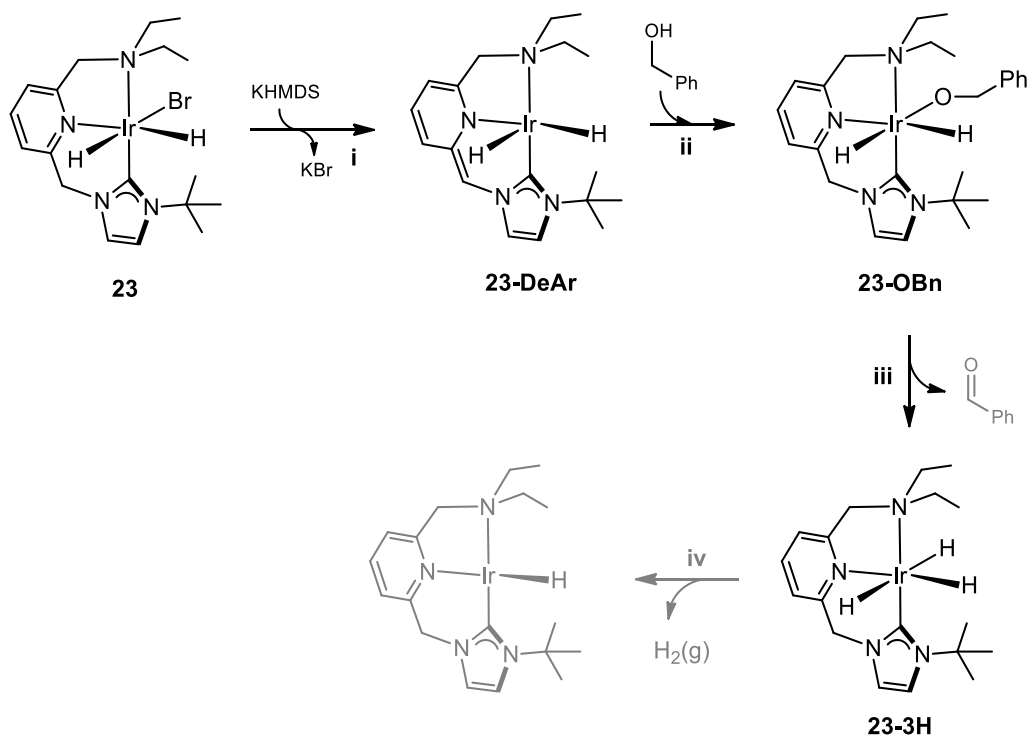
Previsiblemente, este compuesto debe tener la capacidad de activar alcohol bencílico rearomatizándose y formando un compuesto iridio-alcoxo. Con objeto de confirmar esta posibilidad se ha estudiado la reactividad de **23-DeAr** con alcohol bencílico. Así, a una suspensión amarilla del compuesto **23** en  $\text{toluene-}d_8$  se añadió KHMDS (1 equiv) a 273 K observándose la formación de una disolución roja-naranja de **23-DeAr** y KBr insoluble en el medio de reacción. Inmediatamente, se añadió 1 equivalente de alcohol bencílico formándose una disolución amarilla. El análisis por  $^1\text{H-NMR}$  a 273 K muestra en la región característica de los hidruros metálicos las resonancias de **23-DeAr**,  $\delta$  -15.21 (br) y -17.78 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz) ppm, y las de dos nuevas especies (Figura 10). Las señales a  $\delta$  -12.36 (br) y -17.29 (d,  $J_{\text{H-H}} = 4.9$  Hz) corresponden al alcoxo-complejo  $[\text{IrH}_2(\text{OBn})(\kappa^3\text{-C,N,N-t-BulmCHPyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-OBn**), mientras que las señales a  $\delta$  -7.59 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz) y -16.51 (br) ppm, con intensidades relativas 2:1, se atribuyen al trihidruro-complejo  $[\text{IrH}_3(\kappa^3\text{-C,N,N-t-BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-3H**) que se genera por oxidación del alcohol bencílico coordinado. La proporción **23-DeAr/23-OBn/23-3H** es de 1/0.1/0.6. Si la reacción se mantiene durante 10 minutos a 273 K este ratio se modifica a 1/0.3/1.6 lo cual indica que la especie **23-DeAr** se transforma progresivamente en **23-3H** a través de **23-OBn** cuya concentración permanece constante. No obstante, en el espectro aparecen con el tiempo otras señales en la región de hidruros que no han sido identificadas. Alternativamente, el compuesto **23-3H** se puede preparar por reacción de **23-DeAr** con  $\text{H}_2(\text{g})$  en  $\text{toluene-}d_8$  a 273 K (5 bar, 50 min). Lamentablemente, la escasa estabilidad de **23-DeAr** y **23-3H**, tanto a temperatura ambiente como a bajas temperaturas, ha hecho inviable su aislamiento y completa caracterización de forma satisfactoria.



**Figura 10.** Región de alto campo del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción de **23-DeAr** con alcohol bencílico en tolueno- $d_8$  tras 5 minutos a 273K.

En base a estos resultados, En el Esquema 16 se muestra el proceso de activación del precursor de catalizador **23**. Dado que el sistema catalítico requiere la presencia de base, es lógico suponer que la primera etapa de activación del precursor catalítico sea la formación del compuesto **23-DeAr** por reacción de **23** con la base lo que implica que el catalizador es capaz de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando por desaromatización del anillo de piridina (Esquema 16, i). La especie intermedia **23-DeAr** tiene la capacidad de activar una molécula de alcohol bencílico generando una especie intermedia iridio-alcoxo **23-OBn** en la que el anillo de piridina se rearomatiza (Esquema 16, ii). Posteriormente, por  $\beta$ -H eliminación, se genera la especie trihidruro **23-3H** liberando benzaldehído (Esquema 16, iii). Por último, el compuesto **23-3H** podría transformarse en las condiciones de reacción en una especie monohidruro de iridio(I) por eliminación reductora de  $\text{H}_2(\text{g})$ ,<sup>101</sup>  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N-tBulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ , que podría ser la especie catalíticamente activa (Esquema 16, iv). Esta especie no ha podido ser observada experimentalmente ya que los intentos de promover la eliminación reductora térmicamente o mediante un aceptor de hidrógeno como 3,3-dimetil-1-buteno no han tenido éxito.

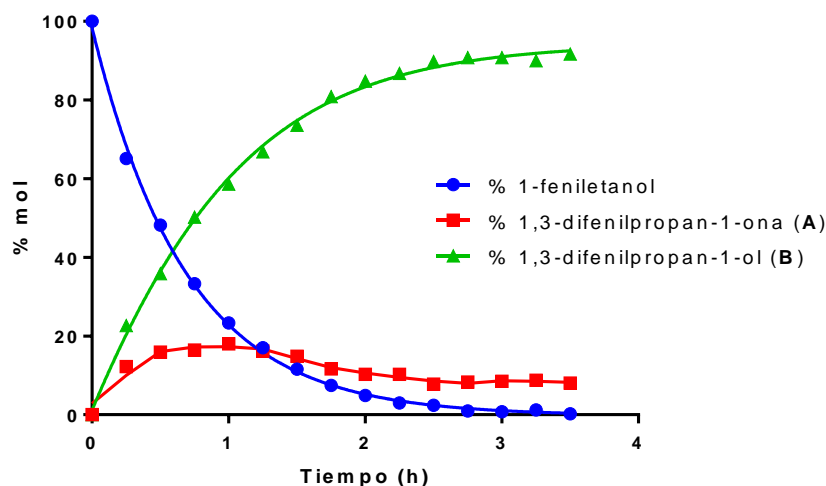




**Esquema 16.** Proceso de activación del compuesto  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**): formación de  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ .

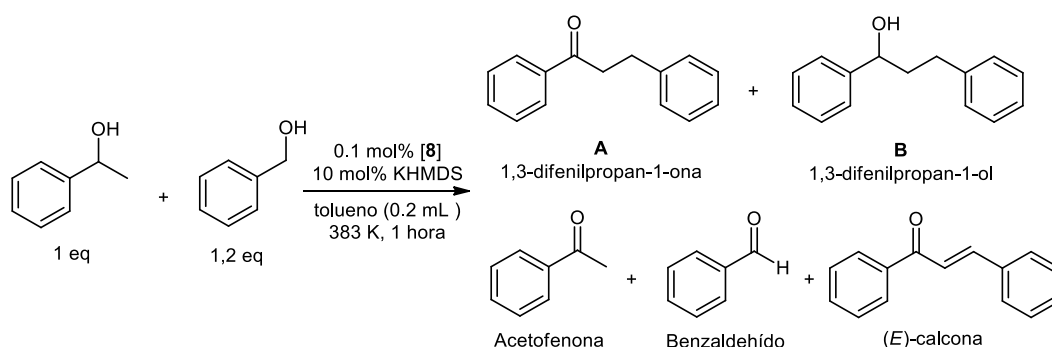
### 3.4. Estudios mecanicistas de la reacción de $\beta$ -alquilación de alcoholes.

El progreso de la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico catalizada por **8** en las condiciones previamente optimizadas se ha monitorizado por GC utilizando mesitileno como estándar interno. Cada conjunto de datos tomado a intervalos de 15 minutos se corresponde con un experimento en paralelo evitando posibles alteraciones de la reacción por la apertura del sistema. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 11. Como se puede observar, la desaparición de 1-feniletanol y la formación de 1,3-difenilpropan-1-ona (**A**) y 1,3-difenilpropan-1-ol (**B**) es inmediata tras la estabilización del sistema con una conversión cercana al 35% en los primeros 15 minutos de reacción. La 1,3-difenilpropan-1-ona (**A**), producto de la hidrogenación del doble enlace C-C del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado generado en la etapa de condensación, (*E*)-calcona, se acumula hasta llegar a un máximo del 20 % en la primera hora de reacción y posteriormente se consume paulatinamente hasta llegar a la selectividad final del 8% a las tres horas de reacción. La acumulación del producto **A** y la ausencia de (*E*)-calcona implican que de las dos etapas de reducción requeridas para obtener 1,3-difenilpropan-1-ol la reducción del enlace C=C es más rápida que la del enlace C=O.



**Figura 11.** Perfil de la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico monitorizada por GC. Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1.8 mmol), 1-feniletanol (1.5 mmol), **8** (0.0015 mmol, 0.1 mol%), y KHMDS (0.15 mmol, 10 mol%), en tolueno (0.2 mL) a 383 K.

Se ha conseguido identificar los intermedios que participan en la reacción de  $\beta$ -alquilación analizando por GC-MS una muestra de la reacción modelo en las condiciones optimizadas con un tiempo de reacción de una hora. Además de los reactivos y productos ya detectados por GC, se observan en pequeña proporción benzaldehído, acetofenona y (*E*)-calcona, lo que confirma que el proceso de  $\beta$ -alquilación transcurre por un mecanismo de autotransferencia de hidrógeno en el que los alcoholes se oxidan a los correspondientes compuestos carbonílicos, la condensación de estos genera una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada que es reducida a 1,3-difenilpropan-1-ona y posteriormente a 1,3-difenilpropan-1-ol (Esquema 17).

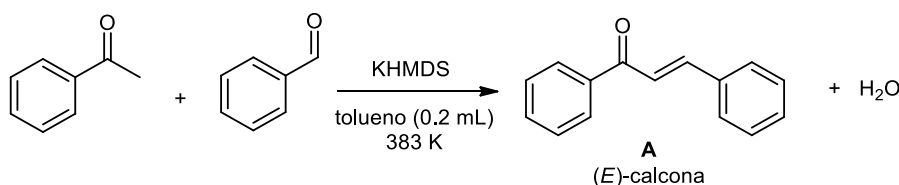


**Esquema 17.** Productos detectados por GC-MS en la reacción de  $\beta$ -alquilación de 1-feniletanol con alcohol bencílico en condiciones estándar tras un tiempo de reacción de una hora.

La influencia del catalizador en la etapa de condensación entre los compuestos carbonílicos generados durante la reacción catalítica se puede estudiar por separado partiendo de acetofenona y benzaldehído como sustratos. Estudios previos realizados en nuestro grupo

de investigación con catalizadores de iridio(I)-NHC han demostrado que el catalizador tiene un papel clave en esta etapa.<sup>40</sup> Los resultados obtenidos en el estudio de la etapa de condensación sin catalizador y en presencia del compuesto **8** se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Estudio de la influencia del catalizador [IrBr(cod)( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**) en la reacción de condensación de acetofenona y benzaldehído.<sup>a</sup>



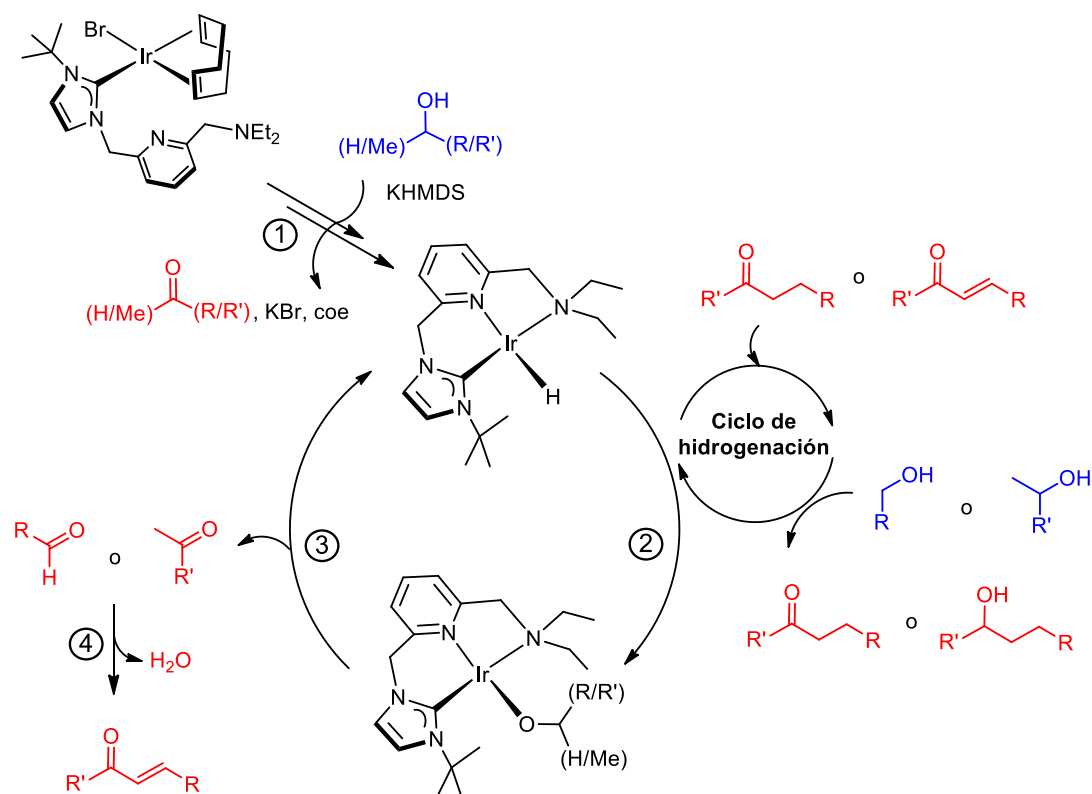
	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión (%) <sup>b</sup>	A (%) <sup>b</sup>
1	0.1 mol% ( <b>8</b> )	5	97	100
2	Sin catalizador	5	97	100
3	0.1 mol% ( <b>8</b> )	1	63	100
4	Sin catalizador	1	65	100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: benzaldehído (1.8 mmol), acetofenona (1.5 mmol) y KHMDS (0.15 mmol, 10 mol%), en 0.2 mL de tolueno a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a acetofenona, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

La etapa de condensación es muy rápida alcanzando conversiones del 97% en tan solo 5 minutos independientemente de la presencia o no de catalizador en el medio de reacción (entrada 1 y 2). Si se reduce el tiempo de reacción a tan solo un minuto, la conversión alcanzada es cercana al 60% en ambos casos (entradas 3 y 4) por lo que se puede concluir, que el catalizador no influye en la etapa de condensación y ésta se produce fuera de la esfera de coordinación del metal.

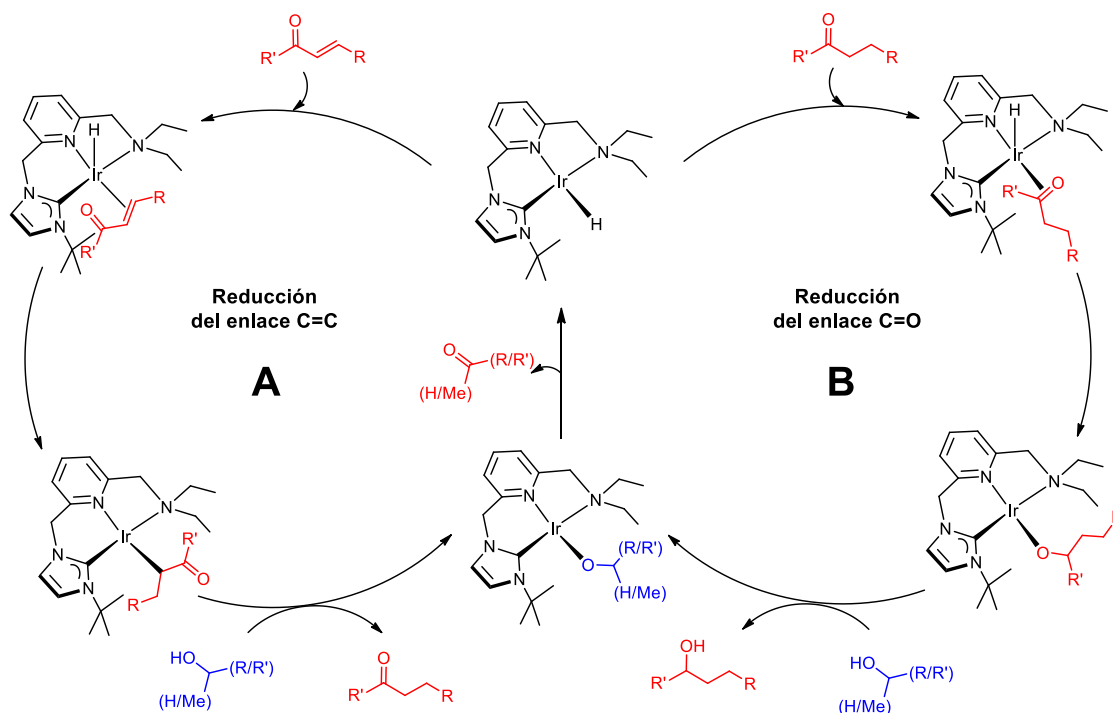
En base a los experimentos realizados, en los siguientes esquemas se muestra el mecanismo propuesto para la  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios catalizada por el compuesto [IrBr(cod)( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**8**) (Esquema 18 y Esquema 19). La reacción comienza con la activación del precursor catalítico **8** mostrada en el Esquema 15. Durante el proceso de activación se produce la oxidación de dos moléculas de alcohol primario o secundario, la reducción del ligando 1,5-ciclooctadieno, la liberación de cicloocteno y la formación del hidruro complejo plano cuadrado [IrH( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] que posee el ligando NHC funcionalizado coordinado de modo *pincer* (etapa 1). Esta especie, es la responsable de la hidrogenación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada producto de la reacción de condensación, o la cetona saturada resultante de la hidrogenación

del enlace C=C de esta última en el ciclo de hidrogenación lo que genera una especie iridio-alcoxo (etapa 2). Posteriormente, a través una reacción de  $\beta$ -H eliminación en el ligando alcoxo, se regenera la especie hidruro catalíticamente activa con liberación de los correspondientes compuestos carbonílicos (etapa 3). Los compuestos carbonílicos formados condensan de forma rápida sin intervención del catalizador formando una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada y agua (etapa 4) (Esquema 18).



**Esquema 18.** Mecanismo propuesto para la reacción de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{-BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**).

La reducción del producto de condensación se produce en dos etapas. En primer lugar la reducción del enlace C=C que está más favorecida (Esquema 19, **A**), y en una segunda etapa se reduce el enlace C=O de la cetona saturada lo que permite obtener el alcohol alquilado en posición  $\beta$  (Esquema 19, **B**). Los procesos de reducción tienen lugar en ciclos catalíticos independientes en los que participan las especies iridio-hidruro  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N-t-BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  e iridio-alcoxo  $[\text{Ir}(\text{OR})(\kappa^3\text{-C,N,N-t-BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ . La coordinación del sustrato insaturado genera una especie pentacoordinada que por inserción del enlace C=C o C=O en el enlace metal-hidruro y la posterior alcoholisis liberan el producto reducido (cetona o alcohol) formando la especie metal-alcoxo, que por  $\beta$ -H eliminación regenera la especie metal-hidruro con liberación de los correspondientes compuestos carbonílicos.

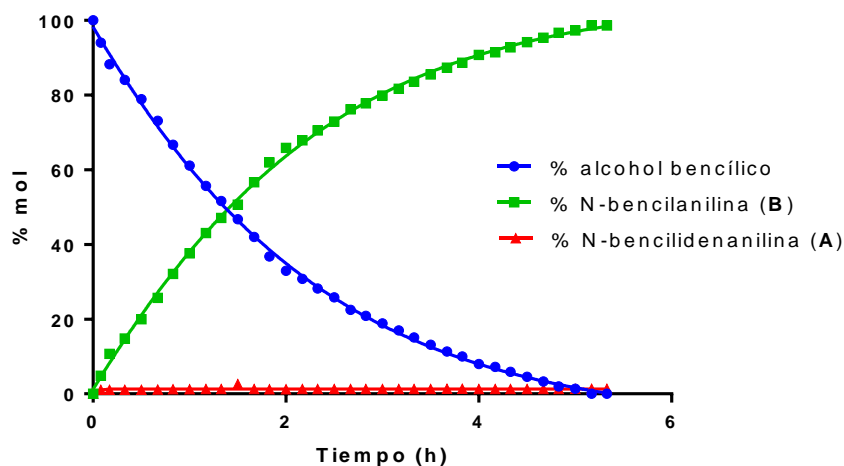


**Esquema 19.** Mecanismo de reducción secuencial por transferencia de hidrógeno de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**).

### 3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes.

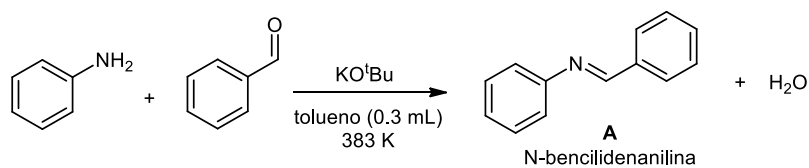
El progreso de la reacción de N-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por **10** se ha monitorizado por  $^1\text{H}$ -RMN utilizando mesitileno como estándar interno. Debido a la limitación de temperatura establecida por el equipo a 353 K, y la necesidad de emplear 0.5 mL de disolvente deuterado, se ha modificado la carga de catalizador al 1 mol% y se han realizado medidas cada 5 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 12. La reacción no tiene periodo de inducción ya que la formación de los productos es inmediata tras la estabilización del sistema. En este caso el producto N-bencilidenanilina (**A**), que se detecta a nivel de trazas por  $^1\text{H}$ -RMN, no se acumula durante el transcurso de la reacción por lo que se puede descartar que su reducción por transferencia de hidrógeno sea la etapa limitante del proceso global.

Sin embargo, el análisis de la mezcla de reacción por GC a las 5 horas indica que el intermedio N-bencilidenanilina está presente en un 7%, proporción más acorde con las selectividades observadas en los diferentes ensayos realizados. Con objeto de determinar si el catalizador interviene en la etapa de condensación,<sup>81</sup> se ha estudiado esta etapa de forma independiente. En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos en el estudio de la condensación entre anilina y benzaldehído en presencia y ausencia del catalizador **10**.



**Figura 12.** Perfil de la reacción de N-alquilación de anilina con alcohol bencílico monitorizada por  $^1\text{H}$ -RMN. Condiciones de reacción: alcohol bencílico (0.3 mmol), anilina (0.3 mmol), **10** (0.003 mmol, 1 mol%) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (0.15 mmol, 50 mol%) en tolueno- $d_8$  (0.5 mL) a 353 K.

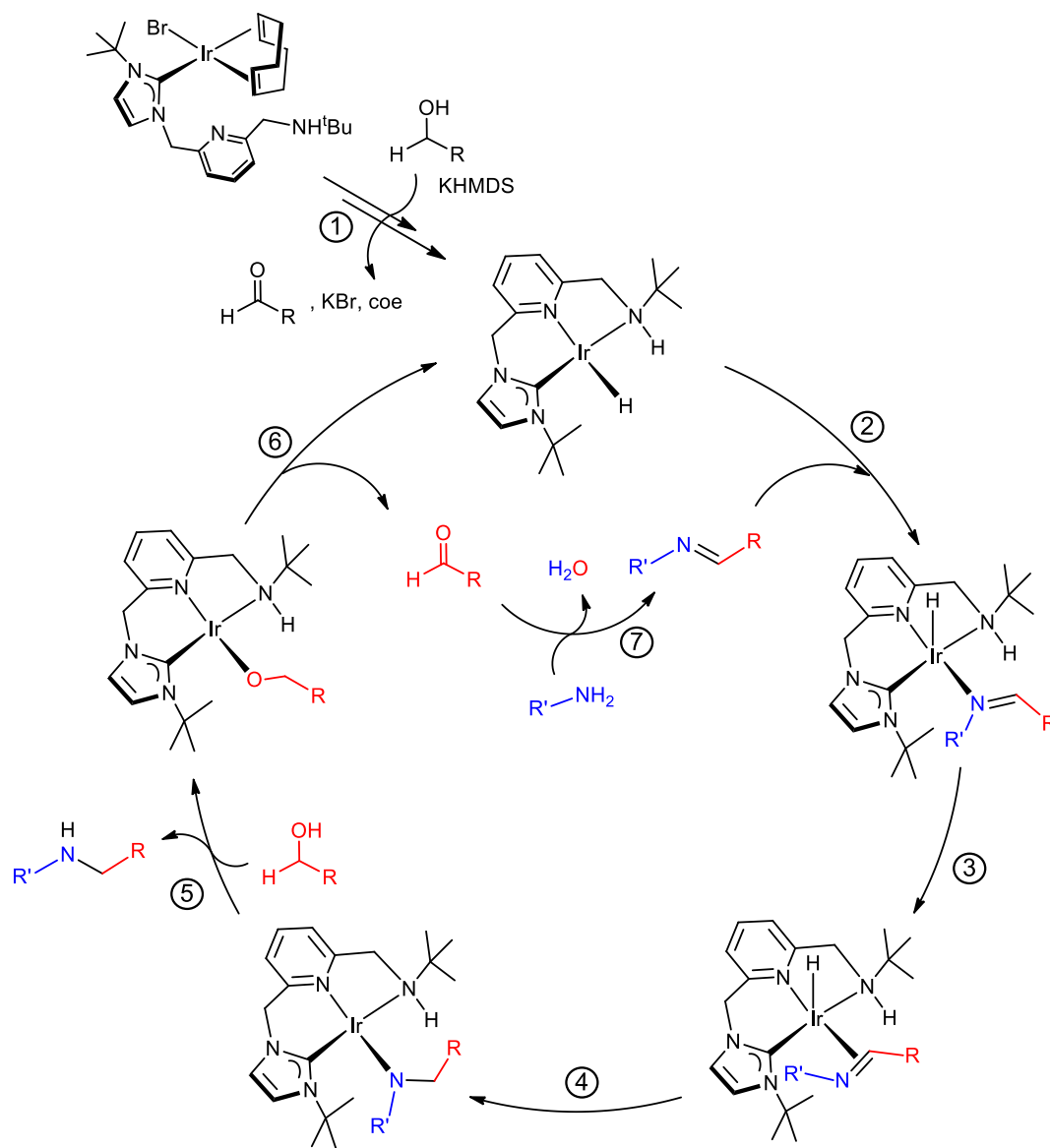
**Tabla 11.** Estudio de la influencia del catalizador  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) en la reacción de condensación de anilina y benzaldehído.<sup>a</sup>



	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión (%) <sup>b</sup>	A (%) <sup>b</sup>
1	0.1 mol% ( <b>10</b> )	5	91	100
2	Sin catalizador	5	90	100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: benzaldehído (1.5 mmol), anilina (1.5 mmol) y  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (0.75 mmol, 50 mol%), en 0.3 mL de tolueno a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

De forma análoga a lo observado previamente en el estudio de la reacción de  $\beta$ -alquilación de alcoholes, la etapa de condensación es muy rápida, alcanzándose conversiones del 90% en 5 minutos de reacción independientemente de la presencia o no del catalizador, lo que implica que la condensación entre anilina y benzaldehído se produce fuera de la esfera de coordinación del metal sin intervención del catalizador. En base a los experimentos realizados, en el Esquema 20 se muestra el mecanismo propuesto para la N-alquilación de aminas con alcoholes primarios catalizada por el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**).



**Esquema 20.** Mecanismo propuesto para la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**).

El mecanismo comienza con la activación del precursor catalítico **10** de forma análoga a la mostrada en el Esquema 15. Este proceso implica la oxidación de dos moléculas de alcohol primario, la reducción del ligando 1,5-ciclooctadieno, la liberación de cicloocteno y por último, la formación del hidruro complejo de iridio(I)  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (etapa 1). Posteriormente, la imina formada por condensación del aldehído generado en el proceso de activación, se coordina por el par de electrones libre del nitrógeno al centro de iridio (etapa 2). Sin embargo, la reducción de la imina requiere la coordinación por la nube  $\pi$  del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  (etapa 3) lo que resulta en un compuesto pentacoordinado con el doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  coplanar con el enlace  $\text{Ir}-\text{H}$  que permite la inserción de la imina en el enlace  $\text{Ir}-\text{H}$  y que conduce a la formación de un amido complejo plano cuadrado (etapa 4). La protonación del enlace  $\text{Ir}-\text{N}$

por alcoholisis libera el producto de la reacción y genera una especie iridio-alcoxo  $[\text{Ir}(\text{OR})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (etapa 5) que, por  $\beta$ -H eliminación, regenera el hidruro complejo inicial (etapa 6). Por último, la condensación del compuesto carbonílico con la amina inicial se produce fuera de la esfera de coordinación del metal sin intervención del catalizador (etapa 7).

#### 4. Conclusiones.

La mayor parte de los compuestos de iridio sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria son catalizadores eficientes en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas. De todos ellos, el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) es el que mejores resultados proporciona en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios alcanzando conversiones cuantitativas y selectividades superiores al 90% en 3 horas de reacción con una carga de catalizador de tan sólo el 0.1 mol% utilizando KHMDS como base (10 mol%). Este sistema catalítico permite la utilización de un amplio rango de alcoholes primarios como agentes alquilantes que incluye alcoholes aromáticos con grupos electrodoadores, alcoholes alifáticos y alcoholes heterocíclicos. Sin embargo, la reacción se inhibe por completo cuando los sustratos incorporan sustituyentes electroattractores. En la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios, el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) es el más eficiente, alcanzando buenas conversiones y selectividades en 1.5 horas con una carga de catalizador de tan sólo el 0.1 mol%. Este catalizador permite la alquilación de aminas aromáticas utilizando un amplio rango de alcoholes bencílicos y alifáticos como agentes alquilantes. El comportamiento del sistema frente a diferentes sustratos es similar al previamente observado para el compuesto **8** ya que los sustratos con sustituyentes electroattractores son mucho menos reactivos.

El estudio preliminar de la actividad catalítica de los diferentes compuestos en ambas reacciones de autotransferencia de hidrógeno ha permitido observar que precursores muy diferentes de iridio(I) e iridio(III) presentan actividades catalíticas muy similares lo cual sugiere la posible participación de la misma especie activa. El estudio del proceso de activación del precursor  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) ha permitido detectar especies alcoxo que resultan de la activación de alcohol bencílico por una especie que posee el ligando desaromatizado. La detección cicloocteno en el proceso de activación sugiere que la especie catalíticamente activa podría ser el hidruro complejo de iridio(I)  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  que posee el ligando coordinado de modo *pincer*. Por otra parte, el estudio del proceso de activación en el compuesto  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) muestra que éste es capaz de activar alcohol bencílico por desaromatización del anillo de



piridina generando una especie trihidruro que por eliminación reductora de H<sub>2</sub>(g) podría evolucionar al mismo hidruro complejo de iridio(I) que se forma en el proceso de activación de **8**. Adicionalmente, se ha demostrado que en ambos procesos de autotransferencia de hidrógeno el catalizador no participa ni en la etapa de condensación de los compuestos carbonílicos entre sí, ni entre el compuesto carbonílico y la amina.

La propuesta del mecanismo operante en ambos procesos de autotransferencia de hidrógeno está basada en la capacidad del catalizador de deshidrogenar alcoholes a través de especies iridio-alcoxo intermedias que permiten la generación del hidruro complejo de iridio(I) [IrH(κ<sup>3</sup>-C,N,N<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] que se propone como especie catalíticamente activa. Este hidruro complejo de iridio hidrogena los sustratos insaturados generados tras la condensación, un compuesto carbonílico α,β-insaturado o alternativamente una imina. Los productos hidrogenados se liberan por alcoholísis lo que genera una especie iridio-alcoxo que por β-H eliminación regenera la especie activa.

## 5. Bibliografía.

- 1 Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- 2 Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358–2364.
- 3 Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- 4 a) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 96–108. b) Caine, D.; Pattenden, G. en *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**, *3*, 1.
- 5 a) Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076–3154. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65–75.
- 6 a) Jack, J.; Corey, E. J. *Name Reactions of Functional Group Transformations*; Wiley: New York, **2007**. b) Koenig, J. J.; de Rostolan, J.; Bourbier, J. C.; Jarreau, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *31*, 2779–2782.
- 7 Svoboda, P.; Hetfleys, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, 2177–2181.
- 8 Bettelheim, A.; Harth, R.; Ozer, D.; Ydgar, R. *Proc. Chem. Soc. London* **1964**, *7*, 7–8.
- 9 Regen, S. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1832–1833.
- 10 a) Zhang, J.; Gandelman, M.; Shimon, L. J. W.; Rozenberg, H.; Milstein, D. *Organometallics* **2004**, *23*, 4026–4033. b) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233–8235. c) Fujita, K.; Tanino, N.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 109–111. d) Yamaguchi, R.; Ikeda, C.; Takahashi, Y.; Fujita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8410–8412.
- 11 Colacot, T. J. *New Trends in Cross-Coupling –Theory and Applications*; RSC Publishing: Cambridge, **2015**.
- 12 a) Ma, X.; Su, C.; Xu, Q. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 1–29. b) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.
- 13 a) Taguchi, K.; Nakagawa, H.; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72–73. b) Xu, C.; Dong, X. M.; Wang, Z. Q.; Hao, X. Q.; Li, Z.; Duan, L. M.; Ji, B. M.; Song, M. P. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 214–218. c) Löfberg, C.; Grigg, R.; Whittaker, M. A.; Keep, A.; Derrick, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8023–8027. d) Black, P. J.; Cami-Kobeci, G.; Edwards, M. G.; Slatford, P. A.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116–125.
- 14 Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4107–4110.
- 15 a) Löfberg, C.; Grigg, R.; Keep, A.; Derrick, A.; Sridharan, V.; Kilner, C. *Chem. Commun.* **2006**, 5000–5002. b) Grigg, R.; Lofberg, C.; Whitney, S.; Sridharan, V.; Keep, A.; Derrick, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 849–854. c) Iuchi, Y.; Hyotanishi, M.; Miller, B. E. *J. Org. Chem.*

- 2010**, 75, 1803–1806. d) Morita, M.; Obora, Y.; Ishii, Y. *Chem. Commun.* **2007** 2850–2852. e) Putra, A. E.; Oe, Y.; Ohta, T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1098–1101. f) Peña-López, M.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13082–13085.
- 16 Breit, B.; Zahn, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 969–971.
- 17 Edwards, M. G.; Jazsar, R. F. R.; Paine, B. M.; Shermer, D. J.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J.; Edney, D. D. *Chem. Commun.* **2004**, 90–91.
- 18 a) Edwards, M. G.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4740–4743. b) Black, P. J.; Edwards, M. G.; Williams, J. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 19, 4367–4378.
- 19 a) Ganesan, K.; Pillai, C. N. *J. Catal.* **1989**, 118, 371–389. b) Ipatieff, V. N.; Haensel, V. *J. Org. Chem.* **1942**, 7, 189–198.
- 20 Chabardes, P.; Querou, Y. *Alkylation of ketones*. FR1582621, **1969**.
- 21 Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, T. J.; Chul Shim, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7987–7989.
- 22 a) Martínez, R.; Brand, G. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3683–3686. b) Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8988–9001.
- 23 a) Cho, C. S. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2005**, 240, 55–60. b) Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6913–6915.
- 24 Iuchi, Y.; Obora, Y.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2536–2537.
- 25 Guo, L.; Ma, X.; Fang, H.; Jia, X.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4023–4027.
- 26 Guerbet, M. *CR. Acad. Sci.* **1909**, 149, 129–132.
- 27 Matsu-Ura, T.; Sakaguchi, S.; Obora, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8306–8308.
- 28 Carlini, C.; Macinai, A.; Raspolli Galletti, A. M.; Sbrana, G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, 212, 65–70.
- 29 a) Guerbet, M.; *Chim.* **1908**, 146, 298–300. b) Machemer, H.; *Angew. Chem.* **1952**, 64, 213–220. c) Ndou, A. S.; Plint, N.; Coville, N. J. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, 251, 337–345. d) Pratt, E. F.; Kubler, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 52–56.
- 30 Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, H. S.; Kim, T. J.; Shim, S. C. *Organometallics* **2003**, 22, 3608–3610.
- 31 Martínez, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8982–8987.
- 32 Bai, W.; Jia, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2975–2983.
- 33 Prades, A.; Viciano, M.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2008**, 27, 4254–4259.
- 34 Bai, W.; Jia, G. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, 431, 234–241.

- 35 Wang, Q.; Wu, K.; Yu, Z. *Organometallics* **2016**, *35*, 1251–1256.
- 36 Fujita, K.; Asai, C.; Yamaguchi, T.; Hanasaka, F.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4017–4019.
- 37 Gnanamgari, D.; Sauer, E. L. O.; Schley, N. D.; Butler, C.; Incarvito, C. D.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2009**, *28*, 321–325.
- 38 Xu, C.; Goh, L. Y.; Pullarkat, S. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6499–6502.
- 39 Wang, D.; Zhao, K.; Yu, X.; Miao, H.; Ding, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 42924–42929.
- 40 Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Modrego, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1–14.
- 41 Wang, D.; Guo, X. Q.; Wang, C. X.; Wang, Y. N.; Zhong, R.; Zhu, X. H.; Cai, L. H.; Gao, Z. W.; Hou, X. F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1117–1125.
- 42 Kose, O.; Saito, S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 896–900.
- 43 Satyanarayana, P.; Reddy, G. M.; Maheswaran, H.; Kantam, M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1859–1867.
- 44 Liao, S.; Yu, K.; Li, Q.; Tian, H.; Zhang, Z.; Yu, X.; Xu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2973–2978.
- 45 Yang, J.; Liu, X.; Meng, D. L.; Chen, H. Y.; Zong, Z. H.; Feng, T. T.; Sun, K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 328–334.
- 46 <https://clincalc.com/DrugStats/Top200Drugs.aspx> consultada en Diciembre de 2019.
- 47 Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- 48 Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283–9303.
- 49 Vieth, M.; Siegel, M. G.; Higgs, R. E.; Watson, I. A.; Robertson, D. H.; Savin, K. A.; Durst, G. L.; Hipskind, P. A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 224–232.
- 50 Singh, C. B.; Kavala, V.; Samal, A. K.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *8*, 1369–1377.
- 51 Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Schmidt, S. E.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1893–1896.
- 52 Basu, B.; Paul, S.; Nanda, A. K. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1115–1120.
- 53 a) Fukuyama, T.; Jow, C. K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374. b) Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
- 54 Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904.
- 55 Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971–1031.

- 56 Hephzibah, J. K.; Sukanta, B.; Erik, W. R.; Amwlia, M. G. *Synthesis*, **2003**, *14*, 2206-2210.
- 57 da Silva, R. A.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 689–691.
- 58 Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, *12*, 611–612.
- 59 Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2667–2670.
- 60 Murahashi, S.-I.; Kondo, K.; Hakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 229–232.
- 61 a) Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, 725–727. b) Hamid, M. H. S. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8263–8265.
- 62 a) Tillack, A.; Hollmann, D.; Michalik, D.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881–8885. b) Hollmann, D.; Tillack, A.; Michalik, D.; Jackstell, R.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 403–410.
- 63 Bähn, S.; Imm, S.; Mevius, K.; Neubert, L.; Tillack, A.; Williams, J. M. J.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3590–3593.
- 64 Fernández, F. E.; Puerta, M. C.; Valerga, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 6868–6879.
- 65 Agrawal, S.; Lenormand, M.; Martín-Matute, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1456–1459.
- 66 Broomfield, L. M.; Wu, Y.; Martin, E.; Shafir, A. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3538–3548.
- 67 Celaje, J. J. A.; Zhang, X.; Zhang, F.; Kam, L.; Herron, J. R.; Williams, T. J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1136–1142.
- 68 a) Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Synlett* **2005**, *4*, 560-571. b) Fujita, K.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525–3528. c) Fujita, K.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691–2694. d) Fujita, K.; Li, Z.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687–2690. e) Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943–1954.
- 69 Saidi, O.; Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Marsden, S. P.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1541–1543.
- 70 Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161–1168.
- 71 Blank, B.; Madalska, M.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 749–758.
- 72 Blank, B.; Michlik, S.; Kempe, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3790–3799.
- 73 Michlik, S.; Kempe, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13193–13198.
- 74 Michlik, S.; Hille, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847–862.
- 75 Ruch, S.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13279–13285.

- 76 Chang, Y. H.; Nakajima, Y.; Ozawa, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 2210–2215.
- 77 Chang, Y. H.; Tanigawa, I.; Taguchi, H. O.; Takeuchi, K.; Ozawa, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 754–760.
- 78 Prades, A.; Corberán, R.; Poyatos, M.; Peris, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474–11479.
- 79 Bartoszewicz, A.; Marcos, R.; Sahoo, S.; Inge, A. K.; Zou, X.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510–14519.
- 80 Li, J. Q.; Andersson, P. G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6131–6133.
- 81 Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; González-Lainez, M.; Sánchez-Page, B.; Modrego, F. J.; Oro, L. A.; Pérez-Torrente, J. J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2381–2393.
- 82 Martínez-Asencio, A.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Synthesis*, **2011**, *22*, 3730–3740.
- 83 Abdukader, A.; Jin, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4172–4174.
- 84 a) Bertoli, M.; Choualeb, A.; Lough, A. J.; Moore, B.; Spasyuk, D.; Gusev, D. G. *Organometallics* **2011**, *30*, 3479–3482. b) Albrecht, M.; Lindner, M. M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8733–8744.
- 85 Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Shan, S. P.; Seayad, A. M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2536–2540.
- 86 a) Martínez-Asencio, A.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 325–327. b) Li, F.; Shan, H.; Kang, Q.; Chen, L. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5058–5060. c) Prakash, G.; Nirmala, M.; Ramachandran, R.; Viswanathamurthi, P.; Malecki, J. G.; Sanmartin, J. *Polyhedron* **2015**, *89*, 62–69.
- 87 a) Rösler, S.; Ertl, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15046–15050. b) Zhang, G.; Yin, Z.; Zheng, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 300–303.
- 88 Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J. B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–8.
- 89 a) Cui, X.; Shi, F.; Zhang, Y.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2048–2051. b) Bala, M.; Verma, P. K.; Sharma, U.; Kumar, N.; Singh, B. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687–1693. c) Pan, H. J.; Ng, T. W.; Zhao, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11907–11910. d) Rawlings, A. J.; Diorazio, L. J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1086–1089. e) Yan, T.; Feringa, B. L.; Barta, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 381–388.
- 90 Yan, T.; Feringa, B. L.; Barta, K. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1–7.
- 91 Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052–5058.
- 92 Mazloomi, Z.; Pretorius, R.; Pàmies, O.; Albretch, M.; Diéguez, M. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 11282–11298.
- 93 a) Laxmi Y. R. S.; Bäckwall, J.-E. *Chem. Commun.* **2000**, 611–612. b) Johnson, J. B.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681–7684.

- 94 a) Moromi, S. K.; Siddiki, S. M. A. H.; Ali, M. A.; Kon, K.; Shimizu, K.-I. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3631–3635. b) Zhang, L.; Raffa, G.; Nguyen, D. H.; Swesi, Y.; Corbel-Demilly, L.; Capet, F.; Trivelli, X.; Desset, S.; Paul, S.; Paul, J.-F.; Fongarland, P.; Dumeignil, F.; Gauvin, R. M. *J. Catal.* **2016**, *340*, 331–343.
- 95 Solvhoj, A.; Madsen, R. *Organometallics* **2011**, *30*, 6044–6048.
- 96 Fujita, K.; Asai, C.; Yamaguchi, T.; Hanasaka, F.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4017–4019.
- 97 Bartoszewicz, A.; González Miera, G.; Marcos, R.; Norrby, P. O.; Martín-Matute, B. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3704–3716.
- 98 Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 127–150.
- 99 a) Puerta-Oteo, R.; Hölscher, M.; Jiménez, M. V.; Leitner, W.; Passarelli, V.; Pérez-Torrente, J. J. *Organometallics* **2018**, *37*, 684–696. b) Gassner, F.; Dinjus, E.; Görls, H.; Leitner, W. *Organometallics* **1996**, *15*, 2078–2082.
- 100 Ben-Ari, E.; Leitner, G.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15390–15391.
- 101 a) Inoki, D.; Matsumoto, T.; Nakai, H.; Ogo, S. *Organometallics* **2012**, *31*, 2996–3001. b) Ozawa F.R en *Fundamentals of Molecular Catalysis* (Ed.: Kurosawa, H.; Yamamoto, A.); Elsevier: Amsterdam, **2003**.





### **Capítulo 3.**

**Actividad catalítica de los compuestos Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en reacciones de N-metilación de aminas y nitrocompuestos.**

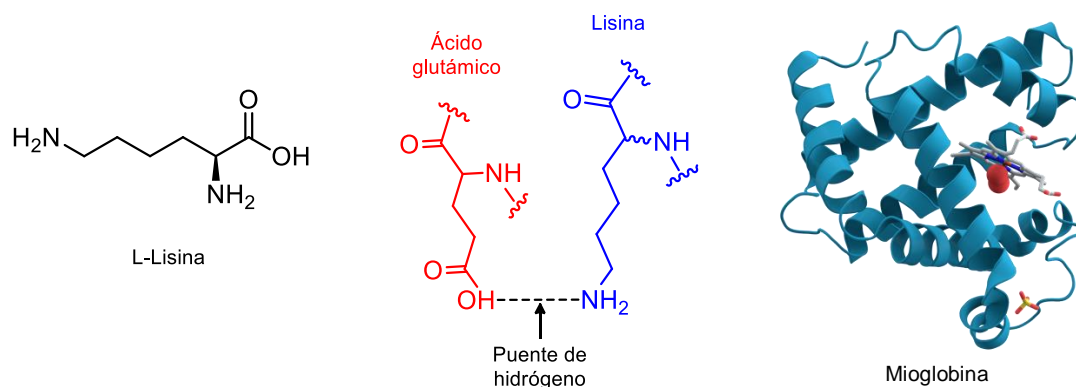


## 1. Introducción.

Las aminas son compuestos orgánicos que contienen al menos un átomo de nitrógeno básico con un par electrónico libre en su estructura.<sup>1</sup> Debido al par de electrones no enlazante del átomo de nitrógeno, las aminas tienen carácter básico y pueden comportarse como nucleófilos.<sup>2</sup> La basicidad de las aminas está influenciada tanto por efectos electrónicos como estéricos que en medio acuoso juegan un efecto contrapuesto. El ión amonio formado por la reacción ácido-base entre una amina y agua se ve estabilizado por efecto inductivo dador de los grupos alquilo pertenecientes a la amina aumentando la basicidad de la misma. Sin embargo, en aminas secundarias y terciarias este efecto compite con la peor solvatación que conlleva el mayor impedimento estérico, lo que se traduce en una disminución de la basicidad. Por otra parte, las aminas aromáticas tienen un menor carácter básico debido a la deslocalización electrónica de los electrones no enlazantes del nitrógeno en el anillo. El carácter nucleófilo de las aminas es responsable de su amplia reactividad, como por ejemplo las reacciones de alquilación clásica con halogenuros de alquilo, la síntesis de alquenos tras la formación de una sal cuaternaria de amonio (eliminación de Hofmann),<sup>3</sup> la formación de amidas por reacción con halogenuros de acilo o anhídridos (reacción Schotten-Baumann)<sup>4</sup> o su condensación con compuestos carbonílicos en la obtención de iminas, entre muchas otras reacciones de interés.<sup>5</sup>

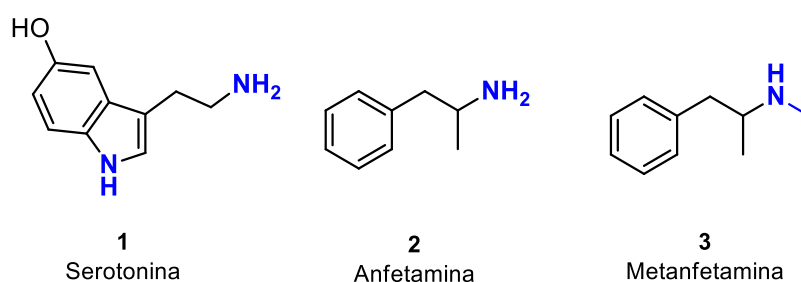
Las aminas desempeñan un papel clave en la naturaleza ya que están presentes en los aminoácidos que son los constituyentes de las proteínas. Los grupos amino presentes en los aminoácidos, especialmente en el aminoácido lisina que contiene dos grupos amino uno de ellos terminal, influyen de forma acusada en la estructura tridimensional de las proteínas.<sup>6</sup> Estos grupos amino participan en interacciones no covalentes con grupos carboxilato de otros aminoácidos que determinan la estabilización de los plegamientos tridimensionales de las mismas (Figura 1).<sup>7</sup>

Las aplicaciones de las aminas y sus derivados en la industria son de gran importancia y van desde la purificación de gases, como por ejemplo la eliminación de CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>S mediante disoluciones acuosas de alquilaminas, dietanolamina y monoetanolamina;<sup>8</sup> hasta la síntesis de colorantes basados en azocompuestos aromáticos como el rojo de metilo o el amarillo ocajo, este último empleado en la fabricación de productos alimenticios de consumo masivo.<sup>9</sup>



**Figura 1.** Aminoácido lisina, interacciones electrostáticas y estructura 3D de una proteína.

Especial atención merece el uso de aminas y N-metilamino derivados en la industria farmacéutica, agroquímica o en química fina. Numerosos medicamentos se diseñan con el fin de imitar o interferir en los neurotransmisores, biomoléculas encargadas de transmitir información desde una neurona al receptor adecuado.<sup>10</sup> Muchos de estos neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina o serotonina (Figura 2), entre otros, están constituidos por moléculas que contienen grupos amino o derivados. Drogas alucinógenas ilegales como la dietilamina del ácido lisérgico (LSD), o estimulantes como anfetamina, metanfetamina o metcatinona, contienen grupos amino y N-metilamino en su estructura (Figura 2). Estas sustancias también pueden emplearse con fines médicos y están aprobadas por la agencia estadounidense de alimentos y medicamentos (FDA), pero debido a sus peligrosas contraindicaciones generalmente se utilizan derivados más seguros de las mismas.<sup>11</sup>



**Figura 2.** Neurotransmisores y drogas basadas en grupos amino y N-metilamino.

Otros ejemplos de N-metilamino derivados de interés en la industria farmacéutica son la clorfenamina, fármaco antihistamínico utilizado en cuadros alérgicos que elimina la urticaria, el estornudo o la irritación en los ojos;<sup>12</sup> la efedrina, útil en el tratamiento la congestión nasal y en la prevención de la baja presión arterial durante operaciones con anestesia;<sup>13</sup> o la morfina, empleada como analgésico contra casi cualquier tipo de dolor.<sup>14</sup> El grupo metilo es uno de los

sustituyentes alquilo más comunes en fármacos. De hecho, más del 67% de los medicamentos más vendidos en el año 2011 según una encuesta realizada por Njardarson y col. contenía un grupo metilo.<sup>15</sup> La introducción de grupos metilo permite modular las propiedades físicas y biológicas de una molécula. Durante el desarrollo de un fármaco los grupos metilo se introducen en el principio activo con el fin de incrementar su potencia, por lo que actualmente el desarrollo de reacciones de metilación simples es un objetivo de gran importancia en la industria farmacéutica.

Las mejoras observadas en la eficiencia del reconocimiento molecular de una molécula al introducir un grupo metilo se atribuyen a efectos de desolvatación.<sup>16</sup> El incremento del número de grupos metilo en la estructura reduce la energía libre de desolvatación que se requiere al introducir un principio activo solvatado en un medio acuoso a un medio graso o proteico. Jorgensen y col. encontraron que la incorporación de un grupo metilo en un centro activo reconocido por interacciones hidrófobas incrementa la potencia de dicho fármaco en un orden de magnitud.<sup>17</sup> Este efecto no es siempre tan acusado y en alguna ocasión la introducción de un grupo metilo no es beneficiosa en el proceso de reconocimiento del fármaco. Ocasionalmente, la introducción de un grupo metilo en un átomo de nitrógeno de una amina primaria o secundaria, o en un átomo de carbono, conlleva un aumento excepcional de la potencia del fármaco produciéndose el llamado “efecto de metilo mágico” muy interesante en el diseño de nuevos medicamentos más efectivos.<sup>18</sup> En la Figura 3 se muestra un ejemplo de este efecto. En la optimización de las propiedades cardiovasculares del compuesto LASSBio-294 se evaluaron diferentes modificaciones estructurales siendo la N-metilación del grupo amido la que generó un derivado, el LASSBio-785, que posee un efecto vasodilatador siete veces más potente.<sup>19</sup> Estudios mecanicistas posteriores han revelado que el incremento en la potencia del fármaco no solo se debe al aumento de la lipofilia inherente a la introducción del grupo metilo sino a un cambio conformacional en la molécula.<sup>20</sup>

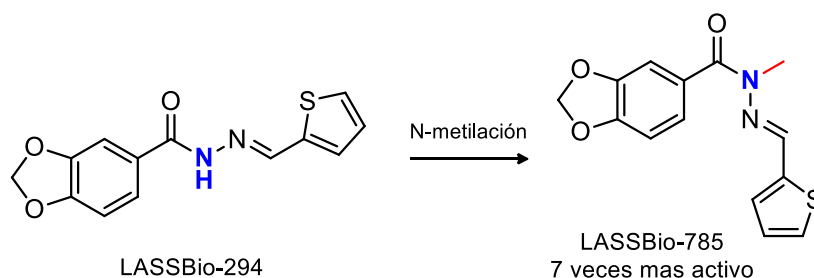
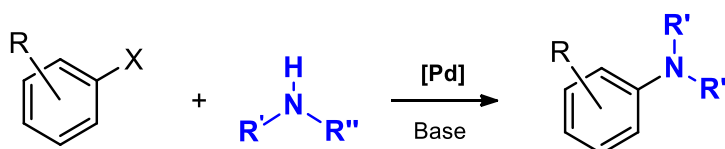


Figura 3. N-metilación del compuesto LASSBio-294.

Tal y como se ha puesto de manifiesto, las N-metilaminas son compuestos orgánicos de alto valor añadido especialmente en la industria farmacéutica. Por ello, el desarrollo de metodologías sintéticas sencillas, baratas y sostenibles, que permitan el acceso a este tipo de compuestos es de extraordinaria importancia en la química actual.<sup>21</sup> Rutas sintéticas tradicionales como las reacciones de metilación que implican el uso de halogenuros de metilo, sulfato de dimetilo o diazometano, presentan importantes desventajas como por ejemplo, el uso de reactivos tóxicos, problemas de selectividad, o la formación de productos sobrealquilados que no solamente reducen el rendimiento en el producto deseado sino que implican tediosas etapas de separación. Además, el uso de base en exceso o la generación de subproductos halogenados hacen que estos métodos sean caros e ineficientes.<sup>22</sup>

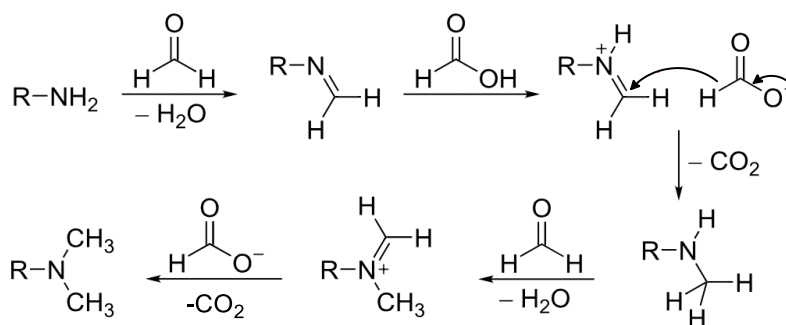
Uno de los métodos de síntesis de N-metilaminas aromáticas es la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig (Esquema 1).<sup>23</sup> Esta metodología permite la formación de enlaces C-N por acoplamiento cruzado de aminas con halogenuros de arilo utilizando catalizadores de paladio en presencia de una base, lo que da acceso de un modo eficiente a un gran número de arilaminas. La utilidad de esta estrategia, que ha reemplazado a otros métodos tradicionales como la reacción de Goldberg,<sup>24</sup> se deriva de los problemas asociados a otras metodologías de formación de enlaces C-N en compuestos aromáticos, como por ejemplo las reacciones de sustitución aromática y las reacciones aminación reductiva. Durante su estudio, se han desarrollado sucesivas generaciones de catalizadores con aplicación a mayor número de aminas en condiciones más suaves, lo que permite que prácticamente cualquier amina pueda acoplarse con una amplia variedad de halogenuros de arilo.<sup>25</sup> El mecanismo de la reacción transcurre a través de una secuencia de pasos similar a las de otras reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio: adición oxidante del halogenuro de arilo, coordinación de la amina, desprotonación por la base para formar un amido complejo de paladio, y por último eliminación reductora.



**Esquema 1.** Reacción de Buchwald-Hartwig.

Sin duda, el procedimiento de obtención de metil-aminas más extendido en la industria es la reacción de metilación de Eschweiler-Clarke en la que se utiliza un exceso de ácido fórmico y formaldehído para la metilación tanto de aminas primarias como

secundarias.<sup>26</sup> En este tipo de reacciones de aminación reductiva se obtiene como producto mayoritario la amina terciaria. La primera metilación comienza con la formación de una imina por condensación de la amina primaria con formaldehído. El ácido fórmico reduce la imina a la amina secundaria monometilada. La segunda metilación transcurre de forma análoga, aunque es más lenta debido a que la formación de iones iminio está menos favorecida. En el Esquema 2 se muestra el mecanismo completo de la reacción.



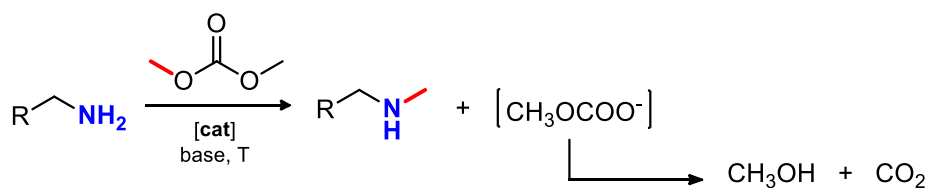
**Esquema 2.** Mecanismo de la reacción de metilación de Eschweiler-Clarke.

Recientemente, se han descrito métodos más sostenibles que implican el uso de CO<sub>2</sub> en presencia de silanos o boranos que son una alternativa muy prometedora.<sup>27</sup> No obstante, esta estrategia también tiene algunos inconvenientes como por ejemplo el uso de exceso de agente reductor, la separación de los subproductos sililados o borilados y su regeneración, o la tolerancia a grupos funcionales presentes en el sustrato, que pueden ser cruciales para su aplicación industrial. En este ámbito, se ha desarrollado un nuevo protocolo en el que se emplea hidrógeno como agente reductor aunque se necesitan altas presiones (30-100 bar) y temperaturas (413-443 K) lo que requiere la utilización de infraestructura especializada.<sup>28</sup>

Otra alternativa interesante es la utilización de dimetil carbonato como agente alquilante. Este compuesto no es tóxico, es fácilmente biodegradable y las metodologías industriales utilizadas en su síntesis son respetuosas con el medio ambiente.<sup>29</sup> El dimetil carbonato es un reactivo muy versátil con un gran potencial en reacciones de O-, S-, C- o N-metilación aunque en las reacciones se genera CO<sub>2</sub> y metanol como subproductos que deberían de ser recuperados y reciclados en una hipotética aplicación industrial a gran escala (Esquema 3).<sup>30</sup>

Las reacciones de autotransferencia de hidrógeno, como la N-alkilación de aminas estudiada en el Capítulo 2 de esta Memoria, son de gran utilidad en la formación de enlaces C-N de una forma eficiente y sostenible generando agua como único subproducto. Desde este

punto de vista, la sustitución de los alcoholes bencílicos típicamente empleados en estas reacciones por metanol permite obtener N-metil aminas con buenos rendimientos, selectividades y de una forma sostenible. De hecho, el metanol se posiciona como una alternativa renovable y sostenible en la síntesis de productos químicos a gran escala.<sup>31</sup> La producción mundial anual de metanol era de 65 millones de toneladas en 2007 y ha ascendido a 110 millones de toneladas en el año 2015.<sup>32</sup> Industrialmente se prepara a partir de gas de síntesis pero también se puede obtener a partir de gas natural, carbón o biomasa.<sup>33</sup>



**Esquema 3.** Metilación de aminas primarias con dimetil carbonato.

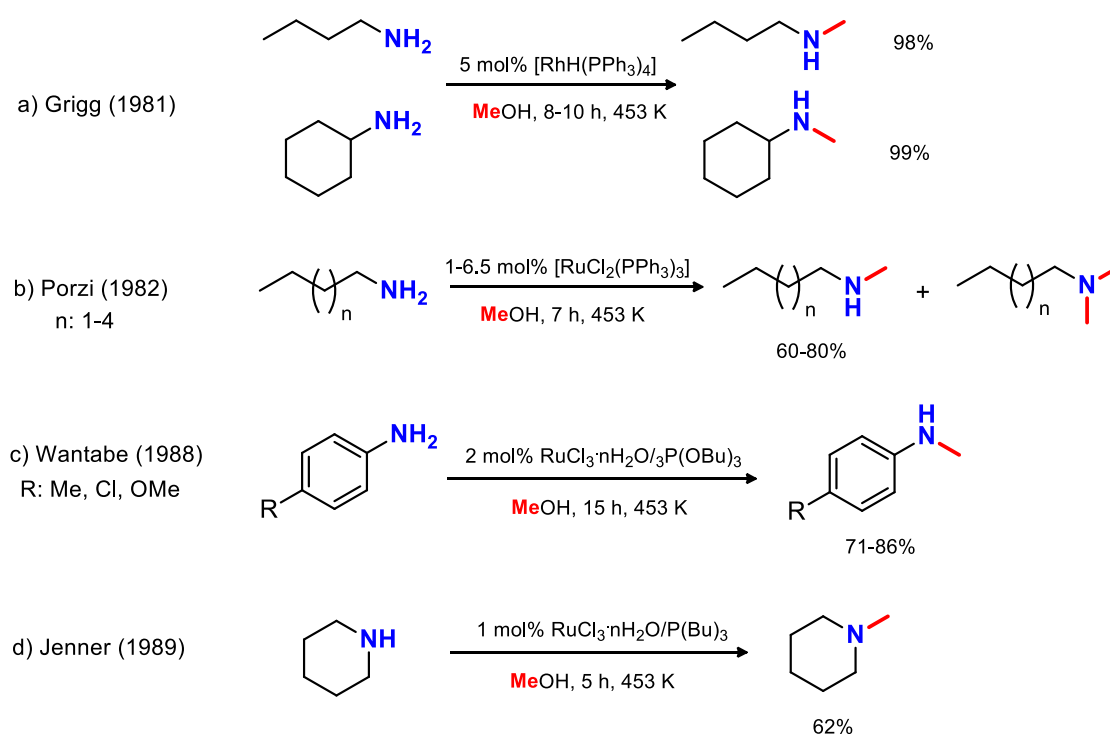
Actualmente, se usa principalmente en la obtención de formaldehído (aproximadamente el 40% del metanol producido se convierte en formaldehído), ácido acético, ésteres metílicos, metilaminas y metil-tert-butil éter. Además, el metanol se puede utilizar como vector energético y está considerado como una alternativa para el almacenamiento de hidrógeno de gran potencial. Su abundancia y biodegradabilidad hacen que incluso se plantee como sustitutivo de los combustibles fósiles en los motores de combustión interna.<sup>34</sup> De hecho, se puede emplear directamente en pilas de combustible (*Direct Methanol Fuel Cells*) lo que podría tener un gran impacto en su producción si esta metodología se desarrolla como solución a los problemas de movilidad actuales.<sup>35</sup>

Por último, el uso de metanol como fuente de carbono C1 es de especial importancia en síntesis orgánica y, particularmente, en la industria farmacéutica. La N-metilación de aminas con metanol mediante un proceso de autotransferencia de hidrógeno es una alternativa viable en la que los investigadores están invirtiendo gran cantidad de esfuerzos en los últimos años.<sup>36</sup> Esta reacción se considera un reto debido a que la deshidrogenación del metanol es más difícil ya que, comparado con otros alcoholes más pesados, tiene una barrera de activación de 84 kJ/mol frente, por ejemplo, a los 68 kJ/mol necesarios para el etanol.<sup>37</sup>



### 1.1. N-metilación de aminas por autotransferencia de hidrógeno utilizando metanol como fuente C1.

Grigg y col. en 1981 describieron por primera vez la utilización de metanol en la reacción de N-metilación de aminas. En ese trabajo inicial se evaluaron varios catalizadores de Rh, Ir y Ru con ligandos fosfina siendo el sistema  $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4]$  uno de los más eficientes en la N-metilación de aminas alifáticas aunque muestra una menor actividad con aminas aromáticas (Esquema 4, a).<sup>38</sup> Un año más tarde, Porzi y col. consiguieron metilar aminas alifáticas utilizando el catalizador  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  aunque se obtienen mezclas de aminas mono- y dimetiladas (Esquema 4, b).<sup>39</sup> Al final de la década de los 80 Wantabe y col. describieron por primera vez la metilación de varias aminas aromáticas con metanol alcanzando buenos rendimientos con el sistema  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}/\text{P}(\text{O}i\text{Bu})_3$ , generado *in situ*, y con el catalizador  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  (Esquema 4, c).<sup>40</sup> En 1989 Jenner y col. llevaron a cabo un estudio más exhaustivo de optimización de las condiciones de reacción con el sistema  $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}/\text{PBu}_3$  ampliando su rango de aplicación (Esquema 4, d).<sup>41</sup>



**Esquema 4.** Desarrollo de catalizadores homogéneos de N-metilación de aminas con metanol.

Tras estos primeros ejemplos, las reacciones de N-metilación de aminas con catalizadores homogéneos usando metanol como fuente C1 han sido estudiadas en mayor profundidad. Los catalizadores de rutenio e iridio han sido sin duda los más utilizados, aunque

también se conocen algunos ejemplos de catalizadores basados en metales no-nobles, principalmente de la primera serie de transición, como cobalto, hierro o manganeso. De todos ellos se va a hablar en profundidad en las siguientes páginas.

Paralelamente se han descrito catalizadores heterogéneos eficientes en reacciones de N-metilación de aminas con metanol. Por ejemplo, en el año 2016 Chen y col. emplearon un sistema heterogéneo de modernita-alúmina en un reactor de lecho fijo que opera a una temperatura de 543 K.<sup>42</sup> No obstante, también se conocen fotocatalizadores heterogéneos de Pd/TiO<sub>2</sub> activos en reacciones de N-metilación de aminas a temperatura ambiente como los descritos por Shi y Saito en el año 2015.<sup>43</sup>

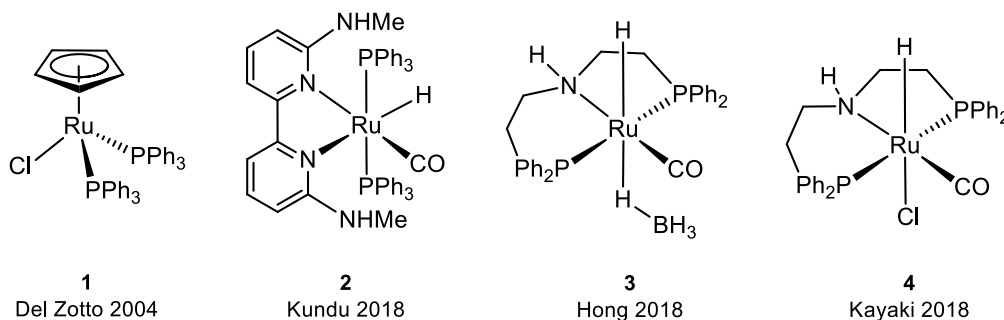
### **1.1.1. Catalizadores de rutenio.**

En el año 2004, del Zotto y col. evaluaron un gran número de compuestos de rutenio con ligandos ciclopentadienilo encontrando que el precursor [CpRuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] era el más activo (Figura 4, 1). Con este sistema consiguieron permetilar un número limitado de aminas alquílicas y arílicas con cargas del catalizador de 1 mol% y actividad variable dependiendo del sustrato.<sup>44</sup> Casi una década más tarde, en el año 2015, Seayad y col. utilizaron el sistema catalítico [Cp\*<sub>2</sub>RuCl<sub>2</sub>]/DPEPhos (DPEPhos = bis{(2-difenilfosfino)fenil}éter) que es activo en la N-metilación de anilinas sustituidas, sulfonamidas y aminas alifáticas con una carga de catalizador del 0.5 mol% y tan solo un 5 mol% de base, aunque con tiempos de reacción de 24 horas.<sup>45</sup>

Recientemente, en el año 2018, el grupo de Kundu utilizó catalizadores de rutenio basados en ligandos bipyridina *orto*-funcionalizados (Figura 4, 2) activos no solo en N-metilación de aminas sino en otros procesos de autotransferencia de hidrógeno como  $\alpha$ -metilación de nitrilos o  $\beta$ -alquilación de alcoholes demostrando la versatilidad de este tipo de catalizadores.<sup>46</sup>

Otro tipo de ligandos utilizados en metilaciones catalíticas son los ligandos *pincer*. Hong y col., también en 2018, consiguieron monometilar selectivamente aminas aromáticas y, lo que es más complicado, aminas alifáticas utilizando el catalizador comercial de rutenio Ru-MACHO<sup>TM</sup>-BH (Figura 4, 3).<sup>47</sup> El sistema es activo sin base y la selectividad a la amina monometilada se consigue llevando a cabo la reacción bajo 4 bar de presión de H<sub>2</sub>(g). Además, este sistema admite una gran variedad de sustratos como aminas bencílicas, alifáticas, heterocíclicas, aromáticas y compuestos con actividad biológica. Ese mismo año, Kayaki y col.

emplearon otro catalizador de rutenio comercial de la misma familia, el catalizador Ru-MACHO™ (Figura 4, 4), con el que se consiguió reducir la carga de catalizador en la reacción de metilación de anilina a tan solo el 0.1 mol% bajo las condiciones optimizadas.<sup>48</sup> Este sistema es uno de los más activos conocido hasta la fecha en reacciones de N-metilación de aminas con metanol.



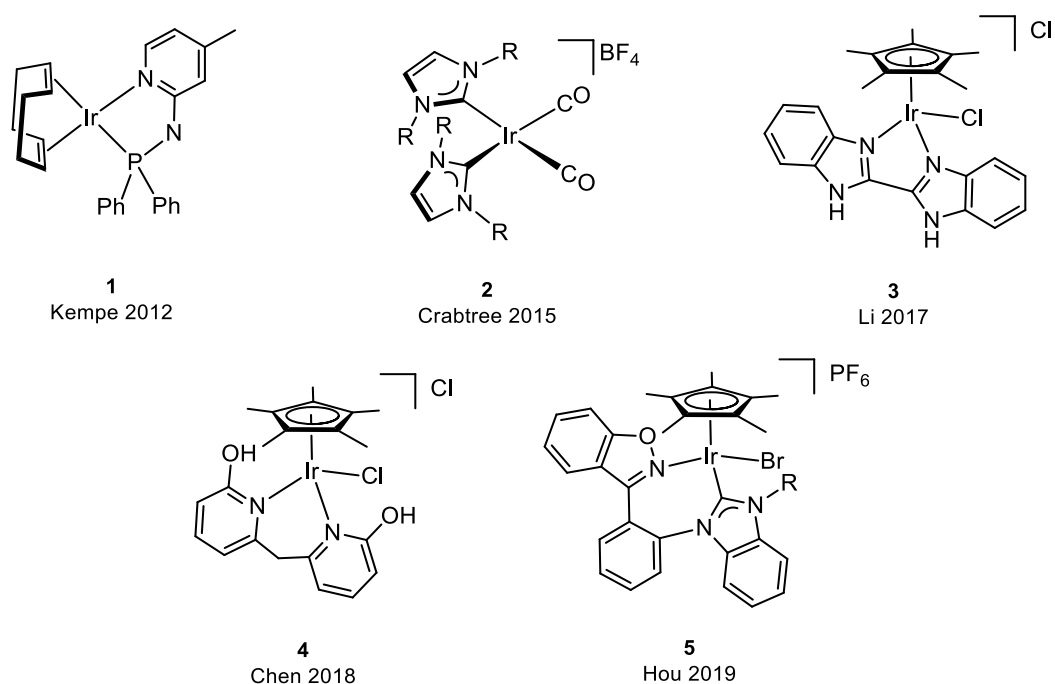
**Figura 4.** Selección de catalizadores de rutenio activos en reacciones de N-metilación de aminas.

### 1.1.2. Catalizadores de iridio.

El precursor de iridio(III) [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> fue utilizado por primera vez en reacciones de N-alquilación por Fujita y col. en el año 2002 y el mismo grupo lo estudió en profundidad durante los siguientes años.<sup>49</sup> Sin embargo, no fue hasta 2012 cuando el grupo de Chen y col. demostró su gran versatilidad en reacciones de N-metilación de anilinas, sulfonaminas y aminoazoles.<sup>50</sup> Aunque se utilizan cargas de catalizador de tan solo el 0.1 mol%, como contrapartida se requieren temperaturas de reacción relativamente altas y la adición de un equivalente de base. Ese mismo año, Kempe y col. describieron un catalizador de iridio que incorpora un ligando quelato P,N en su estructura que es muy eficiente en la N-alquilación de un gran número de aminas con alcoholes secundarios a temperaturas moderadas (Figura 5, 1),<sup>51</sup> entre las que se incluye la metilación simétrica y asimétrica de diaminas y sulfonildianilinas con metanol que se lleva a cabo a tan solo 343 K con tiempos de reacción entre 24 y 48 horas.

Crabtree y col. en 2015 evaluaron varios catalizadores de iridio con ligandos NHC monodentados y ligandos auxiliares 1,5-ciclooctadieno, carbonilo y 1,2,3,4,5-pentametilciclopentadienilo. El catalizador que proporcionó mejores resultados resultó ser un compuesto de iridio(I) que incorpora dos ligandos carbonilo y dos ligandos NHC (Figura 5, 2). Este precursor es activo en reacciones de transferencia de hidrógeno y en reacciones de N-metilación de anilinas bajo irradiación por microondas, aunque los rendimientos obtenidos en esta última reacción son bastante discretos.<sup>52</sup> Dos años más tarde, Li y col. describieron un

catalizador que incorpora el ligando 2,2'-bibenzoimidazol (Figura 5, 3).<sup>53</sup> El catalizador bifuncional es capaz de almacenar equivalentes de reducción por protonación/desprotonación de uno de los nitrógenos imidazólicos del ligando y gracias a este comportamiento es activo en la metilación de un gran número de aminas aromáticas, alifáticas, sulfonamidas y compuestos biológicamente activos. Un año más tarde, Chen y col., siguiendo la misma estrategia utilizaron un catalizador bifuncional que en este caso contiene el ligando 6,6'-metilenbis(piridin-2-ol) (Figura 5, 4).<sup>54</sup> El sistema es activo en reacciones de  $\alpha$ -metilación de cetonas con metanol y de N-metilación de aminas y sulfonamidas.



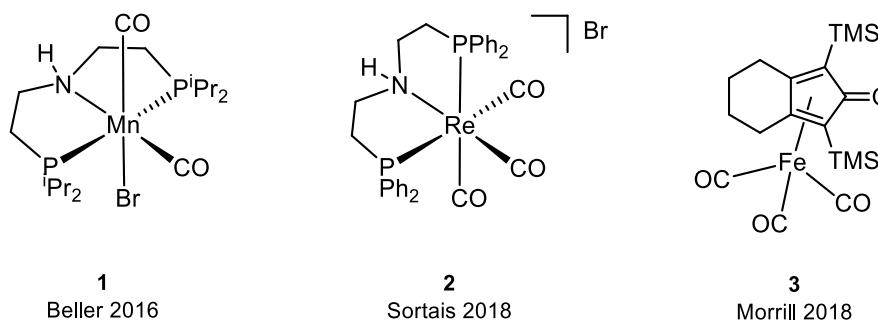
**Figura 5.** Selección de catalizadores de iridio activos en reacciones de N-metilación de aminas.

En 2019 Hou y col. utilizaron un catalizador de iridio(III) que incorpora un ligando quelato C,N (Figura 5, 5) capaz de N-metilar eficientemente derivados de anilina con diferentes patrones de sustitución con buenos rendimientos.<sup>55</sup> Merece la pena destacar el trabajo de Tu y col. que en 2017 sintetizaron catalizadores de iridio poliméricos insolubles en metanol que en el mejor de los casos se pueden reciclar hasta 22 veces sin observarse una pérdida apreciable de la actividad.<sup>56</sup>

### 1.1.3. Catalizadores basados en otros metales de transición.

La N-metilación de aminas en presencia de catalizadores basados en metales no-nobles ha sido estudiada muy recientemente. El primer ejemplo de N-alkilación de aminas y N-metilación de aminas catalizadas por un compuesto de manganeso fue descrito por Beller y col. en el año 2016.<sup>57</sup> El sistema de manganeso basado en un ligando *pincer* P-NH-P es capaz de metilar derivados de anilina con buena tolerancia a grupos funcionales en presencia de 1 equivalente de base y una carga de catalizador del 3 mol% en 24 horas (Figura 6, 1). Un año más tarde, el mismo grupo sintetizó una segunda generación de catalizadores con la que consiguieron ampliar el rango de aminas susceptibles de ser metiladas y reducir tanto el tiempo de reacción como la carga de catalizador.<sup>58</sup> Sortais y col. describieron ese mismo año otro sistema de manganeso muy similar con el ligando *pincer* P-N-P con puentes NH, *N,N'*-bis(diisopropilfosfino)-2,6-diaminopiridina, con el que consiguieron reducir la cantidad de base necesaria respecto al trabajo previo de Beller<sup>57</sup> hasta el 20 mol%.<sup>59</sup> El mismo grupo de investigación en 2018, inspirado por los buenos resultados obtenidos en reacciones de N-metilación con ligandos P-NH-P, ha aplicado esta misma estrategia en la síntesis de un catalizador de renio (Figura 6, 2), que en 48 horas alcanza conversiones completas en la metilación de un gran número de anilinas funcionalizadas con cargas de catalizador de tan solo un 0.5 mol% y un 5 mol% de base.<sup>60</sup> En este mismo trabajo se realizan estudios mecanicistas y cálculos teóricos que se detallarán posteriormente en esta introducción (Esquema 9). Otro ejemplo de catalizadores basados en metales no-nobles es el descrito por Liu y col. en 2017, un sistema de cobalto generado *in situ* a partir de [Co(acac)<sub>2</sub>] y un ligando fosfina voluminoso que en presencia de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> permite alcanzar conversiones elevadas con una carga de catalizador del 5 mol% en 24 horas de reacción.<sup>61</sup>

Por último, también en el año 2018 y de forma independiente, los grupos de Morrill<sup>62</sup> y Poater<sup>63</sup> han descrito por primera vez un catalizador de hierro de tipo Knölker eficiente en la N-metilación de aminas con metanol. Morrill y col. utilizan Me<sub>3</sub>NO y exceso de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para llevar a cabo tanto reacciones de C-metilación de cetonas, índoles y oxindoles, como de N-metilación de aminas y sulfonamidas (Figura 6, 3). Utilizando tan solo una carga de catalizador del 2 mol% y una temperatura de 353 K el sistema catalítico permite metilar un gran número de sustratos funcionalizados con rendimientos variables. Poater y col. mantienen la carga de catalizador, prescinden del uso de Me<sub>3</sub>NO y reducen la cantidad de base necesaria al 10 mol%. En 16 horas a una temperatura de 383 K el sistema permite la N-metilación de un gran número de anilinas funcionalizadas con buenos rendimientos.

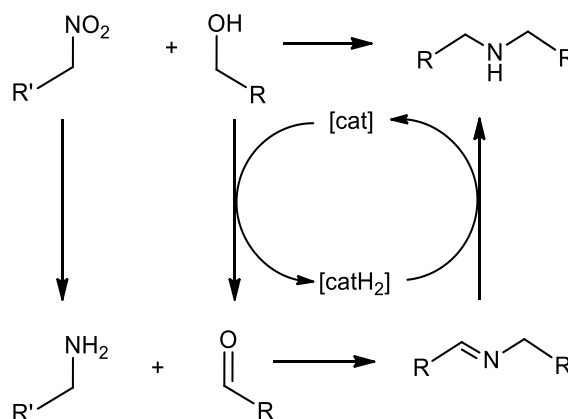


**Figura 6.** Selección de catalizadores de metales no-nobles activos en reacciones de N-metilación de aminas.

### 1.2. N-alquilación de nitrocompuestos mediante estrategias de autotransferencia de hidrógeno.

Hoy en día, una de las metodologías más comunes de acceso a aminas aromáticas es la reducción de nitrocompuestos. Por ello, y debido a la importancia de las aminas secundarias, es de especial interés el diseño de metodologías que permitan, en un único proceso *one pot*, sintetizar aminas N-alquiladas directamente a partir de nitrocompuestos. Una estrategia muy conveniente, gracias a su carácter respetuoso con el medio ambiente, es la de combinar la reducción del grupo nitro a amino por transferencia de hidrógeno y posteriormente, mediante una reacción tándem de autotransferencia de hidrógeno,

la N-alquilación de la amina generada con un alcohol presente en el medio de reacción



**Esquema 5.** Reacción de N-alquilación de nitrocompuestos con alcoholes primarios.

(Esquema 5). La complejidad del proceso tándem requiere el uso de un catalizador activo en procesos de deshidrogenación e hidrogenación de distintos sustratos simultáneamente.

Si se analiza el proceso por separado, las primeras etapas consisten en la deshidrogenación del alcohol al compuesto carbonílico (ya estudiada en el Capítulo 2 de esta Memoria) y la reducción del nitrocompuesto a la amina por transferencia de hidrógeno. Esta última reacción ha sido bien estudiada en las últimas décadas.<sup>64</sup> Del mismo modo que en la reacción de N-metilación de aminas, los catalizadores homogéneos más utilizados están

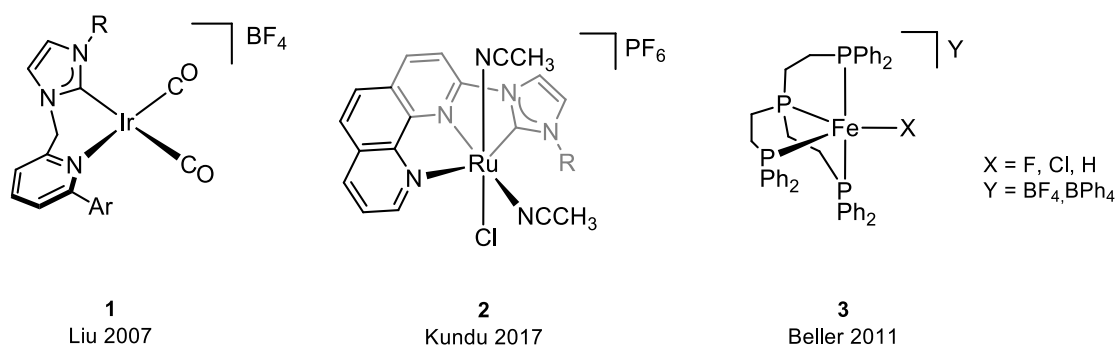
basados en rutenio e iridio. Los primeros catalizadores de iridio, basados en ligandos NHC funcionalizados con un fragmento piridina, fueron estudiados en el año 2007 por Liu y col. (Figura 7, 1) con resultados variables dependiendo de las características del nitrocompuesto.<sup>65</sup> En el año 2013 Sarkar y col. sintetizaron catalizadores de ambos metales que incorporaban ligandos NHC mesoiónicos y estudiaron el mecanismo operante concluyendo que los catalizadores de rutenio e iridio seguían rutas diferentes.<sup>66</sup>

Kundu y col. prepararon una familia de compuestos de rutenio con ligandos *pincer* C-N-N basados en un esqueleto de fenantrolina funcionalizado con un fragmento NHC (Figura 7, 2) activos en la reducción de nitrocompuestos con una mayor tolerancia a grupos funcionales, incluidos grupos susceptibles de ser reducidos.<sup>67</sup> En condiciones moderadas es posible obtener la amina correspondiente con buenos rendimientos aunque se observa la formación de subproductos de tipo azo y azoxi. El mismo grupo de investigación,<sup>68</sup> y otros grupos como el de Beller<sup>69</sup> y Cai,<sup>70</sup> han descrito sistemas catalíticos eficientes basados en rutenio e iridio preparados *in situ* que incorporan ligandos difosfina o *pincer* N-N-N que utilizan cargas de catalizador entre el 0.5 y 2.5 mol%, y propan-2-ol como dador de hidrógeno y disolvente. Adicionalmente, Xiao y col. describieron en 2014 la capacidad del dímero de rodio [Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> para hidrogenar nitrocompuestos en condiciones suaves utilizando HCOOH/NEt<sub>3</sub> como fuente de hidrógeno y ioduro de potasio como co-catalizador.<sup>71</sup> Otros sistemas basados en precursores de metales no-nobles son el descrito por Beller y col.<sup>72</sup> (Figura 7, 3), que emplearon por primera vez un catalizador homogéneo de hierro, o el publicado por el grupo de Mandal en el que se describe, también por primera vez, el uso de un catalizador homogéneo de níquel.<sup>73</sup>

Por último, merece la pena mencionar el importante papel de la catálisis heterogénea en la reducción por transferencia de hidrógeno de nitrocompuestos con precursores basados en metales como, paladio, hierro, cobalto o plata, algunos de ellos activos por irradiación con microondas o recuperables con un imán debido a sus propiedades magnéticas.<sup>74</sup>

Tras el progreso realizado en los últimos años en la reacción de reducción de nitrocompuestos a aminas el siguiente reto es el diseño de catalizadores capaces de llevar a cabo la reacción tándem completa. Así, el grupo de Deng, entre los años 2010 y 2013, describió varios sistemas catalíticos preparados *in situ* a partir de precursores de rutenio con ligandos fosfina o NHC.<sup>75</sup> Los sistemas que contienen ligandos fosfina permiten la preparación de aminas secundarias resultado de la monoalquilación del nitrocompuesto. Sin embargo, en el caso del sistema que incorpora un ligando carbeno, el producto final es la amina terciaria

generada por la dialquilación del nitrocompuesto con dos moléculas de alcohol. El mismo grupo publicó un sistema catalítico generado *in situ* basado en paladio aunque la actividad es menor que la de los anteriores.<sup>76</sup> Por otra parte, Peris y col. describieron una serie de catalizadores heterobimetálicos bifuncionales de Ir/Pd e Ir/Au en los que el centro de iridio es el encargado de la oxidación del alcohol al mismo tiempo que almacena los equivalentes de reducción en forma de hidruro. Posteriormente se produce una migración del ligando hidruro al centro de paladio que es el encargado de la reducción del nitrocompuesto.<sup>77</sup>



**Figura 7.** Selección de catalizadores homogéneos activos en reducción de nitrocompuestos por transferencia de hidrógeno.

En el campo de la catálisis heterogénea se han descrito catalizadores basados en oro, hierro y catalizadores bimetálicos que combinan las propiedades de ambos centros metálicos.<sup>78</sup> Con algunos de los sistemas, controlando las condiciones de reacción, es posible obtener selectivamente iminas, aminas secundarias o aminas terciarias lo cual da una idea de su potencial y versatilidad.<sup>79</sup>

### 1.3. N-metilación de nitrocompuestos mediante estrategias de autotransferencia de hidrógeno.

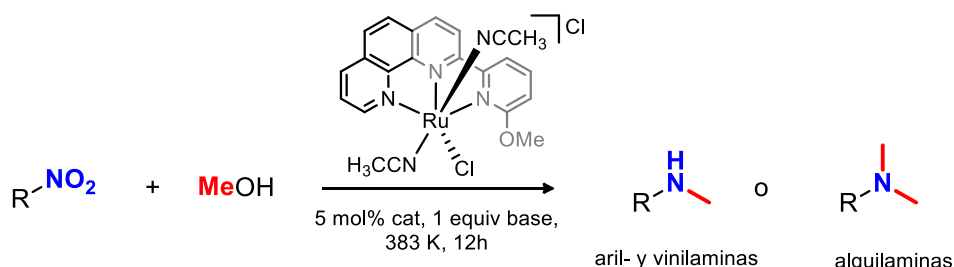
Dada la importancia de los derivados de tipo N-metilamina en la industria farmacéutica, es de especial interés aplicar el proceso tándem de N-alquilación de nitrocompuestos a la síntesis de este tipo de moléculas. Si se sustituye el alcohol primario, generalmente un derivado de alcohol bencílico, por metanol, es posible obtener N-metilaminas directamente a partir de nitro-derivados. Tal y como se ha comentado previamente, la deshidrogenación de metanol a formaldehído está menos favorecida que la de otros alcoholes más complejos y por lo tanto, para llevar a cabo la reacción tándem, se



necesitan catalizadores muy activos con capacidad de hidrogenar/deshidrogenar varios sustratos al mismo tiempo.

Los primeros ejemplos encontrados en la bibliografía son dos patentes rusas licitadas a nivel global en los años 1999 y 2004.<sup>80</sup> En ambas, se describe la preparación de N-metilnilina a partir de nitrobenzeno en presencia de metanol empleando catalizadores heterogéneos bimetalicos de cobre y cromo. Aunque el rendimiento en N-metilnilina es aproximadamente del 90%, la purificación por destilación permite alcanzar grados de pureza aptos para su comercialización. La primera publicación en el ámbito académico no apareció hasta el año 2009 en la que Xiang y col. describen la síntesis de N,N-dimetilanilina utilizando un catalizador Ni-Raney modificado.<sup>81</sup> La reacción transcurre a 443 K con una elevada carga de catalizador consiguiendo un rendimiento aislado de N,N-dimetilanilina del 93% en condiciones optimizadas. Posteriormente, se han publicado otros catalizadores heterogéneos activos en la N-metilación de nitrocompuestos como los fotocatalizadores Au-TiO<sub>2</sub> y Pd-TiO<sub>2</sub> descritos por Bockhoven<sup>82</sup> y Shi,<sup>43b</sup> respectivamente, el sistema alúmina-metanol supercrítico de Anikeev<sup>83</sup> o el catalizador basado en nanopartículas de platino soportadas en carbono publicado por Shimizu,<sup>84</sup> siendo todos ellos selectivos a la obtención de N,N-dimetilaminas. Otro ejemplo destacable es el nanocatalizador de iridio encapsulado en nanoesferas de carbono descrito por Xu y col., Ir@YSMCNs, selectivo a N-metilnilinas y reciclable hasta 4 veces sin pérdida de actividad ni selectividad.<sup>85</sup>

El primer ejemplo de catalizadores homogéneos con capacidad de N-metilizar nitrocompuestos con metanol como fuente C1 son los descritos por Kundu y col. en el año 2017.<sup>86</sup> El catalizador más activo es un compuesto catiónico de rutenio(II) que incorpora un ligando *pincer* N-N-N, dos ligandos acetonitrilo y un ligando cloruro en la esfera de coordinación del metal (Esquema 6).



**Esquema 6.** Catalizador *pincer* N-N-N de rutenio(II) activo en N-metilación de nitrocompuestos con metanol.

Este compuesto es activo en la N-metilación de aminas y nitrocompuestos consiguiendo buenos rendimientos y selectividades a la amina monometilada con sustratos arílicos o vinílicos, y a la amina dimetilada con sustratos alquílicos. La carga de catalizador utilizada es ligeramente elevada (5 mol%) y se necesita un equivalente de base. Sin embargo, el sistema es tolerante a diversos grupos funcionales y ha sido utilizado en reacciones a mayor escala con rendimientos a la amina monometilada del 70-80%. En 2019, Yang y col. demostraron que el sistema basado en  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimenos})]_2$  y un ligando tridentado N-N-N basado en un grupo de piridina central, un ligando amino y un ligando imino, es activo en la N-metilación de nitroarenos con cargas de catalizador de 5 mol%, 1.2 equivalentes de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  y largos tiempos de reacción (36 horas).<sup>87</sup> Por último, Beller y col. utilizando el sistema de paladio  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$  y el ligando fosfina estéricamente impedido 2-(*t*-butil(1-(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol-2-il)fosfino)piridina han sido capaces de obtener un gran número de aminas N-metiladas a partir de nitrocompuestos con una carga de catalizador del 1 mol% y 1.05 equivalentes de KOH.<sup>88</sup>

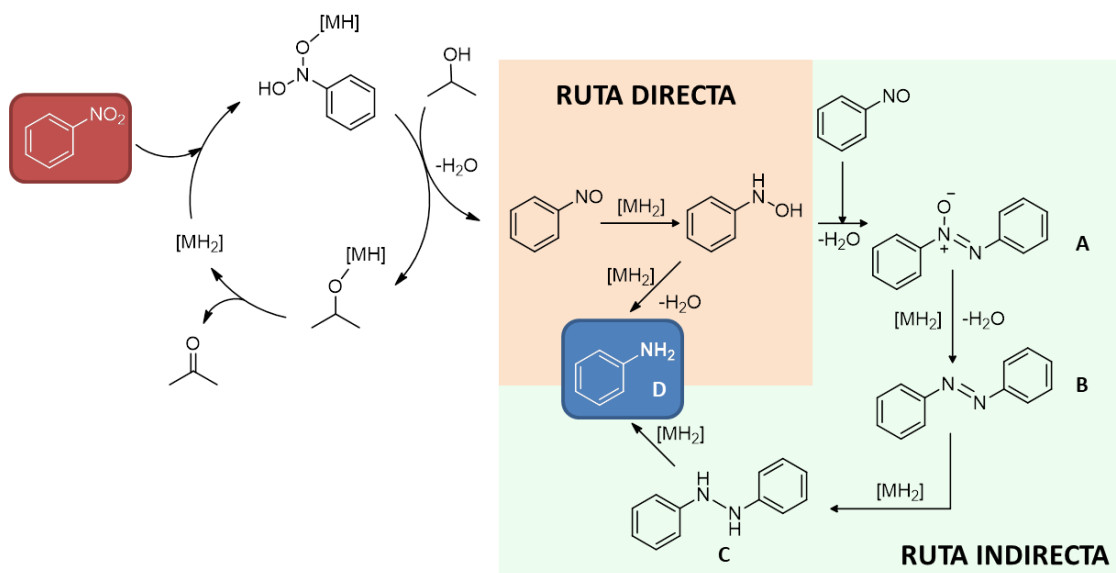
Es importante destacar los escasos ejemplos de catalizadores homogéneos eficientes para llevar a cabo el proceso *tándem* de obtención de N-metilaminas directamente desde nitrocompuestos en presencia de metanol como disolvente y fuente C1. El interés inherente a este tipo de transformaciones en la industria farmacéutica, debido a elevada economía atómica y sostenibilidad, es evidente, por lo que el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que operen en condiciones suaves utilizando una menor carga de catalizador y base es actualmente un reto.

#### **1.4. Mecanismos operantes en la obtención de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos y metanol por autotransferencia de hidrógeno.**

La reacción *tándem* de obtención de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos y metanol consta de varias etapas. En primer lugar, la reducción del nitrocompuesto a la amina correspondiente por transferencia de hidrógeno, y puesto que los equivalentes de reducción provienen del metanol, previamente se ha de producir la deshidrogenación de metanol a formaldehído por transferencia de hidrógeno. Posteriormente, la condensación de la amina y el formaldehído generados da lugar a un intermedio de tipo hemiaminal que se deshidrata a la imina correspondiente. En un último paso, la imina se hidrogena a N-metilamina por transferencia de hidrógeno. Teniendo en cuenta la complejidad de la reacción global, en este apartado se van a mostrar los estudios mecanicistas descritos en la bibliografía de cada etapa

por separado. En el Capítulo 2 de esta Memoria se han estudiado las reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas que ya incluyen una primera etapa de deshidrogenación de los alcoholes por transferencia de hidrógeno a los correspondientes compuestos carbonílicos por lo que ese paso se va a obviar en la discusión de este capítulo.

La reducción de nitrocompuestos a aminas por transferencia de hidrógeno puede transcurrir por dos rutas diferentes (Esquema 7). Las dos primeras etapas son comunes a ambas rutas. En primer lugar, el nitrocompuesto R-NO<sub>2</sub> se reduce al correspondiente nitroso-derivado R-NO mediante un proceso de transferencia de hidrógeno que implica especies metal-hidruro y posterior deshidratación. Posteriormente, el nitroso-derivado se reduce a la correspondiente N-hidroxilamina, R-NHOH, a través de una segunda etapa de transferencia de hidrógeno. En la ruta directa, la N-hidroxilamina se transforma directamente en la amina final por transferencia de hidrógeno y deshidratación. Sin embargo, en la ruta indirecta o de condensación, la N-hidroxilamina reacciona con una molécula del nitroso-derivado R-NO que por deshidratación genera un derivado de tipo azoxi (A). Esta especie se reduce por transferencia de hidrógeno y se deshidrata formando un azo-derivado (B), que se reduce por dos procesos sucesivos de transferencia de hidrógeno a dos moléculas de amina correspondiente a través de la hidracina intermedia (C).

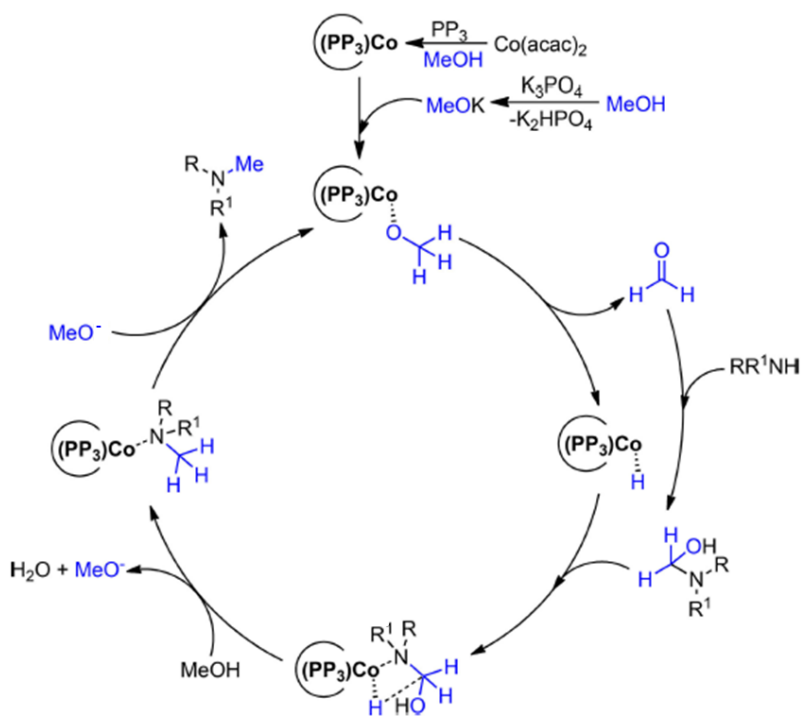


**Esquema 7.** Mecanismos de reducción de nitrocompuestos a aminas por transferencia de hidrógeno utilizando propan-2-ol como fuente de hidrógeno.

Las etapas por las que el nitroso-derivado R-NO se transforma en amina no han sido estudiadas en profundidad. No obstante, mediante el seguimiento de la reacción y la

realización de experimentos de control partiendo de especies intermedias en el caso de la ruta indirecta, ha sido posible investigar la ruta que sigue cada catalizador.<sup>66,70</sup> Kundu y col. han propuesto la participación de especies dihidruro de rutenio(II) en el sistema basado en el catalizador homogéneo de rutenio con un ligando *pincer* N-N-N.<sup>68</sup> Estas especies se forman por  $\beta$ -H eliminación en alcoxo complejos intermedios formados por sustitución de ligandos cloruro por ligandos isopropóxido.

Una vez formada la amina a partir del nitrocompuesto, la siguiente etapa en el proceso global es la reacción de metilación. Esta reacción de N-alquilación debe transcurrir por un mecanismo de autotransferencia de hidrógeno en el que el metanol se deshidrogena a formaldehído, lo que resulta en la formación de intermedios metal-hidruro. Estas especies M-H son responsables de la hidrogenación de la imina que se forma por condensación de la amina con formaldehído. Liu y col. han estudiado en profundidad el mecanismo de la reacción con el sistema catalítico  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{PP}_3/\text{base}$  ( $\text{PP}_3 = \text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3$ ). Mediante experimentos de control y marcaje isotópico con metanol- $d_1$  y metanol- $d_4$  han propuesto el mecanismo que se muestra en el Esquema 8.<sup>61</sup>

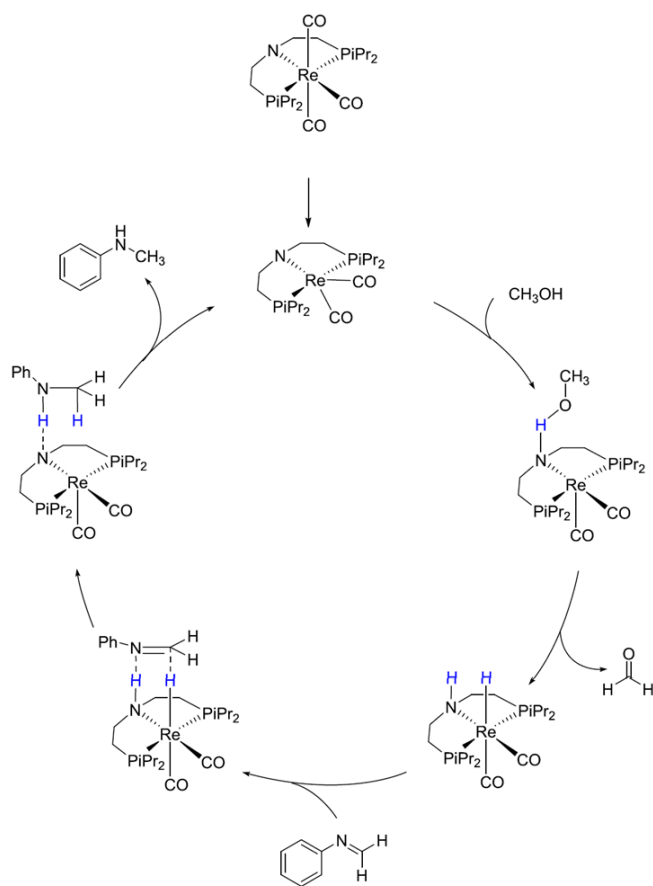


**Esquema 8.** Mecanismo propuesto por Liu y col. para la metilación de aminas con metanol.

En la primera etapa, en la que es necesaria la presencia de una base, se forma una especie cobalto-metoxo, que por  $\beta$ -H eliminación genera la especie metal-hidruro liberando

una molécula de formaldehído. El formaldehído, fuera de la esfera de coordinación del metal, condensa con la amina formando una especie hemiaminal que posteriormente se coordina al metal a través del fragmento amino. La transferencia de hidrógeno al átomo de carbono del hemiaminal coordinado, seguido de la deshidratación asistida por metanol, da lugar a un intermedio tetracoordinado que posee una molécula de metilamina coordinada. El producto de la reacción se desplaza de la esfera de coordinación por coordinación del ion metóxido generado en la etapa anterior regenerando la especie catalíticamente activa. Este mecanismo se basa en una estrategia clásica de autotransferencia de hidrógeno en la que el catalizador almacena únicamente un equivalente de reducción.

Otro ejemplo muy interesante es el descrito por Sortais y col. que utilizan un catalizador bifuncional de renio que posee un ligando *pincer* de tipo P-N-P.<sup>60</sup> En este caso, el catalizador es capaz de almacenar dos equivalentes de reducción, uno en forma de hidruro metálico y otro en forma de protón en el ligando *pincer*. En el Esquema 9 se muestra el mecanismo detallado. Después de la formación de la especie activa, el metanol se deshidrogena a formaldehído formando la especie metal-hidruro, que además contiene otro equivalente de reducción en el grupo amino del ligando *pincer*.



**Esquema 9.** Mecanismo de metilación de aminas con metanol catalizada por un catalizador bifuncional de renio propuesto por Sortais y col.

Tras la formación de la imina por condensación, ésta se hidrogena al derivado N-metilamina por un mecanismo de esfera externa regenerando la especie catalíticamente activa. Chen y col. observaron un comportamiento bifuncional similar en un catalizador de iridio con un ligando quelato 6,6'-dihidroxi-2,2'-bipiridina (Figura 5, 4) en el que mediante la desprotonación del grupo hidroxilo se genera la especie ceto con la subsecuente

desaromatización de uno de los anillos de piridina.<sup>54</sup> Posteriormente, esta especie es capaz de almacenar un equivalente de reducción por rearomatización y otro como un hidruro metálico.

Los únicos estudios mecanicistas descritos hasta la fecha que analizan la reacción tándem en su totalidad son los publicados por Kundu y col.<sup>86</sup> para el catalizador de rutenio que incorpora un ligando *pincer* N-N-N (Esquema 6). Durante la reacción no se detectan derivados de tipo azoxi o azo, lo que parece indicar que la hidrogenación de los nitrocompuestos a aminas se produce por la ruta directa. Esta hipótesis se confirma por la escasa conversión observada al usar como sustrato azobenceno en las condiciones optimizadas de reacción. Por otra parte, la concentración de anilina se mantiene relativamente baja durante toda la reacción y tampoco se detecta imina, lo que sugiere, que ni la condensación ni la hidrogenación de la imina son las etapas que determinan la velocidad del proceso global.

En el año 2018, el mismo autor estudió en detalle el mecanismo de la obtención de N-metilaminas a partir de nitrilos empleando metanol como fuente C1, dador de hidrógeno y disolvente.<sup>89</sup> Experimentos de marcaje isotópico y cálculos computacionales apoyan el mecanismo propuesto en el que se van generando y consumiendo especies metal-hidruro que provienen de la deshidrogenación de metanol a formaldehído. Dichas especies son las responsables de la hidrogenación por transferencia de hidrógeno de los nitrilos a aminas, y posteriormente de la imina generada por condensación con formaldehído al producto N-metilamina final.

## 2. Objetivos.

Las reacciones de obtención de N-metilaminas por estrategias de autotransferencia de hidrógeno a partir de aminas utilizan metanol, un reactivo barato y abundante, que realiza una triple función: dador de hidrógeno, fuente C1 y disolvente. Además, la economía atómica del proceso tándem global es elevada.

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con los compuestos sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria en reacciones de  $\beta$ -alquilación de alcoholes y N-alquilación de aminas en las que, bajo las condiciones optimizadas, la carga de catalizador es tan solo de un 0.1 mol%, el primer objetivo del presente capítulo es la evaluación de los catalizadores de iridio en procesos de N-metilación de aminas con metanol utilizando una reacción modelo. Posteriormente, la evaluación de los catalizadores se hará extensible a la metilación de nitrocompuestos. Tras seleccionar el catalizador más activo se procederá a la optimización de

las condiciones de reacción, intentando reducir al máximo la carga de catalizador manteniendo tiempos de reacción relativamente cortos.

En una etapa posterior se evaluarán sustratos con propiedades electrónicas y estéricas diferentes, con objeto de determinar la influencia de ambos parámetros en la actividad y selectividad de la reacción, así como la tolerancia a diversos grupos funcionales, lo que nos dará una idea de la versatilidad del catalizador. Por último, se realizarán experimentos de control que nos ayuden a racionalizar el mecanismo operante en los procesos de N-metilación teniendo en cuenta los intermedios presentes y el posible comportamiento bifuncional del catalizador. De forma resumida, los objetivos a alcanzar en este capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Evaluación de los compuestos de iridio previamente sintetizados como catalizadores en reacciones de obtención de N-metilaminas a partir de aminas primarias y nitrocompuestos utilizando metanol como reactivo C1.
2. Optimización de las condiciones de reacción reduciendo en la medida de lo posible la carga del catalizador.
3. Estudio de la influencia de los grupos funcionales presentes en los sustratos en la actividad y selectividad de las reacciones.
4. Elucidación del mecanismo operante en las reacciones de N-metilación de nitrocompuestos con metanol.

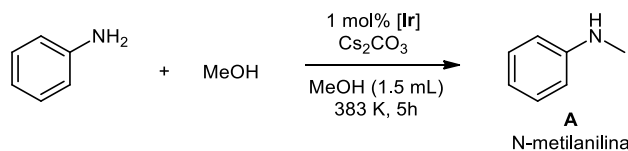
### 3. Resultados y discusión.

#### 3.1. N-metilación de aminas con metanol.

En el Capítulo 2 de esta Memoria se ha puesto de manifiesto que el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**10**) es un catalizador eficiente en la reacción de N-alkilación de aminas con alcoholes primarios. Sin embargo, en las mismas condiciones de reacción, pero utilizando metanol como alcohol primario, la conversión de anilina a N-metilnilina es de tan solo el 11%. Si se utiliza metanol como disolvente y se aumenta la carga de catalizador a 1 mol% se consigue una conversión del 14%. Si además se sustituye la base por  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  la conversión aumenta hasta el 31%. Utilizando estas condiciones de reacción: [anilina] = 0.33 M, catalizador 1 mol%,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  50 mol%, en MeOH (1.5 mL) a 383 K durante 5 h, se ha realizado un estudio previo de la actividad de algunos de los compuestos de iridio más representativos sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria. En particular, se ha investigado

la influencia del grupo dador del ligando NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu), su modo de coordinación (monodentada, quelato o *pincer*) y el estado de oxidación del metal, Ir(I) e Ir(III). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** N-metilación de anilina con metanol catalizada por compuestos de iridio con ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>



	Catalizador	n <sup>o</sup>	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1		6	34	100
2		10	31	100
3		17	40	100
4		12	33	100
5		14	33	100
6		23	35	100

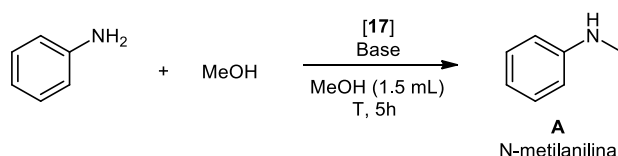
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: anilina (0.5 mmol), catalizador (0.005 mmol, 1.0 mol%) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 mmol, 50 mol%), en metanol (1.5 mL) a 383 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

Análogamente a lo observado en las reacciones de N-alkilación, la actividad de los catalizadores es muy similar, con conversiones superiores al 30% con todos ellos. El catalizador más activo en estas condiciones es el compuesto [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (17) (entrada 3) con el que se alcanza una conversión del 40% en 5 h. Entre los precursores que poseen el fragmento hemilábil -OMe y un ligando 1,5-ciclooctadieno como ligando auxiliar, el



compuesto neutro **6** tiene una actividad comparable a la del compuesto catiónico **12**. Sin embargo, ambos son ligeramente menos activos que el compuesto neutro **17** que posee ligandos auxiliares carbonilo, lo cual pone de manifiesto la pequeña influencia de los ligandos auxiliares en la actividad catalítica.

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de reacción en la N-metilación de anilina con metanol catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**).<sup>a</sup>



	T (K)	Base (mol%)	17 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1	383	KO <sup>t</sup> Bu (50 mol%)	1 mol%	5	25	100
2	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	40	100
3	383	KHMDS (50 mol%)	1 mol%	5	12	100
4	383	KOH (50 mol%)	1 mol%	5	36	100
5	383	NaH (50 mol%)	1 mol%	5	29	100
6	383	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	20	100
7	383	NaOH (50 mol%)	1 mol%	5	29	100
8	383	NaOMe (50 mol%)	1 mol%	5	19	100
9	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0 mol%)	1 mol%	5	0	100
10	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (25 mol%)	1 mol%	5	17	100
11	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	1 mol%	5	39	100
12	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 mol%)	1 mol%	5	43	100
13	383	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (125 mol%)	1 mol%	5	40	100
14	393	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	54	100
15	403	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	73	100
16	413	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	85	100
17	423	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	1 mol%	5	100	100
18	423	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	0.5 mol%	5	97	100
19	423	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	0.1 mol%	5	52	100
20 <sup>c</sup>	423	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	0.5 mol%	5	89	100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: anilina (0.5 mmol), % catalizador, % base y temperatura variables, en metanol (1.5 mL). <sup>b</sup> Conversión, en base a anilina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Reacción en presencia de 4 equiv de Hg.

La decarbonilación de metanol en las condiciones de reacción podría transformar el compuesto **6** en **17** en un proceso multietapa que implica la activación C-H de formaldehído.<sup>90</sup> Por esta razón, se ha investigado la reacción de **6** con metanol en presencia de base y en ausencia de amina a 403 K. El espectro infrarrojo de la disolución resultante no muestra la presencia de especies Ir-CO por lo que la decarbonilación de metanol no se produce en estas condiciones.

Una vez identificado el mejor catalizador, se ha llevado a cabo la optimización de las condiciones de reacción, teniendo en cuenta la base, la temperatura y la carga de catalizador, con objeto de conseguir las mejores condiciones para alcanzar una conversión completa en un tiempo relativamente corto. En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos en este proceso de optimización.

A partir de las condiciones empleadas previamente en la evaluación de los catalizadores, en una primera fase se han evaluado diferentes bases (50 mol%) observándose completa selectividad a N-metilnilina con todas ellas. Sin embargo, en términos de conversión los resultados obtenidos son variables. Cuando se utiliza KHMDS (entrada 3) y NaOMe (entrada 8) la conversión es inferior al 20%. En el lado opuesto se sitúan KOH (entrada 4) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (entrada 2) con las que se alcanzan conversiones superiores al 30%, siendo esta última la base con la que se obtiene un mayor valor de conversión. Otras bases, como por ejemplo NaH, KO<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y NaOH, proporcionan valores de conversión intermedios. Posteriormente, se ha estudiado la influencia de la proporción base:sustrato. Si se disminuye la cantidad de base al 25 mol% (entrada 10) la conversión se reduce a la mitad, y no hay reacción en ausencia de base (entrada 9). Al aumentar sucesivamente el porcentaje de base (entradas 11-13) no se observa una mejora significativa en la conversión, ni incluso cuando se añade mayor cantidad de base que de sustrato (entrada 13).

La temperatura tiene un efecto drástico en la actividad del catalizador. Al incrementar paulatinamente la temperatura desde 383 a 423 K (entradas 13-17) se observa un aumento progresivo de la conversión del 40% a 383 K (entrada 2) al 100% a 423 K (entrada 17). Hemos considerado más importante poder reducir la carga de catalizador que el empleo de una temperatura más suave con tiempos de reacción más largos, por lo que se ha elegido como temperatura óptima 423 K. En la última etapa del proceso de optimización se ha intentado reducir la carga de catalizador al mínimo posible. Cuando se utiliza un 0.5 mol% de catalizador (entrada 18) la conversión es prácticamente cuantitativa, mientras que si la carga de catalizador se reduce al 0.1 mol% (entrada 19) la conversión se reduce de forma drástica hasta

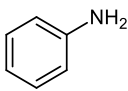

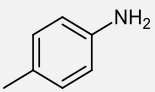
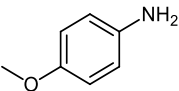
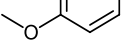
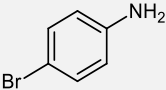
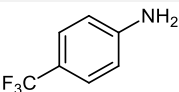
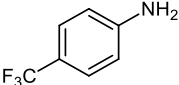
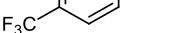
el 53%. En base a estos resultados, las condiciones de reacción óptimas en la N-metilación de anilina con metanol catalizada por el compuesto **17** son: 0.5 mol% catalizador, 50 mol% Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metanol (1.5 mL) como disolvente, 423 K y un tiempo de reacción de 5 horas. En estas condiciones se alcanza una conversión de anilina del 97% y una selectividad del 100% a N-metilánilina.

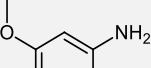
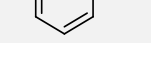
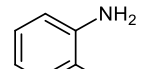
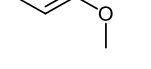
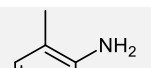
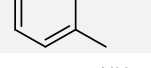
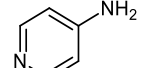
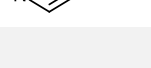
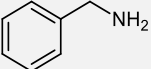
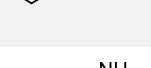
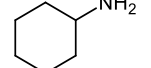
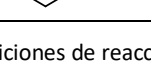
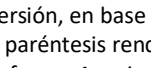
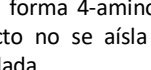

Por último, se ha llevado a cabo la reacción en presencia de mercurio obteniéndose una conversión del 89% en las mismas condiciones (Tabla 2, entrada 20) lo que indica que la reacción catalítica transcurre en fase homogénea.<sup>91</sup> También se ha comprobado si el catalizador es susceptible de ser reutilizado mediante adición sucesiva de anilina a una misma reacción catalítica. Aunque tras una segunda adición de anilina la conversión es del 87%, en la tercera carga de anilina la conversión desciende hasta el 27% y tras la cuarta el catalizador se desactiva por completo.

Con objeto de determinar la aplicabilidad del catalizador en la reacción de N-metilación de aminas se ha llevado a cabo un estudio empleando aminas aromáticas con diferentes propiedades electrónicas y estéricas, y aminas alifáticas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** N-metilación de aminas aromáticas y alifáticas con metanol catalizada por [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**).<sup>a</sup>

$$R-NH_2 + MeOH \xrightarrow[423\text{ K, 5h}]{\substack{0.5\text{ mol\% [17]} \\ 50\text{ mol\% Cs}_2\text{CO}_3 \\ \text{MeOH (1.5 mL)}}} R-NHMe$$

	Amina	<b>17</b> (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>
1		0.5	2.5	79	100
2		0.5	5	97	100 (92)
3		0.5	5	100	100 (92)
4		0.5	2.5	88	100
5		0.5	5	100	100 (93)
6		0.5	5	100	100 (96)
7		0.5	5	50	100
8		0.5	15	61	55 <sup>e</sup>
9 <sup>d</sup>		2	48	93	41 <sup>e,g</sup>

10		0.5	5	86	100
11		0.5	8	100	100 (86)
12		0.5	5	30	100
13		1	15	42	100
14		2	24	62	100
15		3	48	100	100 (98)
16		0.5	5	-	-
17 <sup>f</sup>		2	48	-	-
18		0.5	5	78	100
19		0.5	15	100	100 <sup>g</sup>
20		0.5	5	75	100 <sup>h</sup>
21		0.5	15	100	100 <sup>g,h</sup>
22		0.5	5	30	1
23		1	15	56	65
24		1	48	100	86 <sup>g,h</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: amina (0.5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 mmol, 50 mol%), en metanol (1.5 mL) a 423 K.

<sup>b</sup> Conversión, en base a la amina, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

<sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> Temperatura 383 K. <sup>e</sup> Se forma 4-aminobenzoato de metilo y 4-(metilamino)benzoato de metilo. <sup>f</sup> 0.5 mmol Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>g</sup> El producto no se aísla puro tras la separación por cromatografía de columna. <sup>h</sup> Se obtiene la amina dimetilada.

Los derivados de anilinas *para* sustituidas con grupos electrodoadores son más reactivos que la anilina observándose una conversión del 88% a las 2.5 horas de reacción para la 4-metoxianilina (entrada 4) frente al 79% alcanzado en la reacción modelo (entrada 1). Además, los N-metil derivados se obtienen con rendimientos superiores al 90% en 5 horas de reacción con un 0.5 mol% de carga de catalizador (entradas 3-5) entre los que destaca la N-metil-4-bromoanilina que se aísla con un rendimiento del 96% (entrada 6). Si por el contrario el sustituyente tiene un carácter electroattractor, como ocurre con la 4-(trifluorometil)anilina, la reactividad es mucho menor. En 5 horas de reacción y con una carga de catalizador del 0.5 mol% se alcanza un 50% de conversión con selectividad total a N-metil-4-(trifluorometil)anilina (entrada 7). Sin embargo, si se aumenta el tiempo de reacción a 15 horas, se observa una ligera mejora en la conversión pero la selectividad disminuye drásticamente observándose la formación de 4-aminobenzoato de metilo y 4-(metilamino)benzoato de metilo como subproductos (entrada 8). La transformación del fragmento -CF<sub>3</sub> en grupos éster en medio básico es una reacción conocida en la bibliografía, lo que explica la formación del aminobenzoato derivado que posteriormente se metila para dar el producto 4-

(metilamino)benzoato de metilo.<sup>92</sup> Por último, al aumentar la carga de catalizador hasta el 2 mol% se consigue alcanzar una conversión del 93% en 48 h con una selectividad a N-metil-4-(trifluorometil)anilina del 43% (entrada 9).

La influencia estérica de los sustituyentes se ha estudiado mediante el uso de anisidinas sustituidas en posiciones *orto* (entradas 12-15), *meta* (entradas 10 y 11) y *para* (entrada 5). El derivado *o*-anisidina es con diferencia el menos reactivo necesitando 48 horas y una carga de catalizador del 3 mol% para alcanzar completa conversión a 2-metoxi-N-metilnilina. Por otra parte, el derivado *m*-anisidina es ligeramente menos reactivo que el derivado *p*-anisidina, aunque esta diferencia no es tan acusada como la observada respecto a la *o*-anisidina. La gran influencia del grado de sustitución en posiciones *orto* al grupo amino se pone de manifiesto en la reacción de N-metilación del compuesto 2,6-dimetilanilina ya que utilizando una carga de catalizador del 2 mol% no se observa reacción tras 48 h (entradas 16 y 17).

El catalizador **17** también es eficiente en la N-metilación de piridinas. Así, aunque la N-metilación del sustrato 4-aminopiridina es más lenta que la de la anilina, la reacción produce selectivamente N-metilpiridin-4-amina en 15 horas (entrada 19). Por lo tanto, la disminución observada en la reactividad parece ser consecuencia del carácter electrodeficiente del heterociclo y no de la inhibición de la catálisis debido a la coordinación del fragmento piridina al centro metálico.

Por último, la reacción de N-alquilación de aminas alifáticas conduce a las correspondientes aminas N,N-dimetiladas (entradas 19-22), lo cual está de acuerdo con lo observado en sistemas previamente descritos en la bibliografía.<sup>45,53,61</sup> La N-metilación de bencilamina da lugar selectivamente al producto N,N-dimetil-1-fenilmetanamina en 15 horas. Sin embargo, la N-metilación de ciclohexilamina, requiere aumentar la carga de catalizador y el tiempo de reacción para conseguir la completa conversión al producto N,N-dimetilciclohexanamina (entradas 20-22). En este caso se puede observar la formación secuencial del producto intermedio monometilado, N-metilciclohexanamina, que es el producto mayoritario a bajas conversiones y la transformación de éste a la amina dimetilada, N,N-dimetilciclohexanamina, a conversiones más elevadas.

A modo de conclusión, las aminas N-metiladas formadas se aíslan, en general, con buenos rendimientos (entradas 2, 3, 5, 6, 11 y 15) exceptuando aquellos casos en los que se forman subproductos durante la reacción catalítica (4-(trifluorometil)anilina, entrada 9), se

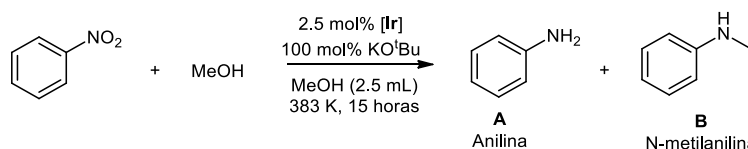
produce una doble metilación (aminas alifáticas, entradas 21 y 24) o se trata de un derivado piridínico (entrada 19).

### 3.2. N-metilación de nitrocompuestos con metanol.

Una vez comprobada la eficiencia de los catalizadores de iridio en reacciones de N-alquilación de aminas y N-metilación de aminas nos planteamos su posible aplicación en la obtención de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos utilizando metanol como fuente de carbono C1 y disolvente. Este proceso tándem, para el que tan sólo hay descritos unos pocos catalizadores homogéneos en la bibliografía,<sup>86,87,88</sup> es de una mayor complejidad ya que en una primera etapa el nitrocompuesto ha de reducirse por transferencia de hidrógeno a la amina correspondiente que posteriormente se metilará.

En la evaluación de los catalizadores se ha utilizado como reacción modelo la N-metilación de nitrobenceno. Las condiciones de reacción aplicadas son las utilizadas en el trabajo de Kundu y col.<sup>86</sup> con algunas modificaciones: [nitrobenceno] = 0.2 M, catalizador 2.5 mol%, KO<sup>t</sup>Bu 100 mol%, en MeOH (2.5 mL) a 383 K durante 15 h. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4. La reacción de N-metilación de nitrobenceno no tiene lugar en ausencia de catalizador (entrada 1) y en presencia del dímero [Ir(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> la selectividad a N-metilnilina es de tan solo el 27% (entrada 2). La conversión de nitrobenceno es del 100% con todos los catalizadores ensayados, aunque la selectividad en N-metilnilina es ligeramente diferente y varía en el rango 83-96%.

Si se comparan los resultados obtenidos con los compuestos neutros [IrBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**6**) y [IrBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**10**) (entradas 3 y 4) se observa que la naturaleza del grupo dador presente en el ligando no modifica la actividad, aunque influye ligeramente en la selectividad. Por otro lado, la naturaleza catiónica de los compuestos prácticamente no influye ya que los compuestos **6** y **12** producen N-metilnilina con la misma selectividad (entradas 4 y 6). Aunque todos los catalizadores de iridio presentan buenos resultados en la N-metilación de nitrobenceno, se ha elegido el compuesto [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**) como catalizador ya que es el que permite alcanzar una mayor selectividad a N-metilnilina (96%) en las condiciones ensayadas y se puede preparar con buenos rendimientos de forma sencilla por carbonilación del compuesto **6**.

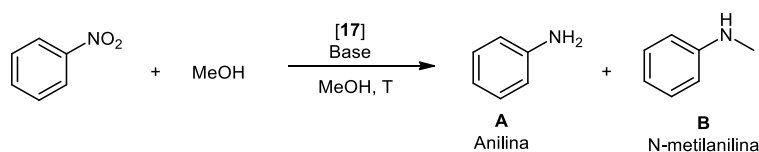
**Tabla 4.** N-metilación de nitrobenzono con metanol catalizada por compuestos de iridio con ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>


	Catalizador	n <sup>o</sup>	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
				A	B
1	Sin catalizador		0	-	-
2	[Ir(μ-Cl)(cod)] <sub>2</sub>		100	73	27
3		10	100	11	89
4		6	100	8	92
5		17	100	4	96
6		12	100	7	93
7		14	100	16	84
8		23	100	17	83

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: nitrobenzono (0.5 mmol), catalizador (0.0125 mmol, 2.5 mol%) y KO<sup>t</sup>Bu (0.5 mmol, 100 mol%), en metanol (2.5 mL) a 383 K durante 15 horas. <sup>b</sup> Conversión, en base a nitrobenzono, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

Se han optimizado las condiciones de reacción para el compuesto [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**) teniendo en cuenta la influencia de la base, la temperatura, el tiempo de reacción y la concentración. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de reacción para la N-metilación de nitrobenzено con metanol catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**).<sup>a</sup>



	T (K)	MeOH (mL)	Base (mol%)	<b>17</b> (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
							A	B
1	383	2.5	KO <sup>t</sup> Bu (100 mol%)	2.5 mol%	15	100	4	96
2	383	2.5	KO <sup>t</sup> Bu (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	28	72
3	383	2.5	KOH (100 mol%)	2.5 mol%	5	94	32	68
4	383	2.5	NaOMe (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	43	57
5	383	2.5	NaH (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	33	67
6	383	2.5	KHMDS (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	38	62
7	383	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	16	84
8	413	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	4	96
9	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	5	95
10	363	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100 mol%)	2.5 mol%	5	100	65	35
11	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (125 mol%)	2.5 mol%	5	100	4	96
12	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2.5 mol%	5	100	5	95
13	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (50 mol%)	2.5 mol%	5	100	23	77
14	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (25 mol%)	2.5 mol%	5	100	41	59
15	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	3 mol%	5	100	5	95
16	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2 mol%	5	100	15	85
17	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	1 mol%	5	94	17	83
18	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2.5 mol%	7	100	5	95
19	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2.5 mol%	3	100	14	86
20	403	1.25	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2.5 mol%	5	100	29	71
21 <sup>c</sup>	403	2.5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (75 mol%)	2.5 mol%	5	100	9	91

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: nitrobenzено (0.5 mmol), catalizador (mol%), base y temperatura variables, en metanol.

<sup>b</sup> Conversión, en base a nitrobenzено, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).<sup>c</sup>

Reacción en presencia de 4 equiv de Hg.



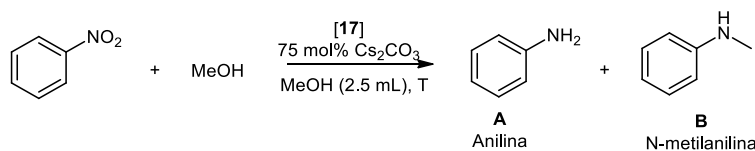
El primer paso en la optimización ha sido encontrar unas condiciones en las que la reacción no se complete para tener posibilidad de mejora. Con las condiciones iniciales de reacción, una reducción del tiempo de reacción a 5 h permite también alcanzar 100% de conversión de nitrobenceno, aunque con una selectividad moderada en N-metilanilina del 72% (entrada 2). Una vez fijadas las nuevas condiciones se han utilizado diferentes bases tanto fuertes como débiles presentando todas ellas valores de conversión cuantitativos (entradas 2-7). Sin embargo, en términos de selectividad, el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  es la base más eficiente ya que permite alcanzar una selectividad a N-metilanilina del 84% (entrada 7). En una segunda etapa se ha variado la temperatura. Si la temperatura se incrementa a 413 K la selectividad mejora hasta el 96% (entrada 8) aunque a 403 K la selectividad sigue siendo muy elevada, del 95% (entrada 9). Por el contrario, si la temperatura disminuye a 363 K la selectividad disminuye drásticamente al 35% (entrada 10).

La influencia de la proporción de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  se ha estudiado a 403 K observándose que al aumentar la cantidad de base al 125 mol% no se produce una mejora en la selectividad (entrada 11). La selectividad se mantiene constante hasta cargas de base del 75 mol% (entrada 12), pero si se reduce la cantidad de base al 50 mol% y 25 mol%, la selectividad a N-metilanilina disminuye hasta el 77% (entrada 13) y 59% (entrada 14), respectivamente. Otro factor importante a tener en cuenta es la carga de catalizador. A 403 K utilizando un 75 mol%  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , el aumento de la carga de catalizador hasta un 3 mol% no influye positivamente en la selectividad (entrada 15). Sin embargo, la disminución hasta el 2 mol% o 1 mol% se traduce en un ligero descenso de la misma (entradas 16 y 17). Por último, se ha llevado a cabo un experimento reduciendo la cantidad de MeOH a 1.25 mL lo cual afecta negativamente a la selectividad de la reacción, probablemente debido a problemas de solubilidad (entrada 20). También se ha modificado el tiempo de reacción (entradas 18 y 19) fijando el valor óptimo en 5 horas.

Teniendo en cuenta todos los resultados, las condiciones de reacción óptimas en la N-metilación de nitrobenceno con metanol catalizada por el compuesto **17** son: 2.5 mol% catalizador, 75 mol% base, en metanol (2.5 mL) a 403 K y un tiempo de reacción de 5 horas. En estas condiciones se alcanza una conversión del 100% y una selectividad a N-metilanilina del 95%. La reacción en presencia de mercurio bajo las condiciones optimizadas proporciona resultados similares a la reacción modelo lo que confirma que la reacción catalítica transcurre en fase homogénea (entrada 21).<sup>91</sup> Se ha comprobado si el catalizador es susceptible de ser reutilizado por adición sucesiva de nitrobenceno a la misma reacción catalítica. En este caso,

tras la adición de una segunda carga de nitrobenzono la conversión baja al 27% y en la siguiente adición el catalizador se desactiva por completo. Con el objetivo de comprobar si el compuesto **17** puede operar en condiciones más suaves aumentando el tiempo de reacción se han realizado los experimentos mostrados en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Influencia de la carga de catalizador y la temperatura en la N-metilación de nitrobenzono catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**).<sup>a</sup>

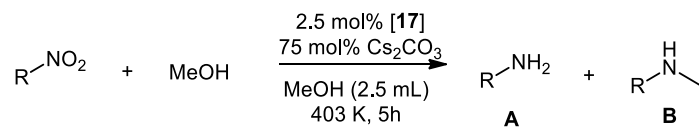


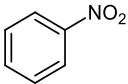
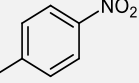
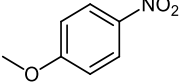
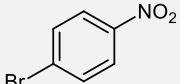
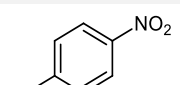
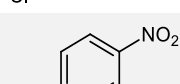
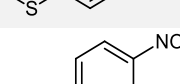
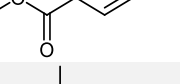
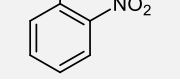
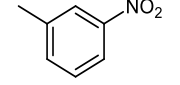
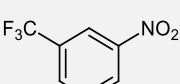
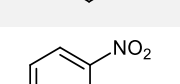
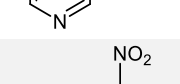
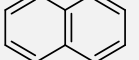
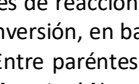
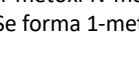


	T (K)	t (h)	17 (mol%)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>	
					A	B
1	403	5	2.5	100	5	95
2	403	24	0.5	100	0	100
3	333	24	1	100	71	29
4	333	24	2.5	100	57	43
5	333	48	1	100	26	74
6	333	48	2.5	100	14	86

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: nitrobenzono (0.5 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.375 mmol, 75 mol%), en metanol (2.5 mL). <sup>b</sup> Conversión, en base a nitrobenzono, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno).

Si se reduce la carga de catalizador a 0.5 mol%, en 24 horas se alcanza conversión y selectividad completas a N-metilnilina (entrada 2). Así mismo, utilizando una carga de catalizador del 2.5 mol% y reduciendo la temperatura a 333 K, la conversión es completa en 24 horas con una selectividad en N-metilnilina del 43% que se incrementa hasta el 86% tras 48 horas de reacción (entradas 4 y 6). Este mismo efecto se observa cuando la carga de catalizador se reduce al 1 mol%, con selectividades a N-metilnilina del 29% y 74% a las 24 y 48 h, respectivamente (entradas 3 y 5). Los resultados confirman que el sistema catalítico es activo en la reacción tándem incluso a bajas temperaturas y cargas de catalizador del 0.5 mol% a tiempos de reacción más prolongados, lo cual puede ser interesante a la hora de su aplicabilidad a mayor escala.

Posteriormente, se ha evaluado la tolerancia a diferentes sustratos del catalizador. Los resultados obtenidos en la aplicación del catalizador **17** en la N-metilación de nitrocompuestos aromáticos con diferentes características estéricas y electrónicas se muestran en la Tabla 7.

**Tabla 7.** N-metilación de diferentes nitrocompuestos aromáticos con metanol catalizada por [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**).<sup>a</sup>


	Nitrocompuesto	17 (mol%)	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>	
					A	B
1		2.5	5	100	4	96 (92)
2		2.5	5	100	-	100 (97)
3		2.5	5	100	-	100 (92)
4		2.5	5	80	11	35 <sup>d</sup>
5 <sup>e</sup>		2.5	15	100	-	90 <sup>d,f</sup>
6		2.5	5	100	-	76 <sup>g</sup>
7 <sup>e</sup>		2.5	5	100	12	75 <sup>f,g</sup>
8		2.5	5	100	30	70
9		2.5	15	100	20	80
10		5	15	100	-	100 (94)
11		2.5	5	100	59	41
12		2.5	15	100	17	83
13		2.5	24	100	1	99 (93)
14		2.5	5	98	46	54
15		2.5	15	100	16	84
16		5	15	100	8	92 (86)
17		2.5	5	100	53	47
18		2.5	15	100	19	81
19		2.5	24	100	10	90 (80)
20		2.5	5	100	60	40
21		2.5	15	100	40	60
22		5	15	100	15	85
23		5	20	100	6	94 (90)
24		2.5	5	100	53	47
25		2.5	15	100	19	81
26		2.5	24	100	11	89 (80)
27		2.5	5	100	38	62
28		2.5	15	100	23	77
29		2.5	24	100	14	86 (82)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: nitrocompuesto (0.5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.375 mmol, 75 mol%), en metanol (2.5 mL) a 403 K. <sup>b</sup> Conversión, en base al nitrocompuesto, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado tras purificación por cromatografía de columna. <sup>d</sup> Se forma *p*-anisidina y 4-metoxi-N-metilnilina. <sup>e</sup> Temperatura 383 K. <sup>f</sup> El compuesto no se aísla puro por cromatografía de columna. <sup>g</sup> Se forma 1-metoxi-4-nitrobenzono y *p*-anisidina.

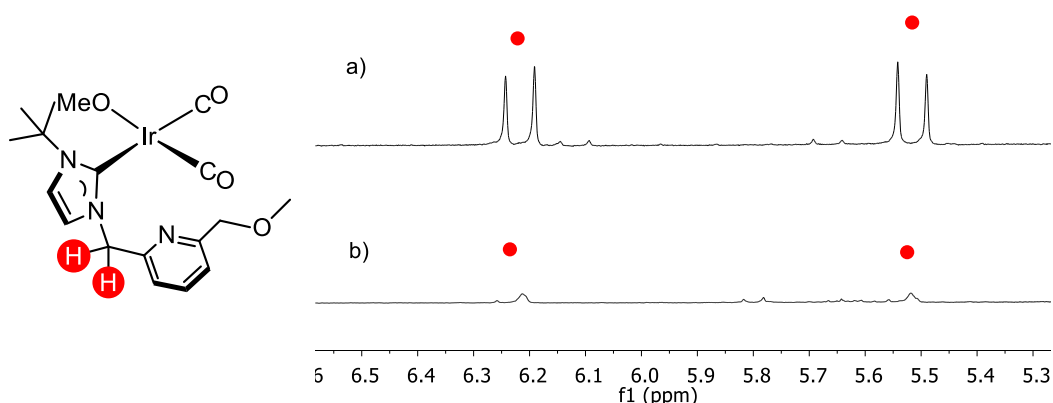
La N-metilación de derivados de nitrobenzoceno con sustituyentes electrodonadores en posición *para* transcurre de forma cuantitativa y con selectividad casi completa a los derivados de tipo N-metil-anilina en 5 horas de reacción (entradas 2 y 3). Si el sustituyente es un halógeno, a 403 K se forman 4-metoxianilina y N-metil-4-metoxianilina con 1-bromo-4-nitrobenzoceno (entrada 4), o alternativamente, 4-metoxinitrobenzoceno y 4-metoxianilina con 1-cloro-4-nitrobenzoceno (entrada 6). La aparición de estos subproductos se explica por reacciones de sustitución nucleófila aromática en el anillo debido a que los halógenos son buenos grupos salientes y el grupo nitro posee un carácter electroattractor que favorece este tipo de reacciones. Sin embargo, si la temperatura se reduce a 383 K, en el caso de 1-bromo-4-nitrobenzoceno (entrada 5), la formación de estos subproductos se reduce en gran medida, aunque no lo suficiente como para que las aminas N-metiladas se puedan obtener puras tras la cromatografía de columna (entradas 5 y 7). Si el grupo en posición *para* es un tioéter es necesario aumentar la carga de catalizador hasta el 5 mol% y el tiempo de reacción a 15 horas para alcanzar la conversión completa a N-metil-4-(metiltio)anilina (entradas 8-10). Cuando el sustituyente es un grupo electroattractor, como es el caso de un éster (entradas 11-13), el sustrato es menos reactivo y se requieren 24 horas de reacción para alcanzar conversión cuantitativa a 4-(metilamino)benzoato de metilo. La influencia del grupo electroattractor también se manifiesta en posición *meta*. Así, en la N-metilación de 1-nitro-3-(trifluorometil)benzoceno como sustrato (entradas 20-23) es necesario aumentar la carga de catalizador al 5 mol% y el tiempo de reacción a 20 horas para conseguir un 94% de selectividad en N-metil-3-(trifluorometil)anilina.

La influencia de los efectos estéricos se ha evaluado utilizando nitrotoluenos con el grupo metilo en posiciones *meta* y *orto* (entradas 14-19). En ambos casos la reactividad con respecto a la del derivado *para* sustituido es menor siendo necesario aumentar el tiempo de reacción y/o la carga de catalizador para alcanzar selectividades elevadas. Así, el derivado 1-metil-2-nitrobenzoceno requiere un 5 mol% de catalizador y 15 horas de reacción para alcanzar una selectividad del 92%. Cuando se emplea un nitrocompuesto derivado de un heterociclo electrodeficiente, como 3-nitropiridina (entradas 24-26), se requieren tiempos de reacción más largos para alcanzar resultados equiparables a los obtenidos con nitrobenzoceno (entrada 1). Por último, al emplear un derivado de naftaleno como el 1-nitronaftaleno (entradas 27-29) también es necesario prolongar la reacción hasta 24 horas para alcanzar una selectividad del 86% en el producto N-metilnaftalen-1-amina. Las aminas N-metiladas formadas se aíslan con buenos rendimientos (entradas 1, 2, 3, 10, 13, 16, 19, 23, 26 y 29) exceptuando aquellas que

incorporan un halógeno como sustituyente ya que durante la reacción se forman subproductos que interfieren en la posterior separación (entradas 5 y 7).

### 3.3. Estudios mecanicistas: activación del precursor de catalizador.

El catalizador empleado en la preparación de N-metilaminas, tanto a partir de aminas como de nitrocompuestos, es el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**). Con objeto de elaborar una propuesta mecanicista se ha evaluado la capacidad de este compuesto de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando por desaromatización del anillo de piridina, tal y como ocurre en los compuestos  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) y  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) (Capítulo 2). Para ello, se ha investigado la naturaleza ácida de los protones del puente  $>\text{CH}_2$  que conecta la piridina con el fragmento imidazol-2-ilideno monitorizando por  $^1\text{H}$ -RMN la evolución de una disolución de **17** en metanol- $d_4$  en presencia de un exceso de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5 equiv) a temperatura ambiente. Como se puede observar en la Figura 8, la intensidad de las señales de los dos dobletes correspondientes al puente  $>\text{CH}_2$  disminuye progresivamente debido a su deuteración hasta prácticamente la completa desaparición a las 20 horas. Si en este punto, el disolvente se elimina a vacío, el residuo se disuelve en tetrahidrofurano y se registra el espectro de RMN de  $^2\text{H}$  se observan dos señales con multiplicidad singlete a  $\delta$  5.88 y 4.33 ppm. La primera de ellas corresponde al fragmento  $>\text{CD}_2$  y la segunda probablemente a iones  $\text{CD}_3\text{O}^-$  generados en el medio de reacción que pueden coordinarse al centro metálico.

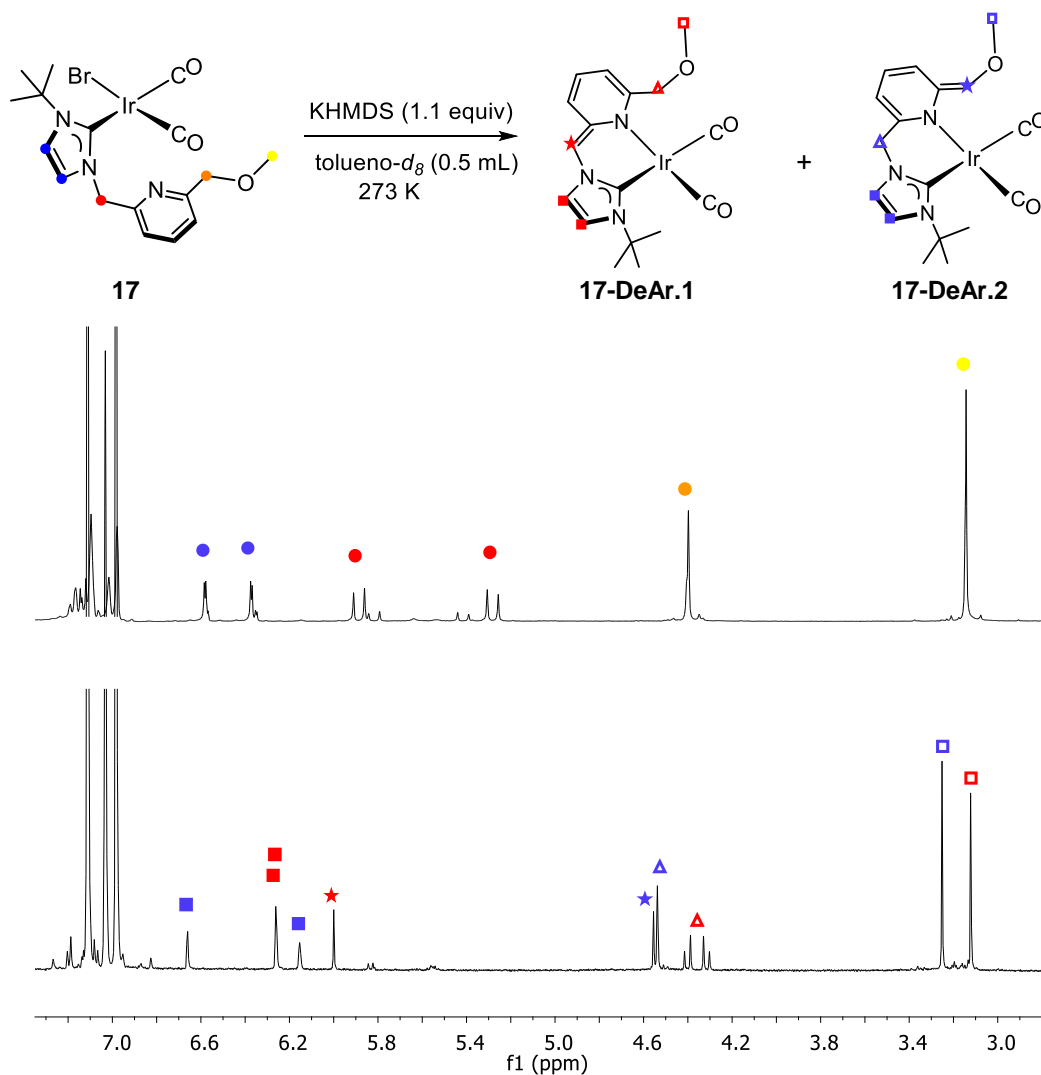


**Figura 8.** Región del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN que ilustra la deuteración del  $>\text{CH}_2$  del fragmento NHC- $\text{CH}_2$ -Py en el complejo **17** (0.017 mmol). a) Inicial, en metanol- $d_4$  (0.5 mL) a 298 K. b) 20 horas después de la adición de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.085 mmol, 5 equiv).

Este comportamiento está asociado a la naturaleza del ligando ya que cuando se realiza el mismo experimento con la sal de imidazolio precursora de **17**, [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (**2**), se observa la deutерación completa del puente >CH<sub>2</sub> que conecta la piridina con el fragmento imidazol-2-ilideno y de los protones =CH del fragmento imidazol-2-ilideno. El intercambio H/D no se produce en D<sub>2</sub>O ya que los espectros de <sup>1</sup>H-RMN tanto el compuesto **17** como de la sal **2** no se modifican en presencia de un exceso de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 equiv) tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, lo que sugiere que en agua el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> no es una base lo suficientemente fuerte como para desprotonar el puente >CH<sub>2</sub>. Sin embargo, en metanol se generan iones metóxido que tienen capacidad de promover el intercambio H/D.

La deutерación de los protones del >CH<sub>2</sub> puente en metanol-*d*<sub>4</sub>, tanto en el compuesto **17** como en la sal de imidazolio **2**, nos da una idea de la acidez de los mismos lo que previsiblemente deberá favorecer procesos de MLC por desaromatización/aromatización del anillo de piridina en **17**. Con objeto de identificar la especie desaromatizada, se ha estudiado la reacción de desprotonación de **17** con una base fuerte. Desafortunadamente, los primeros intentos de desaromatizar el compuesto **17** en tolueno-*d*<sub>8</sub> con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> no tuvieron éxito, probablemente debido a la baja solubilidad de esta base en disolventes apolares. Sin embargo, la adición de 1.1 equivalentes de KHMDS a una suspensión amarilla del compuesto **17** en tolueno-*d*<sub>8</sub> a 273 K da lugar, tras 30 minutos de reacción, a una disolución de color amarillo oscuro y a la aparición de una pequeña cantidad de sólido debido a la formación de KBr que es insoluble en tolueno. No obstante, si en lugar de 1.1 equivalentes se añade exceso de KHMDS (5 equivalentes) se alcanza un resultado similar de forma inmediata. En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de esta disolución registrado a 298 K (Figura 9) se observa la formación de dos especies, **17-DeAr.1** y **17-DeAr.2**, en proporción 1:1.

Las diferencias encontradas en el desplazamiento químico y multiplicidad de señales clave en el espectro de RMN sugieren que **17-DeAr.1** y **17-DeAr.2** son el resultado de la desprotonación no selectiva de los grupos metileno en el compuesto **17**. En la Figura 9 se muestran las estructuras de ambos compuestos desaromatizados compatibles con la información obtenida por RMN. Por un lado, el compuesto [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCHPy'CH<sub>2</sub>OMe)] (**17-DeAr.1**) que resulta de la desprotonación del puente >CH<sub>2</sub> entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno, y por otro, el compuesto [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>Py'CHOMe)] (**17-DeAr.2**) que se obtiene por desprotonación del puente >CH<sub>2</sub> entre la piridina y el fragmento metoxo.

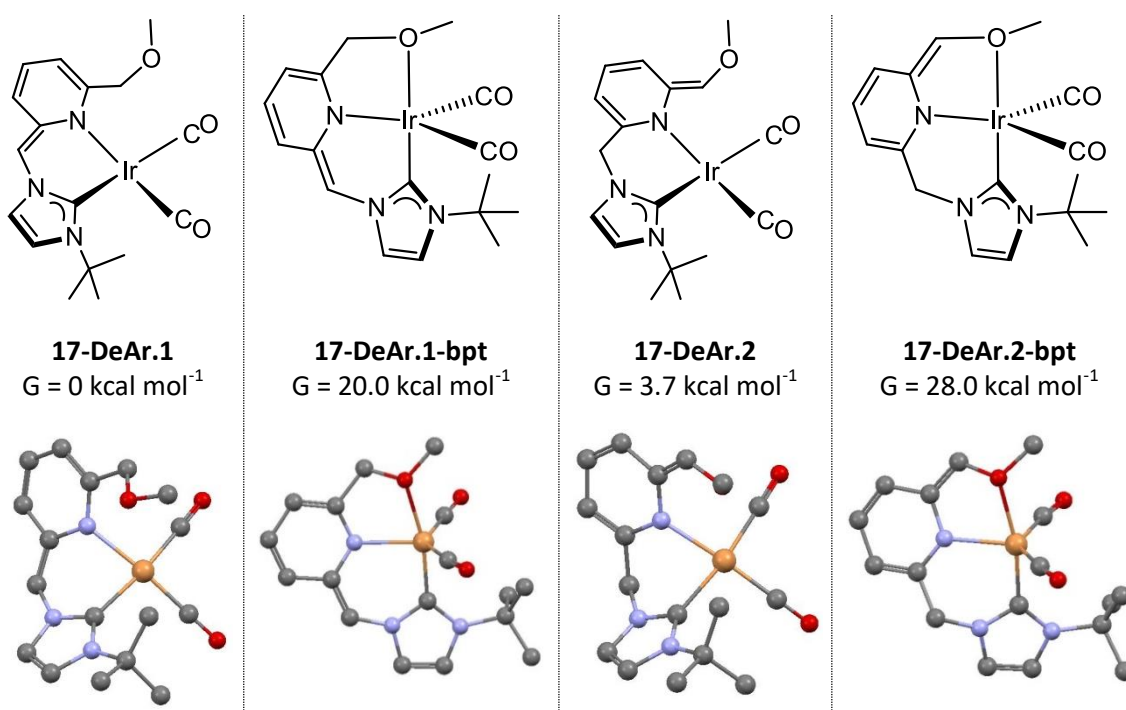


**Figura 9.** Espectros de  $^1\text{H-NMR}$  registrados en tolueno- $d_8$  de los compuestos **17** y de los isómeros **17-DeAr.1** (■) y **17-DeAr.2** (■) resultantes de su desprotonación.

La asignación de las señales en el espectro de  $^1\text{H-NMR}$  de la mezcla de reacción ha sido posible gracias al espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN-apt y de técnicas de RMN bidimensional, en particular,  $^1\text{H-}^1\text{H}$  y  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ . En el espectro se observa que la señal típica del puente  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno ha desaparecido en el compuesto **17-DeAr.1**, y en su lugar aparece una señal a  $\delta$  6.00 ppm que se asigna al puente  $=\text{CH}$  formado. Sin embargo, en el compuesto **17-DeAr.2** se observa que es la señal del puente  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el grupo metoxo la que desaparece. En este caso se observa una nueva señal a  $\delta$  4.56 ppm correspondiente al puente  $=\text{CH}$  formado. Por otra parte, la señal correspondiente al puente  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el grupo metoxo en **17-DeAr.1** aparece como un sistema AB de segundo orden centrado a  $\delta$  4.36 ppm, mientras que la señal correspondiente al puente  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno en **17-DeAr.2** se observa como un multiplete a  $\delta$  4.54 ppm. En el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN-apt de la mezcla de reacción las señales de los

puentes =CH se observan a  $\delta$  44.7 (**17-DeAr.1**) y 39.6 ppm (**17-DeAr.2**) mientras que las señales correspondientes a los puentes >CH<sub>2</sub> se observan a  $\delta$  75.8 (**17-DeAr.1**) y 75.7 ppm (**17-DeAr.2**), desplazamientos similares al observado en el compuesto **17** ( $\delta$  75.6 ppm).

Con objeto de corroborar esta propuesta estructural se han realizado cálculos teóricos a nivel DFT en los que se compara la energía libre de los compuestos **17-DeAr.1** y **17-DeAr.2**, y de compuestos hipotéticos con geometría de bipirámide trigonal en los que el ligando NHC-Py-OMe en sus formas desaromatizadas adopta una coordinación tridentada *pincer*, **17-DeAr.1-bpt** y **17-DeAr.2-bpt**. En la Figura 10 se muestran los valores de energía obtenidos así como la estructura optimizada de estos compuestos.



**Figura 10.** Estructura optimizada de los compuestos **17-DeAr.1**, **17-DeAr.1-bpt**, **17-DeAr.2** y **17-DeAr.2-bpt** y valores de energía libre relativos.

Se ha tomado como valor de referencia la energía libre relativa de la especie **17-DeAr.1** a la que se ha asignado el valor de 0 kcal mol<sup>-1</sup>. La especie **17-DeAr.2** es solo 3.7 kcal mol<sup>-1</sup> menos estable, lo que concuerda con lo observado por <sup>1</sup>H-RMN ya que ambas especies se forman en una proporción del 50%. Sin embargo, las estructuras alternativas basadas en la coordinación modo *pincer* del ligando NHC-Py-OMe, **17-DeAr.1-bpt** y **17-DeAr.2-bpt**, son mucho menos estables con unas energías libres relativas de 20.00 y 28.0 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. La desestabilización de ambas especies se debe a las restricciones



conformacionales impuestas por los metalaciclos fusionados formados que impiden que el =CH puente se disponga completamente plano.

La mezcla de compuestos **17-DeAr.1** y **17-DeAr.2** tiene la capacidad de activar metanol. La adición de exceso de metanol (5 equivalentes) a una disolución de los compuestos generados *in situ* en tolueno- $d_8$  a 273 K da lugar a una disolución de color amarillo que contiene exclusivamente el compuesto  $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^1\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17-OMe**). El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **17-OMe** (Figura 11) muestra que la señal característica del puente =CH entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno en los compuestos desaromatizados se transforma en dos dobletes que aparecen a  $\delta$  6.11 y 5.47 ppm que integran por un protón cada uno, lo que confirma la rearomatización del anillo de piridina. Las señales pertenecientes al fragmento  $-\text{CH}_2\text{OMe}$  aparecen como singletes a  $\delta$  4.42 y 3.15 ppm, valores similares a los encontrados en el compuesto **17**. Los desplazamientos químicos de estas señales y la multiplicidad singlete observada para el puente  $>\text{CH}_2$  entre la piridina y el grupo metoxo sugieren que el ligando NHC funcionalizado está coordinado de forma monodentada por el carbono carbénico. Además, se observa una señal con multiplicidad singlete a  $\delta$  4.36 ppm que integra por tres protones asignada al ligando metoxo coordinado al centro metálico.

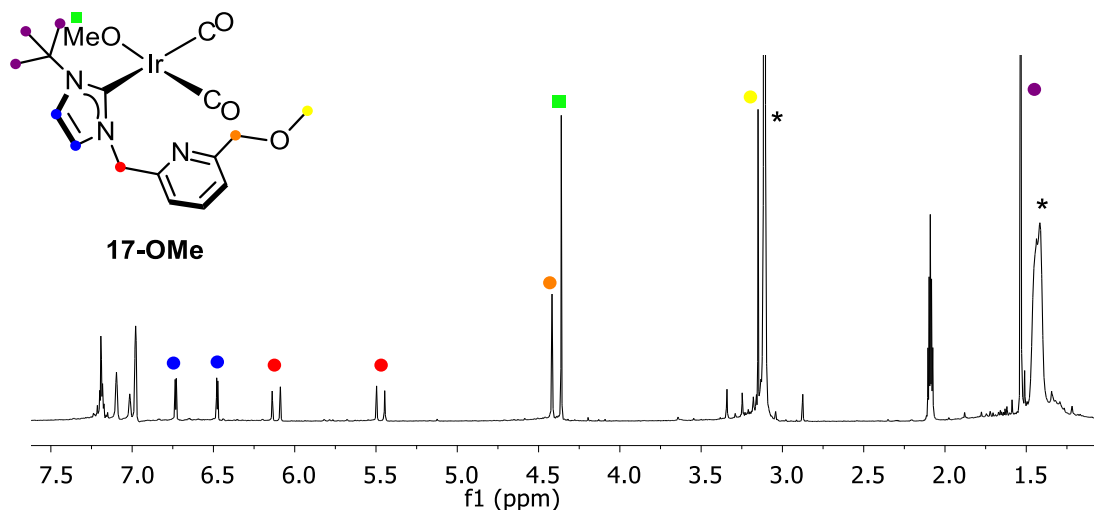
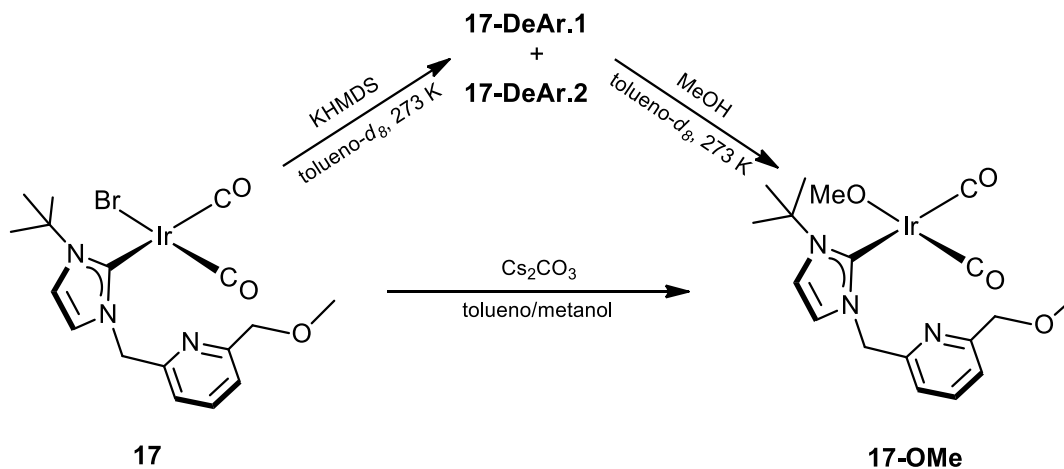


Figura 11.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ) del compuesto **17-OMe** (\* MeOH).

Alternativamente, el compuesto **17-OMe** se puede preparar directamente a partir de **17** por sustitución del ligando bromuro por un ligando metoxo. Así, cuando se añade  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5 equivalentes) a una disolución del compuesto **17** en tolueno/metanol (1:1) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, se lleva a sequedad a vacío, se disuelve el residuo

obtenido en tolueno- $d_8$  y se filtra, se obtiene una disolución amarilla del compuesto **17-OMe** (Esquema 10).



Esquema 10. Rutas sintéticas para la preparación del compuesto **17-OMe**.

### 3.4. Estudios mecanicistas de la reacción de N-metilación de aminas con metanol.

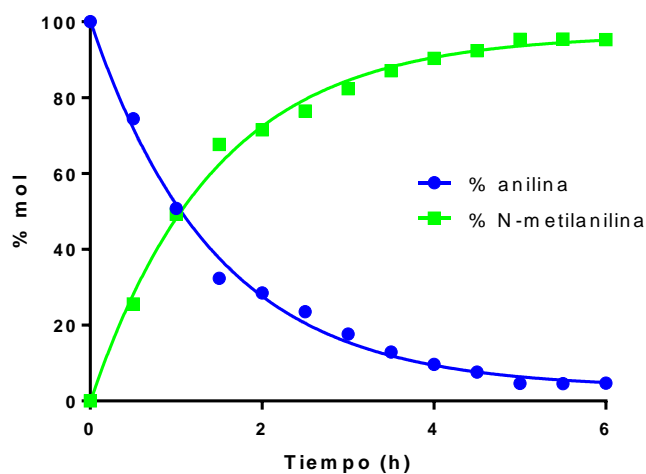


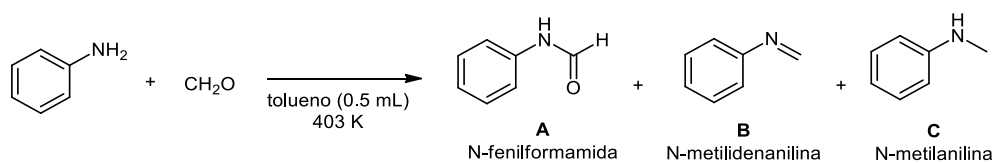
Figura 12. Perfil de la reacción de N-metilación de anilina con metanol monitorizada por GC. Condiciones de reacción: anilina (0.5 mmol), **17** (0.0025 mmol, 0.5 mol%) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.25 mmol, 50 mol%) en metanol (1.5 mL) a 423 K.

El progreso de la reacción de N-metilación de anilina con metanol catalizada por **17** bajo las condiciones previamente optimizadas se ha monitorizado por GC utilizando mesitileno como estándar interno (Figura 12). Cada conjunto de datos, tomado a intervalos de 30 minutos, corresponde a un experimento en paralelo evitando posibles alteraciones de la reacción por la apertura del sistema.

Como se puede observar en la gráfica, la desaparición de anilina y formación de N-metilnilina es muy rápida con una conversión superior al 20% en los primeros 20 min de reacción. Hay que destacar que en ningún momento de la reacción se observa el compuesto intermedio N-metilidenanilina, lo que implica que su reducción por transferencia de hidrógeno es rápida y no es la etapa limitante del proceso global.

Paralelamente, hemos estudiado la etapa de condensación entre formaldehído y anilina con objeto de determinar la posible influencia del catalizador en la formación del compuesto intermedio N-metilidenanilina (Tabla 8). El estudio se ha realizado en tolueno, en condiciones en principio poco favorables, ya que se ha utilizado una disolución acuosa de formaldehído del 37% en peso con un 10-15% de metanol como estabilizante (Sigma-Aldrich). Como se observa en la Tabla 8, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de catalizador se alcanza una conversión del 22% a los 30 minutos (entrada 1). En la reacción se forma un sólido blanco que corresponde al producto de condensación N-metilidenanilina (**A**) insoluble en el medio de la reacción, o de forma más correcta, al compuesto 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina, en equilibrio con la imina, y que es la especie predominante a bajas temperaturas (Esquema 11, a.3).<sup>93</sup> No obstante, cuando la reacción se estudia por GC-MS también se detecta N-fenilformamida (**B**). Si la reacción se lleva a cabo en presencia del catalizador **17** en las mismas condiciones, se obtiene una mezcla de N-fenilformamida (35%) y N-metilnilina (**C**, 65%) con una conversión del 25% en el mismo tiempo de reacción (entrada 2). Al aumentar el tiempo de reacción hasta 2 horas en presencia de catalizador, la conversión aumenta hasta el 53% y la selectividad a N-metilnilina se incrementa hasta el 88% (entrada 3).

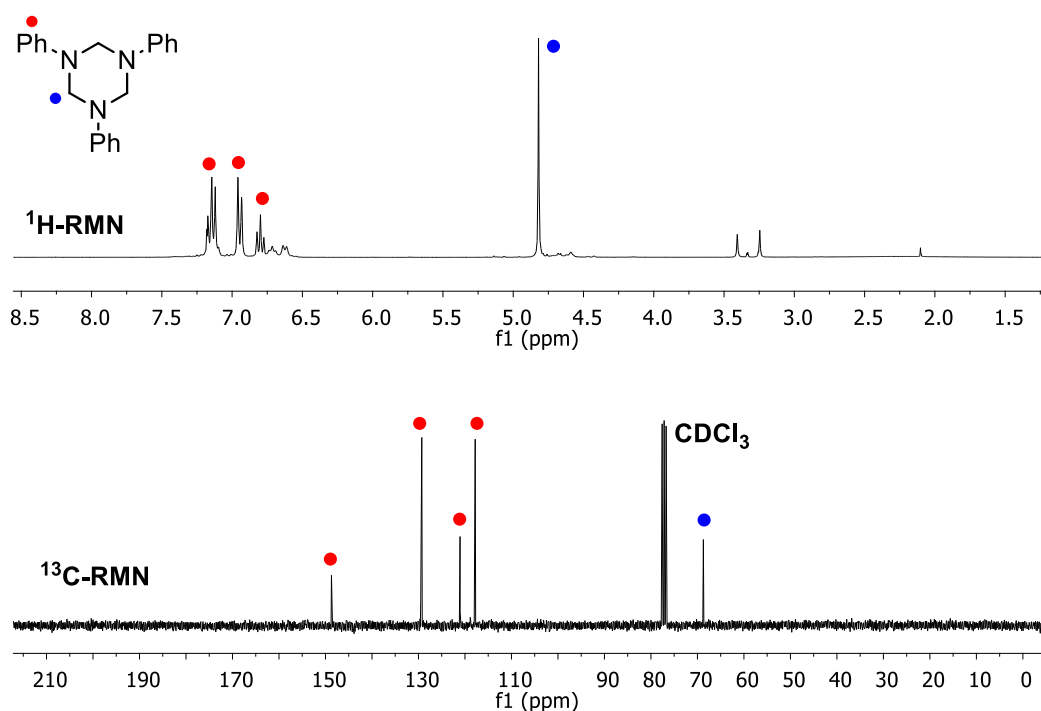
**Tabla 8.** Reacción de condensación entre formaldehído y anilina.<sup>a</sup>



Catalizador	t (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>		
			A	B	C
1 Sin catalizador <sup>c</sup>	0.5	22	✓	✓	-
2 2.5 mol% ( <b>17</b> )	0.5	25	35	-	65
3 2.5 mol% ( <b>17</b> )	2	53	12	-	88

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: anilina (0.5 mmol), formaldehído (0.5 mmol, 37% en agua, con 10-15% de metanol como estabilizante) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.375 mmol, 75%), en tolueno (0.5 mL) a 403 K. <sup>b</sup> Determinada por GC (mesitileno como estándar interno) en base a anilina. <sup>c</sup> Se obtiene una mezcla de N-metilidenanilina/1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina y N-fenilformamida.

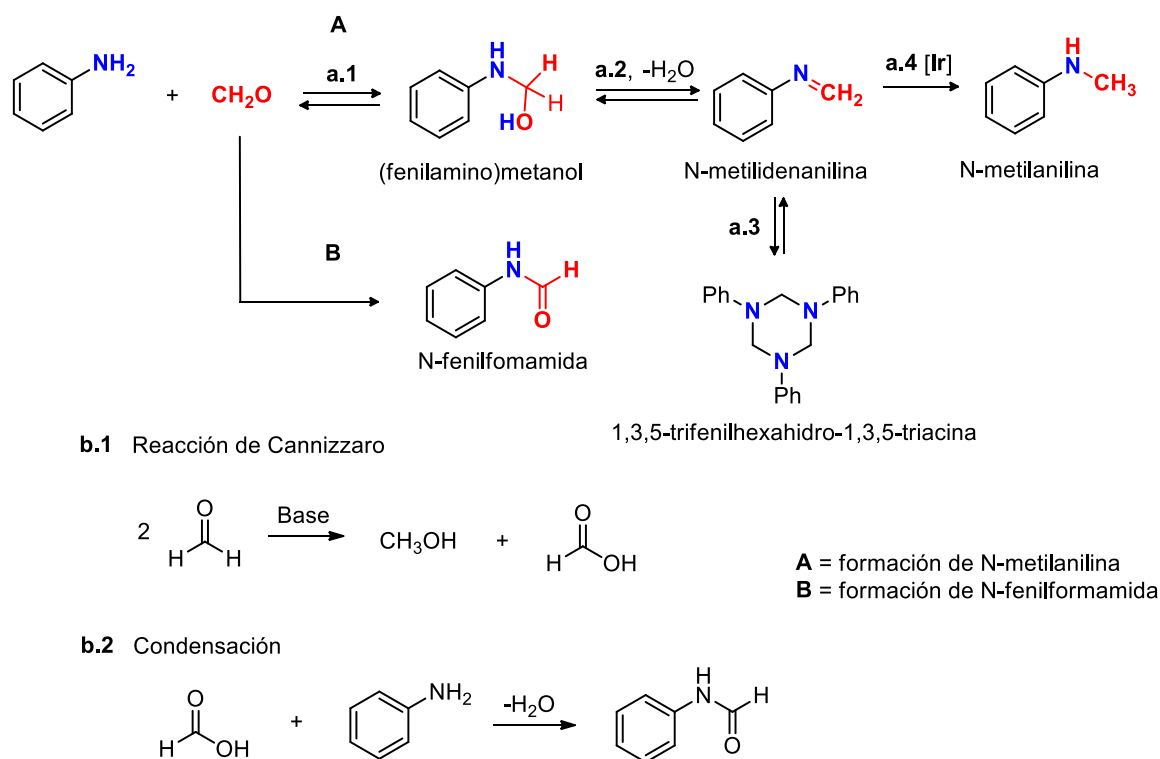
Para entender mejor la reacción que se produce en ausencia de catalizador se han llevado a cabo experimentos adicionales utilizando metanol como disolvente. Si en un reactor de vidrio reforzado se introduce anilina (0.25 mmol) y formaldehído (0.5 mmol) en metanol- $d_4$  y la mezcla se calienta a 403 K durante 15 minutos y se analiza por  $^1\text{H}$ -RMN se observa la formación de 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina en una proporción del 50% aproximadamente (Esquema 11, a.3). Esta especie presenta resonancias características a  $\delta$  7.24–7.16 (m, 6H), 7.05–6.98 (m, 6H), 6.88–6.78 (m, 3H), 4.82 (s, 6H) ppm (Figura 13).<sup>94</sup> Analizando el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se observa una señal a  $\delta$  68.6 ppm que en el espectro bidimensional  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC correlaciona con la señal  $\delta$  4.82 (s, 6H) asignada a los  $>\text{CH}_2$  del ciclo central. Además, la ausencia de una señal a  $\delta$  157.0 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN descarta por completo la presencia de N-metilidenanilina.<sup>95</sup>



**Figura 13.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina en  $\text{CDCl}_3$ .

Este compuesto no se detecta por GC-MS posiblemente debido a su baja volatilidad. Si en este punto se añade  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.375 mmol) y la reacción se calienta a 403 K durante 15 minutos, se produce la disolución del precipitado y un cambio de color de la disolución de amarillo pálido a marrón. El análisis por GC-MS de la disolución permite detectar N-fenilformamida ( $m/z = 121$ ) y N-metilidenanilina ( $m/z = 105$ )<sup>96</sup> en una proporción relativa 85:15. Por último, si en un experimento adicional, tras la formación de 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina se añade  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.375 mmol) y **17** (0.0125 mmol), y la mezcla de reacción se

calienta a 403 K durante 15 minutos, se obtiene una disolución marrón cuyo análisis por GC-MS indica la presencia de N-fenilformamida y N-metilnilina en una proporción relativa 88:12.

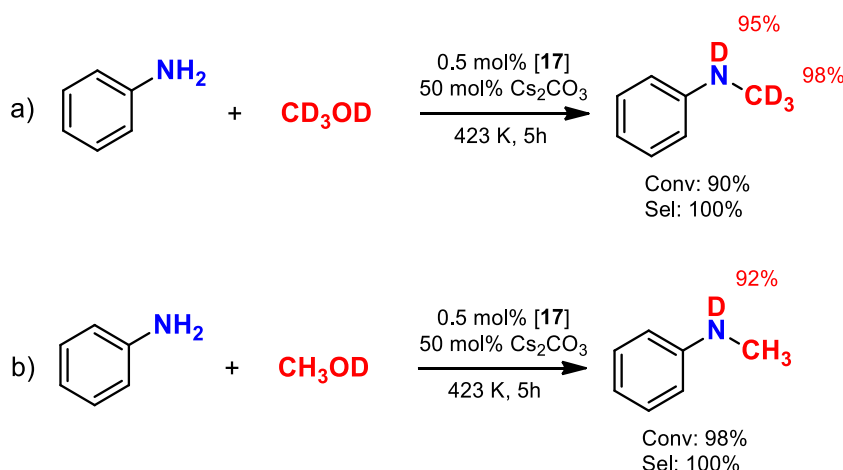


**Esquema 11.** Reacción de condensación de anilina con formaldehído en metanol: formación de N-fenilformamida vs N-metilidenanilina.

Estos resultados sugieren que en presencia de base y en ausencia de catalizador compiten dos rutas: la ruta **A** que lleva a la formación de N-metilidenanilina o su forma trímera, y la ruta **B** que conduce a N-fenilformamida (Esquema 11). Por un lado, la formación de N-metilidenanilina se produce por deshidratación del hemiaminal, (fenilamino)metanol, catalizada por base (Esquema 11, a.2).<sup>97</sup> La imina está en equilibrio con la forma trímera 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina y este equilibrio está desplazado hacia ésta última a bajas temperaturas y hacia la imina a altas temperaturas. Por otro lado, la formación de N-fenilformamida se produce a través de la reacción de Cannizzaro (Esquema 11, B).<sup>98</sup> Esta reacción consiste en la desproporción de un aldehído no enolizable, como el formaldehído, que en presencia de base da lugar a metanol y ácido fórmico (Esquema 11, b.1). Posteriormente, el ácido fórmico generado *in situ* condensa con la anilina presente en el medio formando N-fenilformamida y liberando agua (Esquema 11, b.2). Por último, la formación de N-metilnilina y desaparición de N-metilidenanilina en presencia de catalizador implica que este es capaz de hidrogenar la imina de forma efectiva (Esquema 11, a.4).

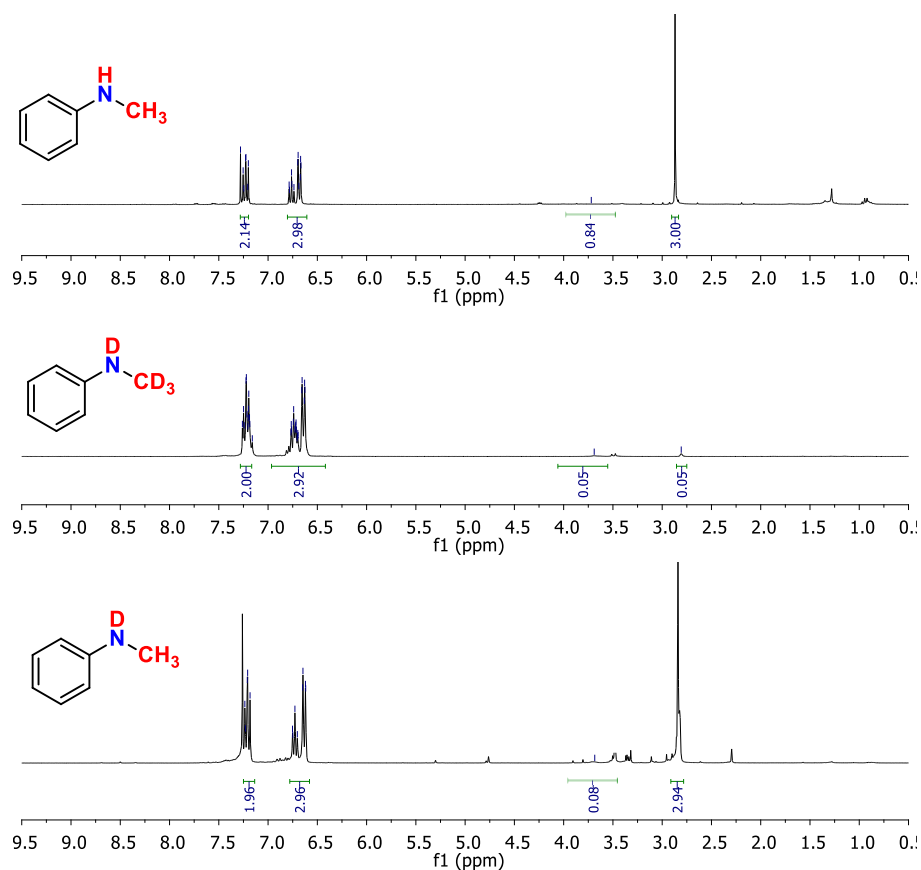
La ausencia de N-fenilformamida en las condiciones optimizadas de reacción se explica por la baja concentración de formaldehído presente en condiciones catalíticas ya que la hidrogenación de la imina por el catalizador es un proceso rápido que desplaza el equilibrio por esta ruta inhibiendo la reacción de Cannizzaro. Además, la formación de cantidades significativas de N-metilidenanilina, en su forma condensada, en presencia de base y ausencia de catalizador en condiciones suaves, prácticamente descarta que la etapa de condensación entre anilina y formaldehído se produzca en la esfera de coordinación del metal, a diferencia de lo que se propone en base a estudios teóricos realizados por nuestro grupo de investigación en el mecanismo de reacciones de N-alquilación de aminas con alcoholes catalizada por compuestos Ir(I)-NHC.<sup>99</sup>

Se han llevado a cabo experimentos de marcaje isotópico usando metanol- $d_4$  y metanol- $d_1$  como disolvente con objeto de investigar el mecanismo de la reacción de metilación de anilina con metanol (Esquema 12). Si se utiliza metanol- $d_4$  ( $\geq 99.8\%$  D) se obtiene N-metilánilina con un grado de deuteración superior al 95% tanto en el grupo metilo como en el NH, lo que indica que efectivamente todos los átomos del metanol, exceptuando el átomo de oxígeno que se elimina como agua tras la reacción de condensación, se incorporan al producto final. Además, cuando se utiliza metanol- $d_1$  ( $\geq 99.5\%$  D) se observa la incorporación de deuterio únicamente en el grupo NH lo que confirma que el deuterio del grupo -OD se transfiere exclusivamente al átomo de nitrógeno de la amina.



**Esquema 12.** Experimentos de marcaje isotópico usando MeOD- $d_4$  o MeOD- $d_1$  como disolvente en la reacción de metilación de anilina con metanol.

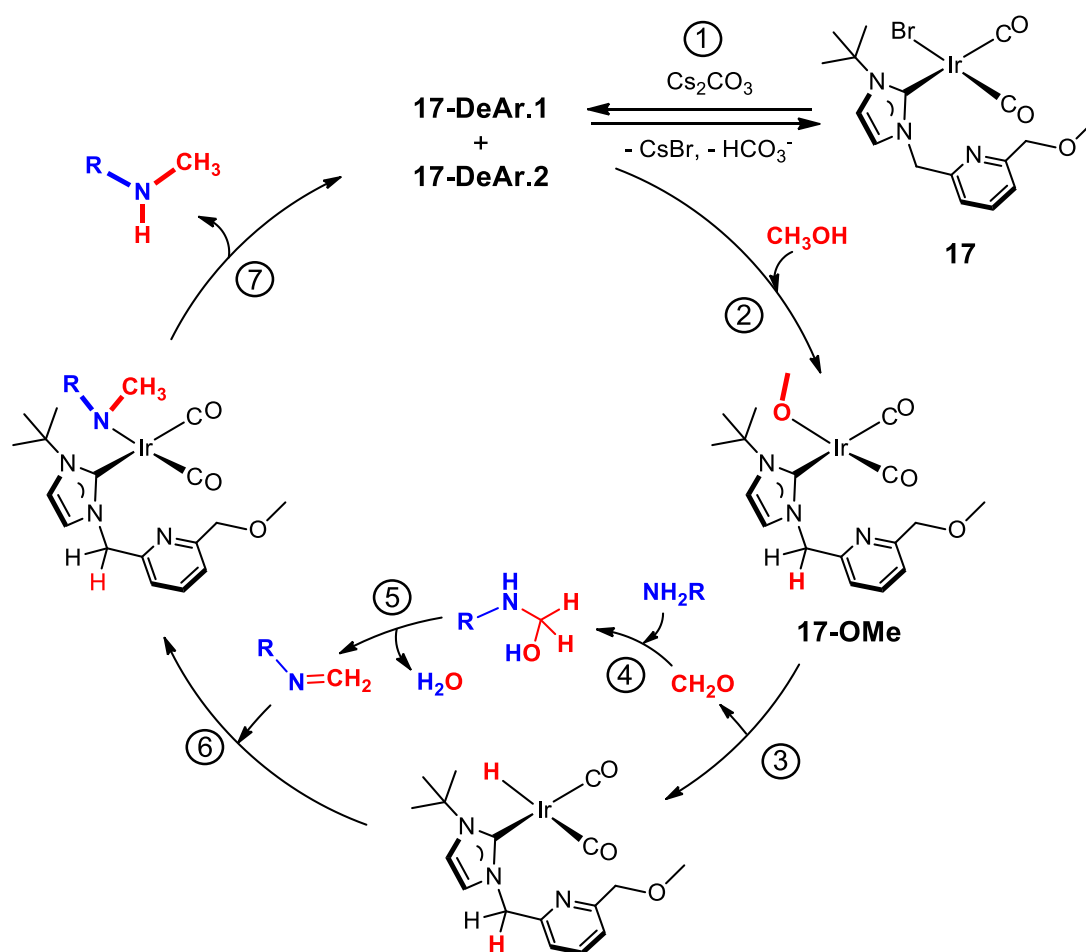
A modo de ejemplo, en la Figura 14 se muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de N-metilánilina, N-metilánilina- $d_4$  y N-metilánilina- $d_1$  obtenidas en la reacción de N-metilación de anilina con metanol, metanol- $d_4$  y metanol- $d_1$ , respectivamente.



**Figura 14.**  $^1\text{H-NMR}$  de N-metilanilina, N-metilanilina- $d_4$  y N-metilanilina- $d_1$  en  $\text{CDCl}_3$ .

En base a los experimentos realizados, en los siguientes esquemas (Esquema 13 y Esquema 14) se muestran dos posibles propuestas mecanicistas para la N-metilación de aminas con metanol catalizada por el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**). La propuesta del Esquema 13 se basa en la capacidad del catalizador de actuar de forma bifuncional facilitando procesos de MLC por desaromatización/aromatización del anillo de piridina. El mecanismo comienza con la activación del precatalizador **17** de forma análoga a la mostrada en la Figura 9. En primer lugar se produce la desprotonación del puente  $>\text{CH}_2$  entre el grupo imidazol-2-ilideno y la piridina por acción de la base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , y la formación de la mezcla de compuestos **17-DeAr.1** y **17-DeAr.2** que son las especies activas (etapa 1). Las especies desaromatizadas tienen la capacidad de activar una molécula de metanol. El protón del grupo  $-\text{OH}$  se incorpora al ligando rearomatizando el anillo de piridina mientras que el grupo metoxo se coordina al centro metálico dando lugar al intermedio **17-OMe** (etapa 2). Posteriormente, la reacción de  $\beta\text{-H}$  eliminación en el ligando metoxo da lugar al hidruro complejo  $[\text{IrH}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  con liberación de formaldehído (etapa 3). Así, el comportamiento bifuncional del catalizador permite almacenar dos equivalentes de reducción de forma transitoria, uno en el ligando y otro como hidruro metálico. La reacción de

condensación entre el formaldehído y la amina se produce fuera de la esfera de coordinación del metal y procede a través de un intermedio hemiaminal (etapa 4) que se deshidrata para dar la imina correspondiente generando agua como único subproducto de la reacción (etapa 5). La imina se coordina al centro de iridio por la nube  $\pi$  del doble enlace C=N que se sitúa coplanar al enlace Ir-H, lo que permite la inserción de la imina en el enlace Ir-H y la formación de un amido complejo plano cuadrado (etapa 6). Por último, se produce la transferencia del protón del puente  $>\text{CH}_2$  al átomo de nitrógeno del ligando amido,<sup>100</sup> lo que conduce a la liberación del producto N-metilamina regenerando la especie catalíticamente activa y completando así el ciclo catalítico (etapa 7).



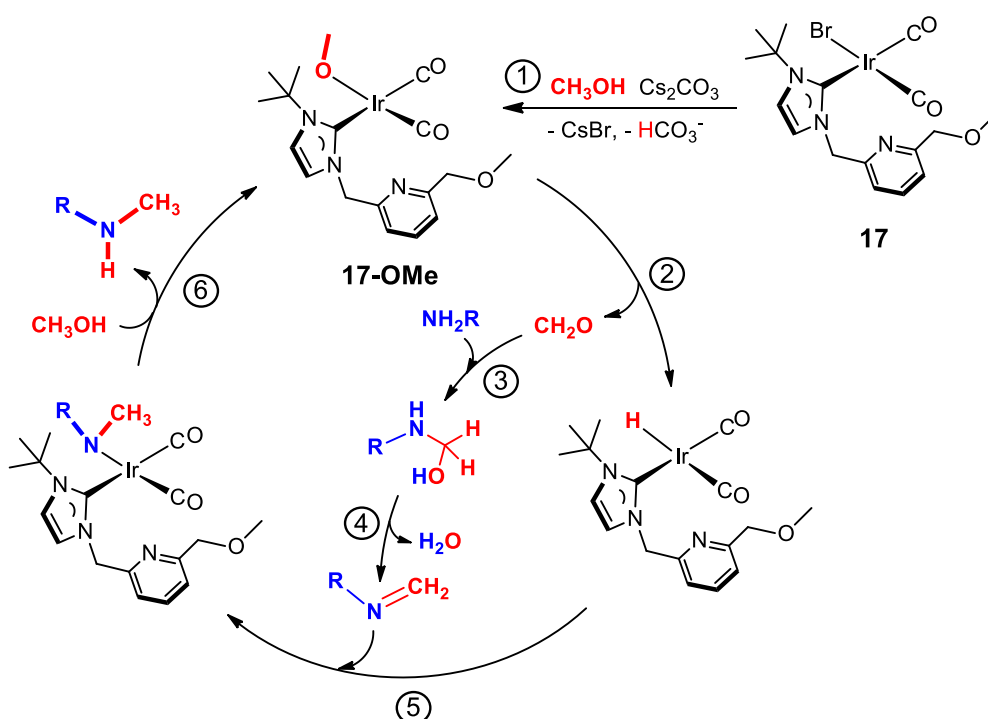
**Esquema 13.** Mecanismo de la reacción de N-metilación de aminas con metanol catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) basado en desaromatización/aromatización del anillo de piridina.

De forma alternativa, en el Esquema 14 se presenta una propuesta mecanicista basada en la activación del catalizador sin intervención de las especies desaromatizadas. El mecanismo comienza con la formación del compuesto **17-OMe** por sustitución del ligando bromuro por un



ligando metoxo (etapa 1). Posteriormente, tal y como se ha explicado anteriormente, se forma el hidruro complejo por  $\beta$ -H eliminación en el ligando metoxo liberando formaldehído (etapa 2) que condensa fuera de la esfera de coordinación del metal a la correspondiente imina (etapas 3 y 4) que se inserta en el enlace Ir-H formando un amido complejo (etapa 5). La última etapa consiste en la protonación del enlace Ir-N por metanol lo que libera el producto N-metilamina y regenera la especie catalíticamente activa **17-OMe**.

Ambos mecanismos transcurren a través de especies planocuatras de iridio(I) de 16 electrones y son en cierto modo comparables ya que en ambos participan el metoxo complejo  $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17-OMe**), el hidruro complejo  $[\text{IrH}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  y el amido complejo  $[\text{Ir}(\text{NRMe})(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  como intermedios. La principal diferencia radica en la formación de N-metilamina a partir del amido complejo intermedio. En el primer mecanismo la liberación de N-metilamina se produce por transferencia de un protón del  $>\text{CH}_2$  al ligando amido lo que resulta en la desaromatización del anillo de piridina del ligando y la formación de las especies catalíticamente activas **17-DeAr**. Sin embargo, en el segundo mecanismo la N-metilamina se produce por protonación con metanol y genera directamente el metoxo complejo **17-OMe** que es la especie catalíticamente activa.<sup>99</sup>



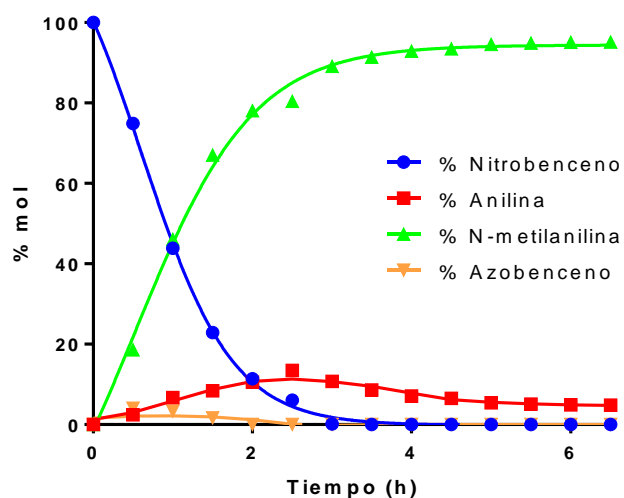
**Esquema 14.** Mecanismo de la reacción de N-metilación de aminas con metanol catalizada por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) basado en **17-OMe** como especie activa.

Mientras que el fragmento piridina del ligando desempeña un papel clave en el primer mecanismo, su función en el segundo mecanismo no es evidente y podría estar relacionada con la transferencia del protón del metanol al ligando amido actuando de esta manera como un “*proton messenger*”.<sup>101</sup> Por otra parte, la coordinación del ligando a través del fragmento piridina resultaría en especies intermedias pentacoordinadas de 18 electrones. En ese caso, en el primer mecanismo la reducción de la imina podría producirse por un mecanismo de esfera externa por transferencia simultánea del ligando hidruro y del protón del  $>CH_2$ . Sin embargo, estudios teóricos preliminares indican que el hidruro complejo planocuadrado es más estable que la especie pentacoordinada por lo que se propone que la reducción de la imina se produce por etapas, en primer lugar, se produce la transferencia del ligando hidruro a la imina y posteriormente la desprotonación intramolecular del  $>CH_2$  por el ligando amido.<sup>55,102</sup> En cualquier caso, la dilucidación del mecanismo requiere un estudio teórico en profundidad que está en una fase muy preliminar.

### **3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de N-metilación de nitrocompuestos con metanol.**

El progreso de la reacción tándem de obtención de N-metilanilina a partir de nitrobenzoceno catalizada por **17** bajo las condiciones de reacción optimizadas se ha monitorizado por GC-MS utilizando mesitileno como estándar interno. Cada conjunto de datos, tomado a intervalos de 30 minutos, corresponde a una reacción en paralelo evitando así los posibles efectos derivados de la liberación de gases por la apertura del sistema. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 15. Como se observa en la gráfica, el consumo de nitrobenzoceno y la formación de N-metilanilina son inmediatos tras la estabilización del sistema con una conversión del 25% en los primeros 30 minutos de la reacción. Durante los primeros instantes de reacción se acumula una pequeña cantidad de azobenzoceno, hasta un máximo del 4% a los 30 minutos, que posteriormente se consume en su totalidad. La reducción por transferencia de hidrógeno de nitrobenzoceno es rápida y a las 3 horas de reacción todo el nitrobenzoceno se ha transformado en anilina que se acumula llegando a un 10% a las 2.5 horas. Posteriormente, la anilina se transforma progresivamente en N-metilanilina hasta llegar al valor de selectividad final que se alcanza a las 5 horas. Por otro lado, no se identifican intermedios como el hemiaminal, formado en la etapa de condensación, la imina resultante de la deshidratación del hemiaminal, o la especie 1,3,5-trifenilhexahidro-1,3,5-triacina en equilibrio con la imina, lo que indica que las reacciones de deshidratación del hemiaminal, y la de hidrogenación de la imina han de ser rápidas en comparación con el resto de reacciones del

proceso global. Además, la detección de azobenceno sugiere que la reducción de nitrobenceno podría seguir una ruta indirecta (Esquema 7).

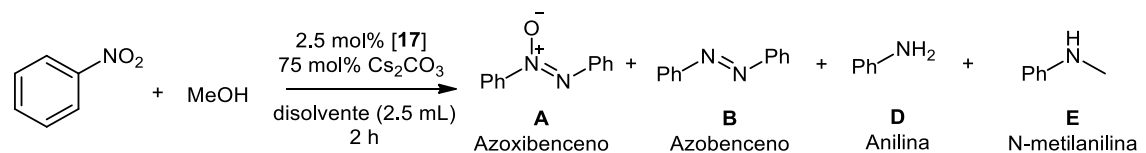


**Figura 15.** Perfil de la reacción de N-metilación de nitrobenceno con metanol monitorizada por GC-MS. Condiciones de reacción: nitrobenceno (0.5 mmol), **17** (0.0125 mmol, 2.5 mol%) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.375 mmol, 75 mol%), en metanol (2.5 mL) a 403 K.

Con objeto de entender mejor la etapa de reducción de nitrobenceno por transferencia de hidrógeno se han realizado una serie de experimentos adicionales a tiempos y temperaturas menores que se muestran en las siguientes tablas (Tabla 9 y Tabla 10). Merece la pena destacar que tanto la reducción de nitrobenceno como la formación de N-metilanilina se producen incluso a 333 K, temperatura a la que en 2 horas de reacción se alcanza una selectividad del 33% en N-metilanilina con una conversión del 32% (entrada 1). Tanto a esta temperatura, como a 353 K (entrada 2), se observa la acumulación de azobenceno y azoxibenceno en una proporción considerable (40-45%). Sin embargo, si la temperatura se incrementa hasta 373 K la acumulación de estos intermedios es mucho menor (10%) obteniéndose N-metilanilina como producto mayoritario con una selectividad del 62% y una conversión del 57% (entrada 3). Por último, a 403 K no se detecta ni azobenceno ni azoxibenceno y se alcanza una conversión del 87% con un 88% de selectividad a N-metilanilina (entrada 4). En presencia de agua se obtienen valores de conversión y selectividad a N-metilanilina similares (86% y 87%, respectivamente) lo que descarta la inhibición del proceso global por el agua. Adicionalmente, se ha llevado a cabo un experimento utilizando isopropanol tanto como disolvente como dador de hidrógeno a una temperatura de 373 K (entrada 6). Debido a la menor barrera de activación para la oxidación de isopropanol frente a metanol, la conversión de nitrobenceno es completa en 2 horas aunque se obtiene anilina y

azobenceno como productos de reacción con selectividades del 68% y 32%, respectivamente. En este caso, no se observa ni la imina resultante del producto de condensación de anilina con acetona, N-(propan-2-iliden)anilina, ni el producto de reducción N-isopropilanilina.

**Tabla 9.** Estudio de la reducción de nitrobenceno por transferencia de hidrógeno catalizada por [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**).<sup>a</sup>



	T (K)	Disolvente	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>			
				A	B	D	E
1	333	Metanol	32	16	30	21	33
2	353	Metanol	34	14	26	21	39
3	373	Metanol	57	7	3	28	62
4	403	Metanol	87	-	-	12	88
5	403	Metanol/H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	86	-	-	13	87
6	373	Isopropanol	100	-	32	68	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **17** (0.0125 mmol, 2.5 mol%), nitrobenceno (0.5 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.375 mmol, 75 mol%), en 2.5 mL de disolvente durante 2 horas. <sup>b</sup> Conversión, en base a nitrobenceno, y selectividad determinadas por GC (mesitileno como estándar interno). <sup>c</sup> En presencia de agua (0.5 mmol, 0.2 M).

Con el propósito de establecer si la reducción de nitrobenceno por transferencia de hidrógeno transcurre por la vía directa o indirecta, se ha estudiado la reacción de azobenceno con metanol en las condiciones de reacción optimizadas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10. Cuando se utiliza azobenceno (**B**), uno de los productos intermedios de la ruta indirecta, como sustrato en las condiciones optimizadas se alcanza una conversión de tan sólo el 36% en 5 horas obteniéndose una mezcla en la que los productos de reducción de azobenceno, 1,2-difenilhidracina (**C**) y anilina (**D**), son el 30% y el 60%, respectivamente. Adicionalmente, se observa azoxibenceno (**A**), el producto de oxidación/hidratación de azobenceno que está presente en un 2%, y tan sólo un 8% del producto final N-metilnilina (entrada 1). La adición de agua al medio de reacción (0.5 mmol) inhibe la conversión, que se reduce al 28%, y tiene como consecuencia un incremento de la proporción del azoxibenceno (14%) y paradójicamente un incremento en la selectividad al producto N-metilnilina (17%) (entrada 2).



método permite determinar órdenes de reacción mediante la medida de las velocidades iniciales cuando se varía la concentración de una de las especies incluida en la ecuación de velocidad manteniendo la concentración del resto de las especies constante. Esta metodología se basa en que en los primeros instantes de la reacción la velocidad es máxima y la concentración de esa especie puede considerarse constante siempre que la velocidad se evalúe a niveles de conversión bajos. La determinación de la velocidad requiere analizar la evolución de la concentración de esa especie con el tiempo en los primeros instantes de la reacción. La pendiente de la gráfica  $[S]$  vs  $t$  a  $t = 0$  es la velocidad inicial de la reacción y la ecuación de velocidad se puede escribir de la forma:

$$v = k[S]^a \quad \text{para } t = 0 \quad -\frac{d[S]}{dt} = v_0 = k[S]_0^a$$

Siendo:  $[S]$  = concentración de la especie objeto de estudio,  $k$  = constante de velocidad,  $v$  = velocidad de reacción y  $a$  = orden parcial de reacción.

Esta ecuación expresada en forma logarítmica toma la forma:

$$\log v_0 = a * \log[S]_0 + \log k$$

por lo que la representación del  $\log v_0$  frente al  $\log[S]_0$  es una línea recta cuya pendiente es el orden parcial de reacción con respecto a S. Con objeto de determinar el orden parcial de la reacción con respecto a nitrobenzeno se han llevado a cabo una serie de experimentos utilizando  $[\text{Ph-NO}_2]_0$  en el rango 0.100-0.400 M en las condiciones optimizadas: **17** (2.5 mol%),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (75 mol%), en metanol (2.5 mL) a 403 K. En la Figura 16 se representa la variación de la  $[\text{Ph-NO}_2]$  frente al tiempo a diferentes  $[\text{Ph-NO}_2]_0$  en los primeros 50 min de reacción en la que se alcanzan conversiones en el rango 40-50%. Como puede observarse, para cada valor de concentración, los primeros puntos en los que la conversión es más baja se ajustan a una línea recta cuya pendiente es la velocidad inicial ( $v_0$ , M/min). La representación de  $\log v_0$  frente al  $\log[\text{Ph-NO}_2]_0$  es una línea recta cuya pendiente es el orden parcial de reacción, que en este caso es 0.78 (Figura 17). Para determinar el orden parcial de la reacción respecto al catalizador se han realizado una serie de experimentos utilizando **[17]**<sub>0</sub> en el rango 0.0024-0.0096 M en las condiciones optimizadas. En la Figura 18 se representa la variación de la  $[\text{Ph-NO}_2]$  frente al tiempo a diferentes **[17]**<sub>0</sub> en los primeros 50 min de reacción en la que se alcanzan conversiones en el rango 10-75%. Se han ajustado los primeros puntos de cada experimento, en los que la conversión es relativamente pequeña, a una regresión lineal cuya pendiente es la velocidad inicial ( $v_0$ , M/min). La representación de  $\log v_0$  frente al  $\log[\mathbf{17}]_0$  es una línea recta cuya pendiente es el orden parcial de reacción, que en este caso es 1.22 (Figura 19).

$[\text{Ph-NO}_2]_0$ (M)	$v_0$ (M/min)
0.100	0.0017
0.193	0.0024
0.300	0.0039
0.400	0.0049

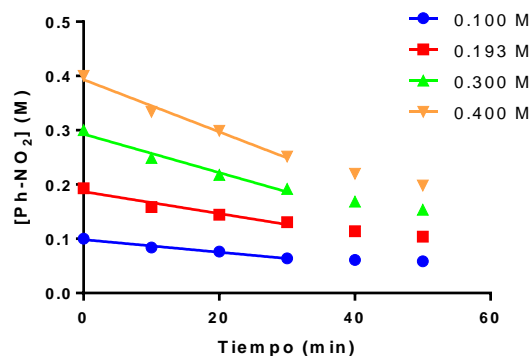


Figura 16. Representación de la variación de la  $[\text{Ph-NO}_2]$  frente al tiempo a diferentes  $[\text{Ph-NO}_2]_0$ : determinación de las velocidades iniciales ( $v_0$ ).

$\log[\text{Ph-NO}_2]_0$ (M)	$\log v_0$ (M/min)
-1.00	-2.7696
-0.71	-2.6198
-0.52	-2.4089
-0.39	-2.3100

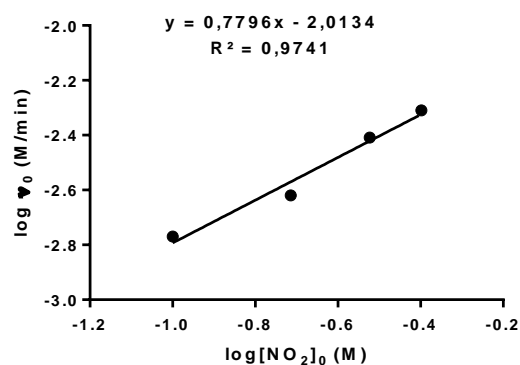


Figura 17. Representación de  $\log v_0$  frente al  $\log[\text{Ph-NO}_2]_0$ : determinación del orden parcial de reacción.

$[\text{17}]_0$ (M)	$v_0$ (M/min)
0.0024	0.0006
0.0048	0.0017
0.0072	0.0025
0.0096	0.0032

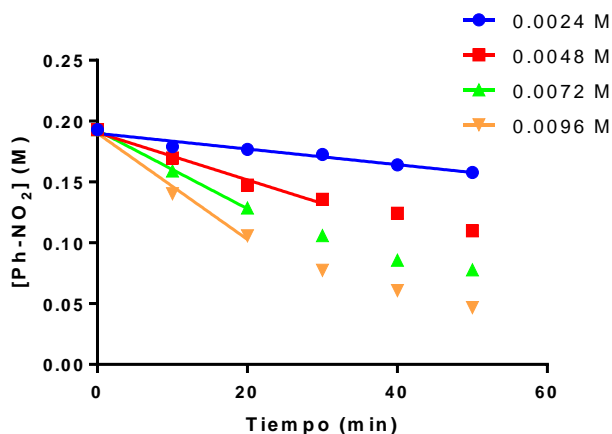
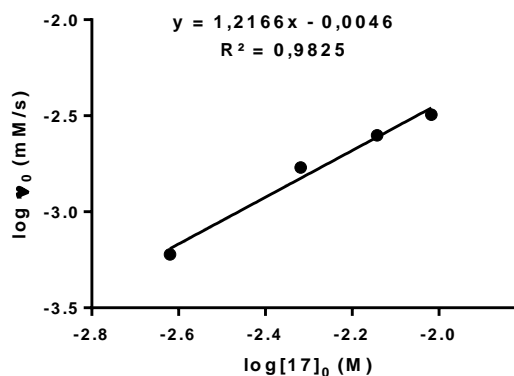


Figura 18. Representación de la variación de la  $[\text{Ph-NO}_2]$  frente al tiempo a diferentes  $[\text{17}]_0$ : determinación de las velocidades iniciales ( $v_0$ ).

$\log[17]_0$ (M)	$\log v_0$ (M/min)
-2.62	-3.2218
-2.32	-2.7695
-2.14	-2.6021
-2.02	-2.4949



**Figura 19.** Representación de  $\log v_0$  frente al  $\log[17]_0$ : determinación del orden parcial de reacción.

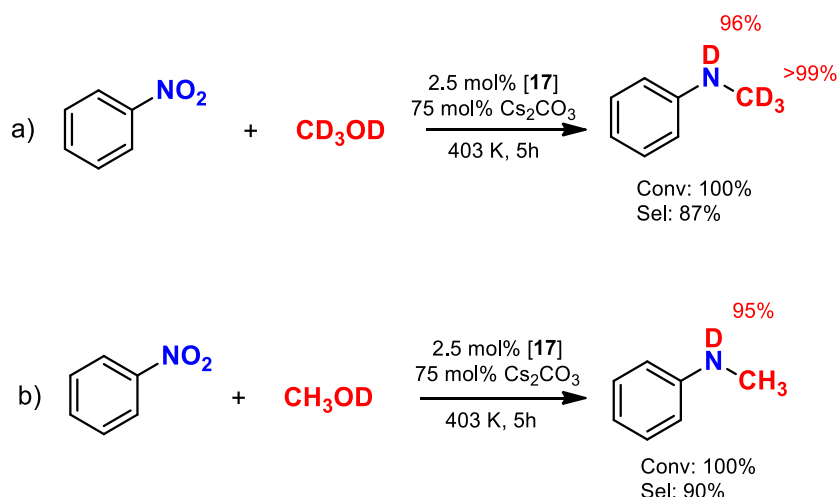
Los órdenes parciales de reacción encontrados para nitrobenzenu y para el catalizador son de 0.78 y 1.22, respectivamente.

$$v = \kappa[\text{Ph-NO}_2]^{0.78}[\mathbf{17}]^{1.22}$$

La aparición de órdenes de reacción fraccionarios es compatible con la complejidad del proceso global en el que están involucradas muchas especies intermedias, tanto en la reducción del nitro-derivado a anilina (nitroso e N-hidroxilamina derivados), como en la etapa de condensación y reducción por transferencia de hidrógeno (anilina, formaldehído y N-metilidenanilina), procesos en los que el catalizador tiene un papel determinante. De hecho, Martín-Matute y col. en el año 2015 obtuvieron órdenes fraccionarios en el estudio de la reacción de N-alquilación de anilina con alcohol bencílico catalizada por un compuesto bifuncional de iridio.<sup>103</sup>

Por último, se han llevado a cabo experimentos de marcaje isotópico con metanol- $d_4$  y metanol- $d_1$  (Esquema 15). Cuando la reacción de N-metilación de nitrobenzenu se lleva a cabo en metanol- $d_4$  como disolvente, se obtiene N-metilánilina deuterada tanto en el grupo metilo como en el grupo NH (grado de deuteración del 96% y >99%, respectivamente). Este resultado es lógico ya que el producto de reducción de nitrobenzenu es anilina- $d_2$  que condensa con formaldehído- $d_2$  para dar N-fenilmetanimina- $d_2$  y  $D_2O$ . Es decir, el mismo producto intermedio que en el caso de la metilación de anilina con metanol- $d_4$ . Adicionalmente, al igual que ocurría en la reacción de N-metilación de aminas con metanol, la utilización de metanol- $d_1$  confirma la selectividad a la hora de transferir el deuterio del grupo -OD proveniente del metanol al átomo de nitrógeno de la amina (Esquema 15).

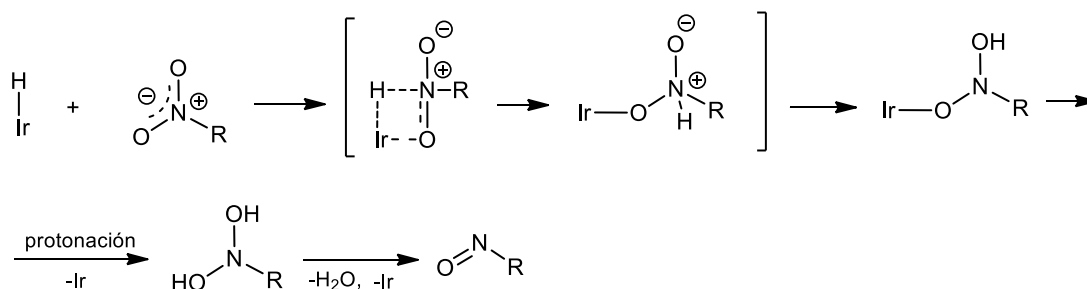


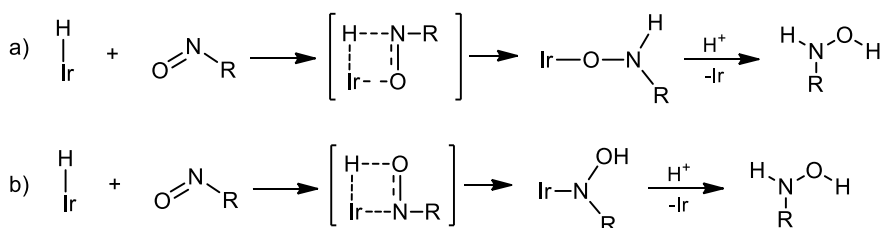
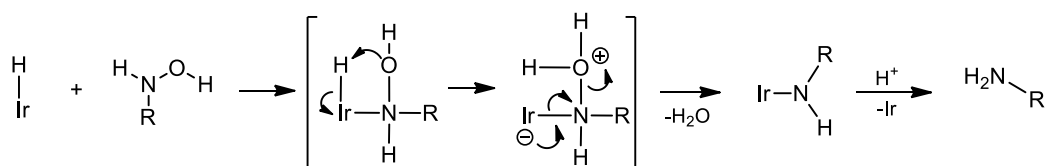


**Esquema 15.** Experimentos de marcaje isotópico utilizando MeOD- $d_4$  y MeOD- $d_1$  en la reacción de obtención de N-metilánilina a partir de nitrobeneno.

Al igual que en el caso de la reacción de N-metilación de aminas, se pueden postular dos propuestas mecanicistas para la reducción de nitrocompuestos a aminas con metanol catalizada por el compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**). La primera de ellas se basa en la capacidad del catalizador de actuar de forma bifuncional a través de procesos de MLC por desaromatización/aromatización del anillo de piridina. La segunda, consiste en un mecanismo en el que no intervienen procesos de MLC y tiene como especie activa el compuesto **17-OMe**. Dada la similitud de las primeras etapas del mecanismo, que conducen a la formación del hidruro complejo de iridio(I), con las previamente descritas en el mecanismo de N-metilación de aminas (Esquema 13 y Esquema 14) se va a omitir su explicación detallada y únicamente se va a profundizar en el proceso de reducción de los diferentes sustratos (nitrocompuesto, nitroso-derivado y N-hidroxilamina) que permite obtener la amina que posteriormente se transformará en el producto final N-metilamina. En el Esquema 16 se muestra la propuesta mecanicista para la reducción de los diferentes sustratos partiendo del hidruro complejo  $[\text{IrH}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ , Ir-H en el esquema, formado por  $\beta\text{-H}$  eliminación en el ligando metoxo del compuesto **17-OMe**.

#### Reducción de nitrocompuestos



**Reducción de nitroso-derivados**

**Reducción de N-hidroxilaminas**


**Esquema 16.** Proceso de reducción de nitrocompuestos, nitroso-derivados y N-hidroxilaminas para obtener aminas catalizado por  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^{\dagger}\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**).

La reducción de nitrocompuestos por la especie Ir-H comienza con la inserción del doble enlace N=O en el enlace metal hidruro, que a través de un intermedio zwitteriónico evoluciona a una especie aniónica N-oxi-N-hidroxilamina coordinada al centro de iridio a través del átomo de oxígeno. La protonación del enlace Ir-O por uno de los protones del puente >CH<sub>2</sub> entre la piridina y el fragmento imidazol-2-ilideno del catalizador, o alternativamente por metanólisis, permite liberar la especie intermedia N-hidroxi-N-hidroxilamina y regenerar la especie activa en cada uno de los mecanismos propuestos, **17-DeAr** o **17-OMe**, respectivamente, que evolucionará hasta regenerar el hidruro complejo (Esquema 13 y Esquema 14). Por último, la deshidratación de la N-hidroxi-N-hidroxilamina, que está favorecida térmicamente, da lugar al nitroso-derivado correspondiente.<sup>104</sup>

El siguiente paso de la reacción tándem consiste en la reducción del nitroso-derivado a N-hidroxilamina. Para ello, y dado que el enlace N=O se comporta como un enlace C=O débil en este tipo de compuestos, la inserción del enlace N=O en el enlace Ir-H puede producirse de modos diferentes con regioselectividad opuesta.<sup>105</sup> En ambas propuestas, la protonación de los enlaces Ir-O o Ir-N generados, respectivamente, da lugar al derivado N-hidroxilamina y la regeneración de las especies catalíticamente activas. La etapa final que permite obtener aminas a partir de N-hidroxilaminas pasa por la reducción transitoria del centro de iridio y la protonación del grupo OH en la que, tras un proceso de reorganización, se libera agua y se

genera un amido complejo. La protonación del enlace Ir-N libera la amina y regenera las especies activas en cada mecanismo.

#### 4. Conclusiones.

Los compuestos de iridio sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria son catalizadores eficientes en reacciones de N-metilación de aminas y N-metilación de nitrocompuestos con metanol. De todos ellos, el compuesto dicarbonilo [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**) en presencia de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es el que mejor resultados proporciona en ambas reacciones.

Las reacciones de N-metilación de aminas aromáticas con sustituyentes dadores se producen en 5 horas con tan solo un 0.5 mol% de catalizador. Si los sustituyentes están situados en posiciones *orto* o tienen un carácter fuertemente electroattractor la reacción es más lenta necesitándose mayores cargas de catalizador y tiempos de reacción más largos. Así mismo, si se emplean aminas alifáticas como sustratos, se obtienen las aminas N,N-dimetiladas. Por otra parte, la obtención de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos aromáticos con sustituyentes electrodonadores en posición *para* se produce con buenas selectividades en 5 horas con una carga de catalizador del 2.5 mol%. No obstante, si los sustituyentes están situados en posición *orto* es necesario aumentar la carga de catalizador y el tiempo de reacción para obtener buenas conversiones. Además, se ha demostrado la versatilidad del sistema en condiciones de reacción más suaves y con menores cargas de catalizador siendo activo incluso con cargas de catalizador del 0.5 mol%.

Estudios de RMN muestran que la activación del pre-catalizador conlleva la coordinación de la piridina al centro metálico y su posterior desaromatización. La especie desaromatizada es capaz de activar moléculas pequeñas como metanol lo que se traduce en la rearomatización del anillo de piridina y la formación de un metoxo complejo. La investigación del mecanismo de ambas reacciones de N-metilación ha puesto de manifiesto que la etapa de condensación entre anilina y formaldehído se produce sin la intervención del catalizador. Por otro lado, la reducción del grupo nitro a amino en condiciones catalíticas se produce mediante el mecanismo directo en las condiciones optimizadas lo que implica la participación de intermedios de tipo nitroso e N-hidroxilamina. Sin embargo, a temperaturas más bajas, se han detectado intermedios que participan en la ruta indirecta, como azobenceno y azobenceno, por lo que esta ruta podría ser competitiva en condiciones más suaves. Mediante experimentos de marcaje isotópico con metanol-*d*<sub>4</sub> se ha confirmado que todos los átomos del

metanol, excepto el átomo de oxígeno que se elimina como agua, se incorporan al producto N-metilamina final. Además, utilizando metanol- $d_1$ , se confirma que el deuterio del grupo -OD se transfiere selectivamente al nitrógeno de la amina final. Por último, las propuestas mecanicistas concordantes con los datos experimentales se basan, por un lado, en el comportamiento bifuncional del catalizador, que a través de procesos de cooperación metal-ligando, es capaz de transformar metanol en formaldehído almacenando transitoriamente dos equivalentes de reducción que se transfieren a los sustratos, y por otro, en la formación del metoxo complejo directamente a partir del precursor por sustitución del ligando bromuro. Este segundo mecanismo implica un comportamiento clásico del catalizador en el que los sustratos reducidos se liberan por alcoholólisis regenerando el intermedio iridio-metoxo. La especie catalíticamente activa en el primer caso es la especie desaromatizada mientras que en el segundo es el metoxo complejo.

## 5. Bibliografía.

- 1 John, E. *Organic chemistry* (3<sup>rd</sup> ed.); Belmont: Wadsworth, **1992**.
- 2 a) Hall, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5441–5444. b) Jerry, M. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure* (4<sup>th</sup> ed.); Wiley: New York, **1992**.
- 3 Hofmann, A.W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1851**, 253–286.
- 4 Schotten, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1884**, 2544–2547.
- 5 Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329.
- 6 Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger, Principles of Biochemistry* (3<sup>rd</sup> ed.); Worth Publishing: New York, **2000**.
- 7 Dill, K. A. *Biochemistry* **1990**, *29*, 7133–7155.
- 8 Hammer, G.; Lübcke, T.; Kettner, R.; Davis, R. N.; Recknagel, H.; Commichau, A.; Neumann, H.-J.; Paczynska-Lahme, B. *Natural Gas* **2000**, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry.
- 9 Aguilar, F.; Boon, P. E.; Crèbelli, R.; Dusemund, B.; Gott, D.; Hallas-Moller, T. *EFSA J.* **2014**, *12*, 3765–3804.
- 10 Ayano, G. *Adv. Psychol. Neurosci.* **2016**, *1*, 1–5.
- 11 a) Malenka, R. C.; Hyman, S.E.; Holtzman, D. M. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience* (3<sup>rd</sup> ed.); McGraw-Hill Medical, New York, **2015**; Chapter 16: Reinforcement and Addictive Disorders. b) Sellers, E. M.; Tyndale, R. F. *Ann. N.Y. Ac. Sci.* **2000**, *909*, 233–246.
- 12 Yasuda, S. U.; Wellstein, A.; Likhari, P.; Barbey, J. T.; Woosley, R. L. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1995**, *58*, 210–220.
- 13 *Food and Drug Administration. Summary Review: NDA#208289*.
- 14 Stefano, G. B.; Ptáček, R.; Huzelová, H.; Kream, R. M. *Folia Biologica* **2012**, *58*, 49–56.
- 15 a) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348–1349. b) Barreiro, E. J.; Kümmerle, A. E.; Fraga, C. A. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5215–5246.
- 16 a) Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 521–533. b) Némethy, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 195–206.
- 17 Leung, C. S.; Leung, S. S. F.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4489–4500.
- 18 Schönherr, H.; Cernak, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12256–12267.

- 19 Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431–3437.
- 20 Kümmerle, A. E.; Raimundo, J. M.; Leal, C. M.; da Silva, G. S.; Balliano, T. L.; Pereira, M. A.; de Simone, C. A.; Sudo, R. T.; Zapata-Sudo, G.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4004–4009.
- 21 Chen, Y. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1–36.
- 22 a) Ricci, A. *From Synthesis to the Life Sciences*; Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. b) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753–819. c) Salvatore, R. N.; Yoon, H.; Woon, K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785–7811.
- 23 a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50. b) Hartwig, J. F. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1417–1423. c) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852–860.
- 24 a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727–7729. b) Goodbrand, H. B.; Hu, N. X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670–674.
- 25 Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534–1544.
- 26 a) Clarke, H. T.; Gillespie, B.; Weisshaus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571–4587. b) Pine, S. H. *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 118.
- 27 a) Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Angelini, A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1709–1742. b) Goeppert, A.; Czaun, M.; Jones, J. P.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7995–8048.
- 28 a) Cui, X.; Zhang, Y.; Deng, Y.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13521–13524. b) Cui, X.; Dai, X.; Zhang, Y.; Deng, Y.; Shi, F. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 649–655. c) Beydoun, K.; Ghattas, G.; Thenert, K.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11010–11014.
- 29 a) Tundo, P.; Selva, M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 706–716. b) Shaikh, A.-A. G.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951–976.
- 30 a) Bhanage, B. M.; Fujita, S.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *219*, 259–266. b) Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. *Appl. Catal. A Gen.* **2010**, *378*, 19–25. c) Selva, M.; Tundo, P.; Foccardi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2476–2485.
- 31 a) Li, C.-J.; Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2008**, *105*, 13197–13202. b) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451. c) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 104–107.
- 32 a) Palo, D. R.; Dagle, R. A.; Holladay, J. D. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3992–4021. b) <https://www.methanol.org/>
- 33 Lange, J. P. *Catal. Today* **2001**, *64*, 3–8.
- 34 Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636–2639.

- 35 a) Bomerg, L.; Cheng, W. K. *Methanol as an Alternative Transportation Fuel in the US: Options for Sustainable and/or Energy-Secure Transportation* Cambridge, MA: Sloan Automotive Laboratory, MIT; 2010, 78 p. Report No.: 40000966701 b) Nielsen, M.; Alberico, E.; Baumann, W.; Drexler, H. J.; Junge, H.; Gladiali, S.; Beller, M. *Nature* **2013**, *495*, 85–89.
- 36 Natte, K.; Neumann, H.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6384–6394.
- 37 a) Lin, W. H.; Chang, H. F. *Catal. Today* **2004**, *97*, 181–188. b) Qian, M.; Liauw, M. A.; Emig, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *238*, 211–222.
- 38 Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611–612.
- 39 Arcelli, A.; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *235*, 93–96.
- 40 Hug, K-T.; Tsuji, Y.; Kobayashi, M.; Okuda, F.; Wantabe, Y. *Chem. Lett.* **1988**, 449–452.
- 41 Bitsi, G.; Schleiffer, E. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 343–352.
- 42 Su, J.; Li, X.; Chen, Y.; Cui, Y.; Xu, J.; Qian, C.; Chen, X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 55643–55649.
- 43 a) Tsarev, V. N.; Morioka, Y.; Caner, J.; Wang, Q.; Ushimaru, R.; Kudo, A.; Naka, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2530–2533. b) Zhang, L.; Zhang, Y.; Deng, Y.; Shi, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 14514–14521.
- 44 Del Zotto, A.; Baratta, W.; Sandri, M.; Verardo, G.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 524–529.
- 45 Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Seayad, A. M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4082–4088.
- 46 Roy, B. C.; Debnath, S.; Chakrabarti, K.; Paul, B.; Maji, M.; Kundu, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1008–1018.
- 47 Choi, G.; Hong, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6166–6170.
- 48 Ogata, O.; Nara, H.; Fujiwhara, M.; Matsumura, K.; Kayaki, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3866–3870.
- 49 a) Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Synlett* **2005**, *4*, 560–571. b) Fujita, K.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525–3528. c) Fujita, K.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2691–2694. d) Fujita, K.; Li, Z.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687–2690. e) Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943–1954.
- 50 Li, F.; Xie, J.; Shan, H.; Sun, C.; Chen, L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8645–8652.
- 51 Michlik, S.; Hille, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847–862.
- 52 Sharninghausen, L. S.; Manas, M. G.; Crabtree, R. H. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 5079–5084.

- 53 Liang, R.; Li, S.; Wang, R.; Lu, L.; Li, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5790–5793.
- 54 Deng, D.; Hu, B.; Yang, M.; Chen, D. *Organometallics* **2018**, *37*, 3353–3359.
- 55 Huang, S.; Hong, X.; Cui, H.-Z.; Zhou, Q.; Lin, Y.-J.; Hou, X.-F. *Dalton. Trans.* **2019**, *48*, 5072–5082.
- 56 Chen, J.; Wu, J.; Tu, T. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, *5*, 11744–11751.
- 57 Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J. B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 1–8.
- 58 Neumann, J.; Elangovan, S.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5410–5413.
- 59 Bruneau-Voisine, A.; Wang, D.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais, J. B. *J. Catal.* **2017**, *347*, 57–62.
- 60 Wei, D.; Sadek, O.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Gras, E.; Clot, E.; Sortais, J. *J. Catal.* **2018**, *366*, 300–309.
- 61 Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, X.; Zhang, H.; Yu, B.; Zhao, Y.; Liu, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4278–4283.
- 62 Polidano, K.; Allen, B. D. W.; Williams, J. M. J.; Morrill, L. C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6440–6445.
- 63 Lator, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5985–5990.
- 64 a) Adams, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, *2*, 2586–2597. b) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686. c) Blaser, H. U.; Steiner, H.; Studer, M. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 210–221.
- 65 Wang, C. Y.; Fu, C. F.; Liu, Y. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5779–5786.
- 66 Hohloch, S.; Suntrup, L.; Sarkar, B. *Organometallics* **2013**, *32*, 7376–7385.
- 67 Shee, S.; Paul, B.; Kundu, S. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1705–1710.
- 68 Paul, B.; Chakrabarti, K.; Shee, S.; Maji, M.; Mishra, A.; Kundu, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100532–100545.
- 69 Jagadeesh, R. V.; Wienhöfer, G.; Westerhaus, F. A.; Surkus, A. E.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14375–14379.
- 70 Chen, S.; Lu, G.; Cai, C. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5360–5365.
- 71 Wei, Y.; Wu, J.; Xue, D.; Wang, C.; Liu, Z.; Zhang, Z.; Chen, G.; Xiao, J. *Synlett* **2014**, *25*, 1295–1298.



- 72 Wienhöfer, G.; Sorribes, I.; Boddien, A.; Westerhaus, F.; Junge, K.; Junge, H.; Llusar, R.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875–12879.
- 73 Vijaykumar, G.; Mandal, S. K. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 7421–7426.
- 74 a) Cui, X.; Zhou, X.; Dong, Z. *Catal. Commun.* **2018**, *107*, 57–61. b) Jagadeesh, R. V.; Wienhöfer, G.; Westerhaus, F. A.; Surkus, A. E.; Pohl, M. M.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10972–10974. c) Verho, O.; Nagendiran, A.; Tai, C. W.; Johnston, E. V.; Bäckvall, J. E. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 205–211. d) Jagadeesh, R. V.; Banerjee, D.; Arockiam, P. B.; Junge, H.; Junge, K.; Pohl, M. M.; Radnik, J.; Brückner, A.; Beller, M. *Green Chem.* **2015**, *17*, 898–902. e) Mohapatra, S. K.; Sonavane, S. U.; Jayaram, R. V.; Selvam, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4297–4300. f) Gawande, M. B.; Guo, H.; Rathi, A. K.; Branco, P. S.; Chen, Y.; Varma, R. S.; Peng, D. L. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1050–1054. g) Petkar, D. R.; Kadu, B. S.; Chikate, R. C. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8004–8010. h) Quinn, J. F.; Bryant, C. E.; Golden, K. C.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 786–789. i) Guha, N. R.; Bhattacharjee, D.; Das, P. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2912–2916.
- 75 a) Feng, C.; Liu, Y.; Peng, S. M.; Shuai, Q.; Deng, G. J.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4888–4891. b) Cui, X.; Zhang, Y.; Shi, F.; Deng, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2587–2591. c) Cui, X.; Deng, Y.; Shi, F. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 808–811.
- 76 Xie, Y.; Liu, S.; Liu, Y.; Wen, Y.; Deng, G. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1692–1695.
- 77 a) Zanardi, A.; Mata, J. A.; Peris, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10502–10506. b) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6380–6385.
- 78 a) Pérez, J. M.; Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4548–4554. b) Cui, X.; Zhang, C.; Shi, F.; Deng, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9391–9393. c) Sankar, M.; He, Q.; Dawson, S.; Nowicka, E.; Lu, L.; Bruijninx, P. C. A.; Beale, A. M.; Kiely, C. J.; Weckhuysen, B. M. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5473–5482.
- 79 Tang, C. H.; He, L.; Liu, Y. M.; Cao, Y.; He, H. Y.; Fan, K. N. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7172–7177.
- 80 a) *Combined Synthesis of Aniline and N-methylaniline* RU2135460C1, **1999**. <https://patents.google.com/patent/RU2135460C1/en>.  
b) *Method for preparing N-methylaniline* RU2223258C1, **2004**. <https://patents.google.com/patent/RU2223258C1/en>.
- 81 Xu, L.; Li, X.; Zhu, Y.; Xiang, Y. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2051–2054.
- 82 Stíbal, D.; Sá, J.; Bokhoven, J. A. V. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 94–98.
- 83 Siveev, V. P.; Korchagina, D. V.; Suslov, E. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Anikeev, V. I. *J. Supercrit. Fluids* **2014**, *86*, 137–144.
- 84 Jamil, M. A. R.; Touchy, A. S.; Rashed, M. N.; Ting, K. W.; Siddiki, S. M. A. H.; Toyao, T.; Maeno, Z.; Shimizu, K. I. *J. Catal.* **2019**, *371*, 47–56.
- 85 Fu, A.; Liu, Q.; Jiang, M.; Xu, G. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 487–491.

- 86 Paul, B.; Shee, S.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2370–2374.
- 87 Zhang, S.; Ibrahim, J. J.; Yang, I. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2726–2731.
- 88 Wang, L.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5417–5421.
- 89 Paul, B.; Shee, S.; Panja, D.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2890–2896.
- 90 a) Kloek, S. M.; Heinekey, D. M.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2006**, *25*, 3007–3011. b) Sieffert, N.; Réocreux, R.; Lorusso, P.; Cole-Hamilton, D. J.; Bühl, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4141–4155.
- 91 Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 127–150.
- 92 Ramig, K.; Englander, M.; Kallashi, F.; Livchits, L.; Zhou, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7731–7734.
- 93 Sprung, M. A. *Chem. Rev.* **1940**, *26*, 297–338.
- 94 Wu, H.; Yuan, R.; Wan, Y.; Yin, W.; Pang, L.-L. *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 1097–1102.
- 95 Wang, W.; Seiler, M.; Ivanova, I. I.; Weitkamp, J.; Hunger, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1362–1363.
- 96 Fodor, A.; Kiss, Á.; Debreczeni, N.; Hell, Z.; Gresits, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4575–4581.
- 97 Cordes, E. H.; Jenks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 832–837.
- 98 Cannizzaro, S. *Ann. Chem. Pharm.* **1853**, *88*, 129–130.
- 99 Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; González-Lainez, M.; Sánchez-Page, B.; Modrego, F. J.; Oro, L. A.; Pérez-Torrente, J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2381–2393.
- 100 a) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 588–602. b) Li, H.; Hall, M. B. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1895–1913.
- 101 Tang, C.-M.; Zeng, Y.; Yang, X.-G.; Lei, Y.-C.; Wang, G.-Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *314*, 15–20.
- 102 Li, H.; Wen, M.; Wang, Z.-X. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5716–5727.
- 103 Bartoszewicz, A.; Miera, G. G.; Marcos, R.; Norrbi, P.-O.; Martín-Matute, B. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3704–3716.
- 104 Cai, Z.; Fu, J.; Du, P.; Zhao, X.; Hao, X.; Liu, W.; Zhao, D. *Chem. Eng. J.* **2018**, *332*, 227–236.
- 105 Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organic Chemistry*; W. H. Freeman: New York, **1994**.

## **Capítulo 4.**

**Hidrosililación de alquinos terminales catalizada por compuestos Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**



## 1. Introducción.

### 1.1. Hidrosililación de alquinos terminales.

La hidrosililación de alquinos terminales es la ruta más directa, potente y con mayor economía atómica para la preparación de vinilsilanos.<sup>1</sup> El desarrollo de rutas sintéticas eficientes para la síntesis de estos derivados necesita de catalizadores regio- y estereoselectivos con elevadas actividades que permitan la síntesis selectiva del isómero deseado. Los silil-derivados insaturados han atraído recientemente gran atención como intermedios sintéticos debido a su versatilidad, facilidad de manejo, baja toxicidad y estabilidad, así como su compatibilidad con un gran número de transformaciones orgánicas.<sup>2</sup> Adicionalmente, los vinilsilanos tienen aplicación como agentes de entrecruzamiento en la industria de las siliconas y en la de los polímeros en general.<sup>3</sup> El uso de catalizadores basados en metales de transición es, hasta la fecha, el método preferentemente empleado en este tipo de transformaciones. El primer ejemplo de hidrosililación de alquinos terminales fue descrito por Sommer y col. en 1947.<sup>4</sup> Desde entonces, se han desarrollado un gran número de catalizadores basados tanto en metales nobles como en metales más abundantes, baratos e inocuos.<sup>5</sup> Sin embargo, a pesar de su gran proyección a nivel industrial, la mayor parte de los catalizadores metálicos presentan los inconvenientes derivados de la formación de isómeros lo que implica una menor selectividad y rendimiento en el producto de interés.

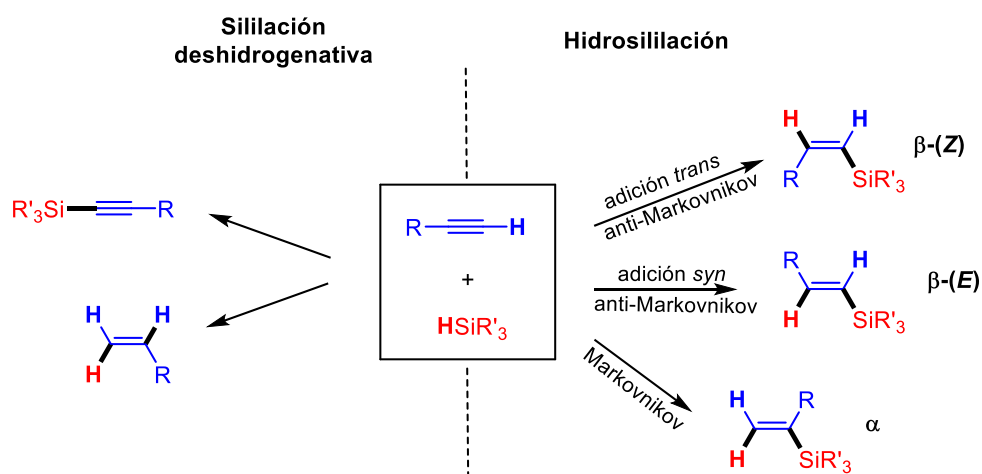


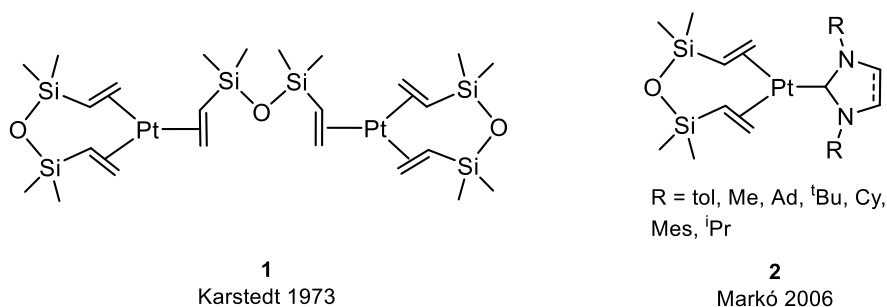
Figura 1. Posibles productos en la hidrosililación de alquinos terminales.

La hidrosililación de alquinos terminales puede dar lugar a tres posibles isómeros: los isómeros  $\beta$ -Z) y  $\beta$ -E) derivados de la adición anti-Markovnikov, *trans* y *syn*, respectivamente;

y el isómero  $\alpha$  derivado de la adición Markovnikov. Adicionalmente, en algunos casos se obtienen los productos derivados de la sililación deshidrogenativa: el derivado silil-alquino y el alqueno resultante de la reducción del alquino (Figura 1). En general, la selectividad depende de varios factores entre los que se incluye el catalizador, los sustituyentes en el hidrosilano y el alquino, y las condiciones de reacción. Por lo tanto, el diseño de nuevos ligandos que permitan modular las propiedades del centro metálico es clave para conseguir catalizadores selectivos y eficientes que permitan la aplicación a gran escala de esta metodología.

## 1.2. Catalizadores basados en metales nobles.

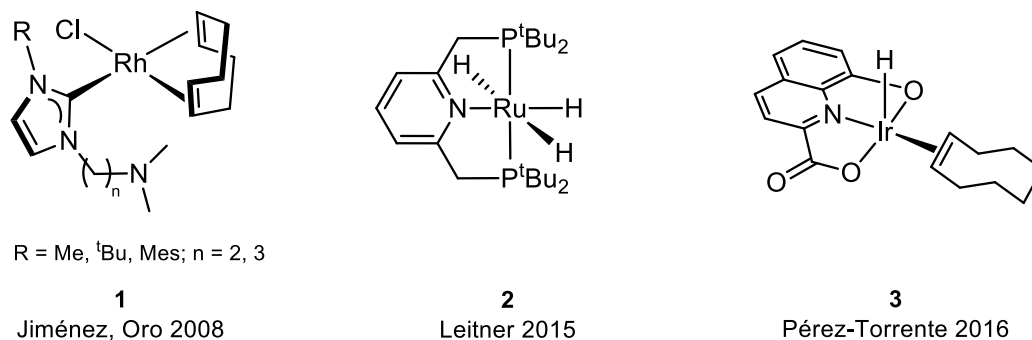
Los sistemas catalíticos tradicionalmente empleados están basados en platino debido a su estabilidad, actividad y selectividad al vinilsilano  $\beta$ -(*E*).<sup>6</sup> Los catalizadores de Karstedt<sup>7</sup> (Figura 2, 1) o el de Speier,  $[H_2PtCl_6]$ ,<sup>8</sup> se han establecido como referentes en procesos de hidrosililación a nivel industrial. En general, los catalizadores de platino, tanto homogéneos como heterogéneos, permiten obtener altas selectividades en el vinilsilano  $\beta$ -(*E*).<sup>9</sup> Posteriores modificaciones de estos catalizadores han permitido ampliar el rango de sustratos, suavizar las condiciones de reacción, disminuir la carga de catalizador y mejorar la selectividad al isómero  $\beta$ -(*E*).<sup>9b,10</sup> Merece la pena destacar el trabajo de Markó y col. publicado en el año 2006 en el que describen la síntesis de una serie de compuestos de platino(0) que incorporan ligandos NHC activos en la hidrosililación de alquinos terminales (Figura 2, 2). Estos autores pudieron establecer una relación entre los parámetros estructurales de los ligandos carbeno y la selectividad observada.<sup>11</sup> Para un alquino y un hidrosilano dados, los carbenos con un mayor requerimiento estérico proporcionan ratios  $\beta$ -(*E*)/ $\alpha$  mayores.



**Figura 2.** Catalizadores basados en platino activos en la hidrosililación de alquinos.

Los catalizadores de rodio también han sido ampliamente investigados en reacciones de hidrosililación. En general, tanto catalizadores con ligandos fosfina como con ligandos NHC muestran actividades elevadas con selectividad variable.<sup>12</sup> De acuerdo con los ejemplos

previamente descritos en la bibliografía, entre los catalizadores de rodio(I) que incorporan ligandos fosfina, los compuestos catiónicos presentan mayores selectividades al vinilsilano  $\beta$ -(E), mientras que sus análogos neutros muestran selectividad opuesta al vinilsilano  $\beta$ -(Z).<sup>13</sup> Nuestro grupo de investigación sintetizó en el año 2008 una serie de catalizadores de Rh(I) que incorporan ligandos NHC-L (L = fragmento amino hemilábil) (Figura 3, 1) que presentan buenas actividades, pero también selectividad variable en función del alquino utilizado.<sup>12a</sup> Otro trabajo interesante es el publicado por Suarez y col. en 2017 en el que describen catalizadores catiónicos de rodio(I) que incorporan ligandos NHC funcionalizados con un fragmento piridina con los que, dependiendo del tamaño del sustituyente incorporado en el anillo de piridina, es posible controlar la proporción  $\beta$ -(E)/ $\alpha$  de los vinilsilanos obtenidos.<sup>14</sup>

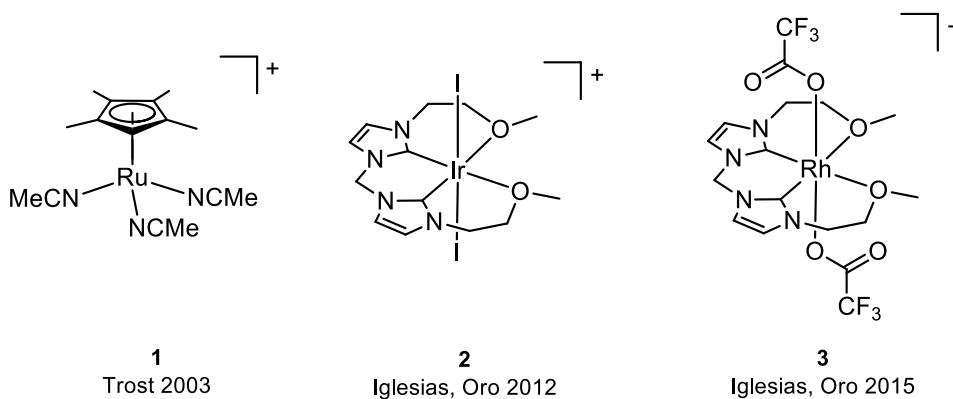


**Figura 3.** Ejemplos de catalizadores homogéneos basados en metales nobles activos en la hidrosililación de alquinos con selectividades a los isómeros  $\beta$ -(Z) y/o  $\beta$ -(E).

Aunque en menor extensión, catalizadores de otros metales de transición como rutenio e iridio también se han aplicado con éxito en hidrosililación, principalmente en la síntesis de  $\beta$ -(Z)-vinilsilanos a partir de alquinos terminales.<sup>5c,15</sup> El isómero  $\beta$ -(Z) es el menos favorecido termodinámicamente, y en algún caso, es el propio catalizador de hidrosililación el que también cataliza la isomerización de éste al isómero  $\beta$ -(E) una vez que se han alcanzado conversiones elevadas.<sup>12a,16</sup> Generalmente, la isomerización  $\beta$ -(Z)  $\rightarrow$   $\beta$ -(E) está favorecida cuando el hidrosilano se añade en exceso. El número de catalizadores de metales de transición que permiten obtener buenas selectividades en los isómeros  $\beta$ -(Z) y  $\beta$ -(E) se ha incrementado en los últimos años aunque el desarrollo de catalizadores que permitan el control de la regio- y estereoselectividad en la hidrosililación de alquinos terminales sigue siendo todavía un reto. Entre los logros más recientes cabe destacar el obtenido en 2007 por Leong y col. que utilizaron el dímero [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> obteniendo selectividades superiores al 90% en el isómero  $\beta$ -(Z).<sup>17</sup> El grupo de Leitner y col., en 2015, describió un catalizador de rutenio que incorpora un ligando *pincer* P-N-P que proporciona selectividades al isómero  $\beta$ -(Z) del orden del 90% (Figura

3, 2).<sup>18</sup> Nuestro grupo de investigación ha descrito recientemente un catalizador de iridio que incorpora un ligando *pincer* O-N-O (Figura 3, 3) que presenta selectividad al isómero  $\beta$ -*Z* en la hidrosililación de alquinos terminales alifáticos, pero sin embargo, con alquinos que presentan mayor demanda estérica se obtiene mayoritariamente el isómero  $\beta$ -*E*.<sup>19</sup>

El número de catalizadores que promueve la adición Markovnikov para obtener selectivamente  $\alpha$  vinilsilanos es escaso.<sup>20</sup> Un caso particular es el catalizador catiónico de rutenio descrito por Trost y col. en 2001 que incorpora un ligando Cp\* y tres ligandos acetonitrilo (Figura 4, 1) con el que se obtienen selectividades cercanas al 90% al isómero  $\alpha$  en el caso de la hidrosililación de alquinos terminales y al producto de adición *trans* con alquinos internos.<sup>20e,21</sup> Nuestro grupo de investigación, en el año 2015, describió un catalizador de rodio(III) que incorpora un ligando bis-NHC tetradentado y dos ligandos trifluoroacetato (Figura 4, 3) con el que se obtienen selectividades al isómero  $\alpha$  del orden del 60-80% para un amplio rango de alquinos.<sup>22</sup> En este caso, los ligandos trifluoroacetato coordinados al centro metálico previsiblemente son los responsables de dirigir la selectividad de la reacción como consecuencia de la gran afinidad de los átomos de oxígeno por el silicio. Catalizadores de Ir(III) relacionados (Figura 4, 2) que poseen ligandos ioduro en lugar de trifluoroacetato dirigen la selectividad al isómero  $\beta$ -*Z* lo que confirma dicha hipótesis.<sup>23</sup>



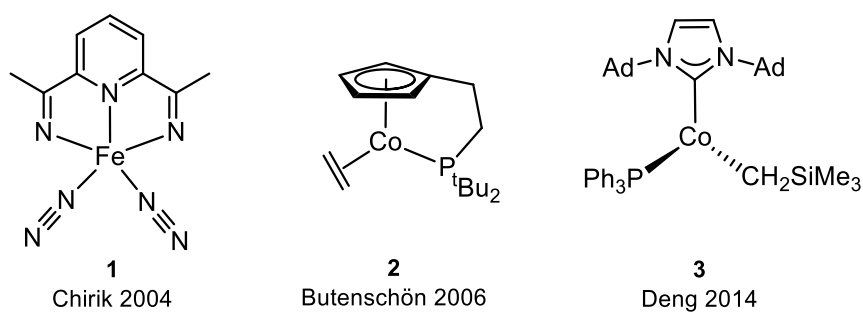
**Figura 4.** Ejemplos de catalizadores homogéneos basados en metales nobles activos en la hidrosililación de alquinos con selectividades al isómero  $\alpha$  y/o  $\beta$ -*Z*.

### 1.3. Catalizadores basados en metales no-nobles.

El número de catalizadores de metales no-nobles activos en reacciones de hidrosililación es elevado,<sup>5e,24</sup> de hecho el primer sistema de hierro data del año 1962. El compuesto  $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$  es activo en la hidrosililación de alquenos aunque muestra una baja actividad.<sup>25</sup> En 2004, Chirik y col. sintetizaron un compuesto de hierro(0) que incorpora un



ligando *pincer* N-N-N (Figura 5, 1) activo en la hidrosililación de alquenos y alquinos internos.<sup>26</sup> Seis años más tarde, el mismo grupo de investigación describió una segunda generación de esta familia de catalizadores con resultados a la altura de los obtenidos con sistemas de platino.<sup>27</sup> Otro sistema interesante es el compuesto de cobalto(I) tipo semi-sandwich publicado por Butenschön y col. (Figura 5, 2).<sup>28</sup> Este catalizador es activo en la hidrosililación de alquinos terminales e internos a temperatura ambiente con selectividades moderadas. Un resultado brillante es el obtenido por Deng y col. en 2014 que describieron un catalizador de cobalto(I) que incorpora un ligando NHC (Figura 5, 3) activo con cargas de catalizador del 2 mol% presentando selectividades superiores al 90% a los  $\beta$ -(*E*)-vinilsilanos para numerosos alquinos terminales.<sup>29</sup> Este compuesto también es activo en la hidrosililación de alquinos internos a temperaturas superiores.



**Figura 5.** Catalizadores homogéneos basados en metales no-nobles activos en la hidrosililación de alquinos.

Otros sistemas basados en metales como níquel o cobre generalmente requieren elevadas cargas de catalizador (5-10 mol%). Por ejemplo, el sistema generado *in situ* basado en  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$  en presencia de ligandos NHC (NHC = IMes, IPr)<sup>20c</sup> es activo en la hidrosililación tanto de alquinos terminales como de alquinos internos y muestra una selectividad variable dependiendo de la naturaleza de los sustratos. Por otra parte, el sistema basado en CuCl y la fosfina JohnPhos ({2-bifenil}di-*t*-butilfosfina) presenta excelente selectividad al isómero  $\alpha$  para un gran número de alquinos terminales.<sup>20b</sup>

#### 1.4. Mecanismos operantes en la hidrosililación de alquinos terminales.

El control de la regio- y estereoselectividad en la reacción de hidrosililación de alquinos terminales es uno de los objetivos clave a la hora de valorar un catalizador. En general, la selectividad depende tanto del catalizador como de la naturaleza de los sustituyentes en los reactivos, hidrosilano y alquino, o de las condiciones de reacción. Por todo ello, es necesario

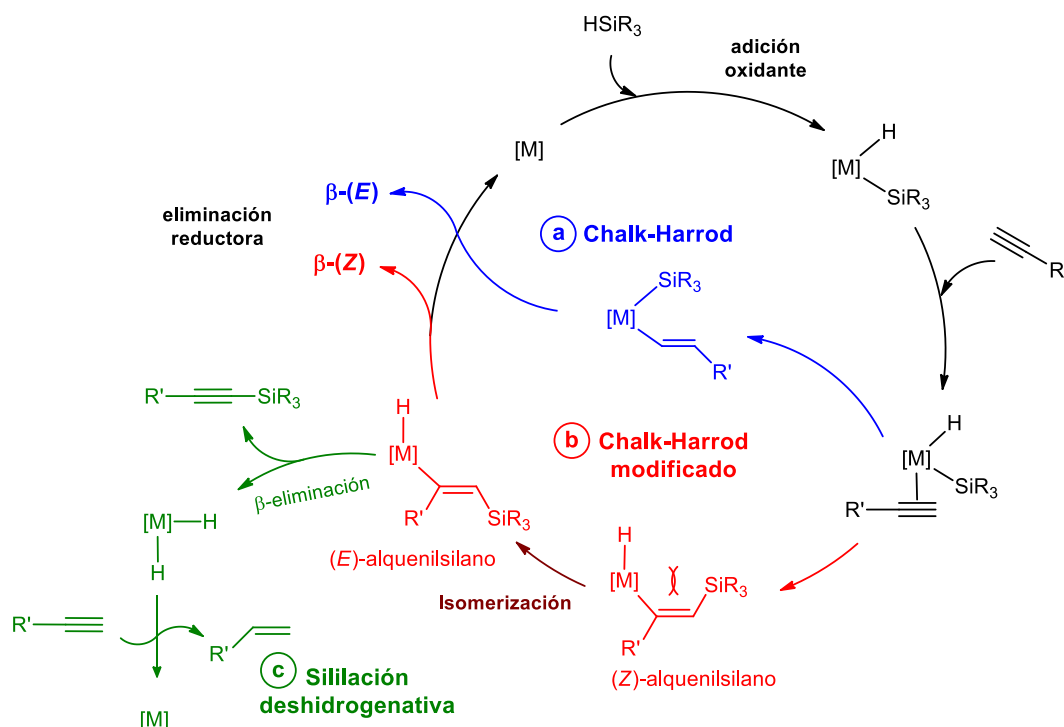
profundizar en la comprensión de los mecanismos operantes lo que debe permitir diseñar nuevos catalizadores con actividades mejoradas y dirigir la selectividad de la reacción adecuadamente.

La hidrosililación de alquinos terminales normalmente transcurre con regioselectividad anti-Markovnikov y la estereoselectividad está gobernada por la adición *syn* por lo que generalmente se forman preferentemente los derivados  $\beta$ -(*E*)-vinilsilanos. La obtención de estos productos se puede explicar por el mecanismo clásico Chalk-Harrod propuesto en el año 1965 para la hidrosililación de alquenos y que también se ha aplicado a la hidrosililación de alquinos terminales (Esquema 1, a).<sup>30</sup> La primera etapa de este mecanismo consiste en la adición oxidante del silano al centro metálico, seguida por la coordinación del alquino y la inserción 1,2 del mismo en el enlace metal-hidruro (hidrometalación). Posteriormente, por eliminación reductora se obtiene el vinilsilano  $\beta$ -(*E*) que es el isómero termodinámicamente más estable. Aunque este mecanismo es coherente con la selectividad observada en catalizadores de platino, no es capaz de explicar la obtención del isómero  $\beta$ -(*Z*), formalmente resultado de una adición *trans*, o la de los sililalquinos resultantes de la sililación deshidrogenativa observada en algunos catalizadores de rodio, iridio o rutenio.<sup>5f,18</sup>

La formación de este tipo de productos se puede explicar por el mecanismo Chalk-Harrod modificado (Esquema 1, b) que implica la inserción 2,1 del alquino en el enlace metal-silicio (sililmetalación) en lugar de en el enlace metal-hidruro. La especie (*Z*)-alquenilsilano formada se isomeriza (según el mecanismo Crabtree/Ojima) a la especie termodinámicamente más estable (*E*)-alquenilsilano, siendo el impedimento estérico entre el metal y el sililo adyacente la fuerza impulsora de esta reacción. En una última etapa, mediante eliminación reductora, se libera el vinilsilano  $\beta$ -(*Z*). La etapa de isomerización, clave en este mecanismo, transcurre a través de un  $\eta^2$ -vinilsilano (intermedio metalaciclopropeno) según el mecanismo propuesto por Crabtree y col. para reacciones catalizadas por iridio,<sup>31</sup> o mediante un carbeno zwitteriónico como propone Ojima en procesos catalizados por rodio (Esquema 2).<sup>32</sup> En líneas generales, hidrosilanos ricos en densidad electrónica producen buenas selectividades a los vinilsilanos  $\beta$ -(*Z*) y por el contrario, aquellos silanos con grupos que retiran densidad electrónica generalmente conducen a vinilsilanos  $\beta$ -(*E*).

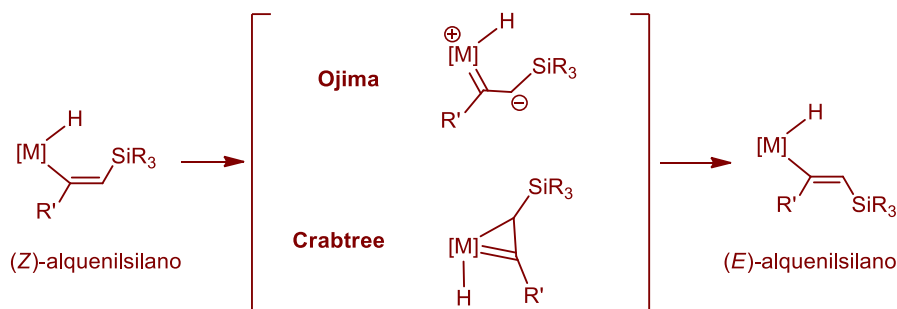
La formación de los productos típicos de sililación deshidrogenativa se explica por la  $\beta$ -H eliminación desde el intermedio (*E*)-alquenilsilano generando el sililalquino y un compuesto dihidruro que es capaz de reducir el alquino al alqueno correspondiente (Esquema 1, c). Por

último, la formación del  $\alpha$ -vinilsilano se puede explicar mediante la inserción 1,2 en el enlace metal-silicio y posterior eliminación reductora.



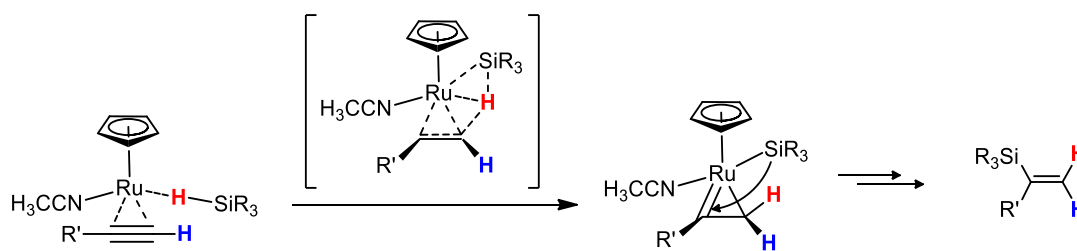
**Esquema 1.** Mecanismos operantes en hidrosililación de alquinos terminales: a) Chalk-Harrod (azul); b) Chalk-Harrod modificado (rojo); c) sililación deshidrogenativa (verde).

Numerosas evidencias experimentales apoyan el mecanismo Chalk-Harrod modificado. La detección de intermedios de reacción por técnicas espectroscópicas, estudios cinéticos, experimentos de marcaje isotópico o estudios de reactividad en compuestos modelo son algunos de los ejemplos que avalan esta propuesta mecanicista.<sup>10a,24c,33</sup> Además, Peris y col. consiguieron detectar la totalidad de especies intermedias por técnicas de espectrometría de masas (ESI-MS y MS/MS) empleando un catalizador de iridio(I) que presenta una actividad moderada en la hidrosililación de alquinos terminales.<sup>34</sup>



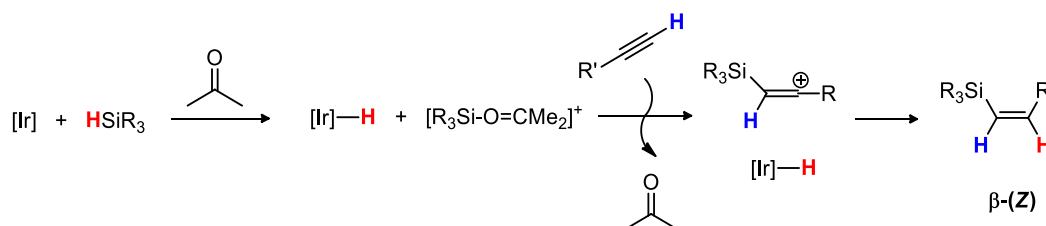
**Esquema 2.** Mecanismo Crabtree-Ojima para la etapa de isomerización intermedia del (Z)-alquenoilsilano al (E)-alquenoilsilano en el mecanismo Chalk-Harrod modificado.

Un tercer mecanismo para explicar la obtención del  $\alpha$ -vinilsilano como producto mayoritario en la hidrosililación de alquinos catalizada por el catalizador de rutenio(II)  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$  ha sido propuesto por Wu y Trost (Esquema 3).<sup>20e,21a,21b</sup> La reacción transcurre a través de una etapa de hidrometalación oxidativa que implica la adición oxidante del enlace H-Si simultánea a la hidrometalación formando un intermedio rutenaciclopropeno que evoluciona mediante migración reductora del silicio al carbeno para obtener el vinilsilano  $\alpha$ .



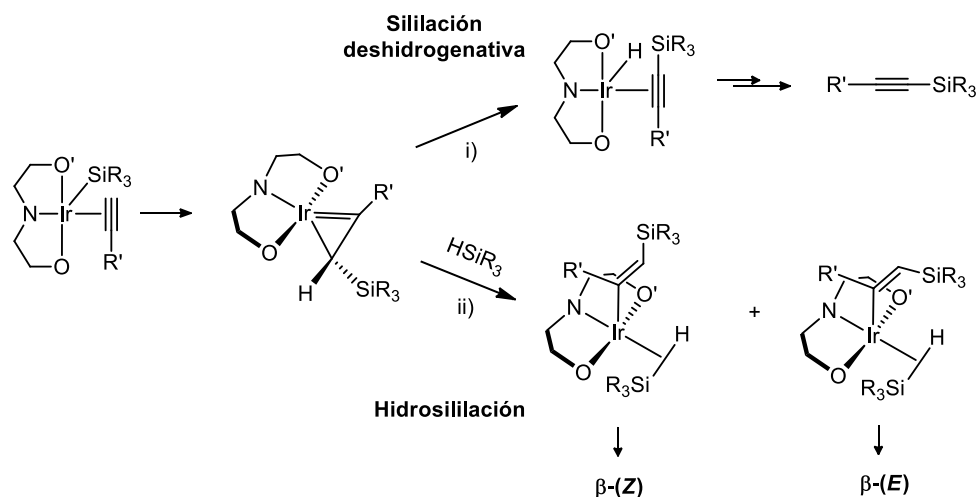
**Esquema 3.** Etapa de hidrometalación oxidativa en el mecanismo Wu-Trost.

Nuestro grupo de investigación ha propuesto un novedoso mecanismo de esfera externa para la hidrosililación de alquinos terminales catalizada por compuestos de iridio(III) que incorporan un ligando tetradentado bis-NHC (Figura 4, 2).<sup>23a</sup> Cálculos DFT apoyan la selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) en presencia de acetona y sugieren que la reacción transcurre a través de un mecanismo de esfera externa que implica la ruptura heterolítica del hidrosilano asistida por el centro metálico y una molécula de acetona, que resulta en la formación de un ión sililcarboxonio  $[\text{R}_3\text{Si}-\text{O}=\text{CMe}_2]^+$  y una especie Ir-H. El catión sililcarboxonio actúa como vehículo para el transporte del fragmento sililo al alquino lo que da lugar a un carbocatión intermedio tal y como se muestra en el Esquema 4. En la última etapa se produce el ataque nucleófilo del hidruro al carbocatión sin coordinación previa lo que genera el vinilsilano  $\beta$ -(Z). La barrera de activación de la ruta que conduce al vinilsilano  $\beta$ -(Z) es de tan solo 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> mientras que la del vinilsilano  $\beta$ -(E) es considerablemente mayor, 17.0 kcal mol<sup>-1</sup>. Estas diferencias se explican por el impedimento estérico generado por los ligandos yoduro en el estado de transición.



**Esquema 4.** Mecanismo de esfera externa para hidrosililación de alquinos terminales basado en la ruptura heterolítica del enlace H-Si del hidrosilano asistida por acetona.

El mecanismo Chalk-Harrod modificado explica perfectamente los procesos de hidrosililación en los que intervienen especies intermedias  $Pt^0/Pt^{II}$  o  $M^I/M^{III}$  ( $M = Rh, Ir$ ). Sin embargo, en el caso de catalizadores de iridio(III) la participación de especies  $Ir^{III}/Ir^V$  no puede ser descartada. En este aspecto, Leong y col. llevaron a cabo un estudio computacional de la reacción de hidrosililación de alquinos terminales catalizada por el dímero  $[Cp^*IrCl_2]_2$  que apoya la participación de intermedios de iridio (V) asistida por la modificación del modo de coordinación del ligando  $Cp^*$  (*ring slippage*).<sup>17</sup> Sin embargo, estudios teóricos del mecanismo de la hidrosililación de alquinos terminales catalizada por un el hidruro complejo de iridio(III) que contiene un ligando dianiónico *pincer* O-N-O realizados en nuestro grupo de investigación evidencian que la reacción transcurre a través de intermedios de Ir(III) (Figura 3, 3).<sup>19</sup> El intermedio clave es un complejo  $\eta^2$ -vinilsilano resultante de la migración del sililo al alquino en una especie Ir(III)-sililo que tiene un ligando  $\eta^2$ -alquino. A partir de esta especie emergen dos posibles rutas: i) un proceso de  $\beta$ -H eliminación que conduce a los productos de sililación deshidrogenativa, o alternativamente, ii) la coordinación de una segunda molécula de silano que produce la apertura del metalaciclopropeno y da lugar a los productos de hidrosililación. Dependiendo de la cara del metalaciclopropeno que ataca el silano se obtienen diferentes especies vinilsilano con configuración *E* o *Z*. Por último, la transferencia de un protón desde el silano coordinado modo  $\eta^2$  al ligando  $\eta^1$ -vinilsilano produce los correspondientes vinilsilanos  $\beta$ -(*E*) y  $\beta$ -(*Z*) (Esquema 5).



Esquema 5. Reactividad del intermedio  $\eta^2$ -vinilsilano de iridio(III).

## 2. Objetivos.

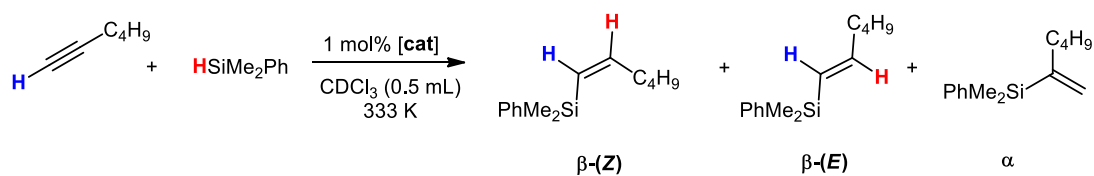
La hidrosililación de alquinos terminales es una de las metodologías sintéticas más importantes en la obtención de vinilsilanos. Nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia previa en este tipo de transformaciones y consideramos que los compuestos de rodio e iridio basados en ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) con grupos potencialmente hemilábiles sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria presentan un gran potencial en reacciones de hidrosililación de alquinos terminales. Por lo tanto, el objetivo principal de este capítulo es la evaluación de los diferentes tipos de compuestos como catalizadores en la hidrosililación de alquinos utilizando una reacción modelo. La selección del catalizador más eficiente debe permitir estudiar la aplicabilidad del mismo así como la realización de estudios experimentales con el objetivo de racionalizar el mecanismo de reacción operante. Los objetivos a alcanzar en este Capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Evaluación de la actividad catalítica de los compuestos de Rh,Ir/NHC-Py-L en reacciones de hidrosililación de alquinos.
2. Estudio del rango de aplicación mediante la utilización de sustratos con diferentes propiedades estéricas y electrónicas.
3. Elucidación del mecanismo de reacción en la hidrosililación de alquinos terminales.

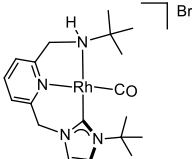
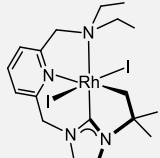
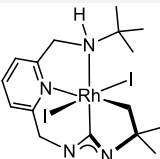
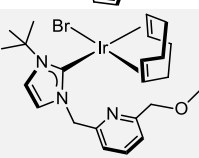
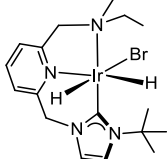
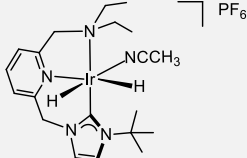
## 3. Resultados y discusión.

### 3.1. Hidrosililación de alquinos terminales con HSiMe<sub>2</sub>Ph.

Tal como se ha mostrado en la introducción del presente Capítulo, la naturaleza de los ligandos presentes en el catalizador tiene gran influencia en la actividad/selectividad de la reacción de hidrosililación de alquinos terminales. Con el objetivo de estudiar el potencial como catalizadores de hidrosililación de los compuestos basados en ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) descritos en el Capítulo 1 de esta Memoria, se ha llevado a cabo un estudio preliminar utilizando la hidrosililación de 1-hexino con HSiMe<sub>2</sub>Ph como reacción modelo. La carga de catalizador se ha establecido en un 1 mol% y la temperatura en 333 K utilizando CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) como disolvente, las reacciones se han monitorizado por <sup>1</sup>H-RMN hasta alcanzar conversiones prácticamente cuantitativas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Hidrosililación de 1-hexino con HSiMe<sub>2</sub>Ph catalizada por compuestos de rodio e iridio con ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>


	Catalizador	n°	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>		
					β-(Z)	β-(E)	α
1	Sin catalizador		3	0	-	-	-
2		5	0.58	100	79	16	5
3		7	5	100	94	2	4
4		9	0.83	97	96	2	2
5		15	1.25	100	89	7	4
6		18	0.5	97	62	29	9
7		16	0.5	100	90	6	4
8		11	2	98	57	33	10
9		13	4	100	68	25	7
10		20	0.33	96	84	9	6

11		<b>21</b>	1.5	94	87	8	5
12		<b>26</b>	4	95	84	10	6
13		<b>28</b>	23	93	86	9	5
14		<b>6</b>	70	100	65	22	12
15		<b>23</b>	23	40	71	29	0
16		<b>25</b>	23	40	18	72	10

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1-hexino (0.11 mmol), HSiMe<sub>2</sub>Ph (0.11 mmol) y catalizador (0.0011 mmol, 1.0 mol%), en CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) a 333 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a HSiMe<sub>2</sub>Ph, y selectividad determinadas por <sup>1</sup>H-RMN utilizando anisol como estándar interno.

En general, los compuestos de rodio son selectivos al isómero β-(Z), aunque también se obtienen los isómeros β-(E) y α en menor proporción, y en ningún caso se observan los productos de sililación deshidrogenativa. Por otro lado, la reacción de hidrosililación no se produce en ausencia de catalizador (entrada 1). Al comparar compuestos neutros y catiónicos con estructuras moleculares similares se observa una selectividad mayor al isómero β-(Z) en los compuestos neutros. Por ejemplo, el compuesto [RhBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**) produce un 79% de isómero β-(Z) (entrada 2) frente al 57% obtenido con su análogo catiónico [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**11**) (entrada 8). La misma tendencia se observa al comparar [RhBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**15**) con [Rh(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**18**) con los que se obtienen selectividades del 89% y 62% al isómero β-(Z), respectivamente (entradas 5 y 6); o los compuestos [RhBr(cod)(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (**7**) y [Rh(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**13**) que muestran selectividades al isómero β-(Z) del 94% y 68% (entradas 3 y 9), respectivamente.



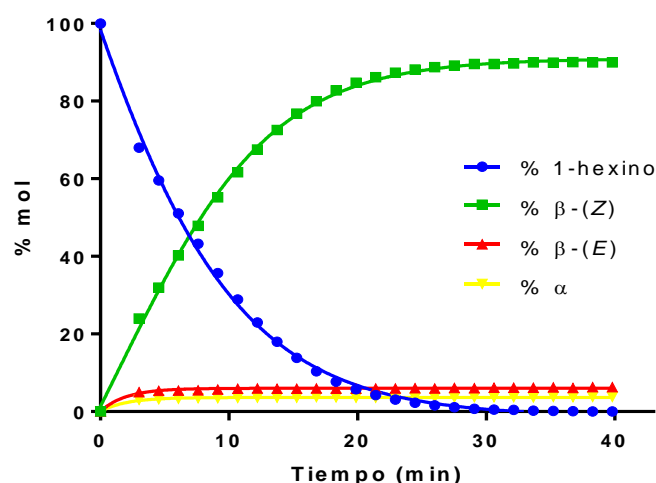
Si se tiene en cuenta el entorno de coordinación del metal la mayor diferencia se observa al sustituir el ligando 1,5-ciclooctadieno por ligandos carbonilo. Así, al comparar los compuestos  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**5**),  $[\text{RhBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**15**) y  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**), se observa que la actividad del catalizador disminuye al sustituir el ligando cod por dos grupos carbonilo pero vuelve a aumentar, hasta conseguir una conversión total en 30 minutos, si el ligando se coordina de forma bidentada desplazando a uno de los ligandos carbonilo (entradas 2, 5 y 7). Por el contrario, al establecer esta comparación en los compuestos catiónicos  $[\text{Rh}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**11**) y  $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**18**) se observa el comportamiento opuesto siendo el compuesto que incorpora los ligandos carbonilo más activo (entradas 6 y 8). Los compuestos  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{Br}$  (**20**) y  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]\text{Br}$  (**21**) que tienen los ligandos coordinados de modo *pincer* presentan selectividades cercanas al 85%. Sin embargo, el compuesto **20** que incorpora el ligando con el grupo hemilábil  $-\text{NEt}_2$  es mucho más activo con una conversión cuantitativa a los 20 minutos frente a la hora y media necesaria con el compuesto **21** con el grupo hemilábil  $-\text{NH}^t\text{Bu}$  (entradas 10 y 11).

Los compuestos de rodio(III) que incorporan los ligandos NHC-Py-L (L =  $-\text{NEt}_2$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) coordinados de forma tetradentada  $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C},C,N,N^t\text{-}(\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2))]$  (**26**) y  $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C},C,N,N^t\text{-}(\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$  (**28**) son menos activos, obteniéndose un 95% de conversión en 4 y 23 horas, y selectividades al isómero  $\beta$ -(*Z*) del 84% y 86%, respectivamente (entradas 12 y 13). La menor actividad de estos compuestos puede ser debida a la protección del centro metálico que ejerce el ligando tetradentado lo que le hace menos accesible para los sustratos, así como a la menor tendencia de los compuestos de Rh(III) a experimentar reacciones de adición oxidante en comparación con análogos de Rh(I). Por último, los compuestos de iridio(I) e iridio(III) evaluados,  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**),  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) y  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**), son poco selectivos y requieren tiempos de reacción muy largos para alcanzar conversiones aceptables (entradas 14-16).

A la vista de estos resultados resulta evidente que no existe una relación directa de la actividad catalítica con la naturaleza del ligando presente en los precursores de catalizador. Los compuestos que mejores resultados proporcionan en la hidrosililación de 1-hexino con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  son  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**), neutro y con el grupo dador  $-\text{OMe}$ , y  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{Br}$  (**20**), catiónico y grupo dador  $-\text{NEt}_2$ , que alcanzan conversiones del 100% y 96% en 30 min y 20 min, y una selectividad al vinilsilano  $\beta$ -(*Z*) del 90%

y 84%, respectivamente (entradas 7 y 10). Sin embargo, con el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (**9**), neutro y con el grupo dador  $-\text{NH}^t\text{Bu}$ , la selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) es del 96% aunque se necesitan 50 min de reacción para alcanzar una conversión del 97% (entrada 4). Se ha seleccionado el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) como el mejor catalizador debido a que presenta un adecuado balance de actividad y selectividad, con una conversión cuantitativa y una selectividad del 90% al isómero  $\beta$ -(Z) en 30 minutos de reacción en  $\text{CDCl}_3$  a 333 K.

Merece la pena destacar que la selectividad mayoritaria al isómero  $\beta$ -(Z) obtenida con los catalizadores de rodio(I) en la hidrosililación de 1-hexino con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  contrasta con lo observado por Salazar y Bera con compuestos catiónicos de estructura similar basados ligandos quelato NHC-Py o NHC-naftiridina, con sustituyentes muy voluminosos en el fragmento NHC, y el ligando 1,5-cicooctadieno, con los que se obtiene de forma mayoritaria el isómero  $\beta$ -(E).<sup>14,35</sup>

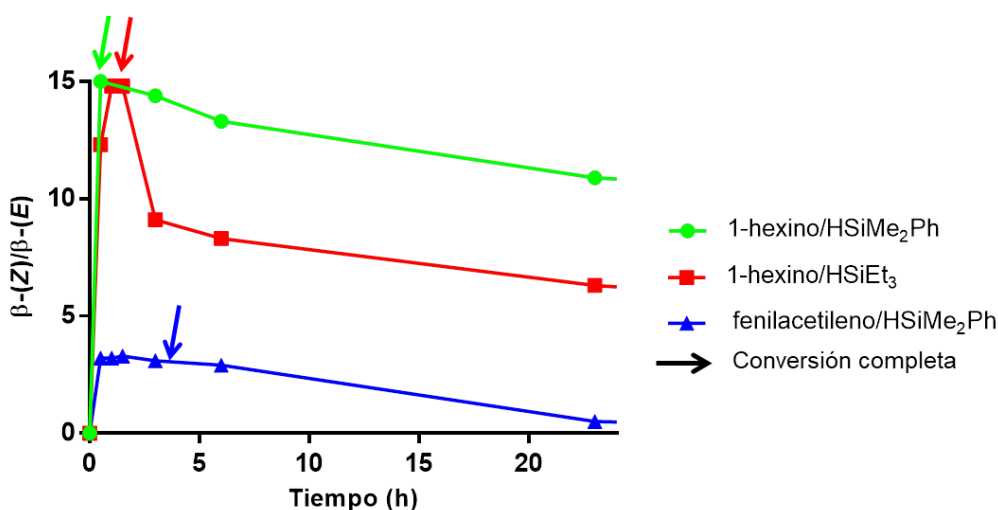


**Figura 6.** Perfil de la reacción de hidrosililación de 1-hexino con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  monitorizado por  $^1\text{H}$ -RMN. Condiciones de reacción: 1-hexino (0.11 mmol),  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1.0 mol%), en  $\text{CDCl}_3$  (0.5 mL) a 333 K.

En la Figura 6 se muestra el progreso de la reacción de hidrosililación de 1-hexino con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  catalizada por **16** monitorizado por  $^1\text{H}$ -RMN utilizando anisol como estándar interno en las condiciones anteriormente descritas. La desaparición de 1-hexino y la formación de los productos de reacción son inmediatas tras la estabilización del sistema. De hecho, una vez realizada la mezcla de los reactivos a temperatura ambiente se detecta una pequeña proporción de los productos de reacción. Por ello, en un experimento adicional se disolvió el compuesto **16** en  $\text{CDCl}_3$  y se estabilizó el sistema a 333 K. A continuación, se añadió  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$

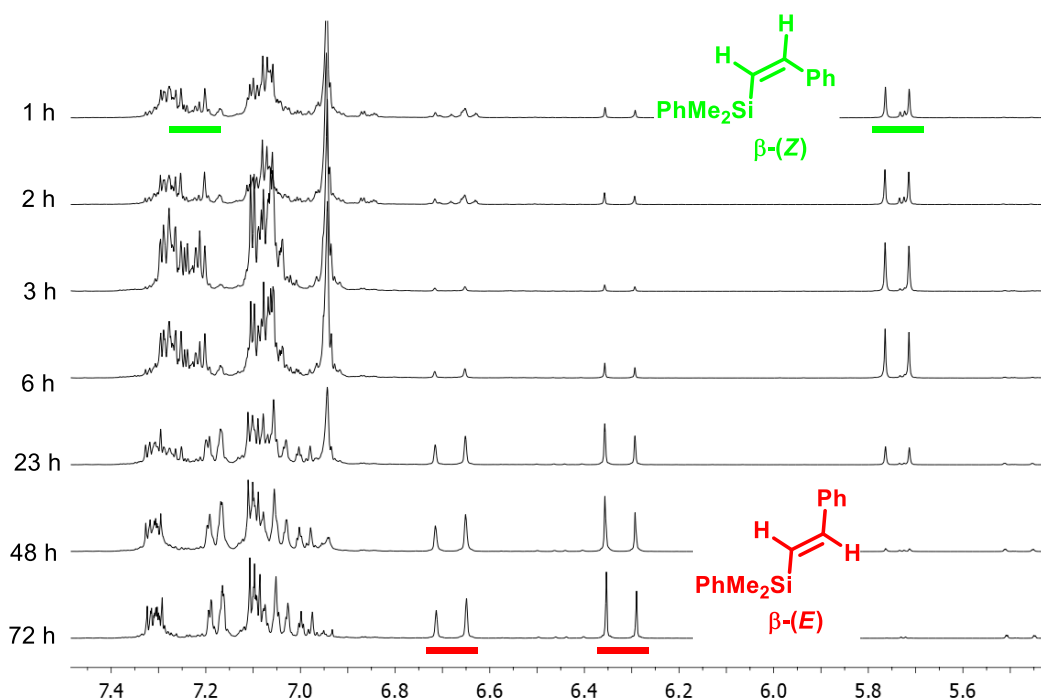
y 1-hexino manteniendo el tubo termostatzado. La selectividad observada, 88% al isómero  $\beta$ - $(Z)$ , es similar a la obtenida cuando los reactivos y el catalizador se disuelven a temperatura ambiente y posteriormente se calienta la disolución a 333 K. Aunque durante el transcurso de la reacción no se observan las resonancias características de 1-hexeno, para descartar la formación de los productos de sililación deshidrogenativa se ha analizado por GC-MS una alícuota de la reacción una vez terminada observando únicamente tres picos con una relación  $m/z$  de 218 que corresponden a los isómeros  $\beta$ - $(Z)$ ,  $\beta$ - $(E)$  y  $\alpha$ .

La selectividad de los catalizadores al vinilsilano  $\beta$ - $(Z)$  en la hidrosililación de alquinos terminales está influenciada por la capacidad del mismo de promover reacciones de isomerización una vez que se han consumido completamente los reactivos. Así, tanto la transformación del isómero  $\beta$ - $(Z)$  al isómero más estable termodinámicamente  $\beta$ - $(E)$ , como la formación de alil-silil derivados en el caso de alquinos con sustituyentes alquílicos lineales, se han descrito previamente en la bibliografía.<sup>2b,12a,12b,16,19,28a</sup> En la Figura 7 se muestra el ratio  $\beta$ - $(Z)/\beta$ - $(E)$  en diferentes reacciones de hidrosililación catalizadas por **16**. En el caso de 1-hexino y HSiMe<sub>2</sub>Ph la isomerización  $\beta$ - $(Z) \rightarrow \beta$ - $(E)$  es lenta ya que el ratio  $\beta$ - $(Z)/\beta$ - $(E)$  de 15.0 observado al concluir la reacción disminuye ligeramente a 14.4 tras 2.5 horas y evoluciona paulatinamente hasta un valor de 10.9 a las 24h. La velocidad de isomerización es superior en el caso de la hidrosililación de 1-hexino con HSiEt<sub>3</sub>. El ratio  $\beta$ - $(Z)/\beta$ - $(E)$  una vez concluida la reacción es de 14.8 pero a las 3 horas disminuye a 9.1 y evoluciona de forma menos acusada hasta llegar a un valor de 6.3 a las 24 horas de reacción. Por último, la isomerización  $\beta$ - $(Z) \rightarrow \beta$ - $(E)$  es especialmente significativa en la de hidrosililación de fenilacetileno con HSiMe<sub>2</sub>Ph. El ratio  $\beta$ - $(Z)/\beta$ - $(E)$  al finalizar la reacción es de 3.1 y disminuye hasta 0.5 a las 24 horas.



**Figura 7.** Evolución del ratio  $\beta$ - $(Z)/\beta$ - $(E)$  en la hidrosililación de diferentes alquinos e hidrosilanos catalizada por **16** a 333 K. Condiciones de reacción: silano (0.11 mmol), alquino (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1 mol%), en CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) a 333 K.

A modo de ejemplo, en la Figura 8 se muestra la evolución de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de la reacción de hidrosililación de fenilacetileno con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  catalizada por **16** en los que se puede seguir la proporción entre los isómeros  $\beta$ -(Z) y  $\beta$ -(E). Como se puede observar, durante la reacción el ratio entre isómeros se mantiene prácticamente constante (hasta las 3 horas), y una vez acabada la reacción comienza la isomerización del isómero  $\beta$ -(Z) al más estable termodinámicamente  $\beta$ -(E) que es completa a las 72 h de reacción.



**Figura 8.** Evolución de la isomerización  $\beta$ -(Z) $\rightarrow$  $\beta$ -(E) en la hidrosililación de fenilacetileno con  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  catalizada por **16**. Condiciones de reacción: fenilacetileno (0.11 mmol),  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1 mol%), en  $\text{CDCl}_3$  (0.5 mL) a 333 K.

Se ha evaluado el rango de aplicación del precursor  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) en la hidrosililación de alquinos con diferentes propiedades estéricas y electrónicas utilizando  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  como hidrosilano. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

La hidrosililación de alquinos alifáticos de cadena lineal como 1-hexino y 1-octino es completa en 30 y 20 minutos, respectivamente, con selectividades al vinilsilano  $\beta$ -(Z) entorno al 90% (entradas 1-4). Por el contrario, si se utiliza un alquino alifático ramificado como el 3,3-dimetil-1-butino, más voluminoso, se necesitan tiempos de reacción de 6 horas y la reacción es muy poco selectiva obteniéndose un 55% de isómero  $\beta$ -(E) como producto mayoritario (entradas 5-7). Asimismo, alquinos funcionalizados con grupos éster, como metil propiolato,

requieren 4 horas para alcanzar conversiones completas y se obtiene una mezcla de los isómeros  $\beta$ -(E) y  $\alpha$ , y alqueno, en un 47%, 44% y 9%, respectivamente (entradas 9-11).

En la hidrosililación de fenilacetileno con HSiMe<sub>2</sub>Ph catalizada por **16** no se observa la formación de polifenilacetileno.<sup>12a</sup> La reacción alcanza conversiones cuantitativas a las 3 horas con una selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) del 68% (entradas 14-16). Por el contrario, cuando se utiliza como catalizador el compuesto [RhBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**5**) se produce la polimerización del fenilacetileno de forma cuantitativa en 30 minutos, lo cual está de acuerdo con lo observado con algunos catalizadores Rh(I)-diolefina.<sup>36</sup> Adicionalmente, se ha evaluado la hidrosililación de fenilacetileno con HSiMe<sub>2</sub>Ph con los precursores [Rh(CO)( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]Br (**20**) y [RhBr(cod)( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (**9**) ya que presentan buenos valores de selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) en la reacción modelo. Sin embargo, no se consiguen mejores resultados ya que se alcanzan conversiones cercanas al 80% en 2 y 5 horas, respectivamente, con una selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) cercana al 60% en ambos casos. A diferencia de lo observado con el precursor **5**, el precursor **9** no polimeriza fenilacetileno.

La hidrosililación del derivado 4-etinilanol, con un sustituyente electrodonador en posición *para*, es más rápida que la de fenilacetileno y se alcanza una conversión del 91% en 1 hora y 15 minutos aunque con valores de selectividad similares (entradas 17-19). Sin embargo, si se utiliza como sustrato el 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno, derivado sustituido con un grupo electroattractor en posición *para*, la reacción es más lenta necesitándose 5 horas para alcanzar una conversión del 95% y la selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) disminuye hasta el 57% (entradas 20-22). Al utilizar un alquino derivado de un heterociclo  $\pi$ -deficiente como la 2-etinilpiridina la actividad del catalizador disminuye drásticamente obteniéndose únicamente un 23% de conversión a las 24 horas de reacción (entrada 23). Probablemente, la falta reactividad de este sustrato está relacionada con su capacidad de coordinación al centro metálico por el nitrógeno piridínico que compite con la coordinación del alquino.

Por último, el alquino bencílico 3-fenil-1-propino es mucho más reactivo alcanzándose un 96% de conversión a las 7 horas de reacción y una selectividad al isómero  $\beta$ -(Z) del 77% (entradas 24-26). Señalar que en un intento de conseguir mejorar la selectividad del catalizador **16** en la hidrosililación de alquinos aromáticos se han realizado ensayos en otros disolventes como por ejemplo acetona-*d*<sub>6</sub>, tolueno-*d*<sub>8</sub> o benceno-*d*<sub>6</sub>, sin conseguir en ningún caso mejoras significativas.

**Tabla 2.** Hidrosilación de alquinos terminales con HSiMe<sub>2</sub>Ph catalizada por [RhBr(CO)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**16**).<sup>a</sup>

$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} + \text{HSiMe}_2\text{Ph} \xrightarrow[\text{333 K}]{\text{1 mol\% [16], CDCl}_3 (0.5 \text{ mL})} \text{PhMe}_2\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R} (\beta\text{-Z}) + \text{PhMe}_2\text{Si}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R} (\beta\text{-E}) + \text{PhMe}_2\text{Si}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}_2 (\alpha)$

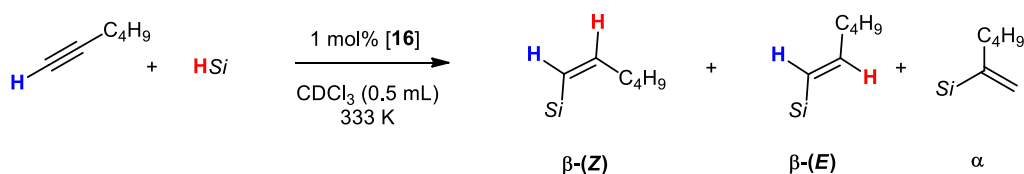
Silano	Alquino	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>		
				β-(Z)	β-(E)	α
1		0.17	57	92	5	3
2		0.33	90	92	5	3
3		0.5	100	90	6	4
4		0.25	95	87	7	6
5		0.33	100	88	6	6
6		0.5	28	2	67	31
7		2	63	4	66	33
8		6	92	5	55	40
9 <sup>c</sup>		0.5	64	-	40	47
10 <sup>c</sup>		2	90	-	41	47
11 <sup>c</sup>		4	100	-	44	47
12		0.5	57	67	21	12
13		1	73	67	21	12
14		3	100	68	21	11
15		0.5	71	74	17	9
16		0.75	83	72	19	9
17		1.25	91	68	24	8
18 <sup>d</sup>		0.5	46	42	35	23
19 <sup>d</sup>		2.5	70	51	29	20
20 <sup>d</sup>		5	95	57	26	17
21		24	23	43	49	8
22		1.5	33	74	15	11
23		3	51	81	11	8
24		7	96	77	15	8

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: alquino (0.11 mmol), HSiMe<sub>2</sub>Ph (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1.0 mol%), en CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) a 333 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a HSiMe<sub>2</sub>Ph, y selectividad determinadas por <sup>1</sup>H-RMN utilizando anisól como estándar interno. <sup>c</sup> entradas 9-11: 13%, 12% y 9% de acrilato de metilo, respectivamente. <sup>d</sup> Se observan trazas de 1-trifluorometil-4-vinilbenceno.

### 3.2. Hidrosililación de 1-hexino con diferentes silanos.

Se ha estudiado la influencia del hidrosilano en la hidrosililación de 1-hexino catalizada por el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**). Para ello se han empleado hidrosilanos de diferente naturaleza, en particular  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$ ,  $\text{HSiMePh}_2$ ,  $\text{HSiPh}_3$ ,  $\text{HSiEt}_3$  y  $\text{HSiMe}_2\text{Et}$ . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Hidrosililación de 1-hexino con diferentes silanos catalizada por  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**).<sup>a</sup>



	Alquino	Silano	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>		
					$\beta\text{-(Z)}$	$\beta\text{-(E)}$	$\alpha$
1			0.17	57	92	5	3
2	1-hexino	$\text{HSiMe}_2\text{Ph}$	0.33	90	92	5	3
3			0.5	100	90	6	4
4			0.17	49	100	-	-
5		$\text{HSiMePh}_2$	0.33	86	100	-	-
6			0.5	95	100	-	-
7			0.5	7	100	-	-
8		$\text{HSiPh}_3$	6	30	100	-	-
9			23	87	100	-	-
10			0.5	44	86	7	7
11		$\text{HSiEt}_3$	1	65	89	6	5
12			1.5	96	89	6	5
13		$\text{HSiMe}_2\text{Et}$	0.5	98	89	7	4

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1-hexino (0.11 mmol), silano (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1.0 mol%), en  $\text{CDCl}_3$  (0.5 mL) a 333 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a 1-hexino, y selectividad determinadas por  $^1\text{H-RMN}$  utilizando anisol como estándar interno.

En términos de selectividad, con todos los hidrosilanos evaluados se obtiene mayoritariamente el isómero  $\beta\text{-(Z)}$  con selectividades superiores al 85%. La hidrosililación de 1-hexino con hidrosilanos sin gran demanda estérica como  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  (entradas 1-3),  $\text{HSiEt}_3$  (entradas 10-12) y  $\text{HSiMe}_2\text{Et}$  (entrada 13) permite obtener el correspondiente vinilsilano  $\beta\text{-(Z)}$  con una selectividad del 90% aproximadamente. Sin embargo, con hidrosilanos más

voluminosos como HSiMePh<sub>2</sub> (entradas 4-6) y HSiPh<sub>3</sub> (entradas 7-9) se obtiene selectivamente el isómero β-(Z) probablemente debido a que la isomerización del (Z)-alquenilsilano está más favorecida (Esquema 1). La actividad del catalizador se ve influenciada en gran medida por la demanda estérica del hidrosilano. Así, en el caso de HSiPh<sub>3</sub>, un silano con una gran demanda estérica, se requieren 23 horas de reacción para alcanzar una conversión del 87% (entradas 7-9), tiempo considerablemente mayor que los descritos previamente en la bibliografía utilizando el mismo hidrosilano.<sup>13d</sup> Por otra parte, con el resto de hidrosilanos menos voluminosos se alcanzan conversiones casi cuantitativas en cortos periodos de tiempo.

### 3.3. Hidrosililación de alquinos terminales con HSiMePh<sub>2</sub>.

El buen resultado obtenido en la hidrosililación de 1-hexino con HSiMePh<sub>2</sub> ha motivado la utilización de este hidrosilano en la hidrosililación de diferentes alquinos terminales catalizada por **16** (Tabla 4). Como ya se ha comentado, en la hidrosililación de alquinos alifáticos de cadena lineal, como 1-hexino, se alcanza una conversión del 95% en 30 minutos de reacción con selectividad completa al isómero β-(Z) (entradas 1-3). Sin embargo, si se utiliza un alquino alifático ramificado más voluminoso como 3,3-dimetil-1-butino, tanto la actividad como la selectividad empeoran drásticamente, siendo necesarias 20 horas de reacción para completar la reacción obteniendo como producto mayoritario el isómero α con una selectividad del 52% (entradas 4-6). Lo mismo ocurre cuando se utilizan alquinos aromáticos como sustratos. Con fenilacetileno (entradas 7-9) y 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno (entradas 13-15) se alcanzan conversiones del 59% en 20 horas con una selectividad al isómero β-(E) del 43 y 51%, respectivamente. Si por el contrario se utiliza 4-etinilanol la reacción se completa en 20 horas y se obtiene un 42% de isómero β-(Z) como producto mayoritario (entradas 10-12). Estos resultados, junto con los obtenidos en la hidrosililación de 1-hexino con HSiPh<sub>3</sub>, ponen de manifiesto la gran influencia que la demanda estérica de los sustratos tiene en la reacción de hidrosililación.

Si la demanda estérica se localiza únicamente en el silano, se obtiene el isómero β-(Z), ya que la isomerización del (Z)-alquenilsilano al (E)-alquenilsilano está favorecida, aunque en el caso del silano más voluminoso, HSiPh<sub>3</sub>, la reacción se ralentiza considerablemente. Sin embargo, cuando tanto el silano como el alquino son voluminosos, la reacción se ralentiza de forma significativa, pero además, la isomerización entre alquenilsilanos está menos favorecida y por tanto la selectividad al isómero β-(Z) es considerablemente menor.



**Tabla 4.** Hidrosililación de diferentes alquinos terminales con HSiMePh<sub>2</sub> catalizada por [RhBr(CO)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**16**).<sup>a</sup>

$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} + \text{HSiMePh}_2 \xrightarrow[\text{333 K}]{\text{CDCl}_3 (0.5 \text{ mL}), 1 \text{ mol\% [16]}}$

$\text{Ph}_2\text{MeSi}-\text{CH}=\text{C}(\text{R})-\text{H} + \text{Ph}_2\text{MeSi}-\text{CH}=\text{C}(\text{R})-\text{H} + \text{Ph}_2\text{MeSi}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}_2$

$\beta\text{-(Z)} \qquad \qquad \qquad \beta\text{-(E)} \qquad \qquad \qquad \alpha$

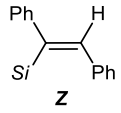
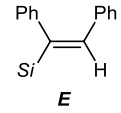
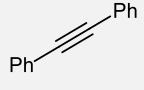
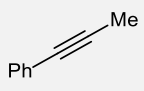
	Silano	Alquino	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>		
					β-(Z)	β-(E)	α
1			0.17	49	100	-	-
2	HSiMePh <sub>2</sub>		0.33	86	100	-	-
3			0.5	95	100	-	-
4			3	26	10	40	50
5			7	68	9	39	52
6			20	100	8	40	52
7			3	22	29	42	29
8			7	35	28	43	28
9			20	59	29	43	28
10			3	33	44	34	22
11			7	67	45	33	22
12			20	100	42	39	19
13			3	24	16	55	29
14			7	37	19	51	31
15			20	59	22	51	27

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1-hexino (0.11 mmol), silano (0.11 mmol) y **16** (0.0011 mmol, 1.0 mol%), en CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) a 333 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a 1-hexino, y selectividad determinadas por <sup>1</sup>H-RMN utilizando anisól como estándar interno.

### 3.4. Hidrosililación de alquinos internos con HSiMe<sub>2</sub>Ph.

Por último, se ha evaluado la actividad catalítica del compuesto [RhBr(CO)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**16**) en la hidrosililación de alquinos internos simétricos (difetilacetileno) y asimétricos (1-fenil-1-propino) utilizando las mismas condiciones previamente descritas en la hidrosililación de alquinos terminales (Tabla 5). La hidrosililación de difetilacetileno con HSiMe<sub>2</sub>Ph es completamente selectiva al isómero *E*, producto de la adición *syn*, alcanzándose en 1 hora y 50 minutos una conversión del 94% (entrada 3). Por el contrario, si se utiliza 1-fenil-1-propino como sustrato, la reacción se ralentiza, ya que el tiempo necesario para alcanzar una conversión del 95% es 5 de horas, y la selectividad obtenida es prácticamente estadística del 50% en los isómeros *syn*-(*E*) y *syn*-(*Z*).

**Tabla 5.** Hidrosililación de difenilacetileno y 1-fenil-1-propino con HSiMe<sub>2</sub>Ph catalizada por [RhBr(CO)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**16**).<sup>a</sup>

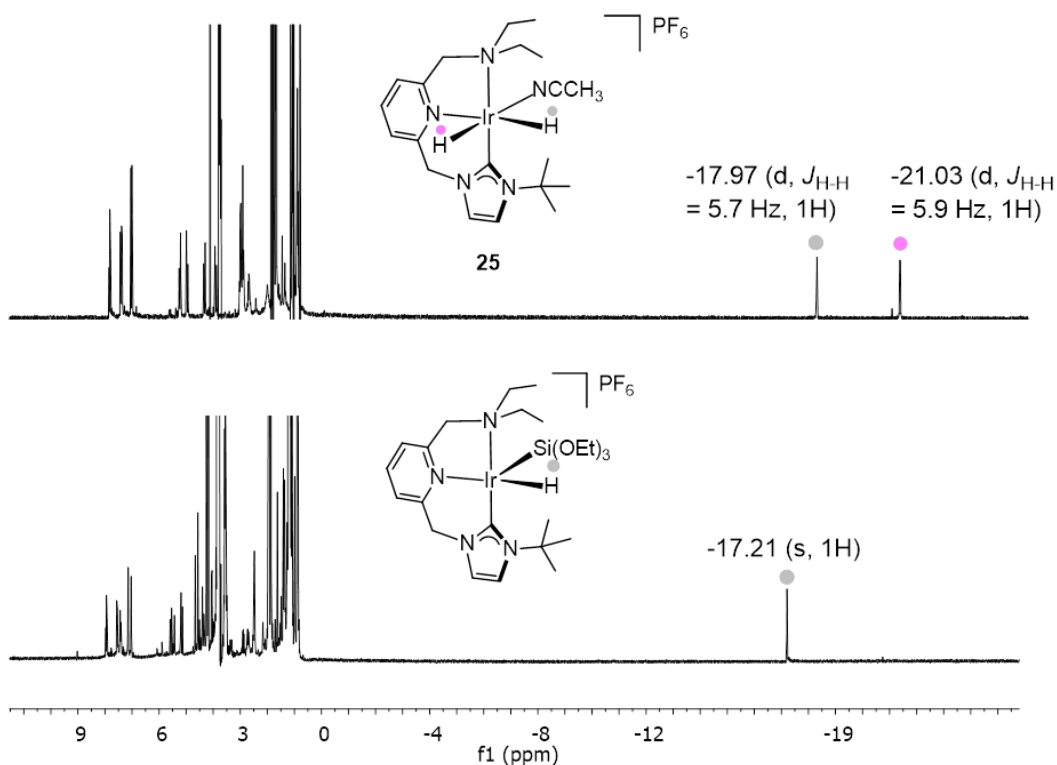
Silano	Alquino	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (% mol) <sup>b</sup>	
					
1		0.33	49	0	100
2		1.5	91	0	100
3		1.83	94	0	100
4		0.83	26	42	59
5		2.5	57	45	55
6		5	95	46	54

<sup>a</sup> Si = SiMe<sub>2</sub>Ph. Condiciones de reacción: alquino (0.11 mmol), HSiMe<sub>2</sub>Ph (0.11 mmol) y **17** (0.0011 mmol, 1.0 mol%) en CDCl<sub>3</sub> (0.5 mL) a 333 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a HSiMe<sub>2</sub>Ph, y selectividad determinadas por <sup>1</sup>H-RMN empleando anisol como estándar interno.

### 3.5. Estudios mecanicistas de la reacción de hidrosililación de alquinos terminales.

Con objeto de investigar el posible mecanismo operante en la reacción de hidrosililación de alquinos terminales se han llevado a cabo estudios de reactividad con varios precursores. No obstante, en primer lugar se ha investigado la posible influencia del disolvente. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado la participación activa de la acetona en la activación del hidrosilano a través de un mecanismo de esfera externa.<sup>23a</sup> Por ello, se ha evaluado la actividad de los compuestos [RhBr(CO)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**16**) y [Ir(NCCH<sub>3</sub>)H<sub>2</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NET<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**25**), uno de los precursores ensayados menos eficientes, en la hidrosililación de 1-hexino con HSiMe<sub>2</sub>Ph en acetona-*d*<sub>6</sub> a 323 K. En el caso del precursor **16** se observa una disminución de la actividad catalítica y de la selectividad, ya que en estas condiciones se alcanza una conversión del 90% en 2 h con una selectividad al isómero β-(Z) del 69%, por lo que la acetona no parece tener una influencia positiva en el curso de la reacción. Sin embargo, la actividad catalítica del precursor **25** se incrementa alcanzándose una conversión del 90% en 24 h lo cual se atribuye a la estabilización de especies intermedias por el disolvente. Además, la selectividad se modifica notablemente pasando de obtenerse un 72% de isómero β-(E) a un 42% de isómero β-(Z) como productos mayoritarios.

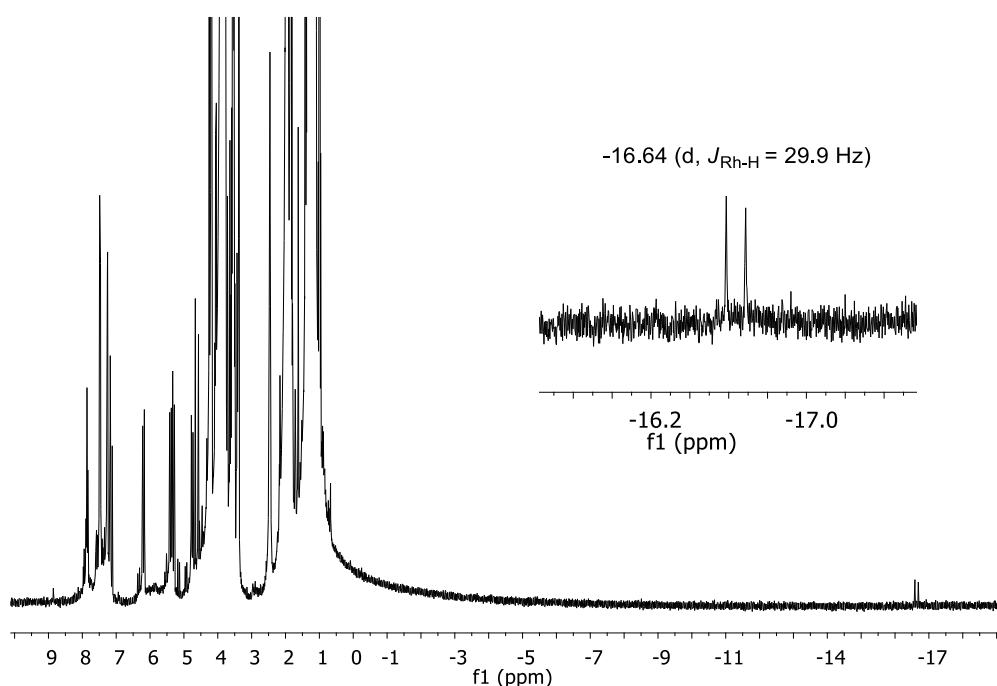
El compuesto  $[\text{Rh}^{\text{I}}\text{Br}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) no reacciona ni con hidrosilano ni alquino en experimentos independientes. Así, el  $^1\text{H}$ -RMN de una disolución de compuesto **16** en acetonitrilo- $d_3$  no se modifica tras la adición de 1.1 equivalentes de  $\text{HSiMe}_2\text{Ph}$  o de 1-hexino tanto a temperatura ambiente como a 323 K durante 24h. En particular, no se observa ninguna especie Rh-H resultante del proceso de activación del hidrosilano. Sin embargo, al añadir 20 equivalentes de  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  a una disolución del catalizador  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**) en acetonitrilo- $d_3$  a temperatura ambiente, se observa inmediatamente la formación de una especie Ir-H que aparece como un singlete a  $\delta$  -17.21 ppm (Figura 9). La comparación del desplazamiento químico de esta señal con la de hidruro complejos de iridio(III) relacionados previamente descritos en esta Memoria y en la bibliografía, apunta a su localización en posición *trans* al fragmento piridina.<sup>37</sup> Aunque este compuesto no ha podido ser aislado, previsiblemente se trata del compuesto pentacoordinado de iridio(III)  $[\text{IrH}\{\text{Si}(\text{OEt})_3\}(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$ . La estructura propuesta (Figura 9) está basada en la gran influencia *trans* del ligando sililo,<sup>38</sup> mayor incluso que la del ligando hidruro, lo que sugiere la existencia de una vacante de coordinación *trans* a su posición, aunque bien podría estar ocupada por un ligando acetonitrilo.



**Figura 9.** Formación de  $[\text{IrH}\{\text{Si}(\text{OEt})_3\}(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$  por reacción de  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C},\text{N},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**) con  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  en acetonitrilo- $d_3$ .

La formación de este compuesto probablemente implica el desplazamiento de la molécula de acetonitrilo, la coordinación  $\eta^2$  del hidrosilano al centro metálico, seguido de una reacción de metatésis de enlaces sigma ( $\sigma$ -CAM)<sup>39</sup> con un enlace Ir-H que resulta en la eliminación de hidrógeno molecular. De hecho, en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se observa un singlete a  $\delta$  4.57 ppm que corresponde a  $\text{H}_2(\text{g})$ .

Aunque las reacciones de adición oxidante no están tan favorecidas en rodio(I) como en iridio(I),<sup>40</sup> se ha estudiado la reactividad del compuesto  $[\text{Rh}^{\text{I}}\text{Br}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) con  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ . El compuesto **16** no reacciona con  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  (20 equivalentes) en acetonitrilo- $d_3$  a temperatura ambiente (1 h). Sin embargo, el análisis del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN tras calentar la mezcla de reacción durante 1 hora a 333 K permite identificar una nueva señal a alto campo en muy baja proporción que se asigna a un hidruro complejo de rodio(III). La señal aparece como un doblete a  $\delta$  -16.64 ppm con una constante de acoplamiento  $J_{\text{Rh-H}} = 29.9$  Hz, similar a otros hidruros de rodio(III) generados por adición oxidante de  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  previamente descritos en la bibliografía (Figura 10).<sup>14,35</sup>

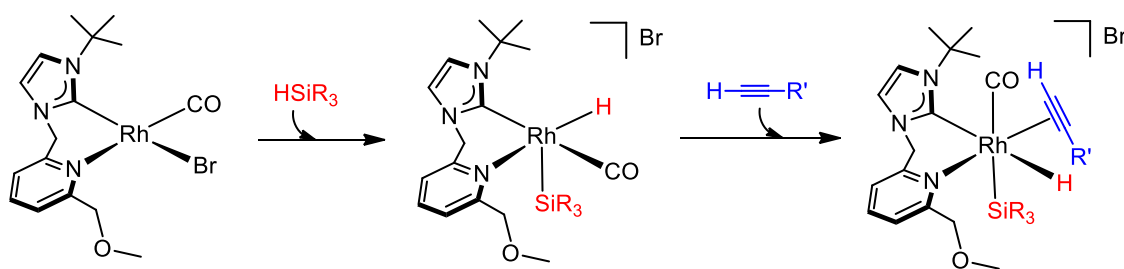


**Figura 10.** Formación de un hidruro complejo de rodio(III) por reacción de  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  con  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) en acetonitrilo- $d_3$ .

En principio, la adición oxidante de  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  debería dar lugar al compuesto octaédrico de rodio(III)  $[\text{RhHBr}\{\text{Si}(\text{OEt})_3\}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  aunque la formación de una especie pentacoordinada no se puede descartar debido a la existencia de ligandos hidruro y sililo, ambos con una gran influencia *trans*. El valor de la constante de

acoplamiento observada permite descartar una estructura de pirámide de base cuadrada con el ligando hidruro en posición apical.<sup>41</sup> Al igual que en el caso anterior, el desplazamiento químico de la resonancia hidruro sugiere que está localizado *trans* al anillo de piridina.

La detección de este hidruro complejo de rodio(III) sugiere que la activación del precursor **16** en la reacción de hidrosililación de alquinos se produce por adición oxidante del hidrosilano (Esquema 6). En primer lugar, la adición oxidante del hidrosilano podría dar lugar a un intermedio catiónico de rodio(III) pentacoordinado cuya estereoquímica está determinada por la gran influencia *trans* del ligando sililo que facilita la ionización del ligando bromuro. En una segunda etapa, el alquino se coordina al centro metálico lo que induce un proceso de isomerización con objeto de minimizar la repulsión estérica entre el alquino y el grupo *t*-butilo del anillo de imidazol y situar los ligandos hidruro, sililo y alquino en la misma cara del octaedro. Este proceso requiere el desplazamiento del ligando carbonilo por encima del plano molecular formado por el carbono carbénico, el nitrógeno piridínico y el átomo de rodio.

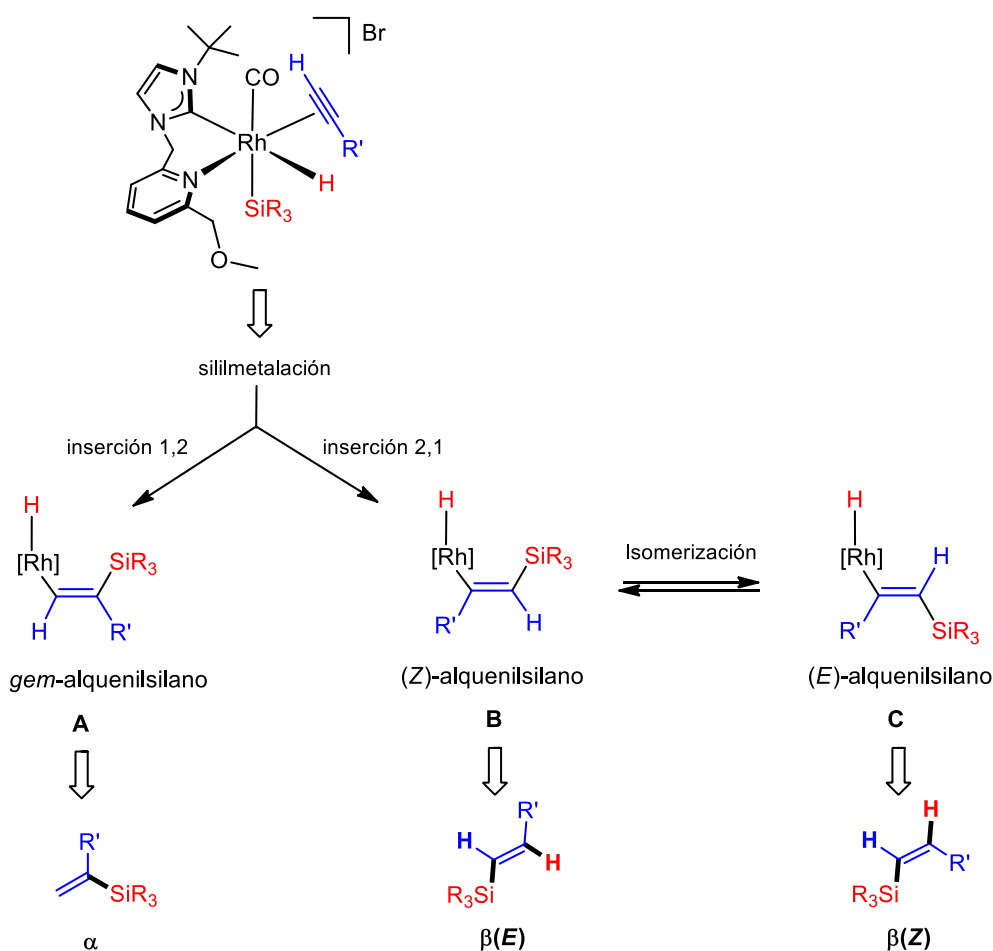


**Esquema 6.** Proceso de activación del compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C},\text{N}^t\text{-BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) en la reacción de hidrosililación de alquinos terminales.

La formación de un hidruro complejo de rodio(III) por adición oxidante del hidrosilano junto con la reactividad y selectividad observadas, refuerzan una propuesta mecanicista para la hidrosililación de alquinos terminales catalizada por **16** basada en el mecanismo clásico Chalk-Harrod modificado. La primera etapa se basa en la adición oxidante del silano seguida de la coordinación del alquino (Esquema 6). En este punto se produce la inserción del alquino en el enlace metal-silicio (Esquema 7). Una inserción 1,2 genera el intermedio **A** que por eliminación reductora forma el isómero  $\alpha$ . Alternativamente, la inserción 2,1 da lugar a la formación del intermedio (*Z*)-alqueniilsilano **B**. La eliminación reductora directa a partir de este isómero permite obtener el vinilsilano  $\beta$ -(*E*). Sin embargo, este intermedio puede experimentar una isomerización asistida por el centro metálico al (*E*)-alqueniilsilano **C** a través de un carbeno zwitterionico o un complejo eta-2-vinilo (Esquema 2).<sup>31,32</sup> Este proceso de isomerización, desde el que se accede al vinilsilano  $\beta$ -(*Z*) por eliminación reductora, está

favorecido ya que permite aliviar la congestión estérica entre el metal y el silano voluminoso adyacente en el intermedio **B**.

Tal y como se ha puesto de manifiesto, el tamaño y las características electrónicas del grupo R' del alquino influyen en gran medida la selectividad observada en la reacción de hidrosililación. Cuando el grupo R' no es muy voluminoso, como ocurre en el 1-hexino, se forma selectivamente el isómero β-(Z) porque el equilibrio entre **B** y **C** está desplazado hacia **C**, lo que permite disminuir la congestión estérica entre el metal y el silano. Por el contrario, cuando el grupo R' es voluminoso, como es el caso del 3,3-dimetil-1-butino, la reacción no es selectiva. Así, el sustituyente R' introduce una congestión estérica adicional en **C** y probablemente se establece un equilibrio entre **B** y **C** lo que da lugar a los vinilsilanos β-(Z) y β-(E).<sup>31</sup> Adicionalmente, el tamaño del grupo R' puede estabilizar el alquensilano **A**, con menor demanda estérica en el centro metálico, desde el que se obtiene el vinilsilano α.<sup>20d</sup>



Esquema 7. Mecanismo operante en la hidrosililación de alquinos terminales catalizada por **16**.

## 4. Conclusiones

Los compuestos de rodio sintetizados en el Capítulo 1 de esta Memoria son activos en reacciones de hidrosililación de alquinos terminales. De todos ellos, el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C}, \text{N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) es el que mejores resultados proporciona en términos de actividad y selectividad. Este catalizador se ha aplicado a la hidrosililación de alquinos terminales e internos. En general, en la hidrosililación de alquinos terminales se obtiene como isómero mayoritario el vinilsilano  $\beta(\text{Z})$  aunque se ha observado que la selectividad depende de las características estéricas y electrónicas de los sustratos utilizados. Cuando se utilizan hidrosilanos voluminosos la selectividad al vinilsilano  $\beta(\text{Z})$  es completa, aunque para hidrosilanos muy voluminosos, como el  $\text{HSiPh}_3$ , la actividad del catalizador disminuye de forma drástica. Por otro lado, si se utilizan alquinos voluminosos, la selectividad al vinilsilano  $\beta(\text{Z})$  disminuye y en algún caso llega a obtenerse como producto minoritario. Se ha comprobado que tras alcanzar conversiones completas se produce la isomerización del vinilsilano  $\beta(\text{Z})$  al  $\beta(\text{E})$ , siendo la velocidad de este proceso mayor con alquinos aromáticos que con alquinos alifáticos. Por otra parte, en la hidrosililación de alquinos internos se obtienen selectivamente los productos de la adición *syn*.

Por último, estudios de reactividad del compuesto **16** con  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  han permitido detectar un hidruro complejo de rodio(III) lo que sugiere que la reacción de hidrosililación comienza con la activación del hidrosilano por el precursor de rodio(I). La propuesta mecanicista que está de acuerdo con los datos experimentales se basa en el mecanismo Chalk-Harrod modificado consistente en la adición oxidante del silano, coordinación del alquino al centro metálico y la posterior inserción 2,1 del alquino en el enlace rodio-silicio para dar un intermedio (Z)-alquenilsilano que por eliminación reductora permite obtener el vinilsilano  $\beta(\text{E})$  de forma directa. Sin embargo, la isomerización del intermedio (Z)-alquenilsilano al (E)-alquenilsilano, que está favorecida con hidrosilanos voluminosos, permite acceder al vinilsilano  $\beta(\text{Z})$  que es el isómero mayoritario que se obtiene en la hidrosililación de alquinos terminales.

## 5. Bibliografía.

- 1 Trost, B. M.; Ball, Z. T. *Synthesis* **2005**, *6*, 853–887.
- 2 a) Rappoport, Z.; Apeloig, Y. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Wiley: Chichester, **1998**. b) Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Elsevier: Amsterdam, Boston, **2007**.
- 3 a) Hofmann, R. J.; Vlatkovic, M.; Wiesbrock, F. *Polymers* **2017**, *9*, 534–571. b) Zhang, G. B.; Kong, J.; Fan, X. D.; Li, X. G.; Tian, W.; Huang, M. R. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 277–282. c) Liu, H.; Fu, B.; Li, Y.; Shang, Q.; Xiao, G. J. *Coat. Technol. Res.* **2013**, *10*, 361–369. d) Wang, D.; Zhang, Z.; Li, Y.; Xu, C. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 10014–10021.
- 4 Sommer, L. H.; Pietrusza, E. W.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 188–188.
- 5 a) Marciniak, B. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2374–2390. b) Troegel, D.; Stohrer, J. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 1440–1459. c) Nakajima, Y.; Shimada, S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 20603–20616. d) Zaranek, M.; Pawluc, P. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9865–9876. e) Sun, J.; Deng, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 290–300. f) Marciniak, B. *Hydrosilylation. A Comprehensive Review on Recent Advances*; Springer: New York, **2009**.
- 6 Meister, T. K.; Riener, K.; Gigler, P.; Stohrer, J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1274–1284.
- 7 Karstedt, B. D. General Electric company, US3775452A, **1973**.
- 8 Benkeser, R. A.; Kang, J. J. *Organomet. Chem.* **1980**, *185*, C9–C12.
- 9 a) Berthon-Gelloz, G.; Schumers, J. M.; De Bo, G.; Markó, I. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4190–4197. b) Aneetha, H.; Wu, W.; Verkade, J. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 2590–2596. c) Poyatos, M.; Maise-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2006**, *25*, 2634–2641. d) Blug, M.; Le Goff, F.; Le Floch, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 2360–2362. e) Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1070–1078. f) Alonso, F.; Buitrago, R.; Moglie, Y.; Sepúlveda-Escribano, A.; Yus, M. *Organometallics* **2012**, *31*, 2336–2342. g) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J. D.; Alami, M. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2789–2797.
- 10 a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645–2652. b) Wu, W.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 1668–1669.
- 11 De Bo, G.; Berthon-Gelloz, G.; Tinant, B.; Markó, I. E. *Organometallics* **2006**, *25*, 1881–1890.
- 12 a) Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Gierz, V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 224–234. b) Busetto, L.; Cassani, M. C.; Femoni, C.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Mazzoni, R.; Solinas, G. *Organometallics* **2011**, *30*, 5258–5272. c) Truscott, B. J.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton. Trans.* **2013**, *42*, 270–276. d) Díez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676. e) Zeng, J. Y.; Hsieh, M. H.; Lee, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5662–5671. f) Andavan, G. T.



- S.; Bauer, E. B.; Letko, C. S.; Hollis, T. K.; Tham, F. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5938–5947. g) Liu, C.; Widenhoefer, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 5666–5673.
- 13 a) Sato, A.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2217–2220. b) Mori, A.; Takahisa, E.; Yamamura, Y.; Kato, T.; Mudalige, A. P.; Kajiro, H.; Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 1755–1765. c) Faller, J. W.; D'Alliessi, D. G. *Organometallics* **2002**, *21*, 1743–1746. d) Takeuchi, R.; Nitta, S.; Watanabe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3045–3051.
- 14 Morales-Cerón, J. P.; Lara, P.; López-Serrano, J.; Santos, L. L.; Salazar, V.; Álvarez, E.; Suárez, A. *Organometallics* **2017**, *36*, 2460–2469.
- 15 a) Zanardi, A.; Peris, E.; Mata, J. A. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 120–126. b) Na, Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1887–1889. c) Sumida, Y.; Kato, T.; Yoshida, S.; Hosoya, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1552–1555. d) Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3063–3069. e) Gao, R.; Pahls, D. R.; Cundari, T. R.; Yi, C. S. *Organometallics* **2014**, *33*, 6937–6944. f) Maifeld, S. V.; Tran, M. N.; Lee, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 105–108.
- 16 Cassani, M. C.; Brucka, M. A.; Femoni, C.; Mancinelli, M.; Mazzanti, A.; Mazzoni, R.; Solinas, G. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1768–1779.
- 17 Sridevi, V. S.; Wai, Y. F.; Leong, W. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 1157–1160.
- 18 Conifer, C.; Gunanathan, C.; Rinesch, T.; Hölscher, M.; Leitner, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 333–339.
- 19 Pérez-Torrente, J. J.; Nguyen, D. H.; Jiménez, M. V.; Modrego, F. J.; Puerta-Oteo, R.; Gómez-Bautista, D.; Iglesias, M.; Oro, L. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 2410–2422.
- 20 a) Menozzi, C.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10717–10719. b) Wang, P.; Yeo, X. L.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1254–1256. c) Chaulagain, M. R.; Mahandru, G. M.; Montgomery, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7560–7566. d) Kawanami, Y.; Sonoda, Y.; Mori, T.; Yamamoto, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2825–2827. e) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726–12727.
- 21 a) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 30–31. b) Chung, L. W.; Wu, Y. D.; Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11578–11582. c) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644–17655.
- 22 Iglesias, M.; Aliaga-Lavrijsen, M.; Miguel, P. J. S.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 350–354.
- 23 a) Iglesias, M.; Sanz Miguel, P. J.; Polo, V.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17559–17566. b) Iglesias, M.; Pérez-Nicolás, M.; Miguel, P. J. S.; Polo, V.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9480–9482.
- 24 a) Greenhalg, M. *Iron-Catalysed Hydrofunctionalisation of Alkenes and Alkynes*, Springer Theses, Springer International Publishing, **2016**. b) Guo, J.; Shen, X.; Lu, Z. *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2017**, *56*, 615–618. c) Wu, C.; Teo, W. J.; Ge, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5896–5900. c) Dash, A. K.; Wang, J. Q.; Eisen, M. S. *Organometallics* **1999**, *18*, 4724–4741.
- 25 Nesmeyanov, A. N.; Freidlina, R. K.; Chukovskaya, E. C.; Petrova, R. G.; Belyavsky, A. B. *Tetrahedron* **1962**, *17*, 61–68.
- 26 Bart, S. C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13794–13807.
- 27 a) Russell, S. K.; Darmon, J. M.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 2782–2792. b) Atienza, C. C. H.; Tondreau, A. M.; Weller, K. J.; Lewis, K. M.; Cruse, R. W.; Nye, S. A.; Boyer, J. L.; Delis, J. G. P.; Chirik, P. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2169–2172. c) Tondreau, A. M.; Atienza, C. C. H.; Weller, K. J.; Nye, S. A.; Lewis, K. M.; Delis, J. G.; Chirik, P. J. *Science*, **2012**, *335*, 567–570.
- 28 a) Yong, L.; Kirleis, K.; Butenschön, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 833–836. b) Yong, L.; Hofer, E.; Wartchow, R.; Butenschön, H. *Organometallics* **2003**, *22*, 5463–5467.
- 29 Mo, Z.; Xiao, J.; Gao, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17414–17417.
- 30 Chalk, A. J.; Harrod, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16–21.
- 31 a) Jun, C. H.; Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 177–187. b) Tanke, R. S.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7984–7989.
- 32 a) Ojima, I.; Kumagai, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, C12–C14. b) Ojima, I.; Clos, N.; Donovan, R. J.; Ingallina, P. *Organometallics* **1990**, *9*, 3127–3133.
- 33 a) Bergens, S. H.; Noheda, P.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2128–2135. b) Lachaize, S.; Sabo-Etienne, S.; Donnadiou, B.; Chaudret, B. *Chem. Commun.* **2003**, *9*, 214–215. c) Maruyama, Y.; Yamamura, K.; Sagawa, T.; Katayama, H.; Ozawa, F. *Organometallics* **2000**, *19*, 1308–1318. d) Maruyama, Y.; Yamamura, K.; Nakayama, I.; Yoshiuchi, K.; Ozawa, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1421–1429.
- 34 Vicent, C.; Viciano, M.; Mas-Marzá, E.; Sanaú, M.; Peris, E. *Organometallics* **2006**, *25*, 3713–3720.
- 35 Tyagi, A.; Yadav, S.; Daw, P.; Ravi, C.; Bera, J. K. *Polyhedron* **2019**, *172*, 167–174.
- 36 a) Wang, Y.; Wang, W.; Wang, X.; Cheng, X.; Qin, A.; Sun, J. Z.; Tang, B. Z. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 5546–5553. b) Sedláček, J.; Balcar, H. *Polym. Rev.* **2016**, *57*, 31–51. c) Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Vispe, E.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 8146–8156.
- 37 Kownacki, I.; Marcinec, B.; Dudzic, B.; Kubicki, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 2539–2545.
- 38 a) Okazaki, M.; Ohshitanai, S.; Iwata, M.; Tobita, H.; Ogino, H. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *226*, 167–178. b) Simon, M.; Breher, F. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 7976–7997.
- 39 Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578–2592.

- 40 Ellis, P. R.; Pearson, J. M.; Haynes, A.; Adams, H.; Bailey, N. A.; Maitlis, P. M. *Organometallics* **1994**, *13*, 3215–3226.
- 41 Di Giuseppe, A.; Castarlenas, R.; Pérez-Torrente, J. J.; Lahoz, F. J.; Polo, V.; Oro, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3938–3942.



## **Capítulo 5.**

**Síntesis y aplicación en catálisis de compuestos M/NHC-Py-L (M = Cu, Ag y Mn; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**



## **1. Introducción.**

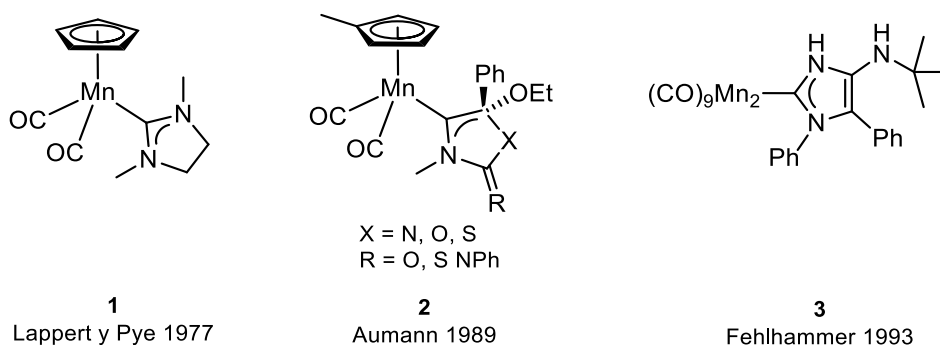
A lo largo de las últimas décadas, el desarrollo de la química organometálica ha supuesto un gran avance para la química en general y para la catálisis en particular.<sup>1</sup> El descubrimiento de nuevos catalizadores basados en metales de transición ha permitido desarrollar procesos que utilizan menos recursos energéticos, reactivos peligrosos y tiempo. Estos logros han permitido avanzar hacia los grandes objetivos planteados por la química sostenible que abogan por un desarrollo sostenible que no comprometa a las generaciones venideras.<sup>2</sup> De entre todos los metales, los metales del grupo del platino (rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino) han sido los más prolíficos en el desarrollo de catalizadores eficientes en términos de actividad, estabilidad y selectividad en un buen número de transformaciones.<sup>3</sup> Sin embargo, estos metales tienen inconvenientes que afectan a la industria y a la sociedad en general. Por un lado, su baja abundancia en la corteza terrestre hace que su extracción y purificación sean costosas, lo que se traduce en un precio final en el mercado muy elevado. Por ejemplo, a principios del año 2019 el precio por onza ( $\approx 29$  g) del iridio era de 1.460 \$ y el del rodio ascendía hasta 5.380 \$.<sup>4</sup> Por otro lado, de forma general, los metales preciosos son tóxicos para el ser humano y el medio ambiente, lo que implica etapas de purificación costosas y exhaustivas en productos como medicamentos, aditivos alimentarios o cosméticos.<sup>5</sup>

Recientemente, los esfuerzos de un buen número de grupos de investigación se han centrado en evitar el uso de metales nobles. Aunque en algunos casos se ha alcanzado cierto éxito a través de aproximaciones no-metálicas como la organocatálisis,<sup>6</sup> la tendencia más prometedora se centra en el desarrollo de catalizadores basados en metales no-nobles, es decir, metales baratos, abundantes, de baja toxicidad y fácil obtención. Metales como manganeso, hierro, cobalto, níquel o cobre se han utilizado en el diseño de nuevos catalizadores organometálicos que han demostrado aplicabilidad real en reacciones de acoplamiento cruzado,<sup>7</sup> hidrogenación,<sup>8</sup> oxidación,<sup>9</sup> aminación,<sup>10</sup> alcoxilación,<sup>11</sup> hidrosililación<sup>12</sup> o activación de moléculas sencillas, entre otras.<sup>13</sup> A pesar de estos avances, éste es un campo emergente del conocimiento en el que todavía queda mucho por hacer, como por ejemplo, mejorar la estabilidad de los catalizadores (mayores TON), su selectividad (perjudicada en ciertas ocasiones por la participación de mecanismos radicalarios), el conocimiento de los mecanismos operantes y su aplicación a mayor escala.

Como es bien sabido, los ligandos NHC aportan una gran estabilidad a los catalizadores gracias a la robustez del enlace M-C(NHC). Además, los ligandos NHC permiten modular las propiedades electrónicas y estéricas de los centros metálicos.<sup>14</sup> Si esto se combina con estructuras *pincer*, que confieren estabilidad extra, los compuestos resultantes deberían ser idóneos para su evaluación como catalizadores en procesos químicos de interés.<sup>15</sup>

### 1.1. Compuestos de manganeso(I) que incorporan ligandos NHC.

El manganeso es el doceavo elemento más abundante en la corteza terrestre con una producción anual de 16 millones de toneladas en el año 2016.<sup>16</sup> Su precio a principios del año 2019 era de 2.060 \$ por tonelada (71 veces más barato que el rodio).<sup>17</sup> El interés creciente de la comunidad científica en este metal no-noble ha hecho que el número de compuestos organometálicos de manganeso se haya incrementado notablemente en los últimos años, cobrando especial relevancia aquellos que contienen ligandos NHC.<sup>18</sup> De todos los estados de oxidación posibles, los compuestos en estado de oxidación +1 son con diferencia los más abundantes. El primer compuesto de manganeso(I) que incorpora un ligando NHC fue descrito por Lappert y Pye en el año 1977.<sup>19</sup> En este trabajo pionero, la reacción de  $[\text{CpMn}(\text{CO})_3]$  con una olefina rica en densidad electrónica, el dímero del carbeno NHC, a 453 K durante 3 horas permite preparar el compuesto  $[\text{CpMn}(\text{NHC})(\text{CO})_2]$  que se aísla con un rendimiento de tan solo un 1% (Figura 1, 1).



**Figura 1.** Primeros ejemplos de compuestos de manganeso con ligandos NHC.

Aumann y col., en 1989, utilizaron una ruta sintética alternativa que transcurre a través de intermedios cetenimina.<sup>20</sup> Aunque su objetivo principal era la búsqueda de nuevas vías para la síntesis de heterociclos de cinco miembros, descubrieron una metodología de preparación de compuestos estables de Mn(I)-aNHC (aNHC = carbeno mesoiónico o anormal) con buenos rendimientos (Figura 1, 2). De forma análoga, en la década de los 90, Fehlhammer

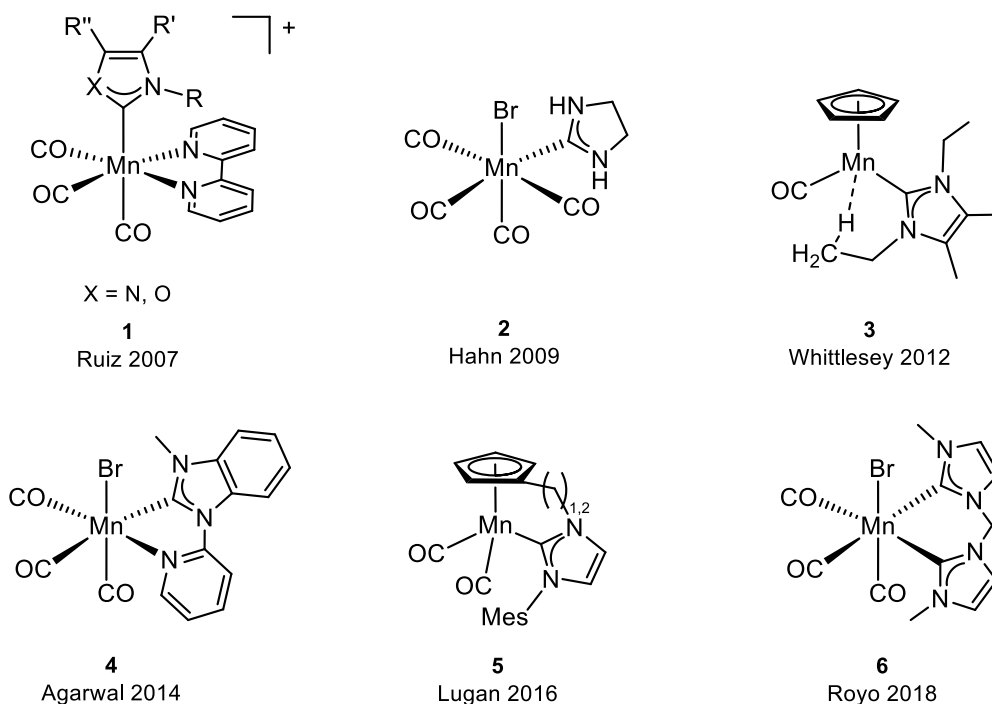


y col. describieron una ruta multietapa en la que aíslan compuestos Mn(I)-NHC como intermedios en la formación de oxazoles e imidazoles sustituidos (Figura 1, 3).<sup>21</sup> En 1998, Siebert y col. sintetizaron compuestos del tipo  $[\text{Mn}(\text{NHC})(\text{CO})_5]$  (NHC = 3-borano-1,4,5-trimetilimidazol-2-ilideno) con rendimientos moderados por reacción de precursores de ligandos aniónicos NHCs N-sustituidos con boranos en presencia del precursor  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ .<sup>22</sup>

En la década de los 2000, el número de compuestos de manganeso(I) que incorporan ligandos NHC siguió incrementándose a pesar de no tener aplicación en catálisis. De hecho, no solo se explotó el estado de oxidación +1 sino que se publicaron ejemplos que involucraban especies metálicas en estados de oxidación superiores en los que no se va a entrar más en detalle.<sup>23</sup> Basados en el trabajo de Fehlhammer, en el año 2007, el grupo de Ruiz y col. sintetizó una serie de compuestos Mn(I)-NHC por reacción de isocianuro complejos de Mn(I) con propargilaminas y alcoholes propargílicos (Figura 2, 1).<sup>24</sup> Siguiendo un procedimiento descrito previamente por Liu y col. para Cr, Mo y W,<sup>25</sup> el grupo de Ruiz y col. en 2007 y 2009,<sup>26</sup> y el de Hahn y col. en 2009 sintetizaron una serie de compuestos en los que el ligando NHC se formaba mediante ciclación en el centro metálico (Figura 2, 2).<sup>27</sup> Además, el heterociclo formado no posee sustituyentes en los heteroátomos lo que posibilita una posterior funcionalización. Ruiz y col. fueron capaces de acceder a especies del tipo  $[\text{Mn}(\text{NHC})(\text{dppe})(\text{CO})_3]$  (NHC = 1-fenilimidazol-2-ilideno, dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano) a través de la tautomerización del imidazol en el propio centro metálico.<sup>26b</sup>

Posteriormente, Whittlesey y col. sintetizaron el primer compuesto Mn(I)-NHC, previamente obtenido por Lappert y Pye (Figura 1, 1), con un rendimiento del 52% a partir del carbeno libre.<sup>28</sup> Un año más tarde, investigaron la fotoquímica de estas especies observando que la disociación de un ligando carbonilo conduce a especies organometálicas estabilizadas por interacciones agósticas (Figura 2, 3).<sup>29</sup> En el año 2014, el grupo de Sortais y col. describió la síntesis de compuestos semi-sandwich  $[\text{CpMn}(\text{NHC})(\text{CO})_2]$  (NHC = 1,3-dialquilimidazol-2-ilideno) con diferentes sustituyentes en el ligando NHC.<sup>30</sup> Ese mismo año, Agarwal y col. utilizando un ligando bidentado NHC-Py obtuvieron el compuesto mostrado en la Figura 2, 4 que es activo en la reducción catalítica de  $\text{CO}_2$  a CO lo que constituye el primer ejemplo de la utilización de un compuesto molecular Mn-NHC en catálisis.<sup>31</sup> Un año más tarde, el mismo grupo de investigación estudió la descomposición fotoquímica de este compuesto y de análogos que poseen ligandos cianuro o tiocianato en lugar de bromuro observando la formación de especies paramagnéticas no identificadas y de compuestos resultantes de la sustitución de un ligando CO por una molécula de disolvente.<sup>32</sup> Lugan y col. sintetizaron compuestos semi-sandwich modificados en los que el ligando NHC está unido al ligando

ciclopentadienilo por una cadena alifática (Figura 2, 5).<sup>33</sup> La ruta sintética empleada consiste en la funcionalización del ligando Cp en el precursor  $[\text{CpMn}(\text{CO})_3]$  con objeto de construir el anillo imidazol que se desprotona *in situ* en una última etapa y se coordina al centro metálico. Recientemente, en el año 2018, Royo y col. sintetizaron nuevos compuestos octaédricos que incorporan ligandos biscarbena que tienen aplicación como catalizadores en la reducción de cetonas con silanos (Figura 2, 6).<sup>34</sup> Estos nuevos catalizadores muestran una actividad mayor que compuestos análogos con ligandos de tipo NHC-Py o bipyridina.



**Figura 2.** Selección de compuestos de Mn(I) que incorporan ligandos NHC.

## 1.2. Compuestos de cobre(I) que incorporan ligandos NHC.

Aunque menos abundante que el manganeso, el cobre es uno de los elementos con mayor presencia en la corteza terrestre. El ser humano lleva usando este metal desde la prehistoria lo que marcó un gran hito en la historia de la humanidad, de hecho, al periodo comprendido aproximadamente entre el 7.500 y 5.500 a. C. se le denomina “Edad de Cobre”. Además, debido a su alta conductividad eléctrica es el material más utilizado para fabricar cables y otros dispositivos eléctricos lo que ha elevado su producción anual hasta cerca de 20 millones de toneladas en el año 2016.<sup>16</sup> Su precio a principios del año 2019 alcanzaba los 5.720 \$ por tonelada,<sup>17</sup> casi el triple que el del manganeso pero unas quince veces más barato que el rodio. El desarrollo de la química organometálica de cobre y su aplicación en catálisis viene de

la mano del descubrimiento de la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos terminales, también conocida como la reacción de cicloadición de Huisen.<sup>35</sup> El número de compuestos de cobre(I) que incorporan ligandos NHC en su estructura es elevado y tienen aplicación como catalizadores,<sup>36</sup> agentes transmetalantes<sup>37</sup> o antitumorales.<sup>38</sup> Generalmente, los compuestos son mononucleares con el ion cobre(I) en un entorno de coordinación lineal, pero también se conocen especies dinucleares, polinucleares y algunos polímeros de coordinación.<sup>39</sup>

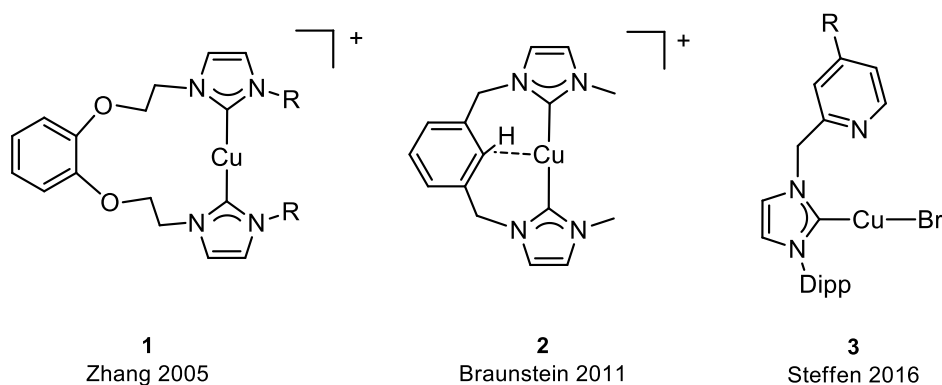
El primer compuesto de Cu(I) que incorpora un ligando NHC data del año 1993. Arduengo y col. sintetizaron los compuestos mononucleares  $[M(\text{IMes})_2]^+$  (M = Cu, Ag) con el centro metálico en un entorno de coordinación lineal.<sup>40</sup> A partir de este momento, la química organometálica del cobre experimentó un desarrollo espectacular. Por ello, en las siguientes secciones de esta introducción no se va a hacer una revisión exhaustiva de la química de compuestos Cu(I)-NHC y tan sólo se van a describir algunos ejemplos representativos de cada tipo de compuestos.

### **1.2.1. Compuestos Cu(I)-NHC mononucleares.**

En el año 2005, Zhang y col. sintetizaron un compuesto de cobre(I) con un ligando bis-NHC en el que ambos fragmentos carbeno están conectados por un éter corona (Figura 3, 1). Este compuesto se obtiene con buen rendimiento por transmetalación del carbeno de plata en presencia de CuI.<sup>41</sup> En el año 2010, Nolan y col. describieron la preparación de un gran número de compuestos de fórmula  $[\text{CuX}(\text{NHC})]$  (NHC = IPr, SIPr,  $t\text{Bu}$ , IMes, etc.; X = Cl, Br, I) que poseen ligandos carbeno N-heterocíclicos de diferente naturaleza estérica y electrónica.<sup>42</sup> Ese mismo año, Cazin y col. utilizaron estos compuestos organometálicos como agentes de transmetalación en la preparación de compuestos de oro y paladio.<sup>43</sup> Por otra parte, Chen y col. en el año 2011 describieron un nuevo método electroquímico de síntesis de compuestos de Cu(I)-NHC.<sup>44</sup> Empleando láminas de cobre como ánodo y disoluciones de las sales de imidazolio precursoras de ligandos NHC y bis-NHC funcionalizadas con piridina y pirimidina como electrolito, sintetizaron compuestos de cobre de diferente nuclearidad que incorporan los ligandos en modos de coordinación diversos. Este método fue mejorado por Williams y col. ampliando el número de ligandos carbeno compatibles (IMes, IPr, 1-metil-3-etil-imidazol-2-ilideno, bis-NHC, etc.).<sup>45</sup> Braunstein y col. sintetizaron un compuesto de cobre(I), a partir de la sal de imidazolio precursora en presencia de  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , que posee un ligando bis-NHC de tipo *pincer* que presenta una interacción agóstica entre el átomo de cobre y el enlace C-H del fenilo debido a la proximidad del átomo de cobre al grupo central impuesta por

la coordinación del ligando (Figura 3, 2). Este compuesto tiene la capacidad de transferir el ligando bis-NHC a un centro metálico de plata mediante una inusual transmetalación cobre-plata.<sup>46</sup>

Willams y col., en 2013, sintetizaron una serie de compuestos Cu(I)-NHC en los que al menos uno de los N-sustituyentes del carbeno es un grupo alilo. Además de obtener estructuras muy diversas (mononucleares, dinucleares, dinucleares con ligandos bromuro puente, etc.), dependiendo de los ligandos utilizados se observaron interacciones Cu-alqueno e interacciones cuprofilicas, es decir, enlaces débiles Cu-Cu.<sup>47</sup> En 2016, el grupo de Steffen y col. estudió una serie de compuestos mononucleares (Figura 3, 3), dinucleares y polímeros de coordinación en los que también se observó la presencia de interacciones cuprofilicas.<sup>48</sup> Tahsini y col., ese mismo año, sintetizaron compuestos de cobre utilizando ligandos NHC-E-Py-E-NHC (E = espaciador) con sustituyentes poco voluminosos en los heteroátomos del carbeno. Si el espaciador es un puente >CH<sub>2</sub>, el ligando adopta una coordinación tridentada *pincer* en un compuesto mononuclear con el cobre en un entorno trigonal plano.<sup>49</sup>

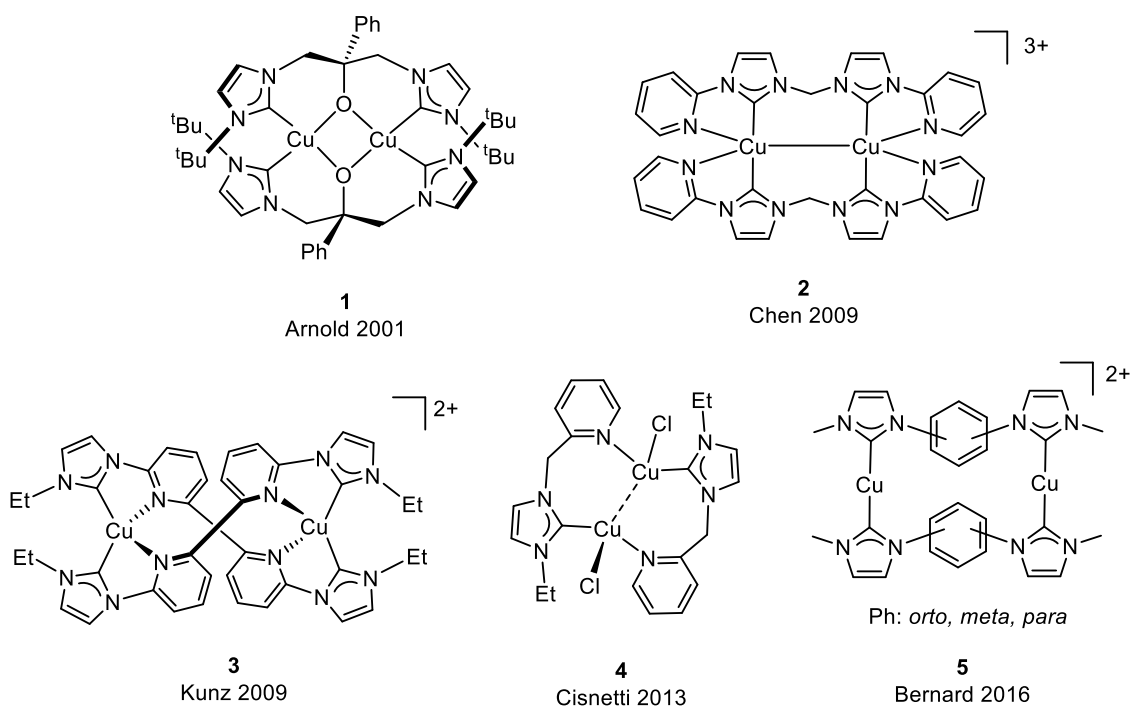


**Figura 3.** Selección de compuestos de Cu(I) mononucleares con ligandos NHC.

### 1.2.2. Compuestos Cu(I)-NHC dinucleares.

La utilización de precursores de ligandos bis-NHC funcionalizados permite la estabilización de estructuras dinucleares Cu(I)-NHC. Por ejemplo, Arnold y col. en 2001 prepararon un precursor de un ligando bis-NHC aniónico con un grupo alcóxido central. La reacción de transmetalación del derivado de plata(I) a CuI da lugar a una especie dinuclear con puentes alcoxo en la que los centros de cobre(I) presentan un entorno de coordinación planocuadrado distorsionado (Figura 4, 1).<sup>50</sup> Unos años más tarde, Chen y col. describieron un nuevo método de síntesis que utiliza directamente polvo metálico, M(0), Ag<sub>2</sub>O y sales de imidazolio precursoras, que permitió la preparación de especies M-NHC de hierro, cobalto,

níquel y cobre.<sup>51</sup> En el caso del cobre, con ligandos bis-NHC N-funcionalizados con piridina o pirimidina obtuvieron bajo atmósfera de argón un compuesto trinuclear de fórmula  $[Cu_3(\mu-L)_2(CH_3CN)_2]^{3+}$  que se oxida al aire a la especie dinuclear  $[Cu_2(\mu-L)_2]^{3+}$  en la que los centros de cobre presentan un entorno de coordinación de bipirámide trigonal (Figura 4, 2). Ese mismo año, Kunz y col. sintetizaron especies metálicas de paladio, plata y cobre de diferente nuclearidad utilizando un ligando bis-NHC basado en un grupo central bipiridina.<sup>52</sup> Concretamente, en el caso del cobre se obtiene un compuesto dinuclear que puede ser sintetizado directamente a partir de la sal de imidazolio precursora en presencia de  $Cu_2O$ , o por tansmetalación a partir del carbeno de plata (Figura 4, 3). Dos años más tarde, Cisnetti y col. utilizando amoniaco en medio acuoso, una sal de imidazolio precursora de un ligando NHC funcionalizado y  $CuCl$  aislaron un compuesto dinuclear en el que el entorno de coordinación de los centros de cobre(I) es tetraédrico debido a la presencia de una fuerte interacción  $Cu\cdots Cu$  (Figura 4, 4).<sup>53</sup>



**Figura 4.** Ejemplos de compuestos de Cu(I) dinucleares con ligandos NHC.

Kühn y col. prepararon un compuesto dinuclear de fórmula  $[Cu_2(\mu-L_2)](PF_6)_2$  ( $L = 3,3'$ -piridin-2,6-diil)bis(1-*t*-butil-imidazol-2-ilideno)) en el que los centros metálicos exhiben una coordinación tetraédrica debido a la coordinación de los anillos de piridina.<sup>54</sup> Una estructura similar fue descrita en 2016 por Arikawa y col. utilizando tetrafluoroborato como contraanión.<sup>55</sup> Sorprendentemente, en este caso, las distancias Cu-N(Py) son 0.4 Å más largas descartando una posible interacción entre los anillos de piridina y los centros metálicos por lo

que el entorno de coordinación del cobre es lineal. Además, la distancia Cu-Cu' es 0.3 Å menor lo que indica una ligera interacción cuprofilica. El grupo de Barnard y col. utilizaron una serie de ligandos bis-NHC que incorporan un espaciador fenilo con diferentes patrones de sustitución obteniendo en todos los casos estructuras dinucleares en la que el entorno de coordinación de los iones cobre(I) es lineal (Figura 4, 5).<sup>56</sup> Adicionalmente, como ya se ha comentado anteriormente, Tahsini y col. sintetizaron compuestos de cobre utilizando ligandos NHC-Py-NHC obteniendo estructuras dinucleares que incorporan dos ligandos actuando como puente entre los centros metálicos.<sup>49</sup>

### 1.2.3. Polímeros de coordinación basados en fragmentos Cu(I)-NHC.

El número de polímeros de coordinación que involucran especies cobre(I)-NHC es bastante limitado. En la mayor parte de los casos la formación de estas especies se deriva de la utilización de precursores de ligandos NHC funcionalizados o bien ligandos bis-NHC. El primer polímero de coordinación fue publicado por Danopoulos y col. en el año 2001.<sup>57</sup> Partiendo de Cu<sub>2</sub>O y la sal de imidazolio precursora correspondiente en disolventes halogenados, es posible obtener compuestos que cristalizan con estructuras mononucleares, dinucleares o polímeros de coordinación dependiendo de las condiciones de cristalización utilizadas. En este caso, se obtiene el polímero [Cu(NHC-CH<sub>2</sub>-Py)Br]<sub>n</sub> en el que los centros de Cu(I) adoptan una coordinación trigonal plana (Figura 5, 1). El segundo ejemplo fue descrito por Gade y col.<sup>58</sup> y está basado en un ligando NHC funcionalizado con un fragmento oxazolina en el que los centros de cobre(I) poseen un entorno de coordinación trigonal plano (Figura 5, 2). En 2009, el grupo de Hofmann y col., por desprotonación de una sal de bisimidazolio *in situ* en presencia de CuBr, prepararon un compuesto dinuclear que cristaliza como un polímero de coordinación de fórmula [Cu<sub>2</sub>LBr<sub>2</sub>]<sub>n</sub>.<sup>59</sup> La estructura de este polímero se deriva de la coordinación del ligando bis-NHC a dos unidades Cu<sub>2</sub>(μ-Br)<sub>2</sub> diferentes en la que cada centro de Cu(I) adopta una coordinación trigonal plana (Figura 5, 3).

Braunstein y col. sintetizaron una serie de compuestos de plata(I) y cobre(I) que incorporan un ligando bis-NHC rígido que, dependiendo de la naturaleza del anión, adopta estructuras muy diferentes en estado sólido: dímeros, cubanos o polímeros de coordinación.<sup>60</sup> Los compuestos de cobre(I) cristalizan como polímeros de coordinación de fórmula [Cu<sub>2</sub>(μ-bis-NHC)X<sub>2</sub>]<sub>n</sub> (X = Cl, Br) con uno de los centros de cobre en un entorno de coordinación lineal y el otro en un entorno trigonal plano (Figura 5, 4). En 2016, Steffen y col. evaluaron las interacciones cuprofilicas y propiedades fosforescentes de una serie de especies metálicas de cobre(I) con estructuras diversas siendo una de ellas un polímero de coordinación, [Cu(NHC-

$\text{CH}_2\text{-PyCl}]_n$ , semejante al previamente descrito por Danopoulos y col.<sup>57</sup> basado en iones Cu(I) (Figura 5, 5).

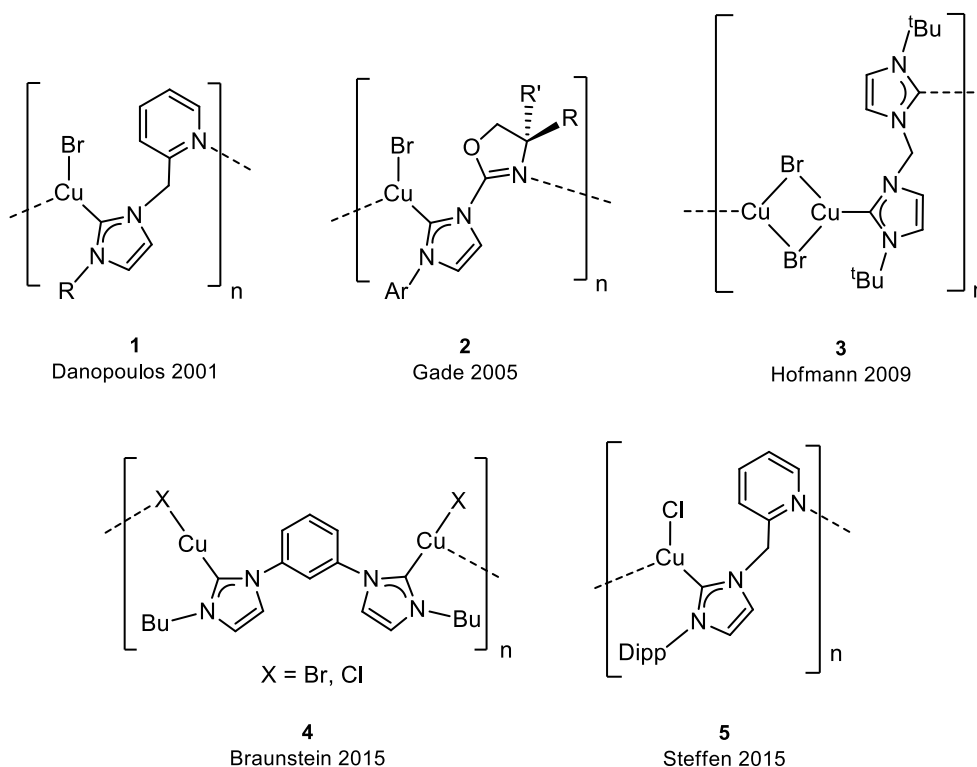


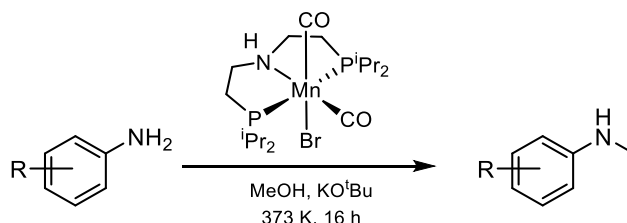
Figura 5. Polímeros de coordinación de cobre(I) con ligandos NHC.

### 1.3. Aplicación de compuestos Mn(I)-NHC en catálisis homogénea.

Inicialmente, los compuestos organometálicos de manganeso se aplicaron en reacciones de oxidación y acoplamiento gracias a la capacidad del metal de adoptar diferentes estados de oxidación.<sup>61</sup> Sin embargo, la síntesis de nuevos compuestos de manganeso(I) con estructuras *pincer* ha expandido el campo de aplicación a numerosas reacciones catalíticas de interés.<sup>62</sup> Concretamente, los compuestos que incorporan ligandos *pincer* P-N-P han demostrado ser catalizadores eficientes en reacciones de hidrogenación,<sup>63</sup> transferencia y autotransferencia de hidrógeno y deshidrogenación,<sup>64</sup> entre otras.<sup>65</sup> Por ejemplo, el compuesto Mn(I)-(P-N-P) descrito por Beller y col. que se muestra en el Esquema 1 es activo en la reacción de N-metilación de anilinas sustituidas utilizando metanol como fuente C1.<sup>66</sup>

Por el contrario, la aplicación en catálisis de compuestos Mn(I)-NHC permaneció inexplorada hasta el año 2014.<sup>31</sup> Agarwal y col. utilizaron el compuesto de la Figura 2, 4 en la reducción electrocatalítica de dióxido de carbono a monóxido de carbono que muestra una actividad moderada (TOF = 0.08 s<sup>-1</sup>). Cuatro años más tarde, Royo, Lloret-Fillot y col. utilizaron

un compuesto similar,  $[\text{MnBr}(\text{CO})_3(\text{bis}\{3\text{-metilimidazol-2-ilideno}\}\text{metano})]$  (Figura 2, 6), en el que el anillo de piridina ha sido sustituido por un segundo ligando NHC, incrementando notablemente la actividad catalítica ( $\text{TOF} = 2100 \text{ s}^{-1}$ ).<sup>67</sup> Recientemente, Luca y col. han utilizado el compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,C-MeImPyMeIm})]^+$ , que incorpora un ligando *pincer* biscarbeneo, en la misma reacción alcanzando un valor máximo de TOF de  $237 \text{ s}^{-1}$ .<sup>68</sup>



**Esquema 1.** N-metilación de anilinas catalizada por un compuesto *pincer* Mn(I)-(P-N-P).

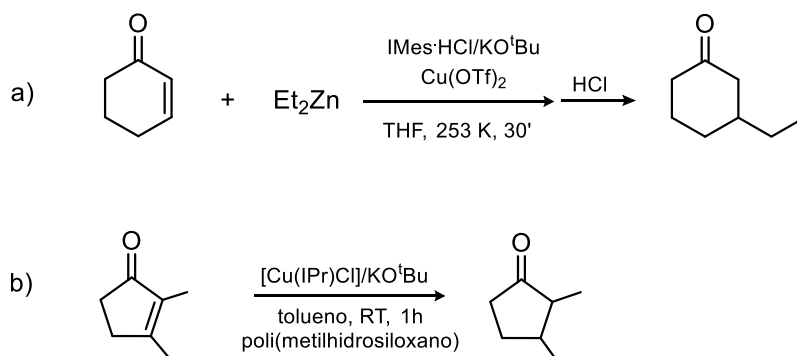
También se han empleado compuestos Mn(I)-NHC en la hidrosililación de compuestos carbonílicos. En el año 2014 Sortais y col. utilizaron una serie de compuestos semi-sandwich  $[\text{CpMn}(\text{CO})_2(\text{NHC})]$  (NHC = 1,3-dialquil-imidazol-2-ilideno) en la hidrosililación de aldehídos y cetonas en presencia de luz ultravioleta.<sup>30</sup> El catalizador hidrosilila una gran variedad de compuestos carbonílicos con cargas de catalizador de 1 mol% con rendimientos variables en tiempos de reacción que oscilan entre una y cuatro horas. En 2016, confirmaron que el mecanismo de la reacción es consistente con el mecanismo propuesto por Ojima<sup>69</sup> para este tipo de reacciones e implica la disociación de los ligandos carbonilo y la adición oxidante del silano para formar un hidruro complejo de manganeso(III) que es la especie catalíticamente activa.<sup>33</sup> El grupo de Royo y col. utilizó el compuesto mostrado en la Figura 2, 6 en la hidrosililación de cetonas con  $\text{H}_3\text{SiPh}$  obteniendo rendimientos cercanos al 90% para una variedad de sustratos utilizando cargas de 1 mol% de catalizador. Además, este compuesto también es activo, aunque con rendimientos variables, cuando se utiliza polimetilhidrosiloxano (PMHS) como agente reductor.<sup>34</sup> Sin embargo, en este caso la reacción transcurre por un mecanismo radicalario lo cual se confirmó mediante la utilización de un inhibidor de radicales.

#### 1.4. Aplicación de compuestos Cu(I)-NHC en catálisis homogénea.

Aunque el primer compuesto de cobre con un ligando carbeno en su estructura fue descrito por Arduengo y col. en el año 1993,<sup>40</sup> el primer ejemplo en el que se utilizan este tipo de compuestos en catálisis no se publicó hasta 2001.<sup>70</sup> En este trabajo, Woodward y col. sintetizaron *in situ* una especie Cu(I)-NHC a partir de la sal de imidazolio precursora y  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en medio básico, que era activo en la adición conjugada de  $\text{ZnEt}_2$  a enonas (Esquema 2, a).



Durante los años siguientes, esta estrategia sintética fue utilizada en otros sistemas catalíticos Cu(I)-NHC hasta que en 2003 Buchwald y col. utilizaron por primera vez el compuesto molecular [Cu(IPr)Cl] como catalizador en la reducción de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando PMHS como reductor (Esquema 2, b).<sup>71</sup>



**Esquema 2.** Aplicación de sistemas Cu-NHC en catálisis.

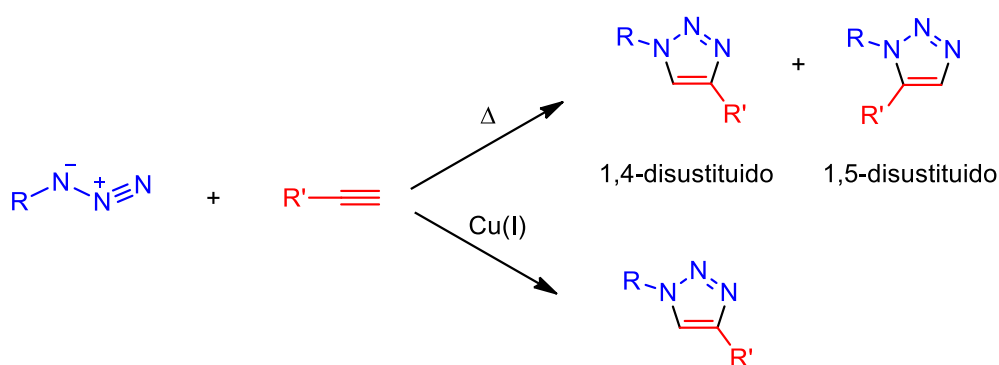
Tras estos trabajos pioneros, la aplicación en catálisis de compuestos moleculares Cu(I)-NHC ha experimentado un gran crecimiento y actualmente se conocen un gran número de compuestos activos en diversas transformaciones catalíticas como por ejemplo hidrosililación,<sup>72</sup> adiciones conjugadas,<sup>73</sup> sustituciones alílicas,<sup>74</sup> carboxilaciones y carbonilaciones,<sup>75</sup> borilaciones,<sup>76</sup> etc.<sup>36,77</sup> Especial mención merece la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales que se va a describir en detalle en el siguiente apartado de esta introducción.

### 1.5. Reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizadas por compuestos Cu(I)-NHC.

En el 2001, Sharpless y col. acuñaron el término de “Química Click”.<sup>78</sup> Inspirados en la naturaleza propusieron redirigir la investigación hacia transformaciones con termodinámica muy favorable que permitan sintetizar productos complejos a partir de *building blocks* más sencillos y accesibles. Además, se requiere que estas transformaciones sintéticas sean estereoespecíficas, proporcionen altos rendimientos, no necesiten disolvente o permitan emplear disolventes sostenibles, no sean sensibles al aire y permitan aislar el producto de reacción de una forma simple. La reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos terminales catalizada por cobre cumple con la mayoría de estos requisitos dependiendo del catalizador empleado. En el año 1984, L’abbé y col.<sup>79</sup> utilizaron por primera vez cobre en esta reacción pero no fue hasta el año 2002 cuando Sharpless<sup>80</sup> y Meldal,<sup>81</sup> independientemente,

demonstraron la eficiencia de especies cobre(I) como catalizadores en la síntesis de 1,2,3-triazoles. Existen diferentes posibilidades a la hora de generar especies cobre(I) en el medio de reacción. La reducción *in situ* de sales de cobre(II) tiene la ventaja de no requerir atmósfera protegida, comúnmente se utiliza como fuente de cobre  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  en presencia de ascorbato sódico como agente reductor.<sup>82</sup> Otra opción consiste en la oxidación de cobre metálico en presencia de sales de cobre(II). Sin embargo, este método requiere tiempos de reacción más largos y una mayor cantidad de cobre en comparación con otros métodos.<sup>83</sup> Independientemente de la forma en la que se generen, el uso de especies de cobre(I) permite obtener selectivamente triazoles 1,4-disustituídos, mientras que la cicloadición [3+2] térmica concertada conduce, salvo en casos muy favorables, a la formación de 1,2,3-triazoles de modo no regioselectivo (Esquema 3).

La reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos terminales catalizada por cobre es una de las reacciones que constituye, sin lugar a dudas, uno de los procesos catalíticos que más ha impactado en la química en los últimos años. Su utilidad se extiende tanto a la química molecular como a la química de materiales con numerosas aplicaciones en campos tan diversos como los de la preparación de nuevos materiales, síntesis de moléculas con propiedades farmacológicas y en reacciones de conjugación de biomoléculas.<sup>84</sup>



**Esquema 3.** Cicloadición [3+2] de azidas y alquinos térmica y catalizada por cobre.

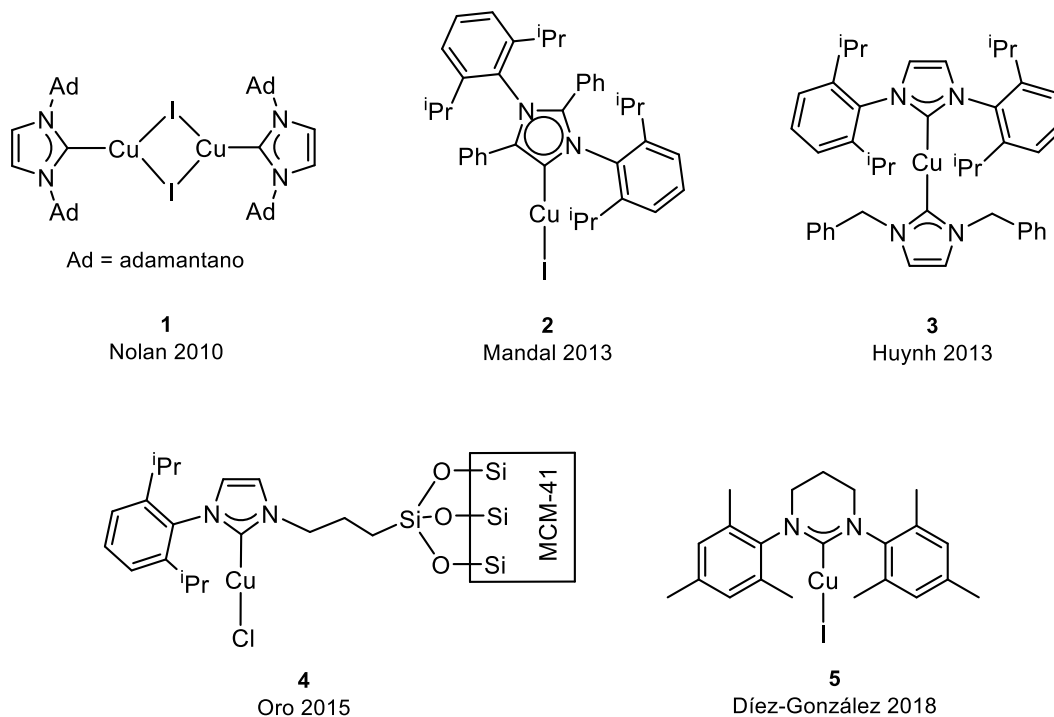
A continuación, se van a describir algunos ejemplos de sistemas eficientes en la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos basados en catalizadores de tipo  $\text{Cu(I)-NHC}$  o relacionados. En el año 2006, Nolan y col. evaluaron la actividad catalítica de compuestos del tipo  $[\text{CuX}(\text{NHC})]$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ;  $\text{NHC} = \text{IMes}, \text{IPr}, \text{SIMes}$ ). Estos compuestos son catalizadores muy activos a temperatura ambiente y sin disolvente, alcanzando conversiones y selectividades completas con una carga de catalizador de tan solo el 0.8 mol% para un amplio rango de azidas

y alquinos, incluyendo alquinos internos, con tiempos de reacción que oscilan entre los 10 min y varias horas.<sup>85</sup> El mismo grupo de investigación diseñó el sistema latente [CuCl(SIPr)]/DMSO completamente inactivo en la reacción de cicloadición.<sup>86</sup> Sin embargo, al añadir agua al sistema el catalizador se activa y la reacción alcanza conversiones superiores al 80% con cargas de catalizador del 2 mol% a 333 K. En 2009, Gautier y col. observaron que la actividad del catalizador [CuCl(SIMes)] se incrementa por adición de ligandos nitrogenados, como por ejemplo fenantrolina, consiguiendo incrementar el rendimiento de la reacción de cicloadición de (azidometil)benceno a fenilacetileno del 10% al 80% en 18 horas.<sup>87</sup> Nolan y col. evaluaron la actividad catalítica del compuesto dinuclear [Cu( $\mu$ -I)(IAd)]<sub>2</sub> (Figura 6, 1), con el que se alcanzan rendimientos superiores al 90% en cortos periodos de tiempo utilizando una carga de catalizador del 0.8 mol%, resultados ligeramente mejores que los obtenidos con sus análogos mononucleares.<sup>42</sup> Díez-González y col., en 2018, utilizaron catalizadores de cobre que incorporan ligandos NHC de anillo expandido (Figura 6, 5) con los que se alcanzan conversiones elevadas en presencia de tan sólo un 0.1 mol% de catalizador a temperatura ambiente.<sup>88</sup> Cazin y col. aplicaron catalizadores del tipo [Cu(NHC)(NHC)'] y [Cu(NHC)(PR<sub>3</sub>)] (NHC = IPr; NHC' = IMes, ICy, I<sup>t</sup>Bu; R = <sup>t</sup>Bu) en la síntesis de 1,2,3-sulfoniltriazaoles utilizando cargas de catalizador del 5 mol%.<sup>89</sup>

En los últimos años, además de los catalizadores Cu-NHC convencionales, se ha ampliado el campo a catalizadores que incorporan ligandos carbeno mesoiónicos o anormales (aNHC). Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Mandal y col. en el año 2013.<sup>90</sup> El catalizador [CuI(aNHC)] (Figura 6, 2) permite la síntesis de un gran número de triazoles con diferentes patrones de sustitución, incluidos aquellos provenientes de alquinos internos, con buenos rendimientos y con una carga de catalizador de 1 mol%. Ese mismo año, Sarkar y col. describieron una serie de catalizadores de tipo [CuI(aNHC)<sub>2</sub>] y [Cu(aNHC)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> basados en ligandos triazolilideno con diferentes sustituyentes. Los compuestos catiónicos son más activos que los neutros en la cicloadición de (azidometil)benceno y fenilacetileno con cargas de catalizador del 0.05 mol%.<sup>91</sup> En 2015, el grupo de Cazin y col. sintetizó compuestos de la misma tipología que incorporan ligandos basados en triazol, imidazol y pirrolidina, que aplicaron en la reacción de cicloadición de diferentes azidas y alquinos con cargas de catalizador del 0.5 mol%.<sup>92</sup>

Además de numerosos catalizadores homogéneos, se conocen ejemplos de catalizadores Cu-NHC soportados que se han utilizado de forma satisfactoria en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos.<sup>93</sup> Hay que destacar el ejemplo descrito por nuestro

grupo de investigación en 2015 en el que el catalizador se ancla al material mesoporoso MCM-41 a través de un fragmento trialcoxilano (Figura 6, 4).<sup>94</sup> Aunque este sistema es moderadamente activo en la cicloadición de (azidometil)benceno y fenilacetileno 5 mol% catalizador y 24 horas de reacción, el sistema se puede reutilizar 3 veces sin pérdidas considerables en la actividad.



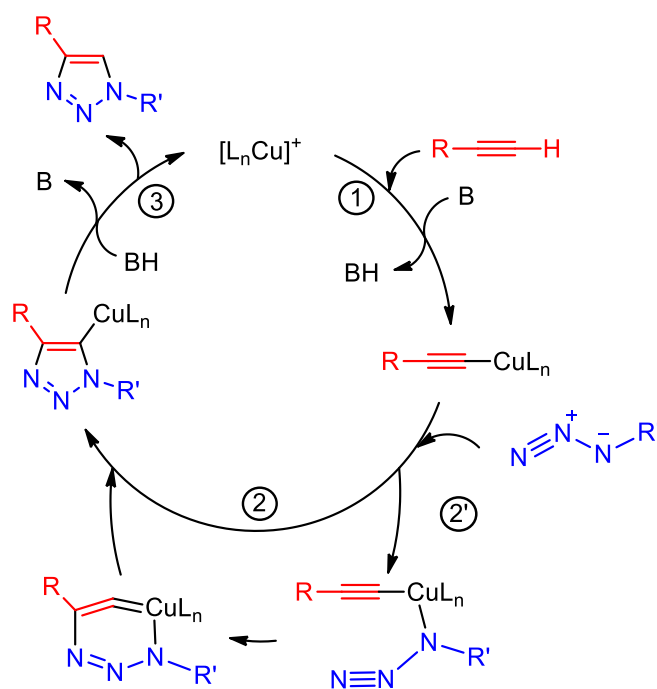
**Figura 6.** Ejemplos de catalizadores Cu-NHC activos en la cicloadición [3+2] de azidas y alquinos.

Por último, una variante interesante de la reacción de cicloadición [3+2] entre azidas y alquinos es aquella en la que la azida orgánica se genera *in situ* a partir de azida de sodio y el correspondiente halogenuro orgánico.<sup>85,95</sup> A modo de ejemplo, el catalizador Cu/bis-NHC descrito por Huynh y col. (Figura 6, 3) por un procedimiento de dos etapas, permite preparar los triazoles correspondientes con rendimientos moderados en 18 horas y una carga de catalizador de 1 mol%.<sup>96</sup>

### 1.5.1. Mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por cobre(I).

Los primeros trabajos en los que se describe el mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos están basados en el uso de sales de cobre como

catalizadores. Así, en el año 2002 Sharpless y col. propusieron el mecanismo que se muestra en el Esquema 4.<sup>80</sup>

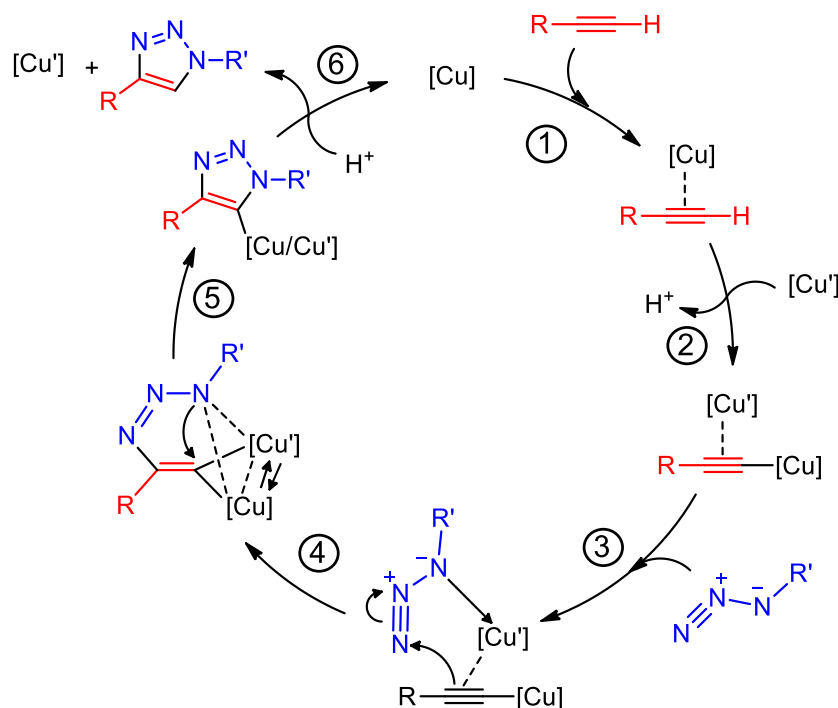


**Esquema 4.** Mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por Cu(I) propuesto por Sharpless y col.<sup>80</sup>

La primera etapa consiste en la formación asistida por la base de un intermedio cobre(I)-acetiluro (etapa 1). Posteriormente, la ciclación entre la azida y el acetiluro puede producirse de forma directa (etapa 2) o indirecta (etapa 2') a través de un intermedio cíclico de seis miembros que mediante una interacción carbono-nitrógeno forma el triazolil-complejo. Por último, se libera el triazol y se regeneran la base y la especie activa del catalizador (etapa 3). Cálculos teóricos desarrollados por el mismo grupo unos años más tarde sugieren la vía indirecta frente a la directa con una diferencia energética de 12-15 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>97</sup>

Posteriormente, en 2005, Fokin y col. publicaron el primer estudio mecanicista experimental con el sistema CuSO<sub>4</sub>/ascorbato de sodio en el que se propone la participación de especies de cobre bimetalicas o multimetálicas durante la reacción de ciclación.<sup>98</sup> Sin embargo, la naturaleza de las especies involucradas seguía siendo una incógnita. Dos años más tarde, en 2007, cálculos computacionales realizados por Straub y col. apoyan esta hipótesis demostrando la mayor estabilidad y reactividad de compuestos intermedios Cu(I,III)-acetiluro dinucleares y tetranucleares que la de los correspondientes compuestos mononucleares.<sup>99</sup> Además, el mismo grupo fue capaz de aislar un intermedio Cu-triazolil lo que evidencia la

participación de este tipo de especies en las etapas finales de la reacción.<sup>100</sup> Fokin y col. demostraron por métodos teóricos que la presencia de un segundo átomo de cobre favorece la formación del triazol.<sup>101</sup> El grupo de Heaney y col. aportó evidencias experimentales tres años más tarde que apoyaban dicha propuesta.<sup>102</sup>



**Esquema 5.** Mecanismo de la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por especies dinucleares de cobre propuesto por Fokin y col.<sup>103</sup>

En 2013, Fokin y col. demostraron por monitorización en tiempo real de la reacción que especies Cu-acetiluro mononucleares no reaccionan con azidas a menos que se añada una fuente externa de cobre.<sup>103</sup> Además, mediante marcaje isotópico fueron capaces de obtener información de cada etapa de la reacción proponiendo el mecanismo que se muestra en Esquema 5 en el que intervienen intermedios dinucleares de Cu(I). El primer paso consiste en la coordinación del alquino a uno de los centros de cobre con formación de una especie  $\pi$ -alquino (etapa 1). Subsecuentemente, la metalación del alquino por un segundo centro de cobre da lugar a una especie Cu-acetiluro coordinada de modo  $\pi$  al segundo átomo de cobre (etapa 2). Después, la azida se coordina de forma reversible (etapa 3) y mediante un ataque nucleofílico del carbono  $\beta$  del acetiluro al nitrógeno de la azida se forma el primer enlace covalente C-N (etapa 4). En este punto, el intercambio entre los centros de cobre es más rápido que la formación del segundo enlace C-N lo que resulta en la liberación indistinta de uno de los átomos de cobre y la formación de una especie Cu-triazolil (etapa 5). Por último, el

triazol se libera por protonación y se regenera la especie activa (etapa 6). Dos años más tarde, en 2015, Bertrand y col. consiguieron aislar varios compuestos dinucleares  $\sigma,\pi$ -bis(cobre)acetiluro que previamente habían sido propuestos como intermedios en la reacción de cicloadición [3+2] lo que apoyaría la propuesta de Fokin y col.<sup>104</sup>

## **2. Objetivos.**

La síntesis de compuestos organometálicos basados en metales no-nobles, abundantes y baratos, y su aplicación como catalizadores está suponiendo un cambio de paradigma en el campo de la química organometálica. Sin embargo, a pesar de los grandes avances realizados, la estabilidad y actividad de los catalizadores dista mucho de la de sus análogos basados en metales nobles. Por ello, la síntesis de nuevos compuestos de metales abundantes en la corteza terrestre y su aplicación en catálisis es uno de los objetivos principales de un gran número de grupos de investigación de todo el mundo. En el Capítulo 1 de esta Memoria se ha descrito la preparación de un buen número de compuestos de rodio e iridio en estados de oxidación I y III que incorporan los ligandos NHC-Py-L (L = grupo hemilábil) con modos de coordinación que van desde monodentado a tetradentado. Dada la gran versatilidad que han mostrado estos ligandos en la síntesis de compuestos de rodio e iridio, en el presente capítulo se van a utilizar los precursores de este tipo de ligandos en la preparación de compuestos de cobre(I) y manganeso(I). Posteriormente, estos compuestos se evaluarán como catalizadores en algunos procesos de referencia como son la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos o la hidrosililación de CO<sub>2</sub>. De forma resumida, los objetivos a alcanzar en este Capítulo de la Memoria son los siguientes:

1. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos de cobre(I) y manganeso(I) que incorporen los ligandos NHC-Py-L (L = grupo hemilábil).
2. Evaluación de la actividad catalítica de los compuestos de manganeso(I).
3. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos de cobre(I) en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos.

## **3. Resultados y discusión.**

### **3.1. Síntesis de compuestos de plata [AgBr( $\kappa$ -C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)]<sub>n</sub> (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

La síntesis de compuestos de rodio e iridio que incorporan los ligandos NHC-Py-L (L = grupo hemilábil) se ha llevado a cabo directamente a partir de las sales de imidazolio

correspondientes utilizando precursores de rodio e iridio adecuados. Sin embargo, debido a múltiples factores esta metodología no siempre es aplicable. La transmetalación de ligandos NHC a partir de especies Ag-NHC es una estrategia sintética alternativa que permite acceder a compuestos organometálicos que incorporan ligandos NHC basados en otros metales evitando el uso de bases fuertes, el aislamiento del carbeno libre o tratamientos de purificación complicados. La labilidad del enlace Ag-NHC y la insolubilidad de las sales generadas hacen que estos derivados sean buenos agentes transmetalantes.<sup>105</sup> Con objeto de explorar el potencial de los ligandos NHC-Py-L en la síntesis de compuestos de otros metales no-nobles, previamente se han sintetizado los correspondientes compuestos Ag-NHC que se utilizarán como agentes de transmetalación.

La preparación de las especies Ag-NHC se ha llevado a cabo por reacción de las sales de imidazolio precursoras 1-((6-metoximetil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**2**), 1-((6-dietilaminometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**3**) y 1-((6-*t*-butilaminometil)piridin-2-il)metil)-3-*t*-butil-1*H*-imidazolio (**4**) con Ag<sub>2</sub>O en diclorometano a temperatura ambiente y en ausencia de luz durante 3 horas. Tras eliminar por filtración a través de celita el exceso de Ag<sub>2</sub>O y llevar la disolución incolora resultante a sequedad a vacío, los compuestos de formulación [AgBr(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]<sub>n</sub> (**30**), [AgBr(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]<sub>n</sub> (**31**) y [AgBr(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]<sub>n</sub> (**32**) se aíslan como sólidos de color blanco con rendimientos cercanos al 60%. Los resultados del análisis elemental de estos nuevos compuestos concuerdan con una estructura base del tipo [AgBrL].

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de los complejos únicamente muestran el pico correspondiente al ligando protonado. Sin embargo, los espectros de masas MALDI-Tof de **30** y **31** muestran picos correspondientes a la unidad [L+Ag]<sup>+</sup> (L = ligando NHC funcionalizado) con una relación *m/z* de 368.0 y 407.2, respectivamente. Por otra parte, el espectro del compuesto **32** muestra un pico a *m/z* 409.2 asignado al fragmento [L+Ag+2H]. El carácter neutro de los compuestos se confirma por las medidas de conductividad en acetonitrilo con valores de 8-10 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los nuevos complejos de plata(I) evidencian la coordinación del fragmento NHC debido a la ausencia de la señal a bajo campo del protón ácido NHCN (H<sub>2</sub>) de las sales de imidazolio precursoras. En la zona aromática, δ 8.0-7.0 ppm, se observan las señales correspondientes tanto al anillo de piridina como al fragmento imidazol-2-ilideno con las multiplicidades características. En los compuestos **30** y **31** las señales asignadas a los dos puentes >CH<sub>2</sub> del ligando aparecen como singletes, lo que apunta a la existencia de un elemento de simetría que hace equivalentes entre sí a los protones pertenecientes a cada >CH<sub>2</sub>. Sin embargo, en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H



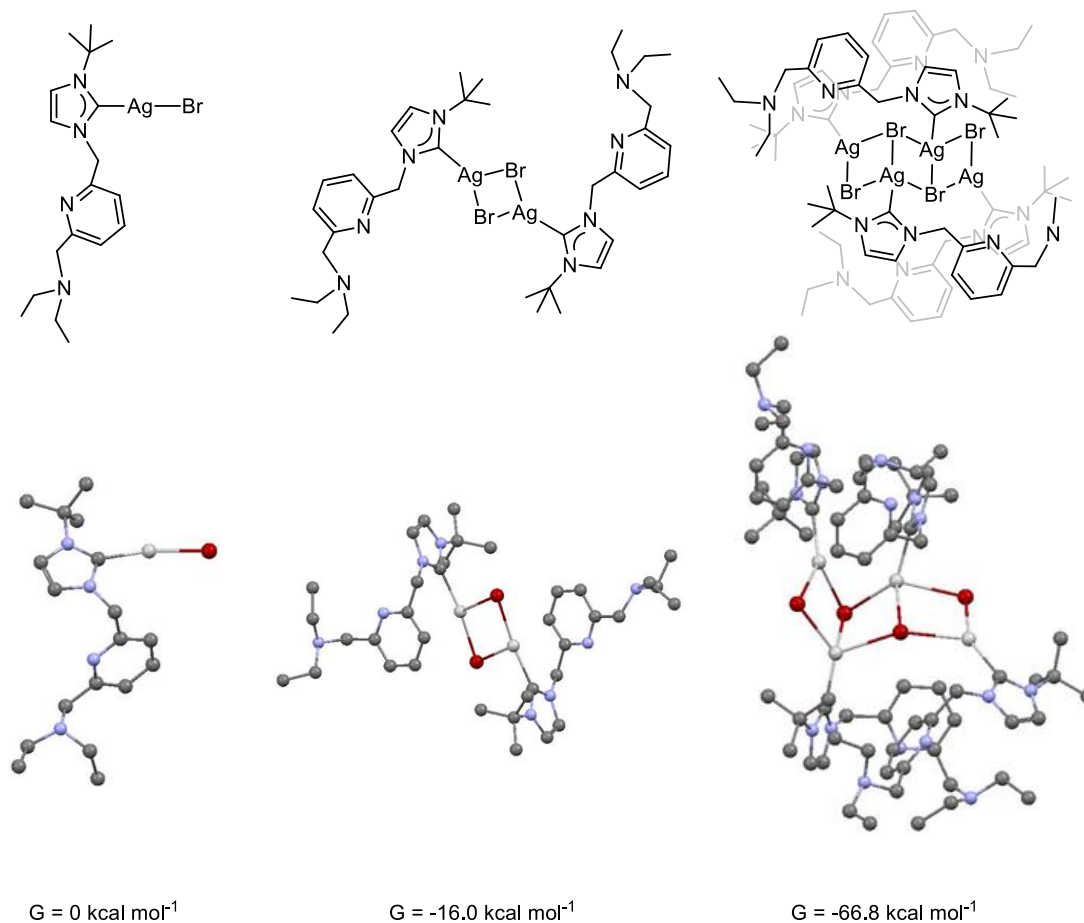
del compuesto **32**, la señal de puente  $>CH_2$  ( $Py-CH_2-NH^tBu$ ) se observa un multiplete que contiene las señales del  $>CH_2$  y del NH.

Los intentos de obtener monocristales de estos compuestos de la calidad adecuada para llevar a cabo un análisis estructural por difracción de rayos X han sido infructuosos. La realización de una propuesta estructural para este tipo de compuestos es arriesgada por dos motivos. En primer lugar, es bien conocida la tendencia de los compuestos organometálicos de metales del grupo 10,<sup>105,106</sup> especialmente plata y cobre, de adoptar estructuras polinucleares en las que participan ligandos halógeno puente. Por otra parte, los ligandos NHC poseen un fragmento piridina con elevada capacidad de coordinación y un fragmento hemilábil que potencialmente puede coordinarse al centro de plata.

De hecho, existen ejemplos previamente descritos en la bibliografía de compuestos Ag-NHC que incorporan ligandos relacionados con los utilizados en esta Memoria y que adoptan diferentes nuclearidades. Nolan y col. sintetizaron un gran número de compuestos  $[AgX(NHC)]$  (NHC = IMes, SIMes, IPr, SIPr) de estructura mononuclear.<sup>107</sup> Sin embargo, si se utiliza el ligando 1,3-bis(ciclohexil)imidazol-2-ilideno, el análisis por difracción de rayos X revela una estructura polimérica  $[AgCl(ICy)]_n$  con ligandos cloro puente e interacciones argentofílicas. Sahin y col., en 2019, obtuvieron compuestos mononucleares  $[AgX(NHC)]$  siendo en este caso el ligando NHC un derivado de benzimidazol funcionalizado con un grupo alilo.<sup>108</sup> Por otra parte, Danopoulos y col., utilizando ligandos NHC imidazólicos N-funcionalizados con un grupo basado en un anillo de piridina y diferentes patrones de sustitución, sintetizaron compuestos de estructura  $[AgBr(NHC)]$  mononucleares y dinucleares, algunos de estos últimos con puentes bromo, en los que el ligando únicamente se coordina por el carbono carbénico.<sup>109</sup> Otro ejemplo destacable es el publicado por Smith y Long en el que con el ligando 1,3-bis(di(piridin-2-il)metil)-imidazol-2-ilideno obtuvieron un compuesto tetranuclear de fórmula  $[AgBr(NHC)]_4$  con los cuatro ligandos coordinados por el carbono carbénico y tan solo dos de ellos por el nitrógeno piridínico.<sup>110</sup> Utilizando estos ejemplos modelo se han realizado cálculos DFT comparando la energía libre de compuestos hipotéticos mono-, di- y tetranucleares de fórmula  $[AgBr(NHC)]$  que incorporan el ligando  $^tBuImCH_2PyCH_2NEt_2$  coordinado únicamente por el átomo de carbono carbénico. Los valores de energía obtenidos, así como la estructura optimizada de estos compuestos se muestran en la Figura 7.

La energía libre relativa de la especie dinuclear  $[AgBr(\kappa-C-^tBuImCH_2PyCH_2NEt_2)]_2$  es  $15.96 \text{ kcal mol}^{-1}$  menor que la obtenida para la formación de dos monómeros. Además, la formación de la especie tetranuclear  $[AgBr(\kappa-C-^tBuImCH_2PyCH_2NEt_2)]_4$  es todavía más

exergónica, concretamente  $66.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estable que la formación de cuatro monómeros, o alternativamente,  $34.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  más estable que la de dos dímeros por separado. En base a estos resultados se puede concluir que el aumento de nuclearidad conlleva un incremento de la estabilidad, lo que probablemente apunta a estructuras de alta nuclearidad o de polímeros de coordinación, por lo que los compuestos se han formulado como  $[\text{AgBr}(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  ( $\text{L} = \text{OMe}$ , **30**;  $\text{NEt}_2$ , **31**;  $\text{NH}^t\text{Bu}$ , **32**).

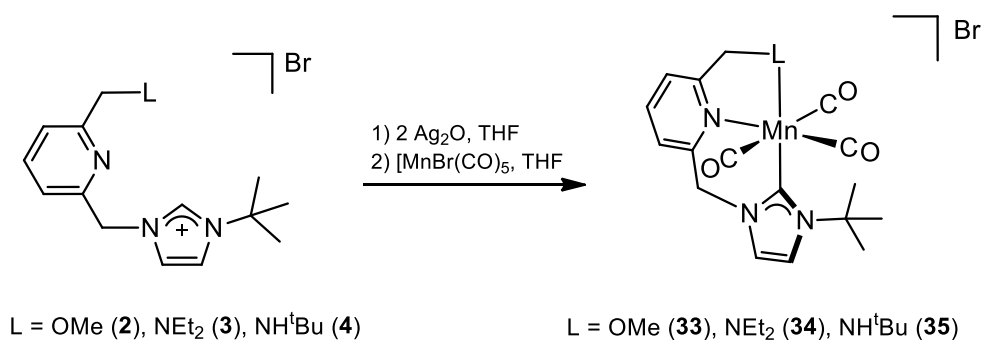


**Figura 7.** Estructura optimizada de los compuestos  $[\text{AgBr}(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ ,  $[\text{AgBr}(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  y  $[\text{AgBr}(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_4$  y valores de energía libre relativos.

### 3.2. Síntesis de compuestos catiónicos de manganeso $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,L}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$ ( $\text{L} = \text{OMe}$ , $\text{NEt}_2$ , $\text{NH}^t\text{Bu}$ ).

La síntesis de compuestos de manganeso(I) se ha abordado mediante diferentes aproximaciones sintéticas basadas en la utilización del compuesto  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  como producto de partida. Los primeros intentos en los que se generó el carbeno *in situ* y se adicionó rápidamente sobre el precursor metálico a baja temperatura no fueron fructíferos. Alternativamente, cuando se utiliza el carbeno de plata previamente aislado la reacción de

transmetalación se produce de modo eficiente, aunque los compuestos se obtienen impurificados con la sal de imidazolio precursora. La síntesis optimizada de los compuestos implica la generación del carbeno de plata *in situ* utilizando un exceso de óxido de plata ( $\approx 2.1$  equiv). Así, la adición de una disolución del compuesto  $[MnBr(CO)_5]$  en tetrahidrofurano a una suspensión en tetrahidrofurano que contiene el compuesto  $[AgBr(\kappa-C^tBuImCH_2PyCH_2L)]_n$  y el exceso de óxido de plata permite obtener, tras 15 horas de reacción en ausencia de luz, disoluciones amarillas de las que se aíslan los compuestos catiónicos  $[Mn(CO)_3(\kappa^3-C,N,L-tBuImCH_2PyCH_2L)]Br$  ( $L = OMe$ , **33**;  $NEt_2$ , **34**;  $NH^tBu$ , **35**) como sólidos microcristalinos de color amarillo con rendimientos cercanos al 80% (Esquema 6). La estructura de estos compuestos es octaédrica y se deriva de la coordinación *pincer* de los ligandos tridentados  $tBuImCH_2PyCH_2L$  al centro de manganeso(I) que completa la esfera de coordinación con tres ligando carbonilo.



**Esquema 6.** Síntesis de los compuestos catiónicos  $[Mn(CO)_3(\kappa^3-C,N,L-tBuImCH_2PyCH_2L)]Br$  ( $L = OMe, NEt_2, NH^tBu$ ).

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de los nuevos compuestos muestran el pico correspondiente al ión molecular a  $398.0904 m/z$  (**33**),  $439.1537 m/z$  (**34**) y  $439.1540 m/z$  (**35**). El carácter catiónico de los compuestos se confirma por las medidas de conductividad en nitrometano que proporcionan valores típicos para electrolitos 1:1 de  $70-80 \Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$ . Los espectros de infrarrojo de los compuestos, tanto en estado sólido como en disolución, muestran dos bandas en la zona correspondiente a las vibraciones de tensión de los ligandos carbonilo. Una de ellas es una banda estrecha en la región  $2030-2010 cm^{-1}$  y la segunda más ancha aparece sobre  $1930-1890 cm^{-1}$ . La teoría de grupos predice tres bandas de absorción  $\nu(CO)$  para una simetría  $C_s$  lo cual está de acuerdo con el patrón observado si se tiene en cuenta que una de las bandas de absorción es ancha. Además, la posición y la forma de las bandas está de acuerdo con lo observado en compuestos relacionados de manganeso(I) que incorporan al menos un ligando NHC y tres ligandos carbonilo.<sup>26,31,34</sup> La separación de ambas

bandas, de unos  $130\text{-}120\text{ cm}^{-1}$  en estado sólido y  $120\text{-}100\text{ cm}^{-1}$  en disolución, concuerda con la disposición de los ligandos carbonilo en este tipo de compuestos.<sup>111</sup>

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los nuevos compuestos de manganeso(I) en disolventes como  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$  presentan señales anchas. Por el contrario, en  $\text{MeOD-}d_4$  se obtienen espectros en los que las señales están más definidas a pesar de la paulatina aparición con el paso del tiempo de un sólido gris probablemente debido a la descomposición de los compuestos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los tres compuestos son en cierto modo comparables, a modo de ejemplo, en la Figura 8 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{Br}$  (**34**) en  $\text{MeOD-}d_4$ . Las señales del anillo de piridina y del fragmento imidazol-2-ilideno aparecen en el rango  $\delta$  8.0-7.0 ppm. La señal correspondiente al puente  $>\text{CH}_2$  (NHC- $\text{CH}_2$ -Py) se observa a  $\delta$  5.50 ppm y el otro  $>\text{CH}_2$  puente (Py- $\text{CH}_2$ - $\text{NEt}_2$ ) aparece a  $\delta$  3.69 ppm. Ambas resonancias se observan como singletes lo cual está de acuerdo con la existencia de un plano de simetría que hace equivalentes a los protones del mismo  $>\text{CH}_2$  (simetría  $\text{C}_s$ ).

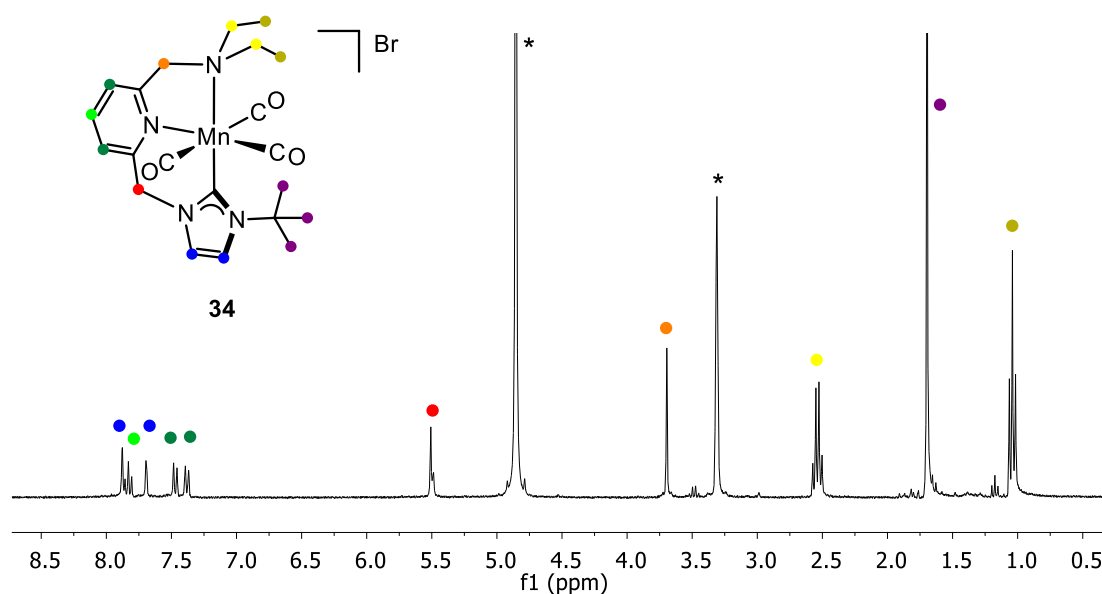
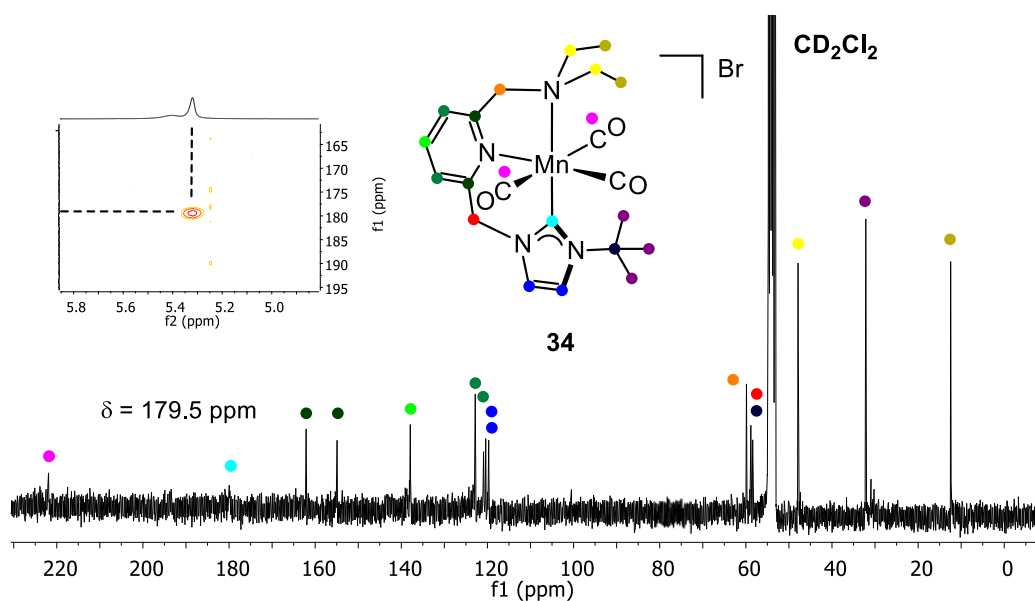


Figura 8.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ) del compuesto **34** (\*  $\text{MeOH-}d_4$ ).

Las señales de los  $>\text{CH}_2$  en los compuestos **33** y **35** también aparecen como singletes a desplazamientos químicos similares a pesar de que en el compuesto **35** no existe tal plano de simetría. Sin embargo, un proceso dinámico asociado a la descoordinación/coordinación del fragmento  $\text{NH}^t\text{Bu}$  podría explicar este hecho. Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de manganeso(I) están de acuerdo con la presencia de un ligando  $^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}$

aunque no se observan todas las señales a bajo campo correspondientes a los ligandos carbonilo y al átomo de carbono carbénico,<sup>28,112</sup> debido probablemente a la relajación más lenta de este último y a la descomposición de los compuestos cuando permanecen largos periodos de tiempo en disolución. Sin embargo, es posible determinar la posición de la señal del átomo de carbono carbénico gracias a la correlación con el >CH<sub>2</sub> puente cercano en el espectro bidimensional <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC (Figura 9). Así, en el espectro de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN del compuesto **34** mostrado en la Figura 9, la señal correspondiente al carbono carbénico aparece con una intensidad muy baja a δ 179.5 ppm, desplazamiento similar al observado en compuestos Mn-NHC previamente descritos en la bibliografía.<sup>26,34,113</sup> Además, en el espectro se observa una resonancia a δ 221.9 ppm que probablemente corresponde a los dos ligandos CO equivalentes situados en *cis* con respecto al fragmento piridina. Por otra parte, los espectros de los tres compuestos muestran con claridad las resonancias del esqueleto de los respectivos ligandos tridentados en cada caso.

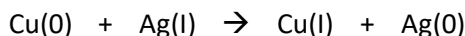


**Figura 9.** <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y correlación del carbono carbénico en el espectro <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC del compuesto **34**.

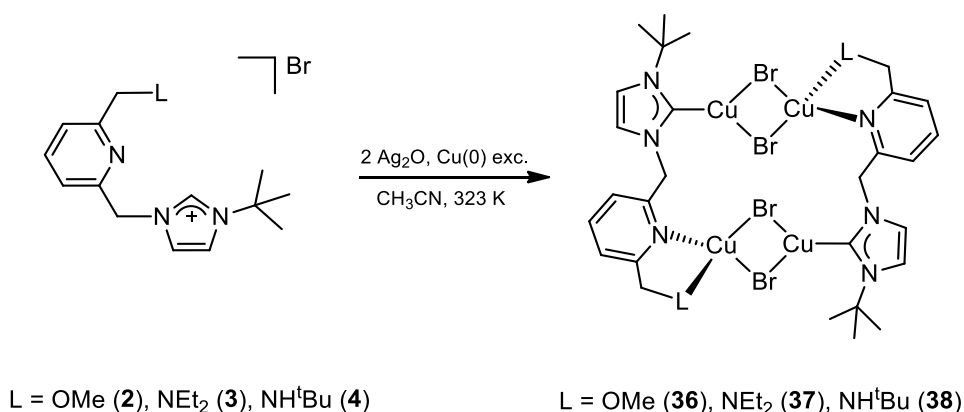
### 3.3. Síntesis de compuestos de cobre [Cu<sub>2</sub>(μ-Br)<sub>2</sub>(<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)]<sub>n</sub> (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

La síntesis de los compuestos de cobre(I) basados en los ligandos tridentados <sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L se ha abordado siguiendo la estrategia sintética descrita por Chen y col.,<sup>51</sup> que permite obtener directamente compuestos organometálicos que incorporan ligandos NHC a partir de polvo del metal correspondiente. Esta estrategia se basa, por un lado, en la formación

de especies intermedias Ag-NHC que actúan como agentes transmetalantes, y por otro, en la reacción redox:



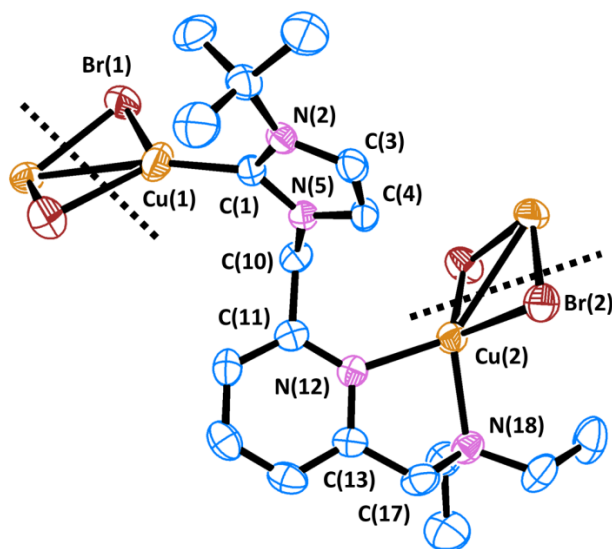
que permite generar centros metálicos de cobre(I) a los que transferir los ligandos. La reacción *one-pot* de la correspondiente sal de imidazolio, polvo de cobre y  $\text{Ag}_2\text{O}$  en exceso, en acetonitrilo durante 30 horas a 323 K, permite obtener disoluciones amarillas de los compuestos previsiblemente tetranucleares  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]_2$  (**36**),  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  (**37**) y  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]_2$  (**38**) con una estructura como la que se muestra en el Esquema 7. Los compuestos, que se aíslan como sólidos microcristalinos de color marrón pálido (**36**) o verde pálido (**37** y **38**) con rendimientos cercanos al 50% respecto a la sal precursora, son extremadamente sensibles al aire tanto en estado sólido como en disolución.



**Esquema 7.** Síntesis de los compuestos tetranucleares  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

La estructura del compuesto **37** en estado sólido, determinada por un análisis de difracción de rayos X a partir de un monocristal obtenido por difusión lenta de hexano en una disolución concentrada del compuesto en diclorometano, ha revelado que se trata de un polímero de coordinación de cobre(I) de formulación  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_n$ . En la Figura 10 se muestra la estructura y las distancias de enlace y ángulos más representativos. El polímero está formado por subunidades dinucleares  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2]$  unidas entre sí por ligandos  $[\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}]$ . Cada ligando se coordina a un átomo de cobre(I) de una subunidad a través del átomo de carbono carbénico, y a otro átomo de cobre de otra subunidad de modo quelato a través de los fragmentos piridina y -NEt<sub>2</sub>. El entorno de coordinación del átomo Cu(I) es trigonal plano distorsionado y está formado por el átomo de carbono carbénico del ligando NHC y dos átomos de bromo, todos ellos en el plano molecular. Los átomos de bromo puente

imponen restricciones conformacionales, así el ángulo Br(1)-Cu(1)-Br(2) es de 107.45(2)°, considerablemente menor que los ángulos C(1)-Cu(1)-Br(1) y C(1)-Cu(1)-Br(2) de 123.3(1)° y 129.3(1)°, respectivamente. El ángulo diedro formado por el plano que contiene al anillo del grupo imidazol-2-ilideno y el plano que contiene a ambos átomos de bromo y al átomo de cobre es de 76.43°.



**Figura 10.** Estructura molecular del compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_n$  (**37**) junto a las distancias y ángulos de enlace más representativos. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos por claridad.

**Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace en el compuesto 37.**

Cu(1)-Cu(2)	2.8184(7)
Cu(1)-C(1)	1.928(3)
Cu(1)-Br(1)	2.4602(7)
Cu(1)-Br(2)	2.4227(7)
Cu(2)-N(12)	2.064(3)
Cu(2)-N(18)	2.174(3)
Cu(2)-Br(1)	2.4132(8)
Cu(2)-Br(2)	2.4431(7)
C(10)-N(5)	1.463(5)
C(10)-C(11)	1.516(4)
C(17)-C(13)	1.509(4)
C(17)-N(18)	1.474(5)
C(1)-Cu(1)-Br(1)	123.3(1)
C(1)-Cu(1)-Br(2)	129.3(1)
Br(1)-Cu(1)-Br(2)	107.45(2)
N(12)-Cu(2)-N(18)	82.4(1)
Br(1)-Cu(2)-Br(2)	108.31(2)
C(11)-C(10)-N(5)	112.1(3)
C(13)-C(17)-N(18)	112.6(3)

Por otro lado, el entorno de coordinación del átomo Cu(2) es tetraédrico distorsionado y está formado por el átomo de nitrógeno de la piridina, el átomo de nitrógeno del grupo -NEt<sub>2</sub> y dos átomos de bromo. Las restricciones conformacionales impuestas por los ligandos bromuro puente son menores que las impuestas por el metalacido de cinco miembros del que forman parte los átomos de nitrógeno y resultan en ángulos Br(1)-Cu(2)-Br(2) de 108.31(2)°, valor cercano al teórico, y N(12)-Cu(2)-N(18) de 82.4(1)°, notablemente menor a los 109.5° teóricos. Además, el plano que contiene al átomo de cobre y a los dos átomos de bromo, y el que contiene al átomo de cobre y a los dos átomos de nitrógeno forman un ángulo diedro de 84.14°, inferior al valor teórico de 90°. Los átomos de cobre y los átomos de bromo puente no se encuentran en el mismo plano. Esto queda de manifiesto al definir dos planos que contienen a los dos átomos de cobre y a uno de los átomos de bromo y que forman un ángulo entre ellos de 15.13°. Asimismo, el plano que contiene el anillo del fragmento imidazol-2-

ilideno forma un ángulo diedro de  $18.90^\circ$  con el plano que contiene al átomo de cobre Cu(2) y los átomos de nitrógeno N(12) y N(18). Por último, la flexibilidad que confieren los puentes  $>CH_2$  al ligando permite que éste adopte una conformación torsionada, clave en la formación del polímero de coordinación, en la que el anillo de piridina y el del fragmento imidazol-2-ilideno forman un ángulo diedro entre sí de  $66.78^\circ$ .

La distancia entre los átomos de cobre es de  $2.8184(7)$  Å, valor similar al encontrado en compuestos dinucleares de cobre(I) en los que existen interacciones cuprofilicas débiles.<sup>47</sup> La distancia Cu(1)-C(1) de  $1.928(3)$  Å se asemeja a la encontrada en compuestos análogos,<sup>45,51,59</sup> y todas las distancias Cu-Br son ligeramente diferentes y se encuentran en el rango  $2.41$ - $2.46$  Å.<sup>59,114</sup>

Los espectros de masas de alta resolución ESI+ de los compuestos muestran los picos correspondientes al ligando protonado y al fragmento  $[L+Cu]^+$  a  $322.0946$   $m/z$  (**36**),  $363.1619$   $m/z$  (**37**) y  $363.1885$   $m/z$  (**38**). Además, en los espectros de los compuestos **37** y **38** se observan los fragmentos  $[L+Cu+Br+H]^+$  a  $445.0860$   $m/z$  y a  $445.1049$   $m/z$ , respectivamente. Por último, el espectro del compuesto **38** muestra un pico adicional a  $507.0114$   $m/z$  que corresponde al fragmento  $[L+Cu_2+Br]^+$ .

Los espectros de RMN de  $^1H$  de los nuevos compuestos de cobre(I) carecen de la señal a bajo campo característica del protón ácido de las sales de imidazolio precursoras. En la zona aromática,  $\delta$   $8.0$ - $7.0$  ppm, se observan las señales de los fragmentos piridina e imidazol-2-ilideno. Los protones del  $>CH_2$  que une el anillo de piridina con el fragmento imidazol-2-ilideno aparecen como singletes en la zona comprendida entre  $\delta$   $6.0$ - $5.0$  ppm. Los protones correspondientes al  $>CH_2$  del fragmento Py- $CH_2$ -L (L = grupo hemilábil) resuenan como singletes a  $\delta$   $4.51$  y  $3.75$  ppm para **36** (L = OMe) y **37** (L = NEt<sub>2</sub>), respectivamente, y como un multiplete a  $\delta$   $4.07$  ppm para **38** (L = NH<sup>t</sup>Bu). Además, el protón del grupo -NH<sup>t</sup>Bu se observa como un triplete con una constante de acoplamiento  $J_{H-H} = 7.2$  Hz a  $\delta$   $3.35$  ppm, y los protones de los metilos pertenecientes a ese <sup>t</sup>Bu como un singlete a  $\delta$   $1.27$  ppm. La señal correspondiente a los protones del grupo hemilábil -OMe del compuesto **36** se observa como un singlete a  $\delta$   $3.39$  ppm, y las correspondientes al fragmento -NEt<sub>2</sub> en **37** como un cuartete y un triplete con constantes de acoplamiento de  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, a  $\delta$   $2.59$  y  $1.01$  ppm, respectivamente. Por último, los protones de los pertenecientes al *t*-butilo del fragmento Im<sup>t</sup>Bu aparecen como singletes sobre  $\delta$   $1.70$  ppm en los tres compuestos. A modo de ejemplo en la Figura 11 se muestra el espectro de RMN de  $^1H$  del compuesto **37**.



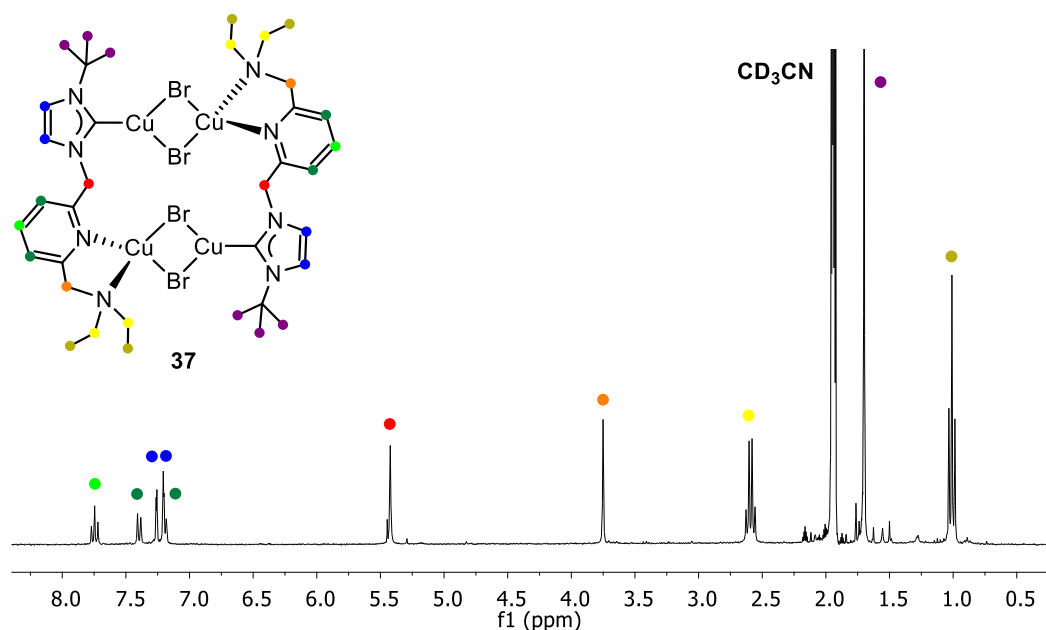


Figura 11.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del compuesto **37**.

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de cobre(I) muestran una señal alrededor de  $\delta$  180.0 ppm que se asigna al átomo de carbono carbénico (NCN) (Figura 12). En la zona de  $\delta$  160-120 ppm se observan las resonancias correspondientes a los fragmentos piridina e imidazol-2-ilideno. Las señales del  $>\text{CH}_2$  del fragmento NHC- $\text{CH}_2$ -Py aparecen entorno a  $\delta$  58.0 ppm, mientras que las de Py- $\text{CH}_2$ -L aparecen a 75.8 ppm (**33**,  $L = \text{OMe}$ ), 60.2 ppm (**34**,  $L = \text{NEt}_2$ ) y 54.3 ppm (**35**,  $L = \text{NH}^t\text{Bu}$ ), respectivamente, desplazamientos similares a los encontrados en los compuestos de plata y manganeso.

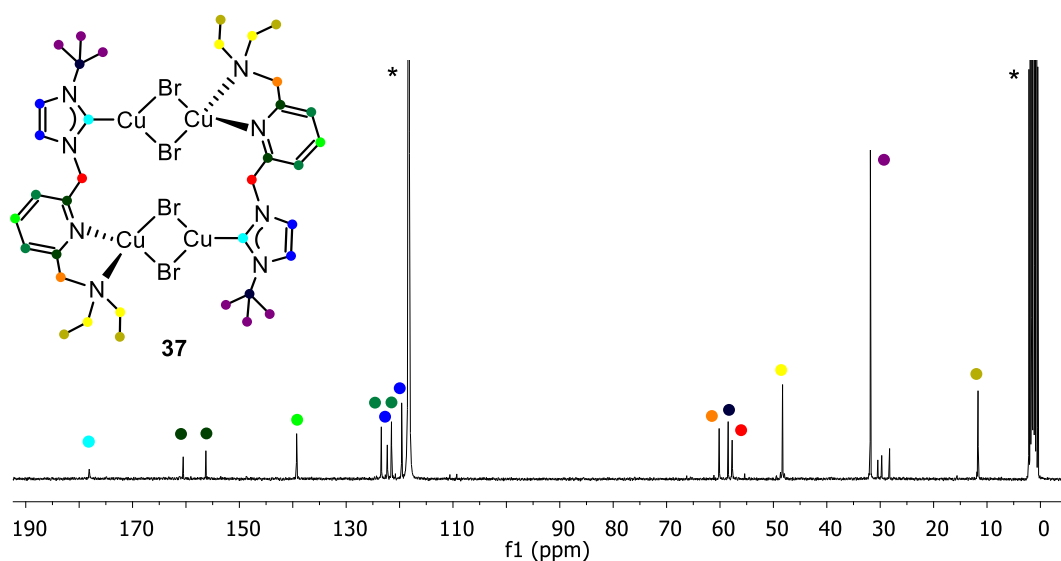
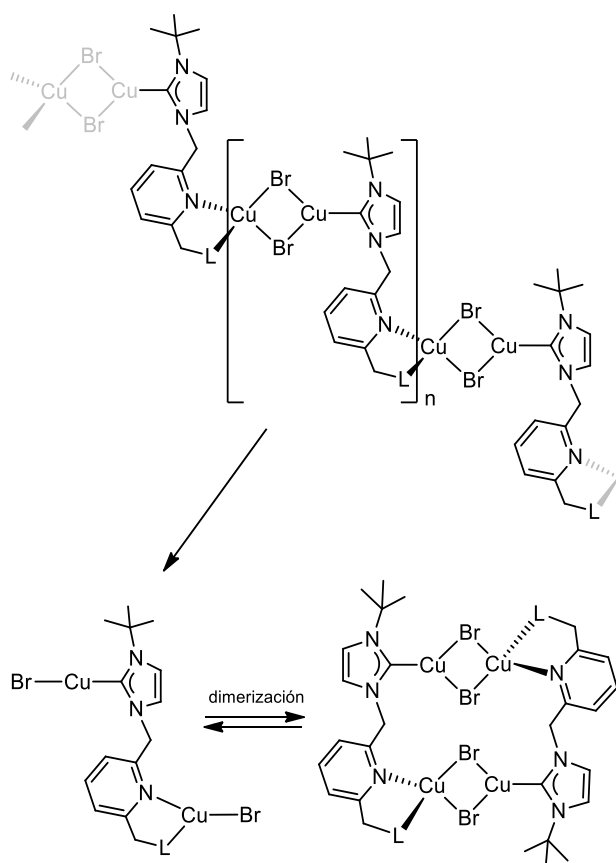
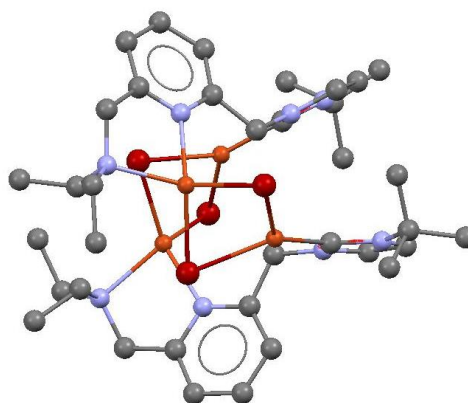


Figura 12.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del compuesto **37** (\*  $\text{CD}_3\text{CN}$ ).

La solubilidad de los polímeros y la simplicidad de los espectros de RMN apuntan a que en disolución los polímeros se fragmentan para dar subunidades que probablemente participan en equilibrios dinámicos de recombinación. La fragmentación del polímero  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  en sus constituyentes debería dar lugar a especies dinucleares de composición  $[(\text{CuBr})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  (Esquema 8).<sup>115</sup> Sin embargo, al comparar la energía relativa de esta especie dinuclear y la de la especie tetranuclear resultante de la dimerización,  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$ , determinadas por cálculos teóricos a nivel DFT, se encuentra que la segunda resulta notablemente más estable con una diferencia de energía libre  $\Delta G = 52.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $\text{L} = \text{NEt}_2$ ). En la Figura 13 se representa la estructura optimizada para el compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$ . Por lo tanto, los compuestos de Cu(I) son polímeros de coordinación en estado sólido,  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$ , mientras que en disolución se fragmentan dando lugar probablemente a especies tetranucleares  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$ .



**Esquema 8.** Fragmentación del polímero de coordinación y formación de la especie tetranuclear en disolución.



**Figura 13.** Estructura optimizada de  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$ .

La estequiometría de los compuestos  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$ , justifica el moderado rendimiento con el que se obtienen ya que estos incorporan dos ligandos bromuro

por cada ligando  ${}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}$ , y las sales de imidazolio precursoras  $[{}^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}]\text{Br}$ , únicamente poseen un ligando bromuro. Con objeto de intentar mejorar el rendimiento se ha llevado a cabo la síntesis de **37** añadiendo 2.2 equivalentes de KBr a la mezcla de reacción, condiciones en las que se obtiene un 68% de rendimiento, mejorando notablemente los resultados previamente obtenidos.

### 3.4. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,L-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$ (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

Inspirados por los buenos resultados obtenidos por Beller y col. en la N-alquilación de aminas con alcoholes primarios utilizando compuestos de manganeso(I),<sup>66</sup> y por la excelente actividad mostrada por los compuestos de iridio en el Capítulo 2 de la Memoria, se ha evaluado la actividad catalítica de los compuestos  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,L-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  en la reacción de N-alquilación de anilina con alcohol bencílico. Ninguno de los compuestos muestra actividad tras 24 horas de reacción en tolueno o isopropanol como disolventes, a 383 K, 1 equivalente de KO<sup>t</sup>Bu y una carga de catalizador comprendida en el rango de 2 -5 mol%.

Tras este primer resultado negativo, se ha investigado el potencial del compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{Br}$  (**34**) en reacciones de reducción tomando como referencia la reacción de reducción de ciclohexanona por transferencia de hidrógeno utilizando isopropanol como disolvente. El catalizador no muestra actividad tras 24 horas de reacción a 303 K utilizando una carga de catalizador de 1 mol% y un 2 mol% de KO<sup>t</sup>Bu. Sin embargo, si se modifican las condiciones de reacción, 2 mol% catalizador, 50 mol% KO<sup>t</sup>Bu y 373 K se observa un 80% de conversión a ciclohexanol a los 30 minutos de reacción. No obstante, el precursor  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  proporciona un resultado similar lo que descarta la influencia positiva de los ligandos NHC funcionalizados en la actividad catalítica.

Los compuestos Mn(I)-NHC también han sido evaluados como catalizadores en reacciones de hidrogenación a altas presiones. Estos experimentos se realizaron en el Leibniz-Institut für Katalyse en el marco de una estancia de investigación. Ninguno de los compuestos muestra actividad en la hidrogenación de sustratos como nitrilos, amidas o ésteres. Por el contrario, si se utiliza acetofenona como sustrato, dioxano como disolvente, NaO<sup>t</sup>Bu (3 mol%) como base y 50 bar H<sub>2</sub>, el compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}{}^t\text{Bu})]\text{Br}$  (**35**) permite alcanzar una conversión del 54% en 1-feniletanol tras 24 h a 383 K. La escasa reproducibilidad obtenida en posteriores experimentos, junto con la baja actividad mostrada,

permiten descartar a los compuestos de manganeso(I) como catalizadores en reacciones de hidrogenación.

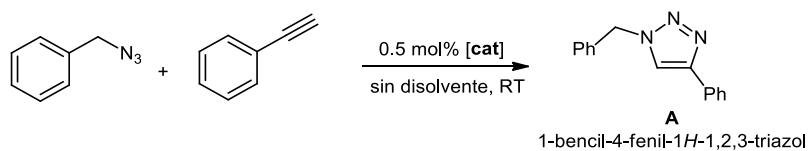
Por último, se ha evaluado el compuesto **35** en diferentes reacciones de hidrosililación. El compuesto es completamente inactivo en la hidrosililación de 1-hexino con HSiMe<sub>2</sub>Ph a 333 K utilizando cargas de catalizador en el rango del 1-5 mol% y diferentes disolventes deuterados. El catalizador tampoco muestra actividad en la hidrosililación de ciclohexanona con HSiMe<sub>2</sub>Ph tras 24 horas de reacción con una carga de catalizador del 2 mol% utilizando acetonitrilo como disolvente. Dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en reacciones de transformación de CO<sub>2</sub>, concretamente en la hidrosililación de CO<sub>2</sub> catalizada por compuestos de iridio,<sup>116</sup> se ha evaluado la actividad del compuesto [Mn(CO)<sub>3</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]Br (**35**) en este tipo de reacciones. El compuesto **35** cataliza la hidrosililación de CO<sub>2</sub> a sililformiato. Utilizando HSiMe<sub>2</sub>Ph como hidrosilano, una carga de catalizador del 2 mol%, 5 bar de CO<sub>2</sub> en acetonitrilo-*d*<sub>3</sub> se alcanza una conversión del 75% en 7 horas a temperatura ambiente. La selectividad en la distribución de productos se corresponde con un 85% de sililformiato, HCOOSiMe<sub>2</sub>Ph, cuyas resonancias más características en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla de reacción se observan como una señal ancha a δ = 8.16 ppm y un singlete a δ 0.59 ppm, y un 15% de siloxano, PhMe<sub>2</sub>SiOSiMe<sub>2</sub>Ph, δ = 0.34 ppm (Me). Además, durante el transcurso de la reacción catalítica aparece progresivamente un precipitado gris que probablemente procede de la descomposición del catalizador. Al aumentar la temperatura a 323 K la conversión de HSiMe<sub>2</sub>Ph es cuantitativa a las 4 horas de reacción aunque la selectividad permanece inalterada.

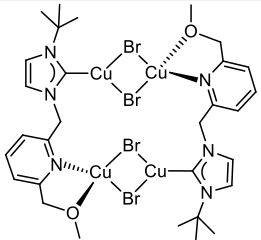
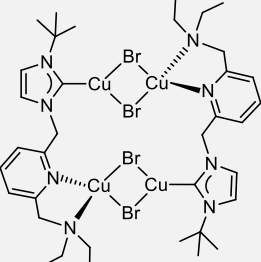
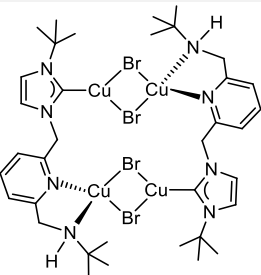
Como se ha puesto de manifiesto, los compuestos de manganeso(I)-NHC sintetizados en esta memoria son poco eficientes en las diferentes reacciones catalíticas ensayadas. Posiblemente esto se deba, por un lado, a la menor actividad que de forma general muestran los catalizadores basados en metales no-nobles en comparación con análogos basados en metales nobles, y por otro, a la presencia de un ligando *pincer* y tres ligandos carbonilos que completan la esfera de coordinación del metal, lo que dificulta la generación de una vacante coordinativa durante el proceso de formación de la especie catalíticamente activa. Aún con todo, este trabajo preliminar abre la puerta a estudios de reactividad más exhaustivos, y a la introducción de modificaciones estructurales en los catalizadores que permitan obtener una mayor aplicabilidad de este tipo de compuestos en reacciones catalíticas de interés dentro de nuestro grupo de investigación.

### 3.5. Reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por los compuestos $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})_2]$ (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

Los compuestos de cobre(I)  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})_2]$  son catalizadores eficientes en la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. La evaluación de los compuestos se ha realizado utilizando la reacción de cicloadición [3+2] de fenilacetileno y (azidometil)benceno como modelo. La reacción se lleva a cabo en ausencia de base, de disolvente, a temperatura ambiente y bajo atmósfera protegida utilizando una carga de catalizador de 0.5 mol% durante 5 minutos. En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos con los tres compuestos de cobre.

**Tabla 1.** Reacción de cicloadición de (azidometil)benceno y fenilacetileno catalizada por los compuestos  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})_2]$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).<sup>a</sup>

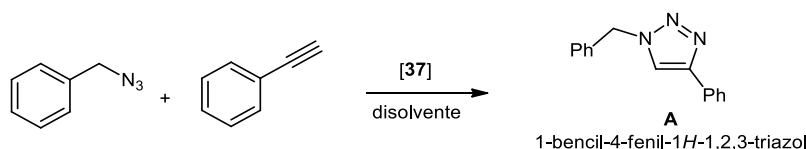


	Catalizador	n°	t (min)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1	Sin catalizador		5	0	-
2	CuI		5	1	-
3		<b>36</b>	5	79	100
4		<b>37</b>	5	100	100
5		<b>38</b>	5	94	100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: (azidometil)benceno (0.5 mmol), fenilacetileno (0.5 mmol) y catalizador (0.0025 mmol, 0.5 mol%) a 298 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a (azidometil)benceno, y selectividad determinadas por GC utilizando mesitileno como estándar interno.

En primer lugar, se ha comprobado mediante un blanco de reacción que en ausencia de catalizador no hay reacción (entrada 1). La sal de cobre CuI (entrada 2) tampoco proporciona conversión apreciable en las condiciones evaluadas. Sin embargo, el compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{tBulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})_2]$  (**36**) (entrada 3) alcanza una conversión del 79% y completa selectividad a 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol. Los compuestos que incorporan los ligandos en los que el grupo hemilábil es una amina son más activos y alcanzan conversiones superiores al 90% (entradas 4 y 5). El compuesto que mejores resultados proporciona, con completa conversión y selectividad a 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol, es el catalizador que posee el fragmento  $\text{NEt}_2$ ,  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{tBulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$  (**37**).

**Tabla 2.** Optimización de condiciones de reacción para la cicloadición [3+2] de (azidometil)benceno y fenilacetileno catalizada por  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{tBulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$  (**37**).<sup>a</sup>



	Disolvente (0.5 mL)	<b>37</b> (mol%)	t (min)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1	Sin disolvente	0.5 mol%	5	100	100
2	Acetonitrilo	0.5 mol%	5	69	100
3	Acetonitrilo	0.5 mol%	20	92	100
4	Acetonitrilo	0.5 mol%	30	98	100
5	Diclorometano	0.5 mol%	5	68	100
6	Metanol	0.5 mol%	5	51	100
7	Agua	0.5 mol%	5	36	100

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: (azidometil)benceno (0.5 mmol), fenilacetileno (0.5 mmol), % catalizador y disolvente (0.5 mL) variables, a 298 K durante 5 minutos. <sup>b</sup> Conversión, en base a (azidometil)benceno, y selectividad determinadas por GC utilizando mesitileno como estándar interno.

Se ha llevado a cabo un proceso de optimización de las condiciones de reacción utilizando como catalizador el compuesto **37** con objeto de determinar la influencia del disolvente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. La reacción en acetonitrilo es mucho más lenta observándose una disminución de la conversión hasta el 70% aproximadamente en 5 minutos, que se incrementa hasta el 98% en 30 minutos (entradas 2-4). El mismo efecto se observa en diclorometano en donde se alcanza un 68% de conversión en 5 minutos (entrada 3). Si se utilizan disolventes con una mayor polaridad como metanol (entrada 6) y agua (entrada 7), la conversión se reduce hasta un 51% y un 36%, respectivamente. Teniendo en cuenta estos los resultados, las condiciones de reacción óptimas en la cicloadición

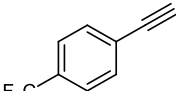
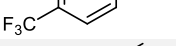
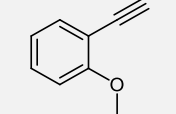
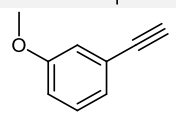
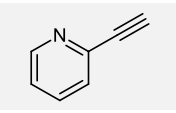
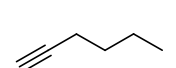

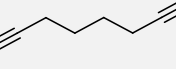



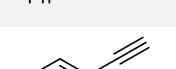
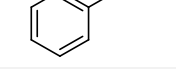
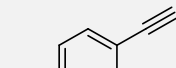
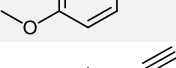
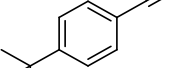

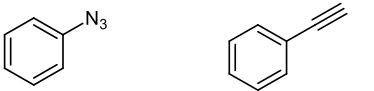
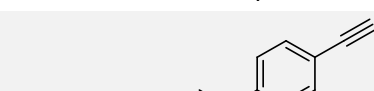
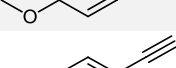
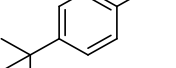
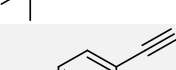
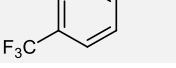
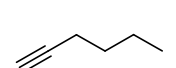

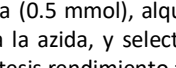

[3+2] de (azidometil)benceno y fenilacetileno catalizada por el compuesto **37** son: 0.5 mol% catalizador, sin disolvente, a 298 K y un tiempo de reacción de 5 minutos. En estas condiciones se alcanza una conversión del 100% y completa selectividad a 1-bencil-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol.

Con objeto de determinar la aplicabilidad del catalizador **37** en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos se ha llevado a cabo un estudio utilizando sustratos con diferentes características electrónicas y estéricas. En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos en la cicloadición [3+2] de (azidometil)benceno y azidobenceno a diferentes alquinos. La formación de triazoles 1,4-disustituídos a partir de (azidometil)benceno y derivados *para* sustituidos de fenilacetileno con grupos electrodonadores (-Me, -OMe, -<sup>t</sup>Bu) es completa en 5 minutos de reacción y los productos se aíslan con rendimientos superiores al 95% (entradas 1-4). Por el contrario, la actividad catalítica disminuye cuando se introducen sustituyentes electroattractores en posición *para*. Así, en el caso de 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno la conversión que se alcanza a los 5 minutos es del 75% (entrada 5) y es necesario aumentar el tiempo de reacción hasta 10 minutos para obtener una conversión completa (entrada 6). La influencia estérica en los alquinos se ha estudiado al comparar derivados de etinilmetoxibenceno sustituidos en posiciones *orto*, *meta*, y *para* (entrada 3, 7 y 8). Los tres derivados presentan la misma reactividad alcanzándose conversiones completas en 5 minutos de reacción lo que pone de manifiesto la escasa influencia de la demanda estérica de los sustratos en la reactividad de los mismos.

**Tabla 3.** Reacción de cicloadición de (azidometil)benceno y azidobenceno con diferentes alquinos catalizada por  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  (**37**).<sup>a</sup>

A

	Azida	Alquino	Tiempo (min)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>
1			5	100	100 (98)
2			5	100	100 (96)
3			5	100	100 (96)
4			5	100	100 (96)

5		5	75	100
6		10	100	100 (95)
7		5	100	100 (99)
8		5	100	100 (94)
9		5	100	100 (93)
10		5	42	100
11		30	63	100
12		180	100	100 (95)
13 <sup>d</sup>		5	27	100
14 <sup>d</sup>		30	40	100
15 <sup>d</sup>		180	94	100 (90)
16		5	0	-
17		180	0	-
18 <sup>e</sup>		72h	25	100
19		5	0	-
20		180	0	-
21 <sup>e</sup>		72h	23	100
22		5	75	100
23		30	100	100 (94)
24		5	76	100
25		30	100	100 (94)
26		5	93	100
27		30	100	100 (95)
28		5	64	100
29		30	94	100 (89)
30		5	61	100
31		30	100	100 (90)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: azida (0.5 mmol), alquino (0.5 mmol) y catalizador (0.0025 mmol, 0.5 mol%) a 298 K. <sup>b</sup> Conversión, en base a la azida, y selectividad determinadas por GC utilizando mesitileno como estándar interno. <sup>c</sup> Entre paréntesis rendimiento aislado. <sup>d</sup> Azida (1.0 mmol). <sup>e</sup> Temperatura 343 K.

El compuesto **37** permite la utilización de alquinos derivados de compuestos heterocíclicos como por ejemplo 2-etinilpiridina, sustrato para el que se alcanza conversión completa a 2-(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)piridina en 5 minutos de reacción (entrada 9). La reacción de cicloadición [3+2] de (azidometil)benceno y alquinos alifáticos es más lenta. En el caso de 1-hexino, en 5 minutos de reacción se alcanza una conversión a 1-bencil-4-butil-1*H*-



1,2,3-triazol del 42% (entrada 10). La conversión se incrementa al 63% en 30 minutos (entrada 11) y es necesario aumentar el tiempo de reacción a tres horas para alcanzar conversiones completas al producto deseado (entrada 12). Cuando se utiliza 1,7-octadiino como sustrato y dos equivalentes de azida se observa un comportamiento similar. A los 5 minutos de reacción la conversión de 1,7-octadiino es del 27%, y aumenta a un 40% a los 30 minutos y hasta el 94% en tres horas de reacción, lo que permite aislar el compuesto 1,4-bis(1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)butano con un rendimiento del 90% (entradas 13-15).

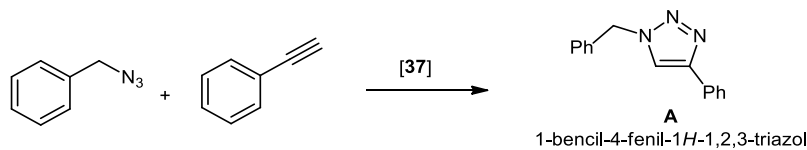
Las reacciones de cicloadición [3+2] en las que participan alquinos internos requieren condiciones más enérgicas. De hecho, tanto si se utiliza 2-butino (entradas 16 y 17) como 1,2-difeniletino (entradas 19 y 20) la reacción no se produce a temperatura ambiente. Es necesario aumentar la temperatura y el tiempo de reacción a 343 K y 72 horas para conseguir conversiones del 25 y 23% con selectividad completa a 1-bencil-4,5-dimetil-1*H*-1,2,3-triazol y 1-bencil-4,5-difenil-1*H*-1,2,3-triazol, respectivamente (entrada 18 y entrada 21).

En la reacción de cicloadición [3+2] entre azidobenceno y fenilacetileno se obtiene una conversión del 75% en 5 minutos de reacción (entrada 22). Al aumentar el tiempo de reacción a 30 minutos la conversión en 1,4-difenil-1*H*-1,2,3-triazol es completa y el producto se aísla con un rendimiento del 94% (entrada 23). Si se utilizan alquinos *para* sustituidos con un grupo dador como 1-(*t*-butil)-4-etinilbenceno o 1-etinil-4-metoxibenceno, se alcanzan conversiones del 93 y 76% en 5 minutos, respectivamente (entradas 24 y 26), aunque si se aumenta el tiempo de reacción a 30 minutos se obtienen conversiones completas a los triazoles 1,4-disustituidos (entradas 25 y 27). Cuando el sustituyente es un grupo electroattractor, como ocurre en el 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno, la reacción es más lenta alcanzando conversiones del 64% en 5 minutos (entrada 28) y del 94% en 30 minutos (entrada 29).

Por último, en el caso del alquino alifático 1-hexino se alcanza una conversión del 61% en 5 minutos de reacción (entrada 26). Sin embargo, la conversión es cuantitativa a 4-butil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol en 30 minutos (entrada 27), lo que contrasta con lo observado en el caso de (azidometil)benceno (entradas 10-12). Todos los triazoles producto de las reacciones de cicloadición [3+2] entre (azidometil)benceno y azidobenceno con diferentes alquinos se aíslan con rendimientos cercanos o superiores al 90% tras el proceso de purificación (entradas 1- 4, 6- 9, 12, 15, 23, 25, 27, 29 y 31).

Una vez se ha comprobado la aplicabilidad del catalizador y en vista de los buenos resultados obtenidos, se ha evaluado la reacción modelo disminuyendo la carga de compuesto **37** utilizada (Tabla 4).

**Tabla 4.** Influencia de la carga de catalizador en la reacción de cicloadición [3+2] de (azidometil)benceno y fenilacetileno catalizada por  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^i\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$  (**37**).<sup>a</sup>



	T (K)	Disolvente	37 (mol%)	t	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b</sup>
1	298	sin disolvente	0.25	5'	56	100
2	298	sin disolvente	0.05	5'	43	100
3	298	sin disolvente	0.05	30'	50	100
4	298	sin disolvente	0.05	1h	63	100
5	298	sin disolvente	0.05	3h	88	100
6	298	acetonitrilo	0.05	3h	90	100
7	298	sin disolvente	0.005	3h	47	100
8	298	sin disolvente	0.005	6h	65	100
9	298	sin disolvente	0.005	15h	87	100
10	298	sin disolvente	0.005	24h	96	100
11	323	sin disolvente	0.005	3h	76	100
12	323	sin disolvente	0.005	6h	82	100
13	323	sin disolvente	0.005	15h	92	100
14	323	sin disolvente	0.005	24h	99	100
15	298	acetonitrilo	0.005	6h	0	-
16	298	acetonitrilo	0.005	22h	0	-
17	298	acetonitrilo	0.005	48h	0	-
18	323	acetonitrilo	0.005	6h	57	100
19	323	acetonitrilo	0.005	22h	72	100
20	323	acetonitrilo	0.005	48h	80	100
21	298	sin disolvente	0.0025	24h	66	100
22	298	sin disolvente	0.0025	48h	82	100
23	323	sin disolvente	0.0025	24h	90	100
24	323	sin disolvente	0.0025	48h	98	100

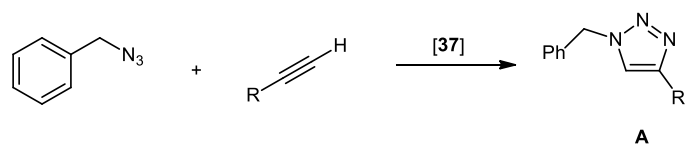
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: (azidometil)benceno (0.5 mmol), fenilacetileno (0.5 mmol), % catalizador, disolvente (0.5 mL) y temperatura variables. <sup>b</sup> Conversión, en base a (azidometil)benceno, y selectividad determinadas por GC utilizando mesitileno como estándar interno.

Si se disminuye la carga de catalizador a 0.25 o 0.05 mol%, a temperatura ambiente, manteniendo el tiempo de reacción en 5 minutos, la conversión disminuye hasta el 50%

aproximadamente (entradas 1 y 2). De hecho, con una carga de catalizador del 0.05 mol% es necesario aumentar el tiempo de reacción a 3 horas para alcanzar conversiones cercanas al 90%, tanto si la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente (entradas 3-5) o en acetonitrilo (entrada 6). Si la carga de catalizador se reduce hasta el 0.005 mol% (50 ppm) en ausencia de disolvente, tanto a temperatura ambiente (entradas 7-10) como a 323 K (entradas 11-14), se alcanzan conversiones cuantitativas en 24 horas de reacción. Sin embargo, utilizando la misma carga de catalizador en acetonitrilo no hay reacción a temperatura ambiente (entradas 15-17) y a 323 K se alcanza una conversión del 80% en 48 horas de reacción (entradas 18-20). Por último, es posible disminuir la carga de catalizador a 0.0025 mol% (25 ppm) si la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente. Bajo estas condiciones, en 48 horas de reacción se alcanza una conversión del 82% a temperatura ambiente (entrada 22) y del 98% a 323 K (entrada 24).

En vista de los buenos resultados obtenidos, se ha evaluado la aplicabilidad del compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  (**37**) en la cicloadición [3+2] de (azidometil)benceno con diferentes alquinos utilizando una carga de catalizador del 0.005 mol% (50 ppm) a temperatura ambiente y un tiempo de reacción de 24h o, alternativamente, un 0.0025 mol% (25 ppm) a 323 K y 48 horas (Tabla 5). El comportamiento mostrado por el compuesto **37** utilizando las condiciones de reacción previamente descritas es similar y sigue la tendencia observada en la Tabla 3. Al utilizar fenilacetileno o un derivado con un sustituyente electrodonador en posición *para* como el 1-etinil-4-metoxibenceno se alcanzan conversiones superiores al 95% (entradas 1,2, 5 y 6).

Sin embargo, al utilizar 1-etinil-4(trifluorometil)benceno, con un grupo electrodonador, se alcanzan conversiones cercanas al 90% (entradas 3 y 7). Por último, si en estas condiciones se utiliza un alquino alifático como 1-hexino no se observa reacción (entradas 4 y 8). Se puede concluir que la actividad catalítica del compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  (**37**) en la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos terminales es superior a la de otros compuestos Cu(I)-NHC previamente descritos en la bibliografía, que por lo general necesitan de cargas de catalizador del 0.1-1.0% y tiempos de reacción que oscilan entre los diez minutos y varias horas dependiendo de los sustratos.<sup>36,84</sup> Además, los experimentos realizados utilizando cargas de catalizador de 25 o 50 ppm confirman que el compuesto **37** es muy eficiente y está a la altura de los sistemas más activos descritos hasta la fecha en la bibliografía.<sup>90,95a,117</sup>

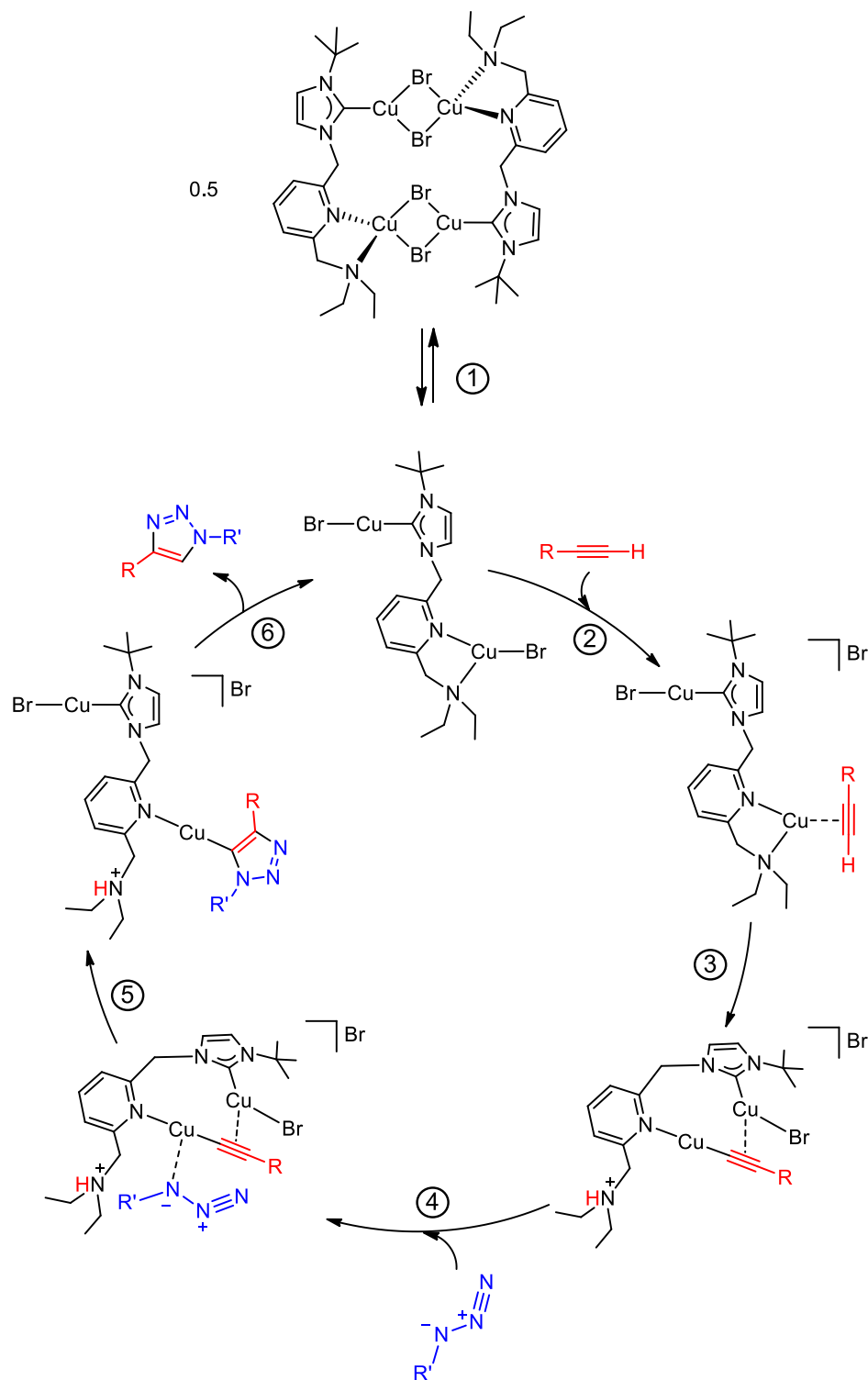
**Tabla 5.** Reacción de cicloadición de (azidometil)benceno y diferentes alquinos catalizada por  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$  (**37**) utilizando bajas cargas de catalizador.<sup>a</sup>


	Azida	Alquino	T (K)	<b>37</b> (mol%)	t (horas)	Conversión (%) <sup>b</sup>	Selectividad (%) <sup>b,c</sup>
1			298	0.005	24	96	100
2			298	0.005	24	96	100
3			298	0.005	24	91	100
4			298	0.005	24	-	-
5			323	0.0025	48	98	100
6			323	0.0025	48	98	100
7			323	0.0025	48	89	100
8			323	0.0025	48	-	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: (azidometil)benceno (0.5 mmol), alquino (0.5 mmol), % catalizador, temperatura y tiempo variables. <sup>b</sup> Conversión, en base a (azidometil)benceno, y selectividad determinadas por GC utilizando mesitileno como estándar interno.

### 3.6. Mecanismo operante en la reacción de cicloadición [3+2] de alquinos terminales y azidas catalizada por $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$ (**37**).

En base a la estructura del catalizador, a la flexibilidad que los puentes  $>\text{CH}_2$  confieren al ligando y a la posible participación de dos centros metálicos de cobre,<sup>103,104</sup> en el Esquema 9 se muestra el mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por el compuesto **37**.



**Esquema 9.** Mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por  $[Cu_2(\mu-Br)_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)_2]$  (**37**).

El mecanismo comienza con la disociación del compuesto tetranuclear **37** en dos especies dinucleares  $[(CuBr)_2(\text{}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  que se proponen como especie catalíticamente activa (etapa 1). El siguiente paso consiste en la coordinación del alquino al centro de cobre que tiene coordinados el anillo de piridina y el fragmento hemilábil  $-NEt_2$  con

formación de una especie  $\pi$ -alquino catiónica lo que implica la salida del ligando bromuro de la esfera de coordinación (etapa 2). La desprotonación del alquino por el grupo hemilábil  $-\text{NEt}_2$  permite formar una especie Cu-acetiluro en la que el alquino interacciona a través de la densidad electrónica  $\pi$  con el segundo átomo de cobre (etapa 3). En esta etapa, tanto la capacidad del grupo hemilábil para desprotonar al alquino como la flexibilidad del ligando juegan un papel clave en la estabilización de la especie intermedia Cu-acetiluro. Posteriormente, la interacción de la azida con uno de los centros de cobre (etapa 4) permite la formación del intermedio Cu-triazolil (etapa 5). Por último, el grupo  $-\text{NHEt}_2^+$  es el responsable de la protonación del fragmento triazolil con liberación del triazol producto de la reacción y regeneración de la especie activa (etapa 6).

#### 4. Conclusiones.

Se han sintetizado compuestos de plata  $[\text{AgBr}(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  ( $\text{L} = \text{OMe}, \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) que incorporan los ligandos NHC-Py-L por reacción de las sales de imidazolio funcionalizadas, previamente sintetizadas en el Capítulo 1 de esta Memoria, con  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Además, utilizando estrategias sintéticas basadas en la transmetalación de los ligandos NHC en los compuestos Ag(I)-NHC a otros centros metálicos ha sido posible preparar compuestos de manganeso(I) y cobre(I). Los compuestos catiónicos de manganeso(I)  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C}, \text{N}, \text{L}-^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  ( $\text{L} = \text{OMe}, \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) han sido sintetizados a partir de la correspondiente sal de imidazolio, exceso de  $\text{Ag}_2\text{O}$  y  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  con rendimientos superiores al 80%. Por otra parte, los compuestos de cobre(I)  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  ( $\text{L} = \text{OMe}, \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) se han preparado a partir de las especies Ag-NHC generadas *in situ* en presencia de polvo de cobre con rendimientos moderados. Los compuestos tienen una estructura polimérica en estado sólido pero en disolución los polímeros de coordinación previsiblemente se fragmentan dando lugar a especies tetranucleares que resultan del ensamblaje de unidades dinucleares.

Los compuestos de manganeso no son activos en procesos catalíticos de transferencia y autotransferencia de hidrógeno ni en la hidrosililación de alquinos terminales. Sin embargo, estudios preliminares muestran que el compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C}, \text{N}, \text{N}-^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]\text{Br}$  es moderadamente activo en la hidrosililación catalítica de  $\text{CO}_2$ . Por otro lado, los compuestos de cobre han resultado ser catalizadores eficientes en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. De todos ellos, el compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  es el que mejores resultados proporciona en la reacción de (azidometil)benceno y fenilacetileno, alcanzando conversiones y selectividades cuantitativas al

triazol 1,4-disustituido en 5 minutos, a temperatura ambiente, sin disolvente y con una carga de catalizador del 0.5 mol%. Este sistema catalítico permite la utilización de un amplio rango de alquinos de diferente naturaleza estérica y electrónica. Adicionalmente, es posible disminuir la carga de catalizador hasta 0.005 mol% (50 ppm) a temperatura ambiente, o 0.0025 mol% (25 ppm) a 323 K, aumentando el tiempo de reacción a 24 y 48 horas, respectivamente, condiciones en las que también se alcanzan conversiones y selectividades cuantitativas. La propuesta del mecanismo operante en la reacción de cicloadición [3+2] está basada en la participación de especies dinucleares en las que, gracias a la flexibilidad del ligando, los dos centros de cobre de una misma molécula interaccionan con los sustratos de forma sinérgica. En particular, se propone la participación del fragmento hemilábil del ligando (-NEt<sub>2</sub>) en la desprotonación del alquino coordinado que conduce al intermedio alquinilo que es clave en la etapa de cicloadición.

## 5. Bibliografía.

- 1 a) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676. b) Weissermel, K.; Arpe, H. J. *Industrial Organic Chemistry (4<sup>th</sup> ed.)*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**. c) Kumar, A.; Bhatti, T. M., Goldman A. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12357–12384. d) Valdés, H.; García-Eleno, M. A.; Canseco-Gonzalez, D.; Morales-Morales, D. *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 3136–3172. e) Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024–12087.
- 2 Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**.
- 3 Yamaguchi, R.; Fujita, K. *Ligand Platforms in Homogeneous Catalytic Reactions with Metals*; Wiley: New York, **2015**.
- 4 <http://www.infomine.com/investment/metal-prices/>, consultada en noviembre de 2019.
- 5 Pareek, V.; Bhargava, A.; Gupta, R.; Jain, N.; Panwar, J. *Adv. Sci. Eng. Med.* **2017**, *9*, 527–544.
- 6 a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
- 7 a) Magano, J.; Monfette, S. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3120–3123. b) Malhotra, S.; Seng, P. S.; Koenig, S. G.; Deese, A. J.; Ford, K. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3698–3701. c) Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11908–11909.
- 8 a) Lagaditis, P. O.; Sues, P. E.; Sonnenberg, J. F.; Wan, K. Y.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1367–1380. b) Friedfeld, M. R.; Shevlin, M.; Hoyt, J. M.; Krska, S. W.; Tudge, M. T.; Chirik, P. J. *Science* **2013**, *342*, 1076–1080.
- 9 a) Greene, J. F.; Hoover, J. M.; Mannel, D. S.; Root, T. W.; Stahl, S. S. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1247–1251. b) Liu, J.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5150–5153.
- 10 a) Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16074–16077. b) Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746–15749. c) Ohmiya, H.; Moriya, T.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2145–2147.
- 11 a) Murayama, H.; Nagao, K.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2039–2041. b) Gazzola, S.; Beccalli, E. M.; Borelli, T.; Castellano, C.; Chiacchio, M. A.; Diamante, D.; Broggini, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7226–7234.
- 12 a) Wang, P.; Yeo, X.-L.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1254–1256. b) Wu, J. Y.; Stanzl, B. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214–13216.
- 13 a) Sirois, J. J.; Davis, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 868–871. b) Wu, J. Y.; Stanzl, B. N.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214–13216.



- 14 a) F. Glorius, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2007**. b) Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485–496. b) S. P. Nolan, *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*; Wiley, Hoboken, **2014**.
- 15 a) Peris, E.; Crabtree, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1959–1968. b) Peris, E.; Crabtree, R. H. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2239–2246.
- 16 <https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/>, consultada en noviembre de 2019.
- 17 <https://www.metallurgy.com/>, consultada en noviembre de 2019.
- 18 a) Hock, S. J.; Schaper, L.-A.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5073–5089. b) Charra, V.; de Frémont, P.; Braunstein, P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *341*, 53–176.
- 19 Lappert, M. F.; Pye, L. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 2172–2180.
- 20 Aumann, R.; Heinen, H. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 77–82.
- 21 a) Rieger, D.; Lotz, S. D.; Kernbach, U.; André, C.; Bertran-Nadal, J.; Fehlhammer, W. P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *491*, 135–152. b) Fritz, M.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1243–1280.
- 22 Wacker, A.; Pritzkow, H.; Siebert, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 843–849.
- 23 a) Chai, J.; Zhu, H.; Most, K.; Roesky, H. W.; Vidovic, D.; Schmidt, H.-G.; Noltemeyer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4332–4337. b) Pugh, D.; Wright, J. A.; Freeman, S.; Danopoulos, A. *Dalton Trans.* **2006**, 775–782. c) Yagyu, T.; Yano, K.; Kimata, T.; Jitsukawa, K. *Organometallics* **2009**, *28*, 2342–2344. d) Chai, J.; Zhu, H.; Peng, Y.; Roesky, H. W.; Singh, S.; Schmidt, H.-G.; Noltemeyer, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *0*, 2673–2677.
- 24 Ruiz, J.; Perandones, B. F.; García, G.; Mosquera M. E. G. *Organometallics* **2007**, *26*, 5687–5695.
- 25 Liu, C.-Y.; Chen, D.-Y.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *Organometallics* **1996**, *15*, 1055–1061.
- 26 a) Ruiz, J.; Perandones, B.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9298–9299. b) Ruiz, J.; Berros, A.; Peradones, B. F.; Vivanco, M. *Dalton Trans.* **2009**, 6999–7007.
- 27 Kaufhol, O.; Stasch, A.; Pape, T.; Hepp, A.; Edwards, P. G.; Newman, P. D.; Hahn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 306–317.
- 28 Martin, T. A.; Ellul, C. E.; Mahon, M. F.; Warren, M. E.; Allan, D.; Whittlesey, M. K. *Organometallics* **2011**, *30*, 2200–2211.
- 29 Batool, M.; Martin, T. A.; Algarra, A. G.; George, M. W.; Macgregor, S. A.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *Organometallics* **2012**, *31*, 4917–4979.

- 30 Zheng, J.; Elangovan, S.; Valyaev, D. V.; Brousses, R.; César, V.; Sortais, J.-B.; Darcel, C.; Lugan, N.; Lavigne, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1093–1097.
- 31 Agarwal, J.; Shaw, T. W.; Staton, C. J.; Majetich, G. F.; Bocarsly, A. B.; Schaefer, H. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5152–5155.
- 32 Agarwal, J.; Staton, C. J.; Shaw, T. W.; Vandezande, J. E.; Majetich, G. F.; Bocarsly, A. B.; Schaefer, H. F. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 2122–2131.
- 33 Valyaev, D. A.; Wei, D.; Elangovan, S.; Cavailles, M.; Dorcet, V.; Sortais, J.-B.; Darcel, C.; Lugan, N. *Organometallics* **2016**, *35*, 4090–4098.
- 34 Pinto, M.; Friaes, S.; Franco, F.; Lloret-Fillol, J.; Royo, B. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2734–2740.
- 35 Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633–645.
- 36 a) Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 912–926. b) Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293–294*, 48–79.
- 37 Nahra, F.; Gómez-Herrera, A.; Cazin, C. S. J. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 628–631.
- 38 Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 815–862.
- 39 a) Trose, M.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *355*, 380–403. b) Charra, V.; Fremont, P.; Braunstein, P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *341*, 53–176. c) Nelson, D. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2012–2027.
- 40 Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. *Organometallics* **1993**, *12*, 3405–3409.
- 41 Wan, X.-J.; Xu, F.-B.; Li, Q.-S.; Song, H.-B.; Zhang, Z.-Z. *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 1053–1055.
- 42 Díez-González, S.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595–7606.
- 43 Furst, M. R. L.; Cazin, S. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6924–6925.
- 44 Liu, B.; Zhang, Y.; Xu, D.; Chen, W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2883–2885.
- 45 Lake, B. R. M.; Bullough, E. K.; Williams, T. J.; Whitwood, A. C.; Little, M. A.; Williams, C. E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4887–4889.
- 46 Liu, X.; Pattacini, R.; Deglmann, P.; Braunstein, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 3302–3310.
- 47 Lake, B. R. M.; Williams, C. E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16780–16790.

- 48 Nitsch, J.; Lacemon, F.; Lorbach, A.; Eichhorn, A.; Cisnetti, F.; Steffen, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2932–2935.
- 49 Domyati, D.; Hope, S. L.; Latifi, R.; Hearn, M. D.; Tahsini, L. *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 11685–11693.
- 50 Arnold, P. L.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2340–2341.
- 51 Liu, B.; Xia, Q.; Chen, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5513–5516.
- 52 Deibler, C.; Rominger, F.; Kunz, D. *Dalton Trans.* **2009**, 7152–7167.
- 53 Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F. *Organometallics* **2013**, 32, 4279–4283.
- 54 Riener, K.; Pöthig, A.; Cokoja, M.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Acta. Cryst.* **2015**, C71, 643–646.
- 55 Nakamura, T.; Ogushi, S.; Arikawa, Y.; Umakoshi, K. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 803, 67–72.
- 56 Monticelli, M.; Tubaro, C.; Baron, M.; Basato, M.; Sgarbossa, P.; Graiff, C.; Accorsi, G.; Pell, T. P.; Wilson, D. J. D.; Barnard, P. J. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 9540–9552.
- 57 Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hurtshouse, M. B.; Eastman, G. *Organometallics* **2001**, 20, 2027–2031.
- 58 Schneider, N.; César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5556–5561.
- 59 Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Dalton Trans.* **2009**, 1428–1435.
- 60 Charra, V.; de Frémont, P.; Breuil P.-A. R.; Olivier-Bourbigou, H.; Braunstein, P. *J. Organomet. Chem.* **2015**, 795, 25–33.
- 61 Cahiez, G.; Duplais, C.; Buendía, J. *Chem. Rev.* **2009**, 3, 1434–1476.
- 62 a) Garbe, M.; Junge, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4344–4362. b) Gebbink, R. J. M. K.; Moret, M.-E. *Non-Noble Metal Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2019**. c) Mukherjee, A.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11435–11469.
- 63 a) Elangovan, S.; Topf, C.; Ficher, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Ludwig, R.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8809–8814. b) Kallmeier, F.; Irrgang, T.; Dietel, T.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11806–11809.
- 64 a) Zirakzadeh, A.; de Aguiar, S. R. M. M.; Stöger, B.; Widhalm, M.; Kirchner, K. *ChemCatChem* **2017**, 9, 1744–1748. b) Nerush, A.; Vogt, M.; Gellrich, U.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6985–6997.
- 65 Tondreau, A. M.; Boncella, J. M. *Organometallics* **2016**, 35, 2049–2052.

- 66 Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J.-B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12641.
- 67 Franco, F.; Pinto, M. F.; Lloret-Fillol, J.; Royo, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4603–4606.
- 68 Myren, T. H. T.; Lilio, A. M.; Huntzinger, C. G.; Horstman, J. W.; Stinson, T. A.; Donadt, T. B.; Moore, C.; Lama, B.; Funke, H. H.; Luca, O. R. *Organometallics* **2019**, *38*, 1248–1253.
- 69 Nihonyanagi, M.; Ojima, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 938–938.
- 70 Fraser, P. K.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2747–2749.
- 71 Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417–2420.
- 72 a) Marcinec, B.; Gulinski, J. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *446*, 15–23. b) Carpentier, J.-F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 913–3936. c) Dong, L.; Qin, S.; Yang, H.; Su, Z.; Hu, C. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 564–569. d) Díez-González, S.; Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *70*, 4784–4796.
- 73 a) Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345–348. b) Yoshida, M.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11896–11899. c) Lillo, V.; Prieto, A.; Bonet, A.; Díaz-Requejo, M. M.; Ramírez, J.; Pérez, P. J.; Fernández, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 659–662.
- 74 a) Gao, F.; McGrath, K. P.; Lee, Y.; Hoveyda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14315–14320. b) Shintani, R.; Takatsu, K.; Takeda, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656–8659.
- 75 a) Zhao, H.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *128*, 15637–15643. b) Fortman, G. C.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2010**, *29*, 3966–3972. c) Zhang, W.-Z.; Li, W.-J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X.-B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4748–4751.
- 76 a) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6822–6824. b) McIntosh, M. L.; Moore, C. M.; Clark, T. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1996–1999.
- 77 Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Synlett* **2007**, *14*, 2158–2167.
- 78 Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- 79 L'abbé, G. L. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 579–592.
- 80 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- 81 Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- 82 a) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Foking, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932. b) Davies, M. B. *Polyhedron* **1992**, *11*, 285–321.

- 83 Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- 84 a) Díez-González, S. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 166–178. b) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315. c) Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. J. *An. Quím.* **2008**, *104*, 173–180. d) Suárez, A. *An. Quím.* **2012**, *108*, 306–313.
- 85 Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558–7564.
- 86 Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4747–4749.
- 87 Teyssot, M.-L.; Chevy, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Gautier, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6322–6326.
- 88 Sebest, F.; Dunsford, J. J.; Adams, M.; Pivot, J.; Newman, P. D.; Díez-González, S. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2041–2045.
- 89 Lazreg, F.; Cazin, S. J. *Organometallics* **2018**, *37*, 679–683.
- 90 Sau, S. C.; Roy, S. R.; Sen, T. K.; Mullangi, D.; Mandal, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2982–2991.
- 91 Hohlock, S.; Scheiffele, D.; Sarkar, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *22*, 3956–3965.
- 92 Bidal, Y. D.; Lesieur, M.; Melaimi, M.; Nahra, F.; Cordes, D. B.; Arachchige, K. S. A.; Slawin, A. M. Z.; Bertrand, G.; Cazin, C. S. J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3155–3161.
- 93 a) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10825–10830. b) Collinson, J.-M.; Wilton-Ely, J. D. E. T.; Díez-González, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11358–11360.
- 94 Garcés, K.; Fernández-Álvarez, F. J.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2501–2507.
- 95 a) Purohit, V. B.; Karad, S. C.; Patel, K. H.; Raval, D. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 46002–46007. b) Touj, N.; Chakchouk-Mtibaa, A.; Mansour, L.; Harrath, A. H.; Al-Tammi, J. H.; Özdemir, I.; Melloui, L.; Yasar, S.; Hamdi, N. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *853*, 49–63.
- 96 Guo, S.; Lim, M. H.; Huynh, H. V. *Organometallics*, **2013**, *32*, 7225–7233.
- 97 Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.
- 98 Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.
- 99 Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 3868–3870.
- 100 Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101–2103.
- 101 Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389–4391.

- 102 Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6278–6284.
- 103 Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*, **2013**, *340*, 457–460.
- 104 Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *Sci. Adv.* **2015**, *1*, 1500304–1500310.
- 105 Garrison, J. C.; Youngs, W. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978–4008.
- 106 Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642–670.
- 107 de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clyburene, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 6301–6309.
- 108 Sahin-Bölükbaşı, S.; Sahin, N. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *891*, 78–84.
- 109 Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Kleinhenz, S.; Eastham, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4499–4506.
- 110 Smith, J. M.; Long, J. R. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 11223–11230.
- 111 Glatz, M.; Pecak, J.; Haager, L.; Stoeger, B.; Kirchner, K. *Monatsh. Chem.* **2019**, *150*, 111–119.
- 112 Elangovan, S.; Garbe, M.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15364–15368.
- 113 Ruiz, J.; Perandones, B. F.; García, G.; Mosquera, E. G. *Organometallics* **2007**, *26*, 5687–5695.
- 114 a) Haider, J.; Kunz, K.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 711–722. b) Lake, B. R. M.; Williams, C. E. *Organometallics* **2014**, *33*, 2027–2038.
- 115 a) Casado, M. A.; Pérez-Torrente, J. J.; Ciriano, M. A.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1558–1567. b) Casado, M. A.; Pérez-Torrente, J. J.; Edwards, A. J.; Oro, L. A.; Ciriano, M. A.; Lahoz, F. J. *CrystEngComm* **2000**, *2*, 125–127.
- 116 a) Lalrempuia, R.; Iglesias, M.; Polo, V.; Sanz, M. P.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12824–12827. b) Julián, A.; Jaseer, E. A.; Garcés, K.; Fernández-Alvarez, F. J.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2501–2507 c) Ojeda-Amador, A. I.; Munarriz, J.; Alamán-Valtierra, P.; Polo, V.; Puerta-Oteo, R.; Jiménez, M. V.; Fernández-Alvarez, F. J.; Pérez-Torrente, J. J. *ChemCatChem* **2019**, DOI: 10.1002/cctc.201901687.
- 117 Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881–8884.

## **Conclusiones**





La presente Memoria describe la síntesis y caracterización de compuestos organometálicos de rodio, iridio, cobre y manganeso que incorporan ligandos NHC-Py-L basados en un esqueleto central de 2,6-lutidina funcionalizado con un fragmento NHC y un grupo dador potencialmente hemilábil (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu). Se ha realizado un estudio de la reactividad de los compuestos de rodio e iridio con monóxido de carbono y con dihidrógeno, y adicionalmente, se ha evaluado su actividad catalítica en reacciones de autotransferencia de hidrógeno: β-alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios, N-alquilación de aminas con alcoholes primarios y reacciones de N-metilación de aminas y nitroderivados; hidrosililación de alquinos terminales y reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. En todos los casos se ha realizado un estudio preliminar de la actividad catalítica con objeto de identificar los catalizadores más eficientes en cada caso y optimizar las condiciones de reacción. Posteriormente, se ha estudiado el rango de aplicación de los catalizadores y se han realizado diversos estudios experimentales con objeto de hacer una propuesta mecanicista coherente. Las conclusiones más importantes extraídas de este trabajo son las siguientes:

1. Se han sintetizado sales de imidazolio funcionalizadas derivadas de 2,6-lutidina que poseen un esqueleto de piridina flanqueado por un fragmento imidazolio y un grupo dador de naturaleza hemilábil. Estas sales son precursoras de ligandos tridentados de tipo *pincer* con estructura NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) y han permitido la preparación de complejos de metales de transición en los que los ligandos exhiben diferentes modos de coordinación.
2. La reacción de las sales de imidazolio funcionalizadas con precursores metálicos de rodio(I) e iridio(I) que contienen la base interna metóxido, [M(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub>, permite acceder a bromo complejos mononucleares neutros en los que el ligando se coordina únicamente por el átomo de carbono carbénico. La abstracción del ligando bromuro de la esfera de coordinación del metal con AgPF<sub>6</sub> ha permitido la preparación de compuestos catiónicos derivados de la coordinación del fragmento piridina en los que el ligando exhibe un modo de coordinación bidentado (κ<sup>2</sup>-C,N), en el caso del ligando funcionalizado con el grupo -OMe, o tridentado (κ<sup>3</sup>-C,N,N) con el ligando funcionalizado con el grupo -NEt<sub>2</sub>.
3. La carbonilación de los dieno complejos ha permitido la preparación de compuestos carbonilo derivados de la sustitución del ligando 1,5-ciclooctadieno. Si el ligando

contiene el grupo hemilábil -OMe se obtienen los compuestos  $[\text{MBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (M = Rh, Ir) con los precursores neutros, o alternativamente,  $[\text{M}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (M = Rh, Ir) con los precursores catiónicos. El compuesto neutro de rodio es lábil y bajo vacío elimina uno de los ligandos carbonilo para dar el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  que posee el fragmento piridina coordinado. Por otra parte, cuando el grupo hemilábil es un fragmento amino, se obtienen los compuestos  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  (L =  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) en los que el ligando se encuentra coordinado de modo *pincer*.

4. Los dieno complejos neutros y catiónicos de Ir(I) reaccionan con  $\text{H}_2(\text{g})$  en condiciones suaves. La hidrogenación del ligando 1,5-ciclooctadieno ha permitido la preparación de los dihidruro complejos  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,O}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})\{\text{OC}(\text{CD}_3)_2\}]^+$ ,  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  (L =  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) y  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$  en los que el ligando está coordinado de modo *pincer*.
5. Los compuestos  $[\text{M}^{\text{III}}\text{I}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N}^t\text{-}(\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}))]$  (M = Rh, Ir; L =  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NHEt}$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) se han preparado por reacción de las sales de imidazolio funcionalizadas con  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  en presencia de KOAc y KI. El mecanismo de formación de los compuestos se basa en el desplazamiento del ligando 1,5-ciclooctadieno de la esfera de coordinación del metal y la activación de uno de los enlaces C-H del grupo *t*-butilo lo que resulta en la coordinación tetradentada del ligando. Experimentos de control han permitido identificar el intermedio clave  $[\text{IrH}(\text{NCCD}_3)(\kappa^4\text{-C,C,N,N}^t\text{-}(\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2))]$  desde el que se obtienen los productos de reacción por abstracción del ligando hidruro como protón por acción de la base acetato y la adición oxidante de  $\text{I}_2$  generado *in situ*.
6. Estudios de reactividad han demostrado que los compuestos M/NHC-Py-L tienen la capacidad de desarrollar procesos de cooperación metal-ligando por desaromatización-aromatización del anillo de piridina. En particular, la reacción de los compuestos de iridio(I),  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  y  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ , y el compuesto de iridio(III)  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  con KHMDS da lugar a las correspondientes especies desaromatizadas que tienen la capacidad de activar alcoholes y dihidrógeno.

7. Los compuestos de iridio que incorporan los ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) son activos en reacciones de autotransferencia de hidrógeno. El compuesto [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] es el catalizador más activo en la β-alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios y permite la utilización de un amplio rango de alcoholes primarios como agentes alquilantes que incluye alcoholes aromáticos con grupos electrodonadores, alcoholes alifáticos y alcoholes heterocíclicos. En todos los casos el alcohol producto de la reacción de β-alquilación se obtiene con buenos rendimientos utilizando cargas de catalizador de tan sólo un 0.1 mol%. Sin embargo, la reacción se inhibe por completo cuando los alcoholes primarios incorporan sustituyentes electroattractores.
8. El compuesto [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] ha demostrado ser el catalizador más activo en la reacción de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios. Este catalizador permite la alquilación de aminas aromáticas utilizando un amplio rango de alcoholes bencílicos y alifáticos como agentes alquilantes y cargas de catalizador del 0.1 mol%. El comportamiento del sistema frente a diferentes sustratos es similar al previamente observado en reacciones de β-alquilación de alcoholes ya que los sustratos aromáticos con sustituyentes electroattractores son mucho menos reactivos.
9. Estudios de actividad catalítica en ambos tipos de reacciones de autotransferencia de hidrógeno han permitido observar que precursores muy diferentes de iridio(I) e iridio(III) presentan actividades catalíticas muy similares lo cual sugiere la posible participación de la misma especie activa. El proceso de activación en el precursor de iridio(I) [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] ha permitido detectar especies alcoxó que resultan de la activación de alcohol bencílico por el compuesto [Ir(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCHPy'CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] que posee el ligando en su forma desaromatizada. Además, la detección de cicloocteno sugiere que la especie catalíticamente activa podría ser el hidruro complejo de iridio(I) [IrH(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] que posee el ligando coordinado de modo *pincer*. Por otra parte, el estudio del proceso de activación en el compuesto de iridio(III) [IrBrH<sub>2</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] muestra que éste también es capaz de activar alcohol bencílico por desaromatización del anillo de piridina generando una especie trihidruro que por eliminación reductora de H<sub>2</sub>(g) podría evolucionar al mismo hidruro complejo. Así pues, la propuesta del mecanismo operante en la preactivación de ambos precursores está basada en su capacidad de

deshidrogenar alcoholes a través de especies iridio-alcoxo intermedias que permiten la generación del hidruro complejo de iridio(I)  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  que es probablemente la especie catalíticamente activa.

10. Estudios experimentales han demostrado que el catalizador no participa en la etapa de condensación de ambos procesos de autotransferencia de hidrógeno, es decir, ni en la condensación aldólica de los compuestos carbonílicos en las reacciones de  $\beta$ -alquilación, ni entre el compuesto carbonílico y la amina en las reacciones de N-alquilación. El hidruro complejo de iridio(I)  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  interviene en la hidrogenación de los sustratos insaturados, generados en la etapa de condensación, que se produce por inserción y posterior alcoholisis. La liberación de los productos de reacción genera una especie iridio-alcoxo que por  $\beta$ -H eliminación se transforma en la especie hidruro activa y genera los correspondientes compuestos carbonílicos.
  
11. Los compuestos de Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) también son activos en reacciones N-metilación de aminas utilizando metanol como reactivo C1. El compuesto  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  es el más eficiente entre los precursores objeto de estudio, y por ello ha sido utilizado en la N-metilación de un amplio rango de aminas primarias. Las reacciones de N-metilación de aminas aromáticas con sustituyentes electrodonadores se producen en 5 horas con una carga de catalizador de tan solo un 0.5 mol%. Sin embargo, si los sustituyentes de los sustratos están situados en posiciones *orto* o tienen un carácter electroattractor la reacción requiere tiempos de reacción más largos. Por otra parte, este precursor de catalizador es muy activo en reacciones de N-metilación de nitrocompuestos aromáticos con metanol, una reacción *tándem* que implica la hidrogenación del nitro derivado a la correspondiente anilina y la posterior metilación. En la preparación de N-metilaminas a partir de nitrocompuestos aromáticos con sustituyentes electrodonadores en posición *para* se obtienen buenos rendimientos en tan sólo 5 horas con una carga de catalizador del 2.5 mol%. No obstante, si los sustituyentes están situados en posición *orto* es necesario aumentar la carga de catalizador y el tiempo de reacción para obtener buenas conversiones.
  
12. La investigación del mecanismo de reacción en ambos procesos de N-metilación ha puesto de manifiesto que la etapa de condensación entre anilina y formaldehído se

- produce sin la intervención del catalizador. Además, la reducción del grupo nitro a amino en las condiciones de reacción utilizadas se produce mediante un mecanismo directo que implica la participación de intermedios de tipo nitroso e N-hidroxilamina.
13. Las propuestas mecanicistas se basan, por un lado, en el comportamiento bifuncional del catalizador que a través de procesos de cooperación metal-ligando por desaromatización/aromatización del anillo de piridina es capaz de transformar metanol en formaldehído, y por otro, en la formación del metoxo complejo directamente a partir del precursor por sustitución del ligando bromuro. La especie catalíticamente activa si intervienen procesos de MLC es el compuesto con el ligando en su forma desaromatizada, mientras que en si se produce la sustitución del ligando bromuro, la especie activa es el metoxo complejo  $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ .
14. Los compuestos de Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) son activos en la reacción de hidrosililación de alquinos terminales. En particular, el compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  es el precursor más eficiente tanto en términos de actividad como de selectividad. En general, el producto mayoritario de las reacciones es el derivado  $\beta(\text{Z})$ -vinilsilano que es el menos estable termodinámicamente, aunque se ha observado que la selectividad depende de las características estéricas y electrónicas de los sustratos. Cuando se utilizan hidrosilanos voluminosos la selectividad al  $\beta(\text{Z})$ -vinilsilano es completa, aunque para hidrosilanos muy voluminosos como HSiPh<sub>3</sub> la actividad del catalizador disminuye de forma drástica. Por otro lado, si se utilizan alquinos voluminosos, la selectividad al  $\beta(\text{Z})$ -vinilsilano disminuye y en algún caso, como ocurre con el 3,3-dimetil-1-butino, es el producto minoritario.
15. Estudios de reactividad del compuesto  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  con HSi(OEt)<sub>3</sub> han permitido detectar un hidruro complejo de rodio(III), lo que sugiere que la reacción de hidrosililación comienza con la activación del hidrosilano por el precursor de rodio(I). La propuesta mecanicista que está de acuerdo con los datos experimentales se basa en el mecanismo Chalk-Harrod modificado en el que el intermedio (Z)-alqueniilsilano se isomeriza al correspondiente (E)-alqueniilsilano, probablemente a través de un intermedio metalaciclopropeno, lo que permite acceder al producto  $\beta(\text{Z})$ -vinilsilano que es el producto mayoritario de las reacciones.

16. Se han sintetizado compuestos catiónicos de manganeso(I)  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,L-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) a partir de la correspondiente sal de imidazolio funcionalizada, exceso de Ag<sub>2</sub>O y  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ . Estos compuestos no son activos en procesos catalíticos de transferencia y autotransferencia de hidrógeno, ni en la hidrosililación de alquinos terminales. Sin embargo, estudios preliminares han revelado que el compuesto  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]\text{Br}$  cataliza la hidrosililación de CO<sub>2</sub> con HSiMe<sub>2</sub>Ph con una selectividad del 85% al sililformiato correspondiente.
17. Se han preparado compuestos de cobre(I) de estequiometria  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) utilizando el correspondiente compuesto Ag-NHC generado *in situ* y polvo de cobre(0) como precursor metálico. Los compuestos tienen una estructura polimérica en estado sólido, pero en disolución los polímeros de coordinación se fragmentan en especies dinucleares que probablemente dimerizan para dar especies tetranucleares  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$ .
18. Los compuestos  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) son catalizadores eficientes en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. De todos ellos, el compuesto  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  es el más activo. Este sistema catalítico permite la preparación de 1,2,3-triazoles sustituidos en las posiciones 1 y 4 utilizando un amplio rango de alquinos de diferente naturaleza. Las reacciones se llevan a cabo sin disolvente en atmósfera inerte y se completan en unos minutos utilizando una carga de catalizador del 0.5 mol%. Es posible disminuir la carga de catalizador hasta un 0.005 mol% (50 ppm) a temperatura ambiente, ó 0.0025 mol% (25 ppm) a 323 K aumentando el tiempo de reacción a 24 y 48 horas, respectivamente, condiciones en las que se siguen alcanzando conversiones y selectividades cuantitativas.
19. La propuesta mecanicista para esta reacción de cicloadición [3+2] es la participación de especies dinucleares en las que, gracias a la flexibilidad del ligando, los dos centros de cobre de una misma molécula interaccionan con los sustratos de forma sinérgica. Adicionalmente, se propone que en la desprotonación del alquino coordinado que conduce al intermedio alquinilo, clave en la etapa de cicloadición, participa el fragmento hemilábil del ligando (-NEt<sub>2</sub>).

En definitiva, los resultados descritos a lo largo de esta Memoria ponen de manifiesto la influencia positiva que los grupos potencialmente hemilábiles presentes en los ligandos NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) pueden ejercer en el comportamiento de catalizadores homogéneos de diferentes metales de transición. Muchos de los compuestos preparados han mostrado ser precursores eficientes en diversos procesos catalíticos sostenibles como por ejemplo, reacciones de β-alkilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios, N-alkilación de aminas con alcoholes primarios, N-metilación de aminas y nitrocompuestos con metanol, hidrosililación de alquinos terminales y cicloadición [3+2] de azidas y alquinos. Los estudios llevados a cabo en este trabajo ilustran la importancia del diseño de ligandos no inocentes que participen directamente en el proceso catalítico y proporcionen beneficios adicionales como, por ejemplo, la capacidad desarrollar procesos de cooperación metal-ligando, de generar u ocupar una vacante coordinativa, participar en procesos de transferencia de protones o, en definitiva, de mejorar la eficiencia de los sistemas catalíticos incrementando la actividad y selectividad.





## **Conclusions**



This Memory describes the synthesis and characterization of rhodium, iridium, copper and manganese organometallic complexes bearing NHC-Py-L ligands based on a central 2,6-lutidine building block functionalized with a NHC moiety and a potentially hemilabile group (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu). A reactivity study of the rhodium and iridium compounds with carbon monoxide and dihydrogen has been performed and additionally, their catalytic activity in hydrogen borrowing reactions, such as β-alkylation of secondary alcohols with primary alcohols, N-alkylation of amines with primary alcohols, and N-methylation reactions of amines and nitro compounds; the hydrosilylation of terminal alkynes and [3+2] cycloaddition reactions of azides and alkynes, has been evaluated. A preliminary study of the catalytic activity has been carried out in order to identify the most efficient catalysts for each reaction and to optimize the reaction conditions. Subsequently, the scope of the catalysts has been studied and several experimental studies have been done with the aim of develop a consistent mechanistic proposal. The most important conclusions extracted from this work are the following:

1. Functionalized imidazolium salts derived from 2,6-lutidine with a pyridine ring flanked by an imidazolium fragment and an hemilabile donor group have been synthesized. These salts are precursors of NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) pincer tridentate ligands and have allowed for the preparation of transition metal complexes that incorporate the ligands in different coordination modes.
2. Reaction of the functionalized imidazolium salts with rhodium(I) and iridium(I) precursors containing methoxo ligands as internal base, [M(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub>, has allowed to access neutral mononuclear bromido complexes with the ligand coordinated exclusively by the carbenic carbon atom. The abstraction of the bromido ligand with AgPF<sub>6</sub> results in cationic complexes derived from the coordination of the pyridine moiety to the metal centre in which the ligand exhibits a bidentate coordination mode (κ<sup>2</sup>-C,N) for the -OMe functionalized ligand or tridentate (κ<sup>3</sup>-C,N,N) for the ligand functionalized with the -NEt<sub>2</sub> group.
3. Carbonylation of the diene complexes has allowed the preparation of carbonyl complexes derived from the replacement of the 1,5-cyclooctene ligand. Thus, compounds [MBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] and [M(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (M = Rh, Ir) were obtained by carbonylation of the neutral and cationic precursors, respectively. The neutral rhodium compound is labile and

- under vacuum loses one of the carbonyl ligands to give complex  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ . On the other hand, carbonylation of complexes having an amino moiety as hemilabile group resulted in the formation of complexes  $[\text{Rh}(\text{CO})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  ( $\text{L} = \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) in which the ligand exhibits a pincer coordination mode.
- The neutral and cationic Ir(I) diene complexes react with  $\text{H}_2(\text{g})$  under mild conditions. The hydrogenation of the 1,5-cyclooctadiene ligand has allowed the preparation of iridium(III) dihydride complexes  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,O-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})\{\text{OC}(\text{CD}_3)_2\}]^+$ ,  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$  ( $\text{L} = \text{NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) and  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)\text{H}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]^+$ , with the ligand in a pincer coordination mode.
  - The compounds  $[\text{M}^{\text{III}}\text{I}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L}))]$  ( $\text{M} = \text{Rh, Ir; L} = \text{NEt}_2, \text{NHet, NH}^t\text{Bu}$ ) have been prepared by reaction of the functionalized imidazolium salts with  $[\text{M}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ , NaOAc and KI. The mechanism of formation of these compounds is based on the displacement of the 1,5-cyclooctadiene ligand and activation of one of the C-H bonds of the *t*-butyl group resulting in the tetradentate coordination mode of the ligand. Control experiments have allowed to identify the key intermediate  $[\text{IrH}(\text{NCCD}_3)(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2))]$  from which the reaction products are obtained by abstraction of the hydride ligand as a proton mediated by the acetate base and the oxidative addition of *in situ* generated  $\text{I}_2$ .
  - Reactivity studies have shown that compounds  $\text{M/NHC-Py-L}$  are able to develop metal-ligand cooperation processes by dearomatization-aromatization of the pyridine ring. In particular, reaction of the iridium(I) compounds  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  and  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ , and the iridium(III) complex  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  with KHMDS afforded the corresponding dearomatized species that have the ability to activate alcohols and dihydrogen.
  - The iridium complexes containing NHC-Py-L ( $\text{L} = \text{OMe, NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ) ligands are active in hydrogen autotransfer reactions. Complex  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  is the most active catalyst for the  $\beta$ -alkylation of secondary alcohols with primary alcohols and tolerates different primary alcohols as alkylating agents including aromatic alcohols with electron donating groups, aliphatic alcohols and heterocyclic alcohols. In

- all cases, the alcohols product of the  $\beta$ -alkylation reactions were obtained with good yields using a catalyst loading as low as 0.1 mol%. However, the reaction is completely inhibited when using primary alcohols containing electron withdrawing groups.
8. Compound  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  is the best catalyst precursor for the N-alkylation of amines with primary alcohols. The N-alkylation of a range of aromatic amines with several benzyl and aliphatic alcohols yields the desired amine product in good yields with a 0.1 mol% of catalyst loading. The observed trends in the performance of this catalyst with substrates having different electric and steric properties are very similar to those previously observed in  $\beta$ -alkylation reactions. In fact, aromatic substrates with electrowithdrawing substituents have shown to be much less reactive.
  9. Catalytic activity studies in both hydrogen autotransfer reactions have allowed to observe that different iridium(I) and iridium(III) catalytic precursors show similar activity suggesting the participation of the same active species. Insights in the activation process of  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  have shown the formation of alkoxo species generated by activation of benzyl alcohol by the dearomatized metal complex  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,N}^t\text{BuImCHPy}^t\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$ . Moreover, the detection of cyclooctene suggest that the active specie could be the iridium(I) hydride complex  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  with the ligand in a pincer coordination mode. On the other hand, the study of the activation process of  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  has shown that this complex is able to activate benzyl alcohol by dearomatization of the pyridine ring generating a trihydride intermediate that might evolve to the same active specie through reductive elimination of  $\text{H}_2(\text{g})$ . Thus, the proposal of the operating mechanism for the preactivation of both catalyst precursors is based on their ability to dehydrogenate alcohols through alkoxo-iridium intermediates that allow the generation of the  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  hydride complex which is probably the catalytically active species.
  10. Experimental studies have demonstrated that the catalyst is not involved in the condensation step of both hydrogen autotransfer processes, namely, the aldolic condensation of the carbonyl compounds in  $\beta$ -alkylation and the condensation of the amine and the carbonyl compound in N-alkylation. However, the iridium(I) hydride

complex  $[\text{IrH}(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  is involved in the hydrogenation of the unsaturated substrate, generated in the condensation step, by insertion into the Ir-H bond and subsequent alcoholysis. The release of the reaction products generates an iridium-alkoxo specie that is transformed into the active hydride specie by  $\beta$ -H elimination generating the corresponding carbonyl products.

11. Compounds Ir/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) are also active in reactions of N-methylation of amines using methanol as C1 source. Compound  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  is the most efficient among the evaluated precursors. On this basis, it has been used in the N-methylation of a wide range of primary amines. N-methylation of aromatic amines with electron donating substituents is accomplished in 5 hours with a 0.5 mol% catalyst loading. However, in the case of ortho-substituted aromatic amines, and aromatic amines having strong electron withdrawing substituents, the reactions required longer reaction times. Moreover, this complex is a very active catalyst in N-methylation reactions of nitro compounds with methanol, a tandem transformation that entails the hydrogenation of the nitro derivative to the corresponding amine and the subsequent methylation. The preparation of N-methylamines starting from nitroarenes with electrodonating substituents in para position takes place in only 5 hours with a catalyst loading of 2.5 mol%. However, the N-methylation of ortho-substituted nitroarenes required increasing the catalyst loading and the reaction time to reach good conversions.
12. Investigations in the operating mechanism of both N-methylation processes have revealed that the catalyst is not involved in the condensation step between the amine and formaldehyde. Besides, the reduction of the nitro group to amine under catalytic conditions proceeds through a direct mechanism that entails the participation of nitroso and N-hydroxylamine intermediates.
13. Mechanistic proposals are based, on the one hand, on the bifunctional behaviour of the catalyst that, through metal-ligand cooperation processes involving dearomatization/aromatization of the pyridine ring, is capable to transform methanol in formaldehyde or, on the other hand, on the formation of a methoxo complex directly from the precursor by substitution of the bromide ligand. In the first case the catalytic active specie is the complex with the dearomatized ligand and in the second

- one the active specie is the methoxo complex  $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ .
14. Rh/NHC-Py-L (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) complexes are active in the hydrosilylation of terminal alkynes. Particularly, compound  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  is the most efficient precursor in terms both of activity and selectivity. In general, the main product of the reactions is the less thermodynamically stable  $\beta(\text{Z})$ -vinylsilane, although the selectivity is influenced by the steric and electronic properties both of the hydrosilane and the alkyne. Bulky hydrosilanes afford complete selectivity to the  $\beta(\text{Z})$ -vinylsilane, although for very bulky silanes, such as HSiPh<sub>3</sub>, the activity of the catalyst decreases drastically. On the other hand, the hydrosilylation of bulky alkynes results in lower selectivity for the  $\beta(\text{Z})$ -vinylsilane isomer and in some cases, as with 3,3-dimethyl-1-butyne, it becomes the minor product.
  15. Reactivity studies on compound  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  with HSi(OEt)<sub>3</sub> have allowed to detect a rhodium(III) hydride complex. This fact suggests that the hydrosilylation reaction starts with the activation of the silane by the rhodium(I) precursor. The mechanistic proposal in agreement with the experimental results is based on the modified Chalk-Harrod mechanism in which (Z)-alkenylsilane intermediate isomerizes to the corresponding (E)-alkenylsilane, probably through a metalacyclopropene intermediate, that allow access to the major  $\beta(\text{Z})$ -vinylsilane product obtained in the reactions.
  16. Manganese(I)  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,L-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{Br}$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) complexes have been synthesized from the corresponding functionalized imidazolium salt, excess of Ag<sub>2</sub>O and  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ . These compounds are not active either in catalytic hydrogen transfer and autotransfer or alkyne hydrosilylation processes. However, preliminary studies have revealed that complex  $[\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  catalyzes the hydrosilylation of CO<sub>2</sub> with HSiMe<sub>2</sub>Ph with 85% selectivity to the corresponding silylformate.
  17. Copper(I) complexes of stoichiometry  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(1\kappa\text{C},2\kappa^2\text{N,L-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_n$  (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) have been prepared from the corresponding *in situ* generated Ag-NHC complex and copper(0) powder as metal precursor. The complexes have a

polymeric structure in the solid state but in solution the coordination polymers are fragmented into dinuclear species that probably dimerize to form tetranuclear  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$  species.

18.  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]_2$  (L = OMe,  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) complexes are efficient catalysts for the [3+2] cycloaddition reaction of azides and alkynes. Complex  $[\text{Cu}_2(\mu\text{-Br})_2(\text{}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]_2$  is the most active in this series. This catalytic system allows the preparation of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles using a wide range of alkynes with different properties. Reactions are carried out without solvent under inert atmosphere and are completed in a few minutes using a catalyst loading of 0.5 mol%. To our delight, it is possible to decrease the catalyst loading down to 0.005 mol% (50 ppm) at room temperature, or 0.0025 mol% (25 ppm) at 323 K with reaction times of 24 and 48 hours, respectively. Under these new reaction conditions, high conversions and selectivities are still obtained.
19. The mechanistic proposal for this [3+2] cycloaddition reaction is based on the participation of dinuclear species in which, due to the flexibility of the ligand, both copper centres of the same molecule interact synergistically with the substrates. In addition, it is proposed that the  $-\text{NEt}_2$  hemilabile fragment of the ligand takes part in the deprotonation of the coordinated alkyne resulting in an alkynyl intermediate with a key role in the cycloaddition step.

To sum up, the described results along this Memory have shown the positive influence of the potentially hemilabile groups of the NHC-Py-L (L = OMe,  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{NH}^t\text{Bu}$ ) ligands in the performance of different homogeneous metal transition catalysts. Many of the synthesized complexes have proven to be efficient precursors in several sustainable catalytic processes such as,  $\beta$ -alkylation of secondary alcohols with primary alcohols, N-alkylation of amines with primary alcohols, N-methylation of amines and nitro compounds with methanol, hydrosilylation of terminal alkynes and [3+2] cycloaddition of azides and alkynes. The studies carried out in this work illustrate the importance of designing non-innocent ligands with the ability to participate in the catalytic process providing additional advantages such as the capacity to develop metal-ligand cooperation processes, to protect or generate coordination sites, to participate in proton transfer processes or, ultimately, to improve the efficiency of the catalytic systems enhancing the activity and selectivity.



**Parte experimental**



## 1. Instrumentación.

*Análisis elemental:* Los análisis elementales de hidrógeno, carbono y nitrógeno se llevaron a cabo con un microanalizador CHNS/O Perkin-Elmer 2400 Serie-II.

*Conductividad molar:* Las medidas de conductividad eléctrica en disolución se llevaron a cabo en un puente de conductividades Philips PW9501/01 a temperatura ambiente. Las disoluciones de los compuestos se realizaron en nitrobenzono, acetonitrilo y diclorometano en concentraciones del orden de  $5 \cdot 10^{-4}$  M.

*Cromatografía de gases-masas (GC-MS):* La identificación de los productos orgánicos de las reacciones catalíticas se realizó en un cromatógrafo de gases Agilent 6890 equipado con un detector de masas selectivo Agilent 5973 MS, utilizando una columna HP-5MS (30.8 m x 0.25 mm d.i. x 0.25  $\mu$ m).

*Cromatografía de gases (GC):* El análisis de los productos orgánicos de las reacciones catalíticas se realizó en un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con detector de ionización a la llama (FID) y una columna HP INNOWax (30.0 m x 0.25 mm d.i. x 0.25  $\mu$ m). La calibración de la respuesta del detector a los sustratos y productos se llevó a cabo utilizando mesitileno como estándar interno.

*Difracción de rayos X:* Los monocristales apropiados para difracción de rayos X se obtuvieron de disoluciones concentradas de los compuestos por diferentes métodos. Los datos de difracción de rayos X se han obtenido a baja temperatura, normalmente 100 (2) K, en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD de tres círculos ( $\vartheta$ ,  $\omega$  y  $\varphi$ ) equipado con un monocromador de grafito y radiación de Mo,  $K\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å) utilizando rotaciones de  $0.3^\circ$  en  $\omega$ . La estabilidad tanto del instrumento como de los cristales fue evaluada midiendo reflexiones equivalentes a diferentes tiempos sin observar un decaimiento significativo. La absorción se corrigió por métodos semiempíricos<sup>1</sup> y la estructura se resolvió por Patterson y métodos de Fourier.<sup>2</sup>

*Espectrometría de masas (MS):* Los espectros de masas fueron registrados en distintos espectrómetros con diferentes técnicas: a) espectrómetro Bruker MicroTof-Q que utiliza la técnica de ionización por electrospray, ESI-MS (electrospray ionization mass spectra) usando formiato de sodio como referencia; b) espectrómetro Bruker Microflex que utiliza la técnica MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight) y la matriz DCTB (*trans*-

2-[3-(4-*tert*-butilfenil)-2-metil-2-propenilideno] malonitrilo). Como disolventes se han utilizado acetonitrilo y metanol. Los valores se expresan según la relación masa/carga ( $m/z$ ).

*Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN):* Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  se registraron en los espectrómetros: Bruker AV-500 (500.13 MHz), AV-400 (400.16 MHz), Bruker AV-300 (300.13 MHz), y Varian Gemini 2000 (300.08 MHz). Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) usando como referencia externa la señal del  $\text{SiMe}_4$  o la señal residual del disolvente deuterado como referencia interna en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , y la señal del  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en una disolución acuosa al 85% en los espectros de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Las señales se asignaron mediante técnicas bidimensionales convencionales  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC,  $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC,  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -apt que se han realizado utilizando los programas estándar de Bruker. Las abreviaturas usadas en la descripción de los espectros son: br, señal ancha; s, singlete; d, doblete; t, triplete, q, cuartete, m, multiplete.

*Espectroscopía infrarroja (IR):* Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer *Spectrum 100* equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (Universal Attenuated Total Reflectance, UATR) en el rango  $4000\text{-}250\text{ cm}^{-1}$ .

*Instrumentación para reacciones a presión:* Las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de vidrio reforzado "Büchi Tynclave Steel" con un volumen interior de 25 mL y una rejilla protectora de acero inoxidable. El reactor está equipado con un manómetro, una entrada de gas con llave de aguja, una entrada de muestra y un disco de ruptura.

*Cálculos DFT:* Los cálculos DFT se han llevado a cabo utilizando el programa Gaussian09.<sup>3</sup> Los cálculos se han realizado usando el funcional de densidad B31LYP<sup>4</sup> incluyendo la corrección de dispersión GD3BJ.<sup>5</sup> Para los átomos de cobre, plata e iridio se ha utilizado la base pseudopotencial LANL2DZ<sup>6</sup> y para el resto de los átomos se ha utilizado la base 6-31G\*\*.

## 2. Síntesis.

### 2.1. Metodología de trabajo.

Todos los experimentos se realizaron en atmósfera inerte de argón, en caja seca y/o utilizando técnicas de schlenk. Los disolventes se secaron con los agentes desecantes apropiados,<sup>7</sup> se destilaron bajo atmósfera de argón y fueron desoxigenados antes de su uso, o alternativamente, se obtuvieron directamente secos bajo atmósfera de argón de un sistema de

purificación de disolventes (SPS) modelo PS-400-6 de Innovative Technologies, Inc. La purificación de algunos de los productos organometálicos u orgánicos se realizó por cromatografía de columna utilizando silica gel 60. Los compuestos de partida  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ ,<sup>8</sup>  $[\text{M}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$  (M = Rh, Ir),<sup>9</sup> y  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ <sup>10</sup> se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la literatura.

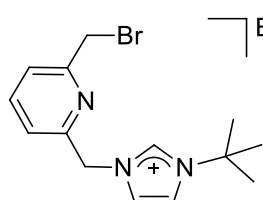
Los compuestos 1-(*tert*-butil)-imidazol (*t*-Bu-ImH)<sup>11</sup> y 2,6-bis(bromometil)piridina<sup>12</sup> se prepararon utilizando los métodos descritos en la bibliografía. El resto de reactivos de síntesis utilizados en esta Memoria se obtuvieron de fuentes comerciales y se purificaron antes de su uso en función de su pureza.

Los disolventes deuterados se secaron de acuerdo los procedimientos descritos en la bibliografía<sup>7</sup> y se desoxigenaron mediante tres ciclos de congelación-vacío (freeze-thaw cycles). El disolvente  $\text{C}_6\text{D}_6$  se desoxigenó por borboteo de argón durante 10 minutos.

## 2.2. Síntesis de sales de imidazolio precursoras de ligandos tridentados.

### Preparación de $[\text{tBuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{Br}]\text{Br}$ (1).

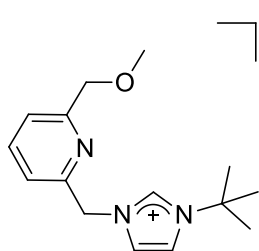
A una disolución de 2,6-bis(bromometil)piridina (4.000 g, 15.097 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota 1-*tert*-butilimidazol (937 mg, 7.545 mmol). La disolución se agitó durante 3 días a temperatura ambiente observándose la aparición de un precipitado blanco. La suspensión resultante se filtró y el sólido blanco obtenido se lavó con tolueno (2 x 10 mL) y se secó a vacío. El compuesto se purifica por cromatografía de columna (silica gel, MeOH:Et<sub>2</sub>O 1:1) de la que se obtiene un aceite blanco que se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido blanco se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 10 mL) y se secó a vacío. La disolución de tolueno se llevó a sequedad a vacío recuperando el exceso de 2,6-bis(bromometil)piridina puro. Rendimiento: 2.497 g, 43%. Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{N}_3$ : C, 43.21; H, 4.92; N, 10.80. Encontrado: C, 42.80; H, 4.77; N, 10.15. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 308.0752  $[\text{M}]^+$ .



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.03 (s, 1H, NCHN), 7.98 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.78 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.76 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.7$  Hz, 1H, =CH Im), 7.42 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.24 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 5.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.52 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.74 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.8, 152.7 ( $\text{C}_o$  Py), 138.8 ( $\text{C}_p$  Py), 136.2 (NCHN), 124.0, 123.5 ( $\text{C}_m$  Py), 122.9, 118.3 (=CH, Im), 60.6 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 53.4 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 30.1 ( $\text{CH}_3^t\text{Bu}$ ).

**Preparación de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (2).**

A una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>Br]Br (**1**) (1.600 g, 4.112 mmol) en metanol (10 mL) se añadió metóxido de sodio (266 mg, 4.924 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas obteniéndose una disolución de color naranja. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL). La suspensión se filtró para eliminar las sales inorgánicas y se lavó con diclorometano (2x5 mL). La disolución resultante se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido naranja pálido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío. Rendimiento: 1.133 g, 81%. Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O: C, 52.95; H, 6.52; N, 12.35. Encontrado: C, 53.27; H, 6.74; N, 12.07. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 260.1757 [M]<sup>+</sup>.

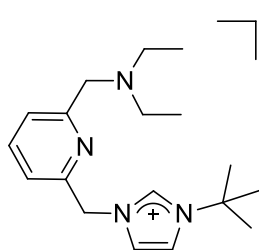


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.04 (s, 1H, NCHN), 7.86 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.74 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.64 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 1H, =CH Im), 7.39 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.26 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 1H, =CH Im), 5.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.71 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ 158.8, 152.3 (C<sub>o</sub> Py), 138.5 (C<sub>p</sub> Py), 136.5 (NCHN), 123.5 (C<sub>m</sub> Py), 122.7 (=CH Im), 121.8 (C<sub>m</sub> Py), 118.4 (=CH Im), 75.5 (CH<sub>2</sub>OMe), 60.6 (C <sup>t</sup>Bu), 59.0 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (CH<sub>2</sub>Im), 30.3 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

**Preparación de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]Br (3).**

A una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>Br]Br (**1**) (1.600 g, 4.112 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.814 g, 20.360 mmol) y HNEt<sub>2</sub> (468 μL, ρ = 0.707 g mL<sup>-1</sup>, 4.523 mmol). La suspensión se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se llevó a sequedad a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 mL). La suspensión se filtró para eliminar las sales inorgánicas y se lavó con diclorometano (2x5 mL). La disolución resultante se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido amarillo pálido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío. Rendimiento 1.241 g, 79%. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>: C, 56.69; H, 7.66; N, 14.69. Encontrado: C, 56.08; H, 7.85; N, 13.74. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 301.2399 [M]<sup>+</sup>.



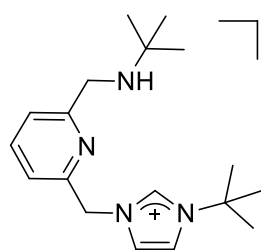
<sup>1</sup>H-RMN (298 K, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.03 (s, 1H, NCHN), 7.78 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.72–7.65 (m, 2H, H<sub>p</sub> Py, =CH Im), 7.45 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.23 (s, 1H, =CH Im), 5.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 2.54 (q, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub> Et), 1.72 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.03 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

161.1, 151.8 (C<sub>o</sub> Py), 137.9 (C<sub>p</sub> Py), 136.0 (NCHN), 123.3 (C<sub>m</sub> Py), 122.8 (=CH Im), 122.4 (C<sub>m</sub> Py),

118.9 (=CH Im), 60.5 (C <sup>t</sup>Bu), 59.2 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 53.9 (CH<sub>2</sub>Im), 47.4 (CH<sub>2</sub> Et), 30.2 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 12.0 (CH<sub>3</sub> Et).

#### Preparación de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (**4**).

En un reactor de vidrio reforzado se preparó una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>Br]Br (**1**) (1.000 g, 2.570 mmol) en acetonitrilo (3 mL) y se añadió *t*BuNH<sub>2</sub> (6 mL). La disolución se agitó durante 15 horas a 373 K obteniéndose una disolución de color marrón claro. La disolución se transfirió a un schlenk, se llevó a sequedad a vacío y se secó a vacío a 373 K durante 4 horas. El sólido marrón pálido resultante se lavó con dietil éter (3 x 10 mL) y se secó a vacío. Rendimiento: 931 mg, 95%. Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>4</sub>: C, 56.69; H, 7.66; N, 14.69. Encontrado: C, 56.61; H, 7.43; N, 14.44. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 301.2380 [M]<sup>+</sup>.



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.50 (s, 1H, NCHN), 7.78 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H, =CH Im), 7.72–7.60 (m, 2H, H<sub>p</sub> Py, H<sub>m</sub> Py), 7.35–7.27 (m, 2H, H<sub>p</sub> Py, =CH Im), 5.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 1.71 (s, 9H, <sup>t</sup>BuIm), 1.69 (s, 1H, NH), 1.38 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 156.4, 151.9 (C<sub>o</sub> Py), 138.3 (C<sub>p</sub> Py), 137.9 (NCHN), 123.3 (=CH Im), 122.8, 122.0 (C<sub>m</sub> Py), 118.8 (=CH Im), 60.5 (C <sup>t</sup>BuIm), 54.4 (C <sup>t</sup>BuNH), 53.7 (CH<sub>2</sub>Im), 46.7 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 30.3 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuIm), 27.8 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuNH).

### 2.3. Síntesis de compuestos neutros [MBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] (M = Rh, Ir; L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) (M = Rh, Ir).

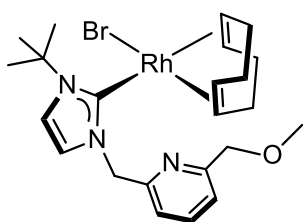
**Método 1:** A una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L]Br en diclorometano (5 mL) se añadió [M(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir) y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La disolución amarilla resultante se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con pentano frío. El sólido amarillo se filtró, se lavó con pentano (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

**Método 2:** A una disolución de NaH en etanol (10 mL) se añadió [M(μ-Cl)(cod)]<sub>2</sub> (M = Rh, Ir). La suspensión se introdujo en un baño de ultrasonidos 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Sobre la suspensión amarilla resultante se añadió [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (**4**) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión se llevó a sequedad a vacío, se disolvió en diclorometano (10 mL), se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (2 x 5 mL). A la disolución obtenida se añadió KBr en exceso y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La suspensión se filtró y el sólido se lavó

con diclorometano (2 x 5 mL). La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó a baja temperatura (195 K). El sólido amarillo oscuro se filtró, se lavó con agua destilada fría (2 x 5 mL) y se secó a vacío prolongadamente.

#### Preparación de [RhBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (5).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 1. [C<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (2) (200 mg, 0.588 mmol), [Rh(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub> (142 mg, 0.294 mmol). Rendimiento: 312 mg, 96% (sólido amarillo pálido). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>3</sub>ORh: C, 50.20; H, 6.04; N, 7.63. Encontrado: C, 50.33; H, 6.01; N, 7.55. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 470.1673 [M-Br]<sup>+</sup>. El enfriamiento de una disolución saturada del compuesto en tolueno a 278 K permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.

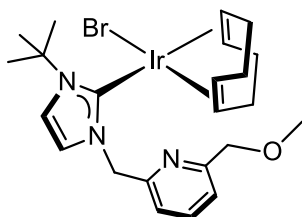


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 7.68 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.22–7.13 (m, 2H, H<sub>m</sub> y H<sub>p</sub> Py), 6.91 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 14.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 6.54 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 6.36 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 5.99 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 14.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 5.52 (m, 1H, =CH cod), 5.45 (m, 1H, =CH cod), 4.53 (ABq, δ<sub>A</sub> = 4.56, δ<sub>B</sub> = 4.50 *J*<sub>A-B</sub> = 4.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.43 (m, 1H, =CH cod), 3.30 (m, 1H, =CH cod), 3.16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.37–2.01 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 1.73 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.71–1.51 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ 182.3 (d, *J*<sub>Rh-C</sub> = 50.1 Hz, C<sub>NcN</sub>), 158.5, 156.2 (C<sub>o</sub> Py), 137.4 (C<sub>p</sub> Py), 122.5 (C<sub>m</sub> Py), 120.1 (=CH Im), 120.1 (C<sub>m</sub> Py), 119.9 (=CH Im), 96.0 (d, *J*<sub>Rh-C</sub> = 7.5 Hz, =CH cod), 93.8 (d, *J*<sub>Rh-C</sub> = 7.3 Hz, =CH cod), 75.5 (CH<sub>2</sub>OMe), 70.6 (d, *J*<sub>Rh-C</sub> = 15.1 Hz, =CH cod), 67.8 (d, *J*<sub>Rh-C</sub> = 14.1 Hz, =CH cod), 58.4 (CH<sub>2</sub>Im), 58.2 (OCH<sub>3</sub>), 58.1 (C <sup>t</sup>Bu), 33.2 (>CH<sub>2</sub> cod), 31.7 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 31.6 (>CH<sub>2</sub> cod), 29.8 (>CH<sub>2</sub> cod), 28.7 (>CH<sub>2</sub> cod).

#### Preparación de [IrBr(cod)(κ-C<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (6).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 1. [C<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (2) (200 mg, 0.588 mmol), [Ir(μ-OMe)(cod)]<sub>2</sub> (195 mg, 0.294 mmol). Rendimiento: 320 mg, 85% (sólido amarillo). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>3</sub>OIr: C, 43.19; H, 5.20; N, 6.57. Encontrado: C, 43.56; H, 5.41; N, 6.15. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 560.2248 [M-Br]<sup>+</sup>. El enfriamiento de una disolución saturada del compuesto en tolueno a 278 K permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



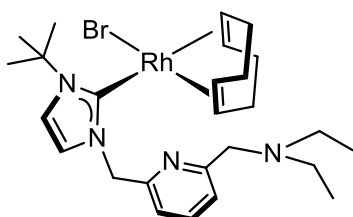


$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  7.54 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.22–7.10 (m, 2H,  $\text{H}_m$  y  $\text{H}_p$  Py), 6.69 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 6.55 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.38 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2$  Hz, 1H, =CH Im), 5.86 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.20–5.11 (m, 1H, =CH cod), 5.08–4.98 (m, 1H, =CH cod), 4.51 (ABq,  $\delta_A = 4.53$ ,  $\delta_B = 4.47$   $J_{\text{A-B}} = 5.0$

Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05–2.97 (m, 2H, =CH cod), 2.30–1.95 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.64 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.62–1.28 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  180.7 ( $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 158.8, 156.2 ( $\text{C}_o$  Py), 137.6 ( $\text{C}_p$  Py), 122.4, 120.3 ( $\text{C}_m$  Py), 120.2, 120.0 (=CH Im), 82.1, 80.0 (=CH cod), 75.8 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 58.8 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 58.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.8, 51.8 (=CH cod), 33.9 ( $>\text{CH}_2$  cod), 33.0 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.4 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 30.4 ( $>\text{CH}_2$  cod), 30.0 ( $>\text{CH}_2$  cod).

### Preparación de $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (7).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 1.  $[\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2]\text{Br}$  (3) (200 mg, 0.524 mmol),  $[\text{Rh}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$  (127 mg, 0.262 mmol). Rendimiento: 267 mg, 86% (sólido amarillo pálido). Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{BrN}_4\text{Rh}$ : C, 52.80; H, 6.82; N, 9.47. Encontrado: C, 52.39; H, 6.44; N, 9.82. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 591.1564  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

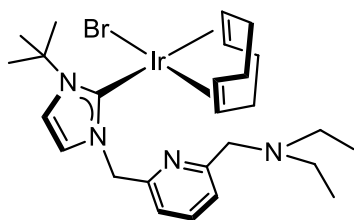


$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.45–7.36 (m, 2H,  $\text{H}_m$  Py), 7.01 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.84 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.0$  Hz, 1H, =CH Im), 6.73 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.91 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.09–5.02 (br, 2H, =CH cod), 3.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.48 (m, 1H, =CH cod), 3.34

(m, 1H, =CH cod), 2.59 (q,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.47–2.19 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.98 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.90–1.66 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.06 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  Et).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.9 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 49.7$  Hz,  $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 160.3, 155.9 ( $\text{C}_o$  Py), 137.5 ( $\text{C}_p$  Py), 122.2, 121.7 ( $\text{C}_m$  Py), 120.5, 120.3 (=CH Im), 96.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 7.5$  Hz, =CH cod), 94.0 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 7.2$  Hz, =CH cod), 71.5 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 15.4$  Hz, =CH cod), 68.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 14.3$  Hz, =CH cod), 59.5 ( $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 58.6 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$  Et), 33.4 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.4 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 31.5, 29.9, 28.6 ( $>\text{CH}_2$  cod), 12.1 ( $\text{CH}_3$  Et).

### Preparación de $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (8).

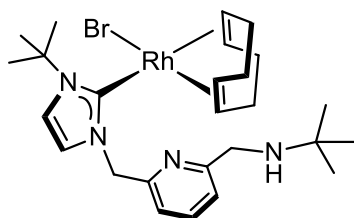
La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 1.  $[\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2]\text{Br}$  (3) (200 mg, 0.524 mmol),  $[\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})]_2$  (174 mg, 0.262 mmol). Rendimiento: 330 mg, 93% (sólido amarillo oscuro). Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{BrN}_4\text{Ir}$ : C, 45.87; H, 5.92; N, 8.23. Encontrado: C, 45.47; H, 5.74; N, 7.95. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 681.2123  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.39 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.34 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.03 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.89 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.68 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.73 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.64–4.48 (m, 2H, =CH cod), 3.73 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 2.96 (br, 2H, =CH cod), 2.59 (q,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.30–2.09 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.90 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.77–1.43 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.06 (t, 6H,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$  Et).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.0 ( $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 160.2, 155.8 ( $\text{C}_o$  Py), 137.6 ( $\text{C}_p$  Py), 122.1, 121.3 ( $\text{C}_m$  Py), 120.0, 119.9 (=CH Im), 82.5, 80.2 (=CH cod), 59.6 ( $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 59.0 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 53.8, 51.3 (=CH cod), 47.5 ( $\text{CH}_2$  Et), 33.7, 33.0 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.8 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 29.7, 29.5 ( $>\text{CH}_2$  cod), 12.1 ( $\text{CH}_3$  Et).

#### Preparación de $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$ (9).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 2. NaH (25 mg, 1.042 mmol),  $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  (129 mg, 0.262 mmol),  $[^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}]\text{Br}$  (4) (200 mg, 0.524 mmol) y KBr (624 mg, 5.240 mmol). Rendimiento: 186 mg, 60% (sólido amarillo). Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{BrN}_4\text{Rh}$ : C, 52.80; H, 6.82; N, 9.47. Encontrado: C, 52.67; H, 6.62; N, 9.24. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 511.2259  $[\text{M-Br}]^+$ .

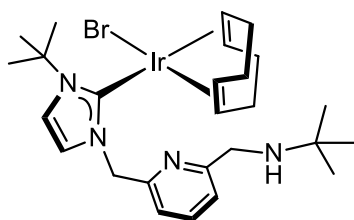


$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.35 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.21 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 6.99 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.82 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.58 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 6.09 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.94 (br, 2H, =CH cod), 3.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 3.41 (m, 1H, =CH cod), 3.29 (m, 1H, =CH cod), 2.47–2.20 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.97 (s, 9H,  $^t\text{BuIm}$ ), 1.92–1.69 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.33 (s, 1H, NH), 1.15 (s, 9H,  $^t\text{BuNH}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.3 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 50.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 159.9, 156.0 ( $\text{C}_o$  Py), 137.6 ( $\text{C}_p$  Py), 121.5, 121.3 ( $\text{C}_m$  Py), 120.5, 120.1 (=CH Im), 96.8 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 7.6$  Hz, =CH cod), 94.4 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 7.3$  Hz, =CH cod), 70.4 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 15.3$  Hz, =CH cod), 67.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 14.4$  Hz, =CH cod), 58.5 ( $\text{C } ^t\text{BuIm}$ ), 58.1 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 50.5 ( $\text{C } ^t\text{BuNH}$ ), 48.2 ( $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 33.3 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.4 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{BuIm}$ ), 31.9, 29.3 ( $>\text{CH}_2$  cod), 29.1 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{BuNH}$ ), 28.5 ( $>\text{CH}_2$  cod).

#### Preparación de $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$ (10).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el Método 2. NaH (25 mg, 1.042 mmol),  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  (176 mg, 0.262 mmol),  $[^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}]\text{Br}$  (4) (200 mg, 0.524 mmol) y

KBr (624 mg, 5.240 mmol). Rendimiento: 203 mg, 57% (sólido marrón claro). Análisis calculado para  $C_{26}H_{40}BrN_4Ir$ : C, 45.87; H, 5.92; N, 8.23. Encontrado: C, 45.54; H, 6.62; N, 7.76. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 601.2867 [M-Br]<sup>+</sup>.



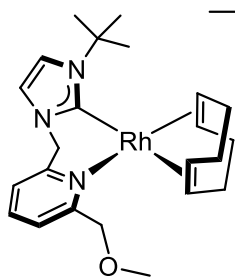
<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (t,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.30 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.23 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.04 (d,  $J_{H-H} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 6.86 (d,  $J_{H-H} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.39 (d,  $J_{H-H} = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 5.93 (d,  $J_{H-H} = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.71–4.56 (m, 2H, =CH cod), 3.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 3.05 (m, 1H, =CH cod), 2.95 (m, 1H, =CH cod), 2.30–2.02 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 1.90 (s, 9H, <sup>t</sup>BuIm), 1.78–1.55 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 1.33 (s, 1H, NH), 1.18 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.7 (C<sub>N-CN</sub>), 160.3, 155.8 (C<sub>o</sub> Py), 137.5 (C<sub>p</sub> Py), 121.5, 121.3 (C<sub>m</sub> Py), 120.4, 120.0 (=CH Im), 81.8, 79.8 (=CH cod), 59.0 (C <sup>t</sup>BuIm), 58.3 (CH<sub>2</sub>Im), 54.4, 52.1 (=CH cod), 50.6 (C <sup>t</sup>BuNH), 48.4 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 33.8 (>CH<sub>2</sub> cod), 32.8 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuIm), 32.6, 30.2, 29.5 (>CH<sub>2</sub> cod), 29.2 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuNH).

#### 2.4. Síntesis de compuestos catiónicos [M(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> y [M(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (M = Rh, Ir).

Método general: A una disolución de [MBr(cod)(<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)] en diclorometano (5 mL) se añadió AgPF<sub>6</sub>. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación, se filtró el bromuro de plata formado a través de celita y se lavó con diclorometano (2 x 5 mL). La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

##### Preparación de [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (11).

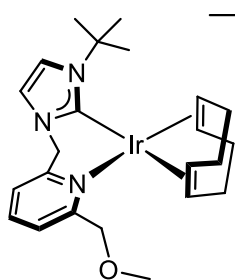
[RhBr(cod)(<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (5) (200 mg, 0.360 mmol), AgPF<sub>6</sub> (92 mg, 0.364 mmol). Rendimiento: 212 mg, 96% (sólido amarillo pálido). Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>OPRh: C, 44.89; H, 5.40; N, 6.83. Encontrado: C, 44.70; H, 5.65; N, 6.48. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 470.1679 [M]<sup>+</sup>. Λ<sub>M</sub> (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 78 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>. La difusión lenta de dietil éter en una disolución del compuesto en acetona permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91–7.80 (m, 2H,  $\text{H}_m$  y  $\text{H}_p$ , Py), 7.46 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.0$  Hz, 1H, =CH Im), 7.34 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 6.90 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 6.52 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.76 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.63 (ABq,  $\delta_A = 4.72$ ,  $\delta_B = 4.54$ ,  $J_{\text{A-B}} = 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.44 (m, 1H, =CH cod), 4.25 (m, 1H, =CH cod), 3.99 (m, 1H, =CH cod), 3.85 (m, 1H, =CH cod), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.60–2.23 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 2.18–1.82 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.71 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  RMN (298 K, 121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -144.0.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.5 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 49.5$  Hz,  $\text{C}_{\text{N-CN}}$ ), 158.8, 155.2 ( $\text{C}_o$  Py), 139.4 ( $\text{C}_p$  Py), 124.9, 124.0 ( $\text{C}_m$  Py), 122.9, 119.0 (=CH Im), 98.7 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 8.4$  Hz, =CH cod), 92.7 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 7.0$  Hz, =CH cod), 75.1 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 74.8 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 15.4$  Hz, =CH cod), 68.8 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 13.1$  Hz, =CH cod), 59.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.0 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 58.1 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 32.1 ( $>\text{CH}_2$  cod), 31.9 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 29.8 ( $>\text{CH}_2$  cod), 29.0 ( $>\text{CH}_2$  cod), 28.7 ( $>\text{CH}_2$  cod).

#### Preparación de $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$ (**12**).

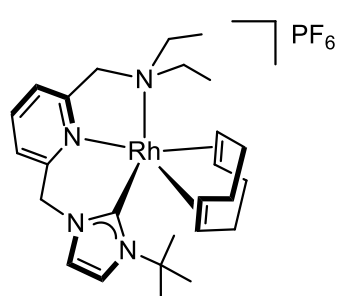
$[\text{IrBr}(\text{cod})(^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**6**) (200 mg, 0.313 mmol),  $\text{AgPF}_6$  (79 mg, 0.313 mmol). Rendimiento: 192 mg, 87% (sólido amarillo). Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_3\text{OPIr}$ : C, 39.20; H, 4.72; N, 5.96. Encontrado: C, 38.98; H, 4.57; N, 5.83. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 560.2241  $[\text{M}]^+$ .  $\Lambda_M$  (nitrometano,  $5.0 \times 10^{-4}$  M) =  $84 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ . La difusión lenta de dietil éter en una disolución del compuesto en acetona permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.94–7.82 (m, 2H,  $\text{H}_m$  y  $\text{H}_p$ , Py), 7.50–7.45 (m, 2H,  $\text{H}_m$  Py y =CH Im), 7.02 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.07 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 6.67 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.92 (d,  $J_{\text{H-H}} = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.59 (d,  $J_{\text{H-H}} = 12.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.01–3.88 (m, 2H, =CH cod), 4.86–4.72 (m, 2H, =CH cod), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.50–2.35 (m, 2H,  $>\text{CH}_2$  cod), 2.25–1.84 (m, 4H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.67 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.64–1.50 (m, 2H,  $>\text{CH}_2$  cod).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -144.2.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.1 ( $\text{C}_{\text{N-CN}}$ ), 159.1, 154.0 ( $\text{C}_o$  Py), 139.7 ( $\text{C}_p$  Py), 125.7, 125.1 ( $\text{C}_m$  Py), 122.8, 118.8 (=CH Im), 84.9 (=CH cod), 75.8 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 75.6 (=CH cod), 61.8 (=CH cod), 59.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.2 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 56.9 (=CH cod), 56.4 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 32.8 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.5 ( $>\text{CH}_2$  cod), 32.3 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 30.0 ( $>\text{CH}_2$  cod), 29.3 ( $>\text{CH}_2$  cod).

**Preparación de [Rh(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (13).**

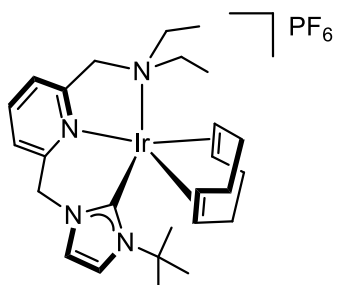
[RhBr(cod)(<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (7) (200 mg, 0.338 mmol), AgPF<sub>6</sub> (85 mg, 0.338 mmol). Rendimiento: 155 mg, 70% (sólido amarillo). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>PRh: C, 47.57; H, 6.14; N, 8.53. Encontrado: C, 47.18; H, 6.24; N, 8.44. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 511.2303 [M]<sup>+</sup>. Λ<sub>M</sub> (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 81 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7.76 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.46 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.30 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 1.8 Hz, 1H, =CH Im), 7.25 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H, =CH Im), 7.15 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 6.27 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 5.89 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.80–4.56 (m, 2H, =CH cod), 4.03–3.94 (br, 2H, =CH cod), 3.72 (ABq, δ<sub>A</sub> = 3.76, δ<sub>B</sub> = 3.67 *J*<sub>A-B</sub> = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 2.58–2.46 (m, 4H, CH<sub>2</sub> Et), 2.45–2.36 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 1.88 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.83–1.71 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 0.98 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 121.4 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ -144.5. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 172.7 (C<sub>N(CN)</sub>), 162.3 155.0 (C<sub>o</sub> Py), 134.5 (C<sub>p</sub> Py), 121.6, 121.5 (C<sub>m</sub> Py), 120.0, 118.1 (=CH Im), 79.9, 73.7 (=CH cod), 62.5 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 59.6 (C <sup>t</sup>Bu), 57.5, 54.1 (=CH cod), 51.2 (CH<sub>2</sub>Im), 46.7 (CH<sub>2</sub> Et), 31.5 (>CH<sub>2</sub> cod), 31.1 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 30.6, 28.7, 27.6 (>CH<sub>2</sub> cod), 10.5 (CH<sub>3</sub> Et).

**Preparación de [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (14).**

[IrBr(cod)(<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (8) (200 mg, 0.294 mmol), AgPF<sub>6</sub> (74 mg, 0.294 mmol). Rendimiento: 164 mg, 75% (sólido marrón pálido). Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>PIr: C, 41.87; H, 5.41; N, 7.51. Encontrado: C, 41.21; H, 5.35; N, 7.76. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 601.2858 [M]<sup>+</sup>. Λ<sub>M</sub> (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 90 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>. La difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en diclorometano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87–7.78 (m, 2H, H<sub>m</sub> y H<sub>p</sub> Py), 7.76 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 6.7 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.50 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H, =CH Im), 7.04 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H, =CH Im), 5.99 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 5.65 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.18 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 15.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 3.94–3.70 (m, 3H, =CH cod), 3.80 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 15.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 3.56 (m, 1H, =CH cod), 2.68–2.53 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.51–2.32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Et), 2.17–1.93 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 1.68 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.63–1.47 (m, 4H, >CH<sub>2</sub> cod), 0.98 (t, *J*<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

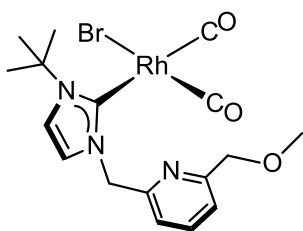
$\delta$  -144.7.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.3 ( $\text{C}_{\text{NCCN}}$ ), 162.6, 153.9 ( $\text{C}_o$  Py), 139.5 ( $\text{C}_p$  Py), 125.0, 124.9 ( $\text{C}_m$  Py), 123.0, 118.9 (=CH Im), 84.6, 75.2 (=CH cod), 61.8 ( $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 60.1 (=CH cod), 58.3 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 56.48 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 56.11 (=CH cod), 47.7 ( $\text{CH}_2$  Et), 33,6 (> $\text{CH}_2$  cod), 32.5 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ), 31.6, 29.9, 29.1 (> $\text{CH}_2$  cod), 12.0 ( $\text{CH}_3$  Et).

**2.5. Reactividad de los compuestos  $[\text{MBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]$ ,  $[\text{M}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{L})]\text{PF}_6$  y  $[\text{M}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  ( $\text{M} = \text{Rh, Ir}$ ;  $\text{L} = \text{OMe, NEt}_2, \text{NH}^t\text{Bu}$ ).**

**2.5.1. Reacciones de carbonilación.**

**Preparación de  $[\text{RhBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (15).**

Sobre una disolución de  $[\text{RhBr}(\text{cod})(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (5) (100 mg, 0.182 mmol) en diclorometano (2 mL) se borboteó  $\text{CO}(\text{g})$  hasta la evaporación completa del disolvente. El residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con hexano frío. El sólido amarillo se filtró, se lavó con hexano (2 x 5 mL) y se secó por exposición prolongada a una corriente de  $\text{CO}$ . Rendimiento: 85 mg, 94%. Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Rh}$ : C, 40.99; H, 4.25; N, 8.44. Encontrado: C, 41.17; H, 4.41; N, 8.43. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 362.0766  $[\text{M}-2\text{CO}-\text{Br}]^+$ . IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2066, 1988 ( $\nu_{\text{CO}}$ ).



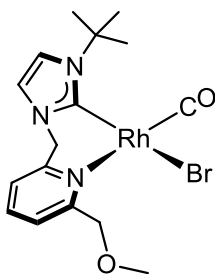
$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.37 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.32 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.19 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.8$  Hz, 1H, =CH Im), 7.13 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 5.92 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.68 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.82 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.1 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 54.1$  Hz,  $\text{CO}_{\text{trans-NHC}}$ ), 182.4 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 77.8$  Hz,  $\text{CO}_{\text{trans-Br}}$ ), 172.3 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 41.6$  Hz,  $\text{C}_{\text{NCCN}}$ ), 158.7, 154.9 ( $\text{C}_o$  Py), 137.7 ( $\text{C}_p$  Py), 122.0 ( $\text{C}_m$  Py), 121.5 (=CH, Im), 120.8 ( $\text{C}_m$  Py), 120.3 (=CH, Im), 75.5 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 66.0 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 58.1 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 32.3 ( $\text{CH}_3$   $^t\text{Bu}$ ).

**Preparación de  $[\text{RhBr}(\text{CO})_2(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (16).**

A una disolución de  $[\text{RhBr}(\text{cod})(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (5) (100 mg, 0.182 mmol) en diclorometano (10 mL) se borboteó  $\text{CO}(\text{g})$  durante 5 minutos. La disolución amarilla pálida se llevó a sequedad a vacío. El residuo aceitoso obtenido se disolvió parcialmente por adición de dietil éter (2 x 10 mL), se filtró y se lavó con dietil éter (2 x 5 mL). La disolución obtenida se llevó a sequedad a vacío dando lugar a un sólido de color amarillo. Rendimiento: 42 mg, 49%.

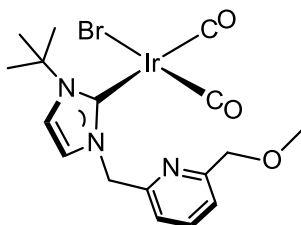
Análisis calculado para  $C_{16}H_{21}BrN_3O_2Rh$ : C, 40.87; H, 4.50; N, 8.94. Encontrado: C, 40.42; H, 4.66; N, 8.84. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 390.0683  $[M-Br]^+$ . IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 1963 ( $\nu_{CO}$ ). La difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en diclorometano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1H$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.73 (t,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_p$  Py), 7.51 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.30 (d,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.05 (d,  $J_{H-H} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.02 (d,  $J_{H-H} = 1.8$  Hz, 1H, =CH Im), 6.47 (d,  $J_{H-H} = 14.3$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 5.49 (d,  $J_{H-H} = 14.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ OMe), 5.02 (d,  $J_{H-H} = 14.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 4.93 (d,  $J_{H-H} = 14.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ OMe), 3.50 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.88 (s, 9H,  $^tBu$ ).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  191.2 (d,  $J_{Rh-C} = 34.6$  Hz, CO), 176.4 (d,  $J_{Rh-C} = 38.7$  Hz,  $C_{NCN}$ ), 163.5, 153.8 ( $C_o$  Py), 138.9 ( $C_p$  Py), 123.1, 121.6 ( $C_m$  Py), 119.9, 118.6 (=CH, Im), 77.0 ( $CH_2$ OMe), 59.4 ( $OCH_3$ ), 58.9 ( $C^tBu$ ), 57.3 ( $CH_2$ Im), 31.7 ( $CH_3^tBu$ ).

#### Preparación de $[IrBr(CO)_2(\kappa-C^tBuImCH_2PyCH_2OMe)]$ (17).

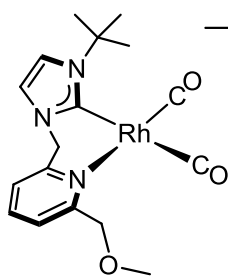
Sobre una disolución de  $[IrBr(cod)(^tBuImCH_2PyCH_2OMe)]$  (6) (100 mg, 0.156 mmol) en diclorometano (5 mL) se borboteó  $CO(g)$  durante 5 min obteniéndose una disolución naranja. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con pentano frío. El sólido amarillo se filtró, se lavó con pentano (2 x 5 mL) y secó a vacío. Rendimiento: 69 mg, 75%. Análisis calculado para  $C_{17}H_{21}BrN_3O_3Ir$ : C, 34.76; H, 3.60; N, 7.15. Encontrado: C, 34.39; H, 3.74; N, 7.18. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 508.1215  $[M-Br]^+$ , 480.1266  $[M-Br-CO]^+$ . IR (ATR,  $cm^{-1}$ ): 2056, 1969 ( $\nu_{CO}$ ). El enfriamiento de una disolución saturada del compuesto en hexano a 278 K permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1H$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.70 (t,  $J_{H-H} = 7.3$  Hz, 1H,  $H_p$  Py), 7.37 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.31 (d,  $J_{H-H} = 7.6$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.19 (d,  $J_{H-H} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.15 (d,  $J_{H-H} = 2.0$  Hz, 1H, =CH Im), 5.98 (d,  $J_{H-H} = 15.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 5.64 (d,  $J_{H-H} = 15.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 4.56 (s, 2H,  $CH_2$ OMe), 3.48 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.82 (s, 9H,  $^tBu$ ).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  180.2 (CO), 172.10 ( $C_{NCN}$ ), 167.7 (CO), 158.7, 154.7 ( $C_o$  Py), 137.7 ( $C_p$  Py), 122.0 ( $C_m$  Py), 121.2 (=CH, Im), 120.9 ( $C_m$  Py), 120.1 (=CH, Im), 75.6 ( $CH_2$ OMe), 59.6 ( $C^tBu$ ), 59.0 ( $OCH_3$ ), 58.2 ( $CH_2$ Im), 32.5 ( $CH_3^tBu$ ).

**Preparación de [Rh(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (18).**

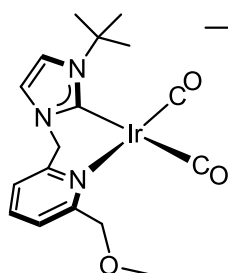
Sobre una disolución de [Rh(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**11**) (100 mg, 0.162 mmol) en diclorometano (5 mL) se borboteó CO(g) durante 5 min obteniéndose una disolución amarilla. El compuesto se aisló como un sólido de color amarillo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis del compuesto **17** utilizando hexano. Rendimiento: 71 mg, 78%. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PRh: C, 36.25; H, 3.76; N, 7.46. Encontrado: C, 36.64; H, 3.59; N, 7.01. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 390.0681 [M-CO]<sup>+</sup>, 362.0792 [M-2CO]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2081, 2008 (ν<sub>CO</sub>). Λ<sub>M</sub> (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 77 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>.



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.04-7.95 (m, 2H, H<sub>p</sub> y H<sub>m</sub> Py), 7.60 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H, =CH Im), 7.56 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.2 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.17 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.0 Hz, 1H, =CH Im), 5.75 (ABq, δ<sub>A</sub> = 5.77, δ<sub>B</sub> = 5.73 J<sub>A-B</sub> = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.67 (ABq, δ<sub>A</sub> = 4.73, δ<sub>B</sub> = 4.71 J<sub>A-B</sub> = 4.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.76 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -144.2. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 185.8 (d, J<sub>Rh-C</sub> = 74.0 Hz, CO<sub>trans-Py</sub>), 184.6 (d, J<sub>Rh-C</sub> = 55.9 Hz, CO<sub>trans-NHC</sub>), 168.9 (d, J<sub>Rh-C</sub> = 43.7 Hz, C<sub>N</sub>CN), 159.4, 154.9 (C<sub>o</sub> Py), 141.8 (C<sub>p</sub> Py), 126.2, 124.9 (C<sub>m</sub> Py), 123.7, 120.3 (=CH, Im), 75.8 (CH<sub>2</sub>OMe), 59.4 (OCH<sub>3</sub>), 59.2 (C <sup>t</sup>Bu), 56.9 (CH<sub>2</sub>Im), 31.9 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

**Preparación de [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (19).**

Sobre una disolución de [Ir(cod)(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>Bulm(CH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**12**) (100 mg, 0.142 mmol) en diclorometano (5 mL) se borboteó CO(g) durante 5 min obteniéndose una disolución amarilla. El compuesto se aisló como un sólido de color amarillo siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis del compuesto **17** utilizando hexano. Rendimiento: 73 mg, 79%. Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>PIr: C, 31.29; H, 3.24; N, 6.44. Encontrado: C, 31.61; H, 3.79; N, 6.15. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 508.1208 [M]<sup>+</sup>, 480.1254 [M-CO]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2069, 1994 (ν<sub>CO</sub>). Λ<sub>M</sub> (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 80 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>. La difusión lenta de dietil éter en una disolución del compuesto en acetona permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



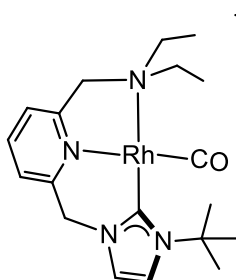
<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12-8.01 (m, 2H, H<sub>p</sub> y H<sub>m</sub> Py), 7.72 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.61 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.6 Hz, 1H, =CH Im), 7.25 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 5.75 (ABq, δ<sub>A</sub> = 5.79, δ<sub>B</sub> = 5.71 J<sub>A-B</sub> = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.79 (ABq, δ<sub>A</sub> = 4.88, δ<sub>B</sub> = 4.70 J<sub>A-B</sub> = 4.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.78 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN



(298 K, 121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -144.2. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  179.2 (CO), 171.7 (CO), 168.8 (C<sub>N</sub>CN), 160.7, 154.7 (C<sub>o</sub> Py), 142.6 (C<sub>p</sub> Py), 126.8, 125.8 (C<sub>m</sub> Py), 123.4, 120.6 (=CH, Im), 76.2 (CH<sub>2</sub>OMe), 59.8 (C<sup>t</sup>Bu), 59.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>2</sub>Im), 32.2 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>Bu).

#### Preparación de [Rh(CO)( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]Br (20).

A una disolución de [RhBr(cod)(<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)] (7) (100 mg, 0.169 mmol) en tolueno (5 mL) se borboteó CO(g) durante 30 minutos obteniéndose una disolución de color amarillo. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido amarillo se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío. Rendimiento: 60 mg, 69%. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>ORh: C, 44.64; H, 5.52; N, 10.96. Encontrado: C, 44.87; H, 5.50; N, 10.68. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 431.1302 [M]<sup>+</sup>, 403.1344 [M-CO]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1946 ( $\nu_{CO}$ ).  $\Lambda_M$  (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 77.6  $\Omega^{-1}$ cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>. La difusión lenta de dietil éter en una disolución del compuesto en cloroformo permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.

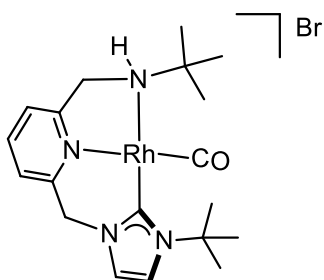


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (d,  $J_{H-H}$  = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.90 (t,  $J_{H-H}$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.85 (d,  $J_{H-H}$  = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 7.68 (d,  $J_{H-H}$  = 7.9 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.11 (d,  $J_{H-H}$  = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 5.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 3.15–2.96 (m, 2H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.92–2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Et), 1.87 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.47 (t,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  193.2 (d,  $J_{C-Rh}$  = 81.2 Hz, CO), 168.8 (d,  $J_{C-Rh}$  = 54.9 Hz, C<sub>N</sub>CN), 160.5, 154.6 (C<sub>o</sub> Py), 140.9 (C<sub>p</sub> Py), 124.3 (C<sub>m</sub> Py), 122.9 (=CH Im, C<sub>m</sub> Py), 119.0 (=CH Im), 63.6 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 59.1 (C<sup>t</sup>Bu), 54.6 (CH<sub>2</sub>Im, CH<sub>2</sub>Et), 32.5 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>Bu), 12.5 (CH<sub>3</sub> Et).

#### Preparación de [Rh(CO)( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]Br (21).

A una disolución de [RhBr(cod)(<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)] (9) (100 mg, 0.169 mmol) en tolueno (5 mL) se borboteó CO(g) durante 20 minutos observándose inmediatamente la formación de una suspensión oscura. La suspensión se filtró y el sólido negro se lavó con tolueno (2 x 3 mL). La disolución amarilla resultante se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con pentano frío. El sólido amarillo se filtró, se lavó con pentano (2 x 5 mL) y se secó a vacío. Rendimiento: 52 mg, 60%. Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>ORh: C, 44.64; H, 5.52; N, 10.96. Encontrado: C, 44.52; H, 5.14; N, 11.23. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 431.1326 [M]<sup>+</sup>, 403.1374 [M-CO]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 1947 ( $\nu_{CO}$ ).  $\Lambda_M$  (nitrometano, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 60.7  $\Omega^{-1}$ cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup>.

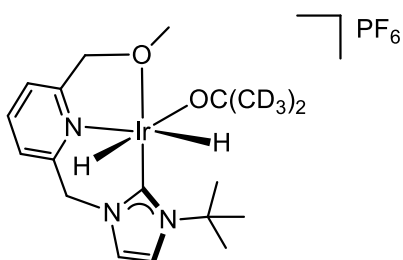


$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.94 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.60–7.51 (m, 2H,  $\text{H}_m$  Py,  $\text{H}_m$  Py), 7.37 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2$  Hz, 1H, =CH Im), 7.31 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 5.45 (br, 1H, NH), 5.37 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.38 (br, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 1.87 (s, 9H,  $^t\text{BuIm}$ ), 1.19 (s, 9H,  $^t\text{BuNH}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  195.4 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 79.8$  Hz, CO), 172.0 (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 54.3$  Hz,  $\text{C}_{\text{CNC}}$ ), 164.8, 154.5 ( $\text{C}_o$  Py), 141.7 ( $\text{C}_p$  Py), 123.1, 122.5 ( $\text{C}_m$  Py), 122.4, 120.6 (=CH Im), 60.1 ( $\text{C}^t\text{BuIm}$ ), 58.5 ( $\text{C}^t\text{BuNH}$ ), 55.7 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 32.5 ( $\text{CH}_3^t\text{BuIm}$ ), 29.5 ( $\text{CH}_3^t\text{BuNH}$ ).

## 2.5.2. Reactividad con $\text{H}_2(\text{g})$ .

### Preparación de $[\text{Ir}(\text{OC}(\text{CD}_3)_2)_2\text{H}_2(\kappa^3\text{-C,N,O-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ (**22**).

Una disolución de  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**12**) (50 mg, 0.070 mmol) en acetona- $d_6$  se introdujo en un reactor de vidrio reforzado. Tras purgar el reactor tres veces con  $\text{H}_2(\text{g})$  se presurizó a 5 bar. Tras 15 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo una disolución amarilla. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el sólido obtenido se lavó con hexano (2 x 0.5 mL) y se llevó a sequedad a vacío. Rendimiento: 23 mg, 48% (sólido amarillo). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{D}_6\text{F}_6\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{PIr}$ : C, 32.62; H, 5.32; N, 6.34. Encontrado: C, 32.91; H, 5.10; N, 6.47. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 452.1336  $[\text{M}-2\text{H}-\text{OC}(\text{CD}_3)_2]^+$ .  $\Lambda_{\text{M}}$  (nitrometano,  $5.0 \times 10^{-4}$  M) =  $92 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ .



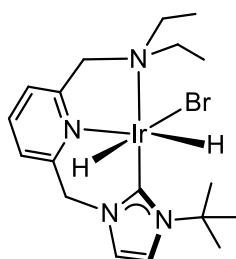
$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{OC}(\text{CD}_3)_2$ ):  $\delta$  8.19 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.89 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.76 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.58 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2$  Hz, 1H, =CH Im), 7.45 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 5.78 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.42 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.31 (d,  $J_{\text{H-H}} = 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 4.92 (d,  $J_{\text{H-H}} = 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.77 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), -18.65 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz, 1H, Ir-H), -32.01 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.0$  Hz, 1H, Ir-H).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 121.4 MHz,  $\text{OC}(\text{CD}_3)_2$ ):  $\delta$  -144.1.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{OC}(\text{CD}_3)_2$ ):  $\delta$  210.0 ( $\text{OC}(\text{CD}_3)_2$ ), 160.3, 156.1 ( $\text{C}_o$  Py), 146.4 ( $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 140.7 ( $\text{C}_p$  Py), 124.7, 123.1 ( $\text{C}_m$  Py), 121.9, 119.6 (=CH, Im), 79.6 ( $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 62.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.3 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 58.7 ( $\text{C}^t\text{Bu}$ ), 31.84 ( $\text{OC}(\text{CD}_3)_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_3^t\text{Bu}$ ).

**Preparación de  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (23),  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (24) y  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (25).**

**Método general:** A una disolución del compuesto de iridio correspondiente en acetonitrilo (10 mL) se añadió trietilamina en exceso. La disolución se transfirió bajo argón a un reactor de vidrio reforzado. Tras purgar el reactor tres veces con  $\text{H}_2(\text{g})$  se presurizó a 5 bar. La disolución se agitó bajo atmósfera de  $\text{H}_2(\text{g})$  durante el tiempo necesario a temperatura ambiente. El reactor se despresurizó y la suspensión obtenida se filtró sobre celita y se lavó con acetonitrilo (2 x 5 mL). La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

**Preparación de  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (23).**

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el método general:  $[\text{IrBr}(\text{cod})(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (8) (200 mg, 0.294 mmol),  $\text{NEt}_3$  (204  $\mu\text{L}$ ,  $\rho = 0.726 \text{ g mL}^{-1}$ , 1.464 mmol), tiempo de reacción 48 horas. Rendimiento: 135 mg, 80% (sólido verde pálido). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BrN}_4\text{Ir}$ : C, 37.63; H, 5.26; N, 9.75. Encontrado: C, 38.02; H, 5.25; N, 9.57. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 493.1928  $[\text{M}-2\text{H}-\text{Br}]^+$ .  $\Lambda_{\text{M}}$  (nitrometano,  $5.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) =  $44 \text{ } \Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ .

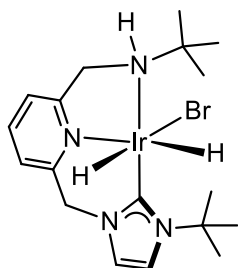


$^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  7.73 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.33 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.27 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.00 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H, =CH Im), 6.89 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H, =CH Im), 6.26 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.84 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.62 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.85 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.47–2.78 (m, 4H,  $\text{CH}_2 \text{Et}$ ), 1.90 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.35–0.95 (m, 6H,  $\text{CH}_3 \text{Et}$ ), -18.00 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ir-H), -23.98 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.1 \text{ Hz}$ , 1H, Ir-H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  162.3, 154.8 ( $\text{C}_o$  Py), 148.0 ( $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_p$  Py), 122.0, 121.2 ( $\text{C}_m$  Py), 119.7, 117.3 (=CH Im), 67.5 ( $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 59.6 ( $\text{C } ^t\text{Bu}$ ), 58.2 ( $\text{CH}_2 \text{Et}$ ), 56.8 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 51.9 ( $\text{CH}_2 \text{Et}$ ), 31.3 ( $\text{CH}_3 ^t\text{Bu}$ ), 13.4, 9.6 ( $\text{CH}_3 \text{Et}$ ).

**Preparación de  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (24).**

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el método general en ausencia de  $\text{NEt}_3$ :  $[\text{IrBr}(\text{cod})(^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu})]$  (10) (200 mg, 0,294 mmol), tiempo de reacción 24 horas. Rendimiento: 110 mg, 65% (sólido verde pálido). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{IrBr}$ : C, 37.63;

H, 5.26; N, 9.75. Encontrado: C, 37.90; H, 5.32; N, 9.26. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 493.1976 [M-Br-2H]<sup>+</sup>.  $\Lambda_M$  (nitrometano,  $5.0 \times 10^{-4}$  M) =  $43.9 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ .

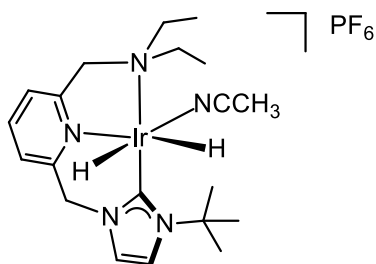


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  7.70 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.31 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, H<sub>m</sub> Py), 7.27 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, H<sub>m</sub> Py), 7.03 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, =CH Im), 6.91 (d, 1H,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, =CH Im), 6.38 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.77 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu, NH), 1.90 (s, 9H, <sup>t</sup>BuIm), 1.50 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH), -18.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.2$  Hz, 1H, Ir-H), -24.48 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.2$  Hz, 1H, Ir-H).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  162.2, 154.6 (C<sub>o</sub> Py), 150.4 (C<sub>N</sub>CN), 135.8 (C<sub>p</sub> Py), 122.3, 120.7 (C<sub>m</sub> Py), 119.6, 117.1 (=CH Im), 59.4 (C <sup>t</sup>BuIm), 57.1 (C <sup>t</sup>BuNH), 56.8 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 56.3 (CH<sub>2</sub>Im), 31.1 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuIm), 29.0 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuNH).

### Preparación de [Ir(NCCH<sub>3</sub>)H<sub>2</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**25**).

La síntesis del compuesto se llevó a cabo siguiendo el método general: [Ir(cod)(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]PF<sub>6</sub> (**14**) (200 mg, 0.268 mmol), NEt<sub>3</sub> (187  $\mu$ L,  $\rho = 0.726$  g ml<sup>-1</sup>, 1.342 mmol), tiempo de reacción 17 horas. Rendimiento: 155 mg, 85% (sólido verde pálido). Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>PIr: 35.29 C, 4.89 H, 10.29 N. Encontrado: 34.62 C, 4.63 H, 9.77 N. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 493.1919 [M-2H-CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.  $\Lambda_M$  (nitrometano,  $5.0 \times 10^{-4}$  M) =  $90 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ .



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  7.94 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.54 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.9$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.49 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.17 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 7.12 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 5.24 (ABq,  $\delta_A = 5.37$ ,  $\delta_B = 5.11$   $J_{\text{A-B}} = 5.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.47 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 4.06 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 3.20–3.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Et), 2.91–

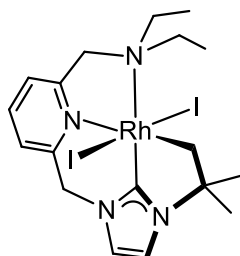
2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Et), 1.84 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.22 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Et), 1.07 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> Et), -17.97 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.7$  Hz, 1H, Ir-H), -21.03 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.9$  Hz, 1H, Ir-H). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 121.4 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  -144.7. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  162.55, 154.51 (C<sub>o</sub> Py), 144.5 (C<sub>N</sub>CN), 138.5 (C<sub>p</sub> Py), 123.3, 122.7 (C<sub>m</sub> Py), 121.2, 118.7 (=CH Im), 68.0 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 60.1 (C <sup>t</sup>Bu), 58.5 (CH<sub>2</sub> Et), 56.4 (CH<sub>2</sub>Im), 52.5 (CH<sub>2</sub> Et), 31.0 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 12.9, 9.9 (CH<sub>3</sub> Et).

## 2.6. Reacciones de activación C-H: síntesis de los compuestos $[M^{III}I_2(\kappa^4-C,C,N,N-(CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2L)]$ (M = Rh, Ir; L = NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).

Método general: A una disolución de  $[M(\mu-Cl)(cod)]_2$  (M = Rh, Ir) y  $[^tBuHImCH_2PyCH_2L]Br$  (L = NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en una mezcla de acetonitrilo-tetrahidrofurano (10 mL, 1:1) se añadió KI y KCH<sub>3</sub>COO. La suspensión se agitó durante 3 días en un reactor de vidrio reforzado a 358 K obteniéndose una suspensión de color naranja. La suspensión se filtró para eliminar las sales inorgánicas y la disolución resultante se llevó a sequedad a vacío. El residuo aceitoso obtenido se purificó mediante cromatografía de columna (silica gel, diclorometano) de la que se obtuvo un residuo aceitoso rojo que se disgregó por agitación con pentano frío. El sólido se filtró, se lavó con pentano (2 x 10 mL) y se secó a vacío.

### Preparación de $[RhI_2(\kappa^4-C,C,N,N-(CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NEt_2)]$ (26).

$[Rh(\mu-Cl)(cod)]_2$  (129 mg, 0.262 mmol),  $[^tBuHImCH_2PyCH_2NEt_2]Br$  (**3**) (200 mg, 0.524 mmol), KI (347 mg, 2.090 mmol) y KCH<sub>3</sub>COO (411 mg, 4.188 mmol). Rendimiento: 76 mg, 22% (sólido naranja). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Rh: C, 32.95; H, 4.15; N, 8.54. Encontrado: C, 32.95; H, 3.90; N, 8.48. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 529.0344  $[M-I]^+$ , 401.1232  $[M-2I-H]^+$ . La difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en tetrahidrofurano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.

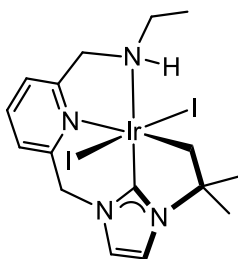


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (t,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.32 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 2H, H<sub>m</sub> Py, H<sub>m</sub> Py), 7.04 (d,  $J_{H-H} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.94 (d,  $J_{H-H} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 5.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 3.95 (s, 1H, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 3.75–3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Et), 3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub> Et), 1.58 (s, 6H, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 1.13 (t,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.0 (d,  $J_{C-Rh} = 34.3$  Hz, C<sub>N(CN)</sub>), 161.6, 152.7 (C<sub>o</sub> Py), 137.7 (C<sub>p</sub> Py), 123.1 (C<sub>m</sub> Py), 121.4 (=CH Im), 121.3 (C<sub>m</sub> Py), 118.1 (=CH Im), 66.6 (ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 63.9 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>2</sub>Im), 51.6 (CH<sub>2</sub> Et), 30.0 (ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 21.5 (d,  $J_{C-Rh} = 18.6$  Hz, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Rh), 10.1 (CH<sub>3</sub> Et).

### Preparación de $[IrI_2(\kappa^4-C,C,N,N-(CH_2Me_2C-ImCH_2PyCH_2NHet)]$ (27).

$[Ir(\mu-Cl)(cod)]_2$  (175 mg, 0.261 mmol),  $[^tBuHImCH_2PyCH_2NEt_2]Br$  (**3**) (200 mg, 0.524 mmol), KI (347 mg, 2.090 mmol) y KCH<sub>3</sub>COO (411 mg, 4.188 mmol). Rendimiento: 38 mg, 10% (sólido rojo). Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>Ir: C, 26.79; H, 3.23; N, 7.81. Encontrado: C, 27.01; H, 3.55; N, 7.96. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 716.9711  $[M-H]^+$ , 591.0584  $[M-I]^+$ . La difusión lenta de

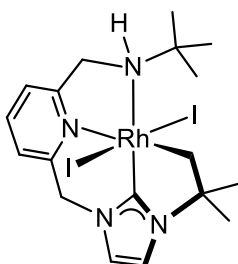
pentano en una disolución del compuesto en tetrahidrofurano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.35 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.26 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 6.95 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2$  Hz, 1H, =CH Im), 6.80 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.03 (d,  $J_{\text{H-H}} = 16.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.60 (d,  $J_{\text{H-H}} = 16.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.65 (d,  $J_{\text{H-H}} = 10.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHEt}$ ), 4.58 (m, 2H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ), 4.48 (d,  $J_{\text{H-H}} = 10.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NHEt}$ ), 4.31 (br, 1H, NH), 3.69–3.52 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  Et), 3.35–3.16 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  Et), 1.56 (s, 3H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ), 1.30 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  Et).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  162.4, 151.8 ( $\text{C}_o$  Py), 145.9 ( $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 136.4, ( $\text{C}_p$  Py), 123.5, 120.3 ( $\text{C}_m$  Py), 119.6, 117.2 (=CH Im), 67.1 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ), 60.9 ( $\text{PyCH}_2\text{NHEt}$ ), 55.2 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 49.9 ( $\text{CH}_2$  Et), 31.9, 31.0 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$  Et), 4.6 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Ir}$ ).

#### Preparación de $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$ (28).

$[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  (129 mg, 0.262 mmol),  $[^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}]\text{Br}$  (4) (200 mg, 0.524 mmol), KI (347 mg, 2.090 mmol) y  $\text{KCH}_3\text{COO}$  (411 mg, 4.188 mmol). Rendimiento: 83 mg, 24% (sólido naranja). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{I}_2\text{N}_4\text{Rh}$ : C, 32.95; H, 4.15; N, 8.54. Encontrado: C, 33.07; H, 4.38; N, 8.25. HRMS (ESI+, MeOH,  $m/z$ ): 529.0315  $[\text{M-I}]^+$ . La difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en tetrahidrofurano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.

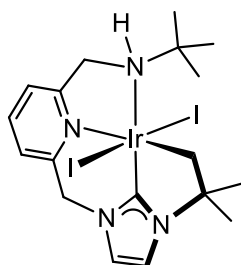


$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.35 (d,  $J_{\text{H-H}} = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.31 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.03 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.8$  Hz, 1H, =CH Im), 6.92 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.7$  Hz, 1H, =CH Im), 5.77 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.35 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 4.88–4.75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 4.44–4.34 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 3.97 (s, 1H, NH), 3.93 (d,  $J_{\text{H-H}} = 3.1$  Hz, 2H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 1.49 (s, 9H,  $^t\text{BuNH}$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.2 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 35.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{NCN}}$ ), 161.5, 151.9 ( $\text{C}_o$  Py), 137.7 ( $\text{C}_p$  Py), 123.3, 121.3 ( $\text{C}_m$  Py), 121.2, 117.8 (=CH Im), 66.8 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 56.9 ( $\text{C}^t\text{BuNH}$ ), 55.2 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2\text{NH}^t\text{Bu}$ ), 31.0 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $^t\text{BuNH}$ ), 29.2 ( $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ), 22.7 (d,  $J_{\text{C-Rh}} = 19.5$  Hz,  $\text{ImC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Rh}$ ).

#### Preparación de $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))]$ (29).

$[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$  (175 mg, 0.262 mmol),  $[^t\text{BuHImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}]\text{Br}$  (4) (200 mg, 0.524 mmol), KI (347 mg, 2.090 mmol) y  $\text{KCH}_3\text{COO}$  (411 mg, 4.188 mmol). Rendimiento: 51 mg, 13% (sólido

rojo). Análisis calculado para  $C_{18}H_{27}I_2N_4Ir$ : C, 29.00; H, 3.65; N, 7.52. Encontrado: C, 28.76; H, 3.73; N, 7.22. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 745.9939  $[M]^+$ . La difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en tetrahidrofurano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.



$^1H$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.76 (t,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_p$  Py), 7.42 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.28 (d,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 6.95 (d,  $J_{H-H} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.81 (d,  $J_{H-H} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.12 (d,  $J_{H-H} = 16.0$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 5.42 (d,  $J_{H-H} = 16.4$  Hz, 1H,  $CH_2$ Im), 4.86–4.78 (m, 1H,  $CH_2NH^tBu$ ), 4.66–4.52 (m, 3H,  $CH_2NH^tBu$ , ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir), 4.40–4.30 (m, 1H, NH), 1.60 (s, 3H, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir), 1.48 (s, 9H,  $^tBuNH$ ), 1.46 (s, 3H, ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163.0 152.6 ( $C_o$  Py), 149.3 ( $C_{NCN}$ ), 136.6 ( $C_p$  Py), 123.7, 121.4 ( $C_m$  Py), 119.9, 117.1 (=CH Im), 67.1 (ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir), 58.9 (C  $^tBuNH$ ), 55.6 ( $CH_2NH^tBu$ ), 55.1 ( $CH_2$ Im), 32.3, 30.7 (ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir), 29.4 (CH<sub>3</sub>,  $^tBuNH$ ), 5.6 ImC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ir).

## 2.7. Síntesis de precursores de plata $[AgBr(\kappa-C^tBuImCH_2PyCH_2L)]_n$ (L = OMe, $NEt_2$ , $NH^tBu$ ).

**Método general:** A una disolución de  $[^tBuHImCH_2PyCH_2L]Br$  (L = OMe,  $NEt_2$ ,  $NH^tBu$ ) en diclorometano (10 mL) se añadió  $Ag_2O$ . La suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz. La suspensión se filtró a través de celita y la disolución incolora resultante se llevó a sequedad a vacío. El residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con pentano frío. El sólido se filtró, se lavó con pentano (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

### Preparación de $[AgBr(\kappa-C^tBuImCH_2PyCH_2OMe)]_n$ (30).

$[^tBuHImCH_2PyCH_2OMe]Br$  (2) (200 mg, 0.588 mmol) y  $Ag_2O$  (75 mg, 0.323 mmol). Rendimiento: 163 mg, 62% (sólido blanco). Análisis calculado para  $C_{15}H_{21}BrN_3OAg$ : 40.29% C, 4.73% H, 9.40% N. Encontrado: 41.13% C, 5.32% H, 10.65% N. HRMS (ESI+,  $CH_3CN$ , m/z): 260.1751  $[L+H]^+$ ; MS (MALDI-Tof, matriz DCTB,  $CH_2Cl_2$ , m/z): 368.0  $[L+Ag]^+$ .  $\Lambda_M$  (acetonitrilo,  $5.0 \times 10^{-4}$  M) =  $8 \Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$ .

$^1H$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.67 (t,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz, 1H,  $H_p$  Py), 7.35 (d,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz, 1H,  $H_m$  Py), 7.17–7.10 (m, 3H,  $H_m$  Py, 2 =CH Im), 5.40 (s, 2H,  $CH_2$ Im), 4.54 (s, 2H,  $CH_2OMe$ ), 3.44 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.70 (s, 9H,  $^tBu$ ).  $^{13}C\{^1H\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  179.2 ( $C_{NCN}$ ), 158.9, 154.6 ( $C_o$  Py), 136.6 ( $C_p$  Py), 121.7, 121.1 ( $C_m$  Py), 120.2, 119.2 (=CH Im), 75.4 ( $CH_2OMe$ ), 59.0 ( $OCH_3$ ), 58.4 (C  $^tBu$ ), 58.1 ( $CH_2$ Im), 31.9 (CH<sub>3</sub>  $^tBu$ ).

**Preparación de [AgBr( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]<sub>n</sub> (31).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]Br (3) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (67 mg, 0.288 mmol). Rendimiento: 152 mg, 59% (sólido blanco). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>Ag: 44.28% C, 5.78% H, 11.48% N. Encontrado: 44.45% C, 5.89% H, 10.82% N. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 301.2387 [L+H]<sup>+</sup>; MS (MALDI-Tof, matriz DCTB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/z): 407.2 [L+Ag]<sup>+</sup>, 301.3 [L+H]<sup>+</sup>.  $\Lambda_M$  (acetonitrilo, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 10  $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  7.65 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.41 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.21 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.18 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.08 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 2.54 (q,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub> Et), 1.71 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.01 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  180.5 (C<sub>NCN</sub>), 161.7, 155.1 (C<sub>o</sub> Py), 138.0 (C<sub>p</sub> Py), 122.9 (C<sub>m</sub> Py), 120.8 (2C, =CH Im, C<sub>m</sub> Py), 119.6 (=CH Im), 59.9 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 58.8 (C <sup>t</sup>Bu), 58.4 (CH<sub>2</sub>Im), 47.9 (CH<sub>2</sub> Et), 32.1 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 12.4 (CH<sub>3</sub> Et).

**Preparación de [AgBr( $\kappa$ -C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]<sub>n</sub> (32).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (4) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (67 mg, 0.288 mmol). Rendimiento: 150 mg, 59% (sólido blanco). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>Ag: 44.28% C, 5.78% H, 11.48% N. Encontrado: 44.42% C, 5.98% H, 10.95% N. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 301.2414 [L+H]<sup>+</sup>; MS (MALDI-Tof, matriz DCTB, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, m/z): 409.2 [L+Ag+2H]<sup>+</sup>, 301.3 [L+H]<sup>+</sup>.  $\Lambda_M$  (acetonitrilo, 5.0 x 10<sup>-4</sup> M) = 10  $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  7.64 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.30 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.21 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.16 (d,  $J_{\text{H-H}} = 1.9$  Hz, 1H, =CH Im), 7.07 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.86 (m, 3H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu, NH), 1.72 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm), 1.14 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  180.7 (C<sub>NCN</sub>), 162.1, 155.2 (C<sub>o</sub> Py), 138.1 (C<sub>p</sub> Py), 122.4 (C<sub>m</sub> Py), 120.8, 120.7 (=CH Im), 119.5 (C<sub>m</sub> Py), 58.8 (C <sup>t</sup>Bulm), 58.4 (CH<sub>2</sub>Im), 51.1 (C <sup>t</sup>BuNH), 48.9 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 32.1 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bulm), 29.5 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuNH).

**2.8. Síntesis de compuestos catiónicos de manganeso [Mn(CO)<sub>3</sub>( $\kappa^3$ -C,N,L-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L)]Br (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

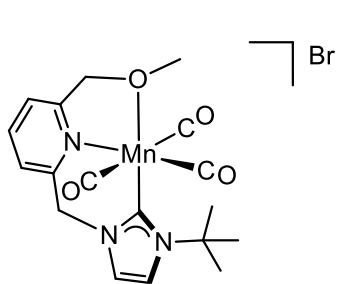
Método general: A una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L]Br (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió Ag<sub>2</sub>O. La suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en ausencia de luz. A continuación, se añadió una disolución de [MnBr(CO)<sub>5</sub>] en tetrahidrofurano (5 mL). La suspensión resultante se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo



aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

**[Mn(CO)<sub>3</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,O-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]Br (33).**

[<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (**2**) (200 mg, 0.588 mmol), Ag<sub>2</sub>O (286 mg, 1.235 mmol) y [MnBr(CO)<sub>5</sub>] (162 mg, 0.588 mmol). Rendimiento: 233 mg, 83% (sólido amarillo). Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Mn: C, 45.21; H, 4.43; N, 8.79. Encontrado: C, 44.84; H, 4.53; N, 8.81. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 398.0904 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2016 (s), 1885 (br) (ν<sub>CO</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2028 (s), 1925 (br) (ν<sub>CO</sub>). Λ<sub>M</sub> = 70 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup> (nitrometano).

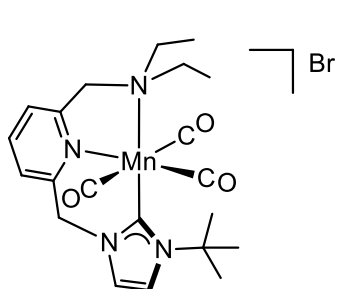


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.92–7.83 (m, 2H, H<sub>p</sub> Py y =CH Im), 7.68 (s, 1H, =CH Im), 7.45 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.41 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.4 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 179.2 (C<sub>N</sub>CN), 159.6, 155.3 (C<sub>o</sub> Py), 138.4 (C<sub>p</sub> Py), 123.3, 121.2 (C<sub>m</sub> Py), 120.9, 119.8 (=CH Im), 75.8 (CH<sub>2</sub>OMe),

59.2 (OCH<sub>3</sub>), 58.8 (C <sup>t</sup>Bu), 58.5 (CH<sub>2</sub>Im), 32.2 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

**[Mn(CO)<sub>3</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]Br (34).**

[<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]Br (**3**) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (255 mg, 1.100 mmol) y [MnBr(CO)<sub>5</sub>] (143 mg, 0.524 mmol). Rendimiento: 231 mg, 85% (sólido amarillo oscuro). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Mn: C, 48.57; H, 5.44; N, 10.79. Encontrado: C, 48.44; H, 5.29; N, 10.52. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 439.1537 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2017 (s), 1897 (br) (ν<sub>CO</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2029 (s), 1927 (br) (ν<sub>CO</sub>). Λ<sub>M</sub> = 80 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup> (nitrometano).

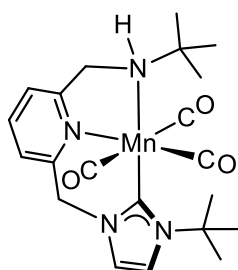


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.88 (s, 1H, =CH Im), 7.83 (t, J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.70 (s, 1H, =CH Im), 7.47 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.38 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.5 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 2.54 (q, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub> Et), 1.70 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.04 (t, J<sub>H-H</sub> = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 221.9 (CO), 179.5 (C<sub>N</sub>CN), 162.3, 154.4

(C<sub>o</sub> Py), 137.8 (C<sub>p</sub> Py), 122.7, 120.9 (C<sub>m</sub> Py), 120.3, 119.6 (=CH Im), 59.7 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 58.7 (C <sup>t</sup>Bu), 58.3 (CH<sub>2</sub>Im), 47.6 (CH<sub>2</sub> Et), 32.0 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 12.0 (CH<sub>3</sub> Et).

**[Mn(CO)<sub>3</sub>(κ<sup>3</sup>-C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]Br (35).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (**4**) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (255 mg, 1.100 mmol) y [MnBr(CO)<sub>5</sub>] (143 mg, 0.524 mmol). Rendimiento: 231 mg, 85% (sólido amarillo oscuro). Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Mn: C, 48.57; H, 5.44; N, 10.79. Encontrado: C, 48.81; H, 5.15; N, 10.53. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 439.1540 [M]<sup>+</sup>. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2011 (s), 1877 (br) (ν<sub>CO</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2020 (s), 1900 (br) (ν<sub>CO</sub>). Λ<sub>M</sub> = 77 Ω<sup>-1</sup>cm<sup>2</sup>mol<sup>-1</sup> (nitrometano).



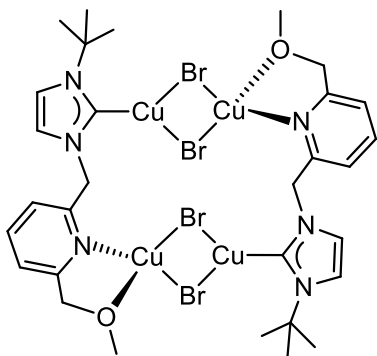
<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.91 (s, 1H, =CH Im), 7.83 (t, J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.73 (s, 1H, =CH Im), 7.45–7.35 (m, 2H, H<sub>m</sub> Py), 5.55 (br, 1H, NH) 5.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 1.70 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm), 1.16 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 222.8 (CO), 185.2 (C<sub>N</sub>CN), 161.0, 153.4 (C<sub>o</sub> Py), 139.3 (C<sub>p</sub> Py), 124.6, 123.7 (C<sub>m</sub> Py), 122.0, 121.3 (=CH Im), 61.6 (C <sup>t</sup>Bu), 54.9 (CH<sub>2</sub>Im), 51.7 (C <sup>t</sup>BuNH), 48.5 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 29.8 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu), 28.7 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>BuNH).

**2.9. Síntesis de compuestos de cobre [Cu<sub>2</sub>(μ-Br)<sub>2</sub>{<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L}]<sub>n</sub> (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu).**

Método general: A una disolución de [<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>L]Br (L = OMe, NEt<sub>2</sub>, NH<sup>t</sup>Bu) en acetonitrilo (5 mL) se añadió Ag<sub>2</sub>O y Cu en polvo. La suspensión se agitó durante 30 horas a 323K y se filtró a través de celita. La disolución amarilla se llevó a sequedad a vacío y el residuo aceitoso obtenido se disgregó por agitación con dietil éter frío. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter (2 x 5 mL) y se secó a vacío.

**[Cu<sub>2</sub>(μ-Br)<sub>2</sub>{<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe}]<sub>n</sub> (36).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe]Br (**2**) (200 mg, 0.588 mmol), Ag<sub>2</sub>O (286 mg, 1.235 mmol) y Cu en polvo (224 mg, 3.528 mmol). Rendimiento: 170 mg, 53% (sólido marrón claro). Análisis calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cu<sub>4</sub>: 32.98 C, 3.87 H, 7.69 N. Encontrado: 32.90 C, 3.66 H, 7.79 N. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 322.0946 [L+Cu]<sup>+</sup>, 260.1702 [L+H]<sup>+</sup>.

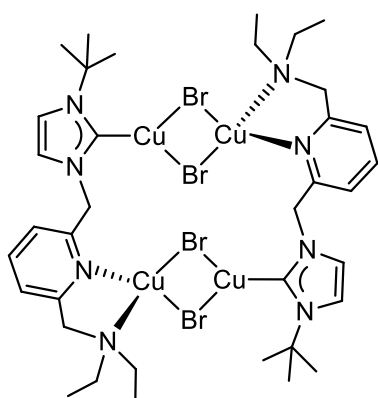


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7.75 (t, J<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.36 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.28 (d, J<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 1H, =CH Im), 7.18 (d, J<sub>H-H</sub> = 1.9 Hz, 1H, =CH Im), 7.14 (d, J<sub>H-H</sub> = 7.8 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.70 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75

MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  177.1 (C<sub>N</sub>CN), 159.8, 156.4 (C<sub>o</sub> Py), 138.9 (C<sub>p</sub> Py), 121.8, 121.7 6 (C<sub>m</sub> Py), 121.4, 119.8 (=CH, Im), 75.8 (CH<sub>2</sub>OMe), 58.9 (OCH<sub>3</sub>), 58.6 (C<sup>t</sup>Bu), 57.8 (CH<sub>2</sub>Im), 32.0 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>Bu).

**[Cu<sub>2</sub>( $\mu$ -Br)<sub>2</sub>(<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]<sub>n</sub> (37).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>]Br (3) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (255 mg, 1.100 mmol) y Cu en polvo (200 mg, 3.144 mmol). Rendimiento: 166 mg, 54% (sólido verde pálido). Análisis calculado para C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>8</sub>Cu<sub>4</sub>: 36.81 C, 4.81 H, 9.54 N. Encontrado: 36.42 C, 5.15 H, 9.84 N. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 445.0860 [L+H+Cu+Br]<sup>+</sup>, 363,1619 [L+Cu]<sup>+</sup>, 301.2392 [L+H]<sup>+</sup>. La difusión lenta de hexano en una disolución del compuesto en diclorometano permitió obtener cristales apropiados para realizar un análisis por difracción de rayos X.

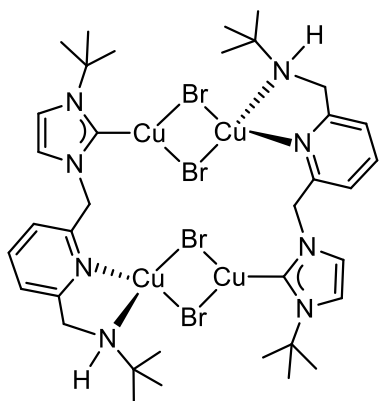


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  7.75 (t,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.40 (d,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 7.26 (d,  $J_{H-H}$  = 1.8 Hz, 1H, =CH Im), 7.22–7.16 (m, 2H, H<sub>m</sub> Py, =CH Im), 5.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 2.59 (q,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 4H, CH<sub>2</sub> Et), 1.70 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.01 (t,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 6H, CH<sub>3</sub> Et). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  178.1 (C<sub>N</sub>CN), 160.5, 156.3 (C<sub>o</sub> Py), 139.3 (C<sub>p</sub> Py), 123.4 (C<sub>m</sub> Py), 122.3 (=CH Im), 121.5 (C<sub>m</sub> Py), 119.6 (=CH Im), 60.2 (CH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>), 58.5 (C<sup>t</sup>Bu),

57.7 (CH<sub>2</sub>Im), 48.3 (CH<sub>2</sub> Et), 31.8 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>Bu), 11.7 (CH<sub>3</sub> Et).

**[Cu<sub>2</sub>( $\mu$ -Br)<sub>2</sub>(<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu)]<sub>n</sub> (38).**

[<sup>t</sup>BuHImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu]Br (4) (200 mg, 0.524 mmol), Ag<sub>2</sub>O (255 mg, 1.100 mmol) y Cu en polvo (200 mg, 3.144 mmol). Rendimiento: 160 mg, 52% (sólido verde pálido). Análisis calculado para C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>8</sub>Cu<sub>4</sub>: 36.81 C, 4.81 H, 9.54 N. Encontrado: 36.56 C, 4.85 H, 9.48 N. HRMS (ESI+, CH<sub>3</sub>CN, m/z): 507.0114 [L+Cu<sub>2</sub>+Br], 445.1049 [L+H+Cu+Br], 363.1885 [L+Cu], 301.2691 [L+H]<sup>+</sup>.

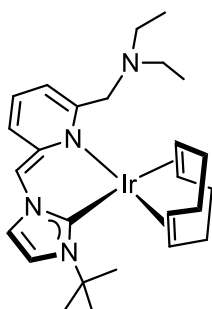


<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  7.80 (t,  $J_{H-H}$  = 7.8 Hz, 1H, H<sub>p</sub> Py), 7.38–7.28 (m, 3H, H<sub>m</sub> Py, 2 =CH Im), 7.17 (d,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>m</sub> Py), 5.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 4.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 3.35 (t,  $J_{H-H}$  = 7.2 Hz, 1H, NH), 1.69 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm), 1.27 (s, 9H, <sup>t</sup>BuNH). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  177.9 (C<sub>N</sub>CN), 160.7, 156.4 (C<sub>o</sub> Py), 140.1 (C<sub>p</sub> Py), 123.3 (C<sub>m</sub> Py, C<sub>m</sub> Py), 121.7, 119.6 (=CH Im), 58.7 (C<sup>t</sup>Bulm), 57.7 (CH<sub>2</sub>Im), 54.3 (C<sup>t</sup>BuNH), 48.7 (CH<sub>2</sub>NH<sup>t</sup>Bu), 31.9 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>Bulm), 29.1 (CH<sub>3</sub><sup>t</sup>BuNH).

### 3. Estudios de reactividad.

#### 3.1. Desaromatización de $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (**8**).

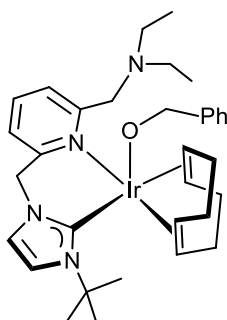
A una disolución de  $[\text{IrBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8**) (10 mg, 0.015 mmol) en tolueno- $d_8$  a 273 K se añadió KHMDS (3.2 mg, 0.016 mmol) dando lugar a una suspensión roja-naranja de  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8-DeAr**).



$^1\text{H}$ -RMN (248 K, 500 MHz, tolueno- $d_8$ ):  $\delta$  7.24–7.17 (m, 2H, H Py'), 6.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.2$  Hz, 1H, H Py'), 6.17 (s, 1H, =CH Im), 5.80 (s, 1H, =CH Im), 5.28 (s, 1H, =CH), 4.80–4.75 (m, 1H, =CH cod), 4.22–4.12 (m, 2H, =CH cod), 3.84–3.72 (m, 3H, =CH cod,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 2.51 (q,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.28–2.18 (m, 3H,  $>\text{CH}_2$  cod), 2.03–1.93 (m, 2H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.87–1.80 (m, 1H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.57–1.48 (m, 2H,  $>\text{CH}_2$  cod), 1.04 (s, 9H,  $^t\text{Bulm}$ ), 1.02 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  Et).

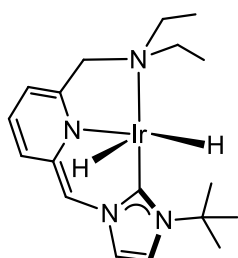
#### 3.2. Activación de alcohol bencílico por $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},N^t\text{BuHImCH}_2\text{Py}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$ (**8-DeAr**).

A una suspensión de  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8-DeAr**) (9.0 mg, 0.015 mmol) en tolueno- $d_8$  a 273 K se añadió alcohol bencílico (1.6  $\mu\text{L}$ , 0.015 mmol) dando lugar a una disolución amarilla de  $[\text{Ir}(\text{OBn})(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**8-OBn**).



**3.3.**  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ):  $\delta$  7.50–7.43 (m, 3H, 2  $H_m$  Py,  $H_p$  Py) 6.69 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.52 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 6.37 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 5.82 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.18 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 4.95 (d,  $J_{\text{H-H}} = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.72 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 2.43 (q,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2$  Et), 1.68 (s, 9H,  $^t\text{Bulm}$ ), 0.94 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$  Et).

#### 3.4. Desaromatización de $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$ (**23**).

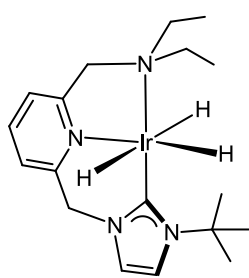


A una suspensión de  $[\text{IrBrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23**) (10 mg, 0.017 mmol) en tolueno- $d_8$  (0.5 mL) a 273 K se añadió KHMDS (3.81 mg, 0.019 mmol) dando lugar a una disolución roja-naranja del compuesto  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C},N,N^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-DeAr**) y KBr insoluble en el medio de reacción.

$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ):  $\delta$  6.99–6.95 (m, 1H, H Py'), 6.90 (m, 1H, H Py'), 6.41 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 6.23 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.1$  Hz, 1H, =CH Im), 5.98 (d,  $J_{\text{H-H}} = 6.9$  Hz, 1H, H Py'), 5.71 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.4$  Hz, 1H, =CH), 3.55 (d,  $J_{\text{H-H}} = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.34 (d,  $J_{\text{H-H}} = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 2.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  Et), 1.86 (s, 9H,  $^t\text{Bulm}$ ), 1.00–0.93 (m, 6H,  $\text{CH}_3$  Et), -15.22 (br, 1H, Ir-H), -17.78 (d,  $J_{\text{H-H}} = 4.8$  Hz, 1H, Ir-H).

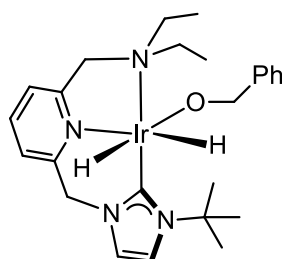
### 3.5. Activación de hidrógeno molecular por $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$ (**23-DeAr**).

Una disolución de  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-DeAr**) (8.4 mg, 0.017 mmol) en tolueno- $d_8$  (0.5 mL) en un tubo de RMN de presión se congeló, se eliminó la atmósfera de argón a vacío y posteriormente se presurizó a 5 bar de  $\text{H}_2(\text{g})$  a 273 K durante 50 minutos dando lugar a una disolución amarilla del compuesto  $[\text{IrH}_3(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-3H**).



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ): 6.90 (m, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 6.60 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 6.50 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 6.37 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 6.22 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 4.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 3.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NEt}_2$ ), 3.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  Et), 2.06 (s, 9H,  $^t\text{Bulm}$ ), 0.96 (m, 6H,  $\text{CH}_3$  Et), -7.59 (d,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz, 2H, Ir-H), -16.51 (t,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz, 1H, Ir-H).

### 3.6. Activación de alcohol bencílico por $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$ (**23-DeAr**).

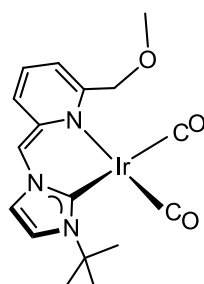


A una disolución de  $[\text{IrH}_2(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-DeAr**) (8.4 mg, 0.017 mmol) en tolueno- $d_8$  (0.5 mL) a 273 K se añadió alcohol bencílico (1.8  $\mu\text{L}$ , 0.017 mmol) dando lugar a una disolución amarilla. El  $^1\text{H}$ -RMN de la disolución evidenció la presencia de los productos: **23-DeAr**, **23-OBn** y **23-3H**.  $[\text{IrH}_2(\text{OBn})(\kappa^3\text{-C,N,N-}^t\text{BulmCHPy}'\text{CH}_2\text{NEt}_2)]$  (**23-OBn**) (resonancias significativas):  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz, tolueno- $d_8$ ): -12.36 (br, 1H, Ir-H), -17.29 (d,  $J_{\text{H-H}} = 4.9$  Hz, 1H, Ir-H).

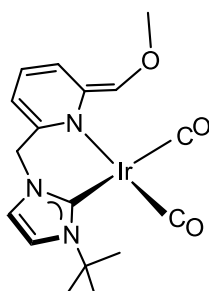
### 3.7. Desaromatización de $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ (**17**).

A una disolución  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**) (10 mg, 0.017 mmol) en tolueno- $d_8$  a 273 K se añadió KHMDS (3.7 mg, 0.019 mmol) dando lugar a una suspensión amarilla oscura de (**17-DeAr**). El  $^1\text{H}$ -RMN de la disolución evidenció la existencia de dos compuestos,

[Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCHPy'CH<sub>2</sub>OMe)] (**17-DeAr.1**) y [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>Py'CHOMe)] (**17-DeAr.2**), en una proporción 1:1.



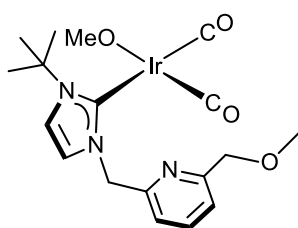
**17-DeAr.1** (resonancias significativas): <sup>1</sup>H-RMN (273 K, 500 MHz, tolueno-*d*<sub>8</sub>): δ 6.26 (s, 2H, =CH Im), 6.00 (s, 1H, =CH), 4.36 (ABq, δ<sub>A</sub> = 4.40, δ<sub>B</sub> = 4.32, J<sub>A-B</sub> = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.72 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (273 K, 125 MHz, tolueno-*d*<sub>8</sub>): δ 123.2, 118.1 (=CH Im), 75.8 (CH<sub>2</sub>OMe), 58.1 (OCH<sub>3</sub>), 44.7 (=CH), 31.6 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).



**17-DeAr.2** (resonancias significativas): <sup>1</sup>H-RMN (273 K, 500 MHz, tolueno-*d*<sub>8</sub>): δ 6.66 (s, 1H, =CH Im), 6.15 (s, 1H, =CH Im), 4.56 (s, 1H, =CH), 4.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Im), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (273 K, 125 MHz, tolueno-*d*<sub>8</sub>): 125.2, 114.8 (=CH Im), 75.7 (CH<sub>2</sub>OMe), 58.1 (OCH<sub>3</sub>), 39.6 (=CH), 30.5 (CH<sub>3</sub> <sup>t</sup>Bu).

### 3.8. Activación de metanol por [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>Py'CH<sub>2</sub>OMe)] (**17-DeAr**).

A una suspensión de [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>Py'CH<sub>2</sub>OMe)] (**17-DeAr**) en tolueno-*d*<sub>8</sub> a 273 K se añadió metanol (3.4 μL, 0.085 mmol) dando lugar a una suspensión amarilla de [Ir(OMe)(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17-OMe**).



<sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, tolueno-*d*<sub>8</sub>): δ 7.24–7.15 (m, 3H, 2 H<sub>m</sub> Py, H<sub>p</sub> Py), 6.73 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 6.48 (d, J<sub>H-H</sub> = 2.1 Hz, 1H, =CH Im), 6.11 (d, J<sub>H-H</sub> = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 5.47 (d, J<sub>H-H</sub> = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Im), 4.42 s, 2H, CH<sub>2</sub>OMe), 4.36 (s, 3H, IrOMe), 3.15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, <sup>t</sup>Bulm).

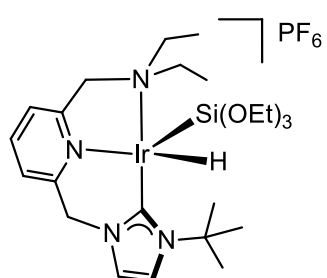
El compuesto **17-OMe** se puede preparar directamente a partir de **17**: A una disolución de [IrBr(CO)<sub>2</sub>(κ-C-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (**17**) (10 mg, 0.017 mmol) en tolueno/metanol 1:1 se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27.8 mg, 0.085 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos obteniéndose una disolución amarilla. La disolución se llevó a sequedad a vacío y el residuo se disolvió en tolueno-*d*<sub>8</sub> (0.5 mL). La suspensión se filtró dando lugar a una disolución amarilla de **17-OMe** que se identificó por <sup>1</sup>H-RMN.

### 3.9. Reactividad de $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$ (**25**) con $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ .

A una disolución de  $[\text{Ir}(\text{NCCH}_3)_2(\kappa^3\text{-C,N,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**25**) (5 mg, 0.007 mmol) en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.5 mL) a 298 K se añadió  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  (27  $\mu\text{L}$ , 0,146 mmol) dando lugar a una disolución amarilla oscura que se mantuvo a 298 K durante 10 minutos. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN permitió identificar la formación de hidrógeno molecular,  $\delta$  4.57 (br) ppm, y la formación de un hidruro complejo de iridio(III) que posee una señal característica a bajo campo  $\delta$  -17.21 (s, 1H, Ir-H) ppm.

### 3.10. Reactividad de $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$ (**16**) con $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ .

A una disolución de  $[\text{RhBr}(\text{CO})(\kappa^2\text{-C,N}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**16**) (5 mg, 0.011 mmol) en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (0.5 mL) se añadió  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$  (39  $\mu\text{L}$ , 0.213 mmol) dando lugar a una disolución amarilla que se calentó durante 1 hora a 333 K. El análisis por  $^1\text{H}$ -RMN permitió detectar una resonancia a bajo campo  $\delta$  -16.64 (d,  $J_{\text{Rh-H}} = 29.9$  Hz, Rh-H) ppm que debe corresponder a un hidruro complejo de rodio(III) que se forma en pequeña proporción.



$^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  7.95 (t,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_p$  Py), 7.55 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.42 (d,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_m$  Py), 7.15 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.3$  Hz, 1H, =CH Im), 7.03 (d,  $J_{\text{H-H}} = 2.2$  Hz, 1H, =CH Im), 5.56 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 5.16 (d,  $J_{\text{H-H}} = 15.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Im}$ ), -17.21 (s, 1H, Ir-H).

## 4. Reacciones catalíticas.

Las magnitudes *turnover number* (TON) y *turnover frequency* (TOF) expresan la estabilidad y actividad de un sistema catalítico y permiten comparar las actividades de diferentes sistemas. El TON se define como los moles de sustrato convertidos por mol de catalizador, y el TOF se define como los moles de sustrato convertidos por mol de catalizador y por unidad de tiempo. Estas magnitudes se calculan de acuerdo a las siguientes expresiones:

$$\text{TON} = \frac{[\text{sustrato}] \cdot \text{conversión}(\%)}{[\text{catalizador}] \cdot 100} ; \quad \text{TOF} = \frac{\text{TON}}{\text{tiempo}}$$

El *turnover frequency* (TOF) se utiliza como una medida de la actividad de un sistema catalítico aunque su valor varía durante el desarrollo del proceso catalítico.<sup>13</sup> En realidad, el valor de TOF debe entenderse como la pendiente la representación gráfica de los diferentes

valores de *turnover number* (TON) frente al tiempo de reacción. El valor de TOF no se mantiene constante a lo largo del tiempo con excepción de los procesos catalíticos de orden cero.<sup>14</sup>

En general, el cálculo del TOF cuando el proceso catalítico alcanza una conversión de sustrato por encima del 90% da una vaga idea de la velocidad de reacción en el proceso catalítico. La variación de la concentración del sustrato frente al tiempo en un proceso cinético de orden 1 sigue un perfil logarítmico, de modo que si la conversión ha alcanzado un valor por encima del 90% nos encontramos en la región asintótica de la curva y la velocidad de conversión de sustrato en producto es muy baja. Sin embargo, el cálculo del TOF en los instantes iniciales,  $TOF_0$ , en la zona donde la pendiente de la curva de variación de concentración de sustrato frente al tiempo es mayor, proporciona una idea de la velocidad inicial del proceso catalítico que es, en general, la mayor velocidad alcanzada en todo el proceso catalítico. Otra posible medida de la actividad catalítica de un sistema es el cálculo del valor de TOF cuando se alcanza una conversión del 50% del sustrato en productos ( $TOF_{50}$ ).<sup>14</sup>

Además, a la hora de comparar la actividad catalítica de diferentes sistemas se ha de tener en cuenta que el TOF depende en gran medida de la concentración tanto de sustrato como de catalizador, y por supuesto, de la temperatura.<sup>15,16</sup>

#### **4.1. Procesos de autotransferencia de hidrógeno.**

##### **4.1.1. $\beta$ alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.**

Los ensayos catalíticos de  $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios se realizaron bajo atmósfera de argón en un schlenk de vidrio reforzado equipado con una llave de teflón de tipo punzón. En un experimento estándar se introdujeron en este orden: catalizador (0.0015 mmol) y base (0.15 mmol) en el interior de una caja seca, y posteriormente, bajo atmósfera de argón, tolueno (0.20 mL), alcohol primario (1.8 mmol), alcohol secundario (1.5 mmol) y mesitileno como estándar interno (0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la completa disolución del catalizador y en ese momento se introdujo en un baño termostaticado a la temperatura deseada. La conversión y la selectividad se determinaron por análisis de alícuotas de la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases utilizando las siguientes condiciones: la temperatura de la columna se mantuvo a 80 °C durante cuatro minutos y después se calentó hasta 250 °C a una



velocidad de 20 °C/min, con un flujo de 1mL/min usando He ultrapuro como gas portador, y temperaturas del detector y del inyector de 250 °C.

#### **4.1.2. N-alquilación de aminas con alcoholes primarios.**

Los ensayos catalíticos de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios se realizaron bajo atmósfera de argón en un schlenk de vidrio reforzado equipado con una llave de teflón tipo punzón. En un experimento estándar se introdujeron en este orden: catalizador (0.0015 mmol) y base (0.75 mmol) en el interior de una caja seca, y posteriormente, bajo atmósfera de argón, tolueno (0.30 mL), alcohol primario (1.5 mmol), amina (1.5 mmol) y mesitileno como estándar interno (0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la completa disolución del catalizador y en ese momento se introdujo en un baño termostatzado a la temperatura deseada. La conversión y la selectividad se determinaron por análisis de alícuotas de la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente.

#### **4.1.3. N-metilación de aminas con metanol.**

Los ensayos catalíticos de N-metilación de aminas con metanol se realizaron bajo atmósfera de argón en un schlenk de vidrio reforzado equipado con una llave de teflón tipo punzón. En un experimento estándar se introdujo en este orden: catalizador (0.0025 mmol) y base (0.25 mmol) en el interior de una caja seca, y posteriormente, bajo atmósfera de argón, metanol (1.5 mL), amina (0.5 mmol) y mesitileno como estándar interno (0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la completa disolución del catalizador y en ese momento se introdujo en un baño termostatzado a la temperatura deseada. La conversión y selectividad se determinó por análisis de alícuotas de la mezcla de reacción por cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente.

#### **4.1.4. N-metilación de nitrocompuestos con metanol.**

Los ensayos catalíticos de N-metilación de nitrocompuestos con metanol se realizaron bajo atmósfera de argón en un schlenk de vidrio reforzado equipado con una llave de teflón tipo punzón. En un experimento estándar se introdujo en este orden: catalizador (0.0125 mmol) y base (0.375 mmol) en el interior de una caja seca, y posteriormente, bajo atmósfera de argón, metanol (2.5 mL), nitro compuesto (0.5 mmol) y mesitileno como estándar interno

(0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la completa disolución del catalizador y en ese momento se introdujo en un baño termostatzado a la temperatura deseada. La conversión y selectividad se determinó por análisis de alícuotas de la mezcla de reacción mediante cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente.

#### 4.2. Hidrosililación de alquinos terminales.

Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. En un tubo de RMN de 5 mm se introdujo en este orden: catalizador (0.0011 mmol), disolvente (0.5 mL), anisol como estándar interno (0.009 mmol), silano (0.11 mmol) y alquino (0.11 mmol). Con objeto de mantener constante la concentración de catalizador y sustratos en todos los experimentos, en un primer paso se ha pesado el catalizador en una balanza de precisión y posteriormente se han recalculado las cantidades necesarias de sustratos y de disolvente corrigiendo así el error por desviación en la pesada. La concentración de hidrosilano y alquino es  $\approx 0.22$  M en todos los casos. La disolución se introdujo en un baño termostatzado a la temperatura deseada y la reacción se monitorizó por espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN. La conversión y la selectividad se calcularon por  $^1\text{H}$ -RMN. Los productos de reacción se identificaron por comparación de las constantes de acoplamiento  $^3J_{\text{H-H}}$  de los protones vinílicos con los valores descritos en la bibliografía. Los valores de las constantes de acoplamiento para los diferentes isómeros de los vinilsilanos están en el rango: 17-19 Hz, isómero  $\beta$ -(E); 13-16 Hz, isómero  $\beta$ -(Z); y 1-3 Hz, isómero  $\alpha$ .<sup>17</sup>

#### 4.3. Cicloadición [3+2] de azidas y alquinos.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. En primer lugar, en un schlenk se pesó el catalizador (0.005 mmol) en el interior de una caja seca. Alternativamente, en los experimentos con una baja carga de catalizador se preparó una disolución *stock* de catalizador en acetonitrilo con una concentración de  $8.5 \cdot 10^{-4}$  M de la que se cogió el volumen necesario con una microjeringa de precisión y se transfirió a un schlenk. Posteriormente la disolución se llevó a sequedad a vacío. En este punto se introdujeron la azida (0.5 mmol), el alquino (0.5 mmol) y mesitileno como estándar interno (0.25 mmol), la reacción se introdujo en un baño termostatzado a la temperatura deseada. La conversión se determinó por análisis de alícuotas de la mezcla de reacción, o por disolución del sólido formado en diclorometano, mediante cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente.

## 5. Bibliografía.

- 1 a) SAINT+ Software for CCD diffractometers; Bruker AXS, Madison, WI, 2000; b) Sheldrick, G. M. in *SADABS Program for Correction of Area Detector Data V. 2.03*; University of Göttingen, Göttingen, Germany, 2001.
- 2 SHELXTL Package V. 6.10; Bruker AXS: Madison, WI, 2000. Sheldrick G. M. SHELXS-86 and SHELXL-97; University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.
- 3 Frisch, M. J.; Trucks, G. W. Schegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheesman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P. *et al.*, *Gaussian, Inc: Wallingford, CT, USA*, **2009**.
- 4 a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*. **1988**, *37*, 785–789. b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372–1377.
- 5 Grimme, S.; Antoni, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- 6 Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 111–114.
- 7 Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. in *Purification of Laboratory Chemicals*, 6th Ed., Elsevier, 2009.
- 8 Herde, J. L.; Lambert, J. C.; Senoff, C. V. *Inorg. Synth.* **1974**, *15*, 18–20.
- 9 Usón, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 126–130.
- 10 Giordano, G.; Crabtree, R. H.; Heintz, R. M.; Forster, D.; Morris, D. E. *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 218–220.
- 11 Bedford, C. D.; Harris III, R. H.; Howd, R. A.; Gdef, D. A.; Koolpe, G. A.; Petesch, M.; Kopllovitz, I.; Sultan, W. E.; Musallam, H. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 504–516.
- 12 Abada, S.; Lecointre, A.; Elhabiri, M.; Charbonnière, L. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9055–9062.
- 13 Atkins, P. W.; De Paula, J. in *Physical Chemistry*, 9th ed.; Freeman, W. H and Co., New York, 2000.
- 14 Kozuch, S.; Martin, J. M. L. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2787-2794.
- 15 a) Kozuch, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 795–815; b) Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 6032–6041; c) Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110; d) Uhe, A.; Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 978–985.

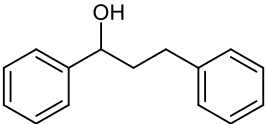
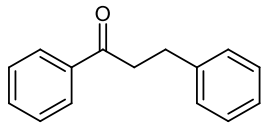
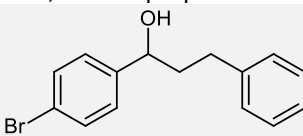
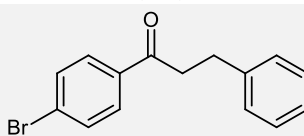
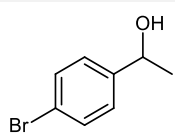
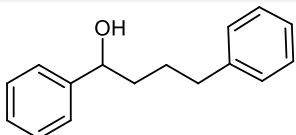
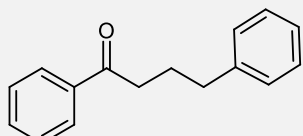
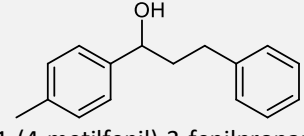
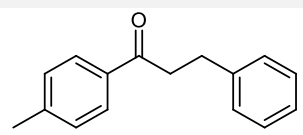
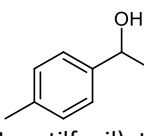
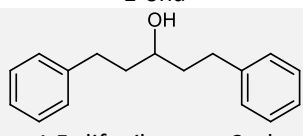
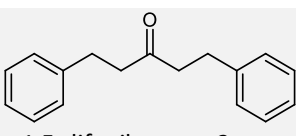
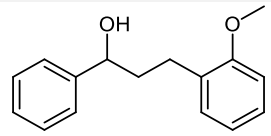
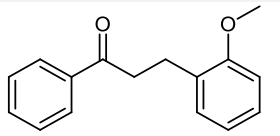
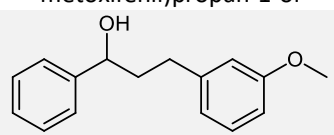
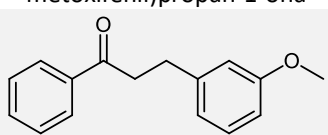
- 16 Kozuch, S.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3355–3365.
- 17 a) Andavan, G. T. S.; Bauer, E. B.; Letko, C. S.; Hollis, T. K.; Tham, F. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5938–5947. b) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J. D.; Alami, M. *Synthesis* **2007**, *13*, 2025–2036. c) Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J. D.; Alami, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2789–2797. d) Katayama, H.; Taniguchi, K.; Kobayashi, M.; Sagawa, T.; Minami, Ozawa, F. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 192–200. e) Nakamura, S.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11146–11147. f) Pérez-Torrente, J. J.; Nguyen, D. H.; Jiménez, M. V.; Modrego, F. J.; Puerta-Oteo, R.; Gómez-Bautista, D.; Iglesias, M.; Oro, L. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 2410–2422. g) Sudo, T.; Asao, N.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2494–2499.

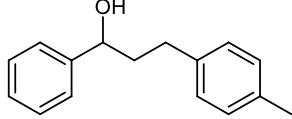
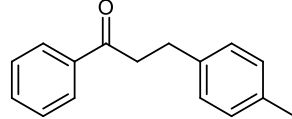
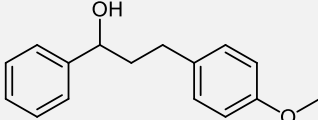
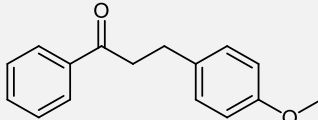
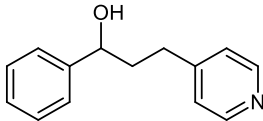
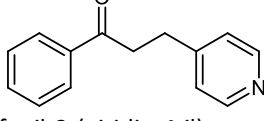
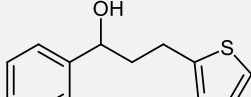
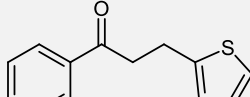
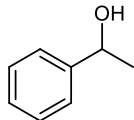
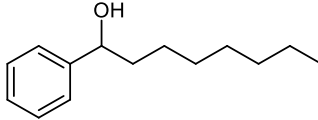
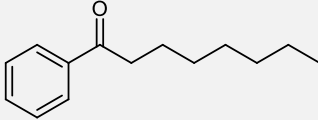
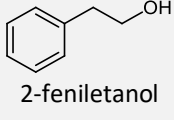
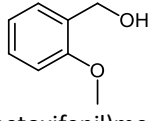
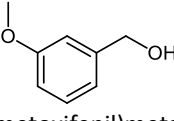
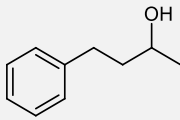
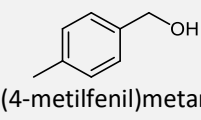
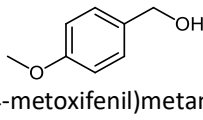
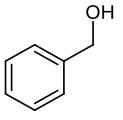
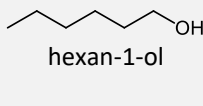
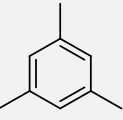
**Anexos**



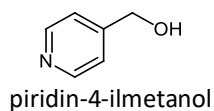
# 1. Tiempos de retención en GC con columna HP INNOWax de compuestos orgánicos.<sup>a</sup>

## 1.1 β-alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.

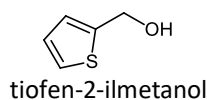
Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 1,3-difenilpropan-1-ol	17.54	 1,3-difenilpropan-1-ona	15.45
 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol	31.33 <sup>b</sup>	 1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ona	22.28 <sup>b</sup>
 1-(4-bromofenil)etanol	11.94 <sup>b</sup>	 1,4-difenilbutan-1-ol	18.88
 1,4-difenilbutan-1-ona	16.54	 1-(4-metilfenil)-3-fenilpropan-1-ol	18.61
 1-(4-metilfenil)-3-fenilpropan-1-ona	16.93	 1-(4-metilfenil)etanol	12.80
 1,5-difenilpentan-3-ol	20.04	 1,5-difenilpentan-2-ona	17.29
 1-fenil-3-(2-metoxifenil)propan-1-ol	22.35	 1-fenil-3-(2-metoxifenil)propan-1-ona	19.46
 1-fenil-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol	26.51	 1-fenil-3-(3-metoxifenil)propan-1-ona	21.81

	18.71		16.50
1-fenil-3-(4-metilfenil)propan-1-ol		1-fenil-3-(4-metilfenil)propan-1-ona	
	19.52		13.27
1-fenil-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol		1-fenil-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona	
	24.96		20.45
1-fenil-3-(piridin-4-il)proan-1-ol		1-fenil-3-(piridin-4-il)proan-1-ona	
	18.21		16.02
1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ol		1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona	
	9.32		12.82
1-feniletanol		1-feniloctan-1-ol	
	11.59		9.95
1-feniloctan-1-ona		2-feniletanol	
	11.25		11.83
(2-metoxifenil)metanol		(3-metoxifenil)metanol	
	10.36		10.19
4-fenilbutan-2-ol		(4-metilfenil)metanol	
	12.42		9.71
(4-metoxifenil)metanol		alcohol bencílico	
	6.08		5.18
hexan-1-ol		mesitileno	





11.17

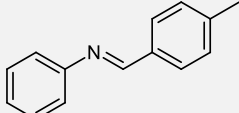
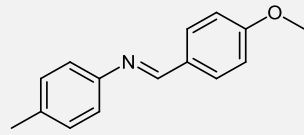
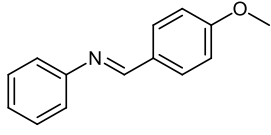
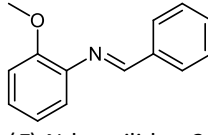
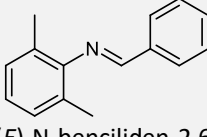
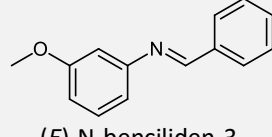
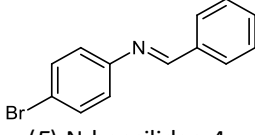
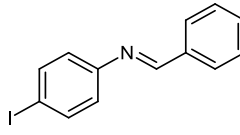
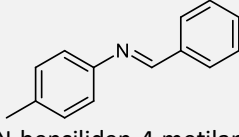
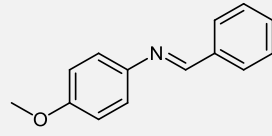
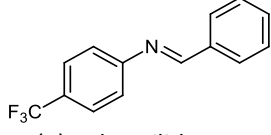
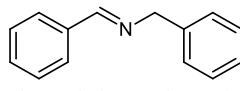
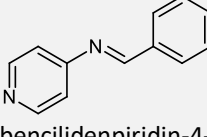
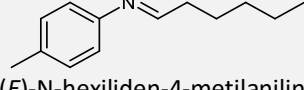
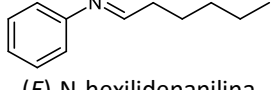
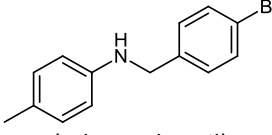
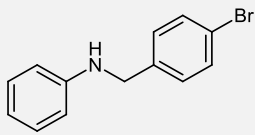
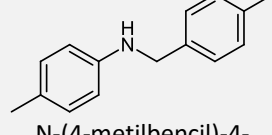


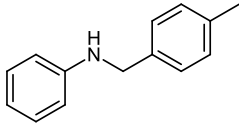
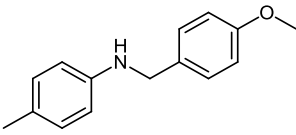
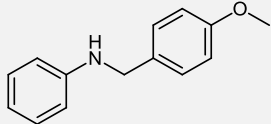
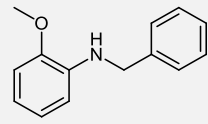
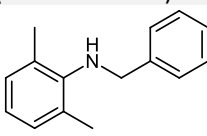
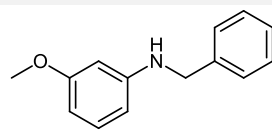
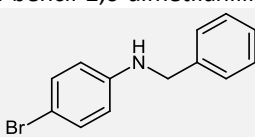
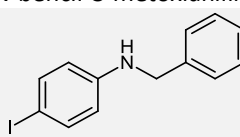
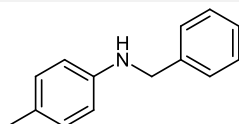
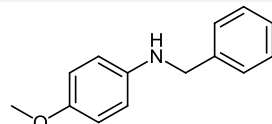
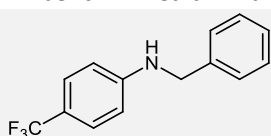
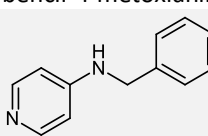
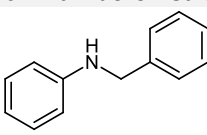
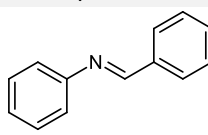
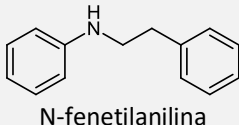
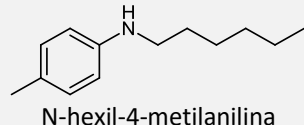
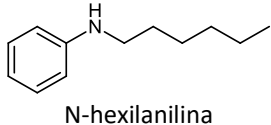
10.10

<sup>a</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 80 °C durante 3 minutos y después se calentó hasta 250 °C a una velocidad de 20 °C/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 10 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 250 °C. <sup>b</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 45 °C durante 4 minutos y después se calentó hasta 280 °C a una velocidad de 10 °C/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 270 °C.

## 1.2 N-alquilación de aminas con alcoholes primarios.

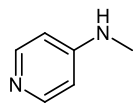
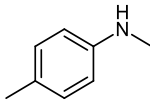
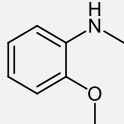
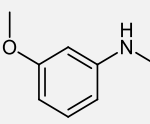
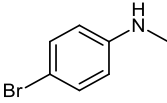
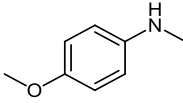
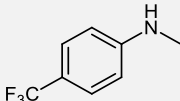
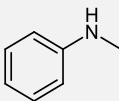
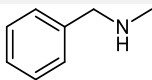
Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 2-metoxianilina	10.32	 2,6-dimetilanilina	9.74
 3-metoxianilina	11.50	 4-aminopiridina	12.35
 4-bromoanilina	12.26	 4-iodoanilina	13.61
 4-metilanilina	9.55	 4-metoxianilina	11.66
 4-trifluorometilanilina	10.28	 anilina	9.17
 bencilamina	13.72	 dibencilamina	13.20
 m-fenilendiamina	13.24	 o-fenilendiamina	11.20
 (E)-N-(2-feniletilden)anilina	13.01	 (E)-N-(4-bromobenciliden)-4-metilanilina	19.67
 (E)-N-(4-bromobenciliden)anilina	14.41	 (E)-N-(4-metilbenciliden)-4-metilanilina	15.24

	14.17		14.04
( <i>E</i> )-N-(4-metilbenciliden)anilina		( <i>E</i> )-N-(4-metoxibenciliden)-4-metilanolina	
	18.39		14.36
( <i>E</i> )-N-(4-metoxibenciliden)anilina		( <i>E</i> )-N-benciliden-2-metoxianilina	
	13.29		17.43
( <i>E</i> )-N-benciliden-2,6-dimetilanilina		( <i>E</i> )-N-benciliden-3-metoxianilina	
	19.67		13.35
( <i>E</i> )-N-benciliden-4-bromoanilina		( <i>E</i> )-N-benciliden-4-iodoanilina	
	14.09		18.08
( <i>E</i> )-N-benciliden-4-metilanolina		( <i>E</i> )-N-benciliden-4-metoxianilina	
	14.13		13.78
( <i>E</i> )-N-benciliden-4-trifluorometilanilina		( <i>E</i> )-N-benciliden-N-bencilamina	
	15.43		9.53
( <i>E</i> )-N-bencilidenpiridin-4-amina		( <i>E</i> )-N-hexiliden-4-metilanolina	
	10.56		24.56
( <i>E</i> )-N-hexilidenanilina		N-(4-bromobencil)-4-metilanolina	
	17.73		16.27
N-(4-bromobencil)anilina		N-(4-metilbencil)-4-metilanolina	

	17.02		22.46
N-(4-metilbencil)anilina		N-(4-metoxibencil)-4-metilanilina	
	20.58		16.00
N-(4-metoxibencil)anilina		N-bencil-2-metoxianilina	
	13.36		20.45
N-bencil-2,6-dimetilanilina		N-bencil-3-metoxianilina	
	24.56		22.75
N-bencil-4-bromoanilina		N-bencil-4-iodoanilina	
	15.20		19.71
N-bencil-4-metilanilina		N-bencil-4-metoxianilina	
	15.24		24.19
N-bencil-4-trifluorometilanilina		N-bencil-piridin-4-amina	
	14.51		13.22
N-bencilanilina		N-bencilidenanilina	
	15.11		11.47
N-fenetilanilina		N-hexil-4-metilanilina	
	11.12		
N-hexilanilina			

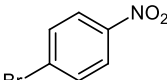
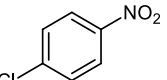
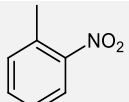
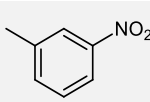
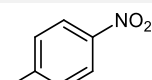
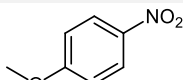
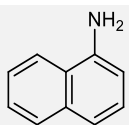
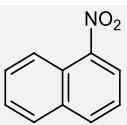
<sup>a</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 80 °C durante 3 minutos y después se calentó hasta 250 °C a una velocidad de 20 °C/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 10 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 250 °C. <sup>b</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 45 °C durante 4 minutos y después se calentó hasta 280 °C a una velocidad de 10 °C/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 270 °C.

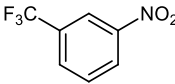
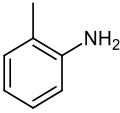
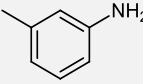
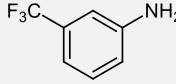
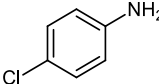
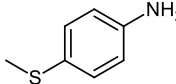
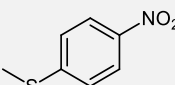
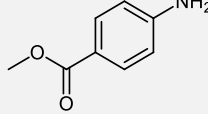
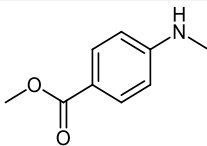
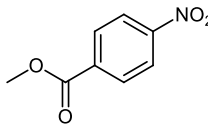
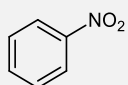
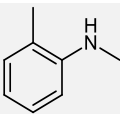
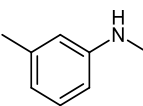
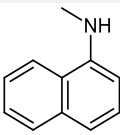
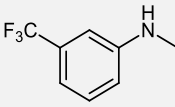
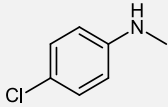
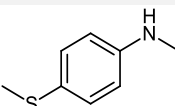
## 1.3 N-metilación de aminas con metanol.

Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 4-(N-metil)aminopiridina	11.96	 N,4-dimetilanilina	9.36
 N-metil-2-metoxianilina	9.91	 N-metil-3-metoxianilina	11.28
 N-metil-4-bromoanilina	11.92	 N-metil-4-metoxianilina	10.96
 N-metil-4-trifluorometilanilina	9.82	 N-metilanilina	9.00
 N-metilbencilamina	9.76		

<sup>a</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 80 °C durante 3 minutos y después se calentó hasta 250 °C a una velocidad de 20 °C/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 10 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 250 °C. <sup>b</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 45 °C durante 4 minutos y después se calentó hasta 280 °C a una velocidad de 10 °C/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 270 °C.

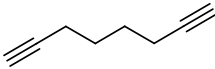
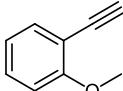
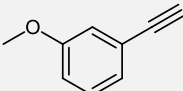
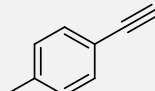
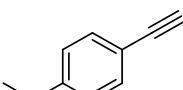
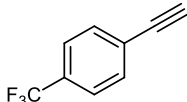
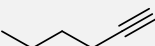
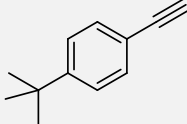
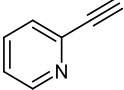
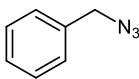
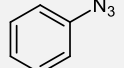
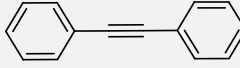
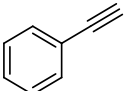
## 1.4 N-metilación de nitrocompuestos con metanol.

Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 1-bromo-4-nitrobenceno	11.18	 1-cloro-4-nitrobenceno	10.31
 1-metil-2-nitrobenceno	9.41	 1-metil-3-nitrobenceno	9.72
 1-metil-4-nitrobenceno	10.01	 1-metoxi-4-nitrobenceno	12.00
 1-aminonaftaleno	14.58	 1-nitronaftaleno	13.85

	9.67		9.36
1-trifluorometil-3-nitrobenzene		2-metilanilina	
	9.62		9.45
3-metilanilina		3-trifluorometilanilina	
	11.34		12.73
4-cloroanilina		4-tiometilanilina	
	13.46		14.99
4-tiometilnitrobenzene		metil-4-aminobenzoato	
	14.59		11.99
metil-4-(metilamino)benzoato		metil-4-nitrobenzoato	
	9.15		9.15
nitrobenzene		N,2-dimetilanilina	
	9.45		14.00
N,3-dimetilanilina		N-metil-1-aminonaftaleno	
	9.20		11.07
N-metil-3-trifluorometilanilina		N-metil-4-cloroanilina	
	9.45		
N-metil-4-tiometilanilina			

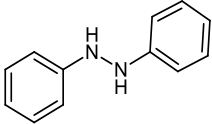
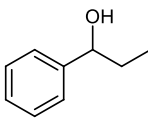
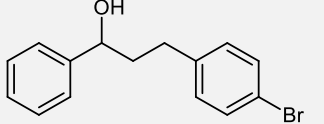
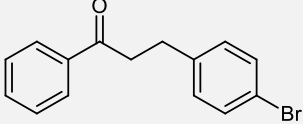
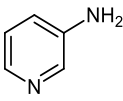
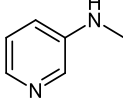
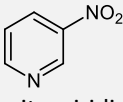
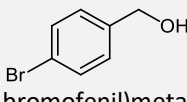
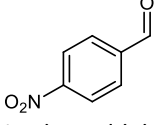

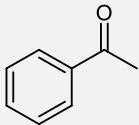
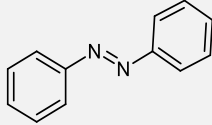
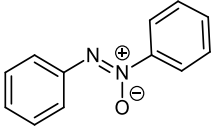
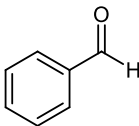
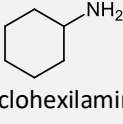
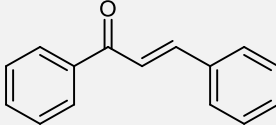
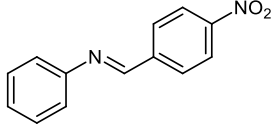
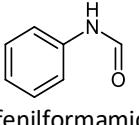
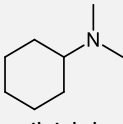
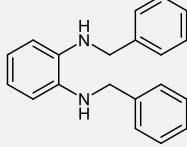
<sup>a</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 80 °C durante 3 minutos y después se calentó hasta 250 °C a una velocidad de 20 °C/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 10 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 250 °C. <sup>b</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 45 °C durante 4 minutos y después se calentó hasta 280 °C a una velocidad de 10 °C/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 270 °C.

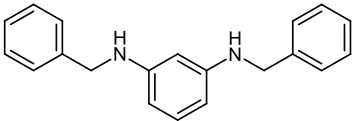
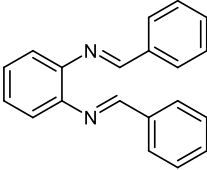
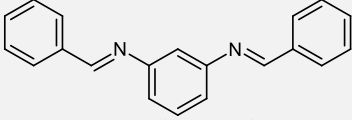
## 1.5 Cicloadición [3+2] de azidas a alquinos.

Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 1,7-octadieno	7.56	 1-etinil-2-metoxibenceno	9.36
 1-etinil-3-metoxibenceno	9.48	 1-etinil-4-metilbenceno	7.07
 1-etinil-4-metoxibenceno	9.21	 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno	9.58
 1-hexino	6.01	 1-(t-butil)-4-etinilbenceno	8.43
 2-etinilpiridina	9.18	 (azidometil)benceno	8.17
 azidobenceno	6.25	 difenilacetileno	12.62
 fenilacetileno	7.54		

<sup>a</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 80 °C durante 3 minutos y después se calentó hasta 250 °C a una velocidad de 20 °C/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 10 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 250 °C. <sup>b</sup> La temperatura de columna se mantuvo a 45 °C durante 4 minutos y después se calentó hasta 280 °C a una velocidad de 10 °C/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 270 °C.

## 2. Tiempos de retención en GC-MS con columna HP-5MS de los compuestos orgánicos utilizados.<sup>a</sup>

Compuesto	Tiempo (min)	Compuesto	Tiempo (min)
 1,2-difenilhidracina	20.86	 1-fenil-1-propanol	22.04 <sup>b</sup>
 1-fenil-3-(4-bromofenil)propan-1-ol	24.39	 1-fenil-3-(4-bromofenil)propan-1-ona	23.99
 3-aminopiridina	11.39	 3-(N-metil)aminopiridina	12.84
 3-nitropiridina	13.24	 (4-bromofenil)metanol	14.97
 4-nitrobenzaldehído	45.97 <sup>b</sup>	 (4-nitrofenil)metanol	38.60 <sup>b</sup>
 acetofenona	9.43	 azobenceno	18.70
 azoxibenceno	21.37	 benzaldehído	8.77
 ciclohexilamina	6.50	 ( <i>E</i> )-calcona	22.63
 ( <i>E</i> )-N-(4-nitrobenziliden)anilina	44.92 <sup>b</sup>	 N-fenilformamida	14.79
 N,N-dimetilciclohexilamina	7.11	 <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>2</sup> -dibencilbenceno-1,2-	27.31

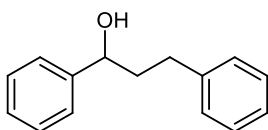
		diamina	
	29.84		26.50
<i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -dibencilbenceno-1,3-diamina		( <i>N</i> <sup>1</sup> <i>E</i> , <i>N</i> <sup>2</sup> <i>E</i> )- <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>2</sup> -dibencildienbenceno-1,2-diamina	
	23.24		
( <i>N</i> <sup>1</sup> <i>E</i> , <i>N</i> <sup>3</sup> <i>E</i> )- <i>N</i> <sup>1</sup> , <i>N</i> <sup>3</sup> -dibencildienbenceno-1,3-diamina			

<sup>a</sup> Tiempo de retención en GC. La temperatura de columna se mantuvo a 323 K durante 5 minutos y después se calentó hasta 523 K a una velocidad de 5 K/min con un flujo de 1 mL/min y se mantuvo esta temperatura durante 5 minutos usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 523 K. <sup>b</sup> Tiempo de retención en GC-MS. La temperatura de columna se mantuvo a 318 K durante 5 minutos y después se calentó hasta 553 K a una velocidad de 5 K/min y se mantuvo esta temperatura durante 15 minutos con un flujo de 1 mL/min usando helio ultrapuro como gas portador y temperaturas de detector e inyector de 543 K.

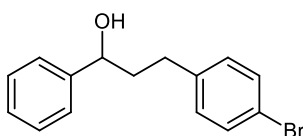


### 3. Caracterización de los productos orgánicos obtenidos.

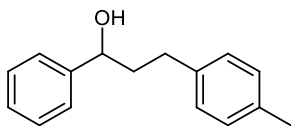
#### 3.1. Caracterización de los productos sintetizados en reacciones de $\beta$ -alquilación de alcoholes secundarios con alcoholes primarios.



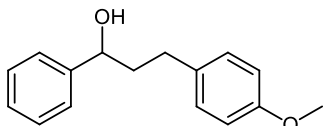
**1,3-difenilpropan-1-ol:**<sup>1</sup> Alcohol bencílico (1.8 mmol, 187  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 9:1) obteniendo 288 mg (91%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47–7.31 (m, 7H), 7.30–7.21 (m, 3H), 4.72 (t,  $J_{H-H}$  = 7.1 Hz, 1H), 2.89–2.64 (m, 2H), 2.50–2.00 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.7, 141.9, 128.6, 128.5, 128.5, 127.7, 126.0, 125.9, 73.9, 40.5, 32.1.



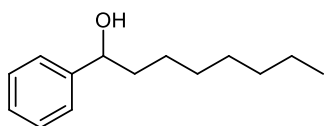
**1-fenil-3-(4-bromofenil)propan-1-ol:**<sup>2</sup> 4-bromobencil alcohol (1.8 mmol, 336 mg) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 9:1) obteniendo 387 mg (89%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43–7.25 (m, 7H), 7.07 (d,  $J_{H-H}$  = 8.3 Hz, 2H), 4.67 (dd,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz,  $J_{H-H}$  = 5.4 Hz, 1H), 2.77–2.56 (m, 2H), 2.18–1.91 (m, 2H), 1.91–1.79 (br, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.5, 140.9, 131.5, 130.3, 128.7, 127.9, 126.0, 119.7, 73.8, 40.4, 31.6.



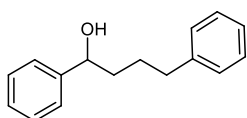
**1-fenil-3-(4-metilfenil)propan-1-ol:**<sup>1</sup> 4-metilbencil alcohol (1.8 mmol, 219 mg) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 95:5) obteniendo 291 mg (86%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44–7.23 (m, 6H), 7.12 (s, 4H), 4.71 (dd,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz,  $J_{H-H}$  = 5.4 Hz, 1H), 2.81–2.59 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22–1.97 (m, 2H), 1.86–1.73 (br, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.8, 138.8, 135.4, 129.2, 128.6, 128.4, 127.8, 126.1, 74.1, 40.7, 31.7, 21.1.



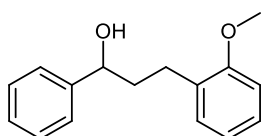
**1-fenil-3-(4-metoxifenil)propan-1-ol:**<sup>2</sup> 4-metoxibencil alcohol (1.8 mmol, 248 mg) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 9:1) obteniendo 310 mg (85%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43–7.27 (m, 5H), 7.14 (d,  $J_{H-H}$  = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J_{H-H}$  = 8.6 Hz, 2H), 4.70 (dd,  $J_{H-H}$  = 7.7 Hz,  $J_{H-H}$  = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.80–2.56 (m, 2H), 2.22–1.94 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.8, 144.7, 133.8, 129.3, 128.5, 127.6, 126.0, 113.8, 73.8, 55.3, 40.7, 31.2.



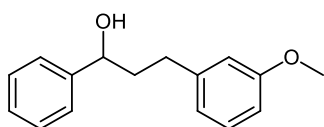
**1-feniloctan-1-ol:**<sup>1</sup> 1-hexanol (1.8 mmol, 226  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 9:1) obteniendo 249 mg (81%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.41–7.25 (m, 5H), 3.67–3.59 (m, 1H), 2.00–1.68 (m, 3H), 1.38–1.23 (m, 10H), 0.96–0.85 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.0, 128.4, 127.4, 126.0, 74.7, 39.1, 32.7, 31.6, 29.2, 25.4, 22.6, 14.1.



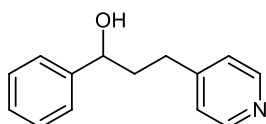
**1,4-difenilbutan-1-ol:**<sup>3</sup> 2-feniletanol (1.8 mmol, 215  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 95:5) obteniendo 260 mg (76%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44–7.30 (m, 7H), 7.29–7.19 (m, 3H), 4.71 (t,  $J_{H-H} = 6.2$  Hz, 1H), 2.70 (t,  $J_{H-H} = 7.2$  Hz, 2H), 2.23–2.07 (br, 1H), 1.98–1.59 (m, 4H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.8, 142.3, 128.5, 128.5, 128.4, 127.6, 126.0, 125.8, 74.5, 38.6, 35.8, 27.6.



**1-fenil-3-(2-metoxifenil)propan-1-ol:**<sup>4</sup> 2-metoxibencil alcohol (1.8 mmol, 239  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo 321 mg (88%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42–7.13 (m, 7H), 6.97–6.85 (m, 2H), 4.66 (dd,  $J_{H-H} = 8.4$  Hz,  $J_{H-H} = 4.9$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.85–2.70 (m, 2H), 2.21–2.13 (br, 1H), 2.13–1.94 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  157.4, 144.6, 130.1, 130.0, 128.4, 127.5, 127.4, 126.0, 120.8, 110.5, 73.7, 55.5, 39.5, 26.6.

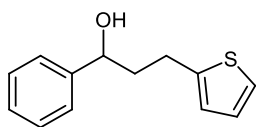


**1-fenil-3-(3-metoxifenil)propan-1-ol:**<sup>5</sup> 3-metoxibencil alcohol (1.8 mmol, 223  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo 311 mg (85%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44–7.22 (m, 6H), 6.88–6.75 (m, 3H), 4.70 (dd,  $J_{H-H} = 7.7$  Hz,  $J_{H-H} = 5.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.85–2.61 (m, 2H), 2.43–2.29 (br, 1H), 2.25–1.98 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.7, 144.6, 143.5, 129.4, 128.5, 127.6, 126.0, 120.9, 114.3, 111.3, 73.7, 55.2, 40.4, 32.2.

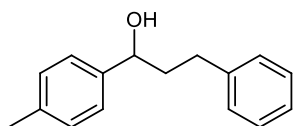


**1-fenil-3-(piridin-4-il)proan-1-ol:**<sup>3</sup> 4-metoxi piridina (1.8 mmol, 196 mg) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt) obteniendo 255 mg (80%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.31 (d,  $J_{H-H} = 5.9$  Hz, 2H), 3.31–7.17 (m, 5H), 7.04 (d,  $J_{H-H} = 6.0$  Hz, 2H), 4.60 (dd,  $J_{H-H} = 7.8$  Hz,  $J_{H-H} = 5.3$  Hz, 1H), 3.26 (br, 1H), 2.75–2.53 (m, 2H), 2.13–1.86 (m, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  151.6, 149.1, 144.5,

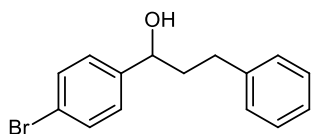
128.5, 127.7, 125.8, 124.0, 73.3, 39.3, 31.4.



**1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ol:**<sup>2</sup> 2-metoxi tiofeno (1.8 mmol, 170  $\mu$ L) y 1-feniletanol (1.5 mmol, 181  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo 278 mg (85%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.45–7.27 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 1.2$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 5.1$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 3.4$  Hz, 1H), 6.88–6.82 (m, 1H), 4.75 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 7.8$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 5.4$  Hz, 1H), 3.07–2.86 (m, 2H), 2.30–2.03 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.7, 144.4, 128.6, 127.8, 126.9, 126.0, 124.4, 123.2, 73.6, 40.7, 26.3.

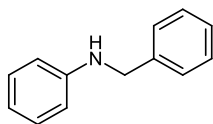


**1-(4-metilfenil)-3-fenilpropan-1-ol:**<sup>5</sup> Alcohol bencilico (1.5 mmol, 156  $\mu$ L) y 1-(4-metilfenil)etanol (1.8 mmol, 248  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo 296 mg (87%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37–7.17 (m, 9H), 4.68 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 7.6$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 5.6$  Hz, 1H), 2.85–2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24–2.01 (m, 2H), 2.00–1.93. <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  142.0, 141.7, 137.4, 129.3, 128.6, 128.5, 126.0, 125.9, 73.8, 40.5, 32.2, 21.2.

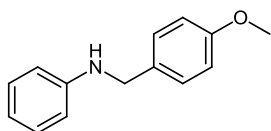


**1-(4-bromofenil)-3-fenilpropan-1-ol:**<sup>3</sup> Alcohol bencilico (1.5 mmol, 156  $\mu$ L) y 1-(4-bromofenil)etanol (1.8 mmol, 247  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo 381 mg (87%) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.54–7.47 (m, 2H), 7.36–7.18 (m, 7H), 4.66 (dd,  $J_{\text{H-H}} = 7.7$  Hz,  $J_{\text{H-H}} = 5.4$  Hz, 1H), 2.82–2.61 (m, 2H), 2.20–1.94 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  143.6, 141.5, 131.6, 128.5, 128.4, 127.7, 126.0, 121.4, 73.1, 40.5, 31.9.

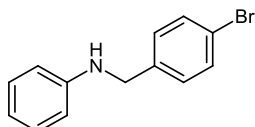
### 3.2. Caracterización de los productos sintetizados en reacciones de N-alquilación de aminas con alcoholes primarios.



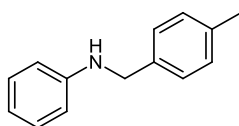
**N-bencilanilina:**<sup>1</sup> Alcohol bencilico (1.5 mmol, 156  $\mu$ L) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/Et<sub>2</sub>O 90:10) obteniendo 245 mg (89%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34–7.07 (m, 7H), 6.73–6.55 (m, 3H), 4.96 (br, 1H), 4.26 (s, 2H).



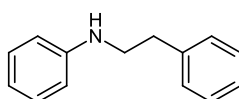
**N-(4-metoxibencil)anilina:**<sup>6</sup> 4-metoxibencil alcohol (1.5 mmol, 186  $\mu$ L) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 50:10; 3: Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:20) obteniendo 269 mg (84%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33–7.15 (m, 4H), 6.90–6.69 (m, 5H), 5.84 (br, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.0, 147.8, 131.1, 129.4, 129.1, 118.1, 114.1, 113.4, 55.4, 48.2.



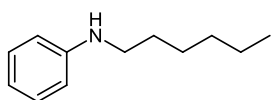
**N-(4-bromobencil)anilina:**<sup>6</sup> 4-bromobencil alcohol (1.5 mmol, 280 mg) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:10; 3: Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:20) obteniendo 360 mg (91%) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.53–7.45 (m, 2H), 7.31–7.17 (m, 4H), 6.84–6.61 (m, 3H), 4.60–4.08 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.4, 138.2, 131.7, 129.4, 129.2, 121.0, 118.2, 113.3, 47.9.



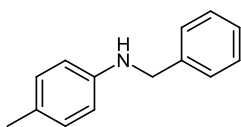
**N-(4-metilbencil)anilina:**<sup>1</sup> 4-metilbencil alcohol (1.5 mmol, 183 mg) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:10; 3: Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:20) obteniendo 226 mg (77%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32–7.14 (m, 6H), 6.83–6.67 (m, 3H), 4.92 (br, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.4, 137.2, 135.8, 129.5, 129.4, 127.9, 118.4, 113.7, 48.8, 21.3.



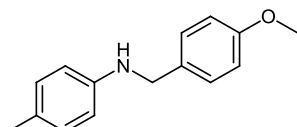
**N-fenetilanilina:**<sup>7</sup> 2-feniletanol (1.5 mmol, 180  $\mu$ L) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:10; 3: Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:20) obteniendo 270 mg (92%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42–7.17 (m, 7H), 6.82–6.62 (m, 3H), 3.84 (br, 1H), 3.45 (t,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.8, 139.4, 129.4, 128.9, 128.7, 126.6, 117.9, 113.4, 45.4, 35.6.



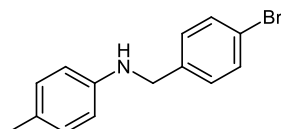
**N-hexilanilina:**<sup>1</sup> 1-hexanol (1.5 mmol, 188  $\mu$ L) y anilina (1.5 mmol, 137  $\mu$ L). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 90:10; 3: Hexano/Et<sub>2</sub>O 70:30) obteniendo 241 mg (84%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29–7.15 (m, 2H), 6.76–6.70 (m, 3H), 3.80 (br, 1H), 3.13 (t,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H), 1.71–1.57 (m, 2H), 1.49–1.27 (m, 6H), 0.93 (t,  $J_{H-H} = 6.7$  Hz, 2H).



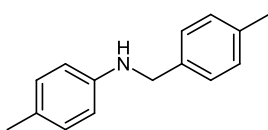
**N-bencil-4-metilanilina:**<sup>6</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156  $\mu$ L) y 4-metilanilina (1.5 mmol, 161 mg). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/Et<sub>2</sub>O 50:10; 3:Hexano/Et<sub>2</sub>O 40:10) obteniendo 281 mg (95%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.55–7.34 (m, 5H), 7.17–7.09 (m, 2H), 6.75–6.66 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.05 (br, 1H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  145.9, 139.7, 129.9, 128.7, 127.7, 127.3, 126.9, 113.2, 48.8, 20.6.



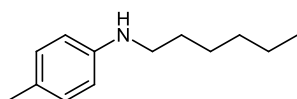
**N-(4-metoxibencil)-4-metilanilina:**<sup>8</sup> 4-metoxibencil alcohol (1.5 mmol, 186  $\mu$ L) y 4-metilanilina (1.5 mmol, 161 mg). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 50:10) obteniendo 289 mg (85%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34–7.26 (m, 2H), 7.05–6.95 (m, 2H), 6.92–6.84 (m, 2H), 6.64–6.56 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.07 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159.0, 145.6, 131.4, 129.9, 129.0, 127.3, 114.1, 113.5, 55.4, 48.5, 20.5.



**N-(4-bromobencil)-4-metilanilina:** 4-bromobencil alcohol (1.5 mmol, 280 mg) y 4-metilanilina (1.5 mmol, 161 mg). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 50:10) obteniendo 341 mg (82%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51–7.43 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.06–6.97 (m, 2H), 6.65–6.57 (m, 2H), 5.00 (br, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.27 (m, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  144.4, 138.0, 131.8, 130.0, 129.5, 128.3, 114.1, 48.8, 20.6.

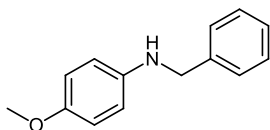


**N-(4-metilbencil)-4-metilanilina:**<sup>9</sup> 4-metilbencil alcohol (1.5 mmol, 183 mg) y 4-metilanilina (1.5 mmol, 161 mg). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 50:10) obteniendo 283 mg (89%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32–7.27 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 2H), 6.65–6.59 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (br, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  137.0, 136.4, 129.9, 129.4, 128.9, 127.7, 127.2, 113.5, 48.8, 21.2, 20.5.

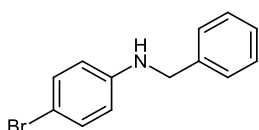


**N-hexil-4-metilanilina:**<sup>10</sup> 1-hexanol (1.5 mmol, 188 mg) y 4-metilanilina (1.5 mmol, 161 mg). Purificación por cromatografía de columna (Hexano/AcOEt 50:10) obteniendo 241 mg (84%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.04–6.97 (m, 2H), 6.61–6.54 (m, 2H), 3.50 (br, 1H), 3.10 (t,  $J_{H-H} = 7.1$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.69–1.56 (m, 2H), 1.49–1.27 (m, 6H),

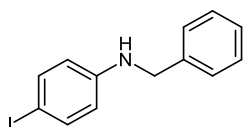
0.92 (t,  $J_{\text{H-H}} = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.2, 129.8, 126.6, 113.2, 44.7, 31.8, 29.7, 27.0, 22.8, 20.5, 14.2.



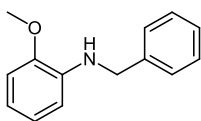
**N-bencil-4-metoxianilina:**<sup>1</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 4-metoxianilina (1.5 mmol, 184 mg). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:10; 3:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:20) obteniendo 314 mg (98%) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43–7.25 (m, 5H), 6.84–6.76 (m, 2H), 6.70–6.62 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.7, 141.9, 139.4, 128.7, 127.8, 127.4, 115.0, 114.7, 55.9, 49.7.



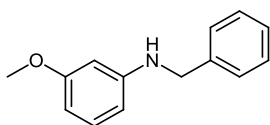
**N-bencil-4-bromoanilina:**<sup>6</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 4-bromoanilina (1.5 mmol, 258 mg). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:10; 3:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:20) obteniendo 341 mg (87%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40–7.24 (m, 7H), 6.59–6.52 (m, 2H), 4.62 (br, 1H), 4.33 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.7, 138.6, 132.1, 128.9, 127.7, 127.8, 115.0, 109.8, 48.7.



**N-bencil-4-iodoanilina:**<sup>11</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 4-iodoanilina (1.5 mmol, 329 mg). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:10; 3:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  40:20) obteniendo 185 mg (40%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45–7.27 (m, 7H), 6.47–6.40 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 4.31 (s, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.3, 138.6, 137.8, 128.7, 128.7, 127.5, 127.5, 115.4, 48.3.

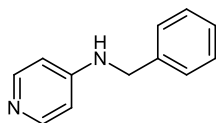


**N-bencil-2-metoxianilina:**<sup>12</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 2-metoxianilina (1.5 mmol, 169  $\mu\text{L}$ ). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:10) obteniendo 274 mg (86%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48–7.26 (m, 5H), 6.94–6.60 (m, 4H), 4.70 (br, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.0, 139.6, 138.1, 128.7, 127.7, 127.3, 121.4, 116.9, 110.3, 109.6, 55.5, 48.2.



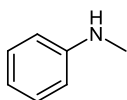
**N-bencil-3-metoxianilina:**<sup>13</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 3-metoxianilina (1.5 mmol, 169  $\mu\text{L}$ ). Purificación por cromatografía de columna (1:Hexano; 2:Hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:10) obteniendo 277 mg (87%) como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7.46–7.28 (m, 5H), 6.42–6.21 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.01 (br, 1H), 3.80 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160.9, 149.5, 139.3, 130.1, 128.7, 127.6, 127.4, 106.2, 102.9, 99.1, 55.2, 48.5.

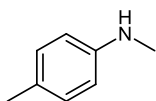


**N-bencilpiridin-4-amina:**<sup>14</sup> Alcohol bencílico (1.5 mmol, 156 mg) y 4-aminopiridina (1.5 mmol, 141 mg). Purificación por cromatografía de columna (1: Metanol/AcOEt 1:1) obteniendo 167 mg (61%) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.23–8.01 (m, 2H), 7.43–7.21 (m, 5H), 6.58–6.38 (m, 2H), 5.72 (br, 1H), 4.54–4.28 (m, 2H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154.0, 148.7, 137.8, 128.8, 127.6, 127.3, 107.8, 46.8.

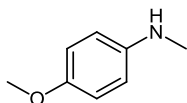
### 3.3. Caracterización de los productos sintetizados en reacciones de N-metilación de aminas con metanol.



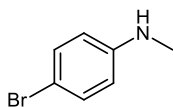
**N-metilaniлина:**<sup>15</sup> Anilina (0.5 mmol, 46  $\mu\text{L}$ ) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 15:85) obteniendo 49 mg (92%) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30–7.18 (m, 2H), 6.80–6.64 (m, 3H), 3.72 (br, 1H), 2.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.0, 129.4, 117.9, 113.0, 31.2.



**N,4-metilaniлина:**<sup>15</sup> 4-metilaniлина (0.5 mmol, 53 mg) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 20:80) obteniendo 59 mg (96%) como un aceite amarillo.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.06–6.97 (m, 2H), 6.62–6.54 (m, 2H), 4.25 (br, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.9, 132.1, 129.1, 113.0, 31.4, 20.5.

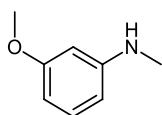


**N-metil-4-metoxianilina:**<sup>15</sup> 4-metoxianilina (0.5 mmol, 61 mg) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 30:70) obteniendo 64 mg (93%) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.84–6.77 (m, 2H), 6.65–6.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (br, 1H), 2.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.4, 143.4, 115.0, 114.0, 55.9, 31.9.

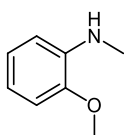


**N-metil-4-bromoaniлина:**<sup>15</sup> 4-bromoaniлина (0.5 mmol, 86 mg) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 89 mg (96%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$ -RMN (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33–7.22 (m, 2H), 6.55–6.45 (m, 2H), 3.82 (br, 1H), 2.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.2, 132.0, 114.2, 109.1,

30.9.

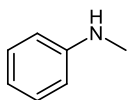


**N-metil-3-metoxianilina:**<sup>15</sup> 3-metoxianilina (0.5 mmol, 56  $\mu$ L) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 20:80) obteniendo 59 mg (86%) como un aceite blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.11 (t,  $J_{\text{H-H}} = 8.1$  Hz, 1H), 6.34–6.15 (m, 3H), 4.01–3.58 (m, 4H), 2.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  . 161.0, 150.5, 130.1, 106.1, 102.9, 98.8, 55.2, 31.1.

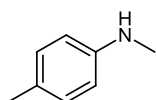


**N-metil-2-metoxianilina:**<sup>15</sup> 2-metoxianilina (0.5 mmol, 56  $\mu$ L) y metanol (1.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 67 mg (98%) como un aceite incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97–6.89 (m, 1H), 6.83–6.60 (m, 3H), 4.31 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147.1, 139.4, 121.4, 116.5, 109.5, 109.3, 55.5, 30.5.

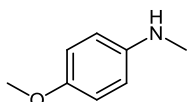
#### 3.4. Caracterización de los productos sintetizados en reacciones de N-metilación de nitrocompuestos con metanol.



**N-metilnitrobenzamina:**<sup>15</sup> Nitrobenzamina (0.5 mmol, 51  $\mu$ L) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 15:85) obteniendo 49 mg (92%) como un aceite amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.30–7.18 (m, 2H), 6.80–6.64 (m, 3H), 3.72 (br, 1H), 2.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149.0, 129.4, 117.9, 113.0, 31.2.

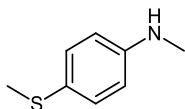


**N,4-metilnitrobenzamina:**<sup>15</sup> 4-metilnitrobenzamina (0.5 mmol, 68 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 20:80) obteniendo 59 mg (96%) como un aceite amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.06–6.97 (m, 2H), 6.62–6.54 (m, 2H), 4.25 (br, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.9, 132.1, 129.1, 113.0, 31.4, 20.5.

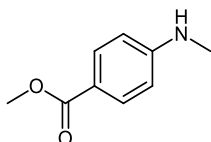


**N-metil-4-metoxinitrobenzamina:**<sup>15</sup> 4-metoxinitrobenzamina (0.5 mmol, 76 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 30:70) obteniendo 64 mg (93%) como un sólido amarillo pálido.  $^1\text{H-RMN}$  (298 K, 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.84–6.77 (m, 2H), 6.65–6.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (br, 1H), 2.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (298 K, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  152.4, 143.4, 115.0, 114.0, 55.9, 31.9.

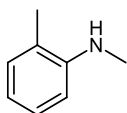




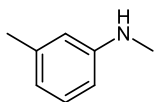
**N-metil-4-tiometilanilina:**<sup>16</sup> 4-tiometilnitrobenzato (0.5 mmol, 84 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 72 mg (94%) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.30–7.22 (m, 2H), 6.65–6.58 (m, 2H), 3.96 (br, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.9, 131.6, 124.7, 113.4, 31.1, 19.3.



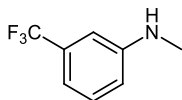
**Metil-4-(metilamino)benzoato:**<sup>17</sup> Metil-4-nitrobenzoato (0.5 mmol, 91 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 20:80) obteniendo 77 mg (93%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93–7.84 (m, 2H), 6.67–6.57 (m, 2H), 4.71 (br, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.4, 152.3, 131.7, 119.1, 111.9, 51.7, 30.7.



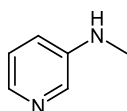
**N,2-dimetilanilina:**<sup>17</sup> 2-metilnitrobenzato (0.5 mmol, 60 μL) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 52 mg (86%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22–7.04 (m, 2H), 6.75–6.60 (m, 2H), 3.57 (br, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.1, 130.1, 127.3, 122.3, 117.8, 109.6, 31.1, 17.5.



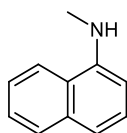
**N,3-dimetilanilina:**<sup>18</sup> 3-metilnitrobenzato (0.5 mmol, 59 μL) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 48 mg (80%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.16–7.09 (m, 1H), 6.62–6.44 (m, 3H), 3.74 (br, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.4, 139.1, 129.2, 118.4, 113.4, 109.8, 31.0, 21.7.



**N-metil-3-trifluorometilanilina:**<sup>16</sup> 3-trifluorometilnitrobenzato (0.5 mmol, 66 μL) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 10:90) obteniendo 79 mg (90%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33–7.25 (m, 1H), 7.00–6.93 (m, 1H), 6.86–6.74 (m, 2H), 3.82 (br, 1H), 2.88 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149.3, 129.7, 126.3, 122.7, 115.8, 114.0, 108.8, 30.8.

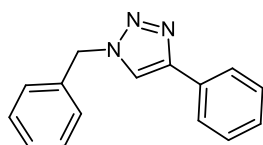


**3-(N-metil)aminopiridina:**<sup>15</sup> 3-nitropiridina (0.5 mmol, 62 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt) obteniendo 43 mg (80%) como un sólido amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13–7.90 (m, 2H), 7.18–7.09 (m, 1H), 6.96–6.86 (m, 1H), 4.08 (br, 1H), 2.86 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152.6, 137.3, 134.9, 124.2, 118.7, 30.4.

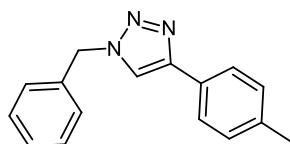


**N-metil-1-aminonaftaleno:**<sup>15</sup> 1-nitronaftaleno (0.5 mmol, 86 mg) y metanol (2.5 mL). Purificación por cromatografía de columna (AcOEt/éter de petróleo 25:75) obteniendo 65 mg (82%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88–7.77 (m, 2H), 7.53–7.26 (m, 4H), 6.69–6.61 (m, 1H), 4.50 (br, 1H), 3.04 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (298 K, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144.5, 134.3, 128.8, 126.8, 125.8, 124.8, 123.6, 119.9, 117.6, 104.1, 31.2.

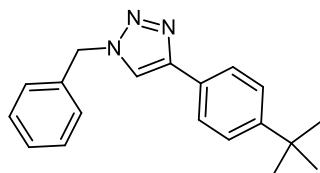
### 3.5. Caracterización de los productos sintetizados en reacciones de cicloadición [3+2] de azidas a alquinos.



**1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol:**<sup>19</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y fenilacetileno (0.5 mmol, 55 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 115 mg (98%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 236.1189 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90–7.77 (m, 2H), 7.46–7.26 (m, 9H), 5.58 (d, 2H).

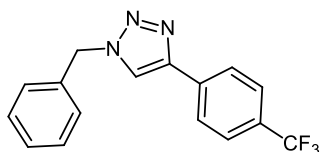


**1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>20</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-etinil-4-metilbenceno (0.5 mmol, 63 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 120 mg (96%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 250.1334 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.43–7.28 (m, 5H), 7.21 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

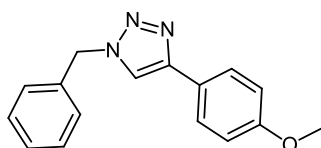


**1-bencil-4-(4-(t-butil)fenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>21</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-(t-butil)-4-etinilbenceno (0.5 mmol, 90 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 140 mg (96%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z):

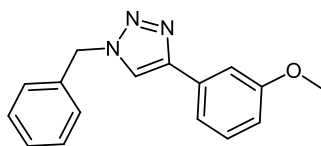
292.1802 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (br, 2H), 7.50–7.27 (m, 8H), 5.58 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).



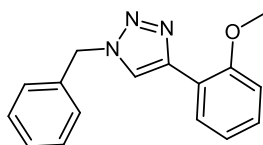
**1-bencil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>22</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno (0.5 mmol, 81 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 146 mg (96%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 304.1056 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.47–7.28 (m, 5H), 5.60 (s, 2H).



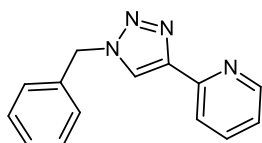
**1-bencil-4-(4-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>20</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-etinil-4-metoxibenceno (0.5 mmol, 65 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 127 mg (96%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 266.1289 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.75–7.68 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43–7.27 (m, 5H), 6.96–6.88 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).



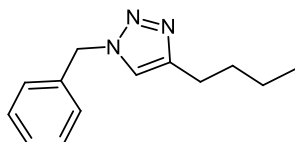
**1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>23</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-etinil-3-metoxibenceno (0.5 mmol, 64 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 125 mg (94%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 266.1278 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.93 (br, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.45–7.26 (m, 7H), 6.88 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 7.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).



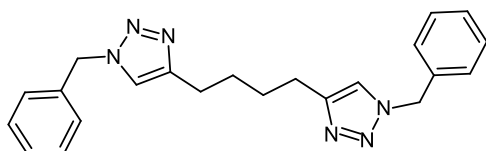
**1-bencil-4-(2-metoxifenil)-1H-1,2,3-triazol:**<sup>24</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62 μL) y 1-etinil-2-metoxibenceno (0.5 mmol, 65 μL). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 131 mg (99%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 266.1278 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.36 (dd, *J*<sub>H-H</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42–7.27 (m, 6H), 7.08 (td, *J*<sub>H-H</sub> = 7.6 Hz, *J*<sub>H-H</sub> = 1.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*<sub>H-H</sub> = 8.3 Hz, 1H).



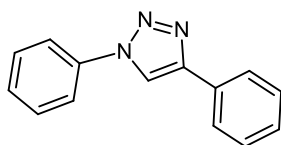
**2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)piridina:**<sup>24</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62  $\mu$ L) y 2-etinilpiridina (0.5 mmol, 50  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 110 mg (93%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 259.0966 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.23 (br, 3H), 7.85 (br, 1H), 7.50–7.28 (m, 6H), 5.59 (s, 2H).



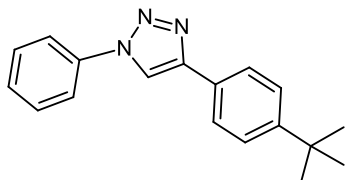
**1-bencil-4-butil-1H-1,2,3-triazol:**<sup>19</sup> Bencil azida (0.5 mmol, 62  $\mu$ L) y 1-hexino (0.5 mmol, 57  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 102 mg (95%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 216.1504 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.55–7.09 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 2.70 (br, 2H), 1.89 (br, 2H), 1.49 (br, 2H), 1.00 (br, 3H).



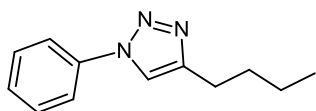
**1,4-bis(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butano:** Bencil azida (1.0 mmol, 124  $\mu$ L) y 1,7-octadiino (0.5 mmol, 66  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 168 mg (90%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 373.2149 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33–7.12 (m, 12H), 5.43 (s, 4H), 2.67 (br, 4H), 1.72 (br, 4H).



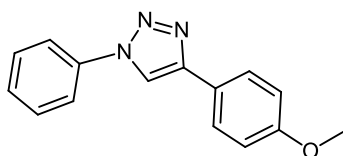
**1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol:**<sup>19</sup> Fenil azida (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) y fenilacetileno (0.5 mmol, 55  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 104 mg (94%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 222.1030 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.37 (br, 1H), 7.97 (br, 2H), 7.87–7.71 (m, 2H), 7.60–7.33 (m, 6H).



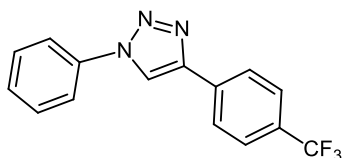
**4-(4-(t-butil)fenil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol:** Fenil azida (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) y 1-(t-butil)-4-etinilbenceno (0.5 mmol, 90  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 131 mg (95%) como un sólido amarillo pálido. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 278.1652 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.39 (br, 1H), 8.13–7.69 (m, 4H), 7.66–7.34 (m, 5H), 1.37 (s, 9H).



**1-fenil-4-butil-1H-1,2,3-triazol:**<sup>19</sup> Fenil azida (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) y 1-hexino (0.5 mmol, 57  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 90 mg (90%) como un sólido amarillo pálido. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 202.1344 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.43 (br, 1H), 7.90–7.69 (m, 2H), 7.60–7.34 (m, 3H), 2.81 (br, 2H), 1.82 (br, 2H), 1.47 (br, 2H), 0.99 (br, 3H).



**4-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol:** Fenil azida (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) y 1-etinil-4-metoxibenceno (0.5 mmol, 65  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 118 mg (94%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 274.0947 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.11 (s, 1H), 7.88–7.74 (m, 4H), 7.60–7.40 (m, 3H), 7.03–6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).



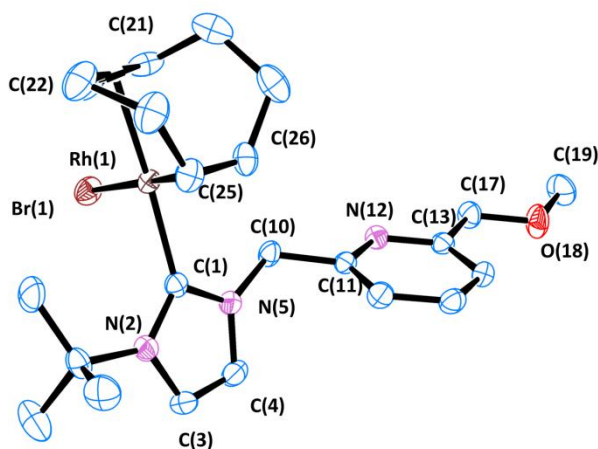
**4-(4-(trifluorometil)fenil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol:** Fenil azida (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) y 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno (0.5 mmol, 81  $\mu$ L). Purificación llevando a sequedad a vacío y lavando con n-pentano (2x2 mL) obteniendo 129 mg (89%) como un sólido blanco. HRMS (ESI+, MeOH, m/z): 312.0720 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (298 K, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.34–8.25 (m, 1H), 8.14–8.00 (m, 2H), 7.90–7.69 (m, 4H), 7.67–7.45 (m, 3H).

**3.6. Bibliografía.**

- 1 Wang, D.; Guo, X. Q.; Wang, C. X.; Wang, Y. N.; Zhong, R.; Zhu, X. H.; Cai, L. H.; Gao, Z. W.; Hou, X. F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1117–1125.
- 2 Miura, T.; Kose, O.; Li, F.; Kai, S.; Saito, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11146–11151.
- 3 Wang, Q.; Wu, K.; Yu, Z. *Organometallics* **2016**, *35*, 1251–1256.
- 4 Blank, B.; Madalska, M.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 749–758.
- 5 Liu, T.; Wang, L.; Wu, K.; Yu, Z. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7201–7207.
- 6 Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161–1168.
- 7 Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943–1954.
- 8 Kobayashi, Y.; Harayama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1603–1606.
- 9 Sy, W. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1332–1341.
- 10 Doherty, S.; Knight, J. G.; McGrady, J. P.; Ferguson, A. M.; Ward, N. A. B.; Harrington, R. W.; Clegg, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 201–211.
- 11 Yang, M.; Liu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8969–8971.
- 12 Cheung, H. W.; Lee, T. Y.; Lui, H. Y.; Yeung, C. H.; Lau, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2975–2983.
- 13 Sydnés, M. O.; Kuse, M.; Isobe, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6406–6414.
- 14 Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5547–5557.
- 15 Paul, B.; Shee, S.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2370–2374.
- 16 Neumann, J.; Elangovan, S.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5410–5413.
- 17 Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Seayad, A. M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4082–4088.
- 18 Sun, N.; Wang, S.; Mo, W.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7142–7148.
- 19 Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *10*, 1875–1884.
- 20 Sau, C. S.; Roy, S. H.; Sen, T. K.; Mullangi, D.; Mandal, S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2982–2991.
- 21 Jia, Z.; Wang, K.; Li, T.; Tan, B.; Gu, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4345–4355.
- 22 Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4988–4991.
- 23 Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10464–10472.

- 24 Nakamura, T.; Terashima, T.; Ogata, K.; Fuzuzawa S.-I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 620–623.

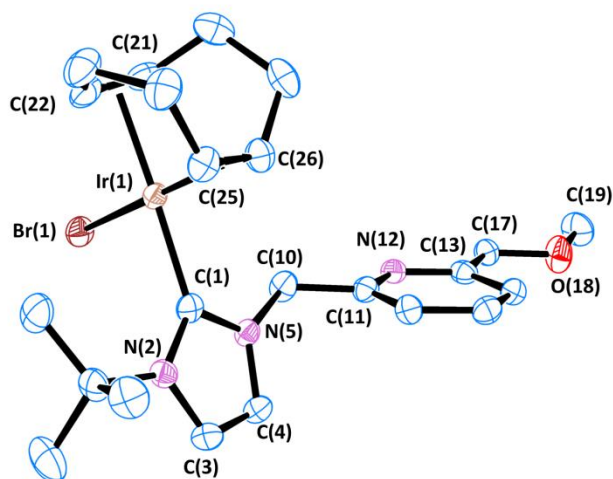
#### 4. Análisis estructural por difracción de rayos X.



**Tabla 1.** Datos cristalográficos para  $[\text{RhBr}(\text{cod})(\kappa\text{-C}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (5)

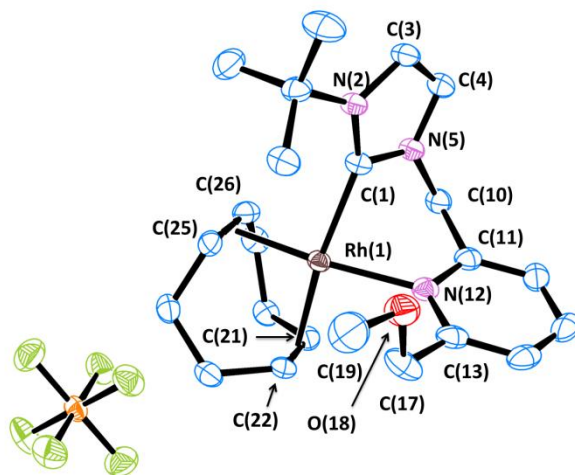
Fórmula empírica	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{ORh}$
Peso molecular	550.34
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.5969(9) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.0481(11) \text{ \AA}$ $\beta = 98.620(2)^\circ$ $c = 24.128(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2265.7(4) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$2.536 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	1120
Rango de $\theta$	$1.707$ a $29.620^\circ$
Rango de los índices	$-11 \leq h \leq 11, -15 \leq k \leq 14, -33 \leq l \leq 26$
Reflexiones independientes	35831/6056 [R(int) = 0.0411]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	100.0%
Método de refinó	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	6056/4/282
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.044
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0283, wR2 = 0.0634$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0393, wR2 = 0.0677$
Mayores residuos (máx. y mín.)	$1.504, -0.572 \text{ e. \AA}^{-3}$





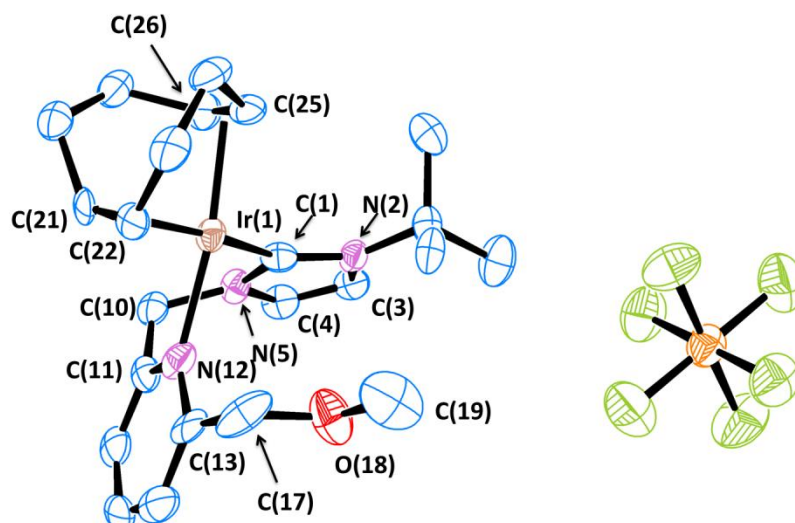
**Tabla 2.** Datos cristalográficos para 2[IrBr(cod)(κ-C<sup>1</sup>BuImCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (6)

Fórmula empírica	C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> Br <sub>2</sub> Ir <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular	1279.26
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.5663(3) Å    α = 90° b = 11.0966(4) Å    β = 98.5950(10)° c = 24.1272(9) Å    γ = 90°
Volumen	2267.70(14) Å <sup>3</sup>
Z	2
Coefficiente de absorción	7.669 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1248
Rango de θ	1.707 a 29.650°
Rango de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 14, -33 ≤ l ≤ 33
Reflexiones independientes	34048/6081 [R(int) = 0.0451]
Compleitud hasta theta = 25.00°	100.0%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	6081/4/282
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup> (GOF)	1.022
Índice R final [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0236, wR2 = 0.0489
Factores de índice R (para todos los datos)	R1 = 0.0313, wR2 = 0.0514
Mayores residuos (máx. y mín.)	1.359, -0.610 e.Å <sup>-3</sup>



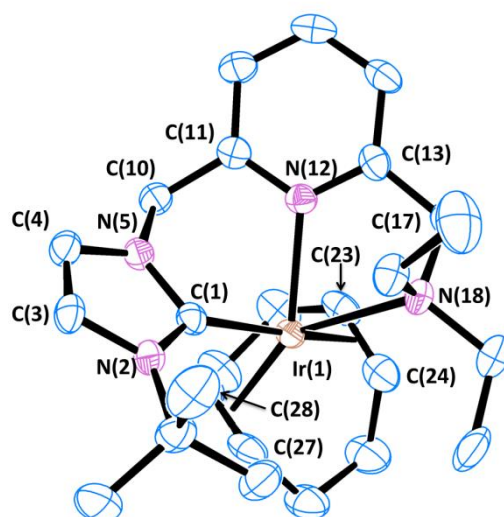
**Tabla 3.** Datos cristalográficos para  $[\text{Rh}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C,N-}^t\text{BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**11**)

Fórmula empírica	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_3\text{OPRh}$
Peso molecular	615.40
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.7280(13) \text{ \AA}$ $\alpha = 104.166(2)^\circ$ $b = 11.3893(15) \text{ \AA}$ $\beta = 104.253(2)^\circ$ $c = 12.1763(16) \text{ \AA}$ $\gamma = 100.643(2)^\circ$
Volumen	$1224.0(3) \text{ \AA}^3$
Z	2
Coefficiente de absorción	$0.831 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	628
Rango de $\theta$	1.812 a $29.605^\circ$
Rango de los índices	$-13 \leq h \leq 13, -15 \leq k \leq 15, -16 \leq l \leq 16$
Reflexiones independientes	13271/6215 [R(int) = 0.0231]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	100.0%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	6215/4/336
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.028
Índice R final [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0278, wR2 = 0.0632$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0326, wR2 = 0.0659$
Mayores residuos (máx. y mín.)	0.726, $-0.646 \text{ e. \AA}^{-3}$



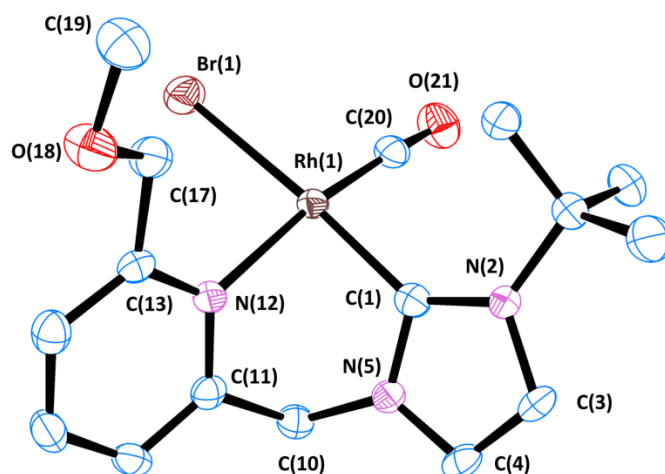
**Tabla 4.** Datos cristalográficos para  $[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^2\text{-C},\text{N}^t\text{BuImCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]\text{PF}_6$  (**12**)

Fórmula empírica	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{IrN}_3\text{OP}$
Peso molecular	704.69
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	P -1
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.7213(14) \text{ \AA}$ $\alpha = 104.185(2)^\circ$ $b = 11.4046(17) \text{ \AA}$ $\beta = 104.386(2)^\circ$ $c = 12.2121(18) \text{ \AA}$ $\gamma = 100.718(2)^\circ$
Volumen	$1226.8(3) \text{ \AA}^3$
Z	2
Coefficiente de absorción	$5.575 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	692
Rango de $\theta$	$1.909$ a $25.682^\circ$
Rango de los índices	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 13, -14 \leq l \leq 14$
Reflexiones independientes	11933/4618 [R(int) = 0.0515]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.6%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	4618/0/320
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.029
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0367, wR2 = 0.0668$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0491, wR2 = 0.0707$
Mayores residuos (máx. y mín.)	$1.300, -1.302 \text{ e. \AA}^{-3}$



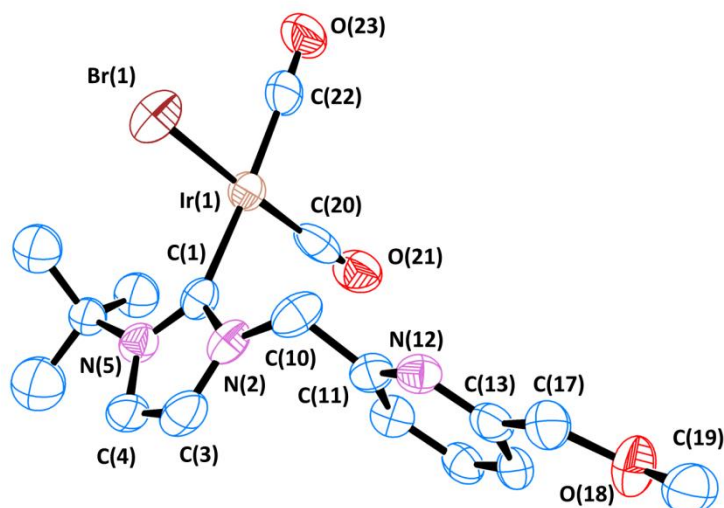
**Tabla 5.** Datos cristalográficos para  $2[\text{Ir}(\text{cod})(\kappa^3\text{-C,N,N-tBulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)]\text{PF}_6$  (**14**) $\cdot\text{Et}_2\text{O}$

Fórmula empírica	$\text{C}_{56}\text{H}_{90}\text{F}_{12}\text{Ir}_2\text{N}_8\text{OP}_2$
Peso molecular	1565.69
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de la celda unidad	$a = 20.5251(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 18.0985(8) \text{ \AA}$ $\beta = 100.5460(10)^\circ$ $c = 16.6726(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$6088.5(5) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$4.502 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	3128
Rango de $\theta$	1.836 a $28.616^\circ$
Rango de los índices	$-26 \leq h \leq 26, -23 \leq k \leq 23, -22 \leq l \leq 22$
Reflexiones independientes	35110/7352 [R(int) = 0.0359]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	7352/6/370
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.049
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0235, wR2 = 0.0460$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0319, wR2 = 0.0496$
Mayores residuos (máx. y mín.)	0.941, $-0.522 \text{ e. \AA}^{-3}$



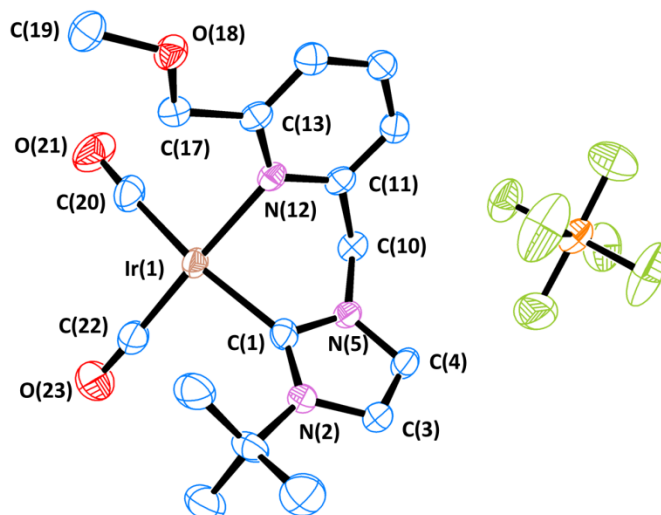
**Tabla 6.** Datos cristalográficos para 2[RhBr(CO)( $\kappa^2$ -C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)] (16)

Fórmula empírica	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Rh <sub>2</sub>
Peso molecular	940.35
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.9388(8) Å    α = 90° b = 9.9973(7) Å    β = 107.1460(10)° c = 14.8252(10) Å    γ = 90°
Volumen	1690(2) Å <sup>3</sup>
Z	2
Coefficiente de absorción	3.386 mm <sup>-1</sup>
F(000)	936
Rango de θ	2.494 a 28.538°
Rango de los índices	-15 ≤ h ≤ 15, -13 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19
Reflexiones independientes	19228/4097 [R(int) = 0.0385]
Completitud hasta theta = 25.00°	100.0%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	4097/0/212
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup> (GOF)	1.048
Índice R final [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0321, wR2 = 0.0754
Factores de índice R (para todos los datos)	R1 = 0.0431, wR2 = 0.0801
Mayores residuos (máx. y min.)	0.666, -1.196 e.Å <sup>-3</sup>



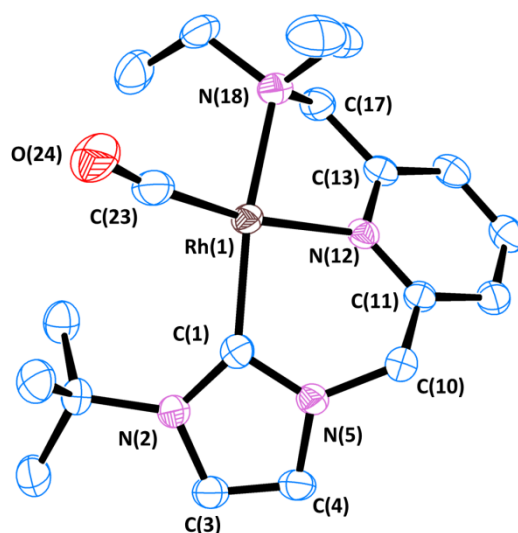
**Tabla 7.** Datos cristalográficos para  $[\text{IrBr}(\text{CO})_2(\kappa\text{-C}^1\text{-BulmCH}_2\text{PyCH}_2\text{OMe})]$  (**17**)

Fórmula empírica	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrIrN}_3\text{O}_3$
Peso molecular	587.48
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	$P_{-1}$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.2294(9) \text{ \AA}$ $\alpha = 99.1570(10)^\circ$ $b = 11.1211(11) \text{ \AA}$ $\beta = 110.946(2)^\circ$ $c = 11.8920(19) \text{ \AA}$ $\gamma = 114.3940(10)^\circ$
Volumen	$968.3(2) \text{ \AA}^3$
Z	2
Coefficiente de absorción	$8.978 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	560
Rango de $\theta$	1.966 a $26.368^\circ$
Rango de los índices	$-11 \leq h \leq 11, -13 \leq k \leq 13, -14 \leq l \leq 14$
Reflexiones independientes	11641/3938 [R(int) = 0.0210]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.8%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	3938/31/230
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.061
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0289, wR2 = 0.0727$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0313, wR2 = 0.0740$
Mayores residuos (máx. y mín.)	2.507, $-2.000 \text{ e. \AA}^{-3}$



**Tabla 8.** Datos cristalográficos para [Ir(CO)<sub>2</sub>(κ<sup>2</sup>-C,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>OMe)]PF<sub>6</sub> (**19**)

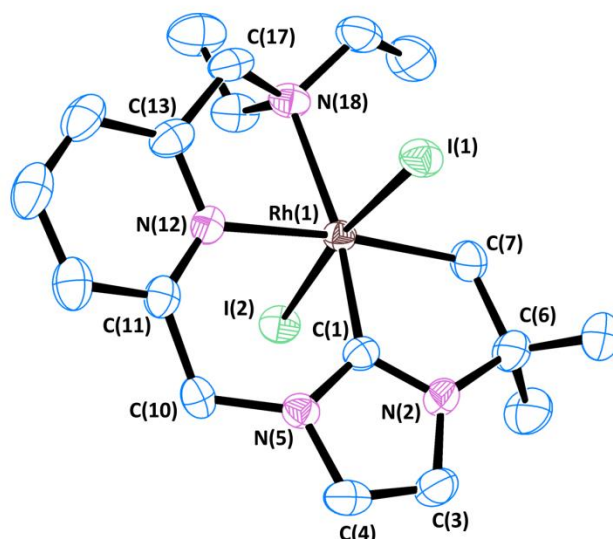
Fórmula empírica	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> F <sub>6</sub> IrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> P
Peso molecular	652.54
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.5979(6) Å    α = 90° b = 9.2848(7) Å    β = 90.0480(10)° c = 26.8856(19) Å    γ = 90°
Volumen	2134.3(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Coefficiente de absorción	6.407 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1256
Rango de θ	2.322 a 28.676°
Rango de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 11, -34 ≤ l ≤ 34
Reflexiones independientes	23340/5144 [R(int) = 0.0344]
Completitud hasta theta = 25.00°	100.0%
Método de refinó	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	5144/0/284
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup> (GOF)	1.031
Índice R final [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0248, wR2 = 0.0539
Factores de índice R (para todos los datos)	R1 = 0.0328, wR2 = 0.0575
Mayores residuos (máx. y mín.)	1.134, -0.681 e.Å <sup>-3</sup>



**Tabla 9.** Datos cristalográficos [Rh(CO)( $\kappa^3$ -C,N,N-<sup>t</sup>BulmCH<sub>2</sub>PyCH<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>)]Br (**20**)

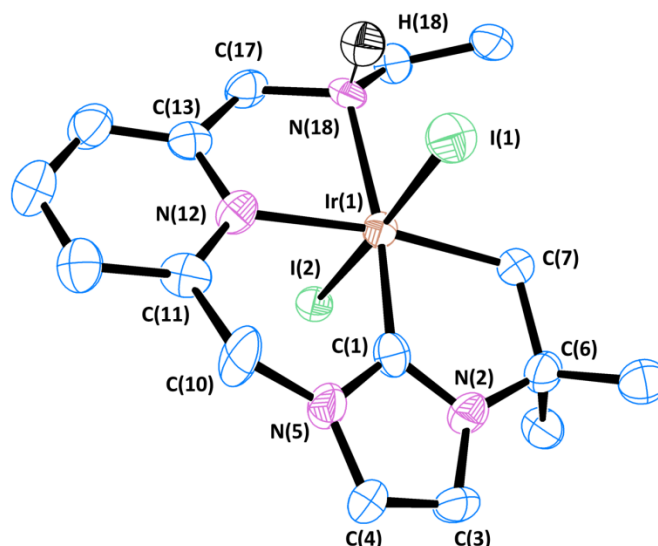
Fórmula empírica	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>4</sub> ORh
Peso molecular	511.27
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.7173(8) Å    α = 90° b = 12.4249(8) Å    β = 92.4310(10)° c = 14.5274(10) Å    γ = 90°
Volumen	2113.2(2) Å <sup>3</sup>
Z	4
Coefficiente de absorción	2.714 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1032
Rango de θ	2.157 a 26.372°
Rango de los índices	-14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 18
Reflexiones independientes	44159/4329 [R(int) = 0.0385]
Completitud hasta theta = 25.00°	100.0%
Método de refin	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	4329/0/240
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup> (GOF)	1.043
Índice R final [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	R1 = 0.0205, wR2 = 0.0485
Factores de índice R (para todos los datos)	R1 = 0.0255, wR2 = 0.0509
Mayores residuos (máx. y mín.)	0.429, -0.474 e.Å <sup>-3</sup>





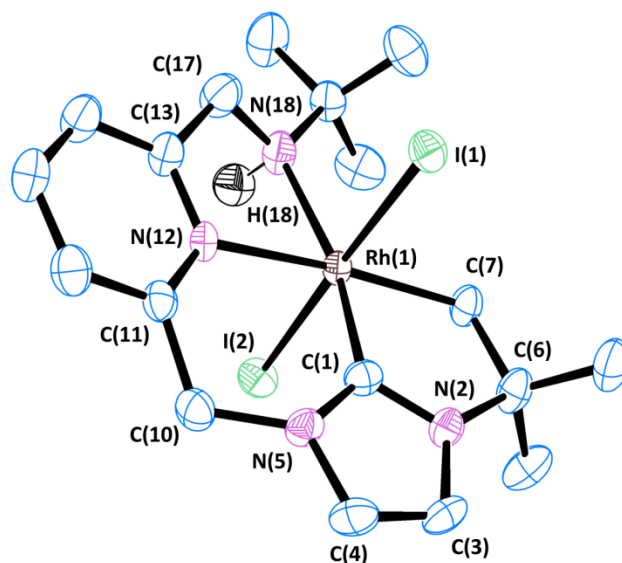
**Tabla 10.** Datos cristalográficos para  $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-(CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NEt}_2)] (\mathbf{26}) \cdot \text{THF}$

Fórmula empírica	$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{I}_2\text{N}_4\text{ORh}$
Peso molecular	728.25
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	ortorómbico
Grupo espacial	$P 2_1 2_1 2_1$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.3461(6) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$ $b = 11.8058(6) \text{ \AA} \quad \beta = 90^\circ$ $c = 19.5556(11) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$
Volumen	$2619.5(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$3.029 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	1416
Rango de $\theta$	2.075 a $28.647^\circ$
Rango de los índices	$-15 \leq h \leq 14, -15 \leq k \leq 15, -25 \leq l \leq 26$
Reflexiones independientes	44609/6397 [R(int) = 0.0377]
Compleitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	6397/0/275
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.074
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0200, wR2 = 0.0468$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0214, wR2 = 0.0475$
Mayores residuos (máx. y min.)	1.220, -0.498 e. $\text{\AA}^{-3}$



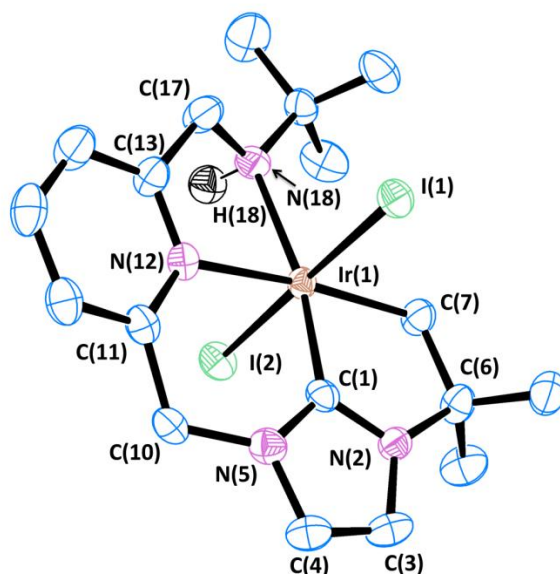
**Tabla 11.** Datos cristalográficos para  $[\text{Ir}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-(CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NHtEt)})]$  (**27**)

Fórmula empírica	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{IrN}_4$
Peso molecular	717.38
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 8.2072(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.6330(6) \text{ \AA}$ $\beta = 97.8340(10)^\circ$ $c = 18.2105(13) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2018.5(3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$9.678 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	1320
Rango de $\theta$	2.505 a $26.372^\circ$
Rango de los índices	$-10 \leq h \leq 10, -17 \leq k \leq 17, -22 \leq l \leq 22$
Reflexiones independientes	21697/8238 [R(int) = 0.0418]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.8%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	8238/1/421
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	0.847
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0286, wR2 = 0.0585$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0354, wR2 = 0.0621$
Mayores residuos (máx. y min.)	1.665, -0.866 e. $\text{\AA}^{-3}$



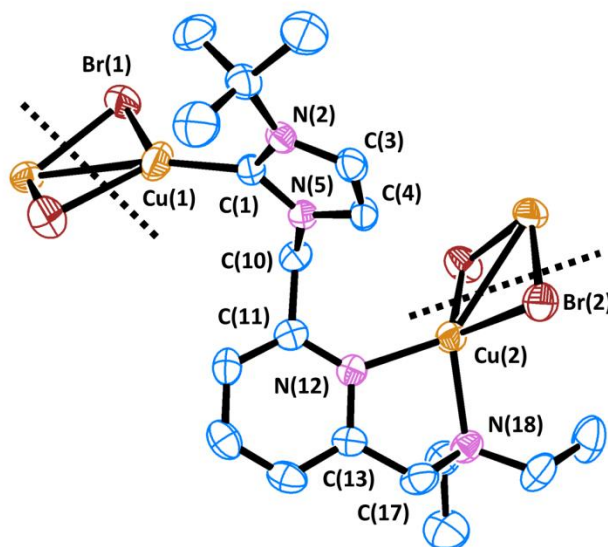
**Tabla 12.** Datos cristalográficos para  $[\text{RhI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))] \cdot 1.75$  pentano

Fórmula empírica	$\text{C}_{26.75}\text{H}_{48}\text{I}_2\text{N}_4\text{Rh}$
Peso molecular	782.40
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 12.8453(9) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.8681(8) \text{ \AA}$ $\beta = 90.5160(10)^\circ$ $c = 17.1890(12) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2620.3(3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$3.033 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	1550
Rango de $\theta$	1.585 a $28.648^\circ$
Rango de los índices	$-14 \leq h \leq 17, -15 \leq k \leq 15, -22 \leq l \leq 22$
Reflexiones independientes	22476/6183 [R(int) = 0.0315]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	6183/0/231
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.036
Índice R final [ $ I  > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0251, wR2 = 0.0584$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0330, wR2 = 0.0622$
Mayores residuos (máx. y mín.)	0.634, $-0.628 \text{ e. \AA}^{-3}$



**Tabla 13.** Datos cristalográficos para  $[\text{IrI}_2(\kappa^4\text{-C,C,N,N-}(-\text{CH}_2\text{Me}_2\text{C-ImCH}_2\text{PyCH}_2\text{NH}^t\text{Bu}))] (\mathbf{29})\cdot\text{THF}$

Fórmula empírica	$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{I}_2\text{IrN}_4\text{O}$
Peso molecular	817.54
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P 2_1/c$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 12.8402(7) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.8331(7) \text{ \AA}$ $\beta = 90.7630(10)^\circ$ $c = 17.2477(10) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$2620.4(3) \text{ \AA}^3$
Z	4
Coefficiente de absorción	$7.472 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	1544
Rango de $\theta$	1.586 a 28.878°
Rango de los índices	$-16 \leq h \leq 16, -15 \leq k \leq 15, -22 \leq l \leq 22$
Reflexiones independientes	29666/6166 [R(int) = 0.0306]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	100.0%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	6166/21/272
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.149
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0251, wR2 = 0.0485$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0298, wR2 = 0.0506$
Mayores residuos (máx. y min.)	1.183, -0.867 e. $\text{\AA}^{-3}$



**Tabla 14.** Datos cristalográficos para  $[\text{Cu}(\mu\text{-Br})(\kappa^3\text{-}(\text{C}^t\text{BulmCH}_2\text{-}N,N\text{-PyCH}_2\text{NEt}_2))\text{Cu}'(\mu\text{-Br}')] \text{ (37)}$

Fórmula empírica	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{Cu}_2\text{N}_4$
Peso molecular	587.34
Temperatura	100(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de la celda unidad	$a = 28.8644(18) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.0279(6) \text{ \AA}$ $\beta = 108.8500(10)^\circ$ $c = 15.8988(10) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$4355.1(5) \text{ \AA}^3$
Z	8
Coefficiente de absorción	$2.714 \text{ mm}^{-1}$
$F(000)$	2336
Rango de $\theta$	2.163 a $26.372^\circ$
Rango de los índices	$-36 \leq h \leq 36, -12 \leq k \leq 12, -19 \leq l \leq 19$
Reflexiones independientes	33953/4445 [R(int) = 0.0349]
Completitud hasta $\theta = 25.00^\circ$	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	4445/0/240
Bondad de ajuste en $F^2$ (GOF)	1.032
Índice R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1 = 0.0321, wR2 = 0.0843$
Factores de índice R (para todos los datos)	$R1 = 0.0411, wR2 = 0.0892$
Mayores residuos (máx. y mín.)	1.350, $-1.129 \text{ e. \AA}^{-3}$

