

TRABAJO

FIN DE MASTER

Diseño de catalizadores de iridio
basados en ligandos NHC para procesos
de transferencia de hidrógeno en agua.



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea



Leidy Johana Jiménez Coqueco

Directores:
Jesús J. Pérez Torrente
M^a Victoria Jiménez Rupérez

Zaragoza, Septiembre 2013

Indice:

1. Introducción.	2
2. Objetivos	11
3. Resultados y discusión.	
3.1. Síntesis de cloruro de 1-hidroxipropil-3-metil-2 <i>H</i> -imidazolio.	11
3.2. Síntesis de los precursores de catalizador.	12
3.3. Reacciones DE transferencia de hidrógeno: Catálisis.	16
3.3.1. Influencia de la temperatura.	17
3.3.2. Influencia del tiempo de reacción.	18
3.3.3. Influencia de la concentración de ciclohexanona.	18
3.3.4. Influencia de la concentración de formiato.	19
3.3.5. Influencia del pH.	19
3.3.6. Influencia del tipo y concentración del surfactante.	20
3.3.7. Otros sustratos.	22
4. Conclusiones.	22
5. Experimental.	23
6. Bibliografía.	27

1. INTRODUCCIÓN

La Química Verde (Green Chemistry) es entendida como una química respetuosa con el medio ambiente. Este modelo se basa en el uso de tecnologías químicas innovadoras que reduzcan el uso o la generación de sustancias químicas peligrosas en todas las partes del proceso químico, es decir, diseño, fabricación y uso de productos químicos.¹ Actualmente, tanto en el sector industrial como en investigación, se trabaja o se intenta aplicar el modelo de Química Verde basado en los doce principios formulados por Anastas y Warner² (Figura 1). Estos doce principios establecen una nueva forma de trabajo centrada en la prevención, integración de materiales, seguridad, eficiencia energética, reducción de subproductos y uso de procesos catalíticos.

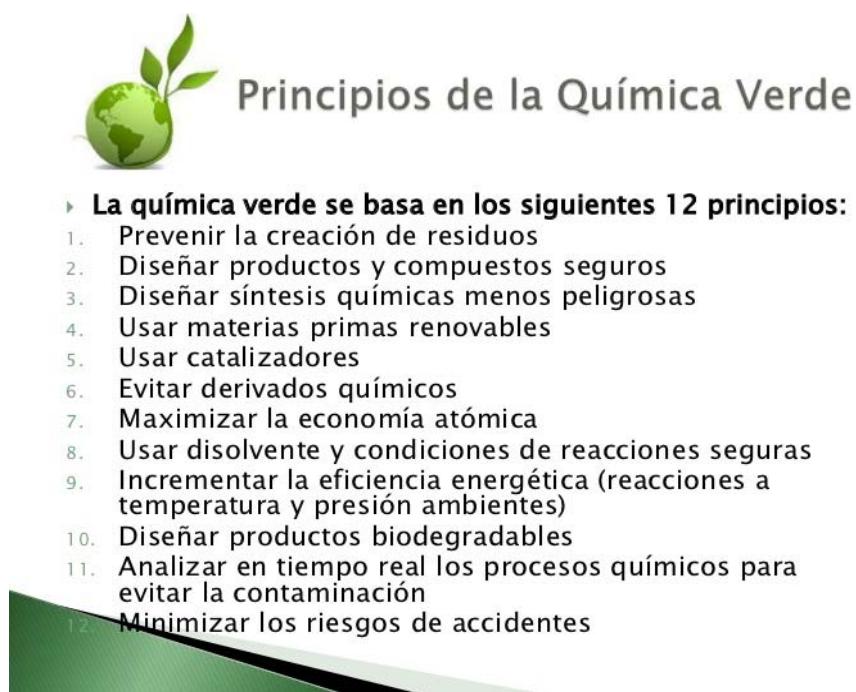


Figura 1. Doce principios de la Química Verde según Anastas y Warner.

Según el principio 5, una gran parte de las expectativas de una industria química con bajo impacto medioambiental (química verde) se centra en el desarrollo de procesos catalíticos eficientes (Figura 2).³ El concepto de catálisis y el papel que los catalizadores realizan en las reacciones químicas son bien conocidos en química desde su definición por Berzelius en 1836. El catalizador se asocia a una sustancia que no forma parte de la estequioometría de una reacción, pero que afecta a su velocidad. De acuerdo con una definición clásica; el catalizador: “es una sustancia que está presente en

una reacción química y acelera, induce o propicia dicha reacción sin formar parte en la misma” (Figura 3).

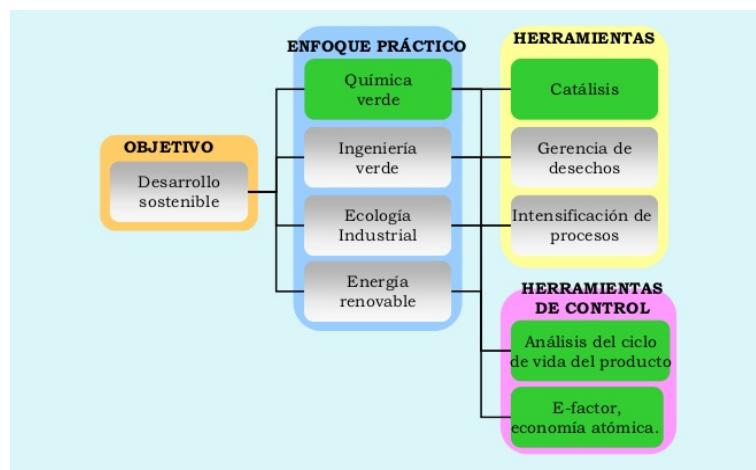


Figura 2. El desarrollo sostenible como objetivo estratégico de la sociedad.

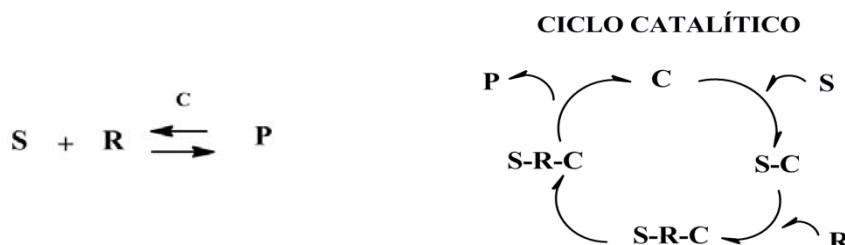


Figura 3. Ciclo catalítico simple: Reacción del sustrato *S* con el reactivo *R* para dar el producto *P*. *C* es el catalizador.

Un catalizador no influye en el equilibrio de la reacción, sólo en la velocidad y en la selectividad del proceso. Existen varios tipos de catálisis (homogénea, heterogénea, photocatálisis, electrocatálisis o catálisis enzimática). En relación con la sostenibilidad de los procesos se espera que los catalizadores ofrezcan:

- Reacciones selectivas, sin productos secundarios.
- Temperaturas de reacción próximas a la ambiente.
- Presiones de reacción próximas a la atmosférica.
- Idealmente el catalizador puede ser recuperado y reutilizado.

La catálisis en fase heterogénea se emplea en la obtención de la mayoría de los procesos de la industria petroquímica y química orgánica básica. Sin embargo, la catálisis en fase homogénea es ampliamente utilizada en la industria farmacéutica y en aplicaciones de química fina. Además de estos dos grandes grupos de catalizadores, los

catalizadores de transferencia de fase contribuyen a facilitar el contacto entre reactivos distribuidos entre dos o más fases no miscibles.

Cuando se habla de catálisis homogénea se hace referencia casi siempre al uso de catalizadores que en su gran mayoría son complejos de metales de transición, con orbitales d parcialmente ocupados, tales como Ti, Zr, Pd, Pt, Rh, Ir, ó Ru. La existencia de orbitales d vacantes facilita la formación de enlaces con moléculas dadoras de electrones, los ligandos. Las diferentes propiedades electrónicas y estéricas de los complejos vienen moduladas por el tipo de ligandos en la esfera de coordinación del metal. El diseño apropiado de ligandos permite influir en la estabilidad, reactividad de los complejos formados.

Hay que tener en cuenta que en fase homogénea se consigue una alta selectividad y economía atómica para muchas transformaciones catalíticas, y consecuentemente, se obtiene un importante ahorro energético que se deriva de las suaves condiciones de operación. Por el contrario, en catálisis homogénea se utiliza una gran cantidad de disolvente y son, en general, procesos de baja eficiencia con un factor E elevado.⁴

$$\% \text{ E.A} = \frac{\text{Peso de átomos usados}}{\text{Peso de todos los átomos que intervienen}} \times 100$$

$$\text{Factor E} = \frac{\text{masa de residuos}}{\text{Masa de producto}}$$

Los disolventes figuran entre los componentes fundamentales de la inmensa mayoría de reacciones tanto preparativas como catalíticas, bien sea como medio de reacción o como medio de separación de los productos resultantes. Un amplio rango de sustratos es soluble en disolventes orgánicos lo que constituye una de las grandes ventajas de estos disolventes, la otra es su gran volatilidad lo que facilita su eliminación. Sin embargo, los disolventes orgánicos suelen ser tóxicos, inflamables y poseen una baja capacidad calorífica. Los disolventes contribuyen a la generación de residuos, en general, al aumento de la formación de ozono ambiental o troposférico y al coste económico del proceso. Por el contrario, el agua no es tóxica, no es inflamable, es barata y tiene una alta capacidad calorífica. Por el contrario, el agua posee grandes desventajas como disolvente ya que la mayoría de las moléculas orgánicas no son solubles y a su vez, también reaccionan con ella.

La separación de los productos de reacción de los catalizadores suele ser uno de los principales hándicaps en catálisis homogénea. Los procesos para llevar a cabo esta separación, a menudo, pueden causar reacciones de descomposición y desactivación progresiva del catalizador, además de la pérdida del mismo. Todo el proceso de separación tiene como consecuencia una disminución de productividad. Una forma de solventar este problema, y dentro del marco de la química sostenible, es llevar a cabo los procesos catalíticos en sistemas bifásicos, como por ejemplo disolvente orgánico/agua.⁵ En este tipo de sistemas, el catalizador, soluble en fase acuosa, puede separarse fácilmente de los productos, que quedan en la fase orgánica (Figura 4). Existen otros disolventes sostenibles y alternativos como fluidos supercríticos^{1,6} o líquidos iónicos.⁷

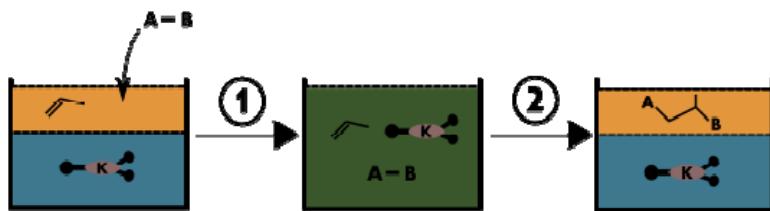


Figura 4. Principio general de la catálisis bifásica.

Adicionalmente a los sistemas bifásicos, el agua como buen medio de reacción alternativo, es seguro, rentable y respetuoso con el medio ambiente.⁸ Además, el agua, es el disolvente más abundante y más verde de todos, de fácil acceso y mucho más barato que los disolventes orgánicos convencionales y evidentemente, no es tóxico. Además, tiene una constante dieléctrica (ϵ') de 78 a 25 °C y de 20 a 300 °C. Este último valor es comparable a la de disolventes como la acetona a temperatura ambiente. Por lo tanto, el agua puede comportarse como un disolvente pseudoorgánico a temperaturas elevadas. Además de las ventajas medioambientales del empleo de agua en lugar de disolventes orgánicos, el aislamiento de los productos se facilita por la disminución de la solubilidad del producto cuando la reacción se enfriá.⁹

En consecuencia, la catálisis organometálica en medios acuosos ha tenido un gran interés y ha sido muy estudiada ya desde la década de 1970, destacando los trabajos pioneros llevados a cabo por Joo,¹⁰ Sasson,¹¹ y Sinou.¹² Una variedad de reacciones catalíticas en fase acuosa tales como reacciones de hidroformilación,

hidrogenación, metátesis, etc. se han documentado desde entonces¹³ e incluso, algunas de ellas, como hidrogenación y hidroformilación, tienen aplicación industrial.¹⁴ Por ejemplo, la compañía Hoechst AG en Oberhausen (Alemania) produce anualmente 300.000 toneladas de butiraldehído por hidroformilación de propeno utilizando un catalizador homogéneo de rodio soluble en agua. (Figura 5).¹⁵ En otras ocasiones, la introducción de agua como medio de reacción modifica en gran medida la velocidad de la reacción como por ejemplo en la reacción de Diels Alder mostrada en la Figura 6.¹⁶

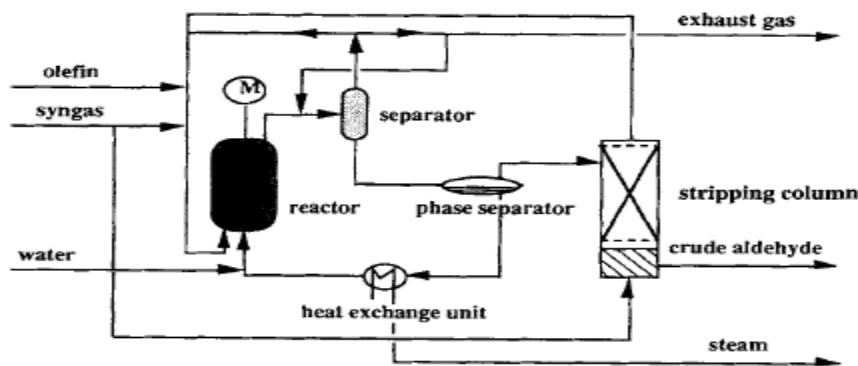
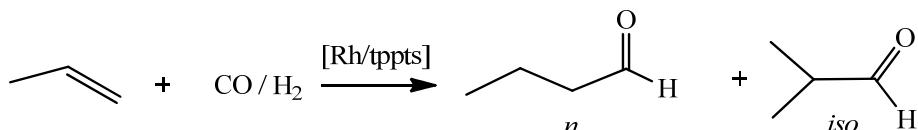
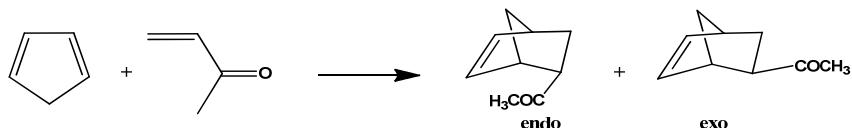


Figura 5. Diagrama de flujo del proceso Ruhrchemie/Rhône-Poulencs en la producción de *n*-butiraldehído en un proceso de hidroformilación de Hoechst AG en Oberhausen (Alemania).



Disolvente	K_{rel}	endo/exo
Isooctano	1	78:22
Metanol	13	90:10
Agua	741	96:4
Agua + LiCl	1818	>99:1

Figura 6. Influencia del disolvente en la velocidad y selectividad de la cicloadición de Diels Alder.

Un catalizador debe ser capaz de generar vacantes coordinativas para dar lugar a una especie catalíticamente activa que haga posible la coordinación y posterior activación de los reactivos. Por tanto, un precursor de catalizador debe contener alguna vacante de coordinación o un ligando fácilmente disociable o lábil que la genera.

La presencia de ligandos con algún grado de labilidad determina la eficiencia del catalizador, aunque por otro lado, también puede favorecer su descomposición. Los ligandos hemilábiles son potencialmente capaces de realizar una doble función en el catalizador; por un lado, permiten que exista disponibilidad de vacantes coordinativas en torno al centro metálico y a la vez, protegen el sitio activo del catalizador dado que son capaces de realizar un efecto quelante alternante (“on-off”). Los ligandos hemilábiles más estudiados han sido las fosfinas funcionalizadas con grupos que contienen como átomos dadores O y N. Éstas son capaces de unirse fuertemente al centro metálico a través del P y de una manera más lábil a través del heteroátomo (N ó O).¹⁷

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) como ligandos tienen características especiales como una alta donación de densidad electrónica, a la vez que aportan a los complejos una gran estabilidad térmica. Entre los diferentes tipos de carbenos NHC caracterizados, unos de los más estudiados son los derivados de imidazol (Figura 7). La posibilidad de funcionalizar de manera diferente los dos nitrógenos les confiere una gran versatilidad,¹⁸ pudiéndose obtener una gran número de derivados. En particular, los imidazoles funcionalizados con grupos amino, amido, alcohol, carbonato, carboxilato, tiol, ácido, sulfonato, etc.¹⁹ han sido especialmente estudiados para la síntesis de complejos estables y solubles en agua. Muchos complejos catalíticamente eficientes en medio acuoso incorporan ligandos carbeno-NHC solubles en agua en su esfera de coordinación.²⁰ Los estudios de actividad catalítica en agua con complejos con NHC solubles en agua se han centrado en reacciones de acoplamiento C-C, aunque también se han realizado notables avances en metátesis e hidrogenación. Este tipo de compuestos, no han sido tan sistemáticamente estudiados como los catalizadores con fosfinas solubles en agua y existen muchos tipos de reacciones catalíticas con complejos con ligandos NHC solubles en agua que continúan inexploradas en este medio de reacción.²¹

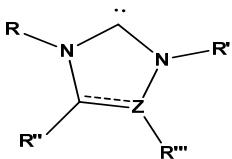


Figura 7. Ligando carbeno *N*-heterocíclico funcionalizado genérico basado en el imidazol.

La reacción de transferencia de hidrógeno consiste en la reducción de dobles enlaces mediante la adición de hidrógeno que proviene de un dador orgánico o inorgánico, dependiendo del medio de reacción, pero siempre distinto del H₂ (Figura 8). La reacción puede iniciarse térmica, fotoquímica o catalíticamente. El proceso iniciado de modo catalítico es de mayor interés pues permite trabajar en condiciones más suaves y obtener mejor selectividad en el proceso.

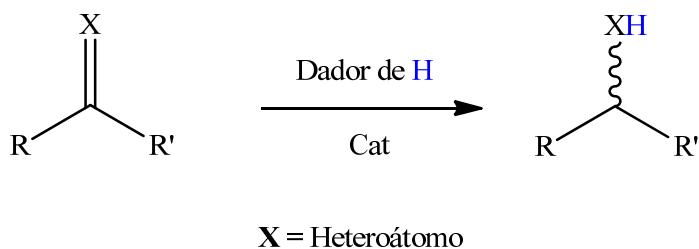


Figura 8. Reacción general de transferencia de hidrógeno.

El uso de catalizadores de metales de transición presenta grandes ventajas prácticas pues evita el uso de altas presiones de H₂ ó de otros reductores peligrosos sobre todo a la hora de trabajar a nivel industrial.

Los procesos de reducción de compuestos orgánicos mediante reacciones catalíticas de transferencia de hidrógeno han cobrado especial importancia en los últimos años,²² tanto a nivel industrial como a escala de laboratorio. El proceso de hidrogenación catalítica de cetonas es un proceso muy importante a nivel industrial, en concreto, para la producción de alcoholes quirales que pueden ser utilizados en la síntesis de fármacos, esencias o sabores en la industria farmacéutica o de química fina.²³

El dador de hidrógeno en el proceso de transferencia de hidrógeno puede ser el propio disolvente, como por ejemplo isopropanol, que actuará como agente reductor. La

elección de isopropanol²⁴ como disolvente para llevar a cabo estos procesos catalíticos se debe a que es estable, no es tóxico, tiene un punto de ebullición moderado (82°C), es barato y es respetuoso con el medioambiente. Cuando la reacción se realiza en medio acuoso, el agente reductor, dador de hidrógeno, debe de ser añadido al medio de reacción y generalmente es formiato de sodio. Para que el proceso de hidrogenación catalítica tenga lugar es necesaria la presencia de una base fuerte (como el propio formiato ó KOH) que origine las especies hidruro que son las catalíticamente activas.²⁵ En ocasiones, la presencia de base puede afectar negativamente a la selectividad y no puede usarse con substratos que sean sensibles al medio básico.

Algunos complejos de Ir(I), Rh(I) y Ru(II) son catalizadores muy efectivos en procesos de transferencia de hidrógeno en 2-propanol y además es posible alterar notablemente las características del catalizador de un modo sencillo modificando la naturaleza de los sustituyentes de los ligandos coordinados.

La reducción de sustratos insaturados por transferencia de hidrógeno en medio acuoso, por lo general, utiliza formiato como dador de hidrógeno y catalizadores de rodio y rutenio. Por ejemplo, Joò y colaboradores han demostrado que los compuestos $\text{RuCl}_2(\text{tpms})_2$ ²⁶ y $\text{RuCl}_2(\text{PTA})_4$ ²⁷ transforman los aldehídos aldehídos aromáticos α,β -insaturados en los correspondientes alcoholes aromáticos o insaturados, con una selectividad superior al 98%, en un medio acuoso-orgánico bifásico usando formiato de sodio como fuente de hidrógeno.

Las reacciones de transferencia de hidrógeno en medio acuoso catalizadas por complejos de metales de transición (sobre todo Rh, Ir y Ru) con carbenos NHC solubles en agua también ha sido ampliamente estudiadas.²⁸ Recientemente el grupo de Xiao y col.²⁹ han estudiado procesos de transferencia de hidrógeno en agua con catalizadores de Rh, Ir y Ru y como ligandos derivados aminosulfonados (Figura 9). Las condiciones de reacción son muy suaves (65 °C) y las proporciones sustrato-catalizador muy pequeñas del orden de 1000/1 a 10000/1 consiguiendo conversiones mayores del 99% en el caso de los catalizadores de Ir en tiempos relativamente cortos (0.5 - 1.5 h).

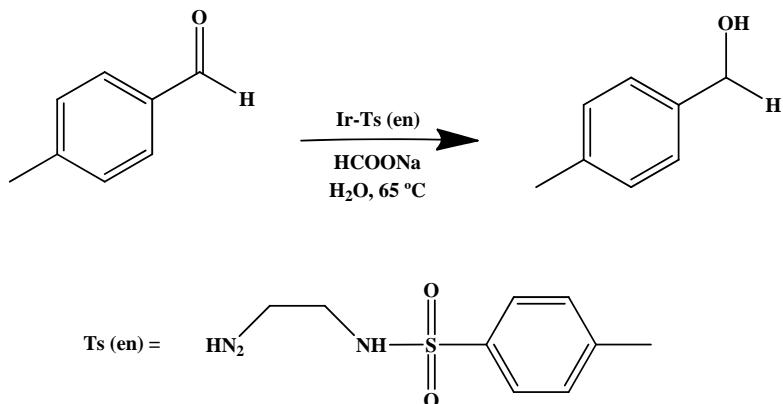


Figura 9. Reacciones de transferencia de hidrógeno a aldehídos aromáticos.

En nuestro grupo de investigación se han preparado y estudiado diversos complejos de metales de transición con ligandos carbeno NHC funcionalizados y se han estudiado diferentes procesos catalíticos, fundamentalmente hidrosililación³⁰ e hidrogenación.³¹ Actualmente, se han preparado complejos de Ir(I) con ligandos NHC con sustituyentes polares con el objetivo de conseguir precursores de catalizador solubles en agua. Para realizar este trabajo de fin de máster nos hemos basado en la síntesis previa de alguno de estos precursores de catalizador (Figura 10)³² y hemos realizado un estudio sistemático de la influencia de las condiciones de reacción en la reducción de ciclohexanona por transferencia de hidrógeno en medio acuoso.

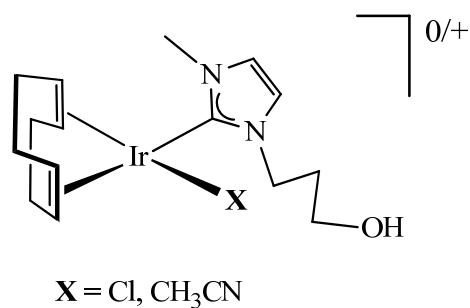


Figura 10. Precursores de catalizador Ir-NHC-OH.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es evaluar la actividad catalítica en procesos de transferencia de hidrógeno a sustratos insaturados del precursor de catalizador de iridio(I) con un ligando NHC funcionalizado con un grupo hidroxilo [$\text{IrCl}(\text{cod})(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{OH})$]. El medio de reacción es agua y se utilizará como dador de hidrógeno formiato de sodio.

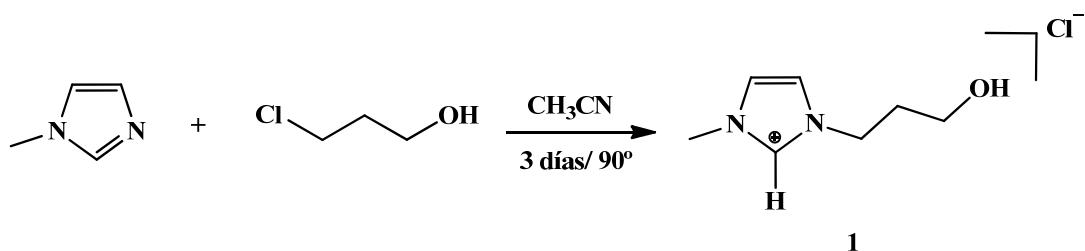
Objetivos específicos:

- Síntesis de una serie de complejos de Ir(I) con ligandos carbeno N-heterociclo (NHC) hemilábiles.
- Estudio de las condiciones óptimas de catálisis para el desarrollo de dichos catalizadores en agua.
- Investigación de nuevos ligandos NHC funcionalizados solubles en agua.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de cloruro de 1-hidroxipropil-3-metil-2*H*-imidazolio

En nuestro grupo de investigación se han preparado y estudiado diversos derivados de carbenos NHC heterociclos funcionalizados con diferentes grupos funcionales.^{30,31} Con objeto de conseguir precursores de catalizador solubles en agua, se preparó la sal de imidazolio [$\text{MeImH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}\text{Cl}$] (cloruro de 1-hidroxipropil-3-metil-2*H*-imidazolio) siguiendo el procedimiento descrito previamente por Douméche et al. (Esquema 1).³³ El grupo alcohol favorece la solubilidad en agua del complejo, a la vez que potencialmente también podría coordinarse al centro metálico proporcionando, al mismo tiempo, estabilidad y solubilidad al complejo.



Esquema 1. Síntesis de la sal de imidazolio **1**.

La sal de imidazolio **1** se obtuvo por sustitución nucleófila del halógeno del 3-cloropropanol por el nitrógeno del metil imidazol a 90 °C en acetonitrilo. En el espectro de ^1H NMR en metanol- d^4 (Figura 11) se observa la señal del protón unido al carbono dispuesto entre los dos nitrógenos NHCN (en adelante le denotaremos como H2) a 9.05 ppm. Esta señal tan desapantallada es típica para los protones H2 de las sales de imidazolio. Las tres señales metilénicas de la cadena carbonada, se observan a 4.39, 3.99 y 3.64 ppm. La señal correspondiente al grupo OH y debido a su rápido intercambio con el deuterio (OD) del metanol deuterado usado como disolvente no se observa.

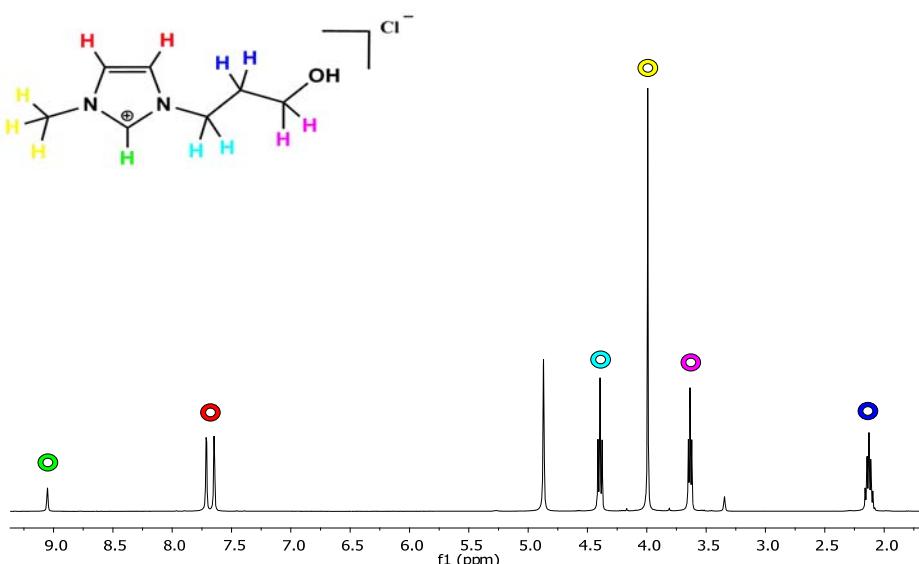
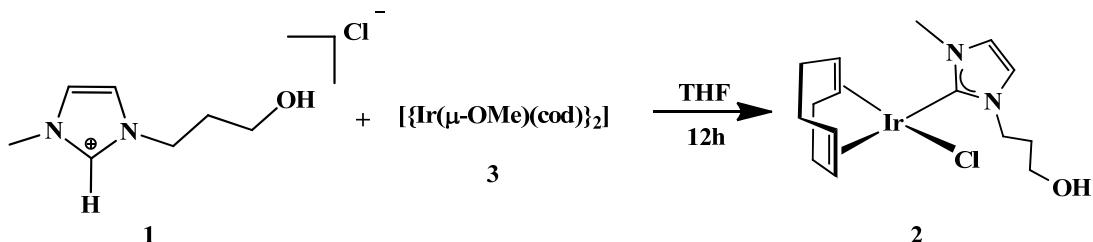


Figura 11. ^1H NMR (CD_3OD , 298K) de la sal de imidazolio **1**.

La sal de imidazolio se utilizó directamente en la síntesis de los complejos de iridio(I) con el carbeno NHC-OH que es generado “in situ” en el medio de reacción como se verá posteriormente.

3.2. Síntesis de los precursores de catalizador

El compuesto $[\text{IrCl}(\text{cod})(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{OH})]$ (**2**) se ha obtenido por reacción de $[\{\text{Ir}(\mu-\text{OMe})(\text{cod})\}_2]$ (**3**) (preparado utilizando los métodos de síntesis descritos en la bibliografía³⁴) con sal de imidazolio $[\text{MeImH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}]\text{Cl}$. El grupo metoxo actúa como base, desprotonando el protón ácido (H2) de la sal de imidazolio y generando el carbeno NHC “in situ” que se coordina al centro metálico. (Esquema 2)



Esquema 2. Síntesis del compuesto 2.

En el espectro de ^1H -RMN en cloroformo-*d* (Figura 12) se observó la ausencia de la resonancia correspondiente al H2 a 9.05 ppm por lo que inmediatamente se deduce la desprotonación de la misma. Asimismo en el espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ apt se observó una señal de carbono cuaternario a 180.25 ppm que es característico del carbono carbénico NCN (en adelante C2). Todos los protones de la cadena del imidazol dan lugar a diferentes resonancias, lo que indica que la cadena alquílica tiene el giro restringido. Este efecto se observa claramente en las resonancias de los protones NCH₂ que aparecen con 1.21 ppm de diferencia (5.22 y 4.01 ppm) y, en menor medida, en las cuatro señales restantes. La asimetría de la molécula también se refleja en la existencia de 4 señales ($\delta = 2.98, 2.90, 4.61$ y 4.54 ppm) para los protones vinílicos (=CH) de la diolefina. Además, los análisis elementales C, H, N coinciden con la estequiométría propuesta y por otra parte, se trata de un compuesto neutro puesto que disoluciones del complejo en acetona no muestran conductividad.

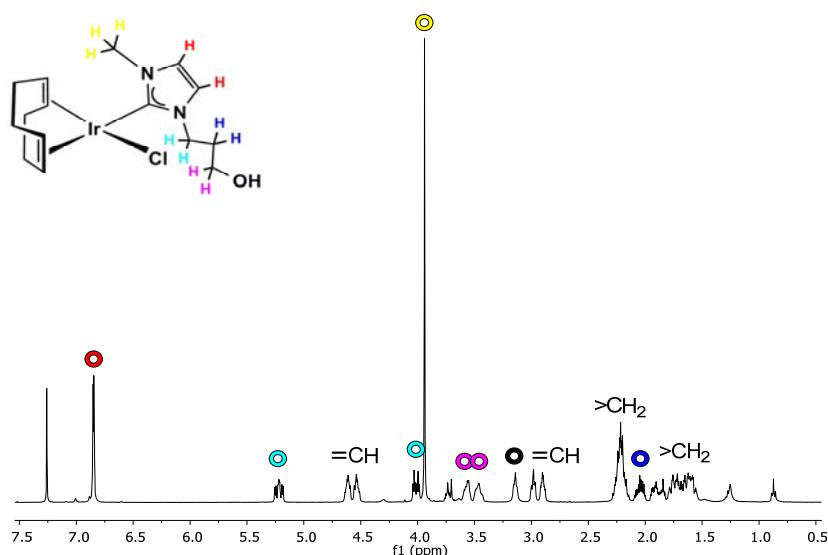
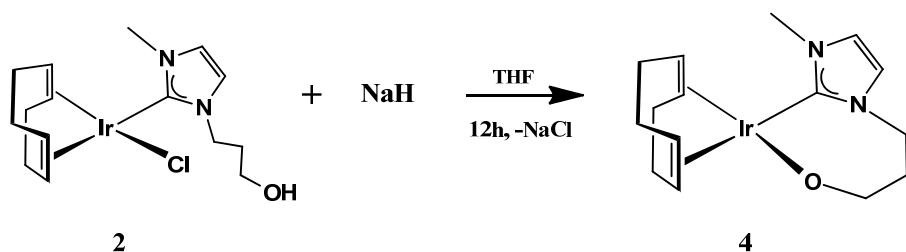


Figura 12. ^1H NMR (CDCl_3 , 298K) del compuesto 2.

A partir del compuesto **2** y por reacción con NaH, se obtuvo el compuesto hidroxo-quelato [$\{\text{Ir}(\text{cod})\}\kappa^2\text{-C}_2\text{O-(MeIm(CH}_2)_3\text{O}\}]$ (**4**). El hidruro de sodio reacciona con el protón ácido del grupo hidroxilo formando H₂ y el grupo alcoxo generado se coordina al centro metálico desplazando al cloro de la esfera de coordinación (Esquema 3). Comparando la Figura 12 (¹H NMR de **2** en CDCl₃) y la Figura 13 (¹H NMR de **4** en benceno-d⁶), se confirmó la desaparición de la señal del grupo OH que en el compuesto **2** resonaba a 3.14 ppm. Además, las señales correspondientes a los fragmentos metílicos y metilénicos del resto de la molécula son diferentes y se observan en el rango típico esperable como se describe en la parte experimental.



Esquema 3. Síntesis del compuesto **4**.

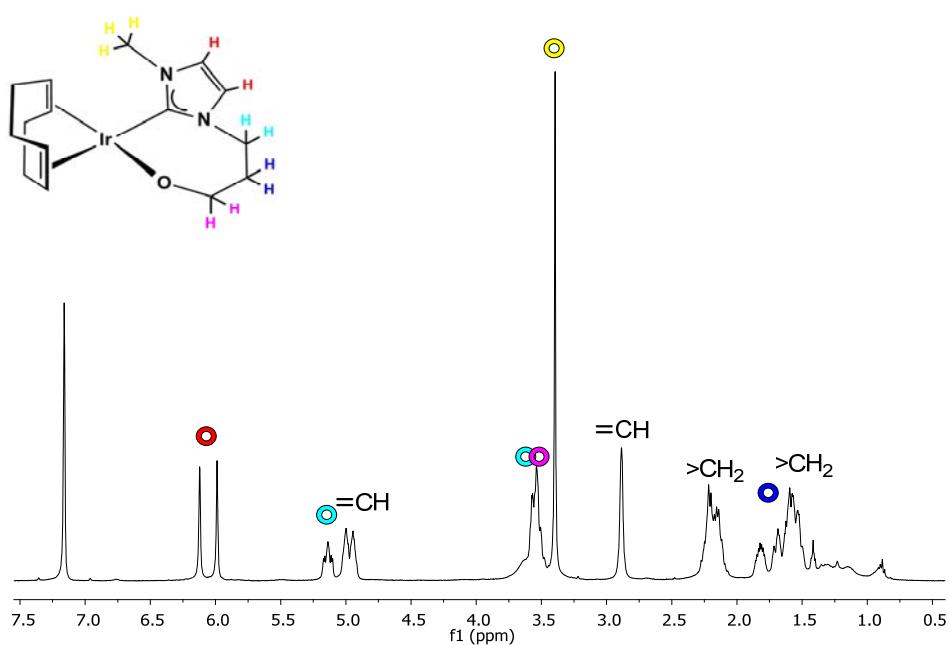
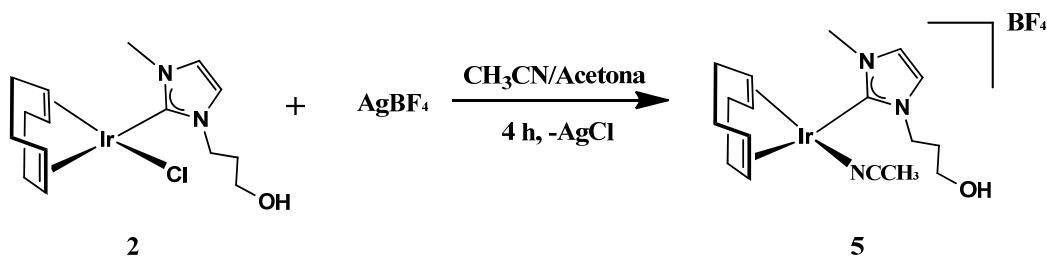


Figura 13. ¹H NMR (C₆D₆, 298K) del compuesto **4**.

El compuesto catiónico $[\text{Ir}(\text{NC}-\text{CH}_3)(\text{cod})(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{OH})]\text{BF}_4^-$ (**5**) se obtuvo por reacción del compuesto **2** con AgBF_4 . Durante la reacción se produce la abstracción del halogenuro, en este caso cloruro, por reacción con una sal de plata soluble, AgBF_4 , y formación de AgCl muy insoluble en el medio de reacción. Adicionalmente, se crea una vacante coordinativa en la esfera de coordinación del metal. La vacante no es ocupada por el heteroátomo del grupo funcional de la cadena carbonada, en este caso un oxígeno, sino por una molécula de disolvente con capacidad coordinante que está presente en el medio y es necesaria para aportar estabilidad al compuesto (Esquema 4). En el espectro de ^1H -RMN en diclorometano- d^2 se observó una señal a 2.57 ppm, que se asemeja a la resonancia del grupo OH. Además observamos la presencia del ligando CH_3CN por la resonancia del grupo CH_3 a 2.47 ppm. Las medidas de conductividad en acetona se corresponden con las de un electrolito 1:1 (Λ_M (acetona) = $89 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$).



Esquema 4. Síntesis del compuesto **5**.

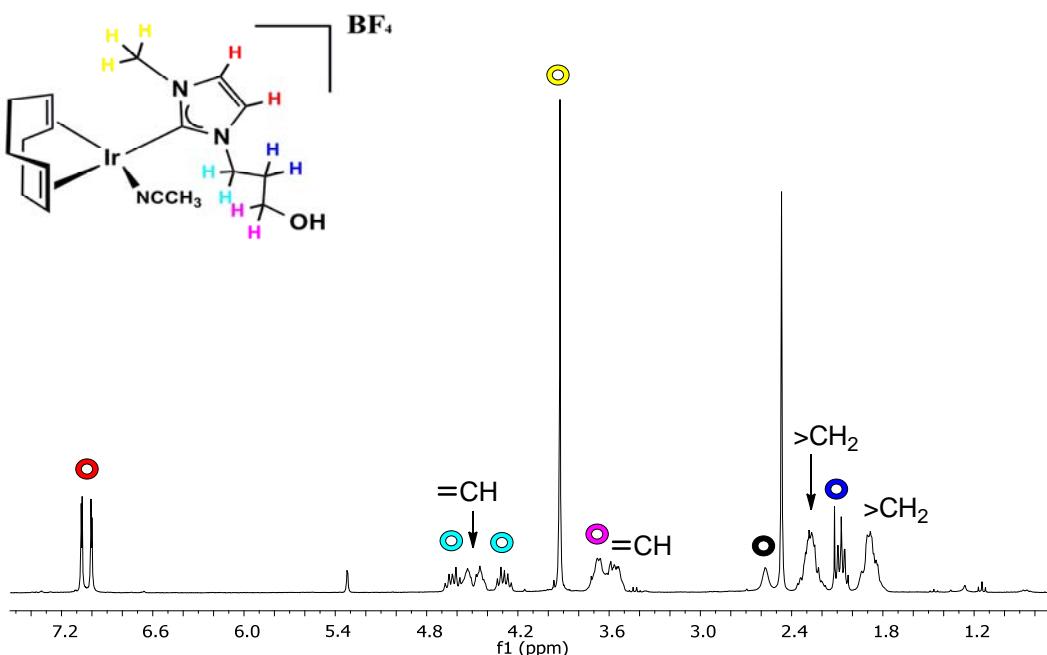


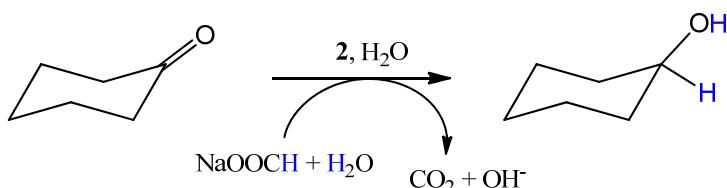
Figura 14. ^1H NMR (CD_2Cl_2 , 298K) del compuesto **5**.

Los compuestos organometálicos **2**, **4** y **5** son sensibles al aire, especialmente en disolución, por lo que todas las reacciones se realizaron en schlenk, en atmósfera de argón y previa desoxigenación tanto de los reactivos como de los disolventes.

Los compuestos neutros **2** y **4** son muy solubles en disolventes clorados como cloroformo, diclorometano, benceno y ligeramente solubles en metanol. El compuesto catiónico **5** es soluble, además, en tetrahidrofurano y acetona. Pese a que los compuestos **4** y **5** podrían ser más solubles en agua que el compuesto **2**, éstos presentan la desventaja de ser menos estables térmicamente y al aire por lo que será **2** el precursor utilizado en los ensayos catalíticos.

3.3. Reacciones de transferencia de hidrógeno: Catálisis.

Como sustrato de reacción de transferencia de hidrógeno se utilizó ciclohexanona, y su reducción será la reacción base a estudiar al ser un sustrato “fácil” de reducir (Esquema 5). Inicialmente, el objetivo de los primeros experimentos de catálisis fue determinar las condiciones óptimas de todos los parámetros de este tipo de reacciones catalíticas: temperatura, tiempo, relación sustrato/catalizador, concentración de formiato, pH, tipo y concentración agente de transferente de fase.



Esquema 5. Reacción de reducción de ciclohexanona en medio acuoso.

La recuperación de los compuestos orgánicos producto, ciclohexanol, de las reacciones de catálisis se realizó siguiendo un protocolo de extracción de la fase acuosa y consistió en:

- Enfriar el experimento de catálisis hasta temperatura ambiente.
- Adicionar 3 ml CH_2Cl_2 a la mezcla resultante.
- Extraer la fase orgánica.
- Filtrarla por medio de una columna de celita, para separar los restos de catalizador.

Las disoluciones en CH₂Cl₂ de los productos de la reacción se analizaron posteriormente por cromatografía de gases (GC) utilizando 1,3,5-trimetilbenceno (mesitileno) como estándar interno que fue añadido después de la extracción.

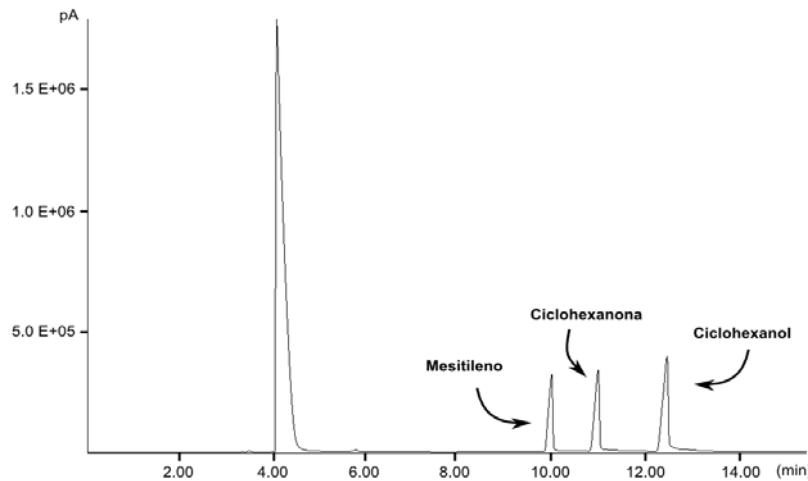


Figura 15. Cromatograma modelo de la reducción de la ciclohexanona

3.3.1. Influencia de la temperatura.

Tabla 1. Reducción de ciclohexanona a diferentes temperaturas.^[a]

No.	T (°C)	Conversión (%)	TON	TOF/h ⁻¹
1	40	60	60	1
2	60	79	79	2
3	80	89	89	2
4	100	97	97	2

[a] 7.5 mmol HCOONa, 2.5 mmol de ciclohexanona, 0.025 mmol de catalizador, 0.1 mmol de TEBA y 4.5 mL de agua. 48 horas. TON: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] y TOF: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] x h⁻¹

Se han realizado varios ensayos catalíticos a las temperaturas de 40, 60, 80 y 100 °C. Existe una clara influencia de la temperatura en el rendimiento de la reducción, obteniendo las mayores conversiones a 100 °C por lo que se ha elegido esta temperatura como la de trabajo. Es una temperatura moderada y fácil de alcanzar.

3.3.2. Influencia del tiempo de reacción.

Tabla 2. Variación del tiempo de reacción a 100 °C.^[a]

No.	Tiempo (h)	Conversión (%)	TON	TOF/h ⁻¹
5	0.014 h	44	44	3143
6	12	81	81	7
7	24	93	94	4
8	36	94	90	2
9	48	99	99	2

[a] 7.5 mmol HCOONa, 2.5 mmol de ciclohexanona, 0.025 mmol de catalizador, 0.1 mmol de TEBA y 4.5mL de agua.

El TOF inicial (Turnover Frequency) no tiene una definición homogénea dentro de la bibliografía, y el cálculo del mismo está sujeto a las preferencias del autor.³⁵ Por el desarrollo intrínseco del proceso catalítico, los TOF calculados a tiempos largos son en general inferiores o muy inferiores a los obtenidos en los primeros estadios de la reacción. Por este motivo, en muchas publicaciones encontramos datos de TOF a tiempo 0, cuando el catalizador presenta su máximo de actividad. En la tabla anterior se puede observar claramente este efecto siendo especialmente llamativo el valor para el tiempo inicial.

Dado que ya se alcanzan conversiones de 94% a tiempos de reacción de 24 horas, no merece la pena prolongar el tiempo de reacción.

3.3.3. Influencia de la concentración de la ciclohexanona.

Tabla 3. Variación de la relación de ciclohexanona/catalizador.^[a]

No.	Tiempo (h)	Ciclohexanona (mmol)	Catalizador (mmol)	Proporción C/S	Conversión (%)	TON	TOF/h ⁻¹
10	12	0,5	0,025	1:20	97	14	3
11	12	1	0,025	1:40	94	19	2
12	12	2,5	0,025	1:100	81	81	7
13	24	2,5	0,025	1:100	93	94	4
14	24	2,5	0,005	1:500	76	283	12
15	24	2,5	0,0025	1:1000	60	603	25

[a] 7.5 mmol HCOONa, 0.1 mmol de TEBA y 4.5 mL de agua. 100 °C. TON: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] y TOF: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] x h⁻¹

Pese a que el catalizador no es capaz de procesar gran cantidad de sustrato, se obtienen unas conversiones mayores del 90% para proporciones C/S de 1:100 con tiempos de reacción de 24 horas. En adelante hemos utilizado una relación C/S de 1:40, con tiempos de medida de tan sólo 12 horas, con la idea concreta de poder hacer más experimentos para poder optimizar todos los parámetros del sistema.

3.3.4. Influencia de la concentración de formiato.

Tabla 4. Variación de la cantidad de formiato.^[a]

No.	HCOONa (mmol)	Proporción Cata./HCOONa	Conversión (%)	TON	TOF/h ⁻¹
16	1,25	1:50	55	22	2
17	2,5	1:100	73	29	2
18	5	1:200	83	33	3
19	7,5	1:300	94	38	3
20	12,5	1:500	96	38	3
21	25	1:1000	94	38	3

[a] 1 mmol de ciclohexanona, 0.025 mmol de catalizador, 0.1 mmol de TEBA y 4.5mL de agua. 12 horas a 100 °C. TON: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] y TOF: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] x h⁻¹

La concentración de formiato influye significativamente en la velocidad de la reacción de la transferencia de hidrógeno de formiato a ciclohexanona. Como es lógico, a mayor cantidad de dador de hidrógeno más rápida ha de ser la transferencia, y para que la conversión alcance niveles por encima del 90%, la proporción con respecto al catalizador debe de ser al menos de 1:300. Para mayores proporciones de formiato ya no se mejoran los resultados.

3.3.5. Influencia del pH.

Tabla 5. Variación de la relación HCOOH/HCOONa.^[a]

No.	HCOOH/HCOONa	pH	Conversión (%)	TON	TOF/h ⁻¹
22	1:10	4	62	28	2
23	1:500	7	70	25	2
24	- ^[b]	8	95	38	3

[a] 7.5 mmol HCOONa, 1 mmol de ciclohexanona, 0.025 mmol de catalizador, 0.1 mmol de TEBA y 4.5 mL de agua. 12 horas a 100 °C TON: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] y TOF: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] x h⁻¹ [b] 0 mmol HCOOH.

Las mejores conversiones son sin duda las obtenidas a pH superior a 8, por lo que en este caso el medio básico es el más adecuado. Hay que tener en cuenta que al adicionar fórmico al medio de reacción, la solubilidad de ciclohexanona/ciclohexanol varía en gran medida y no se separa adecuadamente con el protocolo hasta ahora utilizado para la extracción de la fase orgánica. Los datos se han obtenido utilizando nuevas rectas de calibración para los diferentes pH.

En general, existen muchos procesos de transferencia de hidrógeno en agua que se ven afectados en gran medida por el pH del medio, particularmente para aquo complejos del tipo $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]\text{SO}_4$ de la figura 16 para los que los mejores rendimientos se obtienen a pH ácidos.³⁶ Podemos concluir que en nuestro sistema no participan especies aquo como especies activas puesto que el medio de reacción debe de ser básico.

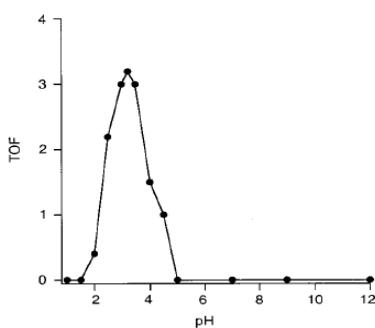


Figura 16. Influencia del pH en la transferencia de hidrógeno. Condiciones: $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3]\text{SO}_4$ (1 μmol), cyclopropanocarboxaldehido (10 μmol), HCOONa (50 μmol), H_2O (1 mL), 25 °C.

3.3.6. Influencia del tipo y concentración del surfactante.

Para que este tipo de catálisis bifásicas tengan lugar se requiere de un aditivo complementario que permita que los sustratos y el catalizador entren en contacto a través de la interfase. Estos agentes de transferencia de fase (surfactantes) son moléculas orgánicas que poseen una parte hidrofílica y otra hidrofóbica.³⁷ Las sales de amonio o sulfatos son los más comúnmente utilizados.

Como se muestra en la tabla 6, se estudió la influencia del cloruro de trietilbencilamonio (TEBA) en el medio de reacción. La presencia de un agente de

transferencia de fase es imprescindible para que la reacción se lleve a cabo ya que cantidades muy pequeñas de TEBA, incrementan considerablemente la velocidad de la reacción obteniéndose elevadas conversiones incluso en cantidades equimolares con el catalizador, 1:1.

Tabla 6. Variación del agente de transferencia de fase (T.F.).^[a]

No.	Agente de T.F	Conversión (%)
24	Sin T.F	7
25	1:1 ^[b]	96
26	1:2 ^[b]	95
27	1:4 ^[b]	95
28	1:8 ^[b]	97
29	R ₄ NPF ₆	89
30	SDS	82
31	TEBA	95

[a] 7.5 mmol HCOONa, 1 mmol de ciclohexanona, 0.025 mmol de catalizador, 0.025 mmol de TEBA y 4.5mL de agua. 12 horas con 100 °C. [b] Proporción Cat/TEBA. TON: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] y TOF: mol ciclohexanol x mol⁻¹ [Ir] x h⁻¹

De los tres surfactantes utilizados, TEBA (cloruro de trietilbencilamonio), SDS (dodecilsulfato sódico) y NBu₄PF₆ (hexafluorofosfato de tetrabutilamonio), se obtuvieron unos resultados ligeramente mejores con los derivados de tipo amonio, y en concreto con el TEBA.

- *Condiciones óptimas.*

De los diferentes experimentos de catálisis se resume que las condiciones óptimas determinadas para la reducción de la ciclohexanona con formiato de sodio catalizada por [IrCl(cod)(MeIm(CH₂)₃OH)] (**2**) en medio acuoso son: 24 horas de reacción, temperatura de 100 °C y proporciones de NaCOOH (como dador de hidrogeno) de 7.5 mmol, ciclohexanona (como sustrato) de 2.5 mmol, el compuesto **2** (como catalizador) de 0.025 mmol, TEBA (como agente de transferente de fase) de 0.025 mmol y 4.5 mL de agua como disolvente. Estas condiciones serán tomadas como base para posteriores reacciones catalíticas, tanto para reducir diferentes sustratos como para diferentes precursores.

3.3.7. Otros sustratos.

Solamente se realizaron un par de ensayos catalíticos con otros sustratos en las condiciones anteriormente optimizadas. En concreto: acetofenona y benzaldehído. El rendimiento obtenido para la reducción del benzaldehído a alcohol bencílico es similar al obtenido para la ciclohexanona en las mismas condiciones (94 %). Sin embargo, el rendimiento fue mucho menor para la reducción de la acetofenona a 1-feniletanol 15 %, aunque se consiguió llegar al 73% de conversión con 48h de reacción. Esta baja conversión se debe a la baja solubilidad de este sustrato en agua. Por lo tanto, en este caso concreto, se debería aumentar tanto la temperatura y tiempo de reacción.

La solubilidad en agua tanto de los sustratos como del catalizador es un factor crucial que influye directamente en el rendimiento del proceso catalítico de la transferencia de hidrógeno. Por esta razón se busca sintetizar nuevos ligandos que sean más solubles en agua y que permitan a su vez obtener precursores de catalizador también más solubles. Una posible vía de entrada a este tipo de ligandos es la síntesis de derivados sulfonados de imidazol²¹ como el propuesto en la Figura 17 en la línea de lo que se está trabajando actualmente.

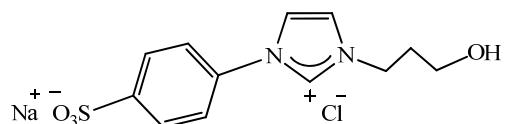


Figura 17. Sulfonato Imidazolio soluble en agua

4. CONCLUSIONES

Los compuestos de iridio(I) con ligandos NHC heterocíclicos funcionalizados del tipo [Ir(NHC)(cod)X] han demostrado ser activos en procesos de transferencia de hidrógeno de formiato de sodio a cetonas. La actividad de los precursores de catalizador utilizados en este estudio es moderada si se compara con algunos ejemplos descritos en la bibliografía.

Se han optimizado las condiciones de reacción utilizando ciclohexanona como sustrato. Se ha determinado que la proporción óptima de formiato de sodio debe ser de 1:300 con respecto al catalizador y esto, en gran parte, condiciona el pH del medio,

obteniéndose los mejores resultados a pH básicos. De igual manera, se ha observado que la presencia de un agente de transferencia de fase en el medio es imprescindible, obteniéndose los mejores resultados utilizando TEBA. Además, se requieren tiempos de reacción de 24 horas a temperaturas de 100°C para obtener rendimientos mayores del 95%.

Los ensayos realizados con otros sustratos han demostrado que este método puede ser aplicado de forma general para procesos de transferencia de hidrógeno en agua a aldehídos o cetonas, pero también podrían ensayarse otro tipo de sustratos insaturados como iminas. En cualquier caso, debido a las diferencias de solubilidad probablemente sea necesario optimizar las condiciones de reacción para cada sustrato.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los experimentos se llevaron a cabo en atmósfera inerte de argón utilizando línea de vacío y una caja seca MBraun. Los disolventes utilizados se han obtenido de un sistema de purificación de disolventes (SPS, Innovative Technologies).

Los ensayos se llevaron a cabo, en un schlenk de vidrio reforzado, puesto que se emplean temperaturas de reacción que están por encima de la temperatura de ebullición de alguno de los sustratos. La agitación se consigue con un núcleo magnético. Los schlenks se introdujeron en un baño termostatizado a la temperatura adecuada y se empezó a contabilizar el tiempo inicial inmediatamente después de la inmersión. Una vez alcanzado el tiempo de reacción el schlenk se retiró del baño termostatizado y se enfrió a temperatura ambiente para así evitar la pérdida de disolvente o de otros compuestos volátiles. Los análisis cromatográficos de los productos se realizaron en un cromatógrafo de gases Agilent 4890D equipado con una columna HP-Innowax (25m x 0.2mm x 0.4 μ m).

Los ensayos catalíticos se han realizado por duplicado, para garantizar la reproducibilidad de las medidas experimentales.

La calibración se ha realizado para cada uno de los sustratos ensayados (ciclohexanona, benzaldehído y acetofenona), en cada caso se prepararon cinco muestras que contenían un 0.5, 1, 1.5, 2 ó 2.5 moles del sustrato. Además a estos

patrones se ha adicionado formiato, agua y TEBA en las cantidades seleccionadas anteriormente para ajustar las concentraciones a las que serían similares a las de los ensayos catalíticos. Por último, añadimos una cantidad constante de mesitileno en todos los casos (0.36 mmol, 50 µL), como estándar interno.

Se define como factor f adimensional, a la relación de áreas del cromatógrama, para sustrato y estándar, con moles de sustrato y estándar. Estos valores son los factores de respuesta de la columna del cromatógrafo para un determinado sustrato.

$$f = \frac{n_{\text{sustrato}} * A_{\text{estándar}}}{n_{\text{estándar}} * A_{\text{sustrato}}}$$

n = cantidad de moles

A = área de la señal en el cromatógrafo

f es la pendiente de la representación gráfica de los cocientes de áreas sustrato/estándar frente al cociente de los moles de sustrato/estándar. Estas rectas se denominan rectas de calibrado. Conocido el valor de f para los diferentes sustratos será fácil interpolar en las rectas de calibrado cuando el valor de las moles restantes del sustrato no convertido sea el único valor desconocido en la recta y así calcular el sustrato sin reaccionar y correspondientemente, la conversión del experimento.

Tabla 7. Valores medios de los factores de calibración.

SUSTRATO	\bar{f}
Ciclohexanona	0,663
Acetofenona	0,845

Los diagramas No. 1 y 2 muestran la relación de área y moles de sustrato/estándar para los sustratos ciclohexanona y acetofenona.

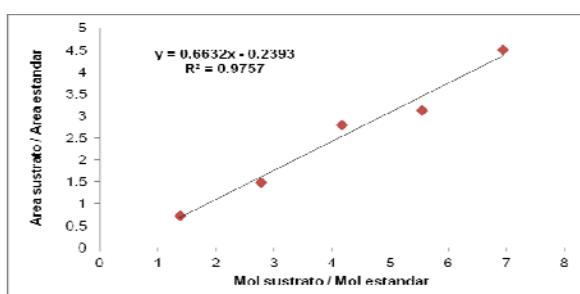


Diagrama 1. Curva de calibración de la ciclohexanona.

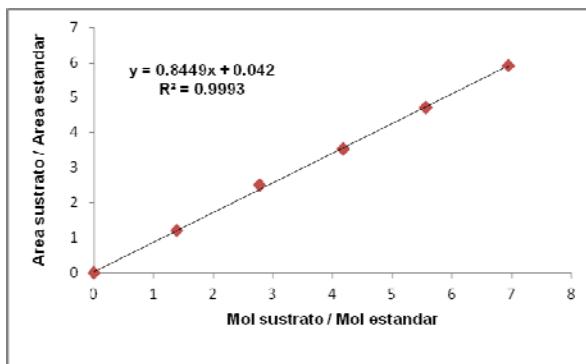


Diagrama 2. Curva de calibración de la acetofenona.

En los experimentos de catálisis, como valores indicativos de la actividad del catalizador se emplean los parámetros TON y TOF, definidos como:

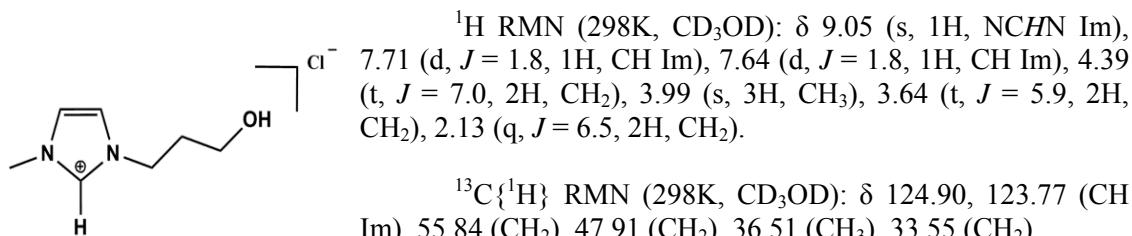
$$\text{TON} = \frac{\text{[sustrato]} \times \text{conversión (\%)} }{[\text{catalizador}] \times 100}$$

$$\text{TOF} = \frac{\text{[sustrato]} \times \text{conversión (\%)} }{[\text{catalizador}] \times 100 \times \text{tiempo}}$$

Los espectros de resonancia magnética nuclear, RMN, de ^1H utilizados para contrastar la pureza de los catalizadores³² se han registrado en Bruker Avance (400 y 300 MHz), Bruker ARX (300MHz). Los desplazamientos se expresan en partes por millón (ppm), usando como referencia interna las señales residuales de los disolventes deuterados y las constantes de acoplamiento se expresan en hertzios.

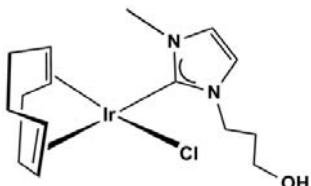
- **Síntesis de $[\text{MeImH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}]\text{Cl}$ (1).**

A una suspensión de imidazol (1 mL, 0.0125 mmol) en acetonitrilo se adicionó 3-cloropropanol (1.05 mL, 0.0125 mmol). La mezcla se agitó en un baño termostatizado a 90° C durante 3 días. La disolución amarillo claro resultante se llevó hasta sequedad a vacío. El residuo se lavó con dietil éter a baja temperatura y se secó a vacío. El compuesto se obtiene como un sólido de color blanco. Rdto: 91%



- Síntesis de $[\text{IrCl}(\text{cod})(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{OH})]$ (2).

En un schlenk se adicionó $[\text{MeImH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}] \text{Cl}$ (52.82 mg, 0.30 mmol) a una suspensión de $[\{\text{Ir}(\mu\text{-OMe})(\text{cod})\}_2]$ (100 mg, 0.15 mmol) en tetrahidrofurano. Esta suspensión se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se filtró para obtener una disolución naranja. El disolvente se eliminó por evaporación a vacío y el aceite formado se disgregó con fuerte agitación a temperaturas bajas con hexano. El compuesto obtenido es un sólido amarillo que se filtró y se secó a vacío. Rdt: 86%.

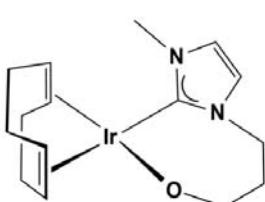


^1H RMN (298 K, CDCl_3): δ 6.85, (q, $J = 1.9$, 2H, CH Im), 5.22 (dd, $J = 11.5$, 4.1, 1H, NCH₂), 4.61, 4.54 (m, 2H, 1H:1H, CH cod), 4.01 (dt, $J = 13.8$, 4.1, 1H, NCH₂), 3.94 (s, 3H, MeIm), 3.56, 3.47 (m, 2H, 1H:1H, CH₂O), 3.14 (m, 1H, OH), 2.98, 2.90 (m, 2H, 1H:1H, CH cod), 2.22 (m, 4H, CH₂ cod), 2.11–1.88 (m, 2H, CH₂), 1.80–1.54 (m, 4H, CH₂ cod).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (298 K, CDCl_3): δ 180.25 (NCN), 122.46, 119.31 (CH Im), 85.08, 84.42 (CH cod), 56.71 (CH₂O), 52.49, 52.18 (CH cod), 46.15 (NCH₂), 37.62 (MeIm), 33.99, 33.32 (CH₂ cod), 32.74 (CH₂), 29.98, 29.36 (CH₂ cod).

- Síntesis de $[\text{Ir}(\text{cod})\{\text{k}^2\text{-C,O}(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{O})\}]$ (4).

A una suspensión de $[\text{IrCl}(\text{cod})(\text{MeIm}(\text{CH}_2)_3\text{OH})]$ (2) (100 mg, 0.210 mmol) en tetrahidrofurano se adicionó NaH (5.3 mg, 0.210 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Pasado este tiempo se filtró y la disolución amarilla y se llevó a sequedad a vacío. El residuo se disgregó y se lavó con hexano. Rdt: 82%.

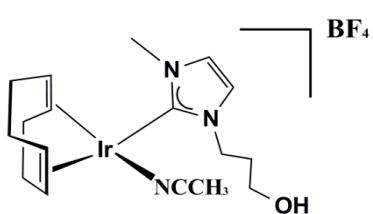


^1H RMN (298 K, C_6D_6): δ 6.23, 6.10 (s, 2H, 1H:1H, CH Im), 5.24 (m, 1H, NCH₂), 5.11, 5.05 (m, 2H, 1H:1H, CH cod), 3.65 (m, 3H, 1H:2H, NCH₂ y CH₂O), 3.50 (s, 3H, MeIm), 2.99 (m, 4H, CH₂ cod), 1.93, 1.80 (m, 2H, 1H:1H, CH₂), 1.76–1.56 (m, 4H, CH₂ cod).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (298 K, C_6D_6): δ 180.68 (NCN), 121.92, 119.30 (CH Im), 84.94, 84.18 (CH cod), 56.93 (CH₂O), 51.56, 51.24 (CH cod), 46.42 (NCH₂), 37.03 (MeIm), 34.43 (CH₂), 33.56, 33.24, 30.37, 29.63 (CH₂ cod).

• Síntesis de $[\text{Ir}(\text{NC-CH}_3)(\text{cod})(\text{MeIm(CH}_2)_3\text{OH})]\text{[BF}_4]$ (5).

A una disolución de $[\text{IrCl}(\text{cod})(\text{MeIm(CH}_2)_3\text{OH})]$ (2) (142.60 mg, 0.30 mmol), en acetona, se adicionó AgBF_4 (58.21 mg, 0.30 mmol) y acetonitrilo (15.61 μL , 0.30 mmol). La suspensión obtenida se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se filtró el AgCl formado y se obtuvo una disolución naranja. El disolvente se eliminó por evaporación a vacío y el residuo se lavó con Et_2O . Rdto: 86%



^1H RMN (298K, CD_2Cl_2): δ 7.07 (d, $J = 1.9$ 1H, CH Im), 7.01 (d, $J = 1.9$ 1H, CH Im), 4.61 (m, 1H, CH_2N), 4.53 (m, 1H, CH cod), 4.44 (m, 1H, CH cod), 4.29 (m, 1H, CH_2N), 3.92 (s, 3H, CH_3), 3.67 (m, 2H, CH_2O), 3.56 (m, 2H, CH cod), 2.57 (Br, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, CH_3CN), 2.27 (m, 4H, CH₂ cod) 2.07 (m, 2H, CH_2), 1.88 (m, 4H, CH₂ cod).

$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN (298K, CD_2Cl_2): δ 173.82 (NCN Im), 124.65 (CH_3CN), 123.47, 121.98 (CH Im), 84.92, 83.74 (CH cod), 65.58, 65.00 (CH cod), 59.62 (CH_2O), 48.03 (CH_2N), 37.91 (CH_3), 34.14 (CH_2), 33.54, 32.98 (CH₂ cod), 30.30, 29.99 (CH₂ cod), 4.01 (CH_3CN).

^{19}F RMN (298K, CD_2Cl_2): δ -152.57 (s, BF_4).

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.
- ² a) Anastas, P. T.; Kirchhoff, H. H. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686; b) Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**.
- ³ Yus M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- ⁴ Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273.
- ⁵ a) Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524; b) Syska, H.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *703*, 56.
- ⁶ a) Leitner, W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746; b) Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 475.

- ⁷ a) Scholten, J. D.; Leal, B. C.; Dupont J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 184; b) Li, L.; Wang, J.; Wu, T.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7842.
- ⁸ a) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, 7, 267; b) Wu, W.; Jiang, H. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1736; c) Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*; RSC Publishing: Cambridge, **2009**.
- ⁹ Mestres, R. *Química Sostenible*, Editorial Síntesis, **2011**.
- ¹⁰ Elek, J.; Nádasdi, L.; Papp, G.; Laurenczy, G.; Joó, F. *App. Catal. A*. **2003**, 255, 59.
- ¹¹ Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Gitis, D.; Wiener, H.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 2, 2481.
- ¹² Sinou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 221.
- ¹³ Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 643.
- ¹⁴ a) Boy, C.; Herrmann, W. A.; Eckl, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, 116, 27; b) Blaser, H. U.; Federsel, H. J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH 2^a Ed., **2010**.
- ¹⁵ a) Cornil , B.; Herrmann, W. A.; Eckl, R.W. *J Mol Catal A*. **1997**, 116, 27. b) Sinou, D; Safi, M.; Claver, C.; Masdeu, A. *J. Mol. Catal.* **1991**, 68, L9; c) Cornils, B.; Wiebus, E. *CHEMTECH* 33. **1995**.
- ¹⁶ Hahn, E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122.
- ¹⁷ a) Braunstein, P.; Naud, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 680; b) Lindner, E.; Bader, A. *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 108, 27.
- ¹⁸ a) Wang, D.; Zhang, F.; Kuang, D.; Yu, J.; Li, J. *Green Chem.*, **2012**, 14, 1268; b) Boswell, M. G.; Yeung, F. G.; Wolf, C. *Synlett* **2012**, 23, 1240; c) Liu, J.; Chen, J.; Zhao, Y.; Zhao, L.; Li, H.; Zhang. *Synthesis* **2003**, 17, 2661.
- ¹⁹ a) Roy, S.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1014; b) Sanz, S.; Azua, A.; Peris, E. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 6339; c) Mendivil, T.; Toullec, P. Y.; Díez, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2520; d) Almassy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Joó, F. *Organometallics*. **2010**, 29, 2485.
- ²⁰ Jahnke, M. C.; Hahm, F. E. *To. Organomet. Chem.* **2010**, 30, 95.
- ²¹ Schaper, L.A.; Hock, S. J.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 270.

- ²² Clarke, Z. E.; Maragh, P. T.; Dasgupta, T. P.; Gusev, D. G.; Lough, A. L.; Abbur-Rashid K. *Organometallics* **2006**, *25*, 4113.
- ²³ a) Wu, X.; Li, X.; Zanotti, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209; b) Canivet, J.; Labat, G.; Stoeckli, H.; Süss, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493.
- ²⁴ Hillier, A. C.; Lee, H. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2001**, *20*, 4246.
- ²⁵ Totev, D.; Salzer, A.; Carmona, D.; Oro, L. A.; Lahoz, F. J.; Dobrinovich, I. T. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2889.
- ²⁶ Bènyei, A.; Joò. *F. J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151.
- ²⁷ a) Dahrenbourg, D. J.; Joò, F.; Kannisto, M.; Kathò, A. *Organometallics* **1992**, *11*, 1990; b) Dahrenbourg, D. J.; Joò, F.; Kannisto, M.; Kathò, A.; Reibenspies, J. H.; Daigle, D. J. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 200.
- ²⁸ Brieger G.; Nestrick T. *J. Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567.
- ²⁹ Wu, X.; Liu, J.; Li, X.; Gerosa, A. Z.; Hancock, F.; Vinci, D.; Ruan, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6718.
- ³⁰ Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Bartolomé, M. I.; Gierz, V.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 224.
- ³¹ 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.
- ³² Fernández-Tornos, J. *Tesis doctoral*, Universidad de Zaragoza (en redacción).
- ³³ Behkouche, M.; Blum, L. J.; Doumèche, B. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 875.
- ³⁴ Usón, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, *23*, 126.
- ³⁵ Kozuch, S.; Martin, J. M. L. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2787.
- ³⁶ Ogo, S.; Makihara, N.; Watanabe, Y. *Organometallics* **1999**, *18*, 5473.
- ³⁷ Rhyoo, H. Y.; Park, H. J.; Won, H. S.; Young, K. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 269.