

Alejandro Víctor Martínez Esteban

Diseño de catalizadores basados en nanopartículas de paladio para reacciones de interés sintético

Departamento
Química Orgánica

Director/es

Mayoral Murillo, José Antonio
García Laureiro, José Ignacio

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**DISEÑO DE CATALIZADORES BASADOS EN
NANOPARTÍCULAS DE PALADIO PARA
REACCIONES DE INTERÉS SINTÉTICO**

Autor

Alejandro Víctor Martínez Esteban

Director/es

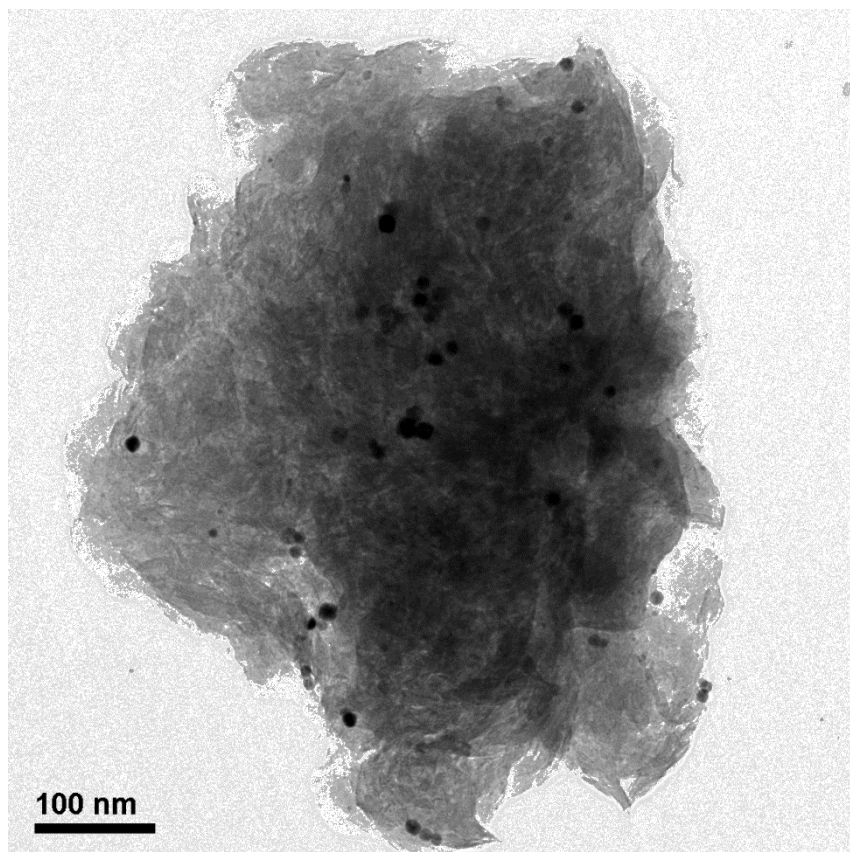
Mayoral Murillo, José Antonio
García Laureiro, José Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Química Orgánica

2015

Tesis Doctoral: Diseño de Catalizadores basados en Nanopartículas de Paladio, para Reacciones de Interés Sintético



MSc Alejandro Víctor Martínez Esteban.

Directores: Dr. José Ignacio García Laureiro.

Dr. José Antonio Mayoral Murillo.

iSQCH

Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea



Índice General

Introducción	15
Objetivos	17
CAPÍTULO 1. Antecedentes generales	21
1.1. Era prepaladio (1855-1963).	22
1.1.1. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C.	22
1.1.2. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C, con el uso de metales en cantidades catalíticas.	27
1.1.3. Las primeras reacciones selectivas de acoplamiento cruzado.	30
1.2. La era del paladio (1968-actualidad).	31
1.2.1. “The first wave” (1968-76)	33
1.2.1.1. La reacción de Heck (1968-1973).	33
1.2.1.2. El ascenso del Pd. La reacción de Sonogashira (1975). La catálisis de Cu evoluciona a catálisis de Pd.	36
1.2.1.3. La reacción de Corriu-Kumada catalizada por Pd. La catálisis de Ni evoluciona a catálisis de Pd (1975).	37
1.2.2. “The second wave” (1976-2000)	38
1.2.2.1. Reacción de Negishi (1976). Desarrollo de organometálicos de aluminio y zinc en reacciones de acoplamiento.	38
1.2.2.2. Reacción de Stille (1978). Desarrollo de organometálicos de estaño en reacciones de acoplamiento.	40
1.2.2.3. Reacción de Suzuki-Miyaura (1979). Desarrollo de organoboranos en reacciones de acoplamiento.	41

1.2.2.4.	Reacción de Hiyama (1988-1994). Desarrollo de organosilanos en reacciones de acoplamiento.	42
1.2.2.5.	Comparación entre mecanismos de reacción de tipo Heck o de tipo Suzuki.	43
1.2.3.	“The third wave” (2000-actualidad)	48
1.2.4.	Exploración de nuevos ligandos	49
1.2.4.1.	Ligandos de tipo fosfina.	50
1.2.4.2.	Complejos paladaciclo.	50
1.2.4.3.	Ligandos de tipo carbeno <i>N</i> -heterocíclico (NCHs).	51
1.2.4.4.	Ligandos de tipo “pincer”.	52
1.2.4.5.	Ligandos de tipo macrocíclico.	53
1.2.5.	Exploración de la actividad catalítica de otros tipos de precatalizadores, nanopartículas de paladio.	54
1.2.6.	Optimización de una catálisis sostenible. búsqueda de soportes para la inmovilización del Pd.	57
1.2.7.	Exploración de nuevos medios de reacción, líquidos iónicos (ILs).	58
1.2.8.	Investigación de formas alternativas de comunicación de energía para activar estos procesos, como la activación vía microondas.	60
CAPÍTULO 2.	Preparación y caracterización de los sistemas catalíticos	65
2.1.	Antecedentes del capítulo	65
2.1.1.	Métodos químicos.	67
2.1.1.1.1.	Impregnación húmeda.	67
2.1.1.1.2.	Coprecipitación.	68
2.1.1.1.3.	Deposición-precipitación.	68
2.1.1.1.4.	Microemulsión.	68
2.1.1.1.5.	Reducción fotoquímica.	69

2.1.1.1.6.	Deposición química de vapor (CVD) y deposición de capa atómica (ALD).	69
2.1.1.1.7.	Reducción química.	70
2.1.1.1.8.	Reducción electroquímica.	72
2.1.1.1.9.	Métodos de síntesis de nanopartículas con fluidos supercríticos.	73
2.1.2.	Métodos físicos.	73
2.1.2.1.1.	Sonoquímico.	73
2.1.2.1.2.	Irradiación microondas.	74
2.1.2.1.3.	Ablación láser.	74
2.1.3.	Métodos fisicoquímicos.	75
2.1.3.1.1.	Sonoelectroquímico.	75
2.1.3.1.2.	Método llama-“spray”-pirólisis.	75
2.1.4.	Objetivos del capítulo.	75
2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio	76
2.2.1.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (NPs Pd-PVP)	76
2.2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)	80
2.3.	Preparación de sistemas catalíticos	83
2.3.1.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP soportadas en laponita	85
2.3.2.	Preparación de un sistema catalítico basado en NPs Pd-HDA soportado en laponita (Pd-HDA@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita)	89
2.4.	Conclusiones del capítulo	93
CAPÍTULO 3. Aplicación de los sistemas catalíticos a reacciones de acoplamiento C-C.		97
3.1.	Antecedentes del capítulo	97
3.1.1.	Zeolitas.	97

3.1.1.1.	Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	98
3.1.2.	Materiales ordenados de sílice mesoporosa. MCM y SBA.	102
3.1.2.1.	Sólidos de tipo MCM.	102
3.1.2.2.	Sólidos de tipo SBA.	103
3.1.2.3.	Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	104
3.1.3.	Estructuras metal-orgánicas (MOFs)	114
3.1.3.1.	Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	114
3.1.4.	Objetivo del capítulo	117
3.2.	Reacción de acoplamiento suzuki-Miyaura	118
3.2.1.	Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de iodobenceno con ácido fenilborónico.	118
3.2.2.	Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromobenceno con ácido fenilborónico.	119
3.3.	Reacción de acoplamiento Hiyama-Denmark	121
3.3.1.	Reacción de acoplamiento Hiyama-Denmark de iodobenceno con trimetoxifenilsilano	121
3.4.	Reacción de acoplamiento de Heck-Cassar	123
3.4.1.	Reacción de acoplamiento C-C Heck-Cassar de iodobenceno con fenilacetileno	123
3.5.	Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck	127
3.5.1.	Reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo	127
3.6.	Conclusiones del capítulo	128
CAPÍTULO 4.	Reacción de Mizoroki-Heck	131

4.1.	Antecedentes del capítulo	131
4.1.1.	Catálisis heterogénea de reacciones de acoplamiento C-C.	131
4.1.1.1.	Observación de intermedios en catálisis homogénea por métodos electroquímicos.	134
4.1.1.2.	Estudio del lixiviado de paladio.	135
4.1.1.3.	Estudios de la naturaleza de la catálisis de acoplamiento C-C a partir de la selectividad hacia procesos heterogéneos u homogéneos.	136
4.1.1.4.	Estudios llevados a cabo a través de métodos espectroscópicos.	137
4.1.1.5.	Estudios llevados a cabo con estructuras metálicas de paladio.	138
4.1.2.	Activación microondas de reacciones Mizoroki-Heck.	139
4.1.3.	Objetivos del capítulo.	143
4.2.	Activación térmica de la reacción de Heck	144
4.2.1.	Sistemas catalíticos dopados con [BMIM][PF ₆]	144
4.2.1.1.	Estudio de la dispersión de paladio en los sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita.	144
4.2.1.2.	Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función de las propiedades electrónicas de las olefinas.	155
4.2.1.3.	Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función del halogenuro de arilo empleado.	161
4.2.1.4.	Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-HDA@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función del agente estabilizante de las nanopartículas.	163
4.2.1.5.	Ajuste del tiempo de reacción con el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita.	170

4.2.2.	Sistemas catalíticos sin líquidos iónicos	174
4.2.2.1.	Actividad del sistema catalítico sin líquidos iónicos, Pd-PVP@laponita.	174
4.2.2.2.	Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@laponita, 1% en mol de Pd, en función de las propiedades electrónicas de los sustratos olefínicos.	187
4.3.	Activación por Microondas de la reacción de Heck	192
4.3.1.	Estudio de la actividad catalítica del sistema Pd-PVP@laponita en función del tiempo de irradiación y de la potencia aplicada	192
4.3.2.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia constante y temperatura variable	194
4.3.2.1.	Estudio de actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos en función de la potencia aplicada.	194
4.3.2.2.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando como aditivo iónico TBAB.	206
4.3.2.3.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando potencias de activación y reacción diferente.	208
4.3.3.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia variable y temperatura constante	212
4.3.3.1.	Experimentos a temperatura constante y potencia variable.	212
4.4.	Conclusiones del capítulo	216
CAPÍTULO 5.	Reacciones de Hidrogenación, tándem y aplicaciones sintéticas.	221
5.1.	Antecedentes del capítulo	221
5.1.1.	Reacciones de hidrogenación.	221
5.1.1.1.	Catálisis heterogénea de procesos de hidrogenación.	221
5.1.2.	Reacciones tándem catalizadas por paladio.	224

5.1.2.1.	Reacciones tándem con alquenos.	225
5.1.2.1.1.	Doble reacción de Mizoroki-Heck	226
5.1.2.1.2.	Mizoroki-Heck/ activación C-H	226
5.1.2.1.3.	Mizoroki-Heck/reducción/ciclación	227
5.1.2.1.4.	Mizoroki-Heck/carbonilación	227
5.1.2.1.5.	Mizoroki-Heck/Suzuki-Miyaura	228
5.1.2.1.6.	Aminopaladación/oxopaladación/carbopaladación	229
5.1.2.2.	Reacciones tándem con alquinos.	229
5.1.2.2.1.	Reacciones tándem de Heck	230
5.1.2.2.2.	Heck/Suzuki	230
5.1.2.2.3.	Heck/Stille	231
5.1.2.2.4.	Heck/Sonogashira	231
5.1.2.2.5.	Sonogashira/ciclación	231
5.1.2.2.6.	Heck/funcionalización de enlace C-H	232
5.1.2.2.7.	Reacciones tándem iniciadas por oxopaladación y aminopaladación.	232
5.1.2.2.8.	Reacciones tándem iniciadas por halopaladación o acetoxipaladación	233
5.1.2.2.9.	Reacciones tándem de alquinilenonas	234
5.1.2.2.10.	Reacciones tándem de derivados propargílicos	235
5.1.2.3.	Reacciones tándem con alenos.	236
5.1.2.3.1.	Reacciones tándem con monoalenos	236
5.1.2.3.2.	Acoplamientos C-C/ciclación de dos alenos diferentes	237
5.1.3.	Objetivos del capítulo.	238
5.2.	Optimización de reacciones de hidrogenación	239
5.2.1.	Estudio de la hidrogenación de distintos grupos funcionales catalizada por Pd-PVP@Iaponita y optimización de las condiciones.	239
5.2.1.1.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-estilbena.	239
5.2.1.2.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-4-metoxi-estilbena.	241
5.2.1.3.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-4-cloro-estilbena.	242
5.2.1.4.	Hidrogenación del sustrato cinamato de butilo.	243
5.2.1.5.	Hidrogenación del sustrato 2-vinilpiridina.	244

5.2.1.6.	Hidrogenación del sustrato 1-fenilciclohexeno.	245
5.2.1.7.	Hidrogenación del sustrato (1Z,3Z)-ciclooctadieno.	246
5.2.1.8.	Hidrogenación del sustrato nitrobenceno.	247
5.2.2.	Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación	249
5.2.2.1.	Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación.	249
5.3.	Optimización de reacciones tándem Heck/Hidrogenación	253
5.3.1.	Reacciones tándem Heck/hidrogenación	253
5.3.1.1.	Reacción tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y acrilato de butilo/hidrogenación.	253
5.3.1.2.	Reacción tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y estireno/hidrogenación.	257
5.4.	Aplicaciones sintéticas	260
5.4.1.	Síntesis del resveratrol	260
5.4.1.1.	Síntesis del producto de partida.	261
5.4.1.2.	Etapas de acoplamiento C-C.	263
5.4.1.3.	Etapas de desprotección para la obtención del producto final.	268
5.4.2.	Síntesis de la nabumetona	271
5.4.2.1.	Síntesis del producto de partida.	271
5.4.2.2.	Síntesis de paso por paso.	273
5.4.2.3.	Síntesis en un solo paso.	276
5.5.	Conclusiones del capítulo	279
CAPÍTULO 6.	Sección experimental	285

6.1.	Técnicas instrumentales usadas en caracterización	285
6.1.1.	Análisis CG-FID	286
6.1.2.	Análisis CG-EM(IE)	288
6.1.3.	Análisis ICP-OES/MS	288
6.1.4.	Análisis RMN	288
6.1.5.	Análisis STEM y FESEM	289
6.1.6.	Análisis TDA-TGA	289
6.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio y preparación de los sistemas catalíticos	290
6.2.1.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (Pd-PVP NPs)	290
6.2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)	292
6.2.3.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP	294
6.2.4.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-HDA	295
6.3.	Reacciones llevadas a cabo por activación térmica tradicional	296
6.3.1.	Procedimiento general para la reacción de Heck	296
6.3.1.1.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno o bromobenceno y acrilato de butilo	297
6.3.1.2.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con estireno	301
6.3.1.3.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-metoxiestireno	305
6.3.1.4.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-cloroestireno	309
6.3.2.	Síntesis de (<i>E</i>)-5-(4-hidroxiestiril)benceno-1,3-diol (resveratrol)	313
6.3.2.1.	Síntesis de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno	313

6.3.2.2.	Reacción de acoplamiento Heck de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno con 4-metoxiestireno	317
6.3.2.3.	Desprotección de 3,4',5-trimetoxiestilbeno	321
6.3.3.	Procedimiento general para las reacciones de hidrogenación	325
6.3.3.1.	Hidrogenación de cinamato de butilo	325
6.3.3.2.	Hidrogenación de estilbeno	329
6.3.3.3.	Hidrogenación de (<i>E</i>)-4-cloro-estilbeno	332
6.3.3.4.	Hidrogenación de 1-metoxi-4-feniletilbenceno	335
6.3.3.5.	Hidrogenación de 2-vinilpiridina	338
6.3.3.6.	Hidrogenación de (1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)-ciclooctadieno	341
6.3.3.7.	Hidrogenación de 1-fenilciclohexeno	344
6.3.3.8.	Hidrogenación de nitrobenzeno	347
6.3.4.	Procedimiento general para reacciones tándem “one-pot” Heck/hidrogenación	350
6.3.4.1.	Reacción tándem de iodobenceno y acrilato de butilo	350
6.3.4.2.	Reacción tándem de iodobenceno y estireno	351
6.3.5.	Síntesis de 4-(6-metoxinaftalen-2-il)butan-2-ona (Nabumetona)	353
6.3.5.1.	Síntesis de 2-iodo-6-metoxinaftaleno	353
6.3.5.2.	Síntesis de nabumetona por el procedimiento “paso a paso”	357
6.3.5.3.	Síntesis de nabumetona por el procedimiento “en un solo paso”	364
6.3.6.	Procedimiento general para la reacción de Heck-Cassar	365
6.3.7.	Procedimiento General para la Reacción de Suzuki	369
6.3.8.	Procedimiento general para la reacción de Miyama	373
6.4.	Reacciones de acoplamiento activadas por microondas	374

6.4.1. Procedimiento general para reacciones Heck activadas por microondas	374
Conclusiones generales	377
Bibliografía	379

INTRODUCCIÓN

Esta tesis doctoral se enmarca dentro del ámbito de la catálisis y la nanociencia, ya que persigue el desarrollo de sistemas catalíticos heterogéneos aplicados en la optimización de reacciones de interés sintético, como son los acoplamientos cruzados C-C y la hidrogenación. Estas dos reacciones son muy utilizadas en la actualidad y constituyen pasos clave en rutas de síntesis de productos de interés industrial en sectores como el farmacéutico, fitosanitario o petroquímico, entre otros.

Desde el comienzo del siglo XX, la catálisis ha demostrado ser fundamental en el desarrollo de metodologías experimentales que permitan obtener compuestos de alto valor añadido de forma más barata, más selectiva y con mayores rendimientos de reacción con menor coste energético. En ese sentido, a lo largo del siglo pasado los químicos han hecho considerables logros en el campo de la catálisis heterogénea, muchos de ellos de la mano de la industria petroquímica, mientras que la catálisis homogénea comenzó a desarrollarse algo más tarde, a partir de la segunda guerra mundial, con los procesos de hidroformilación, y especialmente desde los años 70, con los de hidrogenación.

La catálisis heterogénea presenta algunas ventajas como por ejemplo la fácil separación del catalizador y su posible reutilización y la mayor estabilidad de los catalizadores lo que permite, por ejemplo, trabajar a mayores temperaturas. Sin embargo el uso de catalizadores heterogéneos en química fina ha sido bastante limitado por distintos motivos. Entre ellos se pueden destacar la influencia cinética de las limitaciones difusionales, la menor selectividad observada en algunas reacciones y, sobre todo, la menor comprensión de los aspectos mecanísticos, indispensable para la mejora de los catalizadores.

Por su parte, la catálisis homogénea suele ser muy eficiente y selectiva, y se utiliza actualmente en algunos procesos industriales. Sin embargo, su aplicación está limitada por la dificultad a la hora de eliminar el catalizador del medio de reacción y la complejidad en la reutilización de los catalizadores, lo que encarece los procesos. Además el rango de temperaturas de trabajo suele ser inferior.

Actualmente se persigue el desarrollo de procesos químicos más sostenibles, de bajo impacto medioambiental, que combinen las ventajas de ambos tipos de catálisis,

mediante el desarrollo de nuevos catalizadores activos, selectivos y fácilmente separables del medio de reacción, de modo que se puedan reutilizar durante varios ciclos con una alta eficiencia.

En este contexto, el uso de nanopartículas (NPs) de metales de transición en catálisis es un campo de gran interés porque la catálisis a nivel nanométrico, a través de la superficie del metal, confiere a la catálisis heterogénea características más próximas a las de la catálisis homogénea, como la alta selectividad y la eficacia.

Una aplicación importante de nanopartículas de metales de transición, como el Pd, se encuentra en la catálisis de procesos de acoplamiento C-C. Estos procesos se han convertido en una de las formas más eficientes de creación de enlaces C-C, de manera que actualmente el 22% de este tipo de procesos se lleva a cabo en la industria farmacéutica mediante reacciones de Suzuki o de Heck. A partir de la primera década del siglo XXI comenzaron a aparecer los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento catalizadas por NPs de paladio, llegando a adquirir un papel protagonista aquellos sistemas en los que las NPs se encontraban ancladas o estabilizadas en un soporte, lo que facilitaba separar los catalizadores del medio de reacción, aunque la reutilización rara vez iba más allá de los cinco o seis usos.

Por otro lado, una alternativa interesante a la activación térmica tradicional, la constituye la activación por irradiación de microondas (MW), que consiste en un calentamiento térmico en volumen (en contraste con la calefacción clásica que solo calienta la superficie exterior del reactor) que redistribuye de una forma óptima la energía absorbida, acelerando notablemente la reacción.

OBJETIVOS

El objetivo principal marcado para la elaboración de esta tesis doctoral, es la preparación de nuevos sistemas catalíticos basados en nanopartículas de paladio soportadas en una arcilla, laponita, que cumplan los siguientes requisitos:

- Procedimiento de preparación sencillo, reproducible y barato.
- Sistemas catalíticos que presenten una gran estabilidad, actividad y selectividad
- Aplicación de estos catalizadores a reacciones de interés industrial, como acoplamiento C-C e hidrogenación.
- Explorar vías de activación de reacciones de acoplamiento C-C alternativas al calentamiento tradicional, como la irradiación MW.
- Que sean recuperables y reutilizables el mayor número posible de veces, superando las diez recuperaciones, límite superior de la mayor parte de los ejemplos descritos en la literatura.

CAPÍTULO 1. Antecedentes generales	21
1.1. Era prepaladio (1855-1963).	22
1.1.1. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C.	22
1.1.2. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C, con el uso de metales en cantidades catalíticas.	27
1.1.3. Las primeras reacciones selectivas de acoplamiento cruzado.	30
1.2. La era del paladio (1968-actualidad).	31
1.2.1. “The first wave” (1968-76)	33
1.2.1.1. La reacción de Heck (1968-1973).	33
1.2.1.2. El ascenso del Pd. La reacción de Sonogashira (1975). La catálisis de Cu evoluciona a catálisis de Pd.	36
1.2.1.3. La reacción de Corriu-Kumada catalizada por Pd. La catálisis de Ni evoluciona a catálisis de Pd (1975).	37
1.2.2. “The second wave” (1976-2000)	38
1.2.2.1. Reacción de Negishi (1976). Desarrollo de organometálicos de aluminio y zinc en reacciones de acoplamiento.	38
1.2.2.2. Reacción de Stille (1978). Desarrollo de organometálicos de estaño en reacciones de acoplamiento.	40
1.2.2.3. Reacción de Suzuki-Miyaura (1979). Desarrollo de organoboranos en reacciones de acoplamiento.	41
1.2.2.4. Reacción de Hiyama (1988-1994). Desarrollo de organosilanos en reacciones de acoplamiento.	42
1.2.2.5. Comparación entre mecanismos de reacción de tipo Heck o de tipo Suzuki.	43

1.2.3.	“The third wave” (2000-actualidad)	48
1.2.4.	Exploración de nuevos ligandos	49
1.2.4.1.	Ligandos de tipo fosfina.	50
1.2.4.2.	Complejos paladaciclo.	50
1.2.4.3.	Ligandos de tipo carbeno <i>N</i> -heterocíclico (NCHs).	51
1.2.4.4.	Ligandos de tipo “pincer”.	52
1.2.4.5.	Ligandos de tipo macrocíclico.	53
1.2.5.	Exploración de la actividad catalítica de otros tipos de precatalizadores, nanopartículas de paladio.	54
1.2.6.	Optimización de una catálisis sostenible. búsqueda de soportes para la inmovilización del Pd.	57
1.2.7.	Exploración de nuevos medios de reacción, líquidos iónicos (ILs).	58
1.2.8.	Investigación de formas alternativas de comunicación de energía para activar estos procesos, como la activación vía microondas.	60

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES GENERALES

El paladio es un elemento químico de número atómico es 46. Es un metal de transición del 5^{to} periodo, perteneciente al grupo 10 de la Tabla periódica de los elementos. Se extrae de minas de cobre y níquel, siendo sus propiedades químicas muy parecidas a las del platino. Es un metal blando, dúctil y muy maleable, cuyos usos fundamentales se encuentran en joyería y en catálisis.

Su descubrimiento por el químico inglés William Wollaston data de 1803. Inicialmente no se encontró ninguna utilidad para el metal, muriendo su descubridor con el 97% del Pd extraído sin vender. Fue Percival Norton Johnson, fundador de Johnson Matthey, una refinería de oro, quien advirtió del uso del Pd en química, instrumentación médica y como un posible sustituto del acero. No es hasta 1946 cuando comienza a utilizarse el Pd como catalizador para reacciones de hidrogenación de productos insaturados, debido a sus propiedades alquenófilas. Sin embargo, hay que esperar hasta finales de los años 60 a que R. F. Heck demuestre el gran potencial del Pd como metal catalítico para reacciones de acoplamiento C-C, y consolide su protagonismo dentro de la síntesis orgánica moderna. De hecho, por el desarrollo de un campo de la química tan importante en síntesis orgánica como las metodologías de acoplamiento, R. F. Heck, E. Negishi y A. Suzuki fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 2010.

Las reacciones de acoplamiento son una herramienta muy importante en química orgánica, ya que a través de ellas se pueden generar enlaces tan importantes como C-C, C-O, C-N, C-P, C-S, C-B, con excelentes rendimientos y selectividades. Por ello han llegado a adquirir un rol fundamental en la industria de productos fitosanitarios y farmacéuticos. En esta última, en el año 2011, las reacciones de formación de enlaces C-C supusieron el 11,5% del total de procesos llevados a cabo para la síntesis de productos de alto valor añadido, donde el 40,6% de estas transformaciones se llevaron a cabo a través de reacciones de tipo Suzuki-Miyaura o Mizoroki-Heck.¹

Sin embargo, el proceso para llegar a dominar estas metodologías no ha sido evidente. Por lo que resulta necesario hacer un recorrido histórico, que permita evaluar con perspectiva el meticuloso y arduo trabajo que han llevado a cabo en este campo químicos de todo el mundo durante más de 150 años. El concepto de reacción de

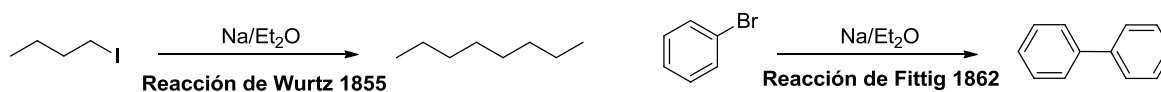
acoplamiento nace a mediados del siglo XIX y su desarrollo podríamos dividirlo en dos grandes etapas: La era prepaladio (1855-1963) y la era del paladio (1968-actualidad).

1.1. ERA PREPALADIO (1855-1963).

1.1.1. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C.

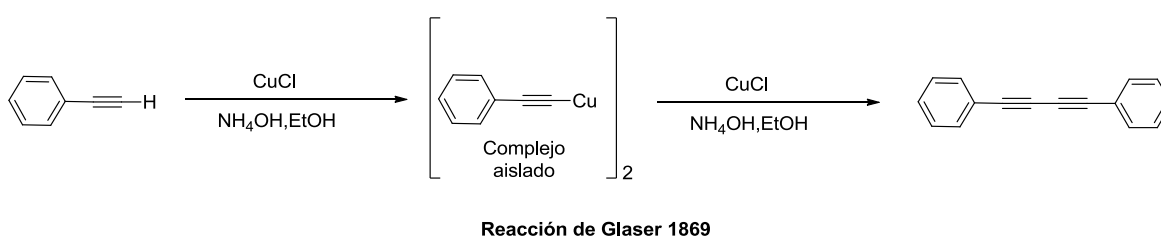
Las reacciones de acoplamiento surgen de forma casual, casi accidental, en un mundo donde la química estaba muy poco desarrollada. No existía un modelo atómico demasiado preciso. De hecho, el aceptado en ese momento era el divulgado por John Dalton en 1807, que permitía entender por qué las sustancias reaccionaban de forma estequiométrica y que permitió asentar uno de los primeros axiomas en química, la ley de proporciones definidas. Ni siquiera existía una noción clara de cómo ordenar los elementos químicos en función de sus propiedades químicas, ya que Dimitri Mendeléyev no publicó hasta 1869 su libro, *Principios de la Química*, donde detallaba una posible organización de los elementos, que años más tarde se demostraría acertada.

Dentro de este contexto histórico, el trabajo de los químicos se centraba en la preparación de los primeros compuestos organometálicos, así como en el estudio de la reactividad de radicales orgánicos a partir de dichos organometálicos, después de que en 1849 Edward Frankland sintetizase y aislase dimetilzinc, el primer organometálico preparado.² Así, en 1855, Wurtz, estudiando la reactividad de radicales orgánicos alquílicos, a través de la preparación de organometálicos de sodio, a partir de halogenuros de alquilo, observó que se producía el homoacoplamiento de los fragmentos alquílicos. Al publicar sus observaciones, Wurtz³ dio a luz al primer trabajo de acoplamientos C-C, naciendo así un nuevo campo en química que no dejará de desarrollarse a partir de este momento. Persuadidos por la aportación de Wurtz en esta incipiente rama química, Fittig y Tollens⁴ completaron su trabajo, entre 1862 y 1864, con el homoacoplamiento de haluros de arilo. Todos los acoplamientos fueron posibles al utilizar cantidades estequiométricas del metal (Esquema 1).



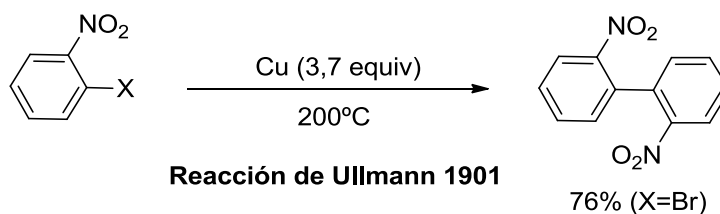
Esquema 1. Reacciones de acoplamiento promovidas por Na.

A finales de esa década, en 1869, Glaser publicó un estudio donde describía el primer acoplamiento $C_{sp}-C_{sp}$. Se trata del primer ejemplo de una reacción de acoplamiento promovida por Cu, en cantidades estequiométricas, en este caso entre derivados acetilénicos⁵. La reacción se basa en un homoacoplamiento oxidativo de fenilacetiluro de cobre para dar difenildiacetileno. En este trabajo demostraba que no solo los metales alcalinos eran capaces de promover reacciones de acoplamiento C-C, abriendo así un campo para la investigación de otros metales que pudiesen utilizarse para llevar a cabo este tipo de procesos (Esquema 2).



Esquema 2. Homoacoplamiento oxidativo promovido con cobre.

En 1901 Ullmann⁶ amplió el campo de utilidad del Cu, demostrando la posibilidad de llevar a cabo acoplamientos de tipo $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, al publicar el homoacoplamiento de 2-bromonitrobenceno promovido por cobre en cantidades superestequiométricas (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de Ullmann.

A los químicos hasta ahora citados se les puede atribuir la responsabilidad de la consolidación de la idea de que es posible generar enlaces C-C, independientemente de la hibridación de los carbonos implicados en el proceso y que para ello es necesario el

uso de metales. Además, salvo en el caso de la metodología de Glaser, todos los procedimientos tienen una característica en común: para llevar a cabo un acoplamiento C-C es necesario un halógeno que dirija el proceso, es decir, los acoplamientos C-C solo se dan entre carbonos funcionalizados con un halógeno. Este será un principio rector que dirigirá el desarrollo de la química en este campo durante mucho tiempo.

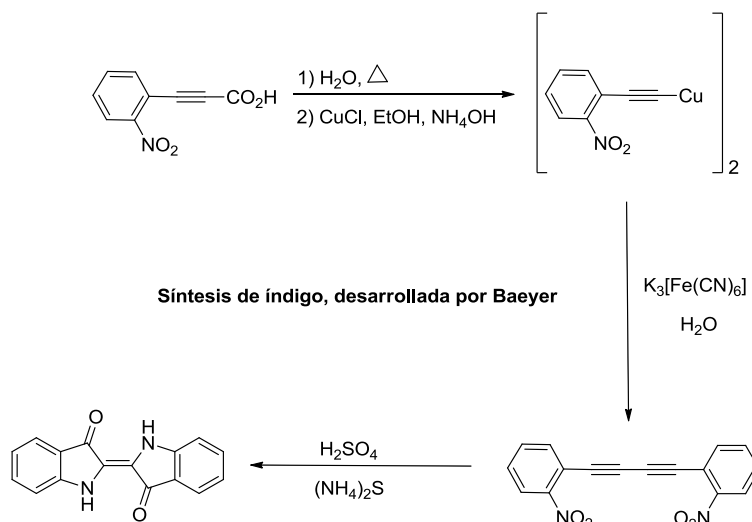
A pesar de la notable contribución de estos investigadores, la aplicación general de estas innovadoras metodologías en síntesis orgánica, se vería demasiado limitada por una serie de inconvenientes implícitos a la hora de generar enlaces C-C de esta forma. En primer lugar, el uso de organometálicos de alcalinos lleva implícita la creación de especies con una notable componente nucleofílica, además de ser bases extremadamente fuertes, por lo que no es raro que se produzcan de forma frecuente reacciones laterales, que conducen a subproductos de reacción indeseados. Por otro lado, para trabajar con metales alcalinos se necesitan unas condiciones anhidras, difíciles de alcanzar en aquella época. Además, el uso de virutas metálicas en el proceso, poco solubles en disolventes poco polares, no hace sino ralentizar la consecución de una transformación completa de los reactivos y más vías para que se generen subproductos de reacción.

En el caso de la transformación de Ullmann se requiere el uso de virutas de Cu para llevar a cabo el proceso. A pesar de que son más estables al aire y la humedad, y de que los organometálicos de cobre son menos agresivos que sus homólogos alcalinos, el proceso necesita altas temperaturas para llevarse a cabo. Esto puede derivar en la descomposición de especies que se generen en la transformación, o en la aparición de subproductos de reacción, debido a las reacciones laterales frecuentemente observadas en este tipo de proceso.

Por último, la transformación de Glaser es la única que parte de sales de Cu (I), más solubles en el medio de reacción, y no de un metal en estado elemental para catalizar el proceso. Por ello la síntesis del organocuprato requiere de una energía de activación menor, siendo las condiciones de reacción más suaves. No obstante, debido a la características del proceso oxidativo, esta reacción está muy limitada a los homoacoplamientos entre derivados acetilénicos.

A pesar de todos estos inconvenientes, existe algún ejemplo curioso de la aplicación del uso de metales para la formación de enlaces C-C, como es el caso de la adaptación que

llevó a cabo Baeyer en 1882 de la reacción de Glaser para la síntesis de índigo⁷ (Esquema 4).



Esquema 4. Adaptación de la reacción de Glaser para la síntesis de índigo.

Este ejemplo, demuestra la necesidad de encontrar un método para llevar a cabo acoplamientos C-C, que fuese aplicable más allá de los homoacoplamientos, donde un mayor número de grupos funcionales fuesen compatibles con este tipo de procesos y se solucionasen los problemas de selectividad hacia los productos de acoplamiento. Todo ello haría que la investigación se centrara en la búsqueda de organometálicos que tuviesen características nucleófilas y básicas menos agresivas.

Así en 1900, Grignard publicó el acoplamiento entre haluros de arilo y alquilo con organomagnesianos en condiciones más suaves⁸. Estos nuevos organometálicos de magnesio presentaban un buen comportamiento nucleofílico. Además, al ser bases menos fuertes que sus homólogos organometálicos de sodio, se evitaban algunos de los problemas de reacciones laterales que pudieran limitar sus aplicaciones sintéticas. Sin embargo, presentaban algunos problemas de aplicabilidad, especialmente si estos reactivos se empleaban a gran escala (Figura 1).

En primer lugar el magnesio era bastante más caro que el sodio. Además, mientras que las reacciones con ioduros y bromuros de alquilo y arilo con magnesio funcionaban bien, con cloruros de alquilo y bencilo, reactivos mucho más baratos que los anteriores, iban bastante mal. Por otro lado, para que la química de Grignard funcionase

adecuadamente había que utilizar Et₂O. Este disolvente es volátil e inflamable y además, al ser fotosensible, puede producir peróxidos explosivos inducidos por acción de la luz. Por todas estas razones que dificultaban la aplicabilidad industrial, los investigadores prefirieron centrarse en seguir desarrollando la química de los organometálicos de alcalinos como metodología general de acoplamiento C-C en síntesis orgánica. A pesar de todo ello, fue tal el avance para la química el que supuso las aportaciones de Grignard, que fue galardonado con el premio Nobel de Química en 1912 (Figura 1).

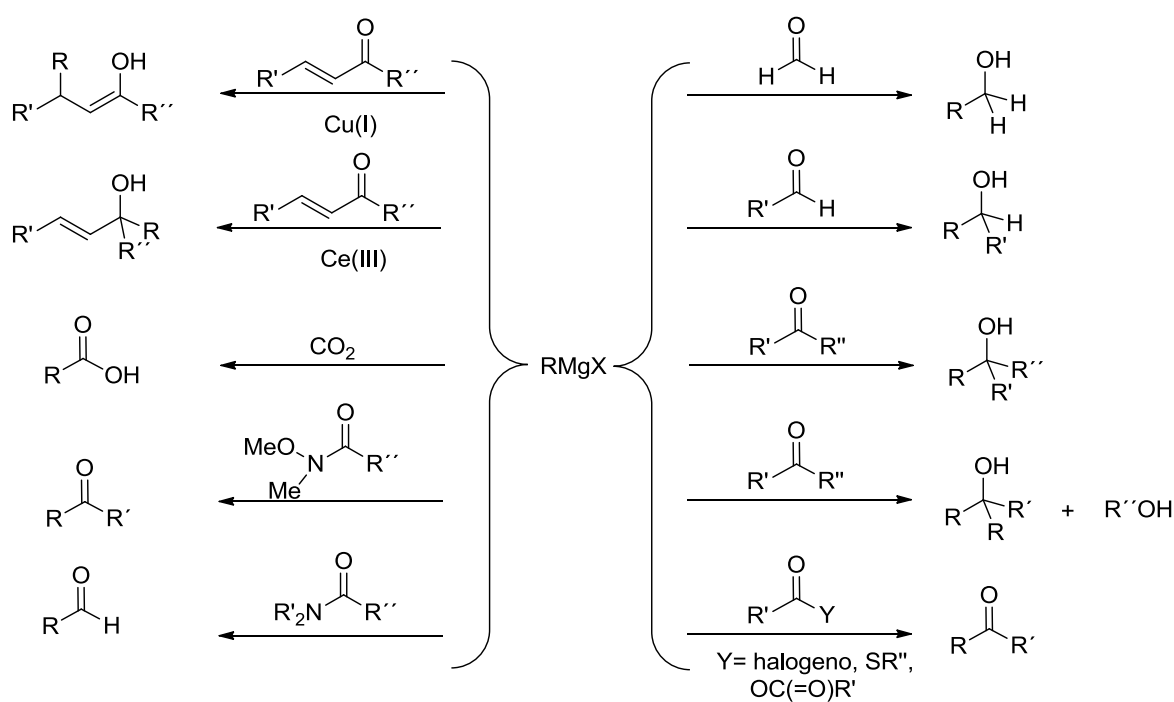
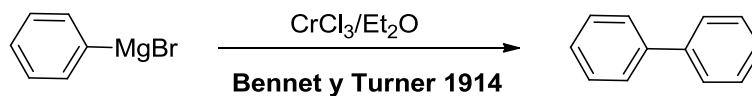


Figura 1. Aplicabilidad de los reactivos de Grignard en reacciones orgánicas.

Por las limitaciones de los reactivos de Grignard en acoplamientos C-C comentadas anteriormente, la química de estos compuestos en este campo fue poco desarrollada, hasta la aparición de las aportaciones de Turner y Bennet⁹ primero, y Krizewsky y Turner¹⁰ más tarde, quienes describieran diferentes homoacoplamientos, promovidos por CrCl₃ y CuCl₂, como la dimerización del bromuro de fenilmagnesio.

La principal novedad que introducen estos autores, es el uso de una sal de un metal (Cr) como director de las reacciones de acoplamiento basadas en reactivos de Grignard, lo

que permitía llevar a cabo homoacoplamientos de forma totalmente selectiva (Esquema 5).



Esquema 5. Homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por sales de cromo.

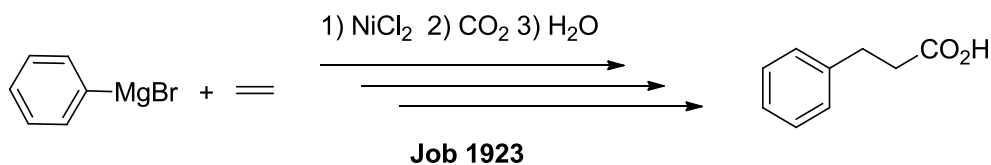
A pesar de estos remarcables logros, estas nuevas aportaciones seguían estando limitadas en dos puntos clave:

- 1) El uso de metales en cantidades estequiométricas o superestequiométricas, que además son poco solubles en el medio de reacción.
- 2) Los problemas de selectividad debido a las numerosas reacciones laterales observadas en este tipo de procesos, al llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado.

1.1.2. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C, con el uso de metales en cantidades catalíticas.

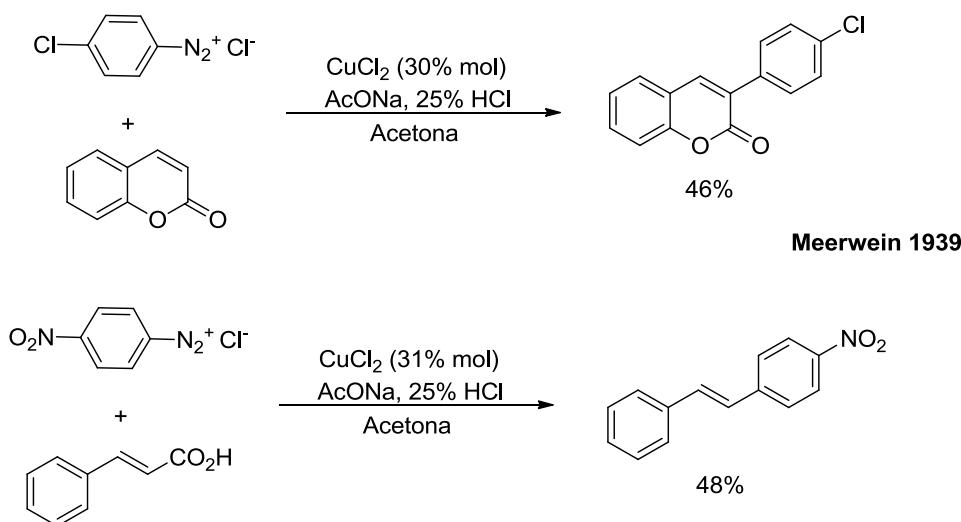
Los primeros atisbos de soluciones para estos dos problemas aparecen en la primera mitad del siglo XX, con las interesantes observaciones de dos químicos, Job y Meerwein, cuyos trabajos pasaron inadvertidos por la comunidad científica de ese momento.

En 1923 el químico francés Job¹¹ descubrió la acción catalítica del NiCl₂ con bromuro de fenilmagnesio en presencia de gases de compuestos insaturados. Job observó que el NiCl₂, era capaz de absorber CO, NO, C₂H₄, C₂H₂, H₂, y activar el bromuro de fenilmagnesio, provocando una reacción de acoplamiento cruzado¹² (Esquema 6).



Esquema 6. Acoplamiento de Job.

En 1939 Meerwein publicó su investigación, acerca de los efectos catalíticos del Cu (II) en el acoplamiento de sales de arildiazonio con alquenos sustituidos¹³, una importante contribución en el campo de la química de acoplamiento cruzado. Sobre todo en el campo del acoplamiento descarboxilativo, a pesar de que las transformaciones de Meerwein están limitadas a procesos con ácidos cinámicos y cumarinas (Esquema 7).

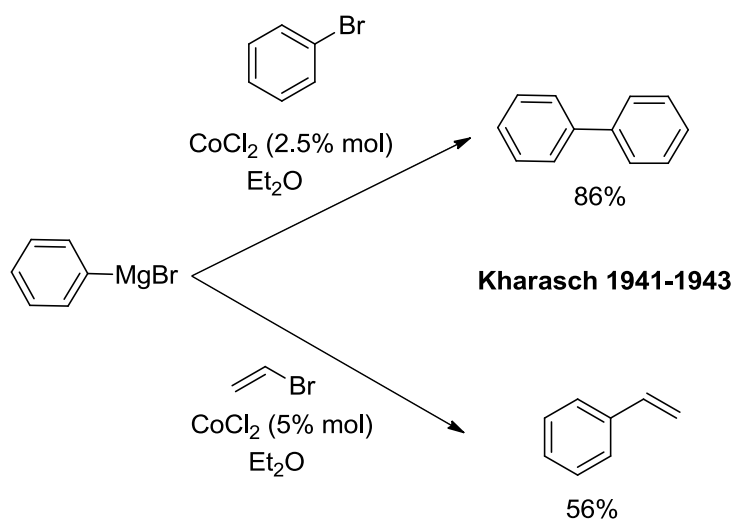


Esquema 7. Acoplamientos de Meerwein catalizados por sales de Cu (II).

Los trabajos de Job y Meerwein representan las primeras demostraciones, de que la formación de enlaces C-C son posibles con el uso de metales en cantidades catalíticas.

Pese a que los resultados no son impactantes, por lo que pasaron inadvertidos, representan el advenimiento de la catálisis a este tipo de reacciones, abriendo la puerta a nuevos campos de estudio y, en última instancia, a los eficaces procesos catalíticos selectivos que conocemos hoy en día.

Sin embargo, fue necesario esperar un par de años hasta la aparición del primer trabajo de investigación sistemático de acoplamientos catalizados por metales de transición, en cantidades catalíticas. En 1941 Kharasch¹⁴ publicó un serie de homoacoplamientos agrupando los reactivos de Grignard, reacción que sería más profundamente estudiada en el monumental libro de reactivos de Grignard publicado por Kharasch en 1954 (Esquema 8).¹⁵ Durante los años 40, este trabajo fue ampliado al campo de las reacciones de acoplamiento de bromuros de vinilo y arilmagnesianos, utilizando cloruro de cobalto como catalizador (Esquema 8).¹⁶



Esquema 8. Reacciones de Kharasch catalizadas con sales de cobalto.

En la década de los 70, Kochi demostraría la actividad catalítica de metales como Ag^{17} , el Cu^{18} y Fe^{19} en reacciones de acoplamiento, así como el estudio del mecanismo de estos procesos, consolidando las bases del actual entendimiento de estas transformaciones.

Aunque el alcance de sustratos y grupos funcionales compatibles con los acoplamientos de Job, Merwein y Kharasch eran extremadamente limitados, estos trabajos demostraron una premisa fundamental, que a partir de este momento será el común denominador de la química de acoplamientos que se desarrolle: los metales de transición pueden ser utilizados en cantidades catalíticas en la formación de enlaces C-C.

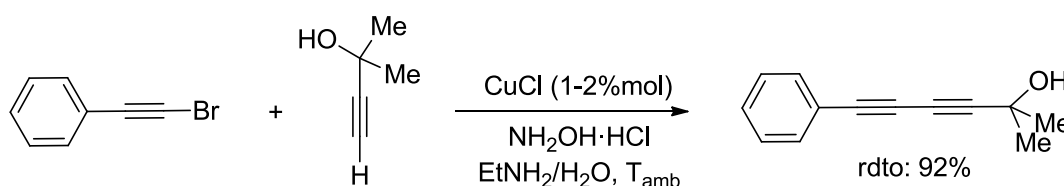
Desafortunadamente, este tipo de metodologías no podrían ser ampliamente aplicadas en síntesis orgánica debido a las limitaciones de sustratos y grupos funcionales compatibles comentadas anteriormente, además de la fundamental falta de selectividad que subyacía en las reacciones de acoplamiento catalizadas con Ni y Co. La proporción entre los productos obtenidos del homoacoplamiento y del acoplamiento cruzado en estas reacciones era muy dependiente de los sustratos utilizados, produciendo variaciones incontrolables de rendimientos y selectividades.

Los avances en este campo tendrían que esperar hasta que se encontrasen una serie de condiciones que aumentaran la selectividad de los procesos a favor de los procesos de acoplamiento cruzado.

1.1.3. Las primeras reacciones selectivas de acoplamiento cruzado.

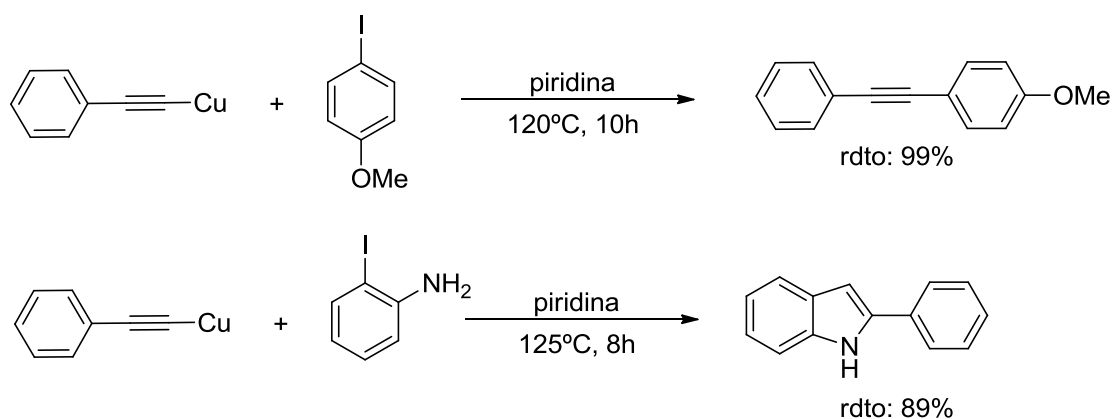
Los primeros ejemplos de reacciones selectivas de acoplamiento cruzado no aparecen hasta el periodo de 1955-63.

En 1955 Cardiot y Chodkiewicz²⁰ publican los primeros ejemplos de reacciones selectivas de acoplamiento cruzado entre alquinos y bromoalquinos catalizadas por sales de cloruro de cobre (I), ampliado a más sustratos por Chodkiewicz en 1957 (Esquema 9).²¹



Esquema 9. Reacciones de Cardiot y Chodkiewicz catalizadas con sales de Cu (I).

En 1963, Castro y Stephens publicaron reacciones de acoplamiento C_{sp}-C_{sp2} que involucraban haluros de vinilo y arilo con derivados alquínicos catalizados por sales de cobre (Esquema 10).²²



Esquema 10. Reacciones de Castro y Stephens catalizadas con sales de Cu (I).

Los aspectos prácticos de estas dos metodologías suponen un logro notable, ya que representan la primera solución robusta al problema de selectividad de las reacciones de acoplamiento cruzado, lo que supuso un impulso al campo de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C.

Por otro lado, el trabajo de estos químicos estableció un conjunto de requerimientos estándar para llevar a cabo procesos selectivos de acoplamiento cruzado C-C que guiaron el desarrollo de la química en este campo durante los siguientes 50 años.

- 1) El uso de un organohaluro, generalmente de arilo o vinilo.
- 2) Un organometálico en cantidades estequiométricas.
- 3) Un metal de transición en cantidades catalíticas que catalice la formación de los enlaces C-C.

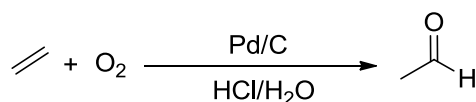
De esa forma, el objetivo de controlar la reactividad y la selectividad de las reacciones de acoplamiento se convirtió en uno de los focos de la investigación mundial en química orgánica, donde los primeros estudios se centraron en el estudio tanto en la naturaleza del catalizador, como del reactivo organometálico, que fueron ensayados con el objetivo de expandir el catálogo de sustratos y el número de grupo funcionales compatibles en estos procesos.

A partir de este momento comienza a emerger y desarrollarse la química del metal en el que se ha centrado mi tesis doctoral, el paladio.

1.2. LA ERA DEL PALADIO (1968-ACTUALIDAD).

A partir del final de la 2ª Guerra Mundial, la industria europea comienza a mostrar cierto interés en el paladio, debido a la afinidad que mostraba por los dobles y triples enlaces, al ser usado como catalizador en reacciones de hidrogenación de este tipo de sustratos insaturados.²³ La Europa de la post 2ª Guerra Mundial debía ser reconstruida, y requería de fuentes baratas de plásticos, así como de productos químicos de alto valor añadido.

Dentro de este contexto surge, de forma algo accidental, el boom de la química del paladio en la década de los años 50. En el instituto central de investigación Wacker Chemie, químicos liderados por Hafner, comenzaron a trabajar en la síntesis de óxido de etileno a partir de etileno. Al hacer pasar una corriente de etileno y oxígeno sobre un lecho de carbón con Pd, se generó acetaldehído de forma inesperada como producto mayoritario. Esta fructífera observación derivó en lo que ahora es conocido como el proceso Wacker (Esquema 11).²⁴



Esquema 11. Proceso Wacker.

El proceso Wacker supone el comienzo de la consolidación del Pd como metal principal para el desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado C-C. Pese a que durante el periodo comprendido entre 1959-1970 la química del Pd se desarrolla junto con la de otros metales de transición útiles para procesos de acoplamiento C-C. Los brillantes resultados obtenidos con Pd en reacciones tanto de reducción, como de acoplamiento C-C, promueven el desarrollo de la química organometálica de Pd, entre 1959 y 1968, debido a un profundo interés en la comprensión del comportamiento del Pd frente a especies insaturadas. De hecho, durante el desarrollo del proceso Wacker, Hafner consiguió aislar y caracterizar el primer complejo de π -alil paladio.

Por otro lado, las observaciones de Tsuji en 1965, permitieron concluir, que los citados complejos de Pd, reaccionaban con carbonos nucleófilos.²⁵ Así, la investigación de Wacker Chemie serviría de inspiración para uno de los descubrimientos de más importantes dentro de la síntesis orgánica del siglo XX.

El desarrollo del Pd como metal responsable de catálisis de reacciones de acoplamiento cruzado se puede dividir en tres periodos de tiempo.

“The First Wave” (1968-1976): Durante este periodo de tiempo la investigación se centra en el desarrollo del Pd como metal capaz de promover reacciones de acoplamiento cruzado C-C.

“The Second Wave” (1976-1995): Este periodo de tiempo comprende el desarrollo de diferentes organometálicos, así como el aumento del número de metales capaces de actuar como compañeros de acoplamiento.

“The Third Wave” (1996-actualidad): Se centra en el desarrollo profundo y el ajuste fino de cada tipo de acoplamiento, a través de la variación de ligandos, búsqueda de nuevos medios de reacción alternativos a los disolventes tradicionales y la ampliación máxima posible del tipo de sustratos y grupos funcionales compatibles con estos procesos de acoplamiento.

1.2.1. “The first wave” (1968-76)

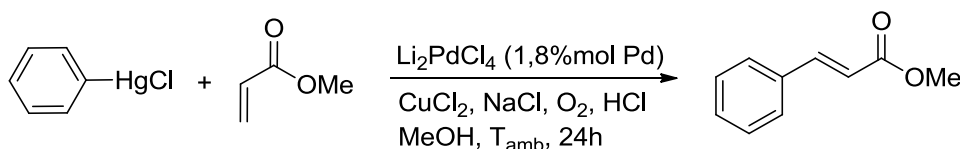
Dentro de este periodo podemos destacar la aportación de Richard F. Heck. Este investigador es el principal responsable de las primeras reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio.

1.2.1.1. La reacción de Heck (1968-1973).

Esta historia comienza con un joven Richard F. Heck siguiendo con sus estudios de post-doctorado al aceptar una plaza en la compañía Hércules Powder Co. Durante esta estancia, mientras investigaba acerca de la química de complejos de Co e inspirado por un compañero suyo de laboratorio que había estudiado el mecanismo del proceso Wacker, Henry Pat, se dispuso a tratar de resolver el acertijo de por qué no se podían sintetizar compuestos organometálicos, tales como dimetilpaladio, dimetilníquel, metilcobalto o trimetilhierro.

Pat propuso, a la hora de explicar el mecanismo del proceso Wacker, que un intermedio de cloruro de β -hidroxietilpaladio se descomponía por eliminación de dicloropaladato, formando acetaldehído como producto de reacción. Estos hechos generalizaron la creencia de que los enlaces carbono-metal de transición eran débiles y se descomponían con facilidad vía ruptura homolítica. Sin embargo, Heck se planteó la hipótesis de que quizá los enlaces carbono-metal de transición no fuesen tan débiles como se pensaba, sino que podría haber la posibilidad de que el mecanismo de descomposición fuese diferente al postulado hasta la fecha.

Así pues, Heck planteó un experimento que permitiese despejar las dudas: En acetonitrilo a 0°C bajo una corriente de etileno, añadió acetato de fenilmercurio, observando una transformación química inmediata.²⁶ Esta observación culminó en 1968 con la publicación de 7 artículos en un mismo año con Heck como único autor, sobre reacciones de organomercurios con alquenos, en presencia de $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ (Esquema 12).²⁷



Esquema 12. Reacción de Heck con organometálicos de mercurio.

Estas observaciones no fueron más que el comienzo de las subsecuentes e importantes aportaciones, que Heck hizo dentro de la química de acoplamientos C-C, reconociéndose su trabajo en 2010, al serle concedido el premio Nobel de Química.

Debido a la alta toxicidad de los compuestos organometálicos de mercurio, se comenzó el desarrollo de procedimientos alternativos. En 1968 el grupo de Fitton encontró una posible solución al problema del uso casi obligatorio de organometálicos de mercurio, en reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por Pd, al conseguir aislar y caracterizar el primer compuesto generado a través de una reacción de adición oxidante, a partir de la reacción de haluros de arilo con $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3]$ como catalizador²⁸. En el mismo año, de forma independiente y prácticamente a la par, Heck²⁹ y Mizoroki³⁰ describieron el acoplamiento de haluros de arilo, bencilo y estirilo con alquenos utilizando Pd como catalizador. Esta reacción se conoce actualmente como la reacción de Mizoroki-Heck y posiblemente constituye la aportación más importante de estos dos químicos. Esta reacción, que ha sido estudiada y mejorada por un gran número de grupos de investigación, es posiblemente una de las dos metodologías de acoplamiento más importantes en síntesis orgánica, contando con un vasto número de publicaciones y patentes centradas en este tipo de transformaciones. A nivel industrial también se ha adoptado ampliamente, siendo utilizada en la síntesis de un gran número de productos que requieren en algún momento un ensamblaje insaturado. Resulta especialmente importante en industrias como la farmacéutica, textil y agroalimentaria, debido a una serie de características que hacen muy atractivos este tipo de procesos³¹:

- 1) Es el mejor método de preparación de olefinas disustituidas a partir de monosustituidas.
- 2) La naturaleza electrónica de los substratos tiene baja influencia en el resultado de la reacción, aunque suelen ir más rápido las reacciones con olefinas que poseen grupos electroattractores.
- 3) La reacción es compatible con prácticamente cualquier grupo funcional.

- 4) La cinética de reacción se ve muy afectada por el grado de sustitución de la olefina, por lo que se pueden generar acoplamientos selectivos en función de este parámetro.
- 5) El acoplamiento en olefinas asimétricas se da predominantemente en el carbono menos sustituido.
- 6) Este tipo de procesos son estereoespecíficos, tanto la inserción migratoria de la olefina, como la eliminación en β del hidruro de Pd, se dan con una estereoquímica *sin* (ver apartado 1.2.2.5, pág. 43).
- 7) La naturaleza del componente haluro o pseudohaluro del arilo, heteroarilo, bencilo o alqueno, afecta mucho a la cinética de la reacción, en el orden: $I > Br \sim OTf > Cl$, pudiendo generarse acoplamientos selectivos entre diferentes especies de reactivos.
- 8) La reacción de Heck no es sensible al aire y a la humedad, habiéndose descrito procesos en medios acuosos.³²

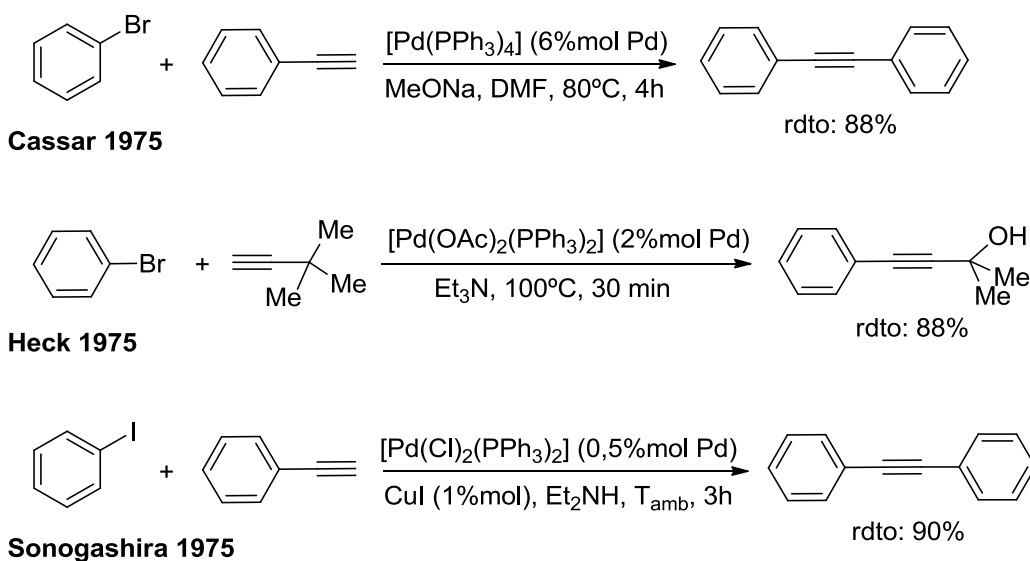
Esta reacción tiene una característica fundamental que la diferencia del resto de reacciones de acoplamiento C-C: no es necesario el empleo de un compuesto organometálico como compañero de acoplamiento, y por tanto no es necesaria una etapa de transmetalación para que el proceso tenga lugar.

Desde mediados de los años 70 tres metales habían demostrado ser los más útiles en el campo de la química de acoplamiento, Cu, Ni y Pd, mostrando aparentemente propiedades únicas. El Cu dominaba el panorama de la química del acetileno, el Ni había demostrado ser una solución robusta a los problemas de selectividad de los reactivos de Grignard, y el Pd aparentemente parecía confinado en su rol de alquenófilo, útil para hidrogenar dobles y triples enlaces o catalizar la mecanísticamente distintiva reacción de Mizoroki-Heck.

En los 5 años siguientes, el alcance del empleo del paladio dentro de la química de acoplamiento creció, demostrando la versatilidad del Pd como catalizador para prácticamente cualquier proceso de acoplamiento, ofreciendo incluso mejores resultados de selectividad que los otros dos metales anteriormente mencionados.

1.2.1.2. El ascenso del Pd. La reacción de Sonogashira (1975). La catálisis de Cu evoluciona a catálisis de Pd.

En 1975 tres grupos, desarrollan prácticamente en paralelo la catálisis de reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de vinilo o arilo con acetilenos terminales: los de Heck³³, Cassar³⁴ y Sonogashira³⁵ (Esquema 13). Sonogashira describió un método muy selectivo en el que las transformaciones transcurren en condiciones suaves (a temperatura ambiente), al usar Cu como co-catalizador, a diferencia de los procedimientos descritos por Heck y Cassar, que requieren altas temperaturas.



Esquema 13. Reacciones de Heck, Cassar y Sonogashira.

La reacción de Sonogashira se puede considerar la versión catalítica de la reacción de Castro-Stephens, pero con notorias diferencias:

- Sonogashira utiliza Cu en cantidades catalíticas. Además, el empleo de Pd-Cu como catalizador permite que el proceso se dé a temperatura ambiente, evitando así los problemas de reacciones laterales como el homoacoplamiento, que se observaba en el método de Castro-Stephens, al llevar a cabo el proceso a temperatura de reflujo de piridina.
- Este proceso no es demasiado sensible a la humedad, por lo que los disolventes no necesitan ser secados rigurosamente, aunque es conveniente desgasificarlos para mantener la actividad del catalizador de Pd.
- Normalmente, la base puede ser utilizada como disolvente, aunque en ocasiones se utiliza un codisolvente.

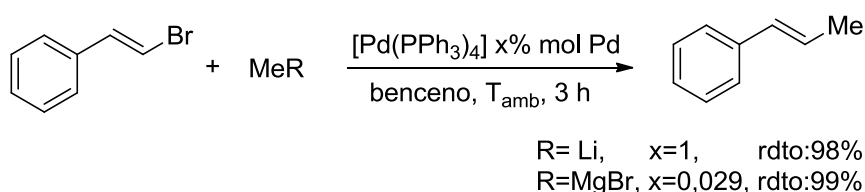
- d) La reacción funciona bien tanto a pequeña como a gran escala.
- e) La configuración espacial de los sustratos se mantiene.
- f) La diferencia entre las velocidades de reacción en función de los diferentes halogenuros de arilo o vinilo permiten llevar a cabo acoplamientos selectivos entre ellos, $I > Br > Cl$.
- g) Se evita el manejo de compuestos explosivos como los acetiluros de Cu.
- h) El empleo de condiciones suaves hace que este método sea compatible con una gran diversidad de grupos funcionales.

Todo ello hizo que el uso de sales de Cu para este tipo de procesos fuera desplazado por el uso en cantidades catalíticas de Pd y Cu, generalmente en forma de CuI.

1.2.1.3. La reacción de Corriu-Kumada catalizada por Pd. La catálisis de Ni evoluciona a catálisis de Pd (1975).

Hasta la fecha los procesos de acoplamiento catalíticos con reactivos de Grignard eran específicos de Ni. Sin embargo la actividad de numerosos complejos de Pd fue independientemente investigada por varios grupos de investigación, en el periodo comprendido entre 1975-79, en un esfuerzo para ampliar el catálogo de sustratos de la reacción de Corriu-Kumada.

En este contexto cabe destacar las contribuciones de Murahashi³⁶, Fauvarque³⁷ y Jutand, Sekiya³⁸, Dang³⁹ y Negishi⁴⁰, que fueron los principales desarrolladores de este campo de la química de acoplamientos. Murahashi en 1975 publicó por primera vez la catálisis de reactivos de Grignard catalizados por Pd, además de un ingenioso método del uso de especies organometálicas de Li para este tipo de transformaciones, cosa imposible cuando la catálisis se llevaba a cabo con Ni (Esquema 14).



Esquema 14. Reacciones de Murahashi.

De forma similar a la reacción de Sonogashira, los estudios en el acoplamiento de Corriu-Kumada catalizados por Pd en vez de por Ni, revelaron unas asombrosas mejoras. La catálisis con Pd incrementaba la selectividad del proceso y aumentaba el

catálogo de sustratos organometálicos útiles en este tipo de transformaciones. Sin embargo, este aumento en la selectividad tenía un coste. Los procesos catalizados por Pd requerían que tanto los ioduros como los bromuros de arilo fuesen muy reactivos, mientras que los cloruros de arilo eran inertes para este proceso. Así el uso del Ni quedó relegado para acoplamientos de sustratos aparentemente inertes, o que el Pd no era capaz de activar.

Sin embargo, la capacidad de modular la reactividad del Pd en función de sus ligandos, manteniendo la selectividad de los procesos intacta, acabará por usurpar totalmente la función del Ni como metal catalítico en procesos de acoplamiento.

1.2.2. “The second wave” (1976-2000)

Este periodo de tiempo comprende el desarrollo de diferentes organometálicos, así como, el aumento del catálogo de metales capaces de actuar como compañeros de acoplamiento.

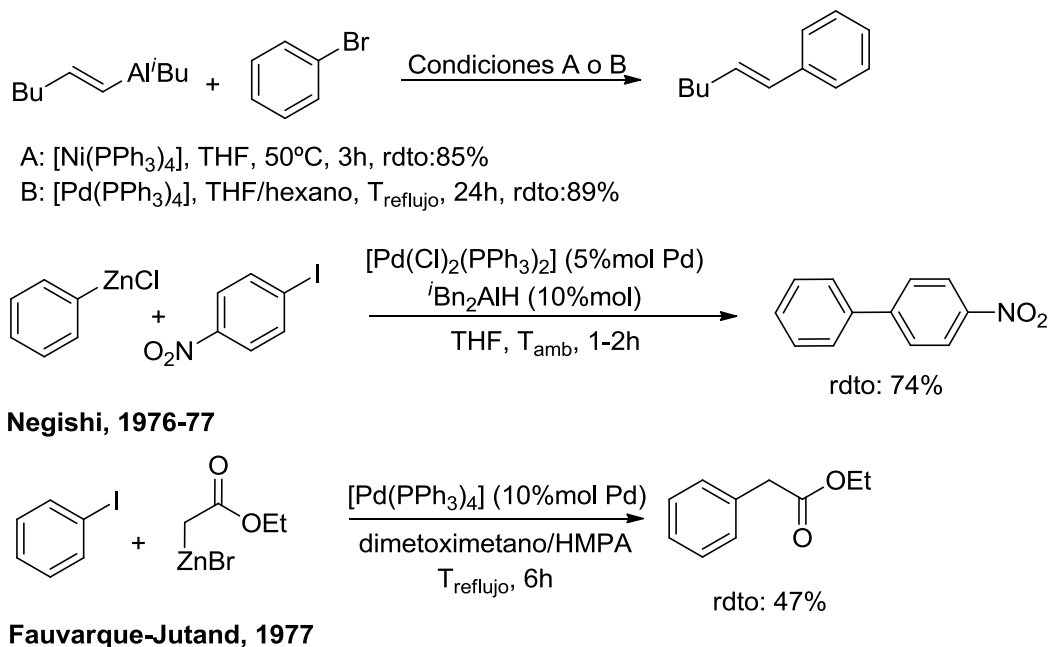
Una limitación común de los métodos de acoplamiento basados tanto en organomagnesianos, como en organolitados es la intolerancia de grupos funcionales sensibles. Esta intolerancia es debida a la reactividad nucleofílica de estos compuestos aniónicos, que generan productos de reacción indeseables como resultado de las inevitables reacciones laterales. Este hecho limita muchísimo su aplicación general en síntesis orgánica. Dada esta situación, a la vez que se desarrollaban los descubrimientos de Mizoroki y Heck, los químicos se afanaron en encontrar una serie de organometálicos que permitieran las transformaciones de acoplamiento independientemente del tipo de grupo funcional que llevase el sustrato.

De este periodo los investigadores más reseñables son Negishi, Stille, Suzuki, Miyaura e Hiyama.

1.2.2.1. **Reacción de Negishi (1976). Desarrollo de organometálicos de aluminio y zinc en reacciones de acoplamiento.**

El trabajo de Negishi se centró en el uso de organometálicos de aluminio y zinc en reacciones catalizadas por metales de transición. Sin embargo, al intentar sintetizar dienos conjugados se observó una pérdida de la selectividad en todos los casos.⁴¹ Al cambiar el metal de transición que actúa como catalizador a Pd, este problema de

selectividad desapareció. De forma consecutiva Negishi,⁴² Fauvarque y Jutand⁴³ publicaron el uso de organometálicos de zinc en reacciones de acoplamiento cruzado (Esquema 15).

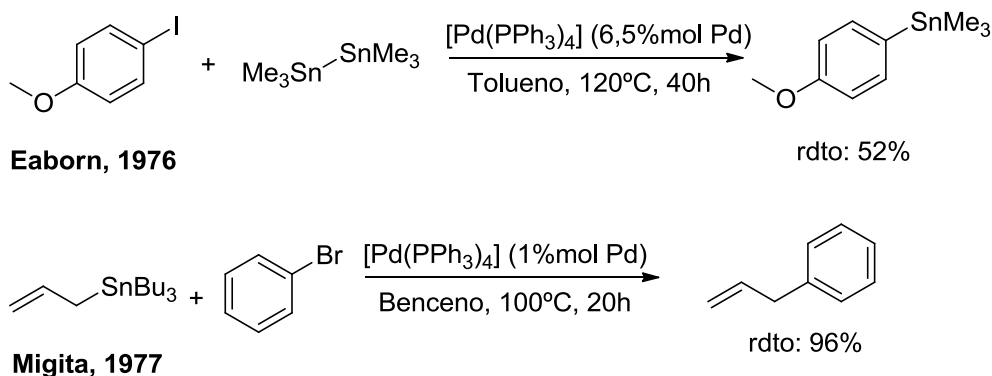


Esquema 15. Reacciones de Negishi y Fauvarque-Jutand .

El descubrimiento más significativo fue que los organometálicos de aluminio y zinc eran capaces de participar en un proceso de acoplamiento, interviniendo en la etapa de transmetalación y pudiendo reemplazar a los organometálicos de magnesio y sodio que eran más reactivos. Negishi hizo un cribado con otros metales para identificar otros compuestos organometálicos que fuesen útiles en reacciones de acoplamiento C-C.⁴⁴ Como resultado Negishi describió reacciones entre ioduros de arilo y acetiluros de zinc, boro y estaño catalizadas con $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ de forma satisfactoria, al obtener de forma mayoritaria alquinos derivados del proceso de acoplamiento. Así, de las manos de Negishi y sus estudiantes, las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd y Ni de haluros orgánicos insaturados y organometálicos de zinc se convirtieron en procedimiento sintético general, que hoy en día destaca como una ruta de obtención de productos insaturados en condiciones muy suaves y con una gran tolerancia a grupos funcionales. Con este estudio sobre la reactividad de compuestos organometálicos alternativos a los clásicos de magnesio y litio, Negishi amplió de forma significativa el concepto de acoplamiento cruzado, y sentó las bases para el descubrimiento de nuevos organometálicos menos reactivos, útiles en este tipo de transformaciones.

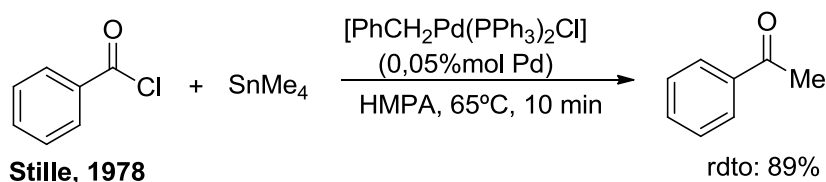
1.2.2.2. Reacción de Stille (1978). Desarrollo de organometálicos de estaño en reacciones de acoplamiento.

En 1976, Eaborn publicó la primera reacción de acoplamiento de organodiestannanos con ioduros de arilo, en este artículo se observaba una importante reacción lateral, la dimerización del ioduro de arilo.⁴⁵ Justo después, Migita publicó el acoplamiento de bromuros de arilo con compuestos organometálicos de estaño.⁴⁶



Esquema 16. Reacciones de Eaborn y Migita.

Siguiendo el trabajo de Eaborn y Migita, Stille y Milstein dieron a conocer en 1978, la síntesis de cetonas a través del acoplamiento de cloruros de arilo con organometálicos de estaño, en condiciones significativamente más suaves que las publicadas anteriormente.⁴⁷

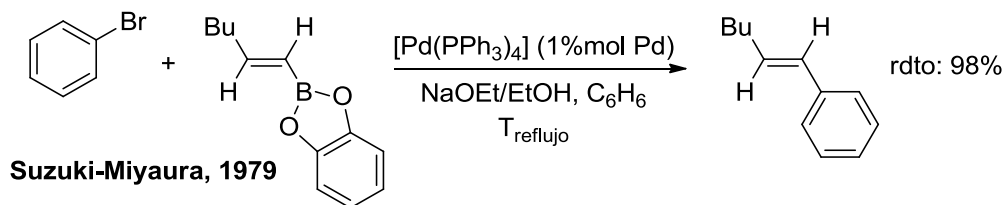


Esquema 17. Síntesis de cetonas por acoplamientos de organoestannanos, Stille.

A principios de los 80 Stille mejoró esta reacción, convirtiéndola en una metodología versátil, compatible con un extraordinariamente amplio rango de grupos funcionales y demostrando la utilidad de la misma en síntesis totales.⁴⁸ La principal desventaja de la metodología de Migita-Stille es, sin lugar a dudas, la gran toxicidad de los organometálicos de estaño. A pesar de esta desventaja, esta metodología de acoplamiento ocupa el cuarto lugar, entre las más utilizadas, en términos de publicaciones y patentes.

1.2.2.3. Reacción de Suzuki-Miyaura (1979). Desarrollo de organoboranos en reacciones de acoplamiento.

En 1979 Akira Suzuki había regresado recientemente a Japón, después de sus estudios post-doctorales con H. C. Brown, persuadido para investigar el tercer elemento identificado por Negishi (Zn, Sn y B) como posible organometálico útil en reacciones de acoplamiento y con el que había descrito el acoplamiento entre 1-alquínilboranos y haluros de arilo.⁴⁹ Curiosamente, Heck había observado en 1975 reacciones de acoplamiento en las cuales estaban involucrados ácidos borónicos, cuando se utilizaban cantidades estequiométricas de Pd para catalizar los procesos.⁵⁰ Sin embargo, sería Suzuki quien demostraría que esta química se podía llevar a cabo de forma catalítica, metodología de acoplamiento ahora conocida como reacción de Suzuki-Miyaura (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de Suzuki-Miyaura.

En términos generales, podemos afirmar que la metodología de Suzuki-Miyaura se ha convertido en una vía extremadamente poderosa de formación de enlaces C-C,⁵¹ siendo la más usada en la última década, como atestigua el número de patentes y publicaciones aparecidas relacionadas con reacciones de acoplamiento, y debido a sus ventajas:

- 1) Posibilidad de llevar a cabo acoplamientos C-C con organoboranos, usando cantidades catalíticas de Pd.
- 2) Existe una gran diversidad de ácidos borónicos disponibles comercialmente y, en general, son muy fáciles de preparar.
- 3) Los ácidos borónicos son mucho más seguros y menos tóxicos que los organometálicos de zinc o de estaño.
- 4) Los subproductos de reacción son poco tóxicos y muy fáciles de separar del medio de reacción.
- 5) Los organoboranos son fácilmente manejables así como, estables al aire y a la humedad.
- 6) El proceso de acoplamiento Suzuki es generalmente estereo y regioselectivo.

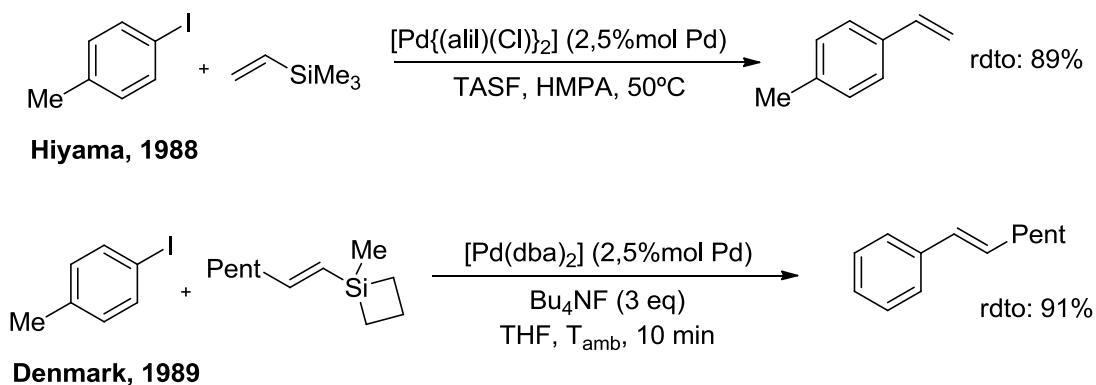
- 7) Es posible llevar a cabo el acoplamiento de átomos de carbono con hibridación sp^3 .
- 8) Las condiciones de reacción son generalmente suaves.

Todos estos aspectos hacen de la reacción de Suzuki-Miyaura una metodología muy interesante y ampliamente usada industrialmente.

1.2.2.4. Reacción de Hiyama (1988-1994). Desarrollo de organosilanos en reacciones de acoplamiento.

En 1982, Kumada publicó el uso de organosilicatos pentafluorados para el acoplamiento cruzado catalizado por Pd.⁵² En el mismo año, Hallberg describió el acoplamiento con viniltrimetilsilano.⁵³

Partiendo de la base de esas investigaciones, en 1988 Hiyama y colaboradores, describieron el acoplamiento catalizado con Pd y Ni, de organosilanos con haluros y triflatos de arilo, activados por la inclusión de una fuente de fluoruros en la mezcla de reacción (Esquema 19).⁵⁴



Esquema 19. Reacciones de Hiyama.

El acoplamiento de Hiyama proporciona una opción más segura y sostenible que los organometálicos de Zn y Sn, así como de los organoboranos. Esta metodología ha sido probada con otros derivados de silicio obteniendo resultados satisfactorios como los publicados por DeShong⁵⁵ y Denmark,⁵⁶ lo que anticipa ser de gran importancia en un futuro próximo.

1.2.2.5. Comparación entre mecanismos de reacción de tipo Heck o de tipo Suzuki.

Las reacciones de acoplamiento C-C transcurren todas ellas mediante un mecanismo $\text{Pd}^{0/\text{II}}$. De hecho, las diferentes reacciones de acoplamiento C-C tienen una gran similitud, compartiendo todas ellas a grandes rasgos dos etapas: una adición oxidante y una eliminación reductora. La etapa diferenciadora es la de transmetalación y depende de si se utiliza o no un organometálico diferente del centro metálico donde se lleva a cabo el proceso catalítico de acoplamiento. De esta forma podemos dividir, de forma general, esta familia de reacciones en dos grandes grupos.

Por un lado, las reacciones de tipo “Heck”, es decir, las que no necesitan un organometálico para llevar a cabo el proceso de acoplamiento y por tanto no dependen de una etapa de transmetalación. Dentro de estas reacciones se encontrarían: Las reacciones de Mizoroki-Heck, la reacción Heck-Cassar (Sonogashira sin cobre) y la reacción de Cadiot-Chodkiewicz. Aunque solo la reacción de Mizoroki-Heck se podría considerar formalmente como un proceso de activación C-H vinílico.

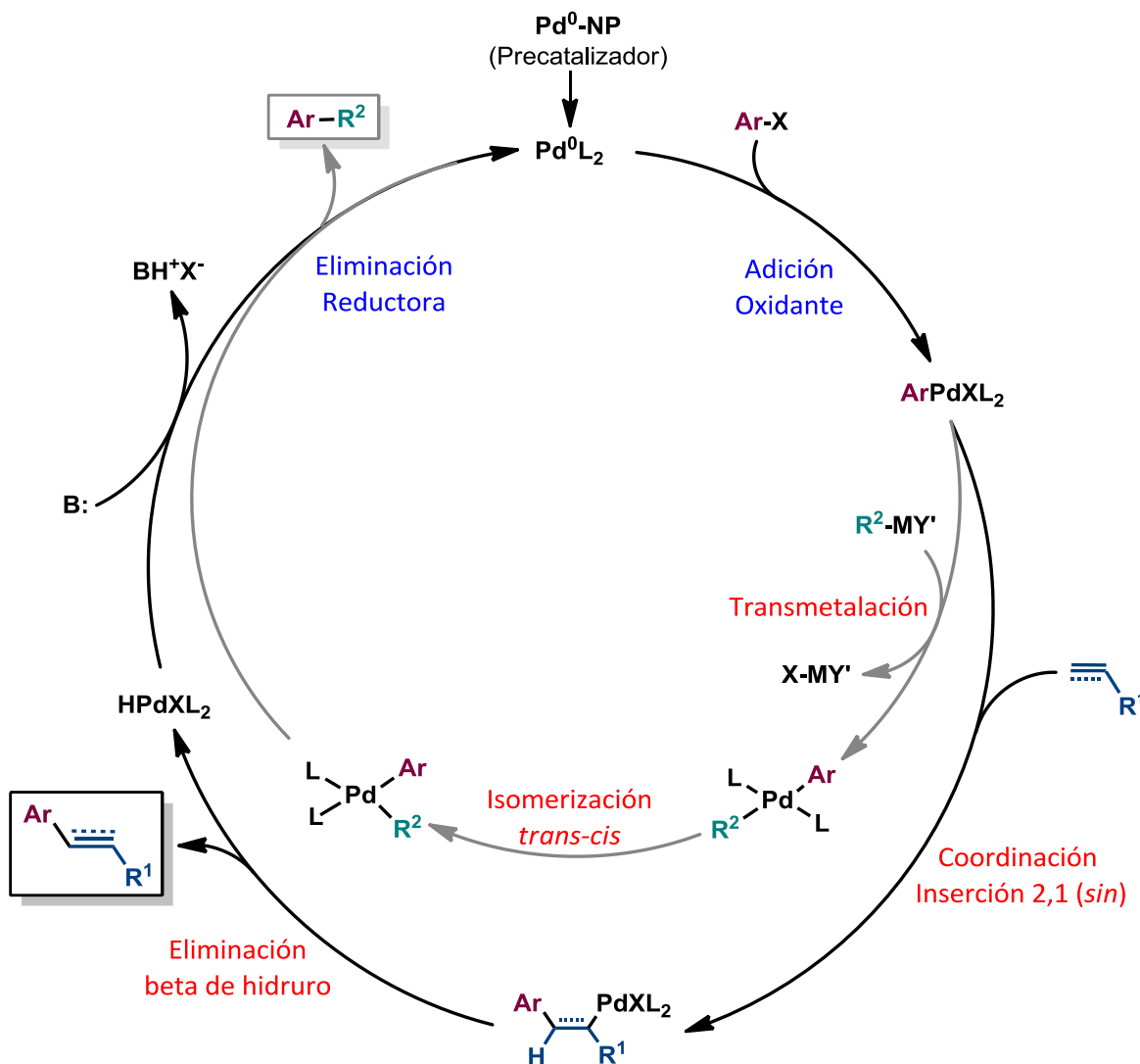


Figura 2. Comparación mecanismos tipo Heck vs Suzuki

Por otro lado se encontrarían las reacciones de tipo “Suzuki”. Englobaría a todas aquellas reacciones que requieren de una etapa de transmetalación para que el proceso se pueda llevar a cabo, y por tanto, aquellas que dependen de un organometálico como director del proceso que se encargue de transferir al centro metálico catalítico el resto orgánico a acoplar. Ejemplos de este tipo de reacciones de acoplamiento son las reacciones de Suzuki- Miyaura, Negishi, Stille, Kumada e Hiyama, entre otras.

Las etapas que se dan en las reacciones de acoplamiento son:

Adición oxidante: Es la etapa limitante de la reacción. En ella el Pd^0 se oxida a Pd^{II} , a través de la ruptura del enlace halógeno o pseudohalógeno-resto orgánico. La adición

oxidante es una adición en *cis*, quedando resto orgánico y el haluro o pseudohaluro en posición *cis* con respecto al centro metálico de Pd (Figura 3).

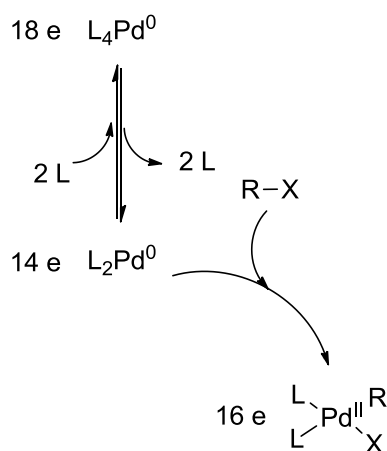


Figura 3. Adición oxidante.

La adición oxidante está favorecida por una gran densidad electrónica del Pd, siendo idóneos para favorecer esta etapa ligandos que sean buenos σ y π -donadores. Por el contrario los ligandos π -aceptores son los que más la desfavorecen.

Por otro lado, la energía del enlace resto orgánico-halógeno o pseudohalógeno también juega un papel fundamental, favoreciendo la etapa aquellos enlaces más débiles: $C-I > C-Br > C-OTf > C-Cl >>> C-F$.

Por último, el solapamiento orbital y la capacidad π -dadora del halógeno o pseudohalógeno son cruciales a la hora de estabilizar el estado de transición (TS). De forma que a mayor solapamiento orbital, así como una mayor capacidad de generar efectos de retrodonación (capacidad π -dadora) del halógeno o pseudohalógeno con el Pd, más estable será el TS, siendo más baja la energía de activación del proceso (E_a) y por tanto más rápido el proceso: $Pd-I > Pd-Br >> Pd-Cl >>> Pd-F$.

Inserción migratoria: Solo se da en las reacciones de tipo “Heck”. Sería el equivalente a la transmetalación para las reacciones de tipo “Suzuki”. La inserción migratoria es un proceso reversible, en el que se produce la adición de la olefina, así como la inserción del resto carbonado proveniente del halogenuro o pseudohalogenuro en ella (Figura 4). No se produce ningún cambio en el estado de oxidación del Pd, que se mantiene como Pd^{II} .

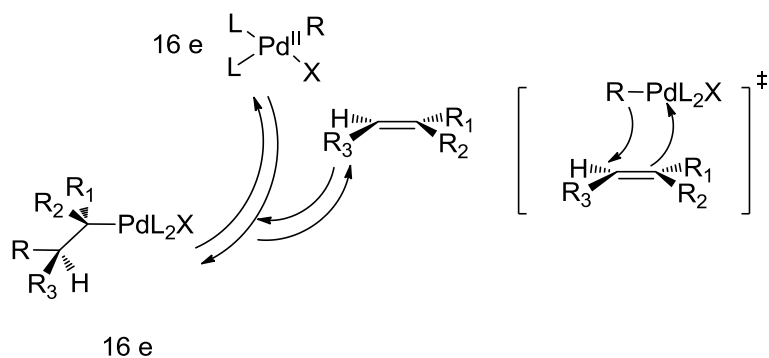


Figura 4. Inserción migratoria.

Transmetalación: Solo se da en reacciones de tipo “Suzuki”. Se entiende como transmetalación el proceso por el cual un organometálico transfiere al centro metálico el resto orgánico, en una reacción de acoplamiento C-C (Figura 5). Pese a que no es esencialmente necesario, añadir una base al medio de reacción favorece el proceso de transmetalación ya que activa el organometálico, a partir de una reacción de metátesis.

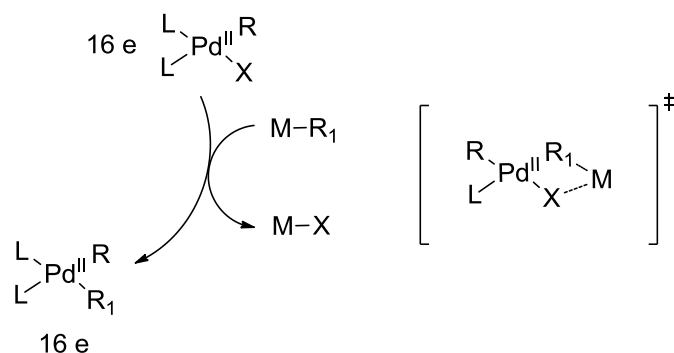


Figura 5. Transmetalación.

Eliminación β -H: Solo se da en reacciones de tipo “Heck”. Es la etapa siguiente a la adición migratoria. Esta etapa comienza con una rotación del enlace C_{α} - C_{β} del complejo alquil paladio, que deja en posición sin el H del C_{β} del centro metálico de Pd, posteriormente se produce la eliminación del H, que migra al centro metálico generándose la olefina, que será el producto de reacción (Figura 6). En esta etapa no se produce ningún cambio en el estado de oxidación del Pd, por lo que no se regenera la especie catalítica.

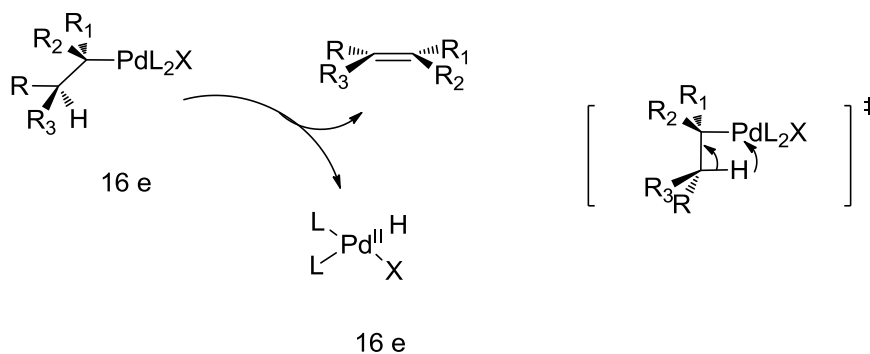


Figura 6. Eliminación β -H.

Eliminación Reductora: Pese a que en ambas familias de reacciones este paso es común, mecanísticamente no se da de la misma forma. Aunque para ambos casos el resultado es la regeneración de la especie catalítica, reduciéndose el Pd^{II} a Pd^0 , en el caso de las reacciones de tipo “Suzuki” esta etapa se da al liberar el producto de acoplamiento. Sin embargo, para las reacciones de tipo “Heck” supone la eliminación del haluro o pseudohaluro, así como del H del centro metálico, por lo que se requiere de una base, y como subproducto se genera una sal (Figura 7).

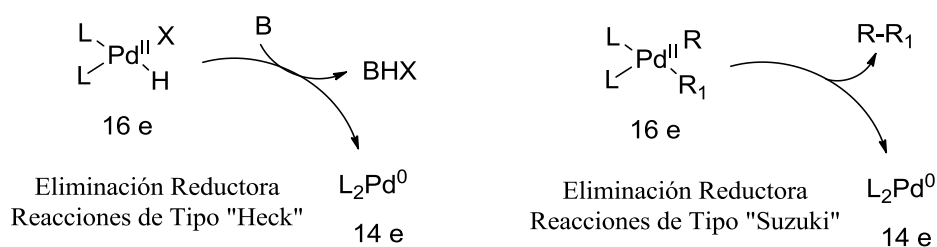


Figura 7. Eliminación Reductora.

1.2.3. “The third wave” (2000-actualidad)

Debido a las ventajas que presenta la catálisis vía Pd de reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C, como las condiciones suaves de reacción (que llevan implícitas una alta selectividad de los procesos), la gran tolerancia de grupos funcionales, la posibilidad de modificar la actividad de los catalizadores con la introducción de nuevos ligandos, la alta estabilidad de la mayoría de los compuestos organometálicos de Pd al aire y a la humedad (permitiendo que los procesos sean más sencillos y baratos) y la reducción de pasos sintéticos a la hora de sintetizar productos, han hecho de estas metodologías de formación de enlaces extremadamente interesantes a nivel industrial. Sin embargo, estas metodologías presentan alguna desventaja a solucionar:

El alto coste de metales nobles como el Pd, puede afectar a la viabilidad económica al escalar los procesos de acoplamiento C-C a nivel industrial.

La toxicidad de los residuos metálicos requiere de procesos de purificación de los productos que puede afectar a la sostenibilidad de los procesos, debiendo poner medios para evitar una contaminación no deseada, los cuales encarecen la producción a gran escala.

Todo ello ha provocado que en las últimas dos décadas, investigadores de todo el mundo se hayan afanado en generar procesos más sostenibles y en mejorar la eficiencia de las transformaciones, con el objetivo de hacer aún más atractiva a nivel industrial este tipo de metodología. Para ello, en los últimos años, la investigación en este campo se ha centrado en controlar las variables que afectan estos procesos.

- 1) Exploración de nuevos ligandos.
- 2) Exploración de la actividad catalítica de otros tipos de precatalizadores, nanopartículas de paladio.
- 3) Optimización de la catálisis heterogénea para mejorar la separación y reutilización de los catalizadores.
- 4) Exploración de nuevos medios de reacción, como los líquidos iónicos.
- 5) Investigación de formas alternativas de comunicación de energía para activar estos procesos, como la activación vía microondas.

1.2.4. Exploración de nuevos ligandos

De acuerdo con la hipótesis de que las reacciones de acoplamiento C-C, transcurren a partir de un mecanismo Pd^{0/II}, la optimización de los ligandos en catálisis homogénea se ha centrado en la estabilización del Pd⁰ en disolución, para prevenir así la formación de negro de paladio y en consecuencia la desactivación del catalizador.⁵⁷

Por ello la estabilidad térmica de los ligandos, así como su solubilidad en el medio de reacción juega un rol crucial en la estabilización de las especies catalíticas de Pd, ya que, aunque en algunos casos la liberación de Pd por parte de los precursores catalíticos es reversible,⁵⁸ los complejos de Pd, generalmente descomponen para liberar especies de Pd que actuarán como catalizadores del proceso.

Por otro lado las características electrónicas y estéricas de los ligandos tienen una gran influencia en la velocidad de reacción de estos procesos, siendo interesante desarrollar ligandos que sean dadores electrónicos, con sustituyentes voluminosos, ya que incrementan la densidad electrónica del Pd, además de disminuir la fortaleza del enlace, complejo de Pd-sustrato, facilitando así la eliminación reductora⁵⁹ y por tanto aumentando la velocidad de reacción.

Siguiendo estos criterios para mejorar la eficiencia de los procesos de acoplamiento C-C, en las dos últimas décadas se han desarrollado diferentes familias de ligandos, las más comunes se recogen en la Figura 8.

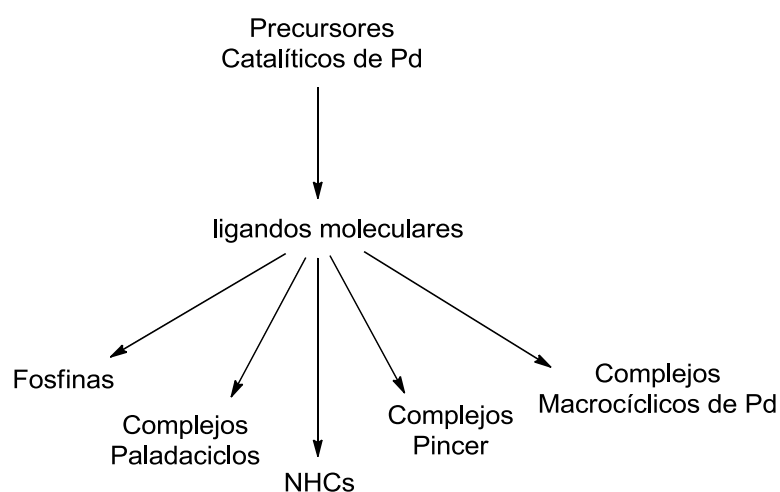


Figura 8. Familias de ligandos usadas frecuentemente con Pd.

1.2.4.1. Ligandos de tipo fosfina.

Los ligandos tipo fosfina fueron la primera familia que se utilizó en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd.

Las más frecuentes son aquellas derivadas de PPh_3 , así como otras más voluminosas como $PtBu_3$ y PCy_3 , o derivados de dialquilbifosfinas, revisadas por Fu⁶⁰ y Martin.⁶¹ En la Figura 9 podemos ver algunos de los ejemplos más frecuentemente encontrados en la bibliografía.

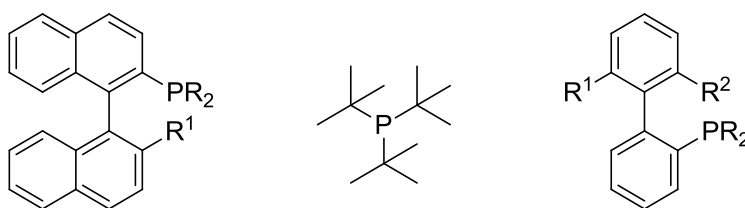


Figura 9. Ejemplos frecuentemente encontrados en la literatura, de fosfinas utilizadas como ligandos en reacciones de acoplamiento.

Los ligandos de tipo fosfina presentan algunas propiedades bastante ventajosas, como la fortaleza del enlace P-Pd, que estabiliza muy bien el centro metálico, además de sus buenas características como dadores de densidad electrónica. Sin embargo, este tipo de ligandos generalmente son sensibles al aire y a la humedad, ya que son fácilmente oxidables y tienden a descomponer a temperaturas elevadas.

También es frecuente encontrar en la literatura el uso de ligandos derivados de óxidos de fosfina, que pese a ser peores dadores de densidad electrónica, son menos propensos a la oxidación y por tanto menos sensibles al aire y a la humedad⁶².

1.2.4.2. Complejos paladaciclo.

Herrmann y Beller, en 1995 publican los primeros ejemplos del uso de paladaciclos como catalizadores (Figura 10), en la química de acoplamientos C-C.⁶³ Este tipo de complejos organometálicos de Pd, supone la primera solución robusta al problema de la estabilidad térmica de los catalizadores de Pd basados en ligandos de tipo fosfina, observándose que tras 25 h de reacción a 130°C, con resultados aceptables de conversión de cloruros de arilo, en un acoplamiento de tipo Heck, solo se formaban trazas de negro de paladio.⁶⁴

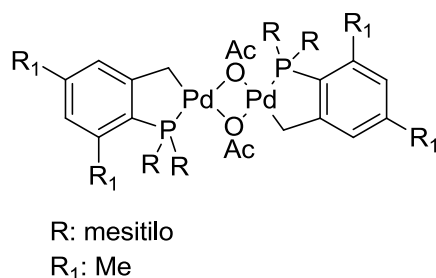


Figura 10. Complejo de paladio de tipo Paladaciclo.

Además, la excelente actividad catalítica del Pd al formar este tipo de complejos, permite bajar la concentración de Pd a cantidades tan bajas como 5×10^{-3} % mol (TOF mayores de 200000).

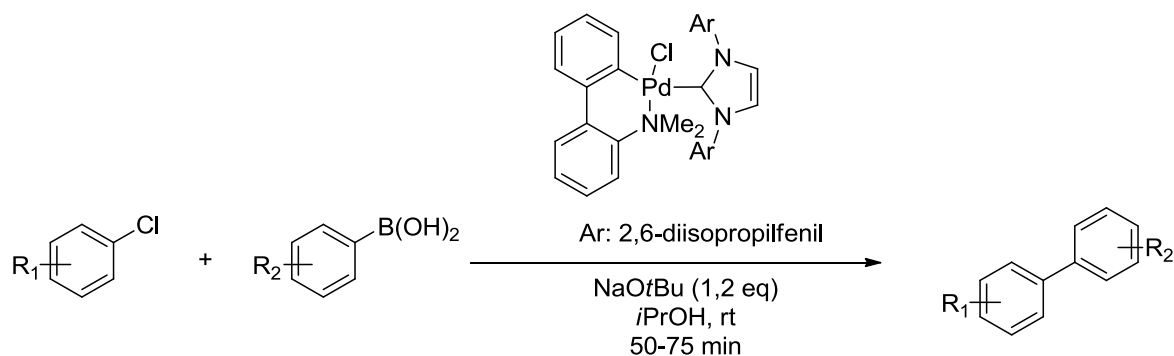
Dupont publico en 2005, una revisión donde se puede apreciar más detenidamente el alcance del potencial de los catalizadores basados en paladacilos.⁶⁵

1.2.4.3. Ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NCHs).

Los ligandos NCHs presentan unas excelentes propiedades como dadores de densidad electrónica, similar o incluso mejor que los ligandos de tipo fosfina, además presentan dos ventajas adicionales con respecto a estos últimos. Son mucho menos tóxicos y generalmente muestran una mayor estabilidad térmica.⁶⁶ Todo ello ha hecho que su uso en reacciones de acoplamiento C-C se generalice.

En la última década, es frecuente observar la combinación del uso de paladacilos con este tipo de ligandos, dada la gran actividad que presentan los centros metálicos de Pd con ligandos de estas características.

Un ejemplo sorprendente en el uso de esta combinación de ligandos en reacciones de acoplamiento C-C, es el acoplamiento de tipo Suzuki observado cuantitativamente, entre cloruros de arilo sustituidos y ácidos borónicos arílicos, a temperatura ambiente y con tiempos de reacción próximos a la hora (Esquema 20).⁶⁷



Esquema 20. Reacción de tipo Suzuki con NCHs.

1.2.4.4. Ligandos de tipo “pincer”.

Los complejos “pincer” se basan en ligandos tridentados que se unen al centro metálico con al menos un enlace σ carbono-metal y dos átomos dadores que se enlazan de forma covalente en posición orto al carbono a través de un espaciador. Estos átomos dadores generalmente son átomos de P, N, S u O y los sistemas son llamados “pincer” PCP, NCN, SCS y OCO respectivamente.

Como sistemas catalíticos, los complejos “pincer” de paladio muestran una relativamente alta estabilidad térmica y son menos propensos a la disociación debido a la fuerza del enlace σ C-Pd. Por otro lado, a través de la variación de los heteroátomos de los ligandos “pincer”, se puede variar la reactividad y la estereoselectividad.

Milstein fue el primero que publicó la aplicación de complejos PCP “pincer” (Figura 11) como catalizadores en reacciones de tipo Heck con ioduros y bromuros de arilo. Se observó que estos complejos eran estables a 180°C durante 300 h, además de no ser sensibles al aire y a la humedad.⁶⁸

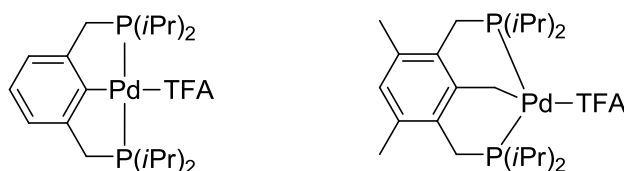


Figura 11. Complejos “pincer”.

Singleton publicó una minuciosa revisión acerca de la aplicación de complejos de tipo “pincer” en catálisis.⁶⁹

1.2.4.5. Ligandos de tipo macrocíclico.

El paladio coordinado a ligandos macrocíclicos (Figura 12) muestra una estabilidad térmica extremadamente alta, incluso a temperaturas más altas a las permitidas para que se dé la liberación de Pd, de forma temporal, en el medio de reacción y se produzca la catálisis de procesos de acoplamiento C-C. Esta liberación de Pd del complejo parece ser la responsable de la extraordinariamente alta actividad catalítica en la conversión de todo tipo de sustratos. Incluso se ha observado la conversión completa de sustratos ricos electrónicamente, y por tanto desactivados para este tipo de procesos, como el 4-cloroanisol, alcanzándose conversiones cuantitativas y selectividades completas, en pocas horas de reacción, a 160°C y con concentraciones de catalizador menores al 0,1 % en mol, en acoplamientos de tipo Heck y Suzuki.⁵⁸

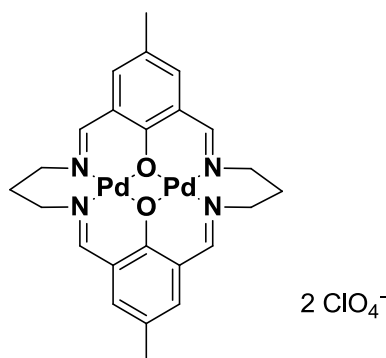


Figura 12. Complejo macrocíclico de tipo Robson.

1.2.5. Exploración de la actividad catalítica de otros tipos de precatalizadores, nanopartículas de paladio.

Las NPs de metales de transición son conglomerados que contienen desde varias decenas a varios cientos de átomos de átomos metálicos.⁷⁰



Figura 13. Ejemplo de nanopartícula.

Debido a que son inestables termodinámicamente y tienen a agruparse para sinterizar formando partículas más grandes, suelen estar estabilizadas por ligandos, surfactantes, polímeros o dendrímeros.

Su tamaño varía desde 1 hasta a varias decenas de nm, siendo las más activas catalíticamente aquellas de varios nm de tamaño, es decir, las más pequeñas, que contienen unos pocos centenares de átomos.⁷¹

Las NPs son fácilmente dispersables en disolventes convencionales (a diferencia de las virutas metálicas en catálisis heterogénea) y son frecuentemente manipuladas y caracterizadas como compuestos moleculares, mediante técnicas espectroscópicas comunes, como RMN, IR, UV-vis y voltamperometría cíclica.⁷²

Sus aplicaciones son cada vez más numerosas y el uso de estos catalizadores a nivel industrial comenzará a extenderse, sin duda, en los próximos años.

La estabilización de las NPs durante su síntesis puede ser de varios tipos: electrostática, estérica, electroestérica o mediante el uso de ligandos. La síntesis de NPs puede llevarse a cabo también con técnicas de vaporización atómica, a partir de metales o complejos metálicos. En aplicaciones para las que se necesita un reciclado del sistema catalítico,

las NPs han sido inmovilizadas exitosamente tanto en polímeros orgánicos o inorgánicos, como en una gran cantidad de soportes sólidos o en líquidos iónicos.

La síntesis moderna de NPs está inspirada por el método que Faraday describió hace 150 años, con el que consiguió la formación de disoluciones rojas coloidales, compuestas por NPs de Au, por reducción de sales de $[\text{AuCl}_4^-]$, utilizando fósforo como agente reductor⁷³. Esta técnica de obtención de NPs fue puesta en boga de nuevo en 1993 por el grupo de Schiffrin, para la obtención de NPs de Au por reducción de HAuCl_4 con NaBH_4 en un sistema bifásico (disolvente orgánico-agua en presencia de $[\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_4]\text{Br}$, como agente de transferencia de fase), seguido de la adición de un ligando tiol que servía como estabilizante de NPs de Au formadas.⁷⁴

En los años 80, las técnicas físicas para la síntesis de NPs, como el método electroquímico desarrollado por Reetz, se emplearon para aplicaciones en catálisis.⁷⁵

Los estudios catalíticos de NPs de metales de transición se hicieron muy populares a partir de la segunda mitad del siglo XX para varios grupos de reacciones muy importantes: hidrogenación, hidrosililación, hidrataciones de sustratos orgánicos insaturados o procesos redox. Las primeras aplicaciones de estos sistemas catalíticos fueron reportadas por Nord en 1940 para la reducción de nitrobenzeno. Parravano en 1970 describió la transferencia de hidrógeno entre benceno y ciclohexeno, así como de oxígeno entre CO y CO_2 , usando NPs de Au.⁷⁶

Los polímeros estabilizan las NPs no solo por impedimento estérico, sino también mediante coordinación de los heteroátomos en la superficie de las nanopartículas, supliendo así el papel del ligando. La poli(*N*-vinil-2-pirrolidona)(PVP) es el polímero más utilizado con este fin en aplicaciones catalíticas, porque cumple ambos requisitos, como protector estérico y como ligando.

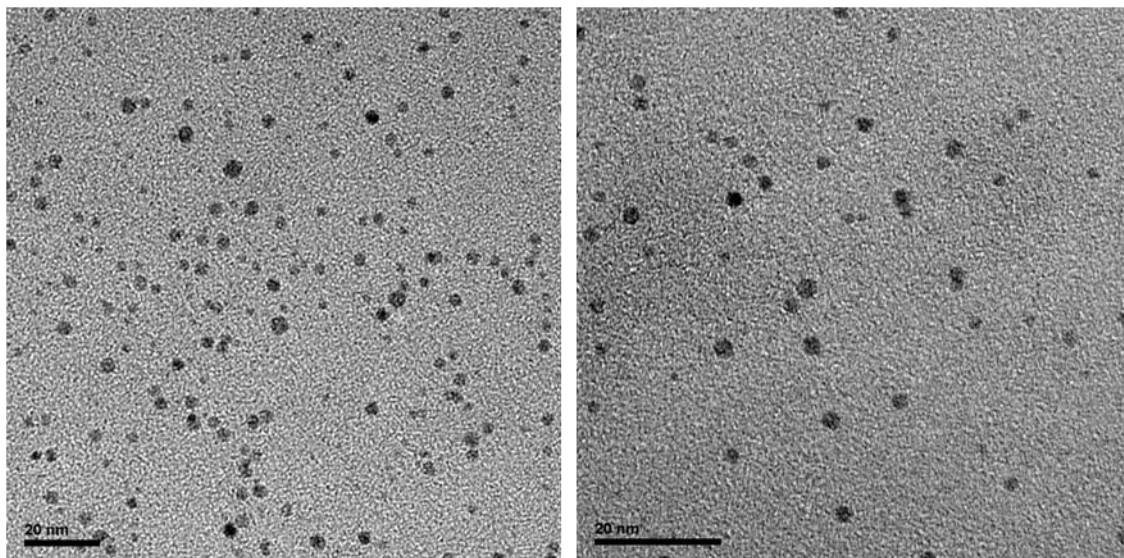


Figura 14. Imágenes TEM de NPs de Pd-PVP dispersadas en etanol.

Las NPs estabilizadas con PVP han sido utilizadas en distintas aplicaciones catalíticas. Por ejemplo, en la reacción de Suzuki el control del tamaño de las NPs de Pd en torno a los 3 nm mejora la actividad catalítica del sistema. Esto sugiere que los átomos de Pd que ocupan las posiciones coordinativas en el vértice y en el borde son los sitios catalíticamente activos.⁷⁷

El estado del arte del diseño de NPs de metales de transición está avanzando gracias a las contribuciones de los grupos pioneros en el campo, así como a la puesta a punto de nuevas técnicas de caracterización. Uno de los descubrimientos más recientes es la separación de estos catalizadores por filtración, aunque el desarrollo de sistemas catalíticos basados en NPs soportadas que tengan buena eficiencia y sean recuperables continúa siendo un objetivo a alcanzar. Despertando un gran interés en los científicos el uso de materiales inorgánicos como soportes, debido a su bajo coste, una excelente estabilidad térmica y mecánica, una excelente capacidad para dispersar y evitar la agregación de NPs, así como, la gran versatilidad que puede suponer la funcionalización de estos soportes con ligandos que estabilicen y blinden el Pd.

1.2.6. Optimización de una catálisis sostenible. búsqueda de soportes para la inmovilización del Pd.

Tanto la catálisis homogénea como la heterogénea tienen ventajas e inconvenientes.

Por un lado el uso de la catálisis homogénea permite que los procesos sean más rápidos y selectivos, así como trabajar con concentraciones de catalizador generalmente bajas.

Sin embargo, presentan una serie de desventajas.

- a) El rango de temperaturas de trabajo suele ser limitado y depende del disolvente utilizado.
- b) Los productos generados suelen contener un alto grado de impurezas, siendo necesario procesos de purificación arduos y generalmente costosos.
- c) El reciclaje del catalizador suele ser complicado, y casi nunca se lleva a cabo.
- d) Suele ser necesario el uso de ligandos para estabilizar el catalizador y evitar su desactivación.

Todas estas características negativas, provocan que los costes de los procesos aumenten y que sean nocivos para el medio ambiente, ya que la toxicidad de los disolventes orgánicos y catalizadores basados en metales de transición suele ser elevada.

Por ello, movidos principalmente por motivos económicos, así como por una cada vez mayor concienciación por el respeto hacia el medio ambiente, se ha incrementado el interés en el desarrollo de una química más sostenible.

La catálisis heterogénea facilita los procesos de purificación, separando los productos del sistema catalítico en fases diferentes e inmiscibles entre sí, lo que reduce la impurificación de los productos, con el catalizador, ligandos o residuos metálicos derivados del mismo. Además, la posibilidad de reutilizar el catalizador aumenta el TON efectivo.

La catálisis sostenible busca aunar las ventajas de la catálisis heterogénea: reutilización de los catalizadores, un amplio rango de temperaturas de trabajo y una fácil separación de los productos con un alto grado de pureza, con los de la catálisis homogénea: selectividad y altas velocidades de reacción. La técnica más usada es la inmovilización del catalizador en soportes insolubles en el medio de reacción.

De este modo no es sorprendente que el número de publicaciones acerca de sistemas catalíticos heterogéneos haya aumentado drásticamente en los últimos 10 años. De hecho, el trabajo en este área de conocimiento es extremadamente amplio, y se han optimizado reacciones de acoplamiento C-C en un gran espectro de materiales diferentes.

Aunque los soportes más utilizados habitualmente suelen ser materiales silíceos⁷⁸ y polímeros,⁷⁹ se han descrito en la literatura una gran variedad de soportes, tales como, óxidos de metálicos,⁸⁰ carbones,⁸¹ nanotubos de carbono,⁸² materiales híbridos (orgánico-inorgánico)⁸³ e hidróxidos mixtos.⁸⁴ También cabría destacar los trabajos llevados a cabo con complejos y NPs de Pd inmovilizados en estructuras dendríticas⁸⁵ y el uso de complejos y NPs de Pd soportadas en sistemas bifásicos formados por líquidos iónicos y disolventes inmiscibles con ellos.⁸⁶

Un vía de inmovilización usada frecuentemente con precursores catalíticos como complejos y NPs de Pd, se basa en la funcionalización de los soportes con ligandos que contienen átomos dadores como P o S que forman enlaces fuertes con el Pd, y evitan así problemas de desactivación del catalizador por lixiviado metálico o mediante formación de negro de Pd.⁸⁷

1.2.7. Exploración de nuevos medios de reacción, líquidos iónicos (ILs).

Los líquidos iónicos son sales, generalmente de carácter orgánico. Se definen como todas aquellas sales con un punto de fusión menor a 100°C (Figura 15). Estos bajos puntos de fusión son debidos a una baja energía de red, que está relacionada con el voluminoso tamaño de los pares iónicos, así como, una baja simetría de los de los cationes que forman los pares iónicos. Estas características, dotan a estas sales orgánicas de unas cualidades que no han pasado desapercibidas. Por ello, dadas sus propiedades físico químicas como su baja inflamabilidad, su baja volatilidad, la alta capacidad de solvatación, sus propiedades coordinantes (que les pueden permitir actuar como ligandos), la posibilidad de ajustar su polaridad y una buena estabilidad térmica, hace de este tipo de sustancias, posibles medios de reacción muy interesantes, sobre todo, como sustitutos de los disolventes orgánicos comunes en química.⁸⁸ De hecho, en la última década el uso de ILs se ha extendido en gran medida, siendo las reacciones catalíticas

multifásicas, el campo de principal aplicación.⁸⁹ Como en reacciones bifásicas con agua, con disolventes orgánicos o con fluidos supercríticos como codisolventes.⁹⁰

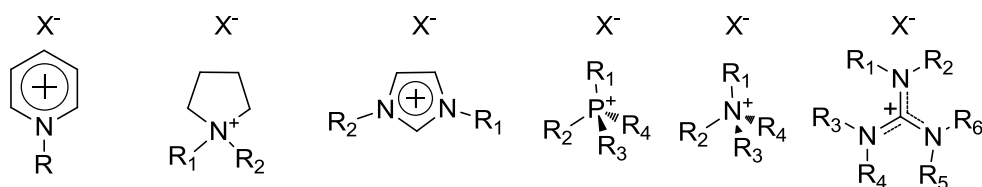


Figura 15. Familias de líquidos iónicos más frecuentes.

Además, las especies organometálicas suelen mostrar una gran solubilidad en este tipo de medios, haciéndolos extremadamente interesantes como disolventes de especies derivadas de metales de transición.

La forma general de trabajo con ILs, se basa en la inmovilización del catalizador en la fase del líquido iónico. En el caso de que se utilice un codisolvente los reactivos generalmente se mantienen en esta fase, como normalmente las reacciones se dan en la interfase, los productos que se generan suelen difundir a la fase del codisolvente. Esto facilita enormemente la separación de productos, así como, el reciclaje del catalizador. En ausencia de codisolventes, los productos pueden ser fácilmente extraídos de la mezcla de reacción con un grado de pureza generalmente alto, utilizando disolventes orgánicos.

Por otro lado se ha observado que las propiedades físico-químicas de los ILs pueden ser modificadas introduciendo variaciones dentro del par iónico.⁹¹ También se puede modificar, casi a la carta, la solvatación o la polaridad de los ILs, al variar los pares iónicos catión/anión, dando la posibilidad de generar medios con un gran espectro de propiedades, con las ventajas que ello supone. Esto facilita enormemente la optimización de sistemas bifásicos como medios de reacción y deja patente las claras ventajas de los ILs frente al agua o los disolventes orgánicos comunes.^{90a} Además, se ha demostrado que variaciones en la estructura del catión o anión del par iónico pueden producir variaciones en la selectividad de reacciones de acoplamiento C-C.⁹²

Una limitación común de los líquidos iónicos es su relativa alta viscosidad, que suele dificultar la transferencia de materia entre sistemas multifásicos. Esto es especialmente importante en reacciones de hidrogenación donde la velocidad de reacción está fuertemente influenciada por la solubilidad del hidrógeno en el líquido iónico, que

generalmente es baja. Sin embargo, las reacciones de hidrogenación en ILs se han mejorado lo suficiente en estos sistemas y el tiempo de vida de los catalizadores se ha prolongado de forma notable, observando altos valores de turnover.⁹³

Aparte de las reacciones de hidrogenación, las reacciones de acoplamiento C-C son los procesos catalíticos más estudiados en líquidos iónicos como medio de reacción.^{92b} La mayoría de los disolventes clásicos utilizados en reacciones de acoplamiento, tales como acetonitrilo, DMF, NMP, DMAc, DMSO, o hidrocarburos clorados, son perjudiciales para el medio ambiente.⁹⁴ Además, de forma frecuente las especies organometálicas que actúan de catalizadores, requieren de ligandos que estabilicen los centros metálicos en estos medios de reacción. Estos ligandos generalmente son caros y generalmente más sensibles térmicamente que los ILs, que frecuentemente descomponen a temperaturas elevadas observándose lixiviado del metal/ligando de la fase del catalizador, lo que provoca una pérdida de actividad catalítica, una dificultad añadida para reciclar el catalizador y la impurificación del producto.

La inmovilización del catalizador en IL para el uso en sistemas multifase no resuelve todos los problemas de la catálisis homogénea y heterogénea, pero supone un avance en la minimización global de problemas que se encuentran a la hora de llevar a cabo catálisis con disolventes orgánicos comunes.

1.2.8. Investigación de formas alternativas de comunicación de energía para activar estos procesos, como la activación vía microondas.

El calentamiento microondas o calentamiento dieléctrico es una alternativa al calentamiento conductivo convencional. Esta técnica de calentamiento utiliza la propiedad de algunos materiales (sólidos y líquidos) de transformar energía electromagnética en calor. Este modo de conversión de energía “in situ” es muy atractivo en aplicaciones químicas, así como en procesado de materiales.

En los últimos años, la aplicación de la radiación microondas en síntesis orgánica ha ido ganando popularidad, habiéndose desarrollado extensamente a nivel teórico y experimental, junto con el desarrollo de recursos sostenibles y procesos de bajo impacto medio ambiental, con el objetivo de promover una química más sostenible.⁹⁵

La síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS), ha sido amplia y satisfactoriamente utilizada en procesos como cicloadiciones dipolares,⁹⁶ reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición,⁹⁷ formación de polímeros⁹⁸ y síntesis de nanopartículas.⁹⁹ A través de la activación de estos procesos han quedado patentes las ventajas del MAOS en comparación con procesos llevados a cabo utilizando calentamiento convencional. El uso de radiación microondas frecuentemente ayuda a reducir tiempos de reacción, minimiza los productos de reacciones laterales, aumenta los rendimientos de reacción, mejora la reproducibilidad de los procesos y en algunos casos mejora la regio y/o quimioselectividad. A través de la activación microondas se pueden llevar a cabo en minutos, reacciones que requieren horas para completarse mediante calentamiento tradicional. Esto supone un ahorro considerable de tiempo en la optimización de procesos, debido a que muchos parámetros de reacción, tales como la temperatura de reacción, el tiempo de reacción, variación de disolventes, aditivos, catalizadores o radios molares de sustratos, pueden ser evaluados en unas pocas horas.

Aunque la aplicación de microondas en síntesis orgánica ha sido usada durante muchos años en una gran variedad de campos de investigación, la vía mediante la cual las microondas son capaces de activar y acelerar procesos químicos no está del todo clara¹⁰⁰. Muchas observaciones sugieren que la radiación MW produce un eficiente calentamiento interno (calentamiento volumétrico diferencial) por acoplamiento directo de las MW con las moléculas (disolvente, reactivos y catalizador) presentes en el medio de reacción. Por lo tanto toda la materia que contenga especies cargadas o dipolos pueden absorber energía MW y convertirlas de manera eficiente en calor.

La activación por MW ha sido utilizada en muchos casos, como medio para alcanzar elevadas temperaturas, que provoquen una mejora la velocidad de reacción y por tanto una reducción del tiempo en el que tardan los procesos en completarse. La radiación MW también ofrece un modo de calentamiento más directo, reduciendo los efectos de la convección y eliminando los puntos fríos y calientes del reactor donde se lleva a cabo el proceso. Sin embargo, sigue habiendo un debate y especulación considerable de la naturaleza y /o existencia de los llamados efectos no térmicos de las MW que podrían proporcionar una explicación de las notables mejoras de las velocidades y rendimientos de reacción.

Por otro lado, las recientes mejoras de la instrumentación han permitido desarrollar equipos en los que las condiciones de reacción de procesos activados por MW, tales como temperatura, tiempo de reacción y presión están perfectamente controladas.¹⁰¹ Estas mejoras han permitido el reciente desarrollo de procesos en flujo continuo, procesos en flujo en sistemas capilares o procesos en semicontinuo¹⁰² y nuevas posibilidades de llevar a cabo procesos a nivel industrial.

CAPÍTULO 2.	Preparación y caracterización de los sistemas catalíticos	65
2.1.	Antecedentes del capítulo	65
2.1.1.	Métodos químicos.	67
2.1.1.1.1.	Impregnación húmeda.	67
2.1.1.1.2.	Coprecipitación.	68
2.1.1.1.3.	Deposición-precipitación.	68
2.1.1.1.4.	Microemulsión.	68
2.1.1.1.5.	Reducción fotoquímica.	69
2.1.1.1.6.	Deposición química de vapor (CVD) y deposición de capa atómica (ALD).	69
2.1.1.1.7.	Reducción química.	70
2.1.1.1.8.	Reducción electroquímica.	72
2.1.1.1.9.	Métodos de síntesis de nanopartículas con fluidos supercríticos.	73
2.1.2.	Métodos físicos.	73
2.1.2.1.1.	Sonoquímico.	73
2.1.2.1.2.	Irradiación microondas.	74
2.1.2.1.3.	Ablación láser.	74
2.1.3.	Métodos fisicoquímicos.	75
2.1.3.1.1.	Sonoelectroquímico.	75
2.1.3.1.2.	Método llama-“spray”-pirólisis.	75
2.1.4.	Objetivos del capítulo.	75
2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio	76
2.2.1.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (NPs Pd-PVP)	76
2.2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)	80
2.3.	Preparación de sistemas catalíticos	83
2.3.1.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP soportadas en laponita	85
		63

2.3.2. Preparación de un sistema catalítico basado en NPs Pd-HDA soportado en laponita (Pd-HDA@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita)	89
2.4. Conclusiones del capítulo	93

CAPÍTULO 2. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS CATALÍTICOS

2.1. ANTECEDENTES DEL CAPÍTULO

Desde la última década del siglo XX el desarrollo de nanomateriales ha centrado buena parte de la investigación en el área de ciencia de los materiales. La característica fundamental que hace tan interesantes a los materiales de escala nanométrica, es el hecho de que las propiedades físicas y químicas de los compuestos pueden ser significativamente alteradas cuando son llevados a esta escala. De este modo, surge una visión a la hora de diseñar nuevos materiales que se basa en la modificación de sus propiedades a través de la variación dos nuevos parámetros: el tamaño y la morfología de partícula. Así, el uso de nanopartículas con diferentes tamaños y morfologías como bloques de construcción puede permitir la sustitución los microdispositivos convencionales por los nanodispositivos. Esta idea innovadora podría suponer una reducción de la cantidad necesaria de recursos naturales, agotados por la sobreexplotación. Estas particularidades también han encontrado su aplicación en el campo de la catálisis, permitiendo la accesibilidad de los reactivos a una mayor cantidad de centros activos y reduciendo la cuantía de catalizador necesaria.

Se consideran nanomateriales aquellos materiales que por lo menos tienen una de sus dimensiones en el rango de la nanoescala, es decir, que por lo menos una de sus dimensiones esté comprendida entre 1 y 100 nm. Los tipos de nanomateriales se han dividido en función del número de dimensiones que tengan comprendidas en la nanoescala. Así pues se han agrupado a los nanomateriales en cuatro categorías: cerodimensionales (0D), unidimensionales (1D), bidimensionales (2D) y tridimensionales (3D). Los materiales 0D son aquellos cuyas tres dimensiones se encuentran en la escala nanométrica, ejemplos de este grupo de nanomateriales son las nanopartículas, los nanocristales y los nanoclústeres.¹⁰³ Los materiales 1D son aquellos que mantienen dos dimensiones dentro de la nanoescala, generalmente anchura y altura. Algún ejemplo de este tipo de nanomateriales son los nanohilos y los nanotubos.¹⁰⁴ La

categoría de nanomateriales 2D engloba a aquellos materiales que tienen una dimensión en la en la escala nanométrica, generalmente el espesor, entre ellos se encuentran las nanoláminas¹⁰⁵ y los nanodiscos.¹⁰⁶ Por último se encontrarían los materiales 3D. Dada la definición aceptada de nanomaterial, lo materiales 3D no deberían ser considerados como nanomateriales ya que todas sus dimensiones superan la escala nanométrica. Sin embargo, se consideran nanomateriales 3D a aquellos cuya estructura interna es nanoestructurada, el ejemplo más claro de nanomaterial 3D son las nanojaulas.¹⁰⁷

Dentro del mundo de los nanomateriales, las nanopartículas son las estructuras termodinámicamente más estables, ya que son las que tienen menor energía de superficie y por tanto menor energía interna. Dado su tamaño, estas estructuras representan el puente entre el mundo microscópico y el macroscópico, lo que proporciona una nueva visión de procesado de materiales tanto a nivel físico como químico. El término nanopartícula se utiliza generalmente para definir todas las estructuras 0D, sin importar el tamaño, ni la morfología. El término nanoclúster o clúster se restringe a aquellas nanopartículas de diámetro menor a 4 nm.¹⁰⁸ Por otro lado, el término nanocristal suele utilizarse para aquellas estructuras monocristalinas de tamaños comprendidos entre 1 y 30 nm, de hecho los nanocristales semiconductores suelen conocerse como puntos cuánticos.¹⁰⁹ Pese a que las nanopartículas metálicas han sido utilizadas por el ser humano desde finales de la edad media, el estudio de las nanopartículas de metales nobles ha sufrido una expansión sin precedentes en la actualidad. Existen numerosas razones por las que ha resurgido el interés de las nanopartículas de sólidos inorgánicos. Por un lado, el desarrollo tecnológico ha permitido disponer de herramientas para el estudio en profundidad de las nanopartículas a nivel teórico y experimental, que permiten comprender más profundamente el comportamiento de estos fascinantes materiales. Por otro lado, las propiedades fisicoquímicas características que exhiben los materiales de este tamaño, promueven el estudio de posibles aplicaciones hasta ahora inexploradas. Quizás una de las características principales es la posibilidad de modificar la superficie de estas estructuras para variar su reactividad, solubilidad e incluso la forma de cristalizar en superredes. Además, se ha descubierto recientemente que las nanopartículas metálicas comparten una gran cantidad de características con los semiconductores, como la sensibilidad a las fotorreacciones con otros sustratos, la capacidad de emisión de electrones por acción de la luz y la posibilidad de actuar como semiconductores de tipo

N o P, en función de si almacenan un exceso o defecto de carga electrónica en sus estructuras, lo que demuestra una potencial aplicación como nanoconductores y la posibilidad de generar nanocircuitos.¹¹⁰

Es conocido que las nanopartículas metálicas de gran tamaño, con diámetros mayores a 10 nm, presentan una gran estabilidad química, lo que se constata por su poca actividad química. Sin embargo, cuando el tamaño de las nanopartículas decrece hasta los 2-4 nm, se observa un incremento importante en dicha actividad, como demuestra la facilidad con la que las superficies de las nanopartículas de este tamaño se oxidan en contacto con el aire. Esta característica ha provocado que la investigación de las aplicaciones catalíticas de estas estructuras se haya centrado en nanopartículas de este tamaño, y no es extraño que hayan aparecido una gran cantidad de estudios sobre el uso de diferentes metodologías para su preparación (la discusión de la preparación de sistemas catalíticos con nanopartículas soportadas, se encuentra en los antecedentes del capítulo 3, pág. 97). En la literatura puede encontrarse un elevado número de vías para la síntesis de nanopartículas de metales nobles, las cuales se podrían agrupar en métodos químicos (impregnación húmeda,¹¹¹ coprecipitación,¹¹² deposición-precipitación,¹¹³ microemulsión,¹¹⁴ reducción fotoquímica,¹¹⁵ deposición química de vapor,¹¹⁶ deposición de capa atómica,¹¹⁷ reducción química,¹¹⁸ reducción electroquímica¹¹⁹ y fluidos supercríticos¹²⁰), métodos físicos (sonoquímico,¹²¹ irradiación microondas¹²² y ablación laser¹²³) y métodos fisicoquímicos (sonoelectroquímico¹²⁴ y llama-spray-pirólisis¹²⁵).

2.1.1. Métodos químicos.

2.1.1.1.1. *Impregnación húmeda.*

El método de impregnación húmeda, también conocido como método de impregnación, se basa en un procedimiento experimental muy sencillo. Sin embargo, al ser muy difícil controlar el tamaño de las nanopartículas sintetizadas, es frecuente obtener nanopartículas con una gran dispersión de tamaños. A partir de esta metodología se han preparado nanopartículas de prácticamente cualquier metal noble y los catalizadores basados en nanopartículas preparados a través de esta técnica han demostrado ser muy activos en reacciones tan diversas como, la oxidación de monóxido de carbono,¹²⁶ la síntesis de amoníaco,¹²⁷ acoplamiento C-C¹²⁸ y oxidación de alcoholes.¹²⁹

La preparación de nanopartículas a partir de esta metodología, se divide en cuatro pasos:

1. Mezcla y dispersión en un disolvente del precursor metálico en el soporte sólido.
2. Eliminación del disolvente y aislamiento del material sólido, donde se obtiene el precursor metálico soportado.
3. Secado o calcinación del material sólido resultante.
4. Reducción de los iones metálicos impregnados en el soporte sólido.

2.1.1.1.2. ***Coprecipitación.***

El método de coprecipitación se basa en la precipitación simultánea del precursor metálico y el material que actúa como soporte. Esta técnica está limitada al uso de un material polimérico como soporte, además no proporciona un control sobre la forma y tamaño de las nanopartículas generadas. Una aplicación interesante de esta técnica es el estudio publicado por el grupo de Barau y colaboradores,¹³⁰ quienes prepararon nanopartículas de paladio soportadas, a través de la preparación de un sol-gel aplicado a la técnica de coprecipitación. Los catalizadores basados en nanopartículas metálicas preparados a partir de este método han sido utilizados en diferentes reacciones, como oxidación de CO o reacciones de oxidación e hidrogenación.¹³¹

2.1.1.1.3. ***Deposición-precipitación.***

Se basa en la precipitación del hidróxido del precursor metálico sobre la superficie del soporte sólido, a partir del ajuste del pH. Posteriormente el hidróxido metálico soportado se trata a elevadas temperaturas, con el fin de reducir el metal catiónico a su estado elemental. Esta metodología ha sido fundamentalmente usada en la preparación de nanopartículas de oro soportadas.¹³²

2.1.1.1.4. ***Microemulsión.***

Una microemulsión es una mezcla isotrópica de aceite, agua, surfactantes y/o co-surfactantes. En esta técnica el soporte sólido suele ser impregnado con una microemulsión que contiene disuelto el precursor metálico y posteriormente reducido para obtener las nanopartículas metálicas. A partir de esta metodología se han preparado nanopartículas metálicas de una gran variedad de metales nobles de tamaño y forma

más controlada que las obtenidas a través de los métodos de impregnación química, coprecipitación y deposición-precipitación.

2.1.1.1.5. ***Reducción fotoquímica.***

Las técnicas descritas en la literatura de generación de nanopartículas a partir de reducción fotoquímica utilizan radiación γ (método de γ -radiolisis) o radiación UV.

El método de γ -radiolisis se basa en la reducción de sales de metales de transición a partir de radicales orgánicos, generados en el seno de un disolvente al irradiar rayos γ sobre el mismo. Con esta técnica en el transcurso del proceso de irradiación se produce un gran número de átomos, de forma instantánea y homogénea que al coalescer, promueven la formación de nanopartículas muy homogéneas con una pequeña dispersión de tamaños. En la literatura se puede encontrar el uso de esta técnica en la formación de nanopartículas de Cu,¹³³ Ag,¹³⁴ Au¹³⁵ y Pt.¹³⁶

La técnica de reducción fotoquímica a través de radiación UV es una técnica muy efectiva para generar nanopartículas de morfología bien definida. Un ejemplo del uso de esta técnica en la formación de nanopartículas es el estudio publicado por el grupo de Toshima y colaboradores,¹³⁷ quienes sintetizaron coloides de nanopartículas de Pt y Pd a través de fotolisis y reducción con hidrógeno de los precursores metálicos. Otro estudio interesante es el llevado a cabo por el grupo de Choi y colaboradores,¹³⁸ quienes publicaron el estudio de la formación de nanopartículas de Ag, Au y Pd soportadas en nanoláminas de óxido de grafeno. En otro estudio,¹³⁹ prepararon nanopartículas de oro soportadas en óxido de titanio, vía descomposición fotoquímica de un precursor de oro (HAuCl₄) bajo la radiación emitida por una lámpara de mercurio de 125W.

2.1.1.1.6. ***Deposición química de vapor (CVD) y deposición de capa atómica (ALD).***

Estas técnicas, extensamente estudiadas en la década de los sesenta, se utilizan para depositar nanopartículas metálicas en sobre una gran variedad de soportes. Se basan en la vaporización de un precursor metálico relativamente volátil y el crecimiento de las nanopartículas metálicas a vacío, en presencia de un exceso de disolventes orgánicos, que actúan como estabilizadores, y/o de agentes reductores, como CO e H₂. Aunque la técnica CVD no proporciona un control de la morfología de las nanopartículas

generadas, la técnica ALD, que es más reciente, proporciona la posibilidad de controlar y modificar dicha morfología. Un ejemplo del uso de este tipo de técnicas es el estudio publicado por el grupo de Elam y colaboradores,¹⁴⁰ quienes prepararon nanopartículas de paladio muy uniformes, de tamaño entre 1 y 2 nm, sobre un gel de sílice mesoporosa cubierta por óxido de zinc o alúmina.

2.1.1.1.7. **Reducción química.**

Desde un punto de vista económico y de eficiencia a la hora de generar nanopartículas metálicas de morfologías y tamaños muy controlados, la reducción de sales de metales nobles en medios acuosos u orgánicos es una de las metodologías preferidas por los químicos, lo que ha provocado que haya sido ampliamente estudiada en una gran cantidad de trabajos de investigación. En la literatura se encuentran descritos métodos de reducción con una gran variedad de agentes reductores, tales como H₂,¹⁴¹ NaBH₄, N₂H₄,¹⁴² NH₂OH,¹⁴³ (CH₃)₂NH·BH₃,¹⁴⁴ Cu o Ag,¹⁴⁵ etanol,¹⁴⁶ etilenglicol,¹⁴⁷ ácido cítrico y citratos,¹⁴⁸ formamida,¹⁴⁹ formaldehído,¹⁵⁰ ácido ascórbico,¹⁵¹ polianilina,¹⁵² *o*-anisidina,¹⁵³ y bitartrato potásico.¹⁵⁴ Sin embargo, los agentes reductores más frecuentemente utilizados suelen ser alcoholes alquílicos, debido a su bajo coste y su amplia disponibilidad. En estos procesos, el alcohol alquílico actúa tanto como disolvente del precursor metálico, como de agente reductor. A pesar de esto, es frecuente el uso de agua como codisolvente para generar un medio de reacción adecuado. Se ha observado que a concentraciones muy elevadas de alcohol, no se produce una dispersión homogénea del precursor metálico en el medio de reacción, lo que conlleva la formación de nanopartículas poco homogéneas con una gran dispersión de tamaños. Para que la reducción del precursor metálico se produzca es necesario que los alcoholes alquílicos usados posean átomos de hidrógeno en posición α , al grupo hidroxilo. Así, alcoholes como metanol, etanol e isopropanol son muy usados como agentes reductores. Estos procesos se llevan a cabo generalmente a reflujo de la mezcla alcohol/agua, donde se encuentra disuelto el precursor metálico en presencia de estabilizadores. Los agentes estabilizantes son esenciales en este tipo de procedimientos, ya que además de estabilizar por coordinación los átomos metálicos situados en los vértices y aristas de las nanopartículas, evitan la coalescencia de las mismas, de forma que también actúan también como agentes disgregantes. Por otro lado, en función de las características moleculares de estos estabilizantes, también pueden ser usados para tener

un mayor control sobre el tamaño de las nanopartículas generadas. Los más frecuentemente utilizados suelen ser materiales poliméricos u oligoméricos como el alcohol polivinílico (PVA), poli(*N*-vinilpirrolidona) (PVP), polivinil eter (PVE) o la ciclodextrina. Otra estrategia bastante habitual es la de generar los bloques poliméricos estabilizantes a la vez que se produce la reducción de los precursores metálicos. Esta técnica se ha utilizado en la estabilización de nanopartículas de Au, Pd y Pt con diferentes poliácidos,¹⁵⁵ polielectrolitos,¹⁵⁶ bloques copoliméricos,¹⁵⁷ poliisopropilacrilamida (PNIPAAm),¹⁵⁸ poli(*N*-sulfonatopropil-*p*-benzamida)¹⁵⁹ y copolímeros PVA/PVP.¹⁶⁰ Condiciones tales como la cantidad de agente estabilizante,¹⁶¹ estructura y cantidad del alcohol,¹⁶² tipo de precursor metálico,¹⁶³ así como la adición de una base,¹⁶⁴ tienen una gran influencia en el tamaño y dispersión de tamaños de las nanopartículas generadas. Los estudios realizados por los grupos de Hirai o Delmas y colaboradores son buenos ejemplos del uso de este tipo de técnicas a la hora de sintetizar coloides de nanopartículas de Rh, Pt, Pd, Os e Ir usando alcoholes como agentes reductores en medios acuosos.¹⁶⁵

Otra vía de síntesis de nanopartículas, frecuentemente usada, es la reducción con hidrógeno del precursor metálico en presencia de un agente estabilizante. Usando PVA como agente estabilizante se han preparado disoluciones coloidales de nanopartículas metálicas de Au, Ag, Ir, Pt, Pd, Rh y Ru, en gran variedad de disolventes.¹⁶⁶ Otra alternativa es la reducción o desplazamiento de ligandos de compuestos organometálicos cero-valentes para la formación de nanopartículas, como Pd(dba)₂¹⁶⁷ o Pd₂(dba)₃,¹⁶⁸ complejos cuyos ligandos pueden ser reducidos con hidrógeno a presión atmosférica para obtener nanopartículas muy homogéneas de 2,5 nm de tamaño, (dba=dibencilidenacetato).

Otros agentes reductores bastante utilizados son los borohidruros de sodio y de potasio. Dado su gran poder reductor, estos compuestos son capaces de reducir la mayoría de sales de metales de transición. Además, estos agentes reductores son compatibles con una gran variedad de agentes estabilizantes, siendo frecuente encontrar esta metodología en la literatura a la hora de preparar casi cualquier tipo de nanopartícula metálica.¹⁶⁹

La hidracina y el citrato de sodio se usan únicamente como agentes reductores para la preparación de coloides de nanopartículas metálicas. La hidracina puede ser usada en todas sus formas para reducir metales de transición, concretamente el clorohidrato y el

sulfato de hidracina han demostrado ser muy eficientes en la preparación de coloides de nanopartículas metálicas.¹⁷⁰ Además, la hidracina es capaz de reducir Cu en presencia de PVP y PVA,¹⁷¹ o Pd en una microemulsión de agua y aceite.¹⁷² Por otro lado, el citrato de sodio es un agente reductor muy eficiente en la síntesis de coloides de nanopartículas. En un estudio realizado por Turkevich y colaboradores,¹⁷³ se demostró que el citrato no solo actuaba como agente reductor, sino que también actuaba como estabilizador iónico en el proceso de nucleación y crecimiento de nanopartículas de Au. Sin embargo, la formación del intermedio ácido oxoglutarico da como resultado coloides poco definidos.

Como se ha comentado anteriormente el tamaño final de las nanopartículas generadas está bastante influenciado por el tipo y la concentración del agente reductor, ya que la velocidad de reducción de los iones metálicos se verá afectada por estos dos parámetros. Como norma general, un incremento en la concentración del agente reductor incrementa la velocidad de reducción de los iones metálicos, lo que se ve reflejado en la formación de un mayor número de nanopartículas de menor tamaño. Esto hace esencial la selección adecuada del agente reductor para la obtención de nanopartículas homogéneas y de pequeño tamaño. Por otro lado el agente estabilizante influye sobre el tamaño final, ya que afecta a la velocidad de crecimiento de las nanopartículas. A mayor concentración del mismo en disolución, más difícil es el acceso de nuevos átomos a las nanopartículas en formación, lo que da lugar a nanopartículas de menor tamaño.

2.1.1.1.8. *Reducción electroquímica.*

Esta técnica se basa en la oxidación de un ánodo de sacrificio, como fuente del precursor metálico, en una disolución, en presencia de una sal de amonio cuaternaria, que actúa a modo de electrolito y de agente estabilizante. Los iones metálicos son reducidos en el cátodo donde se generan las nanopartículas de metales nobles. Los pioneros en el uso de esta técnica para la síntesis de nanopartículas metálicas fueron Reetz y colaboradores.¹⁷⁴ Estos investigadores sintetizaron nanopartículas de paladio de varios tamaños dispersas en una mezcla acetonitrilo/THF. En su estudio dividieron la síntesis de nanopartículas de paladio en 5 pasos:

- 1) Disolución del ánodo y la generación de iones metálicos.
- 2) Migración de los iones metálicos al cátodo.

- 3) Reducción de los iones metálicos en el cátodo.
- 4) Crecimiento de las nanopartículas alrededor de los núcleos metálicos, estabilizadas por los iones amonio cuaternarios.
- 5) Precipitación de las nanopartículas de paladio.

Este método permite producir nanopartículas a gran escala, con un muy buen control del tamaño, variando intensidad de la corriente, de forma que a mayor intensidad de la corriente menor será el tamaño de las nanopartículas obtenidas. Este procedimiento puede ser aplicado para oxidar fácilmente metales de transición, tales como Cu y Ni. Además, esta técnica es compatible con una gran variedad de agentes estabilizantes, de forma que la solubilidad de los coloides obtenidos podrá ser fácilmente modulada a través de la variación de la polaridad de los compuestos que actúen como agentes estabilizantes. Con sales de haluros de tetraalquilamonio se obtienen coloides metálicos solubles en disolventes apolares, como pentano. Sin embargo, si se utilizan como agentes estabilizantes sulfobetaínas, los coloides son solubles en disolventes más polares, como agua. Para síntesis de nanopartículas de metales menos oxidables como el Pt, Rh y Ru, el ánodo y el cátodo usados están hechos de Pt y los precursores metálicos son sales de estos metales de transición.¹⁷⁵

2.1.1.1.9. *Métodos de síntesis de nanopartículas con fluidos supercríticos.*

Este tipo de metodología se basa en la disolución del precursor metálico en un fluido supercrítico (normalmente en dióxido de carbono supercrítico, scCO₂) para posteriormente inmovilizar el precursor en un soporte sólido. A continuación el precursor metálico soportado es reducido a estado elemental por reducción química o térmica. En la literatura se puede encontrar el uso de esta técnica en la preparación de nanopartículas de Pd,¹⁷⁶ Ru¹⁷⁷ y Rh¹⁷⁸ soportadas en nanotubos de carbono.

2.1.2. Métodos físicos.

2.1.2.1.1. *Sonoquímico.*

Esta técnica se basa en la irradiación de ondas ultrasónicas sobre un líquido, lo que provoca la cavitación en el mismo a través de la formación, crecimiento e implosión de burbujas generadas en el seno del líquido. Cuando estas burbujas colapsan violentamente, la presión y temperatura aumentan de forma abrupta.¹⁷⁹ Este aumento de

la presión y temperatura provoca la ruptura homolítica del disolvente. Esta técnica se emplea generalmente en medios acuosos, por lo que la ruptura homolítica se traduce en la formación de radicales H^\cdot y OH^\cdot . Este fenómeno ocurre en la interfase de las burbujas, siendo estos radicales los que inducen la reducción de los precursores metálicos y en última instancia la formación de las nanopartículas. Esta técnica ha sido aplicada a la síntesis de una gran variedad de nanopartículas metálicas en presencia de una gran diversidad de agentes estabilizantes y/o soportes.¹⁸⁰

2.1.2.1.2. *Irradiación microondas.*

La técnica de síntesis de nanopartículas por irradiación microondas¹⁸¹ se basa en el calentamiento de una solución, generalmente polar, a través de la irradiación de microondas, que es absorbida por los dipolos moleculares del medio y se traduce en un rápido calentamiento, que consigue una nucleación de las nanopartículas muy uniforme así como un tiempo de cristalización corto. Esta metodología de síntesis de nanopartículas presenta la ventaja, con respecto a los métodos basados en el calentamiento tradicional, de tiempos de reacción muy cortos a la hora de producir nanopartículas pequeñas y con una dispersión de tamaños generalmente baja. Un ejemplo del uso de esta técnica en la preparación de nanopartículas es el estudio publicado por el grupo de investigación de El-Shall y colaboradores,¹⁸² quienes prepararon nanopartículas de Au y Pd en varios soportes basados en óxidos metálicos como CeO_2 , CuO , ZnO .

2.1.2.1.3. *Ablación láser.*

En la técnica de ablación láser se irradia un haz de energía láser sobre un plato metálico, que generalmente está inmerso en una disolución que contiene el agente estabilizante de las nanopartículas. Al absorber la energía proporcionada por el láser, los átomos metálicos se evaporan o subliman, para posteriormente condensar en la disolución que contiene el agente estabilizante. Esta metodología presenta varias ventajas, como la de no necesitar un agente reductor, ser una técnica fácil de automatizar y da lugar a geometrías de las nanopartículas muy bien definidas, ya que se opera en condiciones muy controladas.¹⁸³ Sin embargo, presenta varios inconvenientes, dado que es una técnica cara, que además da como resultado nanopartículas con una alta dispersión de

tamaños, ya que el proceso de coagulación de los átomos evaporados es difícil de controlar.

2.1.3. Métodos fisicoquímicos.

2.1.3.1.1. *Sonoelectroquímico.*

El método sonoelectroquímico combina el efecto de la sonicación con la electroquímica. Se basa en la radiación de ondas ultrasónicas en el seno de una celda electroquímica para la síntesis de nanopartículas metálicas. Los detalles de esta técnica han sido objeto de revisión.¹⁸⁴ En la literatura se pueden encontrar algunos ejemplos del uso de esta metodología en la preparación de nanopartículas de Ag¹⁸⁵ y Pd.¹⁸⁶

2.1.3.1.2. *Método llama-“spray”-pirólisis.*

El método de la llama-spray-pirólisis es una técnica en la que una disolución que contiene el precursor metálico alimenta una llama de metano-oxígeno a través de una bomba de jeringa. Esta disolución se pulveriza con una corriente de oxígeno, que forma un spray muy fino que es conducido a la llama, donde se producen los procesos de oxidación-reducción. Las nanopartículas resultantes son recolectadas en una fibra de vidrio y filtradas a vacío. Este método ha sido aplicado a la síntesis de nanopartículas de paladio.¹⁸⁷

2.1.4. Objetivos del capítulo.

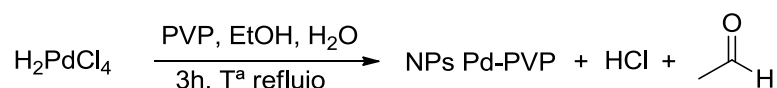
El objetivo planteado en este capítulo fue desarrollar un procedimiento sencillo de preparación de los sistemas catalíticos, que además fuese lo más reproducible posible.

2.2. SÍNTESIS DE NANOPARTICULAS DE PALADIO

De los métodos descritos en la literatura y comentados anteriormente, se escogieron las metodologías de síntesis de nanopartículas por reducción de un complejo de Pd (II) con un alcohol alquílico y la metodología de síntesis de nanopartículas por descomposición de un complejo dinuclear de Pd (0). En el primer caso, el método de síntesis nos permite obtener un tamaño de nanopartícula casi a la carta. Sin embargo, al llevar a cabo la síntesis en un medio acuoso, es necesario el uso de un ligando muy coordinante para evitar la oxidación de los átomos de paladio superficiales de la nanopartícula, que podría llevar consigo la desactivación catalítica de las mismas. La principal ventaja del segundo método de síntesis es que al llevarse a cabo el procedimiento experimental en atmósfera inerte se puede variar el agente estabilizante y utilizar uno poco coordinante, favoreciendo así un posible incremento de la actividad catalítica de las nanopartículas.

2.2.1. Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (NPs Pd-PVP)

Este método de síntesis de nanopartículas, descrito por T. Terenishi y M. Miyake,¹⁸⁸ se basa en la reducción de una especie de Pd (II) utilizando como agente reductor un alcohol y PVP como agente estabilizante de las nanopartículas formadas (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de NPs Pd-PVP.

Las condiciones de reacción son suaves, con un tiempo de reacción moderado (3 h). Tanto los reactivos, como los productos de reacción son inocuos y muy estables, por lo que la manipulación es muy sencilla y no requiere de atmósfera inerte. En la bibliografía se describe este proceso utilizando diferentes alcoholes, como MeOH, EtOH e *i*-PrOH. Se describe que el diámetro de nanopartícula decrece en el orden MeOH < EtOH < *i*-PrOH, lo cual se debe a que cuanto menor es la cadena alquílica del alcohol utilizado, la reducción de los iones $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ es más rápida. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar como alcohol EtOH ya que las condiciones de síntesis eran más suaves que al utilizar MeOH. La proporción H₂O/alcohol es un factor determinante en el tamaño de la nanopartícula a obtener, ya que también afecta a la

velocidad de reducción de los iones $[\text{PdCl}_4]^{2-}$. Esta correlación entre el tamaño de la nanopartícula/concentración de alcohol se debe a que a concentraciones altas de alcohol el H_2PdCl_4 no se dispersa homogéneamente, siendo la concentración óptima de alcohol en el medio un 40% en volumen. Este método de síntesis da como resultado unas nanopartículas muy estables y difícilmente oxidables al ambiente, que presentan un empaquetamiento cúbico centrado en las caras (Figura 16).

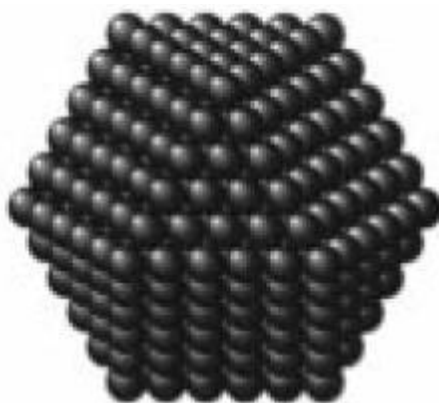


Figura 16. Empaquetamiento fcc de una nanopartícula de paladio.

Para llevar a cabo la síntesis de las nanopartículas de paladio se generó una disolución 2 mM de H_2PdCl_4 , a partir de PdCl_2 y HCl diluido. Posteriormente en un matraz de 500 mL se preparó una disolución $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, agente reductor y medio de reacción, adicionándose la disolución de 2 mM de H_2PdCl_4 , así como PVP, que actuará como agente estabilizante, disgregante y modulador del tamaño de las nanopartículas de paladio formadas. Bajo agitación magnética la disolución se llevó a temperatura de reflujo durante 3 h. En el transcurso de este periodo de tiempo la disolución amarilla se fue oscureciendo hasta volverse completamente negra, consecuencia de la desaparición de la banda de absorción característica que presenta el Pd (II) a 208 nm por la reducción a Pd (0) (Figura 17).

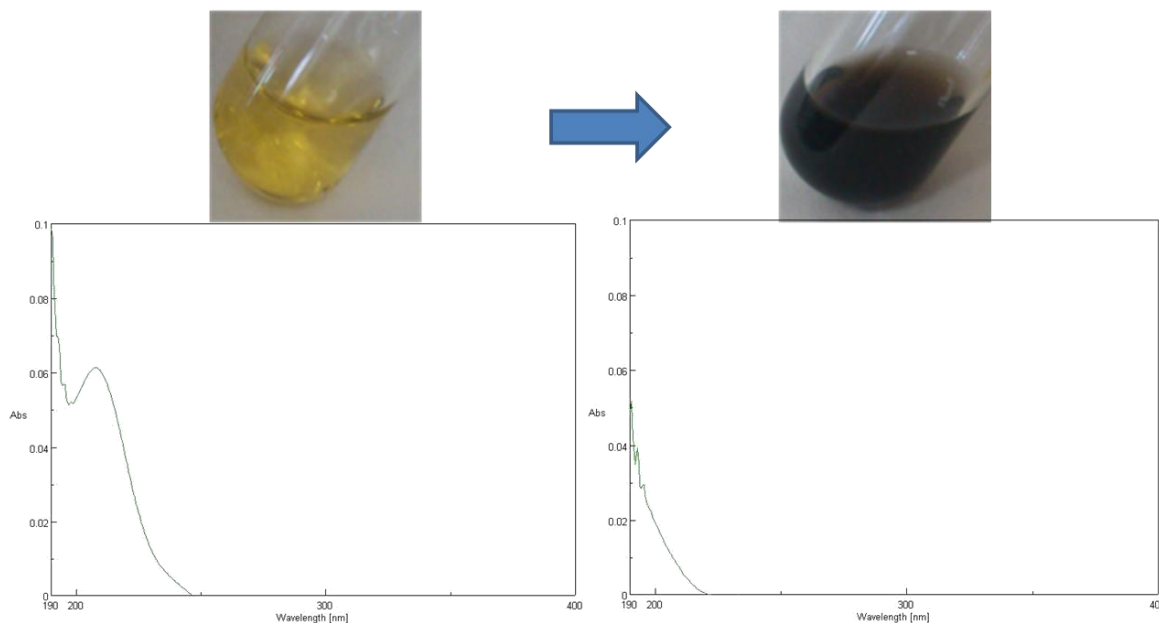


Figura 17. Desaparición de la banda a 208 nm por reducción de los iones $[\text{PdCl}_4]^{2-}$.

La purificación de las nanopartículas formadas es muy sencilla, siendo únicamente necesario evaporar la mezcla EtOH/H₂O a presión reducida. Durante el proceso de evaporación del medio de reacción se elimina tanto el ácido clorhídrico como el acetaldehído formados como subproducto de reacción. Una vez purificadas las nanopartículas, se genera una suspensión coloidal de las mismas en EtOH, donde se almacenan hasta su uso. A través del análisis de microscopía electrónica de transmisión (TEM) se detectó que las nanopartículas formadas eran muy pequeñas y homogéneas (Figura 18).

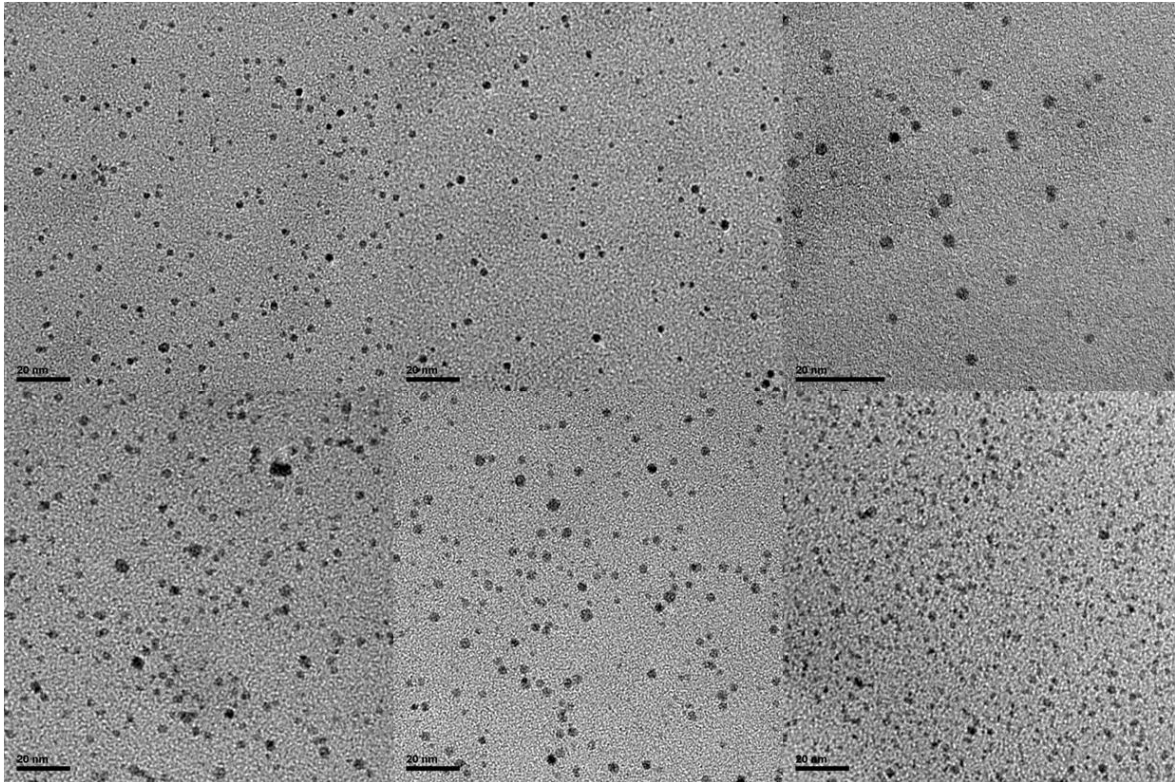


Figura 18. Análisis TEM de NPs Pd-PVP en una suspensión coloidal en EtOH.

La medida del tamaño de una población muestral de 133 nanopartículas permitió confirmar que las nanopartículas formadas tenían un tamaño comprendido entre 0,5 a 3,4 nm con un tamaño medio de 1,8 nm y una dispersión de 0,6 nm (Figura 19).

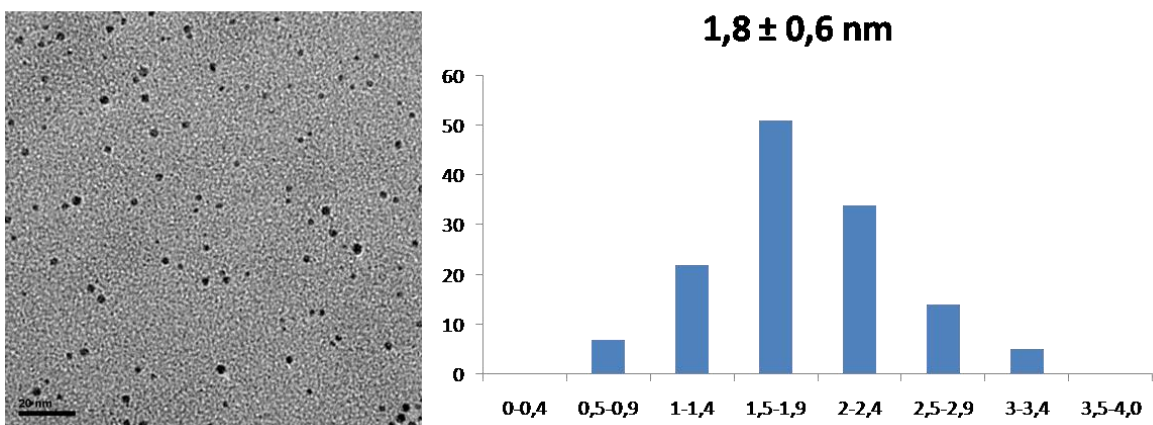
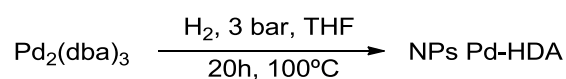


Figura 19. Análisis morfológico de NPs Pd-PVP en una suspensión coloidal en EtOH.

La síntesis de nanopartículas a través de este método permite obtener en un corto periodo de tiempo, nanopartículas de paladio muy pequeñas, homogéneas, muy estables al aire y a la humedad. Además, este método permite la síntesis de nanopartículas en un medio acuoso, a través de un procedimiento experimental muy sencillo y reproducible.

2.2.2. Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)

Este método de síntesis de nanopartículas, descrito por B. Chaudret y colaboradores,¹⁸⁹ se basa en la descomposición de un complejo dinuclear de Pd (0), Pd₂(dba)₃, para favorecer la compactación de especies de Pd (0) y la formación de nanopartículas. En este método de síntesis, para estabilizar y modular el tamaño de las nanopartículas formadas, se añade un ligando poco coordinante, Hexadecilamina (HDA). Al hidrogenar el dba, éste se descoordina del Pd (0), que se agrega para formar nanopartículas (Esquema 22). Al existir un exceso de HDA, éste rodea a las nanopartículas, coordinándose a ellas y estabilizándolas. Como la energía del enlace σ N-Pd es pequeña, estas nanopartículas son susceptibles de oxidarse con el oxígeno y humedad ambiente.



Esquema 22. Síntesis de NPs Pd-HDA.

En función del exceso de HDA presente en el medio, se obtendrán nanopartículas de diferente tamaño, siendo menor el tamaño de éstas a mayor exceso de HDA. Las condiciones de reacción son moderadas, presiones de hidrógeno alrededor de 3 bar con un tiempo de alrededor de 20 h, a temperatura ambiente. La manipulación de material y reactivos se llevó a cabo en caja seca, en atmosfera de argón, para evitar la oxidación de las nanopartículas y la consecuente desactivación catalítica. La síntesis se llevó a cabo en THF, dando como resultado unas nanopartículas pequeñas y homogéneas, con un empaquetamiento cúbico centrado en las caras.

Durante el transcurso de la reacción se observó un precipitado negro, como consecuencia de la reducción del dba del complejo dinuclear de paladio, el ligando se descoordinó de los centros metálicos, los cuales sinterizaron generando nanopartículas

que fueron precipitando progresivamente. Una vez transcurridas las 20 h, la mezcla de reacción y el precipitado se transvasaron a tubos de centrifugación, donde se añadieron 25 mL de hexano a cada tubo para disolver el exceso de HDA, el dba hidrogenado, favorecer la precipitación de nanopartículas aún en suspensión y purificar las ya precipitadas centrifugando durante 20 min a 6000 rpm. La operación de centrifugación se repitió en tres ocasiones, eliminando el sobrenadante y añadiendo más hexano. Las nanopartículas resultantes se almacenaron bajo atmósfera de Ar hasta su uso. Análisis TEM revelaron que las nanopartículas formadas eran muy pequeñas y homogéneas (Figura 20).

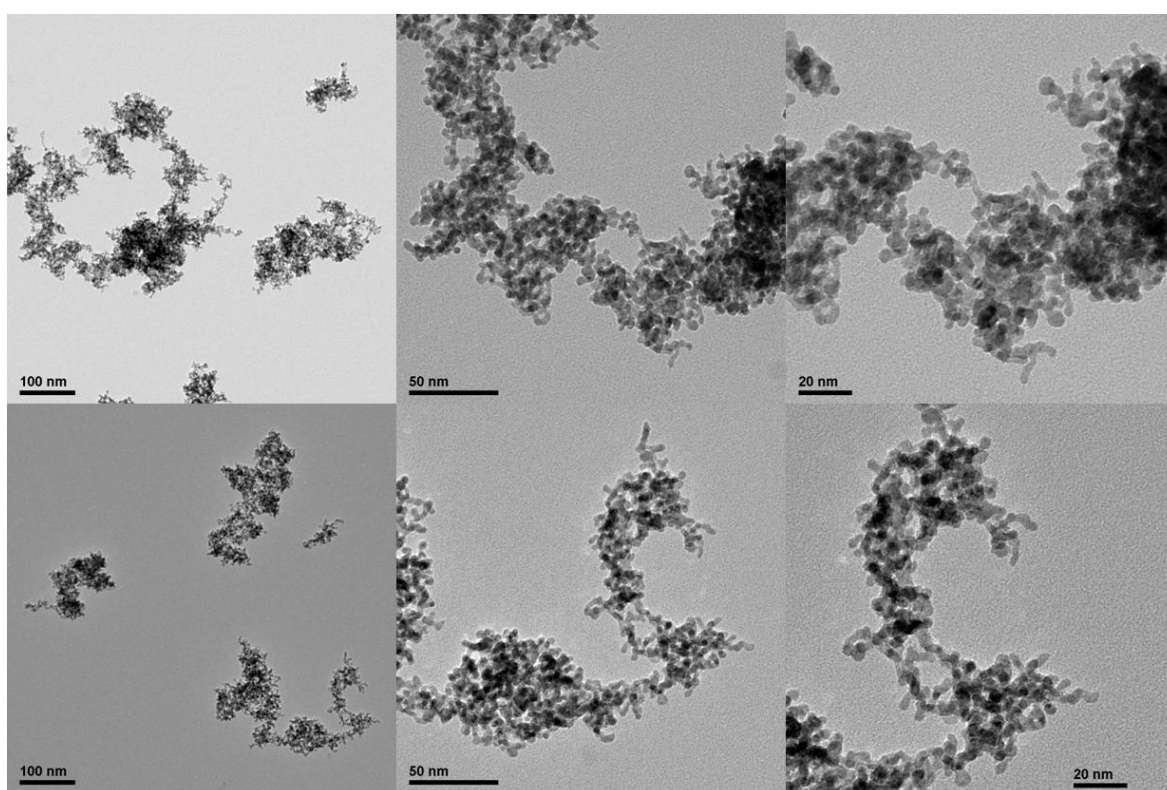


Figura 20. Análisis TEM de NPs Pd-HDA en una suspensión en THF.

La medida del tamaño de una población muestral de 127 nanopartículas permitió determinar que tenían un tamaño comprendido entre 1 y 5 nm con un tamaño medio de

2,8 nm y una dispersión de 0,7 nm (Figura 21).

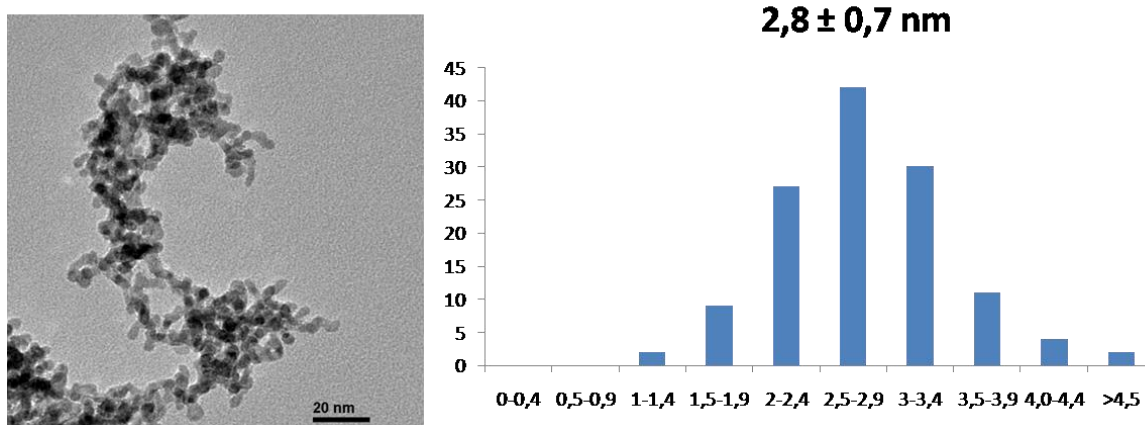


Figura 21. Análisis morfológico de NPs Pd-HDA en una suspensión en THF.

La síntesis de nanopartículas a través de este método permite obtener en un periodo de tiempo moderado, nanopartículas con un altísimo grado de pureza, de tamaño muy homogéneo con un agente estabilizante poco coordinante, lo que puede ser interesante en determinadas aplicaciones catalíticas, ya que estas nanopartículas deberían presentar una actividad mayor que las estabilizadas con un ligando más coordinante como el PVP. Sin embargo, este método de síntesis exige unas condiciones de manipulación de material y productos más estrictas que las anteriores. Además, las nanopartículas son más sensibles a la oxidación por el aire o la humedad ambiente, por lo que han de ser almacenadas en atmósfera inerte.

2.3. PREPARACIÓN DE SISTEMAS CATALÍTICOS

Uno de los objetivos marcados en esta tesis doctoral fue el diseño de un sistema catalítico soportado que permitiese llevar a cabo reacciones en ausencia de disolvente, con el fin de desarrollar procesos más sostenibles. Por otro lado, nos propusimos que el procedimiento experimental fuese lo más sencillo, reproducible y barato posible. En primer lugar, elegimos un sólido inorgánico como soporte de las nanopartículas de paladio, la laponita. Esta arcilla ha sido ampliamente utilizada en nuestro grupo de investigación como soporte de diferentes especies catalíticas, en una gran variedad de procesos.¹⁹⁰

La laponita es una arcilla sintética, barata, de composición muy reproducible y que no ha sido estudiada como soporte de catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, ni como soporte de nanopartículas metálicas. Se trata de un magnesiosilicato con una estructura de tipo sándwich, que consiste en capas compuestas de láminas de óxido de magnesio octaédrico, entre dos láminas de óxido de silicio tetraédrico (Figura 22).

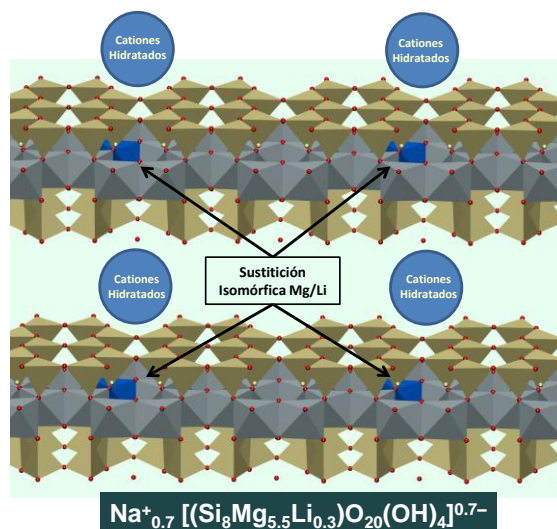


Figura 22. Estructura de la laponita.

La sustitución isomórfica de magnesio por litio dota a las capas de carga neta negativa. Estas capas se agrupan unas sobre otras, debido a las interacciones electrostáticas con los cationes de sodio hidratados que se sitúan entre ellas. La laponita cristaliza en micropartículas con forma de disco que se agregan en pilas a través de interacciones electrostáticas entre las diferentes capas. Una de las mayores ventajas de esta arcilla es que se deslaminada fácilmente dando estructuras con una gran superficie accesible (Figura

23). El carácter cargado de las capas de laponita permite la manipulación de líquidos iónicos que facilitan las reacciones actuando como “disolventes sólidos”. Además, se puede modular proximidad a la superficie del sólido variando la cantidad de líquido iónico, lo que puede afectar a la reactividad y a la selectividad. Por último la incorporación de líquidos iónicos puede favorecer una transmisión de calor más homogénea, facilitando la activación de los procesos catalíticos.

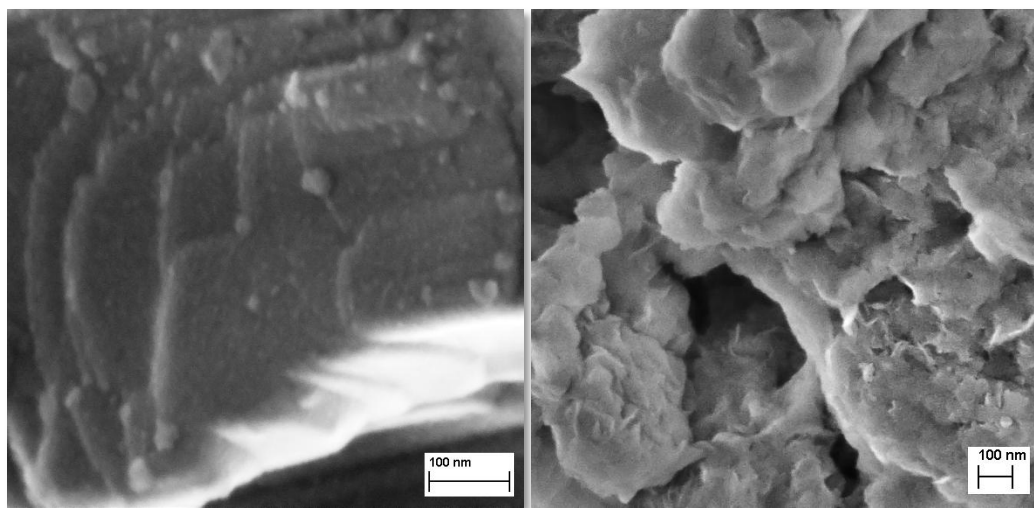


Figura 23. Laponita comercial (izquierda) y deslaminada (derecha).

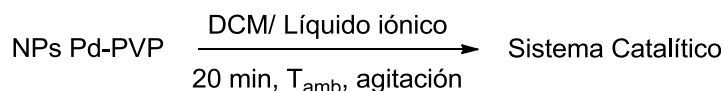
2.3.1. Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP soportadas en laponita

En función de lo comentado en el apartado anterior se prepararon nanopartículas de paladio inmovilizadas en laponita con o sin [BMIM][PF₆] (Tabla 1).

Sistema Catalítico (Composición por gramo)	Laponita (g)	Pd (mmol/g)	[BMIM][PF ₆] (mmol/g)
Pd-PVP@laponita	1	0,003	-
Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]- laponita	1	0,003	0,48

Tabla 1. Composición de los sistemas catalíticos.

Así pues en un schlenck de 20 mL se adicionó por cada gramo de laponita 1 mL de NPs (3 mM), así como la cantidad deseada de líquido iónico. Las nanopartículas de paladio así como el líquido iónico se inmovilizaron sobre la laponita, usando como agente dispersante DCM, con agitación magnética, durante 20 min a temperatura ambiente (Esquema 23).



Esquema 23. Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP.

Transcurrido los 20 min el DCM se eliminó a presión reducida, obteniendo como resultado un sólido gris pulverulento, con unas nanopartículas altamente dispersas en el sólido, de un tamaño medio de $4,7 \pm 3,6$ nm para el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita (Figura 9a) y de un tamaño medio de $6,3 \pm 2,8$ nm para el sistema catalítico Pd-PVP@laponita (Figura 24b).

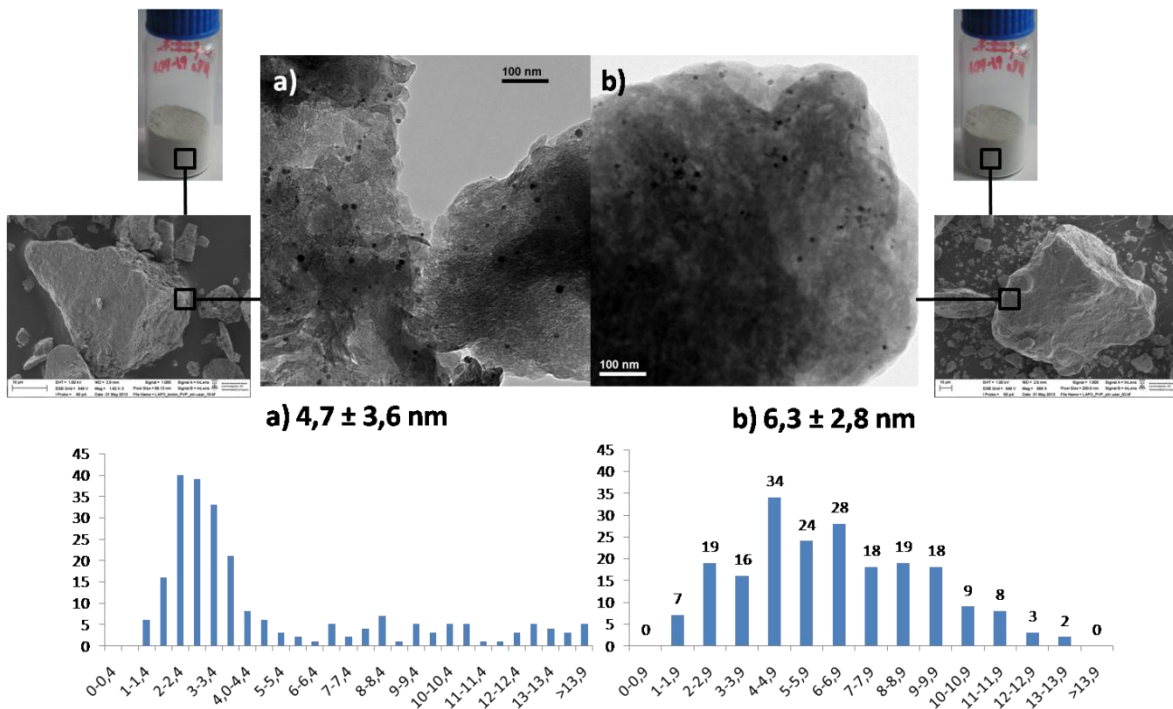


Figura 24. Sistema catalítico basado en NPs Pd-PVP, a) sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita y b) sistema catalítico Pd-PVP@laponita.

Los análisis de las microfografías FESEM revelaron que el sistema catalítico está compuesto por micropartículas cristalinas de laponita con una gran variedad de tamaños (Figura 25).

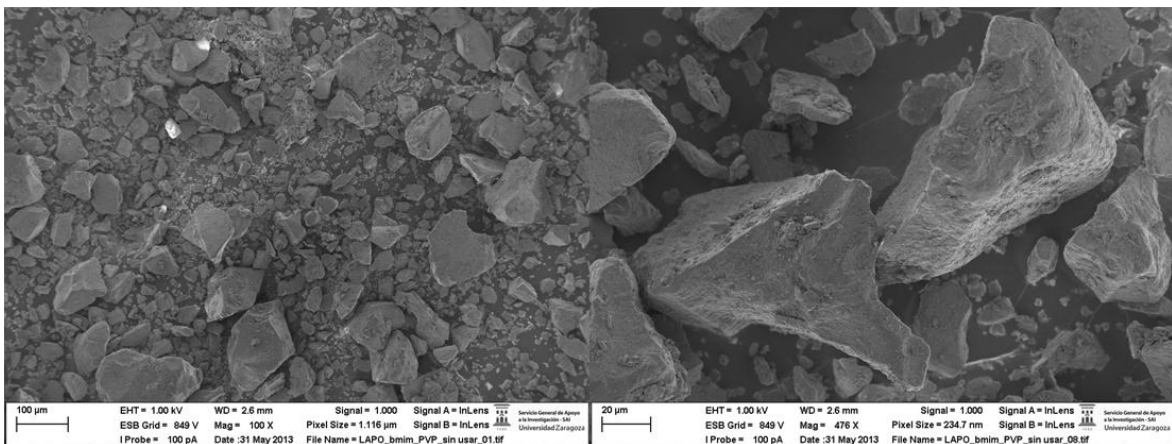


Figura 25. Imágenes FESEM de los sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP.

Al analizar por FESEM la superficie del sistema catalítico se puede observar que la laponita sigue manteniendo su estructura por capas (Figura 26).

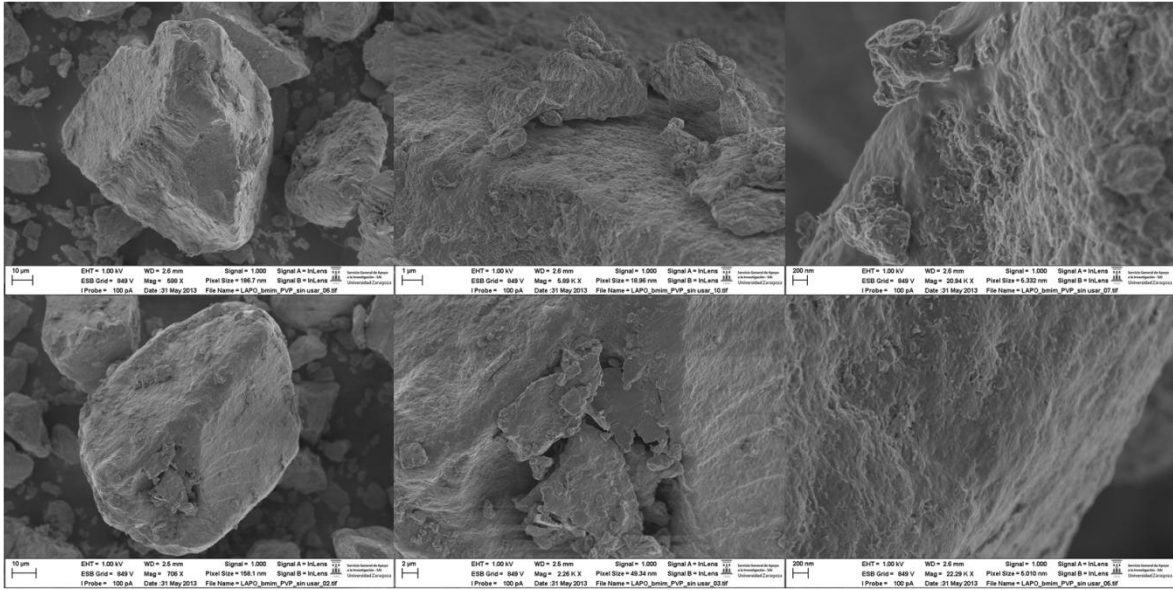


Figura 26. Imágenes FESEM de los sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP.

Los análisis de las microfotografías TEM revelaron que las nanopartículas se encontraban muy dispersas sobre la superficie de la laponita (Figura 27).

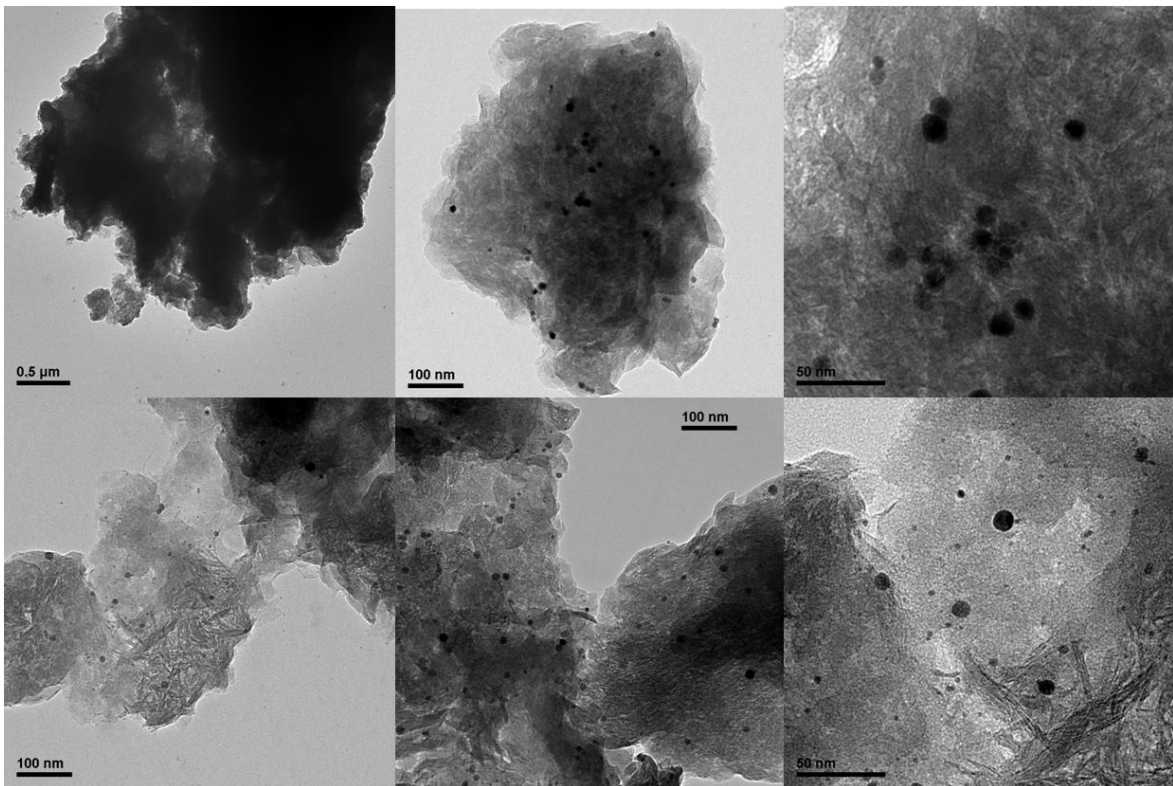


Figura 27. Imágenes TEM de los sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP.

Los análisis elementales llevados a cabo por TEM, a través de un detector de rayos X dispersados INCA 200 X-Sight, demostraron que la composición de las partículas con mayor contraste era de paladio (Figura 28).

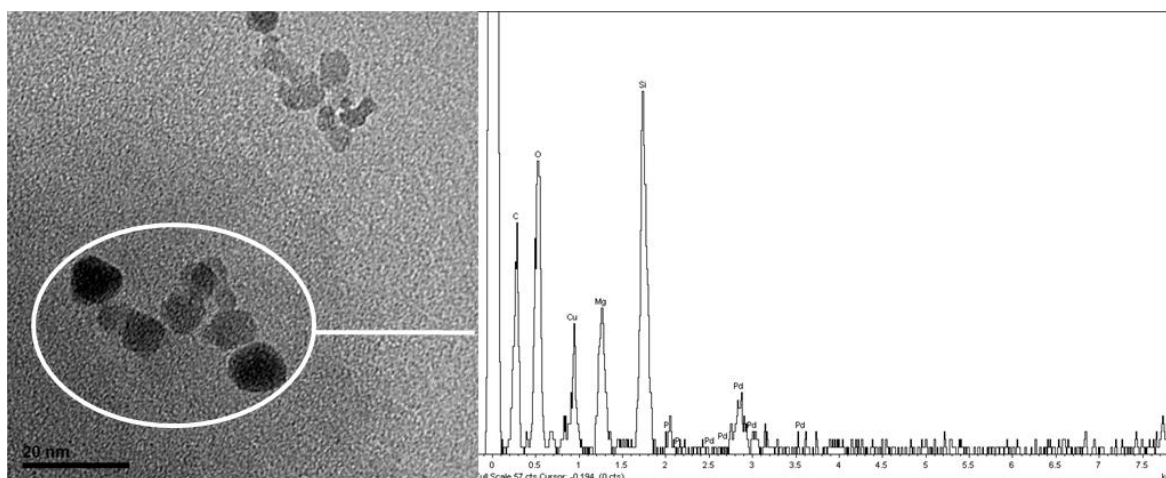


Figura 28. Análisis elemental de Paladio de los sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP.

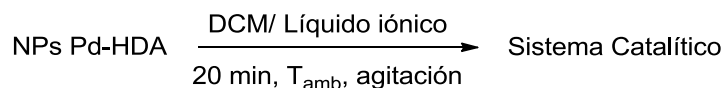
Las medidas realizadas de superficie específica, según la teoría BET, revelaron que la presencia de NPs da lugar a una ligera reducción de la superficie específica de la laponita, que es mayor en presencia de líquido iónico (Tabla 2).

Sólido	Superficie específica (m ² /g)
Laponita	348,2
Laponita+NPs Pd-PVP*	301,9
Laponita+[BMIM][PF ₆]	235,1
Laponita+[BMIM][PF ₆]+ NPs Pd-PVP	250,1

Tabla 2. Estudios BET de superficie específica.

2.3.2. Preparación de un sistema catalítico basado en NPs Pd-HDA soportado en laponita (Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita)

Para estudiar el efecto del agente estabilizante en procesos de acoplamiento C-C se decidió preparar nanopartículas con HDA.



Esquema 24. Preparación del sistema Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

En una caja seca con atmósfera de argón, 16 mg de NPs-HDA son dispersadas en 6 mL de [BMIM][PF₆], a continuación 0,1 mL de la mezcla resultante se dispersan en un gramo de laponita, utilizando DCM como agente dispersante, bajo agitación magnética, durante 20 min a temperatura ambiente. Pasado este periodo de tiempo el diclorometano se elimina a presión reducida; como resultado se obtiene un sólido gris pulverulento con unas nanopartículas de tamaño medio $2,4 \pm 0,8$ nm (Figura 29).

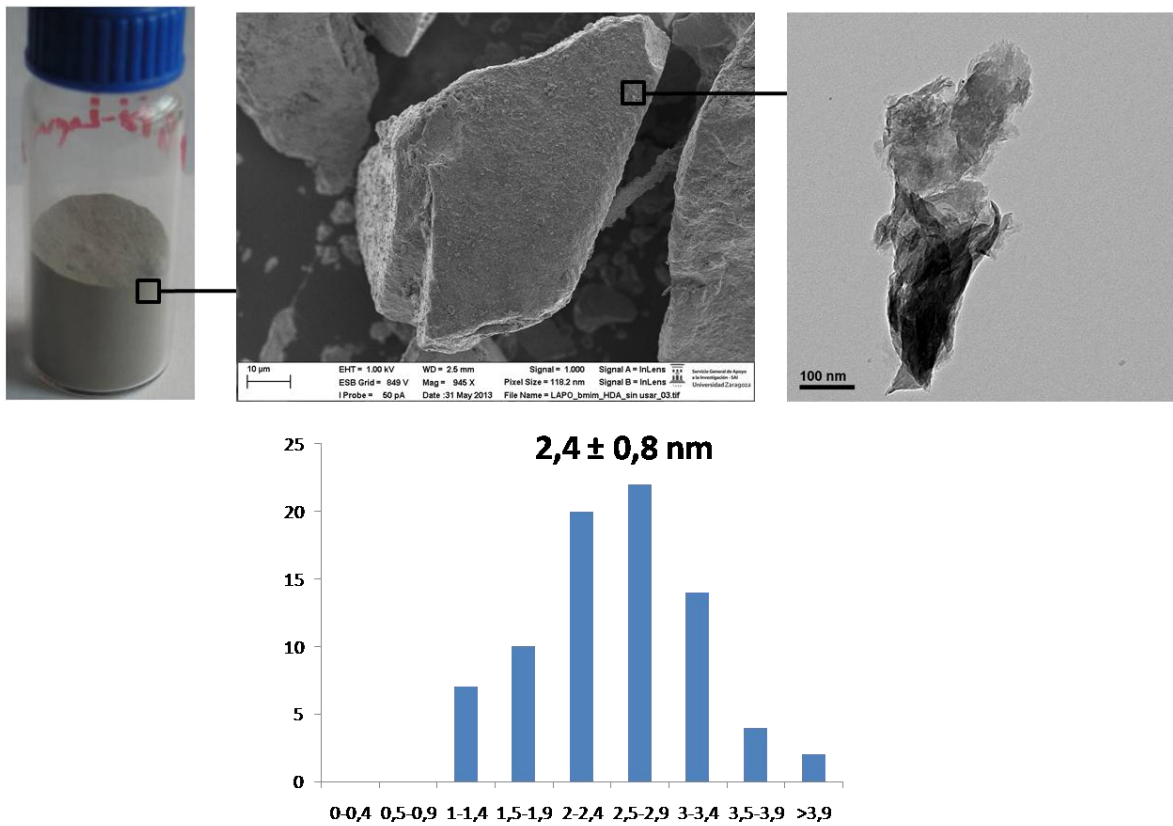


Figura 29. Sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

Los análisis de las micrografías FESEM revelaron, al igual que en la preparación anterior, que el sistema catalítico está compuesto por micropartículas cristalinas de laponita con una gran variedad de tamaños (Figura 30).

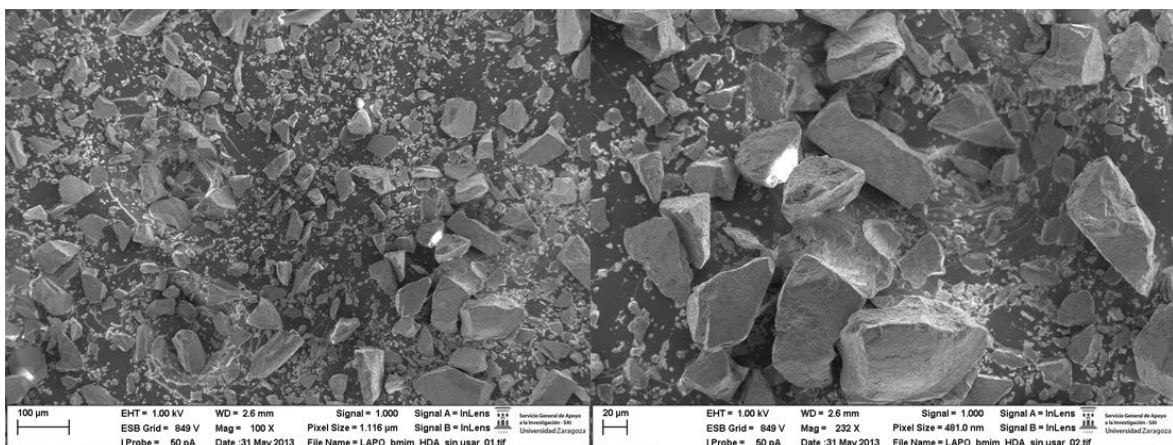


Figura 30. Imágenes FESEM del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

Al analizar por FESEM la superficie del sistema catalítico se puede observar que la laponita sigue manteniendo su estructura por capas (Figura 31).

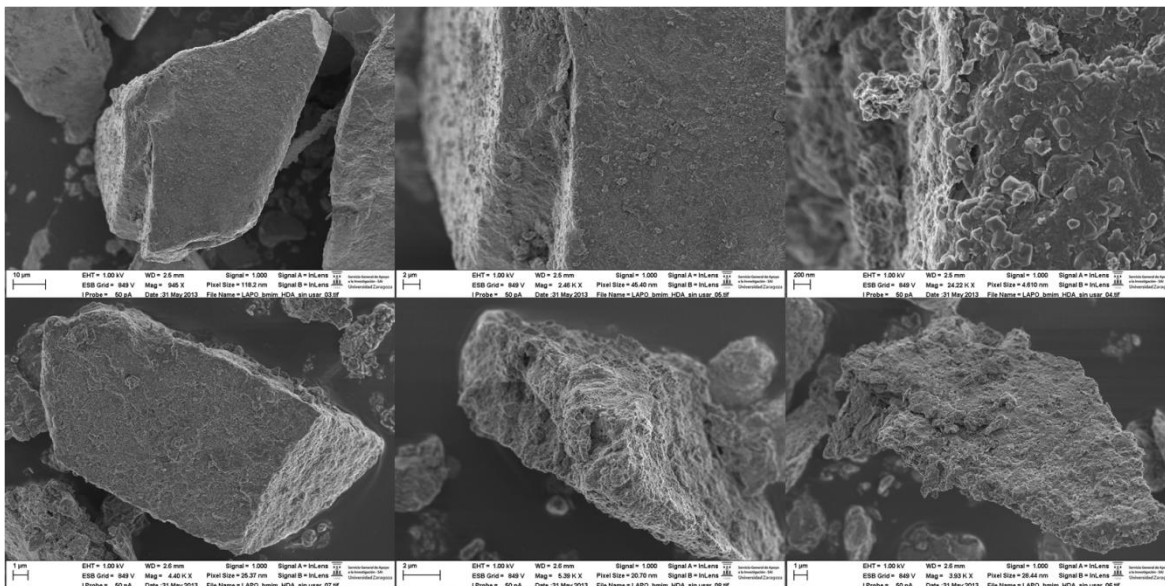


Figura 31. Imágenes FESEM del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

Análisis TEM revelaron que las nanopartículas se encontraban muy dispersas sobre la superficie de la laponita (Figura 32).

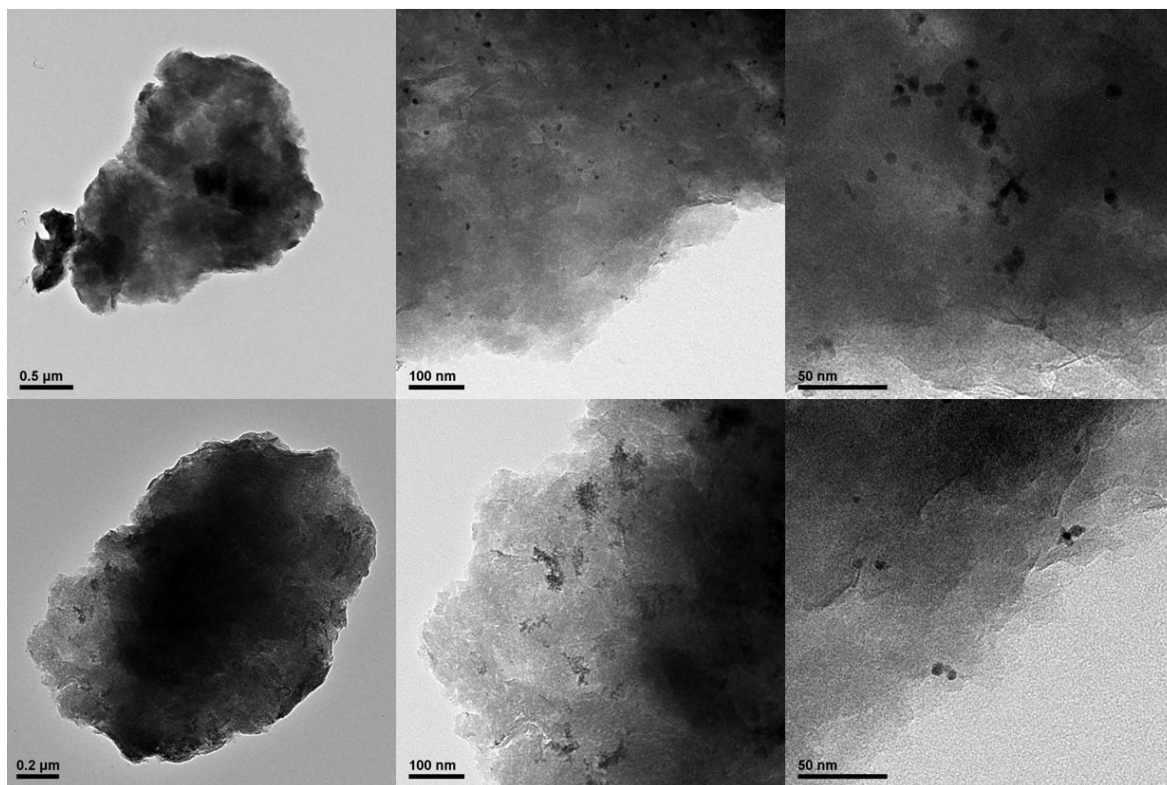


Figura 32. Imágenes TEM del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

Los análisis de paladio llevados a cabo por “in situ”, mediante un detector de rayos X dispersados INCA 200 X-Sight, en el análisis de la morfología de los SSCC por TEM, demostraron que la composición de las partículas con mayor contraste era de este metal (Figura 33).

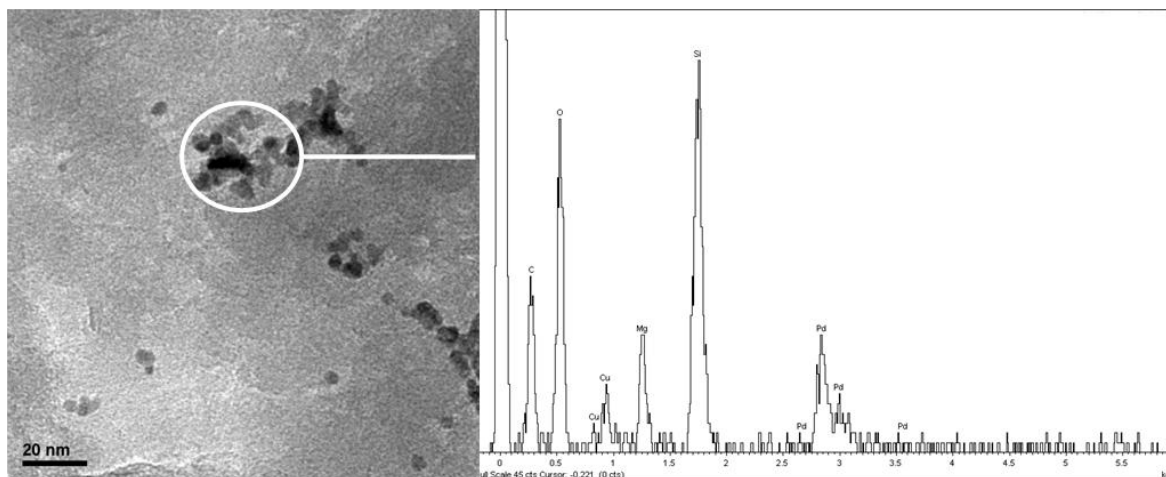


Figura 33. Análisis elemental de Paladio del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-Laponita.

Las medidas realizadas de superficie específica, según la teoría BET, revelaron que la presencia de NPs da lugar a una ligera reducción de la superficie específica de la laponita, que es mayor en presencia de líquido iónico (Tabla 3).

Sólido	Área Superficial (m ² /g)
Laponita	348,2
Laponita+NPs Pd-HDA*	338,1
Laponita+[BMIM][PF ₆]	235,1
Laponita+[BMIM][PF ₆]+ NPs Pd-HDA	143,2

Tabla 3. Estudios BET de superficie específica.

2.4. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO

- El método desarrollado para la preparación de los sistemas catalíticos implica un procedimiento experimental sencillo y reproducible.
- Se ha observado que las nanopartículas soportadas en laponita son muy estables, pudiéndose almacenar los sistemas catalíticos al aire sin ningún tipo de precaución.

CAPÍTULO 3. Aplicación de los sistemas catalíticos a reacciones de acoplamiento C-C.	97
3.1. Antecedentes del capítulo	97
3.1.1. Zeolitas.	97
3.1.1.1. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	98
3.1.2. Materiales ordenados de sílice mesoporosa. MCM y SBA.	102
3.1.2.1. Sólidos de tipo MCM.	102
3.1.2.2. Sólidos de tipo SBA.	103
3.1.2.3. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	104
3.1.3. Estructuras metal-orgánicas (MOFs)	114
3.1.3.1. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.	114
3.1.4. Objetivo del capítulo	117
3.2. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura	118
3.2.1. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de iodobenceno con ácido fenilborónico.	118
3.2.2. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromobenceno con ácido fenilborónico.	119
3.3. Reacción de acoplamiento Hiyama-Denmark	121
3.3.1. Reacción de acoplamiento Hiyama-Denmark de iodobenceno con trimetoxifenilsilano	121
3.4. Reacción de acoplamiento de Heck-Cassar	123
3.4.1. Reacción de acoplamiento C-C Heck-Cassar de iodobenceno con fenilacetileno	123
3.5. Reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck	127
	95

3.5.1. Reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo	127
3.6. Conclusiones del capítulo	128

CAPÍTULO 3. APLICACIÓN DE LOS SISTEMAS CATALÍTICOS A REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C.

3.1. ANTECEDENTES DEL CAPÍTULO

Uno de los objetivos que se ha marcado la comunidad científica en la última década es el desarrollo de una química sostenible a partir del desarrollo de procesos más eficientes. Por ello, la posibilidad de separar y reutilizar los catalizadores usados en los procesos químicos, tales como reacciones de acoplamiento C-C, se ha convertido en una tarea primordial para conseguir dicho objetivo. En ese sentido, se ha hecho especial hincapié en el desarrollo de la catálisis heterogénea. Dentro de este campo, el estudio de sólidos inorgánicos como soportes de catalizadores es muy interesante, debido a una serie de ventajas que los hacen muy atractivos. Entre ellas destacan su bajo coste, una gran facilidad para soportar catalizadores ya sea por anclaje, impregnación o intercambio, así como una mayor estabilidad térmica y mecánica en comparación con los polímeros orgánicos.

Debido a las citadas características, no resulta extraño que, recientemente, el número de publicaciones acerca del estudio de estos sólidos como soportes de catalizadores haya crecido apreciablemente. Una interesante aplicación es su uso como soportes de nanopartículas de metales de transición para la catálisis de reacciones de acoplamiento.

La mayor parte de sólidos usados como soportes en reacciones de acoplamiento se pueden dividir en tres grandes familias: zeolitas y materiales silíceos mesoporosos ordenados (MCM y SBA). Los materiales de estructura metal-orgánica, más comúnmente llamados MOFs, no pueden clasificarse de modo estricto como materiales inorgánicos. Sin embargo, se incluyen en este apartado debido a dos motivos esenciales. Su estructura parece regular, similar a la de las zeolitas y la necesaria participación de centros metálicos.

3.1.1. Zeolitas.

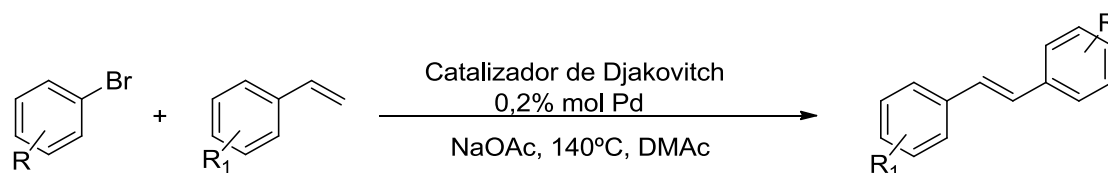
Las zeolitas son una clase especial de minerales cristalinos con una estructura microporosa, basada en aluminosilicatos aniónicos. Estos materiales destacan tanto por

su elevada superficie específica, como por su capacidad de hidratarse y deshidratarse reversiblemente. Dado su carácter marcadamente ácido, han demostrado poseer unas excelentes propiedades catalíticas, habiendo sido utilizadas en diversas transformaciones químicas y procesos industriales a gran escala.

Las zeolitas más frecuentemente utilizadas como soporte en reacciones de acoplamiento C-C son las faujasitas de tipo NaX y NaY, con un diámetro medio de poro de 0,74 nm. La zeolita X, con un ratio Al/Si ≈ 1 y la zeolita Y con un ratio Al/Si $> 2,6$. Por otro lado, la zeolita NaA también conocida como LTA (zeolita Linde de tipo A), es un material mesoporoso con un diámetro de poro amplio (> 5 nm). Esto permite que la difusión de sustratos arílicos voluminosos en este tipo de sólidos sea más eficiente que en zeolitas microporosas de menor tamaño de poro. Dicha característica ha convertido a la zeolita LTA en un soporte alternativo muy interesante en la catálisis de procesos en los que se vean involucrados sustratos impedidos estéricamente.

3.1.1.1. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.

Los primeros trabajos acerca de aplicaciones de zeolitas como soportes catalíticos para reacciones de acoplamiento C-C fueron descritos por Djakovitch y colaboradores.¹⁹¹ El sistema catalítico usado se preparó por intercambio iónico de Na-mordenita, H-mordenita y H-Y con $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$. A continuación, los sólidos intercambiados con paladio fueron calcinados a 500°C, bajo una corriente de oxígeno. Para preparar los sistemas catalíticos con especies de paladio (0), el sólido fue sometido a una corriente de hidrógeno a 350°C, obteniéndose nanopartículas de paladio con un tamaño comprendido entre 2 y 3 nm, localizadas en las superceldas de la zeolita. Se observó una alta actividad catalítica en reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck, en N,N-dimetilacetamida (DMAc), con rendimientos en las reacciones de bromobencenos sustituidos con estireno de alrededor del 90%. Además, se observó que la carga de paladio y el contraión usados en el sistema catalítico, afectaban de forma mínima al transcurso de la reacción. Sin embargo, el lixiviado de paladio observado en los catalizadores con un soporte de tipo Y fue elevado (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción Heck con catalizadores de Djakovitch.

También se observó una diferencia importante en las cinéticas de reacción en función del complejo soportado en los sólidos de tipo Y.¹⁹² Los procesos de acoplamiento con sistemas catalíticos Pd⁰-NaY se llevaron a cabo de forma cuantitativa en 120 h, observándose un elevado lixiviado de paladio.

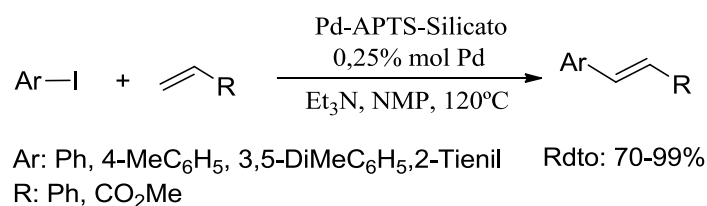
En otro estudio realizado por Djakovitch y colaboradores,¹⁹³ con el sistema catalítico [Pd(NH₃)₄]^{II}-NaY, en el acoplamiento de sustratos voluminosos, como 9-bromoantraceno o el 1-bromopireno, se observó una alta actividad catalítica y la formación de nanopartículas de Pd de tamaño comprendido entre 2 y 3 nm. En estudios de recuperabilidad se observó una progresiva desactivación del catalizador, siendo la actividad catalítica prácticamente nula en el quinto uso. En el test de filtrado en caliente se observó conversión del sustrato, lo que evidenció lixiviado de paladio del sistema catalítico.

Özkar y colaboradores publicaron un estudio de un sistema catalítico basado en clústeres de paladio confinados en las superceldas de las zeolitas.¹⁹⁴ El catalizador Pd⁰-NaY fue preparado por intercambio iónico de NaY con Pd(NO₃)₂, seguido de una reducción con NaBH₄ para generar los nanoclústeres de paladio. Este sistema catalítico demostró ser muy activo para acoplamientos de derivados de bromobenceno con ácido fenilborónico en condiciones suaves y sin necesidad de utilizar atmósfera inerte. También se observó una actividad moderada a altas temperaturas en reacciones de acoplamiento con derivados de clorobenceno activados, tales como la 4'-cloroacetofenona (conversión 58,5%, 100°C, 24 h). Los estudios de recuperabilidad del sistema catalítico mostraron un decrecimiento moderado en la actividad catalítica en los sucesivos usos, llegándose a reutilizar hasta en 15 ocasiones, con una conversión media del 91% y un rango de conversiones del 98-81%. El decrecimiento de la actividad se atribuyó a la pasivación de la superficie de los nanoclústeres.

Otra aportación importante fue la realizada por el grupo de Tyang y colaboradores, quienes publicaron la síntesis de un sistema catalítico basado en nanocristales de zeolita.

Este sistema se preparó a partir de esferas de una sílice mesoporosa funcionalizada, seguida de la inmovilización por impregnación de Pd(acac)₂ en el soporte.¹⁹⁵ En la superficie de este material se adicionaron nanocristales de zeolita y el sistema se sometió a un tratamiento hidrotermal para obtener un silicato-1 (un silicato con una estructura análoga a una zeolita de tipo MFI). Posteriormente se realizó una reducción con hidrógeno a 100°C para obtener el sistema catalítico Pd-APTS-silicato con nanopartículas de paladio de un tamaño medio de 11 nm.

Se realizó un test del sistema catalítico en la reacción de Mizoroki-Heck entre iodobenceno y diferentes sustratos olefínicos (Esquema 26).



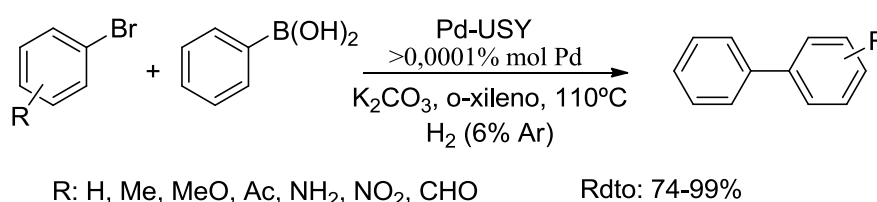
Esquema 26. Reacciones Mizoroki-Heck catalizadas por Pd-APTS-silicato.

La actividad del catalizador fue generalmente alta, salvo con los sustratos más voluminosos. La presencia de especies de Pd^{II} y el aumento del tamaño de las nanopartículas de paladio, evidenció la existencia de un mecanismo de disolución y redistribución de especies de paladio como responsable de la catálisis del proceso. No se detectó lixiviado de paladio y se observó una actividad catalítica estable del sistema durante 10 usos. El rendimiento medio fue del 95 %, con un rango de rendimientos de 99-92%. Se sugirió que la reacción tenía lugar en las microcavidades del sólido, lo que podría explicar la no detección de lixiviado de paladio y la diferencia de actividad catalítica en función del tamaño de los sustratos implicados en la reacción de acoplamiento.

El grupo de Okumura y colaboradores estudiaron un sistema catalítico extremadamente activo, basado en clústeres de paladio generados “in situ” en una zeolita ultraestable de tipo Y (USY, “ultrastable zeolite Y”).¹⁹⁶ El uso de diferentes técnicas de caracterización permitió el estudio del efecto de los parámetros experimentales en la optimización de las condiciones de reacción. Después del uso de diferentes tipos de zeolitas y precursores de paladio, se observó que la combinación de [Pd(NH₃)₄]Cl₂ con la forma H

de la zeolita USY daba lugar al mejor sistema catalítico para reacciones de acoplamiento C-C. También se constató, a partir de medidas de EXAFS, que el precursor de paladio era muy sensible a la reducción, al borbotear hidrógeno con un 6 % argón en o-xileno a 100-110°C. El precursor, al reducirse, formaba especies de paladio discretas, estabilizadas en las posiciones de intercambio iónico localizadas en las supercajas de la estructura de la zeolita. Sin embargo, al llevar a cabo la reducción en ausencia de disolvente, se observó la formación de pequeños clústeres de aproximadamente 13 átomos de paladio. Otro factor importante a la hora de preparar el sistema catalítico es la temperatura de calcinación de la zeolita. Esta temperatura determina la concentración de iones amonio e hidronio en la estructura de la zeolita USY, lo que a su vez influye en las especies de paladio (0) presentes en la estructura, pudiendo encontrarse como especies discretas, diméricas o formando pequeños clústeres metálicos.

El catalizador se probó en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de derivados de bromobenceno con ácido fenilborónico en presencia de una cantidad muy pequeña de catalizador (Esquema 27). El sistema catalítico demostró, en todos los casos, ser muy activo en tiempos cortos de reacción.

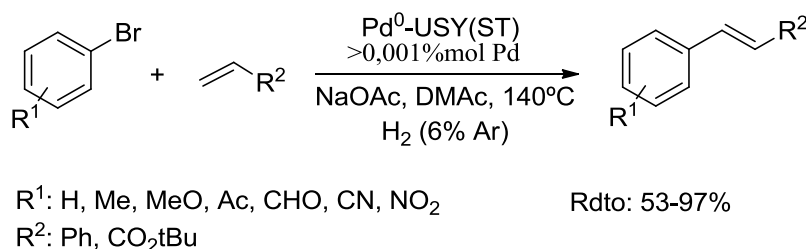


Esquema 27. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizada por Pd-USY.

En un estudio posterior, estos autores variaron el procedimiento de preparación de la zeolita USY, tratando la forma amónica de la zeolita Y (NH₄Y), con una corriente de nitrógeno con un 18% de H₂O a 550°C. Posteriormente, se sometió el sólido a una calcinación para eliminar el amonio de la zeolita. Por último, se llevó a cabo un intercambio iónico con [Pd(NH₃)₄]Cl₂, que dio como resultado el sistema catalítico Pd⁰-USY (ST).

Este catalizador mostró una actividad mayor que el comentado anteriormente en el acoplamiento de tipo Suzuki de bromobenceno con ácido fenilborónico, llegando a

alcanzar un rendimiento del 99% en 1,5 h, con una carga de paladio de $7,7 \times 10^{-6}$ % mol.¹⁹⁷ También se observó una alta actividad catalítica para reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck.¹⁹⁸ Las condiciones óptimas de preparación del sistema catalítico para este tipo de reacción de acoplamiento consistieron en el tratamiento del sólido a través una corriente con un 100% de H₂O a 600°C. Este sistema catalítico mostró en general una gran actividad en el acoplamiento de diferentes derivados de bromobencenos (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck catalizada por Pd⁰-USY(ST).

3.1.2. Materiales ordenados de sílice mesoporosa. MCM y SBA.

3.1.2.1. Sólidos de tipo MCM.

Un avance importante en la síntesis de sólidos inorgánicos, como soportes catalíticos, se produjo con el descubrimiento por los investigadores de Mobil de un procedimiento de autoensamblaje de tensioactivos, lo que permitió la preparación de nuevas sílices mesoporosas, denominadas M41S, con un rango de tamaños de poro comprendido entre 2 y 10 nm.¹⁹⁹ La más frecuentemente utilizada y más estudiada es la sílice MCM-41. Para la síntesis de estos sólidos se utilizan surfactantes catiónicos, generalmente iones amonio cuaternarios, que actúan a modo de agentes estructurales. Estos agentes estructurales dirigen las interacciones electrostáticas entre los “composites” orgánicos e inorgánicos, que se agrupan generando una estructura determinada. Durante la síntesis, la fuente de sílice es tratada en condiciones básicas, donde sufre una hidrólisis y una policondensación, generando así el sólido mesoporoso. El tamaño de poro puede ser ajustado variando la longitud de la cadena alquílica del catión que actúa como agente estructural.

La MCM-41 es un material completamente silíceo, que se caracteriza por la uniformidad de sus poros, en forma de varilla, que poseen una estructura cilíndrica con base hexagonal. Como precursores estructurales se utilizan alcóxidos de silicio, normalmente tetrametoxilo de silicio (TMOS) y tetraetóxido de silicio (TEOS), que generan sólidos con un diámetro de poro que oscila entre 1,5 y 8 nm, así como superficies específicas, comprendidas entre los 1000 y 1200 m²g⁻¹.

Otro sólido frecuentemente utilizado como soporte catalítico en procesos de acoplamiento C-C es la MCM-48. Este sólido, cuyos poros poseen una estructura cúbica (grupo espacial Ia3d), presenta algunas ventajas en comparación con la MCM-41: una mayor estabilidad térmica, debido a una mayor anchura de la pared del poro, manteniendo la uniformidad del tamaño de los mismos, así como un mayor rango de superficies específicas, entre 1000-2500 m²g⁻¹. Esto último dota a este tipo de sólido de un mayor número de poros por unidad de superficie, lo que unido a la facilidad de ajustar su volumen, y por tanto el tamaño de poro, favorece la encapsulación de precursores catalíticos de gran tamaño, como las nanopartículas. Por último, la red de conexión de poros en este tipo de sólidos favorece una mejor difusión de reactivos y productos.

3.1.2.2. Sólidos de tipo SBA.

El uso de compuestos alquílicos no iónicos, como el óxido de polietileno (PEO), bloques de polímeros anfifílicos como agentes estructurales, así como el uso de codisolventes orgánicos en condiciones ácidas, permiten la fabricación de materiales mesoporosos con un amplio rango de tamaños de poro, con diámetros comprendidos entre 5 y 30 nm. Este método de preparación se desarrolló en la universidad de California, Santa Bárbara, y los sólidos resultantes fueron codificados como SBA.²⁰⁰

El sólido SBA-15 es el más usado como soporte de catalizadores para reacciones de acoplamiento C-C. Este soporte se obtiene al usar en su síntesis el bloque polimérico (óxido de polietileno)_x-(óxido de propileno)_y-(óxido de polietileno)_x [(PEO)_x(PPO)_y(PEO)_x], que dota al sólido de paredes de poro con un mayor grosor en comparación con el material MCM-41, adquiriendo así una mayor estabilidad térmica. El tamaño y volumen de poro están comprendidos entre 5-30 nm y 0,56-1,26 cm³g⁻¹ respectivamente.

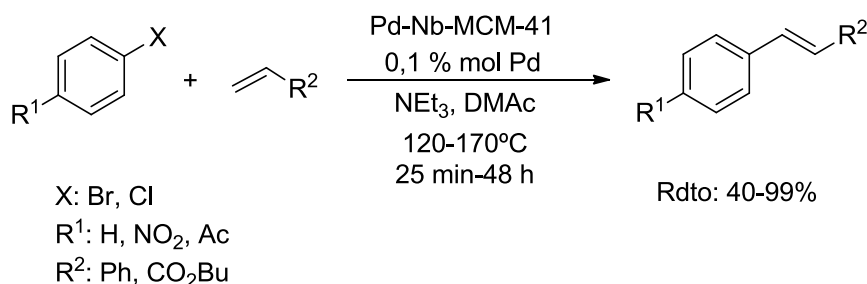
Otro sólido de esta familia de materiales usado como soporte catalítico es el SBA-16, que se sintetiza utilizando óxido de polietileno, condiciones ácidas suaves y butanol como aditivo. Bajo esas condiciones, la velocidad de condensación es más baja, lo que permite la formación de una estructura de tipo caja con una simetría cúbica ($Im3m$), con un grosor de pared de poro mayor al SBA-15, lo que aumenta su estabilidad térmica, aunque a costa de una disminución de su superficie específica (BET).

El mayor grosor de la pared de poro de los sólidos SBA, con respecto a los M41S dota a estos materiales de una mayor estabilidad térmica en medios acuosos. Además, el bloque polimérico utilizado como agente estructural es eliminado por extracción y puede ser reutilizado en otra síntesis, siendo esta una ventaja adicional en comparación con la preparación de materiales de tipo M41S, cuyos agentes estructurales son eliminados por calcinación y no se pueden reutilizar.

Los materiales sólidos ordenados, preparados a partir de las vías descritas anteriormente, han sido utilizados con éxito en la inmovilización de catalizadores de paladio y sus precursores. La modificación de dichos sólidos con grupos funcionales facilita notablemente el anclaje de dichas especies, lo que ha provocado que se hayan aplicado ampliamente en la catálisis heterogénea de reacciones de acoplamiento C-C.²⁰¹

3.1.2.3. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.

Los primeros sistemas catalíticos basados en sólidos silíceos mesoporosos, para reacciones de acoplamiento C-C, fueron preparados a través de la deposición a vacío de complejos de paladio volátiles $[Pd(\eta^5-C_5H_5)(\eta^3-C_5H_5)]$ sobre Nb-MCM, seguido de una reducción con hidrógeno (350°C, 3h) para la formación de nanopartículas de paladio con un tamaño medio de 15 nm.²⁰² La modificación del sólido MCM-41 con Nb proporcionó un incremento del grosor de la pared del poro que llegó a alcanzar los 1,8 nm y donde se detectó una alta dispersión del paladio, a través de estudios de XRD y EDAX.



Esquema 29. Reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck catalizada por Pd-Nb-MCM-41.

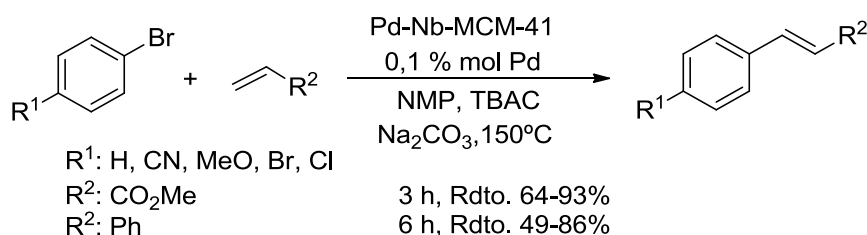
El catalizador se probó en el acoplamiento Mizoroki-Heck de derivados de bromobenceno con estireno y acrilato de butilo (Esquema 29), observándose una alta actividad catalítica en la mayor parte de los casos. Además, también se observó que el catalizador era capaz de inducir el acoplamiento de clorobenceno con alquenos (rdto: 40%, 32 h).

Al adicionar Hg⁰ al medio de reacción, el sistema catalítico perdió toda su actividad. Tampoco se observó actividad catalítica al llevar a cabo un experimento de filtración en caliente, lo que demuestra que la reacción ocurre a través de un mecanismo heterogéneo. Por otro lado, el catalizador se llegó a utilizar en tres ocasiones, observándose una destrucción parcial de los poros, además de la aglomeración paladio.

Por otro lado, se aplicó el método de síntesis sol-gel para la obtención simultánea de MCM-41 y la generación “in situ” de partículas de paladio, en la preparación de tres muestras de catalizadores con diferentes cargas de paladio.²⁰³ El tamaño medio de partícula (5-17 nm) se determinó por análisis de las imágenes TEM. Este análisis mostró que las partículas estaban localizadas principalmente en la superficie del soporte catalítico y no en los poros del sólido.²⁰⁴ Los sistemas catalíticos que proporcionaron mejores resultados en reacciones de acoplamiento fueron aquellos con mayor dispersión de paladio (8,2 y 13,6 %), independientemente de la carga de paladio (1,39 y 5,85% respectivamente) mostrando una alta actividad catalítica en el acoplamiento de bromoderivados.

Cabe resaltar los resultados obtenidos con el sistema catalítico Pd-MCM-41 con una carga de paladio del 0,1 %, con el que se logró llevar a cabo con éxito el acoplamiento de bromoderivados desactivados (Esquema 30). Además, el sistema catalítico demostró

ser muy recuperable, llegándose a utilizar hasta en 20 ocasiones en el acoplamiento de iodobenceno con acrilato de butilo, con altos rendimientos de reacción.



Esquema 30. Acoplamientos Heck catalizados por Pd-Nb-MCM-41.

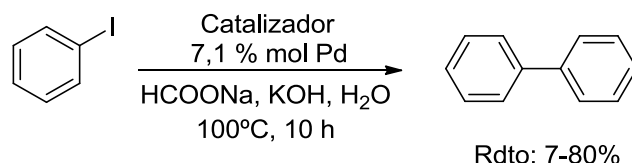
Koner y colaboradores desarrollaron la preparación de un sistema catalítico Pd-MCM-41, similar al descrito anteriormente, usando como fuente de paladio $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$.²⁰⁵ El sistema catalítico fue tratado con hidrato de hidracina para reducir el complejo de paladio, observándose una gran dispersión del paladio sin ningún tipo de aglomeración. Posteriormente, se probó el sistema catalítico en cuatro reacciones de acoplamiento diferentes. En el acoplamiento Mizoroki-Heck se observó que el sistema catalítico exhibía una alta actividad solo para los derivados activados de iodo y bromobenceno. El catalizador también fue capaz de inducir el acoplamiento de clorobenceno con estireno (conversión del 15% en 24 h) y con acrilato de butilo (conversión del 45% en 24 h). Una actividad similar se encontró en el acoplamiento Heck-Cassar de iodobenceno y fenilacetileno (rdto. 82%, 0,004 % mol Pd, TBAAC, CuI, DMF, 8 h). Los estudios de reciclaje del sistema catalítico se llevaron a cabo utilizando la reacción test de Mizoroki-Heck, en el acoplamiento de iodobenceno y estireno. El catalizador se llegó a recuperar satisfactoriamente en cinco ocasiones (con un rango de rendimientos de 78-85%). Los estudios de envenenamiento del catalizador, filtración en caliente y el test de las tres fases, indicaron que el proceso transcurría a través de un mecanismo heterogéneo.

El mismo catalizador mostró características similares cuando se probó con acoplamientos Suzuki-Miyaura,²⁰⁶ obteniéndose rendimientos de moderados a altos (entre 64 y 97%) en productos de acoplamiento de haluros de arilo con ácidos fenilborónicos, en presencia de K_2CO_3 y etanol acuoso a 80°C. El catalizador también fue capaz de inducir el acoplamiento de clorobenceno con ácido fenilborónico (rendimiento del 24% en 24 h). El patrón de actividad se repitió para el acoplamiento C-

C de Stille, mostrando una mayor reactividad los derivados de haluros de arilo activados. Para este tipo de reacción también se detectó la inducción del acoplamiento de clorobenceno (conversión del 24% en 24 h). En el test de filtración en caliente no se detectó la presencia de especies catalíticamente activas de paladio después de separar el sistema catalítico del medio de reacción. Por otro lado, la adición de mercurio detuvo completamente la reacción; además, el test de las tres fases corroboró la naturaleza heterogénea del proceso catalítico.

En otro estudio se prepararon sistemas catalíticos Pd-MCM-41 y Pd-SBA-15 por impregnación de una solución acuosa de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$ en los correspondientes soportes sólidos.²⁰⁷ Ambos catalizadores mostraron ser activos para el acoplamiento Suzuki-Miyaura y en ausencia de disolvente, de iodobencenos con ácido 4-metilfenilborónico activado por microondas (rendimientos de 73-100%).

Li y colaboradores publicaron la preparación de soportes modificados (Ph-MCM-41, Ph-SBA-15) por hidrólisis y condensación de tetraetoxisilano (TEOS) y feniltrimetoxisilano (PTMS), en presencia de agentes estructurales.²⁰⁸ Además, se modificaron sólidos de tipo MCM-41 usando una mezcla de reacción que contenía NaAlO_2 , como fuente de aluminio, para preparar el sistema catalítico Ph-Al-MCM-41.²⁰⁹ La superficie modificada por grupos fenilo incrementó la hidrofobia del catalizador, favoreciendo la entrada de moléculas orgánicas en los canales del soporte. Además, esta lipofilia aportada por los grupos fenilo incrementó la estabilidad hidrotérmica de los catalizadores, ya que evitó de la entrada de moléculas de agua en el interior del sólido. Por otro lado, estos grupos funcionales dificultaron la aglomeración de partículas. La modificación de los sólidos con aluminio dotó a los catalizadores de una acidez de Lewis que mejoró la adsorción de los reactivos, como los derivados de halogenuros de arilo. También se prepararon sistemas catalíticos basados en sólidos SBA-15, con un mayor tamaño de poro (4-5 nm), para estudiar el efecto tanto del diámetro, como del tipo de poro en la reacción de Ullman con iodobenceno (Esquema 31).



Esquema 31. Reacción de acoplamiento de Ullmann con diferentes sistemas catalíticos.

El estudio comparativo de los diferentes sistemas catalíticos mostró que los sólidos modificados con grupos fenilo tenían una mayor actividad catalítica, mientras que el catalizador Pd-[Ph-SBA-15(20)] fue el que mostró una mejor recuperabilidad, lo que se atribuyó a una mayor estabilidad hidrotérmica. Por otro lado, las isotermas de adsorción y desorción de nitrógeno de la muestra recuperada después de cinco usos indicaron la transformación de los mesoporos en microporos.

Banerjee y colaboradores publicaron un método de preparación de catalizadores muy sencillo, llevado a cabo en presencia de una solución coloidal de paladio para preparar Pd-MCM-48.²¹⁰ Se observó la presencia de pequeñas nanopartículas de paladio, de tamaño < 2 nm, localizadas en el interior de los poros, mientras que las nanopartículas más grandes, de tamaño comprendido entre 4-7 nm, se encontraban fuera de los canales del sólido. El sistema exhibió unas excelentes actividades catalíticas en el acoplamiento Mizoroki-Heck con una gran variedad de halogenuros de arilo (rendimientos del: 85-98%, 0,255 % mol Pd, NaOAC, DMF, 100°C, 4-7 h). Sin embargo, no se observó la inducción del acoplamiento de clorobenzenos activados. En la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura también se detectó una alta actividad catalítica en el acoplamiento de diferentes halogenuros de arilo (rendimientos del: 85-99%, 0,255 % mol Pd, NaOAC, DMF, 100°C, 3-8 h), incluyendo 4-cloronitrobenzeno, con un 85% de rendimiento. En la reacción de Heck-Cassar, la actividad observada también fue buena, con rendimientos del: 70-90% (0,17 % mol Pd, K₂CO₃, EtOH, T_{reflujo}, 7-12 h).²¹¹ En el acoplamiento Heck-Cassar de iodobenceno y fenilacetileno, se observó una leve mejora de la recuperabilidad del sistema catalítico con respecto a la observada en el acoplamiento de Mizoroki-Heck, llegando a utilizar el catalizador hasta en seis ocasiones (rendimiento medio: 80%, rango de rendimiento: 85-75%). El sistema catalítico fue caracterizado por diferentes métodos físicos. Se estudió la heterogeneidad del proceso a través del experimento de filtración en caliente, observando solo una conversión mínima del 3% de iodobenceno para dar difenilacetileno.

Por otro lado, Banerjee y colaboradores reportaron el uso de sistemas catalíticos multicapa, donde se soportó de forma covalente una fase de IL mediante una polimerización radicalaria de dibromuro de 1,4-bis(3-vinilimidazolio)butano en la superficie, tanto de una sílice como de un sólido de tipo SBA. Se obtuvieron sistemas catalíticos con nanopartículas de paladio ampliamente dispersas y con un tamaño menor a 2,5 nm, además de una pequeña fracción de especies de Pd^{II}.²¹² Se observó una disminución de la superficie específica de los sólidos, debido a las modificaciones estructurales incorporadas. El sistema catalítico Pd-**8a**-SiO₂ mostró una alta actividad catalítica al probarse en la reacción de Suzuki con bromobencenos, en condiciones suaves de reacción (0,1 % mol Pd, K₂CO₃, EtOH/H₂O, T_{amb}, 1 h). Por otro lado, en el estudio de reciclado de los catalizadores se observó que el sistema catalítico Pd-**8a**-SiO₂ presentaba una mayor estabilidad (de rendimiento medio: 87%, con un rango de rdtos: 88-85%) que el sistema catalítico Pd-**8b**-SBA-15 (de rendimiento medio: 83%, con un rango de rdtos: 88-77%) a lo largo de las sucesivas recuperaciones. Además, el tamaño medio de partícula creció de forma más significativa en el catalizador Pd-**8a**-SiO₂ (4 nm) que en el sistema catalítico Pd-**8b**-SBA-15 (3 nm). La menor actividad de los catalizadores basados en el soporte SBA-15 fue atribuida tanto a la menor área superficial, como a la menor accesibilidad de los reactivos a las nanopartículas de paladio.

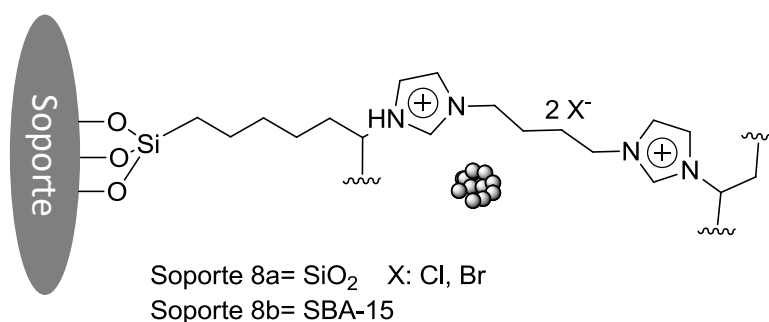


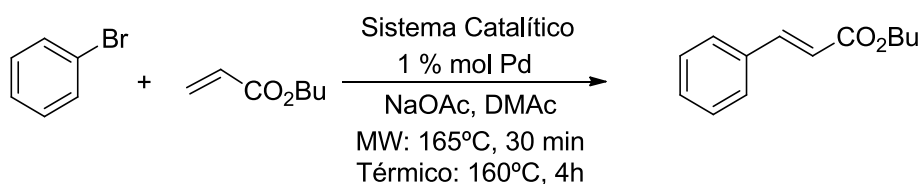
Figura 34. Sistema catalítico Pd-**8a**-SiO₂ y 10% Pd-**8b**-SBA-15.

Shi y colaboradores publicaron la preparación de un sistema catalítico usando el método descrito por Nadkarni y Fry²¹³ para la deposición controlada de metales, a través de la reducción “in situ” de iones metálicos inmovilizados sobre una superficie funcionalizada con grupos Si-H. El tratamiento de un sólido SBA-15 con trimetoxisilano y posteriormente con Pd(OAc)₂ dio como resultado un sistema catalítico compuesto por “islas de paladio” aisladas unas de otras, tanto en la parte exterior como

en la parte interior de la superficie del sólido.²¹⁴ Al realizar el test del sistema catalítico en la reacción de acoplamiento C-C de Mizoroki-Heck entre derivados de iodo y bromobenceno con estireno, se detectaron rendimientos moderados y altos (51-100%) (0,002% mol Pd, Et₃N, NMP, 120-140°C, 2 h). Al llevar a cabo el estudio de reciclado del sistema catalítico, en el acoplamiento entre bromobenceno y estireno, se detectaron rendimientos moderados con una actividad catalítica estable durante todo el estudio (6 usos, de rendimiento medio del 52,5%, con un rango de rendimientos del 57-54%). En un estudio posterior, se preparó el sistema catalítico Pd-TMG-SBA-15 por impregnación del líquido iónico lactato de 1,1,3,3-tetrametilguanidinio (TMGL) y Pd(OAc)₂ sobre un sólido de tipo SBA-15. A continuación, se aplicó un tratamiento de reducción con hidrógeno, para generar nanopartículas de paladio en el sistema catalítico, seguido de una calcinación para eliminar el anión lactato del sistema.²¹⁵ El catalizador se probó en el acoplamiento de iodobencenos y 1-iodonaftaleno con estireno, acrilatos y acrilonitrilo obteniéndose rendimientos de moderados a excelentes (60-94%), en ausencia de disolvente (0,05 % mol Pd, Et₃N, 140°C, 45 min-7 h). Sin embargo, en el acoplamiento de bromoderivados, como bromobenceno o 4-bromoacetofenona, con acrilato de metilo, el catalizador demostró no ser tan activo, obteniéndose rendimientos comprendidos entre 33 y 54% respectivamente. El catalizador se llegó a utilizar hasta en siete ocasiones consecutivas en el acoplamiento de iodobenceno y acrilato de metilo, mostrando una actividad estable con un rango de rendimientos de 91-90%. Al finalizar el estudio de reciclado del catalizador se detectaron nanopartículas de paladio de un tamaño comprendido entre 3 y 6 nm, localizadas en los canales del sólido SBA-15. Sin embargo, al preparar el sistema catalítico sin TMGL (Pd-SBA-15), se observó una pérdida de la actividad catalítica en la tercera recuperación, así como nanopartículas de un tamaño considerablemente mayor (9-12 nm), localizadas en la superficie del sólido. Al realizar el estudio de filtración en caliente se observó la conversión completa del iodobenceno, además de detectarse un 0,3 % de paladio en la mezcla de reacción. Este hecho demostró que las especies de paladio eran eficientemente recapturadas, lo que se atribuyó al efecto estabilizante del derivado de guanidinio en el catalizador.

Cejka, Stepnicka y colaboradores llevaron a cabo estudios comparativos de catalizadores inmovilizados en soportes, funcionalizados con grupos amino, en reacciones de acoplamiento activadas por calentamiento convencional y por

microondas.²¹⁶ Estudios TEM revelaron que el catalizador Pd-(**10a**)-SBA-15 estaba compuesto por nanopartículas de paladio muy dispersas, con un tamaño medio de 5 nm, generadas a partir de la reducción de Pd(OAc)₂ inmovilizado en el sistema. El catalizador fue probado en el acoplamiento Mizoroki-Heck de bromobenceno con acrilato de butilo, activado por microondas y por calefacción convencional, obteniéndose idénticos resultados de rendimientos para ambos modos de activación, así como una similar pérdida de paladio (Esquema 32).



Esquema 32. Comparativa de sistemas catalíticos en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck entre bromobenceno y acrilato de butilo.

Sin embargo, se observó la aglomeración de las nanopartículas de paladio al irradiar el catalizador con microondas, mientras con la activación térmica solo se registraron ligeros incrementos de tamaño de las nanopartículas de paladio (7-9 nm). Mediante el uso de MCM-48 se compararon distintos grupos amino, comprobándose que el catalizador Pd-(**10d**)-MCM-48 proporcionó una interacción suficientemente fuerte para reducir el lixiviado de paladio, pero no lo suficientemente fuerte como para reducir la actividad catalítica, como ocurre con el catalizador Pd-(**10b**)-MCM-48. Una interacción débil, proporcionada por grupos amino terciarios, dio lugar a una baja actividad y una significativa pérdida de paladio (catalizador Pd-(**10c**)-MCM-48).

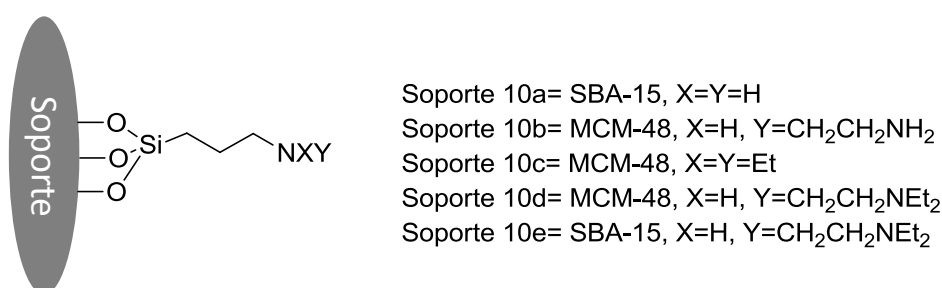


Figura 35. Soportes catalíticos.

Los test de envenenamiento, llevados a cabo usando el catalizador Pd-(10e)-SBA-15, con diferentes cargas de paladio, mostraron que las nanopartículas de paladio actuaban como depósitos de especies catalíticas, las cuales eran solubles en el medio de reacción, siendo las verdaderas responsables de la actividad catalítica del sistema.²¹⁷ Un incremento de la carga de paladio dio lugar a un aumento de la actividad catalítica en las reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con derivados de bromobenceno y ácido fenilborónico (0,5 % mol Pd, K₂CO₃, dioxano, 100°C o EtOH, 75°C, 24 h). Los rendimientos disminuyeron significativamente en el transcurso de las recuperaciones, debido a la pérdida de paladio y al aumento de tamaño de las nanopartículas de este metal. En cambio, para la reacción de acoplamiento de Heck, la muestra de mayor proporción N/Pd (Pd-(10e)-SBA-15) generó mayores rendimientos a mayor temperatura. Además, demostró tener una actividad catalítica más estable en cuatro usos sucesivos, produciéndose una gran disminución en la actividad catalítica en el 5 uso. Al parecer un exceso de grupos funcionales amino son capaces de recapturar las especies disueltas de paladio, lo que permite una mayor dispersión del paladio que tiene como consecuencia un menor grado de agregación de las nanopartículas este metal.

El “composite” PVP-KIT-5, se preparó a partir de la polimerización de N-vinil-2-pirrolidona en presencia de KIT-5. Una vez preparado el soporte, se dispersó sobre el mismo Pd(OAc)₂, y al aplicar al sistema un tratamiento de reducción, se generaron nanopartículas de paladio de tamaño comprendido entre 3-5 nm, encapsuladas en los canales de los poros del sólido, dando lugar al sistema catalítico Pd-PVP-KIT-5.²¹⁸ La síntesis de nanopartículas en el interior del sólido provocó un incremento del diámetro del poro del sólido KIT-5 de 2,62 a 5,48 nm. Al probar el sistema catalítico en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de bromo, clorobenceno y derivados de iodobenceno, con ácido fenilborónico en un medio acuoso, se obtuvieron rendimientos entre moderados y excelentes, en condiciones suaves de reacción y con una baja carga de paladio (rendimientos del 60-97%, 0,045% mol Pd, K₂CO₃, temperatura ambiente). En el experimento de filtración en caliente no se observó actividad catalítica y se detectó una pérdida de paladio del 0,5%, lo que indicó la naturaleza heterogénea del proceso. El sistema catalítico sin polímero estabilizante, mostró tanto una actividad catalítica como una estabilidad catalítica menores, observándose un incremento del lixiviado de paladio.

A partir de la deposición de nanopartículas de paladio en el composite poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) (PHEMA) y KIT-6, se preparó el sistema catalítico Pd-PHEMA/KIT-

6.²¹⁹ El catalizador demostró ser muy activo en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de iodo-, bromo- y clorobencenos con ácido fenilborónico en condiciones suaves de reacción (rendimientos del 50-97%, 13,5 % mol Pd, K₂CO₃, H₂O, 40°C, 1-12 h). Este catalizador resultó ser muy recuperable, llegando a reutilizarse en 10 ocasiones consecutivas en el acoplamiento de iodobencenos y ácido fenilborónico, con una actividad catalítica muy estable.

El grupo de Karamini y Zamani preparó el sistema catalítico Pd-(11a)-SBA-15/líquido iónico a partir de la funcionalización de la superficie de un sólido con bases de Schiff, seguido de la inmovilización de Pd(OAc)₂ y [BMIM][PF₆] en los poros del soporte.²²⁰ Estudios de TEM pusieron de manifiesto la presencia de nanopartículas de paladio de un tamaño menor a 5 nm, físicamente adsorbidas en el líquido iónico, en los mesocanales del sólido. El sistema catalítico resultó ser muy activo en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura con derivados de iodo- y bromobenceno con ácidos fenilborónicos en tiempos cortos de reacción (0,05% mol Pd, K₂CO₃, TBAB, H₂O, 2-4 h, 60°C). Resultados similares de actividad catalítica fueron detectados en el acoplamiento de 4-cloronitrobenzoceno (rendimiento del: 84-90%) y heteroaril-bromoderivados (rendimiento del 91-99%), bajo condiciones de reacción ligeramente más severas (0,1-0,2 % mol Pd, 8-10 h, 80°C). El test de la filtración en caliente, así como los experimentos de envenenamiento con mercurio permitieron llegar a la conclusión de que las especies solubles de paladio eran las responsables de la actividad catalítica en la reacción. Las características físicas del sólido cambiaron ligeramente después de cuatro usos consecutivos del catalizador, con una pérdida mínima de líquido iónico (<5%).

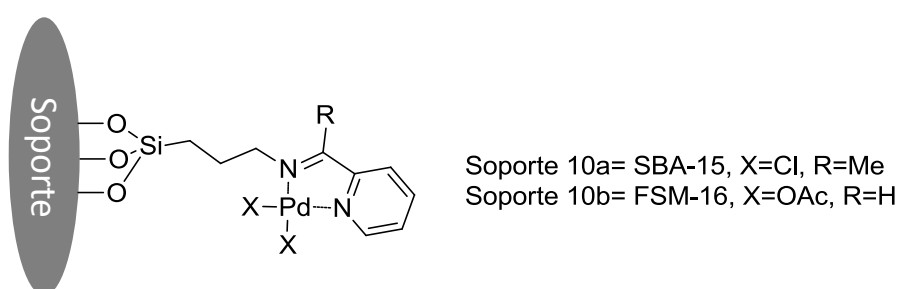


Figura 36. Sistemas catalíticos.

3.1.3. Estructuras metal-orgánicas (MOFs)

Las estructuras metal-orgánicas, también llamadas MOFs, son sólidos cristalinos porosos con una red tridimensional de iones metálicos fuertemente asociados a partir de moléculas orgánicas multidentadas, que actúan a modo de puente entre los iones metálicos y dan como resultado estructuras de poro abierto.²²¹ Otras características importantes de los MOFs son su gran estabilidad mecánica, su gran superficie específica ($> 6000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), tamaños de poro variable y la gran ventaja que supone preparar estructuras “a la carta”, sin embargo, la principal desventaja es su relativamente baja estabilidad térmica. Las aplicaciones catalíticas de estos materiales han sido descritas recientemente, fundamentalmente con materiales con un gran volumen y tamaño de poro.²²²

3.1.3.1. Aplicaciones a reacciones de acoplamiento C-C.

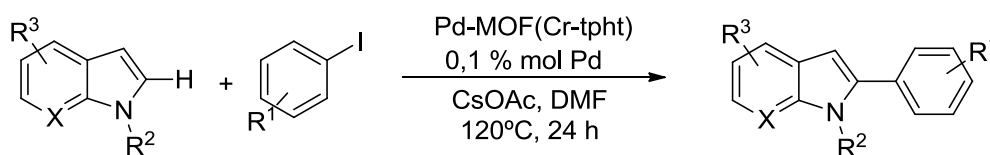
El uso de MOFs como soportes catalíticos en reacciones de acoplamiento, es un campo emergente y de reciente desarrollo. En esta sección se han resumido los principales resultados publicados hasta la fecha.

Férey y colaboradores prepararon un sistema catalítico utilizando un sólido poroso basado en tereftalato de cromo (III), llamado MIL-101 $\{\text{Cr}_3(\text{F},\text{OH})-(\text{H}_2\text{O})_2[(\text{OOC})\text{C}_6\text{H}_4(\text{OOC})]_3 \cdot \approx 25 \text{ H}_2\text{O}\}$ (MIL= Materials of Institut Lavoisier).²²³ Las características más importantes de este sistema catalítico son su alta superficie específica, con un valor de BET ($4100 \pm 200 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) y un valor Langmuir ($5900 \pm 300 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), así como sus poros extra grandes 3-3,4 nm. La fuente de paladio fue inmovilizada con etilendiamina (ED) o con APTS, para obtener los sistemas catalíticos Pd-MOF(Cr-tpht)/ED y Pd-MOF(Cr-tpht)/APTS.²²⁴ Después de un corto periodo de inducción para ambos catalizadores, se detectaron conversiones casi cuantitativas en el acoplamiento de iodobenceno con ácido acrílico (0,05 % mol Pd, Et_3N , DMAc, 120°C , 8 h).

Li, Jiang y colaboradores prepararon el sistema catalítico Pd-MOF(Cr-tpht) impregnando MIL-101 con $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ seguido de una reducción con hidrógeno (200°C , 2 h).²²⁵ Las características principales de este sólido son su estructura cristalina y la presencia de nanopartículas con un tamaño medio de $1,9 \pm 0,7 \text{ nm}$. Las nanopartículas de paladio hacen decrecer el tamaño de poro y las cavidades están parcialmente

bloqueadas. El catalizador demostró ser muy activo para el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de 4-bromoanisol y clorobenzenos con ácido fenilborónico, en presencia de TBAB en solución acuosa (rendimientos del 81-97%, 0,9 % mol de Pd, NaOMe, TBAB, 80°C, 20 h). Cabría destacar el elevado rendimiento registrado, 81%, para sustratos desactivados e impedidos, como el 4-cloroanisol. Las excelentes características de esta muestra fueron atribuidas a la elevada superficie específica, así como la alta dispersión del metal y la presencia de poros abiertos de Cr^{III} que aumentan la acidez de Lewis de la superficie del sólido mejorando la absorción de los reactivos en el sólido. Sorprendentemente, al llevar a cabo los procesos en ausencia de atmósfera inerte, se observó el homoacoplamiento de ambos reactivos. Sin embargo, se observaron excelentes actividades y selectividades en el acoplamiento de Ullmann (rendimientos del 95-97%, 0,5 % mol Pd, NaOMe, H₂O, TBAB, 80°C, 20 h, sin atmósfera inerte) en metanol, que actuaba como agente reductor. Los estudios de reciclado del sistema catalítico se llevaron a cabo a través del acoplamiento de 4-cloroanisol. El catalizador fue usado en cinco ocasiones consecutivas, obteniendo un rendimiento medio 96,8%. No se observó ningún cambio en la distribución del tamaño de las nanopartículas y se detectó una pequeña cantidad de paladio en la disolución (<0,2%). En la prueba de filtrado en caliente no se observó actividad catalítica.

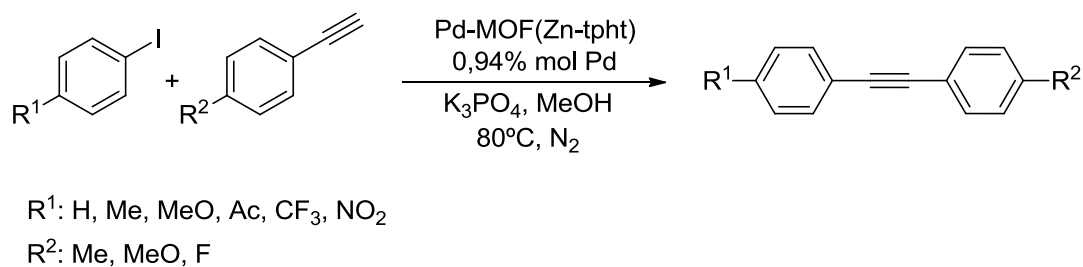
El sistema catalítico Pd-MOF(Cr-tpht), con nanopartículas de un tamaño de $2,6 \pm 0,5$ nm mostró actividad catalítica moderada en la 2-arilación directa de índoles *N*-sustituídos con iodobenzenos (Esquema 33).²²⁶



Esquema 33. 2-arilación directa de índoles *N*-sustituídos.

El sistema catalítico 3% Pd-MOF(Zn-tpht) se preparó a partir de ZnO₄ tetraédrico con 1,4-dicarboxilbenceno. Se trata de un sólido inflamable, con poros de tamaño máximo de 1,4 nm y nanopartículas de paladio de tamaños comprendidos entre 3 y 6 nm, así como una excepcional estabilidad térmica.²²⁷ Tanto la superficie medida aplicando la teoría BET ($871 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), como la superficie de microporos ($671 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) decrecieron después de la dispersión del paladio en el sólido ($533 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ y $370 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ respectivamente). Se observaron altos rendimientos (>99-83%) en el acoplamiento

Sonogashira de derivados sustituidos de iodobenceno con fenilacetileno en tiempos de reacción comprendidos entre 3-5 h. Los productos del acoplamiento de derivados de iodobenceno con fenilacetilenos sustituidos en posición 4 fueron aislados con un alto rendimiento (87%, 6h). No se observó la inducción de derivados de bromo- y clorobencenos para el acoplamiento Sonogashira en estas condiciones de reacción (Esquema 34).



Esquema 34. Acoplamiento Sonogashira catalizado por Pd-MOF(Zn-tpht).

A través de medidas de ICP-MS, se determinó que el contenido de paladio en el sistema catalítico era constante, al no detectarse lixiviado de paladio, por lo que se postuló que la reacción transcurría por un mecanismo heterogéneo. En el estudio de reciclado del sistema catalítico, con el acoplamiento entre iodobenceno y fenilacetileno, se observó un decrecimiento continuo de la actividad catalítica durante los sucesivos usos, decayendo el rendimiento a un 49 % en el quinto uso. La disminución sucesiva de la actividad catalítica fue atribuida a la formación de grandes agregados de paladio y a la presencia de Pd^{II} formado por la oxidación sufrida al exponer al aire el catalizador durante los procedimientos de aislamiento y purificación de los productos de reacción. Esta sensibilidad a la oxidación del sistema catalítico hace cuestionable la alta actividad catalítica del catalizador.

El sistema catalítico Pd-MOF(Zn-tpht) se preparó por deposición de un complejo de paladio volátil ($[\text{Pd}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\eta^3\text{-C}_5\text{H}_5)]$) y reducción del mismo, para la formación de nanopartículas de un tamaño comprendido entre 2 y 5 nm.²²⁸ El sistema catalítico mostró una elevada actividad en el acoplamiento de derivados de iodobenceno (conversión del 81%), pero una baja actividad en el acoplamiento de bromobencenos y ácido fenilborónico.

Stock y colaboradores prepararon un sistema catalítico basado en un sólido MOF con estructura de tipo MIL-53 (MOF(Al-tpht-NH₂)) preparada con ácido 2-aminotereftálico, usado como “linker”, y una fuente de Al^{III}.²²⁹ La inmovilización de H₂PdCl₄, seguida de un proceso de reducción dio lugar al sistema catalítico 0,97% Pd-MOF(Al-tpht-NH₂) con nanopartículas de paladio con un tamaño medio de 3,2 nm localizadas en la superficie del sólido.²³⁰ El acoplamiento entre iodobenceno (rendimiento del 94%) y derivados de bromobenceno (rendimientos del 87-97%) con ácidos fenilborónicos se llevó a cabo satisfactoriamente en condiciones de reacción suaves (0,5 % mol Pd, K₂CO₃, EtOH/H₂O 1:2, 40°C, 30 min).

3.1.4. Objetivo del capítulo

Con el objetivo de evaluar la actividad y la recuperabilidad de los catalizadores descritos en el capítulo anterior y siguiendo con los objetivos marcados para el desarrollo de este trabajo de tesis doctoral, se eligieron aquellos procesos de acoplamiento C-C que tuviesen un interés relevante, que pudiesen llevarse a cabo en condiciones suaves, cuyas metodologías fuesen robustas y que permitiesen trabajar sin el uso de atmósfera inerte u otras condiciones especiales.^{231,232}

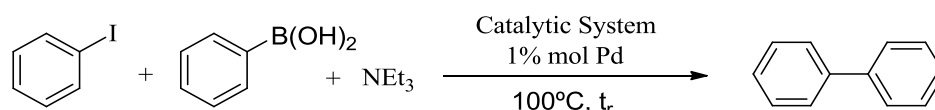
El catalizador, preparado como se describe en el capítulo 2 (pág. 85), fue evaluado con cuatro reacciones de acoplamiento diferentes. Dos de ellas, dependientes de etapas de transmetalación: Reacciones de Suzuki-Miyaura e Hiyama-Denmark y otras dos sin etapas de transmetalación: Reacciones de Heck-Cassar (Sonogashira sin cobre) y Mizoroki-Heck.^{233,234}

3.2. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAURA

3.2.1. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de iodobenceno con ácido fenilborónico.

En primer lugar, el catalizador Pd-PVP@laponita (ver pág. 369, sección experimental), fue probado en el proceso de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura de iodobenceno con ácido fenilborónico, utilizando como bases para activar el proceso de transmetalación NEt_3 , KOH y K_2CO_3 .

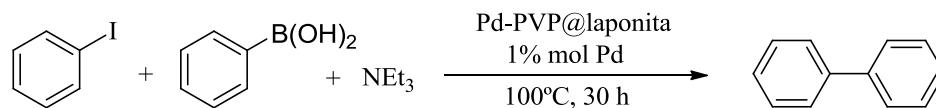
Se observó que al utilizar bases inorgánicas, como KOH y K_2CO_3 , el proceso de acoplamiento no se producía. Esto era posiblemente debido a que no se alcanzaba una concentración de base disuelta suficiente en la mezcla de reacción como para activar el proceso de transmetalación en el catalizador. Sin embargo, Al utilizar una base orgánica perfectamente miscible con el resto de reactivos, como la trietilamina, las conversiones observadas del reactivo limitante (iodobenceno) fueron cuantitativas.



Esquema 35. Reacción de acoplamiento Suzuki entre iodobenceno y ácido fenilborónico.

En el proceso de optimización de las condiciones de reacción, las primeras reacciones se llevaron a cabo a 100°C durante 24 horas. En dichas pruebas hubo numerosos problemas relacionados con la facilidad de sublimación del producto. Inicialmente se escogió hexano como disolvente de extracción, pero se perdió gran parte del producto extraído, al eliminar el disolvente de la mezcla de extracción a presión reducida (200 mbar, 40°C). Se optó por utilizar n-pentano como disolvente, dado su menor punto de ebullición, de forma que se pudiese eliminar el disolvente de extracción, a presión reducida, a través de condiciones más suaves (500 mbar, 35°C). Los rendimientos aislados mejoraron hasta el 71%, pero solo durante el primer uso, a partir del cual la desactivación del sistema catalítico era significativa. Con el fin de intentar mejorar la activación de esta etapa, se alargó el tiempo de reacción de los sucesivos usos hasta 30

horas, lográndose una leve mejora de los resultados. Sin embargo, los sistemas catalíticos siguieron mostrando una desactivación importante a partir de la segunda reutilización (Tabla 4).



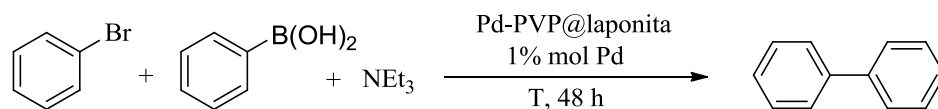
Ciclo	Rdto (%)
1	91
2	67
3	29

Tabla 4. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Suzuki entre iodobenceno y ácido fenilborónico.

Se planteó la hipótesis de que el catalizador podría haber sido desactivado debido al lixiviado de paladio de la nanopartícula, causado en la etapa de adición oxidante.²³⁵

3.2.2. Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromobenceno con ácido fenilborónico.

En un intento por probar la capacidad del sistema catalítico para activar los enlaces carbono-halógeno, el catalizador fue testado con otro halogenuro de arilo, bromobenceno. El proceso se realizó a diferentes temperaturas manteniendo el tiempo de reacción en 48 h (Tabla 5).



T(°C)	Ciclo	Rdto (%)
110	1	15
	2	3
120	1	78
	2	20
130	1	90
	2	31

Tabla 5. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Suzuki entre bromobenceno y ácido fenilborónico.

Dada la mayor energía del enlace C-Br con respecto al enlace C-I y dado que la estabilización del estado de transición se da peor con un sustituyente Br, con respecto al I, debido al solapamiento orbital Pd-halógeno y los efectos de retrodonación de carga, la energía de activación del proceso con bromobenceno es mayor que con iodobenceno. Por ello es necesario elevar la temperatura del proceso hasta 130°C, para que la reacción transcurra completamente, tal y como se puede observar en la Tabla 5.

Por otro lado, también se observa que en todos los casos el catalizador se desactiva de forma brusca después de la primera reutilización, tal y como sucedía al llevar a cabo la reacción con iodobenceno.

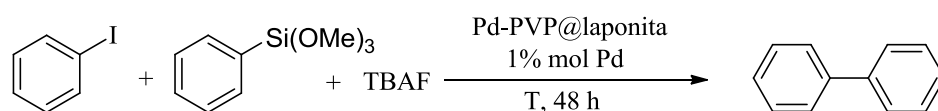
Dada la desactivación brusca del catalizador en los procesos de tipo Suzuki-Miyaura, se decidió estudiar otra reacción de acoplamiento C-C, para comprobar si la desactivación del catalizador era consistente y se debía a un proceso de transmetalación.

3.3. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO HIYAMA-DENMARK

3.3.1. Reacción de acoplamiento Hiyama-Denmark de iodobenceno con trimetoxifenilsilano

La siguiente reacción estudiada con una etapa de transmetalación fue la reacción de Hiyama-Denmark. La reacción test que se empleó para probar la actividad y recuperabilidad de los catalizadores fue el acoplamiento entre iodobenceno y feniltrimetoxisilano utilizando tanto fluoruro de amonio como trietilamina como activadores del silano para favorecer la transmetalación.

En primer lugar se estudió el proceso utilizando fluoruro de tetrabutilamonio, durante 48 horas a diferentes temperaturas (Tabla 6).



T(°C)	Ciclo	Rdto (%)
120	1	31
	2	0
130	1	79
	2	0

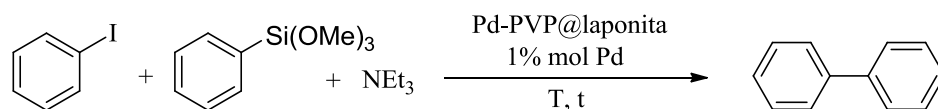
Tabla 6. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Hiyama entre iodobenceno y ácido fenilborónico con TBAF.

Como se puede observar en la Tabla 3, es necesaria una temperatura de 130°C para activar el proceso de acoplamiento, posiblemente dada la alta energía del enlace C-Si, que dificulta el proceso de transmetalación.

Sin embargo, se observó que el catalizador recuperado no mostró actividad catalítica a ninguna de las dos temperaturas, también se observó que al añadir por segunda vez TBAF el catalizador perdía su aspecto pulverulento y al adicionar la mezcla de reacción

no se observó la absorción de los reactivos en el sistema catalítico, por lo que se concluyó que la desaparición de la actividad catalítica era realmente un problema de difusión de los reactivos en el catalizador. Por este motivo se optó por cambiar la vía de activación del proceso de transmetalación, utilizando trietilamina.

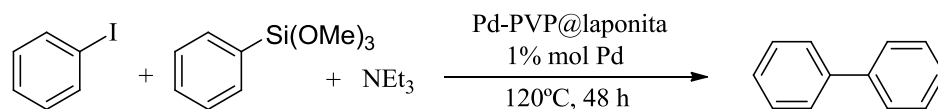
Así pues se decidió estudiar el proceso manteniendo un tiempo de reacción constante de 20 h, para buscar la temperatura óptima para la reacción (Tabla 7).



T(°C)	t(h)	Rdto (%)
100	20	11
120	20	55
130	20	40
120	48	91

Tabla 7. Reacción de acoplamiento Hiyama entre iodobenceno y ácido fenilborónico con NEt_3 a diferentes temperaturas.

Se observó que la actividad catalítica era deficiente al no utilizar una fuente de fluoruros para activar el proceso de transmetalación. Dado que los mejores resultados se lograron a 120°C y 48h, se usaron estas condiciones para estudiar la recuperabilidad del sistema catalítico (Tabla 8).



Ciclo	Rdto (%)
1	91
2	23

Tabla 8. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Hiyama entre iodobenceno y ácido fenilborónico con NEt_3 .

Al igual que con el acoplamiento Suzuki-Miyaura, se observó una buena actividad catalítica del sistema en el primer ciclo de reacción, pero en el siguiente uso la actividad decaía bruscamente. Por ello se decidió abandonar el estudio de procesos que incluyesen una etapa de transmetalación y estudiar en su lugar otras reacciones, para comprobar si esta rápida desactivación tenía o no lugar en procesos sin este tipo de etapa.

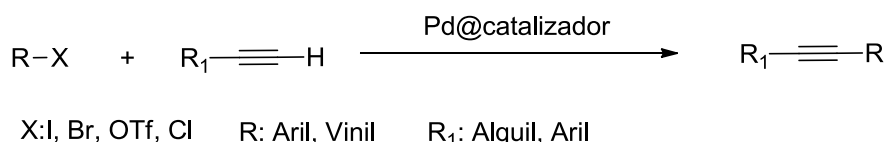
3.4. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE HECK-CASSAR

3.4.1. Reacción de acoplamiento C-C Heck-Cassar de iodobenceno con fenilacetileno

La reacción de Heck-Cassar, fue el siguiente proceso escogido para estudiar la actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita.

La diferencia fundamental entre la reacción de Heck-Cassar y de Sonogashira, es precisamente la ausencia de cobre en el acoplamiento de fragmentos alquínicos terminales y derivados halogenados de sustratos orgánicos, generalmente insaturados.

El no utilizar cobre en este proceso, significa que no se formará un alquínilcuprato en el transcurso de la reacción y, por tanto, que no se producirá una etapa de transmetalación (ver Antecedentes, pág. 36).

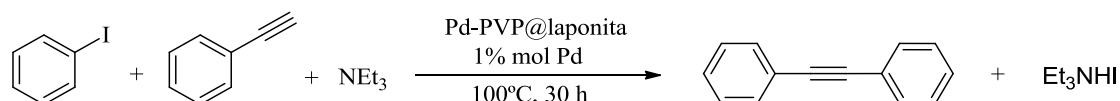


Esquema 36. Reacción de acoplamiento Heck-Cassar.

El problema que supone no utilizar cobre en este proceso, es que las condiciones de reacción generalmente suelen ser menos suaves. Sin embargo, presenta ventajas adicionales, como no depender de otro metal en el proceso de acoplamiento, además de facilitar la purificación de productos.

La reacción test escogida fue el acoplamiento entre iodobenceno con fenilacetileno, utilizando trietilamina, como base para activar el proceso de acoplamiento.

El proceso se llevó a cabo a 100°C con un tiempo de reacción de 30 h (Tabla 9).



Ciclo	Conversión (%)	Rdto (%)
1	91	20
2	97	13
3	92	14
4	>99	14

Tabla 9. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Heck-Cassar entre iodobenceno y ácido fenilborónico.

Durante cuatro ciclos de reacción se observó que el catalizador permanecía activo, siendo además fácilmente recuperable (Tabla 6). Los valores de conversión del reactivo limitante (iodobenceno), prácticamente cuantitativos, indican que la actividad del catalizador no disminuye con las recuperaciones.

Por otra parte, se observó que la cantidad de producto final extraído (difenilacetileno) era muy baja, lo que se traduce en valores bajos de rendimiento (Tabla 6). Inicialmente se pensó que este resultado se podía deber a una deficiencia en el proceso de extracción.

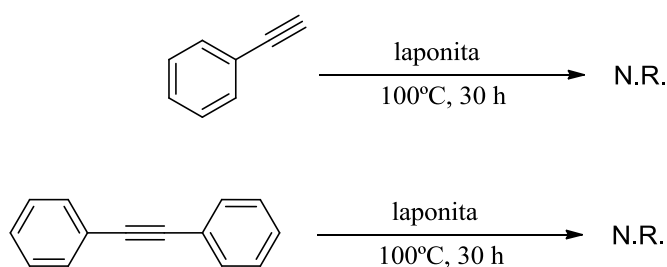
Sin embargo, al aumentar de cuatro a seis el número de etapas de extracción y de 30 mL a 60 mL el volumen de hexano utilizado en el proceso de extracción, manteniendo la temperatura de extracción de 65°C, no se observó mejora alguna del rendimiento aislado del producto final. Además, la mezcla de extracción tenía un color rojizo intenso en todos los ciclos de reacción. Por este motivo se propuso la hipótesis de que la coloración podría deberse a la formación de un complejo de Pd, a la polimerización de uno de los sustratos insaturados o ambas a la vez.

Por un lado, la polimerización del fenilacetileno se desechó debido a los altos valores de conversión obtenidos. Se concluyó que si existía polimerización, tendría que ser debida a un proceso en el que interviniese el difenilacetileno. Además, es bien conocido que el polidifenilacetileno presenta una coloración rojiza cuando el número de monómeros en la cadena del polímero es mayor de cien.

Por otro lado, se pensó en la formación de complejos de fenilacetinilpaladio, que también presentan este tipo de coloración.

Para comprobar si el soporte empleado podía inducir la polimerización, se plantearon dos experimentos, que se describen a continuación.

A dos schlencks conteniendo laponita pura, sin paladio, se añadió fenilacetileno o difenilacetileno, manteniéndolos en las condiciones de reacción (100°C durante 30 h) para comprobar si se producía polimerización y esta podía detectarse por un cambio de color (Esquema 37).



Esquema 37. Comprobación del efecto del soporte, en la polimerización de sustratos alquínicos.

El resultado en ambos casos fue negativo, no teniendo lugar la polimerización de los sustratos, por lo que se concluyó que el paladio era el responsable de la coloración rojiza, así como de una posible polimerización del producto de reacción.

Para confirmar la hipótesis de la polimerización del producto se llevaron a cabo análisis de los catalizadores usados mediante microscopía FESEM, que pudiesen confirmar la presencia de fibras poliméricas en la superficie de las partículas de catalizador.

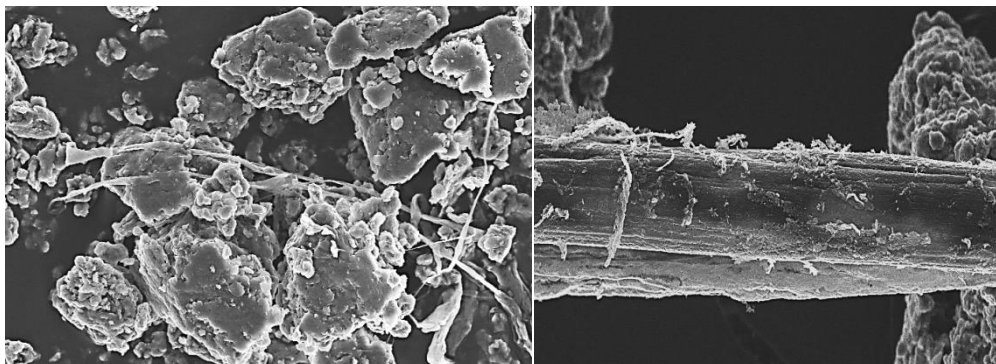


Figura 37. Imagen FESEM de la superficie del catalizador.

Durante los análisis de microscopía electrónica, se observó la existencia de grandes cantidades de fibras poliméricas depositadas sobre la superficie del sistema catalítico, como se puede ver en la Figura 37, por lo que se postuló la idea de que el paladio favorecía la formación de polidifenilacetileno, posiblemente a partir de la catálisis del homoacoplamiento del difenilacetileno.

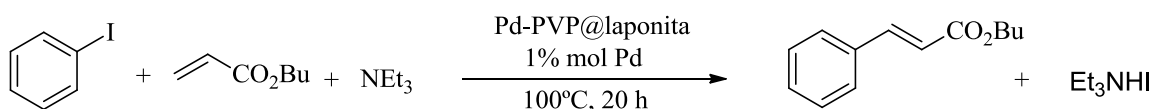
Por último, la actividad del sistema catalítico durante sucesivos ciclos y su posible reuso, confirmó la idea de que los procesos de transmetalación afectaban negativamente a la vida media de los catalizadores, por lo que se desechó la idea de profundizar en la mejora de procesos en los que se produjese una etapa de transmetalación. Por ello nos centramos en seguir estudiando la actividad de los catalizadores en procesos que no tuviesen este tipo de etapas y donde no se observasen problemas de reacciones laterales, como las de polimerización de los productos de reacción. Así pues, decidimos continuar el estudio de la aplicabilidad de los catalizadores soportados preparados en reacciones de acoplamiento C-C, eligiendo para ello el proceso Mizoroki-Heck.

3.5. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE MIZOROKI-HECK

3.5.1. Reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo

Debido a los buenos resultados de actividad catalítica y de reciclaje obtenidos con el sistema catalítico en la reacción de Heck-Cassar, al no tener una etapa de transmetalación, se decidió ensayar el sistema catalítico en la reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck Concretamente se escogió como reacción test el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo, utilizando como base trietilamina.

El proceso se llevó a cabo a 100°C durante 20 horas (Tabla 10).



Ciclo	Conversión (%)	Rdto (%)
1	89	88
2	90	90
3	>99	>99
4	>99	>99
5	>99	>99

Tabla 10. Recuperaciones de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

El proceso de extracción del producto se llevó a cabo a 65°C, utilizando como disolvente hexano (2x10 mL, 2x5 mL).

Como se puede observar en la Tabla 7, los resultados de actividad catalítica y reuso son excelentes, llegando a utilizarse el sistema catalítico hasta en 5 ocasiones sin pérdida aparente de actividad catalítica.

Dados los buenos resultados obtenidos con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, se decidió estudiar en profundidad todas aquellas variables referentes a dicho sistema, con el fin de maximizar la recuperabilidad del mismo, manteniendo su actividad. Las variables seleccionadas para su estudio fueron la concentración óptima de nanopartículas en la laponita, el efecto del agente estabilizante de las nanopartículas, el tipo de sustratos útiles para la catálisis con estos sistemas, la activación de los mismos tanto por calefacción clásica, como por microondas y la posibilidad de introducir compuestos iónicos como aditivos de los sistemas catalíticos para mejorar la distribución del calor por el medio cuando se utiliza este tipo de activación. Los resultados de estos estudios se recogen en el siguiente capítulo.

3.6. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO

De las pruebas llevadas a cabo con el catalizador Pd-PVP@laponita, se pueden destacar las siguientes conclusiones:

- Las reacciones de acoplamiento con etapa de transmetalación favorecen una temprana desactivación del sistema catalítico.
- El sistema catalítico Pd-PVP@laponita es muy activo y recuperable con reacciones de tipo Heck-Cassar y Mizoroki-Heck, siendo especialmente útil para procesos de acoplamiento C-C en los que no se produzca ninguna etapa de transmetalación.
- En la reacción de homoacoplamiento de difenilacetileno, el sistema catalítico favorece la formación de polidifenilacetileno conduciendo a bajos rendimientos aislados del producto buscado.

CAPÍTULO 4. Reacción de Mizoroki-Heck.....	131
4.1. Antecedentes del capítulo.....	131
4.1.1. Catálisis heterogénea de reacciones de acoplamiento C-C.....	131
4.1.1.1. Observación de intermedios en catálisis homogénea por métodos electroquímicos.....	134
4.1.1.2. Estudio del lixiviado de paladio.....	135
4.1.1.3. Estudios de la naturaleza de la catálisis de acoplamiento C-C a partir de la selectividad hacia procesos heterogéneos u homogéneos.	136
4.1.1.4. Estudios llevados a cabo a través de métodos espectroscópicos.	137
4.1.1.5. Estudios llevados a cabo con estructuras metálicas de paladio.	138
4.1.2. Activación microondas de reacciones Mizoroki-Heck.	139
4.1.3. Objetivos del capítulo.....	143
4.2. Activación térmica de la reacción de Heck	144
4.2.1. Sistemas catalíticos dopados con [BMIM][PF ₆]	144
4.2.1.1. Estudio de la dispersión de paladio en los sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita.....	144
4.2.1.2. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función de las propiedades electrónicas de las olefinas.	155
4.2.1.3. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función del halogenuro de arilo empleado. ...	161
4.2.1.4. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-HDA@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita, en función del agente estabilizante de las nanopartículas.....	163

4.2.1.5.	Ajuste del tiempo de reacción con el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF ₆]-laponita.....	170
4.2.2.	Sistemas catalíticos sin líquidos iónicos	174
4.2.2.1.	Actividad del sistema catalítico sin líquidos iónicos, Pd-PVP@laponita.	174
4.2.2.2.	Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@laponita, 1% en mol de Pd, en función de las propiedades electrónicas de los sustratos olefínicos. ...	187
4.3.	Activación por Microondas de la reacción de Heck	192
4.3.1.	Estudio de la actividad catalítica del sistema Pd-PVP@laponita en función del tiempo de irradiación y de la potencia aplicada	192
4.3.2.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia constante y temperatura variable.....	194
4.3.2.1.	Estudio de actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos en función de la potencia aplicada.	194
4.3.2.2.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando como aditivo iónico TBAB.	206
4.3.2.3.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando potencias de activación y reacción diferente.....	208
4.3.3.	Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia variable y temperatura constante.....	212
4.3.3.1.	Experimentos a temperatura constante y potencia variable.	212
4.4.	Conclusiones del capítulo	216

CAPÍTULO 4. REACCIÓN DE MIZOROKI-HECK

4.1. ANTECEDENTES DEL CAPÍTULO

4.1.1. Catálisis heterogénea de reacciones de acoplamiento C-C.

La importancia de la comprensión mecanística a la hora de diseñar, optimizar y adecuar procesos de acoplamiento C-C aplicados a las condiciones de la demanda actual de productos, ha provocado que afloren una cantidad importante de estudios orientados en este sentido. Este hecho se puede constatar en la amplia cantidad de bibliografía disponible enfocada a la comprensión de la catálisis heterogénea en este tipo de transformaciones, así como de procesos de separación y reutilización de sistemas catalíticos, que permitan aumentar la actividad catalítica y la vida media de los mismos. Dentro de esta familia de procesos, las transformaciones más estudiadas han sido las de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura. Este hecho puede deberse a la facilidad de manipulación, condiciones de reacción suaves y las altas conversiones de los sustratos que intervienen en estos procesos. Además, se ha demostrado, a través de estudios experimentales, que prácticamente cualquier especie de paladio puede ser utilizada, de forma exitosa, como precursor catalítico, especialmente con sustratos activados como derivados de ioduros de arilo y bromuros de arilo deficientes en densidad electrónica. Sin embargo, estudiar la naturaleza de las especies activas catalíticamente en este tipo de procesos no resulta sencillo, ya que el paladio es capaz de catalizar estas transformaciones en concentraciones muy pequeñas, del orden de ppb, lo que dificulta enormemente el aislamiento de las especies responsables de la activación este tipo de reacciones químicas. Además, las especies activas de paladio desaparecen rápidamente al generar nanopartículas o complejos de paladio elemental en concentración muy baja. Por otro lado, demostrar cómo se producen los procesos catalíticos en la superficie de un sólido es otro reto difícil de afrontar. De hecho, en la mayor parte de los trabajos publicados, la forma activa de paladio no ha sido estudiada o discutida, lo que dificulta enormemente la comprensión de estos procesos y, en última instancia, limita la posibilidad de mejorarlos. Sin embargo, la creciente demanda de catalizadores recuperables y la presión por el desarrollo de procesos sostenibles ha hecho que se incremente el número de trabajos enfocados en el estudio de los aspectos mecanísticos de estas reacciones, así como en la determinación de las verdaderas especies catalíticas

en sistemas heterogéneos. Con base en estos trabajos, se han propuesto como especies catalíticas tanto superficies sólidas metálicas como nanopartículas paladio, o especies moleculares de paladio solubles en los codisolventes de reacción. Inicialmente se postuló que la catálisis heterogénea de procesos de acoplamiento C-C era un proceso superficial y se propusieron dos modelos diferentes para explicar este tipo de transformaciones: la interacción entre los sustratos y el plano de la superficie metálica de nanopartículas (Figura 1a) y la interacción entre los sustratos y los átomos situados en las aristas y vértices de las nanopartículas metálicas (Figura 38b).²³⁶

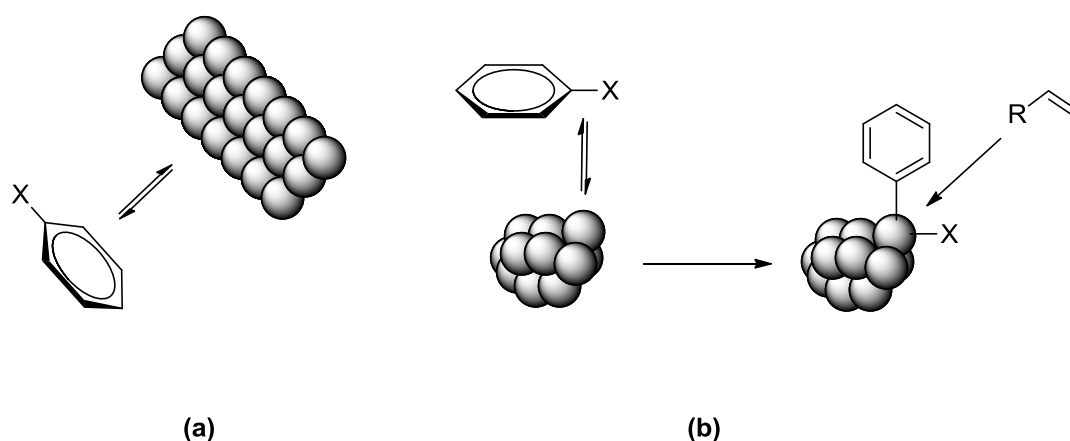
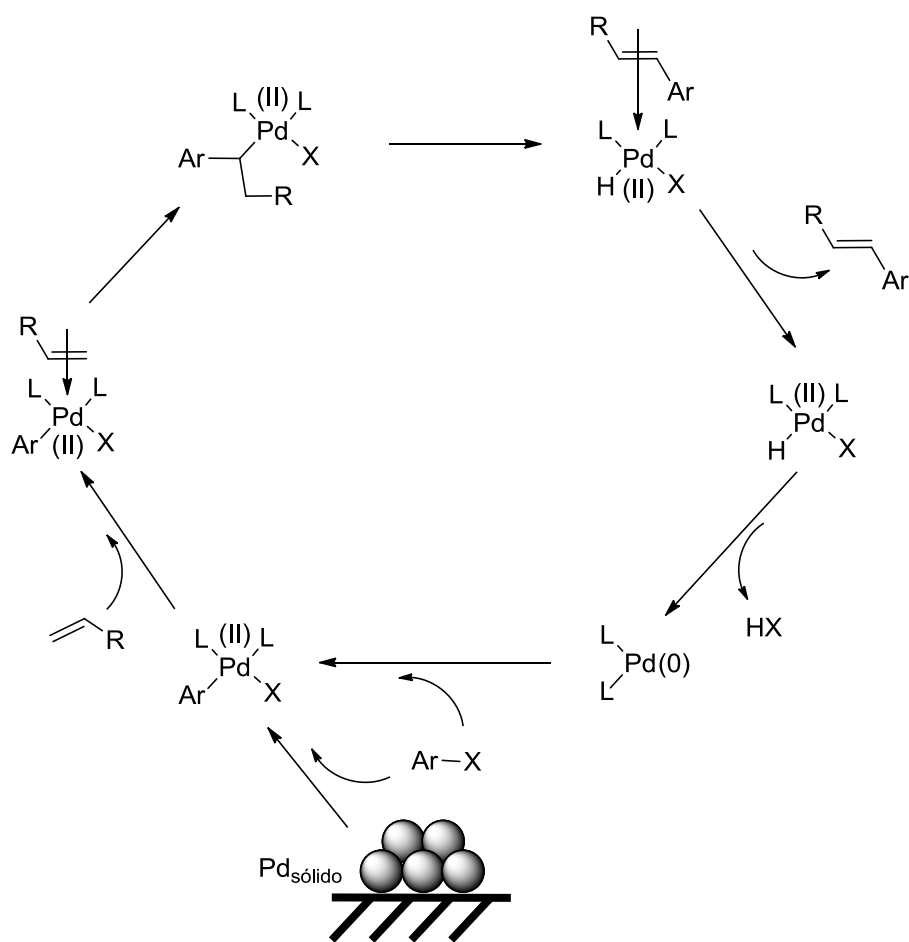


Figura 38. Modelos propuestos en catálisis heterogénea.

Aunque, no está claro que la catálisis heterogénea a través de las superficies de las nanopartículas de paladio por si solas sean capaces de explicar la alta actividad catalítica registrada en reacciones de acoplamiento C-C, esta posibilidad no puede ser completamente descartada. Los estudios llevados a cabo por los grupos de Arai y colaboradores,²³⁷ así como por Köhler y colaboradores,²³⁸ posteriormente revisados por Biffis,²³⁹ Köhler²⁴⁰ y Jones,²⁴¹ arrojaron un poco de luz al problema de la catálisis por nanopartículas de paladio. Estos investigadores detectaron el desprendimiento de átomos o pequeños clústeres de paladio de la superficie de las nanopartículas durante la reacción de acoplamiento (Esquema 38). Además, observaron que se producía una redistribución de paladio una vez concluida la conversión de los sustratos, fenómeno que está favorecido en condiciones reductoras. Estas observaciones indicaron la posibilidad de la existencia de otro mecanismo implícito en este tipo de transformaciones, la catálisis por especies de paladio solubles en el medio de reacción.



Esquema 38. Reacción Heck con catalizadores de Djakovitch.

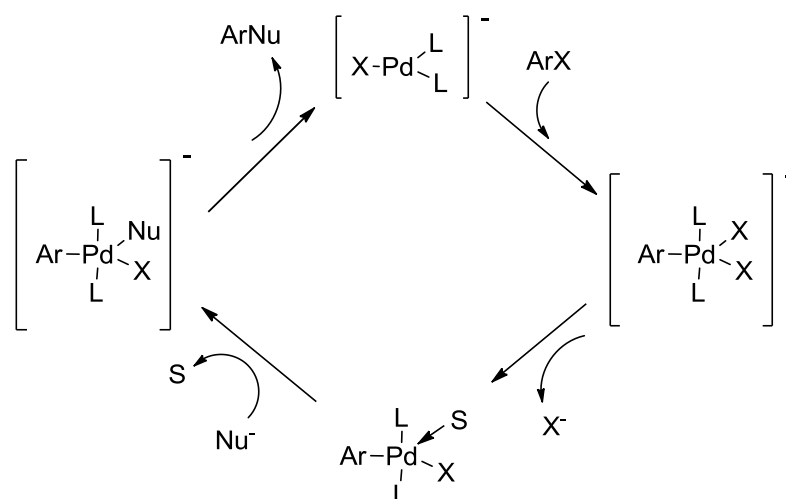
En el caso de reacciones de tipo Suzuki-Miyaura la situación no está tan clara, ya que el mecanismo de reacción podría variar en función de las condiciones de reacción. Se cree que para temperaturas menores de 80 °C, el mecanismo predominante podría ser de tipo superficial. Por el contrario en condiciones de reacción más severas, temperaturas mayores de 120 °C, el mecanismo predominante de la catálisis podría estar basado en el lixiviado de átomos de paladio de la superficie de las nanopartículas. Todas estas observaciones recogidas en la literatura ponen de manifiesto que el proceso de lixiviado de especies de paladio de las superficies metálicas soportadas, inicialmente visto como un fenómeno negativo para la catálisis heterogénea, parece esencial a la hora de lograr una alta actividad catalítica en este tipo de transformaciones.²⁴² Este hecho implica un cambio de proceder a la hora de diseñar sistemas catalíticos y optimizar las condiciones de reacción de los procesos de acoplamiento C-C. Por otro lado, se ha observado que los fenómenos de disolución y redeposición de paladio están fuertemente relacionados con la velocidad de reacción y por tanto notablemente influenciados por las condiciones de

la misma. Esto hace que el ajuste de parámetros tales como disolvente, temperatura, reactivos, bases, aditivos y atmósfera en la que se da el proceso, sea fundamental para lograr altas actividades catalíticas.

El objetivo del estudio de la naturaleza de las especies activas en procesos de acoplamiento C-C es el desarrollo de unos catalizadores más estables, recuperables y capaces de promover la activación de especies menos reactivas, que permitan la optimización de los recursos en la síntesis de un producto deseado. Para ello, las preguntas a resolver que se han planteado en este campo de investigación son: ¿Dónde ocurre la reacción?, ¿Cuáles son los estados de oxidación del paladio durante la transformación química? y ¿Cómo es la esfera de coordinación del paladio durante el proceso?. Dentro de la amplia bibliografía existente se han seleccionado aquellos estudios donde se discuten más en detalle estos aspectos mecanísticos.

4.1.1.1. Observación de intermedios en catálisis homogénea por métodos electroquímicos.

La catálisis homogénea molecular ha proporcionado una gran cantidad de información acerca de la naturaleza de las especies responsables de la catálisis. Amatore y Jutand,²⁴³ a partir de métodos electroquímicos, detectaron la presencia de especies de corta vida, a través de la medición de variaciones de corriente y potencial en el transcurso de los procesos de oxidación y reducción. Al aislar y determinar la estructura de los intermedios de reacción por RMN, detectaron que dichas especies de paladio eran aniones tri o penta coordinados, en condiciones estándar para la reacción de Heck. Además, observaron que la cinética de reacción estaba influenciada por la naturaleza del anión, los precursores catalíticos y los ligandos (Esquema 39).



Esquema 39. Catálisis molecular de acuerdo con las observaciones de Amatore y Jutand.

A pesar de estar ampliamente aceptado el mecanismo propuesto por Amatore y Jutand para la catálisis de reacciones Mizoroki-Heck por especies tri- y pentacoordinadas, en la literatura todavía se puede encontrar muchos mecanismos en los que proponen especies tetracoordinadas.

En contraste con la investigación en catálisis homogénea molecular, los estudios en catálisis heterogénea son bastante más complejos. Los sistemas heterogéneos tienen la complicación adicional que supone una fase sólida en un disolvente y la difusión de especies moleculares solubles a partir de nanopartículas o clústeres metálicos. Por otro lado, tal y como indican estudios realizados por Dupont,²⁴⁴ Biffis²³⁹ y Köhler²⁴⁵ entre otros, concentraciones muy bajas de paladio, como trazas presentes en las paredes de reactores o contaminando los sustratos, son capaces de promover la activación de este tipo de transformaciones, especialmente cuando se trata de acoplamientos C-C de ioduros de arilo o bromuros de arilo deficientes en densidad electrónica.²⁴⁶

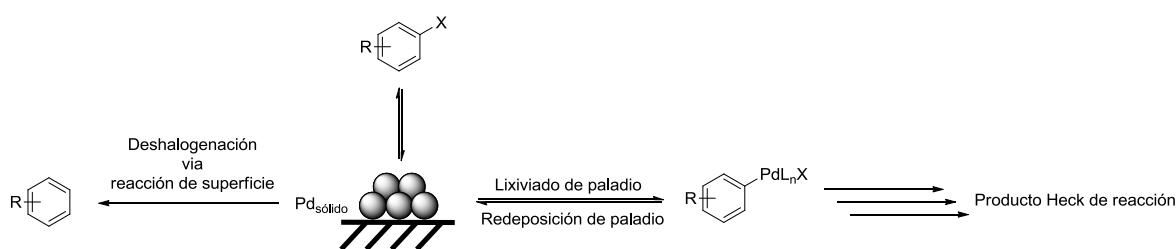
4.1.1.2. Estudio del lixiviado de paladio.

Para el evaluar tanto el efecto del lixiviado de paladio como el de la naturaleza del mecanismo de la catálisis de un proceso de acoplamiento (homogéneo u heterogéneo), se suelen utilizar generalmente dos tipos de pruebas: el test de la filtración en caliente y el test de las tres fases. En el test de la filtración en caliente se observa la evolución de la conversión del sustrato una vez separado el catalizador sólido de la fase líquida de

reacción, de forma que si el mecanismo de la reacción fuese puramente heterogéneo no debería detectarse conversión alguna del sustrato en el filtrado. Si por el contrario, las especies activas de paladio son solubles en el medio, la reacción continuará en el filtrado. Sin embargo, hay que tener cuidado a la hora de llevar a cabo o interpretar los resultados obtenidos a partir de este experimento. En estudios realizados por Arai²³⁷ y Köhler²⁴⁵ se observó que ligeras variaciones de temperatura podían inducir la redeposición de las especies activas del paladio filtrado, en forma de nanopartículas o pequeños clústeres metálicos, y su posible desactivación. Otro experimento diseñado para evaluar cómo se produce el lixiviado de paladio y la naturaleza de la catálisis, es el test de las tres fases. Este test se basa en distribuir las especies necesarias para que se dé la reacción de acoplamiento C-C en tres fases diferentes. En la fase 1 generalmente se encuentra el catalizador soportado, en la fase 2 el sustrato olefínico a acoplar disuelto en el medio de reacción y por último en la fase 3 se encuentra el halogenuro de arilo inmovilizado en un soporte diferente al del catalizador. Si la catálisis es posible, será únicamente porque las especies activas catalíticamente son solubles en el medio de reacción. Este hecho quedó patente en el estudio realizado por el grupo de Reider y colaboradores,²⁴⁷ quienes inmovilizaron iodobenceno en un soporte diferente al catalizador de paladio y disolvieron acrilato de butilo en cantidades estequiométricas en el líquido de reacción. Al no observar conversión alguna procedieron a añadir al medio de reacción una cantidad adicional de iodobenceno, momento a partir del cual se observó una conversión completa, tanto del sustrato inmovilizado como añadido al medio de reacción, demostrando así que las especies de paladio lixivadas son capaces de llevar a cabo la catálisis, así como que la etapa en la cual se producía el lixiviado de paladio era la adición oxidante.

4.1.1.3. Estudios de la naturaleza de la catálisis de acoplamiento C-C a partir de la selectividad hacia procesos heterogéneos u homogéneos.

La reacción de deshalogenación es una reacción lateral que se puede dar al llevar a cabo un proceso de acoplamiento cruzado (Esquema 40). El grupo de Djakovitch y colaboradores realizó un estudio con diferentes sistemas catalíticos, homogéneos y heterogéneos, donde se observó la evolución de la selectividad entre productos correspondientes a la reacción de Heck y la reacción de deshalogenación, para cada uno de ellos.²⁴⁸



Esquema 40. Modelo para la formación de diferentes productos de acoplamiento.

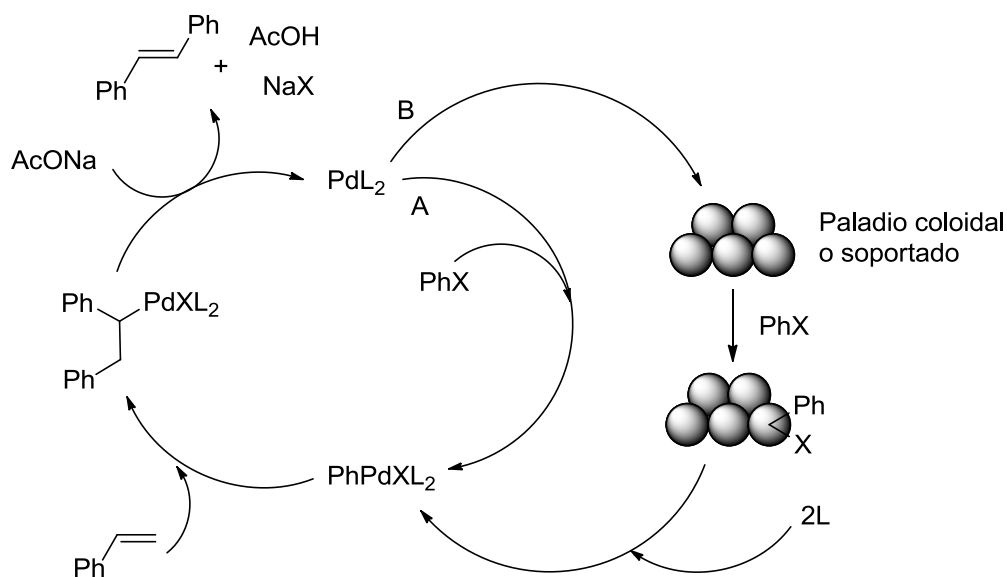
Estos investigadores detectaron que los catalizadores heterogéneos eran más propensos a generar productos provenientes de la reacción lateral de deshalogenación, que los catalizadores moleculares homogéneos. Además, la selectividad hacia los productos del acoplamiento cruzado podía incrementarse mediante la elección adecuada del disolvente de reacción. A partir de estos resultados, estos autores concluyeron que la reacción de Mizoroki-Heck está catalizada por especies de paladio lixiviadas, mientras que el proceso de deshalogenación tiene lugar en la superficie del sólido. Es decir, aquellas condiciones que favorezcan el lixiviado de paladio, tales como un disolvente polar aprótico, favorecerán la formación del producto del acoplamiento cruzado. Además, los resultados de selectividad en condiciones que favorecen el lixiviado de paladio son muy similares a los observados con catalizadores homogéneos moleculares.

4.1.1.4. Estudios llevados a cabo a través de métodos espectroscópicos.

El grupo de Reimann²⁴⁹ utilizó la técnica de absorción de rayos X QEXAFS para estudiar reacciones de tipo Heck. Esta técnica permite la observación simultánea de la fase líquida y la del catalizador sólido a través de un sistema de doble haz. La ventaja que presenta este método es la posibilidad de obtener información morfológica de las nanopartículas de paladio que participan en el proceso, a la vez que se obtiene información estructural de las especies en disolución. Estos investigadores prepararon un sistema catalítico basado en paladio soportado en alúmina, utilizando *N*-metilpirrolidona como codisolvente de reacción. Al llevar a cabo el proceso a 150 °C detectaron lixiviado de paladio en la disolución y la formación “in situ” de pequeños clústeres metálicos de 2 nm en el momento de mayor actividad catalítica.

Posteriormente estos, clústeres metálicos descompusieron en el periodo en el que la

velocidad de reacción era mínima, para formar especies aniónicas de tipo $[\text{PdBr}_4]^{2-}$ y $[\text{Pd}_2\text{Br}_6]^{2-}$. A través de estas observaciones, estos autores llegaron a la conclusión de que pequeños clústeres metálicos estaban involucrados en la reacción de Heck. En este estudio propusieron un mecanismo alternativo en el que la adición oxidante tenía lugar en los pequeños clústeres metálicos, lo que provocaba la abstracción de un átomo de paladio responsable del ciclo catalítico. Este átomo de paladio era redepositado en el clúster, una vez concluida la eliminación reductora (Esquema 41).



Esquema 41. Mecanismo propuesto por Reimann y colaboradores.

4.1.1.5. Estudios llevados a cabo con estructuras metálicas de paladio.

Con el objetivo de estudiar el proceso de lixiviado más detalladamente, Amoroso y colaboradores escogieron alambre y laminas de paladio como sistemas catalíticos en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre derivados de bromuros de arilo y ácido toliborónico.²⁵⁰ Pese a que los resultados de actividad catalítica distaban mucho de asemejarse a lo de los sistemas catalíticos heterogéneos ya optimizados, dada la baja área superficial y dispersión del paladio, estos materiales resultaron ser sistemas modelos muy útiles.²⁵¹ Al llevar a cabo el test de filtración en caliente y el test de las tres fases, se detectó que tenía lugar el lixiviado de paladio y que las especies activas catalíticamente estaban disueltas en el líquido de reacción. Los materiales fueron analizados por XRD y SEM antes y después de la catálisis, observándose la

desaparición de paladio en determinados puntos del material, especialmente en las zonas de la red metálica con defectos estructurales.

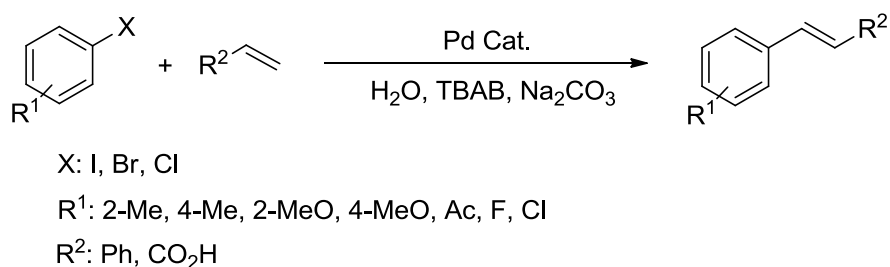
Los estudios descritos hasta el momento, ponen de manifiesto la necesidad de un proceso de lixiviado de átomos de paladio a la fase de la reacción, origen de la actividad de los catalizadores en procesos de acoplamiento C-C.

4.1.2. Activación microondas de reacciones Mizoroki-Heck.

La transmisión de energía a través de la irradiación con microondas para activar transformaciones químicas, se ha aplicado en gran diversidad de áreas de investigación química y ciencias de los materiales. Esta técnica es extremadamente atractiva debido a que presenta una gran versatilidad y simplicidad de manejo. Su uso permite incrementar la velocidad de muchas reacciones químicas, optimizar la energía empleada en dichas transformaciones, mejorar los rendimientos de reacción y como consecuencia disminuir el impacto medioambiental en la síntesis química. Estas ventajas han conducido a un desarrollo profundo de esta técnica, así como a la aparición de un gran número de estudios basados en ella. Una aplicación interesante se encuentra en la activación de procesos de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck. Hasta la fecha, se ha demostrado que la activación microondas de este tipo de reacciones para acoplamientos de ioduros y bromuros de arilo activados es posible, observándose aumentos importantes de la velocidad de reacción, de forma que procesos que tardan horas o días en completarse por activación térmica, tienen lugar en segundos o minutos a través de la irradiación con microondas. Además, se han observado mejoras de los rendimientos de reacción, así como la disminución de reacciones laterales. Sin embargo, queda pendiente la tarea de promover acoplamientos Mizoroki-Heck con reactivos desactivados, como bromuros de arilo ricos en densidad electrónica y de cloruros de arilo. Dentro de la vasta bibliografía existente referente a este tipo de procesos, se han seleccionado los estudios más interesantes, que demuestran la aplicabilidad de esta técnica y las ventajas que presenta.

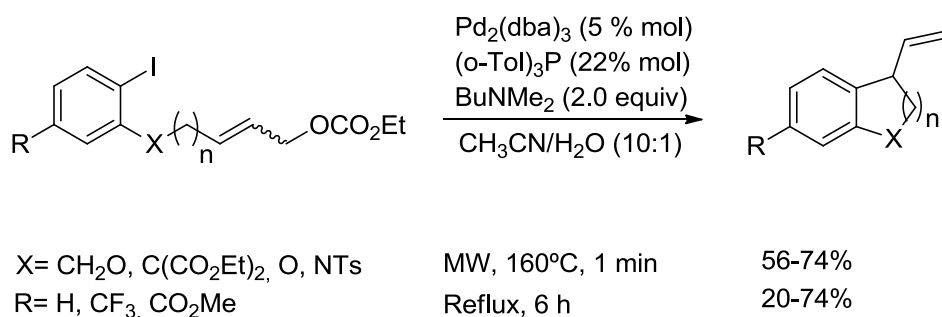
El grupo de Leadbeater y Arvela,²⁵² publicaron el acoplamiento C-C de tipo Heck, en agua, entre bromuros de arilo y estireno o ácido acrílico activado por microondas, utilizando TBAB como agente de transferencia de fase (Esquema 42). Este trabajo es muy interesante, ya que se indujo el proceso de acoplamiento C-C con cantidades extremadamente bajas de paladio, de orden de 500 ppb. Además, se observó un gran

aumento de la velocidad de reacción en comparación con la activación térmica. Por otro lado, se observó que el uso de agua como medio de reacción, además de permitir el uso de una cantidad muy baja de catalizador, facilitaba enormemente el tratamiento de la reacción. En general se obtuvieron buenos rendimientos con ioduros y bromuros de arilo. Sin embargo, aunque catalizador fue capaz de inducir el acoplamiento con cloruros de arilo, en estas condiciones de reacción los rendimientos fueron bajos.



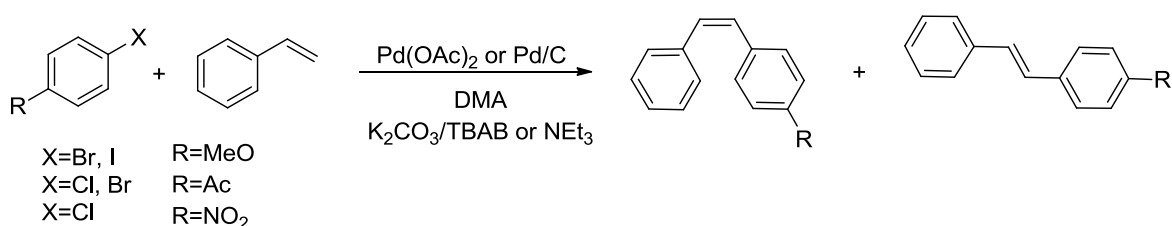
Esquema 42. Reacciones estudiadas por Leadbeater y Arvela.

Otro estudio interesante fue el llevado a cabo por el grupo de Lautens y colaboradores,²⁵³ quienes demostraron la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de una gran variedad de compuestos cíclicos de 5 a 7 miembros a través de reacciones de acoplamiento C-C intramoleculares con excelentes diastereoselectividades (Esquema 43). El estudio se llevó a cabo tanto con activación térmica como por activación con microondas. Se observó una mejora de los rendimientos de reacción, así como una disminución importante del tiempo de reacción necesario al utilizar la irradiación microondas. Los procesos de acoplamiento se llegaron a completar en 1 minuto, al utilizar microondas, frente a las 6 horas necesarias utilizando calentamiento tradicional.



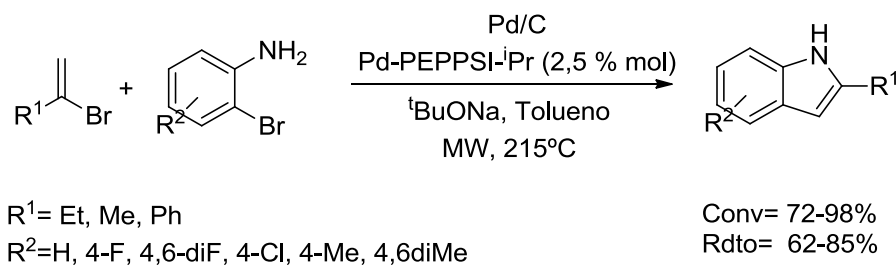
Esquema 43. Reacciones estudiadas por Lautens y colaboradores.

Otro ejemplo interesante de la aplicación de esta técnica a reacciones de acoplamiento C-C de tipo Mizoroki-Heck, fue el estudio llevado a cabo por el grupo de Cravotto y colaboradores.²⁵⁴ Sobre este tipo de proceso, catalizado por especies de Pd sin ligando, activado con microondas o a través de la combinación de la irradiación de microondas con ultrasonidos de alta intensidad (US) (Esquema 44). Se observó que estas metodologías aceleraban la reacción, llegando a llevar a cabo el proceso en 1 h, en comparación de las 18 h que eran necesarias cuando la reacción se activaba por calentamiento tradicional. Además, los cloruros de arilo deficientes en densidad electrónica pudieron utilizarse satisfactoriamente, consiguiéndose buenos rendimientos.



Esquema 44. Reacciones estudiadas por Cravotto y colaboradores.

El grupo de Organ y colaboradores,²⁵⁵ desarrollaron un procedimiento en flujo continuo activado por microondas, para la síntesis de alcaloides indólicos en dos pasos. El proceso se basaba en una aminación arílica seguida de una secuencia de acoplamiento C-C. Ambas transformaciones son catalizadas por paladio; en ellas se activaron bromoalquenos y 2-bromoanilinas (Esquema 45). Se observó una alta actividad catalítica, y se obtuvieron rendimientos de moderados a altos.



Esquema 45. Reacciones estudiadas por Organ y colaboradores.

Un ejemplo más es el estudio llevado a cabo por el grupo de Vallribera y colaboradores,²⁵⁶ en el que se prepararon nanopartículas de paladio inmobilizadas en un material híbrido orgánico-inorgánico obtenido mediante un proceso sol-gel (Figura 39).

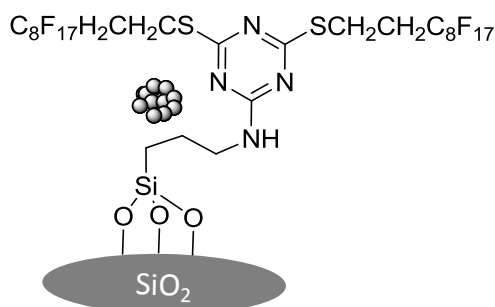
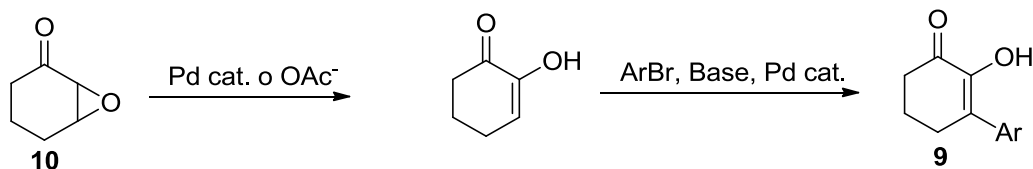


Figura 39. Sistema catalítico de Vallribera y colaboradores.

El sistema catalítico demostró ser muy activo en reacciones Mizoroki-Heck activadas mediante irradiación microondas, llegándose a recuperar en 6 ocasiones sin pérdida aparente de la actividad catalítica (Esquema 46). Las reacciones y la recuperación del sistema catalítico se llevaron a cabo en presencia de aire sin ningún tipo de precaución particular. Además, se observó un notable aumento de la velocidad de reacción, llevándose a cabo las transformaciones en 1 min con activación por microondas, frente a las 6 horas necesarias para completar el proceso si la activación era por calentamiento tradicional.

Un último ejemplo de aplicación de esta técnica fue el estudio llevado a cabo por el grupo de Lahed y colaboradores,²⁵⁷ quienes desarrollaron un rápido método “one pot” para la preparación directa de 3-aril-2-hidroxiciclohex-2-enona (9) a partir de 7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (10), a través de un proceso tándem isomerización epoxi-cetona/arilación Heck (Esquema 9). El proceso se llevó a cabo tanto por activación microondas como por calefacción clásica. A través de la irradiación con microondas se consiguió una disminución del tiempo de reacción y de la carga de paladio necesaria para llevar a cabo el proceso.



Condiciones Calefacción Térmica: Pd(OAc)₂ (5% mol), PPh₃ (12% mol), Et₂NH (4 equiv.)

DMF/H₂O (17:3), 100°C, 17-41 h

Condiciones Microondas: Pd(OAc)₂ (5% mol), MeCN, NaOAc (4 equiv.)

PEG/H₂O, 130-180°C, 5-20 min

Esquema 46. Síntesis de Lahed y colaboradores.

4.1.3. Objetivos del capítulo.

Los objetivos que nos marcamos en este capítulo fueron:

- Encontrar unas condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo procesos de acoplamiento Mizoroki-Heck.
- Ser capaces de activar estos procesos químicos tanto por calentamiento tradicional como por irradiación microondas, sin necesidad del uso de codisolventes de reacción.
- Minimizar el lixiviado de paladio de los sistemas catalíticos.
- Estudiar como maximizar la actividad catalítica y la vida media de los catalizadores, maximizando la recuperabilidad de los catalizadores

4.2. ACTIVACIÓN TÉRMICA DE LA REACCIÓN DE HECK

En el capítulo anterior observamos que los procesos de acoplamiento en los que existía una etapa de transmetalación favorecían la temprana desactivación de los sistemas catalíticos estudiados. Dados los resultados obtenidos, decidimos centrar nuestra investigación en reacciones de acoplamiento que no requiriesen de un organometálico como compañero de acoplamiento, para evitar la etapa de transmetalación. Por otro lado, al estudiar reacciones de tipo Heck-Cassar detectamos que el producto de reacción, difenilacetileno, tendía a polimerizar, dadas las propiedades de nuestro catalizador. Este hecho motivo que centrásemos nuestra investigación en reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck. En estos procesos nuestros sistemas catalíticos no afectaban de manera alguna al producto de reacción y conseguimos separar hasta en cinco ocasiones nuestro catalizador del producto de reacción con excelentes resultados de rendimiento de reacción. Por otro lado, en la literatura se han descrito gran cantidad de catalizadores soportados con dos problemas en común: la pérdida de paladio del sistema catalítico por lixiviado y una limitada recuperabilidad de los catalizadores, que en ningún caso supera las veinte reacciones. Dado este conjunto de hechos, en nuestro trabajo de investigación nos propusimos la optimización de sistemas catalíticos para reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck, con el objetivo de maximizar la actividad y recuperabilidad de los catalizadores, a través del estudio de parámetros como:

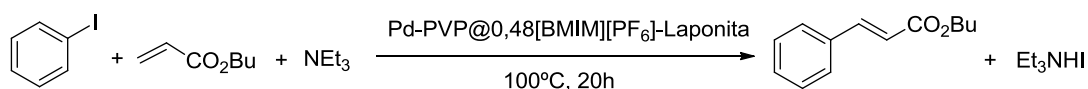
- La dispersión óptima de paladio en el soporte sólido.
- El agente estabilizante usado con las nanopartículas de paladio.
- El efecto de la inclusión de aditivos iónicos que mejorasen la transmisión de energía al sistema para favorecer la activación de los procesos catalíticos.

4.2.1. Sistemas catalíticos dopados con [BMIM][PF₆]

4.2.1.1. Estudio de la dispersión de paladio en los sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita.

En aras de hallar la composición idónea de los sistemas catalíticos se decidió comenzar por estudiar el efecto de la dispersión, así como la carga de paladio sobre la laponita en reacciones de acoplamiento. Para mejorar la difusión y homogeneización de la energía

suministrada a la hora de activar las reacciones de acoplamiento C-C se decidió dopar los sistemas catalíticos con un compuesto iónico, el hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio ([BMIM][PF₆]), de forma que el sistema catalítico de referencia para este estudio fue el Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita. Así pues, se prepararon 4 sistemas catalíticos con diferentes cantidades de Pd y se llevó a cabo la reacción test de acoplamiento C-C de iodobenceno con acrilato de butilo (Tabla 11).



Pd (mmol)	Pd (% mol) ^a	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,003	0,09	1	1	92
			2	25
0,009	0,09	3	1	99
			2	52
			3	7
0,003	0,33	3	1	100
			2	16
0,009	1	3	1	100
			12	100
			13	95
			14	96
			15	43

a) Proporción de paladio con respecto al reactivo limitante (PhI)

Tabla 11. Estudio, del efecto de la dispersión de paladio en sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita para la reacción Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo.

Detectamos que al utilizar una proporción reactivo limitante (iodobenceno)/paladio menor al 1% los sistemas catalíticos mostraban una alta actividad en el primer ciclo de

reacción, pero sufrían una fuerte desactivación al recuperarlos y reutilizarlos. Esta situación cambió al aumentar esta relación al 1%. Observamos que la reciclabilidad aumentó sustancialmente, llegando a utilizar el sistema catalítico hasta en 14 ocasiones sin pérdida aparente de actividad catalítica, con buenos resultados de rendimiento. Sin embargo, en el decimoquinto ciclo catalítico observamos, otra vez, una desactivación brusca del catalizador (Figura 40).

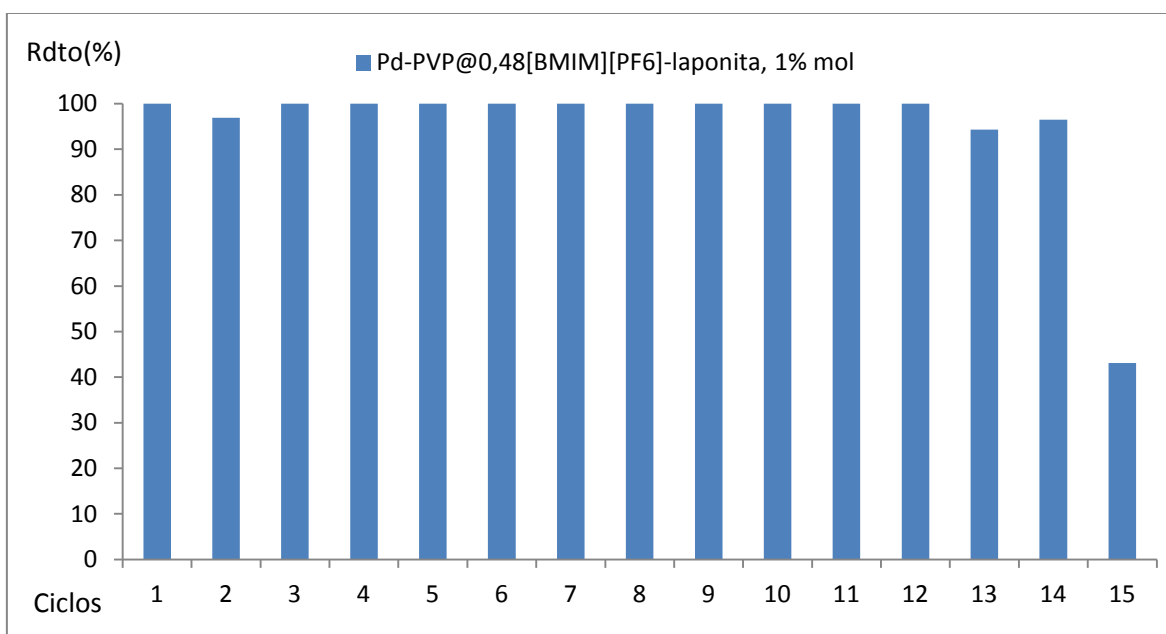


Figura 40. Test de actividad y reciclaje del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción de acoplamiento de iodobenceno con acrilato de butilo, empleando una carga de paladio de 1% en mol.

Con el objetivo de averiguar el motivo de la desactivación brusca del sistema catalítico se realizaron análisis de microscopía electrónica TEM y FESEM (Figuras 41 y 42), que nos diesen información acerca de la morfología tanto del sistema catalítico como de las nanopartículas de paladio una vez desactivado el mismo.

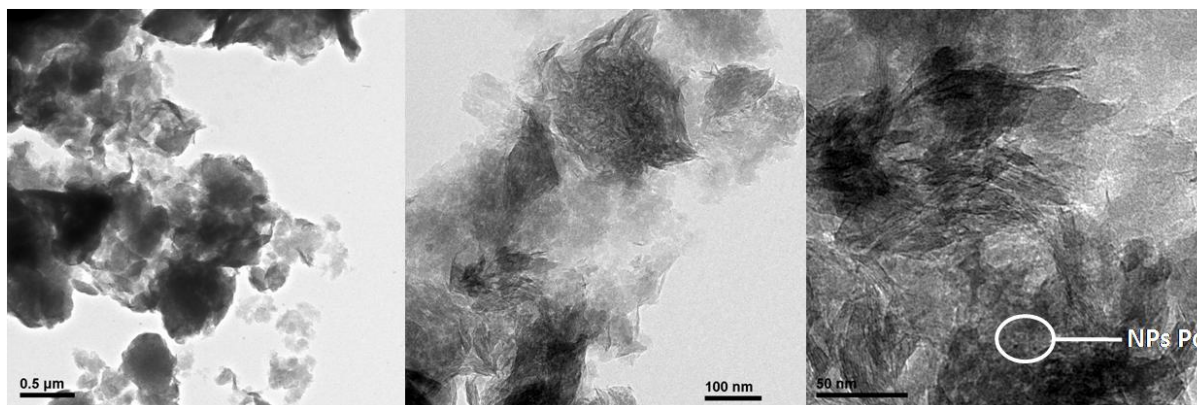


Figura 41. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 15 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis TEM evidenciaron una disminución notable de la cantidad y del tamaño de nanopartículas de paladio presentes en la superficie del catalizador. Estos resultados nos llevaron a plantearnos dos hipótesis. De acuerdo con la literatura, es frecuente observar un fenómeno de lixiviado y redeposición de paladio de las nanopartículas, lo que podría resultar en la formación de una gran cantidad de pequeños clústeres de paladio menores a 1nm de tamaño, no detectables por el aparato, dispersos por el soporte sólido. Por el contrario, al no encontrarse las nanopartículas de paladio ancladas covalentemente al soporte inorgánico cabría la posibilidad, aunque menos probable, de que se hubiese producido un fenómeno de coalescencia de las mismas en las condiciones de reacción. Esto podría dar como resultado un menor número de nanopartículas con una gran variedad de tamaños más dispersas en la laponita. Al disminuir notablemente el número de nanopartículas en el sólido, la probabilidad de encontrarlas sobre el soporte disminuiría, dada su alta dispersión sobre el mismo.

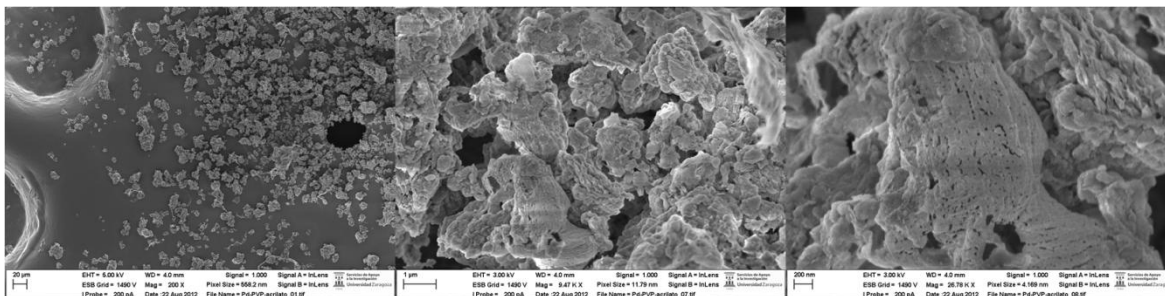


Figura 42. Análisis FESEM del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 15 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis obtenidos por FESEM mostraron que el tamaño de micropartícula del soporte sólido había disminuido considerablemente, a consecuencia de una posible deslaminación. Además, se detectó que la superficie del sistema catalítico estaba recubierta por un sólido de menor punto de fusión que el soporte inorgánico, que se licuaba al proyectar sobre él haz de electrones. Al llevar a cabo el análisis elemental con el detector de rayos X dispersados INCA 200 X-Sight que tiene incorporado el microscopio electrónico se detectó una alta cantidad de yodo en la muestra.

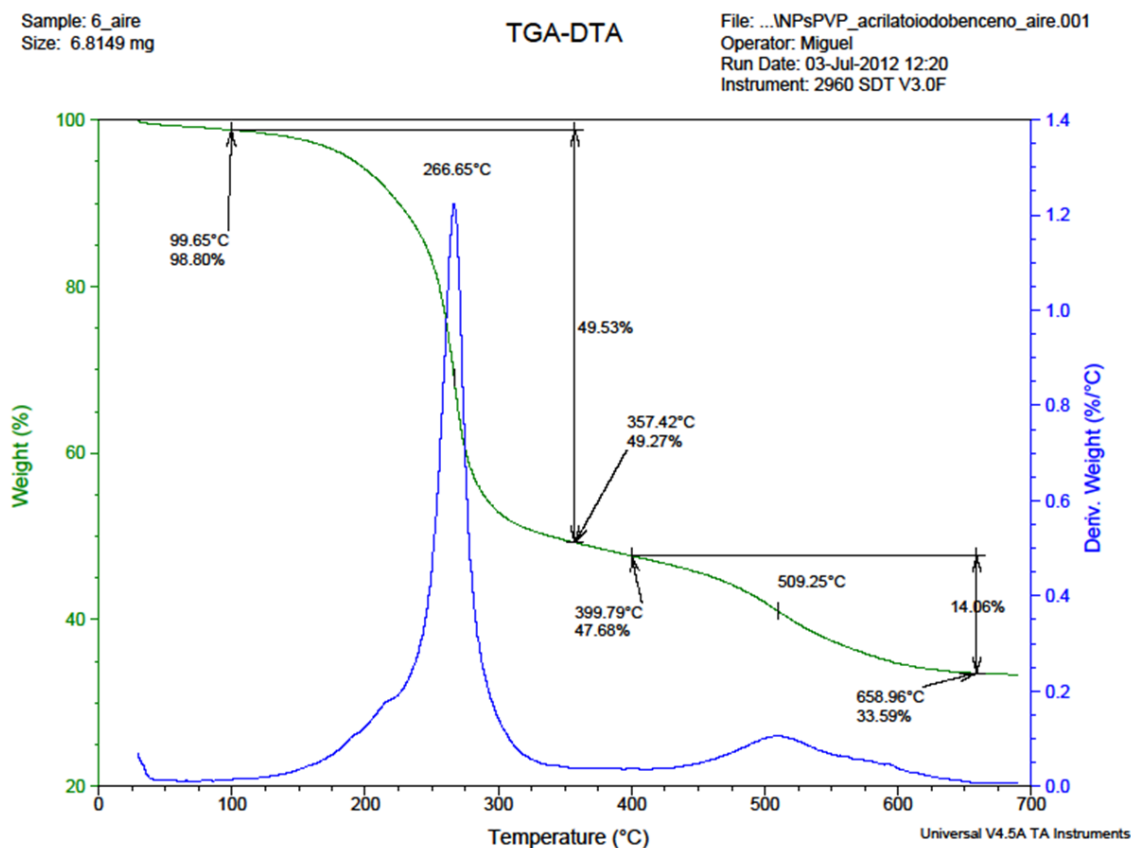


Figura 43. Análisis TGA del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 15 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

A través del análisis realizado por termogravimetría (Figura 43) se detectó una pérdida de masa de un 50% en peso entre 100 y 357°C, correspondiente a materia orgánica generada en los sucesivos ciclos catalíticos y otra pérdida de masa del 14% en peso de entre 400 y 659°C, correspondiente al porcentaje en peso de [BMIM][PF₆] añadido al preparar el sistema catalítico. Por otro lado, los resultados de análisis elemental CHN coincidían con la fórmula molecular de una especie de trietilamonio presente en el sistema catalítico. Por último se planteó llevar a cabo la determinación de paladio por ICP-MS en los sistemas catalíticos desactivados (Tabla 12). Para ello se calcinó el sistema catalítico, para eliminar toda la materia orgánica y se atacó la muestra.

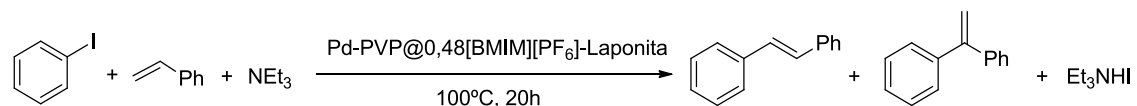
Reacción	Pd (mg/g)	Mg (mg/g)	Pd/Mg	Lixiviado (%)
S.C. sin usar	0,2428	168,30	$1,44 \times 10^{-3}$	-
Iodobenceno+ acrilato de butilo	0,0195	112,60	$1,73 \times 10^{-4}$	92 ^a /88 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 12. Lixiviado de paladio sufrido por el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% mol de Pd, después de 15 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis revelaron que durante el proceso catalítico se genera como producto de reacción la sal de yoduro de trietilamonio, como consecuencia de la eliminación reductora, etapa en la que se regenera la especie catalítica. Esta sal no se elimina en el proceso de extracción y permanece en el sistema catalítico recubriendo la superficie del mismo, lo que da lugar a un aumento significativo de masa. Por otro lado, como podemos observar en la Tabla 2, en los sucesivos ciclos catalíticos se produce una pérdida notable del paladio inicial en el sistema catalítico, entre un 88 y un 92%. Este hecho indica que se produce un fenómeno de lixiviado de átomos de paladio de las nanopartículas, que a su vez serían las especies responsables de la catálisis. Estas especies de paladio podrían ser solubles en el disolvente de extracción (hexano), eliminándose del medio de reacción durante los lavados del sólido. La baja cantidad de paladio en el sistema catalítico, unido a un incremento significativo de la dispersión de éste podría tener como consecuencia una disminución brusca de la actividad catalítica tras varias recuperaciones.

Con ánimo de estudiar el comportamiento de estos sistemas catalíticos con otro sustrato olefínico con diferentes propiedades electrónicas, se planteó llevar a cabo el estudio de la actividad catalítica y recuperabilidad del catalizador con estireno. Así pues, se prepararon dos sistemas catalíticos con diferente dispersión de paladio y se llevó a cabo la reacción test de Mizoroki-Heck de iodobenceno y estireno (Tabla 13).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,003	0,33	3	1	87	94
			2	17	94
0,009	1	3	1	100	92
			10	100	74
			11	96	98
			12	48	94

Tabla 13. Estudio del efecto de la dispersión de paladio en sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita para la reacción Mizoroki-Heck de iodobenceno con estireno.

Al igual que en el caso anterior, los mejores resultados de actividad catalítica/ reciclaje del catalizador, se obtuvieron para un sistema catalítico con una dispersión de paladio de 0,003 mmol Pd/g de laponita y una relación paladio/ iodobenceno del 1% en mol. Al llevar a cabo el proceso de acoplamiento con estireno, como sustrato olefínico, se observó que la recuperabilidad del sistema catalítico era ligeramente menor, doce ciclos frente a quince. Se observó que durante once ciclos consecutivos la actividad catalítica permanecía estable, obteniéndose excelentes resultados de rendimiento de reacción. Sin embargo, en el duodécimo ciclo se detectó una disminución de la actividad catalítica, siguiendo un patrón de desactivación similar al observado al utilizar como sustrato olefínico acrilato de butilo (Figura 44).

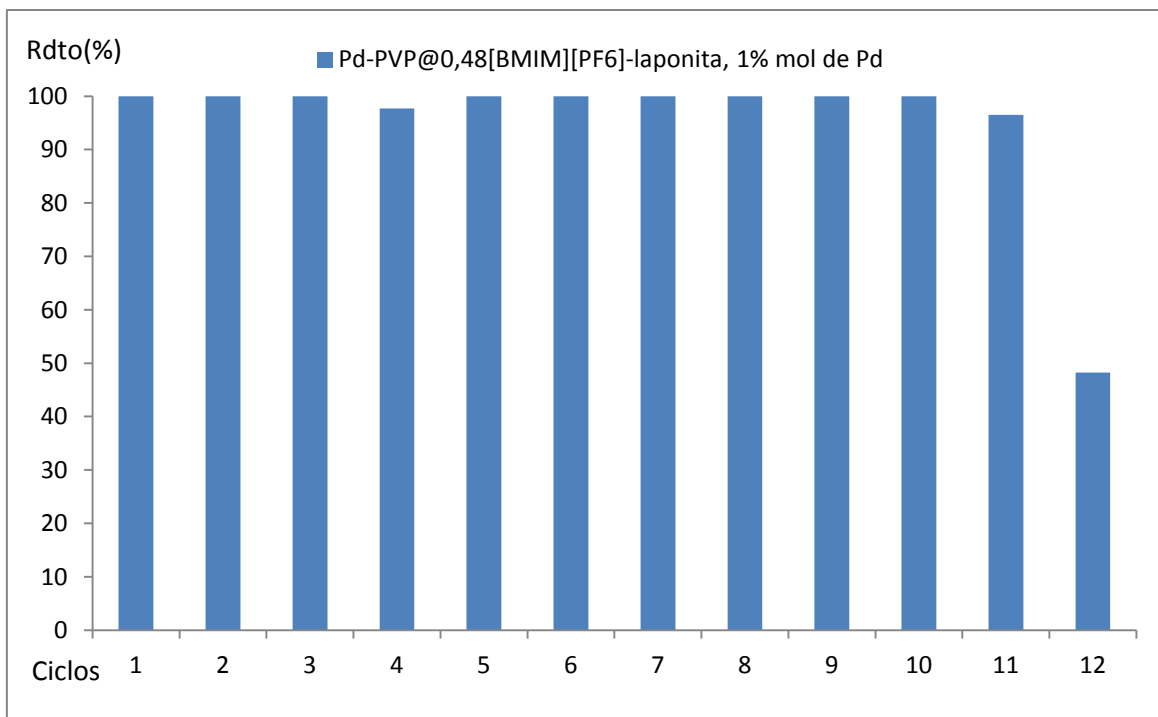


Figura 44. Test de actividad y reciclaje del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción de acoplamiento de iodobenceno con estireno, empleando una carga de paladio de 1% en mol.

Para obtener información acerca de la morfología de los sistemas catalíticos, así como de las nanopartículas de paladio se llevaron a cabo análisis de microscopía electrónica TEM y FESEM (Figura 45 y 46).

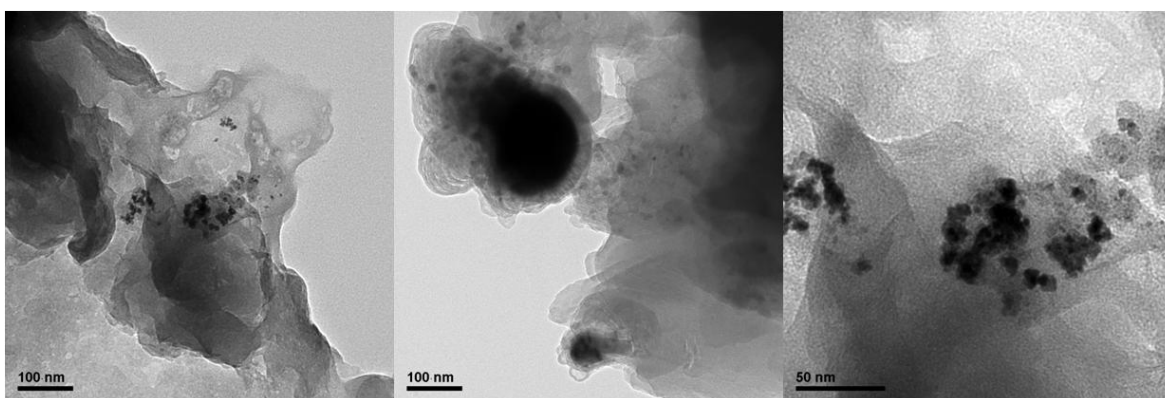


Figura 45. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 12 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y estireno.

En este caso los análisis de microscopía electrónica TEM revelaron la presencia de una mayor cantidad de nanopartículas de paladio en la superficie del catalizador, en comparación con el caso anterior. También se advirtió que el tamaño de las nanopartículas de paladio del sistema catalítico desactivado era menor que en el sistema catalítico recién preparado (Figura 45).

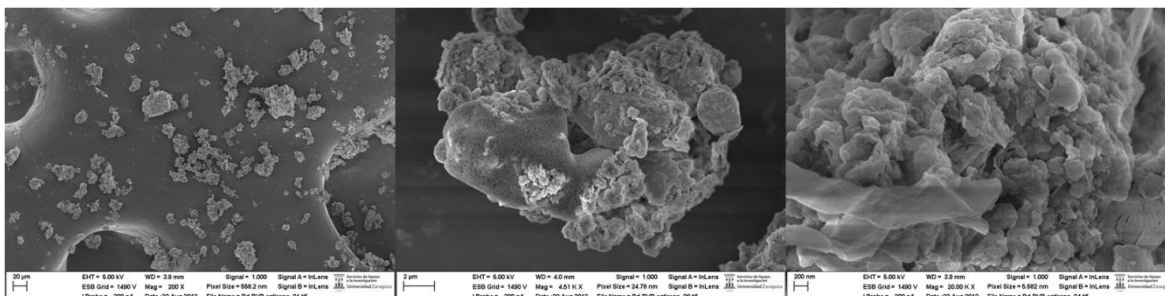


Figura 46. Análisis FESEM del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 12 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y estireno.

A través de los análisis de microscopía electrónica FESEM se detectó que los sistemas catalíticos habían sufrido una importante deslaminación, dando lugar a una pérdida significativa del tamaño de micropartícula, similar a lo observado en el sistema catalítico estudiado con anterioridad. Por otro lado, los análisis elementales llevados a cabo “in situ” con el detector de rayos X dispersados INCA 200 X-Sight del microscopio electrónico, evidenciaron la existencia de yodo en la superficie del catalizador, lo que confirmó la presencia de la sal de yoduro de trietilamonio recubriendo la superficie del sistema catalítico (Figura 46).

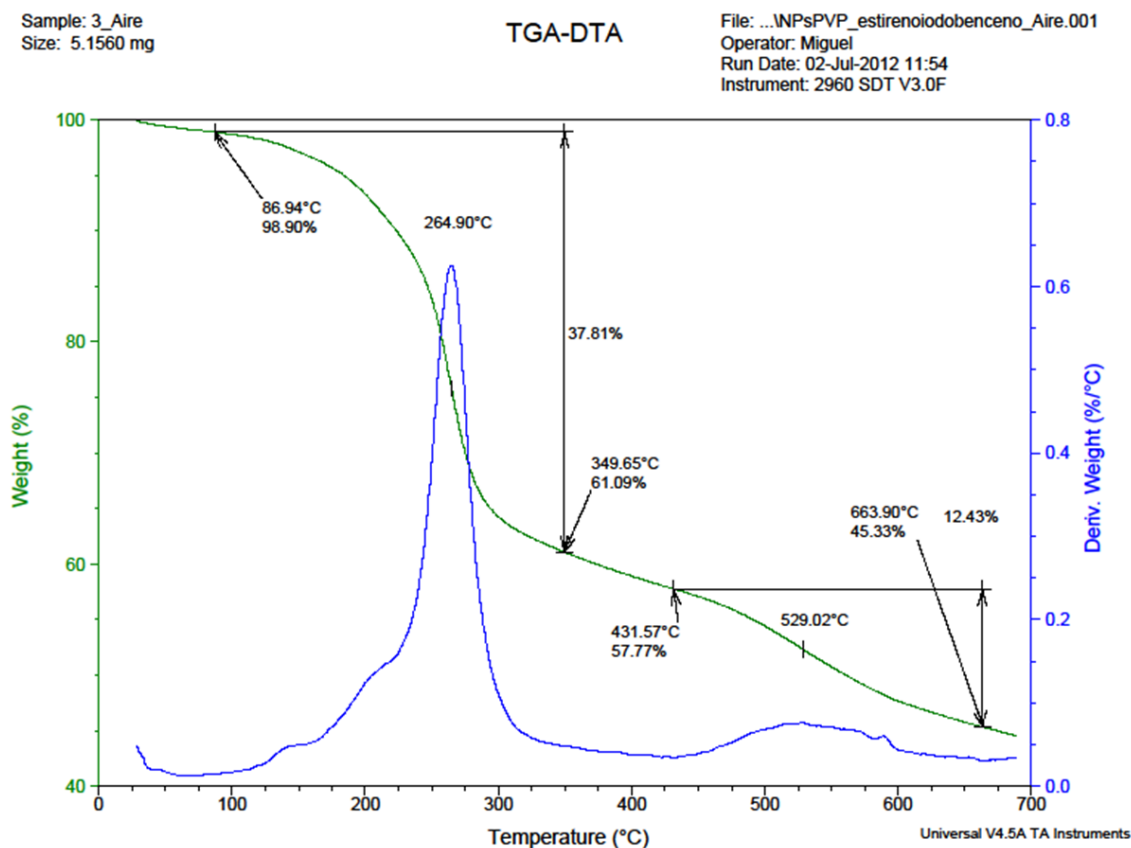


Figura 47. Análisis TGA del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, después de 12 recuperaciones en el acoplamiento entre iodobenceno y estireno.

A través del análisis realizado por termogravimetría (Figura 47) se detectó una pérdida de masa de un 38% en peso entre 99 y 350°C, correspondiente a materia orgánica generada en los sucesivos ciclos catalíticos y otra pérdida de masa del 12,5% en peso de entre 432 y 664°C, correspondiente al porcentaje en peso de [BMIM][PF₆] añadido al preparar el sistema catalítico. Por otro lado, los resultados de análisis elemental CHN coincidían con la fórmula molecular de la especie de trietilamonio formada durante la reacción. Por último, se planteó llevar a cabo la determinación de paladio del sistema catalítico desactivado mediante ICP-MS para cuantificar el lixiviado de paladio sufrido por el catalizador al llevar a cabo el estudio de actividad catalítica y reciclaje con los sistemas catalíticos (Tabla 14). Para ello, se calcinó el sistema catalítico para eliminar la materia orgánica y se atacó la muestra, tal y como se describe en la sección experimental (pág. 289).

Reacción	Pd (mg/g)	Mg (mg/g)	Pd/Mg	Lixiviado (%)
S.C. sin usar	0,2428	168,30	$1,44 \times 10^{-3}$	-
Iodobenceno+ estireno	0,1411	209,90	$6,72 \times 10^{-4}$	43 ^a /47 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

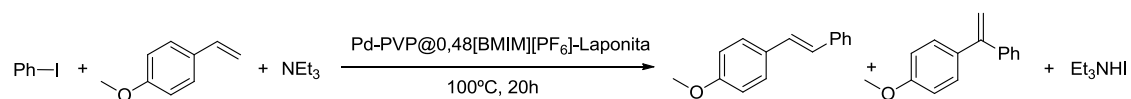
Tabla 14. Lixiviado de paladio sufrido por el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, tras 12 usos en el acoplamiento entre iodobenceno y estireno.

Los análisis de paladio por ICP-MS revelaron que el sistema catalítico había sufrido una pérdida del paladio inicial, por lixiviado de las nanopartículas, comprendida entre un 43 y un 47% del total. Esta cifra era significativamente menor que la pérdida de paladio sufrida por el sistema catalítico al utilizar acrilato de butilo como sustrato olefínico, pese a que se produjese una desactivación más temprana. Dada la baja cantidad necesaria de paladio para llevar a cabo la catálisis de procesos de acoplamiento C-C, se llegó a la conclusión de que había otro factor, aparte de la pérdida de paladio, que estaba influyendo en la desactivación del sistema catalítico. Por ello, se decidió estudiar la actividad catalítica y la recuperabilidad de este sistema catalítico con otros dos sustratos olefínicos con propiedades electrónicas ligeramente diferentes al estireno: el 4-metoxiestireno y el 4-cloroestireno.

4.2.1.2. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en función de las propiedades electrónicas de las olefinas.

Una vez optimizados los parámetros de dispersión de paladio en el sistema catalítico, se decidió continuar explorando el efecto de las propiedades electrónicas de los sustratos a acoplar en la actividad catalítica y el reciclaje del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd. Los resultados obtenidos hasta el momento revelaron que con una olefina π -deficiente como el acrilato de butilo, el sistema catalítico se había podido reutilizar hasta catorce veces sin una pérdida significativa de la actividad catalítica. Sin embargo, el catalizador había perdido en

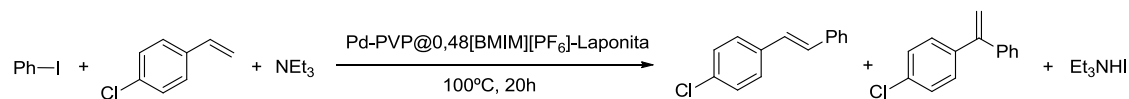
torno al 90% del paladio inicial. Por otro lado, al utilizar una olefina como el estireno, menos π -deficiente que el acrilato de butilo el sistema catalítico se desactivaba más rápido, en el duodécimo ciclo. Por el contrario sufría una pérdida de paladio significativamente menor, en torno a un 45%. Esto nos llevó a plantear la cuestión si la densidad electrónica π de los sustratos olefínicos empleados pudiese estar relacionada con la desactivación del paladio, es decir, si se estuviese generando algún tipo de complejo entre los sustratos olefínicos y el paladio, que pudiese desactivarlo. Para intentar contestar a esta cuestión se planteó llevar a cabo la reacción de acoplamiento C-C con un derivado de estireno que tuviese un grupo dador de densidad electrónica, 4-metoxiestireno, así como con un sustrato que tuviese un grupo atractor de densidad electrónica, 4-cloroestireno, para poder evaluar si existía algún tipo de correlación entre recuperabilidad y densidad electrónica del sustrato olefínico. En la Tabla 5 se recogen los resultados obtenidos para la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck entre iodobenceno y 4-metoxiestireno.



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,009	1	3	1	96	78
			2	99	86
			3	100	87
			4	97	87
			5	92	92
			6	95	89
			7	99	88
			8	98	89
			9	20	94

Tabla 15. Reacción de Mizoroki-Heck entre iodobenceno y 4-metoxiestireno catalizada por Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd.

Como se puede observar en la Tabla 15, el patrón de desactivación ya observado con estireno se repitió. En este caso conseguimos llevar a cabo 8 ciclos de reacción sin pérdida aparente de la actividad catalítica, pero en el noveno uso se observó una disminución brusca de la actividad catalítica. El sistema catalítico, Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, se llegó a reciclar en un menor número de ocasiones que al usar un sustrato olefínico más π -deficiente, como el estireno o el acrilato de butilo. También se observó que la selectividad hacia la formación del isómero *E* disminuyó ligeramente. Se detectó una selectividad media del 88% al utilizar 4-metoxiestireno, con respecto a una selectividad media de un 93% al utilizar estireno.



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero E (%)
0,009	1	3	1	85	93
			2	100	92
			3	100	92
			4	100	94
			5	100	94
			6	100	95
			7	100	95
			8	100	95
			9	98	96
			10	83	95
			11	10	96

Tabla 16. Reacción de Mizoroki-Heck entre iodobenceno y 4-cloroestireno catalizada por Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% mol de Pd.

Al llevar a cabo el estudio de actividad catalítica y reciclaje del sistema catalítico utilizando como sustrato olefínico 4-cloroestireno (Tabla 16), se detectó, al igual que con el resto de olefinas, que el patrón de desactivación catalítica se repetía. En esta ocasión el sistema catalítico se reutilizó en diez ocasiones sucesivas sin pérdida aparente de la actividad catalítica, sufriendo una fuerte desactivación catalítica en el undécimo ciclo. Al comparar la actividad catalítica en función de las recuperaciones (Figura 48) observamos que existe una tendencia que relaciona la densidad electrónica de los sustratos olefínicos a acoplar y la recuperabilidad de los catalizadores, existiendo una diferencia de hasta 6 recuperaciones entre la olefina más π -excedente (4-metoxiestireno)

y la más π -deficiente (acrilato de butilo), lo que supone una diferencia hasta de un 40% de recuperabilidad al cambiar de olefina.

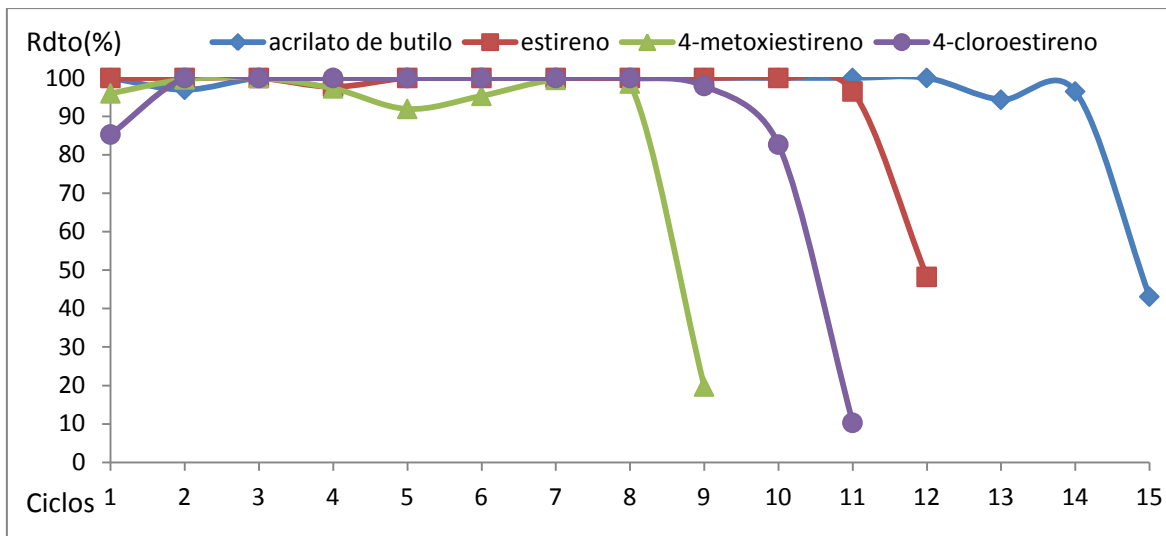
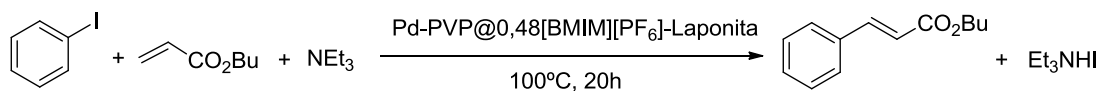


Figura 48. Comparativa de actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% mol de Pd en función del sustrato olefínico usado.

El siguiente paso fue comprobar si las especies de paladio lixiviadas de las nanopartículas, que se perdían en el proceso de extracción con hexano, eran activas catalíticamente. Con este fin se prepararon dos muestras de Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita y se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo, de forma paralela a dos tiempos de reacción, 1,5 y 3 h respectivamente. Pasado ese intervalo de tiempo se extrajo la mezcla de reacción. Una fracción se analizó por ICP-MS, para la cuantificación del paladio extraído (Tabla 17), con la otra fracción, se eliminó el disolvente de extracción a presión reducida (en este caso se utilizó n-pentano en el proceso de extracción para evitar la pérdida de reactivos de acoplamiento por evaporación). La mezcla de reacción evaporada se disolvió en DMF, se llevó a 100 °C y se mantuvo durante seis días donde se fue comprobando periódicamente el avance de reacción (Figura 49).



Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)	Contenido de paladio (mmol)
1,5	17%	$4,4 * 10^{-5}$
3	89%	$3,9 * 10^{-4}$

Tabla 17. Contenido de paladio de los extractos de filtración en caliente.

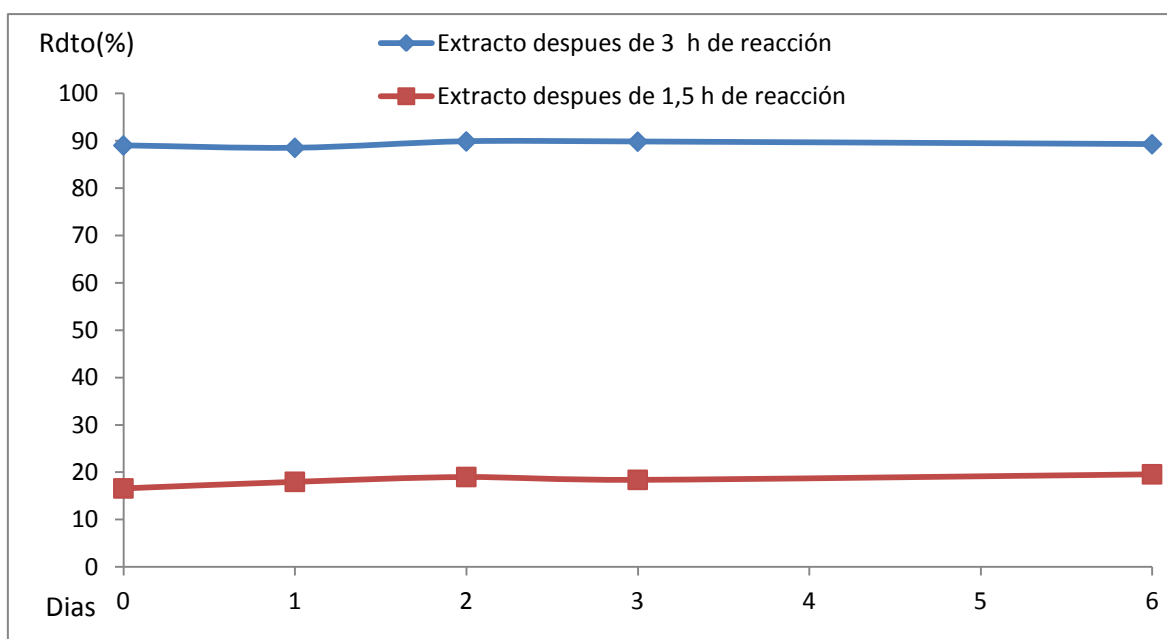


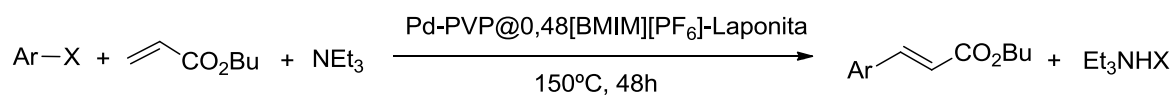
Figura 49. Experimentos de filtración en caliente de los extractos a 1,5 y 3 horas de reacción.

Al no detectarse conversión alguna en este periodo de tiempo, se dedujo que las especies de paladio lixiviadas no eran activas catalíticamente. Esto nos llevó a concluir que las especies de paladio que se pudiesen formar en el transcurso de la catálisis eran lo suficientemente estables como para no permitir que se produjese una nueva adición oxidante de un haluro de arilo a estas especies de paladio y comenzase un nuevo ciclo catalítico. Dados los resultados obtenidos hasta el momento, planteamos la hipótesis de que el mecanismo de la reacción no transcurría a través de procesos de lixiviado-redeposición de paladio, sino que las nanopartículas de paladio actuaban a modo de reservorio de especies discretas de paladio responsables de la catálisis, que una vez concluida la eliminación reductora se desactivaban al formar especies de paladio

estables, que a su vez eran eliminadas del catalizador en el proceso de extracción. Dado que los clústeres metálicos no son solubles en disolventes apolares como hexano o n-pentano, supusimos que las especies extraídas debían ser complejos moleculares solubles en este tipo de medio. Además, como hemos podido comprobar, estas especies son a su vez inactivas para procesos de acoplamiento C-C, por lo que si se quiere evitar la desactivación del sistema catalítico debe evitarse la formación de las mismas. Como la concentración de estas especies es extremadamente baja, por lo que resulta extremadamente difícil aislarlas y caracterizarlas, nos propusimos estudiar paso a paso cómo afecta cada elemento que interviene en la reacción de acoplamiento, de forma que pudiésemos elucidar que parámetros se pueden variar para mejorar la recuperabilidad de los sistemas catalíticos.

4.2.1.3. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en función del halogenuro de arilo empleado.

El siguiente objetivo que se planteó, fue estudiar cómo afectaba a la actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita el uso de otros halogenuros de arilo que no fuesen iododerivados en las reacciones de acoplamiento. Para ello se escogieron cuatro halogenuros de arilo, dos bromoderivados y dos cloroderivados y se probaron en la reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck (Tabla 18). Como sustrato olefínico se escogió el acrilato de butilo, ya que con esta olefina se habían obtenido los mejores resultados de actividad y recuperabilidad.



Ar-X	R	Pd (% mol)	Ciclos	Rdto (%)
Ph-Br	CO ₂ ⁿ Bu	2	1	63
			2	73
			3	79
			4	44
4-MeO-C ₆ H ₄ -Br	CO ₂ ⁿ Bu	2	1	98
			2	85
			3	79
			4	52
Ph-Cl	CO ₂ ⁿ Bu	2	1	-
4-MeO-C ₆ H ₄ -Cl	CO ₂ ⁿ Bu	2	1	-

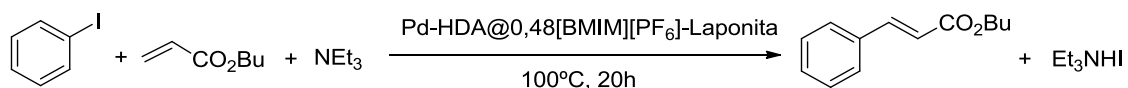
Tabla 18. Actividad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en función del haluro de arilo usado.

Al llevar a cabo el proceso de acoplamiento, se observó que el sistema catalítico no era capaz de activar cloruros de arilo. Solo con los bromuros de arilo se observó actividad catalítica. Sin embargo, en ningún caso se detectaron conversiones cuantitativas.

Además, para activar la reacción de acoplamiento C-C eran necesarias condiciones más extremas de reacción, así como un mayor porcentaje de paladio en el catalizador. Por otro lado, la recuperabilidad de los sistemas catalíticos fue en general baja, observándose la desactivación de los catalizadores en la cuarta recuperación. Dados los peores resultados obtenidos al variar el halogenuro de arilo, nos centramos en los acoplamientos que transcurriesen a partir de iododerivados. El siguiente objetivo que nos marcamos fue el estudio del efecto del agente estabilizante de las nanopartículas de paladio sobre la actividad y recuperabilidad de este tipo de sistemas catalíticos.

4.2.1.4. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en función del agente estabilizante de las nanopartículas.

Hasta el momento, las razones barajadas para explicar la desactivación de los sistemas catalíticos eran la pérdida de paladio en el proceso de extracción, así como el envenenamiento del paladio residual en el sistema catalítico, posiblemente por formación de complejos estables. Por otro lado, la razón por la cual las nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona se pueden manipular al aire sin peligro de que se oxiden, reside en la fortaleza de las interacciones π - δ que se establecen entre el los carbonilos de las lactamas de los grupos pirrolidona y los átomos de paladio superficiales de las nanopartículas. Este hecho hizo plantearnos si la polivinilpirrolidona, al establecer interacciones fuertes con el paladio, podría contribuir a la desactivación de las especies lixiviadas de las nanopartículas una vez terminado el ciclo catalítico. Por ello nos planteamos cambiar el agente estabilizante de las nanopartículas por otro menos coordinante, la hexadecilamina (HDA). Este ligando establece con el paladio interacciones de tipo σ N-Pd, que son más débiles que las π - δ . Este hecho debería permitir que el ligando estabilizante fuese más fácilmente desplazable, el complejo clúster o molecular menos estable y, por tanto, más activo catalíticamente. Así pues, se prepararon los sistemas catalíticos Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd tal y como se describe en el capítulo 2 (pág. 89), y se llevaron a cabo las reacciones test de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre iodobenceno con acrilato de butilo y con estireno.



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,009	1	3	1	100
			2	100
			3	100
			4	100
			5	100
			6	100
			7	100
			8	100
			9	100
			10	100
			11	100
			12	100
			13	100
			14	100
			15	93
			16	53

Tabla 19. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Al llevar a cabo proceso de acoplamiento C-C catalizado por el sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita (1% en mol de Pd) fue posible utilizar el sistema catalítico en quince ocasiones consecutivas sin pérdida aparente de la actividad

catalítica (Tabla 19). Sin embargo, en el decimosexto ciclo catalítico se observó una pérdida brusca de la actividad catalítica, repitiéndose el patrón de desactivación anteriormente observado. Al comparar los resultados entre sistemas catalíticos de idéntica composición, pero con diferente agente estabilizante de las nanopartículas (Figura 50) observamos que los resultados obtenidos fueron muy similares entre sí, al utilizar como sustrato olefínico acrilato de butilo.

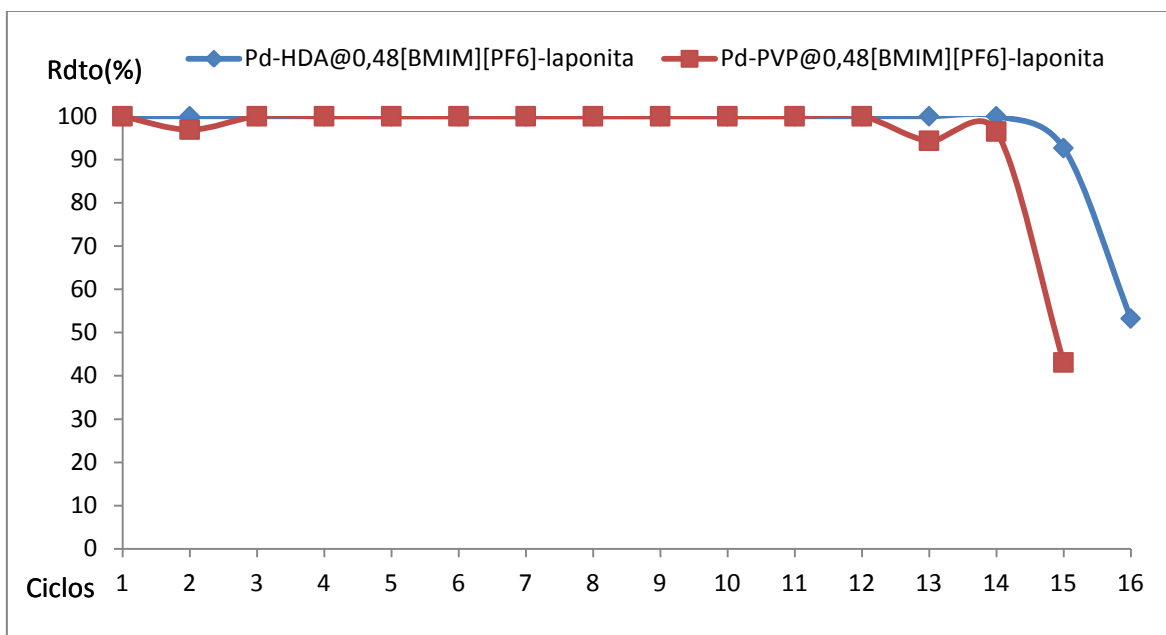
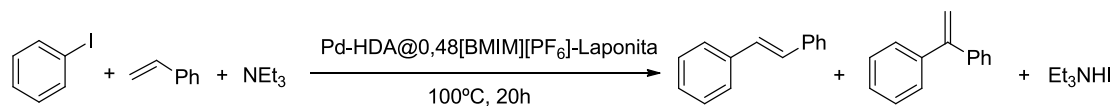


Figura 50. Comparativa de recuperabilidad en función del agente estabilizante de nanopartículas usado, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Para corroborar este hecho decidimos llevar a cabo el estudio con estireno, una olefina menos π -deficiente que el acrilato de butilo (Tabla 20). En esta ocasión también advertimos que el patrón de desactivación se repetía. Detectamos conversiones muy elevadas de los sustratos durante siete ciclos de reacción consecutivos y una fuerte disminución de la actividad catalítica para el siguiente uso.



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,009	1	3	1	100	94
			2	100	95
			3	100	95
			4	100	98
			5	100	95
			6	100	97
			7	83	95
			8	46	95
			9	15	93

Tabla 20. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y estireno.

Al comparar los resultados de ambos sistemas catalíticos (Figura 51) observamos una importante diferencia en su reciclabilidad.

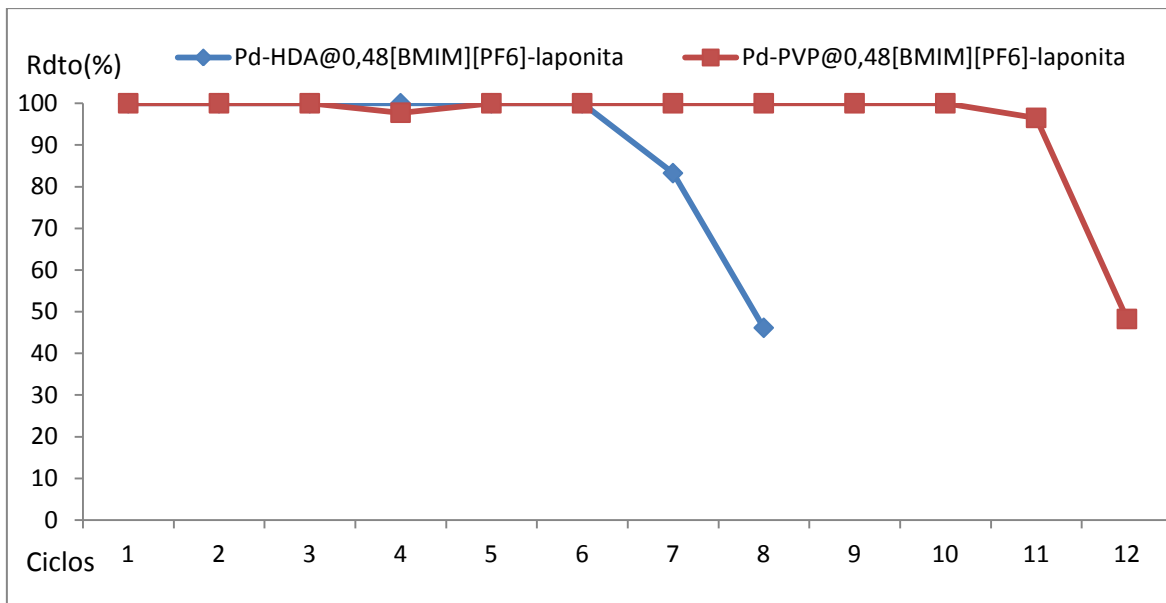


Figura 51. Comparativa de recuperabilidad en función del agente estabilizante de nanopartículas usado, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y estireno.

Sorprendentemente, al utilizar un sustrato olefínico con más densidad electrónica la actividad del sistema catalítico se mantenía durante más recuperaciones al utilizar un sistema catalítico con un ligando más coordinante para las nanopartículas de paladio. Dadas las características alquenófilas del paladio y los resultados hasta ahora obtenidos, pensamos que la causa fundamental del envenenamiento del paladio era la formación de especies de coordinación de paladio con los sustratos olefínicos del medio de reacción. Esto estaría de acuerdo con el hecho de que cuanto menos coordinante sea el agente estabilizante de las nanopartículas y más densidad electrónica tengan los sustratos olefínicos, más fácilmente se formarán complejos entre estos últimos y el paladio. Esto explicaría los resultados tan similares obtenidos, con los dos tipos de sistemas catalíticos al utilizar una olefina π -deficiente (Figura 13), así como la gran diferencia de recuperabilidad de ambos tipos de sistemas catalíticos al utilizar una olefina rica en densidad electrónica (Figura 14). Para corroborar esta hipótesis se decidió llevar a cabo análisis de microscopía electrónica FESEM y TEM que nos diesen información acerca de la morfología tanto del soporte como de las nanopartículas del sistema catalítico una vez desactivado (Figuras 52 y 53).

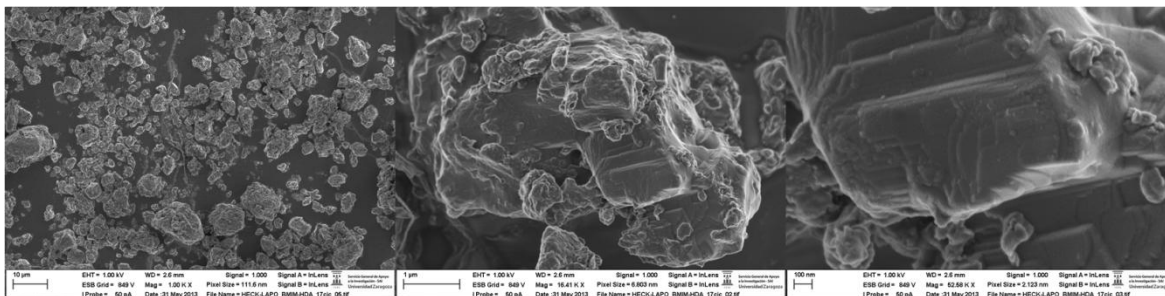


Figura 52. Imágenes FESEM del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd.

Los análisis FESEM (Figura 52) evidenciaron la disminución del tamaño de micropartícula de la laponita debido a la deslaminación sufrida, así la gran cantidad de sal de yoduro de trietilamonio que recubría la superficie del sistema catalítico. Los análisis elementales llevados a cabo “in situ” determinaron la presencia de yodo en la superficie del soporte inorgánico.

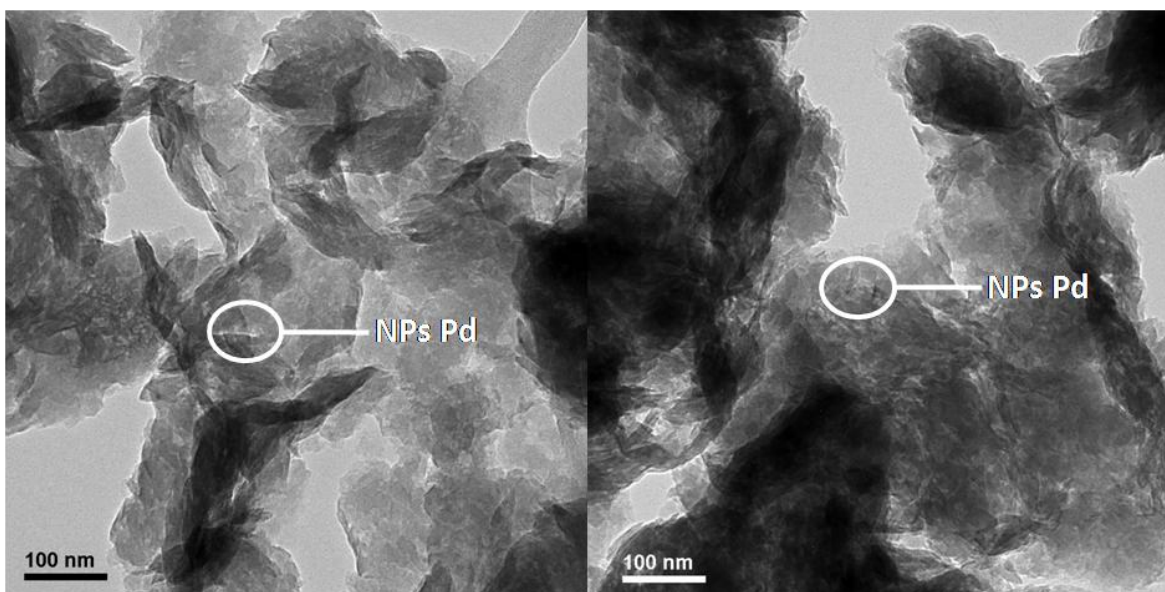


Figura 53. Imágenes TEM del sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, al usar como sustrato olefínico acrilato de butilo (izda) y estireno (drcha).

Los análisis por TEM (Figura 53) revelaron que la densidad de nanopartículas en el sistema catalítico era muy pequeña. Además, el tamaño de éstas había disminuido considerablemente. Este hecho refuerza la hipótesis de que el lixiviado de paladio de las nanopartículas se produjese por formación de complejos solubles. Se procedió a

determinar el paladio existente en el sistema catalítico a través de ICP-MS para averiguar que cantidad del mismo que se había perdido (Tabla 21).

Reacción	Pd (mg/g)	Mg (mg/g)	Pd/Mg	Lixiviado (%)
S.C. sin usar	0,2316	172.80	$1,34 \times 10^{-3}$	-
Iodobenceno+ acrilato de butilo	0,0568	143,30	$3,96 \times 10^{-4}$	70 ^a /75 ^b
Iodobenceno+ estireno	0,0779	170,50	$4,57 \times 10^{-4}$	66 ^a /66 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 21. Lixiviado de paladio sufrido por el sistema catalítico Pd-

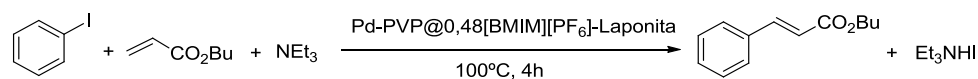
HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd, tras él estudio de actividad de actividad catalítica y reciclaje en función del sustrato olefínico empleado.

Como se puede observar, la pérdida de paladio sufrida por el sistema catalítico Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, 1% en mol de Pd es importante para ambos sustratos olefínicos. Sin embargo, dada la baja cantidad de paladio necesaria para catalizar reacciones de acoplamiento C-C, un 30% del paladio inicial es una cantidad más que razonable para que el sistema catalítico pudiese llevar a cabo la transformación sin ninguna dificultad. Por otro lado, la cantidad de nanopartículas observadas por microscopía electrónica es muy pequeña, por lo que nos preguntamos si una buena parte del paladio residual del catalizador estaría en forma de complejo molecular. Un hecho sorprendente, pero aparentemente contradictorio es el lixiviado sufrido por los sistemas catalíticos para cada uno de los sustratos olefínicos empleados. Al utilizar como sustrato olefínico estireno con los sistemas catalíticos Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita (1% en mol de Pd) y Pd-HDA@0,48[BMIM][PF₆]-laponita (1% en mol de Pd) observamos una pérdida de paladio, respectivamente, del 47% del paladio total en doce recuperaciones frente a un 66% en ocho recuperaciones. Sin embargo, al utilizar acrilato de butilo la situación se invierte observando un 92% de pérdida de paladio en quince recuperaciones en el sistema PVP frente a un 75% en dieciséis recuperaciones para el

sistema HDA. También es llamativo que se pierda más paladio en los sistemas catalíticos al utilizar una olefina deficiente en densidad electrónica.

4.2.1.5. Ajuste del tiempo de reacción con el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita.

El siguiente parámetro a estudiar fue el tiempo de reacción. Pensamos que una buena forma de evitar la formación de los complejos estables de paladio que aparentemente provocaban la pérdida de actividad catalítica de nuestros sistemas podría ser reducir al máximo la exposición del paladio a los sustratos olefínicos. Para ello se ajustó al máximo el tiempo de reacción para el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita (1% en mol de Pd) en las reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo y estireno. Para el acoplamiento de iodobenceno con acrilato de butilo se consiguió reducir el tiempo de reacción hasta cuatro horas (Tabla 22).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,009	1	3	1	100
			2	100
			3	100
			4	100
			5	100
			6	100
			7	100
			8	100
			9	100
			10	98
			11	100
			12	100
			13	98
			14	93
			15	98
			16	100
			17	86
			18	50

Tabla 22. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Al comparar los resultados obtenidos hasta ahora en este acoplamiento C-C (Figura 54), a través de la variación de parámetros como el agente estabilizante o el tiempo de reacción, advertimos una leve mejora en los resultados de actividad y recuperabilidad del sistema catalítico llegando a recuperar hasta en tres ocasiones más el catalizador sin pérdida significativa de la actividad catalítica. Sin embargo, el problema de la desactivación brusca del catalizador no se consiguió solucionar ya que se observó en el decimoctavo ciclo de reacción un descenso importante de la actividad catalítica.

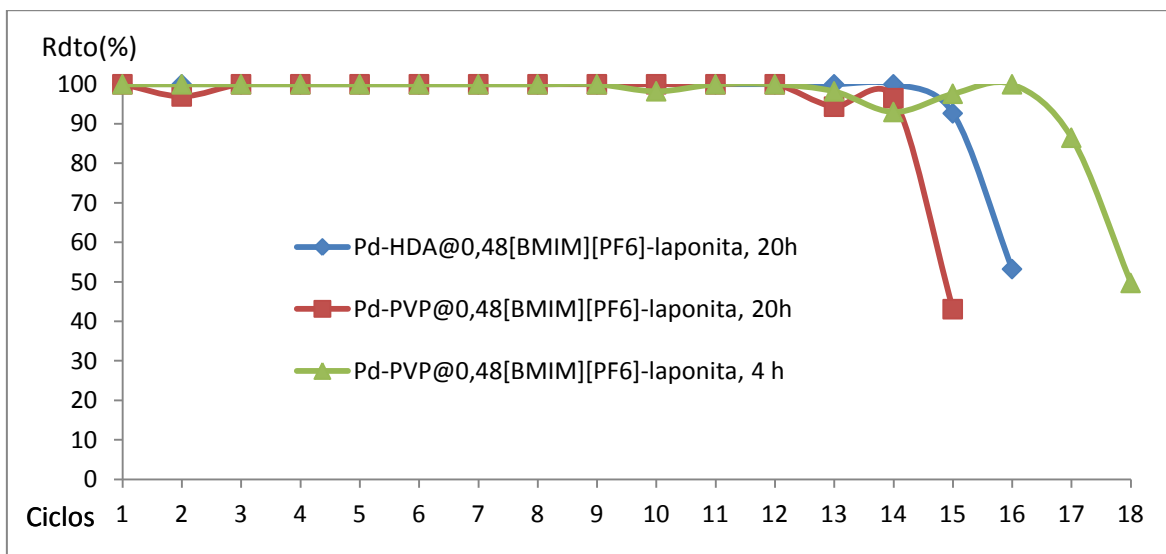
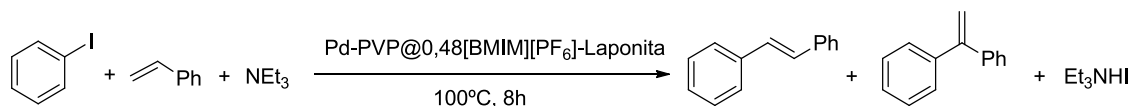


Figura 54. Comparativa de recuperabilidad en función del agente estabilizante de nanopartículas usado y el tiempo de reacción, para la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato.

En el caso del acoplamiento C-C al utilizar estireno como sustrato olefínico se observó que era posible reducir el tiempo de reacción hasta las 8 horas consiguiendo conversiones cuantitativas de los sustratos a acoplar (Tabla 23).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,009	1	3	1	89	89
			2	98	91
			3	100	92
			4	100	92
			5	98	94
			6	97	92
			7	68	89
			8	27	93

Tabla 23. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Sin embargo, la situación en este caso fue bien diferente. Al cambiar el sustrato olefínico detectamos que una disminución del tiempo de reacción en vez de mejorar los resultados de actividad catalítica/recuperabilidad, los empeoraba notablemente (Figura 55). Este resultado demuestra varias cosas. Por un lado que la cantidad de paladio necesaria para activar este tipo de sustratos ricos en densidad electrónica es mayor. Por otro, la ya comentada, clara relación entre la desactivación del paladio en función de las propiedades electrónicas del sustrato a acoplar, debido posiblemente a la fuerte interacción entre las olefinas ricas en densidad electrónica con el paladio para la formación de especies por coordinación muy estables, que desactivan el catalizador.

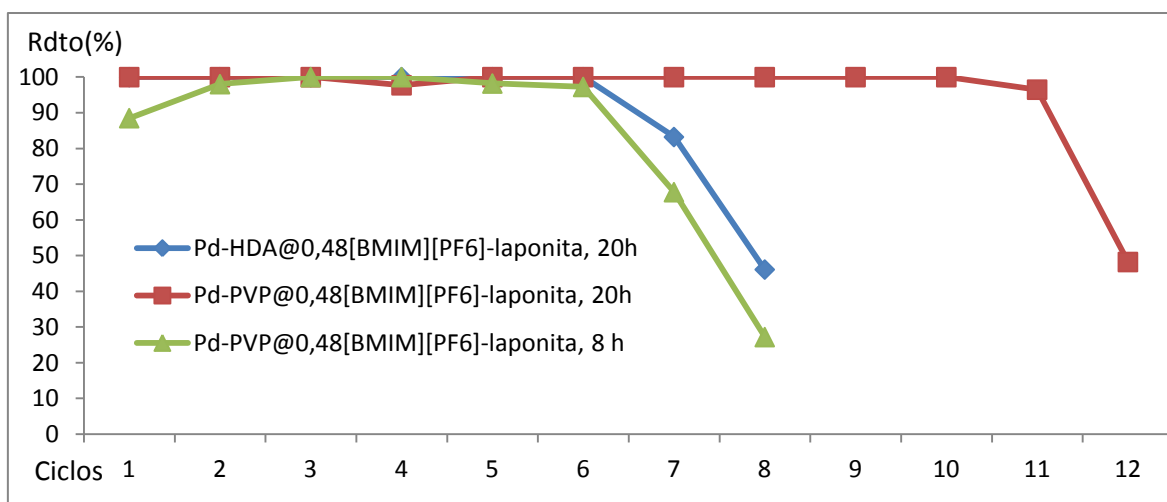


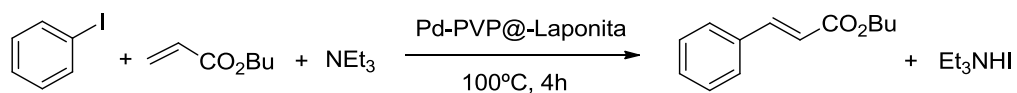
Figura 55. Comparativa de recuperabilidad en función del agente estabilizante de nanopartículas usado y el tiempo de reacción, para la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y estireno.

Dado que en todos estos casos el catalizador contiene un ligando iónico sobre la superficie del sólido, se decidió estudiar si éste desempeñaba algún papel.

4.2.2. Sistemas catalíticos sin líquidos iónicos

4.2.2.1. Actividad del sistema catalítico sin líquidos iónicos, Pd-PVP@laponita.

Los catalizadores sin líquido iónico se estudiaron manteniendo las condiciones óptimas de dispersión de paladio, agente estabilizante de las nanopartículas, relación paladio/reactivo limitante y tiempo de reacción optimizado, se preparó y probó el sistema catalítico sin líquido iónico, Pd-PVP@laponita (1% mol de Pd) en la reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo (Tabla 24).



Pd (mmol)	Pd (%mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)	Rdto(%)
					Duplicado
0,009	1	3	1	88	100
			2	90	98
			3	100	100
			4	100	99
			5	100	100
			6	100	100
			7	100	100
			8	100	100
			9	100	100
			10	100	94
			11	100	100
			12	100	100
			13	100	100
			14	97	100
			15	99	100
			16	98	100
			17	100	98
			18	100	91
			19	99	100
			20	92	95

21	96	84
22	98	94
23	100	95
24	90	95
25	96	91
26	97	100
27	100	100
28	91	89
29	95	84
30	93	98
31	94	
32	92	
33	91	
34	91	
35	75	
36	99	
37	93	
38	82	
39	98	
40	94	
41	77	
42	94	
43	98	
44	96	

45	62
46	91
47	80
48	72
49	84
50	85

Tabla 24. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, 1% en mol de Pd, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

El estudio de actividad catalítica y reciclaje del sistema catalítico se llevó a cabo por duplicado hasta el trigésimo ciclo de reacción. Los resultados obtenidos al eliminar el líquido iónico del sistema catalítico fueron sorprendentemente buenos, consiguiendo reutilizar el sistema hasta en cincuenta ocasiones sin observar desactivación alguna del mismo. La comparativa de los resultados obtenidos hasta el momento para esta reacción de acoplamiento (Figura 56) constata que existe una relación, hasta ahora no tomada en cuenta, entre el líquido iónico y la desactivación del catalizador.

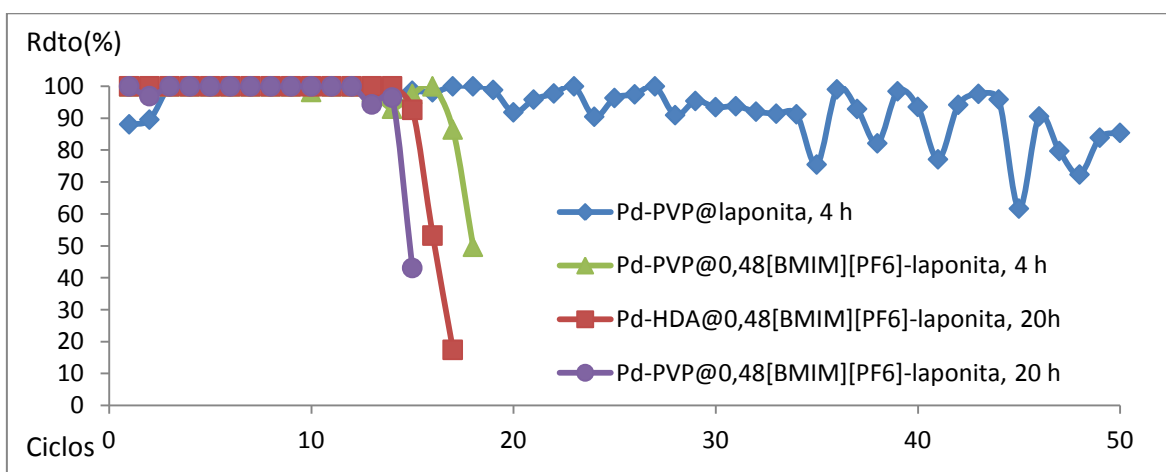


Figura 56. Comparativa de los diferentes sistemas catalíticos al variar las condiciones de reacción, en el estudio de actividad catalítica y reciclaje en el acoplamiento Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo.

Se procedió al análisis del catalizador por microscopía electrónica, para obtener información de la morfología del soporte y de las especies de paladio en el catalizador recuperado 50 veces.

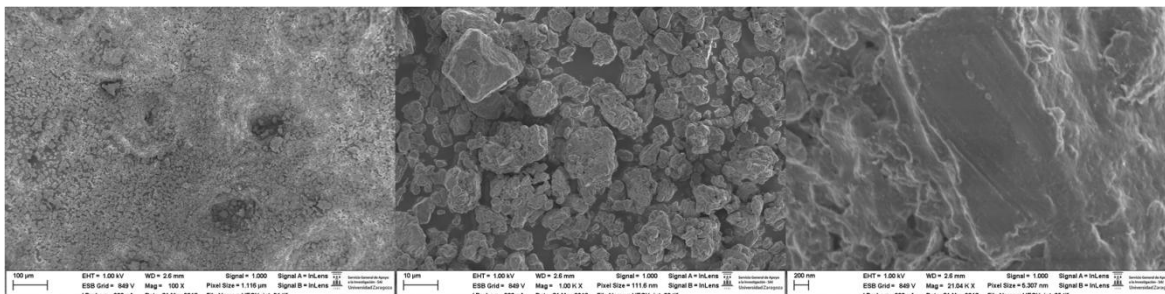


Figura 57. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita usado en 50 ocasiones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis obtenidos por FESEM (Figura 57) revelaron que, como en los casos anteriores, el soporte había sufrido una significativa deslaminación que había provocado una disminución notable del tamaño medio de micropartícula. Además, los análisis elementales llevados a cabo “in situ” revelaron una importante presencia de yodo en la superficie del soporte, este hecho fue, también como en los casos anteriores, confirmado por la imágenes obtenidas, donde se puede observar que el soporte está completamente recubierto por la sal de yoduro de trietilamonio generada como producto del proceso catalítico. Dado que el sistema catalítico permanecía activo pudimos desechar la idea de que la formación de este compuesto pudiese afectar de forma negativa, mecanísticamente hablando, a la actividad catalítica.

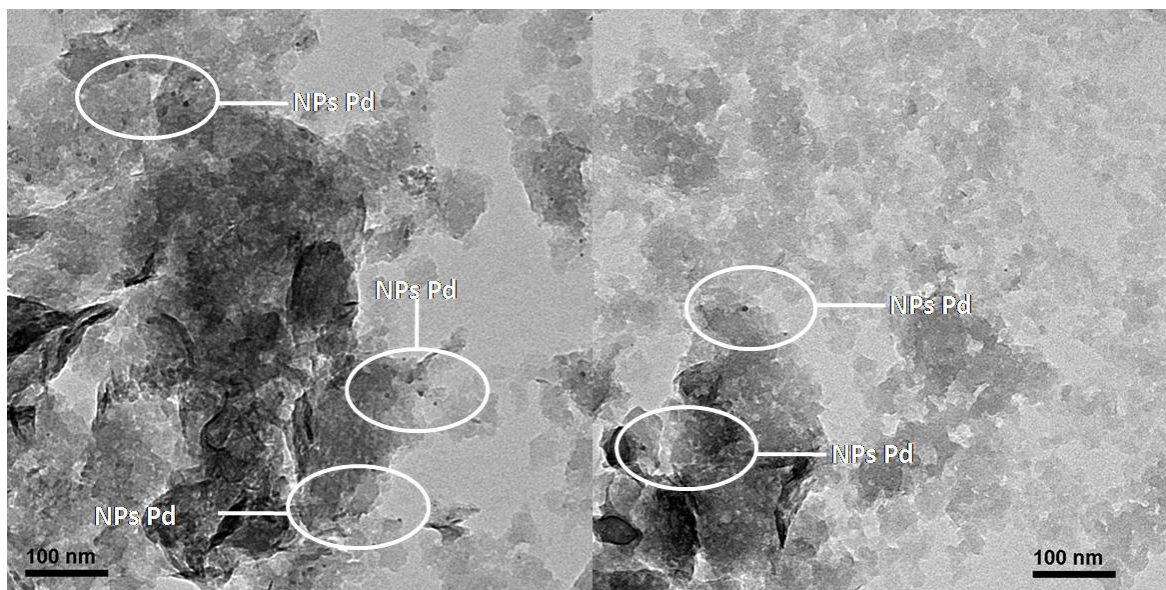


Figura 58. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita usado en 50 ocasiones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis TEM (Figura 58) revelaron la presencia de una alta densidad de nanopartículas de paladio en el sistema catalítico después de haber sido utilizado en 50 ocasiones sucesivas. Este hecho constata la idea de que el aditivo iónico favorecería el lixiviado de paladio de los sistemas catalíticos.

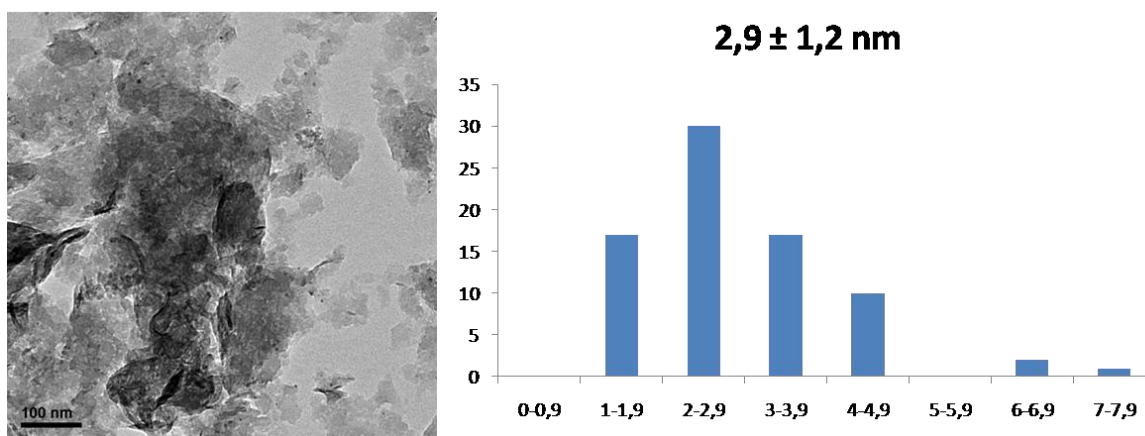


Figura 59. Estudio morfológico de las NPs Pd-PVP del sistema catalítico Pd-PVP@laponita usado en 50 ocasiones en el acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo.

El estudio morfológico de una población muestral de 77 nanopartículas permitió determinar que las nanopartículas restantes en el sistema catalítico tenían un tamaño comprendido entre 1 y 7,9 nm con un tamaño medio de 2,9 nm y una dispersión de 1,2 nm (Figura 59). El análisis morfológico confirmó que se había producido una ligera disminución del tamaño medio de las nanopartículas de paladio, de 3,6 a 2,9 nm después de haber utilizado el sistema catalítico en cincuenta ocasiones. A continuación se procedió a determinar el contenido de paladio en el sistema catalítico por ICP-MS, para obtener información de la cantidad de metal perdido en el proceso catalítico (Tabla 25).

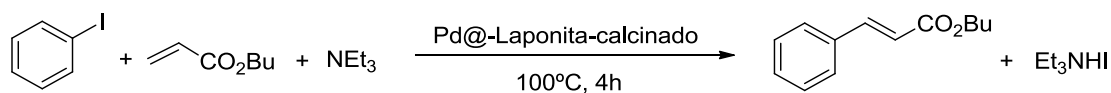
Ciclo	Pd (mg·g ⁻¹)	Ratio Pd/Mg (x10 ⁻³)	Lixiviado de Pd (%)
0	0,3050	1,848	-/-
50	0,2458	1,509	19,4 ^a /18,4 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 25. Análisis de Pd del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, después de 50 reutilizaciones en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.

Los análisis obtenidos por ICP-MS revelaron que se había perdido tan solo un 19% del paladio total en cincuenta recuperaciones. En la bibliografía se encuentra descrito que el paladio tiende a formar con complejos de tipo carbenos NCH tremendamente estables.²⁵⁸ Estas especies tan estables podrían ser las responsables de la desactivación de nuestros sistemas catalíticos en los procesos hasta ahora llevados a cabo. Este hecho sugirió que la catálisis de la transformación, al no existir un agente fuertemente complejante de paladio en el sistema catalítico, se producía a través del lixiviado/redeposición de átomos de paladio en la nanopartícula. Pese a que la actividad catalítica de sistema Pd-PVP@laponita (1% en mol de Pd) se mantenía, a partir del ciclo 35 se comenzaron a detectar ciertas fluctuaciones en el rendimiento de reacción. Dada la gran cantidad de sal de yoduro de trietilamonio generada y acumulada en el sistema catalítico en las sucesivas recuperaciones, pensamos que la materia orgánica formada durante el proceso podría dificultar la difusión de los reactivos en el sistema catalítico, además de aumentar la dispersión del paladio en el mismo. Por este motivo,

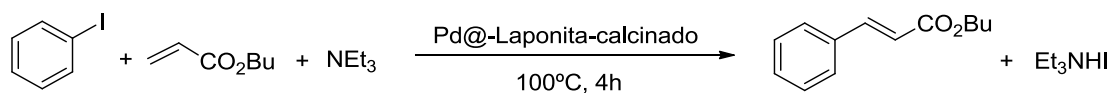
se decidió buscar una vía para eliminar toda la materia orgánica residual de los sistemas catalíticos generada en la catálisis. Este proceso no es en absoluto evidente. El ioduro de trietilamonio es una sal, y por tanto es un compuesto muy polar, que requiere de un disolvente también muy polar para eliminarla por extracción, lo que lleva implícito el problema de la disolución de las nanopartículas del medio y por tanto la desaparición del paladio. Por otro lado, con disolventes polares próticos como agua, la laponita genera geles de forma que no sería posible separar el soporte sólido de la sal de amonio. Dada la complejidad del problema se optó por calcinar el catalizador. Este procedimiento conlleva el riesgo de oxidar las nanopartículas de paladio, lo que podría desactivar el sistema catalítico. Además, la calcinación eliminaría el agente estabilizante, lo que podría facilitar la coalescencia de las nanopartículas durante la catálisis. Sin embargo, es el único método que nos permitiría eliminar la materia orgánica sin eliminar el paladio del medio. Así pues, tratamos el catalizador bajo una corriente de aire, siguiendo el programa: 25°C, 10°C·min⁻¹, 550°C, 10 h. Una vez calcinado el catalizador, nos dispusimos volver a utilizarlo en la reacción de acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo para comprobar se había perdido o no la actividad catalítica (Tabla 26).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,009	1	3	51	100
			52	80
			53	96
			54	100
			55	89
			56	97
			57	100
			58	13

Tabla 26. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo, después de la primera calcinación.

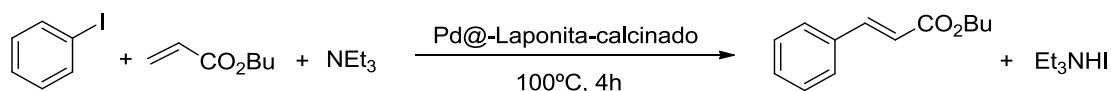
Sorprendentemente, como podemos observar en la Tabla 16, el sistema catalítico seguía siendo muy activo y recuperable, aunque en el octavo ciclo se observó la desactivación del mismo. Para comprobar si era posible reactivar el sistema catalítico se decidió volver a calcinarlo y probar si capaz de catalizar la reacción de acoplamiento (Tabla 27).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,009	1	3	59	100
			60	100
			61	99
			62	99
			63	100
			64	100
			65	1

Tabla 27. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo, después de la segunda calcinación.

En la Tabla 17 se recogen los resultados del estudio de actividad catalítica y reciclaje del sistema catalítico después de la segunda calcinación. Como se puede observar, el catalizador se mantiene activo durante 6 ciclos de reacción con una alta actividad catalítica, sufriendo una fuerte desactivación en el 7 ciclo de reacción. A continuación, se volvió a calcinar y comprobar su actividad catalítica una vez regenerado (Tabla 28).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto(%)
0,009	1	3	66	100
			67	88
			68	100
			69	100
			70	100
			71	100
			72	100
			73	81
			74	38
			75	49

Tabla 28. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo, después de la tercera calcinación.

Después de 75 ciclos de reacción se decidió dar por terminado el estudio de actividad catalítica y recuperabilidad de este sistema catalítico, habiendo demostrado el efecto perjudicial de un aditivo iónico de tipo imidazolio en el catalizador, así como haber desarrollado un método para eliminar materia orgánica del soporte catalítico que además permitía reactivar el catalizador. Los resultados obtenidos nos llevaron a concluir que el sistema catalítico una vez calcinado se podía desactivar debido a que la ausencia de agente estabilizante pudiera permitir el envenenamiento de paladio por parte de alguna especie presente en el medio de reacción. Por otro lado, al llevar a cabo la determinación de paladio de muestras de sistema catalítico a diferentes recuperaciones observamos que se sufría una fuerte pérdida de paladio inicial de alrededor de un 8%, posiblemente debido a la formación de especies activas catalíticamente, para ser posteriormente mucho menos marcada (Tabla 29, Figura 60).

Ciclo	Pd (mg·g ⁻¹)	Ratio Pd/Mg (x10 ⁻³)	Lixiviado de Pd (%)
0	0,3050	1,848	-/-
1	0,2778	1,709	8,9 ^a /7,6 ^b
2	0,2765	1,691	9,4 ^a /8,5 ^b
3	0,2724	1,670	10,7 ^a /9,7 ^b
50	0,2458	1,509	19,4 ^a /18,4 ^b
75	0,2372	1,442	22,2 ^a /22,0 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 29. Lixiviado de Pd del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en el acoplamiento de iodobenceno con acrilato de butilo.

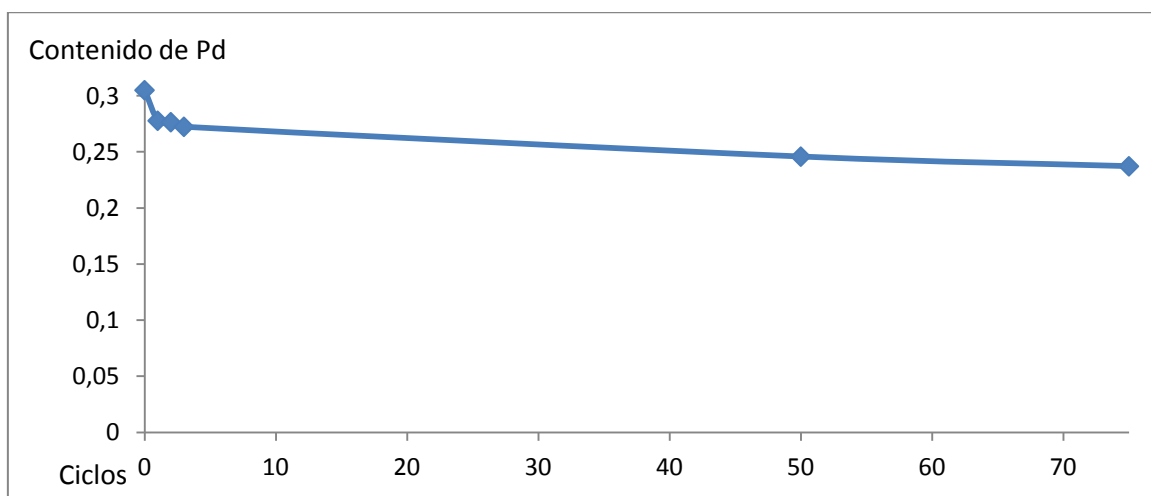
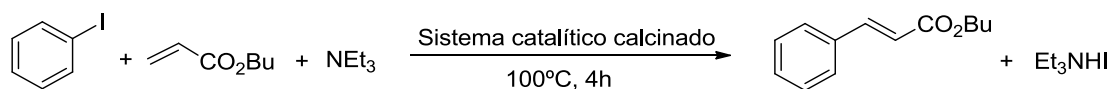


Figura 60. Variación del contenido de Pd del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en el acoplamiento de iodobenceno con acrilato de butilo.

La siguiente pregunta que nos planteamos fue comprobar la influencia del soporte en la estabilidad de las nanopartículas de paladio, por lo que se decidió preparar dos sistemas catalíticos utilizando sílice y laponita como soportes, en ausencia de aditivos iónicos y tratados previamente a la catálisis mediante una calcinación (25°C, 10°C·min⁻¹, 550°C, 10 h) para eliminar los agentes estabilizantes, procediéndose al estudio de su actividad

catalítica y recuperabilidad a través de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo.



Soporte	Masa soporte (g)	Pd	% mol Pd	Ciclo	Rdto (%)
Laponita	3	0,009	1	1	100
				2	99
				3	100
				4	100
				5	100
				6	100
Sílice	3	0,009	1	1	100
				2	100
				3	100
				4	100
				5	100
				6	100

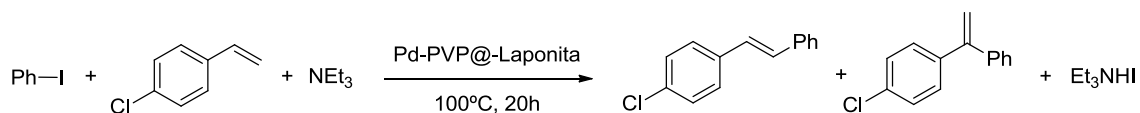
Tabla 30. Resultados test de actividad catalítica y reciclaje de catalizadores calcinados.

En la Tabla 30 se recogen los resultados de la catálisis de la reacción de acoplamiento entre iodobenceno y acrilato de butilo previa calcinación de los sistemas catalíticos con diferentes soportes. Como podemos observar ambos sistemas mostraron ser muy activos catalíticamente y reciclables, llegándose a recuperar hasta en seis ocasiones sin pérdida de la actividad. Este resultado pone de manifiesto tanto la alta estabilidad de las nanopartículas en sólidos inorgánicos, así como la relativa importancia del rol del agente estabilizante de las nanopartículas, que es fundamental a la hora de sintetizarlas,

para obtenerlas con un tamaño controlado y evitar su coalescencia, pero que una vez soportadas parece perder este papel, actuando el soporte sólido como estabilizante.

4.2.2.2. Estudio de la actividad de sistemas catalíticos Pd-PVP@laponita, 1% en mol de Pd, en función de las propiedades electrónicas de los sustratos olefínicos.

Dados los buenos resultados obtenidos con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita (1% en mol de Pd) decidimos probar la eficiencia de este sistema catalítico con otros sustratos olefínicos, para comprobar si se seguía observando una correlación entre la desactivación del sistema y la densidad electrónica de los sustratos olefínicos. En primer lugar se probó con el acoplamiento del 4-cloroestireno, ya que dentro de las olefinas derivadas de estireno probadas hasta el momento, esta era la siguiente más π -deficiente, y por tanto con propiedades electrónicas más similares al acrilato de butilo.

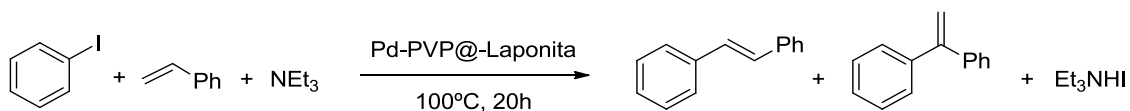


Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero E (%)
0,009	1	3	1	73	95
			2	100	93
			3	100	94
			4	100	92
			5	100	94
			6	100	94
			7	100	94
			8	99	94
			9	100	94
			10	100	94

11	100	94
12	100	95
13	95	95
14	100	94
15	100	94
16	100	94
17	100	95
18	98	95
19	92	94
20	44	94
21	17	94

Tabla 31. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y 4-cloroestireno.

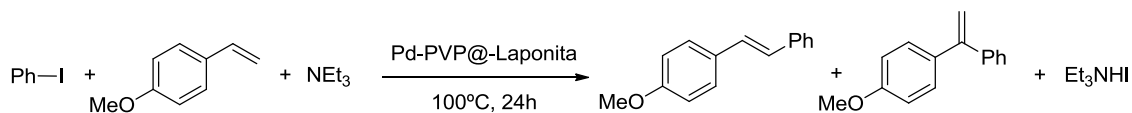
Como se puede observar en la Tabla 31, tanto la actividad como la recuperabilidad del sistema catalítico demostraron ser muy elevadas, tal y como indican los 19 ciclos sin pérdida aparente de la actividad catalítica. Si comparamos los resultados obtenidos en el acoplamiento del mismo sustrato catalizado por el sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita, observamos también una mejora considerable de los resultados obtenidos, lo que corrobora la idea de que utilizar líquidos iónicos basados en cationes imidazolio afecta negativamente a la recuperabilidad de los sistemas catalíticos. Sin embargo, se sigue observando una correlación entre las propiedades electrónicas de los sustratos olefínicos y la desactivación del catalizador, ya que la recuperabilidad de éste, manteniendo una alta actividad era mucho menor que al utilizar acrilato de butilo como sustrato olefínico. Por otro lado, al llevar a cabo el estudio con estireno, observamos que los resultados de recuperabilidad no mejoraron con respecto a los sistemas catalíticos con aditivos iónicos de tipo imidazolio, observándose la desactivación brusca del sistema catalítico en decimosegundo ciclo de reacción (Tabla 32).



Pd (mmol)	Pd (%mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,009	1	3	1	100	92
			2	100	90
			3	98	90
			4	100	90
			5	98	91
			6	98	92
			7	100	92
			8	98	92
			9	89	93
			10	88	92
			11	97	93
			12	33	97

Tabla 32. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y estireno.

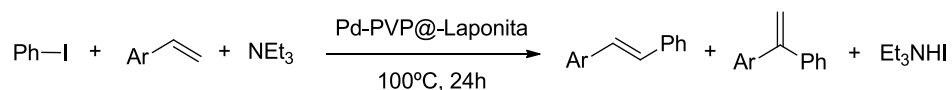
Los resultados obtenidos en el acoplamiento de iodobenceno con 4-metoxiestireno corroboraron el hecho de que las olefinas ricas en densidad electrónica, favorecían la desactivación del sistema catalítico al observarse la disminución brusca del rendimiento ya en el noveno ciclo de reacción (Tabla 33).



Pd (mmol)	Pd (% mol)	Laponita (g)	Ciclo	Rdto (%)	Selectividad Isómero <i>E</i> (%)
0,009	1	3	1	98	89
			2	100	87
			3	90	89
			4	99	88
			5	96	90
			6	99	90
			7	83	93
			8	92	92
			9	52	94
			10	25	90

Tabla 33. Actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck entre iodobenceno y 4-metoxiestireno.

Para obtener información acerca de la posible desactivación de nuestros sistemas catalíticos llevamos a cabo la determinación por ICP-MS del contenido de Pd en los mismos (Tabla 34).



Ar	Pd (mg/g)	Mg (mg/g)	Pd/Mg	Lixiviado (%)	Ciclos
S.C. sin usar	0,2817	141,6	$1,99 \times 10^{-3}$	-	-
CO ₂ ⁿ Bu	0,2372	164,5	$1,44 \times 10^{-3}$	22 ^a /22 ^b	75
4-ClC ₆ H ₄	0,1438	165,5	$8,69 \times 10^{-4}$	49 ^a /56 ^b	21
C ₆ H ₅	0,1231	162,9	$7,56 \times 10^{-4}$	56 ^a /62 ^b	12
4-CH ₃ OC ₆ H ₅	0,1226	161,5	$7,59 \times 10^{-4}$	56 ^a /61 ^b	10

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 34. Lixiviado de paladio sufrido por el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, 1% en mol de Pd, una vez desactivado el sistema catalítico en función del sustrato olefínico usado en reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck.

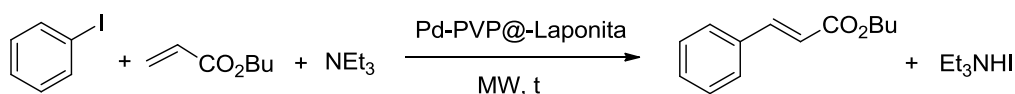
En la Tabla 24 se recogen los resultados del lixiviado de Pd sufrido por el sistema catalítico Pd-PVP@laponita (1% en mol) en función del sustrato olefínico usado, así como las recuperaciones llevadas a cabo con el catalizador. Como se puede observar, existe una fuerte correlación entre la densidad electrónica, el lixiviado de paladio y la desactivación del catalizador. El paladio es conocido por sus propiedades alquenófilas, por lo que no sería de extrañar que se generasen complejos entre los productos de reacción y el Pd. Después de todas las pruebas realizadas llegamos a la conclusión que nuestros catalizadores mostraban su máxima eficiencia en el acoplamiento de sustratos olefínicos deficientes en densidad electrónica, que los derivados de yoduro de arilo eran los que mejor se activaban, mostrando los sistemas catalíticos actividad para derivados bromados y ninguna para derivados clorados, que el agente estabilizante de las nanopartículas era prescindible una vez sintetizadas, ya que el soporte actuaba como agente estabilizante y dispersante de las mismas, así como que los aditivos iónicos de tipo imidazolio favorecen la desactivación de los catalizadores, posiblemente por formación de complejos de carbenos NHC con paladio. Además, se observó que los catalizadores podían ser reactivados por calcinación.

4.3. ACTIVACIÓN POR MICROONDAS DE LA REACCIÓN DE HECK

Dados los buenos resultados de actividad y reciclaje obtenidos con este sistema catalítico, nos propusimos mejorar el TOF del catalizador. Una buena opción para ello era la activación por microondas. En la literatura se han descrito una gran cantidad de procesos de acoplamiento activados a través de esta técnica, con tiempos de reacción del orden de minutos o segundos. Dado que se trata de un proceso muy eficiente de transmisión de energía que provoca un calentamiento muy rápido de dipolos, lo que permite activar procesos de forma casi instantánea. En vista de ello decidimos aplicar esta técnica a la activación de transformaciones de acoplamiento C-C con nuestros sistemas catalíticos.

4.3.1. Estudio de la actividad catalítica del sistema Pd-PVP@laponita en función del tiempo de irradiación y de la potencia aplicada

El objetivo que nos marcamos fue trasladar las condiciones óptimas de reacción con nuestros sistemas catalíticos, para intentar aumentar la velocidad de los procesos catalíticos manteniendo la alta reciclabilidad de los catalizadores. En primer lugar se decidió estudiar por activación microondas el proceso de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo (Esquema 47), ya que fue el proceso para el cual mejores resultados de actividad y reciclaje obtuvimos con activación térmica, estudiando la optimización de la potencia y el tiempo de irradiación.



Esquema 47. Reacción Heck activada por microondas.

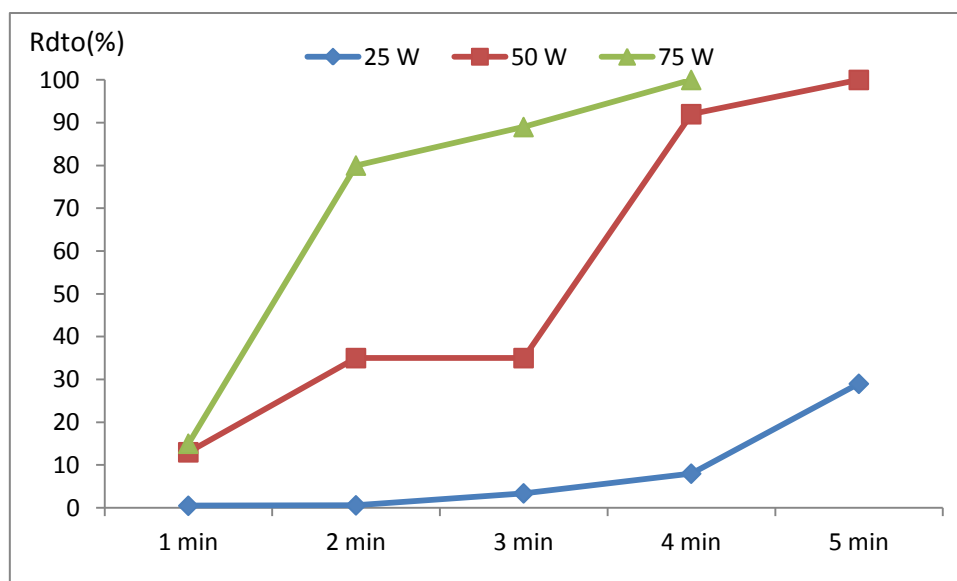


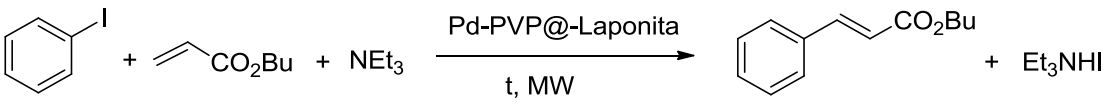
Figura 61. Estudio de la actividad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, en la reacción Mizoroki-Heck, en función del tiempo de irradiación y la potencia aplicada.

Después de irradiar el sistema catalítico a tiempos y potencias diferentes, se observó que las condiciones en las que el proceso de acoplamiento Heck había transcurrido cuantitativamente fueron 50W, 5 min de irradiación y 75W, 4 min de irradiación (Figura 61). Cabe destacar la disminución del tiempo de reacción para que transcurra el proceso de acoplamiento de forma cuantitativa, ya que se consiguió reducir el tiempo de reacción de 4 horas a apenas 4 o 5 min, quedando patente la gran eficiencia de la transmisión de energía mediante la irradiación con microondas para activar estos procesos. También se observó que, al igual que en el acoplamiento por activación térmica, se obtenía un 100% de quimio- y estereoselectividad hacia el producto (*E*)-cinamato de butilo, de forma que el siguiente paso que quedaba por comprobar era si el catalizador era tan recuperable como se utilizaba activación térmica convencional.

4.3.2. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia constante y temperatura variable

4.3.2.1. Estudio de actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos en función de la potencia aplicada.

La Tabla 35 muestra los resultados de reutilización en las condiciones antes mencionadas.



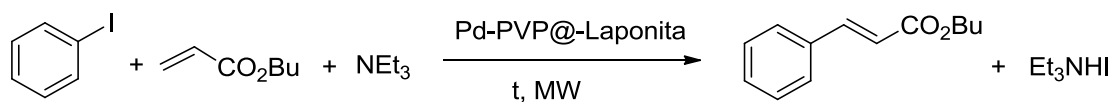
Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
4	75	1	100	188
		2	54	184
		3	24	190
5	50	1	100	108
		2	93	81
		3	94	128
		4	60	128
		5	22	147

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 35. Estudio de la recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita en distintas condiciones de potencia y tiempo de irradiación.

Desafortunadamente, estos resultados muestran una temprana desactivación de los sistemas catalíticos (Tabla 35). Pese a que inicialmente el proceso de acoplamiento transcurría cuantitativamente, observamos que a medida que recuperábamos el catalizador, la temperatura de reacción de los procesos de acoplamiento iba aumentando hasta un punto en el que el aspecto del sistema catalítico cambiaba radicalmente al desactivarse, el catalizador se ennegrecía. Para comprobar la causa del aumento de

temperatura que desembocaba en la desactivación del catalizador, se decidió someter una mezcla de reactivos y productos a las condiciones de reacción irradiando la mezcla con microondas. En estas condiciones solo se observó un ligero aumento de 15°C en la temperatura de la mezcla. De este el resultado se concluyó que el causante de la desactivación del sistema catalítico era la sal de yoduro de trietilamonio que se generaba como subproducto de reacción. Los compuestos iónicos absorben la energía de las microondas, lo que se traduce en una excitación de sus momentos tanto rotacionales, como traslacionales, que desemboca en un aumento de la temperatura del sistema por fricción. Una concentración alta de sal, junto con la absorción de la energía irradiada provoca un incremento de la temperatura tal que da lugar la descomposición de la sal de trietilamonio y, en última instancia, al posible envenenamiento del paladio por parte de estos productos de descomposición. Este hecho hizo que decidiésemos estudiar el proceso de acoplamiento C-C a potencias más bajas en un intento de encontrar las condiciones óptimas de activación y de reciclaje del catalizador.

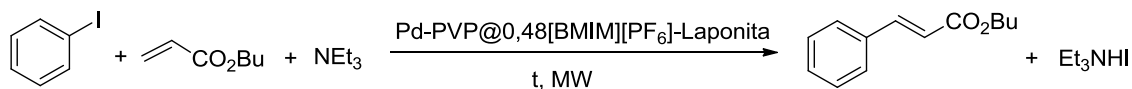


Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
5	45	1	31	146
		2	94	141
		3	97	137
		4	72	172
5	40	1	45	112
		2	62	91
		3	87	122
		4	92	136
		5	94	176
		6	60	183

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 36. Estudio de la recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita en distintas condiciones de potencia y tiempo de irradiación.

Al estudiar el proceso de acoplamiento a 45 y 40 W de potencia se observó un ligero aumento de la recuperabilidad del sistema catalítico. Sin embargo, se detectó que era necesario un periodo de inducción de un ciclo de reacción para lograr el proceso de acoplamiento de forma cuantitativa (Tabla 36). Para intentar solucionar el problema del periodo de inducción, se decidió añadir una pequeña cantidad de un compuesto iónico durante la preparación del catalizador, para comprobar si, efectivamente, el problema se debía a la dificultad de la absorción y homogeneización de la energía transmitida por todo el sistema catalítico.



Aditivo iónico	Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
0,48 mmol [BMIM][PF ₆]	5	45	1	91	156
			2	90	168
			3	89	177
			4	10	224
0,48 mmol [BMIM][PF ₆]	5	40	1	84	145
			2	91	131
			3	87	122
			4	89	141
			5	81	148
			6	0	191

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 37. Estudio de la recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita en presencia de un aditivo iónico.

Al llevar a cabo el proceso de acoplamiento en las mismas condiciones de irradiación microondas, pero utilizando un sistema catalítico con una pequeña cantidad de líquido iónico (Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita), se observó una mejora sustancial de la actividad catalítica (Tabla 37). Sin embargo, la potencia irradiada era demasiado alta y los sistemas catalíticos se desactivaron en pocos ciclos de uso.

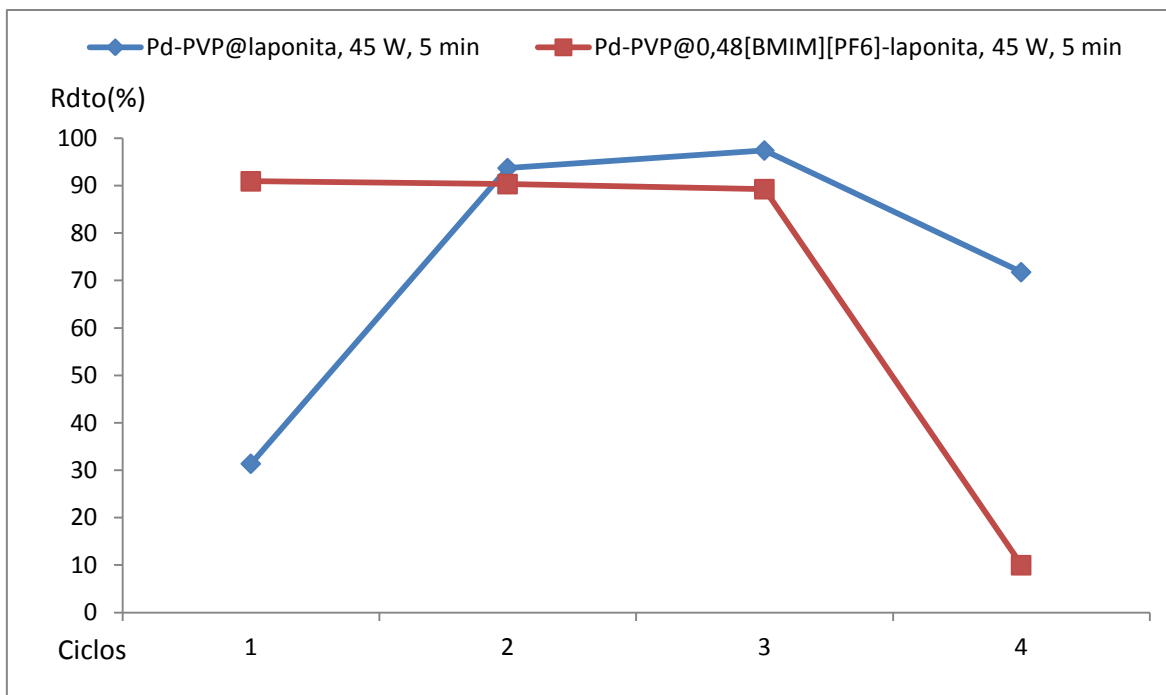


Figura 62. Comparativa de actividad de recuperabilidad entre sistemas catalíticos a 45 W.

En la Figura 62 se representa la variación de la actividad catalítica al irradiar durante 5 minutos a 45 W sistemas catalíticos con y sin líquido iónico. Como se puede observar, el líquido iónico favorece la absorción y transmisión de la energía irradiada. Sin embargo, el catalizador se desactiva rápidamente debido al sobrecalentamiento del sistema.

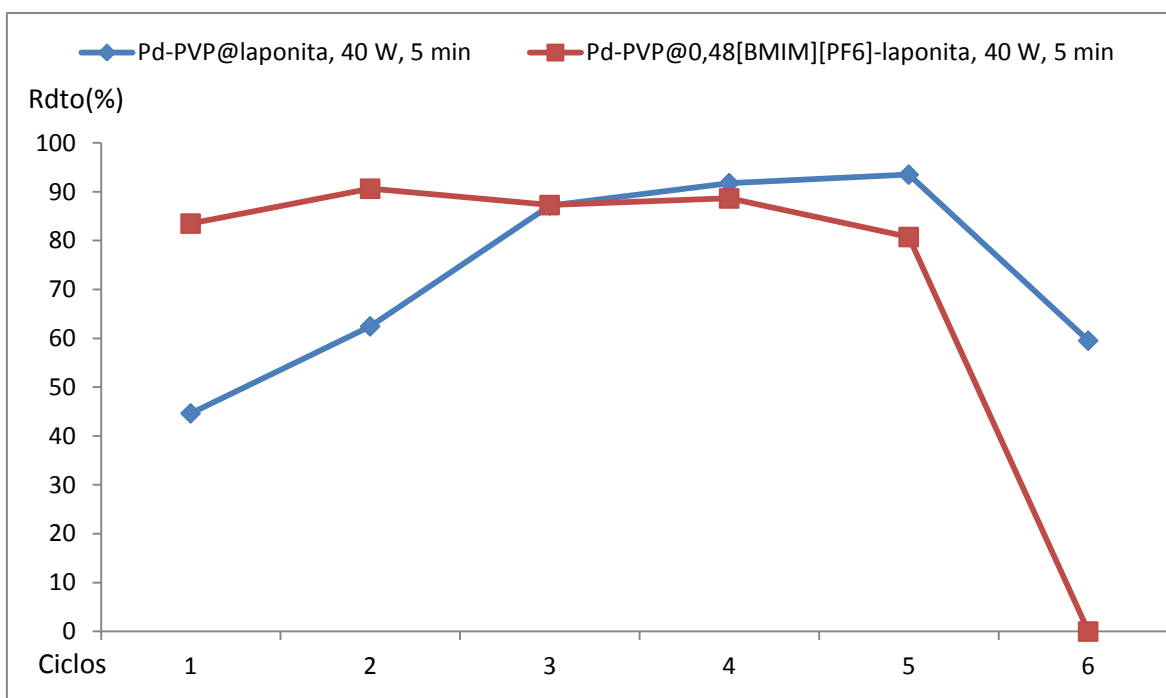
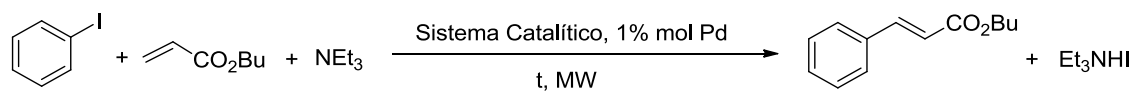


Figura 63. Comparativa de actividad de recuperabilidad entre sistemas catalíticos a 40 W.

Al disminuir 5 W la energía irradiada se observa cómo la recuperabilidad de los sistemas catalíticos aumenta apreciablemente, manteniendo el sistema con líquido iónico una alta actividad catalítica durante todo el proceso. Sin embargo, la potencia irradiada es demasiado alta y no conseguimos tener resultados de recuperabilidad equiparables a los procesos llevados a cabo por activación térmica (Figura 63). Esto motivó que decidiésemos continuar disminuyendo más aún la potencia de irradiación (Tabla 38).



Aditivo iónico	Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
-	10	25	1	17	92
			2	93	95
			3	95	89
			4	93	66
			5	88	86
			6	84	124
			7	81	125
			8	82	118
			9	61	139
			10	69	149
			11	76	163
			12	10	186
0,48 mmol [BMIM][PF ₆]	5	35	1	45	106
			2	74	88
			3	97	126
			4	90	147
			5	6	189
0,48 mmol [BMIM][PF ₆]	10	20	1	69	87
			2	97	87

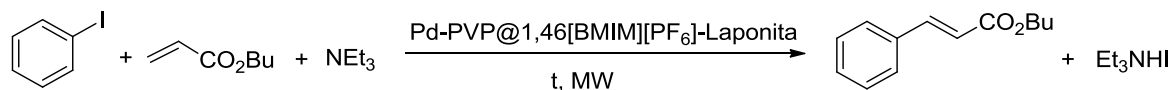
3	89	82
4	89	76
5	94	86
6	88	150
7	90	161
8	83	153
9	66	145
10	39	155
11	65	155
12	42	150
13	31	159
14	8	154

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 38. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos Pd-PVP@laponita y Pd-PVP@0,48[BMIM][PF₆]-laponita irradiados a baja potencia.

Los mejores resultados de actividad y reciclaje de los sistemas catalíticos los encontramos al irradiar durante 10 min a 20 y 25 W. Al irradiar a tan baja potencia observamos que los catalizadores tanto con como sin aditivo iónico requieren de un ciclo de activación. Sin embargo, pasado el mismo detectamos buenas actividades catalíticas que se mantuvieron durante 10 ciclos de reacción, momento a partir del cual se observan fluctuaciones en la actividad del catalizador hasta su completa desactivación.

El siguiente objetivo que nos planteamos fue estudiar la influencia que podría tener sobre la actividad catalítica y el reciclaje de nuestros sistemas catalíticos una cantidad mayor de líquido en la superficie del catalizador (Tabla 39).



Aditivo iónico	Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
1,46 mmol [BMIM][PF ₆]	5	25	1	80	147
			2	33	105
1,46 mmol [BMIM][PF ₆]	5	20	1	92	151
			2	23	76
1,46 mmol [BMIM][PF ₆]	10	15	1	77	105
			2	77	91
			3	78	89
			4	90	66
			5	95	79
			6	91	132
			7	96	132
			8	81	128
			9	88	128
			10	75	139
			11	68	127
			12	87	134

13 81 145

14 23 136

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 39. Estudio de la actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@1,46 [BMIM][PF₆]-laponita irradiado a baja potencia.

El patrón de comportamiento que observamos fue muy similar al de los casos ya estudiados. El líquido iónico es un excelente absorbente de la energía microondas. Se observó que a potencias muy bajas el sistema catalítico era capaz de activar los procesos de acoplamiento C-C de forma muy eficaz, encontrándose las mejores condiciones de actividad y reciclaje al irradiar durante 10 min a 15 W de potencia el sistema (Tabla 29).

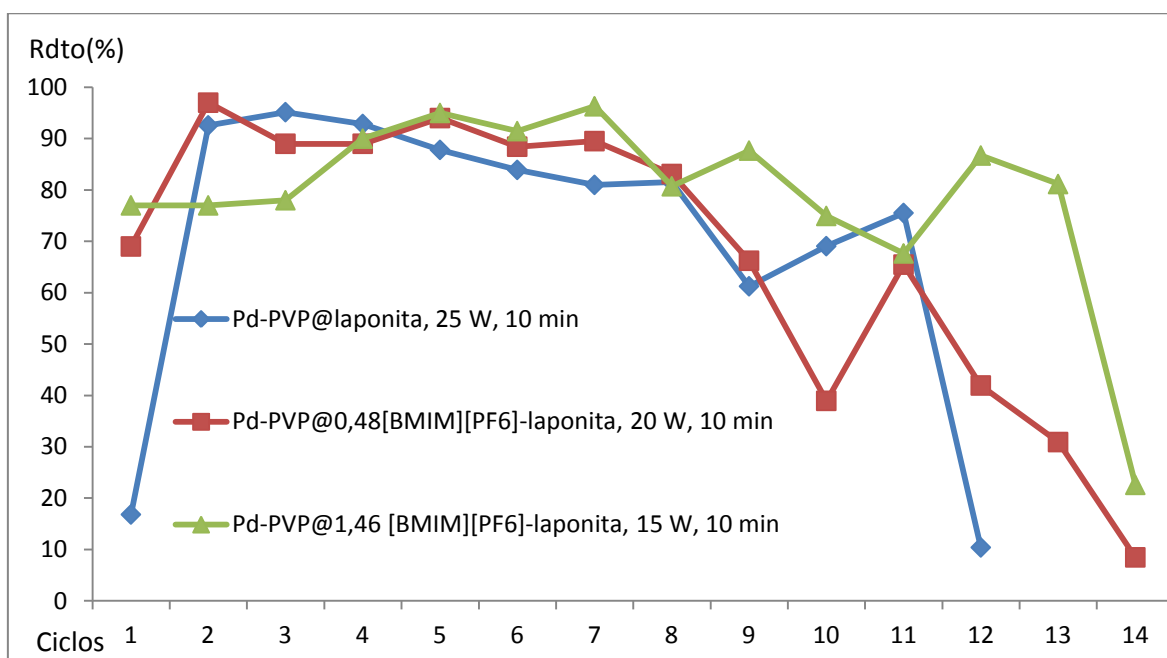
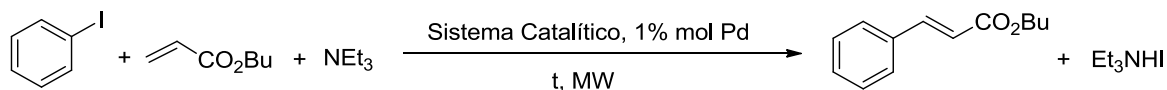


Figura 64. Comparativa de actividad de recuperabilidad entre sistemas catalíticos irradiados a baja potencia.

Al comparar los mejores resultados obtenidos con los diferentes sistemas catalíticos en función de la cantidad de aditivo iónico introducido en su preparación (Figura 64), observamos que a mayor cantidad de aditivo iónico menor es el periodo de inducción de activación de los procesos catalíticos. Todos los sistemas catalíticos mantienen una alta actividad catalítica constante durante los primeros 9 ciclos, momento en el cual comienzan a aparecer fluctuaciones en la actividad catalítica hasta su desactivación.

Para obtener información acerca del lixiviado sufrido por los sistemas catalíticos se determinó por ICP-MS el contenido de paladio de los catalizadores una vez desactivados (Tabla 30).



Sistema Catalítico	Pd (mg/g)	Mg (mg/g)	Pd/Mg	Lixiviado (%)
S.C. sin usar	0,2817	141,6	$1,99 \times 10^{-3}$	-
Pd-PVP@laponita	0,1353	153,2	$8,83 \times 10^{-4}$	56 ^a /52 ^b
Pd-PVP@0,48 [BMIM][PF ₆]-laponita	0,1272	141,9	$8,58 \times 10^{-4}$	57 ^a /57 ^b
Pd-PVP@1,46 [BMIM][PF ₆]-laponita	0,1481	157,4	$9,41 \times 10^{-4}$	53 ^a /47 ^b

a: Lixiviado de paladio calculado a partir de la relación Pd/Mg, b: Lixiviado de paladio calculado a partir de la diferencia de la cantidad de paladio total en la muestra

Tabla 40. Lixiviado de paladio sufrido por los sistemas catalíticos una vez desactivados.

Al analizar la cantidad de paladio en los sistemas catalíticos una vez desactivados llegamos a la conclusión de que el lixiviado de paladio no parecía ser la causa más importante de desactivación de los sistemas catalíticos.

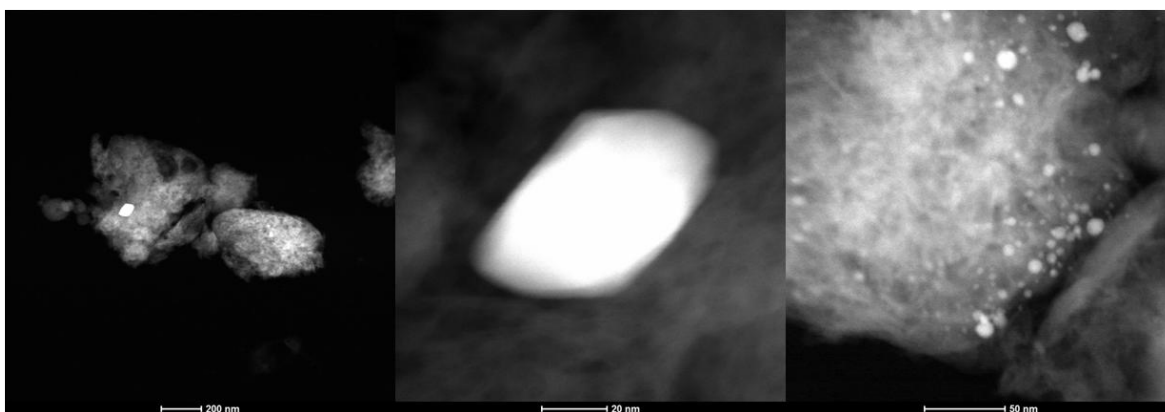


Figura 65. Análisis STEM de los sistemas catalíticos una vez desactivados.

Los análisis de microscopía electrónica STEM (Figura 65) revelaron una gran dispersión de tamaños de las nanopartículas que se encontraban en los sistemas

catalíticos. Dentro de esta gran dispersión de tamaño, llamó mucho la atención la existencia de nanopartículas de tamaños de hasta 50 nm en la superficie de los sistemas catalíticos, lo que nos llevó a pensar que la irradiación microondas promueve la coalescencia de las nanopartículas de paladio, a través de la absorción de radiación microondas por parte de los clústeres metálicos. Esto provocaría la disminución de la cantidad de átomos metálicos en los vértices y aristas de las nanopartículas. Los átomos en estas posiciones, que poseen una deficiencia de coordinación, son aquellos que se desprenden de las nanopartículas para generar las especies activas catalíticamente, por lo que este hecho contribuiría a una disminución importante de la actividad catalítica de nuestros sistemas.

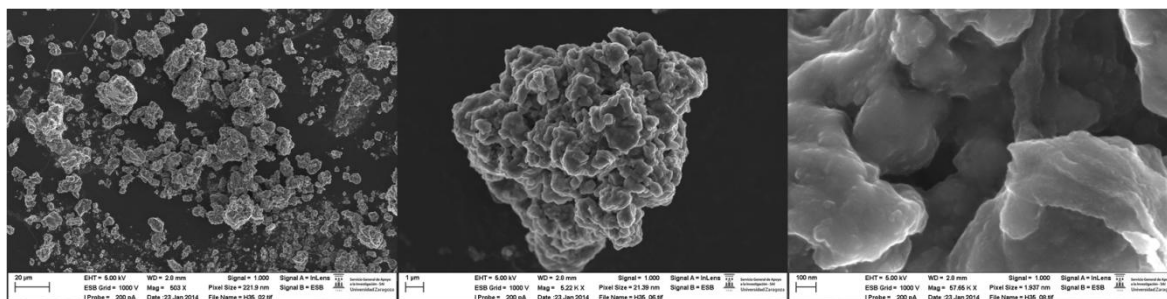


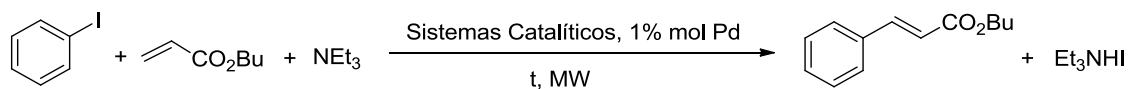
Figura 66. Análisis FESEM de los sistemas catalíticos una vez desactivados.

Los análisis de microscopía electrónica FESEM (Figura 66) revelaron que el tamaño de micropartícula de la superficie de los catalizadores había disminuido significativamente debido a la deslaminación sufrida por el soporte durante el proceso catalítico. La detección de yodo en la superficie de los sistemas catalíticos corroboró la formación y acumulación de sal de yoduro de trietilamonio en la superficie de los mismos. Un hecho que nos llamó la atención fue que la característica común de todos los sistemas catalíticos desactivados es un aspecto negro y un olor a particular. Puede deducirse que los sistemas catalíticos funcionan correctamente hasta el momento en que se produce una acumulación de sal de yoduro de trietilamonio suficiente para que al absorber la energía microondas se produzca un calentamiento tan alto que la sal descomponga, siendo los productos de descomposición los que podrían envenenar el paladio, desactivando los catalizadores. Pese a que hemos conseguido poner a punto unas condiciones de reacción tales que nos permiten catalizar procesos de acoplamiento con una alta actividad catalítica y recuperabilidad, la acumulación de sal de trietilamonio limita la vida media de los sistemas catalíticos. Sin embargo, hemos

conseguido disminuir notablemente el tiempo de reacción de los procesos de acoplamiento C-C, de 4 horas a 10 min, llegando a recuperar los sistemas catalíticos hasta en 14 ocasiones. El hecho de que la activación microondas se dé al generar un calentamiento diferencial, puede llevar a la aparición de puntos calientes, de modo que puntos aislados del catalizador alcanzan temperaturas muy altas, que provocan la descomposición del subproducto y el envenenamiento del catalizador. En este aspecto la activación por microondas de estas reacciones tiene el problema del carácter iónico del subproducto concomitante.

4.3.2.2. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando como aditivo iónico TBAB.

El siguiente objetivo que nos marcamos fue estudiar el efecto que podría tener en nuestros sistemas catalíticos el uso de un aditivo iónico lo más parecido posible al subproducto que se genera en la reacción de acoplamiento. El objetivo era intentar aumentar la actividad catalítica lo máximo posible e intentar mejorar la recuperabilidad (Tabla 41).



Aditivo iónico	Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
0,48 mmol TBAB	5	40	1	89	119
			2	92	114
			3	92	119
			4	96	151
			5	69	165
			6	30	198
0,48 mmol TBAB	10	20	1	66	78
			2	95	51

			3	86	57
			4	54	51
			5	54	105
			6	25	110
1,46 mmol TBAB	5	25	1	100	99
			2	98	88
			3	98	74
			4	97	83
			5	96	84
			6	96	107
			7	96	86
			8	60	97
			9	40	82
			10	6	51
1,46 mmol TBAB	10	15	1	100	84
			2	100	55
			3	83	50
			4	45	30

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 41. Estudio de la actividad y recuperabilidad de sistemas catalíticos usando como aditivo iónico TBAB.

Se estudió el proceso de acoplamiento a varias potencias y con diferentes cantidades de aditivo iónico, siendo las condiciones óptimas de reacción, 5 minutos de irradiación microondas a 40 W de potencia para el sistema catalítico Pd-PVP@0,48TBAB-laponita y 10 minutos de irradiación microondas a 15 W de potencia para el sistema catalítico Pd-PVP@1,46TBAB-laponita (Figura 67).

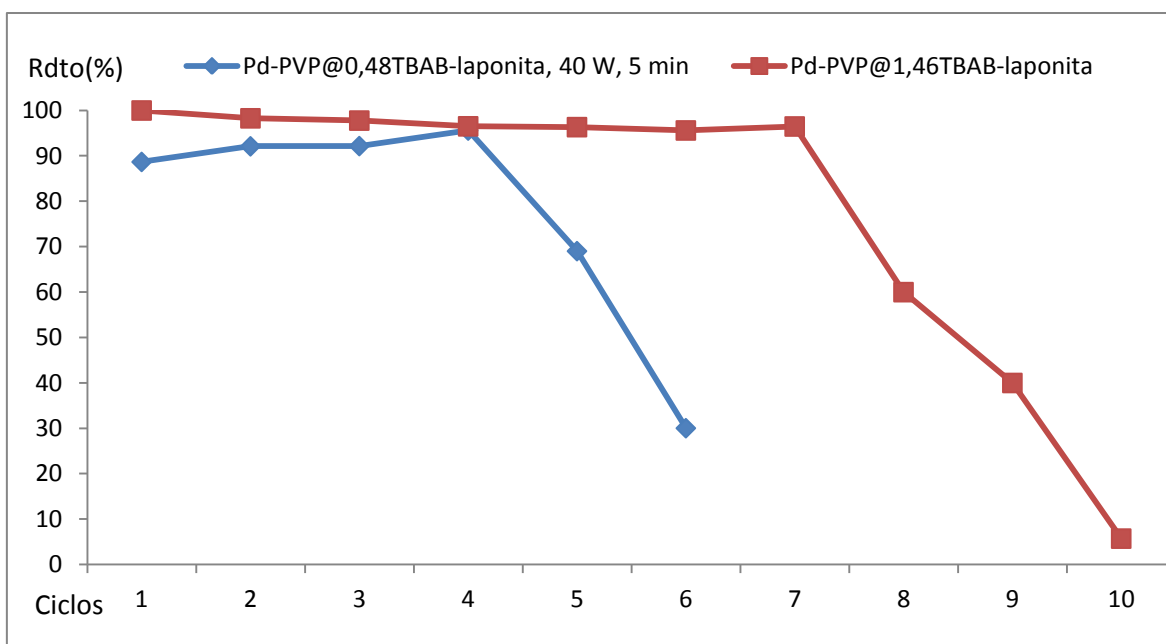


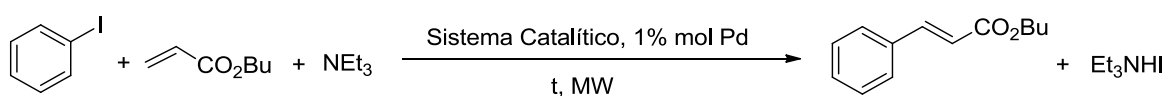
Figura 67. Mejores resultados de actividad y recuperabilidad obtenidos con sistemas catalíticos dopados con TBAB.

En general desde el primer momento se consiguió el objetivo de disminuir el periodo de inducción de los procesos catalíticos, lo que se constató en la alta actividad catalítica que mostraron los sistemas catalíticos desde el inicio del estudio. Sin embargo la recuperabilidad de los catalizadores fue en general baja en comparación con el resto de los sistemas catalíticos. Sorprendentemente, los mejores resultados se obtuvieron para el sistema catalítico con mayor cantidad de aditivo iónico, Pd-PVP@1,46TBAB-laponita, el cual se llegó a utilizar satisfactoriamente en 7 ciclos, observando una desactivación progresiva a partir del octavo ciclo de reacción.

4.3.2.3. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos usando potencias de activación y de reacción diferentes.

El objetivo de emplear dos potencias diferentes en los estudios de actividad catalítica y reciclaje de los sistemas catalíticos era disminuir al máximo el periodo de inducción de los procesos catalíticos. En el primer ciclo de reacción, a través de la irradiación de energía a una mayor potencia se pretendía generar las especies activas catalíticamente para llevar a cabo el proceso de acoplamiento cuantitativamente, que a su vez aportarían al medio de reacción yoduro de trietilamonio, el cual ayudará a la absorción y transmisión de energía al medio para activar los procesos de acoplamiento. Una vez

generadas las especies activas catalíticamente, se disminuiría la potencia de la energía irradiada con la intención de evitar la descomposición de la sal de trietilamonio y por consiguiente la desactivación del sistema catalítico. A través de este método se pretendía mejorar la actividad de los catalizadores en las sucesivas recuperaciones, así como disminuir el tiempo de irradiación de microondas, lo que podría mejorar los resultados de recuperabilidad obtenidos con los sistemas catalíticos en procesos de acoplamiento activados a través de la irradiación de energía microondas a potencias bajas.



Aditivo iónico	Tiempo de reacción (min)	Potencia (W)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C) ^a
-	5	50	1	87	134
	5	25	2	60	70
			3	69	63
			4	76	90
			5	88	85
			6	43	64
0,48 mmol [BMIM][PF ₆]	5	40	1	50	124
	5	20	2	60	68
			3	55	58
			4	23	67
			5	66	82
			6	23	57
1,46 mmol [BMIM][PF ₆]	5	20	1	68	119

	5	15	2	2	66
			3	5	53
0,48 mmol TBAB	5	40	1	91	121
		20	2	61	52
			3	58	40
			4	70	35
1,46 mmol TBAB	5	20	1	92	92
	5	15	2	19	35
			3	9	34
			4	36	30

a) Temperatura máxima que alcanza la reacción

Tabla 42. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos

Llevando a cabo los experimentos a dos potencias diferentes.

Sin embargo, los resultados fueron en general peores que los ya obtenidos al irradiar desde el principio energía microondas a baja potencia (Tabla 42). Como se puede observar en la Figura 68, pese a que irradiar a una potencia relativamente alta permitió generar especies catalíticas que llevasen a cabo el proceso de acoplamiento con rendimientos generalmente altos, en el primer ciclo de reacción, estas especies a una

potencia menor no eran capaces catalizar el proceso de acoplamiento cuantitativamente.

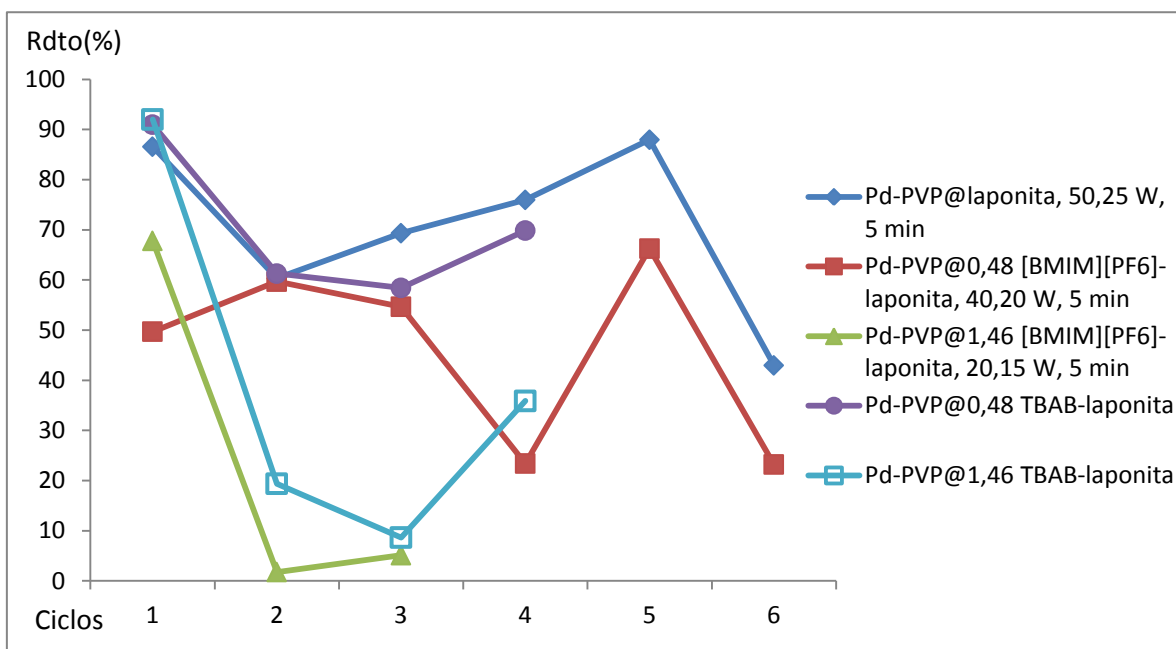


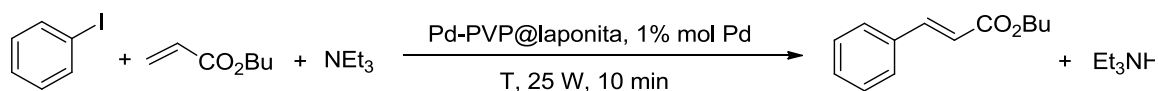
Figura 68. Resultados al irradiar los sistemas catalíticos a dos potencias.

El sistema catalítico con el que mejores resultados se obtuvieron fue el Pd-PVP@laponita. Sin embargo, el sistema catalítico se desactivaba a las pocas recuperaciones, observándose una disminución brusca de la actividad catalítica en el sexto ciclo. Dado que no se obtuvieron los resultados deseados a través de este procedimiento se decidió intentar activar los procesos catalíticos, con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, a temperatura constante y potencia variable, para comprobar si podíamos mejorar los resultados de actividad catalítica y reciclaje del catalizador.

4.3.3. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos a potencia variable y temperatura constante

4.3.3.1. Experimentos a temperatura constante y potencia variable.

Utilizar el método de temperatura constante y potencia variable nos permite imitar al máximo las condiciones de reacción de los procedimientos llevados a cabo por activación térmica. Con este método se irradia energía microondas al sistema catalítico sin pasar una potencia máxima, que el usuario programa, hasta que se alcanza la temperatura de reacción deseada. Una vez alcanzada, se irradian pulsos de microondas de 5 W para mantener la temperatura del sistema constante. Al irradiar energía microondas de forma discontinua, la temperatura que alcanzan los diferentes puntos calientes, que se generan en el sistema catalítico, son menores que en los casos anteriormente estudiados. Al ser el calentamiento diferencial menor, el riesgo de desactivación del sistema catalítico por descomposición de la sal de trietilamonio es menor. Se estudio la actividad y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@laponita en el acoplamiento Mizoroki-Heck de iodobenceno con acrilato de butilo a cuatro temperaturas diferentes (Tabla 43).



T (°C)	Ciclo	Rdto (%)	T (°C)	Ciclo	Rdto (%)
80	1	39	90	1	90
	2	95		2	94
	3	96		3	98
	4	95		4	97
	5	93		5	97
	6	98		6	98
	7	77		7	71
	8	77		8	69
100	1	78	110	1	87
	2	97		2	97
	3	97		3	97
	4	97		4	97
	5	97		5	98
	6	98		6	74
	7	74		7	29
	8	61			

Tabla 43. Estudio de la actividad y recuperabilidad de los sistemas catalíticos irradiando microondas a temperatura y tiempo constantes.

Los sistemas catalíticos mostraron ser activos y recuperables a las cuatro temperaturas de reacción estudiadas (Figura 69). Los peores resultados se obtuvieron al llevar a cabo los procesos de acoplamiento C-C a 110°C. Pese a que se obtuvieron excelentes resultados de actividad catalítica durante los cinco primeros ciclos de reacción, en el

sexto ciclo de reacción se observó el cambio de color anteriormente comentado, lo que se tradujo en una disminución gradual de la actividad catalítica. Los procesos llevados a cabo a 90 y 100°C dieron la mejor relación actividad/recuperabilidad observando una alta actividad catalítica durante ocho ciclos de reacción. Al llevar a cabo el proceso a 80°C, se obtuvo un bajo rendimiento en el primer ciclo de reacción debido a que en esas condiciones de reacción, el periodo de inducción fue mayor, tras este periodo se observó un incremento de la actividad catalítica, que se mantuvo hasta el octavo ciclo de reacción. Tanto a 80, 90 y 100°C, se observó una ligera disminución de la actividad catalítica a partir del séptimo ciclo de reacción. Además, se detectó una gran cantidad de materia orgánica descompuesta en la superficie del catalizador en el octavo ciclo de reacción, motivo por el cual se dejó de llevar a cabo el estudio de reciclaje de los catalizadores.

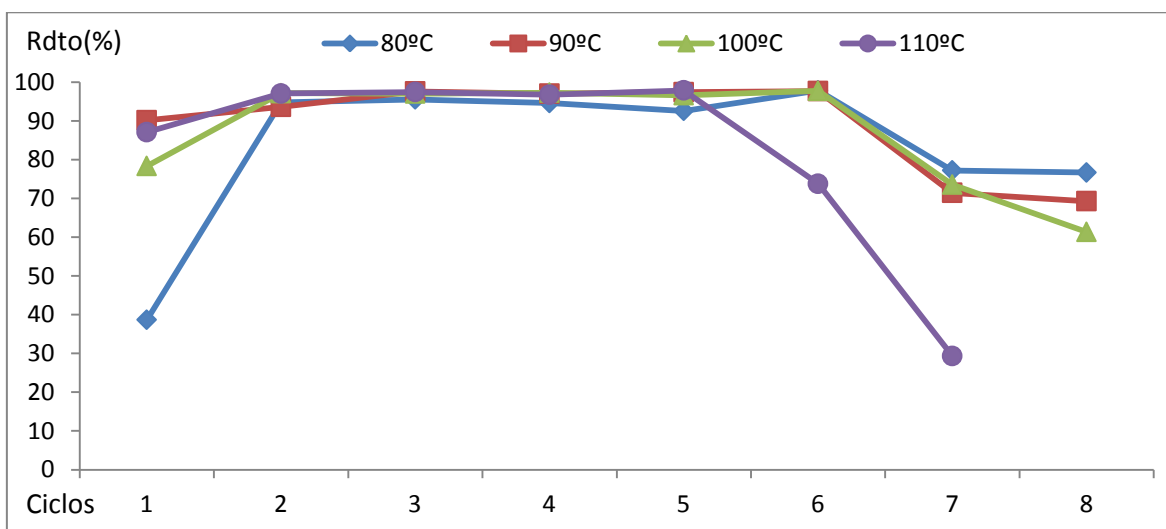


Figura 69. Resultados de los experimentos a potencia variable y temperatura constante .

El método de irradiación con microondas a temperatura constante y potencia variable permite comunicar energía al sistema de forma más controlada que en los casos anteriormente estudiados. Sin embargo, el calentamiento diferencial a partir de la absorción de la energía microondas por parte de dipolos sigue generando puntos calientes en el sistema. Dichos puntos calientes alcanzan una temperatura tan elevada que acaban provocando la descomposición de cualquier especie que sea activa a la absorción de este tipo de energía. Llevar a cabo los procesos de acoplamiento con sistemas sólidos dieléctricos, lleva implícita la desventaja de no poder generar un

calentamiento homogéneo. Esta imposibilidad de controlar cómo se genera el aumento de temperatura dentro del sistema catalítico, hace imposible disipar el sobrecalentamiento que sufren los dipolos al absorber este tipo de energía. Controlar este sobrecalentamiento es clave para evitar la descomposición de la sal de trietilamonio generada como subproducto de reacción y en consecuencia la desactivación del catalizador. Todo ello hace imposible lograr unas condiciones de reciclaje de los sistemas catalíticos tan alta como en el caso de la activación térmica, sin embargo, se ha conseguido disminuir el tiempo de reacción de forma considerable para este tipo de acoplamientos, llegando a excelentes resultados de actividad catalítica durante al menos cinco recuperaciones consecutivas del catalizador. En resumen, a partir de la irradiación microondas podemos activar y acelerar, con respecto a la activación térmica, los procesos de acoplamiento C-C, a costa de una disminución de la vida media del catalizador, es decir, a costa de la reciclabilidad de los sistemas catalíticos, ya que es inevitable que en un momento determinado la sal de trietilamonio se descomponga y desactive el catalizador. Dado los resultados obtenidos se decidió seguir investigando posibles aplicaciones de nuestros sistemas catalíticos por activación térmica, ya que a través de esta forma de comunicación de energía se conseguían resultados mejores y más reproducibles de actividad catalítica y reciclabilidad de los sistemas catalíticos.

4.4. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO

De las pruebas llevadas a cabo con el catalizador Pd-PVP@laponita, se pueden destacar las siguientes ideas:

- Los sistemas catalíticos han demostrado ser muy eficientes en la activación de procesos de acoplamiento con derivados de ioduros de arilo. Sin embargo, la activación de derivados de bromuros de arilo implica unas condiciones de reacción más severas, una mayor carga de paladio y una disminución de la vida media del sistema catalítico. Con derivados de cloruro de arilo no se ha observado actividad catalítica en procesos de acoplamiento catalizados por estos sistemas.
- Las nanopartículas de paladio soportadas en laponita usadas en el acoplamiento de sustratos olefínicos π -deficientes han demostrado ser altamente reciclables, llegándose a utilizarse hasta en 75 ocasiones.
- El uso de compuestos iónicos favorece la distribución y homogeneización de energía comunicada a los sistemas catalíticos para activar los procesos de acoplamiento C-C, pero dificultan la recuperación del catalizador.
- Se ha demostrado que hay una importante relación entre la densidad electrónica de los sustratos olefínicos a acoplar y la desactivación de los sistemas catalíticos, siendo menor la vida media del sistema catalítico cuanto mayor sea la densidad electrónica del sustrato olefínico.
- Se ha demostrado que la activación por microondas de procesos de acoplamiento C-C es muy eficiente, habiendo conseguido reducir el tiempo de reacción considerablemente (de 4 horas a 10 minutos). Sin embargo, este aumento de la velocidad de reacción lleva implícita la disminución de la vida media de los sistemas catalíticos, que se han llegado a recuperar hasta en 14 ocasiones.

CAPÍTULO 5. Reacciones de hidrogenación, tándem y aplicaciones sintéticas.....	221
5.1. Antecedentes del capítulo.....	221
5.1.1. Reacciones de hidrogenación.....	221
5.1.1.1. Catálisis heterogénea de procesos de hidrogenación.....	221
5.1.1.2. Reacciones tándem catalizadas por paladio.....	224
5.1.1.2.1. Reacciones tándem con alquenos.....	225
5.1.1.2.1.1. Doble reacción de Mizoroki-Heck.....	226
5.1.1.2.1.2. Mizoroki-Heck/ activación C-H.....	226
5.1.1.2.1.3. Mizoroki-Heck/reducción/ciclación.....	227
5.1.1.2.1.4. Mizoroki-Heck/carbonilación.....	227
5.1.1.2.1.5. Mizoroki-Heck/Suzuki-Miyaura.....	228
5.1.1.2.1.6. Aminopaladación/oxopaladación/carbopaladación.....	229
5.1.1.2.2. Reacciones tándem con alquinos.....	229
5.1.1.2.2.1. Reacciones tándem de Heck.....	230
5.1.1.2.2.2. Heck/Suzuki.....	230
5.1.1.2.2.3. Heck/Stille.....	231
5.1.1.2.2.4. Heck/Sonogashira.....	231
5.1.1.2.2.5. Sonogashira/ciclación.....	231
5.1.1.2.2.6. Heck/funcionalización de enlace C-H.....	232
5.1.1.2.2.7. Reacciones tándem iniciadas por oxopaladación y aminopaladación.....	232
5.1.1.2.2.8. Reacciones tándem iniciadas por halopaladación o acetoxipaladación.....	233
5.1.1.2.2.9. Reacciones tándem de alquinilenonas.....	234
5.1.1.2.2.10. Reacciones tándem de derivados propargílicos.....	235
5.1.1.2.3. Reacciones tándem con alenos.....	236
5.1.1.2.3.1. Reacciones tándem con monoalenos.....	236
5.1.1.2.3.2. Acoplamientos C-C/ciclación de dos alenos diferentes.....	237
5.1.3. Objetivos del capítulo.....	238
5.2. Optimización de Reacciones de Hidrogenación.....	239
5.2.1. Estudio de la hidrogenación de distintos grupos funcionales catalizada por Pd-PVP@laponita y optimización de las condiciones.....	239

5.2.1.1.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-estilbena.	239
5.2.1.2.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-4-metoxi-estilbena.....	241
5.2.1.3.	Hidrogenación del sustrato (<i>E</i>)-4-cloro-estilbena.....	242
5.2.1.4.	Hidrogenación del sustrato cinamato de butilo.....	243
5.2.1.5.	Hidrogenación del sustrato 2-vinilpiridina.	244
5.2.1.6.	Hidrogenación del sustrato 1-fenilciclohexeno.	245
5.2.1.7.	Hidrogenación del sustrato (1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)-ciclooctadieno.....	246
5.2.1.8.	Hidrogenación del sustrato nitrobenzina.	247
5.2.2.	Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación.....	249
5.2.2.1.	Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación.	249
5.3.	Optimización de reacciones <i>tándem</i> Heck/Hidrogenación.....	253
5.3.1.	Reacciones <i>tándem</i> Heck/hidrogenación	253
5.3.1.1.	Reacción <i>tándem</i> acoplamiento C-C entre iodobenzina y acrilato de butilo/hidrogenación.....	253
5.3.1.2.	Reacción <i>tándem</i> acoplamiento C-C entre iodobenzina y estireno/hidrogenación.....	257
5.4.	Aplicaciones sintéticas	260
5.4.1.	Síntesis del resveratrol	260
5.4.1.1.	Síntesis del producto de partida.	261
5.4.1.2.	Etapas de acoplamiento C-C.	263
5.4.1.3.	Etapas de desprotección para la obtención del producto final.	268
5.4.2.	Síntesis de la nabumetona	271

5.4.2.1.	Síntesis del producto de partida.	271
5.4.2.2.	Síntesis de paso por paso.	273
5.4.2.3.	Síntesis en un solo paso.	276
5.5.	Conclusiones del capítulo.....	279

CAPÍTULO 5. REACCIONES DE HIDROGENACIÓN, TÁNDEM Y APLICACIONES SINTÉTICAS.

5.1. ANTECEDENTES DEL CAPÍTULO

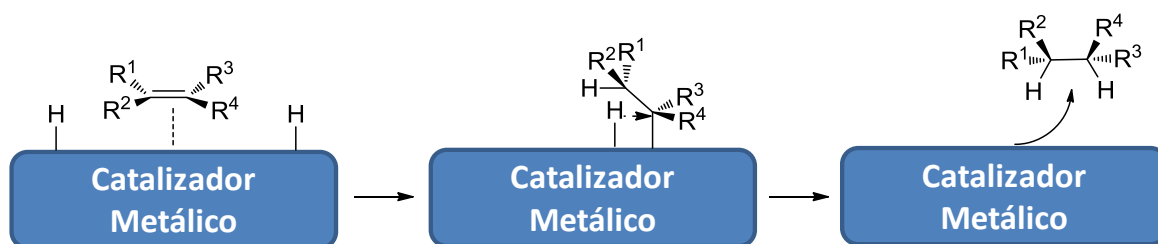
5.1.1. Reacciones de hidrogenación.

La hidrogenación es una reacción química que da como resultado la reducción de compuestos insaturados. Se considera el padre de la hidrogenación catalítica al químico francés Paul sabatier, quien en 1897 observó la adición de hidrógeno a compuestos orgánicos insaturados, catalizado por trazas de níquel. Por esta contribución en química fue galardonado en 1912 con el premio Nobel en Química. Sin embargo, fue Wilhelm Normann quien patentó este proceso, primero en Alemania (1902) y posteriormente en Gran Bretaña (1903), marcando el inicio de un proceso muy explotado a nivel industrial, siendo en las industrias petroquímica, alimentaria y farmacéutica donde se encuentran sus principales aplicaciones. De hecho, solo en esta última, las reacciones de hidrogenación de compuestos insaturados supusieron el 5,6% de todas las llevadas a cabo en la síntesis de productos de alto valor añadido (en el año 2011).²⁵⁹

5.1.1.1. Catálisis heterogénea de procesos de hidrogenación.

Dada la importancia de esta reacción y la necesidad de catalizadores para que ocurra en condiciones razonables, se han desarrollado numerosos catalizadores homogéneos como heterogéneos para de estos procesos. Sin embargo, son los catalizadores heterogéneos los de uso más extendido a nivel industrial. Generalmente se utiliza (níquel, platino y paladio) como metales de transición activos en la catálisis de este tipo de transformaciones, aunque otros metales como rodio, rutenio e iridio han demostrado ser también efectivos en la activación de este tipo de transformaciones. Según el mecanismo más aceptado,²⁶⁰ este proceso se produce por quimisorción de los reactivos en la superficie del catalizador. Al quimisorberse el hidrógeno forma hidruros metálicos superficiales. Estos hidruros son transferidos al sustrato insaturado, previamente quimisorbido, produciéndose así la adición de hidrógeno (Esquema 48). Dada la naturaleza del proceso, la hidrogenación es muy sensible al impedimento estérico,

produciéndose la adición de hidrógeno por la cara menos impedida y con estereoquímica *sin*.²⁶¹

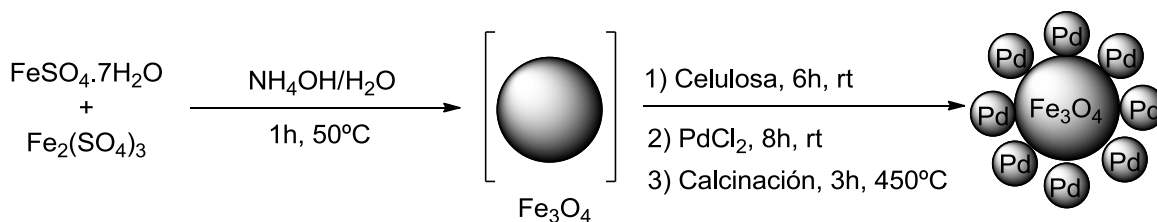


Esquema 48. Mecanismo de hidrogenación.

El paladio es probablemente uno de los metales más versátiles en catálisis y dadas sus propiedades alquénófilas es un metal muy activo en procesos de hidrogenación. El inicio del uso del paladio como catalizador de hidrogenación tiene su origen a mediados del siglo XX como sustituto del platino, ya que presenta propiedades muy similares y es más barato (precio 27-07-15 por onza USD, platino: 982\$, paladio: 622\$). Además, en los procesos de hidrogenación llevados a cabo con este metal, las condiciones de temperatura y presión de hidrógeno son mucho más suaves que al utilizar níquel como metal catalítico. Hasta ahora los catalizadores heterogéneos basados en paladio²⁶² más utilizados han sido el negro de paladio,²⁶³ el óxido de paladio,²⁶⁴ Pd-BaSO₄ (5% Pd),²⁶⁵ Pd-C (5%,²⁶⁶ 10%,²⁶⁷ 20%²⁶⁸ Pd) y Pd-CaCO₃ (catalizador de Lindlar).²⁶⁹ Sin embargo, dadas las singulares características de los nanomateriales, la investigación en catálisis dentro del área de los procesos de hidrogenación se ha centrado en los últimos años en el desarrollo de sistemas catalíticos basados en nanopartículas de metales de transición, como futuros sustitutos de estos catalizadores. Dentro de la amplia gama de nanomateriales de paladio disponibles, las nanopartículas de paladio han demostrado su gran efectividad como catalizadores de estos procesos.²⁷⁰ Por otro lado, se ha observado que las hidrogenaciones no son catalizadas por especies de paladio lixiviadas de las nanopartículas, sino que se produce, en su superficie,²⁷¹ al igual que con los catalizadores análogos basados en macromateriales de paladio. Dado este hecho, los procesos de hidrogenación son muy sensibles del tamaño y forma de las nanopartículas que actúan como catalizadores.²⁷² En la bibliografía se pueden encontrar numerosos estudios acerca de la actividad, así como la vía por la cual transcurre la hidrogenación a través de nanopartículas de paladio.²⁷³ Por otro lado, un punto en el que se ha hecho gran hincapié es en el desarrollo de sistemas catalíticos heterogéneos activos y

recuperables para hidrogenación, de la amplia bibliografía existente se han escogido algunos de los trabajos más representativos.

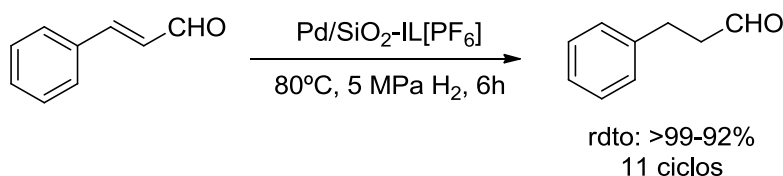
Un trabajo interesante acerca del diseño de catalizadores soportados para llevar a cabo procesos de hidrogenación fue el llevado a cabo por el grupo de Varma y colaboradores,²⁷⁴ quienes generaron nanopartículas de paladio sobre un soporte de celulosa con un núcleo de ferrita (Esquema 49).



Esquema 49. Preparación del sistema catalítico Fe₃O₄@CPd .

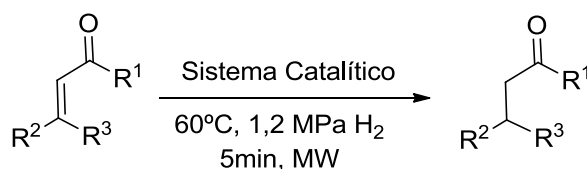
Estos autores fueron capaces de llevar a cabo la reducción selectiva de nitroderivados, compuestos α,β -insaturados, alquinos, olefinas mono y disustituida frente a grupos aromáticos y carbonilos, con rendimientos cuantitativos, en condiciones suaves de reacción (temperatura ambiente y 1 atm H₂) con tiempos de reacción iguales o inferiores a una hora. Además, al llevar un estudio de reciclaje y estabilidad del catalizador llegaron a hidrogenar 4-nitrobromobenceno en tres ocasiones consecutivas sin observar pérdida de actividad catalítica.

Otro estudio interesante de preparación de catalizadores basados en nanopartículas de paladio, fue el llevado a cabo por el grupo de Yokoyama.²⁷⁵ Estos investigadores llevaron a cabo el estudio del uso de líquidos iónicos con diferentes contraiones, así como el uso de sílices modificadas con dichos líquidos iónicos como soportes de nanopartículas en el proceso de hidrogenación de cinamaldehído. Después de optimizar los diferentes sistemas catalíticos preparados, detectaron que el mejor soporte para llevar a cabo este proceso de hidrogenación era el Pd/SiO₂-IL[PF₆]. Con este sistema catalítico pudieron llevar a cabo la hidrogenación del sustrato hasta en once ocasiones con rendimientos de reacción superiores al 90% (Esquema 3).



Esquema 50. Hidrogenación de cinamaldehído con el sistema catalítico Pd/SiO₂-IL[PF₆].

Otra aportación representativa de procesos de hidrogenación catalizados por nanomateriales es el estudio publicado por el grupo de Ma.²⁷⁶ Estos investigadores llevaron a procesos de hidrogenación activados con microondas y catalizados por nanopartículas de paladio soportadas en nanotubos de carbono, de diferentes compuestos α,β -insaturados (Esquema 4).



Esquema 51. Activación por MW de la hidrogenación de compuestos α,β -insaturados catalizada por NPs Pd soportadas en nanotubos de carbono.

En nuestro grupo de investigación nos hemos propuesto el reto de desarrollar una metodología para llevar a cabo procesos de hidrogenación en ausencia de disolventes, con los sistemas catalíticos desarrollados en esta tesis doctoral, con el principal objetivo de llevar a cabo procesos consecutivos o tándem Mizoroki-Heck/ hidrogenación.

5.1.2. Reacciones tándem catalizadas por paladio.

Debido a la creciente preocupación actual relacionada con la contaminación y la sostenibilidad de los procesos químicos, el desarrollo de un nuevo concepto de síntesis orgánica es fundamental para mejorar de forma sustancial la eficiencia de los recursos usados, evitar el empleo de reactivos tóxicos, así como reducir los residuos y subproductos de reacción peligrosos, generados en la producción industrial mundial. Así pues, entra en juego un nuevo concepto: los procesos tándem. Transformaciones consecutivas donde se da la formación de múltiples enlaces químicos. Durante este proceso solo es necesario un medio de reacción, una metodología experimental y un

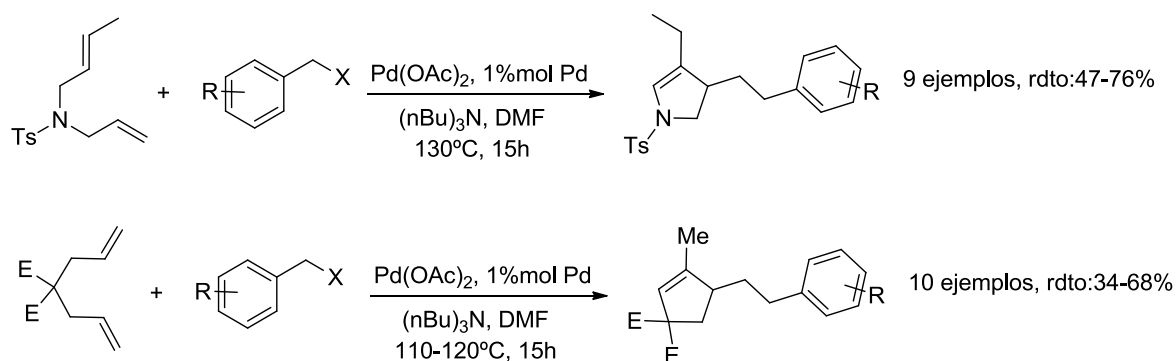
paso de purificación de productos, lo que implica un incremento significativo de la eficiencia sintética.²⁷⁷ Las ventajas de este tipo de metodologías frente a la síntesis tradicional han motivado un estudio intensivo de procesos consecutivos.²⁷⁸ Dentro de este campo de conocimiento, la catálisis con metales de transición de reacciones de tipo tándem se ha convertido en uno de los campos más activos de investigación dentro de la síntesis orgánica moderna. En la actualidad, se han desarrollado un gran número de transformaciones catalizadas por paladio, que se han convertido en pasos claves en la síntesis de nuevos materiales, productos naturales, fármacos, compuestos fluorescentes y otros productos de alto valor añadido.²⁷⁹ Dada la gran versatilidad y eficiencia de este metal como catalizador de procesos químicos, se han desarrollado una gran cantidad de metodologías de procesos tándem basados en paladio. Además, en todos ellos se ha observado importantes mejoras de economía atómica, reducción de costes de producción y velocidad de síntesis de productos complejos, a partir de materias primas baratas y de fácil acceso.²⁸⁰ Los procesos tándem más frecuentes catalizados por paladio, se pueden dividir en tres grandes grupos: reacciones tándem con alquenos, reacciones tándem con alquinos y reacciones tándem con alenos.

5.1.2.1. Reacciones tándem con alquenos.

Las transformaciones que involucran alquenos, catalizadas por paladio, han sido ampliamente estudiadas y desarrolladas. En el momento en el que los alquenos se coordinan al paladio son posibles dos tipos de transformaciones. Por un lado se puede producir la inserción del alqueno en el enlace Pd-X, por otro lado se puede producir el ataque nucleófilo de los alquenos activados por especies de Pd(II). Estas transformaciones se conocen como carbopaladación, aminopaladación, oxopaladación y así sucesivamente en función del heteroátomo implicado en el proceso. El control de la reactividad de las especies de paladio resultantes de la carbopaladación u otras transformaciones será la clave para llevar a cabo reacciones de tipo tándem. Así pues, los procesos tándem con alquenos catalizados por paladio que se han desarrollado hasta el momento son: la doble reacción de Mizoroki-Heck, Mizoroki-Heck/ activación C-H, Mizoroki-Heck/reducción/ciclación, Mizoroki-Heck/carbonilación, Mizoroki-Heck/Suzuki-Miyaura, así como las reacciones consecutivas de aminopaladación/oxopaladación/carbopaladación.

5.1.2.1.1. *Doble reacción de Mizoroki-Heck*

Un estudio interesante fue el llevado a cabo en 2003 por Hu y colaboradores,²⁸¹ quienes desarrollaron un método para generar dihidropirroles y ciclopentenos, a partir de dienos, a través de un doble acoplamiento Mizoroki-Heck. En este trabajo se emplearon satisfactoriamente diferentes haluros bencílicos, observándose que los sustituyentes electroattractores desfavorecían el proceso (Esquema 52).



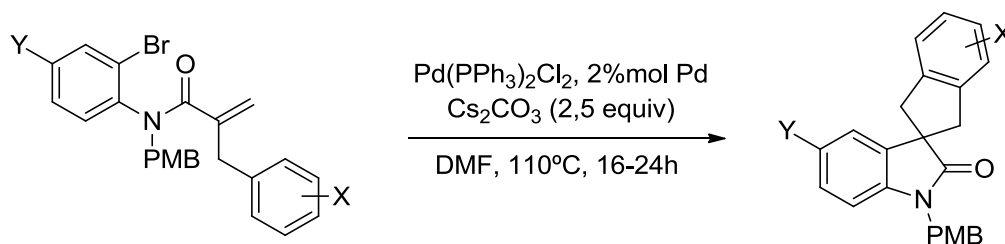
Esquema 52. Síntesis de dihidropirroles y ciclopentenos.

5.1.2.1.2. Mizoroki-Heck/ *activación C-H*

Pese a que existen numerosas aplicaciones de este tipo de metodologías, solo se van a comentar tres de las más representativas.

En 2007 Hince y Baudoin²⁸² publicaron un procedimiento muy elegante para la síntesis de benzocarbociclos de cuatro miembros, a través de un procedimiento tándem basado en tres transformaciones en un solo paso. Una activación C_{sp^3} -H, una ciclación intramolecular de tipo Heck y una arilación Heck. En 2008 Hu y colaboradores²⁸³ desarrollaron una ruta para la síntesis de compuestos tri y tetracíclicos en un solo paso a partir de dienos y haluros de arilo, a través de un acoplamiento Mizoroki-Heck y una doble inserción de alquenos.

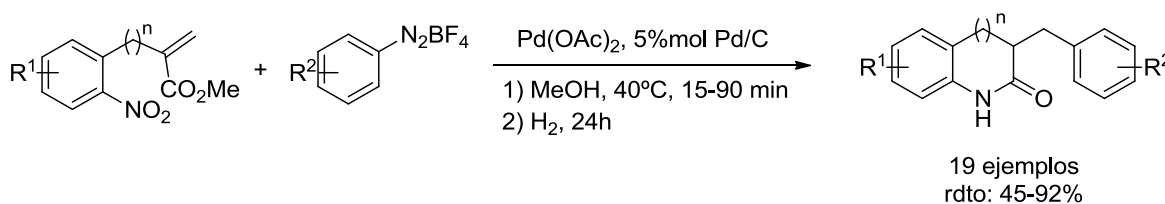
Por último Ruck y colaboradores,²⁸⁴ en el mismo año, publicaron la síntesis de indano-oxindoles espirofusionados, a través de un acoplamiento Mizoroki-Heck y una activación C-H (Esquema 53).



Esquema 53. Síntesis de indano-oxindoles espirofusionados.

5.1.2.1.3. Mizoroki-Heck/*reducción/ciclación*

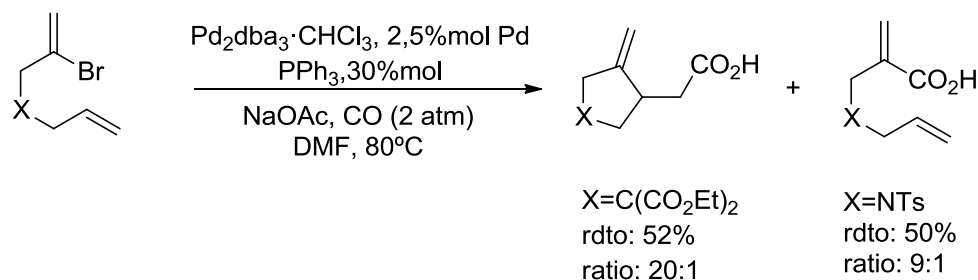
Una contribución importante fue la aportada por el grupo de Felpin,²⁸⁵ quienes diseñaron una ruta para la síntesis de oxindoles ($n=0$) y dihidroquinolinas ($n=1$), a través de un proceso tándem acoplamiento Mizoroki-Heck/reducción/ciclación, a partir de diferentes 2-(2-nitrofenil)acrilatos ($n=0$) o 2-(2-nitrobencil)acrilatos ($n=1$) y sales de arildiazonio (Esquema 54).



Esquema 54. Síntesis de oxindoles y dihidroquinolinas.

5.1.2.1.4. Mizoroki-Heck/*carbonilación*

El uso de reacciones de carbonilación para llevar a cabo procesos tándem ha sido un recurso muy utilizado de donde han surgido metodologías muy empleadas, como las reacciones de tipo zipper²⁸⁶ o las desarrolladas por Negishi²⁸⁷ en la década de los noventa. Un ejemplo muy útil de la reacción tándem Mizoroki-Heck/carbonilación, fue el desarrollado por Aggarwal y colaboradores²⁸⁸ para la síntesis de ácidos carboxílicos insaturados a partir de bromuros de vinilo (Esquema 55)

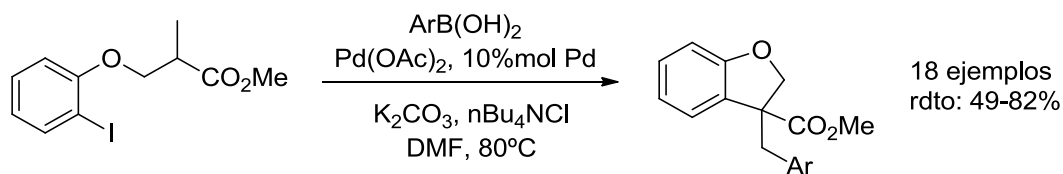


Esquema 55. Síntesis de ácidos carboxílicos insaturados.

5.1.2.1.5. Mizoroki-Heck/*Suzuki*-Miyaura

Dentro de este tipo de procesos son interesantes las aportaciones de los grupos de Shaulis, Yahiaoui, Lee y Szlosek-Pinaud.

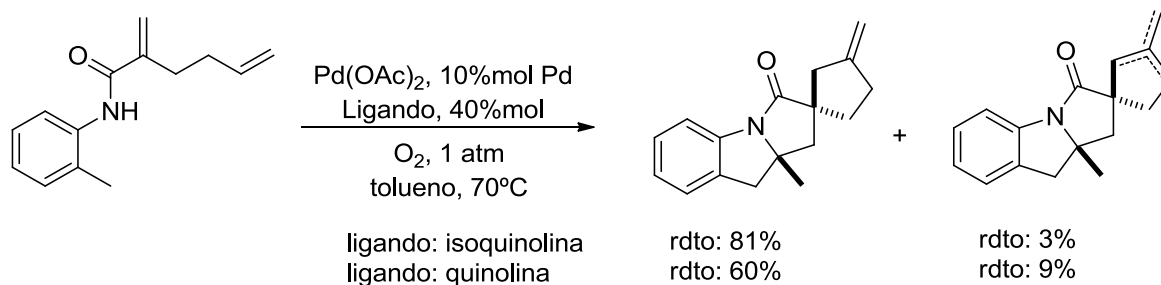
Shaulis y colaboradores²⁸⁹ desarrollaron un procedimiento para la síntesis de diarilnorbornenos en un solo paso, a partir del acoplamiento de norbornadienos con haluros de arilo y boronatos de arilo. Yahiaoui y colaboradores²⁹⁰ publicaron la síntesis controlada de aminoéteres, a partir de una secuencia consecutiva de acoplamiento Mizoroki-Heck/*Suzuki*-Miyaura. Lee y colaboradores²⁹¹ diseñaron una eficiente ruta sintética de 4-metilen-3-arilmetilpirrolidonas valiéndose de un acoplamiento Mizoroki-Heck intramolecular y una arilación de tipo *Suzuki*-Miyaura. Szlosek-Pinaud y colaboradores²⁹² desarrollaron una ruta muy simple para la preparación de una amplia gama de 2,3-deshidrobencofuranos 3,3-disustituidas, a partir de la secuencia Mizoroki-Heck/*Suzuki*-Miyaura (Esquema 56).



Esquema 56. Síntesis de 2,3-deshidrobencofuranos 3,3-disustituidas.

5.1.2.1.6. *Aminopaladación/oxopaladación/carbopaladación*

Esta secuencia de reacciones es muy interesante para la preparación de nuevos fármacos basados en heterociclos que contienen nitrógeno. Algunas de las contribuciones más destacables son las publicadas por los grupos de Lira y Wolfe, Wolfe y Rosi, Chen, Yip y Jaegli. Lira y Wolfe,²⁹³ describieron la síntesis de *N*-aril-2-bencilindolinas a partir de dos haluros de arilo diferentes y 2-alilnilina, siguiendo una secuencia *N*-arilación/ciclación/*C*-arilación. Wolfe y Rosi²⁹⁴ siguiendo una metodología parecida, llevaron a cabo una síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos a partir de γ -hidroxialquenos y bromuros de arilo. El grupo de Chen²⁹⁵ desarrolló la síntesis de *N*-arilmetilisoxazolidinas y 5-arilmetilisoxazolidinas a partir de reacciones de acoplamiento sucesivas de *O*- o *N*-homoalilhidroxilaminas con bromuros de arilo. Jaegli y colaboradores²⁹⁶ publicaron una novedosa ruta sintética de espiropirrolidin-3,3'-oxindoles a partir de espirociclaciones consecutivas. Yip y colaboradores²⁹⁷ lograron la síntesis de tetraciclos en un solo paso, con excelentes diastereoselectividades, por formación de un enlace C-N y dos C-C a través de ciclaciones oxidativas consecutivas (Esquema 57).



Esquema 57. Síntesis de tetraciclos en un solo paso.

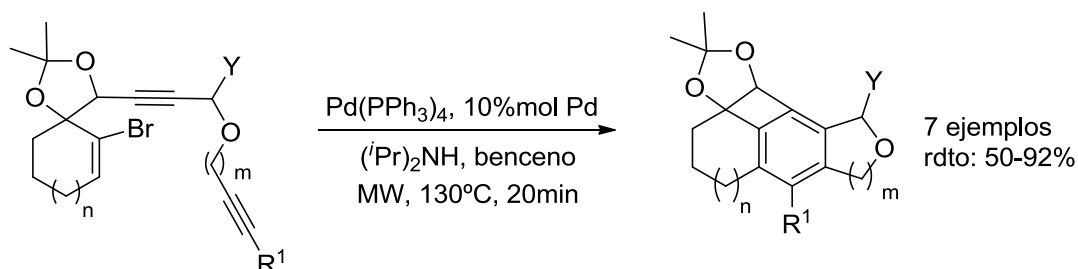
5.1.2.2. *Reacciones tándem con alquinos.*

Los alquinos han sido ampliamente utilizados en procesos catalizados por paladio. En general este tipo de especies químicas, muestran tres tipos diferentes de reactividad en las transformaciones con paladio. La inserción del alquino en un enlace Pd-X (X: carbono, heteroátomo, metal) para formar un intermedio vinilpaladio, el ataque nucleófilo de alquenos activados por coordinación a especies de Pd(II) y la adición oxidante de derivados propargílicos para la formación de especies de alenilpaladio muy

reactivas. Estos procesos tándem se podrían ordenar como: reacciones tándem de Heck, Heck/Suzuki, Heck/Stille, Heck/Sonogashira, Sonogashira/ciclación, Heck/funcionalización de enlace C-H, reacciones tándem iniciadas por oxopaladación y aminopaladación, reacciones tándem iniciadas por halopaladación o acetoxipaladación, reacciones tándem de alquinilenonas y reacciones tándem de derivados propargílicos.

5.1.2.2.1. *Reacciones tándem de Heck*

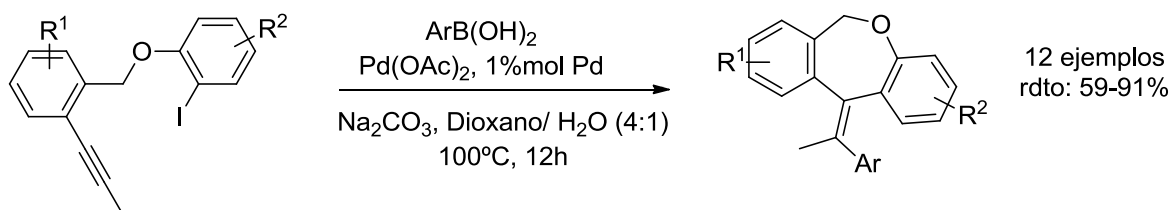
Probablemente la contribución más importante, dado su carácter inspirador, fue la publicación de la síntesis de policiclos por Negishi y colaboradores²⁹⁸, en la década de los noventa, a través de reacciones consecutivas de acoplamiento C-C intramoleculares (Esquema 58).



Esquema 58. Síntesis de de policiclos.

5.1.2.2.2. *Heck/Suzuki*

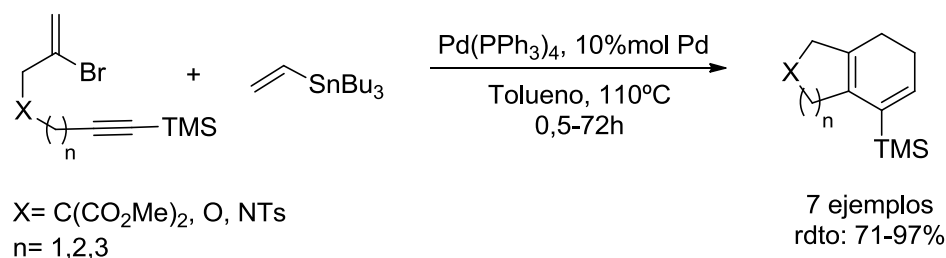
Cabría destacar las contribuciones de Oh y Lim²⁹⁹ quienes describieron la síntesis de dienos exocíclicos, a partir de eninos, de Zhu y Zhanang,³⁰⁰ quienes a través de una ciclación y arilación consecutivas prepararon compuestos exocíclicos insaturados, así como la contribución de Yu y colaboradores³⁰¹ quienes prepararon triciclos, a partir de la inserción intramolecular de alquinos en derivados de ioduro de arilo (Esquema 59).



Esquema 59. Síntesis de de policiclos.

5.1.2.2.3. Heck/*Stille*

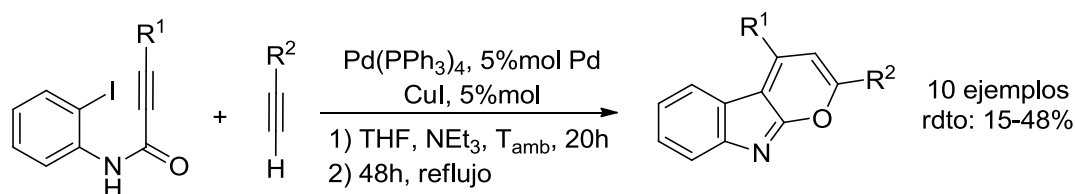
Esta secuencia de reacciones es ideal para llevar a cabo la síntesis de una gran variedad de productos que llevan asociada como último paso sintético una electrociclación 6π u 8π . Ejemplos de la aplicación de este tipo de metodologías son las llevadas a cabo por los grupos de Bour y Souffert,³⁰² Kan y Anderson³⁰³ (Esquema 60), así como por Pottier y colaboradores.³⁰⁴



Esquema 60. Reacción tándem Heck/*Stille*/ 6π electrociclación.

5.1.2.2.4. Heck/*Sonogashira*

Una aplicación muy interesante de esta secuencia de reacciones fue la llevada a cabo por Schönhaber y colaboradores,³⁰⁵ quienes sintetizaron 2,4-diarilpirano[2,3b]índoles, a partir de inserción de alquino y el acoplamiento de tipo Sonogashira con alquinoil *o*-iodoanilidas (Esquema 61).

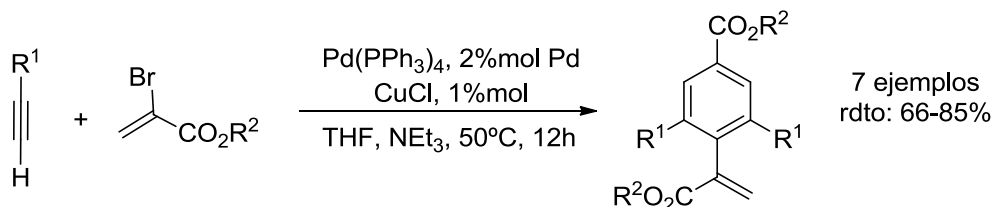


Esquema 61. Síntesis de 2,4-diarilpirano[2,3b]índoles.

5.1.2.2.5. *Sonogashira*/ciclación

Un ejemplo práctico de la aplicación de este proceso tándem es la preparación de bencenos polisustituídos, compuestos muy utilizados a nivel industrial. Hasta ahora la ruta sintética más utilizada de preparación de estos compuestos estaba basada en una ciclotrimerización [2+2+2]. Este procedimiento presentaba un grave problema intrínseco de quimio y regioselectividad. En 2005, Xi y colaboradores,³⁰⁶ desarrollaron

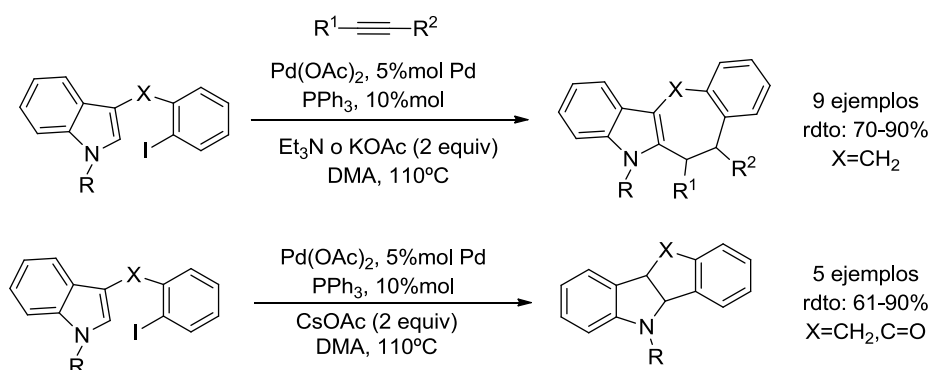
una ruta sintética para la preparación de bencenos polisustituídos en solo paso, a través de un acoplamiento Sonogashira y una ciclación intramolecular con una gran regioselectividad (Esquema 62).



Esquema 62. Síntesis de bencenos polisustituídos.

5.1.2.2.6. Heck/*funcionalización de enlace C-H*

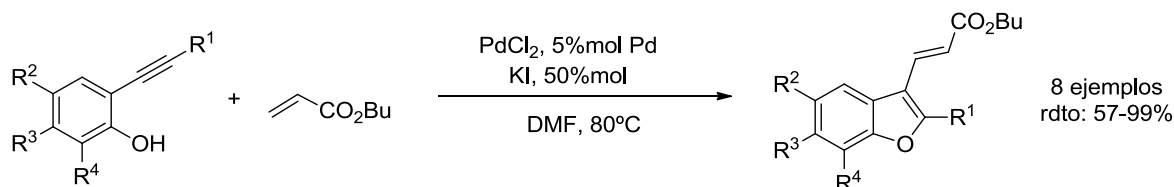
Otra contribución muy representativa fue la realizada por Cherngak y colaboradores,³⁰⁷ quienes prepararon índoles policíclicos a partir de reacciones consecutivas de tipo carbopaladación/anulación (Esquema 63).



Esquema 63. Síntesis de índoles policíclicos.

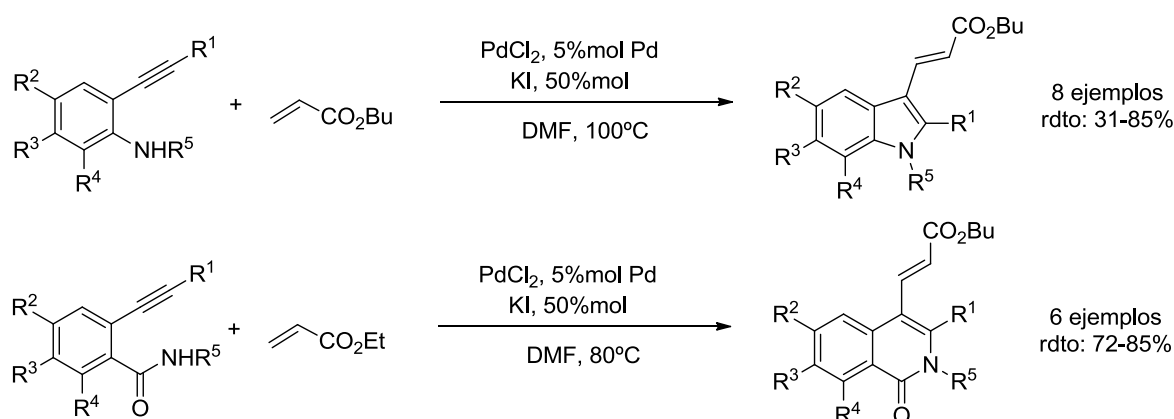
5.1.2.2.7. *Reacciones tándem iniciadas por oxopaladación y aminopaladación.*

Las reacciones intramoleculares de oxo u aminopaladación son una herramienta muy útil para la preparación de una gran variedad de compuestos heterocíclicos. Una aplicación muy interesante de procesos tándem iniciados por oxopaladación es la síntesis de benzofuranos desarrollada por Álvarez y colaboradores,³⁰⁸ a partir de una secuencia oxopaladación/ acoplamiento oxidativo Heck (Esquema 64).



Esquema 64. Síntesis de benzofuranos.

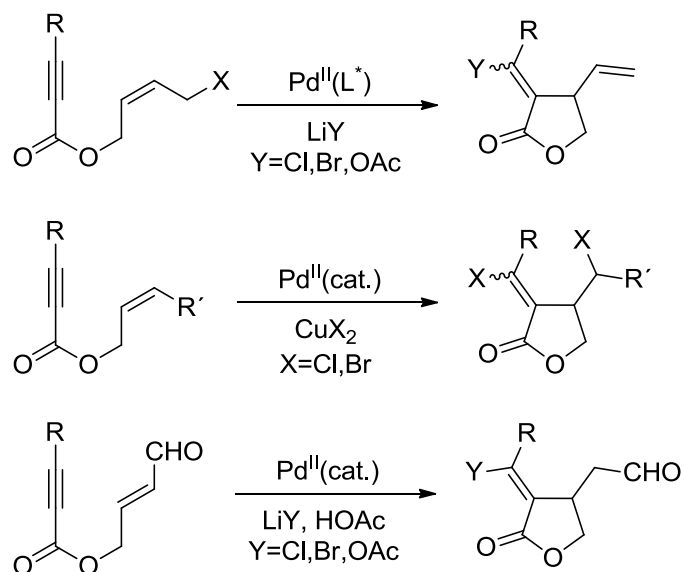
Por otro lado, los procesos de aminopaladación han demostrado ser muy útiles en la síntesis de compuestos con núcleos de tipo indol e isoquinolina, que son muy frecuentes en diversos compuestos naturales, así como en diferentes fármacos. En ese sentido, Álvarez y colaboradores³⁰⁹ desarrollaron una ruta sintética para la preparación de derivados de índoles e isoquinolinas a partir de anilina o benzamida y alquenos funcionalizados, a través de la secuencia aminopaladación/acoplamiento Mizoroki-Heck en condiciones oxidantes (Esquema 65).



Esquema 65. Síntesis de derivados de índoles e isoquinolinas.

5.1.2.2.8. *Reacciones tándem iniciadas por halopaladación o acetoxipaladación*

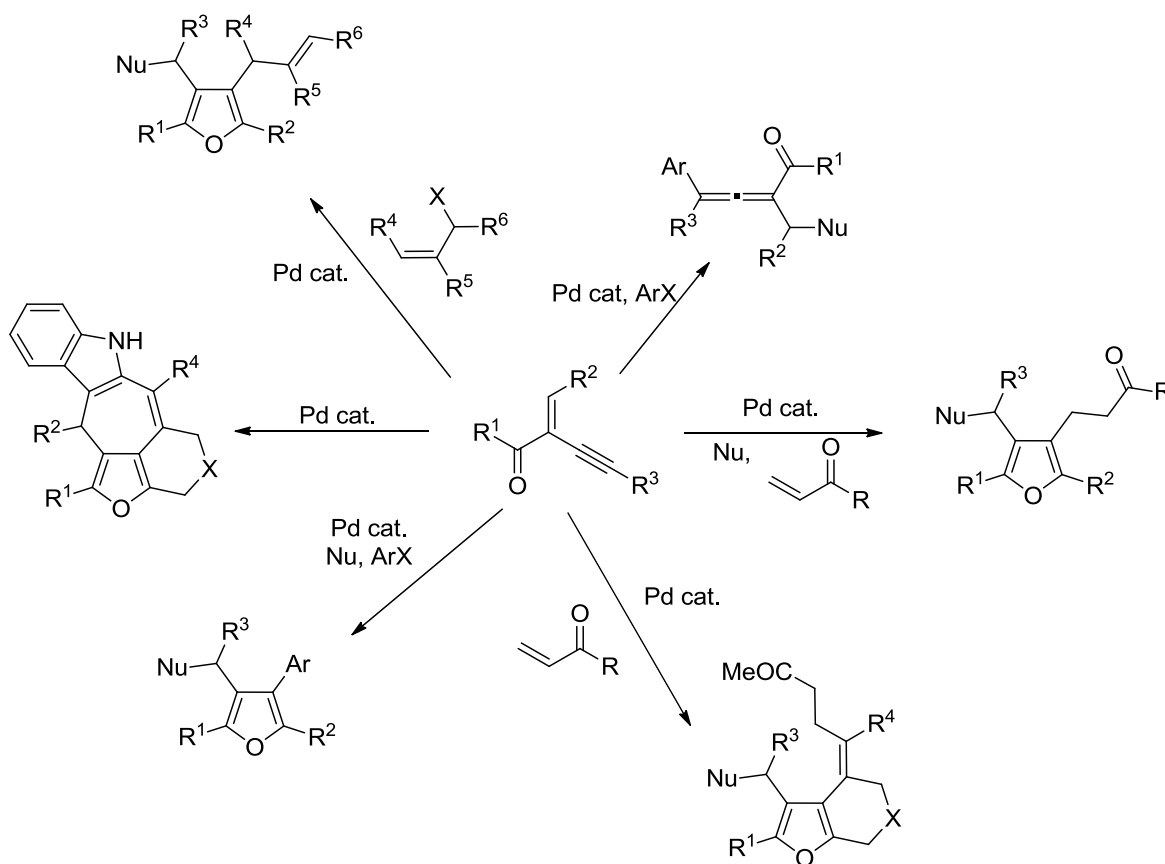
Uno de los grupos que principalmente ha contribuido al desarrollo de esta secuencia de reacciones es el de Lu y colaboradores,³¹⁰ quienes desde los años noventa han publicado diferentes secuencias basadas en eliminaciones β -haluro, oxidación con cobre o protonación de especies carbopaladio, para la síntesis de γ -butirolactonas (Esquema 66).



Esquema 66. Síntesis de γ -butirolactonas.

5.1.2.2.9. *Reacciones tándem de alquinilenonas*

Las reacciones tándem a partir de cetonas α,β -insaturadas con restos 1-alkinilo en la posición α son excelentes vías de síntesis de derivados de furanos polisustituídos. En ese sentido, Zhang y colaboradores³¹¹ han publicado desde 2008 una amplia variedad de secuencias de reacciones catalizadas con diferentes especies de paladio (Esquema 67).

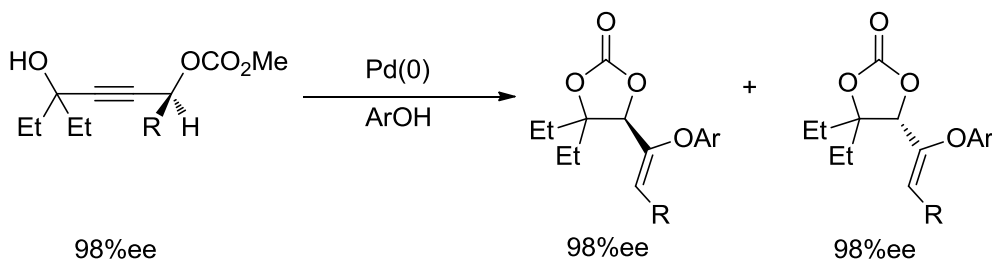


Esquema 67. Síntesis de furanos polisustituídos.

5.1.2.2.10. *Reacciones tándem de derivados propargílicos*

Los derivados propargílicos son unos compuestos de partida muy interesantes, ya que a través de ellos se pueden sintetizar una gran variedad de productos. En ese sentido 4 grupos han hecho especial hincapié en el desarrollo de transformaciones a partir de estos compuestos. El grupo de Tsuji y colaboradores,³¹² fueron pioneros en el desarrollo de la química de paladio con estos derivados, al observar una gran variedad de transformaciones posibles, a través de la descarboxilación de carbonatos propargílicos. A partir de ese momento el uso de derivados propargílicos, tales como haluros, acetatos y carbonatos se extendió. Yoshida y colaboradores,³¹³ desarrollaron la síntesis enantioselectiva de carbonatos cíclicos, con sustituyentes fenoxilo a partir de reacciones consecutivas catalizadas por paladio (Esquema 68). El grupo de Ohno y colaboradores³¹⁴ desarrollaron un procedimiento para la síntesis de 2,7-diazabicyclo[4.3.0]non-5-enos con rendimientos excelentes y una regioselectividad

totalmente controlada. Liang y colaboradores³¹⁵ desarrollaron una ruta sintética para la preparación de derivados espiro-tetracíclicos con una gran regioselectividad.



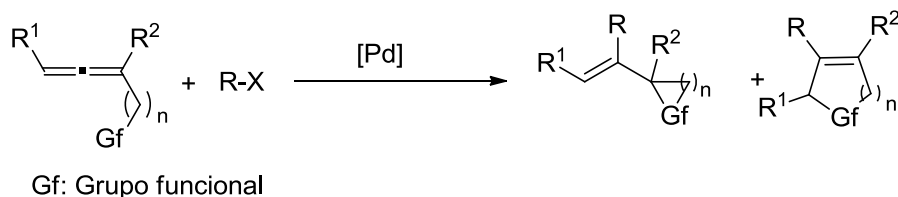
Esquema 68. Síntesis enantioselectiva de carbonatos cíclicos.

5.1.2.3. Reacciones tándem con alenos.

Los alenos representan una importante clase de compuestos usados en reacciones catalizadas por metales de transición, especialmente las reacciones tándem catalizadas por paladio.³¹⁶ Estos compuestos son generalmente usados en la formación de especies π -alilpaladio, que reaccionaba con especies nucleófilas para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, proveyendo una eficiente estrategia para la formación de compuestos de alto valor añadido. Los procesos tándem con alenos catalizados por paladio más habituales son: reacciones tándem con monoalenos y acoplamiento C-C/ciclación de dos alenos diferentes.

5.1.2.3.1. Reacciones tándem con monoalenos

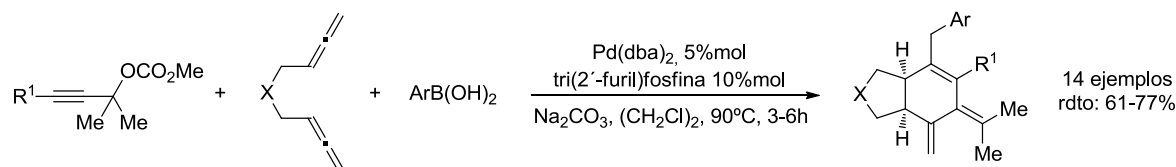
Desde 1998 la química de alenos en reacciones tándem ha sido muy estudiada y desarrollada. Cabe destacar una de las aportaciones más importantes en este campo, la llevada a cabo por Ma y colaboradores.³¹⁷ Estos investigadores fueron pioneros en el uso de alenos en procesos consecutivos en la síntesis de compuestos tan importantes como γ -butenolidas, γ -lactamas, γ -iminolactonas, epóxidos vinílicos, 2,5-dihidrofuranos, 2,3-hidropirroles, furanos, ciclopropanos vinílicos y ciclopentenos (Esquema 69).



Esquema 69. Síntesis llevadas a cabo por Ma y colaboradores.

5.1.2.3.2. *Acoplamiento C-C/ciclación de dos alenos diferentes*

Otra vía de síntesis de heterociclos de cinco miembros, así como de derivados de furanos y tetrahidrofuranos sustituidos es el uso de la secuencia de acoplamiento C-C/ciclación de dos alenos diferentes. En este sentido cabe destacar las aportaciones de Ma y colaboradores,³¹⁸ Alcaide y colaboradores,³¹⁹ así como Shu y colaboradores³²⁰ (Esquema 70).



Esquema 70. Síntesis llevadas a cabo a partir acoplamiento C-C/ciclación de dos alenos diferentes.

Hasta la fecha se han llevado a cabo muy pocos estudios acerca de reacciones tándem Mizoroki-Heck/hidrogenación, por lo que uno de los objetivos marcados en la tesis doctoral fue el desarrollo de una metodología que permitiese llevar a cabo estos procesos en ausencia de disolvente, en un solo paso y que además fuese aplicable a la síntesis de productos de interés industrial, como es el ejemplo de la nabumetona.

5.1.3. Objetivos del capítulo.

Los objetivos planteados en este capítulo fueron:

- Desarrollar una metodología para llevar a cabo reacciones de hidrogenación con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita.
- Desarrollar un procedimiento para procesos tándem acoplamiento C-C Mizoroki-Heck/hidrogenación con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita.
- Aplicar el sistema catalítico Pd-PVP@laponita y los procesos optimizados a lo largo de la tesis doctoral en la síntesis de dos productos de interés industrial.

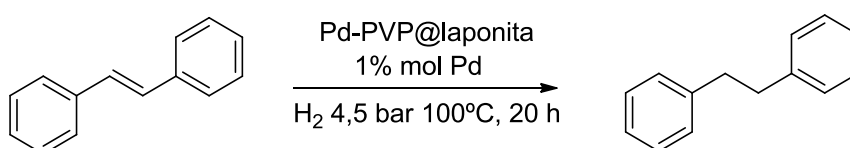
5.2. OPTIMIZACIÓN DE REACCIONES DE HIDROGENACIÓN

El siguiente objetivo que nos marcamos en esta tesis doctoral fue la aplicación de los sistemas catalíticos desarrollados en otro proceso químico, como la hidrogenación. Desarrollar procedimientos para llevar a cabo diferentes tipos de procesos químicos con un mismo catalizador resulta muy interesante, ya que abre la puerta a llevar a cabo procesos de tipo consecutivo o tándem. Estos procesos son muy atractivos debido a que rebajan significativamente el coste de los procesos químicos, a través de la disminución del uso de catalizadores y de procesos de purificación. Además, esta disminución de procesos lleva asociada una importante disminución del impacto medioambiental. Se escogió la hidrogenación debido a su importancia a nivel industrial, como procedimiento sintético, así como el gran número de rutas sintéticas de productos de alto valor añadido que llevan asociadas procesos de hidrogenación. Para llevar a cabo los procesos de hidrogenación se eligió el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, ya que fue con este catalizador con el que mejores resultados de actividad catalítica se habían obtenido para procesos de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck.

5.2.1. Estudio de la hidrogenación de distintos grupos funcionales catalizada por Pd-PVP@laponita y optimización de las condiciones.

En primer lugar nos centramos en estudiar que grupos funcionales era capaz de hidrogenar el sistema catalítico. Para ello, en un reactor hermético, se adsorbieron en el sistema catalítico Pd-PVP@laponita los compuestos a hidrogenar. Al eliminar el aire a presión reducida se introdujeron 4,5 bar de hidrógeno y se llevo el sistema catalítico a 100°C, manteniéndose a esa temperatura durante 20 h. Todos los procesos de hidrogenación fueron llevados a cabo en ausencia de disolventes.

5.2.1.1. Hidrogenación del sustrato (*E*)-estilbena.



Esquema 71. Hidrogenación de (*E*)-estilbena.

El sustrato (*E*)-estilbena tiene dos tipos de enlaces insaturados susceptibles a la hidrogenación. Por un lado los enlaces insaturados que constituyen los anillos aromáticos y por otro lado el enlace olefínico. A través de la hidrogenación de este sustrato nos gustaría saber si tanto el anillo aromático como el enlace olefínico son sensibles a la hidrogenación, en esas condiciones de reacción con el sistema catalítico. Al analizar por CG-FID el extracto de reacción detectamos que la señal correspondiente al (*E*)-estilbena (7,2 min) había desaparecido completamente y en su lugar aparecía otra señal a 6,2 min. Al analizar este compuesto por ^1H -RMN (Figura 70) se detectó la desaparición de la señal correspondiente a los protones olefínicos (7,00 ppm) y en su lugar apareció una señal correspondiente a protones alquílicos a 2,95 ppm. Sin embargo, en ambos espectros se observan señales correspondientes a los protones aromáticos (7,33-7,20 ppm).

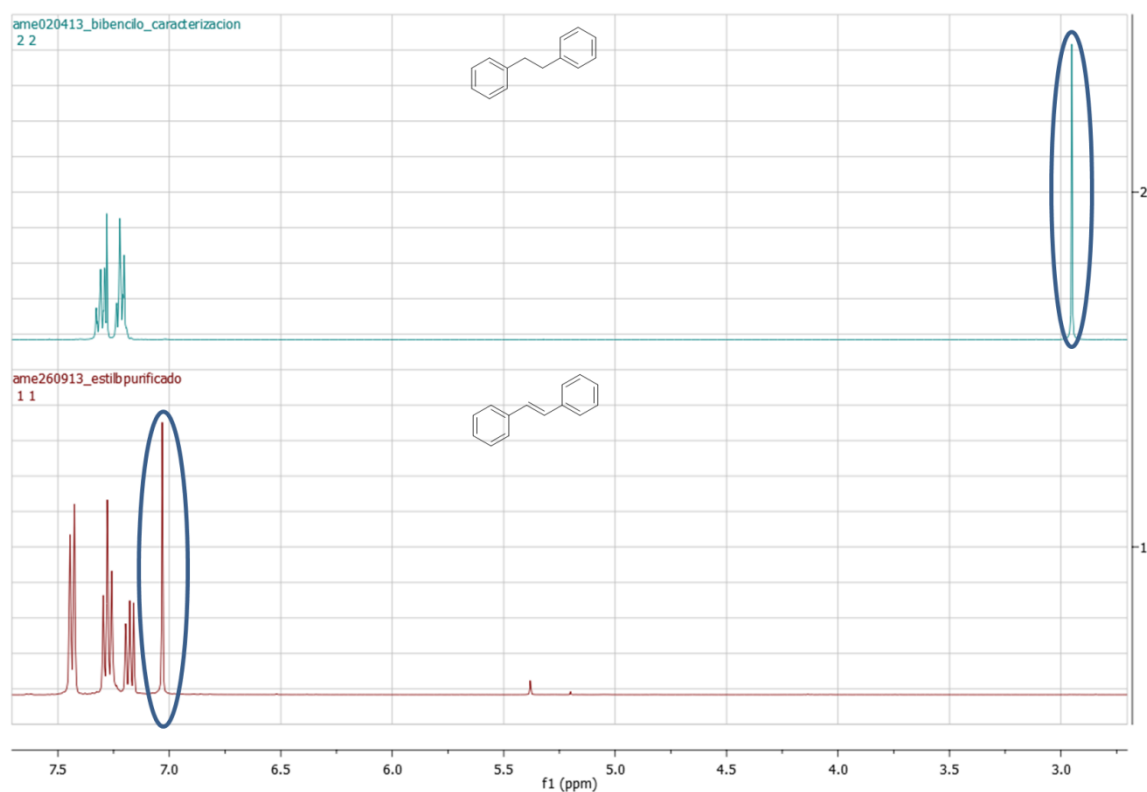
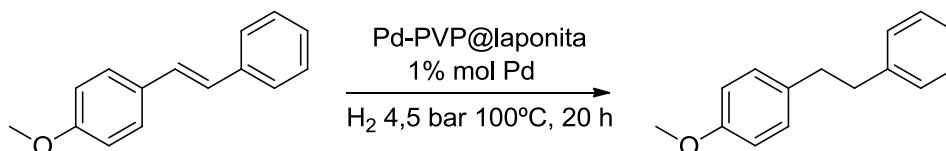


Figura 70. ^1H -RMN del crudo de reacción.

A través de este experimento concluimos que los enlaces olefínicos, pese a estar conjugados eran sensibles a la hidrogenación. Sin embargo, el sistema catalítico no era capaz de romper la aromaticidad de los anillos bencénicos, que permanecen inertes en estas condiciones de reacción.

5.2.1.2. Hidrogenación del sustrato (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

El sustrato olefínico (*E*)-4-metoxi-estilbeno nos podría aportar información de interés ya que por un lado posee un anillo bencénico con un grupo dador de electrones, lo que podría facilitar la hidrogenación del anillo aromático. Además podría dar información acerca de la posibilidad de desproteger un metoxilo arílico por hidrogenación.



Esquema 72. Hidrogenación de (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

Transcurridas las 20 horas de reacción, se procedió al análisis por CG-FID del crudo de reacción, donde se observó que la señal correspondiente al (*E*)-4-metoxi-estilbeno (8,7 min) desaparecía completamente y aparecía otra a 7,7 min. El ¹H-RMN (Figura 71) reveló la desaparición de las señales correspondientes a los protones olefínicos (6,89 ppm) y la aparición de otra señal correspondiente a protones parafínicos a 2,80 ppm. Sin embargo, las señales de los protones de ambos anillos aromáticos seguían apareciendo (7,20-6,74 ppm). También se observó en el producto de reacción la señal de correspondientes a un grupo metoxilo (3,71 ppm).

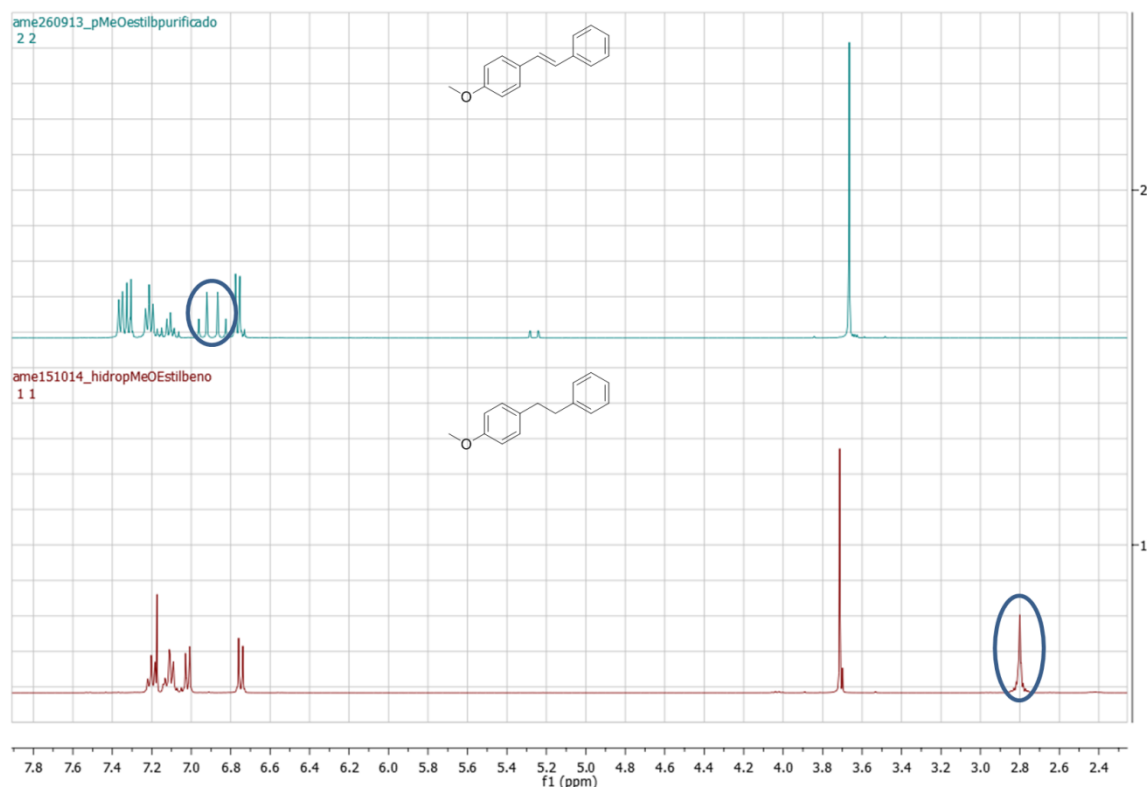
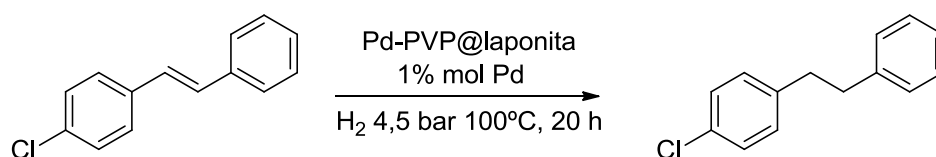


Figura 71. ^1H -RMN del crudo de reacción.

5.2.1.3. Hidrogenación del sustrato (*E*)-4-cloro-estilbena.

A través de la hidrogenación del sustrato (*E*)-4-cloro-estilbena se quiso comprobar el efecto en el proceso de hidrogenación de un grupo atractor de densidad electrónica, por inducción, directamente unido al anillo aromático.



Esquema 73. Hidrogenación de (*E*)-4-cloro-estilbena.

Pasado el tiempo de reacción de 20 horas, se analizó el crudo por reacción por CG-FID observando que la señal correspondiente a (*E*)-4-cloro-estilbena (8,4 min) había desaparecido completamente y en su lugar había aparecido otra a 7,4 min. El análisis de ^1H -RMN (Figura 72) dejó constancia de la desaparición de las señales de los protones olefínicos (7,00 y 6,95 ppm) y la aparición de otra alifática a 2,93 ppm. Sin embargo, no se observó la desaparición de las señales correspondientes a los protones aromáticos,

por lo que los anillos bencénicos con grupos atractores de densidad electrónica tampoco son activos a la hidrogenación con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita en estas condiciones de reacción.

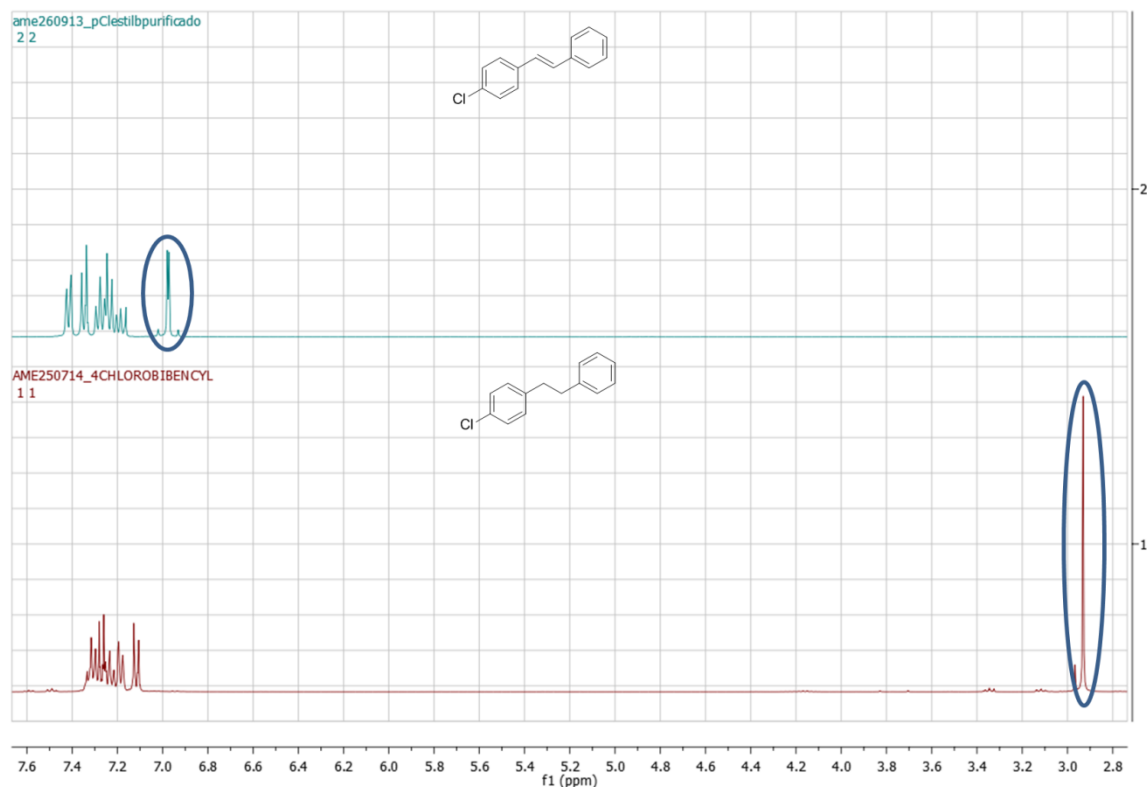
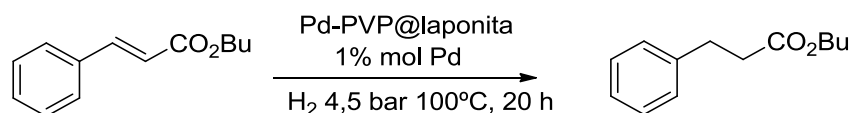


Figura 72. ^1H -RMN del crudo de reacción.

5.2.1.4. Hidrogenación del sustrato cinamato de butilo.

El sustrato cinamato de butilo nos aporta la información acerca de si un anillo aromático de estas características sería activo en la hidrogenación, además de comprobar si el sistema catalítico era capaz de activar la reducción de ésteres.



Esquema 74. Hidrogenación de cinamato de butilo.

Transcurrido el periodo de 20 horas de reacción, al analizar por CG-FID el crudo de reacción se observó que la señal correspondiente al cinamato de butilo (7,1) había desaparecido completamente y en su lugar aparecía un nuevo pico a 6,3 min. Al llevar a

cabo un análisis ^1H -RMN (Figura 73) se detectó la desaparición de las señales olefínicas de los protones en *trans* y en su lugar se observó la aparición de dos nuevas señales alifáticas. Sin embargo, no se observó la reducción ni del éster ni del grupo aromático. De forma que se pueden llevar a cabo reducciones selectivas de enlaces olefínicos pobres en densidad electrónica, en presencia de grupos éster y aromáticos conjugados al mismo.

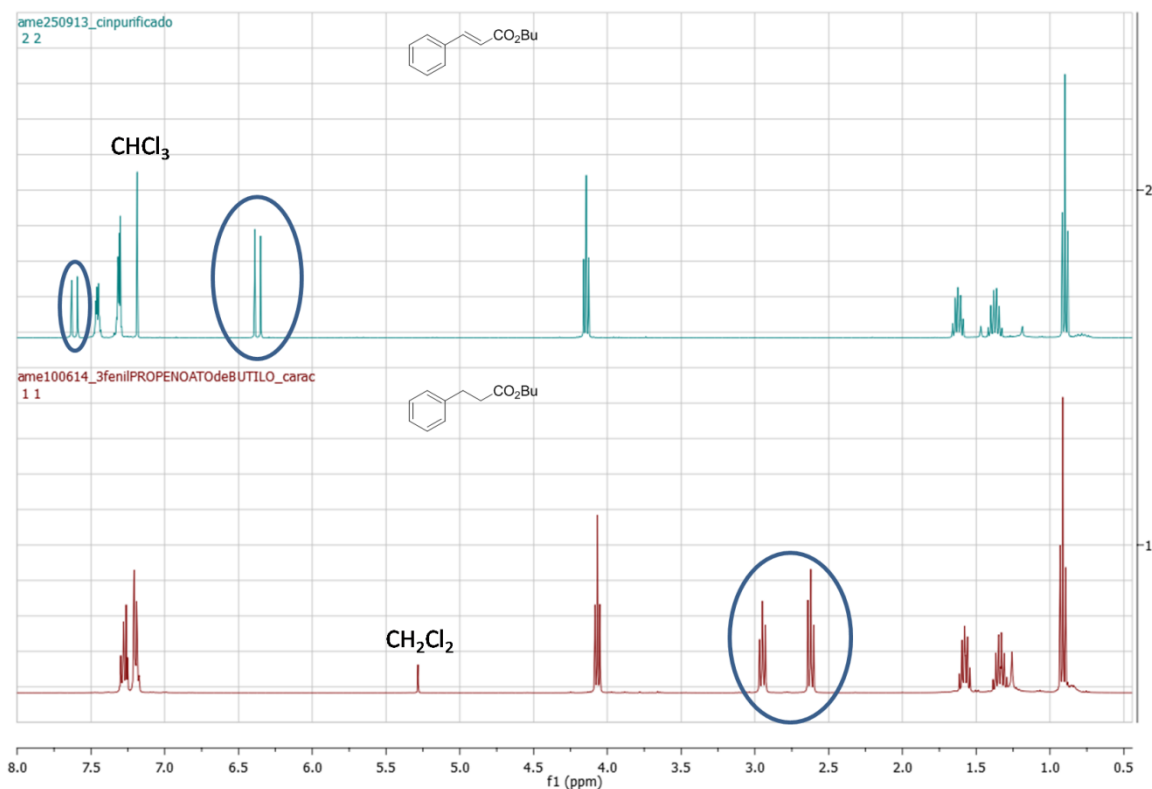
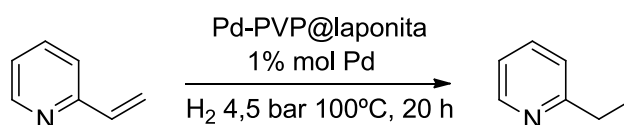


Figura 73. ^1H -RMN del crudo de reacción.

5.2.1.5. Hidrogenación del sustrato 2-vinilpiridina.

A través de someter la 2-vinilpiridina a las condiciones de reacción, se quiso comprobar olefinas unidas a anillos heteroaromáticos como la piridina eran activos a la hidrogenación, además de probar si el propio anillo aromático era sensible a este proceso y si la presencia de la piridina era capaz de desactivar el catalizador.



Esquema 75. Hidrogenación de 2-vinilpiridina.

Al analizar por CG-FID el crudo de extracción, observamos la completa desaparición de la señal correspondiente a la 2-vinilpiridina (2,1 min) y la aparición de otra señal a 2,8 min. El espectro de ^1H -RMN (Figura 74) reveló la aparición de dos señales parafínicas correspondientes a un etilo (2,75 y 1,22 ppm), correspondientes a la hidrogenación de la parte olefínica. Sin embargo las señales aromáticas del anillo de piridina seguían intactas.

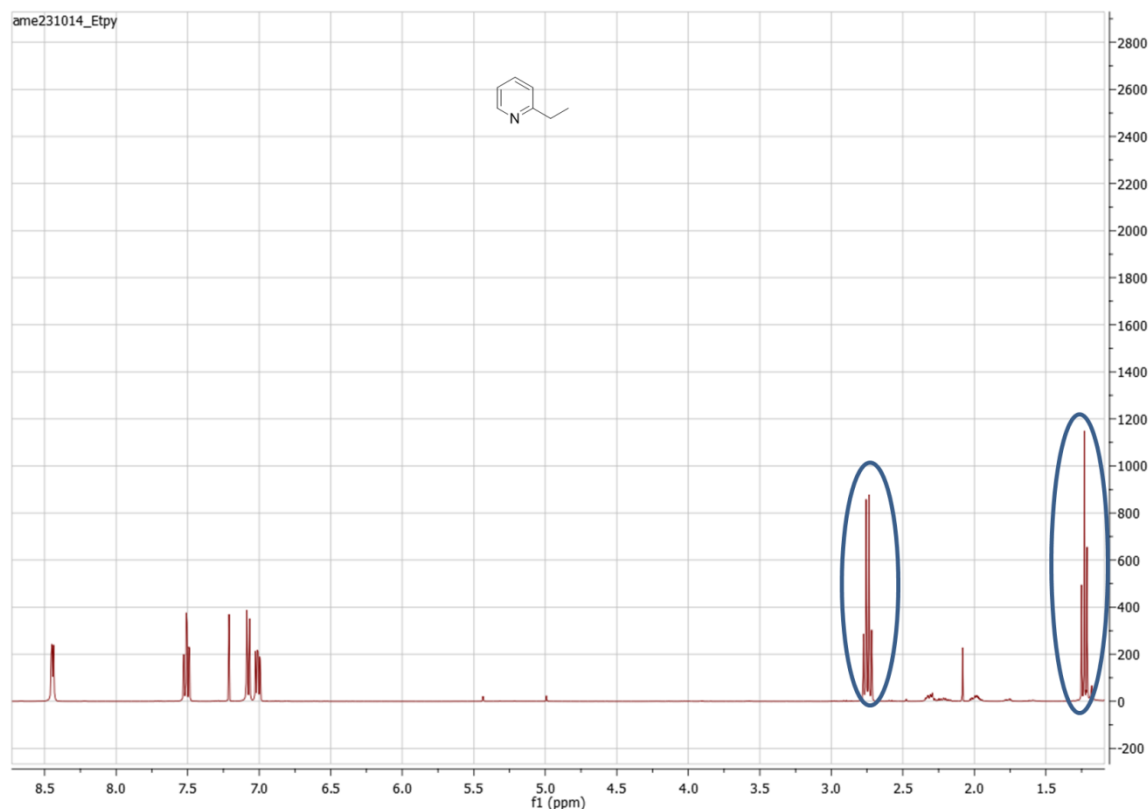
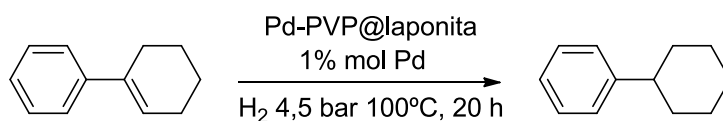


Figura 74. ^1H -RMN del crudo de reacción.

5.2.1.6. Hidrogenación del sustrato 1-fenilciclohexeno.

Dada la imposibilidad de hidrogenar anillos aromáticos en estas condiciones de reacción con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, se llevó a cabo la hidrogenación del sustrato 1-fenil-1-ciclohexeno. La información que se quería obtener era si las olefinas trisustituidas eran activas a la hidrogenación.



Esquema 76. Hidrogenación de 1-fenil-1-ciclohexeno.

El cromatograma del crudo de reacción se observó la desaparición completa de la señal de 1-fenil-1-ciclohexeno (5,4 min) y la aparición de otra a 4,9 min.

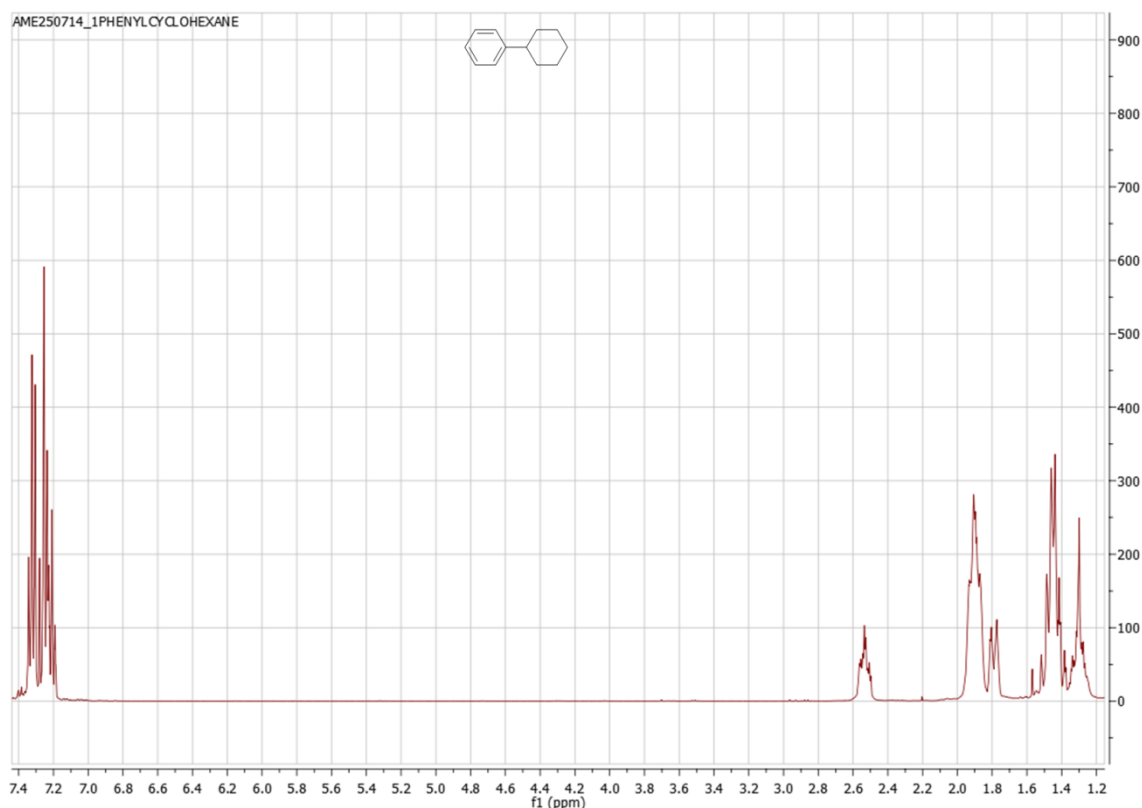
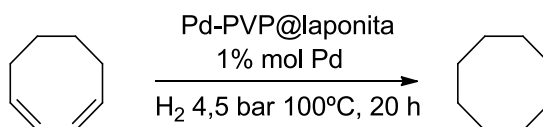


Figura 75. ^1H -RMN del crudo de reacción.

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 75) no se observó ninguna señal olefínica, lo que corroboró la reducción selectiva de la olefina trisustituida, frente al anillo aromático.

5.2.1.7. Hidrogenación del sustrato (1Z,3Z)-ciclooctadieno.

El sustrato (1Z,3Z)-ciclooctadieno es muy interesante porque nos permitiría averiguar si sería posible hidrogenar dienos disustituidos.



Esquema 77. Hidrogenación de (1Z,3Z)-ciclooctadieno.

El cromatograma de CG-FID reveló la completa desaparición de la señal correspondiente al (1Z,3Z)-ciclooctadieno y la aparición de otra a 2,0 min. En el espectro de ^1H -RMN (Figura 76) se observó una única señal en la región de protones

alquílicos, que se corresponde con el espectro del ciclooctano (la señal a 5,24 ppm corresponde a DCM y la señal a 7,26 corresponde a CDCl_3), quedando demostrado la posibilidad de hidrogenar dienos conjugados.

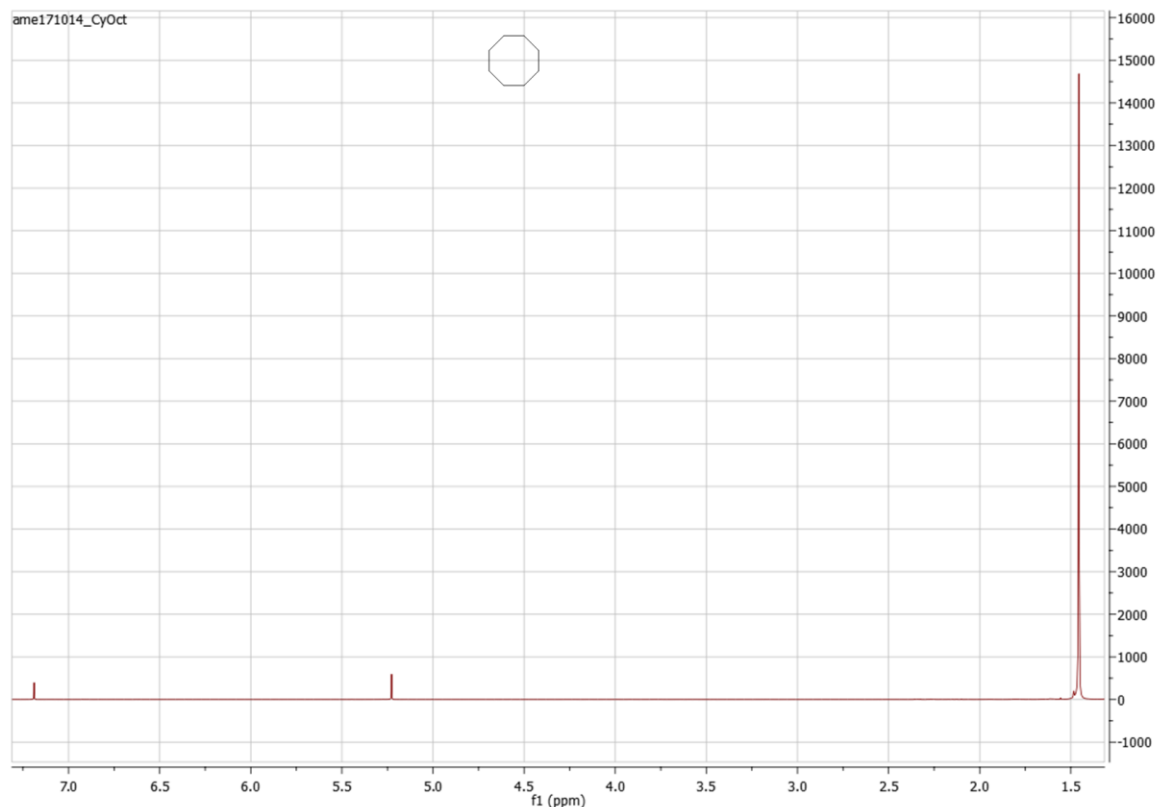
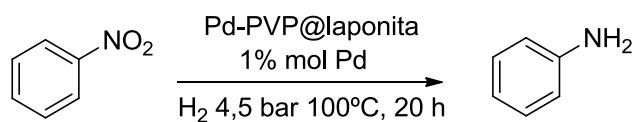


Figura 76. ^1H -RMN del crudo de reacción.

5.2.1.8. Hidrogenación del sustrato nitrobeneno.

Por último se intentó llevar a cabo la hidrogenación de nitrobeneno para comprobar si los grupos nitro eran sensibles a este proceso.



Esquema 78. Hidrogenación de nitrobeneno.

Al analizar por CG-FID el crudo de extracción, observamos la completa desaparición de la señal correspondiente a nitrobeneno (3,2 min) y la aparición de otra señal a 2,6 min. El espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción (Figura 77) reveló la aparición de una señal ancha a 3,63 ppm correspondiente a los protones del grupo amino de la anilina,

que integraba por dos protones (ver caracterización en la sección experimental, pág. 342), por lo que se concluyó que la reducción del grupo nitro había transcurrido completamente y de forma selectiva, frente al anillo aromático.

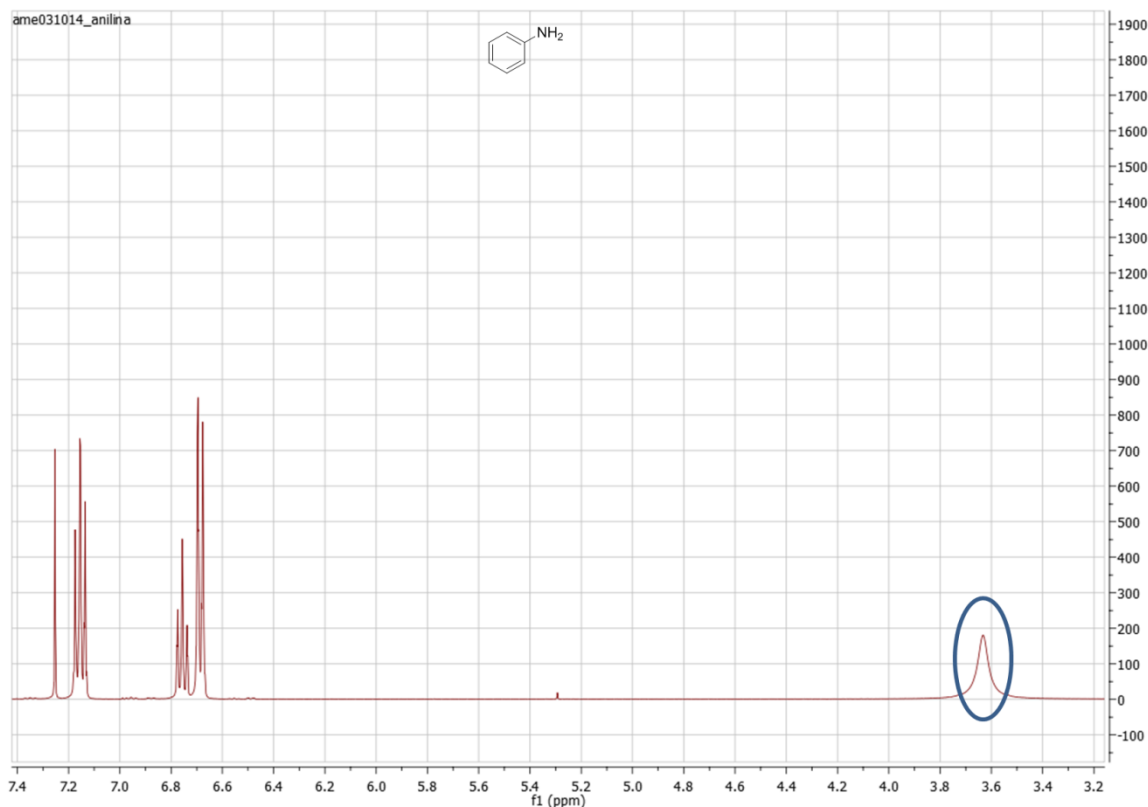


Figura 77. ^1H -RMN del crudo de reacción.

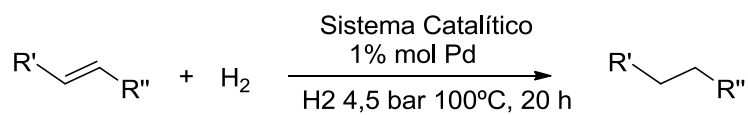
Una vez llevados a cabo los diferentes procesos de reducción, llegamos a la conclusión de que nuestros sistemas catalíticos eran capaces de hidrogenar olefinas di y trisustituidas, así como dobles enlaces conjugados como en el caso del (1Z,3Z)-ciclooctadieno o grupos nitro a aminas, de forma selectiva frente a grupos éster, aromáticos y alquiloxi.

5.2.2. Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación

Generalmente en la literatura se describe el reciclaje de los catalizadores en reacciones de hidrogenación solo para un sustrato fácil de hidrogenar. Sin embargo, como se ha podido observar a lo largo de esta tesis doctoral, llevar a cabo el estudio de reciclaje de un catalizador de esta forma da una información parcial de la verdadera capacidad de reciclaje de los catalizadores, ya que en función de las propiedades electrónicas de los sustratos el catalizador puede comportarse de diferente forma para un mismo tipo de reacción. Esta razón motivó que el estudio de recuperabilidad se llevase con todos los sustratos hidrogenados anteriormente de forma consecutiva, de esta forma tendríamos una visión objetiva de las propiedades de nuestro sistema catalítico.

5.2.2.1. Estudio de recuperabilidad de los sistemas catalíticos en reacciones de hidrogenación.

Manteniendo las condiciones de reacción utilizadas anteriormente para la hidrogenación de todos los sustratos, se procedió a llevar a cabo el estudio de actividad catalítica y recuperabilidad para el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, procediendo a la hidrogenación consecutiva de cada uno de los sustratos estudiados anteriormente (Tabla 44).



Ciclo	Reactivo	Producto	Conversión (%)	Rdto. Aislado (%)
1			100	93
2			100	94
3			100	94
4			100	96
5			100	79
6			100	91
7			100	84
8			100	87

Tabla 44. Hidrogenación consecutiva de diferentes sustratos con diferentes propiedades electrónicas, catalizada por Pd-PVP@laponita.

Como se puede observar el sistema catalítico fue capaz de hidrogenar los diferentes sustratos sin pérdida de la actividad catalítica mostrando unas excelentes propiedades de actividad catalítica y recuperabilidad.

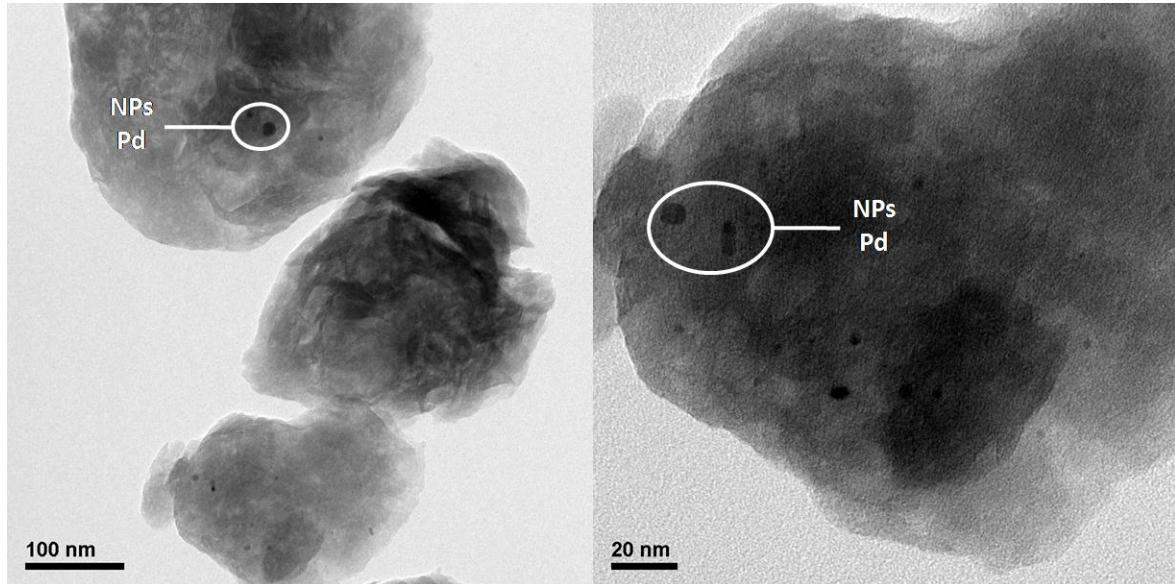


Figura 78. Análisis TEM del sistema catalítico, Pd-PVP@laponita, tras 8 recuperaciones.

Los análisis TEM (Figura 78) revelaron la presencia de una gran cantidad de nanopartículas de paladio, cuyo tamaño permanecía prácticamente invariable, con respecto al sistema catalítico sin usar, lo que está de acuerdo con la hipótesis que sostiene la comunidad científica acerca de que los procesos de hidrogenación catalizados por nanopartículas son fenómenos superficiales.

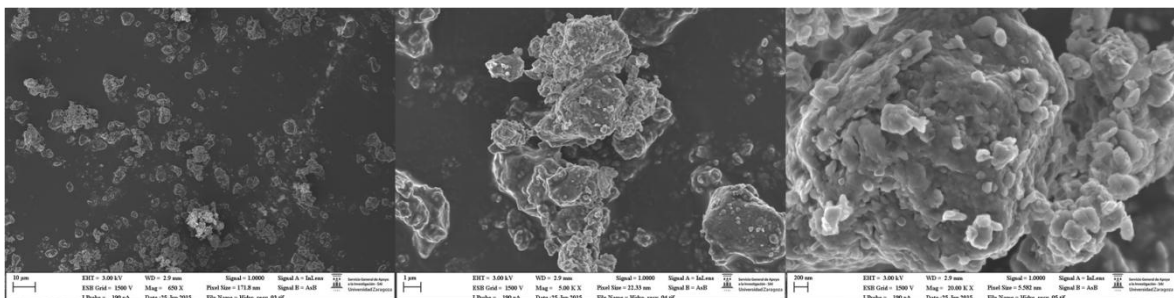


Figura 79. Análisis FESEM del sistema catalítico, Pd-PVP@laponita, tras 8 recuperaciones.

Los análisis FESEM (Figura 79) revelaron que el tamaño medio de micropartícula sufre una disminución considerable a consecuencia de la deslaminación del soporte en las condiciones de reacción.

A través de las experiencias planteadas, llegamos a la conclusión de que hemos sido capaces de desarrollar un protocolo de reacción para llevar a cabo procesos de hidrogenación, en ausencia de codisolventes de reacción, con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita. Además, este sistema catalítico ha demostrado ser muy activo y recuperable con una gran variedad de sustratos insaturados con propiedades electrónicas muy diversas.

5.3. OPTIMIZACIÓN DE REACCIONES TÁNDEM HECK/HIDROGENACIÓN

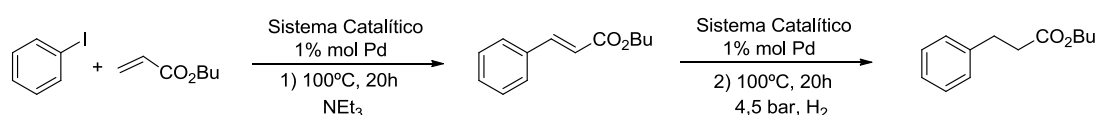
Una vez optimizadas reacciones de hidrogenación con una gran variedad de sustratos, nos propusimos intentar llevar a cabo de reacciones consecutivas acoplamiento C-C Mizoroki-Heck/Hidrogenación.

5.3.1. Reacciones tándem Heck/hidrogenación

La optimización de reacciones de tándem Heck/hidrogenación es un paso más hacia la aplicación de la catálisis en la síntesis de productos, que te permite acoplar dos fragmentos insaturados y luego reducir los mismos de forma selectiva en un solo paso con un alto rendimiento de reacción.

El objetivo de estudiar procesos tándem era demostrar la posibilidad de llevar procesos consecutivos en el mismo sistema catalítico. Dado que se habían obtenido excelentes resultados de actividad catalítica y recuperabilidad tanto en reacciones de Mizoroki-Heck como en reacciones de hidrogenación, el siguiente reto que se propuso fue el estudiar ambos procesos de manera consecutiva con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita. Para ello se escogieron las reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck e hidrogenación más estudiadas por nosotros, cuyas condiciones de reacción ya habían sido optimizadas: el acoplamiento Mizoroki-Heck entre iodobenceno y acrilato de butilo, así como el acoplamiento entre iodobenceno y estireno, así como la hidrogenación de sus productos de reacción.

5.3.1.1. Reacción tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y acrilato de butilo/hidrogenación.



Esquema 79. Proceso tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y acrilato de butilo/hidrogenación, catalizado por Pd-PVP@laponita.

El problema que se presenta a la hora de llevar a cabo los procesos tándem es que los sustratos olefínicos son activos tanto para procesos de acoplamiento C-C como para procesos de hidrogenación, por lo que no sería de extrañar que se produjese una competencia entre procesos si introdujésemos hidrógeno en el medio donde se hubiesen adsorbido los reactivos para el acoplamiento C-C. Para solucionar este problema se decidió llevar a cabo primero el proceso de acoplamiento y una vez finalizado, introducir hidrógeno en el sistema catalítico para que se produjese el proceso de acoplamiento C-C. Así pues, se en un reactor hermético que contenía el sistema catalítico Pd-PVP@Iaponita, se absorbió iodobenceno y acrilato de butilo en cantidades estequiométricas junto con un exceso de trietilamina. El sistema se llevó a 100°C y se mantuvo durante 4 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el aire a presión reducida, se introdujeron 4,5 bar de hidrógeno y se mantuvo durante 20 horas el sistema a 100°C. Al analizar por CG-FID el crudo de extracción se observó que una señal mayoritaria que correspondía con el tiempo de retención del 3-fenilpropenoato de butilo (Figura 80).

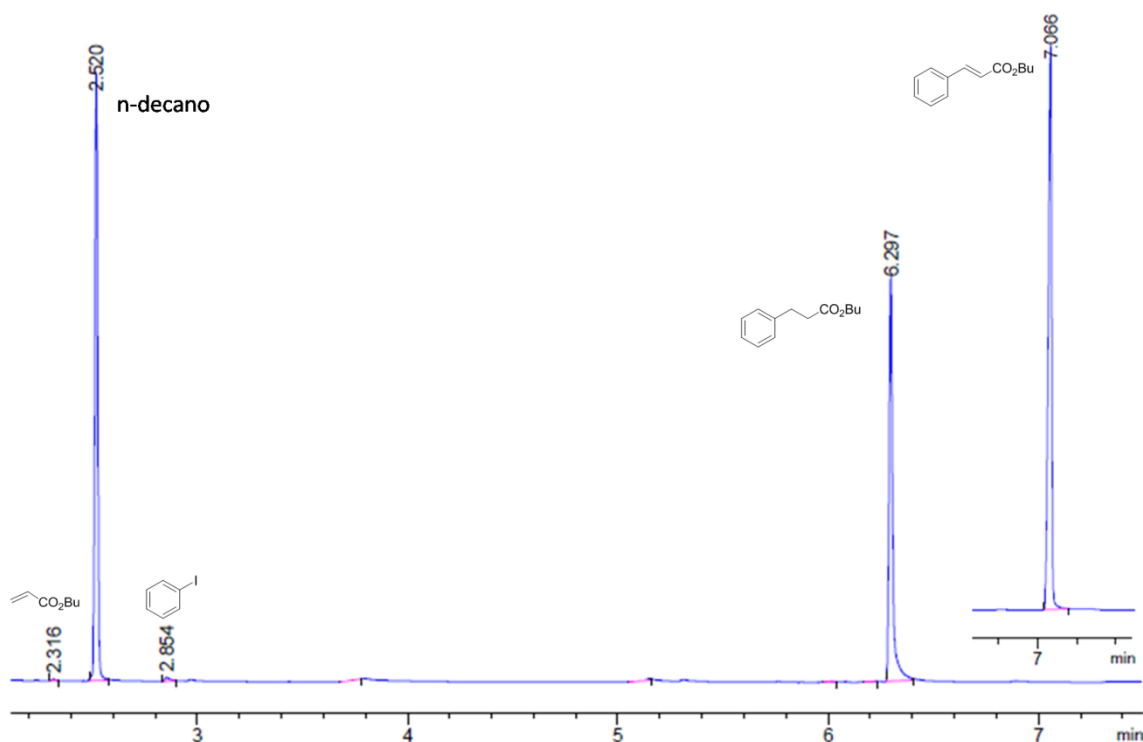


Figura 80. Cromatograma del proceso tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y acrilato de butilo/hidrogenación.

El análisis por ^1H -RMN del producto de reacción corroboró la hipótesis de que el componente mayoritario del crudo de reacción era el 3-fenilpropanoato de butilo, el

producto del proceso tándem (Figura 81). El proceso se llevó a cabo con una conversión del 100% para los productos de partida, tanto para el proceso de acoplamiento como para la hidrogenación. El producto del proceso tándem se recuperó con un rendimiento aislado del 91%.

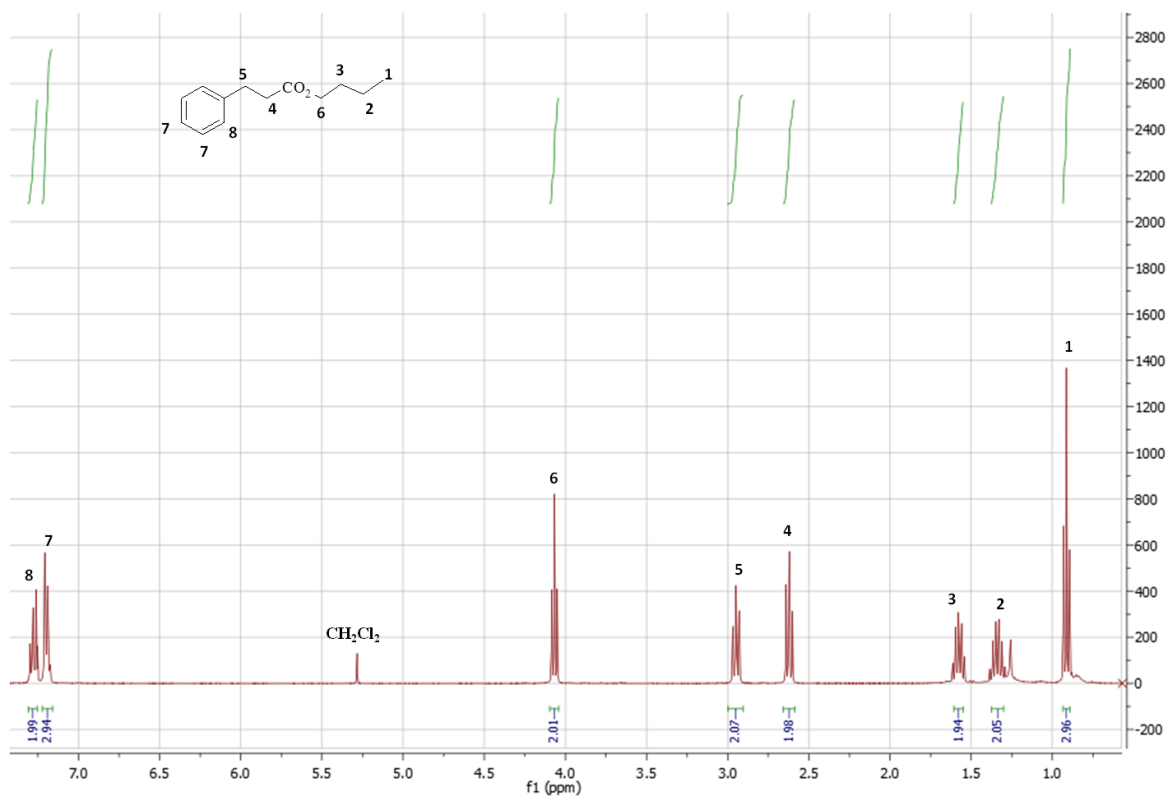


Figura 81. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del proceso tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y acrilato de butilo/hidrogenación.

Para obtener información acerca del estado de los sistemas catalíticos una vez completado el proceso se decidió llevar a cabo análisis de microscopía electrónica.

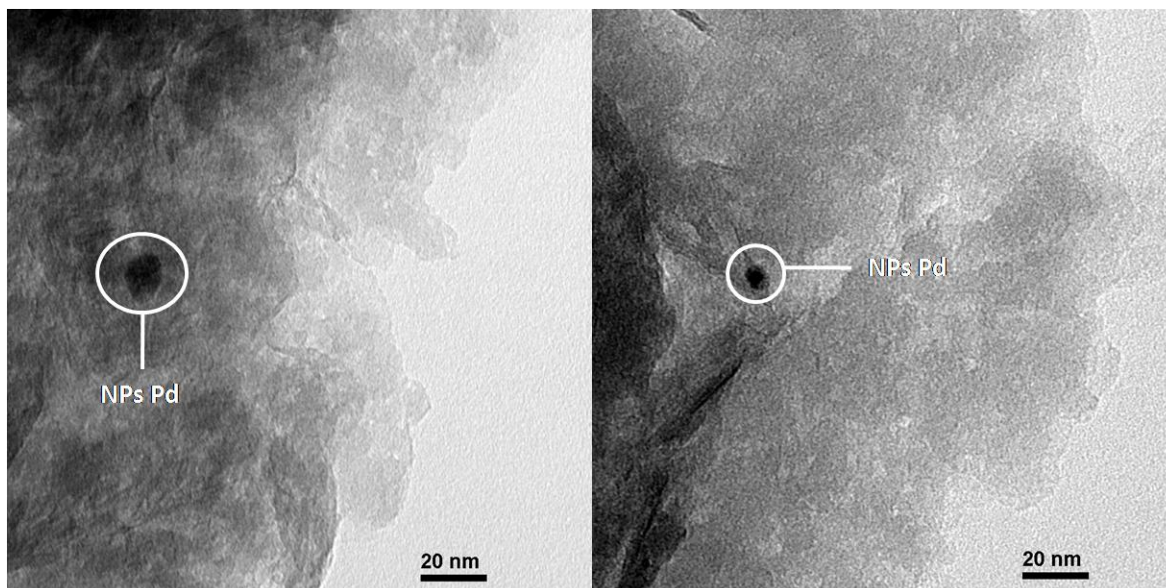


Figura 82. Análisis TEM del sistema catalítico, Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

Los análisis TEM (Figura 82) revelaron una gran presencia de nanopartículas de paladio muy dispersas en el soporte inorgánico, muy definidas, con tamaños similares al sistema catalítico sin usar.

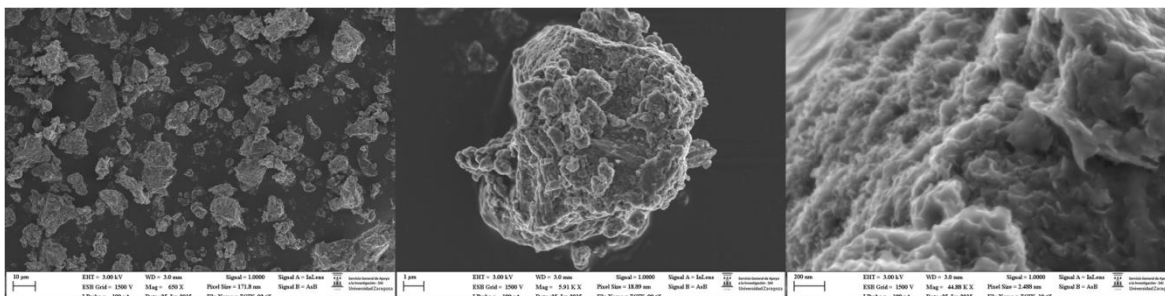
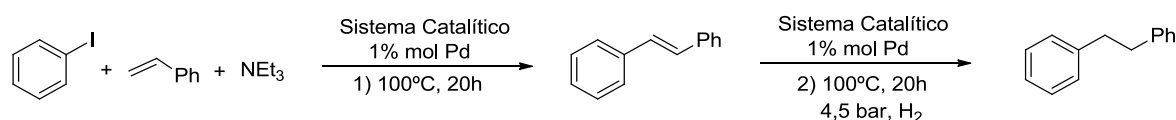


Figura 83. Análisis FESEM del sistema catalítico, Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

Los análisis FESEM (Figura 83) revelaron que el sistema catalítico había sufrido una disminución del tamaño medio de micropartícula debido a la fuerte deslaminación provocada en las condiciones de reacción. Al llevar a cabo análisis elementales “in situ” se detectó la presencia de yodo en la superficie del catalizador, atribuible a la formación de la sal de amonio concomitante al proceso de acoplamiento.

A través de este experimento comprobamos que esta secuencia de reacciones consecutivas era posible, por lo que decidimos continuar el estudio del proceso utilizando como sustrato olefínico estireno.

5.3.1.2. Reacción tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y estireno/hidrogenación.



Esquema 80. Proceso tándem acoplamiento C-C entre iodobenceno y estireno + hidrogenación, catalizado por Pd-PVP@laponita.

Una vez comprobado que el proceso tándem era posible, nos propusimos llevarlo a cabo con otro sustrato olefínico y comprobar la recuperabilidad del sistema catalítico. Una de las preguntas que nos planteamos fue si al hidrogenar los productos de la reacción de acoplamiento seríamos capaces de alargar la vida media del sistema catalítico. Es decir, demostrar si la desactivación de los catalizadores en las reacciones de acoplamiento se debía a la generación de complejos de paladio con los productos de reacción, que resultasen inactivos en las sucesivas recuperaciones del catalizador. Al igual que en el caso anterior el proceso de acoplamiento C-C se llevó a cabo en cantidades estequiométricas de iodobenceno y estireno, en presencia de un exceso de trietilamina, el sistema catalítico se llevó a 100°C y se mantuvo durante 20 horas. Posteriormente el aire se eliminó a presión reducida y se introdujeron 4,5 bar de hidrógeno. El sistema se mantuvo 20 horas más a 100°C.

	Conv. Heck (%)	Conv. Hidrogenación (%)	Rto. Hidrogenación (%)	Selectividad (%)
1 ^{er} Ciclo	100	89	87	92
2 ^{do} Ciclo	100	0	0	85
3 ^{er} Ciclo	100	0	0	93

Tabla 45. Resultados obtenidos en la catálisis del proceso tándem de acoplamiento C-C entre iodobenceno y estireno + hidrogenación en el sistema catalítico Pd-PVP@laponita.

Sorprendentemente observamos que el catalizador solo era capaz de activar el proceso de hidrogenación en el primer ciclo de reacción (Tabla 45). Sin embargo, se observó que el sistema catalítico si era activo para el proceso de acoplamiento C-C, hecho que quedó de manifiesto al ser capaz de llevar a cabo este proceso cuantitativamente durante tres ciclos de reacción consecutivos. Este proceso se repitió en otra ocasión, obteniendo idénticos resultados. El catalizador solo era activo para el proceso de hidrogenación en el primer ciclo de reacción. Sin embargo, en las sucesivas recuperaciones catalizaba el proceso de acoplamiento. Este hecho evidenció que el paladio del sistema catalítico no había sido envenenado. Al llevar a cabo análisis FESEM del sistema catalítico se observó una cantidad apreciable de yoduro de trietilamonio en la superficie del catalizador (Figura 84).

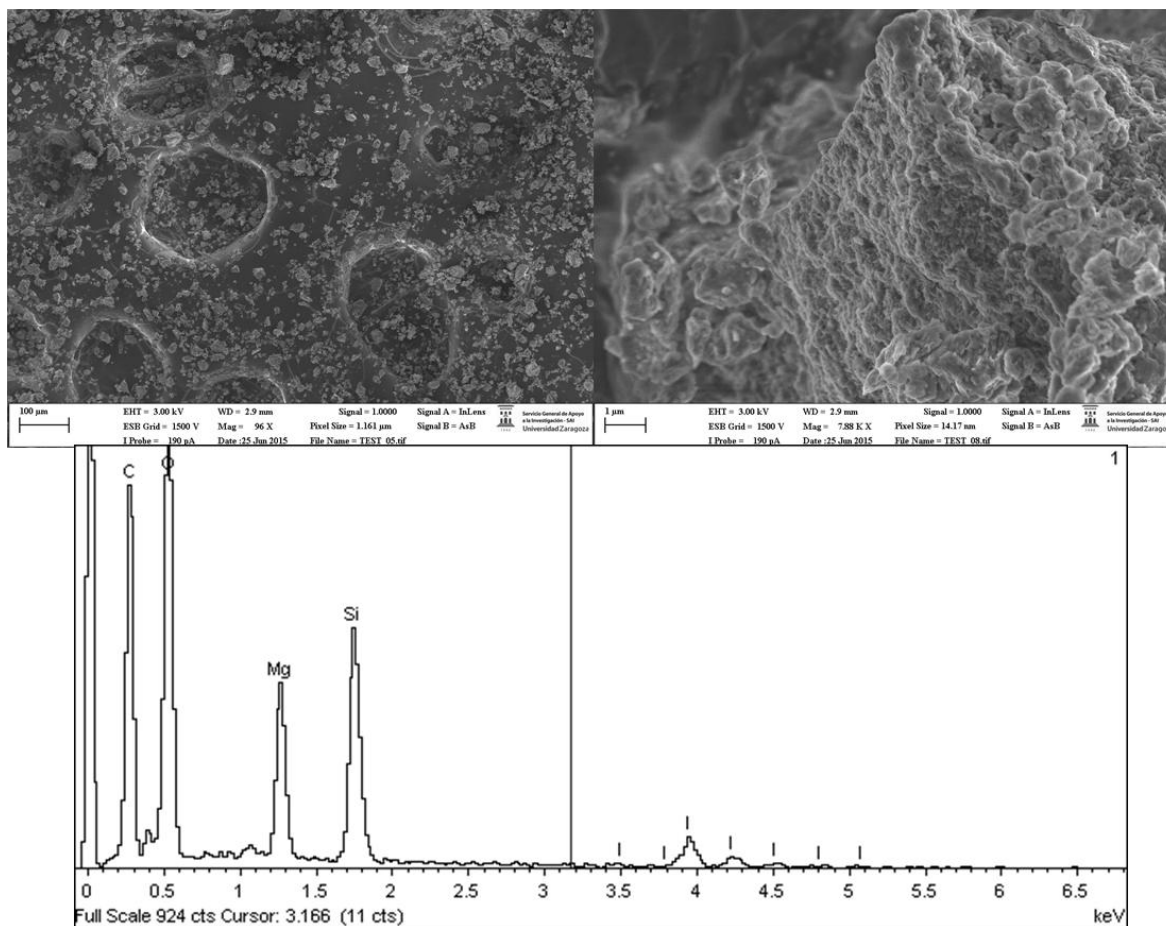


Figura 84. Análisis FESEM del sistema catalítico, Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

Este hecho nos llevó a pensar que el proceso de reducción se podría llevar a cabo hasta que hubiese una cantidad de sal de amonio tal en la superficie del sistema catalítico que impidiese el acceso del hidrógeno a las nanopartículas de paladio. Al ser la hidrogenación un proceso superficial, si el hidrógeno no se puede quimisorber en la superficie de las nanopartículas de paladio, este proceso no se dará. Dado que la limitación de nuestros sistemas catalíticos era la acumulación de sal de trietilamonio en la superficie de los mismos se procedió a la calcinación del mismo. Sin embargo, el resultado fue negativo. Al calcinar el sistema catalítico el proceso de acoplamiento seguía llevándose a cabo, pero el proceso de hidrogenación no. Al llevar a cabo análisis TEM (Figura 85) del sistema catalítico recuperado tras el proceso de recuperación, sin calcinar, se detectó la presencia de una gran cantidad de nanopartículas de paladio sin un tamaño muy definido, similar al sistema catalítico sin usar, así como altamente dispersas sobre el soporte sólido, pese a que se encontró una pequeña agrupación de nanopartículas en una micropartícula del soporte sólido (Figura 85, izda).

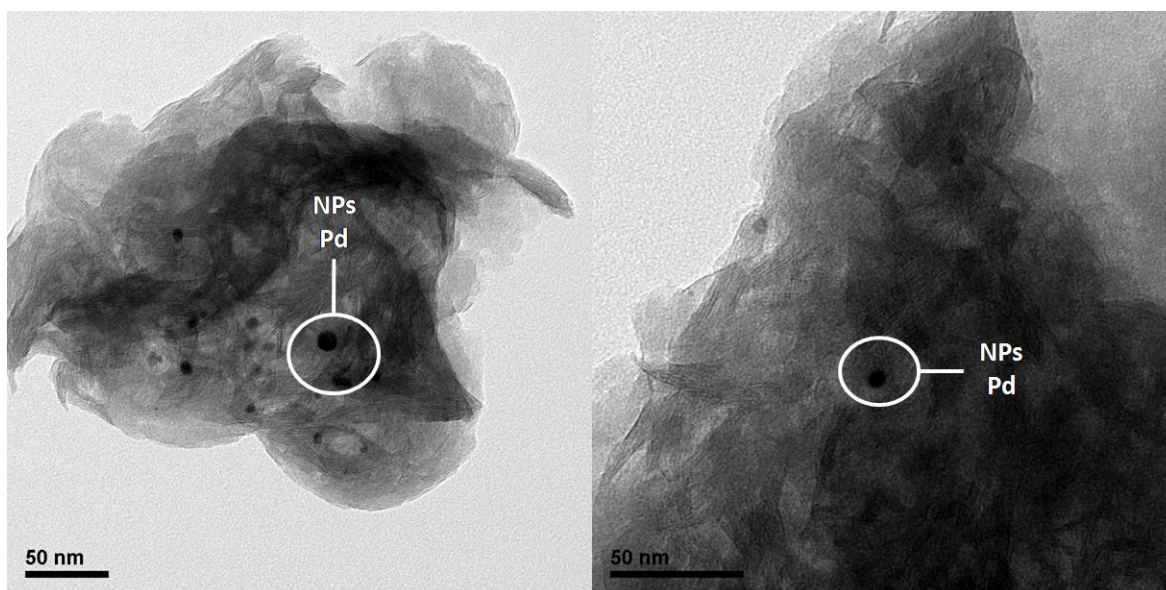


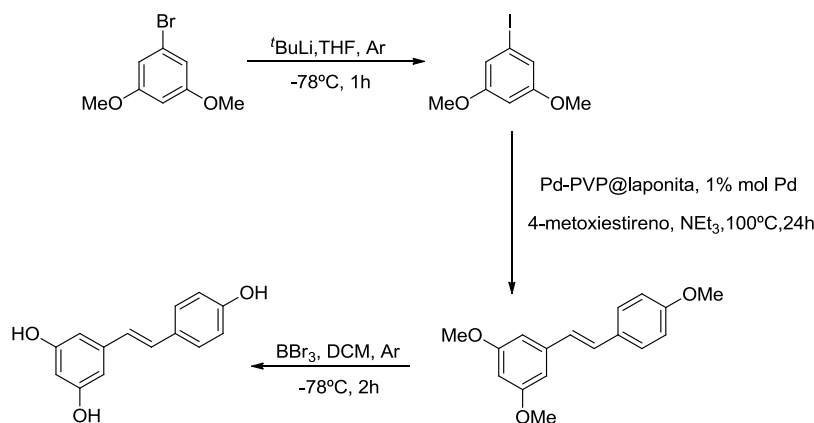
Figura 85. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

5.4. APLICACIONES SINTÉTICAS

El último reto que nos propusimos llevar a cabo en la tesis doctoral, fue la síntesis de dos compuestos de interés industrial a través del uso del sistema catalítico Pd-PVP@laponita. Los compuestos seleccionados para tal efecto fueron el resveratrol y la nabumetona.

5.4.1. Síntesis del resveratrol

El (*E*)-5-(4-hidroxiestiril)benceno-1,3-diol, comercialmente conocido como resveratrol, es una fitoalexina presente en ostras, nueces, cacahuetes, uvas, así como en productos derivados de este último, como vino y mosto. Las principales aplicaciones de este compuesto, derivado de estilbeno, son como antifúngico y antiinflamatorio. Además actualmente se está estudiando su posible uso como anticancerígeno. Dada la importancia de este compuesto nos propusimos como reto diseñar una ruta sintética, basada principalmente en el acoplamiento Mizuki-Heck optimizado en esta tesis doctoral (Esquema 81)

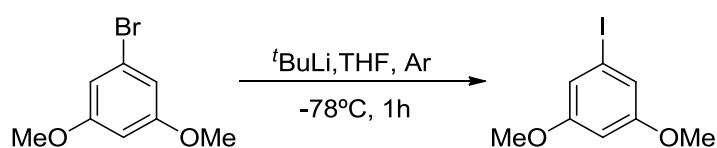


Esquema 81. Síntesis del resveratrol.

La síntesis del resveratrol se dividió en tres pasos: La síntesis del producto de partida, la etapa de acoplamiento C-C y por último la etapa de desprotección para la obtención del producto final.

5.4.1.1. Síntesis del producto de partida.

El sistema catalítico es especialmente activo en reacciones de acoplamiento C-C donde los sustratos a acoplar son un derivado de ioduro de arilo con sustrato olefínico. Dado que comercialmente solo se encontraba disponible el derivado bromado, 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno, y el sistema catalítico activa de forma deficiente los derivados de bromuro de arilo, nos dispusimos a preparar el derivado iodado 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno. De los diferentes métodos descritos en la literatura para llevar a cabo este proceso, se eligió la metodología de intercambio halógeno-metal-halógeno (Esquema 82) ya que a través de ella se obtenían rendimientos de reacción muy elevados en un corto periodo de tiempo. Sin embargo, este proceso tiene dos inconvenientes. En primer lugar es un proceso muy exotérmico, por lo que se requieren de temperaturas muy bajas para llevarlo a cabo de forma controlada. En segundo lugar es un proceso muy sensible al aire y la humedad ambiente, por lo que es indispensable el uso de material seco, disolventes anhidros y desgasificados, así como de atmósfera inerte.



Esquema 82. Síntesis del producto de partida.

Una vez finalizado el proceso, se analizó por CG-FID el extracto de reacción, donde se observó que la señal correspondiente al 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (5,6 min) había desaparecido completamente y en su lugar apareció una nueva señal a 6,3 min (Figura 86).

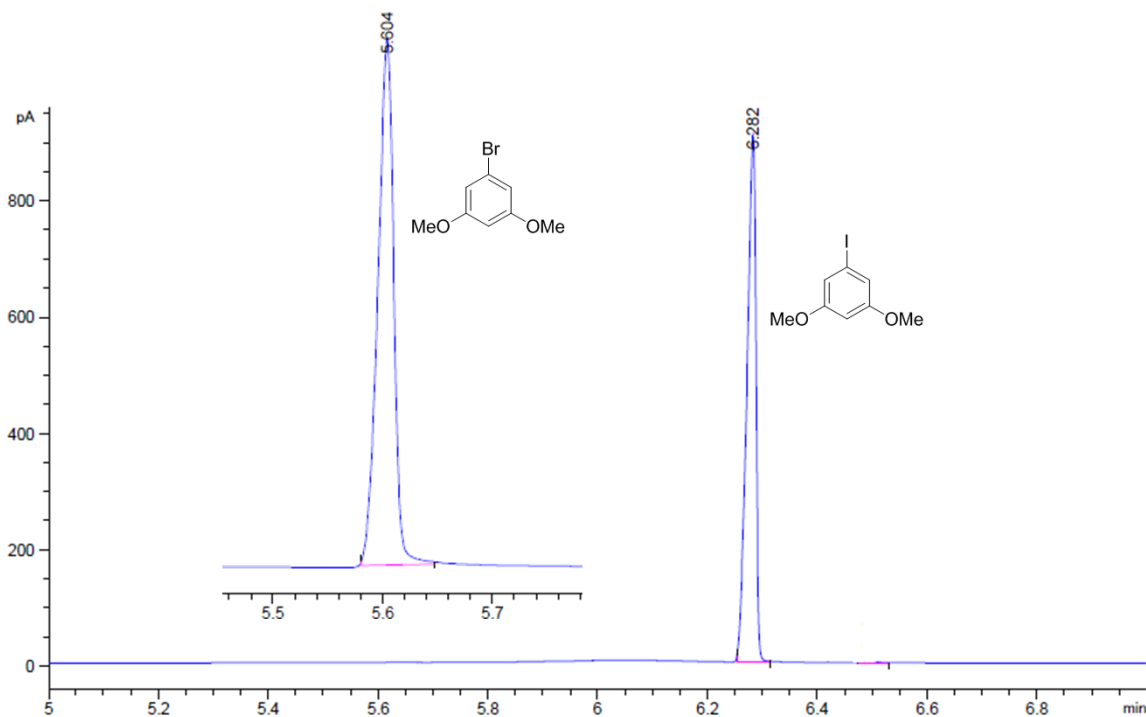


Figura 86. Cromatograma de la reacción de intercambio halógeno-metal-halógeno.

Los análisis por ^1H -RMN y CG-MS (Figura 87 y 88) del producto purificado corroboró la estructura del 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno. El producto de reacción se aisló con un alto grado de pureza, con un rendimiento aislado del 90%.

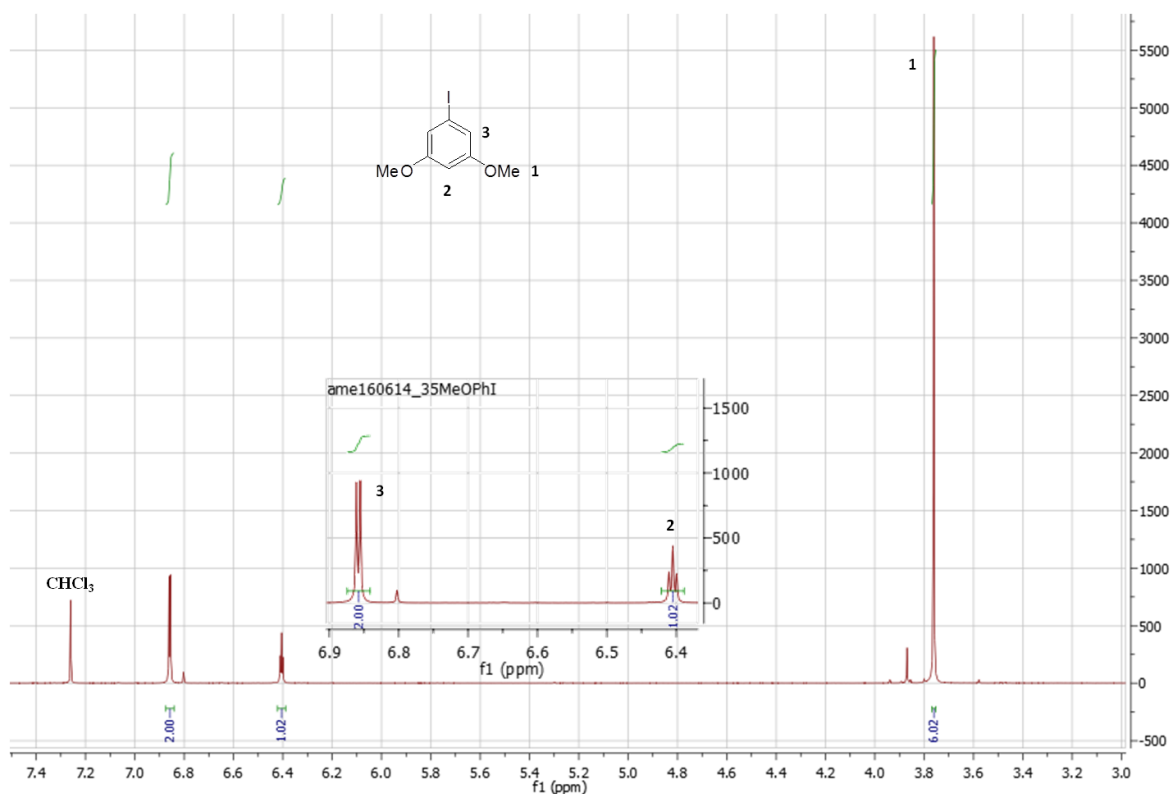


Figura 87. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

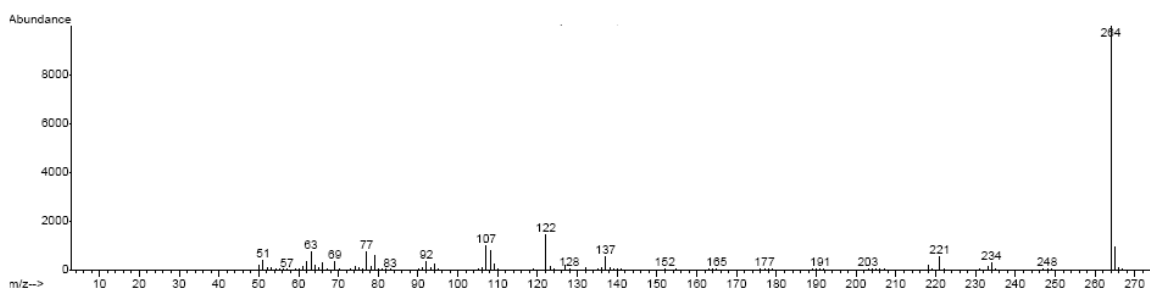


Figura 88. Espectro de masas del 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

5.4.1.2. Etapa de acoplamiento C-C.

Para llevar a cabo el acoplamiento C-C se adsorbieron cantidades estequiométricas de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno y 4-metoxiestireno en presencia de un exceso de trietilamina en el sistema catalítico Pd-PVP@laponita. El medio de reacción se calentó a 100°C y se mantuvo durante 24 horas. Una vez pasado el periodo de reacción se analizó el crudo de extracción por CG-FID (Figura 89), donde se observó que la señal correspondiente al 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno (6,3 min) había desaparecido completamente y en su lugar habían aparecido dos nuevas a 9,9 y 11,3 minutos respectivamente.

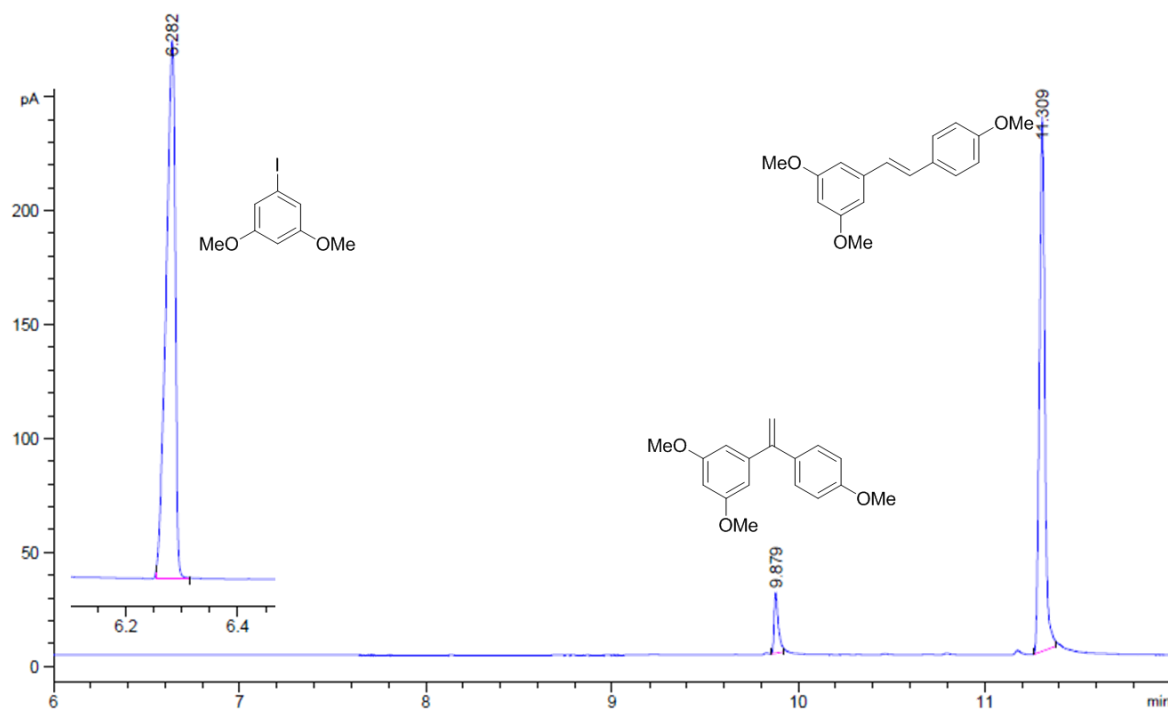


Figura 89. Cromatograma del crudo de reacción.

Para corroborar si la estructura de los dos nuevos productos formados correspondían a los productos de acoplamiento trans y geminal, se filtro por sílice el extracto de reacción y se analizó por $^1\text{H-RMN}$ (Figura 90). El análisis de resonancia magnética nuclear reveló la formación del isómero *E*, (*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno, como compuesto mayoritario. Además de una pequeña cantidad del producto correspondiente al acoplamiento geminal, 1,3-dimetoxi-5-(1-(4-metoxifenil)vinil)benzeno.

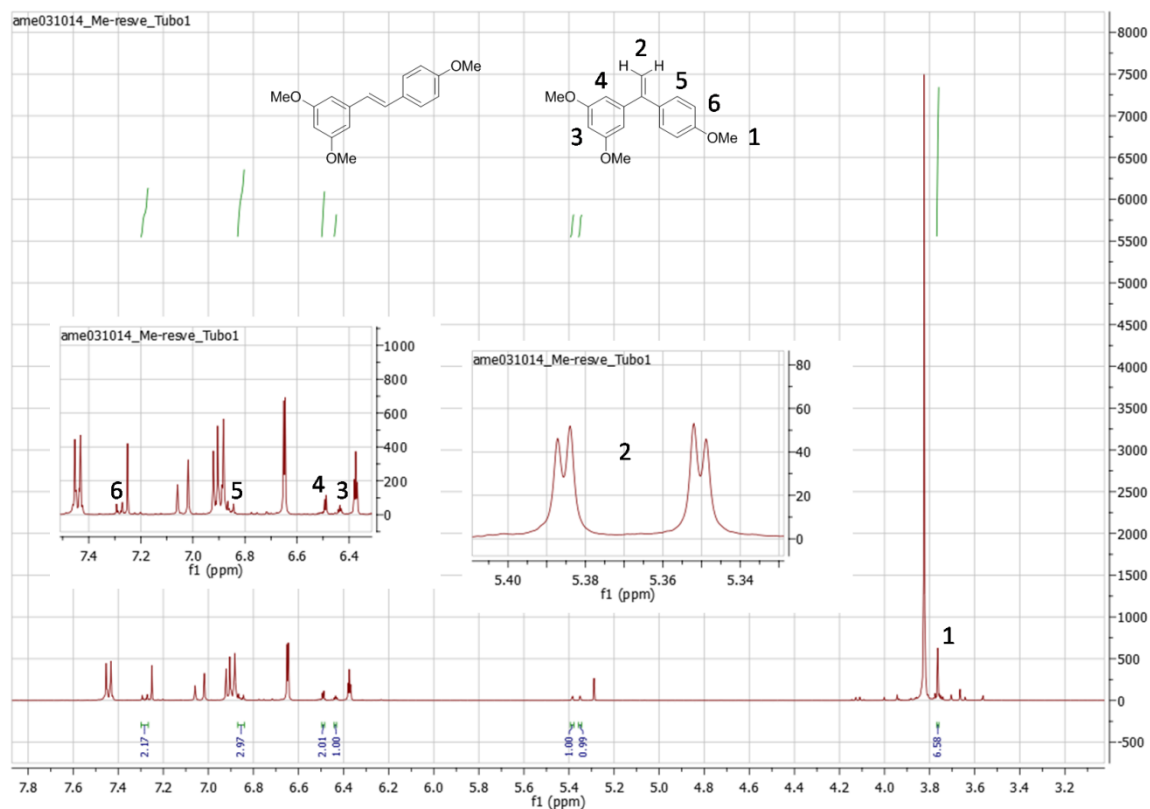
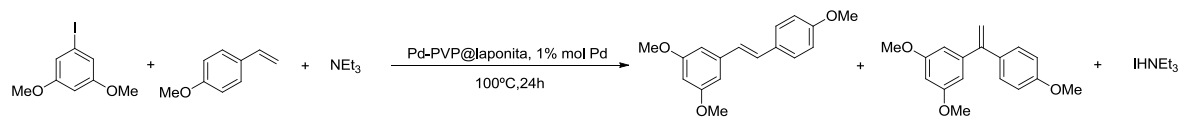


Figura 90. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de los productos de reacción.

El siguiente paso fue comprobar la actividad catalítica y recuperabilidad del sistema catalítico Pd-PVP@Iaponita para este proceso de acoplamiento (Tabla 46).



	Conv. (%)	Rdto. Aislado (%)	Selectividad (%)
1 cic	100	79	84
2 cic	100	81	87
3 cic	100	83	89
4 cic	100	89	92
5 cic	100	87	89
6 cic	100	84	91
7 cic	100	90	90
8 cic	100	87	88
9 cic	100	90	91
10 cic	100	81	91

Tabla 46. Resultados de actividad catalítica y reciclaje del sistema catalítico Pd-PVP@Iaponita en el acoplamiento de 3,5-dimetoxiodobenceno con 4-metoxiestireno.

El sistema catalítico se llegó a utilizar en 10 ocasiones consecutivas, donde no se detectó pérdida de la actividad catalítica, demostrando así las excelentes propiedades de actividad y recuperabilidad del catalizador. Los procesos se llevaron a cabo con una conversión media cuantitativa del producto de partida y una selectividad hacia el isómero *E* de un 89%. Además, se llegaron a aislar los productos de reacción con un rendimiento aislado del 85%. Por último, se procedió a la separación y purificación de los productos de reacción. Las condiciones óptimas para la separación del producto (*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno se encontraron por cromatografía en columna de media presión, Combiflash®, gel de sílice, hexano/AcOEt, 99:1 y posteriormente un cambio de polaridad a AcOEt (Figura 91).

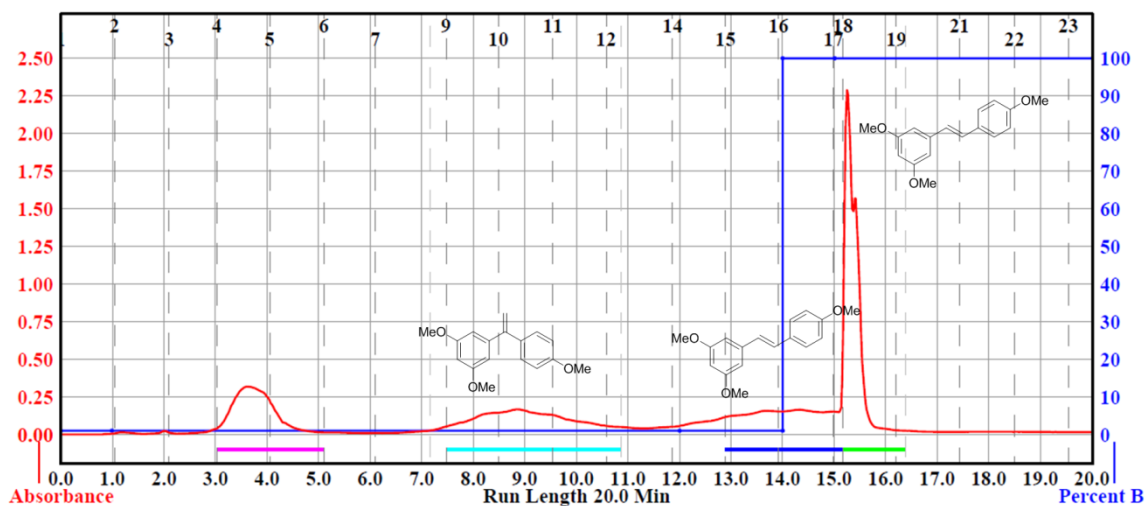


Figura 91. Purificación del (*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzene.

Los productos de reacción se separaron cuantitativamente, de los que se recuperó el 96% de ambos productos. Finalmente para obtener información de la morfología del sistema catalítico y las nanopartículas de paladio se llevaron a cabo análisis de microscopía electrónica TEM y FESEM.

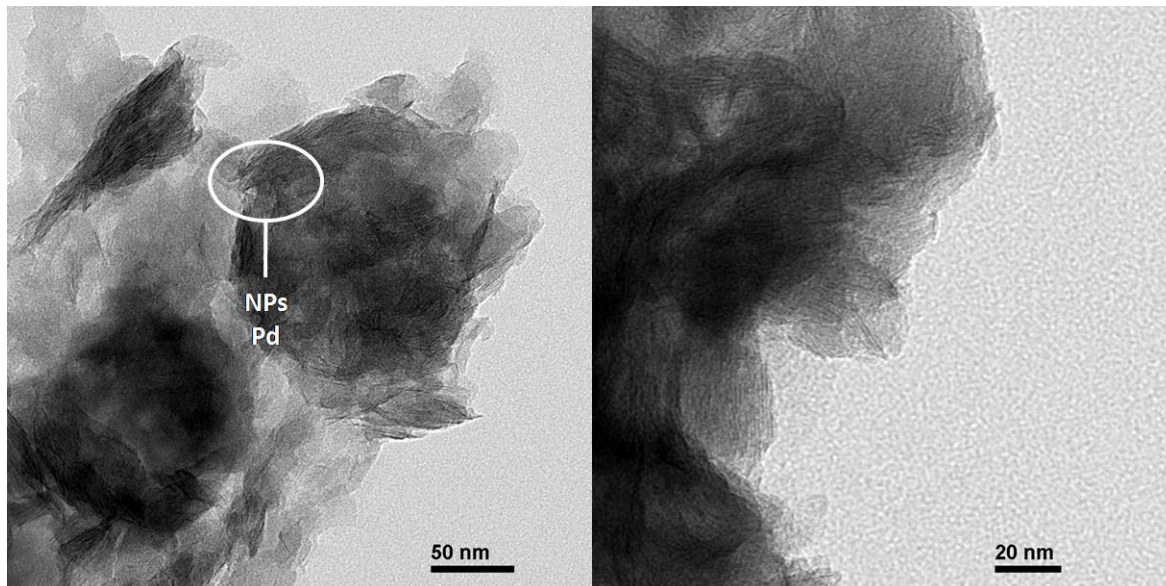


Figura 92. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita después de ser usado en el proceso tándem en la etapa de acoplamiento.

Los análisis TEM (Figura 92) revelaron la presencia de nanopartículas de paladio muy pequeñas y altamente dispersas en el sistema catalítico. Fenómeno que va en consonancia con lo estudiado en este tipo de procesos de acoplamiento C-C, catalizados

por Pd-PVP@laponita. Donde muy posiblemente el mecanismo de catálisis del proceso, transcurre a través de la lixiviación de átomos de paladio de las nanopartículas con una posterior nucleación y formación de clústeres de paladio más pequeños.

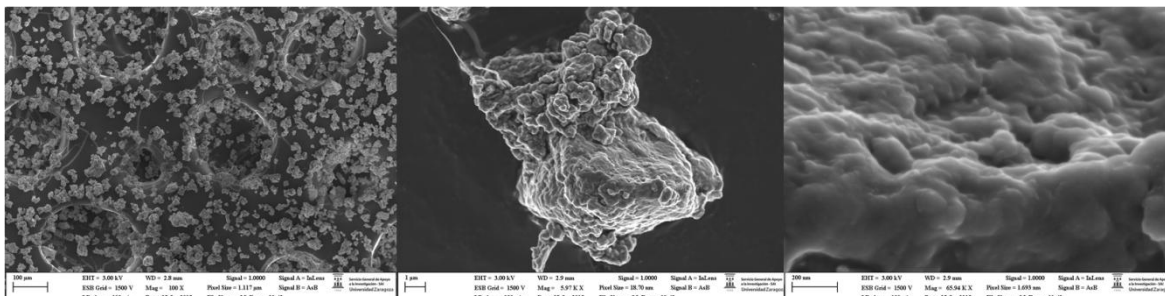
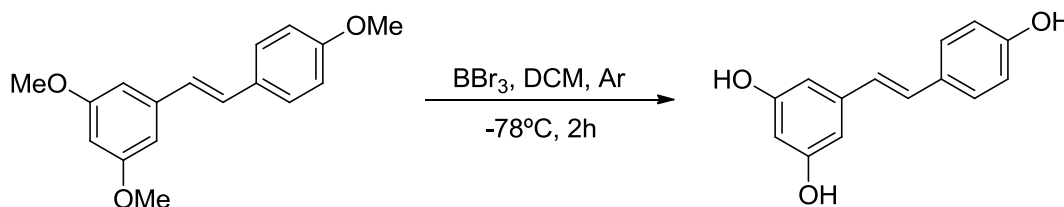


Figura 93. Análisis FESEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita después de ser usado en la etapa de acoplamiento.

Tal y como se puede observar en la Figura 93, el sistema catalítico sufrió una fuerte deslaminación durante las sucesivas reacciones de acoplamiento, provocando una importante reducción del tamaño medio de micropartícula. A través del análisis elemental, llevado a cabo “in situ” por Rayos X dispersados, se detectó una importante presencia de yodo procedente de la sal de yoduro de trietilamonio, generada como producto de reacción del acoplamiento C-C.

5.4.1.3. Etapa de desprotección para la obtención del producto final.

La última etapa de la síntesis del resveratrol consiste en la transformación de los grupos metilo del (*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benzeno a su forma alcohólica (Esquema 83).



Esquema 83. Síntesis del producto de partida.

Esta reacción es muy sensible a la humedad ambiente debido a la acidez de Lewis del BBr_3 , que reacciona muy violentamente con cualquier nucleófilo. Para llevar a cabo esta reacción de forma controlada se recomienda realizarla a baja temperatura, ya que es muy exotérmica. Para evitar reacciones paralelas con la humedad ambiente se

recomienda llevar a cabo el proceso en atmósfera inerte, con material seco, disolventes anhidros y desgasificados. Una vez finalizada la reacción se analizó por CG-FID el crudo de extracción, donde se observó que la señal correspondiente a (*E*)-1,3-dimetoxi-5-(4-metoxiestiril)benceno (11,3 min) había desaparecido completamente y en su lugar había aparecido una nueva a 12,9 min. Tampoco se observó ninguna señal correspondiente a 1,3-dimetoxi-5-(1-(4-metoxifenil)vinil)benceno ni al derivado alcohólico 1,3-dihidroxi-5-(1-(4-hidroxifenil)vinil)benceno (Figura 94).

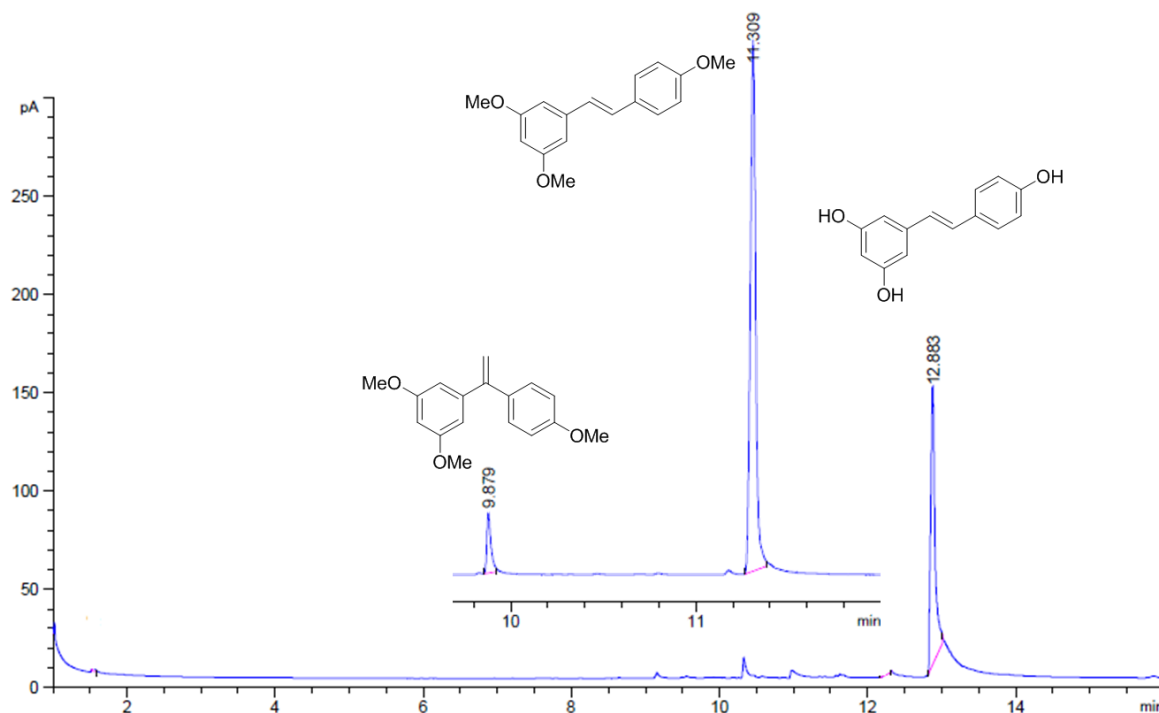


Figura 94. Cromatograma del crudo de reacción.

Una vez purificado el producto de reacción se procedió al análisis por RMN, donde el espectro de ^1H -RMN corroboró que la estructura del producto obtenido se correspondía con la del resveratrol (Figura 95).

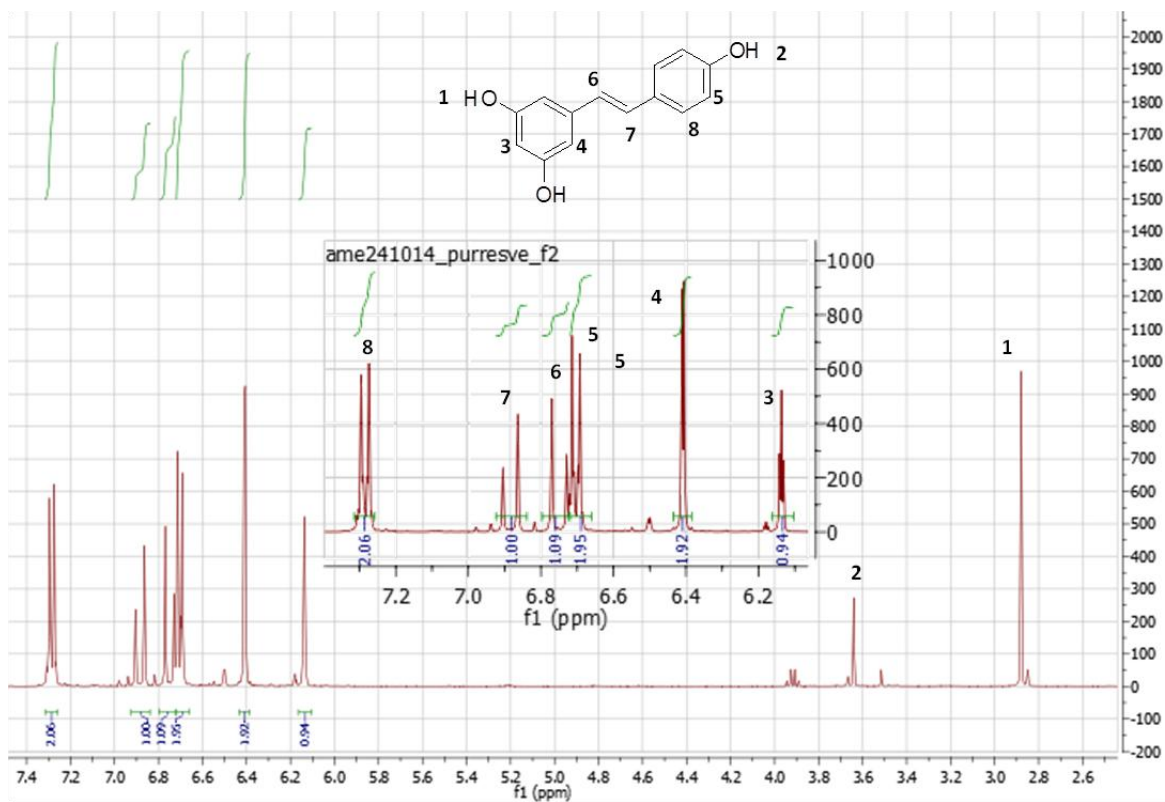
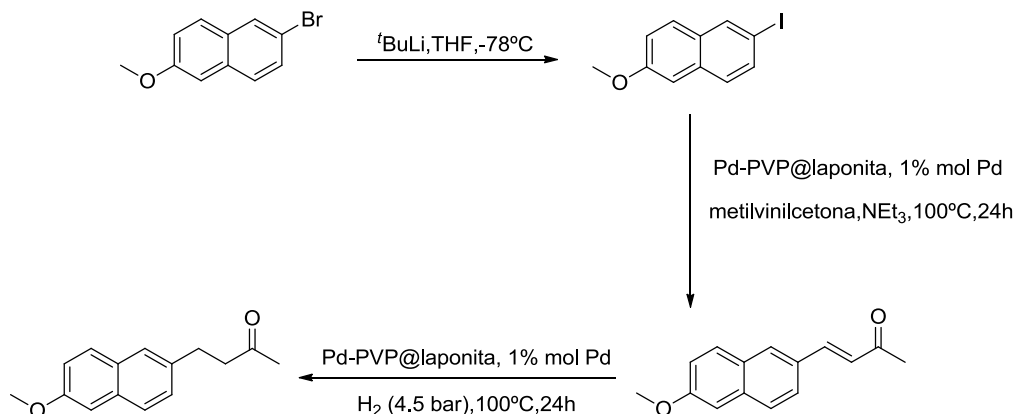


Figura 95. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de los productos de reacción.

El producto se obtuvo con un 92% de rendimiento aislado, siendo el rendimiento aislado global del proceso (respecto a 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno) fue de un 67%.

5.4.2. Síntesis de la nabumetona

El 4-(6-metoxinaftalen-2-il)butan-2-ona, más conocido comercialmente como nabumetona, es un fármaco no esteroideo que se utiliza frecuentemente para tratar el dolor o la inflamación causada por la artritis u otras enfermedades que causen inflamaciones. Este compuesto se eligió por la posibilidad de llevar a cabo su síntesis a través de una reacción tándem de acoplamiento C-C/hidrogenación (Esquema 84).

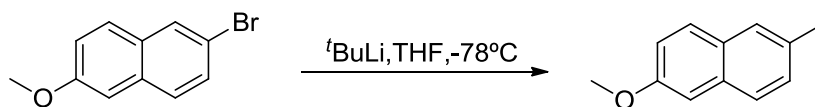


Esquema 84. Ruta de síntesis de la nabumetona.

Para llevar a cabo la síntesis de la nabumetona se siguieron dos estrategias diferentes: la síntesis paso por paso en la que se llevaron los procesos de acoplamiento e hidrogenación de forma consecutiva, aislando y purificando los productos de reacción de cada una de las etapas y la síntesis en un solo paso en la que las etapas de acoplamiento e hidrogenación se llevaron a cabo de forma sucesiva.

5.4.2.1. Síntesis del producto de partida.

Dado que comercialmente solo se encontraba disponible el 2-bromo-6-metoxinaftaleno, como ya hemos visto a lo largo de la lectura de la tesis doctoral el este tipo de sistemas catalíticos no activan muy bien las reacciones de acoplamiento C-C con derivados de bromuro de arilo, nos dispusimos a preparar el derivado iodado, 2-iodo-6-metoxinaftaleno, por intercambio halógeno-metal-halógeno, del producto comercial (Esquema 85).



Esquema 85. Síntesis del producto de partida.

El proceso se llevó a cabo tal y como se describe en la sección experimental (pág. 353).

Una vez tratada la reacción, se analizó el crudo de extracción por CG-FID y se observó que la señal correspondiente al 2-bromo-6-metoxinaftaleno (7,5 min) había desaparecido completamente y en su lugar había aparecido una nueva señal a 8,2 min (Figura 96).

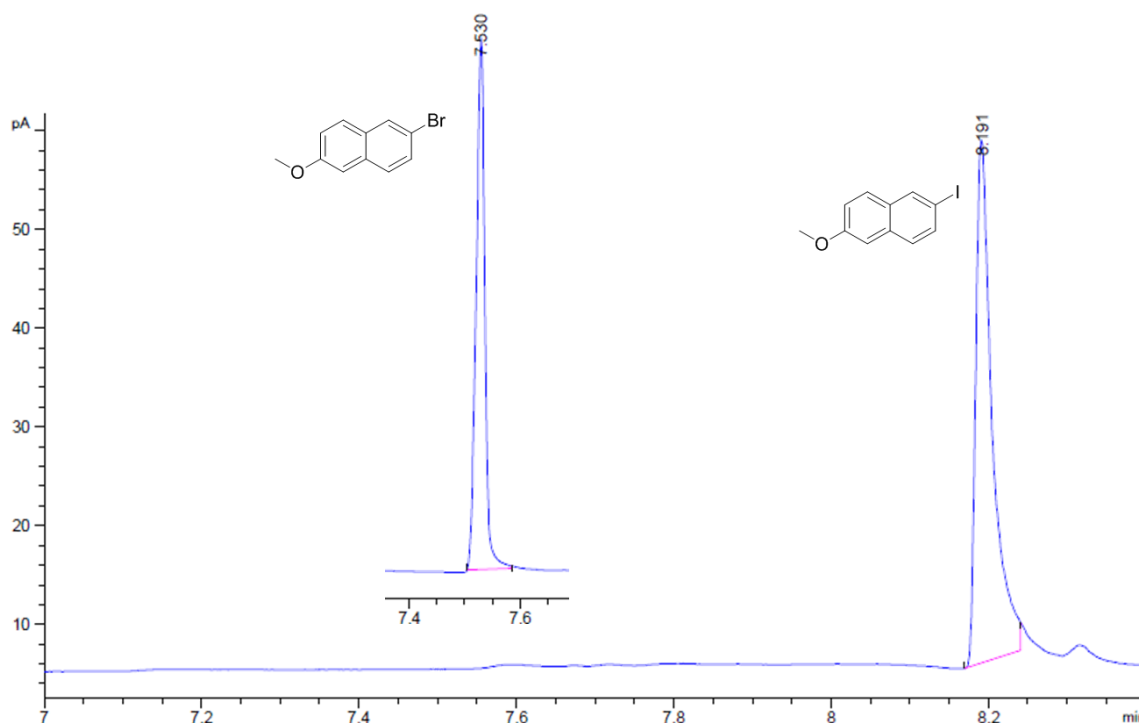


Figura 96. Cromatograma del crudo de reacción.

Los análisis por ^1H -RMN y CG-MS (Figura 97 y 98) del producto corroboró la estructura del 2-iodo-6-metoxinaftaleno. El producto de reacción se aisló con un alto grado de pureza, con un rendimiento aislado del 93%.

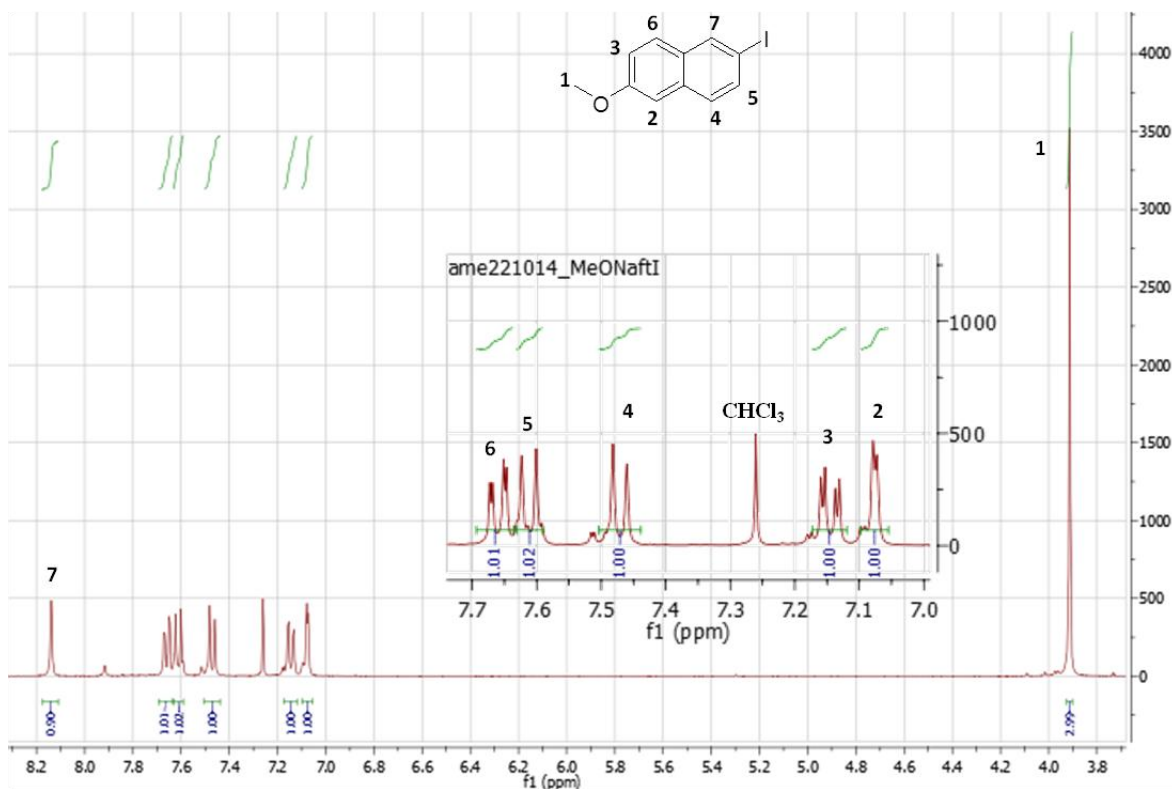


Figura 97. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

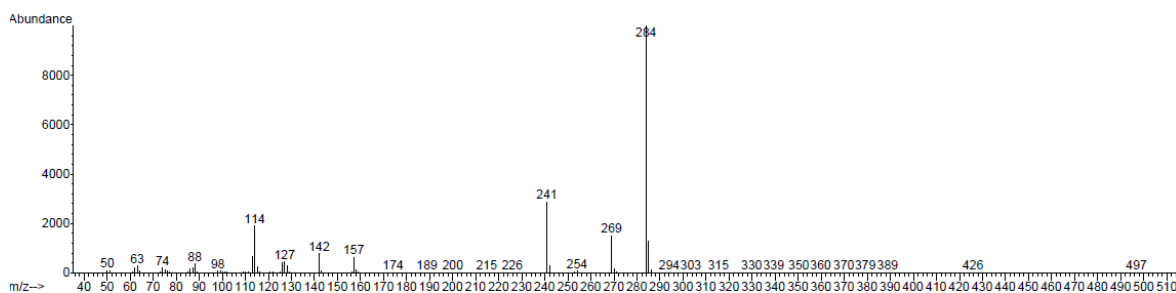
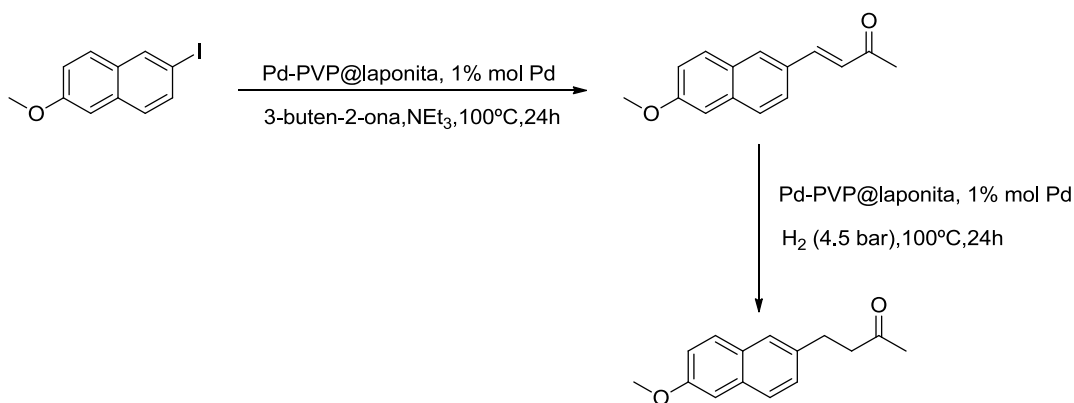


Figura 98. Espectro de masas del 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

5.4.2.2. Síntesis de paso por paso.

La síntesis de la nabumetona paso por paso se divide en dos etapas consecutivas (Esquema 86): El acoplamiento C-C de 2-iodo-6-metoxinaftaleno y 3-buten-2-ona, que da como resultado (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona y la posterior hidrogenación de este compuesto que da como resultado la nabumetona.



Esquema 86. Síntesis paso por paso.

En primer lugar se llevó a cabo el proceso de acoplamiento C-C. Para ello, en un reactor hermético que contenía el sistema catalítico Pd-PVP@laponita se adsorbió 2-iodo-6-metoxinaftaleno en presencia de un exceso de 3-buten-2-ona y trietilamina. El sistema se llevó a 100°C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 horas. Pasado este periodo de tiempo se extrajo el producto de reacción, se purificó por Combiflash® y se analizó por $^1\text{H-RMN}$ (Figura 99).

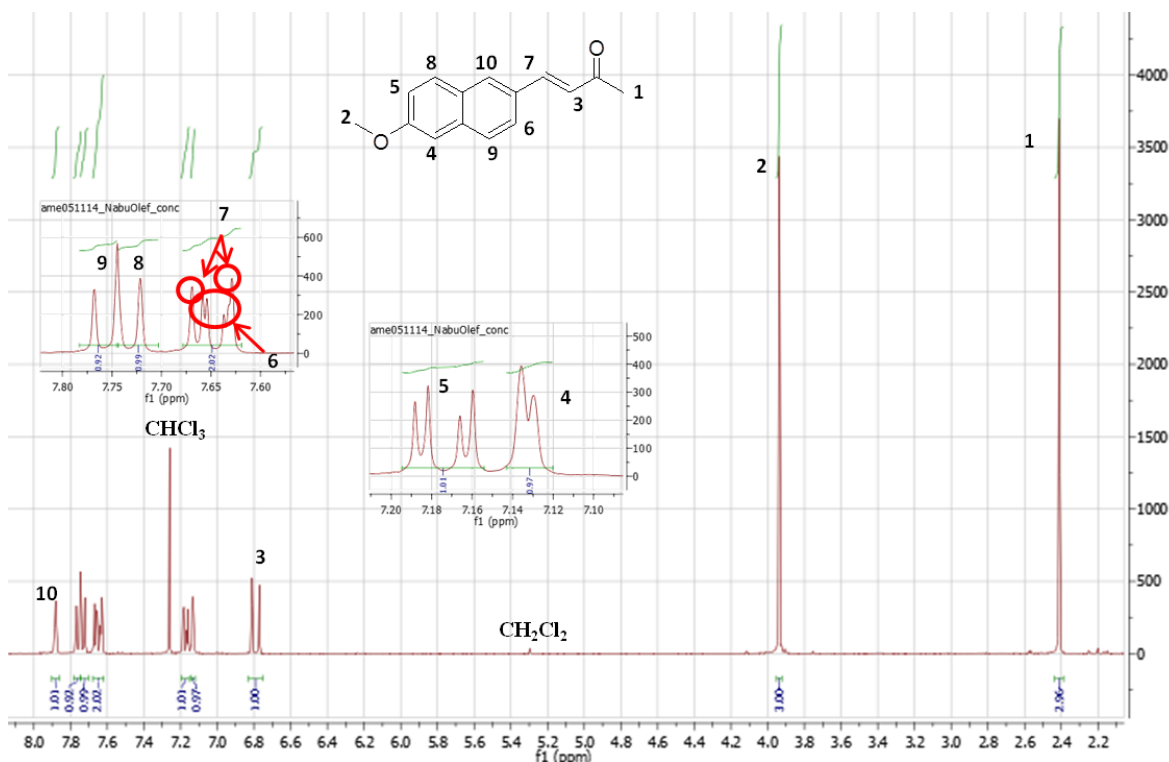


Figura 99. Espectro $^1\text{H-RMN}$ del (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona.

El análisis por ^1H -RMN corroboró que la estructura del compuesto obtenido se correspondía con el producto de la reacción de acoplamiento C-C, (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona, donde no se observó la formación de ningún otro producto de reacción. Este hecho demostró una vez más la elevada eficiencia del sistema catalítico Pd-PVP@laponita en este tipo de procesos. El siguiente paso fue llevar a cabo la hidrogenación del (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona. Para ello en el reactor hermético donde se encontraba el sistema catalítico Pd-PVP@laponita se adsorbió una cantidad de (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il)but-3-en-2-ona, se eliminó el aire a presión reducida, se introdujeron 4,5 bar de hidrógeno y se calentó el sistema a 100°C, el cual se mantuvo a esa temperatura durante 24 horas. Pasado este tiempo se extrajo el producto de reacción y se analizó por RMN, sin ningún tipo de proceso de purificación (Figura 100). El rendimiento total de la reacción fue de un 89%.

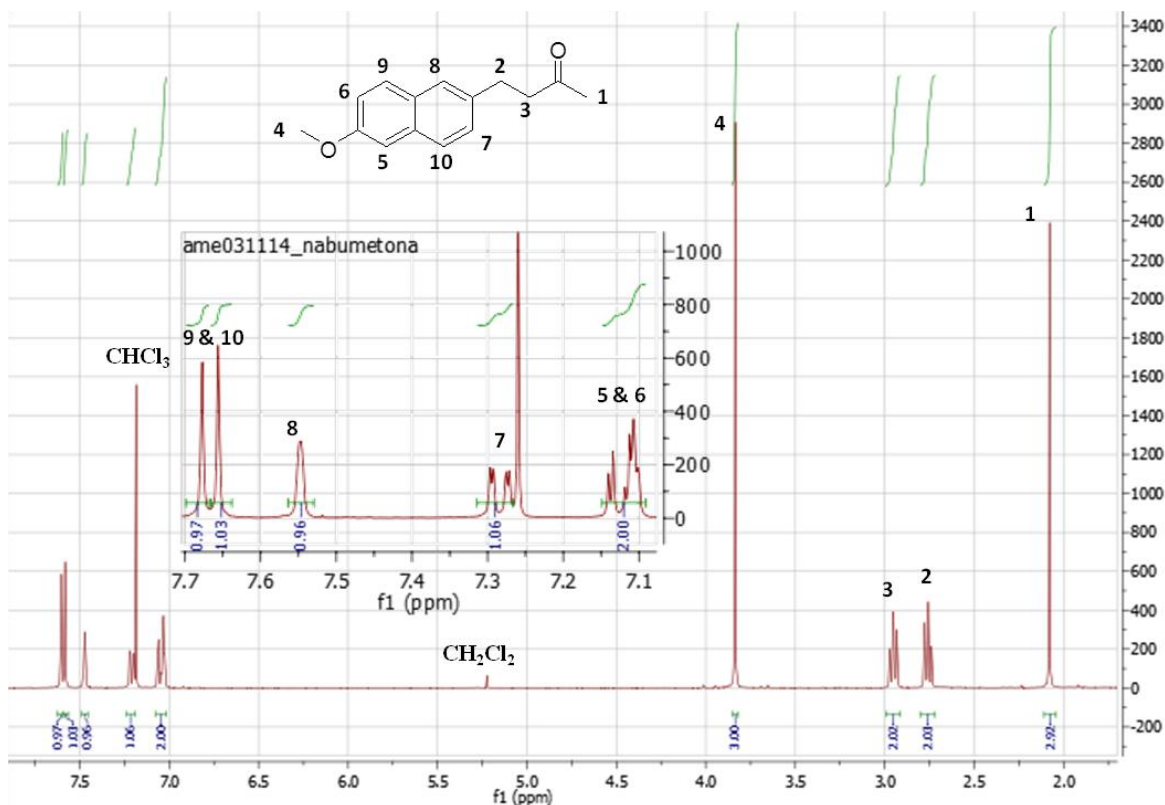
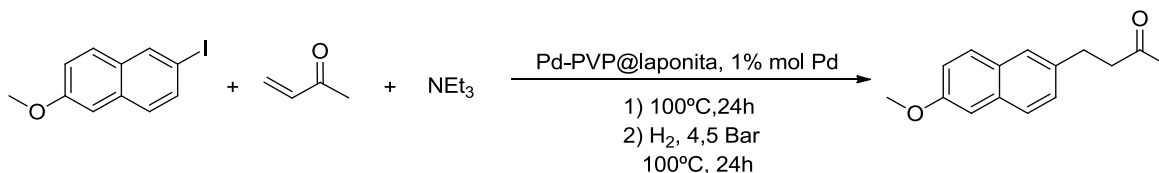


Figura 100. Espectro ^1H -RMN la nabumetona.

El análisis por ^1H -RMN determinó que la estructura del producto de reacción se correspondía con el de la nabumetona.

5.4.2.3. Síntesis en un solo paso.

El último objetivo que nos marcamos fue llevar a cabo el proceso de síntesis de la nabumetona “one pot”, de forma que introdujese la materia prima en el medio de reacción y obtuviésemos nuestro producto de alto valor añadido (Esquema 87).



Esquema 87. Síntesis en un solo paso.

Para ello en un reactor hermético donde se encontraba el sistema catalítico Pd-PVP@laponita se adsorbió 2-iodo-6-metoxinaftaleno en presencia de un exceso de 3-buten-2-ona y trietilamina. El sistema se calentó a 100°C durante 24 horas, pasado este tiempo se eliminó el aire a presión reducida, se introdujeron 4,5 bar de hidrógeno. El sistema se calentó a 100°C y se mantuvo otras 24 horas a esa temperatura. Una vez completado el proceso de reacción se extrajo el producto, se purificó y se analizó por RMN. El espectro de ¹H-RMN corroboró la formación de la nabumetona (Figura 101), que se aisló con un 91% de rendimiento, demostrando la aplicabilidad de este tipo de sistemas catalíticos en procesos tándem acoplamiento C-C Mizoroki-Heck/hidrogenación.

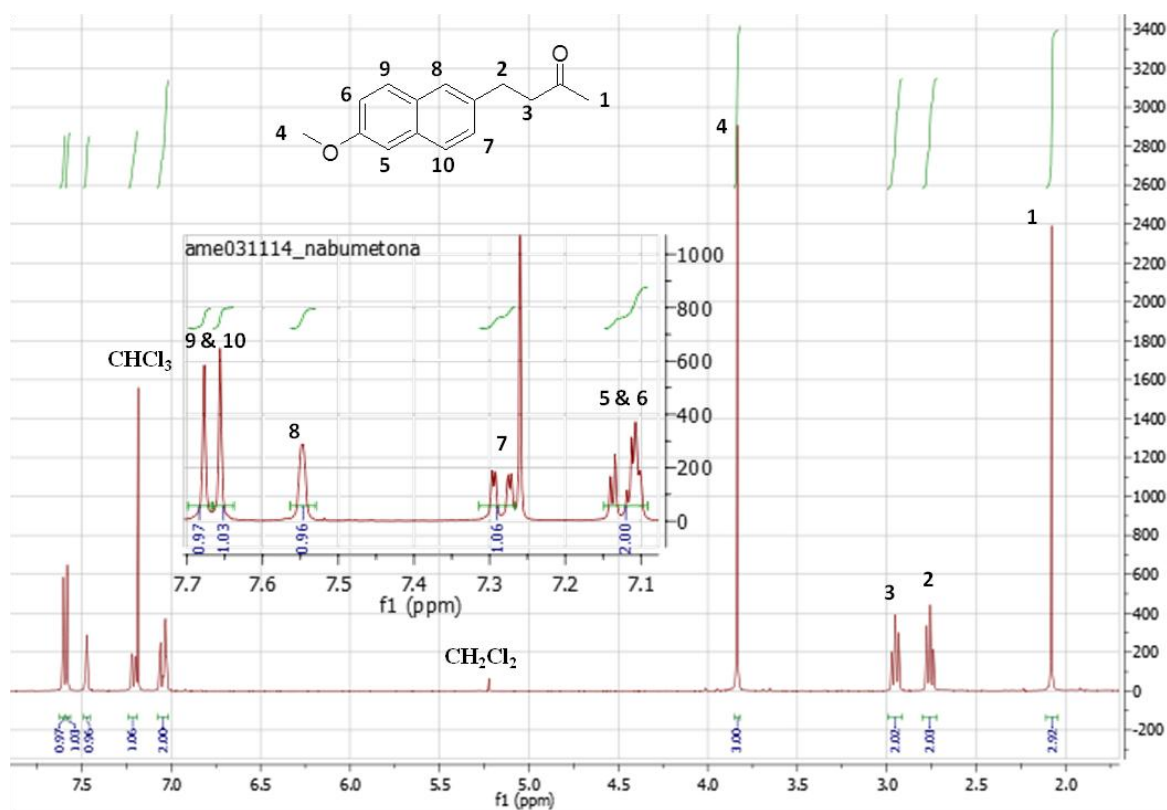


Figura 101. Espectro $^1\text{H-RMN}$ la nabumetona.

Finalmente llevamos a cabo análisis de microscopía electrónica TEM y FESEM para obtener información acerca del estado de los sistemas catalíticos.

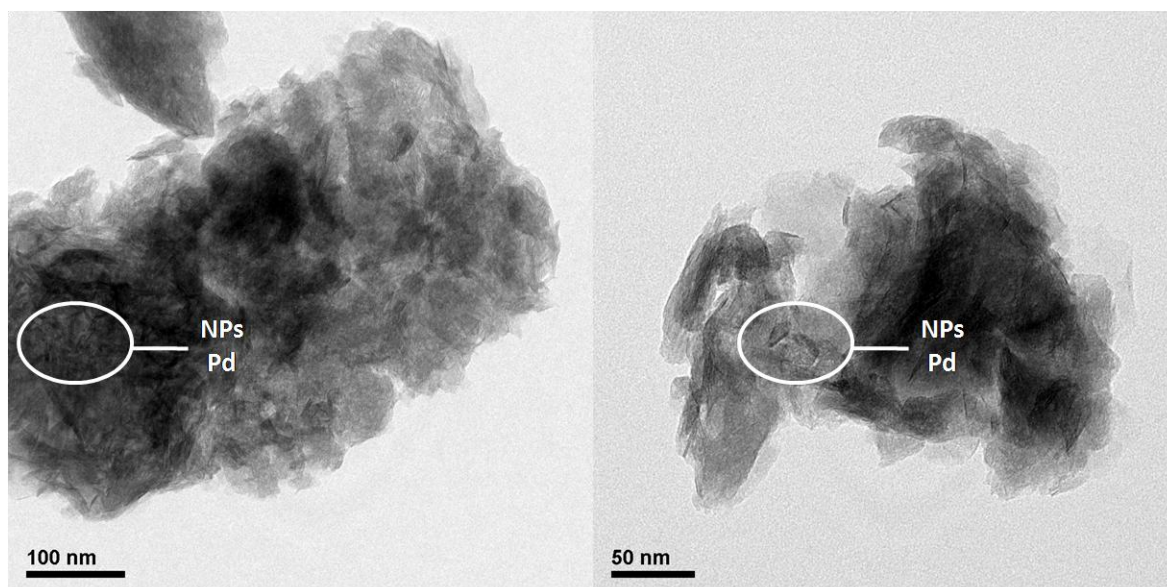


Figura 102. Análisis TEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

Los análisis TEM (Figura 102) revelaron la presencia de nanopartículas de paladio de tamaño muy pequeño, muy dispersas en el soporte sólido.

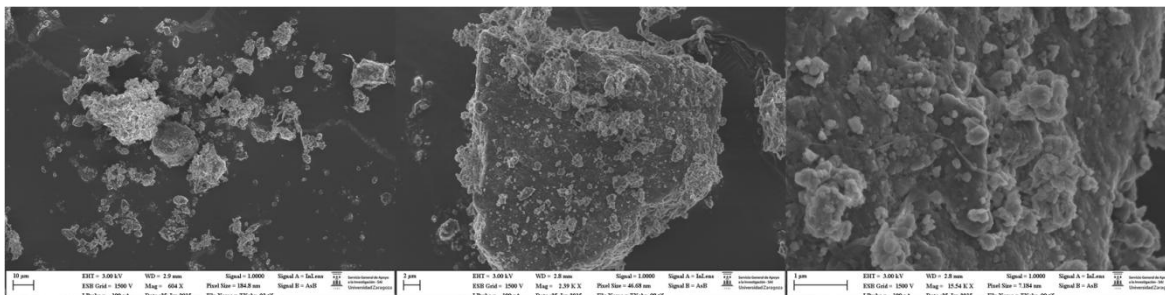


Figura 103. Análisis FESEM del sistema catalítico Pd-PVP@laponita, tras el proceso tándem.

Los análisis FESEM (Figura 103) revelaron la presencia micropartículas del soporte con una gran variedad de tamaños. Los análisis elementales llevados a cabo “in situ” detectaron la presencia de yodo en la superficie del soporte catalítico.

5.5. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO

De las pruebas llevadas a cabo con el catalizador Pd-PVP@laponita, se pueden destacar las siguientes ideas:

- Hemos sido capaces de desarrollar una metodología para llevar a cabo procesos de hidrogenación de forma selectiva, donde el sistema catalítico Pd-PVP@laponita ha demostrado ser muy activo y recuperable.
- Hemos sido capaces de desarrollar una metodología para llevar a cabo procesos tándem Mizoroki-Heck/hidrogenación con el sistema catalítico Pd-PVP@laponita, que ha demostrado ser muy activo. Sin embargo, llevar a cabo estos procesos de forma consecutiva lleva implícita la limitación de solo poder utilizar el sistema catalítico durante un ciclo de hidrogenación, por lo que se recomienda utilizar sistemas catalíticos solo para reacciones de acoplamiento o solo para hidrogenación, para maximizar la eficiencia de los mismos.
- Hemos llevado a cabo satisfactoriamente la síntesis de dos compuestos de interés industrial, la posibilidad de aplicación sintética de los sistemas catalíticos desarrollados en la tesis doctoral.

CAPÍTULO 6.	Sección experimental	285
6.1.	Técnicas instrumentales usadas en caracterización	285
6.1.1.	Análisis CG-FID	286
6.1.2.	Análisis CG-EM(IE)	288
6.1.3.	Análisis ICP-OES/MS	288
6.1.4.	Análisis RMN	288
6.1.5.	Análisis STEM y FESEM	289
6.1.6.	Análisis TDA-TGA	289
6.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio y preparación de los sistemas catalíticos	290
6.2.1.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (Pd-PVP NPs)	290
6.2.2.	Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)	292
6.2.3.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP	294
6.2.4.	Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-HDA	295
6.3.	Reacciones llevadas a cabo por activación térmica tradicional	296
6.3.1.	Procedimiento general para la reacción de Heck	296
6.3.1.1.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno o bromobenceno y acrilato de butilo	297
6.3.1.2.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con estireno	301
6.3.1.3.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-metoxiestireno	305
6.3.1.4.	Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-cloroestireno	309
		281

6.3.2.	Síntesis de (<i>E</i>)-5-(4-hidroxiestiril)benceno-1,3-diol (resveratrol)	313
6.3.2.1.	Síntesis de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno	313
6.3.2.2.	Reacción de acoplamiento Heck de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno con 4-metoxiestireno	317
6.3.2.3.	Desprotección de 3,4',5-trimetoxiestilbeno	321
6.3.3.	Procedimiento general para las reacciones de hidrogenación	325
6.3.3.1.	Hidrogenación de cinamato de butilo	325
6.3.3.2.	Hidrogenación de estilbeno	329
6.3.3.3.	Hidrogenación de (<i>E</i>)-4-cloro-estilbeno	332
6.3.3.4.	Hidrogenación de 1-metoxi-4-feniletilbenceno	335
6.3.3.5.	Hidrogenación de 2-vinilpiridina	338
6.3.3.6.	Hidrogenación de (1 <i>Z</i> ,3 <i>Z</i>)-ciclooctadieno	341
6.3.3.7.	Hidrogenación de 1-fenilciclohexeno	344
6.3.3.8.	Hidrogenación de nitrobenceno	347
6.3.4.	Procedimiento general para reacciones tándem “one-pot” Heck/hidrogenación	350
6.3.4.1.	Reacción tándem de iodobenceno y acrilato de butilo	350
6.3.4.2.	Reacción tándem de iodobenceno y estireno	351
6.3.5.	Síntesis de 4-(6-metoxinaftalen-2-il)butan-2-ona (Nabumetona)	353
6.3.5.1.	Síntesis de 2-iodo-6-metoxinaftaleno	353
6.3.5.2.	Síntesis de nabumetona por el procedimiento “paso a paso”	357
6.3.5.3.	Síntesis de nabumetona por el procedimiento “en un solo paso”	364
6.3.6.	Procedimiento general para la reacción de Heck-Cassar	365
6.3.7.	Procedimiento General para la Reacción de Suzuki	369
		282

6.3.8. Procedimiento general para la reacción de Hiyama	373
6.4. Reacciones de acoplamiento activadas por microondas	374
6.4.1. Procedimiento general para reacciones Heck activadas por microondas	374
Conclusiones generales	377
bibliografía	379

CAPÍTULO 6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los reactivos fueron sido adquiridos en Sigma-Aldrich, de calidad “ACS Reagent” y se usaron sin purificación adicional, a no ser que se indique lo contrario.

Los disolventes deuterados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.

La arcilla laponita se obtuvo de Rockwood Additives Ltd.

6.1. TÉCNICAS INSTRUMENTALES USADAS EN CARACTERIZACIÓN

Los productos de reacción fueron caracterizados por RMN en un espectrómetro Bruker Advance 400 MHz.

Las micrografías de alta resolución TEM fueron llevadas a cabo con un microscopio electrónico de transmisión JEOL-2000FXII.

Las micrografías SEM (FESEM) fueron llevadas a cabo con un microscopio electrónico de barrido Carl Zeiss MERLIN™.

Los análisis de termogravimetría fueron llevadas a cabo con un SDT-2960 Simultaneous TDA-TGA.

La superficie específica de los sistemas catalíticos fueron calculadas a través de medidas de absorción física de nitrógeno a -196°C aplicando la teoría BET usando un 2010 Micrometrics ASAP 2010.

6.1.1. Análisis CG-FID

La determinación de los resultados de selectividad, conversión y rendimiento de las diferentes reacciones llevadas a cabo, fueron obtenidos por CG-FID.

Cromatógrafo: *HP 6890 Series II* con un detector FID

Columna: *Agilent J&W CG Columns HP-5 30 m × 25 mm × 0,25 μm*

Temperatura del inyector: 230°C

Temperatura del detector: 250°C

Gas portador: Helio

Presión de cabeza de columna: 20 psi

Flujo: 2 mL · min⁻¹

Programa de temperatura: 70°C (1 min), 20°C · min⁻¹, 250°C (7,5 min)

Para la obtención de los resultados de selectividad, conversión y rendimiento se usó como patrón externo *n*-decano.

Las siguientes ecuaciones, obtenidas previamente por calibración, fueron usadas para calcular la selectividad, conversión y rendimiento de los procesos llevados a cabo.

$$\text{Rendimiento}(\%) = K \cdot \frac{\text{mmol decano} \cdot \text{area producto}}{\text{mmol reactivo limitante} \cdot \text{area decano}} \cdot 100$$

$$\text{Conversión}(\%) = \left(1 - K \cdot \frac{\text{mmol decano} \cdot \text{area reactivo limitante}}{\text{mmol reactivo limitante} \cdot \text{area decano}} \right) \cdot 100$$

$$\text{Selectividad}(\%) = \frac{\text{area producto mayoritario}}{\sum \text{area productos de reacción}} \cdot 100$$

Constantes de calibración

iodobenceno	0.593
Cinamato de butilo	1.443
3-fenilpropanoato de butilo	0.918
1,1-difeniletano	1.443
estilbeno	1.443
(<i>E</i>)-4-metoxi-estilbeno	1.213
(<i>E</i>)-4-cloro-estilbeno	1.444
1,2-difeniletano (bibencilo)	0.918
bifenilo	1.248
difenilacetileno	1.531

Tabla 47. Constantes de calibración.

6.1.2. Análisis CG-EM(IE)

La determinación de la masa, así como los espectros de masas de los productos de reacción, fueron obtenidos por CG-EM-IE.

Cromatógrafo: *HP 6890 Series II* con un detector de masas *Agilent 5973*

Columna: *ZB-5HT inferno* 30 m × 25 mm × 0,25 μm

Temperatura del inyector: 230°C

Temperatura del detector: 300°C

Gas portador: Helio

Presión de cabeza de columna: 18,5 psi

Flujo: 2 mL · min⁻¹

Programa de temperatura: 70°C (1 min), 20°C · min⁻¹, 250°C (7,5 min)

6.1.3. Análisis ICP-OES/MS

Los análisis se llevaron a cabo por espectrometría de emisión plasma, con un espectrómetro Thermo Elemental IRIS Intrepid Radial. La longitud de onda usada en la determinación de magnesio fue 285,213 nm.

Los análisis de paladio se llevaron a cabo por espectrometría de emisión plasma-masas, con un espectrómetro Perking-Elmer Elan DRC-e.

Las muestras fueron preparadas disolviendo entre 30 y 40 mg de sistema catalítico en una mezcla de HNO₃ (0,75 mL), HCl (3,5 mL), HF (1,5 mL) y H₃BO₃ (9 mL).

Posteriormente, la mezcla se irradió con microondas en un horno microondas CEM MARS[®] (700 w- 30 w·min⁻¹ – 1000 w durante 10 min).

6.1.4. Análisis RMN

La determinación estructural de los productos de reacción se realizó por RMN, en un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz.

Las muestras se prepararon usando como disolventes deuterados CDCl₃ y (CD₃)₂CO.

6.1.5. Análisis STEM y FESEM

La morfología de la superficie de los sistemas catalíticos fue caracterizada por microscopía electrónica de barrido SEM (FESEM), con un microscopio electrónico Carl Zeiss MERLIN™.

La morfología interna de los sistemas catalíticos, así como la morfología de las laponita y las nanopartículas de paladio se estudiaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM), con un microscopio electrónico JEOL-2000FXII.

Las muestras para análisis FESEM fueron preparadas en una cinta adhesiva de carbono en un soporte de aluminio. A continuación, se cubrió la superficie de la cinta por una capa de carbón.

Para el análisis TEM, una alícuota de sistema catalítico fue suspendida en etanol. A continuación, se añadió una gota de la misma a una rejilla de cobre recubierta con carbono, que se secó con aire.

6.1.6. Análisis TDA-TGA

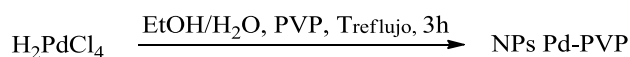
Los análisis TDA-TGA fueron usados para estudiar la pérdida de materia orgánica en los sistemas catalíticos desactivados.

Los análisis termogravimétricos fueron llevados a cabo en un SDT-2960 Simultaneous TDA-TGA con el siguiente programa:

Aire. Temperatura ambiente, $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ hasta 700°C .

6.2. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE PALADIO Y PREPARACIÓN DE LOS SISTEMAS CATALÍTICOS

6.2.1. Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con polivinilpirrolidona (Pd-PVP NPs)



Esquema 88. Síntesis de NPs Pd-PVP.

Este método de síntesis de nanopartículas está basado en la reducción de un complejo de paladio (II) con etanol.³²¹

En un matraz de 100 mL, se preparó una disolución 2 mM de H_2PdCl_4 , a partir de 35,4 mg de PdCl_2 (0,2 mmol), 2 mL de 0,2 M HCl, y 98 mL de H_2O .

En un matraz de 500 mL, se añadió la disolución anteriormente preparada junto con 140 mL de H_2O , 94 mL de etanol y 444,6 mg de PVP. A continuación, la mezcla se llevó a temperatura de reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Pasado este periodo, la disolución de tonalidad negra resultante se evaporó a presión reducida. Finalmente, el sólido resultante se disolvió en 66 mL de etanol, generando una suspensión coloidal (3 mM) de NPs Pd-PVP en etanol.

La distribución de tamaños de las nanopartículas fue determinada por micrografías TEM (Figura 104). El rango de tamaños de las nanopartículas oscila entre 0,5 y 3,5 nm, con un tamaño medio de $1,8 \pm 0,6$ nm.³²²

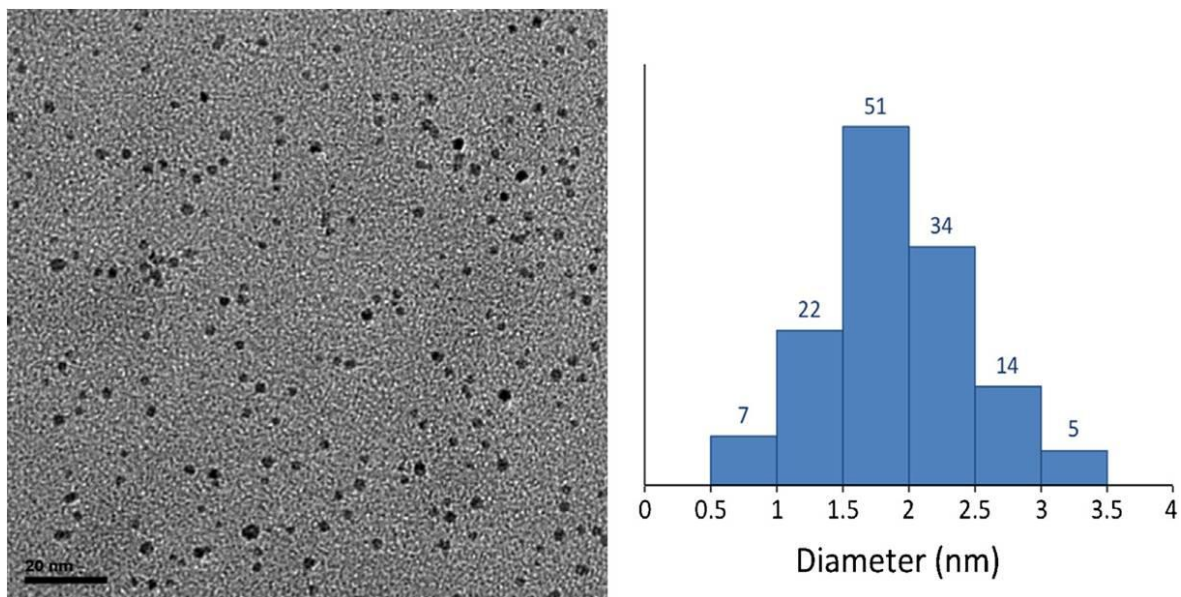
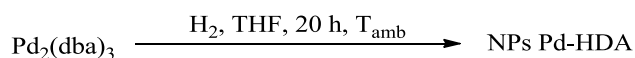


Figura 104. Micrografía TEM y distribución de tamaños de NPs Pd-PVP.

6.2.2. Síntesis de nanopartículas de paladio estabilizadas con hexadecilamina (NPs Pd-HDA)



Esquema 89. Síntesis de NPs Pd-HDA.

Este método de síntesis de nanopartículas se basa en la descomposición por hidrogenación de un complejo dinuclear de paladio (0) para favorecer la compactación de especies de paladio elemental y la formación de nanopartículas.³²³

Para ello en un reactor hermético de 20 mL, en atmósfera de argón, se añadieron 150 mg (0,16 mmol) de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 78 mg (0,31 mmol) de HDA y 15 mL de THF anhidro y desgasificado.

A continuación, el argón fue eliminado a presión reducida y remplazado por 3 bar de H_2 . La mezcla se mantuvo con agitación magnética, a temperatura ambiente, durante 20 horas. Pasado este periodo de tiempo se observó la formación de un precipitado negro. La mezcla de reacción y el precipitado se transvasaron a tubos de centrifugación, se añadieron 15 mL de hexano a cada tubo y se centrifugó a 6000 rpm durante 20 min. Una vez finalizado el proceso de centrifugación, se eliminó el sobrenadante.

Esta operación se repitió en tres ocasiones, separando en cada una de ellas el precipitado generado tras la centrifugación y evaporando el disolvente residual a presión reducida.

Como resultado de la síntesis se obtuvieron 40 mg de un sólido negro compuesto de NPs Pd-HDA con un alto grado de pureza.

La distribución de tamaños de las mismas fue determinada por micrografías TEM (Figura 105). Se observó que la población de tamaños de las nanopartículas sintetizadas estaba comprendido entre 1 y 6 nm, con un valor medio de $2,8 \pm 0,7$ nm.³²²

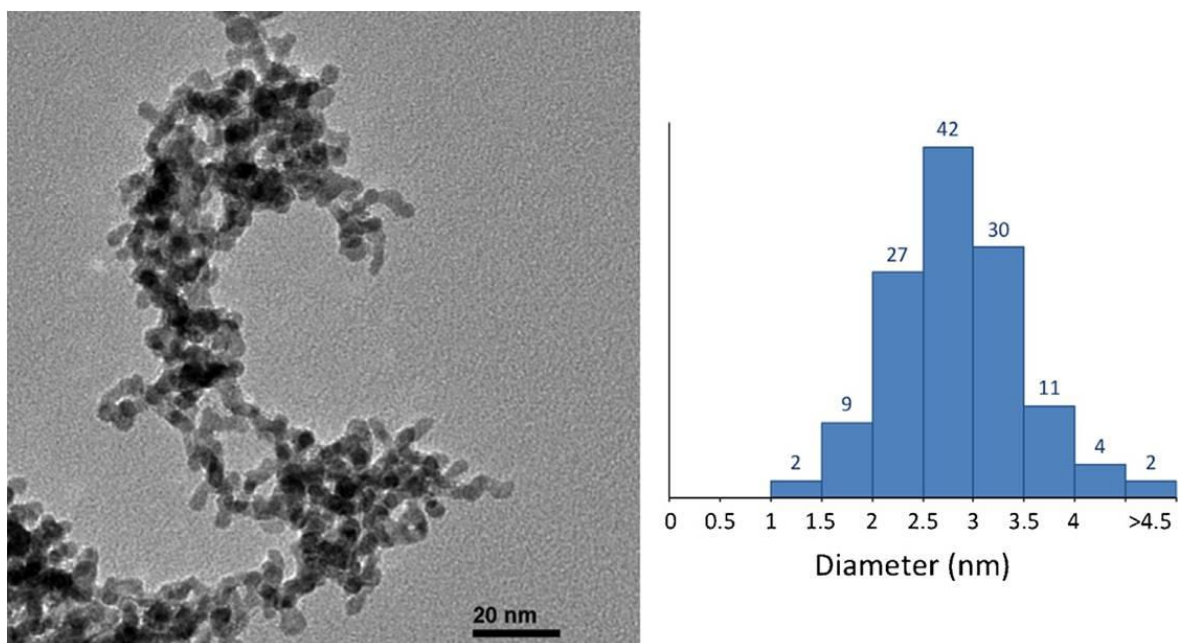
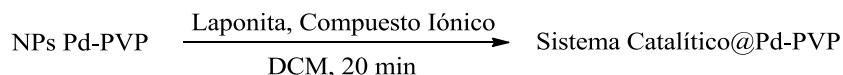


Figura 105. Micrografía TEM y distribución de tamaños de NPs Pd-HDA.

6.2.3. Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-PVP



Esquema 90. Preparación de sistemas catalíticos.

En un matraz Schlenck de 20 mL, por cada gramo de laponita, se añadió la cantidad deseada de compuesto iónico (0/0,48/1,46 mmol de [BMIM][PF₆] o bromuro de tetrabutilamonio, TBAB), 1 mL de suspensión coloidal de nanopartículas de paladio (3 mM) y 6 mL de diclorometano (DCM), que se mantuvieron, con agitación magnética, a temperatura ambiente durante 20 min.

Pasado este periodo de tiempo el etanol y DCM fueron eliminados a presión reducida, obteniendo como resultado un sólido gris pulverulento compuesto por NPs Pd soportadas en un sistema laponita/compuesto iónico.

La distribución de tamaños de las nanopartículas fue determinada mediante micrografías TEM (Figura 106). Se observó que el tamaño de las nanopartículas estaba comprendido entre 1 y 17 nm, con un tamaño medio de 4.7 ± 3.6 nm.³²²

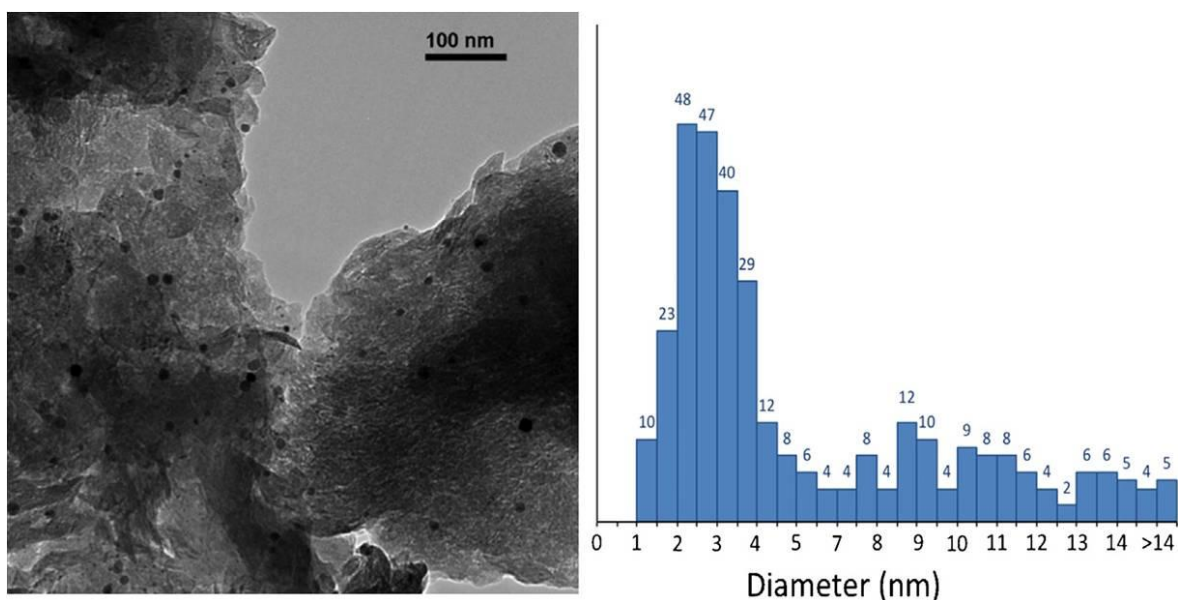
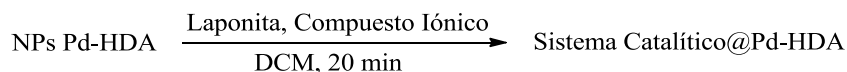


Figura 106. Distribución de tamaños de nanopartículas de paladio soportadas estabilizadas con PVP.

6.2.4. Preparación de sistemas catalíticos basados en NPs Pd-HDA



Esquema 91. Preparación de sistemas catalíticos.

En una caja de guantes con atmósfera de argón, se dispersaron 16 mg de NPs Pd-HDA en 6 mL de [BMIM][PF₆].³²⁴ A continuación, por cada gramo de laponita, en un matraz schlenck de 20 mL, se añadió 0,1 mL de la suspensión de nanopartículas.

Posteriormente, las nanopartículas de paladio fueron dispersadas con agitación magnética, a temperatura ambiente durante 20 min, usando DCM como agente dispersante (6 mL). Una vez pasado este periodo de tiempo el DCM se eliminó a presión reducida.

Como resultado se obtuvo un sólido gris de aspecto pulverulento.

La distribución de tamaños de las nanopartículas fue determinada mediante micrografías TEM (Figura 107). Se observó que el tamaño de las nanopartículas estaba comprendido entre 1 y 5,4 nm, con un tamaño medio de $2,4 \pm 0,8$ nm.³²²

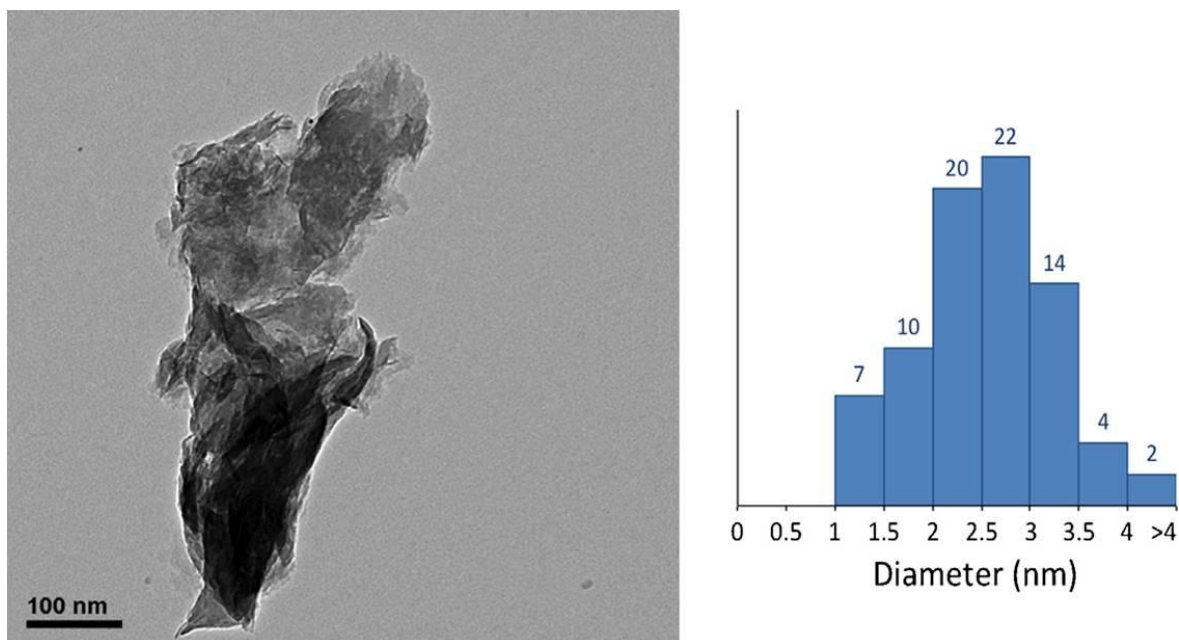
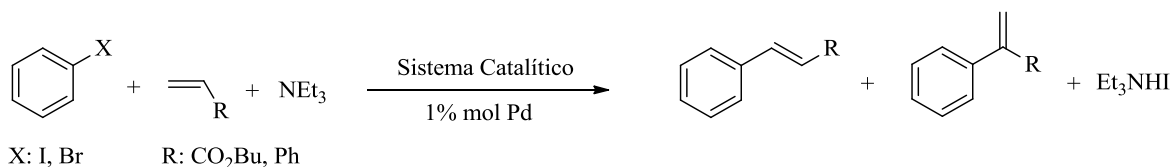


Figura 107. Distribución de tamaños de nanopartículas de paladio soportadas estabilizadas con HDA.

6.3. REACCIONES LLEVADAS A CABO POR ACTIVACIÓN TÉRMICA TRADICIONAL

6.3.1. Procedimiento general para la reacción de Heck



Esquema 92. Procedimiento general para las reacciones de Heck.

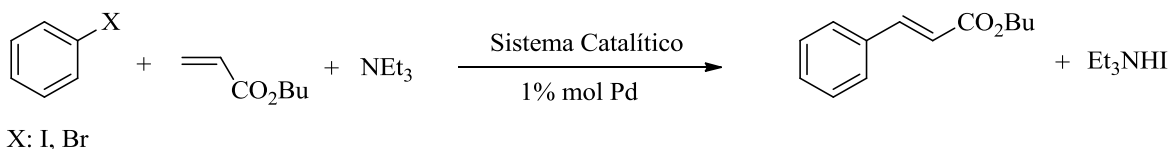
En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de halogenuro de arilo, 0,5 mmol de olefina y 0,75 mmol de trietilamina.³²² A continuación, en un matraz schlenck de 20 mL, la mezcla de reacción fue transvasada y adsorbida en el sistema catalítico previamente preparado.

La reacción se llevó a cabo a 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 4 y 48 en función de reactivos usados en el acoplamiento (Tabla 2). Pasado este periodo de tiempo, el sólido se enfrió a 65 °C y se lavó con hexano (2 × 10 mL y 2 × 5 mL). Finalmente el disolvente residual en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida para ser reutilizado. Finalmente, la mezcla de extracción fue analizada por CG-FID primero y por RMN después del correspondiente proceso de purificación.

Ar-X	Olefina	Tiempo de reacción
iodobenceno	acrilato de butilo	4 horas
bromobenceno	acrilato de butilo	24 horas
iodobenceno	estireno	20 horas
iodobenceno	4-cloroestireno	20 horas
iodobenceno	4-metoxiestireno	24 horas

Tabla 48. Tiempo de reacción en función del reactivo utilizado.

6.3.1.1. Reacción de acoplamiento entre iodobenceno o bromobenceno y acrilato de butilo



Esquema 93. Reacción de Heck de iodobenceno o bromobenceno con acrilato de butilo.

Solo se observó como producto de reacción cinamato de butilo (líquido incoloro)

Purificación.

El extracto de reacción fue filtrado a través de sílice usando hexano como disolvente. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose como resultado un líquido incoloro. Finalmente, el producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente (Rendimiento: 93%).^{325,326}

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 7,1$ min

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,67$ (d, 1H, $J = 16,2\text{Hz}$), **7,54-7,51** (m, 2H), **7,39-7,37** (m, 3H), **6,44**(d, 1H, $J = 16,2$ Hz), **4,22** (t, 2 H, $J = 6,7$ Hz), **1,74-1,66** (m, 2H), **1,49-1,39** (m, 2H), **0,97**(t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

^{13}C - RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 167,0$ (C), **144,5** (CH), **134,5** (C), **130,2** (CH), **128,9** (CH), **128,0** (CH), **118,3** (CH), **64,4** (CH_2), **30,8** (CH_2), **19,2** (CH_2), **13,7** (CH_3).

CG-EM (EI): $m/z = 204$ [M^+].

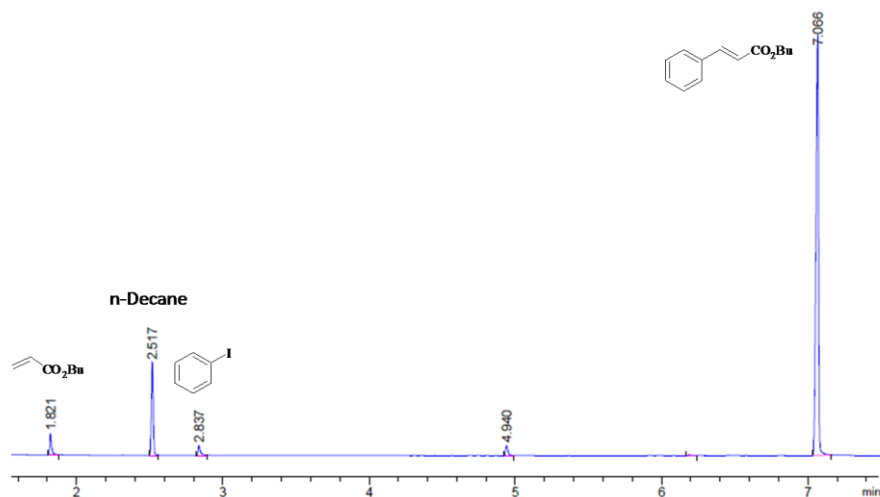


Figura 108. Cromatograma de la reacción de Heck de iodobenceno con acrilato de butilo.

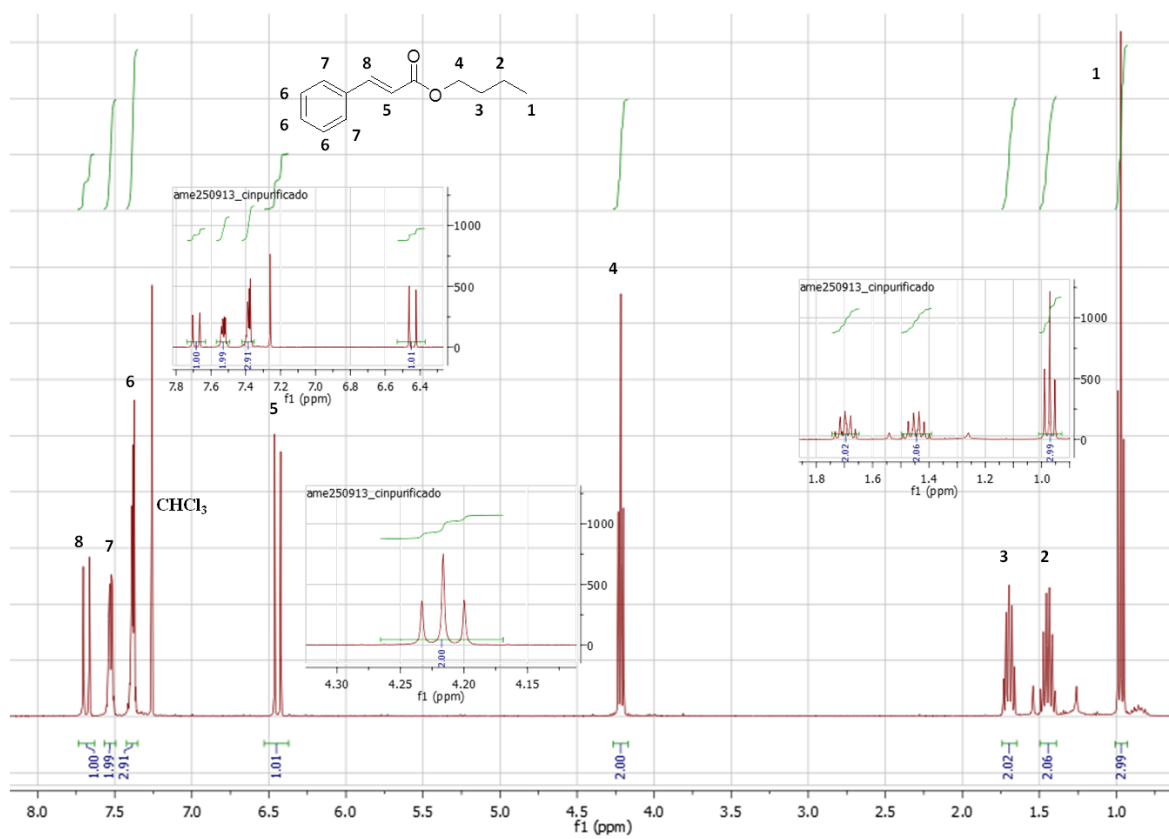


Figura 109. Espectro ^1H -RMN de cinamato de butilo.

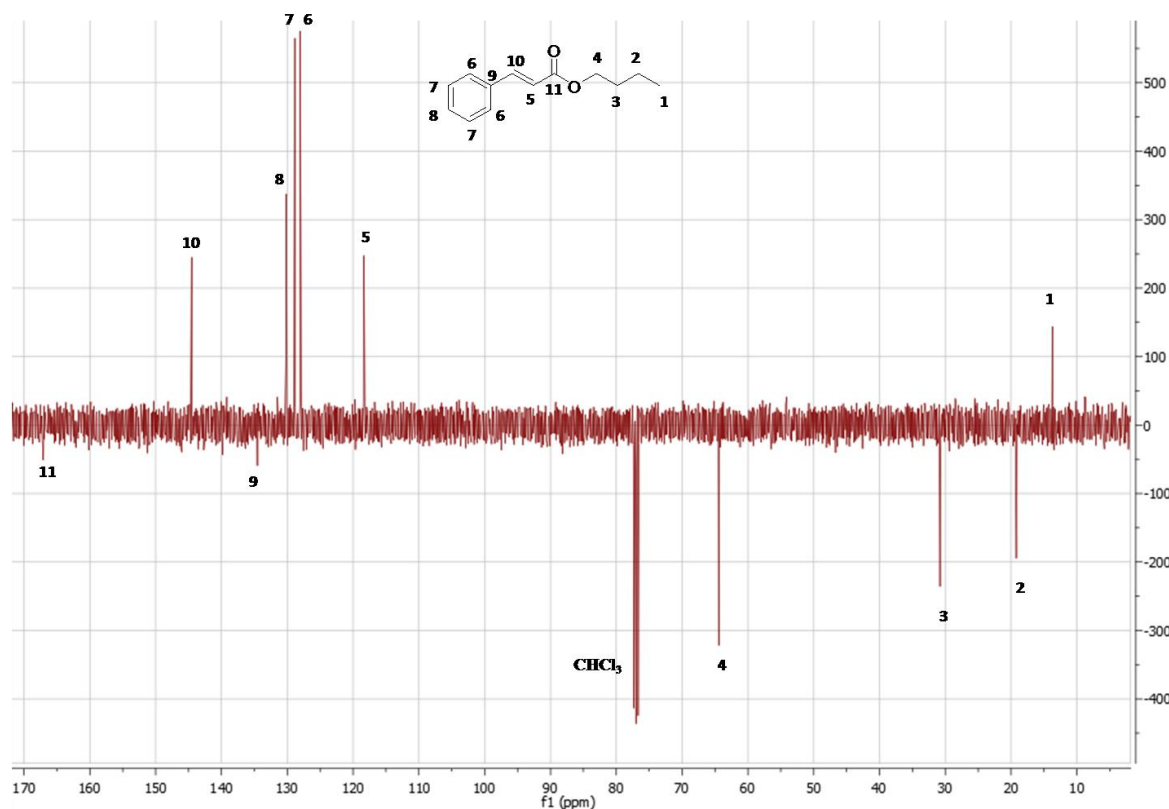


Figura 110. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de cinamato de butilo.

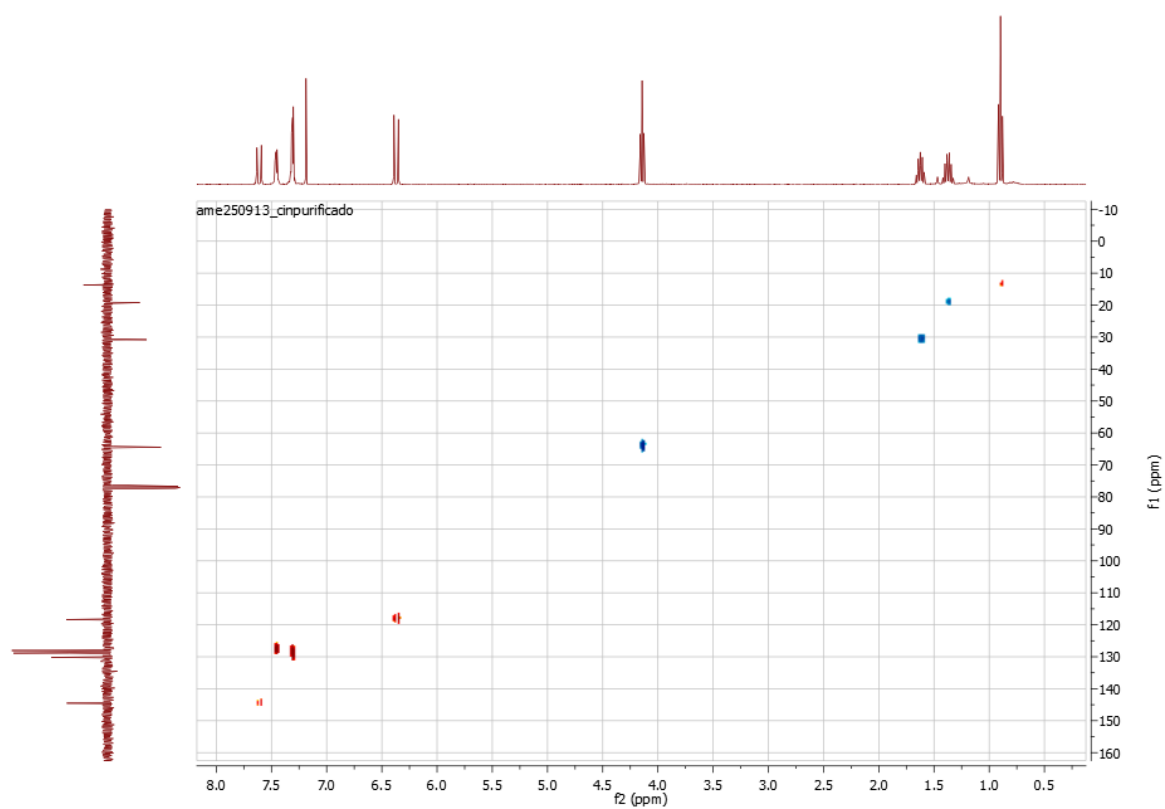


Figura 111. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de cinamato de butilo.

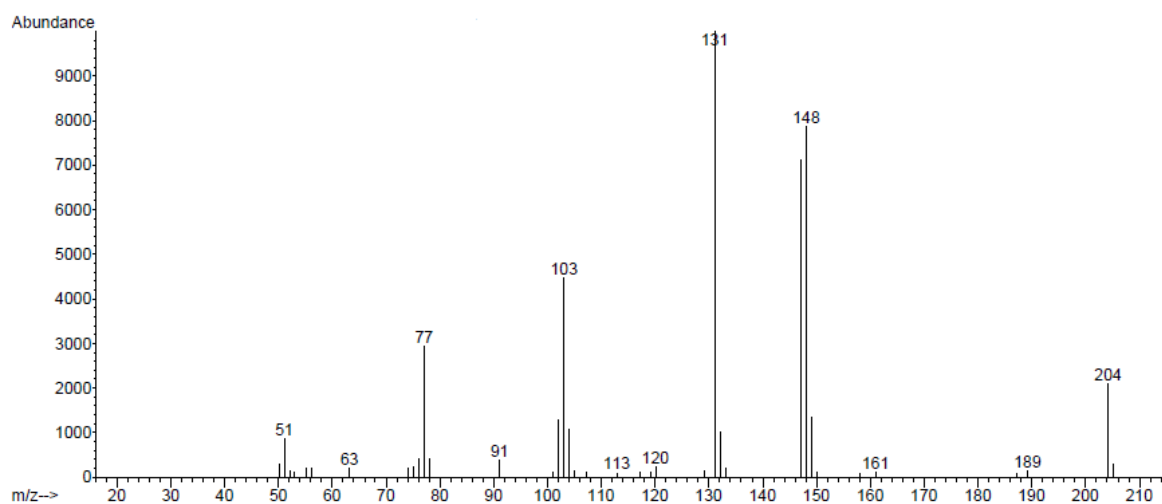
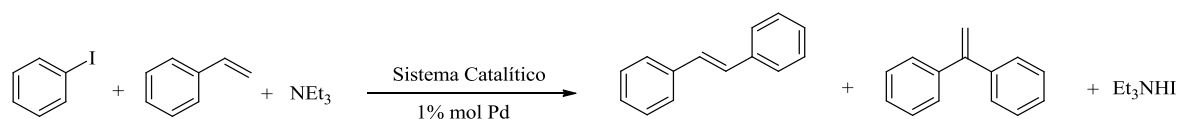


Figura 112. Espectro de masas de cinamato de butilo.

6.3.1.2. Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con estireno



Esquema 94. Reacción de Heck de iodobenceno con estireno.

Tras el proceso de acoplamiento se observaron dos productos de reacción. (*E*)-estilbena (sólido blanco) y 1,1-difeniletano (líquido incoloro), con una selectividad media del 92% hacia el producto (*E*)-estilbena.

Purificación.

El producto fue purificado por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®). Para ello el disolvente del extracto de reacción fue eliminado a presión reducida y el crudo resultante se sometió a cromatografía, obteniendo como resultado un sólido blanco. (Gel de sílice, hexano/DCM, 95:5). A continuación el producto purificado fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl_3 como disolvente (Rendimiento: 92%).^{327,328}

(*E*)-estilbena.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 7,3$ min

^1H - RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,68-7,64$ (m, 4H), $7,53-7,47$ (m, 4H), $7,41-7,39$ (m, 2H), $7,25$ (s, 2H).

^{13}C - RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 137,4$ (C), $128,7$ (CH), $128,6$ (CH), $127,6$ (CH), $126,5$ (CH).

CG-EM (EI): $m/z = 180$ [M^+].

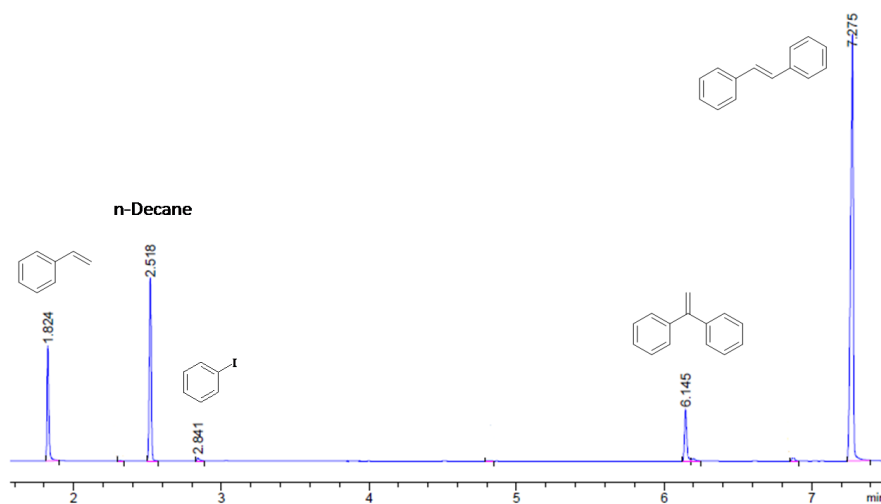


Figura 113. Cromatograma de la reacción de Heck de iodobenceno con estireno.

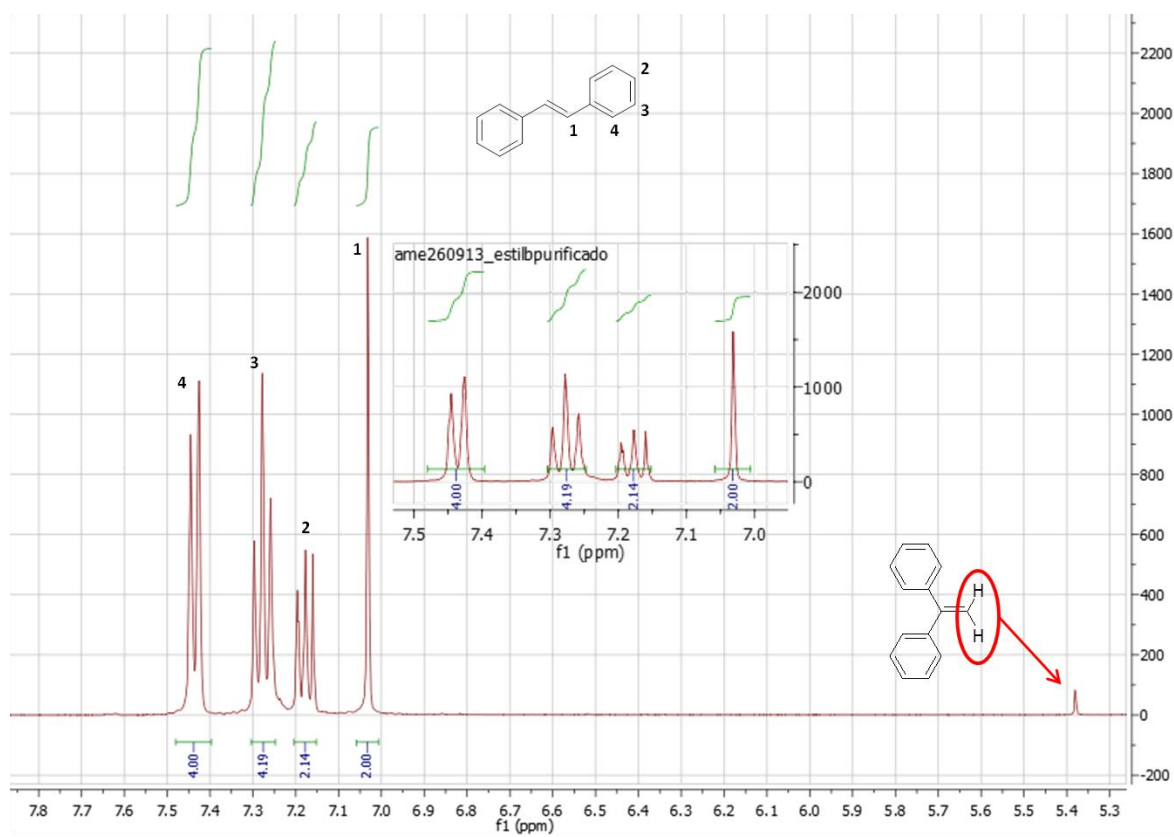


Figura 114. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de *(E)*-estilbeno y 1,1-difeniletano.

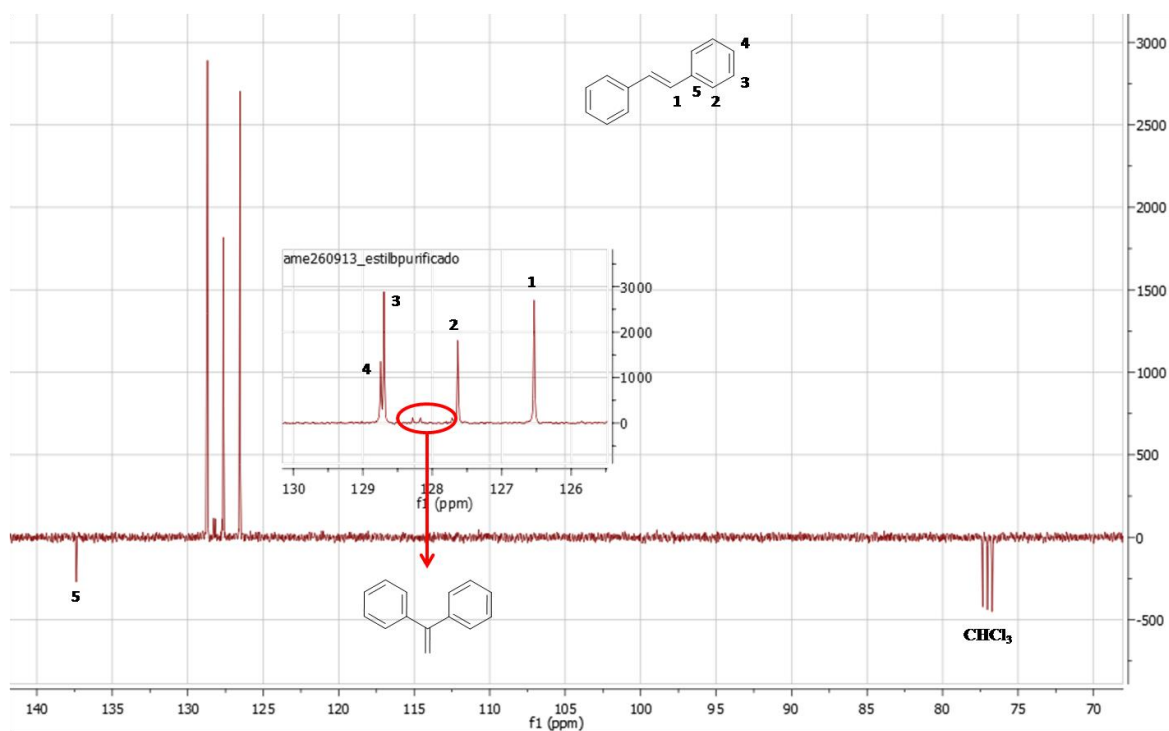


Figura 115. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de *(E)*-estilbeno y 1,1-difeniletano.

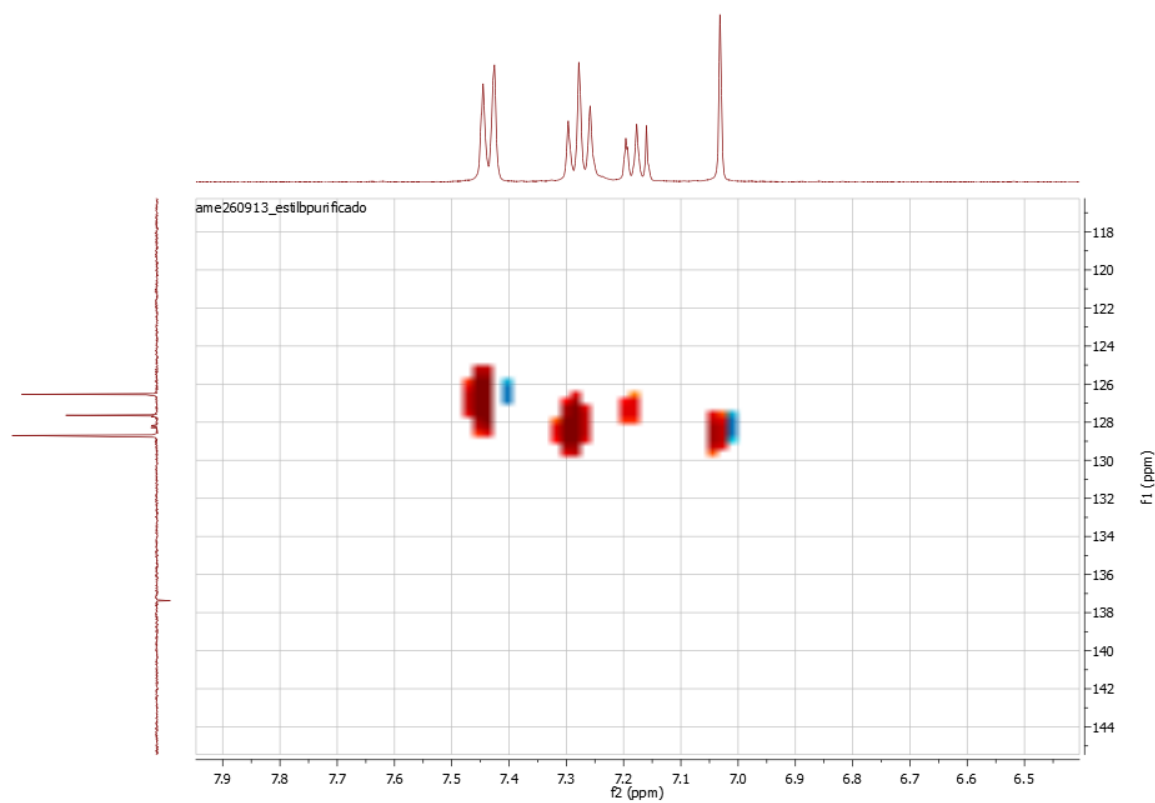


Figura 116. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de *(E)*-estilbeno.

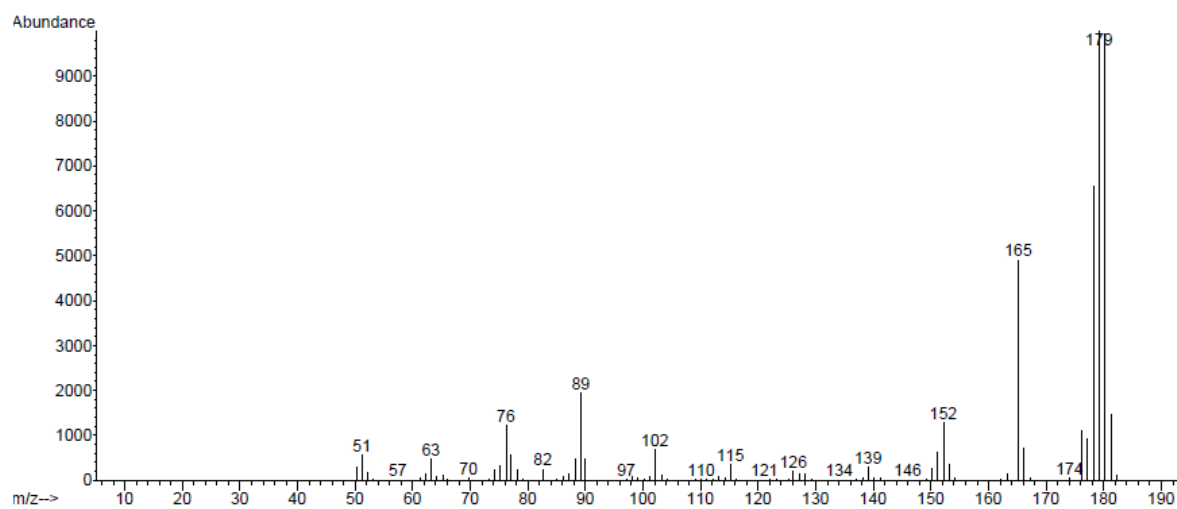
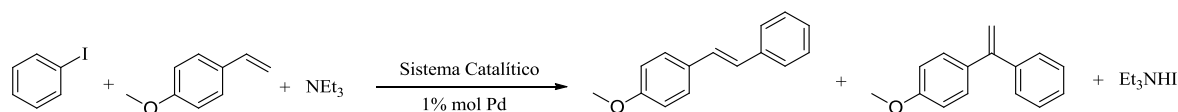


Figura 117. Espectro de masas de (*E*)-estilbeno.

6.3.1.3. Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-metoxiestireno



Esquema 95. Reacción de Heck de iodobenceno con 4-metoxiestireno.

Tras el proceso de acoplamiento se observaron dos productos de reacción. (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno (*E*)-4-metoxi-estilbeno) (sólido blanco) y 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno (líquido incoloro), con una selectividad media del 90% hacia el producto (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

Purificación.

El producto fue purificado por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®). Para ello el disolvente del extracto de reacción fue eliminado a presión reducida y el crudo resultante se sometió a cromatografía, obteniendo como resultado un sólido blanco. (Gel de sílice, hexano/DCM, 95:5). A continuación el producto purificado fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl_3 como disolvente (Rendimiento: 89%).^{327,329}

(*E*)-4-metoxi-estilbeno.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 8,7$ min

^1H - RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38-7,34$ (m, 2H), $7,34-7,30$ (m, 2H), $7,23-7,18$ (m, 2H), $7,16-7,06$ (m, 1H), **6,94** (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), **6,85** (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), **6,78-6,73** (m, 2H), **3,67** (s, 3H).

^{13}C - RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 159,4$ (C), **137,8**(C), **130,2**(C), **128,7** (CH), **128,3** (CH), **127,8** (CH), **127,3** (CH), **126,7** (CH), **126,4** (CH), **114,2** (CH), **53,4** (CH_3).

CG-EM (EI): $m/z = 210$ [M^+].

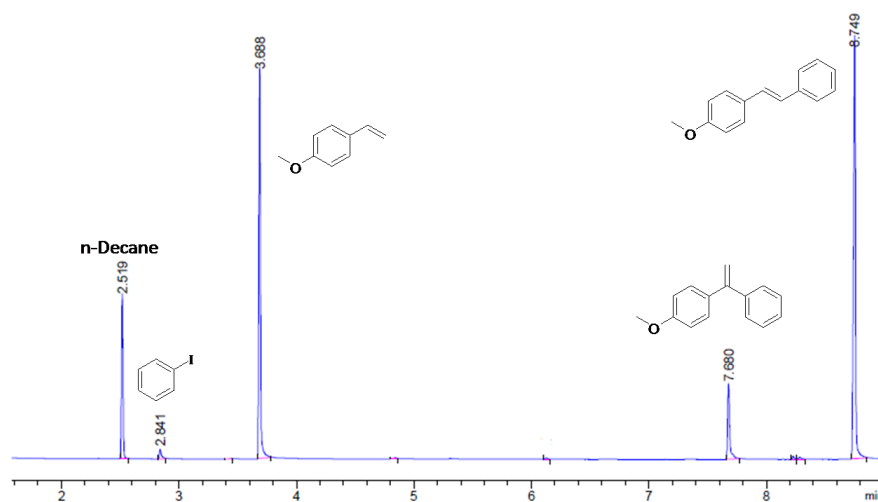


Figura 118. Cromatograma de la reacción de Heck de iodobenceno con 4-metoxiestireno.

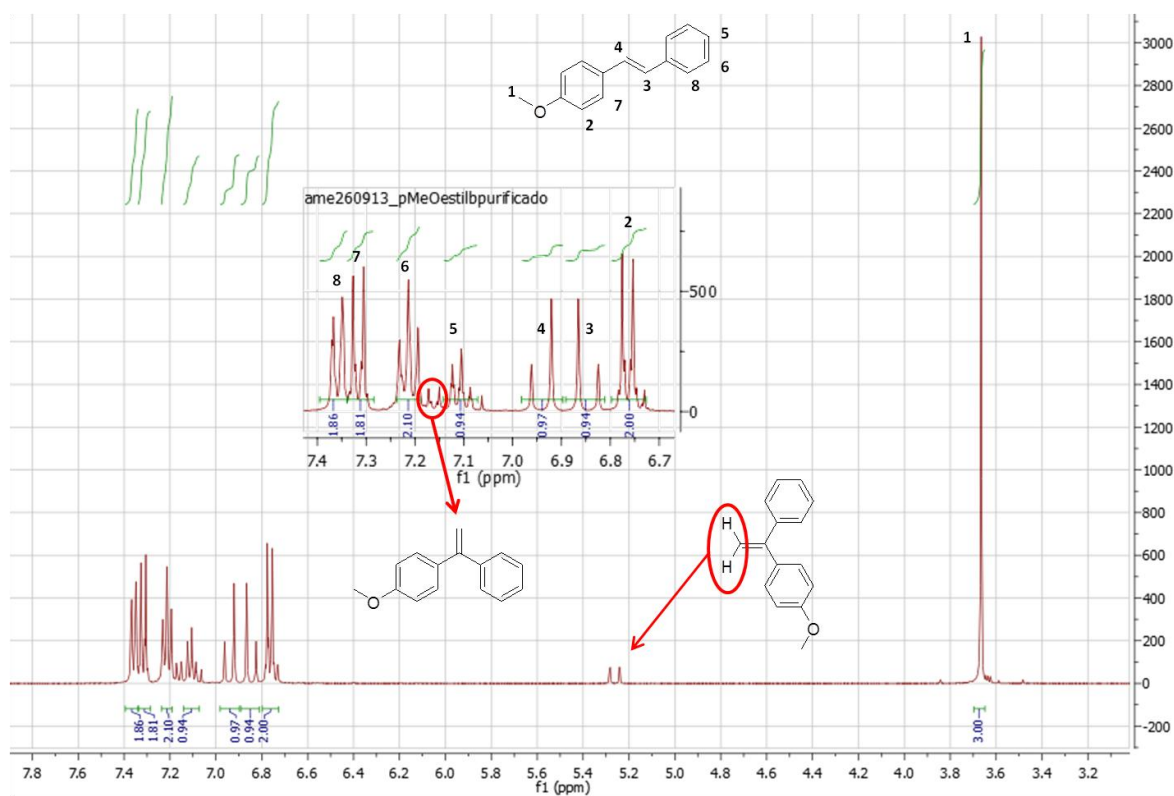


Figura 119. Espectro ¹H-RMN de (*E*)-4-metoxi-estilbena y 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benceno.

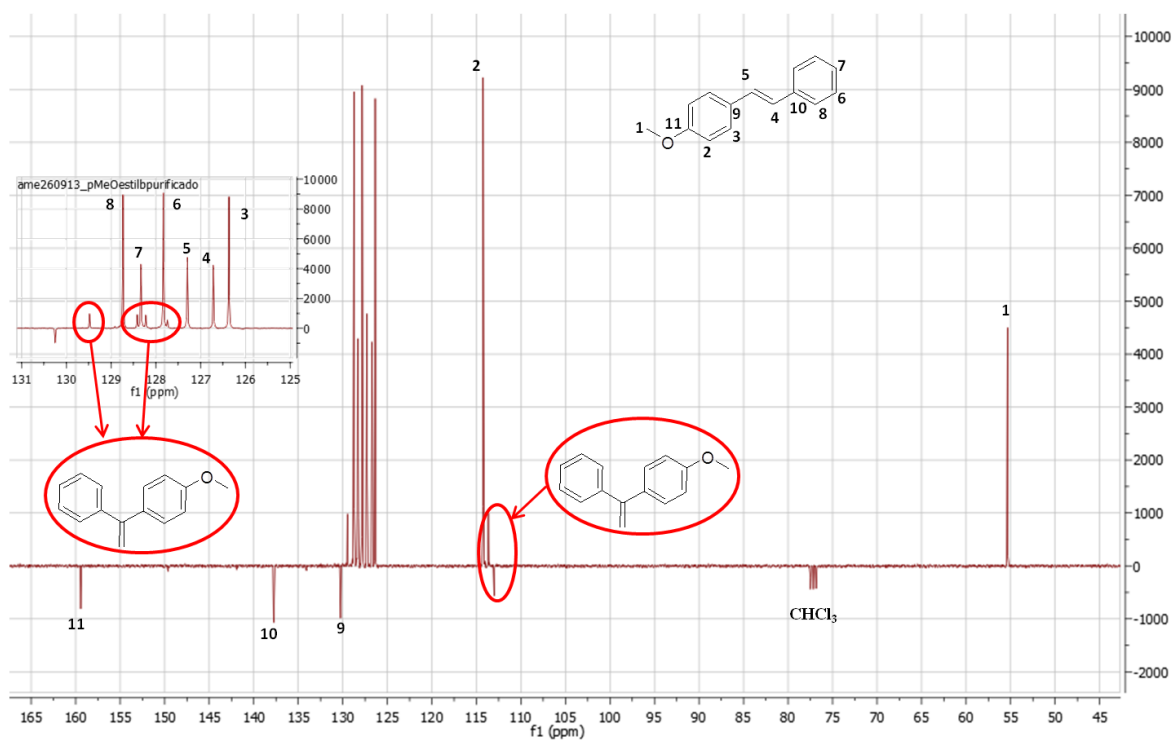


Figura 120. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de (*E*)-4-metoxi-estilbeno y 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benzeno.

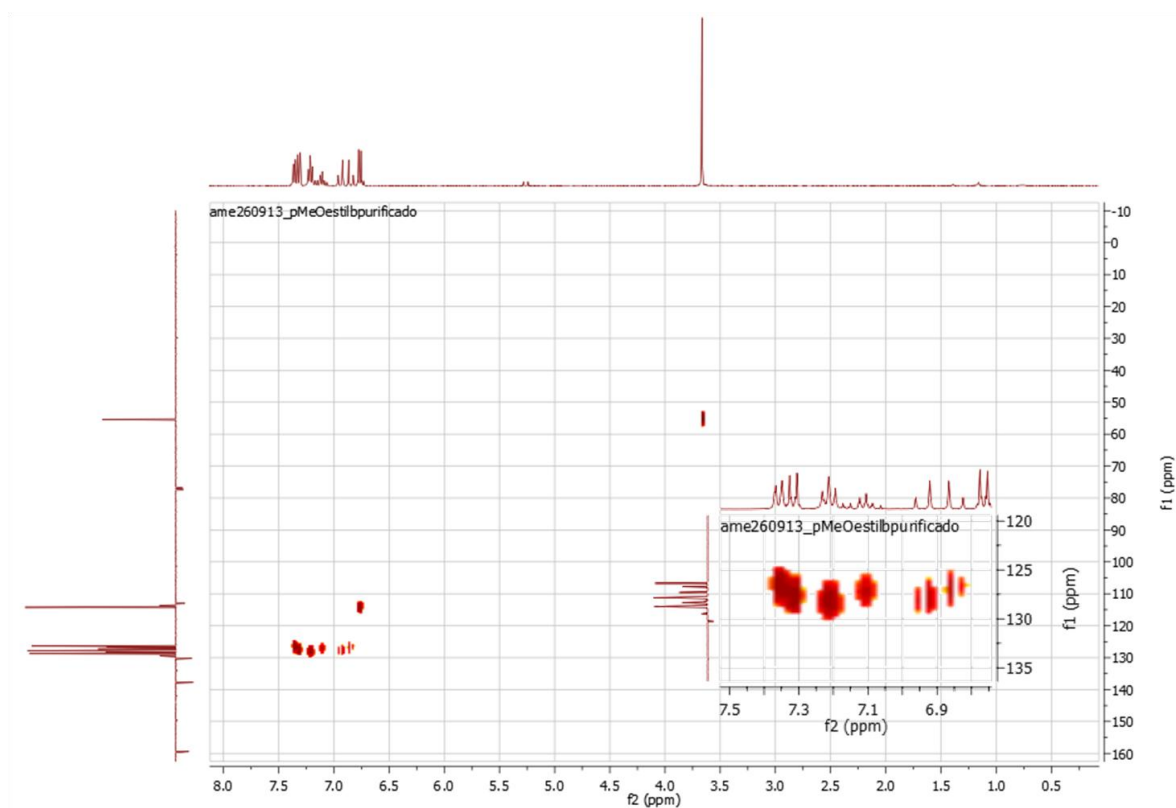


Figura 121. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de (*E*)-4-metoxi-estilbeno y 1-metoxi-4-(1-fenilvinil)benzeno.

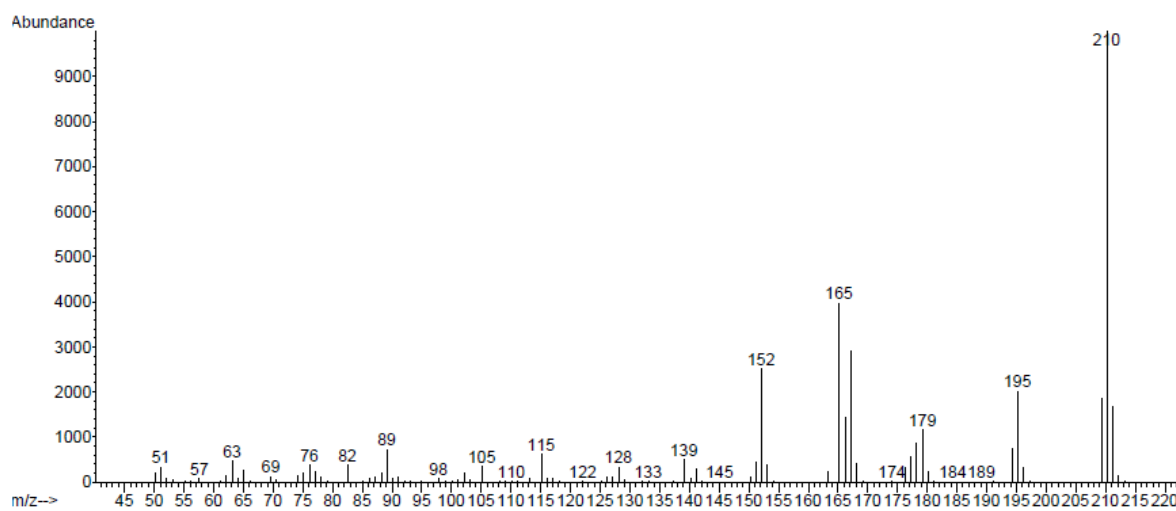
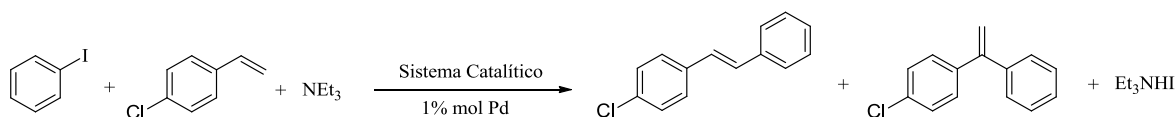


Figura 122. Espectro de masas de (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

6.3.1.4. Reacción de acoplamiento entre iodobenceno con 4-cloroestireno



Esquema 96. Reacción de Heck de iodobenceno con 4-cloroestireno.

Tras el proceso de acoplamiento se observaron dos productos de reacción. (*E*)-1-metoxi-4-estirilbenceno ((*E*)-4-cloro-estilbeno) (sólido blanco) y 1-cloro-4-(1-fenilvinil)benceno (líquido incoloro), con una selectividad media del 94% hacia el producto (*E*)-4-cloro-estilbeno.

Purificación.

El producto fue purificado por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®). Para ello, el disolvente del extracto de reacción fue eliminado a presión reducida y el crudo resultante se sometió a cromatografía, obteniendo como resultado un sólido blanco. (Gel de sílice, hexano/DCM, 95:5). A continuación el producto purificado fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl₃ como disolvente (Rendimiento: 94%).^{330,331}

(*E*)-4-cloro-estilbeno.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 8,4$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,42$ (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), **7,36-7,34** (m, 2H), **7,30-7,16** (m, 5H), **7,00** (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), **6,95** (d, 1H, $J = 16,4$ Hz).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 137,0$ (C), **135,9** (C), **133,2** (C), **129,4** (CH), **128,8** (CH), **128,7** (CH), **127,9**(CH), **127,6**(CH), **127,4**(CH), **126,6**(CH).

CG-EM (EI): $m/z = 214$ [M⁺].

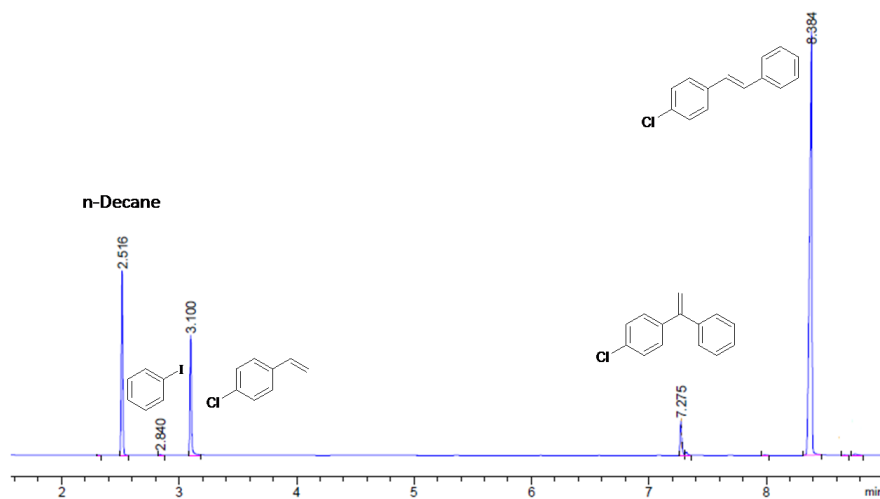


Figura 123. Cromatograma de la reacción de Heck de iodobenceno con 4-cloroestireno.

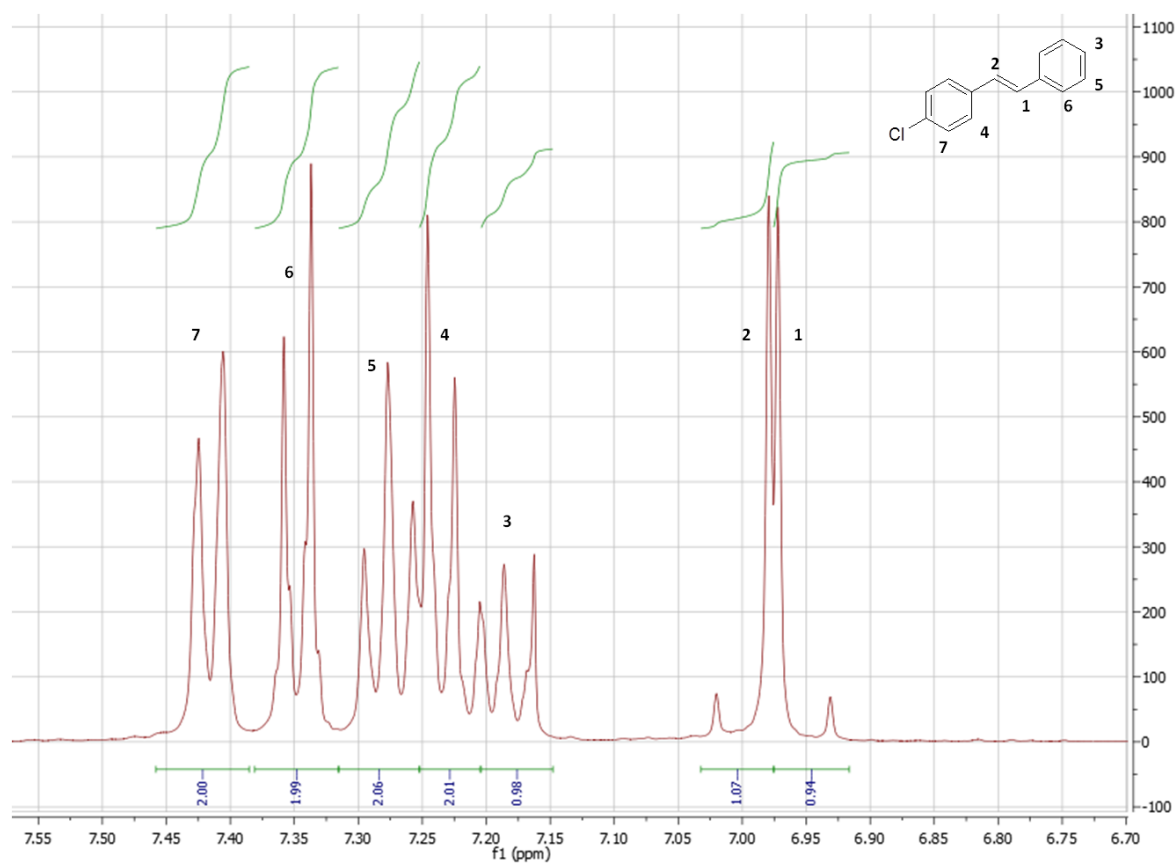


Figura 124. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de *(E)*-4- metoxiestilbeno.

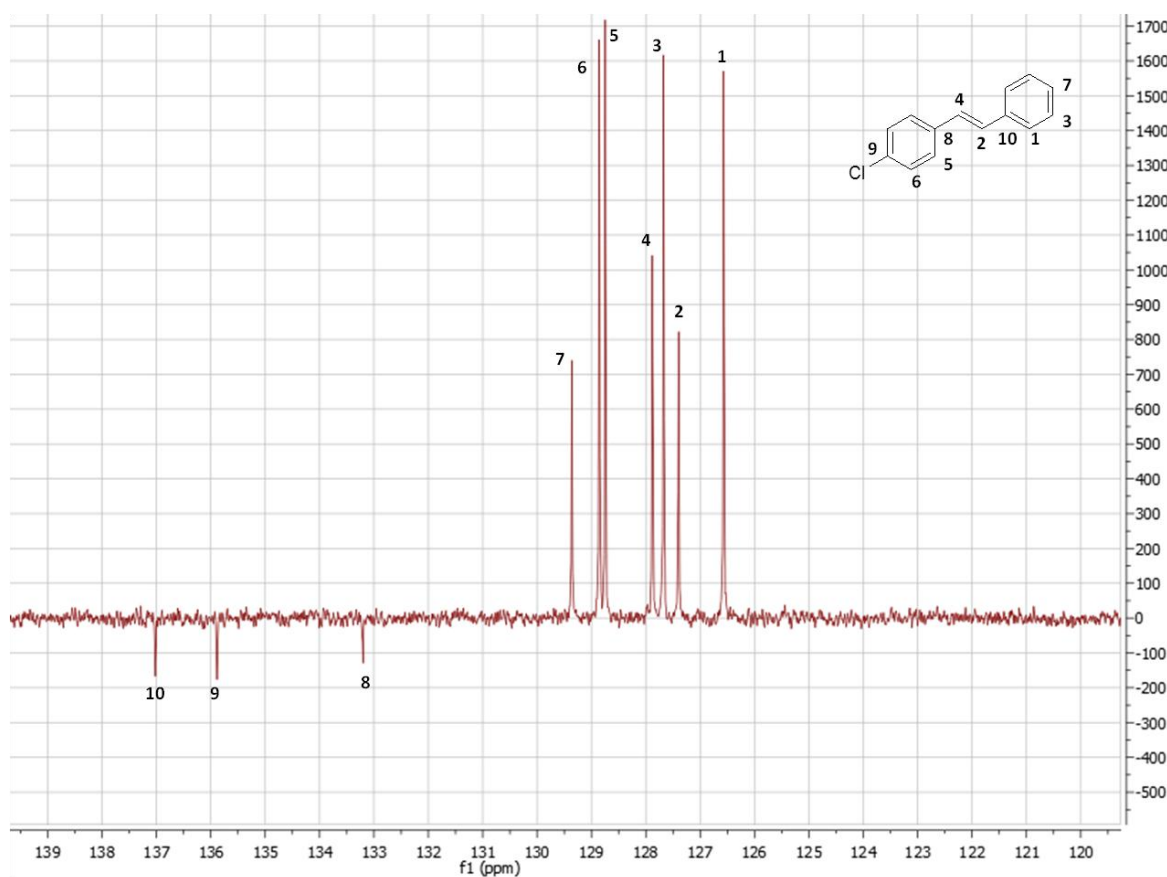


Figura 125. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de *(E)*-4-cloro-estilbeno.

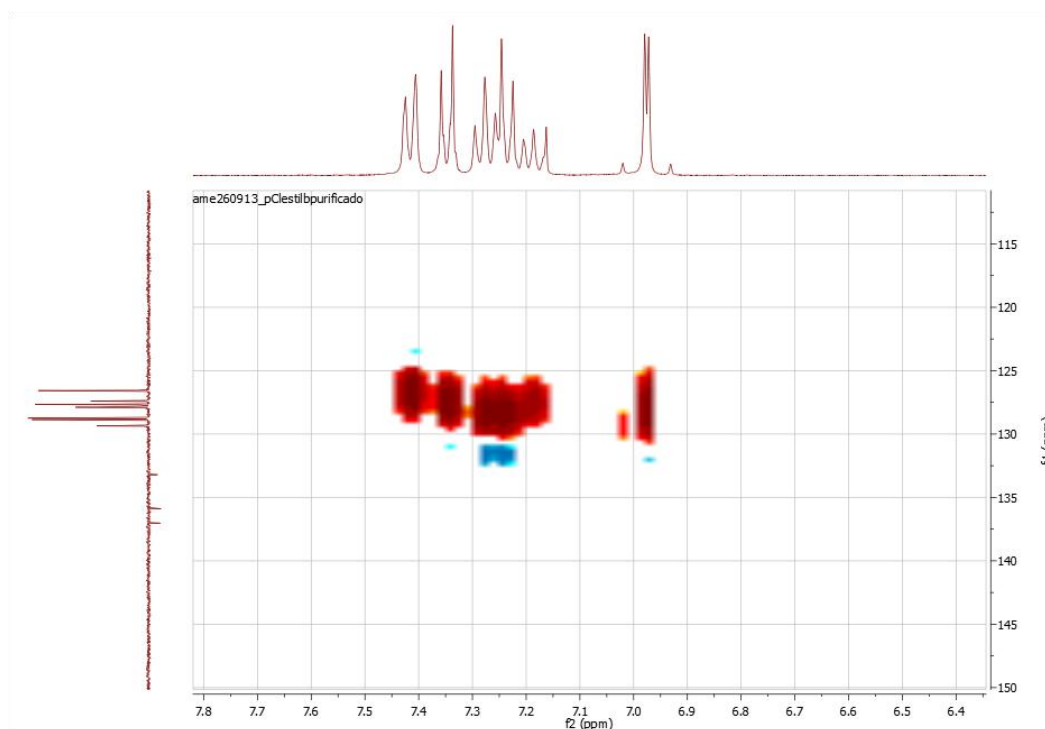


Figura 126. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de *(E)*-4-cloro-estilbeno.

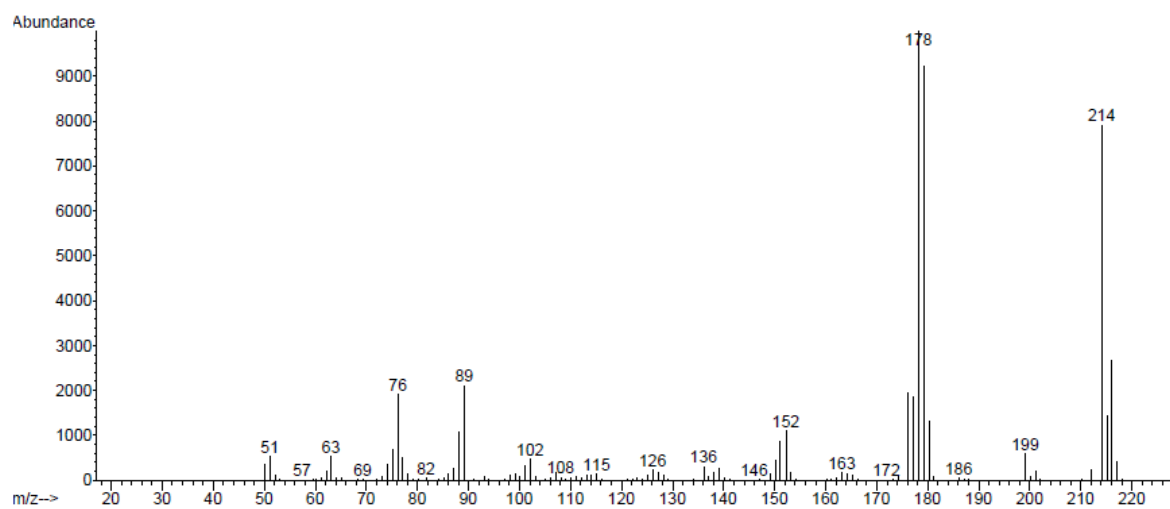
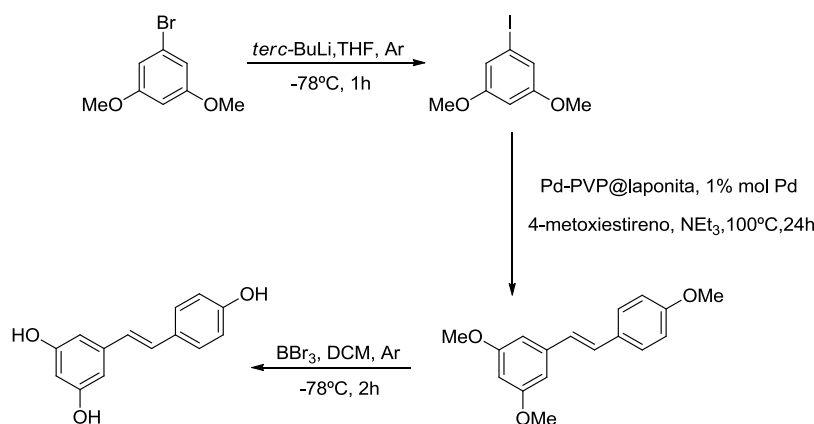


Figura 127. Espectro de masas de (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

6.3.2. Síntesis de (*E*)-5-(4-hidroxiestiril)benzeno-1,3-diol (resveratrol)



Esquema 97. Síntesis de resveratrol.

6.3.2.1. Síntesis de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno

A una disolución de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (1,0 g, 4,6 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C y en atmósfera de argón, se añadió *tert*-butil litio (4,7 mL, 9 mmol, 1.9 M en pentano) gota a gota. La disolución se mantuvo durante 1 h con agitación magnética a -78°C. A continuación, se añadió yodo (3,5 g, 13,8 mmol) disuelto en THF (20 mL), a -78 °C, vía cánula. La mezcla resultante se mantuvo con agitación magnética, a -78°C, durante una hora. Pasado este periodo de tiempo, la disolución se llevó a temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) y se extrajo la fase orgánica con DCM (3 × 30 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró.³³²

El producto se purificó por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®, Gel de sílice, hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose como resultado un sólido blanco (Rendimiento: 90%). Finalmente el producto fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl₃.^{332,333}

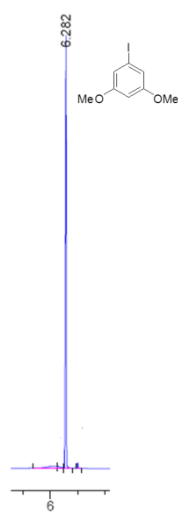
1-Iodo-3,5-dimetoxibenceno**CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288):** $t_r = 6,3$ min **^1H -RMN (400MHz, CDCl_3):** $\delta = 6,86$ (d, 2H, $J = 2,2$ Hz), **6,40** (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), **3,76** (s, 6H). **^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT):** $\delta = 161,1$ (C), **115,8** (CH), **100,7** (CH), **55,5** (CH_3).**CG-EM (EI):** $m/z = 264$ [M^+].

Figura 128. Cromatograma de la síntesis de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

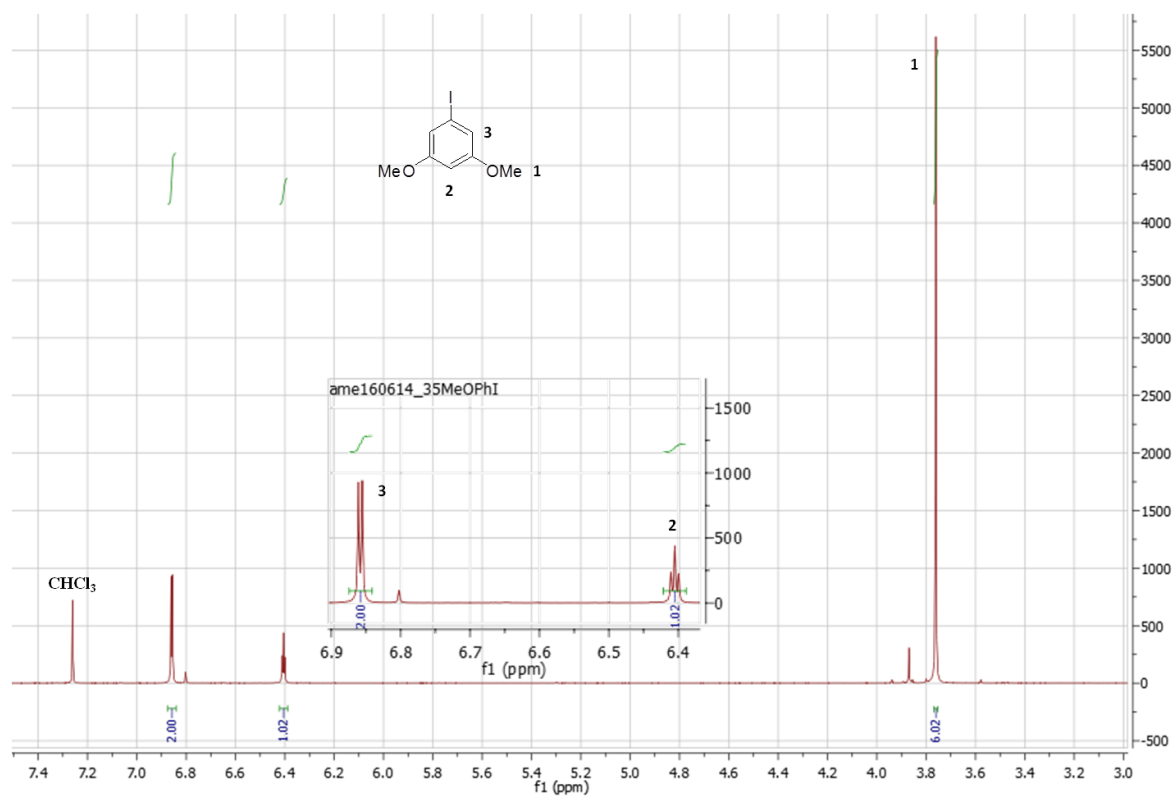


Figura 129. Espectro ¹H-RMN de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

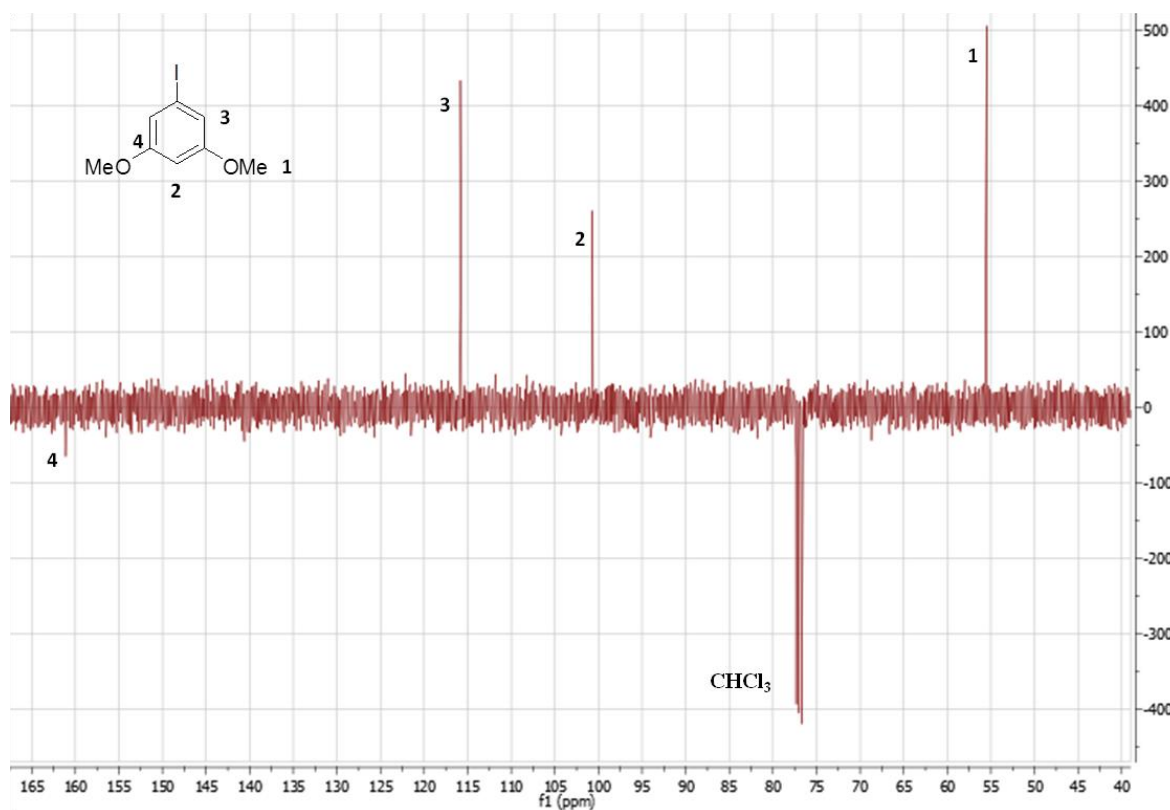


Figura 130. Espectro ¹³C-RMN (APT) de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

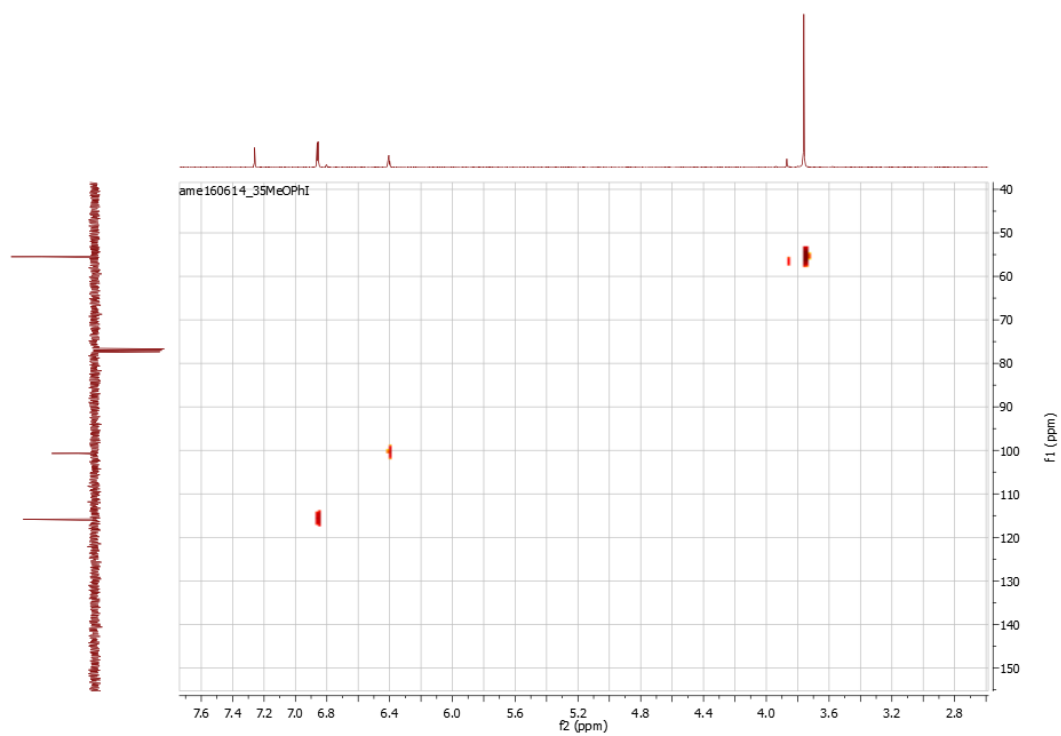


Figura 131. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

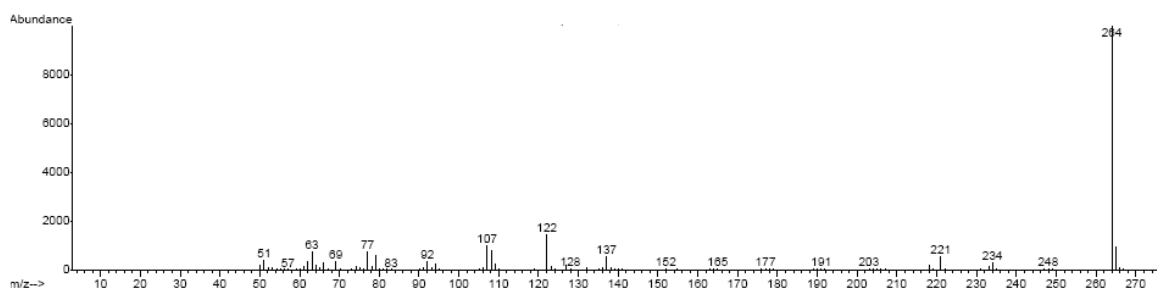


Figura 132. Espectro de masas de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno.

6.3.2.2. Reacción de acoplamiento Heck de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno con 4-metoxiestireno

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno, 0,5 mmol de 4-metoxiestireno y 2,17 mmol de trietilamina. A continuación, en un matraz schlenck de 20 mL, la mezcla de reacción fue transvasada y adsorbida en el sistema catalítico previamente preparado.

El sistema catalítico con la mezcla de reacción adsorbida se llevó a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 24 horas. Pasado este periodo de tiempo, el sólido se enfrió a 65 °C y se lavó con hexano (2 × 10 mL y 2 × 5 mL). Finalmente, el disolvente residual en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida para ser reutilizado, la mezcla de extracción fue analizada por CG-FID primero y por RMN después del correspondiente proceso de purificación.³²²

El producto fue purificado por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®). Para ello el disolvente del extracto de reacción fue eliminado a presión reducida y el crudo resultante se sometió a cromatografía, obteniendo como resultado un sólido blanco. (Gel de sílice, hexano/AcOEt, 99:1 y posteriormente AcOEt). A continuación, el producto purificado fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl₃ como disolvente (Rendimiento: 95%).³³⁴

3,4',5-Trimetoxiestilbeno

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 11,3$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,35$ (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), **6,95** (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), **6,83-6,80** (m, 3H), **6,57** (d, 2H, $J = 1,9$ Hz), **6,29** (t, 1H, $J = 1,8$ Hz), **3,73** (s, 9H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 161,0$ (C), **159,4** (C), **139,7** (C), **130,0** (C), **128,8** (CH), **127,8** (CH), **126,6** (CH), **114,2** (CH), **99,7** (CH), **55,3** (CH₃).

CG-EM (EI): $m/z = 270$ [M⁺].

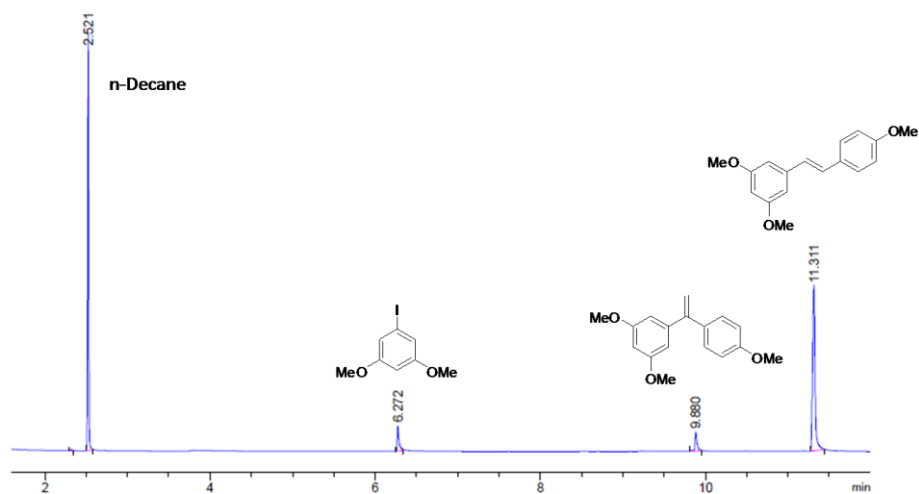


Figura 133. Cromatograma de la reacción de Heck de 1-iodo-3,5-dimetoxibenceno y 4-metoxiestireno.

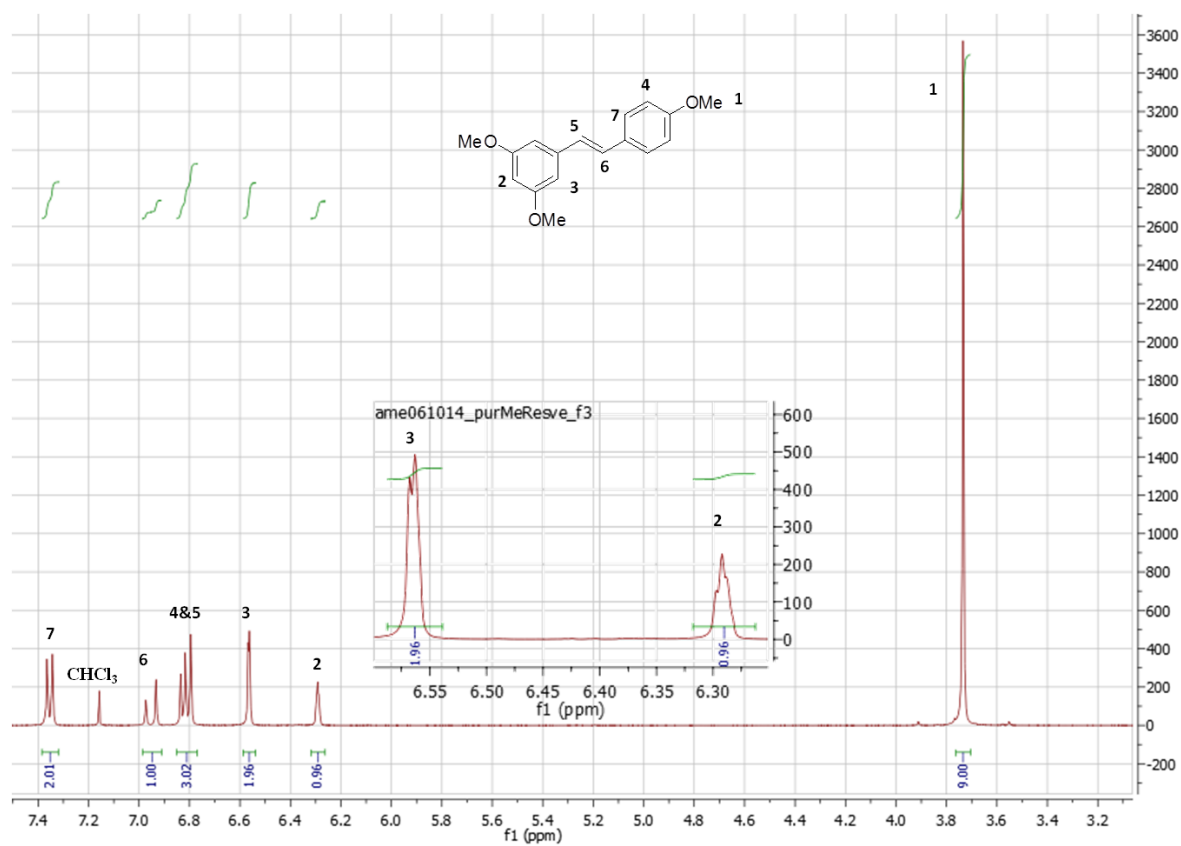


Figura 134. Espectro ^1H -RMN de 3,4',5-trimetoxiestilbeno.

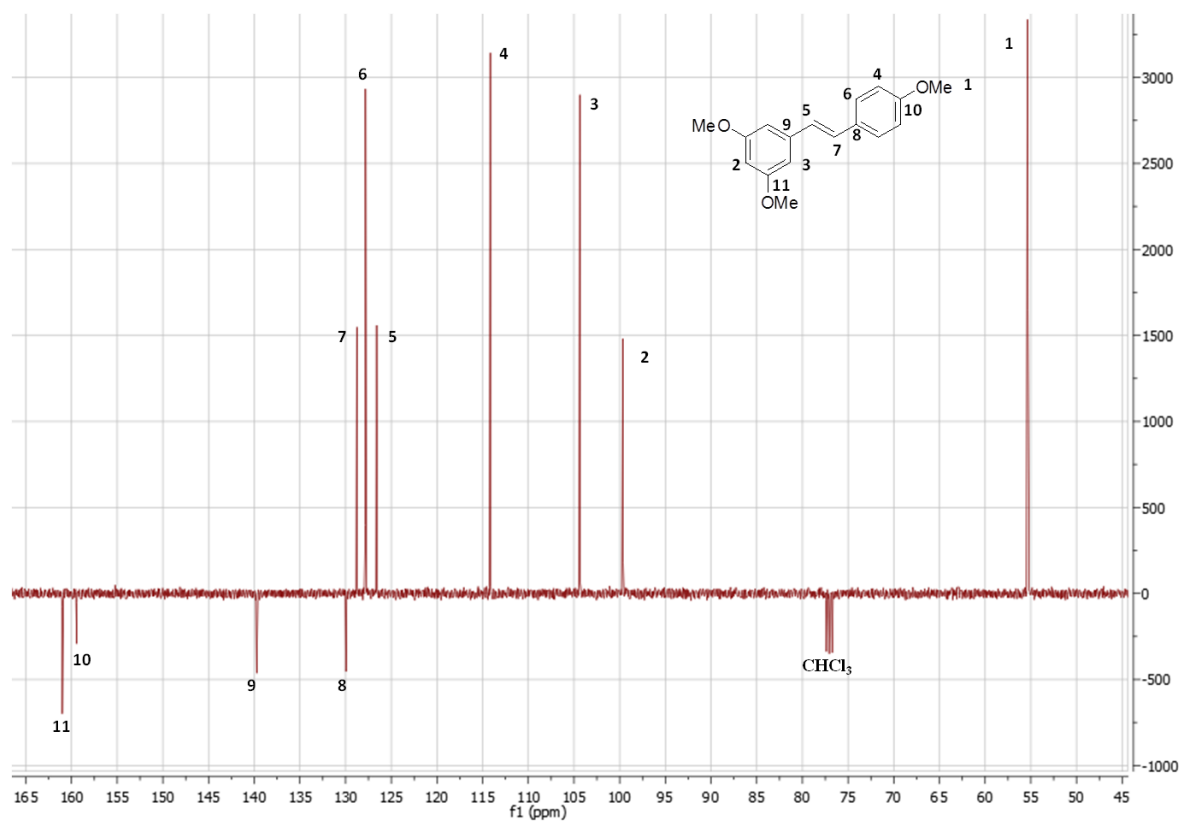


Figura 135. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de 3,4',5-trimetoxiestilbeno.

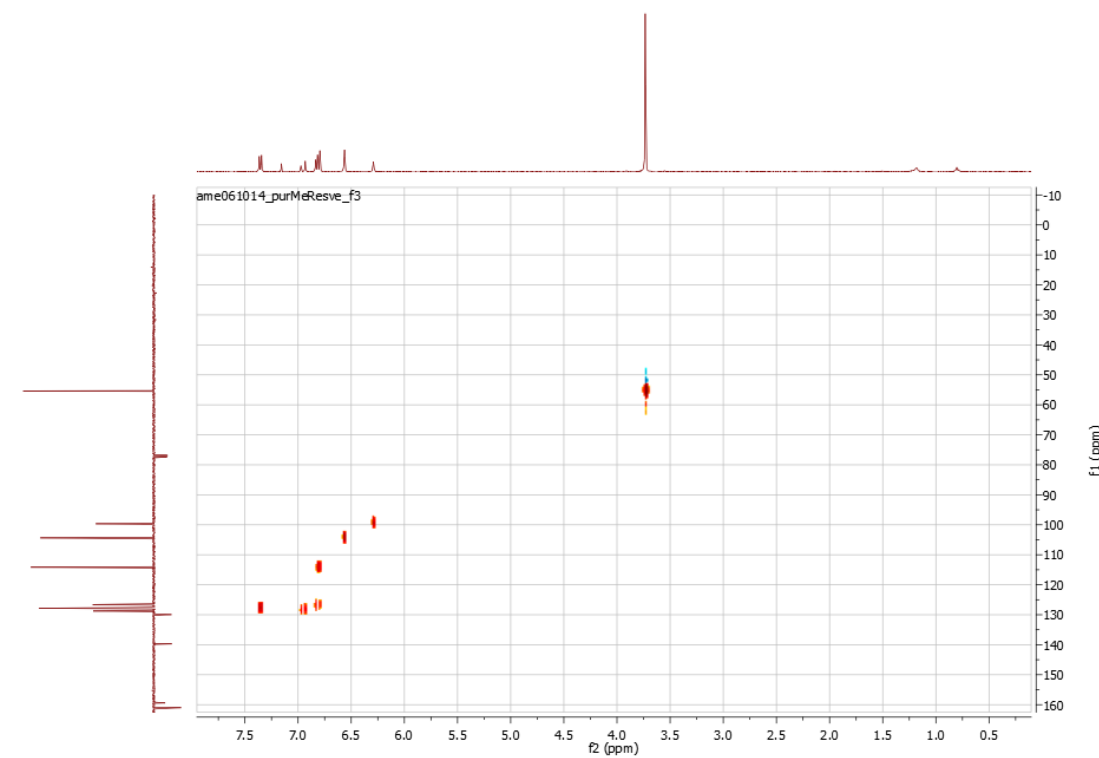


Figura 136. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 3,4',5-trimetoxiestilbeno.

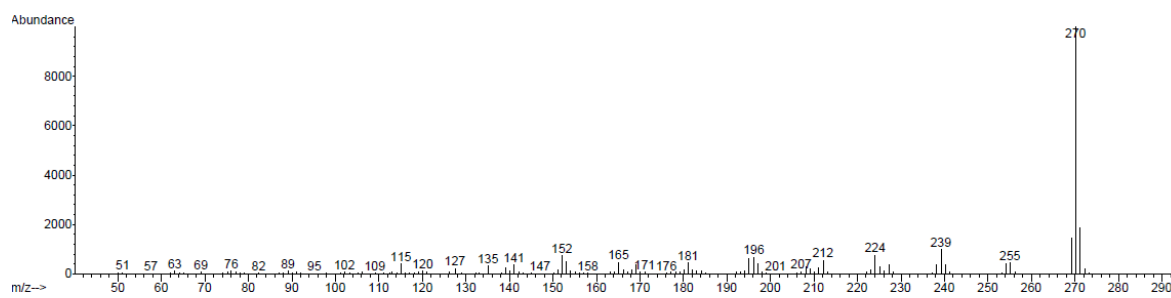


Figura 137. Espectro de masas de 3,4',5-trimetoxiestilbeno.

6.3.2.3. Desprotección de 3,4',5-trimetoxiestilbeno

A una disolución a -78 °C de 3,4',5-trimetoxiestilbeno (1 mmol, 270 mg) en DCM anhidro (20 mL) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (1,0 M, 4,5 mL).³³⁵ La disolución resultante se mantuvo con agitación magnética, a -78°C, durante 2 h. A continuación, la solución fue calentada a temperatura ambiente, se añadió una disolución saturada de NaCl y se extrajo la fase orgánica con acetonitrilo (4 × 30 mL). Posteriormente, la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El disolvente de extracción se eliminó a presión reducida y el producto resultante se sometió a cromatografía en columna de media presión. Como resultado se obtuvo un sólido blanco (rendimiento: 92%). Combiflash®, Gel de sílice, hexano/AcOEt, 1:1. Finalmente, el sólido fue caracterizado por RMN usando como (CD₃)₂CO disolvente.^{336,337}

Resveratrol

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 12,9$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,30-7,27$ (m, 2H), **6,88** (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), **6,75** (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), **6,71-6,69** (m, 2H), **6,41** (d, 2H, $J = 2,2$ Hz), **6,14** (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), **3,64** (s, 1H), **2,88** (s, 2H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 159,0$ (C), **158,2** (C), **140,9** (C), **130,0** (C), **129,1** (CH), **128,7** (CH), **126,6** (CH), **116,4** (CH), **105,7** (CH), **102,7** (CH).

CG-EM (EI): $m/z = 228$ [M⁺].

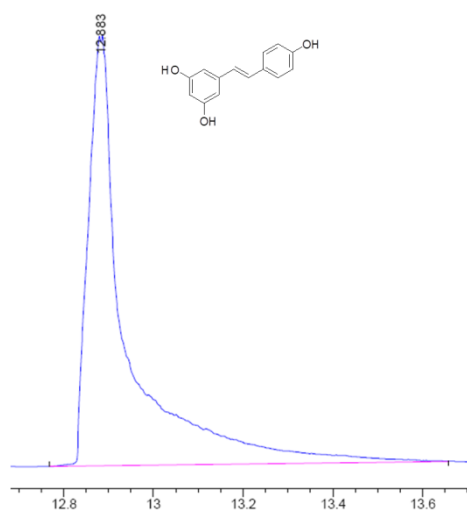


Figura 138. Cromatograma de la reacción de desprotección de 3,4',5-trimetoxiestilbeno.

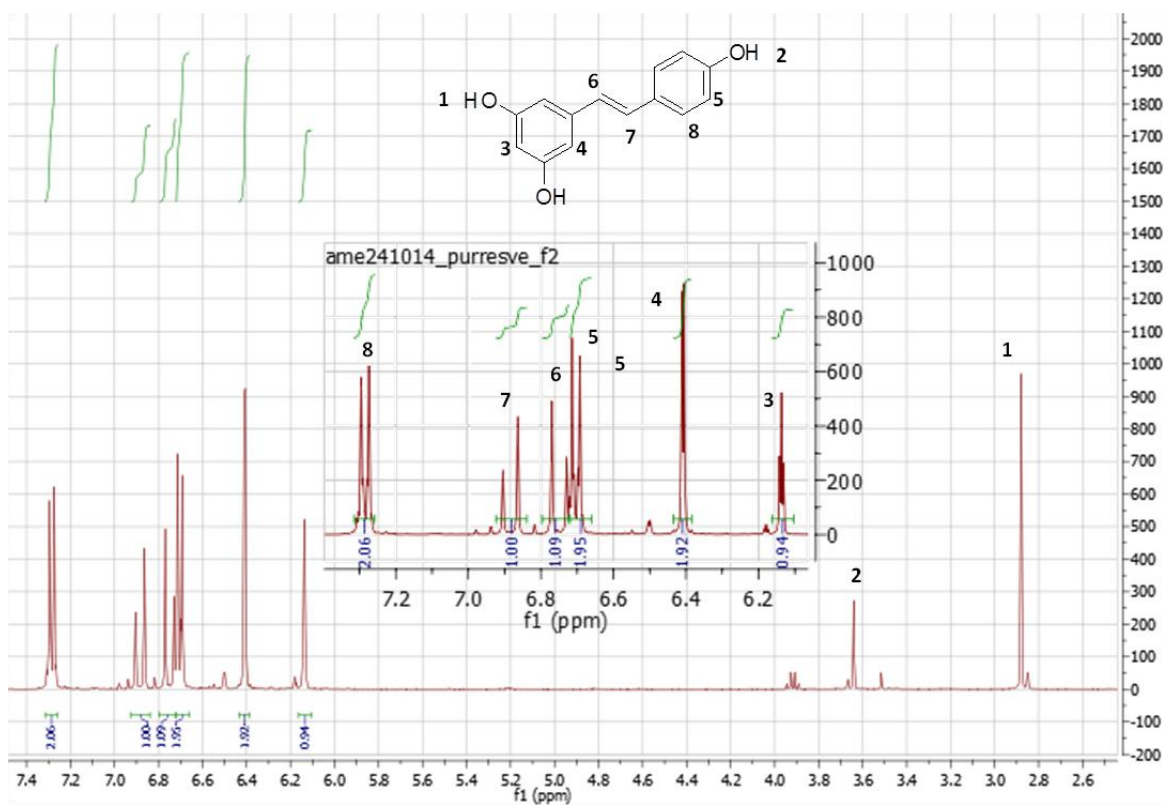


Figura 139. Espectro ^1H -RMN de resveratrol.

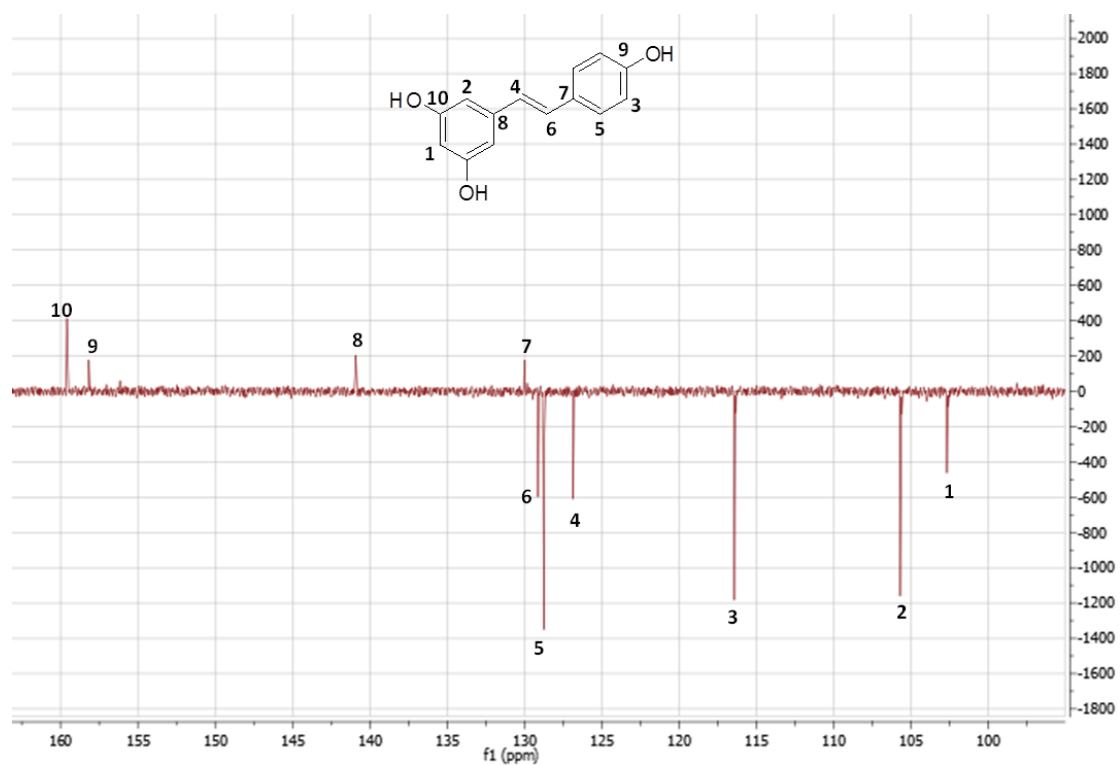


Figura 140. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de resveratrol.

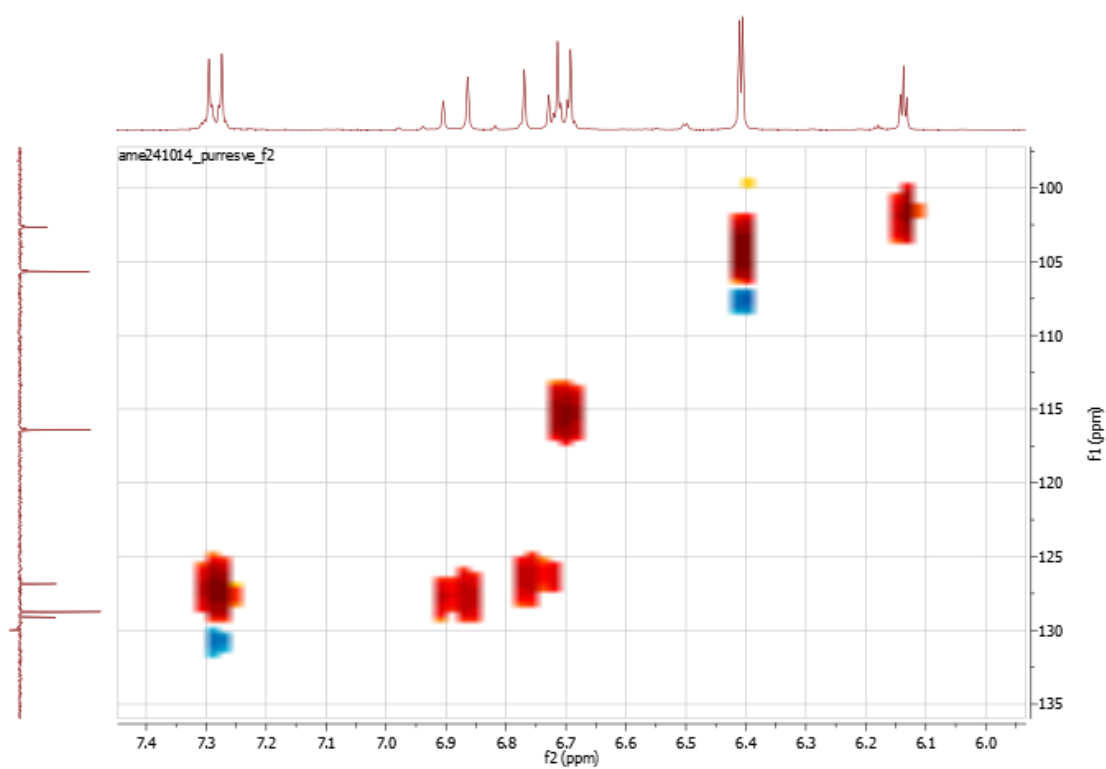


Figura 141. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de resveratrol.

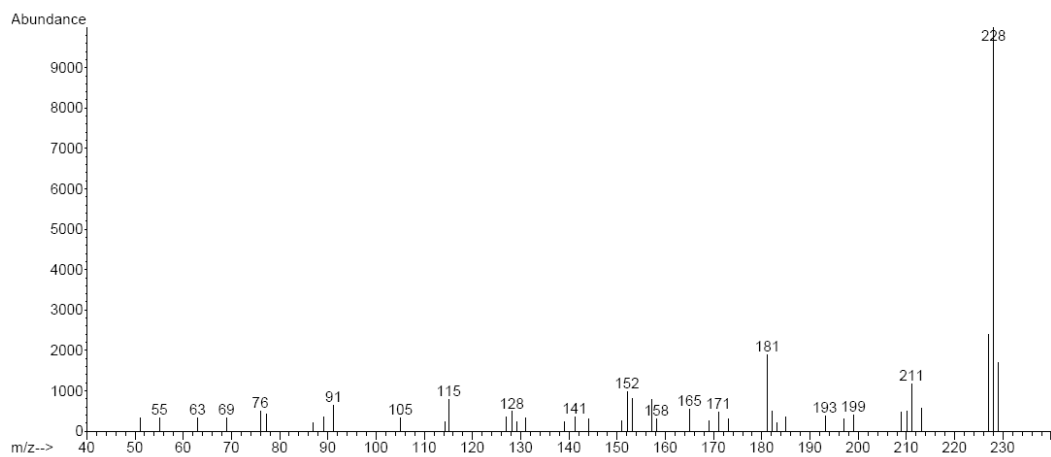
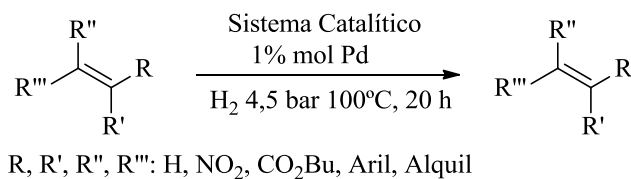


Figura 142. Espectro de masas de resveratrol.

6.3.3. Procedimiento general para las reacciones de hidrogenación

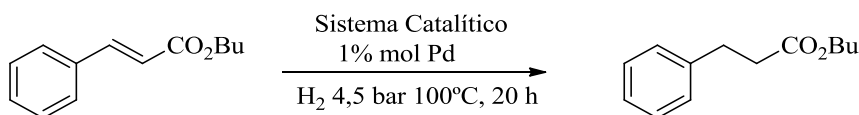


Esquema 98. Procedimiento general para las reacciones de hidrogenación.

En un reactor de hidrogenación, se adsorbió 0,3 mmol del compuesto insaturado a hidrogenar en el sistema catalítico (para cada 0,003 mmol de Pd en el sistema catalítico). A continuación se eliminó el aire a presión reducida y se añadieron 4,5 bar de hidrógeno. El reactor fue llevado a 100 °C y se mantuvo durante 20 h. Pasado este periodo de tiempo el producto resultante se extrajo con DCM (2 × 10 mL, 2x 5 mL) y se analizó por CG-FID. A continuación, el disolvente de extracción se eliminó a presión reducida y se caracterizó por RMN el producto de reacción.

Finalmente, el disolvente residual de extracción en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida, pudiendo así, ser reutilizado el catalizador.

6.3.3.1. Hidrogenación de cinamato de butilo



Esquema 99. Hidrogenación de cinamato de butilo.

3-Fenilpropanoato de butilo

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente.^{338,339}

Rendimiento: 93%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 6,3$ min

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31-7,25$ (m, 2H), $7,21-7,17$ (m, 3H), $4,07$ (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), $2,95$ (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), $2,62$ (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), $1,61-1,54$ (m, 2H), $1,34-1,28$ (m, 2H), $0,99$ (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 173,0$ (C), $140,6$ (C), $128,4$ (CH), $128,3$ (CH), $126,2$ (CH), $64,3$ (CH_2), $35,9$ (CH_2), $31,0$ (CH_2), $30,7$ (CH_2), $19,1$ (CH_2), $13,7$ (CH_3).

CG-EM (EI): $m/z = 206$ [M^+].

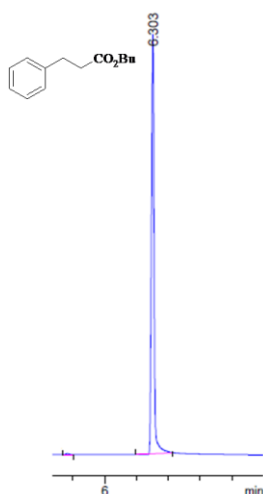


Figura 143. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de cinamato butilo.

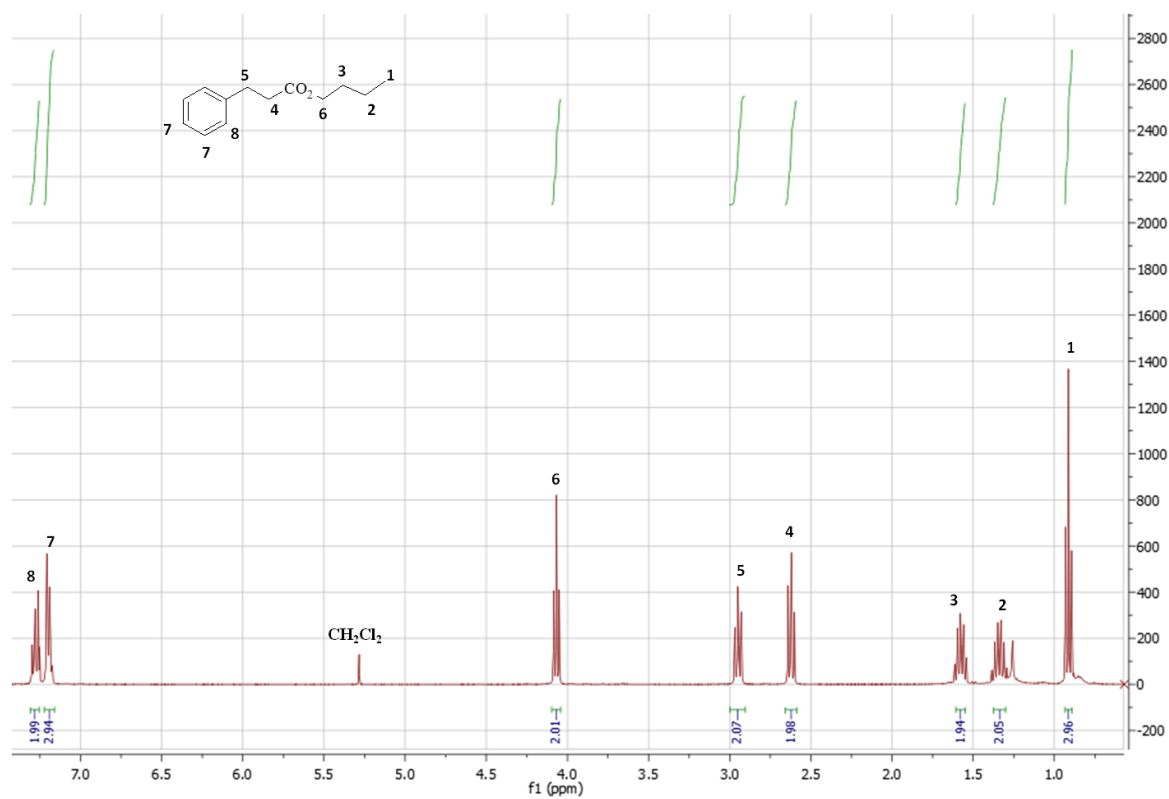


Figura 144. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de 3-fenilpropanoato de butilo.

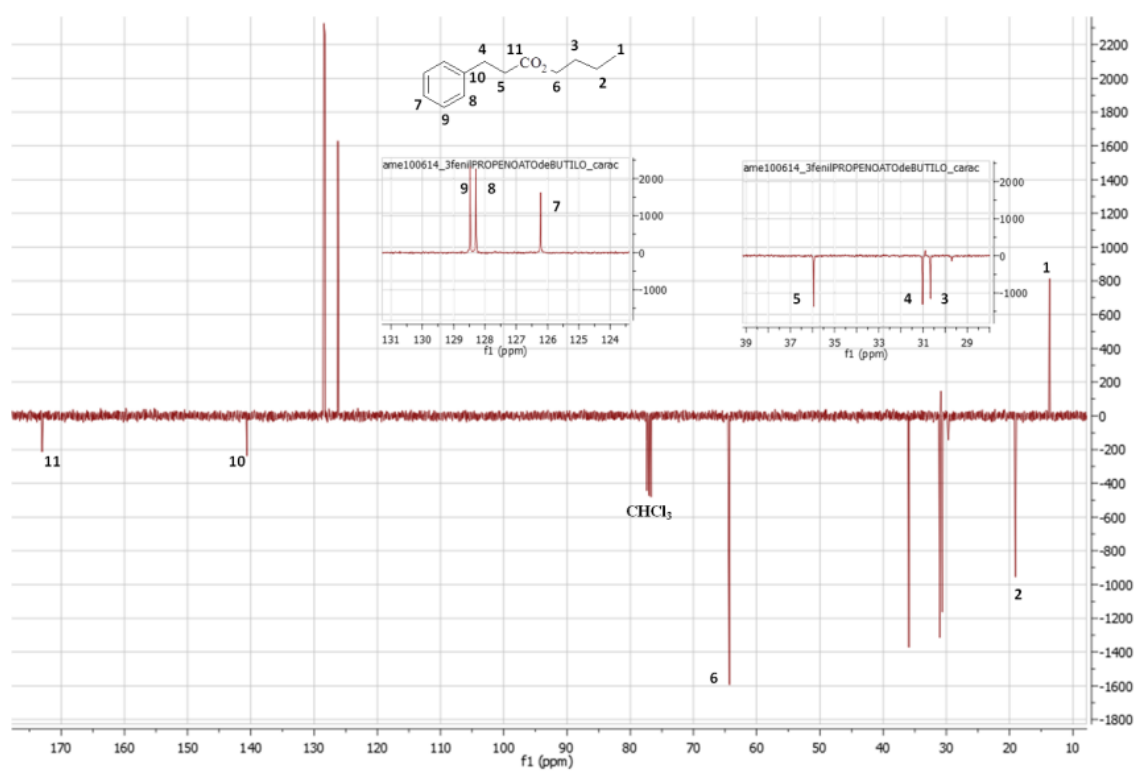


Figura 145. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (APT) de 3-fenilpropanoato de butilo.

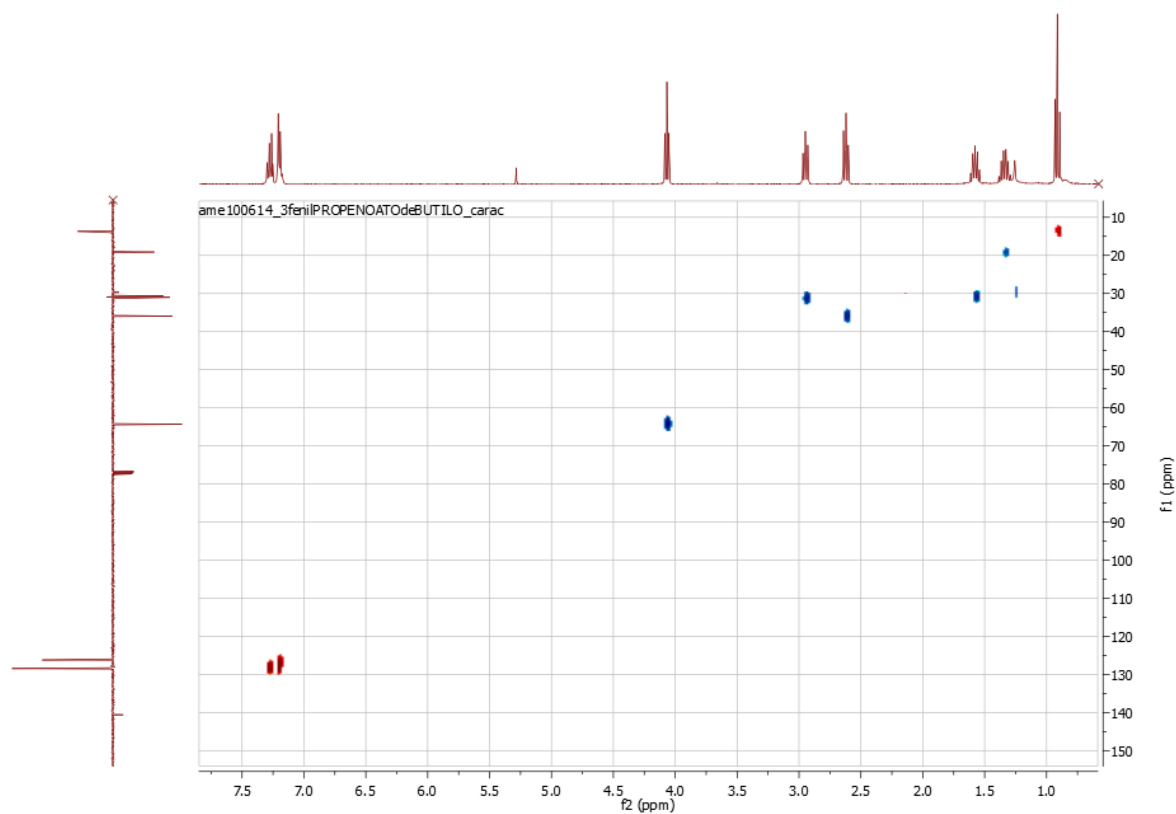


Figura 146. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 3-fenilpropanoato de butilo.

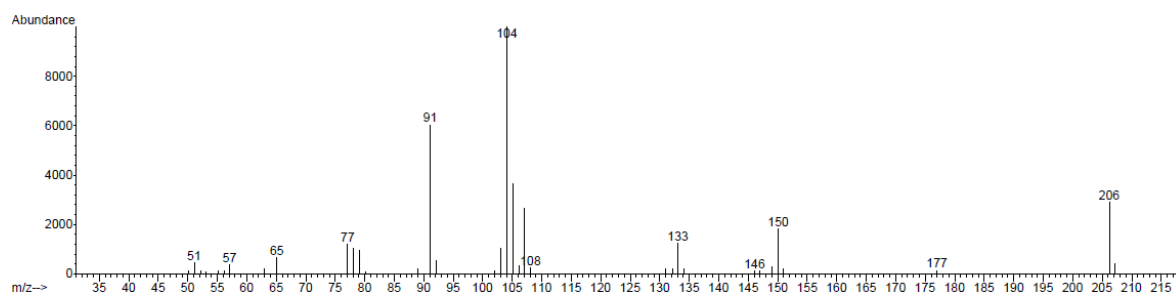
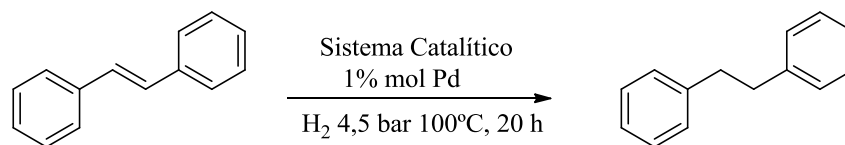


Figura 147. Espectro de masas de 3-fenilpropanoato de butilo.

6.3.3.2. Hidrogenación de estilbena**Esquema 100.** Hidrogenación de estilbena.**1,2-Difeniletano (bibencilo)**

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl₃ como disolvente.^{340,341}

Rendimiento: 94%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 6,2$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,31-7,26$ (m, 6H), $7,22-7,18$ (m, 4H), $2,93$ (s, 4H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 128,4$ (CH), $128,3$ (CH), $125,9$ (CH), $37,9$ (CH₂).

CG-EM (EI): $m/z = 182$ [M⁺].

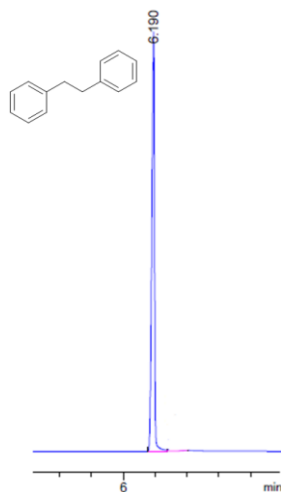


Figura 148. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de estilbena.

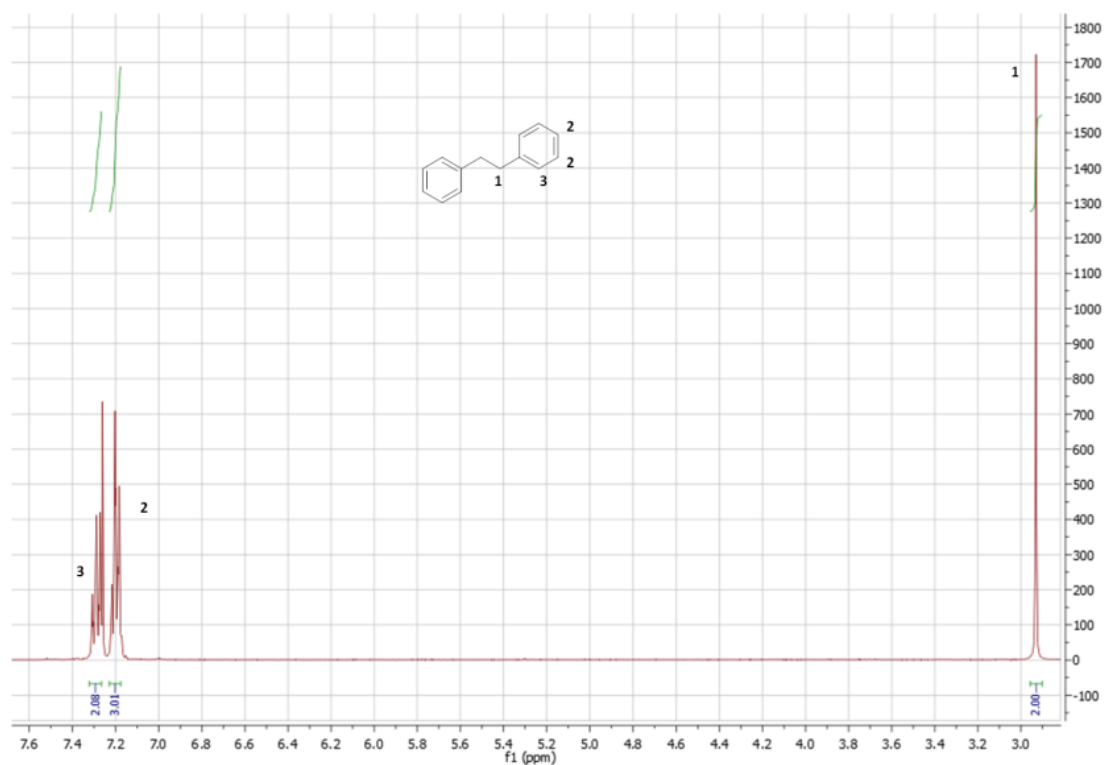


Figura 149. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de bibencilo.

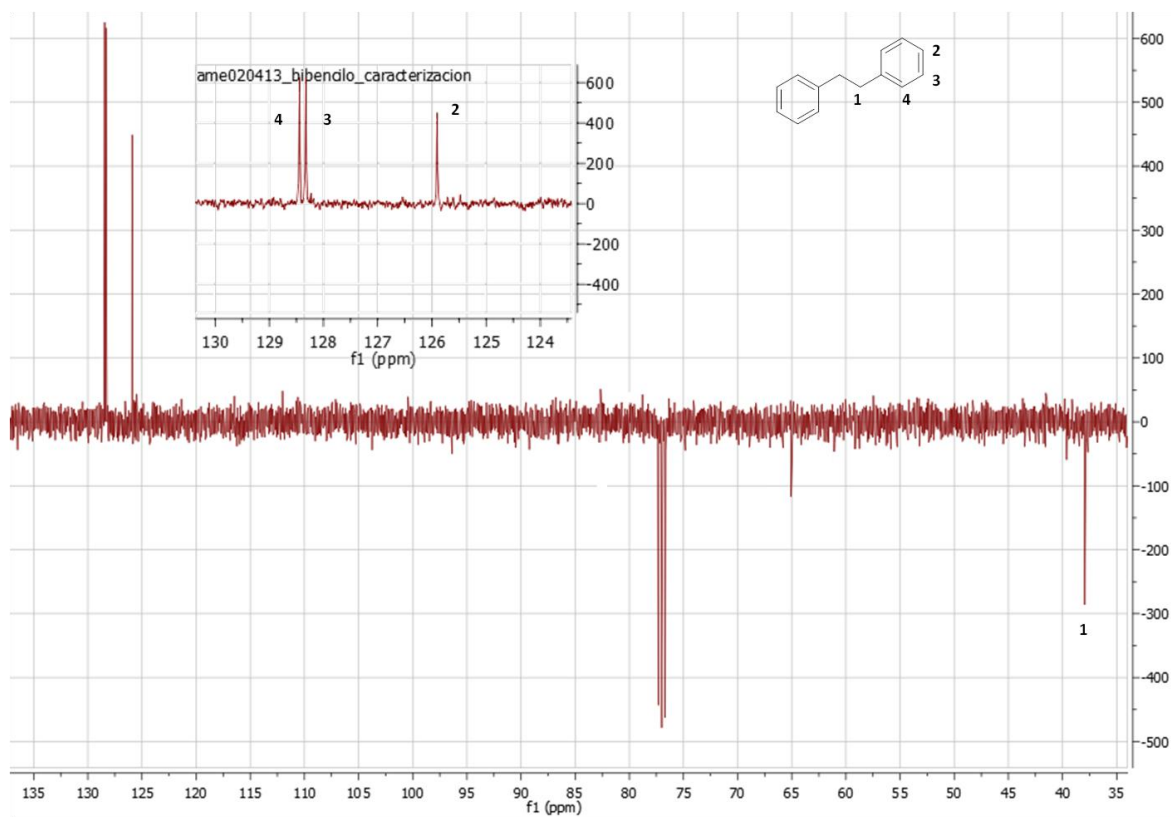


Figura 150. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (APT) de bibencilo.

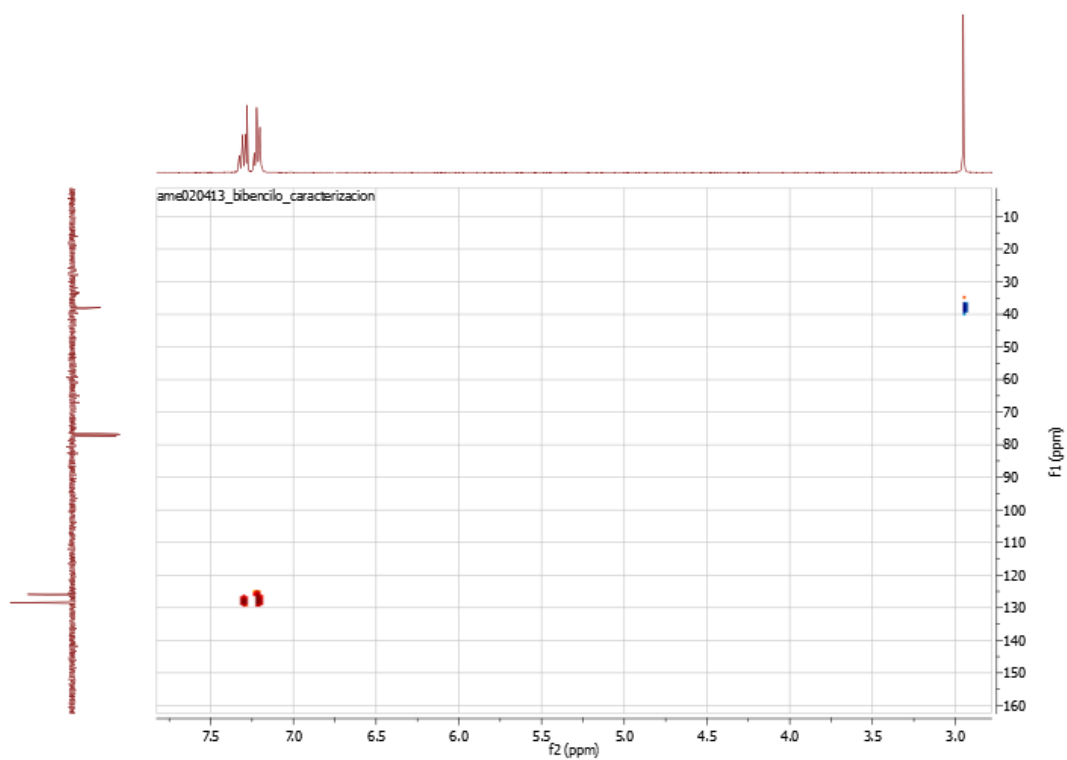


Figura 151. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de bibencilo.

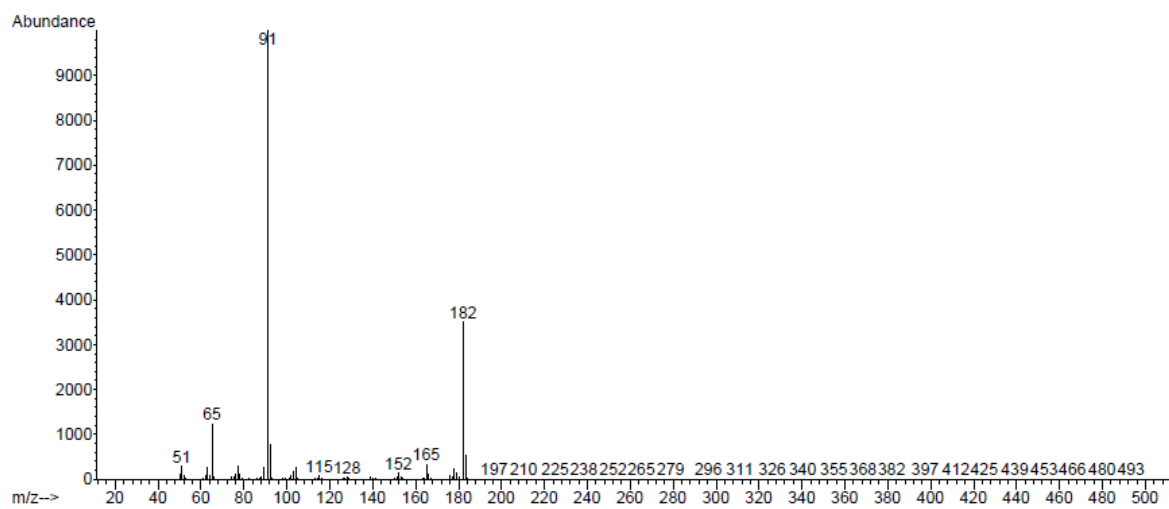
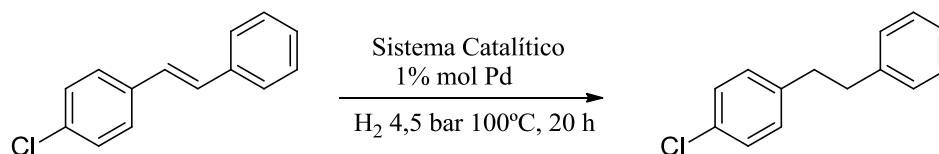


Figura 152. Espectro de masas de bibencilo.

6.3.3.3. Hidrogenación de (*E*)-4-cloro-estilbena



Esquema 101. Hidrogenación de (*E*)-4-cloro-estilbena.

1-Cloro-4-feniletilbenceno

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente.³⁴²

Rendimiento: 96%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 7,4$ min

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34\text{-}7,30$ (m, 2H), $7,28\text{-}7,26$ (m, 2H), $7,23\text{-}7,22$ (m, 1H), $7,20\text{-}7,18$ (m, 2H), $7,13\text{-}7,11$ (m, 2H), $2,93$ (d, 4H).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 141,3$ (C), $140,1$ (C), $131,6$ (C), $129,8$ (CH), $128,5$ (CH), $128,4$ (CH), $128,3$ (CH), $126,0$ (CH), $37,8$ (CH_2), $37,2$ (CH_2).

CG-EM (EI): $m/z = 216$ [M^+].

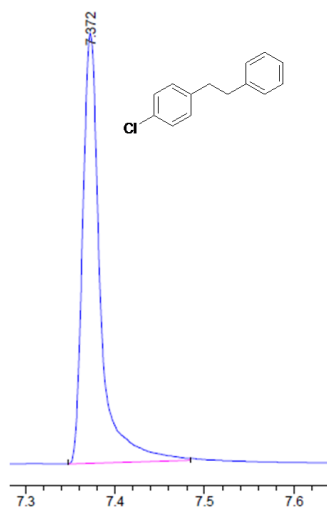


Figura 153. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de 1-cloro-4-feniletilbenceno.

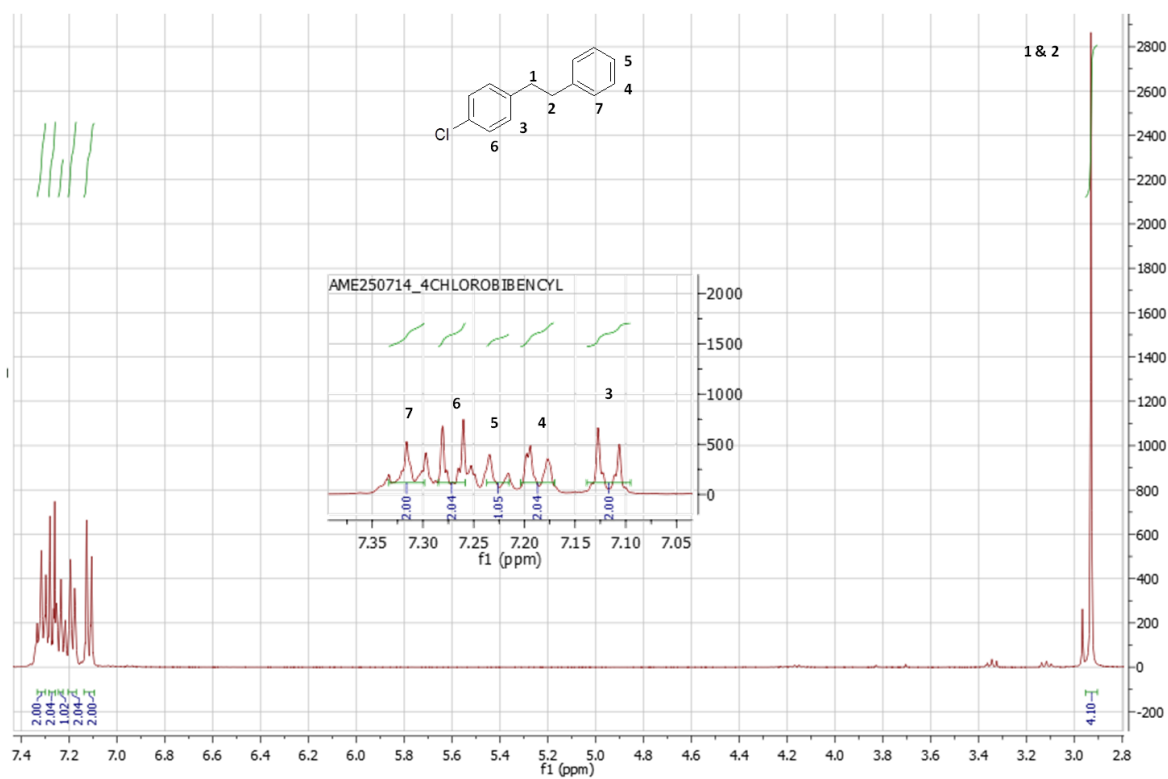


Figura 154. Espectro ^1H -RMN de 1-cloro-4-feniletilbenceno.

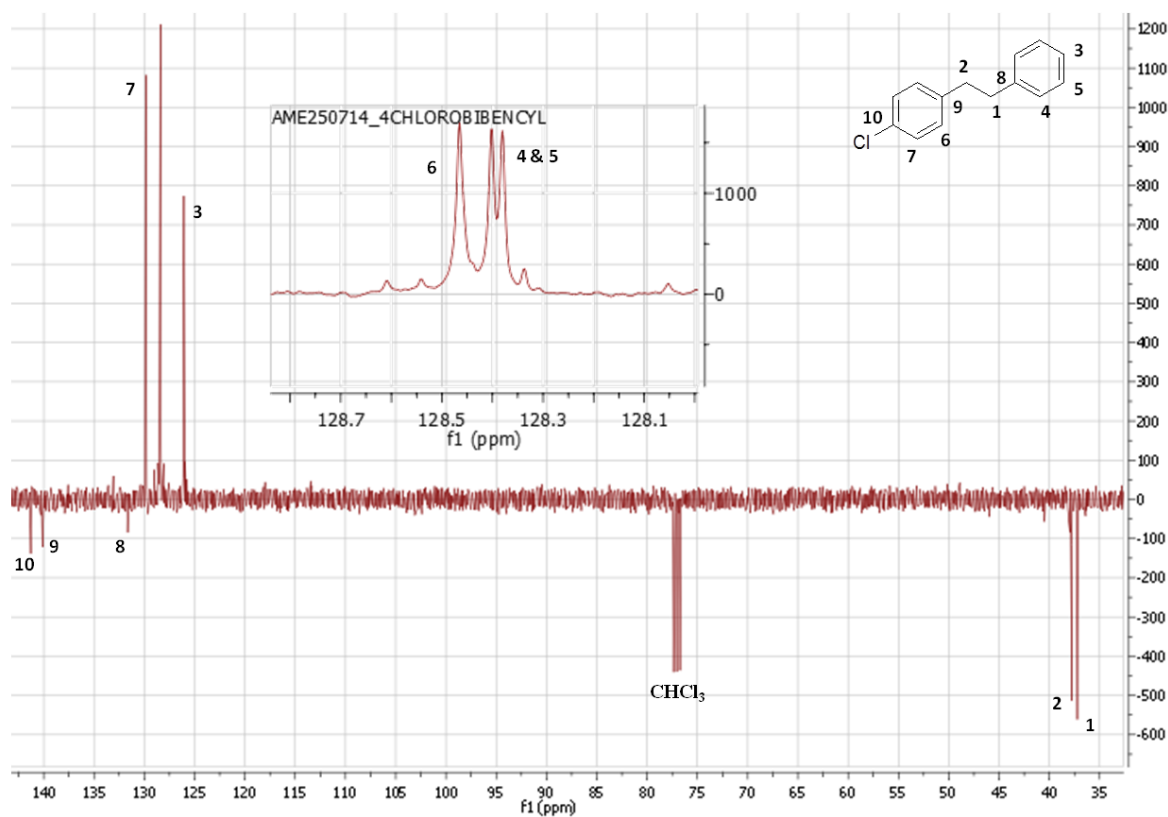


Figura 155. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de 1-cloro-4-feniletilbenceno.

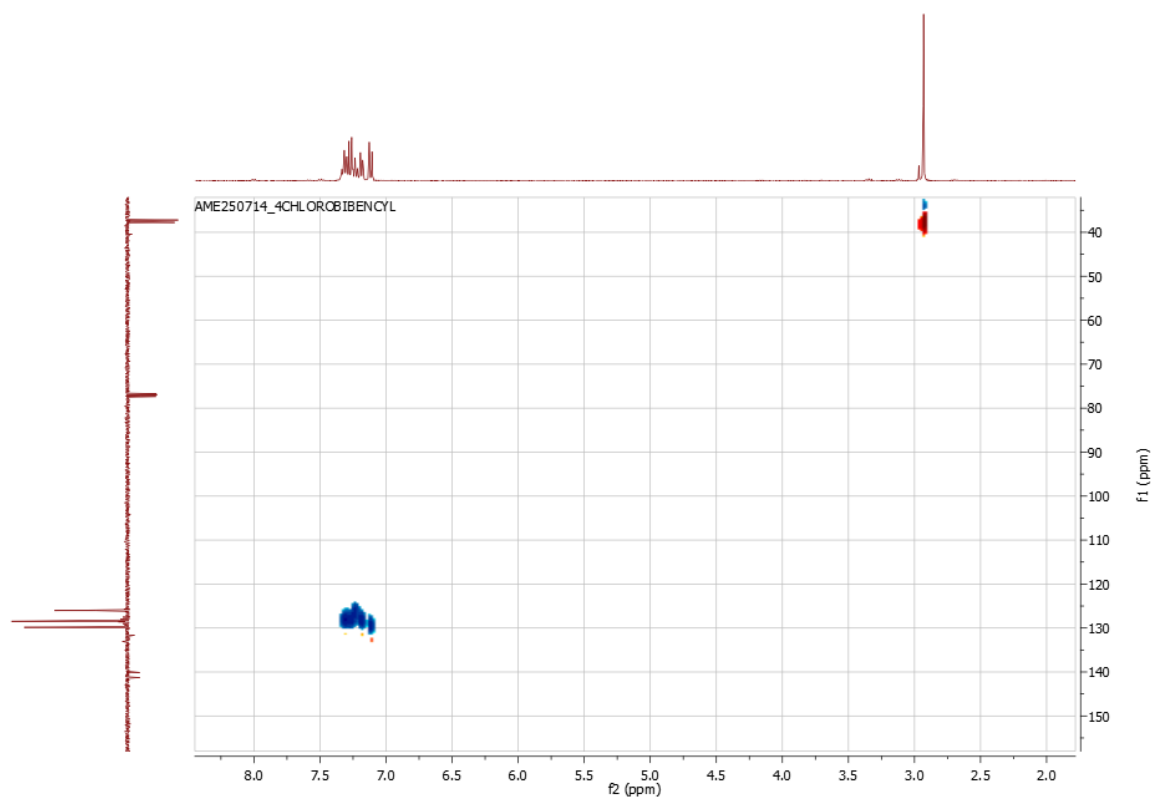


Figura 156. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 1-cloro-4-feniletilbenceno.

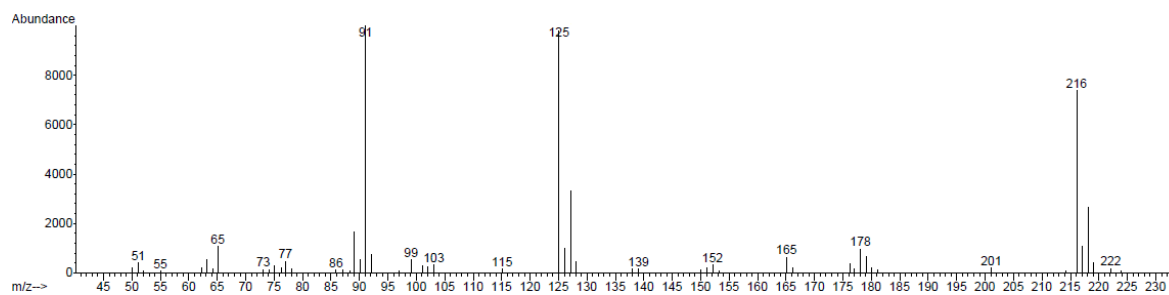
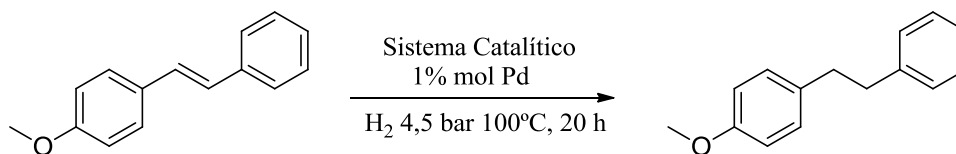


Figura 157. Espectro de masas de 1-cloro-4-feniletilbenceno.

6.3.3.4. Hidrogenación de 1-metoxi-4-feniletilbenceno



Esquema 102. Hidrogenación de 4- metoxiestilbeno.

1-Metoxi-4-feniletilbenceno

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente.³⁴³

Rendimiento: 94%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 7,7$ min

^1H - RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,23-7,18$ (m, 2H), $7,14-7,10$ (m, 3H), $7,03-7,01$ (m, 2H), $6,76-6,74$ (m, 2H), $3,71$ (s, 3H), $2,80$ (s, 4H).

^{13}C - RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 157,8$ (C), $141,9$ (C), $133,9$ (C), $129,4$ (CH), $128,5$ (CH), $128,3$ (CH), $125,9$ (CH), $113,8$ (CH), $55,3$ (CH_3), $38,2$ (CH_2), $37,0$ (CH_2).

CG-EM (EI): $m/z = 212$ [M^+].

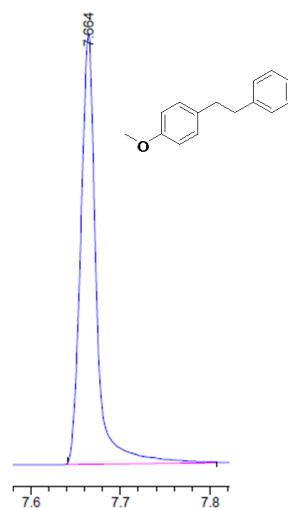


Figura 158. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de (*E*)-4-metoxi-estilbeno.

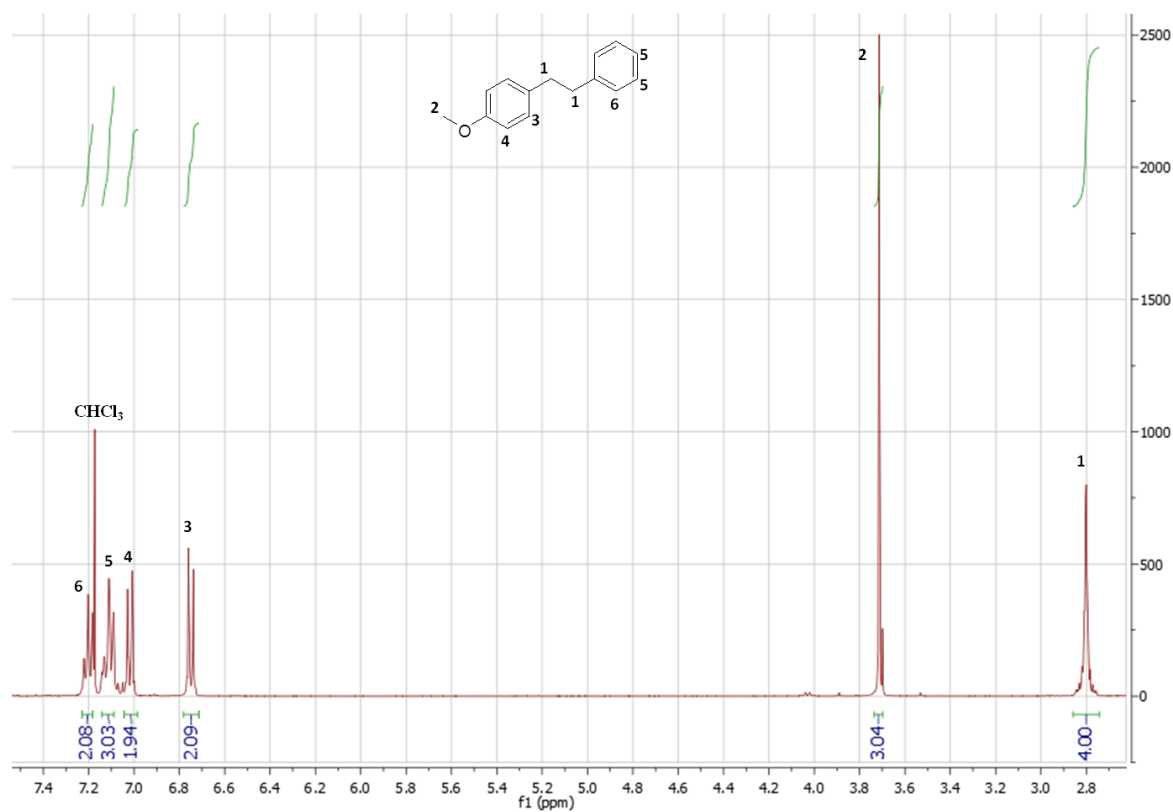


Figura 159. Espectro ¹H-RMN de 1-metoxi-4-feniletilbenceno.

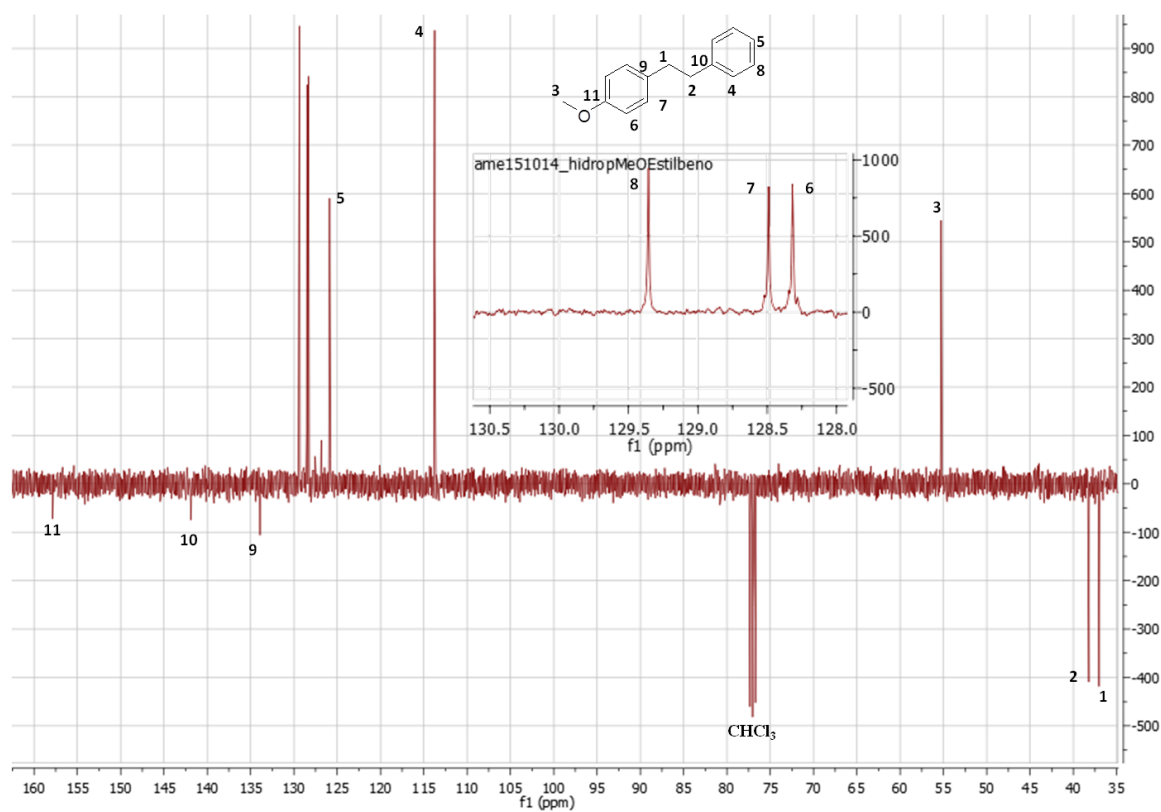


Figura 160. Espectro ¹³C-RMN (APT) de 1-metoxi-4-feniletilbenceno.

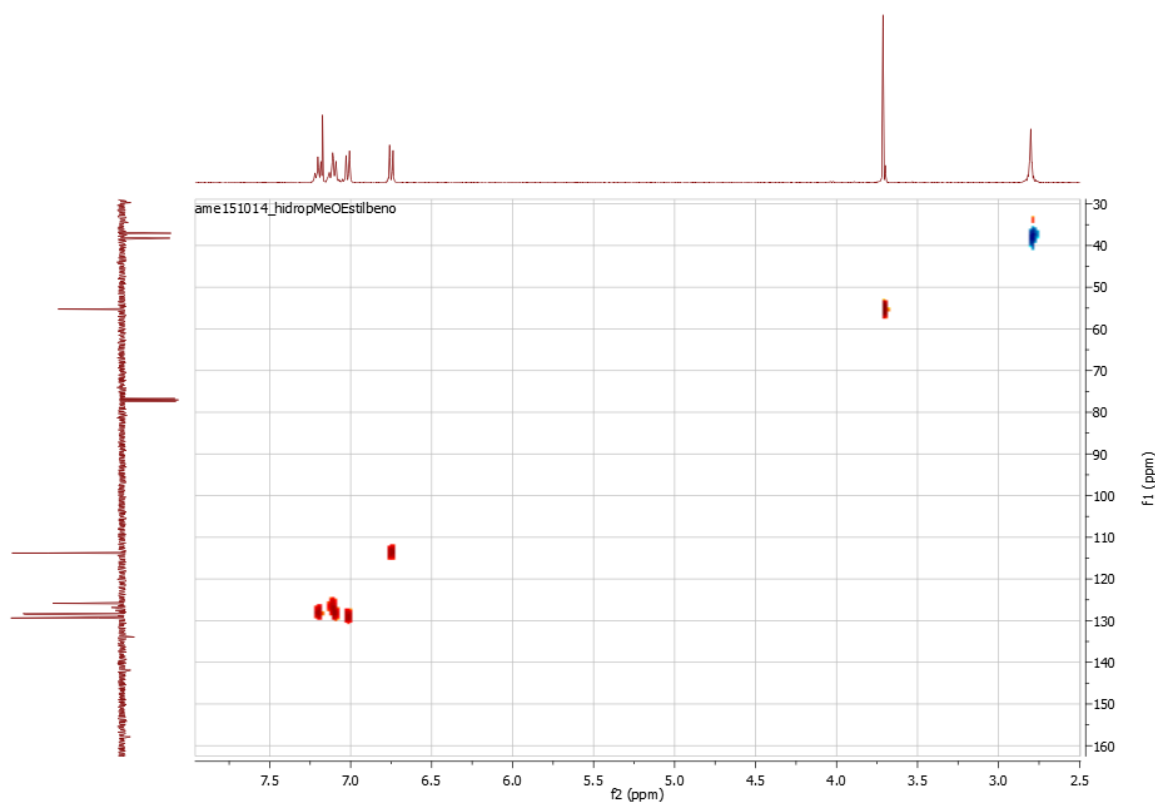


Figura 161. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 1-metoxi-4-feniletilbenceno.

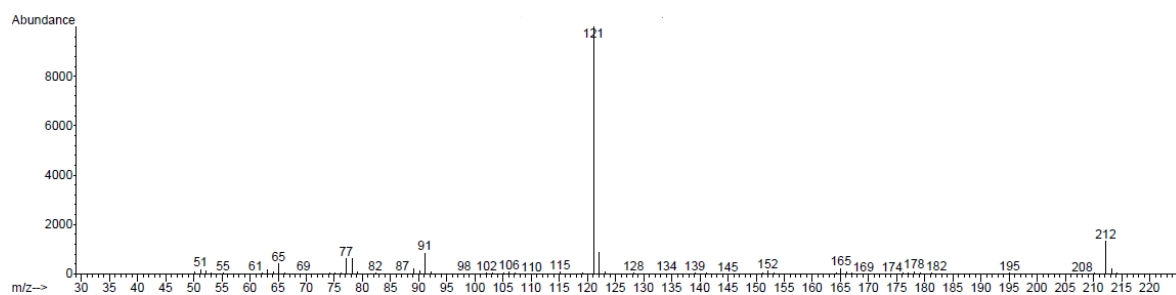
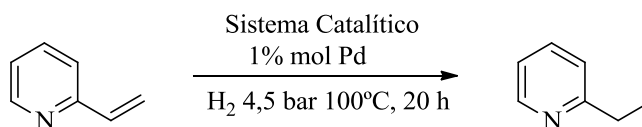


Figura 162. Espectro de masas de 1-metoxi-4-feniletilbenceno.

6.3.3.5. Hidrogenación de 2-vinilpiridina



Esquema 103. Hidrogenación de 2- vinilpiridina.

2-Etilpiridina

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente.³⁴⁴

Rendimiento: 79%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 2,8$ min

^1H - RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8,51-8,50$ (m, 1H), $7,59-7,55$ (m, 1H), $7,15-7,13$ (m, 1H), $7,09-7,06$ (m, 1H), $2,81$ (q, 1H, $J = 7,6$ Hz), $1,29$ (t, 1H, $J = 7,6$ Hz).

^{13}C - RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 163,5$ (C), $149,2$ (CH), $136,3$ (CH), $122,0$ (CH), $120,9$ (CH), $31,4$ (CH_2), $13,9$ (CH_3).

CG-EM (EI): $m/z = 107$ [M^+].

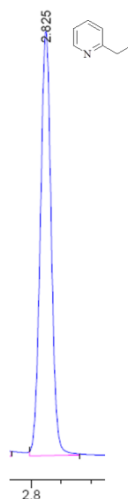


Figura 163. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de 2- vinilpiridina.

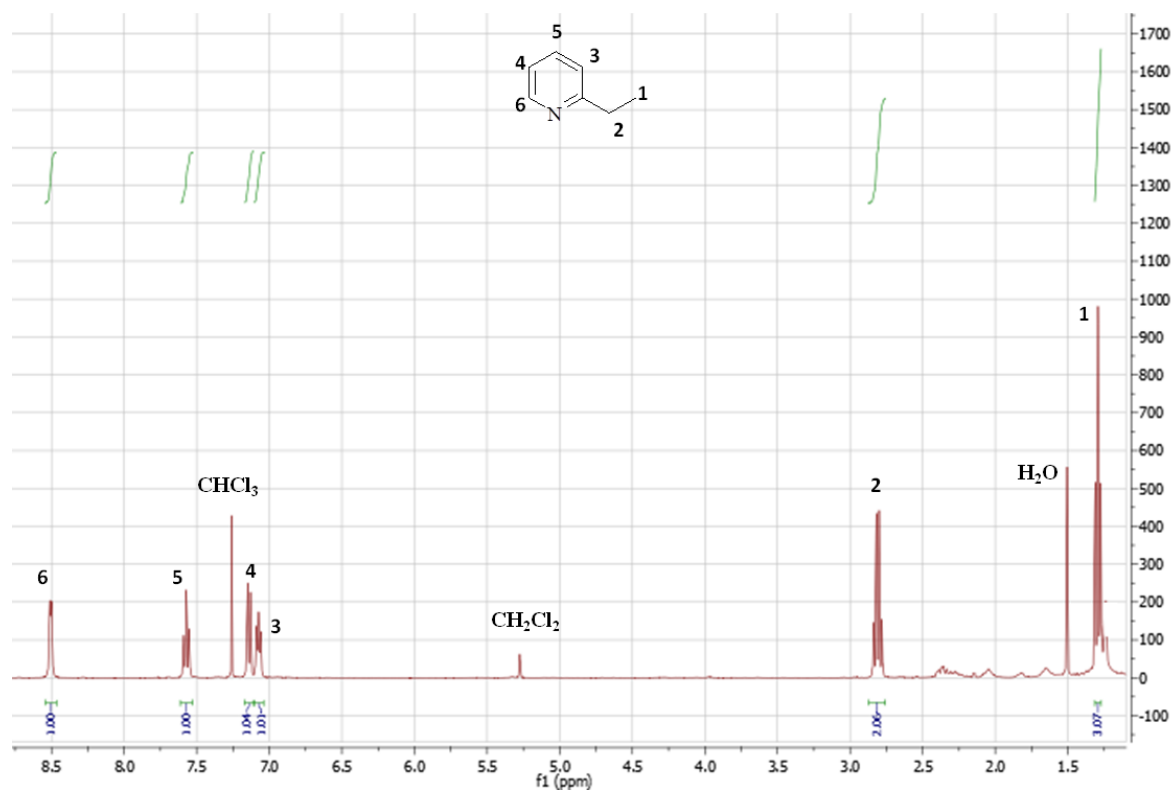


Figura 164. Espectro ^1H -RMN de 2-etilpiridina.

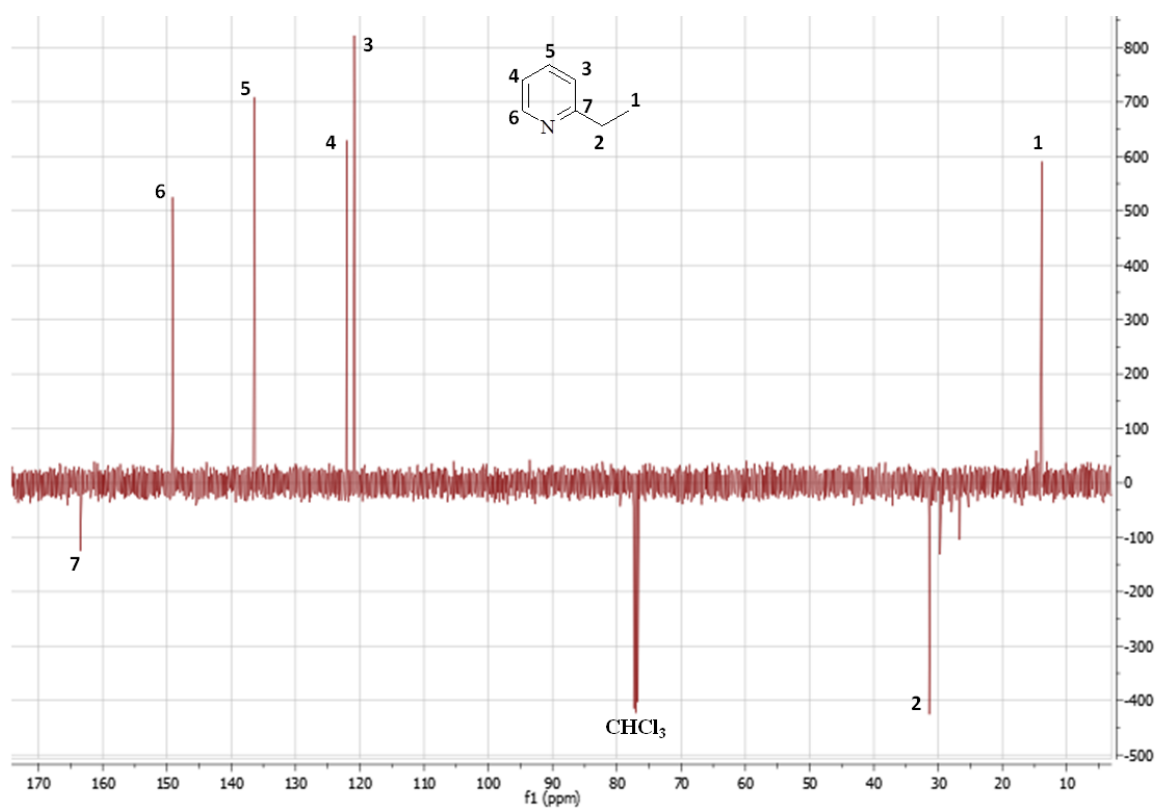


Figura 165. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de 2-etilpiridina.

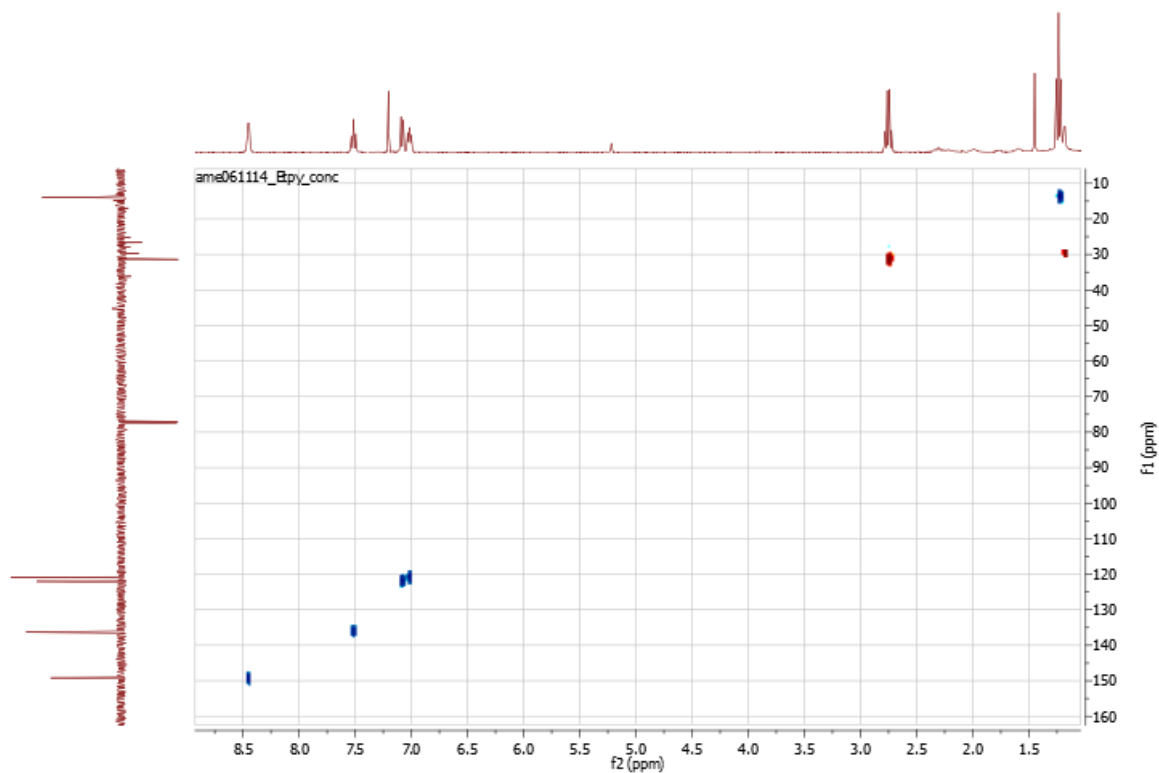


Figura 166. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 2-etilpiridina.

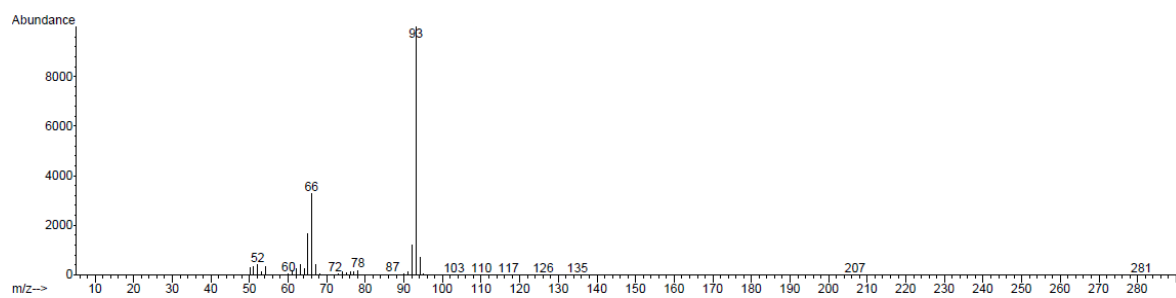
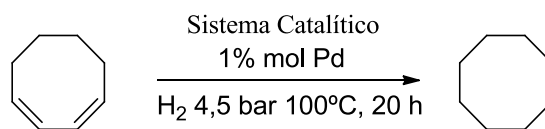


Figura 167. Espectro de masas de 2-etilpiridina.

6.3.3.6. Hidrogenación de (1Z,3Z)-ciclooctadieno**Esquema 104.** Hidrogenación de (1Z,3Z)-ciclooctadieno.**Ciclooctano**

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl₃ como disolvente. Rendimiento: 84%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 2,0$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 1,46$ (s, 16H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 26,7$ (CH₂).

CG-EM (EI): $m/z = 112$ [M⁺].

**Figura 168.** Cromatograma de la reacción de hidrogenación de (1Z,3Z)-ciclooctadieno.

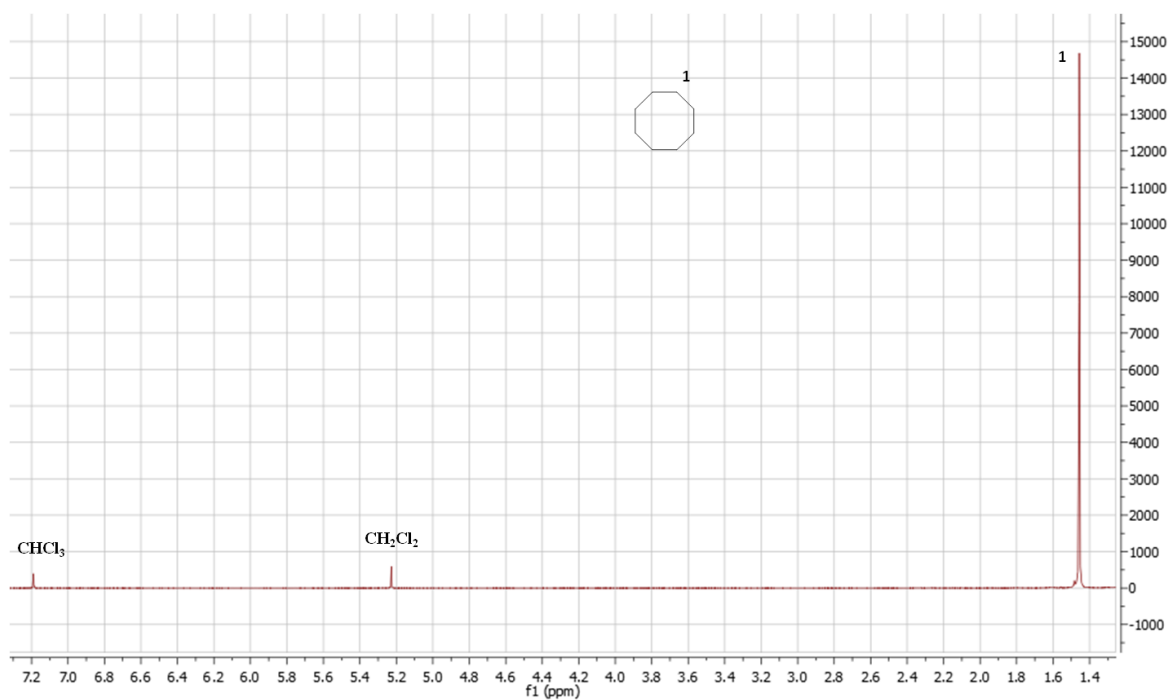


Figura 169. Espectro ^1H -RMN de ciclooctano.

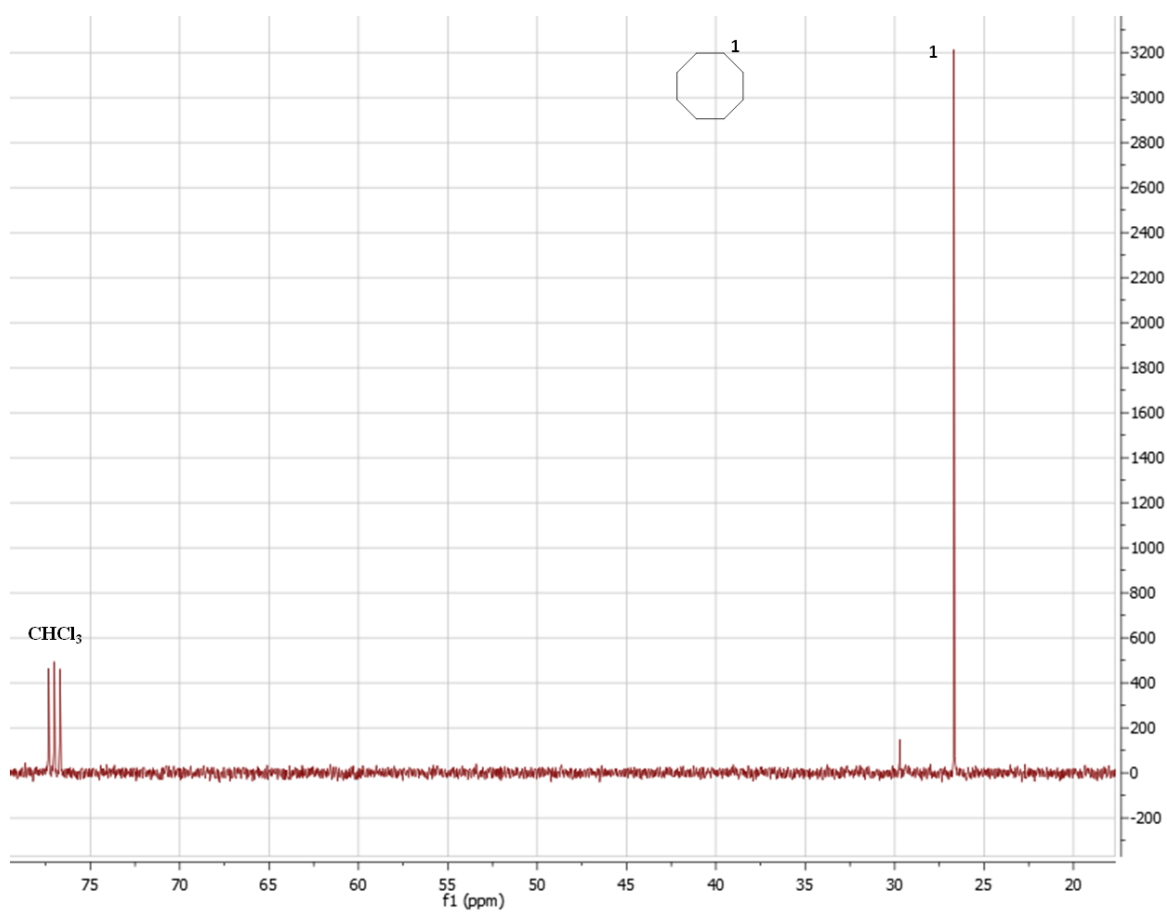


Figura 170. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de ciclooctano.

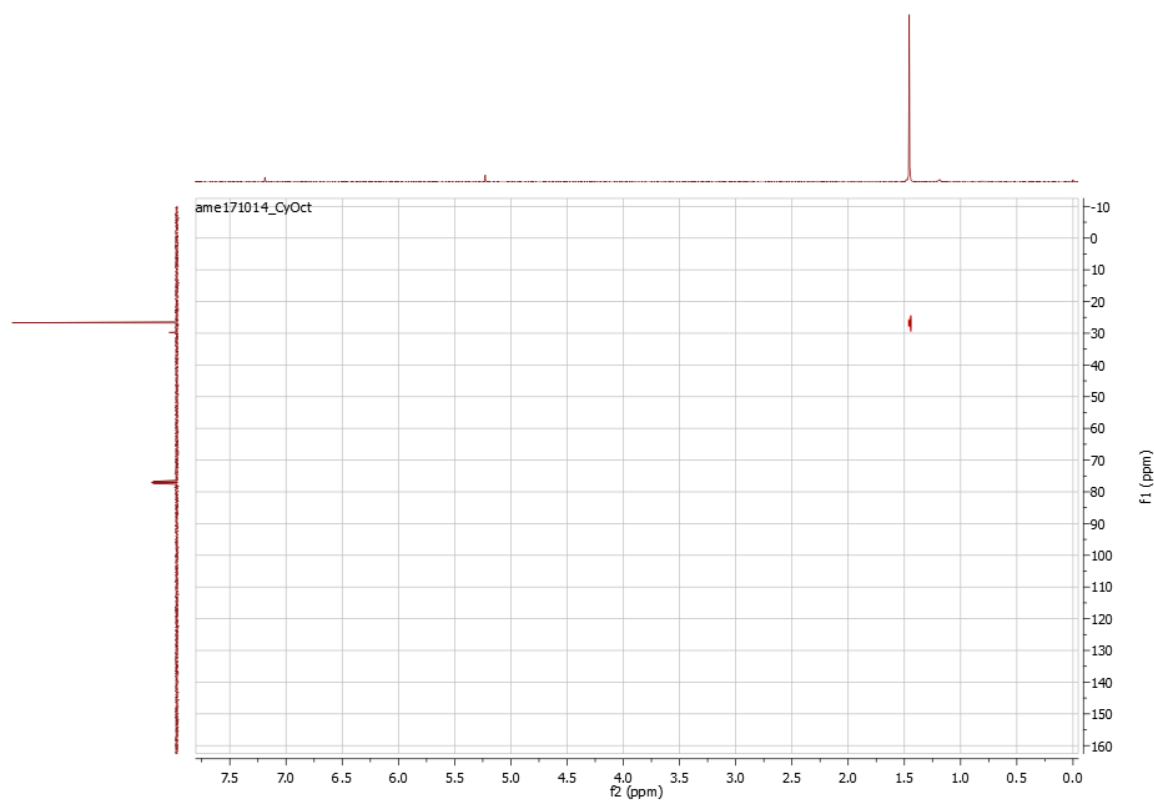


Figura 171. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de ciclooctano.

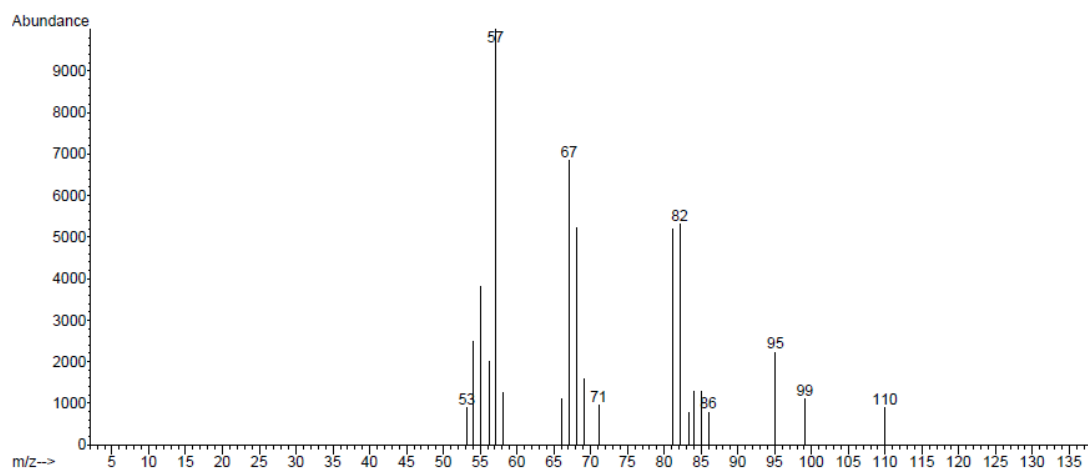
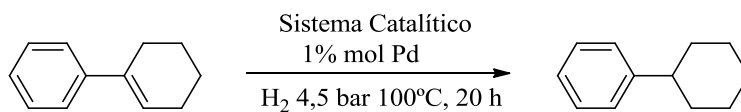


Figura 172. Espectro de masas de ciclooctano.

6.3.3.7. Hidrogenación de 1-fenilciclohexeno**Esquema 105.** Hidrogenación de 1-fenilciclohexeno.**Fenilciclohexano**

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente.^{345,346}

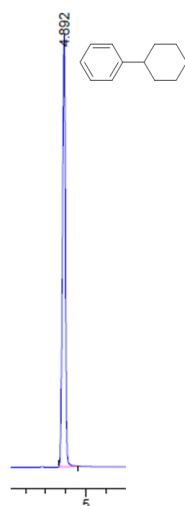
Rendimiento: 91%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 4,9$ min

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,34\text{-}7,31$ (m, 2H), $7,26\text{-}7,19$ (m, 3H), $2,56\text{-}2,50$ (m, 1H), $1,93\text{-}1,87$ (m, 4H), $1,81\text{-}1,76$ (m, 1H), $1,52\text{-}1,38$ (m, 4H), $1,31\text{-}1,29$ (m, 1H).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 148,0$ (C), $128,2$ (CH), $126,8$ (CH), $125,8$ (CH), $44,6$ (CH), $34,4$ (CH_2), $27,0$ (CH_2), $26,2$ (CH_2).

CG-EM (EI): $m/z = 112$ [M^+].

**Figura 173.** Cromatograma de la reacción de hidrogenación de 1-fenilciclohexeno.

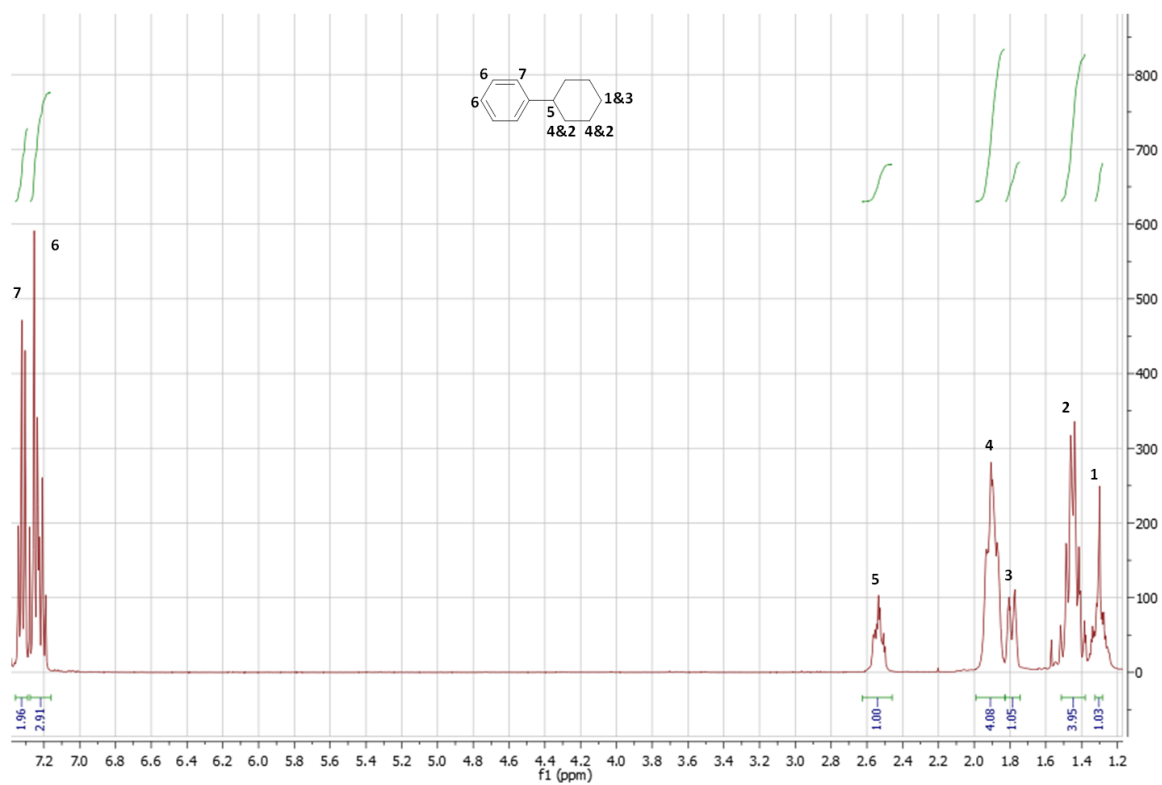


Figura 174. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de fenilciclohexano.

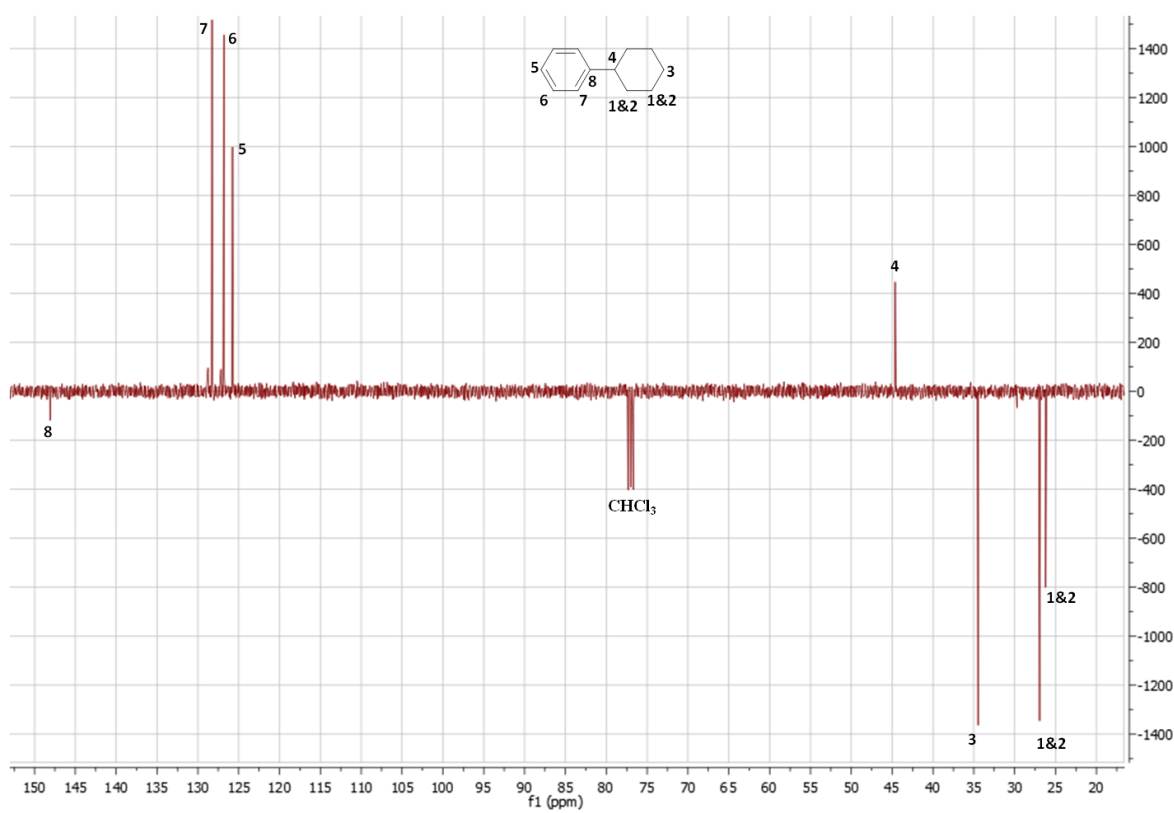


Figura 175. Espectro $^{13}\text{C-RMN}$ (APT) de fenilciclohexano.

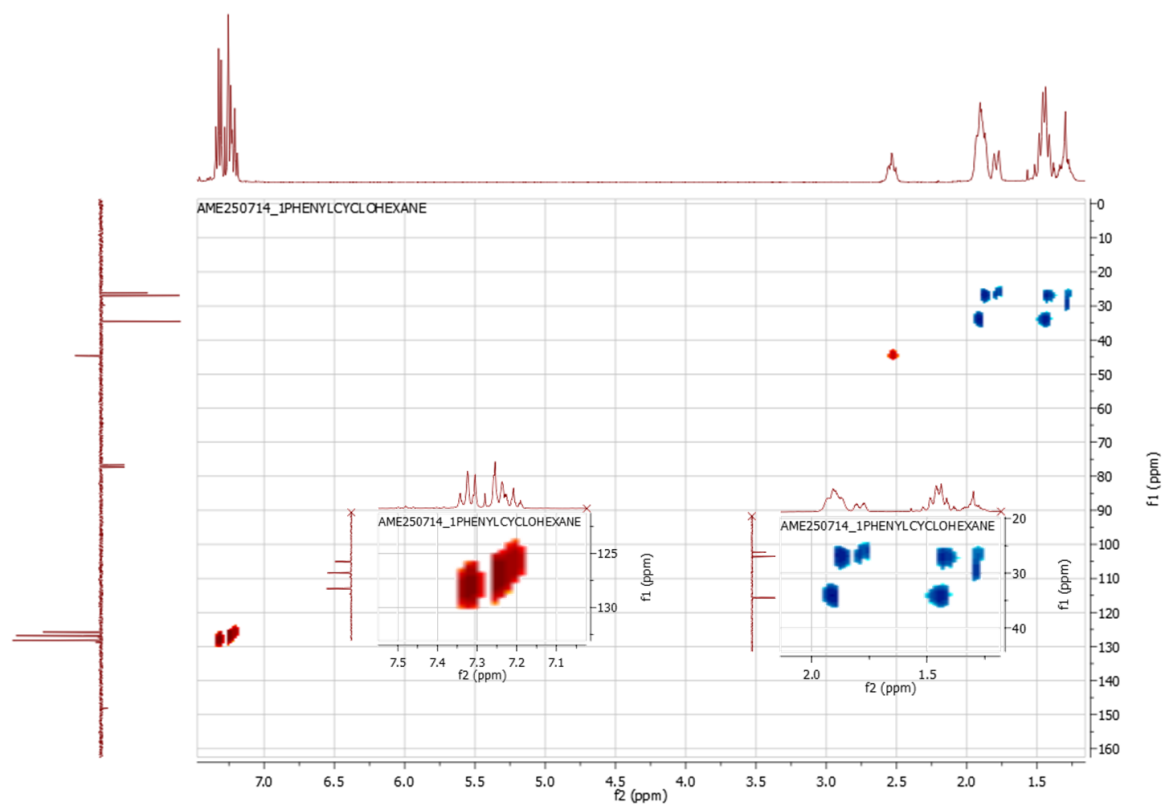


Figura 176. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de fenilciclohexano.

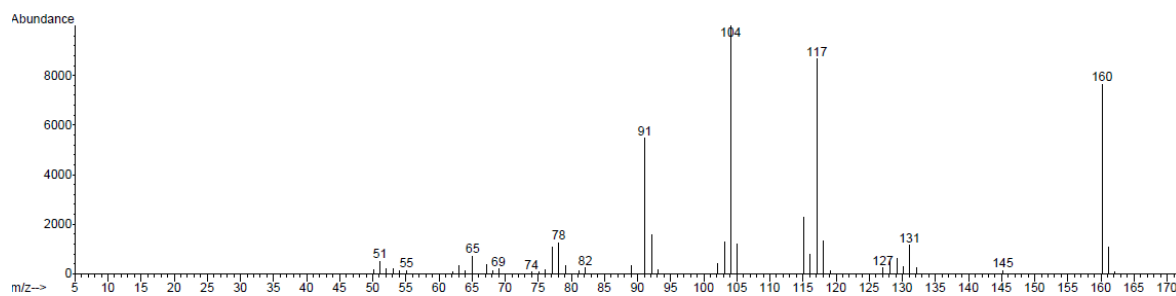
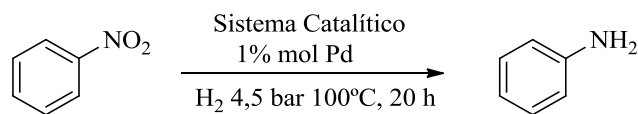


Figura 177. Espectro de masas de fenilciclohexano.

6.3.3.8. Hidrogenación de nitrobeneno**Esquema 106.** Hidrogenación de nitrobeneno.**Anilina**

El producto fue caracterizado por RMN usando CDCl_3 como disolvente. Rendimiento: 87%.

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 2,6$ min

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3): $\delta = 7,18\text{-}7,14$ (m, 2H), $6,78\text{-}6,74$ (m, 1H), $6,71\text{-}6,68$ (m, 2H), $3,64$ (s, 2H).

^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT): $\delta = 129,3$ (CH), $118,6$ (CH), $115,1$ (CH).

CG-EM (EI): $m/z = 93$ [M^+].

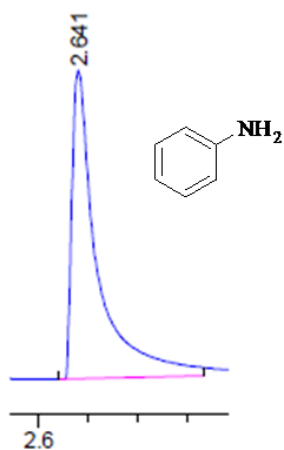


Figura 178. Cromatograma de la reacción de hidrogenación de nitrobeneno.

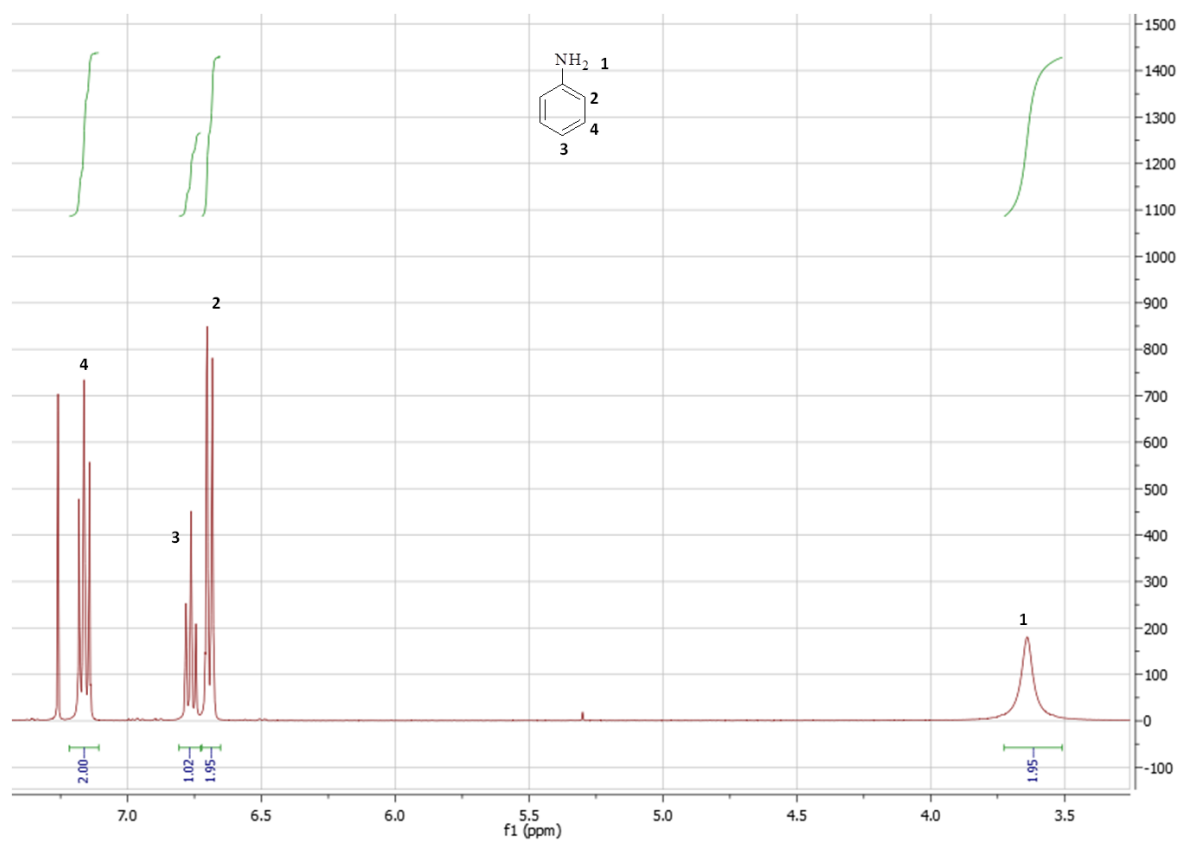


Figura 179. Espectro ^1H -RMN de anilina.

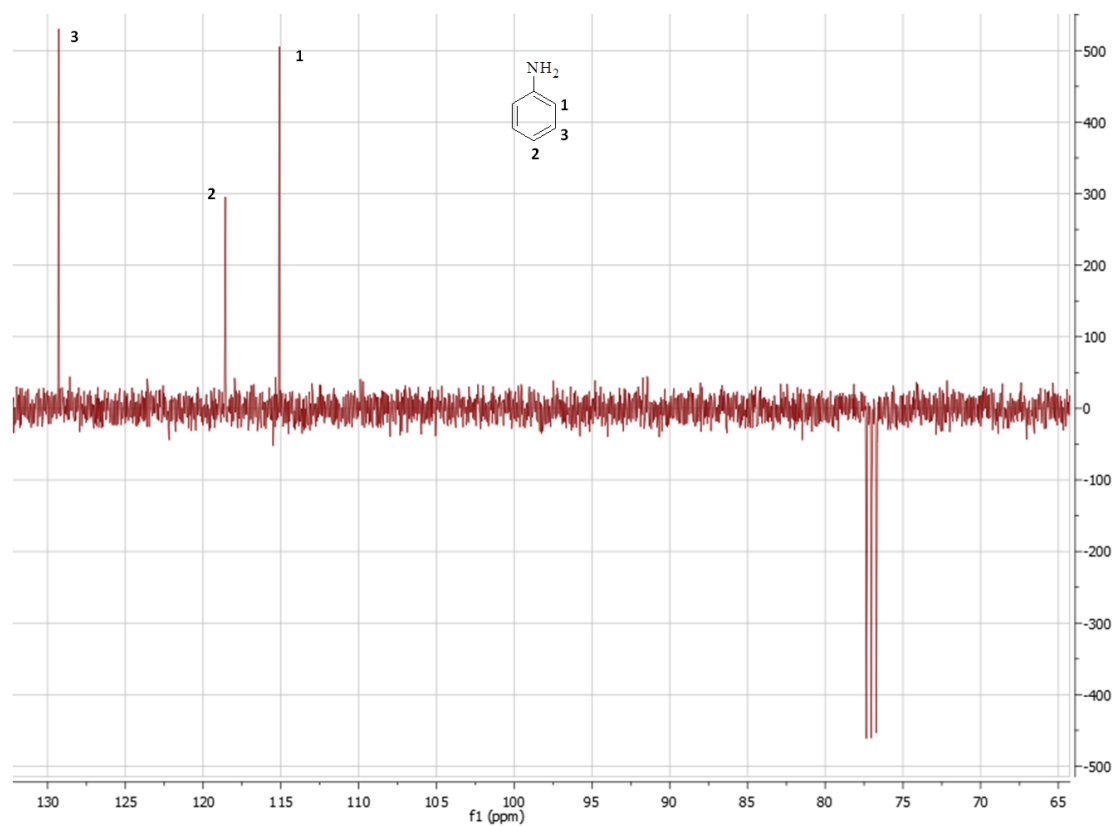


Figura 180. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de anilina.

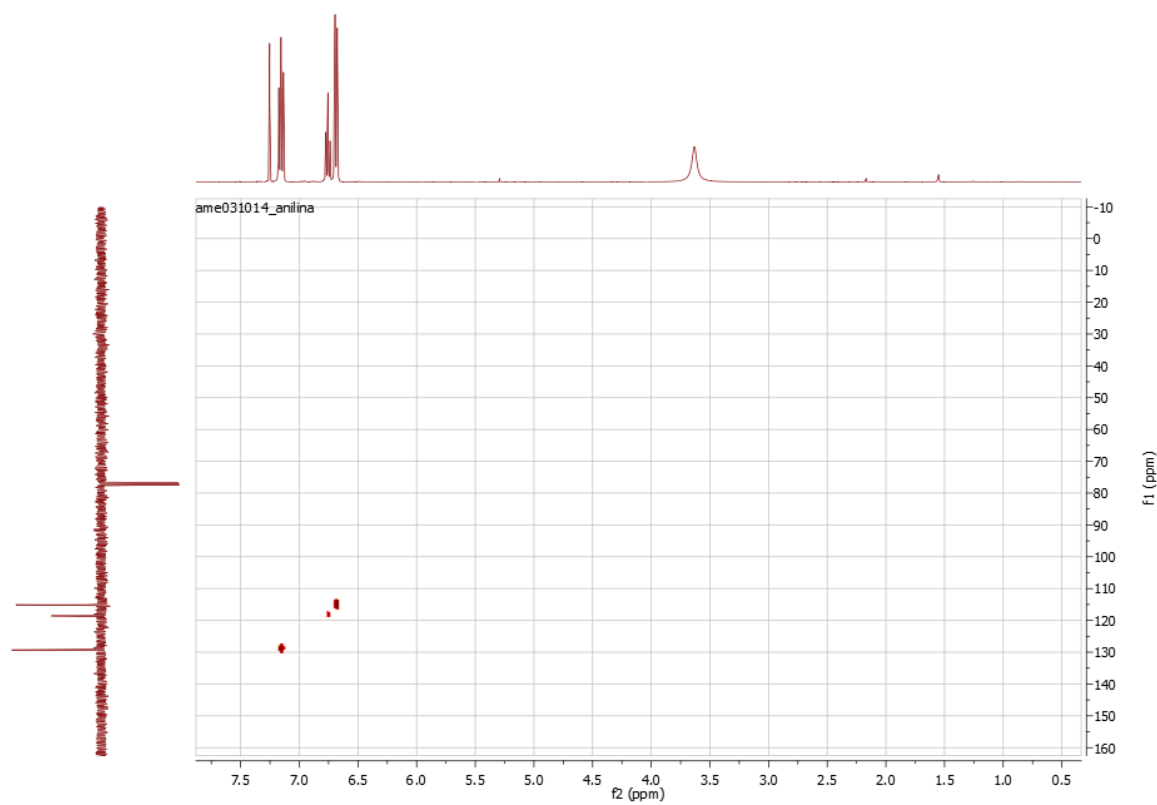


Figura 181. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de anilina.

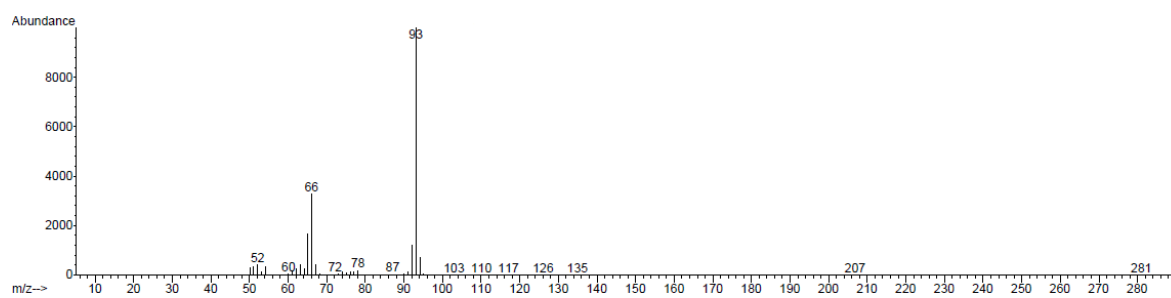
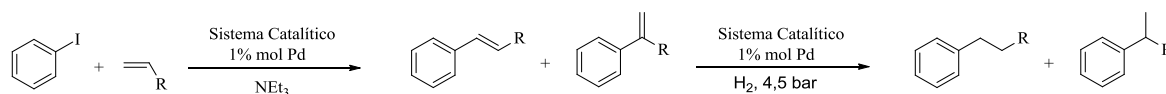


Figura 182. Espectro de masas de anilina.

6.3.4. Procedimiento general para reacciones tándem “one-pot”

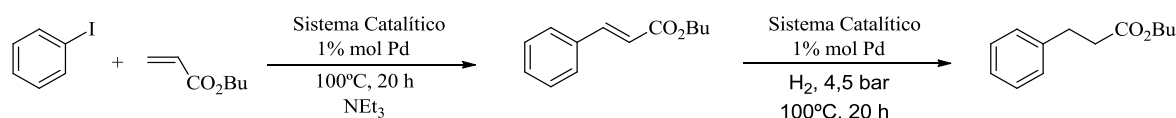
Heck/hidrogenación

**Esquema 107.** Procedimiento general para reacciones tándem.

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de halogenuro de arilo, 0,5 mmol de olefina y 0,75 mmol de trietilamina.³²² A continuación, en un reactor hermético de 20 mL, la mezcla de reacción fue transvasada y adsorbida en el sistema catalítico previamente preparado. La reacción se llevó a cabo a 100 °C durante un periodo de tiempo comprendido entre 4 y 20 horas en función de reactivos usados en el acoplamiento. A continuación se eliminó el aire a presión reducida y se añadieron 4,5 bar de hidrógeno. El reactor fue llevado a 100 °C y se mantuvo durante 20 h. Pasado este periodo de tiempo, el reactor se enfrió a 65 °C, el producto resultante se extrajo con hexano (2 × 10 mL, 2x 5 mL) y se analizó por CG-FID. A continuación, el disolvente de extracción se eliminó a presión reducida y se caracterizó por RMN el producto de reacción. Finalmente, se eliminó el disolvente residual en el sistema catalítico a presión reducida para ser reutilizado.

6.3.4.1. Reacción tándem de iodobenceno y acrilato de butilo

Rendimiento: 91%.

**Esquema 108.** Reacción tándem de iodobenceno y acrilato de butilo.

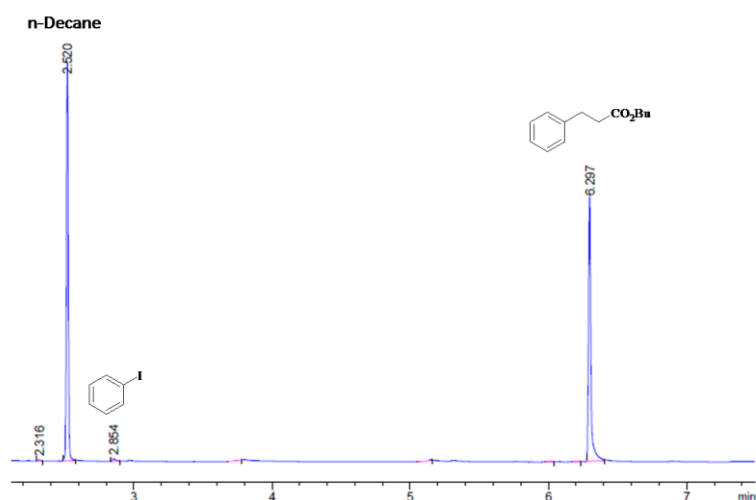


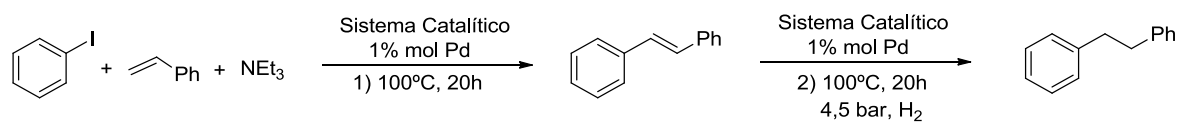
Figura 183. Cromatograma de la reacción tándem de iodobenceno con acrilato de butilo.

Caracterización de 3-fenilpropanoato de butilo pág. 329.

Caracterización de cinamato de butilo pág. 300.

6.3.4.2. Reacción tándem de iodobenceno y estireno

Rendimiento: 87%.



Esquema 109. Reacción tándem de iodobenceno y estireno.

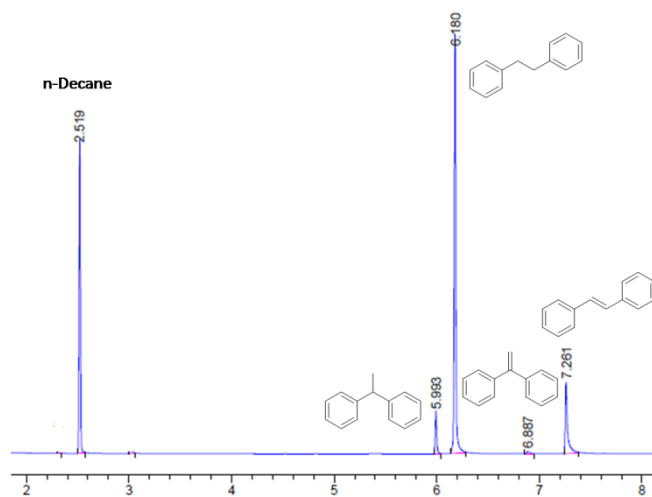
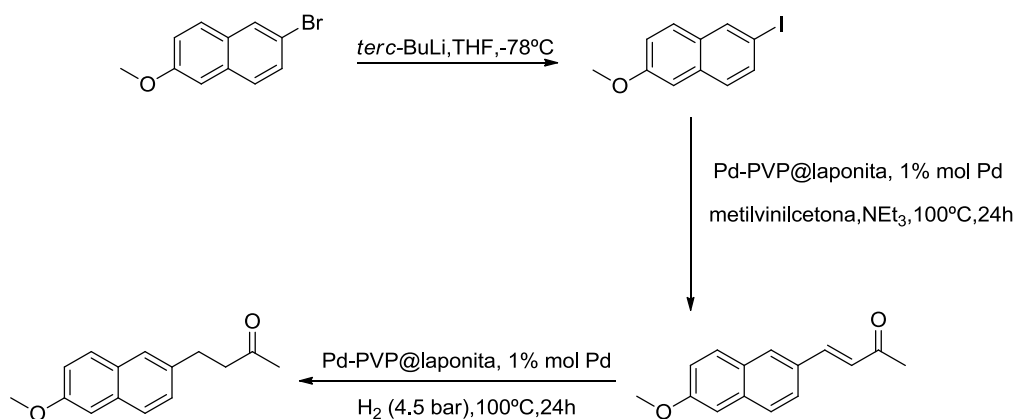


Figura 184. Cromatograma de la reacción tándem de iodobenceno con estireno.

Caracterización de bibencilo pág. 322.

Caracterización de estilbeno pág. 304.

6.3.5. Síntesis de 4-(6-metoxinaftalen-2-il)butan-2-ona (Nabumetona)

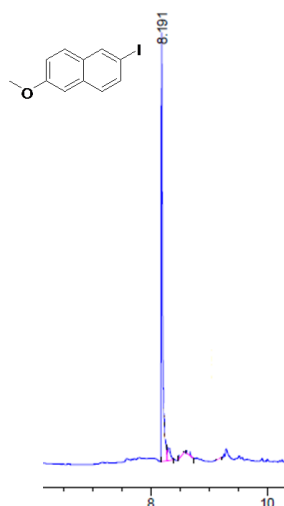


Esquema 110. Síntesis de nabumetona.

6.3.5.1. Síntesis de 2-iodo-6-metoxinaftaleno

A una disolución de 2-bromo-6-metoxinaftaleno (1 g, 4,2 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C y en atmósfera de argón, se añadió *tert*-butil litio (4,7 mL, 9 mmol, 1,9 M en pentano) gota a gota. La disolución se mantuvo durante 1 h con agitación magnética a -78°C. A continuación, se añadió yodo (3,5 g, 13,8 mmol) disuelto en THF (20 mL), a -78 °C, vía cánula. La mezcla resultante se mantuvo con agitación magnética, a -78°C, durante una hora. Pasado este periodo de tiempo, la disolución se llevó a temperatura ambiente, se añadió agua (30 mL) y se extrajo la fase orgánica con DCM (3 × 30 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró.³⁴⁷

El producto se purificó por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®, Gel de sílice, hexano/AcOEt, 95:5), obteniéndose como resultado un sólido blanco (Rendimiento: 93%). Finalmente el producto fue caracterizado por RMN usando como disolvente CDCl₃.^{348,349}

2-iodo-6-metoxinaftaleno**CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288):** $t_r = 8,2$ min **^1H -RMN (400MHz, CDCl_3):** $\delta = 8,14$ (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), **7,66** (dd, 1H, $J = 8,6, 1,7$ Hz), **7,61** (d, 1H, $J = 1$ Hz), **7,47** (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), **7,15** (dd, 1H, $J = 8,9, 2,5$ Hz), **7,08** (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), **3,91** (s, 3H). **^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3 , APT):** $\delta = 158,0$ (C), **136,3** (CH), **134,8** (CH), **133,4** (C), **130,7** (C), **128,4** (CH), **128,3** (CH), **119,6** (CH), **106,8** (CH), **88,1** (C), **55,4** (CH_3).**CG-EM (EI):** $m/z = 284$ [M^+].**Figura 185.** Cromatograma de la síntesis de 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

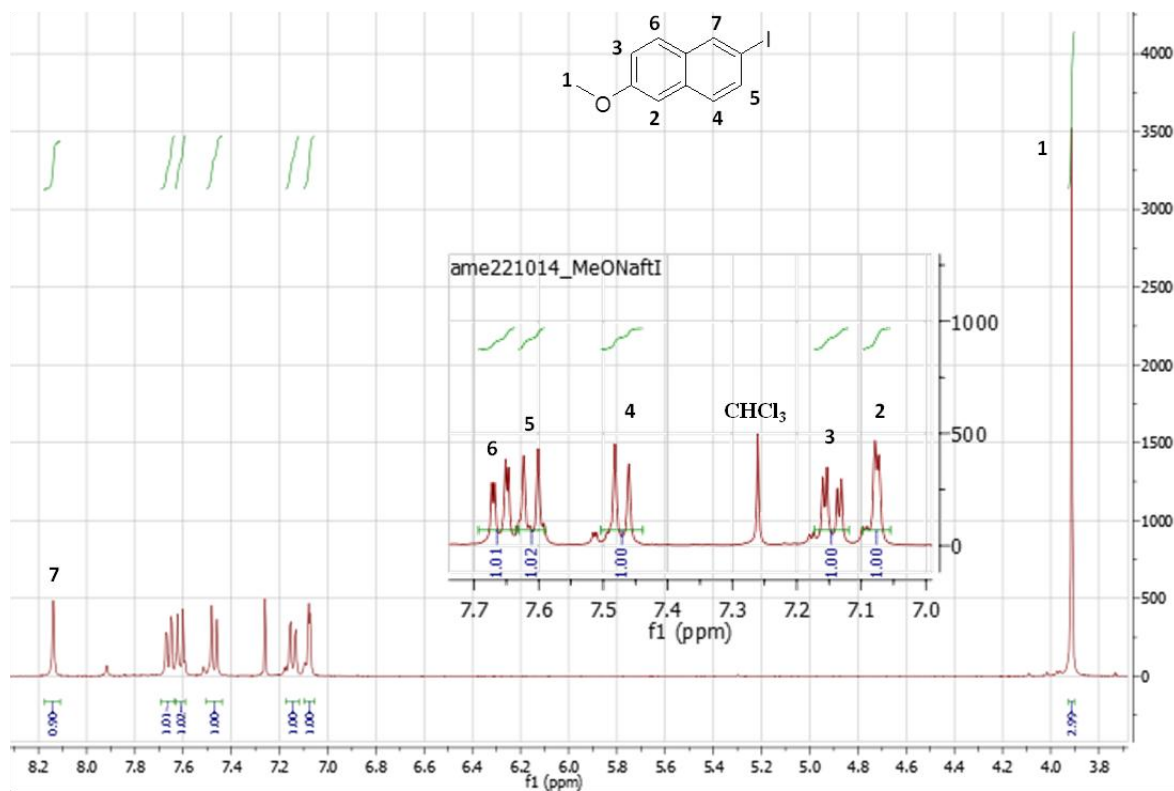


Figura 186. Espectro ^1H -RMN de 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

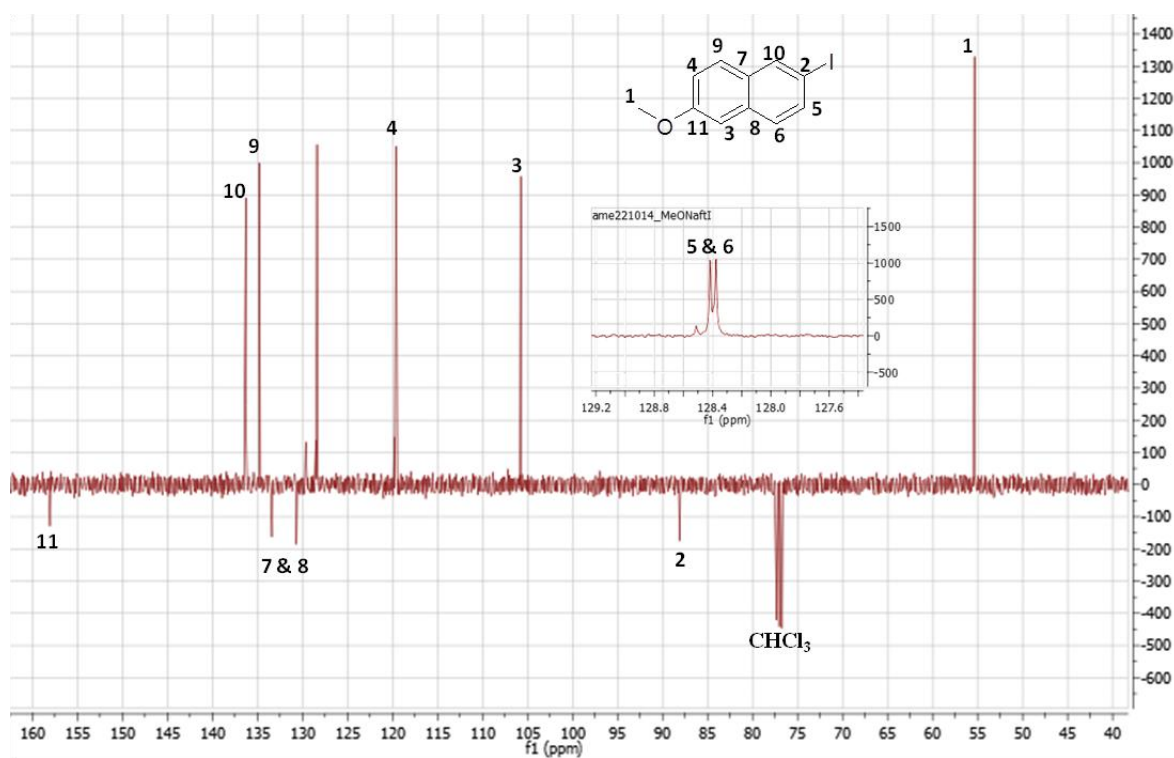


Figura 187. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

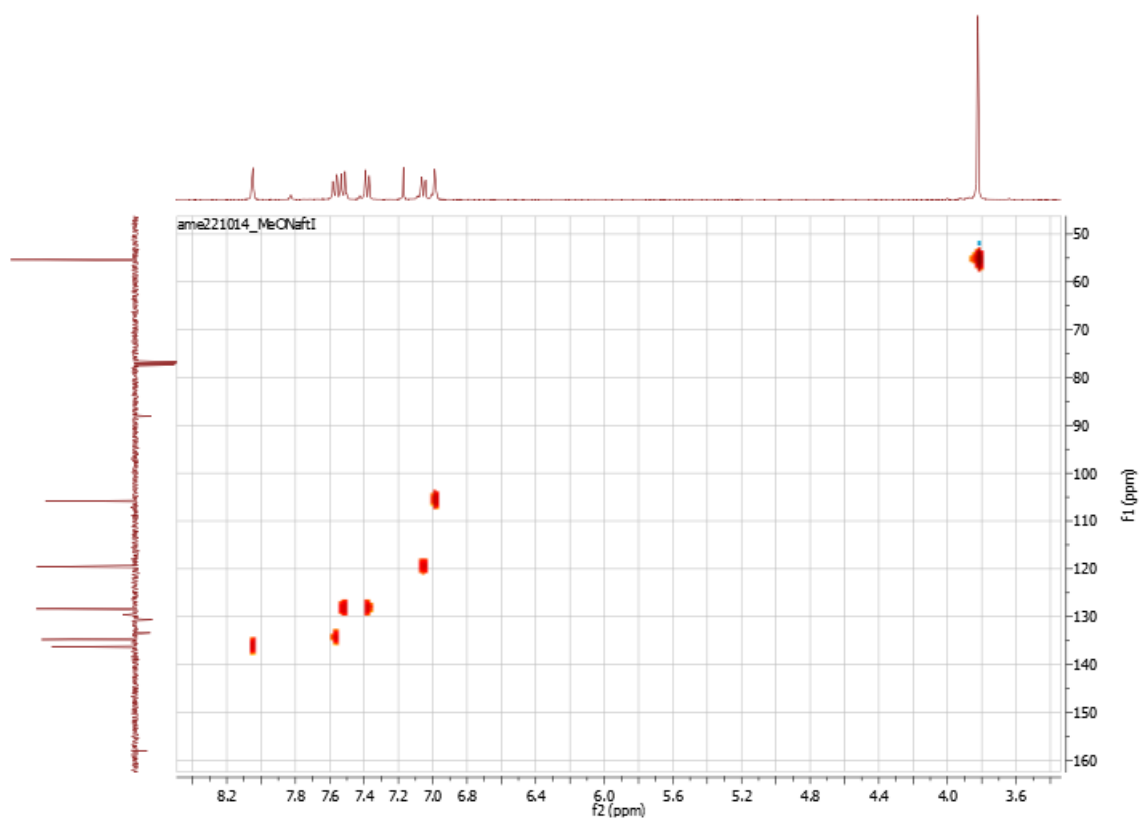


Figura 188. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

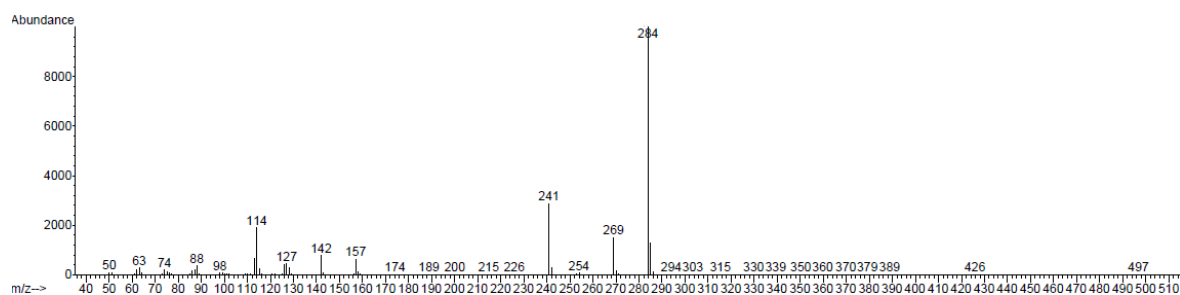


Figura 189. Espectro de masas de 2-iodo-6-metoxinaftaleno.

6.3.5.2. Síntesis de nabumetona por el procedimiento “paso a paso”

En un reactor hermético de 20 mL con el sistema catalítico se adsorbió 0,3 mmol de 2-iodo-6-metoxinaftaleno, 2,01 mmol de 3-buten-2-ona y 2,17 mmol de trietilamina (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico). A continuación, el sistema se llevó a 100 °C y se mantuvo durante 24 horas. Transcurrido este periodo, el reactor se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo el producto de reacción con DCM (2 × 10 mL and 2 × 5 mL). A continuación, se eliminó a presión reducida el disolvente de extracción, el producto concentrado de reacción se sometió a cromatografía de media presión (Combiflash®, Gel de sílice, hexano/DCM, 95:5 primero y después 100% DCM) y se caracterizó por RMN usando como disolvente CDCl₃.

El sistema catalítico se secó a presión reducida, se adsorbieron 0,3 mmol (*E*)-4-(6-methoxenaftalen-2-il) but-3-en-2-ona en el mismo, se eliminó el aire a presión reducida y se añadieron 4,5 bar de hidrógeno. El reactor fue llevado a 100 °C y se mantuvo durante 20 h. Pasado este periodo de tiempo, el reactor se enfrió a temperatura ambiente, el producto resultante se extrajo con DCM (2 × 10 mL, 2x 5 mL). Finalmente, el disolvente de extracción se eliminó a presión reducida y se caracterizó por RMN el producto de reacción (rendimiento total: 89%).

(*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.³⁵⁰

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 9,8$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,88$ (d, 1H, $J = 0,84$ Hz), **7,76** (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), **7,73** (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), **7,65** (dd, 1H, $J = 8,7, 1,9$ Hz), **7,65** (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), **7,17** (dd, 1H, $J = 8,9, 2,6$ Hz), **7,13** (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), **6,69** (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), **3,94** (s, 3H), **2,41** (s, 3H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 198,4$ (C), **159,0** (C), **143,8** (CH), **135,9** (C), **130,2** (CH), **130,1** (CH), **129,8** (C), **128,7** (C), **127,6** (CH), **126,3** (CH), **124,2** (CH), **119,6** (CH), **106,0** (CH), **55,4** (CH₃), **27,5** (CH₃).

CG-EM (EI): $m/z = 226$ [M⁺].

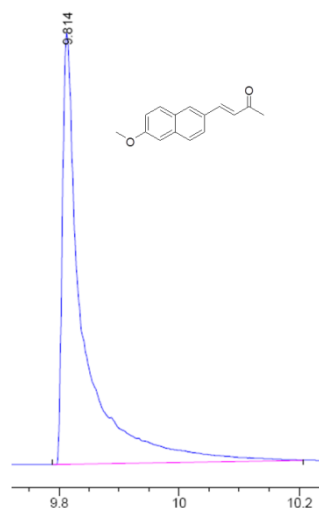


Figura 190. Cromatograma de la síntesis de (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.

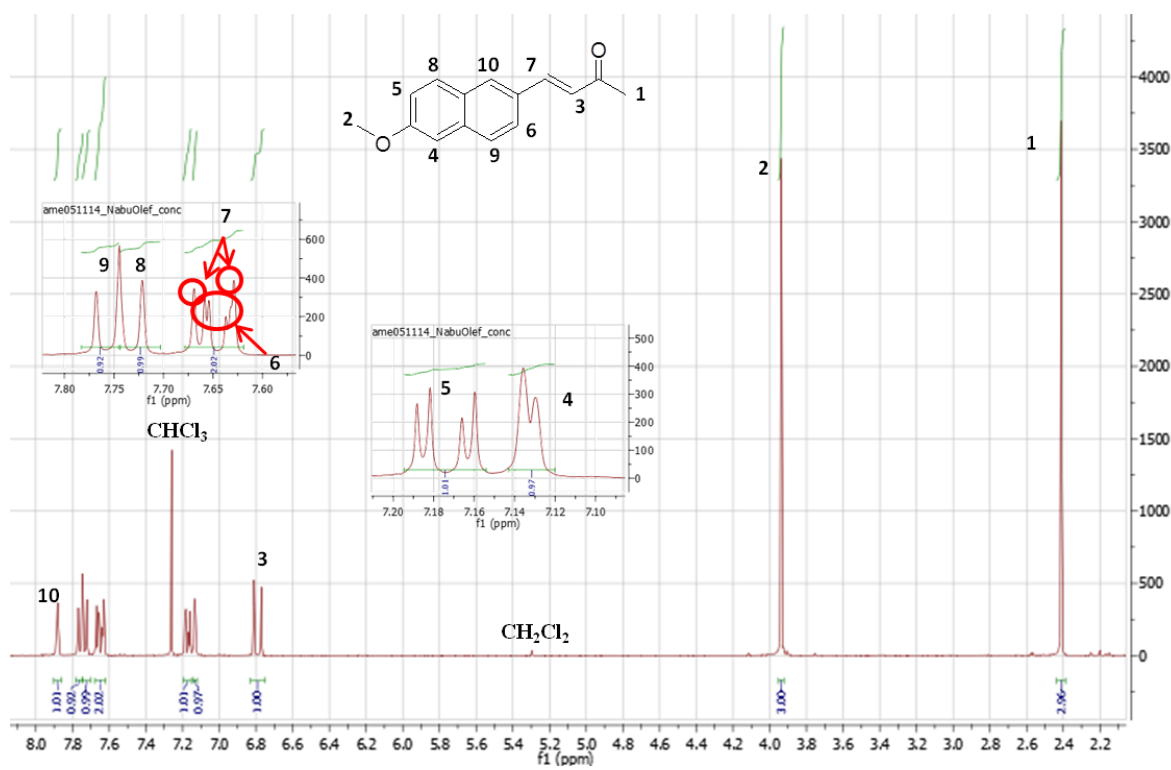


Figura 191. Espectro ^1H -RMN de (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.

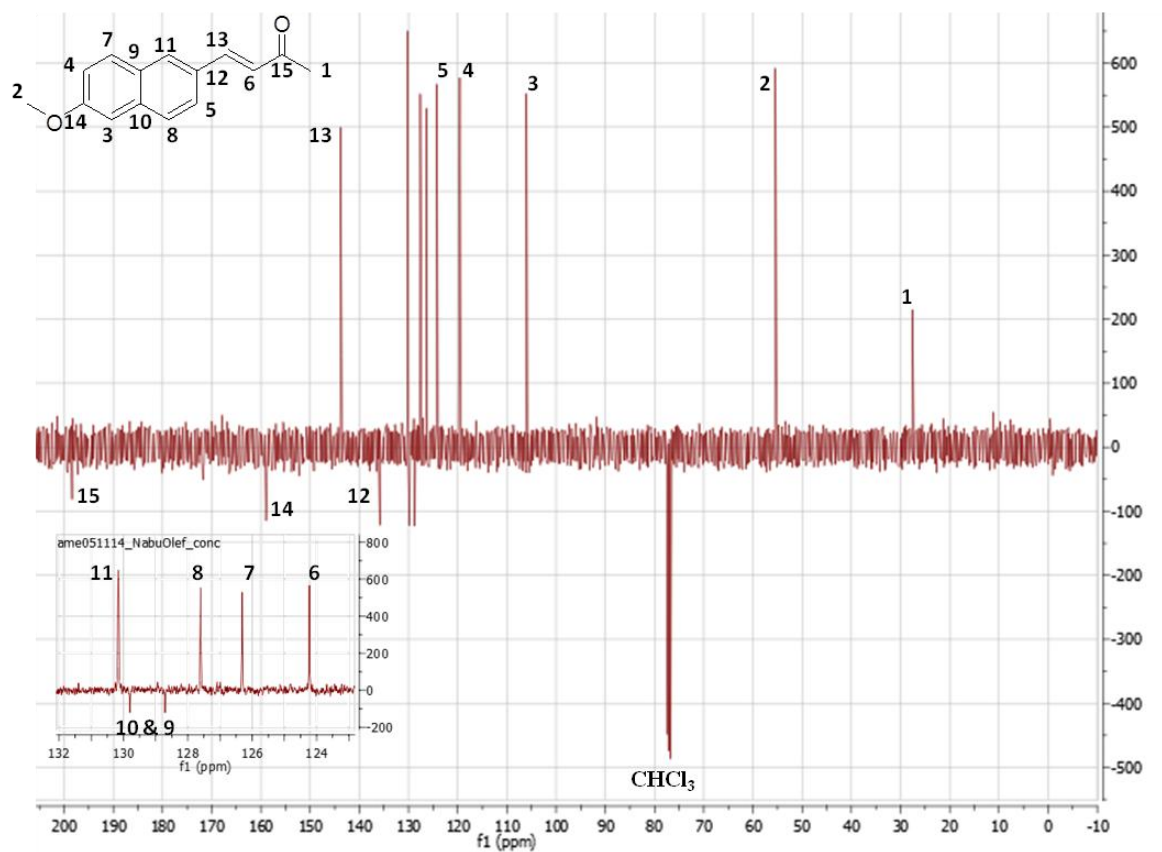


Figura 192. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de *(E)*-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.

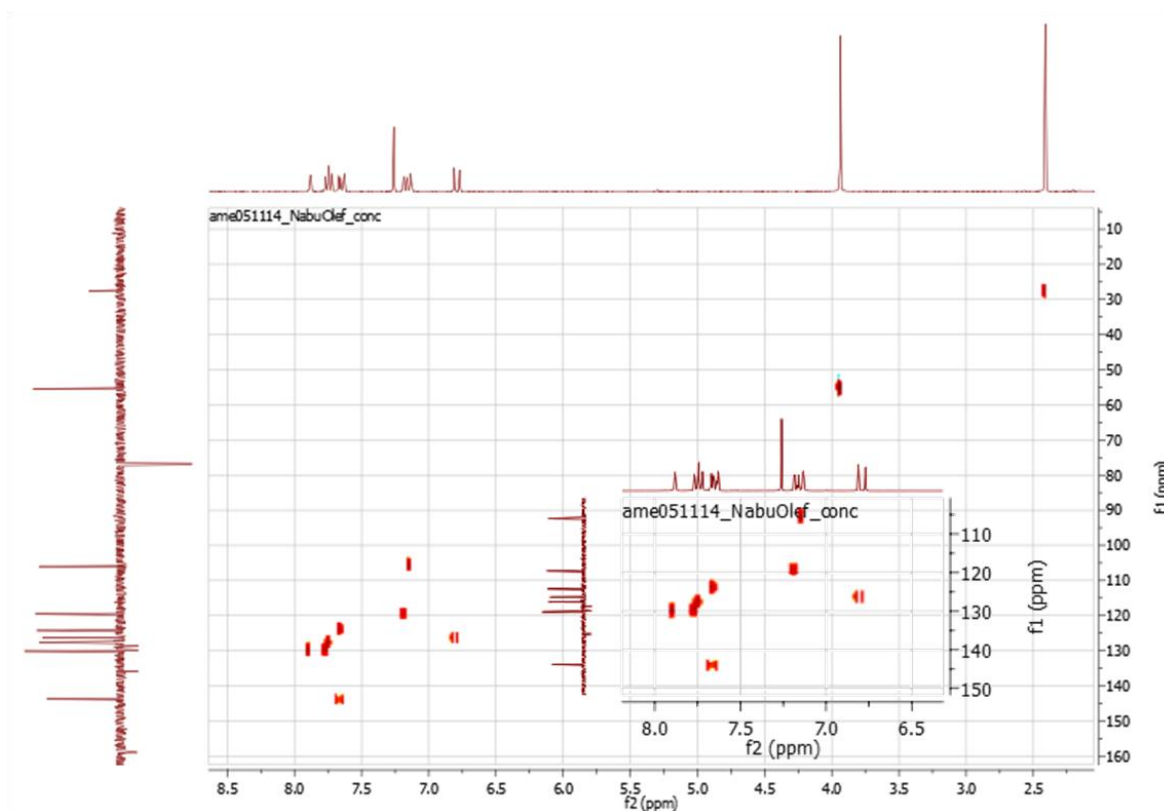


Figura 193. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.

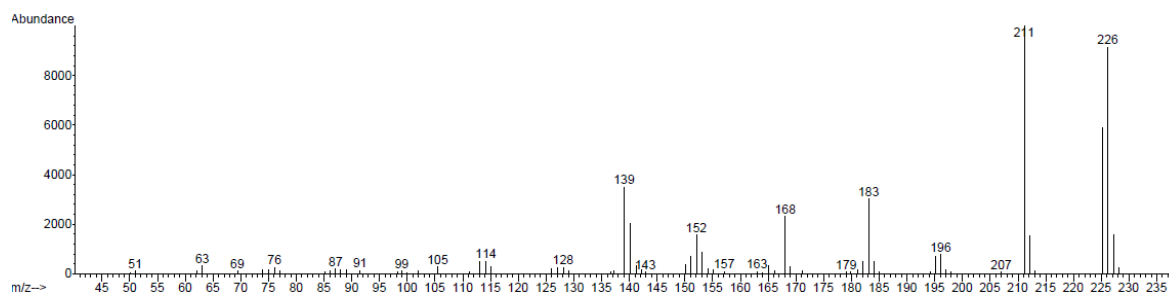
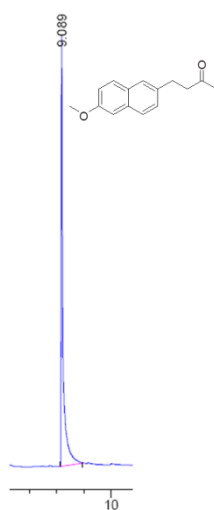


Figura 194. Espectro de masas de (*E*)-4-(6-metoxinaftalen-2-il) but-3-en-2-ona.

Nabumetona.³⁵¹**CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288):** $t_r = 9,1$ min**¹H- RMN (400MHz, CDCl₃):** $\delta = 7,43-7,33$ (m, 4H), **7,30-7,16** (m, 5H), **6,93-7,02** (m, 2H). **5,46** (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), **5,44** (d, 1H, $J = 16,7$ Hz).**¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT):** $\delta = 137,0$ (C), **135,9** (C), **133,2** (C), **129,4** (CH), **128,8** (CH), **128,7** (CH), **127,9**(CH), **127,6**(CH), **127,4**(CH), **126,6**(CH).**CG-EM (EI):** $m/z = 214$ [M^+].**Figura 195.** Cromatograma de la síntesis de nabumetona.

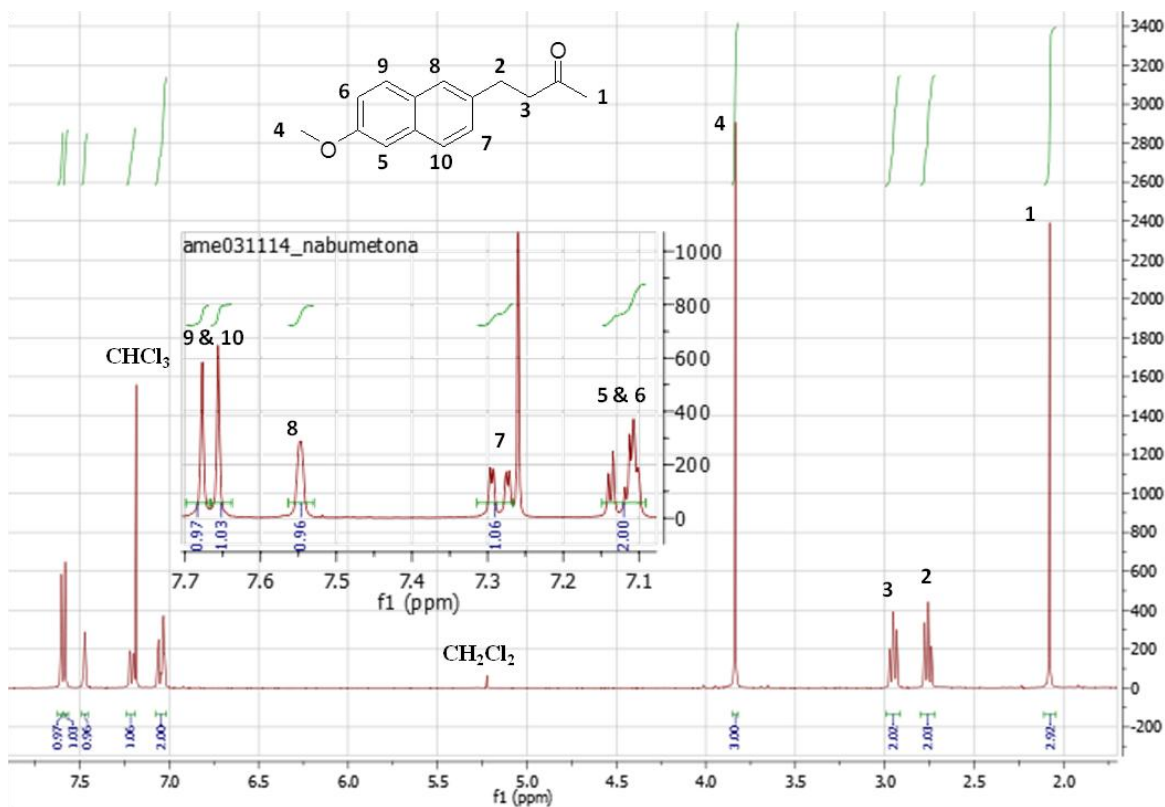


Figura 196. Espectro ^1H -RMN de nabumetona.

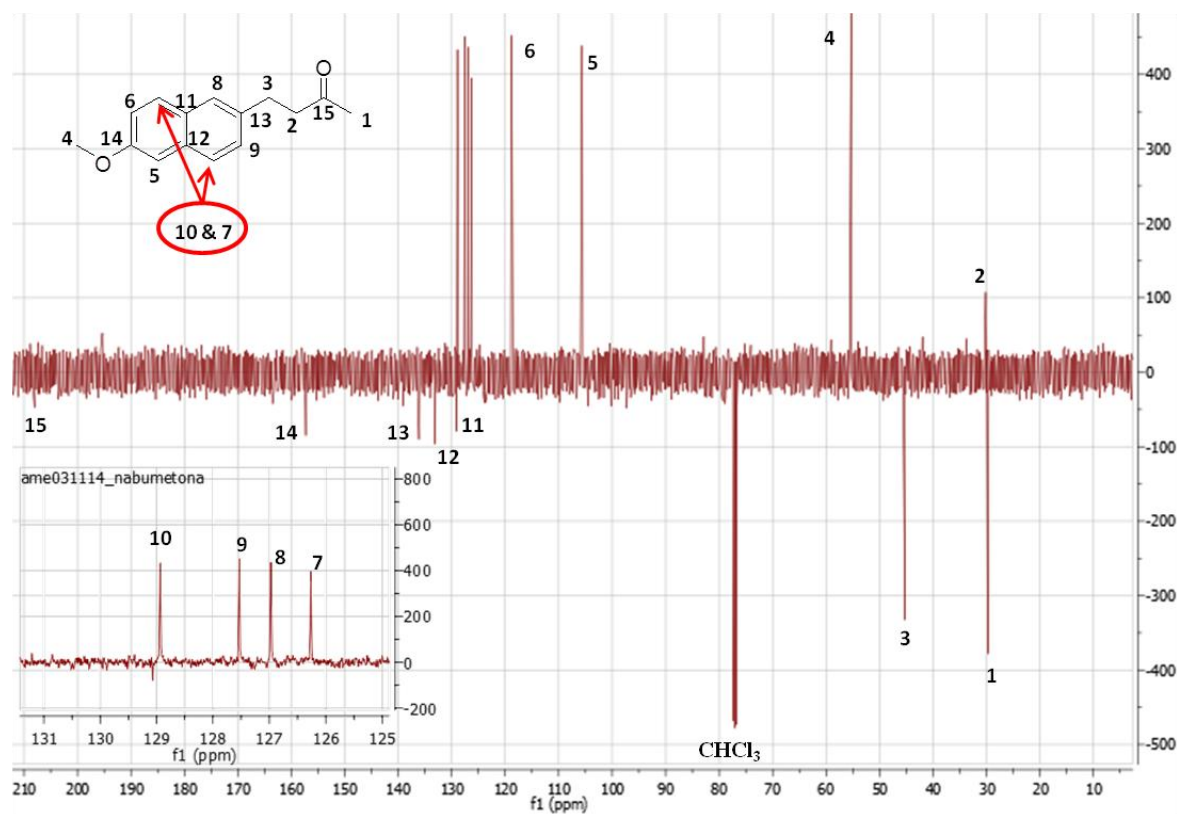


Figura 197. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de nabumetona.

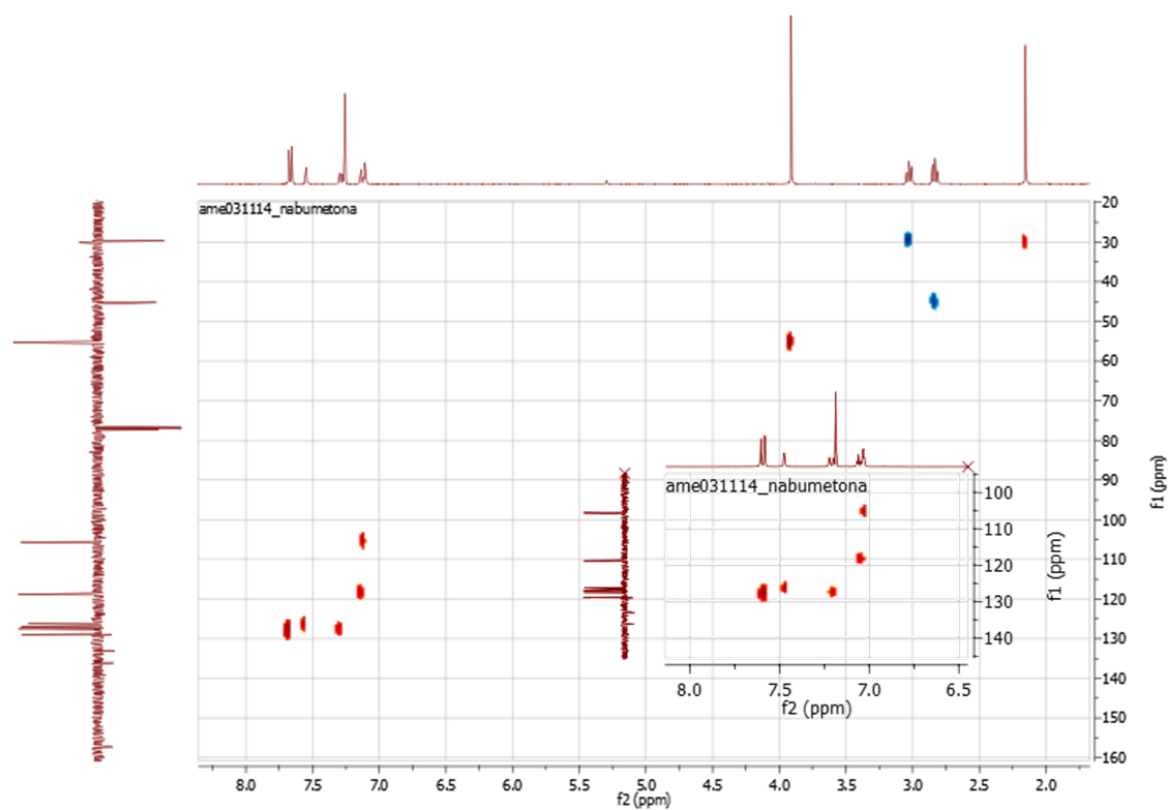


Figura 198. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de nabumetona.

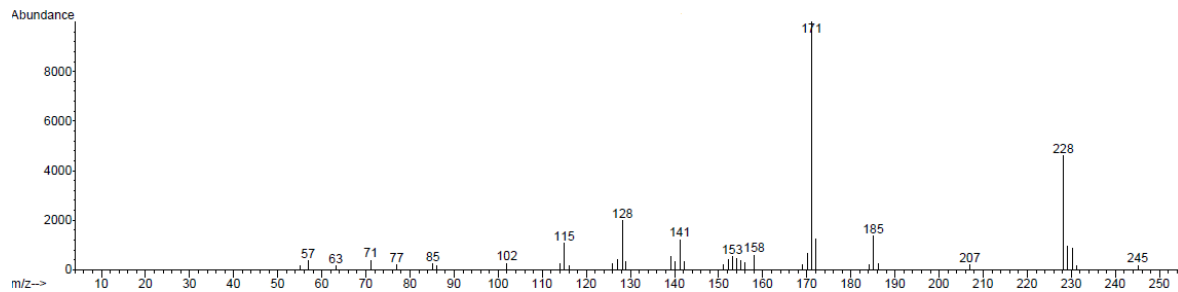


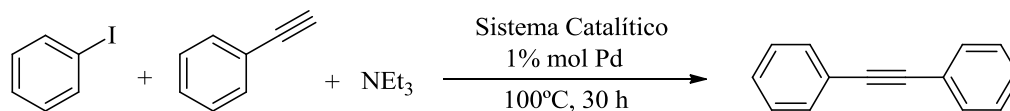
Figura 199. Espectro de masas de nabumetona.

6.3.5.3. Síntesis de nabumetona por el procedimiento “en un solo paso”

En un reactor hermético de 20 mL con el sistema catalítico se adsorbió 0,3 mmol de 2-iodo-6-metoxinaftaleno, 2,01 mmol de 3-buten-2-ona y 2,17 mmol de trietilamina (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico). A continuación, el sistema se llevó a 100 °C y se mantuvo durante 24 horas. Transcurrido este periodo, el sistema se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el aire a presión reducida y se introdujeron 4,5 bar de H₂. A continuación, el sistema catalítico se llevó a 100°C y se mantuvo durante 24 horas. Finalmente, el reactor se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con DCM (2 × 10 mL, 2x 5 mL), se purificó por cromatografía en columna de media presión (Combiflash®, Gel de sílice, hexano/DCM, 95:5 primero y después 100% DCM) y se caracterizó por RMN usando CDCl₃ como disolvente (rendimiento: 91%).

Caracterización de nabumetona pág. 364

6.3.6. Procedimiento general para la reacción de Heck-Cassar



Esquema 111. Procedimiento general para la reacción de Sonogashira.

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de iodobenceno, 0,3 mmol de fenilacetileno y 0,75 mmol de trietilamina.³²² A continuación, en un matraz schlenck de 20 mL, la mezcla de reacción fue transvasada y adsorbida en el sistema catalítico previamente preparado.

La reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 30 horas. Pasado este periodo de tiempo, el sólido se enfrió a 65 °C y se lavó con hexano (2 × 10 mL y 2 × 5 mL). A continuación, se analizó la mezcla de extracción por CG-FID y se eliminó el disolvente de extracción a presión reducida, para concentrar el producto de reacción. El extracto concentrado se purificó por cromatografía “flash” (gel de sílice, hexano/DCM, 96:4) y se caracterizó por RMN usando como disolvente CDCl₃. Finalmente, el disolvente residual en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida para reutilizar el catalizador.

Difenilacetileno.³²⁷

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 8,2$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,47-7,45$ (m, 4H), $7,29-7,25$ (m, 6H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 131,6$ (CH), $128,3$ (CH), $128,2$ (CH).

CG-EM (EI): $m/z = 178$ [M⁺].

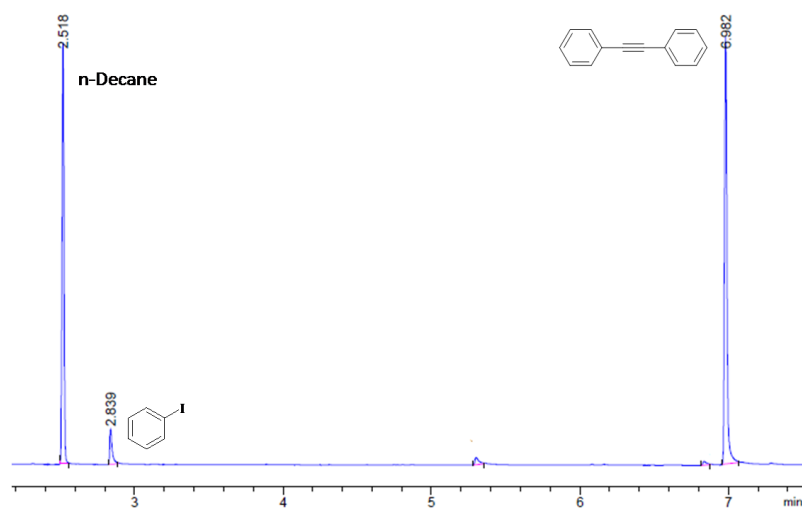


Figura 200. Cromatograma de la reacción de Sonogashira de iodobenceno con fenilacetileno.

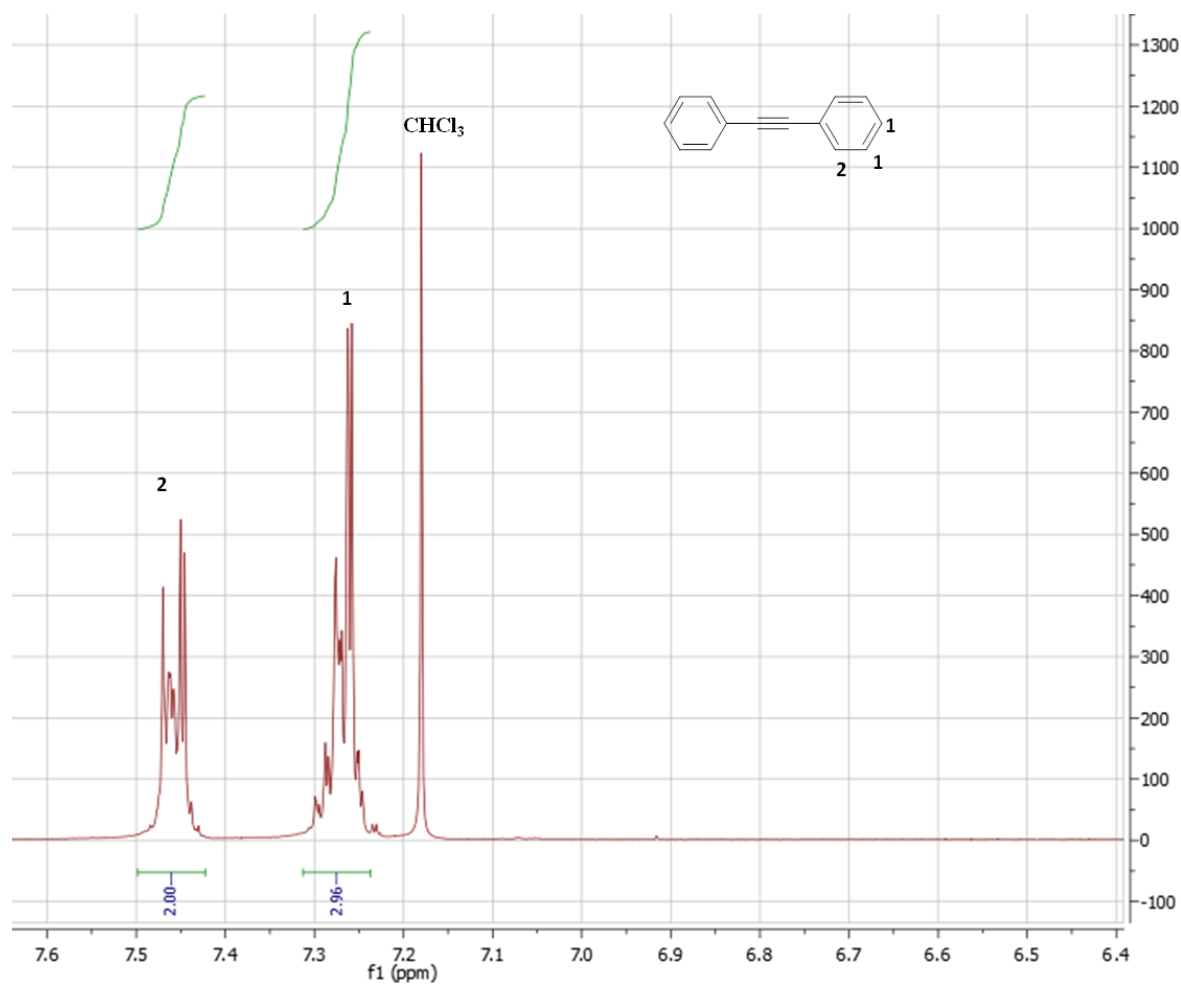


Figura 201. Espectro ¹H-RMN de difenilacetileno.

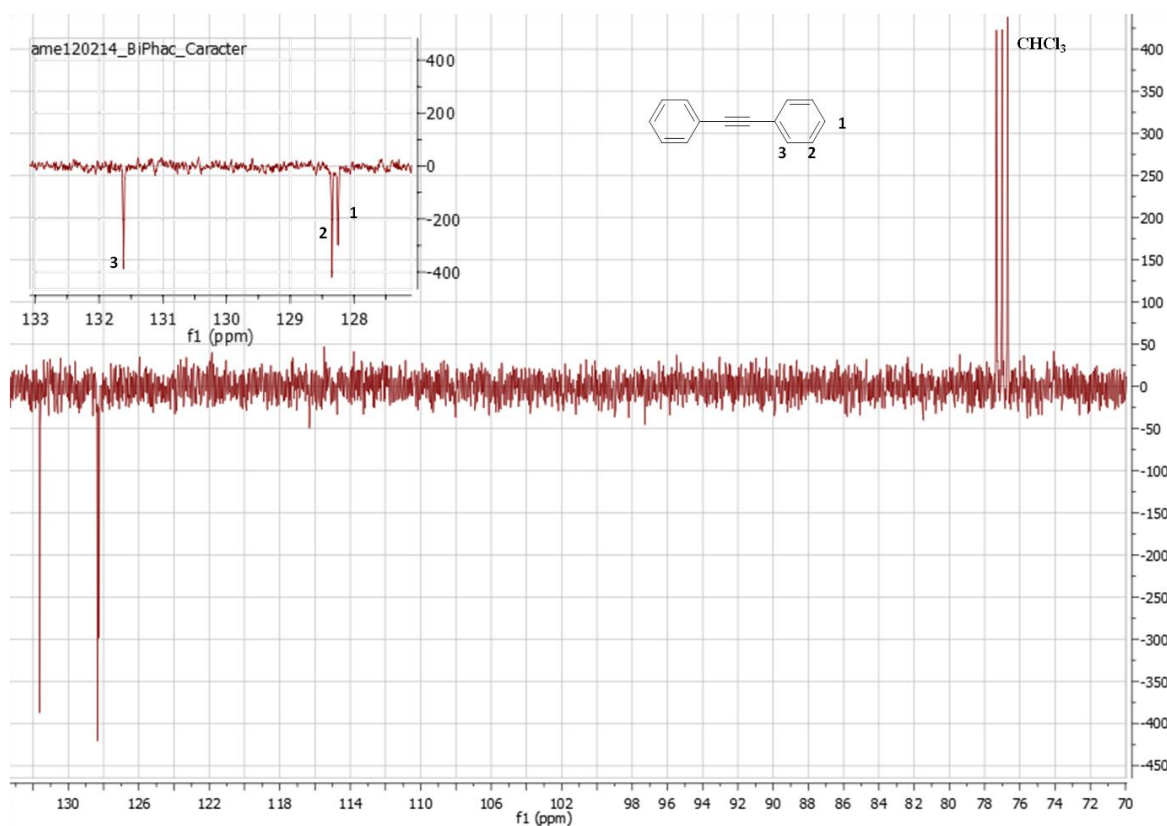


Figura 202. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de difenilacetileno.

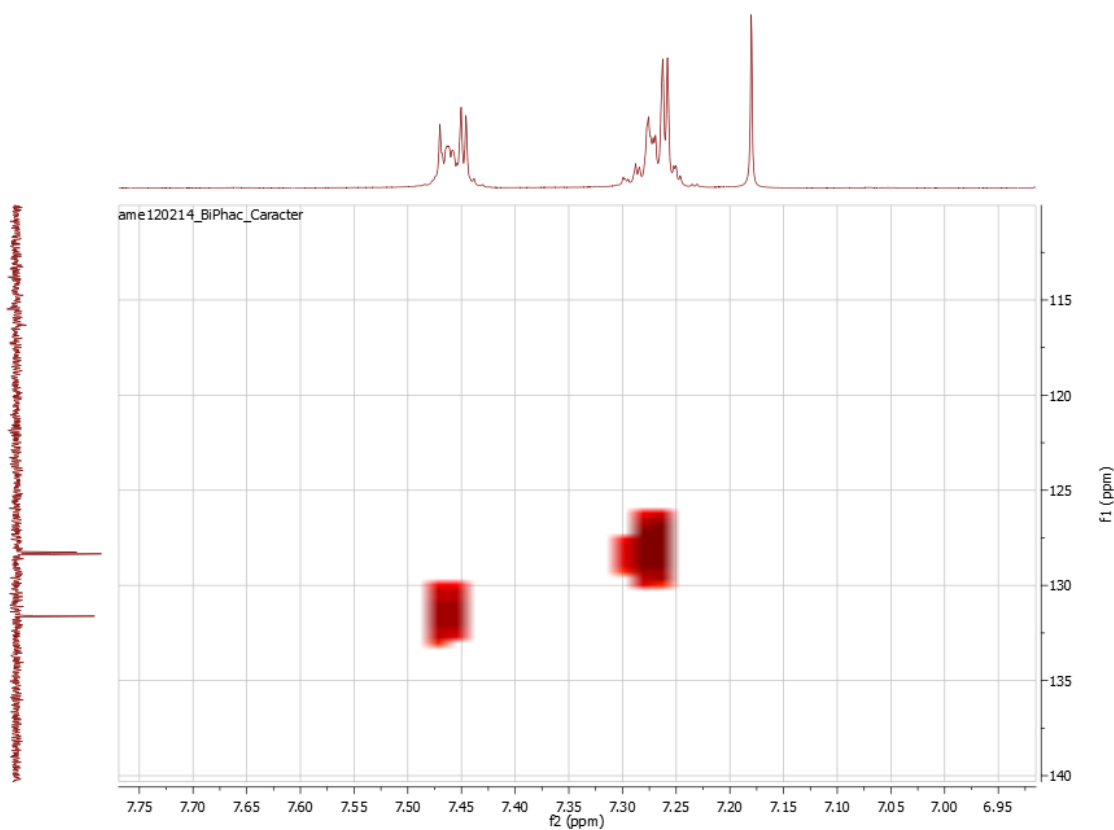


Figura 203. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de difenilacetileno.

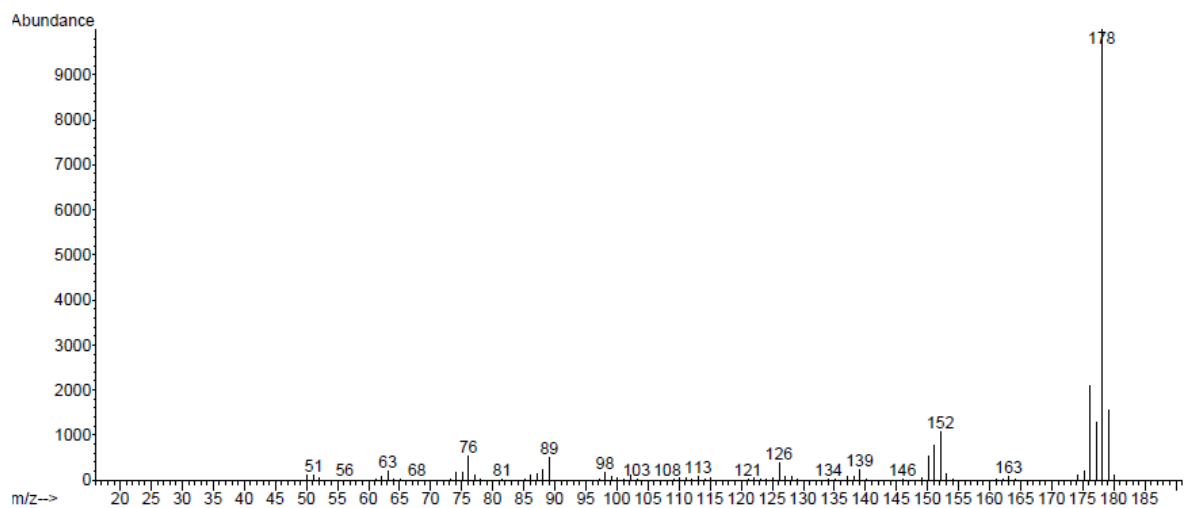
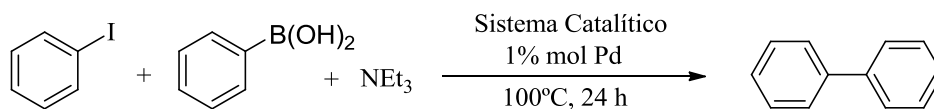


Figura 204. Espectro de masas de difenilacetileno.

6.3.7. Procedimiento General para la Reacción de Suzuki



Esquema 112. Procedimiento general para la reacción de Suzuki.

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de iodobenceno, 0,75 mmol de trietilamina.³²² A continuación, en un matraz schlenck de 20 mL donde se encontraba el sistema catalítico anteriormente preparado, se dispersó 0,45 mmol de ácido fenilborónico primero y se adsorbió la mezcla de reacción después.

La reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 30 horas. Pasado este periodo de tiempo, el sólido se enfrió a 35 °C y se lavó con pentano (2 × 10 mL y 2 × 5 mL). A continuación, se analizó la mezcla de extracción por CG-FID y se eliminó el disolvente de extracción a presión reducida, para concentrar el producto de reacción. El extracto concentrado se filtró por sílice usando como disolvente pentano y se caracterizó por RMN usando como disolvente CDCl₃. Finalmente, el disolvente residual en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida para reutilizar el catalizador.

Bifenilo.³²⁷

CG-FID (Condiciones previamente descritas, pág. 288): $t_r = 5,3$ min

¹H- RMN (400MHz, CDCl₃): $\delta = 7,61-7,59$ (m, 4H), $7,46-7,43$ (m, 4H), $7,37-7,35$ (m, 2H).

¹³C- RMN (100MHz, CDCl₃, APT): $\delta = 128,7$ (CH), $127,2$ (CH), $127,1$ (CH).

CG-EM (EI): $m/z = 154$ [M⁺].

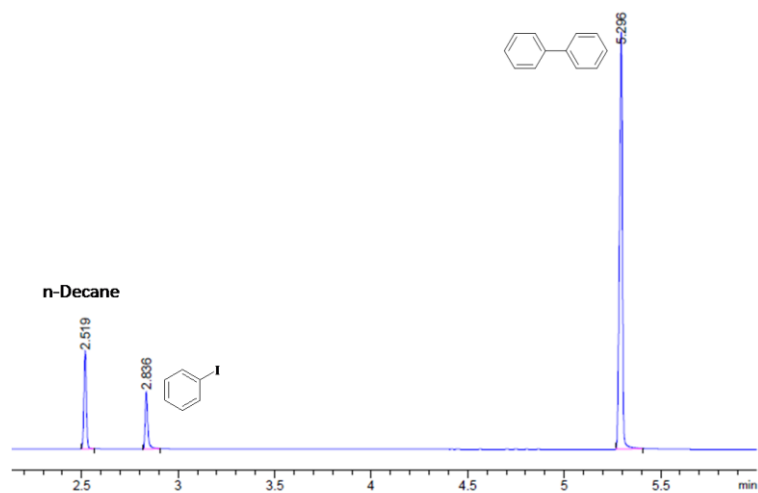


Figura 205. Cromatograma de la reacción de Suzuki de iodobenceno con ácido fenilborónico.

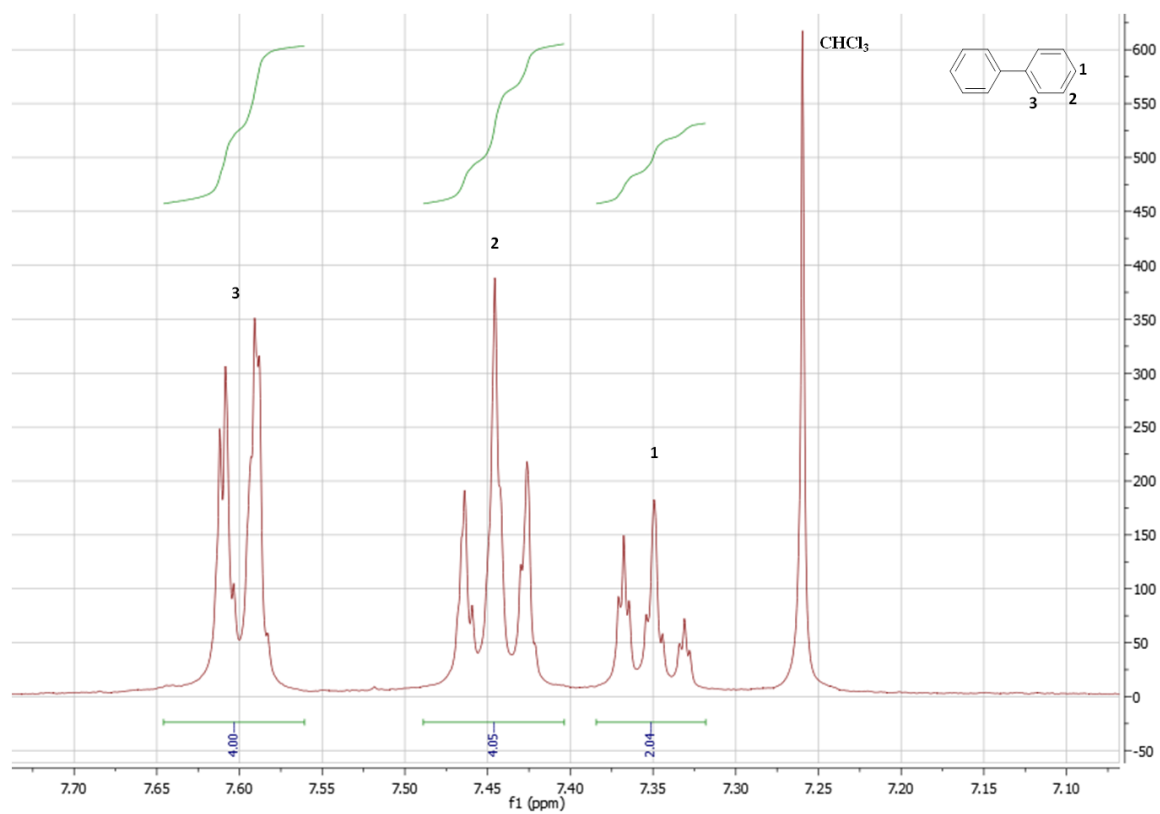


Figura 206. Espectro ¹H-RMN de bifenilo.

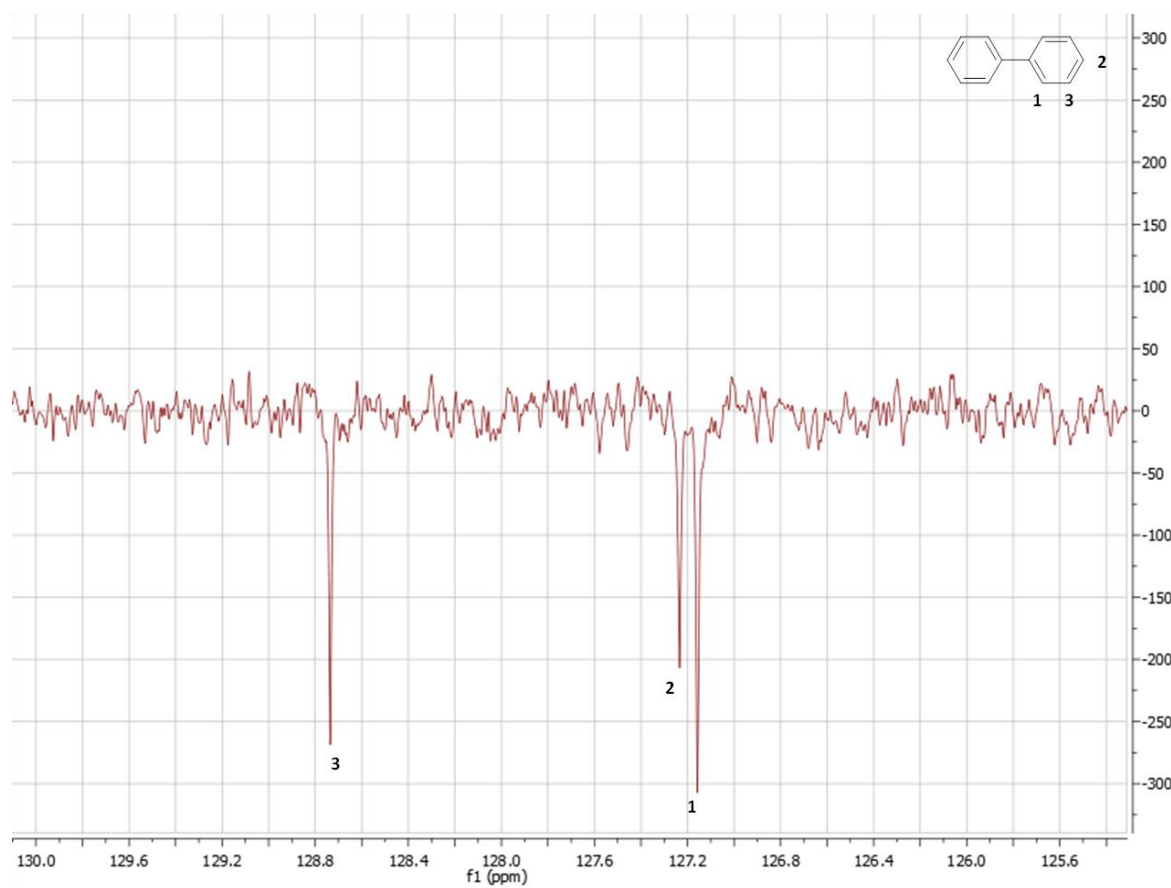


Figura 207. Espectro ^{13}C -RMN (APT) de bifenilo.

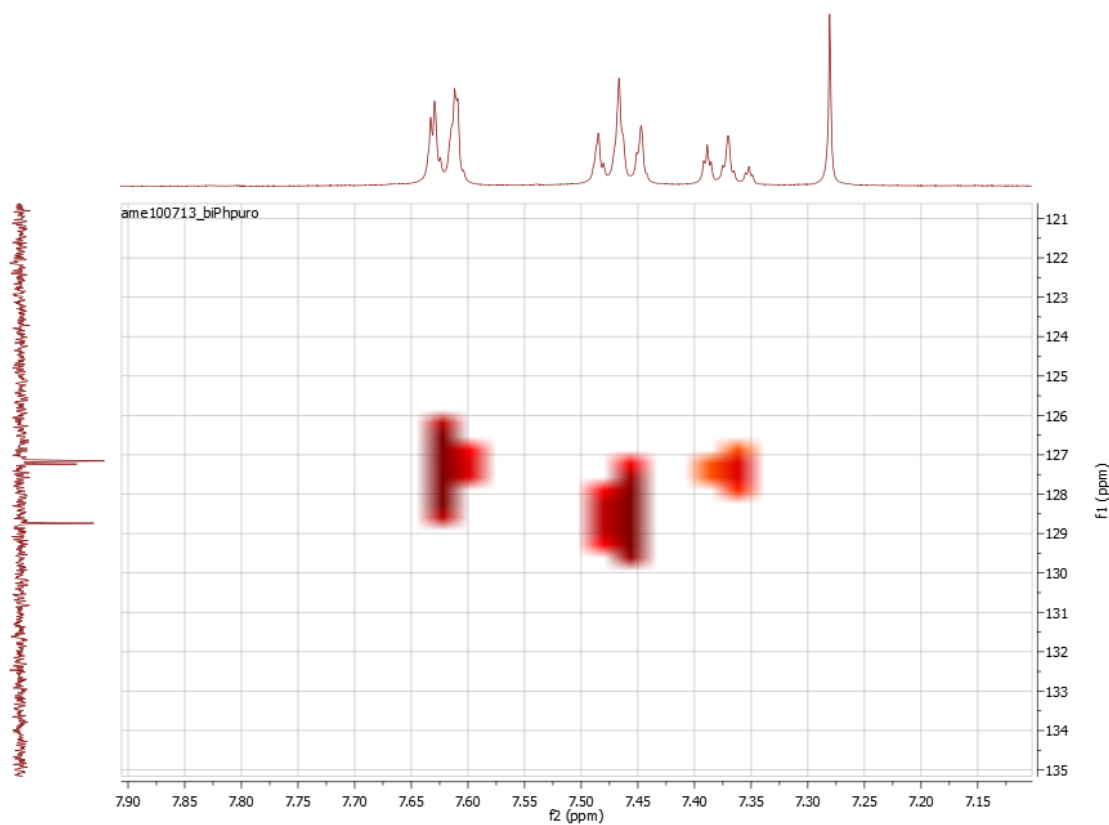


Figura 208. Espectro ^1H , ^{13}C -RMN (HSQC) de bifenilo.

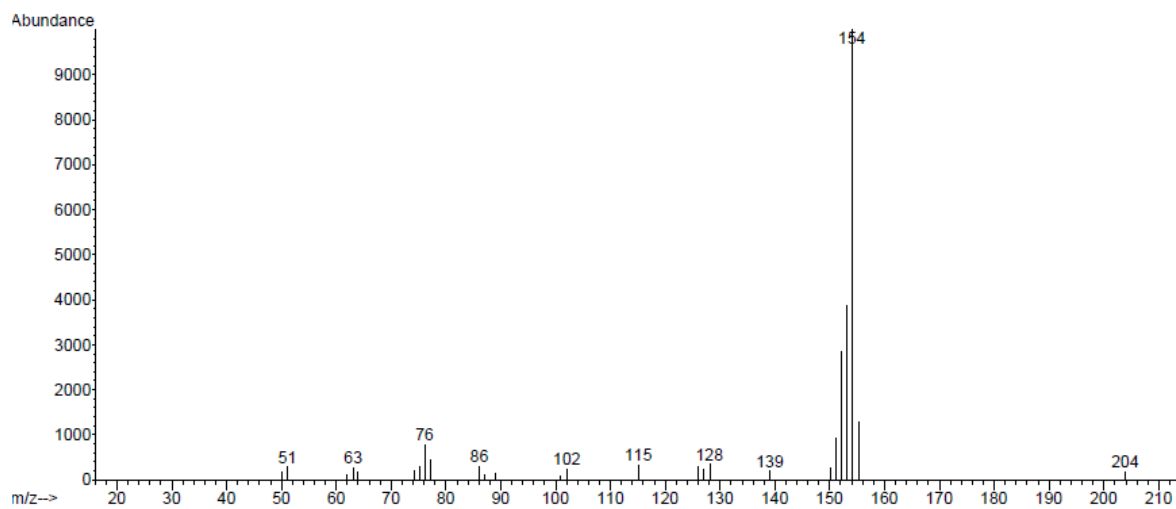
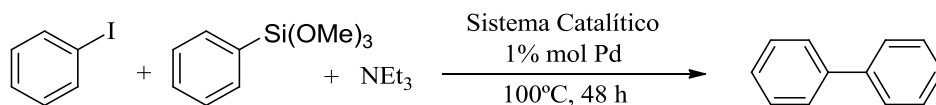


Figura 209. Espectro de masas de bifenilo.

6.3.8. Procedimiento general para la reacción de Hiyama



Esquema 113. Procedimiento general para la reacción de Hiyama.

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de iodobenceno, 0,75 mmol de trietilamina.³²² A continuación, en un matraz schlenck de 20 mL donde se encontraba el sistema catalítico anteriormente preparado, se dispersó 0,45 mmol de trimetoxifenilsilano primero y se adsorbió la mezcla de reacción después.

La reacción se llevó a cabo a 120 °C durante 48 horas. Pasado este periodo de tiempo, el sólido se enfrió a 35 °C y se lavó con pentano (2 × 10 mL y 2 × 5 mL). A continuación, se analizó la mezcla de extracción por CG-FID y se eliminó el disolvente de extracción a presión reducida, para concentrar el producto de reacción. El extracto concentrado se filtró por sílice usando como disolvente pentano y se caracterizó por RMN usando como disolvente CDCl₃. Finalmente, el disolvente residual en el sistema catalítico se eliminó a presión reducida para reutilizar el catalizador.

Caracterización de bifenilo pág. 372

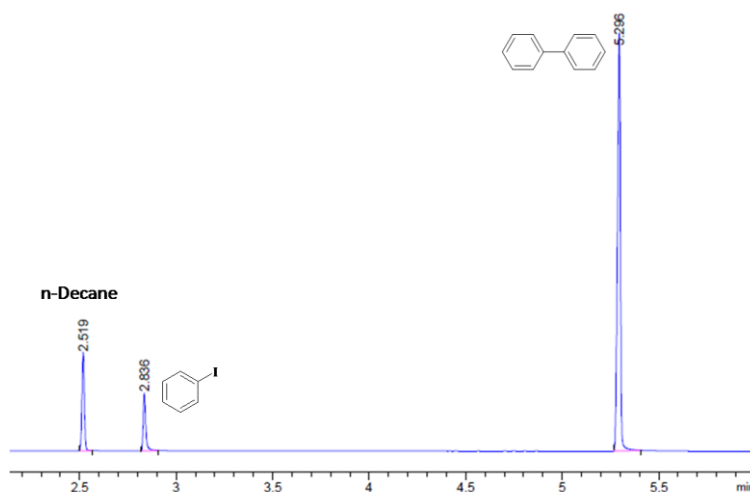
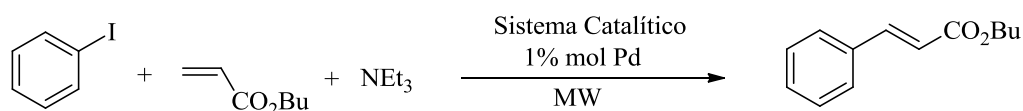


Figura 210. Cromatograma de la reacción de Hiyama de iodobenceno con trimetoxifenilsilano.

6.4. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO ACTIVADAS POR MICROONDAS

6.4.1. Procedimiento general para reacciones Heck activadas por microondas



Esquema 114. Procedimiento general para la reacción de Heck.

En un vial de 5 mL se preparó la mezcla de reacción (proporción para cada 0,003 mmol de Pd en sistema catalítico): 0,3 mmol de iodobenceno, 0,7 mmol de acrilato de butilo y 2,2 mmol de trietilamina.³²² A continuación, la mezcla de reacción fue transvasada a un tubo de microondas y adsorbida en el sistema catalítico previamente preparado. La reacción fue llevada a cabo por irradiación microondas durante un tiempo comprendido entre 5 y 10 minutos. Pasado este periodo de tiempo el sólido fue transferido a un matraz Schlenck de 20 mL, se calentó a 65 °C y se extrajo con hexano (1 × 10 mL y 4 × 5 mL). El sólido fue secado a presión reducida para ser reutilizado y los extractos de reacción fueron analizados por CG-FID. El extracto de reacción concentrado fue filtrado por sílice usando hexano como disolvente. A continuación, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el producto (líquido incoloro) de reacción fue caracterizado por RMN usando CDCl₃ como disolvente.

Caracterización de cinamato de butilo pág. 300

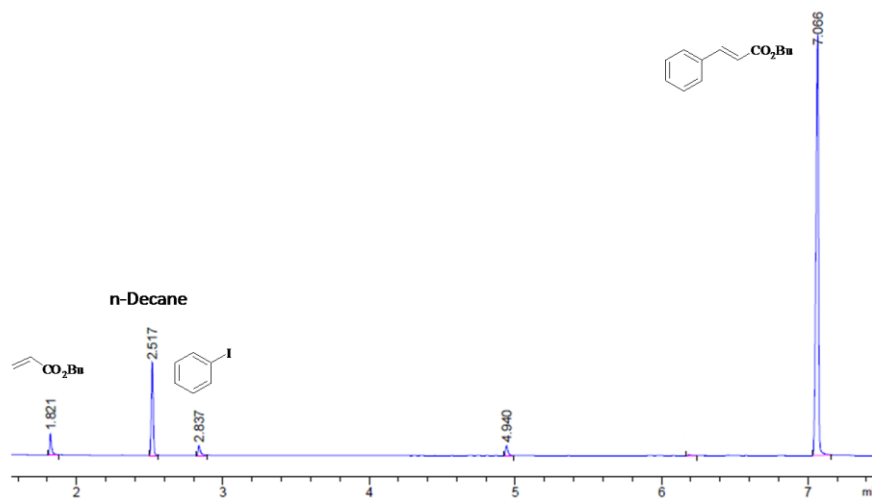


Figura 211. Cromatograma de la reacción de Heck de iodobenceno con acrilato de butilo.

CONCLUSIONES GENERALES

Tras la realización del trabajo de investigación de esta tesis doctoral, creo conveniente resaltar las siguientes ideas:

- Se ha conseguido inmovilizar nanopartículas de paladio en soportes sólidos mediante un método sencillo y reproducible. Las nanopartículas de paladio soportadas son muy estables, pudiéndose almacenar al aire sin ningún tipo de precaución.
- Se ha observado que los mejores resultados de actividad/reciclaje de los sistemas catalíticos se dan para aquellas reacciones de acoplamiento C-C que no incluyen una etapa de transmetalación.
- Para reacciones de Mizoroki-Heck se ha conseguido recuperar hasta en 75 ocasiones el sistema catalítico. Además, se ha desarrollado un método de reactivación de los catalizadores. Sin embargo, se ha observado una clara correlación entre la vida media de los sistemas catalíticos y la densidad electrónica de los sustratos olefínicos a acoplar, siendo más temprana la desactivación de los catalizadores para sustratos.
- Se ha observado que la activación de reacciones de acoplamiento por irradiación con MW acelera notablemente los procesos de acoplamiento C-C, sin embargo este aumento de velocidad de reacción lleva implícito la disminución de la vida media de los catalizadores.
- Se ha conseguido desarrollar una metodología para llevar a cabo de forma exitosa procesos de hidrogenación de sustratos insaturados de propiedades electrónicas muy diversas. Además, el sistema catalítico Pd-PVP@laponita ha demostrado ser muy activo y recuperable.
- Se ha conseguido desarrollar una metodología para llevar a cabo procesos consecutivos Heck/hidrogenación. Sin embargo, llevar a cabo estos procesos de forma consecutiva lleva implícita la limitación de solo poder utilizar el sistema catalítico durante un ciclo de hidrogenación.
- Por último, se ha mostrado la posibilidad de aplicación sintética de los sistemas catalíticos desarrollados en la tesis doctoral mediante la síntesis de resveratrol y nabumetona.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3451.
- ² a) Frankland, *E. Ann.* 1849, 71, 213. b) Frankland, E., *J. Chem. Soc.* 1850, 2, 297. c) Seyferth, D. *Organometallics* 2001, 20, 2940.
- ³ a) A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* 1855, 44, 275; b) A. Wurtz, *Ann. Chem. Pharm.* 1855, 96, 364.
- ⁴ a) R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1862, 121, 361; b) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1864, 131, 303; c) B. Tollens, R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1864, 129, 369.
- ⁵ a) C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1869, 2, 422; b) C. Glaser, *Ann. Chem. Pharm.* 1870, 154, 137.
- ⁶ F. Ullmann, *J. Bielecki, Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1901, 34, 2174.
- ⁷ A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1882, 15, 50.
- ⁸ V. Grignard, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1900, 130, 1322.
- ⁹ G. M. Bennet, E. E. Turner, *J. Chem. Soc. Trans.* 1914, 105, 1057.
- ¹⁰ J. Krizewsky, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 1919, 115, 559.
- ¹¹ a) A. Job, R. Reich, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1923, 177, 1439; b) A. Job, R. Reich, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1924, 179, 330.
- ¹² R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 20.
- ¹³ H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* 1939, 152, 237.
- ¹⁴ M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 1941, 63, 2316.
- ¹⁵ M. S. Kharasch, O. Reinmuth in *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, New York, 1954.
- ¹⁶ M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 504.
- ¹⁷ J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1483.
- ¹⁸ J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1485.
- ¹⁹ J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 1487.
- ²⁰ W. Chodkiewicz, P. Cadot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* 1955, 241, 1055.
- ²¹ a) W. Chodkiewicz, *Ann. Chim. Paris* 1957, 2, 819; b) Review: P. Cadot, W. Chodkiewicz in *Chemistry of acetylenes* (Ed.: H. G. Viehe), Marcel Dekker, New York, 1969, pp. 597.
- ²² a) C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 2163; b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 3313.
- ²³ a) R. Mozingo, *Org. Synth.* 1946, 26, 77. b) H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* 1952, 35, 446.
- ²⁴ J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, H. Kojer, R. Rüttiger, *Angew. Chem.* 1959, 71, 176.
- ²⁵ a) J. Tsuji, H. Takahashi, M. Morikawa, *Tetrahedron Lett.* 1965, 6, 4387.; b) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* 1999, 71, 1539.
- ²⁶ R. F. Heck, *Synlett* 2006, 2855.
- ²⁷ a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5518; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5526; c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5531; d) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5535; e) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5538; f) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5542; g) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5546.
- ²⁸ P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* 1968, 1, 6.
- ²⁹ a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1133; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2320.

- ³⁰ a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1973, 46, 1505; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581.
- ³¹ L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, ISBN: 0-12-429785-4.
- ³² B. Basudeb, P. Susmita, *Appl. Organometal. Chem.* 2013, 27, 588.
- ³³ H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* 1975, 93, 259.
- ³⁴ L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* 1975, 93, 253.
- ³⁵ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* 1975, 16, 4467.
- ³⁶ a) S. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 2408; b) M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* 1975, 91, C39
- ³⁷ J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 765.
- ³⁸ A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* 1977, 125, 281.
- ³⁹ H. P. Dang, *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 191.
- ⁴⁰ S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6729.
- ⁴¹ E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 596b.
- ⁴² a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* 1977, 42, 1821; b) A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 683.
- ⁴³ J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* 1977, 132, C17.
- ⁴⁴ E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340.
- ⁴⁵ D. Azarian, S. S. Dua, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Organomet. Chem.* 1976, 117, C55.
- ⁴⁶ a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* 1977, 301; b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* 1977, 129, C36 c) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* 1977, 1423.
- ⁴⁷ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 3636.
- ⁴⁸ a) M. Kosugi, K. Fugami in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), Wiley, New York, 2002, pp. 263; b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, 98, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508.
- ⁴⁹ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 866.
- ⁵⁰ H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1083.
- ⁵¹ a) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147; b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.
- ⁵² J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics* 1982, 1, 542.
- ⁵³ A. Hallberg, C. Westerlund, *Chem. Lett.* 1982, 1993.
- ⁵⁴ a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 918. b) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 58.
- ⁵⁵ a) S. E. Denmark, J. Y. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5821 b) S. E. Denmark, C. S. Regens, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1486.
- ⁵⁶ a) M. E. Hoke, P. DeShong, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1684; b) M. E. Mowery, P. DeShong, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3266 ; c) P. DeShong, C. J. Handy, M. Mowery, *Pure Appl. Chem.* 2000, 72, 1655.
- ⁵⁷ A. Balanta, C. Godard, C. Claver, *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 4973.
- ⁵⁸ C. Röhlich, K. Köhler, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 2263.
- ⁵⁹ a) I.J.S. Fairlamb, R.J.K. Taylor, J.L. Serrano, G. Sanchez, *New J. Chem.*, 2006, 30, 1695; b) I. J. S. Fairlamb, *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6, 3645.
- ⁶⁰ G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1555.
- ⁶¹ R. Martin, S.L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41, 1461.

-
- ⁶² L. Ackermann, *Org. Lett.*, 2005, 7, 3123.
- ⁶³ a) M. Beller, H. Fischer, W.A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1992.; b) M. Beller, H. Fischer, W.A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Angew. Chem.* 1995, 34, 1848.; c) W.A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1989.; d) W.A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* 1995, 34, 1844.
- ⁶⁴ R.B. Bedford, *Chem. Commun.* 2003, 1787.
- ⁶⁵ J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.* 2005, 105, 2527.
- ⁶⁶ W.A. Herrmann, *Angew. Chem.*, 2002, 114, 1342; W.A. Herrmann, *Angew. Chem.* 2002, 41, 1291.
- ⁶⁷ O. Navarro, R.A. Kelly, S.P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 16194.
- ⁶⁸ M. Ohff, A. Ohff, M.E. van der Boom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11687.
- ⁶⁹ J.T. Singleton, *Tetrahedron*, 2003, 59, 1837.
- ⁷⁰ T. Teranishi and M. Miyake *Chem. Mater.* 1998, 10, 594.
- ⁷¹ a) D. Astruc, F. Lu, J. Ruiz Aranzaes, *Angew. Chem.* 2005, 44, 7399.; b) J. G. De Vries, *Dalton Trans.* 2006, 421.; c) D. Astruc, *Inorg. Chem.* 2007, 46, 1884.
- ⁷² Didier Astruc. In *Nanoparticles and catalysis*; Didier Astruc. Ed. WILEY-VCH. Weinheim 2008; ISBN: 978-3-527-31572-7.
- ⁷³ a) M. Faraday, *Philos. Trans.* 1857, 151, 183.; b) M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* 2004, 104, 293.
- ⁷⁴ M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. J. Whyman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 801.
- ⁷⁵ C. Bosch, A. Mittasch, 1917, US pat. 1 244 580.
- ⁷⁶ D. Y. Cha, G. Parravano, *J. Catal.* 1970, 18, 320.
- ⁷⁷ Y. Li, E. Boone, M. A. El-Sayed, *Langmuir* 2002, 18, 4921.
- ⁷⁸ V. Polshettiwar, C. Len, A. Fihri, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, 253, 2599.
- ⁷⁹ a) Y. Uozumi, *Top. Curr. Chem.* 2004, 242, 77.; b) P. Lu, J. Lu, H. You, P. Shi, J. Dong, *Prog. Chem.*, 2009, 21, 1434.
- ⁸⁰ A. Zamboulis, N. Moitra, J.J.E. Moreau, X. Cattoen, M.W.C. Man, *J. Mater. Chem.* 2010, 20, 9322.
- ⁸¹ M. Seki, *Synthesis*, 2006, 2975.
- ⁸² B. Yoon, C. M. Wai, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 17174.
- ⁸³ H. Zou, S. Wu, J. Shen, *Chem. Rev.* 2008, 108, 3893.
- ⁸⁴ B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14127.
- ⁸⁵ J. Tsuji, T. Fujihara, *Inorg. Chem.*, 2007, 46, 1895.
- ⁸⁶ a) M. Gruber, M. Wagner, R. Heidenreich, J.G.E. Krauter, N. Coskun, K. Köhler, *Catal. Lett.*, 2004, 94, 177.; b) W.J. Sommer, M. Weck, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, 251, 860.
- ⁸⁷ M. Guino, K.K. Hii, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 608.
- ⁸⁸ T. Welton, *Green Chem.* 2011, 13, 225.
- ⁸⁹ J.D. Scholten, B.C. Leal, J. Dupont, *ACS Catal.* 2012, 2, 184.
- ⁹⁰ a) J. Dupont, P.A.Z. Suarez, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006, 8, 2441.; b) J. Dupont, *J. Braz. Chem. Soc.* 2004, 15, 341.
- ⁹¹ a) D.B. Zhao, Z.F. Fei, T.J. Geldbach, R. Scopelliti, P.J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15876.; b) C. Chiappe, D. Pieraccini, D.B. Zhao, Z.F. Fei, P.J. Dyson, *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 68.; c) Z.F. Fei, D.B. Zhao, D. Pieraccini, W.H. Ang, T.J.

- Geldbach, R. Scopelliti, C. Chiappe, P.J. Dyson, *Organometallics*, 2007, 26, 1588.; d) X. Yang, Z.F. Fei, T.J. Geldbach, A.D. Phillips, C.G. Hartinger, Y.D. Li, P.J. Dyson, *Organometallics*, 2008, 27, 3971.; e) Y.G. Cui, I. Biondi, M. Chaubey, X. Yang, Z.F. Fei, R. Scopelliti, C. G. Hartinger, Y.D. Li, C. Chiappe, P. J. Dyson, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010, 12, 1834.
- ⁹² a) V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, P. Cotugno, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 1272.; b) M.H.G. Prechtel, J.D. Scholten, J. Dupont, *Molecules*, 2010, 15, 3441.
- ⁹³ M.H.G. Prechtel, M. Scariot, J. D. Scholten, G. Machado, S.R. Teixeira, J. Dupont, *Inorg. Chem.* 2008, 47, 8995.
- ⁹⁴ V. Calo, A. Nacci, A. Monopoli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3791.
- ⁹⁵ a) Loupy, A. (ed.) (2006) *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim; b) D. Dallinger, C.O. Kappe, *Chem. Rev.* 2007, 107, 2563.; c); A. Molnár, (ed.) (2012) *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- ⁹⁶ P. Appukkuttan, V.P. Mehta, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 1467.
- ⁹⁷ a) P. Appukkuttan, E. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 1133; b) L. Bai, J.-X. Wang, *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 535.
- ⁹⁸ D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak, *Adv. Polym. Sci.*, 2003, 163, 193.
- ⁹⁹ a) V. Polshettiwar, R.S. Varma, *Green Chem.*, 2010, 12, 743.; b) V. Polshettiwar, M.N. Nadagouda, R.S. Varma, *Aust. J. Chem.*, 2009, 62, 16.
- ¹⁰⁰ a) N. Kuhnert, *Angew. Chem.*, 2002, 114, 1943.; b) C.O. Kappe, *Angew. Chem.*, 2004, 116, 6408.; c) C.O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, 37, 1127.; d) M.A. Herrero, J.M. Kremsner, C.O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 36.
- ¹⁰¹ L. Öhberg, J. Westman, *Synlett*, 2001, 1296.
- ¹⁰² a) H. Pennemann, P. Watts, S.J. Haswell, V. Hessel, H. Loewe, *Org. Process Res. Dev.* 2004, 8, 422–439; b) E. Comer, M.G. Organ, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 8160.
- ¹⁰³ G. A. Ozin, A. C. Arsenault, *Nanochemistry*, RSC Publishing, Cambridge, UK, 2005.
- ¹⁰⁴ a) Z. W. Pan, Z. R. Dai, Z. L. Wang, *Science* 2001, 291, 1947.; b) W. Shi, H. Peng, N. Wang, C. P. Li, L. Xu, C. S. Lee, R. Kalish, S. T. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 11095.
- ¹⁰⁵ a) T. Sasaki, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B* 1997, 101, 10159.; b) Z. R. Dai, Z. W. Pan, Z. L. Wang, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 902.; c) S. H. Yu, M. Yoshimura, *Adv. Mater.* 2002, 14, 296.
- ¹⁰⁶ Z. R. Dai, Z. W. Pan, Z. L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8673.
- ¹⁰⁷ a) R. Tenne, M. Homyonfer, Y. Feldman, *Chem. Mater.* 1998, 10, 3225.; b) Y. Saito, T. Matsumoto, *Nature*. 1998, 392, 237.
- ¹⁰⁸ G. Schmid, *Chem. Rev.* 1992, 92, 1709.
- ¹⁰⁹ H. Yu, J. Li, R. A. Loomis, L.-W. Wang, W. E. Buhro, *Nature Mater.* 2003, 2, 517.
- ¹¹⁰ A. Henglein, *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 5457.
- ¹¹¹ H. Choi, S. R. Al-Abed, S. Agarwal, D. D. Dionysiou, *Chem. Mater.* 2008, 20, 3649.
- ¹¹² S. Tsubota, M. Haruta, T. Kobayashi, A. Ueda and Y. Nakahara, *Preparation of Catalysts V: Scientific Bases for Preparation of Heterogeneous Catalysts*. In: G. Ponecelet, P. A. Jacobs, Grange and B. Delmon, Eds. *Studies in Surface Science and Catalysis*, Elsevier Science Publ B. V., Amsterdam, 1991, 63, 695.
- ¹¹³ M. Haruta, S. Tsubota, T. Kobayashi, T. Kageyama, M. J. Genet, *J. Catal.* 1993, 144, 175.
- ¹¹⁴ A. Martinez, G. Prieto, *Catal. Commun.*, 2007, 8, 1479.
- ¹¹⁵ P. He, M. Zhang, D. Yang, J. Yang, *Surf. Rev. Lett.* 2006, 13, 51.

-
- ¹¹⁶ N. Panziera, P. Pertici, L. Barazzone, A. M. Caporusso, G. Vitulli, P. Salvadori, S. Borsacchi, M. Geppi, C. A. Veracini, G. Martra, L. Bertinetti, *J. Catal.* 2007, 246, 351.
- ¹¹⁷ S. M. George, *Chem. Rev.* 2010, 110, 111.
- ¹¹⁸ J. E. Martin, J. P. Wilcoxon, J. Odinek, and P. Provencio, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 971.
- ¹¹⁹ S. Dominguez-Dominguez, J. Arias-Pardilla, A. Berenguer-Murcia, E. Morallon and D. Cazorla-Amoros, *J. Appl. Electrochem.* 2007, 38, 259.
- ¹²⁰ Y. Zhang, C. Erkey, *J. Supercrit. Fluids*, 2006, 38, 252.
- ¹²¹ D. Nagao, Y. Shimazaki, S. Saeki, Y. Kobayashi, M. Konno, *Colloids Surf. A*, 2007, 302, 623.
- ¹²² G. Glaspell, L. Fuoco M. S. El-Shall, *J. Phys. Chem. B*, 2005, 109, 17350.
- ¹²³ G. Glaspell, H. M. A. Hassan, A. Elzatahry, V. Abdalsayed, M. S. El-Shall, *Top. Catal.* 2008, 47, 22.
- ¹²⁴ R. G. Compton, J. C. Eklund, F. Marken, *Electroanalysis*, 1997, 9, 509.
- ¹²⁵ R. Strobel, S. E. Pratsinis, A. Baiker, *J. Mater. Chem.* 2005, 15, 605.
- ¹²⁶ L. Delannoy, N. E. Hassan, A. Musi, N. N. Le To, J.-M. Krafft, C. Louis, *J. Phys. Chem. B*. 2006, 110, 22471.
- ¹²⁷ A. Miyazakia, I. Balint, K.-I. Aika, Y. Nakano, *J. Catal.* 2001, 204, 364.
- ¹²⁸ D. Shah, H. Kaur, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2012, 359, 69.
- ¹²⁹ J. Zhu, K. Kailasam, A. Fischer, A. Thomas, *ACS Catal.* 2011, 1, 342.
- ¹³⁰ A. Barau, V. Budarin, A. Caragheorgheopol, R. Luque, D. J. Macquarrie, A. Prella, V. S. Teodorescu, M. Zaharescu, *Catal. Lett.* 2008, 124, 204.
- ¹³¹ S. Schimpf, M. Lucas, C. Mohr, U. Rodemerck, A. Brückner, J. Radnik, H. Hofmeister, P. Claus, *Catal. Today*, 2002, 72, 63.
- ¹³² A. Sandoval, A. Gomez-Cortes, R. Zanella, G. Diaz, J. M. Saniger, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007, 278, 200.
- ¹³³ B. G. Ershov, E. Janata, M. Michaelis, A. Henglein, *J. Phys. Chem.* 1991, 95, 8996.
- ¹³⁴ A. Henglein, M. Giersig, *J. Phys. Chem. B*, 1999, 103, 9533.
- ¹³⁵ a) A. Henglein, D. Meisel, *Langmuir* 1998, 14, 7392.; b) A. Henglein, *Langmuir* 1999, 15, 6738.
- ¹³⁶ R. Rafaeloff, Y. Haruvy, J. Binenboym, G. Baruch, L. A. Rajbenbach, *J. Mol. Catal.* 1983, 22, 219.
- ¹³⁷ a) N. Toshima, T. Takahashi, H. Hirai, *Chem. Lett.* 1985, 1245.; b) N. Toshima, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 65, 400.
- ¹³⁸ G.-H. Moon, Y. Park, W. Kim, W. Choi, *Carbon*, 2011, 49, 3454.
- ¹³⁹ P. He, M. Zhang, D. Yang, J. Yang, *Surf. Rev. Lett.* 2006, 13, 51.
- ¹⁴⁰ H. Feng, J. W. Elam, J. A. Libera, W. Serietapun, P. C. Stair, *Chem. Mater.*, 2010, 22, 3133.
- ¹⁴¹ a) T. S. Ahmadi, Z. L. Wang, T. C. Green, A. Henglein, M. A. El-Sayed, *Science* 1996, 272, 1924.; b) W. Yu, H. Liu, *Chem. Mater.* 1998, 10, 1205.; c) A. Henglein, *J. Phys. Chem. B*, 2000, 104, 6683.; d) A. Henglein, M. Giersig, *J. Phys. Chem. B*, 2000, 104, 6767.
- ¹⁴² a) D. Burshtain, L. Zeiri, S. Efrima, *Langmuir* 1999, 15, 3050.; b) R. S. Underhill, G. Liu, *Chem. Mater.* 2000, 12, 3633.; c) C. L. Chiang, *J. Colloid Interface Sci.* 2001, 239, 334.; d) M. L. Wu, D. H. Chen, and T. C. Huang, *Chem. Mater.* 2001, 13, 599.
- ¹⁴³ K. R. Brown, D. G. Walter, M. J. Natan, *Chem. Mater.* 2000, 12, 306.
- ¹⁴⁴ K. Torigoe, A. Suzuki, K. Esumi, *J. Colloid Interface Sci.* 2001, 241, 346.
- ¹⁴⁵ M. Zhao, R. M. Crooks, *Chem. Mater.* 1999, 11, 3379.

- ¹⁴⁶ a) H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, *J. Macromol. Sci., Chem.* 1978, A12, 1117.; b) O. Siiman, W. P. Hsu, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 1986, 82, 851.; c) S. Pathak, M. T. Greci, R. C. Kwong, K. Mercado, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, and M. E. Thompson, *Chem. Mater.* 2000, 12, 1985.
- ¹⁴⁷ Y. Wang, J. Ren, K. Deng, L. Gui, Y. Tang, *Chem. Mater.* 2000, 12, 1622.
- ¹⁴⁸ a) G. Frens, *Nature* 1973, 241, 20.; b) C. H. Munro, W. E. Smith, M. Garner, J. Clarkson, P. C. White, *Langmuir* 1995, 11, 3721.
- ¹⁴⁹ M. Y. Han, C. H. Quek, W. Huang, C. H. Chew, C. M. Gan, *Chem. Mater.* 1999, 11, 1144.
- ¹⁵⁰ a) K. Meguro, M. Torizuka, K. Esumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 341.; b) A. B. R. Mayer, W. Grebner, R. Wannemacher, *J. Phys. Chem. B* 2000, 104, 7278.
- ¹⁵¹ a) N. R. Jana, L. Gearheart, C. J. Murphy, *Chem. Mater.* 2001, 13, 2313.; b) S. Chen, Z. Fan, D. L. Carroll, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 10777.
- ¹⁵² J. G. Wang, K. G. Neoh, E. T. Kang, *J. Colloid Interface Sci.* 2001, 239, 78.
- ¹⁵³ X. Dai, Y. Tan, J. Xu, *Langmuir*, 2000, 18, 9010.
- ¹⁵⁴ Y. Tan, Y. Li, D. Zhu, *Langmuir*, 2002, 18, 3392.
- ¹⁵⁵ a) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, *Macromol. Rep.* 1996, A33, 451.; b) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, *Polym. Bull.* 1996, 37, 683.; c) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, S. H. Hausner, *J. Appl. Polym. Sci.* 1998, 70, 1209.; d) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, S. H. Hausner, *Angew. Makromol. Chem.* 1998, 259, 45.
- ¹⁵⁶ a) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* 1997, 35, 3151.; b) J. H. Youk, J. Locklin, C. Xia, M. K. Park, *R. Advincula, Langmuir*, 2001, 17, 4681.
- ¹⁵⁷ a) A. B. R. Mayer, J. E. Mark, R. E. Morris, *Polym. J.* 1998, 30, 197.; b) C.-W. Chen, K. Arai, K. Yamamoto, T. Serizawa, M. Akashi, *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 2811.
- ¹⁵⁸ a) C.-W. Chen, M. Akashi, *Langmuir* 1997, 13, 6465.; b) C.-W. Chen, M. Akashi, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* 1997, 35, 1329.; c) C.-W. Chen, T. Takezako, K. Yamamoto, T. Serizawa, M. Akashi, *Colloids Surf. A* 2000, 169, 107.
- ¹⁵⁹ A. Dalmia, C. L. Lineken, R. F. Savinell, *J. Colloid Interface Sci.* 1998, 205, 535.
- ¹⁶⁰ K. Meguro, Y. Nakamura, Y. Hayashi, M. Torizuka, and K. Esumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1998, 61, 347.
- ¹⁶¹ T. Teranishi, M. Hosoe, M. Miyake, *Adv. Mater.* 1997, 9, 65.
- ¹⁶² a) F. Porta, F. Ragaini, S. Cenini, G. Scari, *Gazz. Chim. Ital.* 1992, 122, 361.; b) G. W. Busser, J. G. Van Ommen, J. A. Lercher, *Adv. Catal. Nanostruct. Mater.* 1996, 213.
- ¹⁶³ F. Bonet, V. Delmas, S. Grugeon, R. Herrera Urbina, P.-Y. Silvert, K. Tekaiia-Elhsissen, *Nanostruct. Mater.* 2000, 11, 1277.
- ¹⁶⁴ W. Yu, M. Liu, H. Liu, and J. Zheng, *J. Colloid Interface Sci.* 1999, 210, 218.
- ¹⁶⁵ a) H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, *J. Macromol. Sci., Chem.* 1978, A12, 1117.; b) H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, *Chem. Lett.* 1978, 545.; c) H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, *J. Macromol. Sci., Chem.* 1979, A13, 727.; d) H. Hirai, *J. Macromol. Sci., Chem.* 1979, A13, 633.; e) N. Toshima, M. Kuriyama, Y. Yamada, H. Hirai, *Chem. Lett.* 1981, 793.; f) M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1983, 56, 2833.; g) H. Hirai, *Makromol. Chem., Suppl.* 1985, 14, 55.; h) A. Borsla, A. M. Wilhelm, H. Delmas, *Catal. Today* 2001, 66, 389.
- ¹⁶⁶ C. K. Tan, V. Newberry, T. R. Webb, and C. A. McAuliffe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1987, 1299.
- ¹⁶⁷ J. S. Bradley, E. W. Hill, S. Behal, C. Klein, B. Chaudret, A. Duteil, *Chem. Mater.* 1992, 4, 1234.
- ¹⁶⁸ D. De Caro, J. S. Bradley, *New J. Chem.* 1998, 22, 1267.

- ¹⁶⁹ a) A. B. R. Mayer, R. W. Johnson, S. H. Hausner, J. E. Mark, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* 1999, A36, 1427.; b) A. B. R. Mayer, S. H. Hausner, and J. E. Mark, *Polym.* 2000, J. 32, 15.
- ¹⁷⁰ a) J. Kiwi, M. Gratzel, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 7214.; b) C. K. Tan, V. Newberry, T. R. Webb, C. A. McAuliffe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1987, 1299.
- ¹⁷¹ H. H. Huang, F. Q. Yan, Y. M. Kek, C. H. Chew, G. Q. Xu, W. Ji, P. S. Oh, S. H. Tang, *Langmuir* 1997, 13, 172.
- ¹⁷² C.-C. Wang, D.-H. Chen, and T.-C. Huang, *Colloids Surf. A* 2001, 189, 145.
- ¹⁷³ J. Turkevich, P. C. Stevenson, and J. Hillier, *J. Discuss. Faraday Soc.* 1951, 11, 55.
- ¹⁷⁴ M. T. Reetz, W. Helbig, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7401.
- ¹⁷⁵ M. T. Reetz, S. A. Quaiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2240.
- ¹⁷⁶ X. R. Ye, Y. Lin, C. M. Wai, *Chem. Commun.* 2003, 642.
- ¹⁷⁷ X. R. Ye, Y. Lin, C. Wang, M. Engelhard, Y. Wang, C. M. Wai, *J. Mater. Chem.* 2004, 14, 908.
- ¹⁷⁸ S. A. Harfenist, Z. L. Wang, R. L. Whetten, I. Vezmar, M. M. Alvarez, *Adv. Mater.* 1997, 9, 817.
- ¹⁷⁹ Y. T. Didenko, W. B. McNamara III, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5817.
- ¹⁸⁰ a) S. A. Yeung, R. Hobson, S. Biggs, F. Grieser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 378.; b) F. Grieser, R. Hobson, J. Sostaric, and P. Mulvaney, *Ultrason.* 1996, 34, 547.; c) K. Okitsu, Y. Mizukoshi, H. Bandow, Y. Maeda, T. Yamamoto, Y. Nagata, *Ultrason. Sonochem.* 1996, 3, 249.; d) Y. Mizukoshi, E. Takagi, H. Okuno, R. Oshima, Y. Maeda, Y. Nagata, *Ultrason. Sonochem.* 2001, 8, 1.; e) T. Fujimoto, S. Terauchi, H. Umehara, I. Kojima, W. Henderson, *Chem. Mater.* 2001, 13, 1057.; f) K. Okitsu, M. Ashokkumar, F. Grieser, *J. Phys. Chem. B*, 2005, 109, 20673.; g) H. S. Park, J.-S. Kim, B. G. Choi, S. M. Jo, D. Y. Kim, W. H. Hong, *Carbon*, 2010, 48, 1325.; h) H.-B. Pan, C. M. Wai, *New J. Chem.* 2011, 35, 1649.
- ¹⁸¹ a) W. Yu, W. Tu, H. Liu, *Langmuir* 1999, 15, 6. ; b) W. Tu, H. Liu, *Chem. Mater.* 2000, 12, 564.
- ¹⁸² G. Glaspell, L. Fuoco, M. S. El-Shall, *J. Phys. Chem. B*, 2005, 109, 17350.
- ¹⁸³ S. Senkan, M. Kahn, S. Duan, A. Ly, C. Ledholm, *Catal. Today*, 2006, 117, 291.
- ¹⁸⁴ R. G. Compton, J. C. Eklund, F. Marken, *Electroanalysis*, 1997, 9, 509.
- ¹⁸⁵ L.-P. Jiang, A.-N. Wang, Y. Zhao, J.-R. Zhang, J.-J. Zhu, *Inorg. Chem. Commun.* 2004, 7, 506.
- ¹⁸⁶ X.-F. Qiu, J.-Z. Xu, J.-M. Zhu, J.-J. Zhu, S. Xu, H.-Y. Chen, *J. Mater. Res.* 2003, 18, 1399.
- ¹⁸⁷ L. Madler, W. J. Stark, S. E. Pratsinis, *J. Mater. Res.* 2003, 18, 115.
- ¹⁸⁸ T. Terenishi, M. Miyake, *Chem. Mater.* 1998, 10, 594.
- ¹⁸⁹ E. Ramirez, S. Jansat, K. Philippot, P. Lecante, M. Gomez, A. M. Masdeu-Bulto, B. Chaudret, *Journal of Organometallic Chemistry* 2004, 689, 4601.
- ¹⁹⁰ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Chem. Rev.* 2009, 38, 695.
- ¹⁹¹ a) L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1999, 142, 275.; b) L. Djakovitch, H. Heise, K. Köhler, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 584, 16.; c) K. Köhler, M. Wagner, L. Djakovitch, *Catal. Today*. 2001, 66, 105.
- ¹⁹² L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 5990.
- ¹⁹³ S. Noël, C. Luo, C. Pinel, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 1128.
- ¹⁹⁴ F. Durap, M. Rakap, M. Aydemir, S. Özkar, *Appl. Catal. A: Gen.* 2010, 382, 339.
- ¹⁹⁵ N. Ren, Y. H. Yang, Y. H. Zhang, Q. R. Wang, Y. Tang, *J. Catal.*, 2007, 246, 215.

- ¹⁹⁶ a) K. Okumura, H. Matsui, T. Tomiyama, T. Sanada, T. Honma, S. Hirayama, M. Niwa, *ChemPhysChem*. 2009, 10, 3265.; b) K. Okumura, H. Matsui, T. Sanada, M. Arao, T. Honma, S. Hirayama, M. Niwa, *J. Catal.* 2009, 265, 89.
- ¹⁹⁷ K. Okumura, T. Tomiyama, S. Okuda, H. Yoshida, M. Niwa, *J. Catal.*, 2010, 273, 156.
- ¹⁹⁸ K. Okumura, T. Tomiyama, S. Moriyama, A. Nakamichi, M. Niwa, *Molecules*, 2011, 16, 38.
- ¹⁹⁹ a) C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature*. 1992, 359, 710.; b) J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 10834.
- ²⁰⁰ a) D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science*. 1998, 279, 548.; b) D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6024.
- ²⁰¹ N. Linares, E. Serrano, M. Rico, A. M. Balu, E. Losada, R. Luque, J. García-Martinez, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 9024.
- ²⁰² C. P. Mehnert, D. W. Weaver, J. Y. Ying, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12289.
- ²⁰³ A. Papp, G. Galbács, Á. Molnár, *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 7725.
- ²⁰⁴ Á. Mastalir, B. Rác, Z. Király, Á. Molnár, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2007, 264, 170.
- ²⁰⁵ S. Jana, B. Dutta, R. Bera, S. Koner, *Inorg. Chem.* 2008, 47, 5512.
- ²⁰⁶ S. Jana, S. Haldar, S. Koner, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 4820.
- ²⁰⁷ W. Chang, G. Chae, S. R. Jang, J. Shin, B. J. Ahn, *J. Ind. Eng. Chem.* 2012, 18, 581.
- ²⁰⁸ a) Y. Wan, J. Chen, D. Zhang, H. Li, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2006, 258, 89.; b) H. Li, W. Chai, F. Zhang, J. Chen, *Green Chem.* 2007, 9, 1223
- ²⁰⁹ H. Li, J. Chen, Y. Wan, W. Chai, F. Zhang, Y. Lu, *Green Chem.* 2007, 9, 273.
- ²¹⁰ S. Banerjee, V. Balasanthiran, R. T. Koodali, G.A. Sereda, *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 4316.
- ²¹¹ S. Banerjee, H. Khatri, V. Balasanthiran, R. T. Koodali, G. Sereda, *Tetrahedron*, 2011, 67, 5717.
- ²¹² M. Gruttadauria, L. F. Liotta, A. M. P. Salvo, F. Giacalone, V. La Parola, C. Aprile, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, 353, 2119.
- ²¹³ D. V. Nadkarni, J. L. Fry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 997.
- ²¹⁴ Y. Feng, L. Li, Y. Li, W. Zhao, J. Gu, J. Shi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2010, 322, 50.
- ²¹⁵ X. Ma, Y. Zhou, J. Zhang, A. Zhu, T. Jiang, B. Han, *Green Chem.*, 2008, 10, 59.
- ²¹⁶ J. Demel, Sujandi, S. E. Park, J. Cejka, P. Stepnicka, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2009, 302, 28.
- ²¹⁷ a) J. Demel, M. Lamac, J. Cejka, P. Stepnicka, *ChemSusChem*. 2009, 2, 442.; b) J. Demel, J. Cejka, P. Stepnicka, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2010, 329, 13.
- ²¹⁸ R. J. Kalbasi, N. Mosaddegh, *J. Solid State Chem.*, 2011, 184, 3095.
- ²¹⁹ R. J. Kalbasi, N. Mosaddegh, *J. Inorg. Organomet. Polym.*, 2012, 22, 404.
- ²²⁰ B. Karimi, A. Zamani, *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 4531.
- ²²¹ a) O. M. Yaghi, H. Li, C. Davis, D. Richardson, T. L. Groy, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 474.; b) M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.*, 2001, 34, 319.; c) O. M. Yaghi, M. O’Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, *Nature*. 2003, 423, 705.; d) D. J. Tranchemontagne, J. R. Hunt, O. M. Yaghi, *Tetrahedron*, 2008, 64, 8553.
- ²²² a) H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature*. 1999, 402, 276.; b) J. Y. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Chem. Soc. Rev.*

- 2009, 38, 1450.; c) L. Ma, W. Lin, *Top. Curr. Chem.* 2010, 293, 175.; d) A. Corma, H. García, F. X. Llabres i Xamena, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 4606.
- ²²³ G. Férey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Sureblé, I. Margiolaki, *Science*. 2005, 309, 2040.
- ²²⁴ Y. K. Hwang, D. Y. Hong, J. S. Chang, S. H. Jung, Y. K. Seo, J. Kim, A. Vimont, M. Daturi, C. Serre, G. Férey, *Angew. Chem.* 2008, 120, 4168. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 4144.
- ²²⁵ B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem.* 2010, 122, 4148. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49, 4054.
- ²²⁶ Y. Huang, Z. Lin, R. Cao, *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 12706.
- ²²⁷ S. Gao, N. Zhao, M. Shu, S. Che, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2010, 388, 196.
- ²²⁸ M. Zhang, J. Guan, B. Zhang, D. Su, C. T. Williams, C. Liang, *Catal. Lett.*, 2012, 142, 313.
- ²²⁹ T. Ahnfeldt, D. Gunzelmann, T. Loiseau, D. Hirsemann, J. Senker, G. Férey, N. Stock, *Inorg. Chem.*, 2009, 48, 3057.
- ²³⁰ Y. Huang, Z. Zheng, T. Liu, J. Lü, Z. Lin, H. Li, R. Cao, *Catal. Commun.* 2011, 14, 27.
- ²³¹ J. Mondal, A. Modak, A. Bhaumik, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 2011, 350, 40.
- ²³² F. Coccia, L. Tonucci, N. d'Alessandro, P. D'Ambrosio, M. Bressan, *Inorganica Chimica Acta* 2013, 399, 12.
- ²³³ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4442.
- ²³⁴ Y. He, C. Cai, *Journal of Organometallic Chemistry* 2011, 696, 2689.
- ²³⁵ D. Astruc, *Inorg. Chem.* 2007, 184, 1884.
- ²³⁶ a) R. L. Augustine, S. T. O'Leary, *J. Mol. Catal.*, 1992, 72, 229.; b) R. L. Augustine, S. T. O'Leary, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 1995, 95, 277.
- ²³⁷ a) F. Zhao, K. Murakami, M. Shirai, M. Arai, *J. Catal.* 2000, 194, 479.; b) F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 843.
- ²³⁸ K. Köhler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 622.
- ²³⁹ A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2001, 173, 249.
- ²⁴⁰ K. Köhler, S. S. Pröckl, W. Kleist, *Curr. Org. Chem.*, 2006, 10, 1.
- ²⁴¹ N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 609.
- ²⁴² A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, 2003, 5, 3285.
- ²⁴³ C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 314.
- ²⁴⁴ A. S. Gruber, D. Pozebon, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7345.
- ²⁴⁵ K. Köhler, W. Kleist, S. S. Pröckl, *Inorg. Chem.* 2007, 46, 1876.
- ²⁴⁶ a) R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 161.; b) I. Thome, A. Nijs, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 979.
- ²⁴⁷ I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 10139.
- ²⁴⁸ L. Djakovitch, M. Wagner, C. G. Hartung, M. Beller, K. Köhler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2004, 219, 121.
- ²⁴⁹ S. Reimann, J. Stötzel, R. Frahm, W. Kleist, J. -D. Grunwaldt, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 3921.
- ²⁵⁰ F. Amoroso, U. Cersosimo, A. D. Zotto, *Inorg. Chim. Acta.* 2011, 375, 256.
- ²⁵¹ R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Synlett*, 2002, 1118.

- ²⁵² R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 1786.
- ²⁵³ M. Lautens, E. Tayama, C. Herse, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 72.
- ²⁵⁴ G. Palmisano, W. Bonrath, L. Boffa, D. Garella, A. Barge, G. Cravotto, *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 2338.
- ²⁵⁵ G. Shore, S. Morin, D. Mallik, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 1351.
- ²⁵⁶ S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera, R. Alibés, *Org. Lett.* 2008, 10, 3215.
- ²⁵⁷ A. Svennebring, N. Garg, P. Nilsson, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4720.
- ²⁵⁸ F. Bellina, C. Chiappe, *Molecules* 2010, 15, 2211.
- ²⁵⁹ S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 3451.
- ²⁶⁰ P. Gallezot, "Hydrogenation - Heterogeneous" in *Encyclopedia of Catalysis*, Volume 4, 2003, John Wiley & Sons.
- ²⁶¹ M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry 6th Edition*, 2007, John Wiley & Sons.
- ²⁶² S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, 2001, John Wiley & Sons.
- ²⁶³ a) N. D. Zelinsky, *N. Ber. Glinka, Dtsch. Chem. Ges.* 1911, 44, 2305.; b) S. Nishimura, T. Itaya, M. J. Shiota, *Chem. Soc., Chem. Commun.* 1967, 422.
- ²⁶⁴ a) R. L. Shriner, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 1924, 46, 1684.; b) D. Starr, R. M. Hixon, *Org. Synth., Coll. Vol.* 1943, 2, 566.
- ²⁶⁵ R. Mazingo, *Org. Synth., Coll. Vol.* 1955, 3, 685.
- ²⁶⁶ E. Ott, R. Schröter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1927, 60, 624.; b) W. H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.* 1928, 50, 3370.
- ²⁶⁷ E. R. Alexander, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 886.
- ²⁶⁸ a) W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* 1967, 1663.; b) R. G. Hiskey, R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 4798.
- ²⁶⁹ H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1973, 5, 880.
- ²⁷⁰ A. Yu. Stakheev, I. S. Mashkovskii, G. N. Baeva, N. S. Telegina, *R. J. Gen. Chem.* 2010, 80, 3, 618.
- ²⁷¹ R. Sablong, U. Schlotterbeck, D. Vogt, S. Mecking, *Adv. Synth. Catal.* 2003, 345, 333.
- ²⁷² J. Durand, E. Teuma, M. Gómez, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008, 3577.
- ²⁷³ a) G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8716.; b) A. Molnar, A. Sarkany, M. Varga, *J. Mol. Catal. A* 2001, 173, 185.; c) A. P. Umpierre, G. Machado, G. H. Fecher, J. Morais, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* 2005, 347, 1404.; d) O. M. Wilson, M. R. Knecht, J. C. García-Martínez, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 4510.; e) J. Silvestre-Albero, G. Rupprechter, H.-J. Freund, *Chem. Commun.* 2006, 80.; f) N. Semagina, A. Renken, D. Laub, L. Kiwi-Minsker, *J. Catal.* 2007, 246, 308.; g) N. Semagina, A. Renken, L. Kiwi-Minsker, *J. Phys. Chem. C* 2007, 111, 13933.
- ²⁷⁴ R. B. N. Baig, R. S. Varma, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2014, 2, 2155.
- ²⁷⁵ Y. Kume, K. Qiao, D. Tomida, C. Yokoyama, *Catal. Commun.* 2008, 9, 369.
- ²⁷⁶ J. -H. Yangab, D. Ma, *RSC Adv.* 2013, 3, 10131.
- ²⁷⁷ P. -F. Xu, W. Wang, *Catalytic Cascade Reactions*, 2014, John Wiley & Sons.
- ²⁷⁸ a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, 2006, Wiley-VCH, Weinheim.; b) T. J. J. Muller, *Metal Catalyzed Cascade Reactions*, 2006, Springer.
- ²⁷⁹ a) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, 1995, Wiley, Chichester, UK; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, 2004, Wiley, Chichester, UK.

- ²⁸⁰ a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* 1996, 96, 115.; b) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* 1996, 96, 195.; c) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7134.; d) T. Vlarr, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 809.
- ²⁸¹ a) Y. Hu, J. Zhou, X. Long, J. Han, C. Zhu, Y. Pan, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5009.; b) Y. Hu, J. Zhou, H. Lian, C. Zhu, Y. Pan, *Synthesis*, 2003, 8, 1177.
- ²⁸² a) J. Hitce, O. Baudoin, *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 2054.; b) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Gueritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5736.
- ²⁸³ Y. Hu, F. Song, F. Wu, D. Cheng, S. Wang, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 3110.
- ²⁸⁴ R. T. Ruck, M. A. Huffman, M. M. Kim, M. Shevlin, W. V. Kandur, I. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 4711.
- ²⁸⁵ a) F. X. Felpin, O. Ibarguren, L. Nassar-Hardy, E. Fouquet, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 1349.; b) F. X. Felpin, J. Coste, C. Zakri, E. Fouquet, *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 7238.
- ²⁸⁶ R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron*, 2010, 66, 5515.
- ²⁸⁷ a) T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Harring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 7923.; b) C. Coperet, T. Sugihara, G. Wu, I. Shimoyama, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3422.; c) C. Coperet, S. Ma, E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1996, 35, 2125.
- ²⁸⁸ a) V. K. Aggarwal, P. W. Davies, W. O. Moss, *Chem. Commun.* 2002, 972.
- ²⁸⁹ K. M. Shaulis, B. L. Hoskin, J. R. Townsend, F. E. Goodson, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5860.
- ²⁹⁰ S. Yahiaoui A. Fardost A. Trejos M. Larhed, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 2433.
- ²⁹¹ C. W. Lee, K. S. Oh, K. S. Kim, K. H. Ahn, *Org. Lett.* 2000, 2, 1213.
- ²⁹² a) M. Szlosek-Pinaud, P. Diaz, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8657.; b) M. Szlosek-Pinaud, P. Diaz, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron*, 2007, 63, 3340.
- ²⁹³ R. Lira, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13906.
- ²⁹⁴ J. P. Wolfe, M. A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1620.
- ²⁹⁵ a) J. Peng, W. Lin, S. Yuan, Y. Chen, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3145.; b) D. Jiang, J. Peng, Y. Chen, *Tetrahedron*, 2008, 64, 1641.
- ²⁹⁶ S. Jaegli, W. Erb, P. Retailleau, J. P. Vors, L. Neuville, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 5863.
- ²⁹⁷ K. T. Yip, N. Zhu, D. Yang, *Org. Lett.* 2009, 11, 1911.
- ²⁹⁸ E. Negishi, L. S. Harring, Z. Owczarczyk, M. M. Mohamud, M. Ay, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3253.
- ²⁹⁹ C. H. Oh, Y. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 267.
- ³⁰⁰ G. Zhu, Z. Zhang, *Org. Lett.* 2003, 5, 3645.
- ³⁰¹ H. Yu, R. N. Richey, M. W. Carson, M. J. Coghlan, *Org. Lett.* 2006, 8, 1685.
- ³⁰² C. Bour, J. Suffert, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 6, 1390.
- ³⁰³ S. B. J. Kan, E. A. Anderson, *Org. Lett.* 2008, 10, 2323.
- ³⁰⁴ L. R. Pottier, J. F. Peyrat, M. Alami, J. D. Brion, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4035.
- ³⁰⁵ J. Schonhaber, W. Frank, T. J. J. Muller, *Org. Lett.* 2010, 12, 4122.
- ³⁰⁶ C. Xi, C. Chen, J. Lin, X. Hong, *Org. Lett.* 2005, 7, 347.
- ³⁰⁷ N. Chernyak, D. Tilly, Z. Li, V. Gevorgyan, *Chem. Commun.* 2010, 46, 150.
- ³⁰⁸ R. Alvarez, C. Martinez, Y. Madich, J. G. Denis, J. M. Aurrecoechea, A. R. Lera, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 12746.
- ³⁰⁹ R. Alvarez, C. Martinez, Y. Madich, J. G. Denis, J. M. Aurrecoechea, A. R. Lera, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 12746.

- ³¹⁰ a) S. Ma, X. Lu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 733.; b) S. Ma, X. Lu, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1245.; c) Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5213.
- ³¹¹ a) Y. Xiao, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1903.; b) Y. Xiao, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 617.; c) R. Liu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 9303.; d) Y. Xiao, J. Zhang, *Chem. Commun.* 2010, 46, 752.; e) W. Li, J. Zhang, *Chem. Commun.* 2010, 46, 8839.; f) R. Liu, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 36.; g) R. Liu, J. Zhang, *Chem. Asian J.* 2012, 7, 294.
- ³¹² J. Tsuji, H. Watanabe, I. Minami, I. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2196.
- ³¹³ a) M. Yoshida, M. Ihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 616.; b) M. Yoshida, M. Fujita, T. Ishii, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4874.; c) M. Yoshida, M. Fujita, M. Ihara, *Org. Lett.* 2003, 5, 3325.
- ³¹⁴ H. Ohno, A. Okano, S. Kosaka, K. Tsukamoto, M. Ohata, K. Ishihara, H. Maeda, T. Tanaka, N. Fujii, *Org. Lett.* 2008, 10, 1171.
- ³¹⁵ a) H.-P. Bi, X.-Y. Liu, F.-R. Gou, L.-N. Guo, X.-H. Duan, X.-Z. Shu, Y.-M. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7068.; b) L.-N. Guo, X.-H. Duan, Y.-M. Liang, *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 111.
- ³¹⁶ a) S. Ma, *Chem. Rev.* 2005, 105, 2829.; b) S. Ma, *Aldrichim. Acta*, 2007, 40, 91.; c) N. Krause, A. S. K. Hashmi, *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, 2004, Weinheim, Germany.
- ³¹⁷ S. Ma, *Acc. Chem. Res.*, 2003, 36, 701.
- ³¹⁸ a) S. Ma, Z. Gu, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6182; b) Z. Gu, X. Wang, W. Shu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 10948.; c) Y. Deng, J. Li, S. Ma, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 4263.
- ³¹⁹ B. Alcaide, P. Almendros, T. M. del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4501.
- ³²⁰ W. Shu, G. Jia, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 2788.
- ³²¹ a) T. Teranishi, M. Miyake, *Chem. Mater.* 1998, 10, 594. b) Y. Li, E. Boone, M.A. El-Sayed, *Langmuir.* 2002, 18, 4921.
- ³²² A. V. Martínez, J. A. Mayoral, J. I. García, *Appl. Catal. Gen.* 2014, 472, 21.
- ³²³ E. Ramirez, S. Jansat, K. Philippot, P. Lecante, M. Gomez, A.M. Masdeu-Bultó, B. Chaudret, *J. Organomet. Chem.* 2004, 689, 4601.
- ³²⁴ J. Durand, E. Teuma, F. Malbosc, Y. Kihn, M. Gómez, *Catalysis Communications* 2008, 9, 273.
- ³²⁵ T. Fukuyama, M. Arai, H. Matsubara, I. Ryu, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 8105.
- ³²⁶ T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5147.
- ³²⁷ J. D. Senra, L. F. B. Malta, M. E. H. M. da Costa, R. C. Michel, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, O. A. C. Antunes, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 2411.
- ³²⁸ F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 6034
- ³²⁹ A. R. Siamaki, A. R. S. Khder, V. Abdelsayed, M. S. El-Shall, B. F. Gupton, *Journal of Catalysis* 279 (2011) 1
- ³³⁰ W. Prukała, M. Majchrzak, C. Pietraszuk, B. Marciniec, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* 2006, 254, 58.
- ³³¹ C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, L. R. Falvello, *Org. Lett.* 2003, 5, 1451.
- ³³² D. Alberico, A. Rudolph, M. Lautens, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 775.
- ³³³ B. Mariampillai, D. Alberico, V. Bidau, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14436.
- ³³⁴ H. Lebel, C. Ladjel, L. Bréthous, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13321

-
- ³³⁵ G. R. Pettit, M. P. Grealish, M. K. Jung, E. Hamel, R. K. Pettit, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 2534.
- ³³⁶ D. Lee, K. P. L. Bhat, H. H. S. Fong, N. R. Farnsworth, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn *J. Nat. Prod.* 2001, 64, 1286.
- ³³⁷ R. Csuk, S. Albert, B. Siewert, S. Schwarz, *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2012, 54, 669.
- ³³⁸ T. Shono, Y. Matsumura, J. Hayashi, K. Inoue, F. Iwasaki, T. Itoh, *J. Org. Chem.* 1985,50, 4967.
- ³³⁹ T. Iwasaki, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 5147.
- ³⁴⁰ P. J. Black, M. G. Edwards, J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 4367.
- ³⁴¹ Y. Yuan, Y. Bian, *Appl. Organometal. Chem.* 2008, 22, 15.
- ³⁴² W. Prukala, M. Majchrzak, C. Pietraszuk, B. Marciniak, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2006,254, 58.
- ³⁴³ S. D. Dreher, S. E. Lim, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3626.
- ³⁴⁴ C. Smit, M. W. Fraaije, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9482.
- ³⁴⁵ G. Cahiez, V. Habiak, C. Duplais, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4364.
- ³⁴⁶ W. M. Czaplik, M. Mayer, A. J. Von Wangelin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 607.
- ³⁴⁷ D. Alberico, A. Rudolph, M. Lautens, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 775.
- ³⁴⁸ W. B. Smith, *J. Org. Chem.* 1985,50, 3649.
- ³⁴⁹ J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12502.
- ³⁵⁰ M. Viviano, T. N. Glasnov, B. Reichart, G. Tekautz, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Dev.* 2011, 15, 858.
- ³⁵¹ C. Evangelisti, N. Panziera, M. Vitulli, P. Pertici, F. Balzano, G. Uccello-Barretta, P. Salvadori, *Applied Catalysis A: General* 2008, 339, 84.