



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR**

**TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA**

**Nuevos sistemas de reducción y acoplamiento basados en la  
utilización de nanopartículas de cobre y de hierro**

**Yanina Fernanda Moglie**

**BAHIA BLANCA**

**ARGENTINA**

**2008**

## PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 10 de agosto de 2004 y el 3 de noviembre de 2008, bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Radivoy como Director, y el Dr. Cristian Alejandro Vitale como Director Adjunto.

Yanina F. Moglie



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR  
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el ..../..../..... , mereciendo la calificación de .....(.....)

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me acompañaron durante todo este tiempo, sin cuya tolerancia y paciencia, mi esfuerzo y dedicación hubieran resultado inútiles.

En primer lugar, a mi director de tesis, el Dr. Gabriel Radivoy, por la concepción y capacitada dirección del presente trabajo, como así también por los valiosos conocimientos que me supo impartir. A mi director adjunto, el Dr. Cristian Vitale por sus acertadas y cálidas sugerencias para lograr mi superación personal.

A mi grupo de investigación, en especial a Olguita, a Evangelina y a Fabiana.

A mis viejos y nuevos compañeros de trabajo.

A mis padres y hermanos, por su apoyo incondicional y porque a la distancia me alentaron en todo momento.

Al Dr. Miguel Yus y al Dr. Francisco Alonso del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante (España).

Finalmente, al Departamento de Química, a la Secretaría de Ciencia y Tecnología y al Departamento de Geología de la Universidad Nacional del Sur. Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por las becas otorgadas, a la Fundación Antorchas, a los servicios de Microscopía Electrónica del CCT-CONICET Bahía Blanca y a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante.

## RESUMEN

En la presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización de nanopartículas de cobre y de hierro, para su aplicación en diferentes transformaciones de gran interés en síntesis orgánica, con el objeto principal de desarrollar nuevas herramientas sintéticas de implementación sencilla, de bajo costo y de escaso impacto ambiental.

Se describe la metodología utilizada para la preparación de las nanopartículas mencionadas, a partir de los sistemas  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.),  $\text{CuCl}_2$ -Li-areno(cat.),  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{FeCl}_2$ -Li-areno(cat.), y su caracterización a través de técnicas de Microscopía de Transmisión Electrónica, Energía Dispersiva de Rayos X, Difracción de Rayos X, y Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X. Para ambos metales se encontraron nanopartículas de simetría esférica, con una estrecha distribución de tamaños ( $3.0 \pm 1.0$  nm para el cobre y  $3.5 \pm 1.0$  nm para el hierro).

Las nanopartículas de cobre y de hierro generadas a partir de los sistemas  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), en los cuales el agua de hidratación de las sales metálicas actúa como fuente de hidrógeno, fueron aplicadas con éxito a la reducción de una gran variedad de grupos funcionales de interés en síntesis orgánica. En particular, se llevó a cabo la reducción de: a) derivados halogenados alquílicos y aromáticos, incluyendo la reducción completa de derivados aromáticos polihalogenados; b) mesilatos y triflatos derivados de alcoholes, obteniéndose los correspondientes productos de desoxigenación; y enol triflatos derivados de cetonas, permitiendo la síntesis de olefinas a partir de compuestos carbonílicos; c) aldehídos, cetonas, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados e iminas, dando lugar a la obtención de los alcoholes y aminas correspondientes; y d) derivados nitro aromáticos, permitiendo el acceso a diferentes azo compuestos funcionalizados. La metodología empleada permitió, además, la obtención de productos marcados isotópicamente con deuterio, de una manera sencilla y económica, utilizando en los sistemas reductores las correspondientes sales metálicas hidratadas con agua deuterada.

Por otra parte, las nanopartículas de hierro y de cobre generadas a partir de los sistemas  $\text{FeCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) promovieron eficientemente el homoacoplamiento de reactivos de Grignard, permitiendo la síntesis de una gran variedad de compuestos biarílicos y biheteroarílicos simétricos. Finalmente, el sistema  $\text{CuCl}_2$ -Li-DTBB(cat.), demostró ser un catalizador muy eficiente en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales, permitiendo la síntesis de 1,2,3-triazoles con excelente regioselectividad.

## ABSTRACT

In the present Doctoral Thesis, the synthesis and characterization of copper and iron nanoparticles, as well as their application to different organic synthetic transformations has been carried out; the main objective being the development of new and simple synthetic tools, with low cost and low environmental impact.

It is described the methodology for the preparation of the above mentioned nanoparticles starting from the  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-arene(cat.),  $\text{CuCl}_2$ -Li-arene(cat.),  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-arene(cat.) and  $\text{FeCl}_2$ -Li-arene(cat.) systems, and its characterization using Transmission Electronic Microscopy, Energy Dispersive X Ray, X Ray Diffraction, and X Ray Photoelectronic Spectroscopy. For both metals, it was found the presence of spherical nanoparticles, with a narrow size distribution ( $3.0 \pm 1.0$  nm for copper, and  $3.5 \pm 1.0$  nm for iron).

The copper and iron nanoparticles prepared from the  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-arene(cat.) y  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-arene(cat.) systems, in which the hydration water is the main hydrogen source, successfully promoted the reduction of the following organic functional groups: a) alkyl and aryl halides, including the complete reduction of polyhalogenated aromatic compounds; b) mesylates and triflates derived from alcohols, affording the corresponding deoxygenation products; and enol triflates derived from ketones, allowing the synthesis of olefins from carbonyl compounds; c) aldehydes, ketones,  $\alpha,\beta$ -insaturated carbonyl compounds and imines, giving the corresponding alcohols and amines; and d) nitro aromatic derivatives, allowing the access to different functionalized azo compounds. The use of deuterium oxide, instead of water, in the corresponding hydrated metallic salts, have made it possible the preparation of deuterium labeled products, in a simple and economic way.

On the other hand, the copper and iron nanoparticles prepared from the  $\text{FeCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) systems, have been found to promoted the homocoupling of Grignard reagents, allowing the synthesis of a wide variety of symmetrical biarylic and biheteroarylic compounds. Finally, the  $\text{CuCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) system, efficiently catalyzed the 1,3-dipolar cycloaddition of azides and terminal alkynes, leading to the synthesis of the corresponding 1,2,3-triazoles with excellent regioselectivity.

## INDICE

### CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN Y TEORÍA

<b>1</b>	Introducción .....	1
<b>1.1</b>	Nanopartículas metálicas .....	3
<b>1.2</b>	Algunas propiedades de las nanopartículas metálicas .....	4
<b>1.3</b>	Datos históricos acerca de la síntesis y aplicaciones de las nanopartículas metálicas .....	8
<b>1.4</b>	Estabilización de nanopartículas metálicas .....	10
<b>1.4.1</b>	Estabilización electroestática .....	11
<b>1.4.2</b>	Estabilización estérica .....	12
<b>1.4.3</b>	Estabilización electroestérica .....	13
<b>1.4.4</b>	Estabilización por ligando o por solvente .....	13
<b>1.5</b>	Síntesis de nanopartículas metálicas en suspensión .....	14
<b>1.5.1</b>	Reducción química de metales de transición .....	15
<b>1.5.1.1</b>	Reducción por alcoholes .....	15
<b>1.5.1.2</b>	Reducción por hidrógeno y monóxido de carbono .....	16
<b>1.5.1.3</b>	Reducción por hidruros .....	17
<b>1.5.1.4</b>	Reducción por metales alcalinos activados .....	18
<b>1.5.1.5</b>	Otros agentes reductores .....	20
<b>1.5.2</b>	Descomposición térmica, fotoquímica y sonoquímica .....	20
<b>1.5.2.1</b>	Descomposición térmica .....	20
<b>1.5.2.2</b>	Descomposición fotoquímica .....	21
<b>1.5.2.3</b>	Descomposición sonoquímica .....	21
<b>1.5.3</b>	Desplazamientos de Ligandos desde complejos organometálicos .....	22
<b>1.5.4</b>	Condensación de vapores metálicos .....	22
<b>1.5.5</b>	Reducción electroquímica .....	23
<b>1.6</b>	Caracterización de nanopartículas metálicas .....	24
<b>1.6.1</b>	Difracción de Rayos X .....	24
<b>1.6.2</b>	Microscopía Electrónica de Transmisión .....	25
<b>1.6.3</b>	Microscopía Electrónica de Barrido .....	27
<b>1.6.4</b>	Espectroscopia de Dispersión de Energía de Rayos X .....	28
<b>1.6.5</b>	Microscopia de Fuerza Atómica y Efecto Túnel .....	28
<b>1.6.6</b>	Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X .....	29
<b>1.6.7</b>	Espectroscopia Auger .....	30
<b>1.6.8</b>	EXAFS .....	30

1.6.9 XANES .....	31
1.6.10 Espectroscopia UV-Visible .....	31
1.6.11 Espectroscopia Infrarroja .....	31
1.6.12 Adsorción física de gases .....	32
1.7 Aplicaciones de nanopartículas de transición .....	32
1.7.1 Reacciones de reducción .....	35
1.7.1.1 Reducción de derivados halogenados .....	37
1.7.1.2 Reducción de sulfonatos .....	40
1.7.1.3 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas .....	42
1.7.1.4 Reducción de nitro compuestos aromáticos .....	44
1.8 Reacciones de acoplamiento. Formación de enlaces C-C y C-heteroátomo ....	45
1.8.1 Acoplamiento de halogenuros de arilo (reacción de Ullmann) .....	46
1.8.2 Acoplamiento de reactivos de Grignard .....	48
1.8.3 Cicloadición 1,3-dipolares entre alquinos terminales y azidas (reacción de Huisgen) .....	49
<b>CAPITULO 2: OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO</b>	<b>54</b>
<b>CAPITULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	
3.1 Introducción .....	56
3.2 Preparación de nanopartículas de hierro y de cobre.....	56
3.2.1 Caracterización de nanopartículas de hierro y de cobre .....	57
3.2.2 Microscopía Electrónica de Transmisión y Energía Dispersiva de Rayos X .....	58
3.2.3 Difracción de Rayos X (X RD).....	59
3.2.4 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X .....	60
3.2.5 Area superficial por adsorción de N <sub>2</sub> (BET) .....	62
3.3 Reacciones de reducción promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre	62
3.3.1 Reducción de derivados halogenados a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) .....	63
3.3.1.1 Reducción de halogenuros a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) .....	64
3.3.1.2 Reducción de halogenuros de arilo a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) .....	66
3.3.1.3 Consideraciones mecanísticas en la reducción de derivados halogenados mediante los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y	

CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	71
<b>3.3.2</b> Reducción de sulfonatos de alquilo, arilo y enol triflatos a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	73
<b>3.3.2.1</b> Reducción de sulfonatos de alquilo a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	74
<b>3.3.2.2</b> Reducción de enol triflatos a través de los sistemas FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	77
<b>3.3.2.3</b> Desprotección de <i>O</i> -bencilsulfonil fenoles y alcoholes mediante litación catalizada por DTBB.....	79
<b>3.3.3</b> Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	84
<b>3.3.3.1</b> Reducción de compuestos carbonílicos a través del sistema FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	85
<b>3.3.3.2</b> Consideraciones mecanísticas en la reducción de cetonas cíclicas mediante el sistema FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	91
<b>3.3.3.3</b> Reducción de iminas a través del sistema FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	93
<b>3.3.3.4</b> Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.). Estudio comparativo sobre reactividad y selectividad con los sistemas análogos NiCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.) y CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O-Li-areno(cat.).....	94
<b>3.3.4</b> Síntesis de azo compuestos por acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos, promovido por nanopartículas de hierro.....	96
<b>3.4</b> Reacciones de acoplamiento promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre.....	100
<b>3.4.1</b> Homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por nanopartículas de hierro y de cobre .....	100
<b>3.4.2</b> Homoacoplamiento de halogenuros de arilo promovido por nanopartículas de cobre.....	104
<b>3.4.3</b> Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y azidas promovida por nanopartículas de cobre. Síntesis regioespecífica de 1,2,3-triazoles.....	107

## **CAPITULO 4: PARTE EXPERIMENTAL**

<b>4.1</b> General .....	113
<b>4.1.1</b> Solventes y reactivos .....	113
<b>4.1.2</b> Instrumentos y equipos .....	114

4.1.3 Cromatografía .....	116
4.2 Preparación de nanopartículas metálicas. Procedimiento general. ....	116
4.2.1 Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Energía Dispersiva de Rayos X .....	116
4.2.2 Difracción de Rayos X (XRD) .....	118
4.2.3 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS) .....	119
4.2.4 Area Superficial por Adsorción de N <sub>2</sub> (BET) .....	121
4.3 Reducción de derivados halogenados. Procedimiento general .....	121
4.4 Síntesis de mesilatos (compuestos 3a-3d). Procedimiento general .....	126
4.5 Síntesis de triflatos (compuestos 3e-3i). Procedimiento general .....	128
4.6 Síntesis de enol triflatos (compuestos 4a-4f). Procedimiento general .....	130
4.6.1 Síntesis del enol triflato de 5-colesten-3-ona (4g) .....	133
4.7 Reducción de sulfonatos. Procedimiento general .....	134
4.8 Síntesis de bencilsulfonatos. Procedimiento general .....	138
4.9 Desprotección de bencilsulfonatos. Procedimiento general .....	144
4.10 Síntesis de iminas (compuestos 13a-13b). Procedimiento general .....	150
4.11 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas. Procedimiento general .....	152
4.12 Acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos. Síntesis de azocompuestos (compuestos 16a-16m). Procedimiento general .....	158
4.13 Síntesis de reactivos de Grignard (compuestos 17a-17g, 17i). Procedimiento general .....	162
4.13.1 Síntesis de bromuro de 2-piridilmagnesio por intercambio de halógeno (17h) .....	163
4.14 Homoacoplamiento de reactivos de Grignard (compuestos 18a-18m). Procedimiento general .....	163
4.15 Síntesis de azidas (compuestos 19a, 19c-19e).....	168
4.15.1 Síntesis de Fenilazida (19b) .....	169
4.16 Síntesis de triazoles. Procedimiento general .....	170
<b>CAPITULO 5: CONCLUSIONES</b> .....	176
<b>APENDICE</b>	
Acrónimos .....	179
Publicaciones originadas en la presente tesis .....	180

# INTRODUCCIÓN Y TEORÍA

## 1 Introducción

Los metales de transición representan una herramienta de fundamental importancia en síntesis orgánica, pues son capaces de promover una gran variedad de reacciones constituyendo, en muchos casos, el mejor camino posible para la transformación de diferentes grupos funcionales de gran interés en diversos campos de la química orgánica.<sup>1</sup>

Desafortunadamente, la mayoría de estos metales no presenta una reactividad natural o espontánea frente a moléculas orgánicas, pero a menudo esta falta de reactividad no se debe a las propiedades químicas inherentes al metal sino a que el mismo puede encontrarse bajo una forma física inadecuada, presentando en muchos casos un área superficial baja (gran tamaño de partícula), o la existencia de películas de óxidos y sales que contaminan y desactivan su superficie. Estos problemas pueden atenuarse e incluso eliminarse, si los metales se someten a cualquiera de las diversas técnicas de activación existentes. Estos procesos de activación conducen a la generación de lo que conocemos como metales activados ( $M^*$ ), los cuales se caracterizan por su elevada reactividad y gran área superficial.<sup>2</sup>

La activación del metal puede realizarse tanto física como químicamente. Entre los métodos más utilizados se pueden mencionar: a) reducción de sales metálicas con metales alcalinos, b) reducción con hidruros metálicos, c) irradiación con ultrasonidos, y d) dispersiones metálicas sobre soportes inertes.

---

<sup>1</sup> Beller, M.; Bolm, C.; Eds., *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

<sup>2</sup> Fürstner, A., *Active Metals*, VCH: Weinheim, **1996**.

Es importante destacar que muchos de los procesos que tienen lugar durante la activación de los metales resultan hasta hoy desconocidos. Más aún, diferentes formas activas del mismo metal pueden demostrar grandes diferencias en sus propiedades físicas y químicas. Este ejemplo permite afirmar que los procesos que tienen lugar durante la activación de los metales, incluyendo aquellos que ocurren en la interfaz metal-líquido, resultan muy complejos y de difícil racionalización.

Debido a su gran versatilidad, los metales de transición son ampliamente utilizados en procesos de catálisis tanto homogénea<sup>3</sup> como heterogénea.<sup>4</sup> Los catalizadores heterogéneos son muy utilizados en la industria debido principalmente a que pueden ser recuperados y reutilizados; su separación de los productos es sencilla, soportan altas temperaturas y su tiempo de vida medio es elevado. Entre las desventajas se puede mencionar que presentan una baja selectividad, requieren condiciones de reacción drásticas (altas temperaturas y/o presiones), y los mecanismos de reacción actuantes resultan a menudo difíciles de determinar.

Por su parte, los catalizadores homogéneos pueden ser caracterizados química y espectroscópicamente de manera inequívoca, de modo que el centro activo es estructuralmente conocido, y por lo tanto es relativamente fácil comprender aspectos mecanísticos del ciclo catalítico involucrado. Las reacciones pueden alcanzar una alta selectividad y además no presentan problemas de difusión, ya que el catalizador está molecularmente disperso en la misma fase, mejorando así la accesibilidad de los reactivos hacia todos los sitios activos del catalizador.

Los intentos de reunir en un solo tipo de catalizador las ventajas de la catálisis homogénea y heterogénea, han dado lugar al desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de catalizadores. Además, estos nuevos sistemas reactivos deben en lo posible reunir ciertos requisitos que hoy en día demanda la denominada *Catálisis Verde* (*Green Catalysis*), ésto es, catalizadores de bajo impacto ambiental, fácil

---

<sup>3</sup> a) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Wiley-VCH: Weinheim, **1996**; Vol. 1 y 2. b) Herrmann, W. A.; Cornils B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1049. c) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. d) De Meijere, F.; Diederich, A. *Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Wiley-VCH; Weinheim, **2004**; Vol. 1 y 2. e) Gladysz, J. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 1319. f) Gladysz, J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3215. g) Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*; Springer: Heidelberg, **2007**; Vol. 4 y 5.

<sup>4</sup> a) Ponec, V.; Bond, G. C. *Catalysis by Metals and Alloys*; Elsevier: Amsterdam, **1995**; Vol. 95. b) Bond, G. C. *Heterogeneous Catalysis: Principles and Applications*; Oxford Science Publications, Clarendon Press: Oxford, **1987**. c) Ertl, G.; Knözinger, H.; Vertkamp, J. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1997**. d) Farauto, R. J.; Bartholomew, C. H. *Fundamentals of Industrial Catalytic Processes*, Blackie Academic and Professional: London, **1997**. e) Thomas, J. M.; Thomas, W. J. *Principle and Practice of Heterogeneous Catalysis*; VCH: Weinheim, **1997**. f) Henry, C. R. *Appl. Surf. Sci.* **2000**, *164*, 252. g) Thomas, J. M.; Johnson, B. F. G.; Raja, R.; Sankar, G.; Migley, P. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 20; Alexeev, O.; Gates, B. C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 1571.

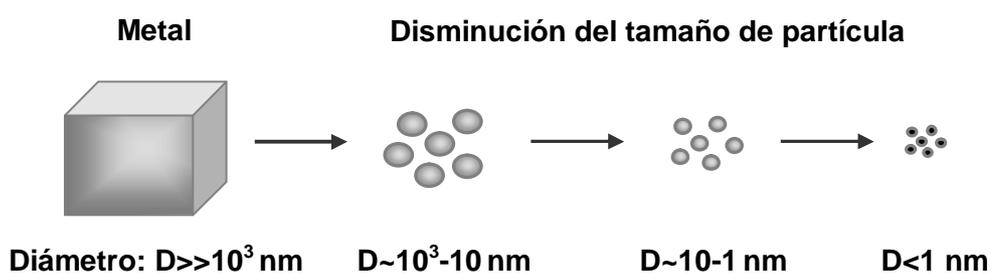
eliminación del medio de reacción y posibilidad de reutilización, conservando una alta eficiencia.

Con estas premisas, en las últimas décadas se ha llevado a cabo un sinnúmero de investigaciones en catálisis homogénea, heterogénea, soportada, y bifásica, incluyendo estudios sobre condiciones no clásicas (libre de solventes, solventes acuosos, uso de líquidos iónicos, solventes perfluorados, fluidos supercríticos, microemulsiones, miscelas, miscelas inversas, surfactantes, aerogeles, polímeros o dendrímeros), con la finalidad de optimizar los requerimientos de los sistemas catalíticos deseados.

En los últimos años, como consecuencia de los estudios mencionados, los metales de transición nanoparticulados<sup>5</sup> han emergido como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de transformaciones de suma utilidad en síntesis orgánica, además de reunir en muchos casos los requisitos que demanda la *Catálisis Verde*.

## 1.1 Nanopartículas metálicas

Las nanopartículas (Nps) metálicas son aquellas que presentan tamaños comprendidos entre 1 y 100 nm. Estas partículas están formadas por decenas a cientos de átomos y debido a su tamaño presentan propiedades físicas y químicas inusuales, las cuales cambian drásticamente en comparación con el sólido de dimensiones macroscópicas que les dio origen (**Figura 1.1**).



**Figura 1.1**

Como ya se mencionó anteriormente, las Nps metálicas han demostrado ser excelentes catalizadores, promoviendo una gran variedad de reacciones de interés en síntesis orgánica. Debido a sus propiedades únicas han sido definidas como

<sup>5</sup> Para revisiones recientes sobre reacciones catalizadas por nanopartículas de metales de transición, ver: a) Astruc, D.; Lu, F.; Ruiz Aranzaes, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7399. b) De Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421. c) Astruc, D. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1884.

catalizadores semi-heterogéneos,<sup>6</sup> es decir como una interfase entre los catalizadores heterogéneos y los homogéneos.

El nanómetro es la unidad de longitud que equivale a la milmillonésima parte de un metro ( $1\text{nm} = 10^{-9}\text{ m}$ ). Comúnmente es una unidad utilizada para medir la longitud de onda de la radiación ultravioleta, la radiación infrarroja y la luz visible. Recientemente, la utilización del nanómetro como unidad ha cobrado notoriedad en el estudio de la nanotecnología, área que estudia los materiales y dispositivos con dimensiones de unos pocos nanómetros. Una idea acerca de lo pequeño que es un nanómetro puede hallarse en diferentes ejemplos: el diámetro del cabello humano mide entre 10.000 y 50.000 nm, los glóbulos rojos y blancos entre 2 y 5  $\mu\text{m}$ , y el ADN, unos 2,5 nm.

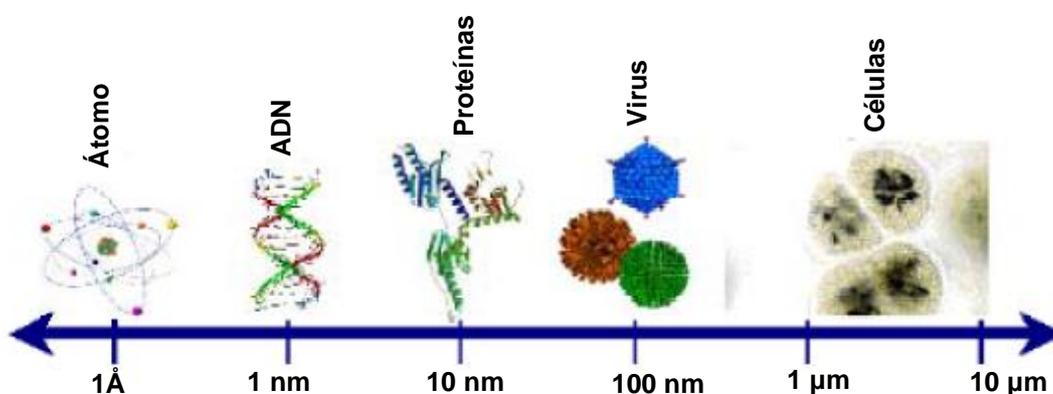


Figura 1.2

En la **Figura 1.2** se puede observar que las nanociencias abarcan el estudio de estructuras que van desde el tamaño de los virus hasta las dimensiones moleculares.

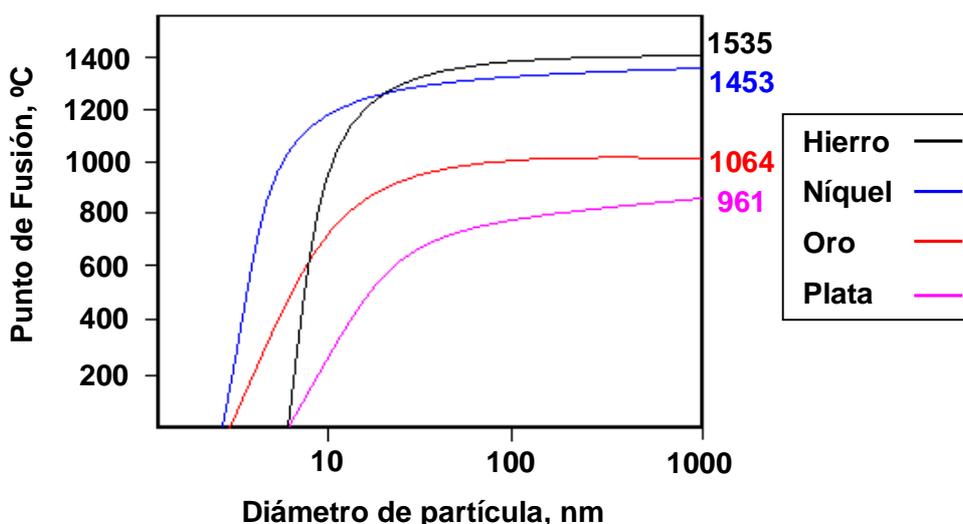
## 1.2 Algunas propiedades de las nanopartículas metálicas

Como se mencionó anteriormente, las Nps metálicas se caracterizan por tener propiedades muy diferentes al sólido de dimensiones macroscópicas. Los cambios notables en las propiedades ópticas, electrónicas, magnéticas y catalíticas de las nanopartículas, son el resultado de la presencia de un número pequeño de átomos en cada partícula y una elevada relación superficie/volumen debido principalmente a que

<sup>6</sup> Revisiones sobre nanopartículas en catálisis: a) Schmid, G. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1709. b) Lewis, L. N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2693. c) Shiraishi, Y.; Toshima, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 141, 187. d) Shiraishi, Y.; Toshima, N. *Colloid Surf. A* **2000**, 169, 59.

un gran número del total de átomos presentes se acomodan en la superficie de la partícula.<sup>7</sup>

Entre las propiedades dependientes del tamaño de partícula, se encuentra el punto de fusión, el cual en un metal o en cualquier compuesto químico es una constante bajo ciertas condiciones. Sin embargo en términos de nanoescala, los puntos de fusión de las partículas metálicas son muy diferentes en comparación con el sólido macroscópico. El punto de fusión de los metales disminuye drásticamente a medida que disminuye el tamaño de partícula (**Figura 1.3**). Por ejemplo el punto de fusión del oro metálico es de 1064° C, mientras que para Nps de 3-4 nm es de 500° C. La razón de este fenómeno es que la proporción de átomos en la superficie es mayor cuanto menor es el tamaño de las partículas. Por ejemplo, las nanopartículas de 1.5 nm contienen cerca del 80% del número total de los átomos en la superficie, los cuales se encuentran menos coordinados que los átomos internos y por consiguiente, un aumento de temperatura los moviliza más fácilmente, contribuyendo de esta manera a la disminución del punto de fusión.



**Figura 1.3.** Dependencia del p.f. con el tamaño de la partícula

En cuanto a las dispersiones de nanopartículas en distintos solventes, es sabido que las Nps metálicas forman sistemas coloidales. El inicio del desarrollo de la ciencia de los coloides está marcado por un trabajo publicado por Ostwald en el año

<sup>7</sup> a) Fendler, J. H.; Ed., *Nanoparticles and Nanostructured Films. Preparation, Characterizations and Applications*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. b) Schmid, G. en *Nanoscale Materials in Chemistry*; Wiley-Interscience: New York, **2001**; págs. 15–59. c) Finke, R. G. en *Metal Nanoparticles. Synthesis, Characterizations and Applications*; Marcel Dekker: New York, **2002**; Cap. 2, págs. 17–54. d) Wieckowski, A.; Savinova, E. R.; Vayenas, C. G. *Catalysis and Electrocatalysis at Nanoparticle Surfaces*; Marcel Dekker: New York, **2003**; pág. 970.

1907.<sup>8</sup> En ese trabajo pionero, el autor explica en forma clara y didáctica la gran relación área/volumen de los coloides, imaginando a un cubo de metal de 1 cm de arista. Este cubo de 1 cm<sup>3</sup> de volumen tiene un área superficial de 6 cm<sup>2</sup>. Si se supone que el cubo es de un metal como el hierro, que tiene una densidad de 8 g/cm<sup>3</sup>, un peso atómico de 50 u.m.a. y un diámetro atómico de 0,245 nm, el cubo entonces contiene alrededor de 5.10<sup>24</sup> átomos de los cuales sólo un 10<sup>-5</sup>% residen en la superficie. Si se divide el cubo en 1000 pequeños cubos, de manera que ahora cada cubo tenga 0,1 cm de arista, el área superficial será de 60 cm<sup>2</sup>. Ahora la proporción de átomos en la superficie ha aumentado, pero aún así sólo el 10<sup>-4</sup>% de los átomos estarán en la superficie. La mayoría de los átomos del cubo seguirán ubicados en el interior del mismo, rodeados de una corteza de átomos de hierro (**Figura 1.4**). Para obtener valores de área superficial significativamente mayores, es necesario dividir el cubo original en 10<sup>18</sup> cubos de 10 nm de arista, en los cuales el área superficial será de 60 m<sup>2</sup>. En esta hipotética muestra, el 10% de los átomos estarán en la superficie; siguiendo con el mismo ejercicio para cubos de 2.5 nm de arista, la fracción de átomos en la superficie será de aproximadamente el 60%, y finalmente si la muestra se divide en cubos de 1 nm de arista, el 100% de los átomos estarán en la superficie.

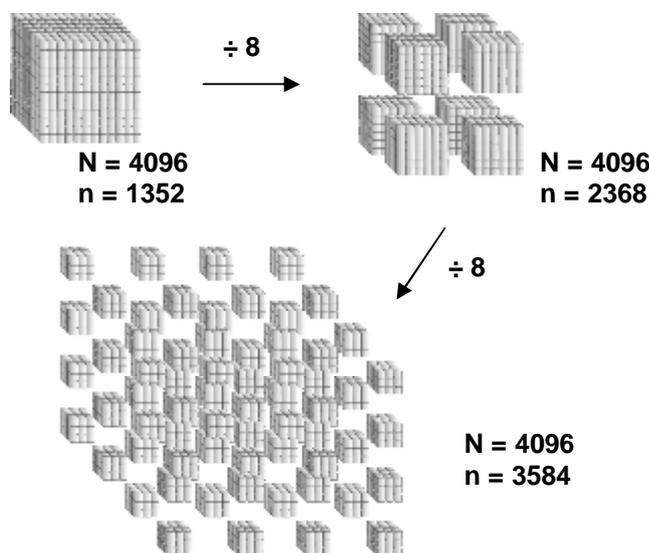


Figura 1.4

<sup>8</sup> a) Ostwald, W. *Colloid-Zeitschrift* **1907**, 1, 291; Bradley, J. S. *Cluster and Colloids*, Schmid, G.; Ed., VCH: Weinheim; **1994**. b) Corain, B.; Schmid, G.; Toshima, N. *Metal Nanocluster in Catalysis and Materials Science*; VCH: Weinheim, **2008**, 1, 3.

Las propiedades electrónicas de las Nps metálicas constituyen otro aspecto importante a destacar. Por ejemplo, la conducción de energía en los metales se debe a que la banda de conducción se solapa con la banda de valencia, la cual llega a estar parcialmente ocupada con electrones que son los responsables de la conducción. A medida que el tamaño de las partículas metálicas va disminuyendo, el solapamiento de las bandas de conducción y de valencia va desapareciendo, como en el caso de los semiconductores. En el caso de nanopartículas metálicas los niveles de energía pasan a ser discretos y las propiedades del material macroscópico desaparecen, adquiriendo de esta manera las propiedades de los llamados *puntos cuánticos* (quantum dots).<sup>7b</sup>

Un *punto cuántico* es una partícula de un material semiconductor que tiene sus tres dimensiones confinadas en la escala de 1 a 10 nm. Los estados electrónicos en los puntos cuánticos están localizados y la energía está totalmente cuantizada. Una de las propiedades más interesantes de los puntos cuánticos es que al ser iluminados reemiten luz en una longitud de onda muy específica que depende del tamaño de la partícula. En consecuencia, las propiedades electrónicas asociadas a los *puntos cuánticos* son más parecidas a las de los átomos individuales que a las de una partícula macroscópica, con lo cual no pueden ser explicadas utilizando las leyes de la física clásica sino que se debe recurrir a la mecánica cuántica (**Figura 1.5**).

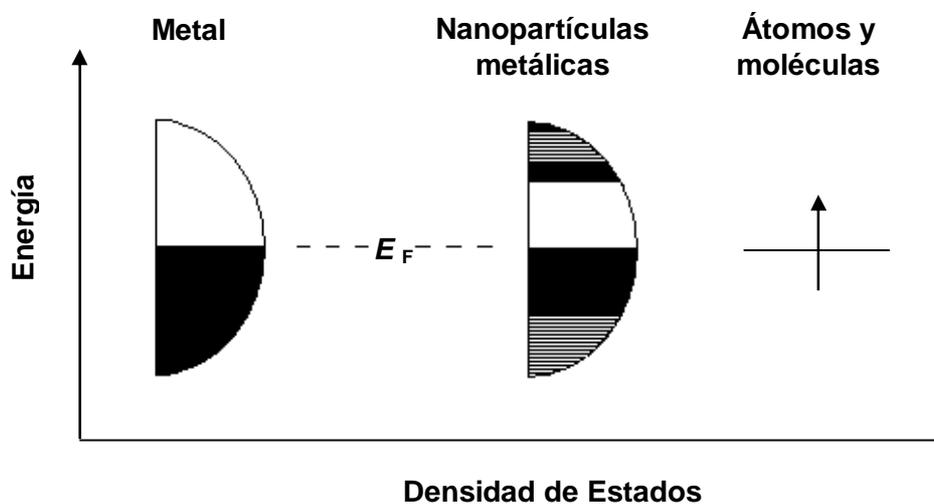
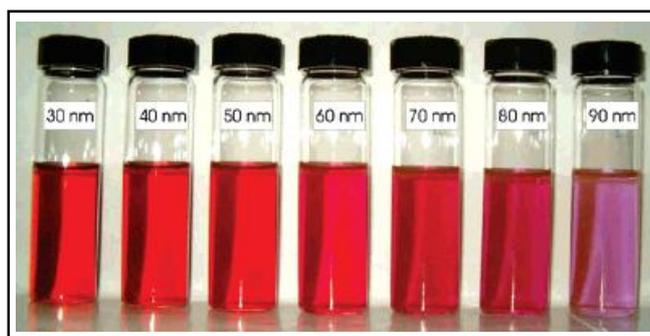


Figura 1.5

En las Nps metálicas como en los *puntos cuánticos*, los electrones pueden experimentar un confinamiento cuántico, que no es más que la localización de los electrones en un espacio bien definido. Cuando las Nps metálicas interactúan con la luz visible se obtiene una oscilación colectiva de electrones de superficie, lo que genera bandas de resonancia conocidas como plasmones localizados. Debido a esta

resonancia se obtiene una longitud de onda o color que se conoce como banda de absorción del plasmón, la cual depende tanto del metal como del tamaño y la forma de las partículas, y del medio en el que están dispersas. Por ejemplo, en la **Figura 1.6** se puede observar cómo influye el tamaño de las partículas en la absorción de la luz visible (cambio del color), en soluciones acuosas de nanopartículas de Au de diferentes tamaños.<sup>9</sup>



**Figura 1.6**

Con respecto a las dimensiones y formas, las nanopartículas en las cuales las tres dimensiones se ubican en el régimen nanométrico se clasifican como nanomateriales de dimensión cero; mientras que los nanotubos y nanoalambres se definen como nanomateriales de una dimensión, teniendo los mismos una longitud variable. Cabe destacar que las Nps metálicas pueden adoptar diferentes formas: esféricas, romboides, cuadradas, etc. La morfología depende marcadamente del método de síntesis,<sup>8</sup> y afecta también a las propiedades de las Nps. En la actualidad, en lo que respecta a la síntesis de nanopartículas, la gran mayoría de los estudios se encuentran orientados al desarrollo de métodos de síntesis reproducibles, que den lugar a la generación de Nps con forma, tamaño y composición definida.

### **1.3 Datos históricos acerca de la síntesis y aplicaciones de nanopartículas metálicas**

Las dispersiones coloidales de metales nanoparticulados se conocen desde la antigüedad. Entre sus primeros usos podemos citar a la cultura egipcia, que empleaba nanopartículas de Au como coloides medicinales para conservar la juventud y mantener una buena salud (actualmente se siguen utilizando para tratamientos de artritis); también la cultura china, además de utilizarlas con fines curativos, las

<sup>9</sup> Schmid, G., *Nanoparticles: From Theory to Application*; VCH: Weinheim, **2004**.

empleaba como colorantes inorgánicos en porcelanas. Un ejemplo muy interesante es el vaso de Lycurgus,<sup>10</sup> creado por los romanos en el siglo IV AC, que quizás por accidente contenía nanopartículas metálicas. Este vaso aún se muestra en exhibición en el Museo Británico y tiene una característica muy llamativa: su color es verde si la luz con que se lo observa es reflejada, y cambia a rojo si la luz es transmitida a través de él (**Figura 1.7**). Diferentes análisis sobre la composición del material de este vaso muestran que está compuesto por una matriz de vidrio que contiene una pequeña cantidad de nanopartículas de oro y plata (de aproximadamente 70 nm), en una relación molar 14:1, las cuales son responsables de este fenómeno óptico. También las nanopartículas de oro son responsables del color rojo de diferentes vitrales en catedrales góticas de Europa, utilizadas, por ejemplo, por Niccolo da Varallo entre 1480-1486, en el vitral de la catedral de Milán, Italia.



**Figura 1.7**

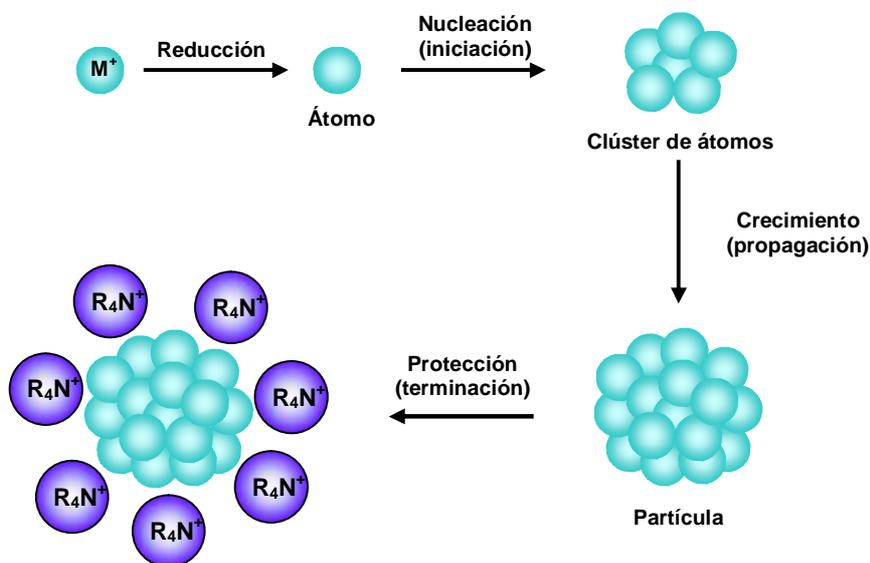
Aún cuando no se tenían antecedentes conocidos de la utilización de Nps metálicas, en el año 1857 Michael Faraday realiza el primer estudio sistemático de nanopartículas, presentando sus resultados acerca de la síntesis y propiedades de coloides de oro.<sup>11</sup> El método presentado por Faraday consistía en la reducción química de una sal metálica en presencia de agentes estabilizantes. Las nanopartículas de Au fueron sintetizadas por reducción de  $\text{AuCl}_4^-$  utilizando citrato de sodio como agente reductor. Por otra parte, los primeros informes sobre síntesis reproducibles de nanopartículas metálicas fueron establecidos por Turkevitch,<sup>12</sup> quien propuso un

<sup>10</sup> Wagner, F. E.; Haslbeck, S.; Stievano, L.; Calogero, S.; Pankhurst, Q. A.; Martinek, K. P., *Nature* **2000**, 407, 691.

<sup>11</sup> Faraday, M., *Phil. Trans. Roy. Soc.* **1857**, 145.

<sup>12</sup> Turkevitch, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J., *Disc. Faraday Soc.* **1951**, 18, 86.

mecanismo<sup>13</sup> para la formación de nanoclusters basado en la nucleación, crecimiento y aglomeración de átomos metálicos, el cual en esencia es todavía válido (**Figura 1.8**).



**Figura 1.8**

El mecanismo de formación de nanopartículas propuesto por Turkevitch, se basa en primer lugar en la reducción de la sal metálica a los correspondientes átomos metálicos cerovalentes. A continuación, estos átomos actúan como centros de nucleación dando lugar a racimos atómicos o clusters, cuyo crecimiento continuará en la medida en que se mantenga el suministro de átomos, formándose así la partícula. Sin embargo, los coloides son sólo estables cinéticamente; por esta razón es necesario estabilizar a las partículas, por ejemplo rodeándolas de agentes estabilizantes los cuales se adsorben sobre la superficie de las partículas previniendo de esta manera la aglomeración de las mismas.

#### 1.4 Estabilización de nanopartículas metálicas

Como se acaba de mencionar, las dispersiones de Nps metálicas en diferentes solventes resultan a menudo inestables, tendiendo a formar agregados de distintos tamaños. En la mayoría de los casos la agregación de las nanopartículas conduce a la pérdida de las propiedades asociadas al tamaño. Por ejemplo, en su aplicación en síntesis orgánica la aglomeración de las Nps metálicas produce una disminución drástica en la actividad catalítica. Por lo tanto, en la preparación de las mismas es

<sup>13</sup> Turkevitch, J., *Gold Bulletin*, **1985**, 18, 86.

importante considerar la estabilidad de los coloides metálicos obtenidos, es decir la preservación de su estado finamente disperso.

Dos partículas separadas por una distancia pequeña pueden ser atraídas entre sí por fuerzas de van der Waals y, en ausencia de fuerzas repulsivas, las partículas tienden a aglomerarse. El uso de un agente estabilizante produce una fuerza repulsiva capaz de mantener estables a los coloides nanoparticulados. Entre los métodos utilizados para la estabilización de nanopartículas metálicas se pueden mencionar: a) estabilización electroestática, b) estabilización estérica, c) estabilización electroestérica, y d) estabilización por ligando o solvente, los cuales se describen brevemente a continuación.

#### 1.4.1 Estabilización electroestática

En solución acuosa la estabilización electroestática está dada por compuestos iónicos, tales como haluros, carboxilatos o polioxianiones. La adsorción de estos compuestos y sus correspondientes contraiones produce una doble capa eléctrica sobre la superficie del metal (**Figura 1.9**). Esta doble capa produce una repulsión Coulómbica entre las partículas, y si el potencial es lo suficientemente grande, la repulsión electroestática prevendrá la aglomeración de las partículas<sup>14,15,16,17</sup>.

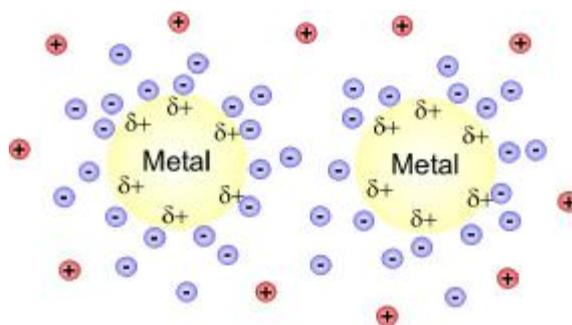


Figura 1.9

Las suspensiones coloidales estabilizadas por repulsión electroestática son muy sensibles a la fuerza iónica del medio y al movimiento térmico.

<sup>14</sup> Finke, R. G. en *Metal Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Applications*; Feldheim, D. L.; Foss, C. A., Jr., Eds.; Marcel Dekker: New York, **2002**; Cap. 2, págs. 17-54.

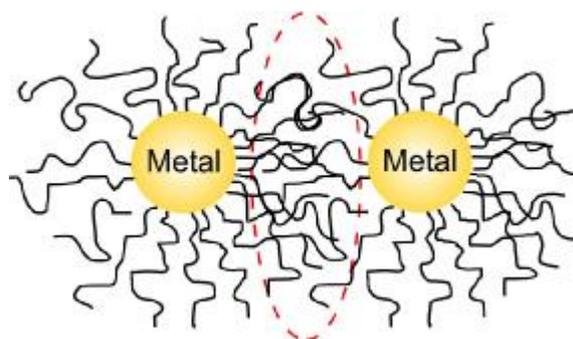
<sup>15</sup> Finke, R. G.; Aiken III, J. D. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **1999**, *145*, 1.

<sup>16</sup> Hunter, R. J. en *Foundations of Colloid Science*; Oxford University Press: New York, **1987**; Vol. 1, pág. 316.

<sup>17</sup> Labib, M. E. *Colloids Surf.* **1988**, *29*, 293.

### 1.4.2 Estabilización estérica

La estabilidad estérica puede conseguirse a través de la utilización de macromoléculas y oligómeros que proveen una capa protectora alrededor de la superficie de las partículas, produciendo de esta manera una restricción de su movimiento (**Figura 1.10**).<sup>14,18</sup> Puede aplicarse tanto en solventes orgánicos como acuosos y la estabilidad final del coloide nanoparticulado dependerá de la naturaleza y longitud de las cadenas macromoleculares adsorbidas sobre la superficie del metal.



**Figura 1.10**

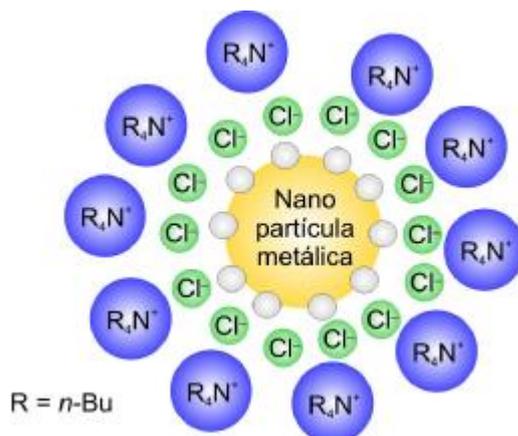
Cabe destacar dentro de este tipo de estabilizaciones, a los dendrímeros,<sup>19</sup> actualmente muy utilizados como agentes estabilizantes en la síntesis de Nps de diferentes metales. Un dendrímero es un polímero tridimensional de estructura arbórea, preparado de forma secuencial y controlada de manera que su estructura y composición son perfectamente conocidas. Una de las características principales de los dendrímeros es el gran número de grupos terminales que poseen en su superficie y que crecen de forma exponencial a cada paso de reacción (por generaciones). Sin duda, uno de los tipos de dendrímeros más extensamente usados son los de poli(amidoamina) o PAMAM, cuyo esqueleto contiene grupos amina y amida con afinidad hacia los iones metálicos.

<sup>18</sup> Napper, D. H. en *Polymeric Stabilization of Colloidal Dispersions*; Academic Press: London, **1983**.

<sup>19</sup> a) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendrimers and Dendrons*; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**. b) Bosman, A. W.; Janseen, H. M.; Meijer, E. W., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665. c) Scott, R. W. J.; Wilson, O. W.; Crooks, R. M. *J. Phys. Chem, B* **2005**, *109*, 692. d) Crooks, R. M.; Zhao, M.; Sun, L.; Chechik, V.; Yeung, L. K. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 181.

### 1.4.3 Estabilización electroestérica

Este tipo de estabilización es una combinación de la estabilización estérica y electrostática, que puede aparecer en solución acuosa, cuando se utilizan surfactantes iónicos (**Figura 1.11**), los cuales tienen una cabeza polar capaz de generar una doble capa eléctrica, y una cadena lipofílica capaz de proveer una repulsión estérica.<sup>20</sup>



**Figura 1.11**

### 1.4.4 Estabilización por ligando o solvente

En este caso la estabilización se lleva a cabo por la coordinación de diferentes ligandos con las Nps metálicas. Los ligandos más usados son las fosfinas,<sup>21</sup> tioles,<sup>22</sup> aminas,<sup>23</sup> CO,<sup>24</sup> fenantrolinas y sus derivados,<sup>22</sup> entre otros. El mismo solvente utilizado en la síntesis de Nps metálicas puede estabilizar a las partículas, a través de la coordinación que se produce entre los iones metálicos y heteroátomos presentes en

<sup>20</sup> a) Lin, Y.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8335. b) Aiken, J. D., III; Lin, Y.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *114*, 29.

<sup>21</sup> a) Schmid, G.; Pfeil, R.; Boese, R.; Bandermann, F.; Meyers, S.; Calis, G. H. M.; Van Der Velden, J. W. A. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3634. b) Amiens, C.; De Caro, D.; Chaudret, B.; Bradley, J. S.; Mazel, R.; Roucau, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11638. c) Duteil, A.; Schmid, G.; Meyer-Zaika, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 31.

<sup>22</sup> a) Dassenoy, F.; Philippot, K.; Ould Ely, T.; Amiens, C.; Lecante, P.; Snoeck, E.; Mosset, A.; Casanove, M. J.; Chaudret, B. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 703. b) Chen, S.; Kimura, K. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 5397.

<sup>23</sup> a) Schmid, G.; Morun, B.; Malm, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 778. b) Schmid, G.; Maihack, V.; Lantermann, F.; Peschel, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 589.c) Schmid, G.; Emde, S.; Maihack, V.; Meyer-Zaika, W.; Peschel, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *107*, 95.

<sup>24</sup> Rodriguez, A.; Amiens, C.; Chaudret, B.; Casanove, M. J.; Lecante, P.; Bradley, J. S. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1978.

el solvente (**Figura 1.12**). El THF y los tioéteres son muy utilizados para lograr este tipo de estabilización.

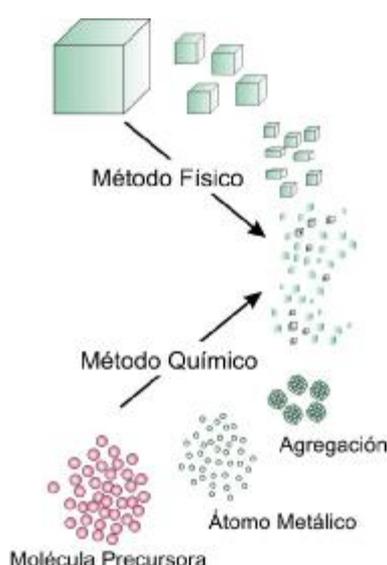


**Figura 1.12**

### 1.5 Síntesis de nanopartículas metálicas en suspensión

Las dispersiones líquidas de Nps metálicas pueden ser obtenidas tanto a través de métodos físicos como de métodos químicos.

Los métodos físicos consisten principalmente en la subdivisión de agregados metálicos, mientras que los métodos químicos están basados en la nucleación y crecimiento de los átomos metálicos (**Figura 1.13**). A través de los métodos físicos se producen dispersiones de Nps con una amplia distribución de tamaños con resultados de escasa reproducibilidad; mientras que la síntesis a través de métodos químicos resulta más conveniente para lograr el control del tamaño de las partículas.



**Figura 1.13**

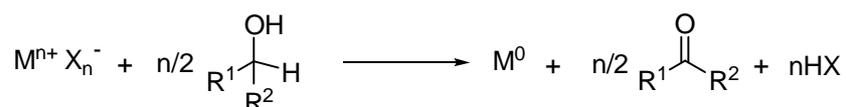
En la actualidad los objetivos principales en la preparación de coloides nanoparticulados se encuentran orientados hacia la búsqueda de metodologías que permitan: a) controlar el tamaño de partícula, b) conocer la composición superficial, c) lograr métodos de síntesis y propiedades reproducibles, y d) aislar y redispersar a las Nps en algún medio líquido. Entre los diversos métodos más utilizados para la síntesis de nanopartículas metálicas en suspensión, se pueden mencionar: i) reducción química de metales de transición, ii) descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica, iii) desplazamiento de ligandos desde compuestos organometálicos metaestables, iv) síntesis por condensación de vapores de átomos metálicos, y v) reducción electroquímica.

### 1.5.1 Reducción química de metales de transición

La reducción química de sales de metales de transición en solución es el método más utilizado para generar suspensiones coloidales metálicas. De hecho, este método es el más simple de implementar. Entre los agentes reductores más utilizados se encuentran: solventes oxidables (generalmente alcoholes), H<sub>2</sub> y CO gaseosos, hidruros, algunas sales como citrato de sodio, o metales alcalinos activados, entre otros.

#### 1.5.1.1 Reducción por alcoholes

Algunas sales de metales de transición pueden ser reducidas en reflujo de algún solvente oxidable como es el caso de los alcoholes. En este proceso el alcohol actúa como solvente y como agente reductor. Generalmente los alcoholes contienen H en posición  $\alpha$ , tales como metanol, etanol o iso-propanol. Durante la reducción los alcoholes son oxidados a los correspondientes compuestos carbonílicos (**Esquema 1.1**). La presencia de agua en estas reacciones es fundamental para que la reducción de las sales metálicas sea efectiva.



Esquema 1.1

Hirai, y más recientemente Delmas, han sintetizado coloides de Rh, Pt, Pd, Os e Ir, usando alcoholes en medio acuoso. Para evitar su aglomeración, las Nps metálicas fueron estabilizadas con polímeros orgánicos tales como polialcohol vinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poliviniléter (PVE) o ciclodextrinas.<sup>25</sup> Diferentes poliazidas,<sup>26</sup> polielectrolitos,<sup>27</sup> o copolímeros en bloque,<sup>28</sup> también han sido muy utilizados para estabilizar coloides de Pd, Pt y Au.<sup>29</sup>

Diversos grupos de investigación han estudiado la influencia de determinados parámetros de reacción sobre la distribución de tamaño de las partículas sintetizadas. Se estudió la variación de la cantidad del agente estabilizante utilizado, el tipo de precursor metálico, la estructura y cantidad del alcohol, y el agregado de diversas bases.<sup>30</sup> Por ejemplo en la reducción de  $H_2PdCl_4$ ,  $H_2PtCl_6$  y  $RhCl_3$  se obtienen partículas más pequeñas utilizando alcoholes de alto punto de ebullición, con el agregado de NaOH como base.

### 1.5.1.2 Reducción por hidrógeno y monóxido de carbono

El hidrógeno gaseoso es uno de los agentes reductores más utilizados para preparar Nps de metales de transición. A través de la reducción de los cloruros metálicos correspondientes con  $H_2$  gaseoso se han sintetizado nanopartículas de Au, Ag, Ir, Pt, Pd, Rh y Ru en soluciones acuosas, estabilizadas con PVA.<sup>31</sup>

Boutonnet y col.<sup>32</sup> generaron microemulsiones de varios metales de transición utilizando  $H_2$  como agente reductor. El grupo de Liu<sup>33</sup> ha publicado un proceso a gran escala para la producción de nanopartículas de Pt y Rh estabilizadas con PVP o PVA. Por su parte Finke ha utilizado  $H_2$  gaseoso para reducir complejos organometálicos de Ir y Rh.<sup>34</sup> Las nanopartículas generadas, con una distribución de tamaños estrecha, fueron estabilizadas a través de polioxoaniones de amonio ( $Bu_4N^+/P_2W_{15}Nb_3O_{62}^{9-}$ ), generando de esta manera una estabilización electroestérica. Finalmente, en cuanto a

<sup>25</sup> a) Hirai, H.; Nakao, Y.; Toshima, N. *J. Macromol. Sci., Chem.* **1979**, A13, 727. b) Borsla, A.; Wilhelm, A. M.; Delmas, H. *Catal. Today* **2001**, 66, 389. c) Hirai, H. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1979**, A13, 633.

<sup>26</sup> a) Mayer, A. B. R.; Mark, J. E. *Macromol. Rept.* **1996**, A33, 451. b) Mayer, A. B. R.; Mark, J. E.; Hausner, S. H. *Angew. Makromol. Chem.* **1998**, 259, 45.

<sup>27</sup> Mayer, A. B. R.; Mark, J. E. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **1997**, 35, 3151.

<sup>28</sup> Mayer, A. B. R.; Mark, J. E.; Morris, R. E. *Polym. J.* **1998**, 30, 197.

<sup>29</sup> Youk, J. H.; Locklin, J.; Xia, C.; Park, M. K.; Advincula, R. *Langmuir* **2001**, 17, 4681.

<sup>30</sup> a) Teranishi, T.; Miyake, M. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 594. b) Bonet, F.; Delmas, V.; Grugeon, S.; Herrera Urbina, R.; Silvert, P.-Y.; Tekaiia-Elhsissen, K. *Nanostruct. Mater.* **2000**, 11, 1277.

<sup>31</sup> Tan, C. K.; Newberry, V.; Webb, T. R.; McAuliffe, C. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1987**, 1299.

<sup>32</sup> Boutonnet, M.; Kizling, J.; Touroude, R.; Maire, G.; Stenius, P. *Appl. Catal.* **1986**, 20, 163.

<sup>33</sup> Yu, W.; Liu, H. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1205.

<sup>34</sup> Aiken, J. D., III; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8803.

la reducción por CO, Kopple ha informado la generación de nanopartículas de Au a partir de la reducción de H<sub>Au</sub>Cl<sub>4</sub> usando CO gaseoso como agente reductor y sulfato de polivinilo como agente estabilizante.<sup>35</sup>

### 1.5.1.3 Reducción por hidruros

Los hidruros NaBH<sub>4</sub> y KBH<sub>4</sub> son los más utilizados para generar suspensiones acuosas de nanopartículas metálicas. Los agentes estabilizantes usados en este caso son generalmente surfactantes iónicos o polímeros orgánicos solubles en agua.

Utilizando estos hidruros, Hirai ha publicado un trabajo sobre la síntesis de nanopartículas de Cu estabilizadas con PVP, PVE, PVA y varios polisacáridos.<sup>36</sup> Mayer y col.<sup>37</sup> estudiaron extensivamente la síntesis de suspensiones acuosas de Ag, Au, Pt, y Pd, estabilizadas con diversos polímeros.

En un estudio de particular interés, se han utilizado diferentes agentes de transferencia de fase como agentes reductores, entre los cuales cabe destacar a los hidrotriorganoboratos de tetraalquilamonio, cuyas aplicaciones en la reducción química de sales de metales de transición ofrecen varias ventajas, principalmente debido a que el agente reductor (BEt<sub>3</sub>H)<sup>-</sup> y el estabilizante (NR<sub>4</sub>)<sup>+</sup> forman parte del mismo compuesto. Esta metodología ha sido descrita por Bönnemann y col.<sup>38</sup> (**Esquema 1.2**).



**M** = grupo VIB, VIIB, VIII, IB

**X** = Cl, Br

**R** = alquil, C<sub>4-20</sub>

### Esquema 1.2

Entre las principales aplicaciones de este sistema se puede mencionar la síntesis a gran escala de una amplia variedad de nanopartículas metálicas, conteniendo en su composición 1-2% del agente reductor como impureza.

<sup>35</sup> Kopple, K.; Meyerstein, D.; Meisel, D. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 870.

<sup>36</sup> Hirai, H.; Wakabayashi, H.; Komiyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 367.

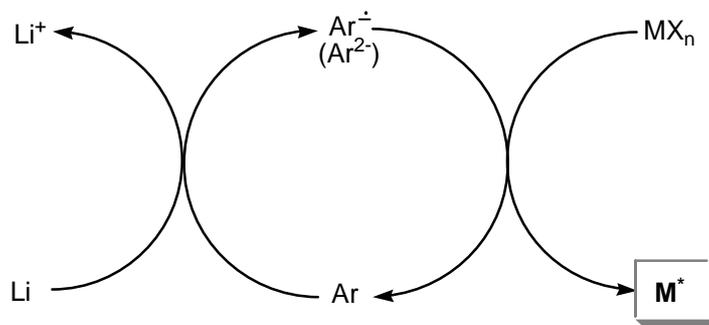
<sup>37</sup> a) Mayer, A. B. R.; Johnson, R. W.; Hausner, S. H.; Mark, J. E. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1999**, *A36*, 1427. b) Mayer, A. B. R.; Hausner, S. H.; Mark, J. E. *Polym. J.* **2000**, *32*, 15.

<sup>38</sup> Bönnemann, H.; Brinkmann, R.; Neiteler, P. *Appl. Organomet. Chem.* **1994**, *8*, 361.

#### 1.5.1.4 Reducción por metales alcalinos activados

La reducción de sales de metales de transición se puede llevar a cabo utilizando metales alcalinos activados, dando lugar a la formación de metales altamente reactivos comúnmente conocidos como metales Rieke.<sup>39</sup> Uno de los métodos más sencillos y más utilizados para activar metales alcalinos es a través del uso de agentes de transferencia electrónica, generalmente arenos del tipo bifenilo. En la mayoría de los casos, los metales que se preparan por este método dan como resultado un material en forma de polvo finamente dividido de color negro que sedimenta muy lentamente, generalmente al cabo de varias horas.

A través de una primera transferencia electrónica el metal alcalino en presencia de un areno genera un anión radical ( $\text{Ar}^{\cdot-}$ ). El anión radical es una especie que posee un número impar de electrones y que por posterior reducción da lugar a una especie dianiónica con un par de electrones en el mismo orbital ( $\text{Ar}^{2-}$ ). Tanto los aniones radicales como los dianiones mencionados, pueden actuar como agentes de transferencia electrónica y reaccionar con diferentes sales metálicas para generar nanopartículas de metales de transición en bajo estado de valencia. Esta metodología ha sido ampliamente desarrollada durante la última década, por el grupo liderado por el Prof. Yus en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante (España), empleando litio como metal alcalino (**Esquema 1.3**).



**Esquema 1.3**

Los dianiones también pueden obtenerse por desproporción de los aniones radicales; esto hace que incluso en aquellos casos en los que la segunda transferencia electrónica no esté favorecida termodinámicamente, puedan existir pequeñas cantidades de dianión en el medio de reacción.

<sup>39</sup> Rieke, R. D. *CRC Critical Reviews in Surface Chemistry* **1991**, 1, 131.

Aunque los aniones radicales y dianiones son también especies capaces de abstraer un protón de sustratos ácidos con valores de  $pK_a < 33$ , el proceso de transferencia de electrones es el más rápido. La velocidad de abstracción del protón varía entre  $10^4 - 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , mientras que la velocidad de transferencia de electrones varía en el rango de  $10^6 - 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

En cuanto a los metales alcalinos, el litio es el más utilizado, no sólo por ser considerado el más seguro sino también porque los metales activados que se obtienen son mucho más reactivos.

Con respecto a los arenos utilizados como transportadores de electrones, más allá de que el litio forma con facilidad el anión radical de todos los arenos que se encuentran en la **Tabla 1.1**, cabe destacar que los aniones radicales de naftaleno, bifenilo y 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB) son agentes reductores muy potentes, con la ventaja adicional de que son solubles en solventes orgánicos. En particular el DTBB, permite favorecer la transferencia de electrones frente a otras reacciones secundarias posibles (reducción u homoacoplamiento del areno), debido a la tensión estérica creada por los dos grupos *ter*-butilo presentes en su estructura.

**Tabla 1.1**

Compuesto	$E_{1/2} \text{ (eV)}^a$
Trifenilo	-2.87
4,4'-di- <i>t</i> -Butilbifenilo	-2.14
2,7-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2.09
2,6-di- <i>t</i> -Butilnaftaleno	-2.07
Bifenilo	-2.05
Naftaleno	-1.98
Azuleno	-1.10

<sup>a</sup>Frente a electrodo de gotas de Hg

Generalmente, la cantidad de areno empleada no supera el 10% en moles con respecto a la sal metálica a reducir, con lo que la separación del mismo de los productos de reacción resulta más sencilla. Los solventes más apropiados son solventes polares tales como HMPA, DMF, y THF, los cuales favorecen la formación de aniones radicales muy estables con baja tendencia a la desproporción.

La metodología mencionada fue aplicada a la obtención de nanopartículas de níquel y, más recientemente, de cobre, por reducción de sales de Ni(II) y Cu(II) dando lugar a la obtención de nanopartículas de tamaño uniforme, monodispersas y con una

elevada reactividad frente a distintos grupos funcionales.<sup>40</sup> Una ventaja importante que ofrece esta metodología es la generación de nanopartículas metálicas a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción, evitando de esta manera la aglomeración de las mismas.

#### 1.5.1.5 Otros agentes reductores

Las reducciones con otros agentes como hidrazina o citrato de sodio han sido muy utilizadas para la síntesis de nanopartículas metálicas. Recientemente, Esumi redujo  $\text{HAuCl}_4$  con hidrazina, en presencia de surfactantes iónicos o no iónicos para generar nanopartículas de oro.<sup>41</sup> Por otra parte, Turkevitch y col.<sup>42</sup> estudiaron la nucleación y crecimiento de nanopartículas de Au generadas por la reducción del mismo  $\text{HAuCl}_4$  con citrato de sodio. En este último caso el anión citrato actúa como agente reductor y como estabilizante iónico al mismo tiempo.

#### 1.5.2 Descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica

La descomposición de distintos precursores metálicos provocada por el efecto de la temperatura (termólisis), la irradiación con distintas fuentes de energía (radiólisis), o la aplicación de ultrasonido, también ha sido aplicada a la generación de nanopartículas metálicas, aunque cabe destacar que la aplicación de estas técnicas resulta menos generalizada que las descritas anteriormente.

##### 1.5.2.1 Descomposición térmica

Muchos compuestos organometálicos pueden descomponerse térmicamente para obtener los respectivos metales cerivalentes. Utilizando acetato de paladio, acetylacetonato de paladio o distintos haluros de platino como precursores metálicos,<sup>43</sup> se han preparado nanopartículas de Pd y Pt a través de su descomposición térmica o termólisis. Las metodologías utilizadas han involucrado el uso de solventes de alto punto de ebullición sin el agregado de agentes estabilizantes, por lo que las nanopartículas obtenidas mostraron una distribución de tamaños poco estrecha.

---

<sup>40</sup> a) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443. b) Alonso, F.; Yus, M. *Pure appl. Chem.*, **2008**, *80*, 1005.

<sup>41</sup> Esumi, K.; Sato, N.; Torigoe, K.; Meguro, K. *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *149*, 295.

<sup>42</sup> Turkevitch, J.; Stevenson, P. C.; Hillier, J. *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *11*, 55.

<sup>43</sup> a) Tano, T.; Esumi, K.; Meguro, K. *J. Colloid Interface Sci.* **1989**, *133*, 530. b) Esumi, K.; Suzuki, M.; Tano, T.; Torigoe, K.; Meguro, K. *Colloids Surf.* **1991**, *55*, 9.

### 1.5.2.2 Descomposición fotoquímica

Las nanopartículas metálicas pueden obtenerse por radiólisis a través de dos caminos diferentes: a) reducción de sales de metales de transición por agentes reductores generados radiolíticamente, o b) degradación radiolítica de complejos organometálicos. Las radiaciones ionizantes son obtenidas a través de generadores de rayos X o rayos  $\gamma$ . La irradiación UV-visible es generada por lámparas de Hg o Xe. La ventaja principal de este método radica en que se genera un gran número de nanopartículas de manera instantánea permitiendo la obtención de una dispersión de tamaños muy estrecha.

En las últimas décadas, aplicando esta metodología se han generado suspensiones acuosas de nanopartículas de Ag, Au, Ir, Pt y Pd.<sup>44</sup> Durante la radiólisis pueden generarse distintos agentes reductores. Así, la radiólisis de suspensiones acuosas de sales de metales de transición produce electrones solvatados, radicales  $H^{\bullet}$  o  $HO^{\bullet}$ , éstas especies pueden reaccionar con las moléculas en solución para dar nuevos radicales capaces de reducir a las sales metálicas.

En un ejemplo de aplicación muy original, por radiólisis de una solución conteniendo acrilamida (monómero) y  $H_2PtCl_6$ , fue posible generar nanopartículas de platino y el polímero estabilizante al mismo tiempo.<sup>45</sup>

### 1.5.2.3 Descomposición sonoquímica

El fenómeno de cavitación producido por los ultrasonidos confiere propiedades especiales a las soluciones sonicadas. Durante este proceso se generan especies activas (generalmente radicales libres) capaces de reducir a los metales y dar lugar a la formación de nanopartículas a través de procesos de nucleación y aglomeración. Este procedimiento ha sido aplicado a la síntesis de nanopartículas por reducción de sales de diferentes metales de transición,<sup>46</sup> en muchos casos estabilizadas por surfactantes iónicos y polímeros.<sup>47</sup>

<sup>44</sup> a) Belapurkar, A. D.; Kapoor, S.; Kulshreshtha, S. K.; Mittal, J. P. *Mater. Res. Bull.* **2001**, 36, 145. b) Ershov, B. G.; Janata, E.; Henglein, A. *Radiat. Phys. Chem.* **1992**, 39, 123. c) Marigner, J. L.; Belloni, J.; Delcourt, M. O.; Chevalier, J. P. *Nature* **1985**, 317, 344. d) Ershov, B. G.; Janata, E.; Michaelis, M.; Henglein, A. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 8996.

<sup>45</sup> a) Zhou, Y.; Wang, C. Y.; Zhu, Y. R.; Chen, Z. Y. *Chem. Mater.* **1999**, 11, 2310. b) Yonezawa, Y.; Sato, T.; Kuroda, S.; Kuge, K. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1991**, 87, 1905.

<sup>46</sup> a) Suslick, K. S.; Choe, S. B.; Cichowlas, A. A.; Grinstaff, M. W. *Nature* **1991**, 353, 414. b) Dhas, N. A.; Raj, C. P.; Gedanken, A. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1446. c) Cao, X.; Kolytyn, Y.; Kataby, G.; Prozorov, R.; Gedanken, A. *J. Mater. Res.* **1995**, 10, 2952.

<sup>47</sup> a) Nagata, Y.; Watanabe, Y.; Fujita, S.; Dohmaru, T.; Taniguchi, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1620. b) Caruso, R. A.; Ashokkumar, M.; Grieser, F. *Colloids Surf., A* **2000**,

### 1.5.3 Desplazamiento de Ligandos desde complejos organometálicos

Algunos complejos organometálicos de metales cerivalentes pueden ser convertidos en suspensiones coloidales por reducción o desplazamiento de ligandos. Mediante este método se pueden generar nanopartículas metálicas a bajas temperaturas. En la gran mayoría de los casos la metodología empleada consiste en la hidrogenación de los distintos complejos organometálicos.

Usando este procedimiento Bradley y col.<sup>48</sup> generaron nanopartículas de Pt y Pd estabilizadas con PVP. Los dímeros de Pt(dba)<sub>2</sub> y Pt<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> fueron reducidos con H<sub>2</sub> gaseoso (1 atm.) obteniéndose nanopartículas de Pt con un tamaño de 2.5 nm. Curiosamente, al aumentar la presión de H<sub>2</sub> a 3 atmósferas, el tamaño de las nanopartículas fue mayor (4 nm).

La reducción de ligandos olefínicos de complejos de metales cerivalentes también puede ser aplicada a la síntesis de nanopartículas metálicas en suspensión. Por ejemplo la hidrogenación de Ru(COD)(COT), (COD= 1,5-ciclooctadieno; COT= 1,3,5-ciclooctatrieno), en presencia de PVP o acetato de celulosa genera nanopartículas de Ru con tamaños cercanos a 1 nm.<sup>49</sup>

### 1.5.4 Condensación de vapores metálicos

Esta metodología consiste en la evaporación a presión reducida de metales relativamente volátiles y la subsecuente co-condensación de los vapores metálicos junto con los vapores de un solvente orgánico a bajas temperaturas. El desarrollo de estos métodos se encuentra a menudo limitado por el equipamiento necesario, teniendo como principal ventaja la generación de nanopartículas muy estables y como desventaja el bajo grado de control de tamaño.

Klabunde y col.<sup>50</sup> han preparado diferentes suspensiones coloidales de Au y de Pd por condensación de vapores metálicos con vapores de acetona, obteniendo de esta manera nanopartículas con tamaños entre 5-30 nm. Nanopartículas más pequeñas (2 nm) de una gran variedad de metales (Pd, Cu, Ni, Pt, Pr, Yb o Er) han

---

169, 219. c) Fujimoto, T.; Terauchi, S.; Umehara, H.; Kojima, I.; Henderson, W. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1057.

<sup>48</sup> De Caro, D.; Bradley, J. S. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1267.

<sup>49</sup> Bradley, J. S.; Millar, J. M.; Hill, E. W.; Behal, S.; Chaudret, B.; Duteil, A. *Faradays Discuss.* **1991**, *92*, 255.

<sup>50</sup> Cárdenas-Trivino, G.; Klabunde, K. J.; Brock Dale, E. *Langmuir* **1987**, *3*, 986.

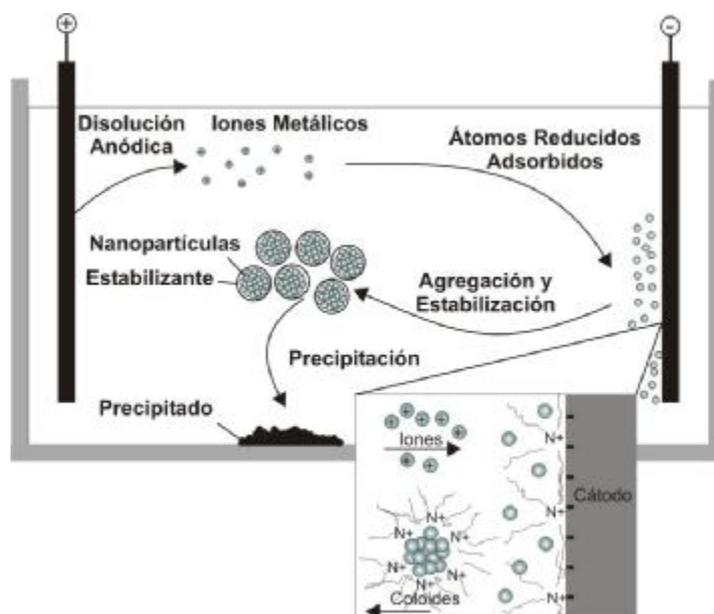
sido obtenidas por co-condensación de los vapores metálicos correspondientes en distintas mezclas de solventes.<sup>51</sup>

### 1.5.5 Reducción electroquímica

M. T. Reetz ha desarrollado un método electroquímico para generar Nps de metales de transición<sup>52</sup>. La síntesis se realiza a gran escala y se puede controlar de manera efectiva el tamaño de las partículas generadas.

En esta síntesis electroquímica se utiliza un ánodo de sacrificio como fuente proveedora del metal, el cual es oxidado en presencia de sales de amonio cuaternarias, las cuales cumplen la doble función de electrolito y de agente estabilizante. Los iones metálicos son reducidos en la superficie del cátodo para generar las correspondientes nanopartículas, las cuales se agregan por nucleación y son estabilizadas por los iones amonio que generan una doble capa eléctrica alrededor de las mismas (**Figura 1.14**).

A través de este proceso Reetz y col.<sup>53</sup> sintetizaron Nps de Pd de diferentes tamaños, dispersas en acetonitrilo/THF.



**Figura 1.14**

<sup>51</sup> a) Bradley, J. S.; Hill, E.; Leonowicz, M. E.; Witzke, H. *J. Mol. Catal.* **1987**, *41*, 59. b) Collier, P. J.; Iggo, J. A.; Whyman, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 149. c) Cárdenas, G. T.; Oliva, R. C.; *Mater. Res. Bull.* **2000**, *35*, 2227.

<sup>52</sup> Reetz, M. T.; Helbig, W.; Quaiser, S. A. In *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*; Fu<sup>†</sup>rstner, A., Ed.; VCH: New York, 1996; pp 279-297

<sup>53</sup> Reetz, M. T.; Helbig, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7401.

Esta técnica, que puede ser aplicada a metales fácilmente oxidables como Ni o Cu, permite un elevado control sobre el tamaño de las partículas que se generan, simplemente ajustando una serie de parámetros como la densidad de corriente, la distancia entre los electrodos, el tiempo y la temperatura de reacción, o la polaridad del solvente. Otra ventaja adicional es que los rendimientos de la síntesis son altos (>95%) y no existe la contaminación por productos secundarios resultantes de la reducción.

## 1.6 Caracterización de nanopartículas metálicas

Existen diversas técnicas de difracción, de microscopía, y de espectroscopia, que permiten caracterizar y estudiar las propiedades de las nanopartículas metálicas,<sup>54</sup> brindando información acerca del estado de agregación de las partículas, tamaño (dispersión de tamaños), morfología, estado de oxidación, cristalinidad, y área superficial, entre otras.

### 1.6.1 Difracción de rayos X

La Difracción de Rayos X (XRD) está basada en las interferencias ópticas que se producen cuando una radiación monocromática atraviesa una rendija de espesor comparable a la longitud de onda de la radiación incidente. Los Rayos X tienen longitudes de onda del orden de los angstroms ( $1 \cdot 10^{-8}$  m), es decir del mismo orden que las distancias interatómicas de los componentes de las redes cristalinas. Al ser irradiados sobre la muestra a analizar, los Rayos X se difractan con ángulos que dependen de las distancias interatómicas (**Figura 1.15**). El método analítico del Polvo al Azar o de Debye-Scherrer, consiste en irradiar con Rayos X sobre una muestra formada por una multitud de cristales colocados al azar en todas las direcciones posibles, donde es aplicable la Ley de Bragg:  $n\lambda = 2d \sin\theta$ , en la que “d” es la distancia entre los planos interatómicos que producen la difracción.

La Difracción de Rayos X se aplica principalmente a la identificación cualitativa de la composición de una muestra sólida. En la **Figura 1.16** se observa el patrón de difracción de Rayos X obtenido para una muestra de nanopartículas de Au.

<sup>54</sup> a) Toshima, N.; Yonezawa, T. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1179. b) Bradley, J. S. *Clusters and Colloids: From Theory to Applications*; Schmid, G., Ed.; VCH: Weinheim, **1994**; pág. 459.

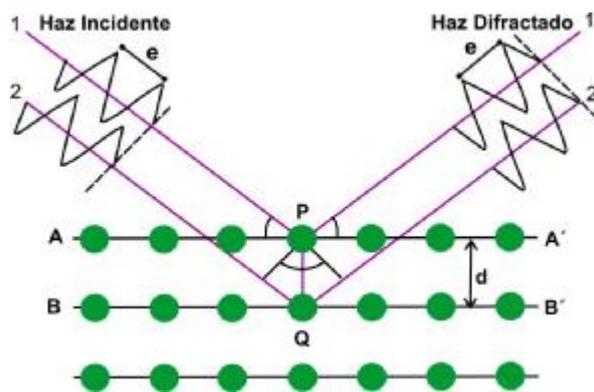


Figura 1.15

Además, esta técnica permite realizar el análisis cuantitativo de compuestos cristalinos, la determinación de tamaños de cristales, la determinación del coeficiente de dilatación térmica, así como cálculos sobre la simetría del cristal y en especial la asignación de distancias a distintas familias de planos y la obtención de los parámetros de la red cristalina.<sup>55,56</sup>

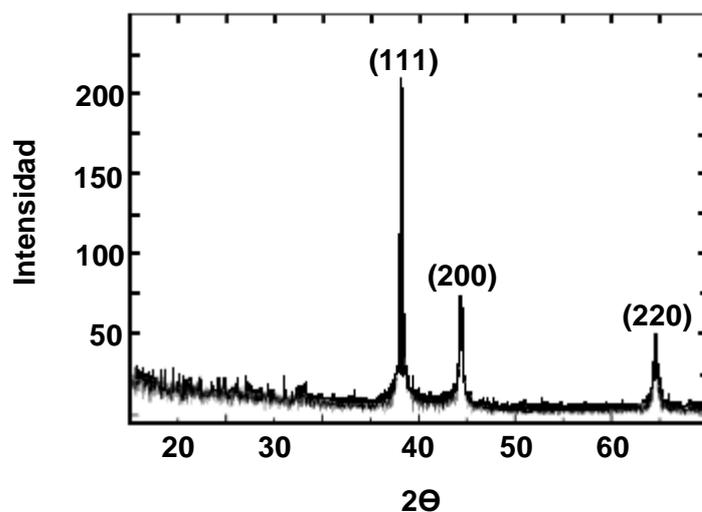


Figura 1.16. XRD de Nps de Au

### 1.6.2 Microscopía Electrónica de Transmisión

En la microscopía electrónica de transmisión (TEM) se irradia la muestra con un haz de electrones de densidad de corriente uniforme, cuya energía está dentro del

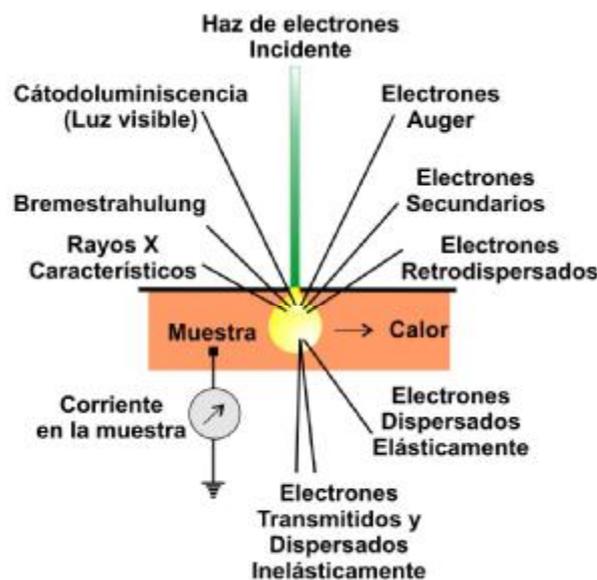
<sup>55</sup> Renouprez, A. J.; Lebas, K.; Bergeret, G.; Rousset, J. L.; Delichere, P. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1996**, *101*, 1105.

<sup>56</sup> a) Hall, B. D.; Hyslop, M.; Wurl, A.; Brown, S. A. *Fundamentals of Gas-phase Nanotechnology*; Kish, L., Granqvist, C. G., Marlow, W., Siegel, R. W., Eds.; Kluwer: Dordrecht, **2001**; pág. 1. b) Maier-Borst, M.; Cameron, D. B.; Rokni, M.; Parks, J. H. *Phys. Rev. A* **1999**, *59*, R3162.

rango de los 100 a 200 keV. Parte de esos electrones son transmitidos, otra parte son dispersados y otra parte da lugar a interacciones que producen distintos fenómenos como emisión de luz, electrones secundarios y Auger, rayos X, etc (**Figura 1.17**). Todas estas interacciones con la muestra se pueden emplear para obtener información sobre la naturaleza de la misma (morfología, composición, estructura cristalina, estructura electrónica, etc.).

Así, el microscopio electrónico de transmisión emplea la transmisión/dispersión de los electrones para formar imágenes, la difracción de los electrones para obtener información acerca de la estructura cristalina y la emisión de rayos X característicos para conocer la composición elemental de la muestra.

Para que se produzca la transmisión de electrones a través de la muestra es necesario que ésta sea delgada, es decir, transparente a los electrones. Es recomendable no utilizar muestras de más de 100 nm de grosor ya que cuanto menor sea el espesor de la muestra mejor será la calidad de imágenes resultante.



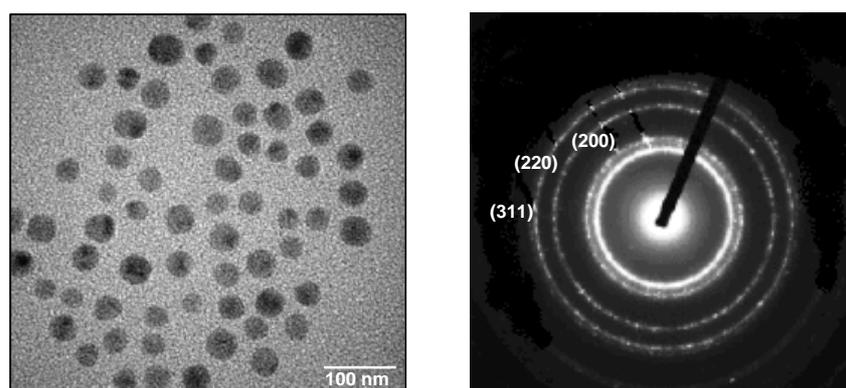
**Figura 1.17**

Las imágenes que se producen a partir de los electrones difractados son las imágenes de campo oscuro, y las imágenes de campo claro/brillante son las producidas a partir de los electrones que han atravesado la muestra sin interactuar con la misma.

Como es sabido, los electrones muestran características tanto de onda como de partícula. Cuando se atiende a su comportamiento ondulatorio se pueden observar variaciones tanto en la amplitud como en la fase de la onda al atravesar la muestra, y

ambos tipos de variación dan lugar al contraste en la imagen. Además, los electrones en su comportamiento ondulatorio, pueden ser difractados al atravesar una muestra cristalina dando lugar a un patrón de difracción que contiene información acerca de la estructura cristalina de ésta. Con esta técnica se pueden obtener dos tipos de patrones de difracción: patrones de difracción de un área seleccionada (SAD) y patrones de difracción de haz convergente (CBED). Los patrones SAD son diagramas de puntos muy nítidos que se forman usando un haz de electrones prácticamente paralelo y colocando una apertura en el plano de la imagen para seleccionar un área determinada. Los patrones CBED son un conjunto de discos que se forman enfocando el haz en un área pequeña de la muestra. Los patrones de difracción permiten asociar cada punto con un plano cristalino (hkl), y a partir de allí se puede deducir la orientación del cristal (**Figura 1.18**).

El análisis de TEM es muy utilizado para conocer la distribución de los átomos sobre la superficie del nano-cristal, forma y tamaño de las partículas, y otras características estructurales.



**Figura 1.18. a) TEM y b) SAD de Nps de Ag**

### 1.6.3 Microscopía Electrónica de Barrido

La microscopía electrónica de barrido (SEM) permite la observación y caracterización superficial de materiales inorgánicos y orgánicos, brindando información morfológica del material analizado. A partir de él se producen distintos tipos de señal que se generan desde la muestra y se utilizan para examinar sus características. Con esta técnica se pueden realizar estudios de los aspectos morfológicos de zonas microscópicas de distintos materiales, además del procesamiento y análisis de las imágenes obtenidas. Las principales utilidades del

SEM son la alta resolución (50 a 100 Å), la gran profundidad de campo que le da apariencia tridimensional a las imágenes y la preparación sencilla de las muestras.

#### 1.6.4 Espectrometría de Dispersión de Energía de Rayos X

La espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDX) es una técnica analítica que frecuentemente es utilizada en conjunto con la microscopía SEM. Los electrones, considerados como partículas, son un tipo de radiación ionizante capaz de quitar electrones de las capas más internas de los átomos con los que interactúan, produciendo la ionización de éstos. A continuación, un electrón de una capa más externa salta inmediatamente a la capa deficitaria, y rellena el hueco producido. Este salto implica una liberación de energía, cuyo valor es igual a la diferencia entre las energías que tenía cada electrón en su orbital correspondiente. Esta energía se manifiesta de dos formas, a través de electrones Auger o de rayos X, y es característica para cada elemento. Cuando se representa la intensidad de esta radiación electromagnética frente a su energía se obtiene un espectro de rayos X, constituido por una serie de picos o líneas de intensidad variable, a los que se denominan rayos X característicos.

#### 1.6.5 Microscopía de Fuerza Atómica y de Efecto Túnel

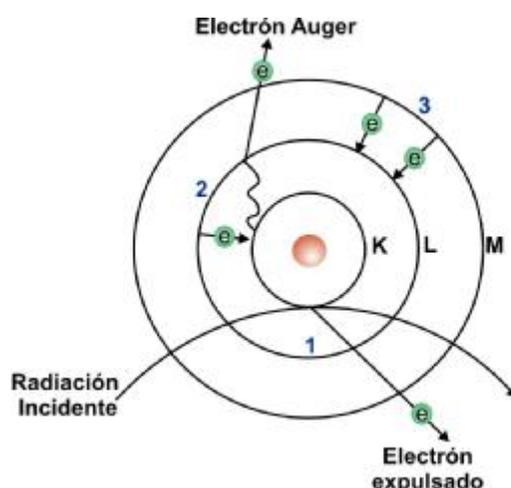
Estos microscopios tienen por objeto reproducir la topografía de la superficie bajo estudio magnificándola hasta resolución nanométrica e, incluso, atómica. Estas microscopías se basan en las diferentes interacciones entre la muestra y una sonda que se le aproxima tanto como sea necesario para que dichas interacciones sean relevantes. En el caso del efecto túnel, la interacción es la corriente túnel que se establece entre la sonda y la superficie de la muestra, cuando ésta es sometida a una diferencia de tensión inferior a la correspondiente a la función de trabajo del sistema. Dicha corriente presenta una dependencia exponencial con la distancia sonda/muestra, lo que permite alcanzar resoluciones tan altas como la mencionada.

En el caso de la microscopía de fuerza atómica (AFM), la interacción se produce por la fuerza de atracción/repulsión entre los átomos de la sonda y de la muestra, pudiéndose operar tanto en la zona repulsiva (modo de contacto) como en la zona atractiva (modo de no-contacto).

### 1.6.6 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X

La técnica de espectroscopia fotoelectrónica de rayos-X (XPS) consiste básicamente en la excitación mediante un haz de rayos-X de los electrones de los niveles más internos de los átomos, provocando la emisión de fotoelectrones que nos proporcionan información sobre la energía de cada nivel y, por lo tanto, sobre la naturaleza de cada átomo emisor.

En la **Figura 1.19**, se muestra cómo la radiación incidente de gran energía posibilita la expulsión de un electrón interno. Midiendo la energía cinética del electrón eyectado y conociendo la energía de la radiación incidente, se puede determinar la energía de enlace (energía de *binding*) característica de cada elemento. Además, un electrón de un nivel superior puede relajarse y ocupar la vacante producida en la etapa anterior (etapa 1), emitiendo fotones con una energía del orden de los rayos X (etapa 2).

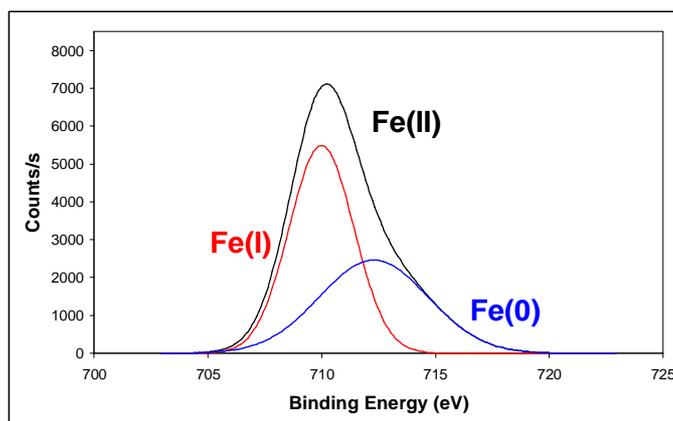


**Figura 1.19**

A través de la energía de los fotones emitidos se pueden cuantificar los elementos presentes en la muestra, a través de la técnica de Fluorescencia de Rayos X (XRF). Los fotones que provienen de la relajación (etapa 2) pueden ionizar a electrones secundarios, conocidos como electrones Auger, cuya energía cinética no depende de la radiación incidente. Por último, los electrones de niveles superiores pueden relajarse para ocupar los niveles vacíos que dejan los electrones Auger (etapa 3).

La técnica de XPS también es conocida por el acrónimo ESCA (*Electron Spectroscopy for Chemicals Analysis*). Esta técnica brinda información importante acerca de la composición química de varias superficies de materiales hasta 1-2 nm de profundidad. Como fuentes de excitación se usan las líneas  $K\alpha_{1,2}$  de Mg o Al que

tienen energías de 1253.6 y 1486.6 eV, respectivamente. Es posible saber la composición superficial de un material e incluso el estado de oxidación de un determinado elemento. Se pueden detectar todos los elementos, exceptuando el hidrógeno. La sensibilidad depende de cada elemento en particular. El objetivo principal de esta técnica consiste en dar información acerca de la composición porcentual de una determinada capa así como del estado de oxidación (**Figura 1.20**) de los elementos que la forman y los entornos de coordinación de los elementos presentes en la superficie.



**Figura 1.20.** Espectro XPS de nanopartículas de  $\text{Fe}2p_{3/2}$

### 1.6.7 Espectroscopia Auger

La espectroscopia Auger (AES) es la técnica que analiza los electrones Auger, descritos anteriormente. Puesto que cada elemento tiene su espectro Auger característico, se pueden realizar análisis elementales cuantitativos. El espesor de las capas superficiales que se pueden estudiar depende de los elementos que contenga aunque típicamente son del orden de 5-25 Å.

### 1.6.8 EXAFS

La absorción de rayos X es una técnica de investigación recientemente desarrollada, fomentada por el uso de sincrotrones. La técnica EXAFS (*Extended X-ray Absorption Fine Structure*) da información directa sobre la estructura geométrica y electrónica local alrededor del átomo fotoexcitado. Es decir, se puede conocer la clase de átomos, distancia de enlace y geometría alrededor del átomo fotoexcitado. Cada clase de átomo es fotoexcitado a una energía diferente por lo que puede ser usada

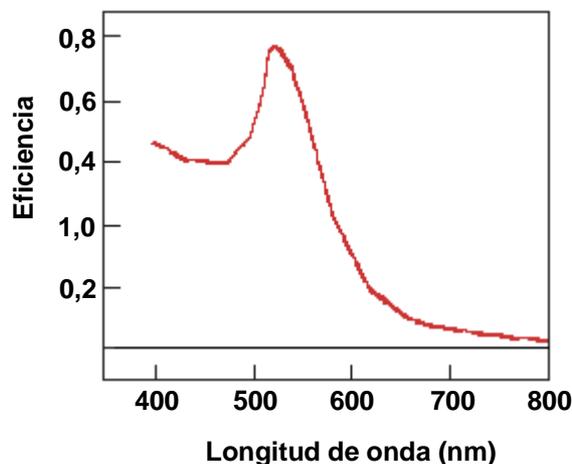
como prueba analítica para verificar la existencia de un determinado elemento así como su estado de oxidación.

### 1.6.9 XANES

La técnica XANES (*X-ray Absorption Near Edge Structure*) está muy relacionada con la de EXAFS y permite principalmente el estudio de los estados de oxidación de los diferentes elementos, aunque no tiene gran utilidad en estudios estructurales. Es muy utilizado para la caracterización de los estados de oxidación de los metales de transición.

### 1.6.10 Espectroscopia UV-Visible

A través de esta técnica se pueden observar las propiedades ópticas de las nanopartículas, en particular, la resonancia del plasmón superficial que es característico para cada tipo de partícula, y depende estrechamente de su tamaño (**Figura 1.21**). Los cambios en el espectro de UV-Visible pueden ser utilizados para estudiar la reducción de los iones metálicos y el estado de agregación de las partículas durante el proceso de formación de un cluster metálico.



**Figura 1.21.** Espectro UV-Visible de Nps de Au de 20 nm.

### 1.6.11 Espectroscopia Infrarroja

La espectroscopia infrarroja (incluyendo la IR con transformada de Fourier, FT-IR) es ampliamente utilizada para estudiar el espectro vibracional de pequeñas moléculas adsorbidas sobre los cluster metálicos. Se hace una comparación de los

cluster metálicos puros con los cluster metálicos en donde se adsorbieron determinadas moléculas orgánicas sencillas. Estos datos pueden proporcionar información sobre la composición y estructura superficial de las nanopartículas.

#### 1.6.12 Adsorción física de gases

La adsorción física (o fisisorción) de gases y vapores (adsorbatos) en sólidos (adsorbentes) es una de las técnicas más usadas para el estudio de la textura porosa de sólidos de todo tipo.

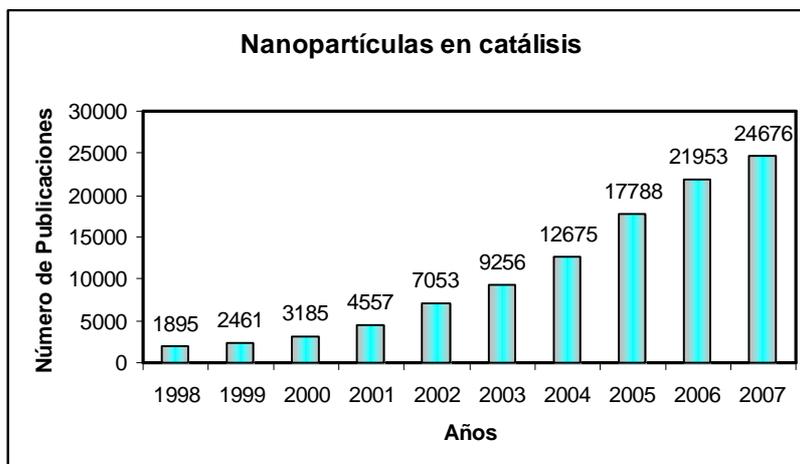
En la caracterización de la textura porosa de un sólido, los parámetros a determinar son el área superficial (o superficie específica), y el volumen y la distribución de tamaños de poros. Para la determinación de estos parámetros se puede recurrir, entre otros, a la adsorción de un gas ( $N_2$ ,  $CO_2$ , hidrocarburos, etc.) a temperatura constante (para  $N_2$  es de 77K), obteniéndose así la isoterma de adsorción. Dicha isoterma puede determinarse gravimétricamente; en este caso se mide la ganancia de peso experimentada por la muestra, como consecuencia de la adsorción, a cada presión relativa de gas; y/o volumétricamente, en que la cantidad de gas adsorbida se calcula mediante la aplicación de las leyes de los gases a la presión y volumen de adsorbato, antes y después de la adsorción.

El área superficial así como el volumen y distribución de tamaños de poros puede obtenerse a partir del adecuado análisis de las isotermas de adsorción. Una de las técnicas más utilizadas se conoce como método BET o Área BET, cuyas siglas hacen referencia a Brunauer, Emmet y Teller, tres científicos que contribuyeron a desarrollar las teorías involucradas en la determinación del área superficial de sólidos.

### 1.7 Aplicaciones de las nanopartículas de metales de transición

Las Nps metálicas encuentran aplicaciones de gran relevancia en diferentes campos de la ciencia y la tecnología tales como química, física, electrónica, biología, y óptica, entre otros; ésto se debe fundamentalmente a las ya mencionadas propiedades inusuales que presentan las partículas con dimensiones nanométricas. En particular, las Nps metálicas constituyen una importante herramienta en síntesis orgánica debido a su elevada eficiencia, su selectividad, y a la gran variedad de posibilidades de transformación de grupos funcionales. En los últimos diez años, los metales de transición nanoparticulados han emergido como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de transformaciones

orgánicas. Esto se ve reflejado en el gran número de trabajos publicados en revistas con elevado índice de impacto científico y tecnológico (**Figura 1.22**).



**Figura 1.22**

Las Nps de metales de transición han sido ampliamente utilizadas como catalizadores en diferentes reacciones de importancia en síntesis orgánica tales como reacciones de hidrogenación, oxidación, hidrosililación, y acoplamiento (formación de enlaces C-C y C-heteroátomo), entre otras.

Los sistemas metálicos más ampliamente utilizados en las reacciones mencionadas están representados por coloides nanoparticulados o complejos de metales tales como Pd, Pt, Co, Au, Ag, Ru y Rh; también sistemas conformados por nanopartículas bimetálicas, en la mayoría de los casos estabilizadas con diferentes agentes estabilizantes como fosfinas, polímeros, dendrímeros, sales de amonio cuaternarias, o inmovilizadas sobre diferentes soportes inorgánicos. En la **Tabla 1.2** se encuentran resumidas las reacciones más importantes en las cuales ha sido aplicada la catálisis por nanopartículas de metales de transición.

Tabla 1.2

<b>Reacciones catalizadas por Nanopartículas de Metales de Transición</b>	
<p><b>Hidrogenación</b></p> <p>Olefinas simples y dienos</p> <p>Alquinos</p> <p>CO<sub>2</sub></p> <p>Anillos aromáticos</p> <p>Anillos aromáticos de dibenzo-18-crown-6-éter</p> <p>Acroleína</p> <p>Metilacrilato</p> <p>Alcoholes alílicos</p> <p>N-isopropilacrilamida</p> <p>Piruvato de etilo</p> <p>Citral</p> <p>Estireno</p> <p><i>trans</i>-estilbeno</p> <p>Apertura de epóxidos</p> <p>Dehidrolinalol</p> <p>Citronelal</p> <p>9-decen-1-ol</p> <p>Varias olefinas, incluyendo funcionalizadas</p> <p>Olefinas polares</p> <p>Nitroaromáticos</p> <p>Cetonas, benzonitrilo</p> <p>Cinamaldehído</p> <p>Hidrogenación asimétrica</p> <p><b>Acoplamiento de Heck C-C</b> (ArX + olefina → arilolefina)</p> <p><b>Acoplamiento de Suzuki C-C</b> (ArX + Ar'B(OH)<sub>2</sub> → Ar-Ar')</p> <p><b>Acoplamiento de Sonogashira C-C</b> (ArX + alquino → arilalquino)</p> <p><b>Acoplamiento de Stille C-C</b> (ArX + Bu<sub>3</sub>SnR → Ar-R)</p>	<p><b>Hidrosililación</b></p> <p><b>Acoplamiento de silanos</b></p> <p><b>Hidrocarbonilación de olefinas</b></p> <p><b>Cicloadición [3 + 2]</b></p> <p><b>Acoplamiento de McMurry</b></p> <p><b>Oxidación</b></p> <p>CO</p> <p>Dihidrógeno</p> <p>Aminas aromáticas</p> <p>Aminas alifáticas</p> <p>1-feniletanol</p> <p>Electro-oxidación de CH<sub>3</sub>OH y alcoholes</p> <p>Ciclooctano</p> <p>Ciclohexano</p> <p>Epoxidación de eteno y propeno</p> <p>Glucosa</p> <p>Diol, glicerol y etilenglicol</p> <p>Oxalato</p> <p><b>Aminación</b></p> <p><b>Carbonilación</b></p> <p>Aril haluros</p> <p>Metanol</p> <p><b>Alquilación arílica</b></p> <p><b>Manich</b></p> <p><b>Pauson-Khand</b></p> <p><b>Hidroconversión de hidrocarburos</b></p> <p><b>Combustión: alcanos, arenos, alcoholes</b></p> <p><b>Reforming metanol</b></p> <p><b>Aminación de arilhaluros y sulfonatos</b> (ArX + RNHR' → Ar-N(R)R')</p> <p><b>Acoplamiento de Negishi C-C</b> (ArCl + RZnX → Ar-R)</p>

Otros metales nanoparticulados, como Fe o Cu, han sido menos estudiados, en parte debido a que la generación de nanopartículas de tamaño uniforme de estos metales resulta más dificultosa. Al mismo tiempo, las Nps de Fe y Cu representan una alternativa particularmente atractiva frente a otros metales, debido a su menor costo y principalmente a su bajo o nulo impacto ambiental comparado con cualquier otro metal de transición.

De las distintas clases de reacciones que las nanopartículas de metales de transición son capaces de promover, nos referiremos particularmente a dos ellas, de especial interés en síntesis orgánica, y que han sido objeto de estudio en el presente trabajo de Tesis: las reacciones de reducción de diferentes grupos funcionales orgánicos y las reacciones de acoplamiento para formar enlaces C-C y C-Heteroátomo.

### 1.7.1 Reacciones de reducción

La reducción de moléculas orgánicas constituye una de las reacciones de fundamental importancia en síntesis orgánica, permitiendo la transformación entre grupos funcionales con distinto grado de oxidación.<sup>57</sup>

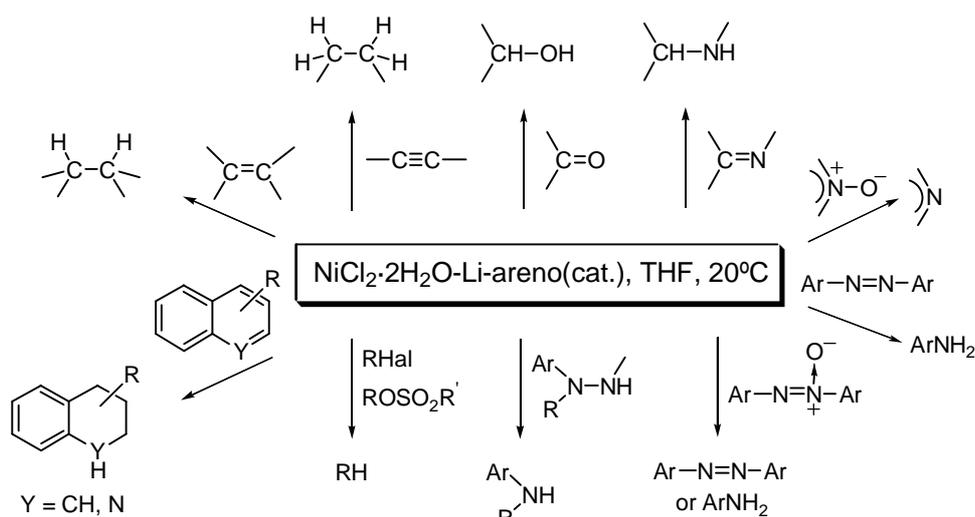
Se han desarrollado un gran número de metodologías para la reducción de compuestos orgánicos, basándose la mayoría de ellas en el uso de metales. Los métodos de reducción más comúnmente utilizados incluyen: a) adición de hidrógeno molecular utilizando catalizadores de metales de transición, en fase homogénea o heterogénea, b) hidruros metálicos, especialmente los derivados de boro y aluminio, c) metales disueltos, utilizando solventes portadores o no de hidrógenos activos, y d) adición de hidrógeno atómico a través de mecanismos radicalarios. Sin embargo estos métodos presentan algunos inconvenientes; así, por ejemplo, la hidrogenación catalítica implica la utilización de catalizadores que por lo general son costosos, además del manejo de hidrógeno gaseoso, sumamente peligroso por su alta inflamabilidad, y la necesidad en muchos casos de trabajar a elevadas presiones, haciéndose necesario contar con el equipamiento especializado para tal fin. Respecto a los hidruros de aluminio y de boro o los metales disueltos, éstos no pueden utilizarse en determinados tipos de reacciones como, por ejemplo, la reducción de dobles enlaces C=C aislados, y en muchos casos presentan una baja selectividad resultando incompatible la presencia de más de un grupo funcional susceptible de reducción en la

---

<sup>57</sup> a) Ver por ejemplo: Trost, B.; Fleming, I. Eds.; *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8. b) Hüdlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2<sup>a</sup> Ed.; ACS: Washington D.C., **1996**.

misma molécula. Por otra parte, otras metodologías como las reducciones electroquímicas o el empleo de enzimas son de más limitada aplicación.

Un método alternativo, de reciente desarrollo, para la reducción de diferentes grupos funcionales es la combinación  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.). Como ya se mencionó anteriormente, a través de la utilización de este sistema reductor se puede generar níquel activado (nanoparticulado) altamente reactivo. Concretamente, la reacción de cloruro de níquel(II) dihidratado (obtenido por deshidratación parcial del correspondiente hexahidrato) con un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de un areno [naftaleno o DTBB (4,4'-di-*ter*-butilbifenilo)], constituye un nuevo sistema reductor que ha sido aplicado con éxito a la reducción de alquenos,<sup>58</sup> alquinos,<sup>59</sup> compuestos carbonílicos e iminas,<sup>60</sup> derivados halogenados,<sup>61</sup> sulfonatos,<sup>62</sup> hidrocarburos aromáticos y heteroaromáticos,<sup>63</sup> hidrazinas, azocompuestos, azoxicompuestos y *N*-óxidos,<sup>64</sup> y nitronas<sup>65</sup> (**Esquema 1.4**).



**Esquema 1.4**

Las principales ventajas que presenta esta metodología pueden resumirse de la siguiente manera: a) utiliza reactivos comercialmente asequibles o de fácil preparación; b) simplicidad en el procedimiento, ya que todos los reactivos son sólidos

<sup>58</sup> Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6925.

<sup>59</sup> Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 39, 149.

<sup>60</sup> Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1921.

<sup>61</sup> Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4441.

<sup>62</sup> Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14479.

<sup>63</sup> Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14479.

<sup>64</sup> Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8673.

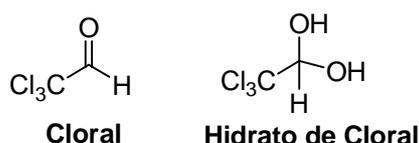
<sup>65</sup> Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Synthesis* **2001**, 427.

y la mayoría de las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente; c) control del grado de hidrogenación, ajustando la estequiometría de la sal de níquel; d) posibilidad de incorporación de deuterio en los productos mediante el uso de una sal de níquel conteniendo óxido de deuterio en lugar de agua, y e) empleo de una fuente de hidrógeno (o deuterio) simple, segura e inocua, a partir del agua de hidratación contenida en la sal metálica.

A continuación se hará referencia a la reducción de diferentes grupos funcionales de importancia en síntesis orgánica, que han sido objeto de estudio en el presente trabajo de Tesis.

### 1.7.1.1 Reducción de Derivados Halogenados

Los derivados halogenados son compuestos de gran importancia en química orgánica sintética, principalmente debido a su versatilidad dada por las diferentes aplicaciones como sustratos de partida, solventes, reactivos e intermediarios con posibilidad de transformación en diversos grupos funcionales. Uno de los primeros halogenuros orgánicos sintetizados fue el tricloroacetaldehído conocido como cloral, el cual fue obtenido por Liebig en el año 1832 (**Figura 1.23**). Su forma hidratada (hidrato de cloral), es un compuesto con propiedades hipnóticas, recientemente considerado de bajo riesgo para la salud y muy efectivo. El cloral es, además, un producto fundamental en la síntesis del potente insecticida conocido como DDT [1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano]. Desde entonces se han sintetizado un gran número de halogenuros orgánicos con diferentes propiedades y aplicaciones.



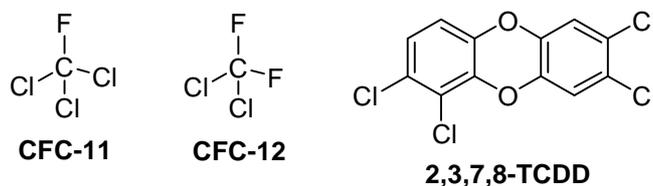
**Figura 1.23**

Los cloruros alquílicos de cadena corta han sido y son ampliamente utilizados como solventes: cloruro de metileno (industria farmacéutica, procesos químicos, aerosoles, espumas de poliuretano, etc.); tetracloroetileno (limpieza y secado de metales), y tricloroetileno (adhesivos especiales). Afortunadamente, estos solventes tienen bajo impacto sobre el medio ambiente debido a que poseen vidas medias en la atmósfera relativamente cortas.

En los últimos años la preservación del medio ambiente se ha transformado en un tema prioritario para la mayoría de las instituciones gubernamentales, académicas y de investigación. En consecuencia, se han elaborado una serie de reglamentaciones que permiten controlar la producción, emisión, tratamiento de residuos y disposición final de compuestos orgánicos halogenados. Existe un especial énfasis en los efectos potencialmente perjudiciales de tres clases de derivados halogenados que son altamente resistentes a la biodegradación: compuestos clorofluorcarbonados (CFCs), dioxinas, y bifenilos polihalogenados (policlorados: PCBs, y polibromados: PBBs).

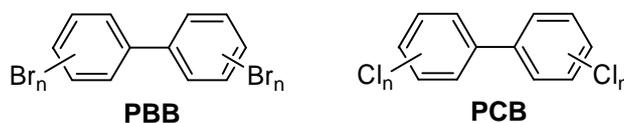
En cuanto a los CFCs, se puede decir que son compuestos no tóxicos, no inflamables, utilizados principalmente como solventes, fluidos refrigerantes, y propelentes en aerosoles. Sin embargo es ampliamente conocido su efecto devastador sobre la capa de ozono, presentando una vida media en la atmósfera muy extensa, 55 años para CFC-11 y 140 años para CFC-12 (**Figura 1.24**).

Las dioxinas forman parte de los compuestos halogenados más contaminantes sintetizados por el hombre. Por ejemplo, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8 TCDD) es el compuesto químico con mayor toxicidad conocido (**Figura 1.24**). Es 500 veces más tóxico que la estricnina y 100.000 veces más tóxico que el cianuro de sodio. Estas dioxinas son generadas, y por lo tanto liberadas a la atmósfera, principalmente en procesos de combustión de residuos, y en las emanaciones de motores de todo tipo de vehículos.



**Figura 1.24**

Los bifenilos policlorados (PCBs) y bifenilos polibromados (PBBs) (**Figura 1.25**), tienen una gran estabilidad térmica y química, por lo que han sido empleados durante décadas como líquidos refrigerantes en transformadores eléctricos. Sin embargo debido a su resistencia a la biodegradación y su tendencia a acumularse en el tejido animal han mermado sus aplicaciones y su producción ha sido prohibida.



**Figura 1.25**

En consecuencia, la reducción de derivados halogenados resulta de fundamental importancia, no sólo desde el punto de vista de su aplicación en síntesis orgánica sino como herramienta para conseguir su destoxificación. Más aún, teniendo en cuenta que la inactivación de estos compuestos por oxidación o incineración, está relacionada con la producción de ciertas sustancias químicas nocivas, por lo tanto los métodos reductores son considerados como una alternativa más que interesante para encontrar soluciones a los problemas existentes en la transformación de los derivados halogenados en compuestos con menor impacto medio ambiental.

La reducción de halogenuros orgánicos a través de métodos químicos (hidrodeshalogenación) ha demostrado ser la más eficiente y consecuentemente la más estudiada.<sup>66</sup> Así, diferentes métodos como la hidrogenación catalítica,<sup>67</sup> la reducción por metales en bajo estado de valencia,<sup>68</sup> el empleo de hidruros metálicos,<sup>69</sup> así como la utilización de agentes nucleofílicos fuertes (neutros o aniónicos),<sup>70</sup> representan algunos de los reactivos y metodologías más comúnmente empleados para lograr la transformación mencionada.

Cabe destacar que el uso de metales de transición cero-valentes para degradar compuestos halogenados contaminantes, representa un área de investigación muy activa y una de las últimas tecnologías de remediación ambiental.<sup>71</sup> En este campo, el uso de hierro metálico prevalece sobre otros metales, principalmente debido a su nulo impacto ambiental. Tal como lo establece la OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*, U.S.A.) no existe límite de exposición en humanos para este metal. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo utilizando Fe(0) se han orientado a sustratos halogenados muy específicos tales como halometanos, haloetanos, y haloetenos, y en la mayoría de los casos sin aportes metodológicos importantes en cuanto a datos de reactividad del enlace C-halógeno teniendo en cuenta por ejemplo, la hibridación del átomo de carbono o el tipo de halógeno involucrado.

<sup>66</sup> Alonso, F.; Beletskaya, I.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009.

<sup>67</sup> Rylander, P.; *Hydrogenation Methods*, Academic Press: New York, **1985**; Cap. 12.

<sup>68</sup> Lunin, V. V.; Lokteva, E. S. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1519.

<sup>69</sup> Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH: New York, **1991**; Cap. 1.1.

<sup>70</sup> Imamoto, I. y Fry, A. J. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8; págs. 806, 988-990.

<sup>71</sup> a) Matheson, L. J.; Tratnyek, P. G. *Environ. Sci. Technol.* **1994**, *26*, 2045. b) R. W. Gilham en *Advances in Groundwater Pollution Control and Remediation*; M. M. Aral; Ed., Kluwer Academic Publishers: Holanda, **1996**; págs. 249-274. c) Weber, E. J. *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 716. d) Tratnyek, P. G. *Chem. Ind. (London)* **1996**, 449. e) Quinn, J.; Geiger, C.; Clausen, G.; Brooks, K.; Coon, C.; O'Hara, T.; Krug, D.; Maior, W.-S.; Gavaskar, A.; Holdsworth, T. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 1309.

Con respecto a las reacciones de reducción de derivados halogenados promovidas por cobre, un metal de interés por su menor costo e impacto ambiental comparado con otros metales de transición, los trabajos publicados en la literatura científica son muy escasos y han sido orientados hacia sustratos halogenados muy específicos. Por ejemplo, se ha utilizado Cu en polvo o CuO en la hidrodeshalogenación (con H<sub>2</sub>) de CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.<sup>72</sup> En otro ejemplo, Yoon y col. demostraron la eficiencia del CuSO<sub>4</sub> soportado sobre una resina de intercambio de borohidruro (BER-CuSO<sub>4</sub>) en la reducción de distintos yoduros y bromuros, aunque los cloruros de alquilo y arilo resultaron inertes frente a este sistema reductor.<sup>73</sup>

### 1.7.1.2 Reducción de Sulfonatos

Los ésteres sulfónicos o sulfonatos son intermediarios sintéticos muy útiles, de amplia aplicación en dos transformaciones importantes en síntesis orgánica: 1) la desoxigenación indirecta de alcoholes; y 2) la reducción de compuestos carbonílicos a través de los correspondientes vinilsulfonatos, para obtener alcanos o alquenos.

Existen dos caminos sintéticos para lograr la reducción (o desoxigenación) de alcoholes en condiciones relativamente suaves de reacción: a) la deshidratación en medio ácido, seguida de hidrogenación catalítica del doble enlace C=C; y b) la transformación del grupo hidroxilo en un buen grupo saliente, seguida de la reducción del nuevo grupo funcional obtenido. Estas vías de reducción indirectas (por lo menos dos pasos de reacción) funcionan mejor que la desoxigenación directa de alcoholes, la cual requiere de altas temperaturas y elevadas presiones, condiciones en las cuales muchos compuestos hidroxilados se descomponen.

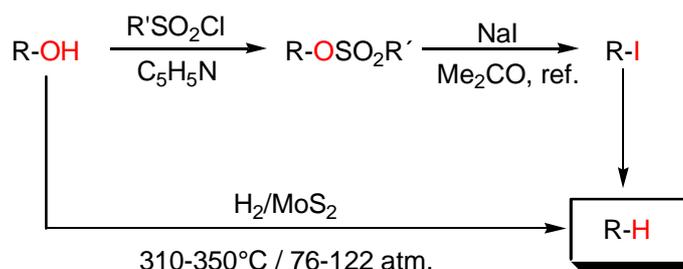
En cuanto al camino sintético b) mencionado en el párrafo anterior, uno de los métodos más prácticos, y por ello muy utilizado, consiste en la transformación de los alcoholes en los correspondientes *p*-toluensulfonatos (tosilatos), seguido de la reacción con yoduro de sodio (para dar el correspondiente yoduro de alquilo), y finalmente una hidrogenación del nuevo grupo funcional obtenido catalizada generalmente por paladio<sup>74</sup> (**Esquema 1.5**).

Otros procedimientos más sofisticados incluyen la transformación de alcoholes en isoureas, tionocarbonatos, ditiocarbonatos o tiocarbonatos, y posterior reducción con silanos, estannanos o potasio en un solvente prótico.

<sup>72</sup> Manogue, W. H.; Rao, V. N. M.; Sievert, A. C.; Swearingen, S. H.; WO Patent 9837043 (1998); *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 190737.

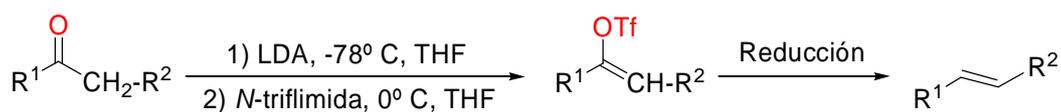
<sup>73</sup> Sim, T. B.; Yoon, N. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1101.

<sup>74</sup> a) Ver Ref. 57b; pág. 104. b) Ueno, Y.; Tanaka, C., Okawara, M. *Chem. Lett.* **1983**, 795.



Esquema 1.5

Por otro lado, la gran importancia del grupo carbonilo en síntesis orgánica, hace que el estudio acerca de diferentes metodologías para su eliminación adquiera una relevancia considerable. Entre los métodos más conocidos para la reducción de este grupo funcional se encuentra la conversión del grupo carbonilo en el enol-triflato correspondiente (trifluorometilsulfonato), y posterior reducción a los correspondientes alquenos y/o alcanos (**Esquema 1.6**).



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = alquilo

Tf = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>

Esquema 1.6

Uno de los métodos más simples para lograr esta transformación consiste en la reducción catalizada por Pd de los correspondientes triflatos utilizando hidrógeno molecular,<sup>75</sup> ácido fórmico,<sup>76</sup> silanos o estannanos,<sup>77</sup> como agentes reductores. Estas reducciones de grupos carbonilos en dos etapas han sido particularmente útiles en transformaciones sintéticas de esqueletos esteroidales. En este campo, los enol- y dienol-triflatos son intermediarios clave en la transformación química de una gran variedad de cetonas α,β-insaturadas derivadas de esteroides.

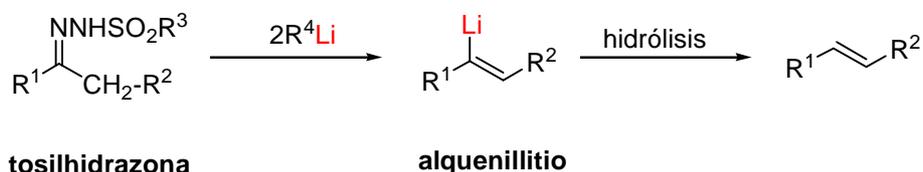
Otro método utilizado consiste en el tratamiento de la tosilhidrazona de un aldehído o cetona con una base fuerte, seguida de hidrólisis, lo cual lleva a la

<sup>75</sup> a) Jigajinni, V. B.; Wightman, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 117. b) Polniaszek, R. P.; Dillard, L. W. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4103.

<sup>76</sup> a) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4821. b) Dolle, R. E.; Schmidt, S. J.; Erhard, K. F.; Kruse, L. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 278. c) Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. *Org. Synth.* **1990**, 68, 138.

<sup>77</sup> a) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033. b) Kotsuki, H.; Datta, P. K.; Hayakawa, H.; Suenaga, H. *Synthesis* **1995**, 1348.

obtención de un alqueno. Este proceso, conocido como reacción de Shapiro,<sup>78</sup> ha sido aplicado a la obtención de alquenos o 1,3-dienos a partir de aldehídos, cetonas o cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, respectivamente, a través de la descomposición de tosilhidrazonas vía alquenillitios, bajo condiciones suaves de reacción (**Esquema 1.7**).



**Esquema 1.7.** Reacción de Shapiro

### 1.7.1.3 Reducción de Compuestos Carbonílicos e Iminas

La reducción de compuestos orgánicos insaturados es otra de las reacciones fundamentales en síntesis orgánica. Las reducciones promovidas por metales (por transferencia electrónica o transferencia de hidrógeno), son actualmente consideradas como alternativas valiosas frente a la hidrogenación catalítica, principalmente debido a que resulta conveniente tanto a escala de laboratorio como a escala industrial, ya que no es necesario utilizar elevadas presiones de hidrógeno o agentes reductores peligrosos.

Entre varios de los sustratos insaturados susceptibles de reducción se encuentran los aldehídos, las cetonas, los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y las iminas, cuya reducción permite la obtención de los correspondientes alcoholes y aminas. Existen diversos métodos y reactivos de uso generalizado que permiten llevar a cabo este tipo de transformaciones, entre los que merecen destacarse: a) los hidruros metálicos; b) los metales disueltos; c) la hidrogenación catalítica, principalmente bajo condiciones de reacción heterogéneas; y d) las reacciones de transferencia de hidrógeno.

Con respecto a otras metodologías interesantes de reducción, el sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) mencionado anteriormente ha demostrado una gran eficiencia en la reducción de compuestos carbonílicos e iminas, permitiendo además, en el caso de sustratos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, dirigir el curso de las reacciones hacia la obtención de los correspondientes alcoholes saturados o insaturados. Más

<sup>78</sup> a) Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Vietmeyer, N. D.; Shapiro, R. H.; Duncan, J. H.; Tomer, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4762. b) Shapiro, R. H.; Lipton, M. F.; Kolonko, K. J.; Buswell, R. L.; Capuano, L. A. *Tetrahedron Lett.* 1975, *16*, 1811. c) Kurek-Tyrlik, A.; Marczak, S.; Michalak, K.; Wicha, J.; Zarecki, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6994. d) Törmäkangäs, O. P.; Toivola, R. J.; Karvinen, E. K.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2175.

recientemente, y teniendo en cuenta los escasos trabajos publicados con respecto a esta transformación promovida por cobre, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo un estudio sobre la reducción de compuestos carbonílicos e iminas utilizando el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), el cual demostró ser muy eficiente en la transformación de los sustratos mencionados en los correspondientes alcoholes e iminas.<sup>79</sup> Más allá de no haber exhibido la misma selectividad que su sistema análogo basado en la utilización de níquel frente a sustratos  $\alpha,\beta$ -insaturados, igualmente constituye una alternativa muy interesante debido a su disponibilidad comercial, su menor costo y su toxicidad marcadamente menor. La utilización de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  en el sistema reductor permitió además, la obtención de productos marcados isotópicamente con deuterio de una manera sencilla y económica.

Con respecto a la reducción de los mismos sustratos promovida por hierro, la gran mayoría de los trabajos publicados han sido orientados a la reducción de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Por ejemplo, la reducción conjugada puede lograrse utilizando distintos hidruros complejos de hierro con buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción.<sup>80</sup> Por otra parte, distintos aldehídos y cetonas han sido transformados en los correspondientes alcoholes a través de los sistemas  $\text{FeCl}_2$ -NaH o  $\text{FeCl}_3$ -NaH, de manera muy eficiente pero en tiempos de reacción demasiado prolongados.<sup>81</sup>

Una mención aparte merece la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas, de fundamental importancia en síntesis orgánica. La mayoría de los resultados publicados en este campo consisten en el uso de hidruros metálicos o agentes reductores complejos, para los cuales han sido propuestos diferentes modelos acerca de la estereoquímica del proceso de reducción. En general, los agentes reductores voluminosos favorecen la aproximación hacia el grupo carbonilo a través de una trayectoria ecuatorial, generando de esta manera el alcohol axial termodinámicamente menos estable. Entre los métodos más destacados se pueden mencionar aquellos que involucran reactivos del tipo Selectride, desarrollados por Brown,<sup>82</sup> entre otros.<sup>83</sup>

Finalmente, cabe destacar que hasta el momento en que se desarrolló el presente trabajo de Tesis no existían en la literatura científica trabajos publicados con

---

<sup>79</sup> Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443.

<sup>80</sup> a) Noyori, R.; Umeda, I.; Ishigami, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1542. b) Collman, J. P.; Finke, R. G.; Matlock, P. L.; Wahren, R.; Komoto, R. G.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1119.

<sup>81</sup> Fujisawa, T.; Sugimoto, K.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1667.

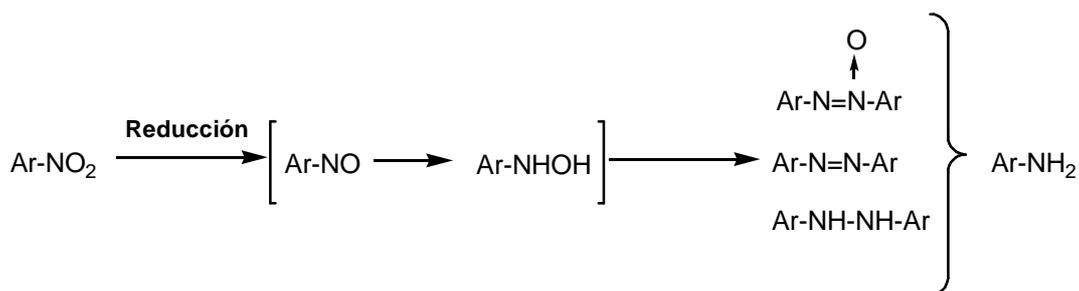
<sup>82</sup> Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159.

<sup>83</sup> a) Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3383. b) Brown, H. C.; Cha, J. S.; Nazer, B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2073. c) Cha, J. S.; Yoon, M. S.; Kim, Y. S.; Lee, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1069.

respecto a la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas promovida por hierro, como ya se mencionó anteriormente, un metal sumamente atractivo debido a su bajo costo y su nula toxicidad.

#### 1.7.1.4 Reducción de nitro compuestos aromáticos

Los compuestos nitro aromáticos representan una clase muy importante de productos orgánicos industriales, además son muy utilizados en síntesis orgánica como precursores de otros compuestos orgánicos. Por ejemplo, la reducción de derivados nitro aromáticos puede llevar a la obtención de diferentes productos muy versátiles y de gran utilidad en química orgánica sintética. Así, en medio básico se favorece su conversión en azoxi, azo e hidrazo derivados; mientras que un medio de reacción fuertemente ácido o la hidrogenación catalítica llevan a la formación de aminas por reducción total del grupo nitro (**Esquema 1.8**).



**Esquema 1.8**

Aunque la reducción de nitro compuestos aromáticos ha sido llevada a cabo a través de una gran variedad de metodologías,<sup>84</sup> muchas de ellas presentan limitaciones importantes, incluyendo condiciones drásticas de reacción, incompatibilidad con otros grupos funcionales presentes en la molécula, reactivos costosos, y/o una pobre selectividad hacia la formación de sólo uno de los posibles productos de reducción.<sup>85</sup>

Entre los productos de reducción posibles, los azo derivados presentan interesantes aplicaciones, entre ellas su ampliamente difundida utilización como

<sup>84</sup> a) Kabalka, G. W.; Varma, R. S., en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8, págs. 363-379. b) Sauv , g.; Rao, V. S., en *Comprehensive Organic Group Transformations*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1995**; Vol. 2, págs. 737-817. c) Brady, E. D.; Clark, D. L.; Keogh, D. W.; Scott, B. L.; Watkin, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7007-7015, y referencias citadas.

<sup>85</sup> a) Hou, Z.; Taniguchi, H.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 305. b) Yanada, R.; Negodo, N.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett* **1995**, 1261. c) Wang, L.; Zhang, Y. *Synlett* **1999**, 1065.

colorantes y como reactivos analíticos, y otras de más reciente desarrollo en campos como la biomedicina,<sup>86</sup> la síntesis orgánica,<sup>87</sup> y como nuevos materiales con excelentes propiedades ópticas y fotoeléctricas.<sup>88</sup> Sin embargo, estas nuevas e interesantes aplicaciones no han sido acompañadas por el desarrollo de nuevos y mejores métodos para su síntesis; de hecho, la mayoría de los trabajos publicados en la literatura científica con respecto a la síntesis directa de estos derivados, con buenos rendimientos, tienen más de 30 años de antigüedad. Entre ellos se pueden mencionar la reducción de compuestos nitro aromáticos con hidruros metálicos en medio alcalino,<sup>89</sup> la reducción con Zn en medio fuertemente alcalino,<sup>90</sup> o la utilización del complejo  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .<sup>91</sup> Más recientemente se han publicado diversos métodos para la preparación de azo compuestos, la mayoría de ellos poco eficientes, presentando además otras desventajas importantes tales como la utilización de condiciones drásticas de reacción, o la generación de productos peligrosos para el ambiente.<sup>92</sup>

### 1.8 Reacciones de acoplamiento. Formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo

Las reacciones de acoplamiento promovidas por metales de transición, generalmente entre reactivos organometálicos y compuestos orgánicos electrofílicos, constituyen una herramienta invaluable y ampliamente difundida en síntesis orgánica, tanto para la formación de enlaces carbono-carbono como carbono-heteroátomo (**Esquema 1.9**). En este campo, la aplicación de nanopartículas metálicas como catalizadores ha recibido gran atención en los últimos años. Cabe citar, entre otros, la aplicación de nanopartículas de metales nobles, fundamentalmente Pd, en reacciones de acoplamiento tipo Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira, y otros de importancia en química orgánica sintética. Su relevancia y utilidad sintética, sobre todo en el campo de la química fina, ha aumentado considerablemente en los últimos años, lo cual se ve

<sup>86</sup> a) Tanaka, K.; Matsuo, K.; Nakanishim A.; Jo, M.; Shiota, H.; Yamaguci, M.; Yoshino, S.; Kawaguchi, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3291. b) Singh, A. K.; Das, J.; Mjumdar, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6185.

<sup>87</sup> a) Little, R. D.; Venegas, M. G. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2921. b) Hashim, A. B.; Elie, A. J.; Noel, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2951.

<sup>88</sup> a) Ikeda, T.; Tsutumi, O. *Science* **1995**, 268, 1873. b) Liu, Z. F.; Hashimoto, K.; Fujishima, A. *Nature* **1990**, 347, 658. c) Negishi, M.; Kanie, K.; Ikeda, T.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1996**, 583.

<sup>89</sup> Corbett, J. F. *Chem. Commun.* **1968**, 1257.

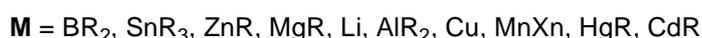
<sup>90</sup> Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. *Org. Synth.* **1955**, 3, 103.

<sup>91</sup> Alper, H.; Paik, H. -N. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 172, 463.

<sup>92</sup> a) Qiao, R. -Z.; Zhang, Y.; Hui, X. -P.; Xu, P. -F.; Zhang, Z. -Y.; Wang, X. -Y.; Wang, X. -L. *Green Chem.* **2001**, 3, 186. b) Ver Referencias 84a y 87.

reflejado en el número creciente de publicaciones y revisiones que se pueden encontrar en la literatura científica.<sup>93</sup>

Otros metales como Fe o Cu, han sido menos estudiados, representando una alternativa particularmente atractiva, debido a su menor costo y a su bajo o nulo impacto ambiental comparado con cualquier otro metal noble. Así lo demuestran las aplicaciones de estos metales como catalizadores (en forma de complejos) en múltiples reacciones orgánicas.<sup>94</sup>



### Esquema 1.9

A continuación se hará referencia a las reacciones de formación de enlaces C-C y C-Het. que han sido objeto de estudio en el presente trabajo de Tesis: acoplamiento de halogenuros de arilo (reacción de Ullman), acoplamiento de organoboranos con haluros o triflatos de arilo (reacción de Suzuki-Miyaura), acoplamiento de reactivos de Grignard, y cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos terminales y azidas (reacción de Huisgen).

#### 1.8.1 Acoplamiento de halogenuros de arilo (reacción de Ullmann)

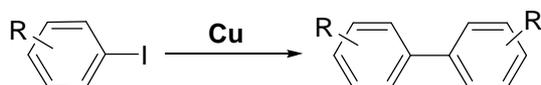
Con respecto a los acoplamientos tipo Ullmann,<sup>95</sup> puede decirse que es la metodología más estudiada para la síntesis de compuestos biarílicos simétricos a

<sup>93</sup> a) Beletskaya, I. P. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 471. b) Brandsma, L.; Vaselevsky, S. F.; Verkrujisse, H. D. *Appl. of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, **1998**. Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *110*, 5518. c) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1009. d) Reetz, M.T.; Lohmer, G. *Chem. Commun.* **1996**, 1921. e) Reetz, M. T.; Breinbauer, R.; Wanninger, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4499. f) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165. g) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S. *Organometallics* **2001**, *20*, 4524. h) Kim, S.-W.; Kim, M.; Lee, W. Y. Lee, T. Hyeon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7642. i) Pathak, S.; Greci, M.; Kwong, R.; Mercado, G.; Prakash, K. S.; Olah, G. A.; Thompson, M. E. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 1985. j) Kogan, V.; Aizenshat, Z.; Popovitz-Biro, R.; Neumann, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3529. k) Choudhary, B.M.; Madhi, S.; Chowdari, N.S.; Kantam, M. L. ; Sreedhar, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127.

<sup>94</sup> a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337. b) Fürstner, A.; Leitner, A.; Mendez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. c) Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.

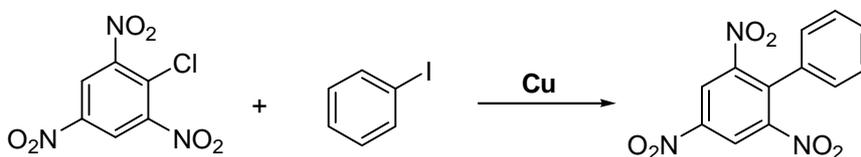
<sup>95</sup> Knight, D. W. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.; Fleming, I. Eds.; Vol 3; Pergamon: Oxford, **1991**; Cap. 2, págs. 499-520.

través de la reacción entre haluros de arilo en presencia de un catalizador de Cu (**Esquema 1.10**). Otros metales de transición utilizados como catalizadores en este tipo de acoplamiento son Ni y Pd; el primero porque permite el uso de electrófilos con una amplia variedad de grupos salientes, y el segundo por su mayor quimio-, regio- y estereoselectividad.



**Esquema 1.10**

La utilización de estos dos últimos metales como catalizadores ha permitido hacer extensiva esta metodología a otros sustratos arílicos como, por ejemplo, mesilatos, sulfuros, iminas o arilestannanos.<sup>96</sup> Por otra parte, la metodología de Ullmann puede ser aplicada a reacciones de acoplamiento cruzado simplemente realizando una cuidadosa selección de los sustratos arílicos de partida, esto es, con reactividades suficientemente diferentes que permitan la obtención del producto de acoplamiento cruzado más rápidamente que el producto de homoacoplamiento<sup>97</sup> (**Esquema 1.11**).



**Esquema 1.11**

Dentro de las desventajas que presenta esta metodología puede mencionarse la utilización de fosfinas (muy tóxicas) como ligandos en los complejos de níquel y paladio, necesarias para estabilizar a los metales en su estado de oxidación cero, y las altas temperaturas necesarias (>200°C) cuando se emplean catalizadores de cobre.

<sup>96</sup> Ghosal, S.; Luke, G. P.; Kyler, K. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4296.

<sup>97</sup> (a) Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9. (b) Juckes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, *12*, 215.

### 1.8.2 Acoplamiento de reactivos de Grignard

Las reacciones de acoplamiento de derivados orgánicos halogenados catalizadas por metales de transición representan una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica.<sup>98</sup> En la última década esta metodología ha evolucionado hasta convertirse en una ruta eficiente y ampliamente utilizada para la síntesis de una gran variedad de moléculas orgánicas, materiales y compuestos bioactivos.

Entre los diferentes reactivos de metales de transición utilizados en estas reacciones de acoplamiento, se destaca la utilización de complejos de Pd y Ni, principalmente debido a su selectividad, amplia aplicabilidad, y compatibilidad con diversos grupos funcionales. Sin embargo, la gran mayoría de los catalizadores de Pd y Ni resultan costosos e involucran el uso de ligandos tóxicos tales como las fosfinas. Por lo tanto, existe un gran interés en el desarrollo de nuevas metodologías que resulten más convenientes tanto desde el punto de vista ambiental como económico. En este sentido, el uso de sistemas reactivos basados en el empleo de otros metales como Fe o Cu resultan de gran interés.

Por otra parte, la transformación (previa o *in situ*) de los sustratos halogenados de partida en los correspondientes reactivos de Grignard, representa una alternativa interesante debido a que permite la utilización de una mayor variedad de metales como catalizadores.

En este campo, a partir del trabajo pionero de Kochi y col.<sup>99</sup> las sales de cobre y de hierro se han transformado en una alternativa ampliamente difundida para el homoacoplamiento o el acoplamiento cruzado de reactivos de Grignard y compuestos orgánicos halogenados. Por otra parte, en los últimos años, el interés por el homoacoplamiento de reactivos de vinil-, aril- y heteroarilmagnesio se ha visto renovado, debido a que estas reacciones permiten un fácil acceso hacia la construcción de esqueletos di- y poliolefínicos, aromáticos y heteroaromáticos, con importantes aplicaciones en el campo de los materiales ópticos, los dispositivos moleculares, y los conductores orgánicos.<sup>100</sup>

<sup>98</sup> a) Diedrich, F.; Stang, P. J., Eds.; *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. b) Ver Ref. 1.

<sup>99</sup> (a) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487–1489; (b) Tamura, M.; Kochi, J. K. *Synthesis* **1971**, 303–305; (c) Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *42*, 205–228; (d) Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351–360; (e) Neumann, S. M.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599–606; (f) Smith, R. S.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502–509; (g) Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11–19.

<sup>100</sup> a) Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 117. b) Nielsen, M. B.; Diedrich, F. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1837–1867. c) Terao, J.; Watabe, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*,

Si bien el homoacoplamiento de reactivos de Grignard ha sido observado por muchos autores como una reacción secundaria en el estudio de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, muy pocos trabajos han sido orientados al estudio del homoacoplamiento selectivo de organomagnesianos promovido por hierro o cobre. Recientemente, Nagano y Hayashi,<sup>101</sup> y Cahiez y col.<sup>102</sup> informaron en forma independiente el homoacoplamiento de reactivos de Grignard arílicos catalizado por FeCl<sub>3</sub> en presencia de agentes oxidantes nocivos (1,2-haloalcanos). Al mismo tiempo, Xu y col.<sup>103</sup> describieron el homoacoplamiento de organomagnesianos generados in situ, derivados de bromuros de alquilo y arilo, empleando magnesio metálico y cantidades catalíticas de sales de hierro, aunque tal metodología resultó ineficiente en el homoacoplamiento de derivados clorados. Más recientemente, Cahiez y col.,<sup>104</sup> Liu y Lei<sup>105</sup> lograron el homoacoplamiento de reactivos de Grignard arílicos catalizado por FeCl<sub>3</sub>, utilizando oxígeno molecular o aire seco como agente oxidante.

### 1.8.3 Cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos terminales y azidas (reacción de Huisgen)

Las cicloadiciones 1,3-dipolares constituyen una poderosa herramienta sintética debido a sus múltiples aplicaciones tanto en síntesis orgánica como en otros campos tales como las ciencias biomédicas y de los materiales.<sup>106,107</sup>

Estas reacciones se han establecido como un método general para la síntesis de heterociclos de cinco miembros. Su importancia e interés en química orgánica sintética está determinada por la posibilidad de utilizar un amplio rango de diferentes 1,3-dipolos y dipolarófilos, por la diferente regio- y estereoselectividad que se puede obtener empleando condiciones de reacción y reactivos adecuados, así como por la posibilidad de realizar ulteriores transformaciones de los heterociclos formados dando lugar a un elevado número de moléculas funcionalizadas.

En particular la cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas, denominada reacción de Huisgen,<sup>108</sup> constituye la ruta más efectiva para la síntesis de 1,2,3-

---

3656. d) Krasovskiy, A.; Tishkov, A.; Del Amo, V.; Mayr, H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5010.

<sup>101</sup> Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491–493;

<sup>102</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Mahuteau-Betzer, F.; Ahr, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943–1946

<sup>103</sup> Xu, X.; Cheng, D.; Pei, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6637–6639.

<sup>104</sup> Cahiez, G.; Moyeux, A.; Buendia, J.; Duplais, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13788–13789;

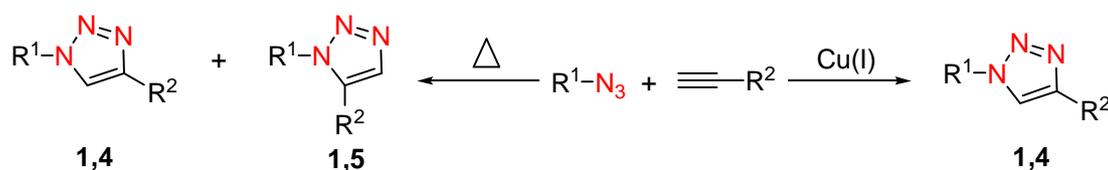
<sup>105</sup> Liu, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610–613.

<sup>106</sup> Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128–1137.

<sup>107</sup> Wang, Q.; Chittaboina, S.; Barnhill, H. N. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 293.

triazoles. En estas reacciones, que se llevan a cabo bajo condiciones térmicas, el grupo azido constituye el dipolo y el alquino actúa como dipolarófilo. Cabe aclarar que las azidas alifáticas resultan termodinámicamente inestables, pero factores cinéticos permiten que permanezcan prácticamente inertes hasta reaccionar con un buen dipolarófilo. Esta estabilidad cinética es la responsable de la baja velocidad de reacción en las cicloadiciones entre azidas y alquinos, por lo que se requieren elevadas temperaturas y largos tiempos de reacción, obteniéndose en la mayoría de los casos, mezclas de los dos posibles triazoles regioisoméricos 1,4 y 1,5-disustituídos (**Esquema 1.14**).

Recientemente, Meldal<sup>109</sup> y Sharpless,<sup>110</sup> han encontrado que las cicloadiciones 1,3-dipolares pueden ser catalizadas por Cu(I), incrementando llamativamente no sólo la velocidad de reacción sino también la regioselectividad de la cicloadición, obteniéndose exclusivamente el regioisómero 1,4 (**Esquema 1.12**).



**Esquema 1.12**

Las extraordinarias características que posee esta reacción de cicloadición han determinado que sea considerada como el paradigma de las reacciones encuadradas dentro del nuevo concepto de *click chemistry*, establecido por Sharpless.<sup>111</sup> Con él se define a una serie de reacciones muy fiables, con un amplio rango de aplicabilidad, de elevada eficiencia tanto en términos de conversión como de selectividad, y que transcurren en condiciones suaves de reacción.

Recientemente se han publicado varios trabajos acerca de distintas estrategias para la cicloadición de azidas y alquinos libre de catalizadores de Cu(I). Sin embargo, la velocidad de estas reacciones es lenta y la regioselectividad impredecible,<sup>112</sup> con lo cual la catálisis por cobre(I) continúa siendo la mejor opción.

En cuanto al mecanismo de reacción involucrado, si bien la cicloadición térmica de alquinos y azidas ocurre de manera concertada, para la reacción catalizada por

<sup>108</sup> Huisgen, R. *in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed.: Padwa, Willey-NY, **1984**, pág. 1-76.

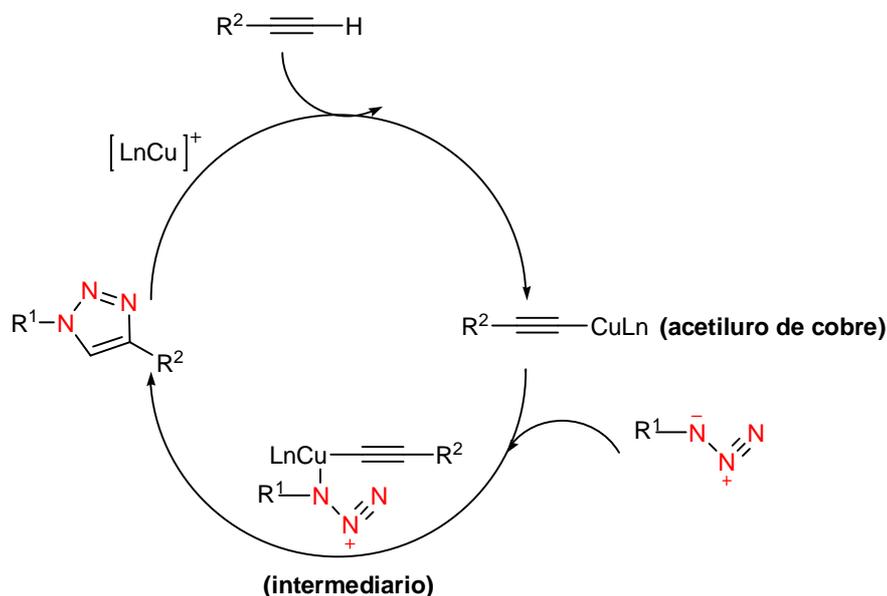
<sup>109</sup> Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057

<sup>110</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

<sup>111</sup> Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

<sup>112</sup> a) Li, P.; Wang, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 23. b) Lutz, J. -F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182.

Cu(I) se ha postulado un mecanismo por etapas fundamentado en estudios teóricos y cinéticos,<sup>113</sup> el cual supone la formación inicial de un complejo de acetiluro de Cu(I), por coordinación del ión metálico con el alquino, seguido de la adición sobre el grupo azido para dar el correspondiente 1,2,3-triazol. (**Esquema 1.13**).



**Esquema 1.13**

Las fuentes de Cu(I) más utilizadas incluyen: a) sales de Cu(I), normalmente en presencia de ligandos o bases, o b) la reducción *in situ* de sales de Cu(II), empleando ascorbato de sodio como agente reductor. Los resultados obtenidos con estas metodologías son, en general, excelentes. Sin embargo, existen varios aspectos a mejorar para aumentar la eficiencia de las reacciones y cubrir completamente los requerimientos de la *click chemistry*. Por ejemplo, las reacciones en solución normalmente se realizan en agua o más comúnmente, en mezclas acuosas de solventes orgánicos como alcoholes o DMSO, lo cual resulta inconveniente por la insolubilidad de los reactivos o la elevada solubilidad de los productos en el medio de reacción. Otro aspecto a considerar son los tiempos de reacción, relativamente prolongados si se tiene en cuenta que la mayoría de los procedimientos requieren de 12-24 horas para completarse.

Con el objeto de acortar los tiempos de reacción se han desarrollado métodos alternativos que consisten en el uso de catalizadores solubles en disolventes

<sup>113</sup> Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

orgánicos, como los complejos de  $\text{CuBr}(\text{Ph}_3)_3$ ,  $\text{CuIP}(\text{EtO})_3$ <sup>114</sup> y  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ ,<sup>115</sup> combinados con el uso de diferentes bases orgánicas. Más recientemente se ha descrito el uso de catalizadores poliméricos basados en  $\text{CuI}$  soportado en diferentes polímeros, mostrando una excelente actividad catalítica y estabilidad, con la ventaja adicional de su reutilización.<sup>116</sup> Sin embargo, ninguno de estos métodos supera hasta el momento a la irradiación con microondas (75-140 °C), con la cual se consiguen tiempos de reacción inferiores a 1 hora, sin afectar el rendimiento y sin favorecer la formación de subproductos de reacción.

Con respecto a la catálisis por  $\text{Cu}(0)$ , desde que se encontró que el cobre metálico (granallas o polvo) en cantidades estequiométricas promovía la cicloadición en forma eficiente,<sup>117</sup> se ha incrementado notablemente el interés en la aplicación de nanopartículas de cobre con el objeto de reducir tanto los tiempos de reacción como la cantidad de catalizador utilizado. En este sentido, si bien se han obtenido muy buenos resultados, las metodologías desarrolladas aún presentan ciertas desventajas que afectan a su aplicabilidad, eficiencia y aceptación general, principalmente debido a los siguientes factores: a) los métodos para la preparación de las Nps de  $\text{Cu}$  resultan tediosos debido a los múltiples pasos involucrados, los tiempos de preparación prolongados, las elevadas temperaturas necesarias o el uso de reactivos no disponibles comercialmente; b) la necesidad de utilizar agentes estabilizantes o soportes sólidos para prevenir la aglomeración de las nanopartículas durante la reacción; c) el empleo de aditivos para generar un medio ácido que permita la disolución del cobre metálico; d) aplicabilidad limitada a pocos sustratos; y e) la necesidad de purificación cromatográfica de los productos de reacción.<sup>118</sup> Por otra parte, si bien los tiempos de reacción se han reducido en algunos casos en forma notable, aún resultan relativamente prolongados (2-18 horas).

El interés en la síntesis eficiente y regioselectiva de 1,2,3-triazoles a través de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se ha multiplicado en los últimos años y continúa incrementándose, debido principalmente a que permiten el acceso a la construcción de diferentes heterociclos funcionalizados con probada actividad

<sup>114</sup> Perez-Balderas, F.; Ortega-Munoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernandez-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asin, J. A.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.

<sup>115</sup> Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.

<sup>116</sup> Durán Pachón, L.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Syn. Cat.* **2005**, *347*, 811.

<sup>117</sup> a) Gommermann, N. Gehrig, A.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2796. b) Ver Ref. 115.

<sup>118</sup> a) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C. -M.; Baldino, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911. b) Ver Ref. 118. c) Laksmi Kantam, M.; Swarna Jaya, V.; Sreedhar, B.; Mohan Rao, M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 273. d) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334. e) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497.

biológica,<sup>119</sup> y a las importantes aplicaciones en la industria, la agricultura y en la biotecnología.<sup>120</sup>

---

<sup>119</sup> Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

<sup>120</sup> (a) Dehne, H. In: *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl), Schumann, E. (Ed.), Thieme: Stuttgart, 1994; Vol. E8d, pp 305. (b) Warnhoff, H. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**; Vol. 5, pp 669. (c) Bohm, R.; Karow, C. *Pharmazie* **1981**, *36*, 243.

## CAPÍTULO 2

### OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

En los últimos años, la generación de nanopartículas metálicas de tamaño uniforme ha recibido gran atención, principalmente debido a sus propiedades químicas y físicas inusuales, y a su potencial aplicación en diferentes campos tales como electrónica, óptica, magnetismo, o química, entre otros.

En particular, los metales de transición nanoparticulados, han emergido como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de transformaciones orgánicas. La actividad catalítica de estas partículas metálicas depende de su tamaño, forma y agentes estabilizantes, siendo estos factores controlados, generalmente, por las condiciones de preparación. De las diversas metodologías disponibles para la síntesis de nanopartículas de distintos metales, aquéllas correspondientes a ciertos metales como Fe, Cu, Co o Ni, presentan algunas dificultades en su generación, siendo al mismo tiempo de especial interés, fundamentalmente por sus propiedades ferromagnéticas y catalíticas. La gran mayoría de los métodos de preparación de nanopartículas metálicas descritos en la literatura incluyen la utilización de aditivos tales como ligandos orgánicos, surfactantes o polímeros, entre otros, que actúan como agentes estabilizantes previniendo la aglomeración y controlando además el tamaño de partícula.

Teniendo en los aspectos mencionados, y los antecedentes descritos en el Capítulo 1, se consideró de gran interés llevar a cabo un estudio metodológico acerca de la generación de nanopartículas de hierro y de cobre, para su aplicación en distintas áreas de importancia en síntesis orgánica, en particular en reacciones de

reducción de diferentes grupos funcionales, y en reacciones de acoplamiento (formación de enlaces C-C y C-heteroátomo).

Con respecto a la preparación de las nanopartículas de hierro y de cobre, para las reacciones de reducción se planteó como primer objetivo su generación *in situ* a través de los nuevos sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) teniendo en cuenta los resultados previos obtenidos con el sistema análogo  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), y con la finalidad adicional de establecer un estudio comparativo entre los tres sistemas reductores que permita aportar nuevas herramientas sintéticas para las transformaciones estudiadas. Para las reacciones de acoplamiento se propuso la utilización de sistemas similares, pero compuestos por las sales anhidras correspondientes, esto es,  $\text{FeCl}_2$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2$ -Li-areno(cat.), generando de esta manera las nanopartículas metálicas en ausencia del agua de hidratación como fuente de hidrógeno.

En cuanto a los metales de transición estudiados, la elección de los mismos se realizó fundamentalmente considerando su bajo costo y su escaso o nulo impacto ambiental comparado con cualquier otro metal de transición, con el objeto de desarrollar metodologías atractivas tanto desde el punto de vista de la síntesis a escala de laboratorio como industrial. En este sentido, además, se estableció como una de las metas principales la búsqueda de condiciones suaves de reacción, evitando en lo posible el uso de ligandos orgánicos o cualquier otro tipo de aditivos estabilizantes, generalmente costosos y/o tóxicos.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Introducción

Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en el Capítulo 1, en cuanto a la importancia del desarrollo de nuevos sistemas reactivos basados en el empleo de metales de transición nanoparticulados, y en virtud de los objetivos propuestos para el presente trabajo, se consideró de interés llevar a cabo un estudio comparativo sobre la aplicación de nanopartículas de hierro y de cobre como catalizadores en diferentes transformaciones de gran importancia en síntesis orgánica, en particular en reacciones de reducción y de acoplamiento (formación de enlaces C-C y C-heteroátomo).

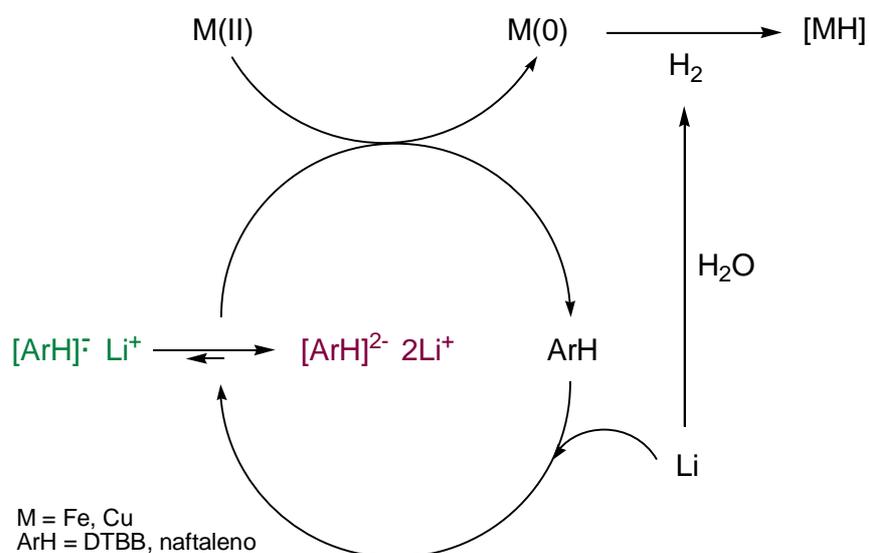
### 3.2 Preparación de nanopartículas de hierro y cobre

Las nanopartículas de hierro y de cobre utilizadas en el presente trabajo de Tesis fueron preparadas por reducción *in situ* de las correspondientes sales metálicas (cloruros) hidratadas o anhidras, con un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de un areno (DTBB o naftaleno) como transportador de electrones.

Para los estudios sobre reacciones de reducción se utilizaron los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), mientras que para las reacciones de acoplamiento se emplearon sistemas análogos a los anteriores pero conformados por las sales metálicas anhidras correspondientes. En todos los casos se utilizó tetrahidrofurano (THF) como solvente.

La generación de las nanopartículas de hierro y de cobre a partir de los sistemas reactivos mencionados podría describirse tal como se muestra en el

**Esquema 3.1.** En primer lugar, a través de una transferencia electrónica del litio al areno (ArH), se produce la formación del anión radical ( $\text{ArH}^{\cdot-} \text{Li}^+$ ) o del dianión ( $\text{ArH}^{2-} 2\text{Li}^+$ ) correspondiente. La formación de una u otra especie iónica puede observarse claramente en forma visual debido a que el anión radical presenta una coloración verde intensa mientras que el dianión es de color rojo tinto. Tal como se mencionara en el Capítulo 1, la transferencia de electrones por parte de estas especies hacia un receptor presente en el medio es un proceso muy veloz ( $10^6 - 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). En nuestro caso, estos receptores son las sales metálicas correspondientes ( $\text{FeCl}_2$  o  $\text{CuCl}_2$ , hidratadas o anhidras) cuya rápida reducción lleva a la formación de nanopartículas de  $\text{Fe}(0)$  y de  $\text{Cu}(0)$  respectivamente, de simetría esférica y con una estrecha dispersión de tamaños (ver apartado 3.2.1). En los casos en los que se utilizaron las sales hidratadas de cobre o de hierro, las nanopartículas generadas podrían adsorber el hidrógeno formado por reacción del litio en exceso presente en el medio, con el agua de cristalización liberada de las sales metálicas, dando lugar a las reacciones de reducción de los grupos funcionales estudiados a través de procesos similares a una hidrogenación catalítica, o bien involucrando la participación de hidruros metálicos.



**Esquema 3.1**

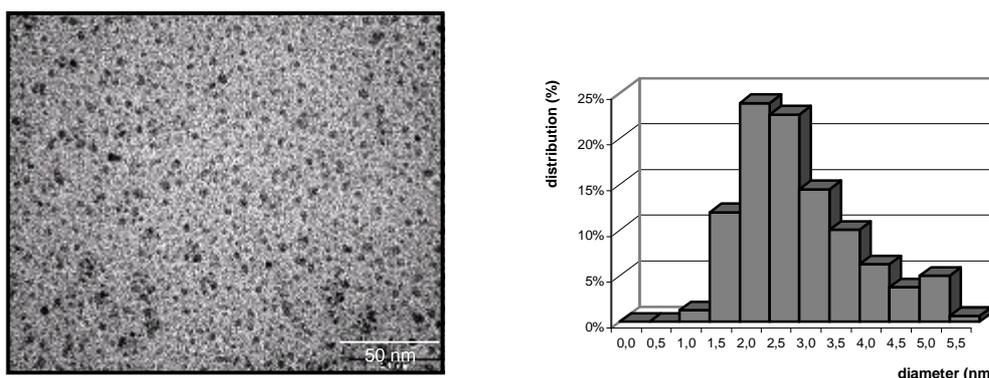
### 3.2.1 Caracterización de las nanopartículas de hierro y de cobre

La caracterización de las nanopartículas de hierro y de cobre obtenidas a través del procedimiento mencionado en el punto anterior, se llevó a cabo mediante el empleo de diferentes técnicas analíticas (TEM, EDX, XRD, XPS). En este Capítulo se

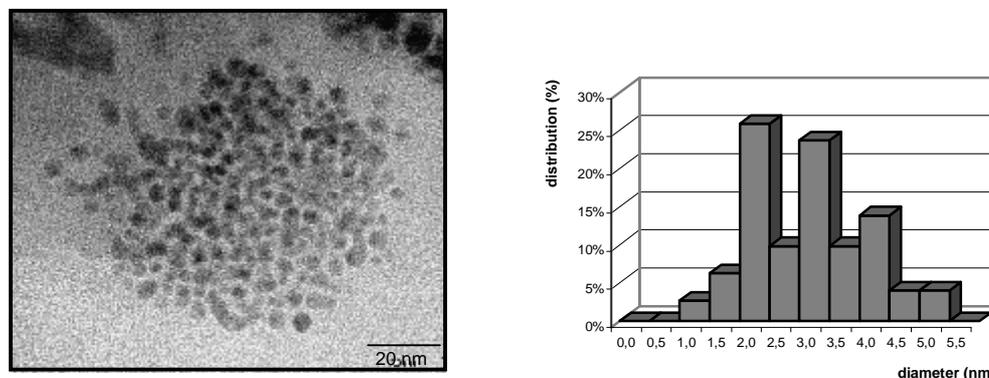
han incluido algunos de los espectros y difractogramas obtenidos, con la finalidad de ilustrar la discusión de resultados y facilitar el análisis al lector; en el Capítulo 5 (Parte Experimental) se presentan estos resultados en forma completa.

### 3.2.2 Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Energía Dispersiva de Rayos X (EDX)

El análisis por Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM) permitió observar la formación de nanopartículas de hierro y de cobre de simetría esférica con tamaños comprendidos entre 1.0 nm y 10.0 nm para el caso del hierro, presentando un 75% de las partículas un tamaño inferior a los 3.0 nm. Por su parte, las nanopartículas de cobre presentaron tamaños comprendidos entre 1.0 nm y 12.0 nm, resultando un 75% de las mismas, inferiores a los 3.5 nm. En ambos casos los tamaños fueron determinados midiendo los diámetros de 200 nanopartículas seleccionadas al azar sobre las micrografías TEM correspondientes a cada muestra (**Figuras 3.1 y 3.2**).



**Figura 3.1.** Nanopartículas de Fe. Micrografía TEM y distribución de tamaños.



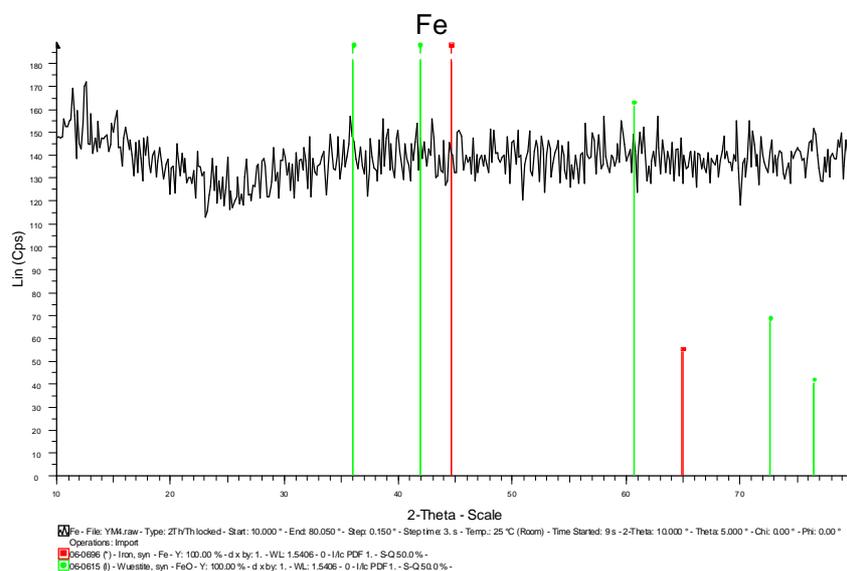
**Figura 3.2.** Nanopartículas de Cu. Micrografía TEM y distribución de tamaños.

El análisis de EDX sobre varias regiones de las mismas muestras permitió confirmar la composición de las nanopartículas de hierro y de cobre, observándose para el hierro bandas de energía a 6.40, 7.06 keV (líneas K), y 0.72 keV (línea L); y bandas a 8.05, 8.90 keV (líneas K), y 0.92 keV (línea L) para el cobre.

Es importante destacar que en todos los espectros de EDX para las nanopartículas de hierro y en algunos de los espectros realizados para las nanopartículas de cobre, se observó la presencia de oxígeno, indicando la existencia de un rápido proceso de oxidación parcial de las nanopartículas analizadas al ser expuestas al aire. Esta marcada tendencia a la oxidación, más importante en el caso del hierro, fue confirmada luego a través de los análisis de XRD y XPS (ver apartados 3.2.3 y 3.2.4).

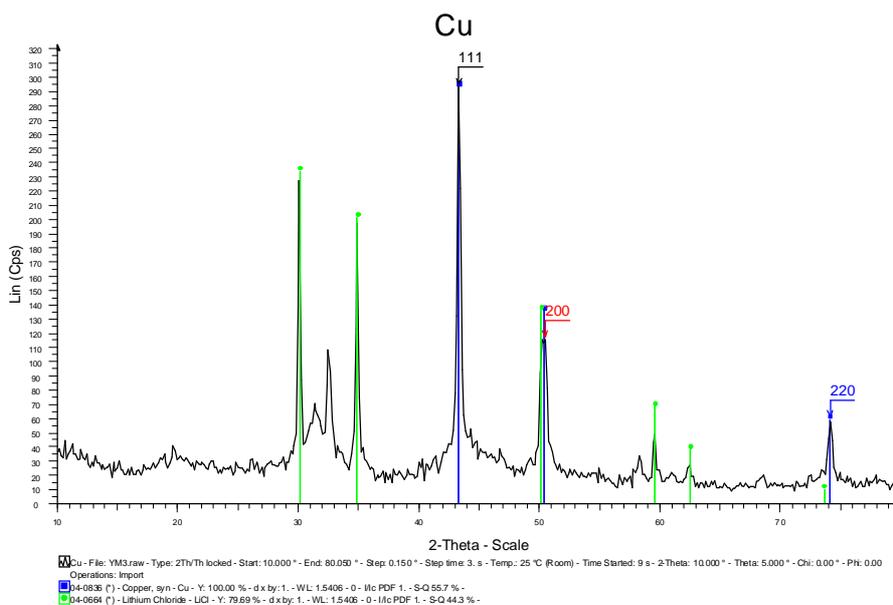
### 3.2.3 Difracción de Rayos X (XRD)

El análisis por Difracción de Rayos X para las nanopartículas de hierro dio como resultado un difractograma que no mostró ningún pico significativo (**Figura 3.3**), lo cual podría atribuirse al carácter amorfo de la muestra y/o al hecho de que el tamaño de los dominios cristalinos pudiera ser menor a los 10 nm.



**Figura 3.3.** Difractograma de las nanopartículas de Fe

Por el contrario, para las nanopartículas de cobre se obtuvo un difractograma que mostró picos característicos para el cobre metálico, observándose a la vez picos atribuibles a la presencia de LiCl (**Figura 3.4**).

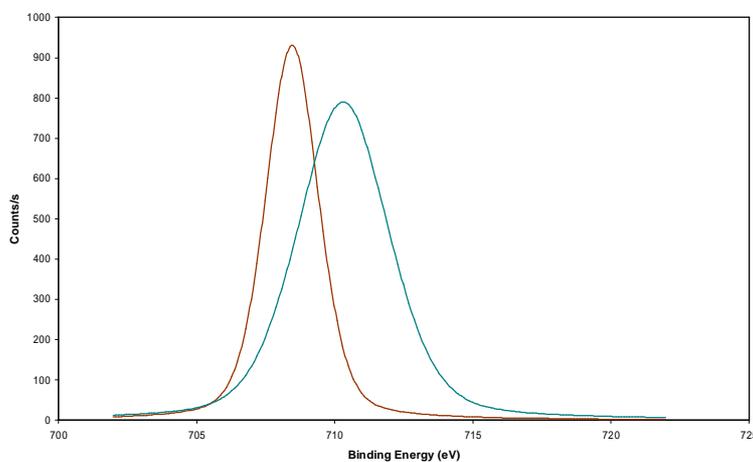


**Figura 3.4.** Difractograma de las nanopartículas de Cu

Es importante destacar que se llevaron a cabo experimentos de XRD sobre muestras de cobre previamente expuestas a la acción del aire (2-4 horas), cuyos difractogramas mostraron la aparición de picos correspondientes a la presencia de óxidos de cobre(I) y (II).

### 3.2.4 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

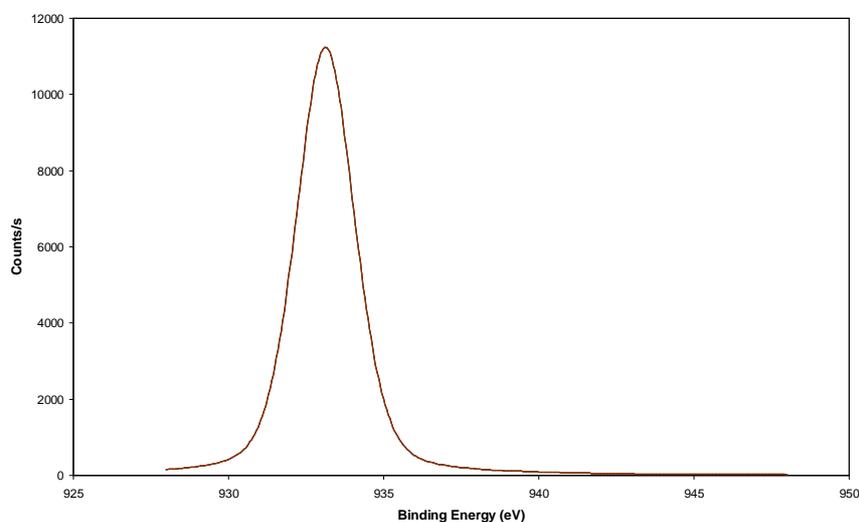
El análisis por XPS para las nanopartículas de hierro (**Figura 3.5**) mostró dos picos de Fe 2p<sub>3/2</sub>, uno de ellos en 707.4 eV correspondiente a Fe(0), y el otro en 710.9 eV que podría corresponder a distintos óxidos de Fe(II) o Fe(III), en una proporción aproximada de 41:59 de Fe(0)/Fe(II) o Fe(III).



**Figura 3.5.** Espectro de XPS de las nanopartículas de Fe

Aún cuando se analizaron distintas muestras de nanopartículas de hierro, en ningún caso fue posible obtener un espectro de XPS que mostrara sólo la señal correspondiente a Fe(0). Este hecho junto a los datos obtenidos a partir del análisis de TEM-EDX confirmarían la rápida oxidación de las nanopartículas de hierro al ser expuestas al aire.

En el caso de las nanopartículas de cobre el mismo análisis mostró un único pico (**Figura 3.6**) correspondiente a Cu  $2p_{3/2}$  (932.9 eV), para el cual resultó dificultosa su asignación debido a la proximidad de los valores de energías de enlace para los estados Cu(0) y Cu(I). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los análisis por XRD se podría afirmar que se trata principalmente de cobre metálico en estado de oxidación cero.



**Figura 3.6.** Espectro de XPS de las nanopartículas de Cu

Por otra parte, se llevó a cabo el análisis por XPS sobre la misma muestra pero previamente expuesta a la acción del aire durante 2 horas. En este caso se observó, además del pico Cu  $2p_{3/2}$  (932.9 eV) antes mencionado, la aparición de un nuevo pico de Cu  $2p_{3/2}$  en 934.6 eV correspondiente a Cu(II), en una relación aproximada de 51:49 de Cu(0)/Cu(II). Este último pico pudo asignarse inequívocamente al Cu(II) debido a la aparición en el mismo espectro del pico satélite característico en 943.0 eV.

En cuanto a los análisis de XPS hasta aquí comentados, es importante destacar que los mismos debieron repetirse en varias oportunidades a fin de obtener la información necesaria para la caracterización de las nanopartículas metálicas, tanto de cobre como de hierro. No sólo resultó dificultoso obtener espectros con bandas de energía aceptables para su análisis, sino que, una vez obtenidos los espectros, la proximidad en los valores de energía de enlace para los distintos estados de oxidación

posibles para los metales analizados, dificultó la asignación inequívoca de los picos observados.

Por otra parte, algunos estudios recientes publicados en este campo<sup>121</sup> indicarían que existe una relación entre el tamaño de partícula y la forma, la intensidad, y/o el desplazamiento (pequeñas variaciones) de los picos de XPS. En general se ha observado que cuanto menor es el tamaño de las partículas, mayor es el ancho de pico y menor su intensidad.

### 3.2.5 Area Superficial por Adsorción de N<sub>2</sub> (BET)

Los resultados obtenidos en el análisis de área superficial por el método BET (Brunauer, Emmet, Teller) para las muestras de hierro y de cobre, indicaron valores de área superficial del mismo orden para ambos metales. Para las nanopartículas de hierro el área superficial encontrada fue de 23.8 m<sup>2</sup>/g, mientras que para las de cobre fue de 26.6 m<sup>2</sup>/g.

Estos análisis de área superficial fueron realizados al solo efecto de obtener valores comparativos de referencia para ambos metales, y no aportaron información relevante con respecto a la caracterización de las nanopartículas metálicas. Esto se debe a que el método de preparación de las muestras analizadas hace que en las mismas puedan existir cantidades variables de litio metálico y cloruro de litio, cuya presencia podría modificar los valores de área superficial atribuibles sólo a las nanopartículas de hierro o de cobre.

### 3.3 Reacciones de reducción promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre

El empleo de nanopartículas de cobre y de hierro, generadas *in situ* a través de los sistemas CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.) y FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.), permitió llevar a cabo un estudio comparativo sobre la reducción de diferentes grupos funcionales de gran importancia en síntesis orgánica. En particular, los estudios mencionados se orientaron hacia la reducción de derivados halogenados, sulfonatos [mesilatos (metilsulfonatos), tosilatos (toluensulfonatos), triflatos (trifluorometilsulfonatos) y bencilsulfonatos], y compuestos carbonílicos.

---

<sup>121</sup> Boyen, H. G.; Ethirajan, A.; Kastle, G.; Weigl, F.; Ziemann, P.; Schmid, G.; Garnier, M. G.; Büttner, M.; Oelhafen, P. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 016804.

### 3.3.1 Reducción de derivados halogenados a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Tal como se ha mencionado en el Capítulo 1, la reducción de derivados halogenados reviste una gran importancia, no sólo como una herramienta fundamental en síntesis orgánica sino como un método de remediación ambiental. También en el Capítulo 1 se destacó la eficiencia demostrada por el sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) en la hidrodeshalogenación de halogenuros de alquilo y arilo, aunque cabe destacar que su reactividad frente a toda clase fluoruros fue nula.<sup>122</sup>

La importancia intrínseca de un estudio metodológico comparativo sobre la capacidad reductora de sistemas análogos de otros metales de transición, nos llevó a explorar la reactividad de los nuevos sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) frente a diferentes derivados halogenados. Además, teniendo en cuenta que las sales de níquel son consideradas como probados agentes cancerígenos, la utilización de sistemas reductores análogos basados en la utilización de hierro o de cobre cumpliría la doble función mencionada en el párrafo anterior.

Por otra parte, si bien en la literatura científica se puede encontrar una gran variedad de resultados publicados con referencia a la reducción de derivados halogenados promovida por hierro (en diferentes estados de oxidación), hasta donde llega nuestro conocimiento son escasos los trabajos con respecto a la misma transformación promovida por cobre, habiéndose aplicado además a sustratos halogenados muy específicos tal como se comentó en el Capítulo 1.

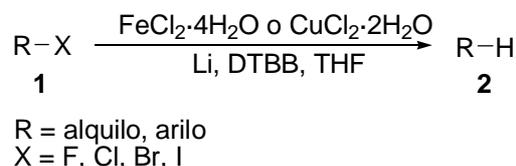
Empleando los sistemas reductores mencionados, compuestos por los respectivos cloruros de hierro(II) o cobre(II) hidratados (1.0 equivalente con respecto al sustrato halogenado), un exceso de litio en polvo (8 equivalentes) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB, 0.1 equivalente), se llevó a cabo entonces un estudio acerca de la hidrodeshalogenación de un gran número de halogenuros orgánicos (**Esquema 3.2**), bajo condiciones suaves de reacción, con tetrahidrofurano como solvente y a temperatura ambiente o inferior.

La importancia de la presencia de las nanopartículas de hierro o de cobre generadas a partir de las sales hidratadas, fue demostrada llevando a cabo una serie de experimentos testigo. Así, en ausencia de las sales mencionadas o utilizando las correspondientes sales anhidras ( $\text{FeCl}_2$  o  $\text{CuCl}_2$ ), los rendimientos en los productos de reducción fueron sensiblemente inferiores debido a la formación de subproductos de

---

<sup>122</sup> Ver Ref. 61, Capítulo 1.

reacción, derivados principalmente de reacciones de homoacoplamiento o eliminación de los sustratos halogenados de partida.



**Esquema 3.2**

### 3.3.1.1 Reducción de halogenuros de alquilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Estos nuevos sistemas reductores demostraron ser altamente eficientes en la reducción de una gran variedad de halogenuros de alquilo (**Tabla 1**). Así, varios cloruros primarios, secundarios y terciarios (**Tabla 1**, entradas 2, 3 y 4) fueron fácilmente transformados en los productos de reducción correspondientes. Lo mismo ocurrió con distintos bromuros y yoduros alquílicos primarios (**Tabla 1**, entradas 6, 8 y 9).

Con respecto a los fluoruros de alquilo, es conocido que debido a la fuerza del enlace C-F estos derivados halogenados son muy resistentes a la reducción.<sup>123</sup> Con estos sustratos ambos sistemas reductores mostraron una reactividad absolutamente diferente. Por ejemplo, frente a 1-fluornonano (**1a**) el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) demostró ser inerte, comportándose de manera similar a su análogo basado en níquel;<sup>2</sup> por su parte el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) por reducción de **1a** produjo nonano con un 80% de rendimiento (**Tabla 1**, entrada 1).

Con los yoduros de alquilo, la temperatura de reacción demostró tener una importancia fundamental en cuanto a la posibilidad de dirigir las reacciones hacia la formación de los productos de reducción o de homoacoplamiento de los sustratos de partida. Ambos sistemas reductores demostraron una reactividad dependiente de la temperatura pero en sentido totalmente opuesto. Luego de una serie de experimentos a diferentes temperaturas, desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del solvente (THF), se observó que para las reducciones promovidas por hierro, al bajar la temperatura aumentaba el rendimiento en los productos de homoacoplamiento. Por ejemplo, las reacciones de reducción de 1-yodononano (**1f**) o yoduro de fenetilo (**1g**),

<sup>123</sup> a) Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373. b) Burdeniuc, J.; Jedlicka, B.; Crabtree, R. H. *Chem. Ber./Recl.* **1997**, *130*, 145. c) Ogawa, A. *Organomet. News* **2001**, 17.

llevadas a cabo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dejando luego llegar la temperatura ambiente durante 12 h) o realizadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 h), dieron como productos la misma relación (1:3) de *n*-nonano/*n*-octadecano y etilbenceno/1,4-difenilbutano, respectivamente (**Tabla 1**, entradas 8 y 9).

**Tabla 1.** Reducción de halogenuros de alquilo

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>			
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu		
1		(1a)	1.0	12	1.0	4		(2a)	0	80 <sup>b</sup>
2		(1b)	1.0	4	1.0	4		(2b)	90 <sup>c</sup>	70 <sup>c</sup>
3		(1c)	1.0	4	1.0	4		(2c)	80 <sup>c</sup>	71 <sup>c</sup>
4		(1d)	1.0	5	1.0	4		(2d)	91 <sup>b</sup>	83 <sup>c</sup>
5		(1d)	1.0 <sup>d</sup>	5	1.0 <sup>d</sup>	4		(2d')	74 <sup>c,e</sup>	70 <sup>c,f</sup>
6		(1e)	1.0	3	1.0	4		(2e)	72 <sup>c</sup>	76 <sup>c</sup>
7		(1e)	1.0 <sup>d</sup>	3	1.0 <sup>d</sup>	4		(2e')	70 <sup>c,g</sup>	73 <sup>c,f</sup>
8		(1f)	1.0	3	1.0	12 <sup>h</sup>		(2a)	66 <sup>b,i</sup>	79 <sup>b,j</sup>
9		(1g)	1.0	3	1.0	12 <sup>h</sup>		(2f)	62 <sup>b,k</sup>	81 <sup>b,l</sup>
10		(1g)	1.0 <sup>d</sup>	3	1.0 <sup>d</sup>	12 <sup>h</sup>		(2f')	60 <sup>b,e,k</sup>	75 <sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>c</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada FeCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O o CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 70% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> 65% incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>g</sup> 73% incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>h</sup> Realizada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . <sup>i</sup> Se obtuvo un 30% de *n*-octadecano como subproducto. <sup>j</sup> Se obtuvo un 21% de *n*-octadecano como subproducto. <sup>k</sup> Se obtuvo un 33% de 1,4-difenilbutano como subproducto. <sup>l</sup> Se obtuvo un 19% de 1,4-difenilbutano como subproducto.

Por el contrario, las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente o superior, condujeron a la obtención de los correspondientes productos de reducción en una relación aproximadamente 2:1 con respecto a los de homoacoplamiento, concluyendo entonces que la mejor opción para este sistema sería llevar a cabo las reducciones a temperatura ambiente (25 °C).

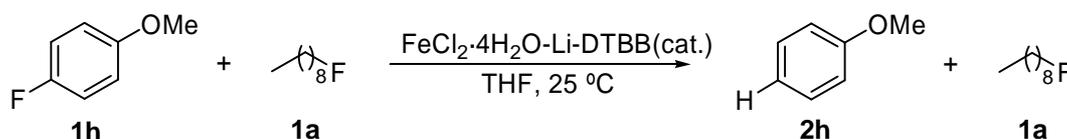
Por su parte, para las reducciones promovidas por cobre se observó una dependencia de la temperatura en el sentido contrario, a menor temperatura mayor rendimiento en los productos de reducción. Así, los experimentos realizados a temperatura ambiente o superior dieron una mezcla de los productos de reducción acompañados por subproductos de homoacoplamiento, pudiendo minimizar la formación de estos subproductos simplemente disminuyendo la temperatura de reacción hasta -78 °C. Por ejemplo, la reducción de **1f** a temperatura ambiente rindió una mezcla de nonano/octadecano en una relación 1.4:1, mientras que a -78° C se obtuvo una relación de 3.8:1 para los mismos productos; una distribución de productos similar se observó en la reducción de **1g** (**Tabla 1**, entradas 8 y 9). Como una ventaja adicional de esta metodología puede mencionarse que el uso de las correspondientes sales deuteradas,  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ , preparadas fácilmente a partir de los correspondientes cloruros anhidros y  $\text{D}_2\text{O}$  seguido de tratamiento térmico bajo vacío (ver Parte Experimental), permitió la obtención de los correspondientes productos marcados isotópicamente con deuterio de una manera simple y económica (**Tabla 1**, entradas 5 y 10).

### 3.3.1.2 Reducción de halogenuros de arilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Con respecto a la reducción de derivados halogenados aromáticos, cabe destacar que la misma representa una transformación de gran importancia desde el punto de vista de la remediación ambiental. Estos nuevos sistemas reductores demostraron ser altamente eficientes en su reducción completa, aún frente a sustratos aromáticos polihalogenados.

En primer lugar, cabe destacar que ambos sistemas permitieron la hidrodeshalogenación de fluoruros aromáticos en condiciones suaves de reacción. Por ejemplo, *p*-fluoranol (**1h**) y 1-fluornaftaleno (**1i**) fueron convertidos en los productos de reducción **2g** y **2h** con excelentes rendimientos (**Tabla 2**, entradas 1 y 2). Esta llamativa diferencia de reactividad, respecto del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), que había demostrado ser inerte frente a fluoruros alquílicos, permitió llevar a cabo

con este sistema la reducción completa en forma selectiva de un fluoruro aromático (**1h**) en presencia de un fluoruro alquílico primario (**1a**) (**Esquema 3.3**).



**Esquema 3.3**

Comparando esta reactividad frente a fluoruros, tanto alquílicos como aromáticos, con la demostrada por su sistema análogo basado en la utilización de nanopartículas de níquel, se podría decir que en este tipo de aplicaciones sintéticas los tres sistemas resultan ser complementarios, permitiendo: a) la reducción de cloruros, bromuros o yoduros en presencia de cualquier clase de fluoruros utilizando níquel; b) la reducción de cualquier clase de fluoruros utilizando cobre; o c) la reducción de fluoruros aromáticos en presencia de alquílicos utilizando hierro.

En cuanto a los derivados aromáticos monoclorados, tales como *p*-clorotolueno (**1j**) o 1-cloronaftaleno (**1k**) (**Tabla 2**, entradas 3 y 5), los mismos fueron reducidos eficientemente para dar con buenos rendimientos, tolueno (**2i**) y naftaleno (**2h**), respectivamente.

De manera análoga a lo ya comentado para los derivados halogenados alquílicos, la utilización de las correspondientes sales metálicas deuteradas,  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ , permitió la obtención de los correspondientes hidrocarburos aromáticos deuterados de una manera sencilla y económica, con buenos rendimientos aunque con una incorporación de deuterio que apenas superó el 65% (**Tabla 2**, entradas 4 y 6).

En cuanto a los derivados aromáticos polihalogenados, es conocido que los mismos constituyen un grave problema desde el punto de vista ambiental; de hecho han sido y son actualmente un tema de gran interés por parte de muchos grupos de investigación a nivel internacional,<sup>124</sup> debido a sus efectos tóxicos y a su persistencia en el ambiente. Por ejemplo, 1,2,4,5-tetraclorobenceno, con aplicaciones como

<sup>124</sup> a) J. B. Hoke, G. A. Gramiccioni, E. N. Balko, *Appl. Catal. B: Environ.* **1992**, *1*, 285. b) S. Kovenklioglu, E. N. Balko, J. B. Hoke, R. J. Farrauto, G. A. Gramiccioni, US Patent 5.196.617, 1993. c) E. N. Balko, J. B. Hoke, G. A. Gramiccioni, US Patent 5.177.268, 1993. d) C. A. Marques, M. Selva, P. Tundo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5256. e) J. P. Barren, S. S. Baghel, P. J. McCloskey, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1601. f) B. Wei, S. Li, H. K. Lee, T. S. A. Hor, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *127*, 183. g) L. Lassová, H. K. Lee, T. S. A. Hor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3538. h) V. I. Simagina, A. J. Renouprez, G. Bergeret, M. T. Giménez, I. V. Stoyanova, M. B. Egorova, V. A. Likholobov, *Organohalogen Compd.* **1999**, *40*, 563. i) Y. Xu, W. Zhang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2238. j) V. I. Simagina, I. V. Stoyanova, *Mendeleev Commun.* **2001**, 38.

fungicida y también como aislante eléctrico, es considerado como un peligroso agente tumorigeno; hexaclorobenceno, un agroquímico y pesticida ampliamente utilizado, ha sido clasificado como agente cancerígeno de grado 2, además de tóxico, tumorigeno y mutagénico. La destoxificación de los compuestos mencionados resulta muy dificultosa, por ejemplo su incineración requiere de la utilización de elevadas temperaturas y/o presiones debido a su elevada estabilidad térmica, mientras que el uso de otros métodos como la deshalogenación reductiva han resultado poco eficientes.<sup>125</sup> En este sentido, el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) en sólo 3 horas a temperatura ambiente fue capaz de reducir completamente a 3,5-diclorofenol (**1l**) con excelente rendimiento, mientras que su sistema análogo basado en cobre requirió de 6 horas de reacción para conseguir una conversión total (**Tabla 2**, entrada 7). Además, merece ser destacado que utilizando cualquiera de los sistemas reductores en suficiente exceso con respecto al sustrato polihalogenado de partida, sustratos recalcitrantes como los antes mencionados 1,2,4,5-tetraclorobenceno (**1m**) y hexaclorobenceno (**1n**) fueron completamente reducidos a benceno (**2k**), demostrando mayor eficiencia el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) con un 100% de conversión para ambos sustratos y sin detectarse ningún subproducto organoclorado. Por su parte el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) requirió mayores tiempos de reacción, y presentó una mayor dificultad en la reducción de hexaclorobenceno (**1n**) rindiendo un 69% de benceno (**2k**) acompañado de una mezcla de diclorobenceno y clorobenceno en una relación 3:1 (**Tabla 2**, entradas 8 y 9).

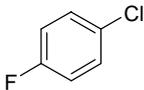
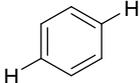
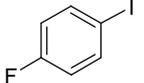
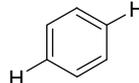
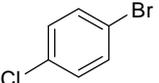
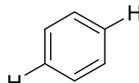
También los bromuros y yoduros de arilo fueron reducidos eficientemente por ambos sistemas reductores. Utilizando las mismas condiciones de reacción, los derivados *p*-bromotolueno (**1o**) y *p*-yodotolueno (**1q**) fueron convertidos en tolueno (**2i**) (**Tabla 2**, entradas 10 y 12). Por otra parte, 4,4'-dibromobifenilo (**1p**), perteneciente a la familia de los bifenilos polibromados (PBB's) fue transformado en bifenilo con buen rendimiento (**Tabla 2**, entrada 11). Es importante destacar que, para el caso del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) en contraste a lo observado para los yoduros de alquilo, no fueron detectados productos de homoacoplamiento en la hidrodeshalogenación de los yoduros de arilo, hecho que fue además comprobado para un amplio rango de temperaturas de reacción, desde -50 °C hasta la temperatura de reflujo del solvente (THF). Por el contrario, la reducción de los mismos sustratos con el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) debió realizarse a bajas temperaturas (-78 °C) para minimizar la formación de los productos biarílicos correspondientes.

<sup>125</sup> K. Verschueren, *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, vol. 2, Wiley: New York, 1937, págs. 1226, 1937.

**Tabla 2.** Reducción de halogenuros de arilo

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu
1	(1h)	1.0	3	1.0	4	(2g)	72 <sup>b</sup>	80 <sup>b</sup>
2	(1i)	1.0	2	1.0	4	(2h)	90 <sup>b</sup>	97 <sup>b</sup>
3	(1j)	1.0	2	1.0	4	(2i)	83 <sup>c</sup>	83 <sup>c</sup>
4	(1j)	1.0 <sup>d</sup>	2	1.0 <sup>d</sup>	4	(2i')	90 <sup>c,e</sup>	87 <sup>c,f</sup>
5	(1k)	1.0	2 <sup>g</sup>	1.0	4 <sup>g</sup>	(2h)	93 <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
6	(1k)	1.0 <sup>d</sup>	2	1.0 <sup>d</sup>	4	(2h')	89 <sup>b,h</sup>	90 <sup>b,i</sup>
7	(1l)	2.5	3	2.5	6	(2j)	90 <sup>b</sup>	78 <sup>b</sup>
8	(1m)	5.0	5	6.0	12	(2k)	89 <sup>c</sup>	74 <sup>c</sup>
9	(1n)	7.0	5	10.0	14	(2k)	85 <sup>c</sup>	69 <sup>c</sup>
10	(1o)	1.0	2	1.0	4	(2i)	70 <sup>c</sup>	75 <sup>c</sup>
11	(1p)	2.5	3	2.5	6	(2l)	85 <sup>b</sup>	70 <sup>b</sup>
12	(1q)	1.0	2	1.0	4 <sup>j</sup>	(2i)	75 <sup>c</sup>	77 <sup>c</sup>

**Tabla 2.** Reducción de halogenuros de arilo (*cont.*)

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu
13	 (1r)	2.0	4	2.5	6	 (2k)	84 <sup>c</sup>	75 <sup>c</sup>
14	 (1s)	2.0	4	2.5	6 <sup>i</sup>	 (2k)	80 <sup>c</sup>	78 <sup>c</sup>
15	 (1t)	2.0	4	2.5	6	 (2k)	81 <sup>c</sup>	81 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada FeCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O o CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 60% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> 65% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>g</sup> La reacción se llevó a cabo en ausencia de DTBB. <sup>h</sup> 63% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>i</sup> 66% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>j</sup> Reacción a -78 °C

Al mismo tiempo, se llevó a cabo una serie de reacciones orientadas a estudiar la posible quimioselectividad de los sistemas reductores frente a sustratos aromáticos portadores de dos halógenos diferentes. Como sustratos representativos se eligieron *p*-clorofluorobenceno (**1r**), *p*-fluoriodobenceno (**1s**) y *p*-bromoclorobenceno (**1t**). Desafortunadamente, utilizando 1.0 equivalente del sistema reductor (referido al sustrato halogenado de partida) no se observó selectividad alguna para ninguno de los derivados dihalogenados estudiados, aún a bajas temperaturas (-20 a -78 °C) y/o tiempos cortos de reacción. Por ejemplo, con el sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) la reducción de **1r** detenida a las 4 h de reacción dio como productos fluorobenceno (18%), clorobenceno (12%) y benceno (11%), acompañados del sustrato de partida sin reaccionar (59%); para el caso del sustrato **1s** se obtuvieron como productos fluorobenceno (29%), yodobenceno (13%) y benceno (21%) junto con el sustrato de partida sin reducir (37%); por último, en la reducción de **1t** se obtuvo el producto de partida sin reaccionar (40%) acompañado de todos los posibles productos de reducción, clorobenceno (22%), bromobenceno (15%), y benceno (23%). Resultados similares se obtuvieron para el sistema análogo basado en cobre. Finalmente, el uso de cualquiera de ambos sistemas reductores en exceso llevó a la obtención de benceno (**2k**) como único producto de reacción. (Tabla 2, entradas 13, 14 y 15).

### 3.3.1.3 Consideraciones mecanísticas en la reducción de derivados halogenados mediante los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-areno}(\text{cat.})$ y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-areno}(\text{cat.})$

Con el objeto de obtener información acerca del mecanismo actuante en las reacciones de reducción estudiadas, se diseñaron y llevaron a cabo varios experimentos utilizando 1-bromododecano como sustrato modelo. Ambos sistemas reductores dieron en la mayoría de los casos resultados similares.

*Experimento A:* la reacción con  $\text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , condujo a la obtención de tetracosano (18%), dodecano (13%), y producto de partida sin reaccionar (68%); el agregado de  $\text{D}_2\text{O}$  al final de la reacción dio como resultado el producto de reducción (dodecano) sin incorporación alguna de deuterio en el mismo. *Experimento B:* la reacción se llevó a cabo con el sistema  $\text{MCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}$  ( $\text{M} = \text{Fe}$  o  $\text{Cu}$ ), obteniéndose tetracosano (10% con  $\text{Fe}$ , 15% con  $\text{Cu}$ ), dodecano (23% con  $\text{Fe}$ , 27% con  $\text{Cu}$ ), y 1-bromododecano sin reaccionar; la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  al finalizar la reacción llevó a la incorporación de 15% de deuterio en el producto de reducción. *Experimento C:* la reacción con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  y posterior adición de  $\text{D}_2\text{O}$ , rindió aproximadamente un 70% de dodecano en ambos casos sin incorporación de deuterio en el producto. *Experimento D:* el sustrato halogenado a reducir se agregó sobre la suspensión de las nanopartículas de hierro o cobre generadas a partir de las correspondientes sales hidratadas, DTBB y la cantidad de litio exacta para producir la reducción de la sal de hierro, llevando a la obtención de dodecano con bajos rendimientos (55% con  $\text{Fe}$ , 60% con  $\text{Cu}$ ); la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  al final de la reacción no incorporó deuterio en el producto. *Experimento E:* la reacción se llevó a cabo con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  pero, previamente al agregado del 1-bromododecano, la suspensión de las nanopartículas generadas se sometió cuidadosamente a vacío con la intención de eliminar el  $\text{H}_2$  supuestamente formado en el medio de reacción, obteniéndose mayoritariamente el sustrato halogenado de partida (95% con  $\text{Fe}$ , y 90% con  $\text{Cu}$ ). *Experimento F:* idem al experimento *E* pero utilizando los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , obteniéndose en este caso el sustrato de partida sin reaccionar (85% con  $\text{Fe}$ , 80% con  $\text{Cu}$ ) y dodecano con 50% de incorporación de deuterio en ambos casos. *Experimento G:* la reacción se llevó a cabo con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , en ambos casos bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , llevando a la obtención de dodecano (70% con  $\text{Fe}$ , 63% con  $\text{Cu}$ ).

De los resultados de esta serie de experimentos lograron inferirse las siguientes consideraciones con respecto al mecanismo actuante: a) tanto la sal

metálica (de hierro o de cobre) como el agua de hidratación son indispensables para obtener el producto de reducción pero el litio metálico podría ser el responsable de la formación de un 10-15% del mismo (experimentos A y B). La baja o nula incorporación de deuterio en estos experimentos sugiere que la protonación del intermediario correspondiente ocurre por abstracción de un hidrógeno del medio (por ejemplo del solvente); b) los experimentos C y D revelan que la incorporación de hidrógeno en el producto tiene lugar durante el transcurso de la reacción. El rendimiento inferior obtenido en el experimento D (15% menor) podría atribuirse a la pérdida parcial del hidrógeno molecular generado *in situ* en ausencia del sustrato halogenado; c) los experimentos E y F confirmarían esta última hipótesis; d) el experimento G permite afirmar que el hidrógeno molecular, generado *in situ* por reducción de la sal metálica hidratada o proveniente de la atmósfera de H<sub>2</sub> utilizada, es la principal fuente de hidrógeno para las reacciones de hidrodeshalogenación. En conclusión, el mecanismo de reacción más probable debería involucrar la reducción de Fe(II) a Fe(0) y Cu(II) a Cu(0) por parte del arenuro de litio, y la formación *in situ* de hidrógeno molecular por reacción del exceso de litio con el agua de hidratación de la sal de hierro. Por otra parte, en una reacción secundaria, el litio metálico podría generar el compuesto organolítico correspondiente, el cual comportándose como una base fuerte podría desprotonar al solvente. Este hecho podría explicar la incorporación incompleta de deuterio en todos los productos, cuando se utilizaron las sales metálicas deuteradas.

Como ya se comentó previamente, son escasos los estudios que pueden encontrarse en la literatura científica acerca de este tipo de reducciones promovidas por cobre, lo cual dificulta la comparación de nuestros resultados con otros obtenidos previamente por otros grupos de investigación. Por otra parte, y teniendo en cuenta estudios previos en cuanto a reducciones promovidas por Fe(0) en presencia de agua, cabe mencionar que los intermediarios y etapas de reacción no han sido completamente elucidados. Generalmente, se acepta que ocurre un proceso de transferencia de 2 electrones, el cual puede producirse directamente sobre la superficie del hierro (por absorción del halogenuro orgánico) o a través de algún intermediario reactivo. En un contexto mecanístico diferente, numerosos estudios han demostrado que sobre la superficie metálica del hierro tiene lugar la adsorción disociativa de agua dando lugar a la formación de un grupo hidroxilo (unido a la superficie metálica), oxígeno atómico e hidrógeno atómico (hidrógeno nascente). Esta última especie puede combinarse con otra igual para dar lugar a la formación de hidrógeno molecular, o reaccionar con otros compuestos presentes en el medio de reacción produciendo su hidrogenación. Una tercera posibilidad en estos casos podría ser la reducción promovida por Fe(II), resultante de la oxidación o corrosión del metal.

Durante muchos años se ha mantenido un debate acerca de la importancia relativa de los diversos mecanismos propuestos, pero el modelo de transferencia electrónica es el más aceptado.<sup>126</sup>

Comparando los tres sistemas análogos estudiados hasta el momento por nuestro grupo de investigación para la reducción de derivados halogenados (utilizando nanopartículas de níquel, hierro o cobre), se puede afirmar que todos ellos pueden ser aplicados en la reducción de una gran variedad de halogenuros alquílicos y arílicos. Sin embargo, para algunos sustratos halogenados la naturaleza del metal de transición utilizado es de fundamental importancia para dirigir las reacciones de reducción hacia los productos deseados. El sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) funciona bien a temperatura ambiente (o menor) con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo y arilo, sin formación de subproductos de homoacoplamiento de los sustratos de partida; pero resulta inerte frente a derivados fluorados. El sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), resulta eficiente en la reducción de toda clase de derivados halogenados alquílicos y arílicos, a excepción de los fluoruros alquílicos. Además, en el caso de los yoduros de alquilo es necesario llevar a cabo las reacciones a temperatura ambiente o superior para minimizar la formación de los subproductos derivados del homoacoplamiento de los sustratos de partida. El sistema análogo  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) es capaz de reducir cualquier derivado halogenado, incluyendo fluoruros alquílicos y arílicos, pero en la reducción de yoduros es necesario utilizar bajas temperaturas para prevenir la formación de subproductos de homoacoplamiento.

### 3.3.2 Reducción de sulfonatos de alquilo, arilo y enol triflatos a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Como ya se mencionó en el Capítulo 1, entre las aplicaciones más importantes de los sulfonatos como intermediarios sintéticos, además de su utilización como grupos protectores, merecen ser destacadas la reducción de alcoholes a los alcanos correspondientes (desoxigenación indirecta),<sup>127</sup> y la reducción de grupos carbonilo previa transformación en los enol triflatos (trifluormetanosulfonatos de vinilo) correspondientes, para obtener alcanos o alquenos.<sup>128</sup>

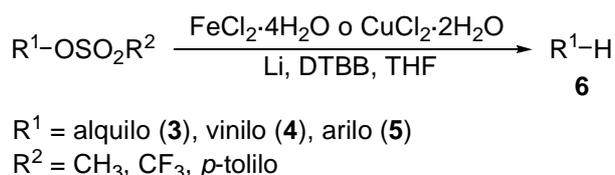
<sup>126</sup> Ver Ref. 65, Capítulo 1.

<sup>127</sup> M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry*, 2da. Ed.; ACS: Washington, DC, **1996**; Cap. 9.

<sup>128</sup> Por Reviews sobre este tema ver: a) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47. b) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; VCH: New York, **1989**; págs. 27-31. c) M. Hudlický en Ed. M. B. Trost, I. Fleming; *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 8, pág. 910. d) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.

Dada la gran importancia y el uso ampliamente difundido de los ésteres sulfónicos ( $\text{ROSO}_2\text{R}'$ ) como intermediarios en síntesis orgánica, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de su reducción promovida por nanopartículas de hierro o cobre, generadas a través de los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.). Además, teniendo en cuenta que esta misma transformación había sido previamente estudiada con el sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.),<sup>129</sup> el empleo de los nuevos sistemas reductores basados en la utilización de hierro o cobre permitiría completar un estudio metodológico comparativo sobre el comportamiento de los tres metales (Ni, Fe y Cu) frente a este tipo de sustratos.

Empleando los sistemas reductores mencionados, compuestos por los respectivos cloruros de hierro(II) o cobre(II) hidratados (1.0 equivalente con respecto al sulfonato de partida), un exceso de litio en polvo (8 equivalentes) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB, 0.1 equivalentes), se llevó a cabo entonces un estudio acerca de la reducción de diferentes sulfonatos de alquilo, arilo y vinilo (**Esquema 3.4**).



**Esquema 3.4**

### 3.3.2.1 Reducción de sulfonatos de alquilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

En primer lugar se llevó a cabo un estudio sobre la reducción de sulfonatos alquílicos promovida por nanopartículas de hierro o cobre. A partir de diferentes alcoholes primarios, secundarios y terciarios se prepararon los correspondientes metanosulfonatos (mesilatos,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$ , MsOR), trifluormetanosulfonatos (triflatos,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OR}$ , TfOR), y *p*-toluensulfonatos (tosilatos,  $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{OR}$ , TsOR).

De las tres clases de sulfonatos de alquilo estudiadas, los mesilatos (**3a-d**) y los triflatos (**3e-i**) dieron los mejores resultados en cuanto a los productos de reducción buscados. Las mismas reacciones con los correspondientes tosilatos llevaron, en todos los casos, a la obtención de mezclas constituidas por los respectivos alcanos (productos de reducción), alcoholes (ruptura del enlace S-O, desprotección) y sulfonatos de partida sin reaccionar. Por ejemplo, la reacción de *p*-toluensulfonato de

<sup>129</sup> Ver Ref. 62, Capítulo 1.

dodecilo con ambos sistemas reductores condujo a la obtención de dodecanol (68%), dodecano (8%) y el sulfonato de partida intacto (24%). Todos los intentos por dirigir el curso de las reacciones hacia los productos de reducción correspondientes, variando la temperatura (-78 °C hasta reflujo de THF), orden de agregado, o tiempos de reacción, fueron infructuosos, obteniéndose en el mejor de los casos un 35-40% del producto de reducción.

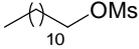
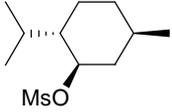
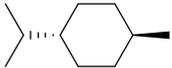
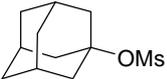
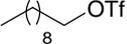
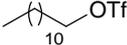
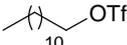
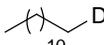
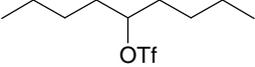
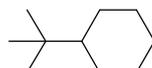
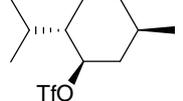
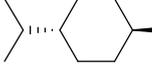
Ante las dificultades encontradas con los tosilatos, el trabajo se orientó a la reducción de mesilatos y triflatos, los cuales fueron reducidos con buenos rendimientos aunque sólo mediante el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.). El sistema análogo  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) demostró un comportamiento similar al observado con los tosilatos; en todos los casos y en diferentes condiciones de reacción, se obtuvieron mezclas de productos de reacción conformadas principalmente por los alcoholes correspondientes (80-90%) y un porcentaje mínimo de los productos de reducción (10-15%).

Trabajando entonces con el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), en tetrahidrofurano como solvente y a temperatura ambiente, la reducción de mesilatos primarios (**3a**), secundarios (**3b**) y terciarios (**3c**) llevó a la obtención de los hidrocarburos correspondientes a través del intercambio sulfoniloxi/hidrógeno (**Tabla 3**, entradas 1- 3). En todos los casos se observaron buenos rendimientos, incluyendo la reducción del sulfonato cíclico altamente impedido **3c**, derivado de 1-adamantol. Bajo las mismas condiciones de reacción, utilizando un exceso del sistema reductor, también fue posible la reducción del dimesilato **3d** derivado de 1,9-nonanodiol, obteniendo como producto nonano (**6d**) con buen rendimiento (**Tabla 3**, entrada 4).

El mismo procedimiento fue aplicado con éxito a la reducción de una gran variedad de triflatos (**3e-i**). Como se puede observar en la **Tabla 3**, distintos triflatos alquílicos primarios (**3e** y **3f**) y secundarios (**3g**) fueron reducidos eficientemente a los alcanos correspondientes (**Tabla 3**, entradas 5, 6 y 8). Al igual que en el caso de los mesilatos, la reducción de triflatos cíclicos (**3h** y **3i**) permitió la obtención de los cicloalcanos **6f** y **6b**, también con buenos rendimientos (**Tabla 3**, entradas 9 y 10).

Por otra parte, y como una ventaja adicional, la utilización del sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) con el triflato **3f** permitió la obtención de 1-deuteriododecano (**6a'**) de una manera sencilla y económica (**Tabla 3**, entrada 7).

**Tabla 3.** Reducción de sulfonatos de alquilo

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
		CuCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (equiv.)	t (h)		
1	 (3a)	1.0	10	 (6a)	73
2	 (3b)	1.0	10	 (6b)	65
3	 (3c)	1.0	10	 (6c)	80
4	 (3d)	2.0	12	 (6d)	72 <sup>c</sup>
5	 (3e)	1.0	4	 (6e)	79 <sup>c</sup>
6	 (3f)	1.0	4	 (6a)	75
7	 (3f)	1.0 <sup>d</sup>	4	 (6a')	70 <sup>e</sup>
8	 (3g)	1.0	4	 (6d)	68 <sup>c</sup>
9 <sup>f</sup>	 (3h)	1.0	6	 (6f)	79
10	 (3i)	1.0	6	 (6b)	86

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 70% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> Sintetizado a partir del alcohol disponible comercialmente como una mezcla cis/trans.

Cabe destacar que, en todos los casos, los triflatos demostraron una reactividad superior a los mesilatos frente al sistema reductor empleado, requiriendo tiempos de reacción sensiblemente menores para su reducción completa (ver **Tabla 3**).

### 3.3.2.2 Reducción de enol triflatos a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -areno(cat.)

Con los enol triflatos **4**, nuevamente el sistema reductor  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) demostró ser ineficiente, obteniéndose los sustratos de partida como productos mayoritarios en todas las reacciones ensayadas.

Por el contrario, aplicando el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) fue posible llevar a cabo la reducción de enol triflatos (**Tabla 4**), para obtener como productos mayoritarios los alquenos correspondientes. Así, los enol triflatos derivados de 5-nonanona (**4a**), 4-*ter*-butilciclohexanona (**4b**), y decalona (**4c**), fueron fácilmente transformados en las olefinas **6i**, **6j** y **6k** luego de 6 horas de reacción a temperatura ambiente (**Tabla 4**, entradas 1, 2 y 4).

A través del mismo procedimiento se logró la reducción de los enol triflatos conjugados derivados de 3,4-dihidrofenantren-1(2*H*)-ona (**4d**) y pulegona (**4e**) (**Tabla 4**, entradas 5 y 6). En el caso de **4d**, la reducción parcial del doble enlace C=C conjugado con el sistema aromático condujo a un menor rendimiento en el alqueno **6l** deseado.

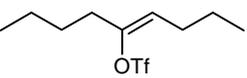
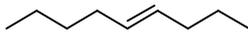
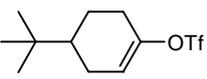
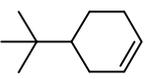
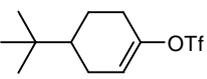
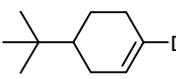
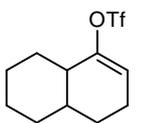
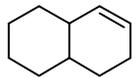
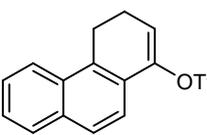
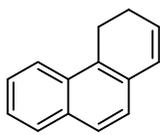
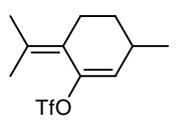
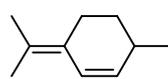
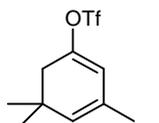
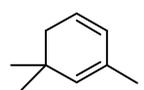
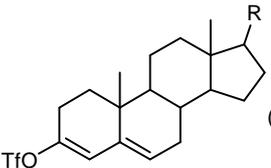
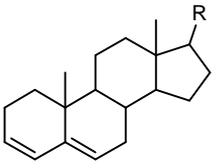
Por otra parte, a partir de los dienol triflatos derivados de isoforona (**4f**) y colest-5-en-3-ona (**4g**) fue posible la obtención de los dienos correspondientes con buen rendimiento (**Tabla 4**, entradas 7 y 8). En este caso es importante destacar que no se observó reducción posterior de los dienos obtenidos como producto de la reacción, aún utilizando un exceso del sistema reductor (2.0 equivalentes con respecto al sulfonato de partida) o a tiempos prolongados de reacción.

Por último, la aplicación del sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) a la reducción de **4b**, permitió la preparación del alqueno **6j'** marcado isotópicamente con deuterio (**Tabla 4**, entrada 3).

Los resultados obtenidos en la reducción de los sulfonatos **3** y **4**, promovida por nanopartículas de cobre, permiten afirmar que la metodología empleada puede constituir una importante herramienta de amplia aplicación en síntesis orgánica. En este sentido cabe destacar que el nuevo sistema reductor  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.), en contraste con su análogo  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.), permitió la reducción selectiva de enol y dienol triflatos a los correspondientes alquenos y dienos, aún utilizando un exceso del sistema reductor, convirtiéndose en una alternativa interesante a la reacción de Shapiro en la síntesis de olefinas a partir de compuestos carbonílicos. Estos resultados han sido recientemente destacados como uno de los mejores

métodos de reducción publicados durante el año 2005, en *Organic Synthesis: State of The Art 2005-2007 (Best Synthetic Methods: Reduction)*.<sup>130</sup>

**Tabla 4.** Reducción de enol triflatos

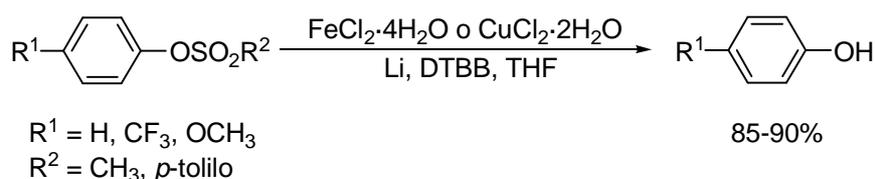
Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
		CuCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (equiv.)	t (h)		
1	 (4a)	2.0	6	 (6i)	73
2	 (4b)	2.0	6	 (6j)	65
3	 (4b)	1.0 <sup>c</sup>	6	 (6j')	69 <sup>d</sup>
4	 (4c)	1.0	6	 (6k)	61
5	 (4d)	1.0	6	 (6l)	58
6	 (4e)	2.0	8	 (6m)	73
7	 (4f)	1.0	8	 (6n)	78 <sup>e</sup>
8 <sup>f</sup>	 (4g)	1.0	10	 (6o)	66

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> 73% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>e</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>f</sup> R = 1,5-dimetilhexilo.

<sup>130</sup> Taber, D. F., *Organic Synthesis: State of The Art 2005-2007*; Wiley: New York, **2008**, Cap. 8, págs. 15-16.

### 3.3.2.3 Reducción de sulfonatos de arilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Con ambos sistemas reductores, los sulfonatos de arilo estudiados (mesilatos y tosilatos) dieron lugar a la obtención de mezclas compuestas en forma minoritaria por los productos de reducción acompañados de los fenoles resultantes de la desprotección de los sulfonatos de partida. Todos los intentos realizados en cuanto a la variación de las condiciones de reacción para conducir las mismas hacia los productos de reducción resultaron infructuosos. Por ejemplo, la reacción de metanosulfonato de fenilo con ambos sistemas reductores, a diferentes temperaturas (-78 °C hasta reflujo de THF), condujo a la obtención de fenol en un 85-90% acompañado de benceno como producto minoritario (10-15%). La incorporación en el fenol de partida de sustituyentes atractores ( $-\text{CF}_3$ ) o dadores ( $-\text{OCH}_3$ ) de electrones no modificó los resultados obtenidos, prevaleciendo la ruptura del enlace S-O frente a la ruptura del enlace C-O deseada (**Esquema 3.5**).



**Esquema 3.5**

### 3.3.2.4 Desprotección de O-bencilsulfonil fenoles y alcoholes mediante litiación catalizada por DTBB

La marcada tendencia hacia la desprotección observada para los distintos sulfonatos estudiados nos llevó a realizar un análisis más profundo acerca de la posibilidad de utilización de los sistemas reductores empleados en este tipo de transformaciones.

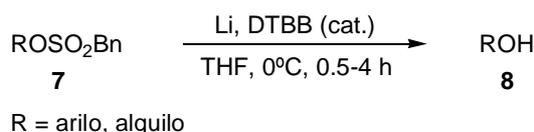
Es sabido que en síntesis orgánica, en muchas ocasiones, es de gran utilidad proteger adecuadamente el grupo hidroxilo, generalmente como alquil o bencil éter, para preservarlo del ataque de diferentes reactivos, sobre todo en aquellas síntesis que requieren varios pasos de reacción.<sup>131</sup> En particular, los fenoles pueden ser

<sup>131</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, 1999, 17.

fácilmente protegidos como mesilatos o tosilatos,<sup>132</sup> y su desprotección puede llevarse a cabo por diferentes métodos.<sup>132b,133,134</sup> Por el contrario, la utilización de sulfonatos como grupos protectores de alcoholes ha sido muy poco estudiada, y su empleo ha sido prácticamente restringido a la química de los carbohidratos.<sup>135</sup>

Por otra parte, la química del grupo bencilsulfonilo (PhCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) como grupo protector ha sido muy poco estudiada, y hasta donde llega nuestro conocimiento, prácticamente no existen trabajos publicados en este campo. En el año 2003, Mioskowski y col. presentaron al grupo bencilsulfonilo como un grupo protector potencialmente valioso en la química de fenoles, siendo a la vez muy útil en la modificación de la reactividad de los sustratos fenólicos, mostrándose estable frente a una gran variedad de condiciones drásticas de reacción y a muchos reactivos de uso común en síntesis orgánica.<sup>136</sup> En el trabajo mencionado, este grupo protector fue introducido fácilmente a partir de reactivos económicos como cloruro de bencilsulfonilo y trietilamina o piridina como bases, y pudo ser removido utilizando una hidrogenación catalítica con Ni-Raney a temperatura ambiente. Lamentablemente el trabajo de Mioskowski y col. se limitó a un único sustrato, desconociéndose por lo tanto el alcance y las limitaciones de la metodología empleada.

El trabajo mencionado, y nuestros resultados previos, despertaron nuestro interés en la desprotección de bencilsulfonatos derivados de fenoles y alcoholes empleando los sistemas FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.). Al realizar experimentos blanco o testigo encontramos que las nanopartículas de hierro o cobre no tenían ningún efecto en la reacción de desprotección y que la misma era promovida solamente por el sistema Li-DTBB(cat.).



### Esquema 3.6

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio sobre la desprotección de un gran número de bencilsulfonatos de arilo no funcionalizados. Así, el tratamiento de

<sup>132</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, **1999**, 285. b) Benschel, N.; Pevero, V.; Desmurs, J. R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4281.

<sup>133</sup> Sabitha, G.; Abraham, S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S. *Syntlett* **1999**, 1745.

<sup>134</sup> Ritter, T.; Stanek, K.; Larrosa, I.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1513.

<sup>135</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, **1999**, pág. 197.

<sup>136</sup> Briot, A.; Baehr, C.; Brouillard, R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 965.

bencilsulfonatos derivados de fenoles mono-, di- y trisustituidos (**7a-d**) con un exceso de litio (8:1) y una cantidad catalítica de DTBB (5% molar) como transportador de electrones, rindió los fenoles **8a-d** con buenos rendimientos (**Tabla 5**, entradas 1, 3, 5 y 6). Las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C y en THF como solvente. La misma metodología fue aplicada con éxito al bencilsulfonato derivado de  $\alpha$ -naftol (**7e**) y a la doble desprotección del bis-bencilsulfonato derivado de 2,2'-bifenol (**7f**) (**Tabla 5**, entradas 7 y 8). El intento de desproteger completamente el tris-bencilsulfonato **7g** derivado del alcohol 3,5-dihidroxibencílico, rindió 5-metilresorcinol debido a la rápida ruptura del enlace C (bencílico)-O, aún a -50 °C (**Tabla 5**, entrada 9).

Con respecto a la temperatura de reacción, y tomando como sustrato modelo a **7a**, cabe destacar que trabajando a 25 °C se observó una sensible disminución del rendimiento en el producto de desprotección (comparar entradas 1 y 2 en la **Tabla 5**), debida a la competencia por la ruptura de los enlaces S-O y C-O. Por otra parte, la reacción de desprotección de **7b** llevada a cabo a -50 °C (**Tabla 5**, entrada 4), dio como producto el fenol **8b** con el mismo rendimiento y en un tiempo de reacción apenas superior al observado para el mismo sustrato a 0 °C (comparar entradas 3 y 4 en la **Tabla 5**). Este hecho puede ser considerado como una ventaja adicional de la metodología empleada, en aquellos casos en los que es necesaria la desprotección de sustratos con funcionalidades sensibles a la temperatura de reacción.

Con el objeto de estudiar la eficacia de esta nueva metodología en la desprotección de bencilsulfonatos derivados de alcoholes, se aplicó el mismo procedimiento a los alcoholes primarios y secundarios protegidos **7h** y **7i**, los cuales dieron lugar a la obtención con buen rendimiento de los alcoholes **8h** y **8i** aunque en un tiempo de reacción superior al observado para los fenoles (**Tabla 5**, entradas 10 y 11). En las mismas condiciones de reacción también fue posible la doble desprotección del diol **7j** en 2.5 horas de reacción (**Tabla 5**, entrada 12). Desafortunadamente, todos los intentos por proteger alcoholes terciarios con el grupo bencilsulfonilo fueron infructuosos.

La segunda parte de este estudio estuvo orientada a la desprotección quimioselectiva de una serie de bencilsulfonatos de fenoles portadores de un grupo funcional adicional en su estructura. En el caso del bencilsulfonato derivado de *o*-alilfenol (**9a**), aplicando el mismo procedimiento experimental, se obtuvo una mezcla 1:1 del bencilsulfonato desprotegido **10a** y *o*-propilfenol generado por la reducción parcial del doble enlace C=C alílico (**Tabla 6**, entrada 1). La metodología empleada demostró ser totalmente compatible con la presencia de grupos metoxilo o flúor en el anillo aromático (**Tabla 6**, entradas 2 y 3).

**Tabla 5.** Desprotección de fenoles y alcoholes no funcionalizados

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>		
		T (°C)	t (h)				
1		(7a)	0	0.5		(8a)	75
2		(7a)	25	0.5		(8a)	52 <sup>c</sup>
3		(7b)	0	0.5		(8b)	71
4		(7b)	-50	0.8		(8b)	73
5		(7c)	0	0.5		(8c)	82
6		(7d)	0	0.5		(8d)	68
7		(7e)	0	0.5		(8e)	70
8		(7f)	0	4		(8f)	70
9		(7g)	0	4		(8g)	73
10		(7h)	0	1		(8h)	69
11		(7i)	0	1		(8i)	65
12		(7j)	0	2.5		(8j)	67

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> La reacción procedió con una conversión del 100%, obteniéndose tolueno (48%) como subproducto (CGL).

Con otros halógenos como cloro o bromo se observó competencia entre la reacción de desprotección y el intercambio halógeno-litio, siendo mucho más rápida la primera. Este hecho permitió dirigir el curso de las reacciones hacia la desprotección selectiva simplemente controlando el tiempo de reacción (**Tabla 6**, entradas 4-7).

**Tabla 6.** Desprotección de fenoles funcionalizados

Entrada	Sustrato	Tiempo (h) <sup>a</sup>	Producto <sup>b</sup>	Rend.(%) <sup>c</sup>
1		1		50 <sup>d</sup>
2		0.5		78
3		0.5		60
4		0.5		79
5		0.5		68
6		1.5		85 <sup>e</sup>
7		1.5		81 <sup>e</sup>
8		0.5		88
9		0.5		74
10		0.5		80

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C. <sup>b</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>c</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>d</sup> La reacción procedió con una conversión del 100%, obteniéndose o-propilfenol (50%) como subproducto (CGL). <sup>e</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida.

Cabe destacar que esta nueva metodología de desprotección fue absolutamente compatible con la presencia de grupos funcionales reactivos como formilo (**9f**), nitro (**9g**) y metoxicarbonilo (**9h**) (Tabla 6, entradas 8-10).

Desde el punto de vista mecanístico, el hecho de haber observado la formación de tolueno como subproducto en todas las reacciones, permite sugerir que la ruptura del grupo bencilsulfonilo procede a través de un mecanismo similar a otros previamente informados en la literatura científica, utilizando distintos arenuros de sodio o sodio en amoníaco líquido, con *p*-toluensulfonatos y *p*-toluensulfonamidas como sustratos.<sup>137</sup>

Por último, cabe destacar que los resultados obtenidos seguramente permitirán ampliar las ventajas de la utilización de los bencilsulfonatos como grupos protectores en síntesis orgánica, cuyas propiedades desactivantes pueden ser además de gran utilidad en la modificación de la reactividad de sustratos fenólicos.

### 3.3.3 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.)

La reducción de aldehídos, cetonas e iminas para obtener los alcoholes o aminas correspondientes, representa una transformación de gran importancia en síntesis orgánica. Tal como se mencionó en el Capítulo 1, existen diferentes métodos para llevar a cabo estas reacciones,<sup>138</sup> entre ellos las reducciones promovidas por metales son consideradas como alternativas interesantes frente a la hidrogenación catalítica, fundamentalmente por su mayor practicidad y por su aplicabilidad tanto a gran escala como a escala de laboratorio.

Por otra parte, poco tiempo antes del desarrollo de esta Tesis, se estudió la reducción de compuestos carbonílicos e iminas utilizando los sistemas NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.), demostrando en ambos casos una gran eficiencia en la obtención de los alcoholes y aminas correspondientes.<sup>139</sup>

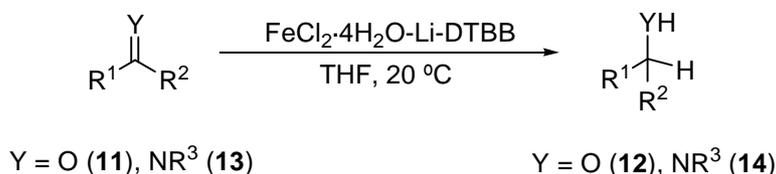
Teniendo en cuenta que uno de los aspectos más relevantes en la transformación de compuestos carbonílicos lo constituye la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas, y dado que en nuestros estudios previos no se investigó el comportamiento de los sistemas mencionados sobre tales cetonas, consideramos de

<sup>137</sup> a) Kovacs, J.; Ghatak, U. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *31*, 119. b) Closson, W. D.; Wriede, P.; Bank, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1581. c) Closson, W. D.; Ji, S.; Schulenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 650.

<sup>138</sup> a) Ver Ref. 57, Capítulo 1.

<sup>139</sup> a) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1921. b) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443.

interés llevar a cabo un estudio comparativo sobre la reducción de compuestos carbonílicos e iminas promovida por nanopartículas de hierro, generadas a través del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) (**Esquema 3.7**). Más allá de las posibles diferencias en cuanto a reactividad, la utilización de hierro en lugar níquel o cobre, presentaría ciertas ventajas tales como su menor costo, y su impacto ambiental virtualmente nulo.



**Esquema 3.7**

Por otra parte, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen resultados publicados en la literatura con respecto a la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas promovida por hierro, una transformación de gran importancia en la síntesis de biomoléculas orgánicas.

### 3.3.3.1 Reducción de compuestos carbonílicos a través del sistema $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

En cuanto a la reducción de compuestos carbonílicos promovida por hierro, la gran mayoría de los trabajos publicados en este campo han sido orientados hacia sustratos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Por ejemplo, utilizando distintos hidruros complejos de hierro se ha llevado a cabo la reducción conjugada de los mismos en condiciones suaves de reacción,<sup>140</sup> o la reducción selectiva del enlace  $\text{C}=\text{C}$  o  $\text{C}=\text{O}$ , aunque con rendimientos bastante pobres.<sup>141</sup> En otro ejemplo, la reducción de aldehídos y cetonas a los alcoholes correspondientes ha sido realizada utilizando cloruro  $\text{Fe(II)}$  o  $\text{Fe(III)}$  en combinación con hidruro de sodio, aunque en tiempos de reacción muy prolongados.<sup>142</sup>

Empleando nuestro sistema reductor  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), compuesto por una mezcla de cloruro de hierro (II) tetrahidratado (1.0-2.5 equivalentes con respecto al sustrato de partida), un exceso de litio en polvo (8/1 con respecto a la sal de hierro),

<sup>140</sup> a) Noyori, R.; Umeda, I.; Ishigami, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1542. b) Collman, J. P.; Finke, R. G.; Matlock, P. L.; Wahren, R.; Komoto, R. G.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1119.

<sup>141</sup> Bianchini, C.; Farnetti, E.; Graziani, M.; Peruzzini, M.; Polo, A. *Organometallics* **1993**, *12*, 3753.

<sup>142</sup> Fujisawa, T.; Sugimoto, K.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1667.

y una cantidad catalítica de DTBB (5% con respecto a la sal de hierro), fue posible la reducción de diferentes aldehídos y cetonas a los respectivos alcoholes primarios o secundarios con buenos rendimientos (**Tabla 7**).

Diferentes experimentos testigo sobre 5-nonanona como sustrato modelo, demostraron la necesidad del empleo de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ; en ausencia de esta sal o utilizando  $\text{FeCl}_2$  anhidro, luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo el sustrato de partida intacto, acompañado por trazas de los productos de acoplamiento pinacólico.

Con la metodología empleada, la reducción promovida por nanopartículas de hierro pudo ser aplicada con éxito a cetonas alquílicas acíclicas, cíclicas, y policíclicas (**Tabla 7**, entradas 1-5). Por ejemplo, la reducción de 2-adamantanona (**11c**) utilizando 2 equivalentes del sistema reductor rindió 2-adamantanol (**12c**) con excelente rendimiento (**Tabla 7**, entrada 3). En el caso de la dicitohexilcetona (**11b**) altamente impedida, se obtuvo un rendimiento sensiblemente menor, el cual resultó imposible de mejorar aún con un exceso del sistema reductor, en tiempos prolongados de reacción y/o temperaturas de reacción más elevadas (**Tabla 7**, entrada 2). Cuando se utilizó acetofenona (**11d**) como sustrato se observó una conversión extremadamente baja (55%), un resultado de difícil explicación teniendo en cuenta que la reducción de benzofenona (**11e**) rindió el alcohol correspondiente con buen rendimiento y en un tiempo de reacción razonable (**Tabla 7**, entradas 4 y 5).

Por otra parte, el sistema reductor basado en la utilización de nanopartículas de hierro demostró un comportamiento destacable en la reducción de cetonas cíclicas con posibilidad de rendir alcoholes diastereoisoméricos (**Tabla 7**, entradas 6-10). La selectividad observada fue notable en todos los casos, con relaciones diastereoisoméricas que variaron, según el sustrato estudiado, desde 90:10 a 99:1. Este hecho resultó difícil de racionalizar en términos de un mecanismo general, debido a los distintos factores que pueden afectar a la estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas, tales como: la naturaleza del metal empleado, la estructura de la cetona, el tamaño del agente reductor, el solvente, y la posibilidad de existencia de equilibrios conformacionales y asistencia electrofílica en la reducción. Aún así, puede establecerse cierta comparación teniendo en cuenta diferentes ejemplos disponibles en la literatura científica, y sobre la base de los conceptos de *control estérico de aproximación* (*steric approach control*) y *control por desarrollo del producto* (*product development control*) introducidos por Dauben y col.,<sup>143</sup> redefinidos más tarde por

<sup>143</sup> Dauben, W. G.; Fonken, G.J.; Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2579.

Brown y Deck<sup>144</sup> como *control por tensión estérica (steric strain control)* y *control por estabilidad del producto (product stability control)*, para la reducción de cetonas cíclicas relativamente impedidas o no impedidas, respectivamente. Por ejemplo, en el caso de 4-*ter*-butilciclohexanona (**11f**) en la cual el grupo voluminoso *ter*-butilo se encuentra alejado del grupo carbonilo, el producto resultante fue el alcohol ecuatorial termodinámicamente más estable (*ec.:ax.* = 99:1) *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol (**12f**), siendo la estereoquímica de la reducción aparentemente controlada por la estabilidad del producto (*product stability control*). Teniendo en cuenta que la relación diastereoisomérica de los alcoholes formados en la reacción permaneció constante luego de la conversión completa del sustrato de partida, y considerando que en una mezcla de ambos alcoholes en equilibrio el alcohol ecuatorial predomina sobre el axial en una relación de sólo 2.4:1, se descartó la existencia de cualquier proceso de isomerización del producto en el medio de reacción.<sup>145</sup> Por una parte, este resultado se asemeja a aquellos obtenidos con hidruros metálicos (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, o LiBH<sub>4</sub>, *ec.:ax.* ≤ 94:6)<sup>146</sup> o con los agentes reductores complejos empleados por Caubère y col. (*ec.:ax.* ≤ 90:10).<sup>147</sup> En ambos casos fue demostrado que el agregado de sales alcalinas, como por ejemplo el LiCl generado *in situ* en nuestras reacciones, llevó a una máxima selectividad para el ataque por la posición axial del sustrato carbonílico a reducir. En otro trabajo con el mismo sustrato, la reducción con litio en amoníaco líquido rindió sólo el alcohol *trans*, con un rendimiento moderado (57%), acompañado de la cetona de partida (25%) y el pinacol correspondiente (18%).<sup>148</sup>

En la reducción de cetonas con mayor impedimento estérico (**Tabla 7**, entradas 7-9), los productos obtenidos sugieren que las reacciones proceden a través de una aproximación del agente reductor por el lado menos impedido del grupo carbonilo, obteniéndose el alcohol axial termodinámicamente menos estable, siendo la estereoquímica en estos casos controlada por la tensión estérica (*steric strain control*).

<sup>144</sup> Brown, H. C.; Deck, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5620.

<sup>145</sup> Krisnamurthy, S.; Vogel, F.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2534.

<sup>146</sup> Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH: New York, **1991**, pág. 56.

<sup>147</sup> Fort, Y.; Feghouli, A.; Vanderesse, R.; Cauberé, P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5911.

<sup>148</sup> Huffman, J. W.; McWhorter, W. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 594.

**Tabla 7.** Reducción de compuestos carbonílicos

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>		
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>	
1		(11a)	1.0	4		(12a) 85
2		(11b)	2.0	24		(12b) 53 <sup>c</sup>
3		(11c)	2.0	3		(12c) 90
4		(11d)	2.0	24		(12d) 50 <sup>d</sup>
5		(11e)	2.0	5		(12e) 77
6		(11f)	1.0	4		(12f) 70 <sup>e</sup>
7		(11g)	1.5	3		(12g) 82 <sup>f</sup>
8		(11h)	2.0	12		(12h) 74 <sup>g</sup>
9		(11i)	1.5	3		(12i) 91 <sup>h</sup>
10		(11j)	2.0	24		(12j) 62 <sup>i</sup>

**Tabla 7.** Reducción de compuestos carbonílicos (*cont.*)

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>		
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>	
11		(11k)	2.5	4		(12k) 82 <sup>j</sup>
12		(11l)	2.5	5		(12l) 78 <sup>k</sup>
13		(11m)	2.5	5		(12m) 75 <sup>l</sup>
14		(11n)	1.0	6		(12n) 82
15		(11o)	1.0	8		(12o) 60 <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> 60% de conversión del sustrato de partida. <sup>d</sup> 55% de conversión del sustrato de partida. <sup>e</sup> Relación diastereoisómeros *trans:cis* = 99:1. <sup>f</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 95:5. <sup>g</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 95:5. <sup>h</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 99:1. <sup>i</sup> Relación diastereoisómeros *endo:exo* = 90:10. <sup>j</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>k</sup> 86% de conversión del sustrato de partida; relación diastereoisómeros *cis:trans* = 99:1. <sup>l</sup> Relación diastereoisómeros *mentol : neoisomentol : neomentol* = 75:6:19. <sup>m</sup> 70% de conversión del sustrato de partida.

En particular, la diastereoselectividad observada en la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**, *ax.:ec.* = 95:5) fue comparable a la informada en la literatura utilizando L-Selectride y K-Selectride (*ax.:ec.* = 99:1), o dicalohexilborano (*ax.:ec.* = 94:6),<sup>149</sup> y en absoluto contraste con la importante selectividad dirigida hacia el producto ecuatorial obtenida con otros agentes reductores comunes tales como LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, 9-BBN, BH<sub>3</sub>-THF<sup>150</sup> o con Li/NH<sub>3</sub>.<sup>151</sup>

La reducción de *trans*-decalona (**11i**, **Tabla 7**, entrada 9) fue mucho más efectiva, obteniéndose un mayor rendimiento (91%) y una diastereoselectividad

<sup>149</sup> Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Reductions in Organic Synthesis. Recent Advances and Practical Applications*; ACS: Washington, DC, **1996**, pág. 21.

<sup>150</sup> Cha, J. S.; Moon, S. J.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7514.

<sup>151</sup> Huffman, J. W.; Charles, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6486.

excelente (*ax.:ec.* = 99:1), observándose una selectividad opuesta y superior a la informada con NaBH<sub>4</sub>/MeOH (*ax.:ec.* = 35:65).<sup>152</sup>

La reducción de (±)-alcanfor (**11j**, **Tabla 7**, entrada 10) llevó a la obtención del isómero más estable *endo*-borneol (*endo:exo* = 90:10), requiriendo un tiempo de reacción prolongado (24 horas) y un exceso del sistema reductor para lograr un 70% de conversión del producto de partida. En este caso, la estereoquímica del alcohol obtenido fue más consistente con un mecanismo del tipo de la reducción por metales en disolución.<sup>153</sup> Así, por ejemplo, en la reducción de (±)-alcanfor con metales alcalinos en amoníaco líquido el producto mayoritario fue *endo*-borneol (*endo:exo* = 82:18).<sup>154</sup> De acuerdo con Huffman y Charles,<sup>152</sup> para cetonas impedidas o cetonas cuyo grupo carbonilo reaccione muy lentamente, la reducción con metales disueltos procede a través del dianión correspondiente, llevando a una distribución de productos cercana a la existente en el equilibrio entre ambos alcoholes, lo cual es absolutamente consistente con nuestras observaciones experimentales.

Cuando la metodología descrita se aplicó a la reducción de cetonas α,β-insaturadas (**Tabla 7**, entradas 11-13), el empleo del sistema reductor en cantidades equimoleculares con respecto al sustrato de partida, dio como resultado la obtención de diferentes mezclas de los dos productos posibles de la reducción parcial (cetonas saturadas y alcoholes α,β-insaturados), acompañadas de la cetona de partida sin reaccionar. Desafortunadamente, todos los esfuerzos por dirigir el curso de las reacciones hacia uno de los productos de reducción parcial fueron infructuosos, aún a bajas temperaturas (-10 °C a -78 °C) o a tiempos cortos de reacción. Utilizando un exceso del sistema reductor (2.5:1 con respecto a la cetona) se obtuvieron los alcoholes saturados correspondientes con buen rendimiento. Con respecto a la estereoquímica de los productos, la reducción de isoforona (**11i**) condujo al alcohol 1,5-diecuatorial **12i** (**Tabla 7**, entrada 12) con una excelente diastereoselectividad (*cis:trans* = 99:1). También la reducción de (+)-pulegona (**11m**) llevó a la obtención del alcohol más estable de los cuatro isómeros posibles, (-)-mentol (**12m**), acompañado de neomentol y neoisomentol como productos minoritarios (mentol:neomentol:neoisomentol = 75:19:6). Selectividades similares hacia el ataque axial sobre el grupo carbonilo de (+)-pulegona fueron observadas previamente en la reducción con NaBH<sub>4</sub>-MeOH<sup>155</sup> o con aminoborohidruros de litio.<sup>156</sup>

<sup>152</sup> a) Monson, R. S.; Przybycien, D.; Baraze, A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1700. b) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018.

<sup>153</sup> a) Huffman, J. W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 399. b) Pradhan, S. K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6351.

<sup>154</sup> Rautenstrauch, V. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 402.

<sup>155</sup> Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187.

Finalmente, la aplicación del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  a la reducción de aldehídos permitió la obtención de los alcoholes primarios correspondientes (**Tabla 7**, entradas 14 y 15). Decanal (**11n**) fue transformado en 1-decanol (**12n**) con buen rendimiento, mientras que benzaldehído (**11o**), demostrando un comportamiento similar al observado para acetofenona (**11d**), no pudo ser reducido en forma completa.

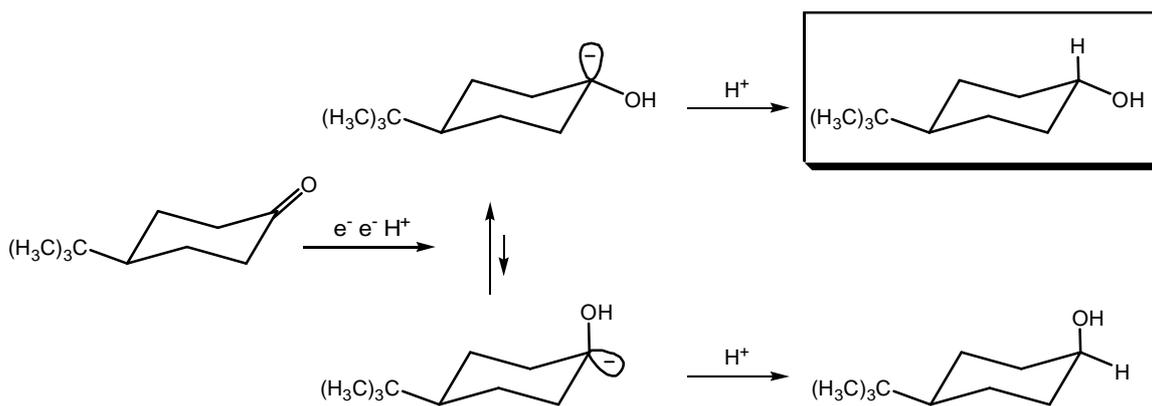
### 3.3.3.2 Consideraciones mecanísticas en la reducción de cetonas cíclicas mediante el sistema $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{areno}(\text{cat.})$

Con el objeto de obtener mayor información acerca del posible mecanismo de reacción actuante en las reducciones estudiadas, se llevó a cabo la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**) utilizando el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  gaseoso (1 atm.), la cual luego de 24 horas de reacción, dio como resultado la obtención de 2-metilciclohexanol con bajo rendimiento (23%) y con una diastereoselectividad opuesta (*trans:cis* = 75:25) a la obtenida con el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  (**Tabla 7**, entrada 7). Este hecho llevaría a descartar la existencia de un proceso del tipo de la hidrogenación catalítica, en la cual el hierro podría catalizar la adición al grupo carbonilo del hidrógeno molecular generado por reacción del litio en exceso presente en el medio con el agua de hidratación de la sal empleada. Más allá de que la hidrogenación catalizada por paladio del mismo sustrato **11g** en solventes próticos ha dado mayoritariamente el producto *cis*, es sabido que existen numerosos factores que pueden variar la estereoquímica de la hidrogenación catalítica de cetonas cíclicas, tales como la estructura del sustrato, el catalizador, el solvente, la temperatura, la presión de hidrógeno y otras condiciones de reacción.<sup>157</sup>

Los resultados obtenidos sugerirían que las reducciones podrían transcurrir a través de un mecanismo similar al de la reducción por metales en disolución, el cual explicaría la formación de los productos termodinámicamente más estables como *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol (**12f**) y *endo*-borneol (**12j**) a través de la protonación del carbanión intermediario de mayor estabilidad,<sup>153b</sup> tal como se grafica en los **Esquemas 3.8a** y **3.8b**.

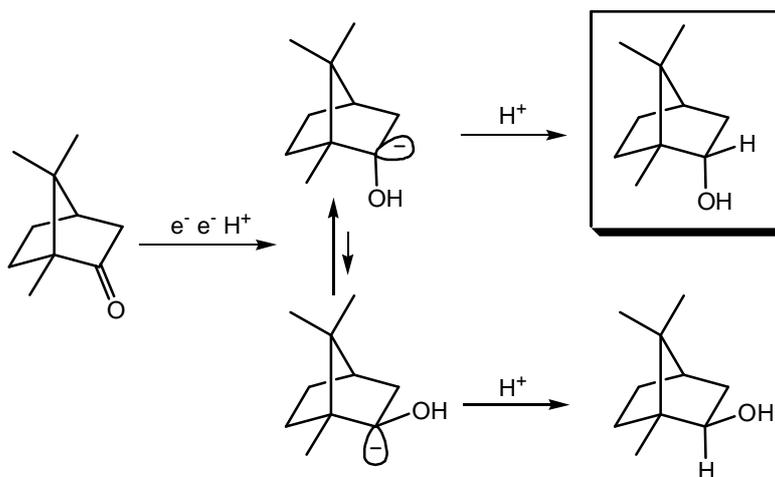
<sup>156</sup> Fisher G. B.; Fullerm, J. C.; Harrison, J.; Alvarez, S. G.; Burkhardt, E. R.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378.

<sup>157</sup> Ver Ref.128c, págs. 141-142.



Esquema 3.8a

En los dos casos mencionados, un rápido equilibrio entre los dos carbaniones epímeros, seguido de un paso lento de protonación en posición axial y exo respectivamente, a través del estado de transición de menor energía para cada caso, justificaría la formación de los productos de control termodinámico obtenidos (Esquemas 3.8a y b).



Esquema 3.8b

Por el contrario en la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**), 2-alcilciclohexanona (**11h**) y *trans*-decalona (**11i**), debido a la presencia de protones ácidos en el medio de reacción, previamente al proceso de equilibración podría tener lugar una protonación cinéticamente controlada del carbanión intermedio,<sup>153a</sup> para dar los alcoholes axiales termodinámicamente menos estables como productos de reacción.

La reducción de cetonas cíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**Tabla 7**, entradas 11-13), podría también explicarse a través de un mecanismo similar al de los metales en disolución. Por ejemplo, en el caso de (+)-pulegona (**11m**) asumiendo que existen dos pasos de reacción involucrados en este proceso, esto es la reducción del doble enlace C=C y la reducción del grupo carbonilo, la formación del enolato en el primer paso podría llevar a la equilibración del intermediario antes de que ocurra la reducción del grupo carbonilo, quedando en este caso el grupo isopropilo en posición preferentemente *trans* con respecto al grupo metilo (94:6). Por otra parte, y de acuerdo con otros trabajos publicados en la literatura,<sup>151,158</sup> la mayor tendencia observada hacia la formación de los alcoholes ecuatoriales correspondientes, podría ser explicada mediante la participación de un proceso de equilibración en el segundo paso de reacción (reducción del grupo carbonilo).

De todas maneras, aún asumiendo que en la reducción de cetonas cíclicas interviene principalmente un mecanismo del tipo de la reducción por metales en disolución, cabe destacar que existe una controversia de difícil resolución en cuanto a establecer cuándo estas reducciones proceden a través de un control cinético o de un control termodinámico. Tal como lo ha establecido Huffman, las diferentes explicaciones propuestas para justificar la estereoselectividad de este tipo de reducciones resultan, hasta el momento, de dudoso valor predictivo.<sup>159</sup>

### 3.3.3.3 Reducción de iminas a través del sistema $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}\text{-Li-areno(cat.)}$

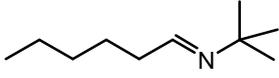
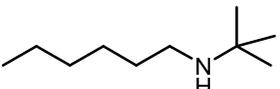
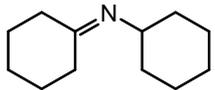
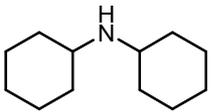
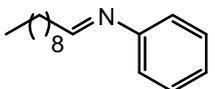
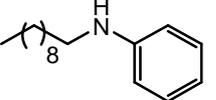
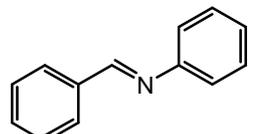
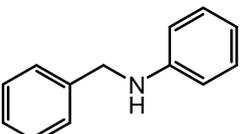
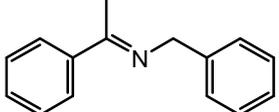
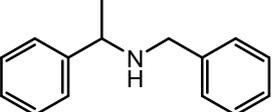
En la **Tabla 8** se pueden observar los resultados obtenidos en la reducción de una serie de iminas (**13a-e**) derivadas de diferentes aldehídos y cetonas, aplicando el mismo procedimiento empleado para la reducción de los compuestos carbonílicos.

En todos los casos, utilizando una relación molar de 2.0-2.5:1 del sistema reductor con respecto a la imina de partida, se obtuvieron las aminas secundarias correspondientes con buenos rendimientos. El rendimiento algo menor observado para la imina derivada de benzaldehído y anilina (**13d**, **Tabla 8**, entrada 4) puede ser atribuido a la ruptura reductora en la posición bencílica. Por el contrario, en el caso de la imina derivada de acetofenona y anilina (**13e**, **Tabla 8**, entrada 5) no se observó la ruptura mencionada, probablemente debido al menor tiempo de reacción requerido.

<sup>158</sup> Solodar, J. J. *Org. Chem.* **1976**, *41*, 3461.

<sup>159</sup> Huffman, J. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 8, pág. 116.

**Tabla 8.** Reducción de iminas

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	 (13a)	2.0	8	 (14a)	78
2	 (13b)	2.0	12	 (14b)	74
3	 (13c)	2.5	14	 (14c)	82
4	 (13d)	2.5	14	 (14d)	65
5	 (13e)	2.5	8	 (14e)	77

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo).

### 3.3.3.4 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.). Estudio comparativo sobre reactividad y selectividad con los sistemas análogos NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.)

Se llevó a cabo un estudio con el objeto de establecer una comparación en cuanto a la reactividad y la selectividad observada para el sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.), con respecto a los sistemas análogos previamente estudiados NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.)<sup>160</sup> y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.)<sup>161</sup>

Con respecto a la reactividad, en general se obtuvieron resultados similares tanto en la reducción de compuestos carbonílicos como en la reducción de iminas independientemente del sistema reductor empleado. En cuanto a la selectividad, el sistema basado en la utilización de níquel demostró ser más selectivo en la reducción de cetonas α,β-insaturadas, las cuales pudieron ser transformadas en las cetonas

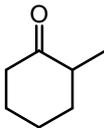
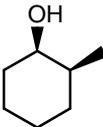
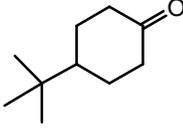
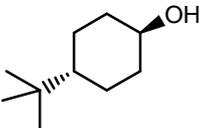
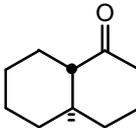
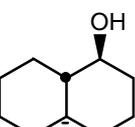
<sup>160</sup> Ver Ref. 60, Capítulo 1.

<sup>161</sup> Ver Ref. 79, Capítulo 1.

saturadas o los alcoholes saturados correspondientes controlando la cantidad de sal de níquel empleada.

Con el objeto de comparar la estereoselectividad en la reducción de cetonas cíclicas con posibilidad de dar alcoholes diastereoisoméricos, se llevó a cabo una serie de reacciones utilizando 2-metilciclohexanona (**11c**), 4-*ter*-butilciclohexanona (**11d**), ( $\pm$ )-alcanfor (**11e**) y *trans*-decalona (**11f**) como sustratos modelo, sometiénolos a reducción con los sistemas NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) bajo las mismas condiciones de reacción (**Tabla 9**). Los rendimientos observados para los tres sistemas reductores fueron similares en todos los casos, sin embargo, el nuevo sistema basado en el empleo de nanopartículas de hierro demostró una diastereoselectividad superior.

**Tabla 9.** Reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas. Estudio comparativo.

Entrada	Sustrato	Producto <sup>b</sup>	Diastereoselectividad (Rend.%) <sup>c</sup>		
			NiCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O
1	 ( <b>11c</b> )	 ( <b>12c</b> )	90:10 (85)	85:15 (73)	95:5 (82)
2	 ( <b>11d</b> )	 ( <b>12d</b> )	95:5 (73)	95:5 (70)	99:1 (70)
3	 ( <b>11e</b> )	 ( <b>12e</b> )	80:20 (65)	85:15 (55)	90:10 (62)
4	 ( <b>11f</b> )	 ( <b>12f</b> )	99:1 (88)	99:1 (84)	99:1 (91)

<sup>a</sup> Sistemas reductores compuestos por la sal hidratada de cada metal (1-2 eq.), un exceso de litio en polvo (8:1 con respecto a la sal metálica), y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 eq./eq. de sal metálica), en THF, a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Estructura del diastereoisómero mayoritario. <sup>c</sup> Relación diastereoisomérica determinada por CGL/EM; productos purificados por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo).

Además de que en casi todos los casos los excesos diastereoisoméricos fueron elevados y no muy diferentes, resulta destacable que la eficiencia en la diastereoselectividad siguió el orden: Fe > Ni  $\approx$  Cu, el mismo orden que siguen los radios atómicos de los metales estudiados. La influencia de las características

estructurales de la cetona de partida en el resultado final de las reacciones quedó claramente demostrado con la reducción de *trans*-decalona, sustrato que fue reducido con idéntica diastereoselectividad por cualquiera de los sistemas reductores empleados (**Tabla 9**, entrada 4). Por último, el hecho de que las selectividades observadas para los tres metales se hayan dirigido hacia los mismos diastereoisómeros como productos, podría indicar que en los tres casos opera un mecanismo de reacción similar.

### 3.3.4 Síntesis de azo compuestos por acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos, promovido por nanopartículas de hierro

Los azo compuestos, como se comentó en Capítulo 1, han sido ampliamente utilizados como colorantes y reactivos analíticos. Más recientemente se han encontrado nuevas aplicaciones en varios campos tales como biomedicina,<sup>162</sup> síntesis orgánica,<sup>163</sup> y como materiales con excelentes propiedades ópticas y fotoeléctricas.<sup>164</sup>

Muchos de los métodos de preparación de azo compuestos descritos en la literatura proceden con bajos rendimientos, conducen a la obtención de subproductos no deseados, necesitan condiciones drásticas de reacción y/o generan peligrosos contaminantes para el ambiente.<sup>165</sup> En consecuencia, consideramos de interés realizar un estudio acerca de la posibilidad de sintetizar azo derivados por acoplamiento reductor de compuestos nitro aromáticos promovido por los sistemas FeCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.) o FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.).

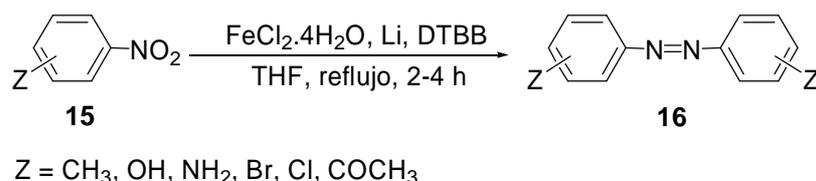
Empleando la metodología descrita previamente, ambos sistemas demostraron ser eficientes en la transformación estudiada, obteniéndose los azo compuestos deseados con mayores rendimientos y en menor tiempo de reacción al utilizar la sal de hierro tetrahidratada. Así, la reacción de diferentes derivados nitro aromáticos con FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 equiv.), un exceso de litio en polvo (8 equiv.) y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 equiv.) en THF a reflujo, llevó a la obtención de los correspondientes azo compuestos simétricos con buenos rendimientos. Los sistemas reactivos empleados demostraron además ser compatibles con la presencia de una gran variedad de grupos funcionales, de esta manera, en un solo paso de reacción pudieron ser sintetizados varios azo derivados conteniendo grupos funcionales tales como carbonilo, halógeno (Br, Cl), amino o hidroxilo (**Esquema 3.9**).

<sup>162</sup> a) Ver Ref. 86a, Capítulo 1. b) Fadda, A. A.; Etmen, H. A.; Amer, F. A.; Barghout, M.; Mohamed, Kh. S. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1994**, *61*, 343.

<sup>163</sup> Ver Ref. 87, Capítulo 1.

<sup>164</sup> Ver Ref. 88, Capítulo 1.

<sup>165</sup> Kabalka, G.W.; Varma, R. S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8, págs. 363-379. b) Ver Ref. 92a, Capítulo 1.



Esquema 3.9

En la **Tabla 10** se pueden observar los resultados obtenidos. El sustrato más simple, nitrobenzeno (**15a**) fue transformado a azobenceno (**16a**) con excelente rendimiento (**Tabla 10**, entrada 1). Los compuestos nitro aromáticos sustituidos también fueron acoplados eficientemente. Tal es el caso de los derivados *o*-, *m*-, y *p*-nitrotolueno (**Tabla 10**, entradas 3-5), *o*-, *m*-, y *p*-nitroanilina (**Tabla 10**, entradas 6-8), y *o*-, y *p*-nitrofenol (**Tabla 10**, entradas 9 y 10). Con los derivados nitro aromáticos sustituidos con otros grupos funcionales susceptibles de reducción, este sistema reactivo basado en la utilización de nanopartículas de hierro demostró una elevada selectividad hacia el grupo nitro. Por ejemplo, la reacción con nitro compuestos halogenados rindió los correspondientes azobencenos halogenados con buenos rendimientos (**Tabla 10**, entradas 12-13) acompañados de cantidades mínimas de azobenceno (*ca.* 7%). Estos resultados indican que la reducción del grupo nitro es significativamente más rápida que el proceso de hidrodeshalogenación, coincidiendo con los resultados publicados por otros autores en la reducción de nitro compuestos promovida por Fe(0) en medio acuoso.<sup>166</sup> Teniendo en cuenta la eficiencia demostrada previamente por este sistema reductor frente a compuestos carbonílicos, cabe destacar el resultado obtenido con *p*-nitroacetofenona (**15m**) en el cual se obtuvo el azo compuesto **16m** con buen rendimiento acompañado de sólo un 10% de 1-(4-nitrofenil)etanol, producto de reducción del grupo carbonilo en el sustrato de partida, demostrando una elevada selectividad hacia la reducción del grupo nitro.

Con respecto a la reactividad del sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) frente a los distintos sustratos estudiados, cabe destacar que las propiedades electrónicas de los sustituyentes unidos al anillo aromático no tuvieron ninguna influencia sobre el acoplamiento reductor del grupo nitro. Incluso aquellos sustratos portadores de grupos fuertemente dadores de electrones (**Tabla 10**, entradas 6-10), los cuales han resultado claramente menos reactivos frente a otros agentes reductores informados en la literatura,<sup>167</sup> rindieron los azo derivados correspondientes con rendimientos y tiempos de reacción similares a los compuestos nitro aromáticos sustituidos con grupos

<sup>166</sup> Agrawal, A.; Tratnyek, P. G.; *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 153.

<sup>167</sup> a) Hutchins, R. O.; Lamson, D. W.; Rua, L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 803. b) Chung, T. F.; Wu, Y. M.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1215. c) Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4169.

atractores de electrones (**Tabla 10**, entradas 12-14). En cuanto al efecto estérico provocado por sustituyentes ubicados en posición *orto* con respecto al grupo nitro, sólo se observó un efecto contraproducente al proceso de acoplamiento reductor en el caso de 1-nitronaftaleno (**15j**). Otros sustituyentes como metilo, amino o hidroxilo demostraron no afectar significativamente el curso de las reacciones estudiadas.

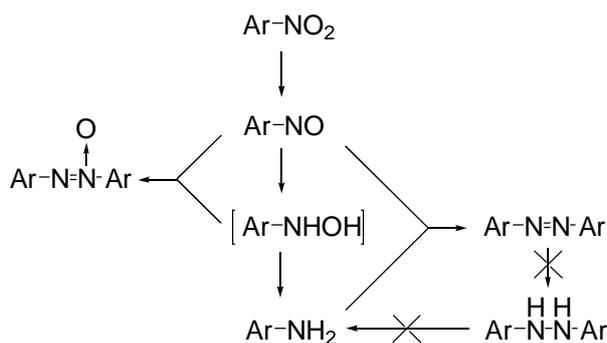
**Tabla 10.** Acoplamiento reductor de derivados nitroaromáticos.<sup>a</sup>

Ent.	Sustrato		t(h)	Producto <sup>b</sup>		Rend. <sup>c</sup>
1	Nitrobenceno	(15a)	2.5	Azobenceno	(16a)	97
2	Nitrobenceno	(15a)	0.5	Azobenceno Anilina Nitrosobenceno	(16a)	11 <sup>d</sup> 35 <sup>d</sup> 23 <sup>d</sup>
3	<i>p</i> -Nitrotolueno	(15b)	4.0	4,4'-Dimetilazobenceno	(16b)	85
4	<i>m</i> -Nitrotolueno	(15c)	4.0	3,3'-Dimetilazobenceno	(16c)	73
5	<i>o</i> -Nitrotolueno	(15d)	4.5	2,2'-Dimetilazobenceno	(16d)	79
6	<i>p</i> -Nitroanilina	(15e)	3.0	4,4'-Diaminoazobenceno	(16e)	83
7	<i>m</i> -Nitroanilina	(15f)	5.0	3,3'-Diaminoazobenceno	(16f)	69
8	<i>o</i> -Nitroanilina	(15g)	3.0	2,2'-Diaminoazobenceno	(16g)	78
9	<i>p</i> -Nitrofenol	(15h)	3.5	4,4'-Dihidroxiazobenceno	(16h)	81
10	<i>o</i> -Nitrofenol	(15i)	3.5	2,2'-Dihidroxiazobenceno	(16i)	75
11	1-Nitronaftaleno	(15j)	7.0	1,1'-Azonaftaleno	(16j)	51 <sup>e</sup>
12	<i>p</i> -Bromonitrobenceno	(15k)	2.5	4,4'-Dibromoazobenceno	(16k)	77 <sup>f</sup>
13	<i>p</i> -Cloronitrobenceno	(15l)	2.5	4,4'-Dicloroazobenceno	(16l)	80 <sup>g</sup>
14	<i>p</i> -Nitroacetofenona	(15m)	3.0	4,4'-Diacetilazobenceno	(16m)	71 <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Sustrato (1.0 mmol), FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1.0 mmol), Li (8.0 mmol), DTBB (0.1 mmol). Todas las reacciones a la temperatura de reflujo de THF. <sup>b</sup> Todos los productos aislados de pureza > 95% (CGL). <sup>c</sup> Rendimiento (%) de producto aislado por TLC preparativa (silica gel, hexano/AcOEt). <sup>d</sup> Determinado por CGL. <sup>e</sup> 40% de 1-nitronaftaleno recuperado. <sup>f</sup> 14% de azobenceno como subproducto (CGL). <sup>g</sup> 8% de azobenceno como subproducto (CGL). <sup>h</sup> 18% de 1-(4-nitrofenil)etanol como subproducto (CGL).

Finalmente, con el objeto de obtener información acerca del posible mecanismo de reacción, se llevaron a cabo distintos ensayos con nitrobenceno como sustrato deteniendo las reacciones a tiempos cortos con la intención de estudiar las especies intermediarias involucradas en el proceso de acoplamiento-reducción. En todos los casos se observó la conversión parcial del sustrato de partida a una mezcla de nitrosobenceno, anilina y azobenceno (**Tabla 10**, entrada 2). Es sabido que la reducción completa del grupo nitro al grupo amino transcurre a través del camino

ilustrado en el **Esquema 3.10**.<sup>168</sup> En nuestro caso, cabe destacar que no se detectó la formación de arilhidroxilaminas como intermediarios con ninguno de los sustratos estudiados, lo cual probablemente puede deberse a su rápida conversión a las anilinas correspondientes. Por otra parte, en todos los casos se observó la presencia de azoxiarenos como subproductos minoritarios de reacción (3-7%), con lo cual, se decidió estudiar la posible participación de azobenceno e hidrazobenceno como intermediarios en la formación de anilina, y de azobenceno en la formación de azobenceno en el medio de reacción. Para ello, se utilizaron como sustratos de partida muestras comerciales puras de azobenceno, 1,2-difenilhidracina y azoxibenceno, las cuales fueron sometidas a las mismas condiciones de reacción, resultando los enlaces N=N, N-N y N-O inertes frente al sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$ . En conclusión, es muy probable que los azo compuestos obtenidos como productos provengan de la condensación entre los intermediarios nitrosobenceno y anilina (**Esquema 3.10**) detectados en el medio de reacción.



**Esquema 3.10**

Teniendo en cuenta que los sistemas análogos  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  y  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  no reducen a los derivados nitro aromáticos, y que este último ha demostrado ser muy eficiente en la reducción de azo, hidrazo y azoxi compuestos,<sup>169</sup> se puede concluir que la naturaleza del metal de transición empleado en la reducción de los diferentes grupos funcionales nitrogenados, es crucial para dirigir el curso de las reacciones hacia los productos de reducción deseados.

<sup>168</sup> a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 919. b) Gorda, S.; Abiraj, K.; Gorda, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1329. c) Brady, E. D.; Clark, D.L.; Keogh, D. W.; Scott, B. L.; Watkin, J. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7007.

<sup>169</sup> Ver Ref. 64, Capítulo 1.

### 3.4 Reacciones de acoplamiento promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición para formar enlaces C-C o C-heteroátomo, constituyen una de las herramientas más potentes en síntesis orgánica. En las últimas décadas las metodologías empleadas en este tipo de reacciones han evolucionado hasta transformarse en una forma generalizada, ampliamente difundida y de gran versatilidad para conseguir la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos, incluyendo el campo de los materiales y las biomoléculas.

Entre los metales de transición más utilizados en las reacciones de acoplamiento, los complejos de paladio y níquel son sin lugar a dudas, los más ampliamente difundidos, principalmente debido a su selectividad, su amplio espectro de aplicación y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales. Sin embargo, la mayoría de los complejos mencionados son costosos y/o requieren el uso de ligandos costosos o tóxicos tales como las fosfinas.

Dada la gran importancia de este tipo de reacciones en síntesis orgánica se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la capacidad de las nanopartículas de hierro o de cobre, generadas a partir de las sales anhidras de estos metales, litio y una cantidad catalítica de un areno, en diferentes reacciones tendientes a la obtención de productos de acoplamiento de interés en química orgánica sintética.

#### 3.4.1 Homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por nanopartículas de hierro y de cobre

El acoplamiento de derivados halogenados promovido por metales de transición constituye una herramienta de fundamental importancia en síntesis orgánica. La transformación previa de estos derivados en los respectivos reactivos de Grignard ha surgido como una alternativa muy interesante, fundamentalmente a partir de los numerosos trabajos de Kochi y col. en este campo,<sup>170</sup> debido a que permiten la utilización de una gran variedad de metales como catalizadores. En este sentido las sales de hierro y cobre han tomado un gran protagonismo en el homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado entre reactivos organomagnesianos y derivados halogenados. Por otra parte, como ya se comentó en el Capítulo 1, aún cuando el homoacoplamiento de reactivos de Grignard ha sido informado por algunos autores

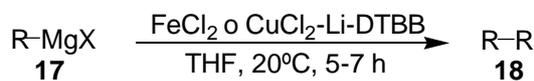
---

<sup>170</sup> Ver Ref. 104, Capítulo 1.

como una reacción secundaria en diversos estudios acerca de reacciones de acoplamiento cruzado, en la literatura científica aparecen muy pocos resultados con respecto al homoacoplamiento selectivo de reactivos de Grignard catalizado por hierro, y menos aún por cobre.<sup>171</sup>

Por los motivos expuestos, consideramos de gran interés llevar a cabo un estudio acerca del homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por nanopartículas de hierro o cobre.

Bajo condiciones muy suaves, la reacción de una gran variedad de reactivos organomagnesianos, incluyendo cloruros y bromuros, con nanopartículas de cobre o hierro generadas a través los sistemas  $\text{CuCl}_2\text{-Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{FeCl}_2\text{-Li-DTBB}(\text{cat.})$ , respectivamente, dio lugar a la obtención de los productos de homoacoplamiento a través de una metodología sencilla y económica (**Esquema 3.11**).



R = arilo, heteroarilo, vinilo,  
bencilo, alquilo

### Esquema 3.11

En la **Tabla 11** se resumen los resultados obtenidos en el homoacoplamiento de una gran variedad de reactivos de Grignard aromáticos, heteroaromáticos, vinílicos y bencílicos, promovido por los sistemas mencionados en el párrafo anterior. Tanto cloruro como bromuro de fenilmagnesio dieron como producto bifenilo con excelente rendimiento (**Tabla 11**, entradas 1 y 2) con ambos sistemas de acoplamiento. Es importante destacar que el homoacoplamiento promovido por nanopartículas de hierro no se vio afectado por las propiedades electrónicas de los sustituyentes presentes en el anillo aromático. Sustratos portadores de grupos dadores (**17c**) o atractores de electrones (**17d**) fueron transformados en los correspondientes biarilos con buen rendimiento. Sin embargo, el sistema basado en la utilización de nanopartículas de cobre demostró una eficiencia mucho menor en el acoplamiento de reactivos de Grignard aromáticos sustituidos con grupos atractores de electrones (**Tabla 11**, entrada 5). Este hecho concuerda con los resultados obtenidos previamente por Lee

<sup>171</sup> a) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3615. b) Kaufmann, T.; Sahm, W. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 101. c) Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 117.

para el homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por triflatos de Cu(II).<sup>172</sup>

**Tabla 11.** Homoacoplamiento de reactivos de Grignard<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	t (h)	Producto <sup>b</sup>	Rend. (%)	
				Fe <sup>c</sup>	Cu <sup>d</sup>
1	(17a)	4	(18a)	85	82
2	(17a)	4	(18a)	88	80
3	(17b)	3	(18b)	77	73
4	(17c)	3	(18c)	84	79
5	(17d)	5	(18d)	80	66
6	(17e)	8	(18e)	65 <sup>e</sup>	63 <sup>e</sup>
7	(17f)	10	(18f)	54 <sup>f</sup>	51 <sup>f</sup>
8	(17g)	4	(18g)	75	72
9	(17h)	4	(18h)	78	70
10	(17i)	3	(18i)	85	81

<sup>172</sup> Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 117.

**Tabla 11.** Homoacoplamiento de reactivos de Grignard (*cont.*)

Entrada	Sustrato	t (h)	Producto <sup>b</sup>	Rend. (%)	
				Fe <sup>c</sup>	Cu <sup>d</sup>
11		2		75 <sup>g</sup>	75 <sup>g</sup>
12		2		81 <sup>g</sup>	80 <sup>g</sup>
13		8		20 <sup>g</sup>	16 <sup>g</sup>
14 <sup>h</sup>		8		50 <sup>i</sup>	41 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: RMgX (1.0 mmol), FeCl<sub>2</sub> or CuCl<sub>2</sub> (0.5 mmol), Li (8.0 mmol), DTBB (0.1 mmol), THF, 20 °C. <sup>b</sup> Todos los productos de pureza > 95% (GLC); productos purificados por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Se utilizó el sistema FeCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.). <sup>d</sup> Se utilizó el sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.). <sup>e</sup> Se obtuvo una mezcla ca. 1:1 de tolueno y *o*-cresol como subproductos. <sup>f</sup> Se obtuvo una mezcla ca. 1:1 de naftaleno y 1-naftol como subproductos. <sup>g</sup> Rendimiento determinado por CGL. <sup>h</sup> Se utilizó una mezcla 1:1 de los isómeros *Z* y *E*. <sup>i</sup> Relación diastereoisomérica: *E/E*:*E/Z* = 99:1, determinada por CGL-EM.

Con respecto a la influencia de factores estéricos en las reacciones estudiadas, la sustitución en posición *orto* en el anillo aromático del organomagnesiano de partida llevó a una disminución significativa en el rendimiento de los productos de homoacoplamiento con ambos sistemas reactivos (**Tabla 11**, entradas 6 y 7).

La metodología descrita pudo ser aplicada con éxito al homoacoplamiento de reactivos de Grignard heteroaromáticos tales como bromuro de 2-piridilmagnesio (**17g**), bromuro de 3-piridilmagnesio (**17h**) y bromuro de 2-tienilmagnesio (**17i**). Bajo las mismas condiciones de reacción, tanto cloruros como bromuros de bencilmagnesio fueron transformados de manera eficiente por ambos sistemas de acoplamiento en los correspondientes 1,2-diariletanos (**Tabla 11**, entradas 11 y 12); sin embargo otros reactivos de Grignard alquílicos primarios dieron como resultado una baja conversión hacia los alcanos deseados.

Finalmente cabe destacar que tanto las nanopartículas de cobre como las de hierro promovieron el homoacoplamiento de reactivos de Grignard vinílicos, obteniéndose los dienos conjugados correspondientes con una estereoselectividad

destacable. Por ejemplo, aplicando la misma metodología al acoplamiento de una mezcla 1:1 de los isómeros (*E*) y (*Z*) de bromuro de  $\beta$ -estirilmagnesio (**17m**), se obtuvo (*E,E*)-1,4-difenilbutadieno (**18m**) como producto principal (ca. 99%) aunque con un rendimiento moderado (**Tabla 11**, entrada 14).

Distintos experimentos blancos o testigos demostraron la necesidad de la presencia de las nanopartículas de cobre o hierro en el medio de reacción para la obtención de los productos de homoacoplamiento. En ausencia de las mismas, utilizando bromuro de *p*-metilfenilmagnesio como sustrato modelo, se obtuvo tolueno como producto principal acompañado de un 10-15% de 4,4'-dimetilbifenilo, luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente.

### 3.4.2 Homoacoplamiento de halogenuros de arilo promovido por nanopartículas de cobre

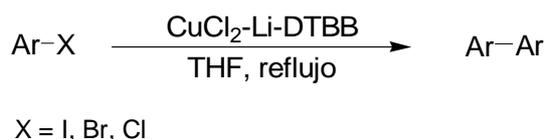
Como ya se mencionó en el Capítulo 1, la construcción de sistemas biarílicos es una herramienta de gran importancia en química orgánica sintética. Estos sistemas se encuentran muy a menudo formando parte de la estructura de productos naturales y de gran variedad de moléculas orgánicas bioactivas.

Una de las reacciones clásicas, y más antiguas, para llevar a cabo la síntesis de biarilos es la reacción de Ullmann, a través del homoacoplamiento reductor de halogenuros de arilo. Durante la última década el metal más utilizado para promover estas reacciones ha sido el cobre; en los últimos años se han introducido diferentes modificaciones para mejorar los procedimientos empleados que aún hoy justifican el uso de derivados de cobre para llevar a cabo estas transformaciones sintéticas.<sup>173</sup>

Cabe destacar que los acoplamientos promovidos por cobre de distintos sistemas aromáticos, pueden involucrar diferentes mecanismos de reacción. Debido a los numerosos posibles intermediarios y a los diferentes estados de oxidación y coordinación del cobre, resulta muchas veces dificultoso determinar con precisión el mecanismo de reacción actuante.

Con el objeto de evaluar el comportamiento químico de las nanopartículas de cobre en los acoplamientos tipo Ullmann, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la reacción de halogenuros de arilo en presencia del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.) .

<sup>173</sup> Hassan, J.; Sevignon, L.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

**Esquema 3.12**

Como sustratos modelos se escogieron *p*-yodotolueno (**1q**), *p*-bromotolueno (**1o**) y *p*-clorotolueno (**1j**). Se comenzó el estudio utilizando el sustrato yodado, teniendo en cuenta su conocida mayor tendencia al homoacoplamiento comparada con los bromuros o cloruros de arilo. En la **Tabla 12**, se resumen los resultados obtenidos bajo una gran variedad de condiciones de reacción, los cuales en ningún caso fueron satisfactorios. La reacción de *p*-yodotolueno (**1q**) con CuCl<sub>2</sub> anhidro (1 equiv.), un exceso de Li en polvo (8:1 con respecto al sustrato de partida) y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 equiv.), en ausencia de otros aditivos, y utilizando THF como solvente, dieron como resultado la obtención de apenas un 18% de 4,4'-dimetilbifenilo (**18b**), luego de 6 horas de calentamiento a la temperatura de reflujo del solvente (**Tabla 12**, entrada 1). Teniendo en cuenta que estas reacciones a menudo requieren de temperaturas más elevadas y tiempos de reacción más prolongados, se decidió utilizar tolueno como solvente principal de la reacción. En estas condiciones, luego de 17 horas de calentamiento a reflujo, se obtuvo apenas un 20% de 4,4'-dimetilbifenilo. Un resultado similar se obtuvo utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente de reacción (**Tabla 12**, entradas 2 y 3, respectivamente). Cabe destacar que en todos los casos, acompañando al producto de acoplamiento se obtuvieron cantidades variables de tolueno (**2i**), producto de la reducción del sustrato de partida, probablemente como resultado del intercambio halógeno/litio. Para evitar el intercambio halógeno/litio mencionado, y mejorar la conversión hacia el producto de acoplamiento, una vez generadas las nanopartículas de cobre se agregó la cantidad necesaria de etanol para eliminar el litio en exceso presente en el medio de reacción. En estas condiciones se logró evitar la formación del producto de reducción pero no fue posible mejorar el rendimiento del producto de homoacoplamiento deseado (**Tabla 12**, entrada 4).

Por otra parte, diferentes cambios en la relación estequiométrica entre el sistema de acoplamiento y el halogenuro de arilo de partida, no provocaron ningún efecto favorable en el curso de las reacciones estudiadas (**Tabla 12**, entradas 5 a 7). La presencia de una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en el medio de reacción, tampoco resultó efectiva, obteniéndose mayoritariamente el sustrato de partida sin reaccionar (**Tabla 12**, entrada 8). Del mismo modo resultaron infructuosos numerosos intentos por estabilizar a las nanopartículas de cobre con polivinilpirrolidona (PVP), con el agregado distintas

fosfinas o con sales de amonio cuaternarias (**Tabla 12**, entradas 9, 10 y 11, respectivamente). Por último, la reacción llevada a cabo en presencia de O<sub>2</sub> como agente oxidante (**Tabla 12**, entrada 12) rindió mayoritariamente el sustrato de partida, luego de varios días de calentamiento a reflujo del solvente (THF o DMF).

Cuando se utilizaron como sustratos de partida *p*-clorotolueno o *p*-bromotolueno, no se detectó formación alguna del producto de homoacoplamiento (**Tabla 12**, entradas 13 y 14).

**Tabla 12.** Homoacoplamiento de halogenuros de arilo.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Relación Cu / ArX	Solvente	t (h)	Aditivos <sup>b</sup>	Productos <sup>c</sup>
1	<b>1q</b>	1 / 1	THF	6	-	<b>18b</b> (18%) <b>1q</b> (75%)
2	<b>1q</b>	1 / 1	Tolueno	17	-	<b>18b</b> (20%) <b>1q</b> (60%)
3	<b>1q</b>	1 / 1	DMF	20	-	<b>18b</b> (15%) <b>1q</b> (70%)
4	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	EtOH	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (95%)
5	<b>1q</b>	2 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (22%) <b>1q</b> (75%)
6	<b>1q</b>	3 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (18%) <b>1q</b> (73%)
7	<b>1q</b>	0.5 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (13%) <b>1q</b> (77%)
8	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>18b</b> (12%) <b>1q</b> (88%)
9	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	PVP	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (95%)
10	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	Ph <sub>3</sub> P	<b>18b</b> (2%) <b>1q</b> (92%)
11	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	I <sup>-</sup> N(Bu) <sub>4</sub> <sup>+</sup>	<b>18b</b> (9%) <b>1q</b> (85%)
12	<b>1q</b>	1 / 1	THF	72	O <sub>2</sub>	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (75%)
13	<b>1o</b>	1 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (0%) <b>1o</b> (90%)
14	<b>1j</b>	1 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (0%) <b>1j</b> (93%)

<sup>a</sup> Todas las reacciones a la temperatura de reflujo del solvente. <sup>b</sup> Todos los aditivos fueron agregados una vez generadas las Nps de Cu. <sup>c</sup> Determinado por CGL, utilizando estándar externo. En todos los casos se obtuvo tolueno como subproducto de reacción.

Luego de casi un medio centenar de pruebas bajo diferentes condiciones de reacción, sin resultados alentadores, se decidió hacer un estudio por microscopía de transmisión electrónica (TEM) con el objeto de obtener información acerca de los posibles cambios morfológicos que pudieran sufrir las nanopartículas de cobre provocados por las condiciones de reacción, principalmente en cuanto a los tiempos prolongados de calentamiento. El análisis por TEM de las nanopartículas sometidas a 2 horas de calentamiento a la temperatura de reflujo de THF, no mostró cambios significativos en cuanto al tamaño, la forma o la homogeneidad de las partículas, comparado con el análisis de las mismas muestras, pero realizado en forma previa a la etapa de calentamiento. Así, se observaron nanopartículas de simetría esférica, con una estrecha dispersión de tamaños, mayoritariamente comprendidos en el rango de  $2.5 \pm 1.0$  nm. Sin embargo, luego de 6 horas de calentamiento se observaron cambios drásticos en el tamaño y la homogeneidad de las partículas de cobre. En este caso, el análisis por TEM mostró nanopartículas con una amplia dispersión de tamaños, la mayoría de ellas en un rango de 10-50nm (ver Capítulo 4, Parte Experimental). Este hecho permitiría explicar, al menos en parte, la baja reactividad demostrada por este sistema de acoplamiento al ser sometido a altas temperaturas durante prolongados tiempos de reacción.

### 3.4.3 Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y azidas promovida por nanopartículas de cobre. Síntesis regioespecífica de 1,2,3-triazoles

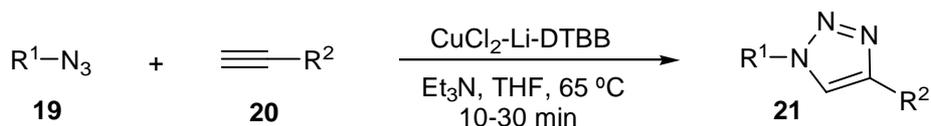
Los compuestos heterocíclicos nitrogenados se encuentran presentes en una gran variedad de biomoléculas orgánicas. En particular los 1,2,3-triazoles, han demostrado una interesante actividad anti-HIV y antimicrobiana.<sup>174</sup> Además estos derivados nitrogenados han sido utilizados en diferentes aplicaciones industriales tales como colorantes, inhibidores de corrosión, materiales fotográficos y agroquímicos.<sup>175</sup> Según se describió en el Capítulo 1, pese a que la síntesis de 1,2,3-triazoles promovida por nanopartículas de cobre ha demostrado ser superior en muchos aspectos a la síntesis clásica catalizada por Cu(I) en presencia de distintos aditivos, ligandos y/o soportes, las distintas metodologías descriptas en la literatura presentan

<sup>174</sup> a) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Bazarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185. b) Genin, M. J.; Llwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D.E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.

<sup>175</sup> Fan, W. -Q.; Katritzky, A. R., en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science: Oxford, **1996**; Vol 4 págs. 1-126.

aún algunas desventajas que impiden en muchos casos su aplicación de una manera sencilla y eficiente.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y la gran importancia que reviste la síntesis de 1,2,3-triazoles, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la cicloadición 1,3-dipolar de distintas azidas y alquinos terminales promovida por nanopartículas de cobre generadas *in situ* a través del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.).



**Esquema 3.13**

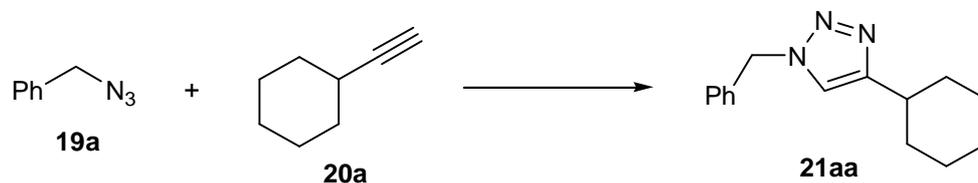
Para determinar las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo una serie de experimentos utilizando bencilazida (**19a**) y ciclohexilacetileno (**20a**) como sustratos modelo (**Tabla 13**). La presencia de trietilamina como base demostró ser indispensable para que tenga lugar la cicloadición deseada (**Tabla 13**, entrada 1).

La utilización de una cantidad estequiométrica de las nanopartículas de cobre generadas *in situ* a través del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.), demostró ser superior como reactivo de acoplamiento a otras fuentes de cobre alternativas, llevando a la obtención de **21aa** con rendimientos notablemente mayores y en un tiempo de reacción menor (**Tabla 13**, entradas 2-8). Por otra parte, la utilización de una cantidad subestequiométrica de las nanopartículas de cobre resultó igualmente eficiente, incluso empleando sólo 1 mol% de las mismas con respecto a los sustratos de partida, aunque fueron necesarios tiempos de reacción más prolongados para lograr rendimientos similares (**Tabla 13**, entradas 9-13).

Cabe destacar que la reacción a 25 °C con el agregado de cantidades superiores a 1 equivalente de Et<sub>3</sub>N dieron como resultado la obtención de **21aa** en tiempos de reacción sensiblemente menores (30 min.) y con rendimientos excelentes (**Tabla 13**, entradas 14 y 15). Sin embargo, cuando se aplicaron estas mismas condiciones a otros sustratos, esta disminución en el tiempo de reacción no fue observada. Por otra parte, elevando la temperatura de reacción hasta 65 °C y utilizando 1 equivalente de Et<sub>3</sub>N, se consiguieron tiempos de reacción de 30 minutos y rendimientos excelentes (**Tabla 13**, entrada 16). La utilización de CuCl en las mismas condiciones de reacción dio como resultado la obtención de **21aa** con rendimientos menores y tiempos de reacción más prolongados; lo mismo ocurrió al someter a las nanopartículas de cobre a otras condiciones tales como la reacción en una mezcla 1:2

de *ter*-butanol/agua o al llevar a cabo la reacción en presencia de aire (**Tabla 13**, entradas 17-20).

**Tabla 13.** Optimización de condiciones de reacción.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador [mol%]	Aditivo [mmol]	T [°C]	t [h]	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	Nps Cu [100]	-	25	12	0
2	Nps Cu [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	1	98
3	Cu [100] <sup>c</sup>	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
4	CuO [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
5	Cu <sub>2</sub> O [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
6	CuCl <sub>2</sub> [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
7	CuCl [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	3	85 <sup>d</sup>
8	Nps Cu [100]	PVP/Et <sub>3</sub> N [1] <sup>e</sup>	25	3	58
9	Nps Cu [20]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	6	98
10	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	6	98
11	Nps Cu [5]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	98
12	Nps Cu [2]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	100
13	Nps Cu [1]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	100
14	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [3]	25	0.5	99
15	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [2]	25	0.5	99
<b>16</b>	<b>Nps Cu [10]</b>	<b>Et<sub>3</sub>N [1]</b>	<b>65</b>	<b>0.5</b>	<b>100</b>
17	CuCl [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	70
18	CuCl [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	65	24	80
19	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1] <sup>f</sup>	65	24	75
20	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1] <sup>g</sup>	65	24	71

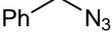
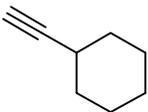
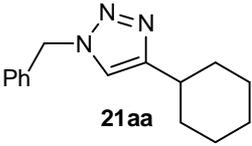
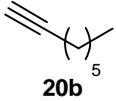
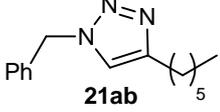
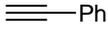
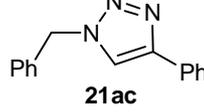
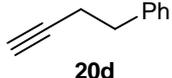
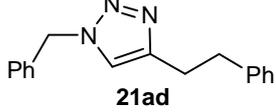
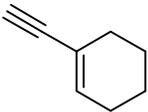
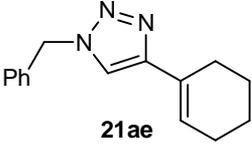
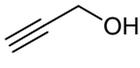
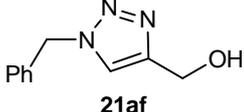
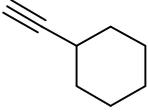
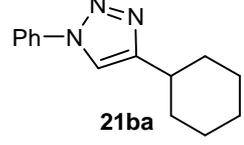
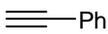
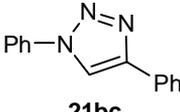
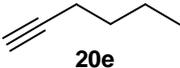
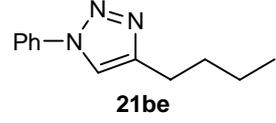
<sup>a</sup> **19a** (1 mmol) y **20a** (1mmol) en THF. <sup>b</sup> Determinado por CGL. <sup>c</sup> Cu en polvo (1–5 μm). <sup>d</sup> Múltiples subproductos de reacción. <sup>e</sup> 1 g de PVP (MW ~ 29000). <sup>f</sup> Reacción en *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 1:2. <sup>g</sup> Reacción en presencia de aire.

En consecuencia, las condiciones de reacción correspondientes a la entrada 16 de la **Tabla 13**, fueron consideradas las más apropiadas, teniendo en cuenta una mayor aplicabilidad de la metodología, manteniendo a la vez los menores tiempos de reacción.

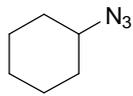
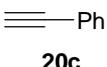
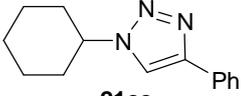
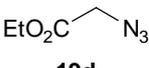
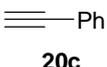
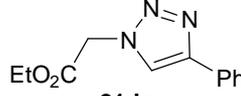
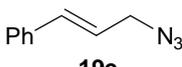
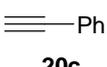
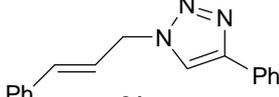
Las condiciones de reacción optimizadas fueron aplicadas con éxito a la cicloadición de diferentes azidas y alquinos terminales (**Tabla 14**). Todas las reacciones demostraron una excelente regioselectividad hacia los triazoles 1,4

disustituidos, y fueron completadas en tiempos comprendidos entre 10 y 30 minutos con excelentes rendimientos, en la mayoría de los casos -luego de una elaboración sencilla y rápida de los crudos de reacción, consistente en la filtración y cristalización o la simple evaporación del solvente.

**Tabla 14.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales.<sup>a</sup>

Entrada	Azida	Alquino	<i>t</i> (min)	Triazol	Rend. [%] <sup>b</sup>
1	 <b>19a</b>	 <b>20a</b>	30	 <b>21aa</b>	95 <sup>c</sup>
2	<b>19a</b>	 <b>20b</b>	10	 <b>21ab</b>	98
3	<b>19a</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21ac</b>	98 <sup>c</sup>
4	<b>19a</b>	 <b>20d</b>	10	 <b>21ad</b>	90 <sup>d</sup>
5	<b>19a</b>	 <b>20e</b>	30	 <b>21ae</b>	97 <sup>c</sup>
6	<b>19a</b>	 <b>20f</b>	30	 <b>21af</b>	97 <sup>c</sup>
7	 <b>19b</b>	 <b>20a</b>	30	 <b>21ba</b>	94
8	<b>19b</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21bc</b>	98
9	<b>19b</b>	 <b>20e</b>	10	 <b>21be</b>	98

**Tabla 14.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales (*cont.*).<sup>a</sup>

Entrada	Azida	Alquino	<i>t</i> (min)	Triazol	Rend. [%] <sup>b</sup>
10	 <b>19c</b>	 <b>20c</b>	30	 <b>21cc</b>	87
11	 <b>19d</b>	 <b>20c</b>	30	 <b>21dc</b>	88 <sup>d</sup>
12	 <b>19e</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21ec</b>	97

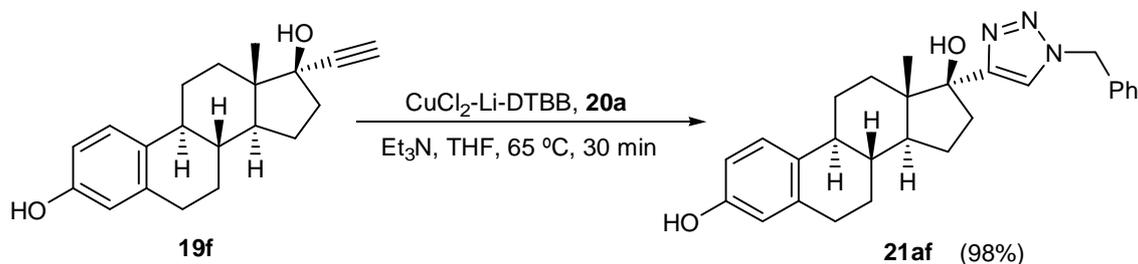
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **19** (1 mmol), **20** (1 mmol), Nps de Cu (0.1 mmol), en THF a 65 °C.

<sup>b</sup> Rendimiento de producto purificado por cristalización (Et<sub>2</sub>O). <sup>c</sup> Rendimiento de producto purificado por filtración y evaporación del solvente. <sup>d</sup> Rendimiento de producto purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano/AcOEt).

Las reacciones que procedieron en sólo 10 minutos demostraron ser prácticamente instantáneas; muestras tomadas a los 60 segundos de reacción dieron como resultado una conversión superior al 90% de los sustratos de partida. Hasta donde llega nuestro conocimiento, esta elevada velocidad de reacción sólo ha sido observada previamente con algunas metodologías en las que se utilizan las microondas.

Por otra parte, es importante destacar que la azida alílica **19e** en las condiciones de reacción no sufrió reordenamiento [3,3]-sigmatrópico, llevando a la obtención del triazol **21ec** como único producto de reacción (**Tabla 14**, entrada 12).

Finalmente, la metodología empleada demostró ser igualmente eficiente con moléculas de mayor complejidad como 17-etinilestradiol (**19f**), con el cual se obtuvo el triazol **21af** con excelente rendimiento (**Esquema 3.14**).



**Esquema 3.14**

En función de los resultados obtenidos es posible afirmar que la metodología descrita para la cicloadición de azidas y alquinos terminales, puede representar una

herramienta sumamente útil y de amplia aplicación en síntesis orgánica, la cual además cubre todos los requerimientos de la denominada *click chemistry*, tales como: a) amplio espectro de aplicación, b) condiciones de reacción sencillas, c) reactivos y sustratos de partida asequibles, d) solventes de fácil eliminación, y e) separación y purificación de los productos de reacción a través de metodologías simples y rápidas.

### PARTE EXPERIMENTAL

#### 4.1 General

Todas las reacciones de reducción y de acoplamiento promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>).

El material de vidrio se secó antes de su empleo, aplicando calor, evacuando el sistema bajo vacío (1 mmHg), y permitiendo luego llegar a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

Para las mezclas frigoríficas a -78° C se utilizó acetona/nitrógeno líquido o acetona/hielo seco (CO<sub>2</sub>), y para aquellas a 0° C, se empleó hielo/agua.

##### 4.1.1 Solventes y reactivos

Los solventes empleados fueron secados y purificados antes de su empleo de acuerdo con los procedimientos habituales.<sup>1</sup> El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico se trataron previamente con sodio hilado, y a continuación se sometieron a calentamiento a la temperatura de reflujo con sodio/benzofenona e hidruro de litio y aluminio, respectivamente.

Todos los reactivos y sustratos de partida utilizados fueron de la mejor calidad disponible comercialmente (Acros, Aldrich, Fluka, Merck, Sigma). En todas las reacciones de reducción se utilizó cloruro de cobre(II) dihidratado o cloruro de hierro(II) tetrahidratado, disponible comercialmente (Aldrich). Para las reacciones de

---

<sup>1</sup> Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. y Perrin, D.R. "Purification of Laboratory Chemicals", 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press, 1980.

acoplamiento se empleó cloruro de hierro(II) anhidro (Aldrich). Para las reacciones de cicloadición y acoplamiento se utilizó cloruro de cobre(II) anhidro, comercialmente asequible (Aldrich). Las sales de hierro y de cobre deuteradas fueron preparadas por tratamiento de las correspondientes sales anhidras, con un exceso de agua deuterada y luego por destilación a vacío (0.5 mmHg) a 60°C durante 1 hora, obteniéndose así  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ , respectivamente. El DTBB (4,4'-di-*tert*-butilbifenilo) utilizado como areno fue de la mejor calidad disponible (Aldrich, Fluka).

Aquellos sustratos no asequibles en forma comercial, fueron sintetizados empleando reactivos de la mayor pureza posible.

El litio se utilizó en polvo y el sodio en alambres.

Los tamices moleculares (4Å, MS) se activaron inmediatamente antes de su utilización, por calentamiento a 300°C con corriente de nitrógeno, en una columna de vidrio recubierta con cintas calefactoras.

#### 4.1.2 Instrumentos y equipos

Los cromatogramas se registraron en un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-9A; equipado con una columna 1,5% OV-17 9ª SUS Chrom 103 80/1000, de 2 m de longitud, un detector FID, gas portador nitrógeno (calidad 5.0), 12 psi de presión en el inyector, 300°C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 0.5-1.0 µl de volumen de inyección de muestra y una velocidad de registro de 2 mm/min. El integrador utilizado es un equipo Shimadzu Chromatopac C-RGA. El programa de temperatura seleccionado, en la mayoría de los casos, fue de 50°C de temperatura inicial, 5 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento de 5° C/min y 250° C de temperatura final.

La evaporación de solventes para concentrar mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio Büchi a presión reducida (15 mmHg).

Los puntos de fusión fueron determinados en un microscopio de platina calefactora Reichert.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro FT/IR Nicolet-Nexus-470. Las muestras se prepararon en forma de película sobre cristales de cloruro de sodio o empleando el accesorio de reflectancia difusa para muestras sólidas en bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron registrados con un espectrómetro Bruker ARX-300 y Bruker Avance 400 (de 300 MHz y 400 MHz para  $^1\text{H}$ -NMR, y 75 y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ -NMR, respectivamente), empleando como solvente cloroformo deuterado, y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los

desplazamientos químicos se expresaron en unidades delta ( $\delta$ ), en partes por millón (ppm), y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en hertz (Hz).

Los microanálisis se realizaron en el Servicio de Microanálisis, correspondiente a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante (España) con un analizador elemental Carlo Erba EA 1108 (CHNS-O).

Los análisis mediante espectrometría de masas se realizaron introduciendo la mezcla, por inyección, en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP-5890 equipado con detector selectivo de masas HP-5972; provisto de una columna capilar HP5-MS (30m x 0.25mm x 0,25 $\mu$ m), en la modalidad de impacto electrónico (EI), a 70eV. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el Servicio de Espectrometría de Masas de los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante (España), con un espectrómetro Finnigan MAT95S.

Las micrografías obtenidas por TEM, fueron registradas usando un microscopio JEOLJEM2010, equipado con un filamento de hexaboruro de lantano, operando con un voltaje de 200 kV. Para las muestras de nanopartículas de cobre se usó una rejilla de carbono de 300 mesh y para las nanopartículas de hierro se usó una rejilla de oro del mismo mesh.

Los análisis de EDX fueron llevados a cabo con un accesorio Oxford Inca Energy TEM100. Una gota de una suspensión de nanopartículas de cobre o de hierro, fue montada sobre la rejilla, y antes de introducir la muestra al microscopio se evaporó el solvente de la misma bajo vacío.

Los diagramas de XRD fueron colectados en el modo  $q$ - $q$  usando un difractómetro Bruker D8 Advance X-ray: irradiación Cu  $K\alpha_1$ ,  $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ; temperatura ambiente (25 °C);  $2\theta = 4$ –80.

Los espectros de XPS fueron medidos con un espectrómetro electrónico VG-Microtech Multilab 3000, usando una fuente de radiación monocromática de Mg- $K\alpha$  (1253.6 eV) de 300 W. La presión dentro de la cámara de análisis durante los escaneos fue cercana a  $5 \cdot 10^{-7} \text{ N} \cdot \text{m}^{-2}$ . Después de que fueron medidos los espectros, los escaneos de alta resolución fueron llevados a cabo con una energía de 50 eV. Las intensidades de las distintas contribuciones fueron obtenidas principalmente por el cálculo de la integral de cada pico, eliminando la línea de base y ajustando las curvas experimentales hacia una combinación de líneas de Lorentz (30%) y de Gaussian (70%). Todas las energías de enlace fueron referidas a la línea 1s del C a 284.4 eV, obteniendo valores con una precisión de  $\pm 0.2 \text{ eV}$ . Los análisis de TEM, XPS, XRD, EDX y NMR (400 MHz), fueron realizados utilizando el equipamiento de los Servicios Técnicos de la Universidad de Alicante (España).

### 4.1.3 Cromatografía

Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de 20 x 20 cm de área y 0,2 mm de espesor de gel de sílice 60 GF<sub>254</sub> sobre soporte de aluminio. El revelado de los cromatogramas se realizó por visualización con luz UV (254 y 366 nm), y/o revelado con solución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol. Como reveladores se utilizaron: una solución de *p*-anisaldehído (0,5 ml) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 ml), ácido acético glacial (10 ml) y metanol (85 ml), y una solución de ácido fosfomolibdico al 5% en etanol.

La cromatografía en columna se realizó en columnas de vidrio, utilizándose como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula de 0,040-0,063 mm, o con alúmina básica Merck 90, 0,063-0,200 mm. Esta se introdujo en la columna previa preparación de una suspensión con el eluyente inicial, empleando con este fin mezclas de hexano, hexano/trietilamina (1%), acetato de etilo o éter etílico de polaridad creciente, salvo que se especifique lo contrario.

Para las cromatografías en capa fina preparativas, se emplearon placas de vidrio de 20 x 20 cm de área y se prepararon aplicando una suspensión de gel de sílice para placa 60 GF<sub>254</sub> (13% sulfato de calcio) en agua (15 g/25 ml), se activaron en estufa a 100°C durante 1 hora y se dejaron enfriar antes de usar. El revelado de las placas se realizó por visualización con luz UV (254 y 366 nm).

## 4.2 Preparación de nanopartículas metálicas. Procedimiento general.

### 4.2.1 Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Energía Dispersiva de Rayos X (EDX)

En un matraz de reacción previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó Li metálico (14.0 mg, 2.0 mmol), DTBB (27.0 mg, 0.1 mmol), en THF (2.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta observar la formación del arenuro de litio, de color verde. Sobre esta suspensión se agregó CuCl<sub>2</sub> o FeCl<sub>2</sub> (1.0 mmol), o las correspondientes sales metálicas hidratadas (1.0 mmol). Para estas últimas, se debe agregar un exceso de Li metálico (56.0 mg, 8.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la aparición de una suspensión de color negro, indicando la formación de las nanopartículas metálicas, a la que se le agregó más THF (8,0 mL).

Para los análisis de TEM de las distintas muestras, se depositó una gota de la suspensión de las nanopartículas, con una jeringa Hamilton de 100 µL, sobre una rejilla de cobre (nanopartículas de hierro) o de oro (nanopartículas de cobre).

Los análisis de TEM se realizaron sobre muestras de nanopartículas de hierro y de cobre en diferentes condiciones de preparación: recién preparadas; muestras con 24 hs de agitación; y a reflujo del solvente (65° C) por seis horas. Sobre estas muestras se realizó el análisis de EDX y Difracción de Electrones de Area Selecta (SAED). No se observaron diferencias apreciables en los resultados de los análisis obtenidos con muestras provenientes de las sales metálicas hidratadas respecto de las anhidras. Los resultados obtenidos de los diferentes experimentos se muestran a continuación:

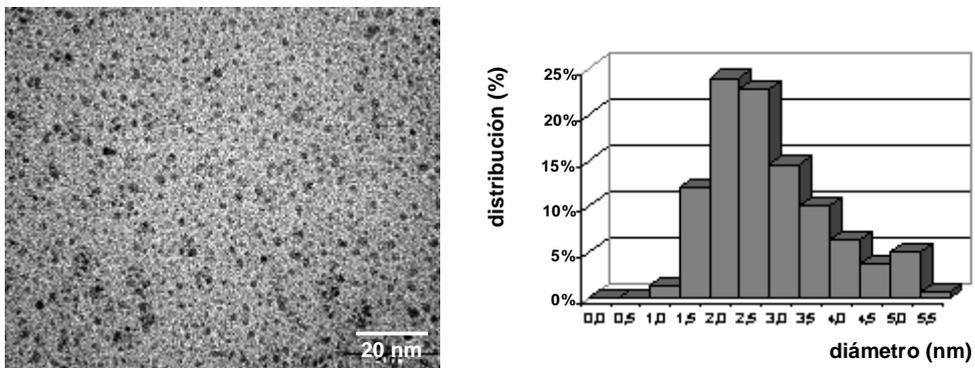


Figura 4.1. Nps de Fe. Micrografía TEM y distribución de tamaños

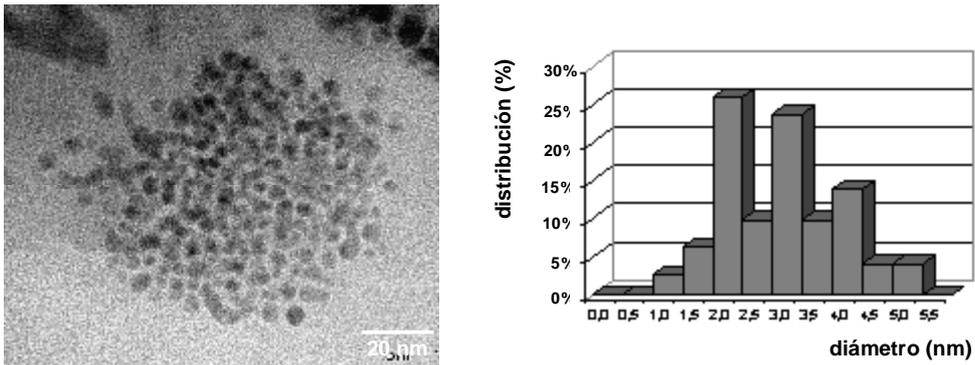
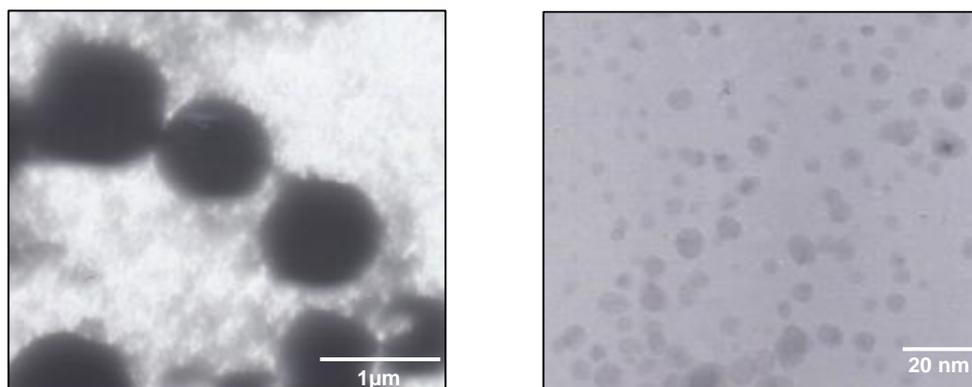


Figura 4.2. Nps de Cu. Micrografía TEM y distribución de tamaños



**Figura 4.3.** a) Nps de Cu (6 hs a reflujo del solvente). b) Nps de Cu (24 hs de agitación)



**Figura 4.4.** SAED de Nps de Cu

#### 4.2.2 Difracción de Rayos X (XRD)

Para el análisis por Difracción de Rayos X fue necesario sintetizar 5.0 mmoles de nanopartículas de cobre y de hierro, respectivamente, utilizando la técnica descrita anteriormente. Una vez generadas las nanopartículas metálicas, se evaporó el solvente y se analizaron las muestras sólidas en un difractómetro de rayos X. Los análisis se llevaron a cabo tanto sobre las nanopartículas obtenidas a partir de sales hidratadas, como de las sales anhidras, con resultados similares en ambos casos.

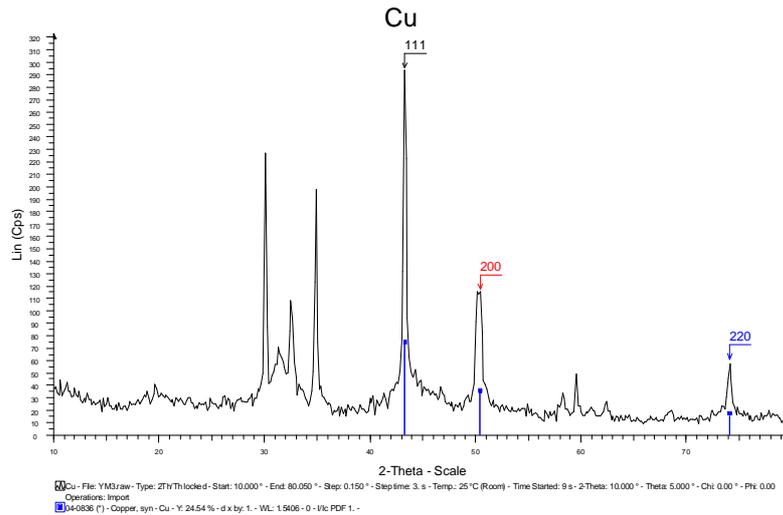


Figura 4.5. Difracción de Rayos X de Nps de Cu

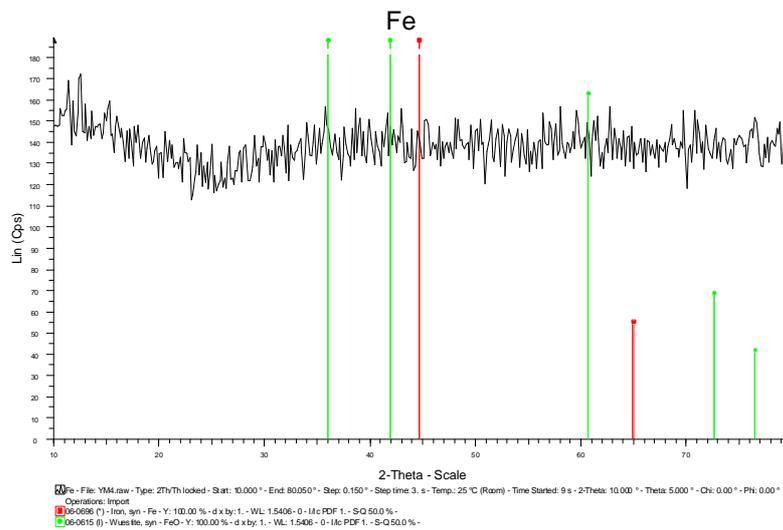
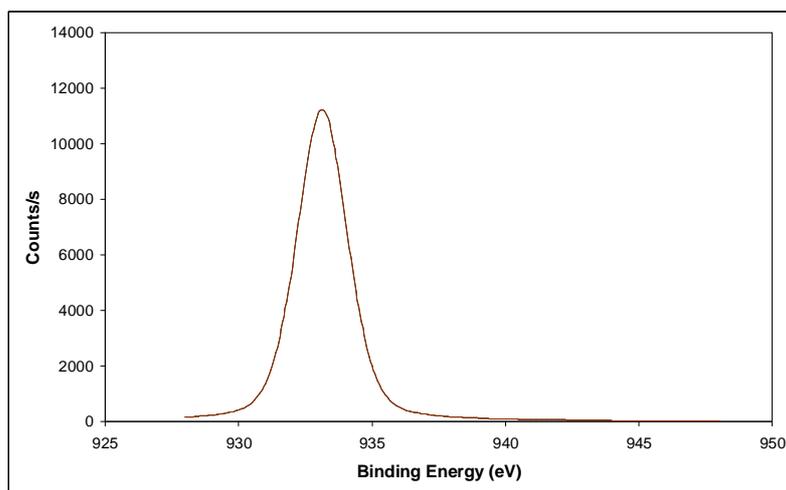


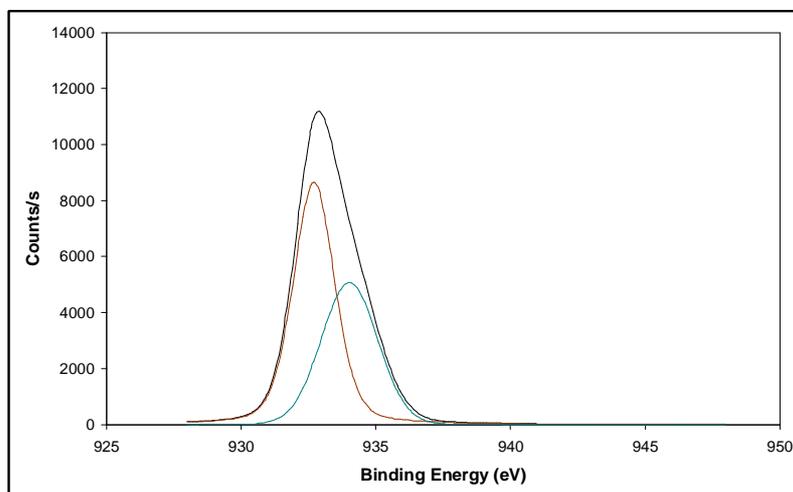
Figura 4.6. Difracción de Rayos X de Nps de Fe

### 4.2.3 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

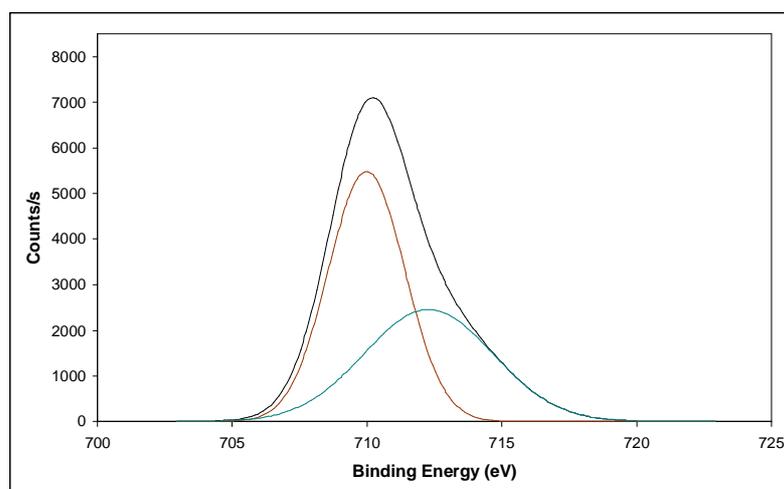
Los análisis de XPS se determinaron sobre muestras líquidas de nanopartículas de cobre y de hierro, preparadas a través de la técnica mencionada anteriormente. Los mismos se llevaron a cabo tomando una gota de la suspensión de las nanopartículas metálicas con una jeringa Hamilton de 100 µL. Se analizaron suspensiones de nanopartículas de cobre y de hierro recién preparadas, y muestras expuestas al aire durante una hora. Los espectros obtenidos sobre las distintas muestras líquidas se muestran a continuación:



**Figura 4.7.** Espectro de XPS de Nps de Cu recién preparadas



**Figura 4.8.** Espectro de XPS de Nps de Cu expuestas al aire



**Figura 4.9.** Espectro de XPS de Nps de Fe recién preparadas

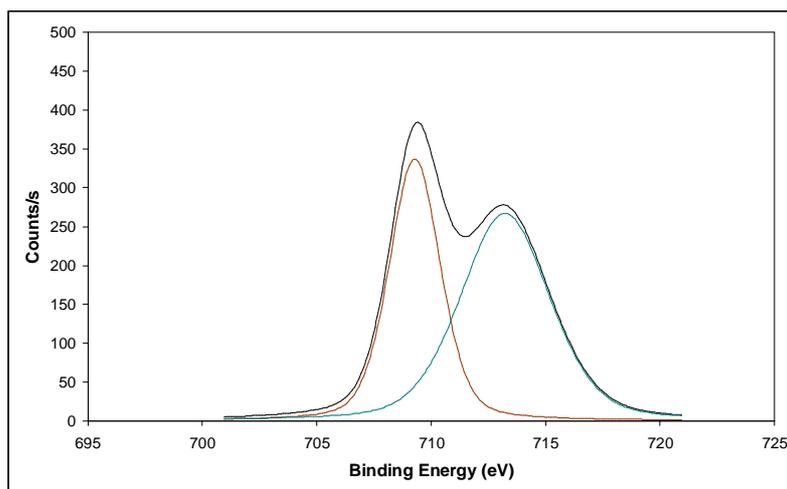
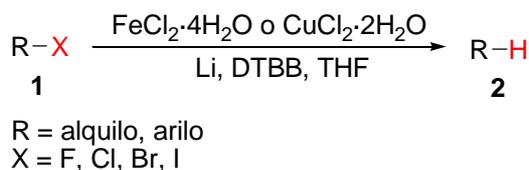


Figura 4.10. Espectro de XPS de Nps de Fe expuestas al aire

#### 4.2.4 Area Superficial por Adsorción de N<sub>2</sub> (método BET)

Para la determinación del área superficial de las nanopartículas metálicas se analizaron diferentes muestras sólidas. La generación de las nanopartículas se realizó a través de la metodología descrita anteriormente, con posterior evaporación del solvente a vacío (1.0 mmHg). Se prepararon 5.0 mmoles de nanopartículas de cobre y de hierro a partir de sus sales hidratadas y anhidras. Para las nanopartículas de hierro el área superficial encontrada fue de 23.8 m<sup>2</sup>/g, mientras que para las de cobre fue de 26.6 m<sup>2</sup>/g.

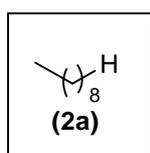
#### 4.3 Reducción de derivados halogenados. Procedimiento general



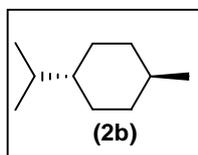
#### Esquema 4.1

Sobre una mezcla de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (170 mg, 1,0 mmol) o FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (198 mg, 1,0 mmol), Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol), y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó el derivado halogenado a reducir (1.0 mmol) en THF (5.0 ml) a temperatura ambiente (para los derivados yodados, **1f**, **1g** y **1j**, la reacción fue llevada a cabo a -78° C) y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción, inicialmente de color verde oscuro cambió luego a color negro, indicando así la formación de las

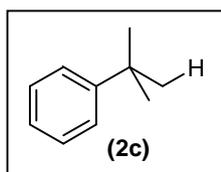
nanopartículas de Cu o de Fe. Los compuestos **2d'**, **2f'**, **2i'** y **2h'** fueron obtenidos utilizando las correspondientes sales de hierro y de cobre hidratadas con agua deuterada. Para los compuestos di- y polihalogenados se utilizó un exceso del sistema reductor. Después de la conversión total del sustrato de partida (CGL o TLC) la mezcla de reacción fue diluída con dietil éter (20.0 mL) y HCl 10 % (20.0 mL). La capa acuosa fue desechada y la capa etérea fue secada con sulfato de sodio anhidro y filtrada. La fase orgánica fue evaporada (15 mmHg) y el residuo resultante fue purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se dan a continuación:



**n-Nonano (2a):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 2968, 2925, 2873, 1468, 1378  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,01$  Hz, 3H); 1,27-1,29 (m, 12H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 14,14$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,83 ( $\text{CH}_2$ ); 29,55 ( $\text{CH}_2$ ); 29,78 ( $\text{CH}_2$ ); 32,10 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 128$  ( $\text{M}^+$ , 4,4%), 85 (26), 71 (22), 70 (12), 57 (76), 56 (17), 55 (10), 43 (100), 42 (12), 41 (30), 29 (21), 27 (12).

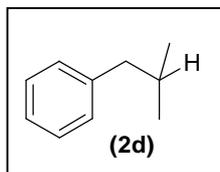


**trans-1-Isopropil-4-metilciclohexano (2b):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 2964, 2916, 2870, 2731, 1468, 1447, 1367  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,82$ -0,99 (m, 14H); 1,22-1,40 (m, 2H); 1,66-1,71 (m, 4H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 21,00$  ( $\text{CH}_3$ ); 28,29 ( $\text{CH}_2$ ); 33,79 ( $\text{CH}_2$ ); 31,58 ( $\text{CH}$ ); 34,45 ( $\text{CH}$ ); 45,02 ( $\text{CH}$ ). **EM:**  $m/z = 140$  ( $\text{M}^+$ , 9%), 97 (90), 96 (49), 81 (19), 69 (17), 55 (100), 43 (11), 41 (19).

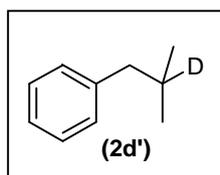


**ter-Butilbenceno (2c):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3061, 2904, 2867, 1600, 1583, 1447, 1269, 1394, 926, 698, 763  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 1,31$  (s, 6H); 7,01-7,46 (m, 5H).

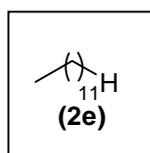
$^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 31,33$  ( $\text{CH}_3$ );  $34,57$  (C);  $125,16$  (CH);  $125,37$  (CH);  $128,02$  (CH);  $150,99$  (C). **EM**:  $m/z = 134$  ( $\text{M}^+$ , 27%),  $120$  (10),  $119$  (100),  $91$  (48),  $41$  (16).



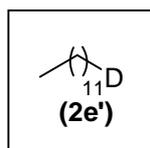
**Isobutilbenceno (2d)**: líquido incoloro. **IR** (líquido):  $3086$ ,  $2955$ ,  $2849$ ,  $1605$ ,  $1495$ ,  $1463$ ,  $1375$ ,  $1282$ ,  $784$ ,  $615$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,91$  (d,  $J = 5,98$  Hz, 6H);  $1,86$ - $2,05$  (m, 1H);  $2,47$  (d,  $J = 8,08$  Hz, 2H);  $7,07$ - $7,13$  (m, 2H);  $7,17$ - $7,21$  (m, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 22,39$  ( $\text{CH}_3$ );  $30,27$  (CH);  $45,56$  ( $\text{CH}_2$ );  $125,67$  (CH);  $128,10$  (CH);  $129,13$  (CH);  $141,64$  (C). **EM**:  $m/z = 134$  ( $\text{M}^+$ , 27%),  $92$  (62),  $91$  (100),  $65$  (12),  $43$  (14).



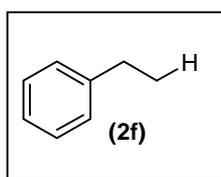
**1-(2-Deuterio-2-metilpropil)benceno (2d')**: líquido incoloro. **IR** (líquido):  $2980$ ,  $2968$ ,  $1570$ ,  $1430$ ,  $720$ ,  $690$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,28$  (s, 2H);  $2,60$  (s, 2H);  $6,90$ - $7,25$  (m, 5H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 26,85$  ( $\text{CH}_3$ );  $28,75$  (t,  $J = 20,1$  Hz, C-D);  $45,25$  ( $\text{CH}_2$ );  $126,89$  (CH);  $128,39$  (CH);  $129,79$  (CH);  $138,12$  (C). **EM**:  $m/z = 136$  ( $\text{M}+1$ , 10%),  $121$  (39),  $106$  (12),  $91$  (100),  $78$  (11),  $65$  (13),  $52$  (16),  $51$  (28).



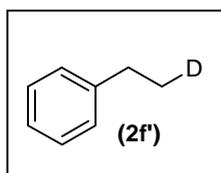
**n-Dodecano (2e)**: líquido incoloro. **IR** (líquido):  $2958$ ,  $2925$ ,  $2673$ ,  $2855$ ,  $1468$ ,  $1376$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 7,12$  Hz, 6H);  $1,25$ - $1,32$  (m, 20H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 14,14$  ( $\text{CH}_3$ );  $22,85$  ( $\text{CH}_2$ );  $29,56$  ( $\text{CH}_2$ );  $29,87$  ( $\text{CH}_2$ );  $32,13$  ( $\text{CH}_2$ ). **EM**:  $m/z = 170$  ( $\text{M}^+$ , 6%),  $85$  (30),  $71$  (52),  $70$  (11),  $57$  (100),  $56$  (14),  $55$  (10),  $43$  (78),  $42$  (23),  $29$  (16).



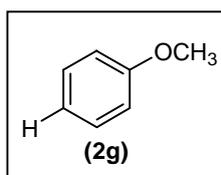
**1-Deuteriododecano (2e')**: líquido incoloro. **IR** (líquido): 2978, 2930, 1576, 1460, 1140  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$** :  $\delta = 0,88$  (m, 5H); 1,22-1,36 (m, 20H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta = 13,78$  (t,  $J = 19,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-D}$ ); 14,11 ( $\text{CH}_3$ ); 22,65 ( $\text{CH}_2$ ); 22,89 ( $\text{CH}_2$ ); 29,43 ( $\text{CH}_2$ ); 29,65 ( $\text{CH}_2$ ); 29,71 ( $\text{CH}_2$ ); 30,22 ( $\text{CH}_2$ ); 31,35 ( $\text{CH}_2$ ); 31,42 ( $\text{CH}_2$ ); 31,65 ( $\text{CH}_2$ ); 31,95 ( $\text{CH}_2$ ). **EM**:  $m/z = 171$  ( $\text{M}^+$ , 2%), 84 (12), 71 (63), 70 (20), 69 (18), 57 (100), 56 (34), 55 (56), 53 (14).



**Etilbenceno (2f)**: líquido incoloro. **IR** (líquido): 3468, 3108, 2967, 2896, 1496, 1376, 788, 697  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$** :  $\delta = 1,22$  (t,  $J = 7,62$  Hz, 3H); 2,63 (c,  $J = 7,63$  Hz, 2H); 7,00-7,45 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta = 15,63$  ( $\text{CH}_3$ ); 28,96 ( $\text{CH}_2$ ); 125,65 (CH); 127,89 (CH); 128,35 (CH); 144,24 (C). **EM**:  $m/z = 170$  ( $\text{M}^+$ , 6%), 85 (30), 71 (52), 70 (11), 57 (100), 56 (14), 55 (10), 43 (78), 42 (23), 29 (16).

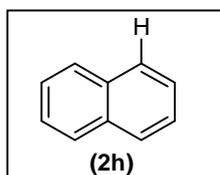


**1-(2-Deuterioetil)benceno (2f')**: líquido incoloro. **IR** (líquido): 3085, 2986, 1540, 1465, 890, 706  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$** :  $\delta = 1,20$ -1,28 (m, 2H); 2,63-2,70 (m, 2H); 7,15-7,32 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta = 15,33$  (t,  $J = 19,55$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-D}$ ); 28,81 (t,  $J = 6,11$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 125,62 (CH); 127,85 (CH); 128,32 (CH); 144,25 (C). **EM**:  $m/z = 108$  ( $\text{M}+1$ , 13 %), 107 (29), 106 (12), 93 (27), 92 (85), 91 (100), 78(15), 65 (14), 52 (16), 51 (28).

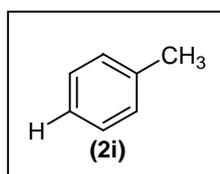


**Anisol (2g)**: líquido incoloro. **IR** (líquido): 3094, 2836, 1601, 1588, 1498, 1303, 1248, 1153, 755, 692  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$** :  $\delta = 3,75$  (s, 3H); 6,83-6,96 (m, 2H); 7,15-7,22 (m, 3H).

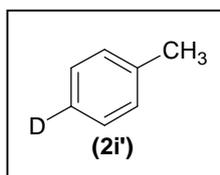
$^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta = 55,06$  ( $\text{OCH}_3$ ); 113,96 (CH); 120,72 (CH); 129,50 (CH); 159,66 (C). **EM:**  $m/z = 108$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 93 (14), 79 (12), 78 (52), 77 (15), 65 (54), 51 (11), 39 (20).



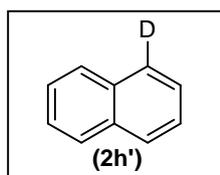
**Naftaleno (2h):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3063, 1594, 1505, 1390, 791, 798, 845  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN:  $\delta = 7,46$ -7,50(m, 4H); 7,82-7,87 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta = 125,75$  (CH); 127,84 (CH); 133,45 (C). **EM:**  $m/z = 128$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 129 (M+1, 11), 127 (11).



**Tolueno (2i):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3062, 2948, 1605, 1524, 896, 729  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN:  $\delta = 2,34$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,00-7,38 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  RMN:  $\delta = 21,41$ ( $\text{CH}_3$ ); 125,38 (CH); 128,28 (CH); 129,09 (CH); 137,83 (C). **EM:**  $m/z = 92$  ( $\text{M}^+$ , 78%), 91 (100), 65 (12), 39 (11).

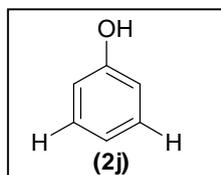


**4-Deuteriotolueno (2i'):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3059, 2970, 1603, 1515, 886, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN:  $\delta = 2,33$  (s, 3H); 6,98-7,24 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta = 21,18$  ( $\text{CH}_3$ ); 124,39 (CH); 125,39 (c,  $J = 24,2$  Hz, C-D); 128,48 (CH); 137,26 (C). **EM:**  $m/z = 93$  ( $\text{M}^+$ , 34%), 91 (100), 65 (15), 39 (17).

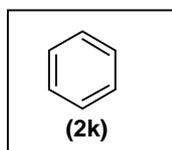


**1-Deuterionaftaleno (2h'):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3028, 2969, 1527, 1462, 879, 720, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -RMN:  $\delta = 7,18$ -7,98 (m, 7H).  $^{13}\text{C}$ -RMN:  $\delta = 125,24$  (CH); 125,32 (CH);

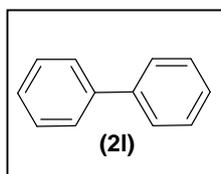
125,48 (CH); 126,34 (CH); 127,54 (c,  $J = 24,5$  Hz, C-D); 127,55 (CH); 126,02 (CH); 129,81 (CH); 131,72 (C); 133,45 (C). **EM:**  $m/z = 129$  ( $M^+$ , 44%); 128 (100).



**Fenol (2j):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3229, 2962, 2723, 1606, 1598, 1474, 1234, 754, 691  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 5,35$  (s, 1H); 6,82-6,95 (m, 3H); 7,22-7,26 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 115,48$  (CH); 121,09 (CH); 129,79 (CH); 155,02 (C). **EM:**  $m/z = 94$  ( $M^+$ , 100%), 66 (23), 65 (17), 39 (14).

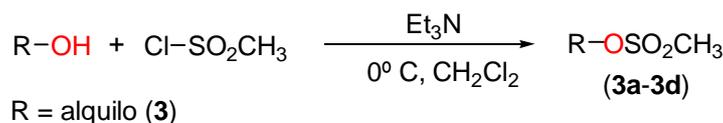


**Benceno (2k):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3091, 3036, 1961, 1815, 1528, 1038, 674  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 7,39$  (s, 6H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 128,36$  (CH). **EM:**  $m/z = 78$  ( $M^+$ , 100%), 77 (16), 52 (15), 51 (13), 50 (10).



**Bifenilo (2l):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3111, 3088, 1481, 1569, 730, 611  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$ :**  $\delta = 7,32$ -7,46 (m, 6H); 7,57-7,60 (m, 4H).  **$^{13}\text{C RMN}$ :**  $\delta = 126,78$  (CH); 126,85 (CH); 128,35 (CH); 140,83 (C). **EM:**  $m/z = 154$  ( $M^+$ , 100%), 155 ( $M+1$ , 13), 153 (30), 152 (18), 76 (10).

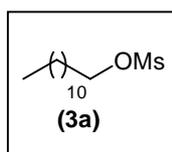
#### 4.4 Síntesis de mesilatos (compuestos 3a-3d). Procedimiento general<sup>2</sup>



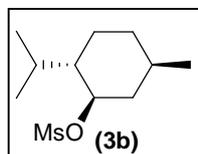
**Esquema 4.2**

<sup>2</sup> Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3195-3196.

En un balón de fondo cónico previamente secado y bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) se colocó el correspondiente alcohol (2.5 mmol) en cloruro de metileno (15.0 mL) y trietilamina (1.1 mL, 4.0 mmol), a 0° C. Sobre la solución se agregó lentamente cloruro de mesilo (0.6 mL, 4.0 mmol). La mezcla se agitó hasta la conversión total del material de partida. El grado de avance de la reacción se controló por cromatografía en placa fina (TLC) o por cromatografía gaseosa (CGL). Una vez finalizada la reacción, se agregó más cloruro de metileno (10.0 mL) y se lavó con agua fría (2 x 10.0 mL), con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (2 x 10.0 mL), solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10.0 mL) y solución saturada de cloruro sodio (10.0 mL). La solución de cloruro de metileno se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio y bomba de vacío, dando como producto el mesilato puro correspondiente. Los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se dan a continuación:

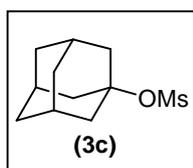


**Metanosulfonato de 1-dodecilo (3a):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2955, 2930, 1448, 1150, 871, 960, 920, 858, 762 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 0,88 (t, *J* = 6,68 Hz, 3H); 1,17-1,45 (m, 18H); 1,67-1,79 (m, 2H); 2,90 (s, 3H); 4,21 (t, *J* = 6,58 Hz, 2H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 14,00 (CH<sub>3</sub>); 22,60 (CH<sub>2</sub>); 25,36 (CH<sub>2</sub>); 28,97 (CH<sub>2</sub>); 29,09 (CH<sub>2</sub>); 29,25 (CH<sub>2</sub>); 29,35 (CH<sub>2</sub>); 29,44 (CH<sub>2</sub>); 29,53 (CH<sub>2</sub>); 31,84 (CH<sub>2</sub>); 37,30 (CH<sub>3</sub>); 70,14 (CH<sub>2</sub>). **EM:** *m/z* = 264 (M<sup>+</sup>, 1%), 111 (2), 109 (11), 98 (19), 97 (55), 96 (10), 71 (19), 70 (64), 69 (82), 68 (20), 67 (15), 55 (100), 54 (12).

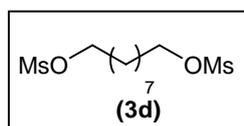


**Metanosulfonato de (-)-mentilo (3b):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2960, 2880, 1460, 1140, 990, 940, 915, 855, 760, 700 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 0,84 (d, *J* = 0,84 Hz, 3H); 0,94 (dd, *J* = 2,4 Hz, 6H); 0,99-1,58 (m, 5H); 1,65-1,77 (m, 2H); 2,02-2,13 (m, 1H); 2,22-2,32 (m, 1H); 3,00 (s, 3H); 8,60 (dt, *J* = 8,60 Hz, *J* = 4,51 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 15,64 (CH<sub>3</sub>); 20,69 (CH<sub>3</sub>); 21,74 (CH); 23,10 (CH<sub>2</sub>); 23,10 (CH); 25,76 (CH); 31,57 (CH); 33,72 (CH<sub>2</sub>); 39,04 (CH<sub>3</sub>); 47,42 (CH); 83,28 (CH). **EM:** *m/z* = 234 (M<sup>+</sup>, 1%), 139 (11), 138

(33), 109 (12), 96 (27), 95 (100), 94 (12), 83 (27), 81 (13), 69 (30), 68 (15), 67 (50), 57 (32), 55 (51), 54 (12), 53 (14), 43 (30), 41 (65), 39 (28).

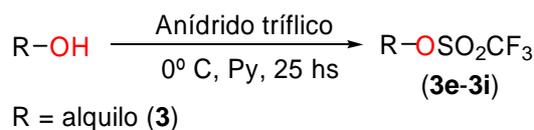


**Metanosulfonato de 1-adamantilo (3c):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2989, 2875, 1455, 1138, 975, 922, 910, 855  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,54\text{-}2,14$  (m, 15H); 3,07 (s, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 31,16$  (CH); 36,45 ( $\text{CH}_2$ ); 39,56 ( $\text{CH}_3$ ); 44,20 ( $\text{CH}_2$ ); 78,08 (C). **EM:**  $m/z = 230$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 152 (21), 95 (100), 94 (11).



**Metanosulfonato de 9-metilsulfoniloxinonilo (3d):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3087, 2980, 2979, 1454, 1140, 1120, 915  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,10\text{-}1,40$  (m, 14H); 2,91 (s, 6H); 4,15 (t,  $J = 6,49$  Hz, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 26,03$  ( $\text{CH}_2$ ); 28,05 ( $\text{CH}_2$ ); 29,19 ( $\text{CH}_2$ ); 29,26 ( $\text{CH}_2$ ); 29,47 ( $\text{CH}_2$ ); 37,76 ( $\text{CH}_3$ ); 70,14 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 316$  ( $\text{M}^+$ , 0,5%), 71 (22), 70 (12), 57 (76), 56 (17), 55 (10), 43 (100), 42 (12), 41 (30), 29 (21), 27 (12).

#### 4.5 Síntesis de triflatos (compuestos 3e-3i). Procedimiento general<sup>3</sup>

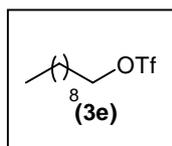


#### Esquema 4.3

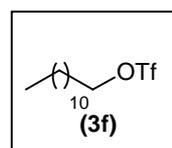
En un balón de fondo cónico previamente secado y bajo atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), se colocó el sustrato (1.1 mmol), junto con piridina como solvente (3.0 mL), previamente secada y destilada desde  $\text{CaH}_2$ . La solución se colocó luego en un matraz de reacción, previamente secado y bajo atmósfera inerte, a  $0^\circ \text{ C}$  (baño de hielo), y se le agregó lentamente el anhídrido tríflico (2.4 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos más, a la misma temperatura, se permitió llegar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 25 hs.

<sup>3</sup> Echavarren, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.

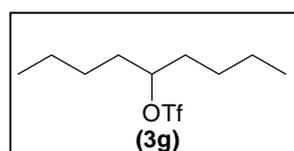
El grado de avance de la reacción se controló por TLC. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se volcó sobre agua (5.0 mL) y se extrajo con éter etílico (2 x 20.0 mL). El extracto etéreo se lavó con agua (10.0 mL), HCl 10% (10.0 mL), agua (10.0 mL) y solución saturada de NaCl (10.0 mL). La capa etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio y bomba de vacío, dando como producto un aceite coloreado (amarillo-anaranjado). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se dan a continuación:



**Trifluorometanosulfonato de 1-decilo (3e):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2985, 1420, 1220, 1160, 950  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,83$  (m, 3H); 1,27 (m, 14H); 1,82 (m, 2H); 4,42 (t,  $J = 6,2$  Hz 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 14,88$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,92 ( $\text{CH}_2$ ); 26,29 ( $\text{CH}_2$ ); 29,24 ( $\text{CH}_2$ ); 29,49 ( $\text{CH}_2$ ); 29,58 ( $\text{CH}_2$ ); 29,70 ( $\text{CH}_2$ ); 31,16 ( $\text{CH}_2$ ); 31,96 ( $\text{CH}_2$ ); 60,68 ( $\text{CH}_2$ ); 121,12 (c,  $J = 315,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). **EM:**  $m/z = 290$  ( $\text{M}^+$ , 0,2%).

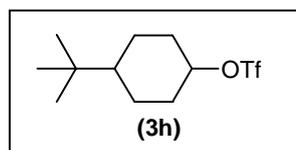


**Trifluorometanosulfonato de 1-dodecilo (3f):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2985, 1425, 1234, 1160, 948  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 6,4$  Hz, 3H); 1,26 ( $s_{\text{ancho}}$ , 16H); 1,35-1,44 (m, 2H); 1,82 (tt,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 4,54 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 14,41$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,99 ( $\text{CH}_2$ ); 26,38 ( $\text{CH}_2$ ); 29,32 ( $\text{CH}_2$ ); 29,65 ( $\text{CH}_2$ ); 29,81 ( $\text{CH}_2$ ); 29,91 ( $\text{CH}_2$ ); 31,16 ( $\text{CH}_2$ ); 31,96 ( $\text{CH}_2$ ); 32,11 ( $\text{CH}_2$ ); 32,23 ( $\text{CH}_2$ ); 62,71 ( $\text{CH}_2$ ); 119,02 (c,  $J = 313,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ). **EM:**  $m/z = 318$  ( $\text{M}^+$ , 0,3%).

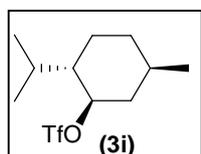


**Trifluorometanosulfonato de 1-butilpentilo (3g):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2936, 2877, 1471, 1425, 1302, 1210, 1137, 1118, 968, 718  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,76$  (t,  $J = 6,8$  Hz, 6H); 1,19-1,22 (m, 8H); 1,94-1,96 (m, 4H); 4,13-4,15 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 12,60$  ( $\text{CH}_3$ ); 21,08 ( $\text{CH}_2$ ); 26,69 ( $\text{CH}_2$ ); 34,17 ( $\text{CH}_2$ ); 86,07 (CH); 119,69 (q,  $J = 320,0$  Hz,

CF<sub>3</sub>). **EM:**  $m/z = 276$  (M<sup>+</sup>, 1%), 127 (10), 85 (77), 71 (93), 70 (11), 69 (43), 57 (100), 56 (18), 55 (48), 44 (62), 43 (92), 42 (15), 41 (79), 39 (25).

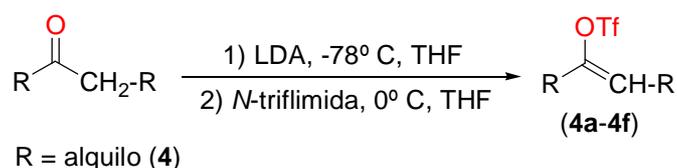


**Trifluorometanosulfonato de 4-(ter-butil)ciclohexilo (3h):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2980, 1698, 1440, 1425, 1250, 1225 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta = 0,90-1,05$  (m, 1H); 1,54-1,86 (m, 4H); 4,10-4,16 m (1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta = 23,45$  (CH<sub>2</sub>); 27,67 (CH<sub>3</sub>); 31,55 (C); 37,55 (CH<sub>2</sub>); 47,89 (CH); 86,51 (CH); 118,74 (c,  $J = 314,9$  Hz, CF<sub>3</sub>). **EM:**  $m/z = 288$  (M<sup>+</sup> 1%).



**Trifluorometanosulfonato de (-)-mentilo (3i):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 2980, 1658, 1445, 1430, 1238, 1215 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta = 0,80-0,89$  (m, 6H); 1,03-1,93 (m, 13H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta = 16,48$  (CH<sub>3</sub>); 21,35 (CH<sub>3</sub>); 22,55 (CH); 23,69 (CH<sub>2</sub>); 27,22 (CH); 32,04 (CH); 35,02 (CH<sub>2</sub>); 46,87 (CH<sub>2</sub>); 52,55 (CH); 82,05 (CH); 120,45 (c,  $J = 313,7$  Hz, CF<sub>3</sub>). **EM:**  $m/z = 288$  (M<sup>+</sup> 1%).

#### 4.6 Síntesis de enol triflatos (compuestos 4a-4f). Procedimiento general<sup>4</sup>

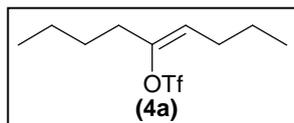


**Esquema 4.4**

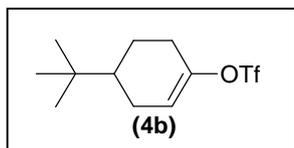
En un matraz de reacción previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregó la cetona correspondiente (1.6 mmol), en THF (3.0 mL) y a -78° C. Se agregó luego una solución de LDA (1.8 mmol) en THF (3.0 mL). La solución resultante fue agitada por 2 hs más a la misma temperatura. Luego, se agregó una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0.6 g, 1.8 mmol), agitando la mezcla durante

<sup>4</sup> McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 24, 979-982.

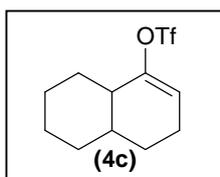
una hora a 0° C, y dejando subir la temperatura lentamente hasta llegar a temperatura ambiente. La agitación se mantuvo por 9 hs. El grado de avance de la reacción se controló a través de cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía gaseosa (CGL). Una vez finalizada la reacción, se evaporó el solvente en evaporador rotatorio, dando como resultado un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel (hexano/acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los enol triflatos obtenidos se dan a continuación:



**(E/Z)-Trifluorometanosulfonato de 1-butil-1-pentenilo (4a):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3020, 1653, 1467, 1416, 1208, 1140, 1013, 932, 904  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,89$  ( $S_{\text{ancho}}$ , 12H): 1,31-1,56 (m, 20H); 2,02-2,40 (m, 8H); 5,22 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 5,50 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 13,82$  ( $\text{CH}_3$ ); 13,71 ( $\text{CH}_3$ ); 22,11 ( $\text{CH}_2$ ); 22,23 ( $\text{CH}_2$ ); 25,41 ( $\text{CH}_2$ ); 25,92 ( $\text{CH}_2$ ); 29,35 ( $\text{CH}_2$ ); 122,62(c,  $J = 321,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 121,92 (CH); 149,11 (C). **EM:**  $m/z = 302$  (M, 1%), 109 (11), 99 (36), 97 (11), 96 (15), 82 (19), 81 (50), 71 (45), 69 (36), 68 (23), 67 (45), 57 (15), 56 (58), 55 (67), 54 (17), 43 (100), 42 (22), 41 (86).

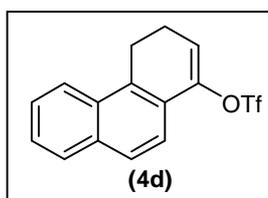


**Trifluorometanosulfonato de 4-ter-butilciclohexen-1-ilo (4b):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 1698, 1440, 1250, 1225  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,89$  (s, 9H); 1,26-1,38 (m, 3H); 1,90-2,18 (m, 2H); 2,23-2,39 (m, 2H); 5,73-5,75 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 23,92$  ( $\text{CH}_2$ ); 25,41 ( $\text{CH}_2$ ); 27,25 ( $\text{CH}_2$ ); 28,64 ( $\text{CH}_3$ ); 32,01 (C); 43,11 (CH), 118,34 (CH); 118,75 (c,  $J = 319,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 149,32 (C). **EM:**  $m/z = 286$  (M, 0,2%).

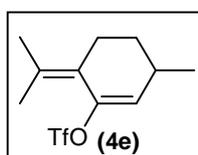


**Trifluorometanosulfonato de 3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidronaftalen-1-ilo (4c):** aceite coloreado. **IR** (líquido): 2980, 2965, 1614, 1432, 1315, 1214, 1020, 980, 715  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**

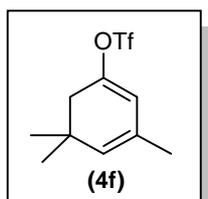
**RMN:**  $\delta$  = 1,10-2,82 (m, 14H); 5,67-5,74 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 24,75 (CH<sub>2</sub>); 25,42 (CH<sub>2</sub>); 25,69 (CH<sub>2</sub>); 25,81 (CH<sub>2</sub>); 28,46 (CH<sub>2</sub>); 30,11 (CH<sub>2</sub>); 43,45 (CH), 47,78 (CH); 115,68 (CH); 122,15 (c,  $J$  = 318,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 148,37 (C). **EM:**  $m/z$  = 284 (M, 1%), 135 (17), 134 (62), 109 (41), 106 (18), 105 (20), 81 (100), 80 (16), 79 (41), 77 (20), 69 (89), 68 (13), 67 (80), 65 (13), 55 (69), 54 (10), 53 (18).



**Trifluorometanosulfonato de dihidrofenantrenilo (4d):** aceite coloreado. **IR** (líquido): 3067, 2970, 2890, 1650, 1596, 1491, 1394, 1207, 1133, 1067, 910, 815, 761, 695 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta$  = 2,51-2,55 (m, 2H); 3,69 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 2H); 6,01 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1H); 7,11-7,51 (m, 3H); 7,68 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,74 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H); 7,93 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 22,59 (CH<sub>2</sub>); 30,65 (CH<sub>2</sub>); 117,20 (CH); 119,1 (q,  $J$  = 320,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 119,29 (CH); 124,11 (CH); 126,81 (CH); 127,17 (CH); 127,47 (CH); 129,35 (CH); 131,42 (C); 133,02 (C); 134,33 (C); 137,41 (C); 147,18 (C, C=O). **EM:**  $m/z$  = 328 (M<sup>+</sup>, 53%), 195 (32), 168 (14), 167 (100), 166 (28), 165 (75), 153 (10), 152 (43), 139 (20), 69 (27).

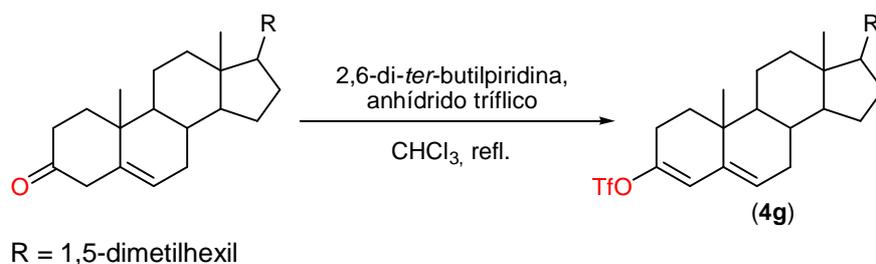


**Trifluorometano sulfonatos de 3-metil-6-(1-metiletiliden)ciclohexen-1-ilo (4e):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3083, 2973, 1658, 1421, 1212, 1143, 902, 609 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta$  = 1,08 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H); 1,25-1,32 (m, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,83-1,89 (m, 1H); 1,93 (s, 3H); 2,20-2,26 (m, 1H); 2,51-2,55 (m, 2H); 5,57 (d,  $J$  = 3,5 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 20,82 (CH<sub>2</sub>); 22,41 (CH<sub>2</sub>); 23,01 (CH<sub>3</sub>); 27,59 (CH<sub>3</sub>); 30,92 (CH<sub>3</sub>); 31,01 (C); 118,45 (c, 445,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 123,32 (CH); 125,82 (C); 131,64 (CH); 147,01 (C). **EM:**  $m/z$  = 284 (M<sup>+</sup>, 47%), 151 (99), 119 (35), 109 (42), 91 (47), 81 (100), 69 (50), 55 (63).



**Trifluorometanosulfonato de 3,5,5-trimetil-1,3-ciclohexadien-1-ilo (4f):** aceite amarillo. IR (líquido): 2980, 2975, 1685, 1540, 1320, 1140, 908, 614  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  = 1,06 (s, 6H); 2,19-2,27 (m, 5H); 4,45-4,62 (m, 1H); 5,79-5,84 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta$  = 22,64 ( $\text{CH}_3$ ); 29,41 ( $\text{CH}_3$ ); 36,12 (C); 45,70 ( $\text{CH}_2$ ); 97,76 (CH); 120,48 (c, 439,3 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 125,82 (C); 142,26 ( $\text{CH}_2$ ); 147,14 (C). **EM:**  $m/z$  = 270 ( $\text{M}^+$ , 26%), 255 (28), 121 (20), 109 (25), 105 (100), 79 (29), 77 (18), 69 (43), 67 (22); 55 (14); 53 (12); 43 (14); 41 (20); 39 (25).

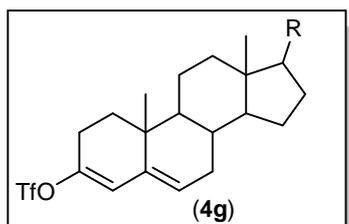
#### 4.6.1 Síntesis del enol triflato de 5-colesten-3-ona (4g)<sup>5</sup>



**Esquema 4.5**

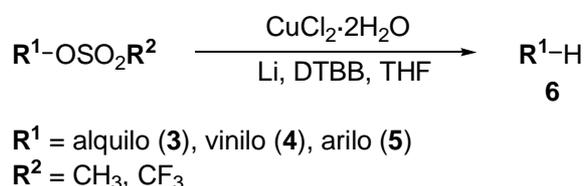
En un matraz de reacción previamente seco, y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó 5-colesten-3-ona (0.4 g, 1.0 mmol) en cloroformo (10.0 mL). A esta solución se le agregó 2,6-di-*ter*-butilpiridina (0.2 g, 1.1 mmol) y anhídrido triflico (0.2 mL, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 hs. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el solvente de la reacción y el crudo se diluyó con hexano (20.0 mL). La solución de hexano fue lavada con agua (20.0 mL) y solución saturada de NaCl (20.0 mL). La capa orgánica se filtró sobre alúmina básica, eluyendo el producto con hexano. Los datos físicos y espectroscópicos del vinil triflato de la 5-colesten-3-ona se muestran a continuación:

<sup>5</sup> Wright, M. E.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2886-2889.



**Trifluorometilsulfonato de colest-3,5-dien-3-ilo (4g)**<sup>6</sup>: cristales blancos. IR (KBr): 2985, 2989, 1575, 1462, 1322, 1140 cm<sup>-1</sup>. pf: 125-126 °C. <sup>1</sup>H-RMN: δ = 0,69 (s, 3H, 13-CH<sub>3</sub>); 0,82 (s, 3H, 10-CH<sub>3</sub>); 5,62 (m, 1H, C-6 H); 6,02 (m, 1H, C-4 H). EM: m/z = 516 (M<sup>+</sup>).

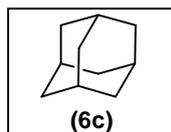
#### 4.7 Reducción de sulfonatos. Procedimiento general



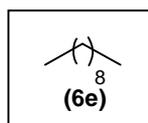
**Esquema 4.6**

Sobre una mezcla de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (170 mg, 1.0 mmol) o la correspondiente sal deuterada, Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol) y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó una solución del correspondiente sulfonato (1.0 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>). La mezcla de reacción, inicialmente de color verde oscuro cambió luego a color negro, indicando la formación de Cu(0) nanoparticulado. Para los compuestos **3d**, **4a**, **4b** y **4e**, se utilizaron dos equivalentes del sistema reductor. Una vez finalizada la reacción (CGL o TLC), la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (20.0 ml) y se lavó con HCl 10% (20.0 ml). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó, y se procedió a purificar el producto de reacción por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos de reducción obtenidos se dan a continuación:

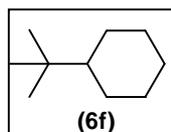
<sup>6</sup> Cacchi, S.; Morera, E.; Ortar, G. Org. Synth. **1990**, 68, 138-147.



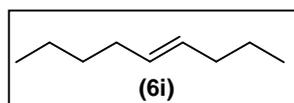
**Adamantano (6c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3940, 2926, 2900, 1450, 1353  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 1,75\text{-}1,87$  (m, 16H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 28,46$  (CH); 37,85 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 136$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 137 ( $\text{M}+1$ , 11), 135 (26), 107 (10), 95 (19), 94 (26), 93 (50), 81 (16), 80 (35), 79 (42), 77 (10), 67 (20), 41 (18), 39 (13).



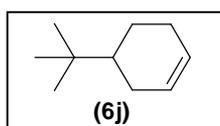
**n-Decano (6e):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 2969, 2925, 2874, 1468, 1342, 1302  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,88$  (t,  $J = 5,63$  Hz, 6H); 1,16-1,40 (m, 16H).  **$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta = 14,16$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,88 ( $\text{CH}_2$ ); 29,59 ( $\text{CH}_2$ ); 29,89 ( $\text{CH}_2$ ); 32,16 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 142$  ( $\text{M}^+$ , 3%), 85 (19), 71 (31), 70 (10), 57 (86), 56 (16), 55 (12), 43 (100), 42 (13), 41 (34), 29 (22), 27 (12).



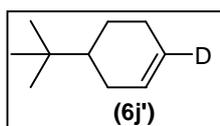
**ter-Butilciclohexano (6f):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3187, 2926, 2796, 1479, 1463, 1366  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,81\text{-}1,78$  (m, 20H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 26,83$  ( $\text{CH}_2$ ); 27,32 ( $\text{CH}_2$ ); 27,56 ( $\text{CH}_3$ ); 27,71 ( $\text{CH}_2$ ); 32,57 (C); 48,46 (CH). **EM:**  $m/z = 140$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 83 (13), 82 (14), 69 (13), 67 (11), 56 (100), 55 (21), 41 (24).



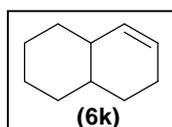
**(E)-4-noneno (6i):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 2969, 2927, 2874, 1466, 1438, 1340, 967  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,72$  (m, 16H); 5,22-5,45 (m, 2H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 13,69$  ( $\text{CH}_3$ ); 14,02 ( $\text{CH}_3$ ); 22,39 ( $\text{CH}_2$ ); 22,94 ( $\text{CH}_2$ ); 32,08 ( $\text{CH}_2$ ); 32,51 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 34,94 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ); 130,26 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ); 130,70 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ). **EM:**  $m/z = 126$  ( $\text{M}^+$ , 29%), 84 (11), 83 (12), 70 (26), 69 (28), 67 (12), 54 (10), 55 (100), 54 (10).



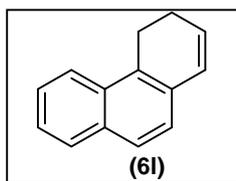
**4-ter-Butilciclohexeno (6j):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3180, 2974, 1624, 1579, 1468  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,91$  (s, 9H); 1,39-2,04 (m, 7H); 5,14-5,76 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 25,42$  ( $\text{CH}_2$ ); 25,89 ( $\text{CH}_2$ ); 27,69 ( $\text{CH}_3$ ); 29,17 ( $\text{CH}_2$ ); 31,56 (C); 43,65 (CH); 125,79 (CH); 126,58 (CH). **EM:**  $m/z = 138$  ( $\text{M}^+$ ).



**4-ter-Butil-1-deuteriociclohexeno (6j'):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3068, 2985, 1645, 1524, 1475  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,92$  (s, 9H); 1,38-2,08 (m, 7H); 5,44-5,59 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 26,42$  ( $\text{CH}_2$ ); 27,69 ( $\text{CH}_3$ ); 27,79 ( $\text{CH}_2$ ); 28,92 ( $\text{CH}_2$ ); 30,56 (C); 43,71 (CH); 112,16 (t,  $J = 25,2$  Hz, CH-D); 127,72 (CH). **EM:**  $m/z = 139$  ( $\text{M}^+$ , 3%), 100 (10), 85 (16), 84 (28), 83 (40), 82 (35), 81 (17), 68 (23), 67 (10), 58 (15), 57 (100), 56 (50), 55 (20), 43 (11), 42 (11), 41 (50), 39 (17).

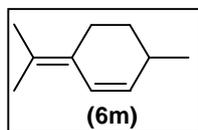


**1,2,3,4,4a,5,6,8a-Octahidronaftaleno (6k):** líquido incoloro.  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,12$ -2,15 (m, 14H); 5,11-5,55 (m 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 23,61$  ( $\text{CH}_2$ ); 24,24 ( $\text{CH}_2$ ); 24,79 ( $\text{CH}_2$ ); 25,78 ( $\text{CH}_2$ ); 25,90 ( $\text{CH}_2$ ); 30,13 ( $\text{CH}_2$ ); 33,14 (CH); 44,26 (CH); 126,69 (CH); 130,41 (CH). **EM:**  $m/z = 136$  ( $\text{M}^+$ , 10%), 110 (18), 95 (100), 93 (20), 69 (10), 67 (17), 55 (14), 43 (15), 41 (23), 39 (16).

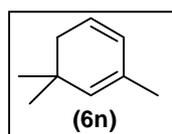


**3,4-Dihidrofenantreno (6l):** aceite coloreado. **IR** (líquido): 3050, 2985, 1637, 1577, 1430, 820, 711, 696  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,04$ -2,31 (m, 2H); 3,39 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 6,01 (dt,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 4,0$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 10$  Hz, 1H); 7,23-7,31 (m, 3H); 7,42-7,46 (m, 1H); 7,59-7,62 (m, 1H); 7,76-7,78 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 25,22$  ( $\text{CH}_2$ ); 29,78 ( $\text{CH}_2$ );

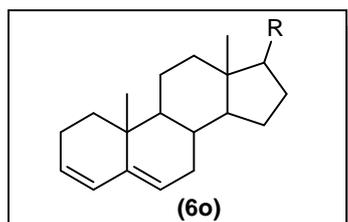
121,62 (CH); 122,58 (CH); 124,41 (CH); 124,79 (CH); 124,81 (CH); 127,57 (CH); 127,69 (CH); 130,22 (C); 132,82 (C); 132,92 (C); 134,01 (CH); 134,16 (C). **EM:**  $m/z = 180 (M^+)$ .



**3-Metil-6-(1-metiletiliden)ciclohex-1-eno (6m):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3049, 2980, 1645, 1574, 1416 1320  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,00$  (d,  $J = 8,0$  Hz, 3H); 1,72 ( $s_{\text{ancho}}$ , 6H); 2,81-3,62 (m, 7H); 5,45 (dm,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 3,1$  Hz, 1H); 6,32 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J = 3,1$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 20,11$  ( $\text{CH}_3$ ); 20,64 ( $\text{CH}_3$ ); 23,05 ( $\text{CH}_3$ ); 25,92 ( $\text{CH}_2$ ); 31,78 ( $\text{CH}_2$ ); 34,65 (CH); 125,32 (CH); 125,81 (C); 128,19 (C); 133,14 (CH). **EM:**  $m/z = 136 (M^+, 45\%)$ , 121 (100), 105 (20), 107 (17), 91 (42), 79 (38), 77 (30), 39 (12).

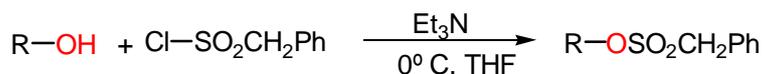


**3,5,5-Trimetilciclohexa-1,3-dieno (6n):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3089, 2987, 1645, 1514, 1476  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,01$  (s, 6H); 1,65 (s, 3H); 2,16 (m, 2H); 5,19-5,22 (m, 2H); 5,68-5,78 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 21,29$  ( $\text{CH}_3$ ); 28,14 ( $\text{CH}_3$ ); 30,99 ( $\text{CH}_2$ ); 37,84 (C); 125,35 (CH); 126,79 (CH); 128,95 (C); 132,11 (CH). **EM:**  $m/z = 122 (M^+, 3,3\%)$ , 107 (100), 105 (19), 91 (55), 65 (10), 39 (10).



**Colesta-3,5-dieno (6o)<sup>6</sup>:** sólido blanco. **IR** (KBr): 3090, 2972, 1646, 1574, 1420  $\text{cm}^{-1}$ . **pf:** 81,5-82,5° C.  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,69$  (s, 3H, 13- $\text{CH}_3$ ); 0,82 (s, 3H, 10- $\text{CH}_3$ ); 5,41 (m, 1H, C-6 H); 5,59 (m, 1H, C-3 H); 5,71 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H, C-4 H).

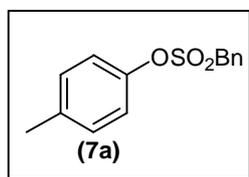
#### 4.8 Síntesis de bencilsulfonatos. Procedimiento general<sup>7</sup>



R = alquilo, arilo

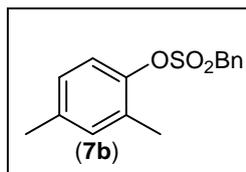
#### Esquema 4.7

En un matraz de reacción provisto de agitador magnético, previamente secado y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se colocó Et<sub>3</sub>N (1,0 mmol) y el correspondiente alcohol o fenol (1,0 mmol) en THF (10,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0° C (baño de hielo) y se le agregó lentamente una solución de cloruro de α-toluensulfonilo (1,0 mmol) en THF (3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó por una hora más a la misma temperatura. El precipitado de hidrocloreuro de trietilamina fue filtrado y desechado. El crudo de reacción se lavó varias veces con una solución de HCl diluido (2x10,0 mL) y se extrajo con dietil éter (2x10,0 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El sólido resultante fue recrystalizado desde etanol al 95%, dando los correspondientes bencilsulfonatos sólidos o semi-sólidos. Los datos físicos y espectroscópicos de los bencilsulfonatos obtenidos se dan a continuación:

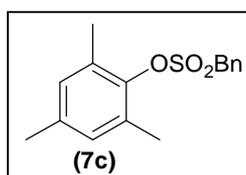


**Bencilsulfonato de 4-metilfenilo (7a):** sólido amarillo. **IR** (KBr): 3044, 2975, 2948, 1510, 1358 y 1169 (SO<sub>2</sub>), 815, 702, 690 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 2,30 (s, 3H); 4,60 (s, 2H); 6,93-7,58 (m, 9H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 15,42 (CH<sub>3</sub>); 56,34 (CH<sub>2</sub>); 120,86 (CH); 127,89 (CH); 128,19 (CH); 129,65 (CH); 129,78 (C); 130,01 (C); 131,27 (CH); 145,48 (C). **EM:** m/z = 262 (M<sup>+</sup>, 1,0 %), 198 (12), 91 (100), 65 (11).

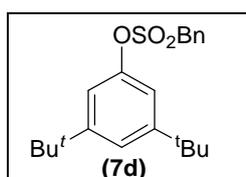
<sup>7</sup> Truce, W. E.; Christensen, L. W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3968



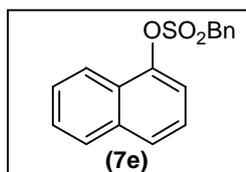
**Bencilsulfonato de 2,4-dimetilfenilo (7b):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3064, 2986, 2932, 1500, 1363 y 1170 (SO<sub>2</sub>), 858, 702 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 2,31 (s, 6H); 4,56 (s, 2H); 6,93-7,09 (m, 3H); 7,39-7,59 (m, 5H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 15,29 (CH<sub>3</sub>); 19,68 (CH<sub>3</sub>); 56,18 (CH<sub>2</sub>); 120,65 (CH); 126,55 (CH); 127,89 (CH); 128,19 (CH); 129,78 (C); 130,01 (C); 131,27 (CH); 135,78 (C); 144,55 (C). **EM:** *m/z* = 276 (M<sup>+</sup>, 2,3 %), 212 (15), 91 (100), 65 (10).



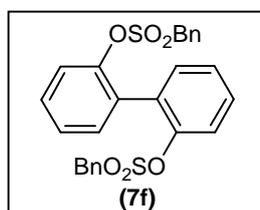
**Bencilsulfonato de 2,4,6-trimetilfenilo (7c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3037, 2990, 2943, 1495, 1347 y 1114 (SO<sub>2</sub>), 855, 699 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 2,24 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 4,63 (s, 2H); 7,05 (s, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H); 7,51-7,58 (m, 2H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 17,55 (CH<sub>3</sub>); 21,01 (CH<sub>3</sub>); 58,19 (CH<sub>2</sub>); 128,19 (CH); 129,24 (CH); 129,55 (CH); 130,26 (CH); 131,35 (CH); 132,22 (CH); 136,89 (C); 144,74 (C). **EM:** *m/z* = 290 (M<sup>+</sup>, 1,3 %), 135 (10), 91 (100), 65(10).



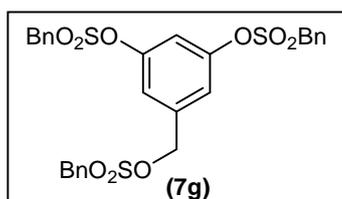
**Bencilsulfonato de 3,5-di-ter-butilfenilo (7d):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3037, 2966, 2916, 1611, 1584, 1479, 1421, 1374 y 1157 (SO<sub>2</sub>), 877, 699 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 1,31 (s, 18H); 4,53 (s, 2H); 6,92-6,98 (m, 3H); 7,33-7,59 (m, 5H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 31,68 (CH<sub>3</sub>); 35,35 (C); 57,11 (CH<sub>2</sub>); 116,45 (CH); 121,34 (CH); 128,11 (CH); 129,27 (CH); 129,56 (CH); 131,25 (C); 149,72 (C); 153,25 (C). **EM:** *m/z* = 360 (M<sup>+</sup>, 2,1 %), 296 (12), 91 (100).



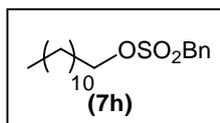
**Bencilsulfonato de 1-naftilo (7e):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3048, 2985, 2923, 1490, 1358 y 1162 (SO<sub>2</sub>), 845, 712, 694, 688 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN:** δ = 4,82 (s, 2H), 7,32-8,19 (m, 12H). **<sup>13</sup>C RMN:** δ = 57,25 (CH<sub>2</sub>); 108,49 (CH); 118,40 (CH); 124,95 (C); 125,18 (CH); 126,73 (CH); 126,93 (CH); 127,06 (CH); 127,20 (C); 127,73 (CH); 128,91 (CH); 129,20 (CH); 130,91 (CH); 134,73 (C); 145,10 (C). **EM:** *m/z* = 298 (M<sup>+</sup>, 4,0 %), 234 (11), 115 (24), 91 (100), 65 (12).



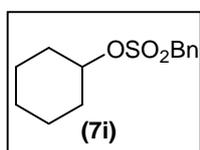
**Bencilsulfonato de 2-(2-bencilsulfoniloxifenil)fenilo (7f):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3033, 2978, 2935, 1600, 1576, 1479, 1370 y 1165 (SO<sub>2</sub>), 878, 866, 792, 780 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 4,38 (s, 4H); 7,27-7,61 (m, 18H). **<sup>13</sup>C-RMN** (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 56,59 (CH<sub>2</sub>); 121,77 (CH); 126,28 (CH); 127,35 (CH); 128,11 (CH); 128,29 (CH); 129,25 (CH); 129,78 (CH); 130,34 (C); 131,88 (C); 146,56 (C). **EM:** *m/z* = 494 (M<sup>+</sup>, 0.3 %), 430 (10), 281 (10), 253 (10), 207 (51), 91 (100), 65 (10).



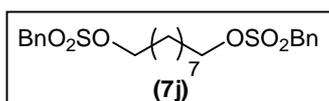
**Bencilsulfonato de 3-bencilsulfoniloxi-5-bencilsulfoniloximetilfenilo (7g):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3064, 2947, 1592, 1452, 1360 y 1172 (SO<sub>2</sub>), 951, 834, 807, 699 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-NMR** (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 4,69 (s, 2H); 4,91 (s, 4H); 5,26 (s, 2H); 7,10-7,67 (m, 18H). **<sup>13</sup>C-NMR** (acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 57,44 (CH<sub>2</sub>); 57,89 (CH<sub>2</sub>); 71,35 (CH<sub>2</sub>); 117,78 (CH); 121,65 (CH); 128,41 (C); 129,22 (CH); 129,78 (CH); 129,75 (CH); 130,11 (CH); 130,43 (CH); 131,45 (CH); 138,81 (C); 139,45 (C); 151,33 (C). **EM:** *m/z* = 602 (M<sup>+</sup>, 0,2 %).



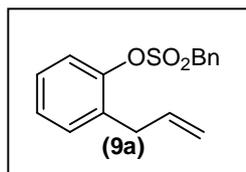
**Bencilsulfonato de 1-dodecilo (7h):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3025, 2920, 2850, 1560, 1471, 1456, 1355 y 1172 ( $\text{SO}_2$ ), 963, 854, 722, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-NMR}$** :  $\delta = 0,91$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 1,20-1,80 (m, 20H); 4,06 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H); 4,34 (s, 2H); 7,34-7,55 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-NMR}$** :  $\delta = 14,54$  ( $\text{CH}_3$ ); 23,12 ( $\text{CH}_2$ ); 25,65 ( $\text{CH}_2$ ); 26,05 ( $\text{CH}_2$ ); 29,35 ( $\text{CH}_2$ ); 29,62 ( $\text{CH}_2$ ); 29,65 ( $\text{CH}_2$ ); 29,68 ( $\text{CH}_2$ ); 29,78 ( $\text{CH}_2$ ); 30,01 ( $\text{CH}_2$ ); 32,22 ( $\text{CH}_2$ ); 57,24 ( $\text{CH}_2$ ); 71,77 ( $\text{CH}_2$ ); 128,45 (CH); 129,07 (CH); 129,45 (CH); 131,01 (C). **EM**:  $m/z$  (%) = 340 ( $\text{M}^+$ , 0,1 %), 172 (10), 91 (100), 65 (10), 55 (11), 41 (13).



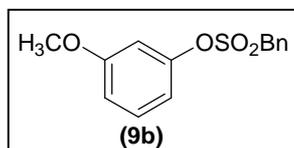
**Bencilsulfonato de ciclohexilo (7i):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3032, 2935, 2862, 1585, 1464, 1347 y 1168 ( $\text{SO}_2$ ), 939, 904, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$** :  $\delta = 1,10$ -1,87 (m, 10H); 3,95 (m, 1H); 4,24 (s, 2H); 7,23-7,39 (m, 5 H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta = 23,82$  ( $\text{CH}_2$ ); 25,31 ( $\text{CH}_2$ ); 33,02 ( $\text{CH}_2$ ); 58,10 ( $\text{CH}_2$ ); 82,44 (CH); 126,89; 128,71 (CH); 129,31 (CH); 130,65 (C); 131,12 (CH). **EM**:  $m/z$  (%) = 254 ( $\text{M}^+$ , 1,7 %), 92 (14), 91 (100), 82 (23), 67 (49), 65 (13), 55 (12), 54 (24), 41 (18), 39 (19).



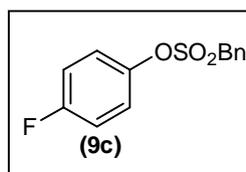
**Bencilsulfonato de 9-bencilsulfoniloxinonilo (7j):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3033, 2920, 2846, 1452, 1359 y 1168 ( $\text{SO}_2$ ), 967, 847, 776, 702  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$** :  $\delta = 1,18$ -1,29 (m, 10H); 1,56-1,67 (m, 4H); 4,03 (t,  $J = 6,6$  Hz, 4H); 4,33 (s, 2H); 7,35-7,45 (m, 10H).  **$^{13}\text{C-RMN}$** :  $\delta = 25,62$  ( $\text{CH}_2$ ); 29,16 ( $\text{CH}_2$ ); 29,47 ( $\text{CH}_2$ ); 29,59 ( $\text{CH}_2$ ); 57,19 ( $\text{CH}_2$ ); 71,60 ( $\text{CH}_2$ ); 128,45 (C); 129,25 (CH); 129,40 (CH); 131,02 (CH). **EM**:  $m/z = 486$  ( $\text{M}^+$ , 1,8 %).



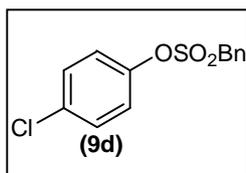
**Bencilsulfonato de 2-alilfenilo (9a):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3079, 2978, 2939, 1638, 1487, 1366 y 1157 ( $\text{SO}_2$ ), 873, 790, 706  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$ = 3,22 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 4,87-5,02 (m, 2H); 5,70-5,86 (m, 1H); 6,97-7,18 (m, 4H); 7,30-7,43 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$ = 33,01 ( $\text{CH}_2$ ); 56,45 ( $\text{CH}_2$ ); 115,46 ( $\text{CH}_2$ ); 121,11 (CH); 126,12 (CH); 126,43 (CH); 126,62 (CH); 127,91 (CH); 128,26 (CH); 129,78 (CH); 129,79 (CH); 132,21 (CH); 134,72 (C); 146,22 (C). **EM:**  $m/z$  = 288 ( $\text{M}^+$ , 1,0 %), 133 (17), 91 (100), 65 (10).



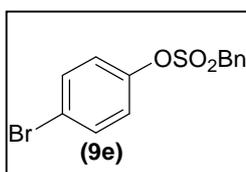
**Bencilsulfonato de 3-metoxifenilo (9b):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3079, 2982, 2943, 1607, 1580, 1491, 1363 y 1172 ( $\text{SO}_2$ ), 943, 858, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 3,66 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 6,55-6,82 (m, 3H); 7,12-7,19 (m, 1H); 7,29-7,40 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 54,45 ( $\text{CH}_3$ ); 55,78 ( $\text{CH}_2$ ); 106,89 (CH); 112,11 (CH); 112,92 (CH); 126,27 (C); 127,94 (CH); 128,21 (CH); 129,12 (CH); 129,79 (CH); 149,14 (C); 159,77 (C). **EM:**  $m/z$  = 278 ( $\text{M}^+$ , 3,0 %), 214 (13), 91 (100), 65 (10).



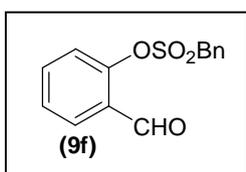
**Bencilsulfonato de 4-fluorfenilo (9c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3079, 2986, 2939, 1601, 1499, 1382 y 1157 ( $\text{SO}_2$ ), 877, 815, 706  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$ = 4,53 (s, 2H); 7,00-7,13 (m, 4H); 7,40-7,52 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$ = 57,33 ( $\text{CH}_2$ ); 116,92 (d,  $^2J_{\text{C-F}}$  = 23,5 Hz, CH); 124,11 (d,  $^3J_{\text{C-F}}$  = 8,8 Hz, CH); 127,64 (CH); 129,42 (CH); 129,81 (CH); 131,32 (CH); 145,32 (d,  $^4J_{\text{C-F}}$  = 2,9 Hz, C), 161,42 (d,  $^1J_{\text{C-F}}$  = 246,5 Hz, C). **EM:**  $m/z$  = 266 ( $\text{M}^+$ , 0,3 %), 202 (10), 91 (100), 83 (10), 65 (12).



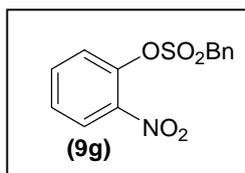
**Bencilsulfonato de 4-clorofenilo (9d):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3106, 3067, 1487, 1370 y 1176 ( $\text{SO}_2$ ), 1149, 1013, 869, 854, 765, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 4,55$  (s, 2H); 6,90-7,10 (m, 2H); 7,33-7,51 (m, 7H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 57,05$  ( $\text{CH}_2$ ); 123,38 (CH); 127,10 (C); 129,06 (CH); 129,92 (CH); 130,86 (CH); 131,25 (CH); 132,79 (C); 147,59 (C). **EM:**  $m/z = 282$  ( $\text{M}^+$ , 0,5 %), 91 (100), 65 (10).



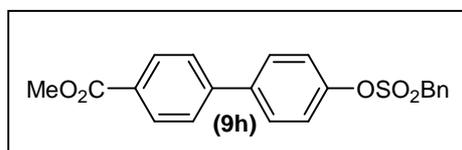
**Bencilsulfonato de 4-bromofenilo (9e):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3099, 3071, 1895, 1438, 1370, 1355 y 1157 ( $\text{SO}_2$ ), 1067, 1017, 873, 838, 757, 706  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 4,42$  (s, 2H); 6,90-7,00 (m, 2H); 7,31-7,49 (m, 7H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 57,45$  ( $\text{CH}_2$ ); 120,90 (C); 124,14 (CH); 127,47 (CH); 129,46 (CH); 129,80 (CH); 131,25 (CH); 132,32 (C); 148,57 (C). **EM:**  $m/z = 327$  ( $\text{M}^+$ , 0,3 %), 91 (100), 65 (10).



**Bencilsulfonato de 2-formilfenilo (9f):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3067, 3033, 2978, 2932, 1700, 1603, 1456, 1366 y 1157 ( $\text{SO}_2$ ), 1064, 877, 773, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$ :**  $\delta = 4,66$  (s, 2H); 7,37-7,70 (m, 9H); 9,95 (s, 1H).  **$^{13}\text{C RMN}$ :**  $\delta = 57,81$  ( $\text{CH}_2$ ); 122,51 (CH); 123,82 (CH); 127,24 (C); 127,93 (CH); 128,78 (CH) 129,42 (CH); 129,64 (CH); 130,04 (CH); 131,26 (C); 147,33 (C); 188,26 (C). **EM:**  $m/z = 276$  ( $\text{M}^+$ , 0,4 %), 121 (10), 91 (100), 65 (21), 39 (11).

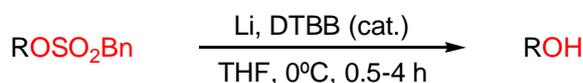


**Bencilsulfonato de 2-nitrofenilo (9g):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3099, 3071, 1600, 1537, 1471, 1370 (NO<sub>2</sub>), 1343 y 1168 (SO<sub>2</sub>), 1083, 889, 838, 788, 702, 609 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 4,85 (s, 2H); 7,31-7,85 (m, 8H); 8,00-8,23 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 58,81 (CH<sub>2</sub>); 125,59 (CH); 126,44 (CH); 126,88 (C); 127,82 (CH); 129,47 (CH); 129,91 (CH); 131,46 (CH); 134,86 (CH); 141,69 (C); 145,55 (C). **EM:** *m/z* = 293 (M<sup>+</sup>, 0,3 %), 91 (100), 65 (10).



**4-(4-Bencilsulfoniloxifenil)benzoato de metilo (9h):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3064, 3033, 3005, 2955, 1720, 1603, 1495, 1429, 1348 y 1145 (SO<sub>2</sub>), 1118, 842, 768, 703 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 3,95 (s, 3H); 4,57 (s, 2H); 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H); 7,60 (d, *J* = 8,8, 4H); 7,41-7,53 (m, 5H); 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H); 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 52,52 (CH<sub>3</sub>); 57,44 (CH<sub>2</sub>); 122,81 (CH); 127,41 (C); 127,62 (CH); 129,12 (CH); 129,42 (CH); 129,74 (C); 129,81 (CH); 130,61 (CH); 131,32 (CH); 139,54 (C); 144,52 (C); 149,61 (C); 167,21 (C). **EM:** *m/z* = 382 (M<sup>+</sup>, 1,3 %), 318 (11), 139 (12), 91 (100), 65 (10).

#### 4.9 Desprotección de bencilsulfonatos. Procedimiento general

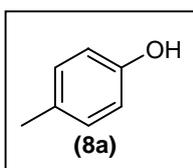


R = arilo, alquilo

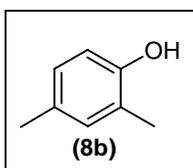
#### Esquema 4.8

En un matraz de reacción previamente secado y bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), se agregó DTBB (27 mg, 0.1 mmol) y Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol) en THF (5.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, tomando una coloración verde oscuro al cabo de 5 a 20 minutos, indicando así la formación del arenuro de litio correspondiente. El

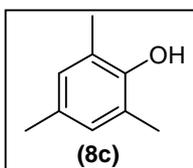
matraz de reacción se sumergió en un baño de hielo a 0° C, y se agregó lentamente el correspondiente bencilsulfonato (1.0 mmol) en THF (5.0 mL). Después de la conversión total del material de partida (CGL o TLC), la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (20.0 ml) y se lavó con HCl 10 % (2 x 20.0 ml), agua (2 x 20.0 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 20.0 mL). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó, y se procedió a purificar el producto de reacción por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos de reducción obtenidos se dan a continuación:



**4-Metilfenol (8a):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3296, 2951, 2940, 1613, 1225, 1173, 740  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 2,25 (s, 3H); 5,30 (s, 1H); 6,63-6,79 (m, 2H); 6,97-7,10 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 20,39 ( $\text{CH}_3$ ); 115,35 (CH); 130,16 (C); 130,17 (CH); 152,92 (C). **EM:**  $m/z$  = 108 ( $\text{M}^+$ , 100%), 107 (93), 79 (16), 77 (19).

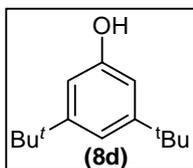


**2,4-Dimetilfenol (8b):** líquido rojo. **IR** (líquido): 3403, 3016, 2923, 2863, 1615, 1596, 1265, 1120, 1037, 876, 768  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 2,23 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 5,36 (s, 1H); 6,59-6,92 (m, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 15,70 ( $\text{CH}_3$ ); 20,39 ( $\text{CH}_3$ ); 115,03 (CH); 123,90 (CH); 127,43 (CH); 130,02 (C); 131,75 (CH); 151,40 (C). **EM:**  $m/z$  = 122 ( $\text{M}^+$ , 100%), 121 (51), 107 (86), 91 (14), 79 (12), 77 (21), 39 (10).

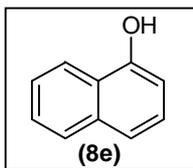


**2,4,6-Trimetilfenol (8c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3396, 3013, 2944, 1612, 1466, 1338, 1202, 1012, 853  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 2,19 (s, 9H); 4,42 (s, 1H); 6,77 (s, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**

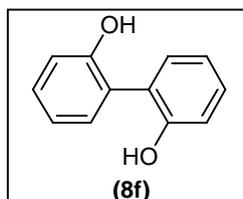
$\delta = 15,76$  (CH<sub>3</sub>); 20,37 (CH<sub>3</sub>); 122,95 (C); 129,14 (CH); 129,33 (C); 149,90 (C). **EM:**  $m/z = 136$  (M<sup>+</sup>, 100%), 137 (M+1, 10), 135 (31), 121 (86), 91 (16), 77 (10).



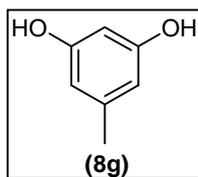
**3,5-Di-*ter*-butilfenol (8d):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3308, 3074, 2903, 2868, 1614, 1494, 1393, 1307, 1214, 1127, 1026, 954, 854, 660 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta = 1,29$  (s, 18H); 4,80 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,99 (s, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta = 31,37$  (CH<sub>3</sub>); 34,79 (C); 109,84 (CH); 115,02 (CH); 152,61 (C); 154,75 (C). **EM:**  $m/z = 206$  (M<sup>+</sup>, 30%), 192 (15), 191 (100), 57 (68), 41 (13).



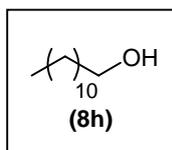
**1-Naftol (8e):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3310, 3076, 1634, 1599, 1460, 1387, 1149, 877, 790 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta = 5,43$  (s, 1H); 6,72-6,75 (m, 1H); 7,24-7,28 (m, 1H); 7,41-7,49 (m, 2H); 7,77-7,81 (m, 1H); 8,15-8,18 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta = 108,88$  (CH); 120,82 (CH); 121,44 (CH); 124,41 (C); 125,33 (CH); 125,84 (CH); 126,43 (CH); 127,71 (CH); 134,77 (C); 151,16 (C). **EM:**  $m/z = 144$  (M<sup>+</sup>, 100%), 145 (M+1,11), 116 (31), 115 (56).



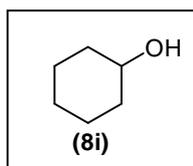
**2-(2-Hidroxifenil)fenol (8f):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3168, 1485, 1441, 1341, 1298, 1060, 767 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta = 6,00$  (s<sub>ancho</sub>, 2H); 6,90-7,35 (m, 8H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta = 116,76$  (CH); 121,75 (CH); 124,82 (C); 129,60 (CH); 131,57 (CH); 152,38 (C). **EM:**  $m/z = 186$  (M<sup>+</sup>, 100%), 187 (M+1,14), 158 (25), 157 (29), 139 (14), 131 (24), 129 (12), 128 (13).



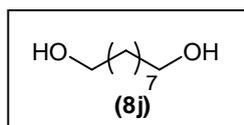
**5-Metil-1,3-bencenodiol (8g):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3300, 3098, 2985, 1620, 1470, 890, 724, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,35$  (s, 3H); 6,11-6,25 (m, 3H); 9,02 (s, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 22,43$  ( $\text{CH}_3$ ); 102,61 (CH); 107,29 (CH); 141,12 (C); 157,82 (C). **EM:**  $m/z = 186$  ( $\text{M}^+$ , 100%).



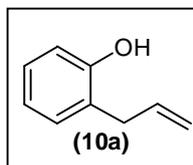
**1-Dodecanol (8h):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3362, 2956, 2924, 1468, 1379, 1058, 721  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,81$  (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 1,15-1,34 (m, 20H); 2,09 (s, 1H); 3,56 (t,  $J = 6,6$  Hz, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 14,11$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,77 ( $\text{CH}_2$ ); 25,91 ( $\text{CH}_2$ ); 29,46 ( $\text{CH}_2$ ); 29,59 ( $\text{CH}_2$ ); 29,76 ( $\text{CH}_2$ ); 32,03 ( $\text{CH}_2$ ); 62,87 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 186$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 140 (15), 112 (15), 111 (23), 98 (28), 97 (46), 85 (12), 84 (75), 82 (30), 71 (23), 70 (76), 69 (86), 68 (33), 67 (11), 57 (69), 56 (84), 55 (100), 43 (96), 42 (27), 41 (73), 39 (11), 31 (18), 29 (34), 27 (16).



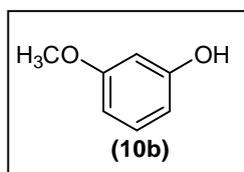
**Ciclohexanol (8i):** líquido incoloro. **IR** (líquido): 3331, 2932, 2855, 1452, 1346, 1174, 1034, 970  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,97$ -2,42 (m, 10H); 3,14 (s, 1H); 3,47-3,69 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 24,38$  ( $\text{CH}_2$ ); 25,64 ( $\text{CH}_2$ ); 35,52 ( $\text{CH}_2$ ); 70,11 (CH). **EM:**  $m/z = 100$  ( $\text{M}^+$ , 3,3%), 82 (46), 71 (13), 67 (27), 57 (100), 56 (13), 54 (15), 44 (24), 41 (23), 39 (11), 29 (10), 27 (11).



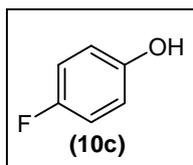
**1-9-Nonanodiol (8j):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3276, 2930, 2917, 2886, 1486, 1229, 1123, 1072, 1001, 981  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,19-1,69$  (m, 16H); 2,04 (s, 2H); 3,62 (t,  $J = 6,3$  Hz, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 25,76$  ( $\text{CH}_2$ ); 29,40 ( $\text{CH}_2$ ); 29,58 ( $\text{CH}_2$ ); 32,70 ( $\text{CH}_2$ ); 62,82 ( $\text{CH}_2$ ). **EM:**  $m/z = 160$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 96 (28), 95 (23), 83 (17), 82 (53), 81 (40), 70 (12), 69 (33), 68 (60), 67 (61), 57 (21), 56 (25), 55 (85), 54 (41), 44 (10), 43 (34), 42 (32), 41 (100), 39 (26), 31 (78), 29 (36), 27 (30).



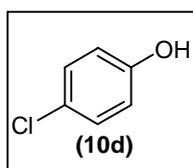
**2-Alilfenol (10a):** líquido rojo. **IR** (líquido): 3078, 3036, 2906, 2833, 2723, 1638, 1592, 1489, 1466, 1217, 1154, 1040, 997, 753  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 3,39$  (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 4,50 (s, 1H); 5,01-5,32 (m, 2H); 5,87-6,09 (m, 1H); 6,68-7,16 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 34,86$  ( $\text{CH}_2$ ); 115,84 (CH); 116,31 ( $\text{CH}_2$ ); 121,05 (CH); 125,70 (C), 127,83 (CH), 130,46 (CH); 136,48 (CH); 153,92 (C). **EM:**  $m/z = 134$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 135 ( $\text{M}+1$ , 10), 133 (39), 119 (36), 117 (14), 116 (11), 115 (46), 107 (32), 105 (34), 103 (13), 91 (74), 89 (12), 79 (28), 78 (38), 77 (63), 65 (15), 63 (21), 53 (14), 52 (15), 51 (38), 50 (19), 27 (25).



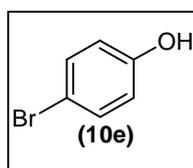
**3-Metoxifenol (10b):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3393, 3005, 2907, 1599, 1494, 1464, 1268, 1149, 1076, 765, 686  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 3,75$  (s, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,40-6,65 (m, 3H); 7,02-7,21 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 55,33$  ( $\text{CH}_3$ ); 101,71 (CH); 106,62 (CH); 108,16 (CH); 130,31 (CH); 156,65 (C); 160,70 (C). **EM:**  $m/z = 124$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 95 (29), 94 (54), 81 (33), 66 (20), 65 (11), 39 (15).



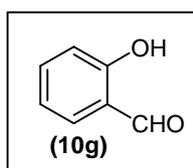
**4-Fluorfenol (10c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3377, 1634, 1535, 1222, 1131, 1094, 861, 711  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 4,87$  (s, 1H); 6,69-7,02 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 116,38$  (d,  $J = 23,5$  Hz, CH); 116,66 (d,  $J = 7,6$  Hz, CH); 151,84 (d,  $J = 2,35$  Hz, C-OH); 157,75 (d,  $J = 238,3$  Hz, C-F). **EM:**  $m/z = 122$  ( $M^+$ , 1%), 112 (100), 84 (26), 83 (33), 64 (17), 57 (16).



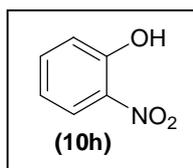
**4-Clorofenol (10d):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3323, 1623, 1496, 1364, 1223, 866, 644  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 5,23$  (s, 1H); 6,66-6,83 (m, 2H); 7,10-7,27 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 116,76$  (CH); 125,96 (C); 129,64 (CH); 153,80 (C). **EM:**  $m/z = 128$  ( $M^+$ , 100%), 130 ( $M+2$ , 30), 100 (14), 65 (49), 64 (17), 63 (17), 39 (19).



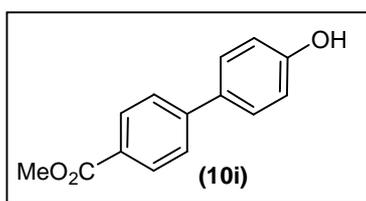
**4-Bromofenol (10e):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3366, 1638, 1490, 1436, 1336, 1244, 827, 610  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 5,13$  (s, 1H); 6,62-6,79 (m, 2H); 7,24-7,41 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 113,15$  (C); 117,27 (CH); 132,56 (CH); 154,33 (C). **EM:**  $m/z = 172$  ( $M^+$ , 94%), 174 ( $M+2$ , 91), 93 (34), 65 (100), 64 (14), 63 (28), 62 (14), 39 (46), 38 (18), 37 (10).



**2-Hidroxibenzaldehído (10g):** líquido rojo.  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 6,80-7,15$  (m, 2H); 7,45-7,70 (m, 2H); 9,82 (s, 1H); 11,31 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 117,93$  (CH); 120,20 (CH); 134,09 (CH), 137,29 (CH); 161,98 (C); 196,14 (C). **EM:**  $m/z = 122$  ( $M^+$ , 100%), 121 (95), 93 (19), 65 (28), 39 (21).

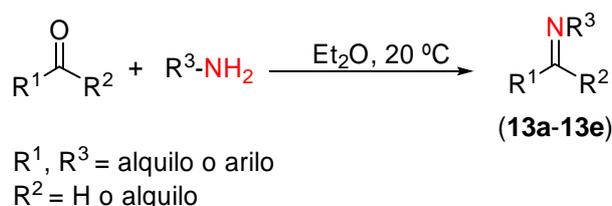


**2-Nitrofenol (10h):** sólido amarillo. **IR** (KBr): 3249, 1615, 1590, 1479, 1376, 1267, 765, 667  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 6,89-7,21$  (m, 3H); 7,49-7,69 (m, 1H); 8,05-8,17 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 119,99$  (CH); 120,24 (CH); 125,06 (CH); 133,77 (C); 137,55 (CH); 155.16 (C). **EM:**  $m/z = 139$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 109 (M, 19), 93 (12), 81 (20), 65 (42), 64 (23), 63 (26), 53 (13), 39 (33).



**4-(4-Hidroxifenil)-benzoato de metilo (10i):** sólido blanco.  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 4,01$  (s, 3H); 5,26 (s, 1H); 6,77-7,00 (m, 1H); 7,37-7,71 (m, 2H); 7,94-8,15 (m, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 51,70$  ( $\text{CH}_3$ ); 115,22 (CH); 126,02 (CH); 127,49 (C); 128,08 (CH); 129,74 (CH); 130,98 (C); 145,50 (C); 157,16 (C); 167,37 (C). **EM:**  $m/z = 228$  ( $\text{M}^+$ , 5%).

#### 4.10 Síntesis de iminas (compuestos 13a-13e). Procedimiento general<sup>8</sup>

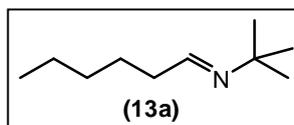


**Esquema 4.9**

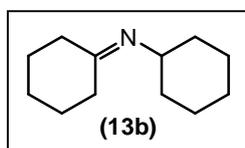
En un balón previamente secado y bajo atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ), se colocaron tamices moleculares secos (2.5 g) y una amina primaria (1.1 mmol), junto con el correspondiente compuesto carbonílico (1.0 mmol), en dietil éter (5.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición total de los sustratos de partida. Una vez finalizada la reacción (CGL o TLC), la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (20.0 mL) y se lavó con una solución de sulfato de cobre(II) (3 x 10.0 mL). La fase

<sup>8</sup> Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1570-1572.

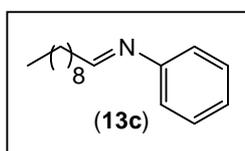
etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Los datos físicos y espectroscópicos de las iminas obtenidas se dan a continuación:



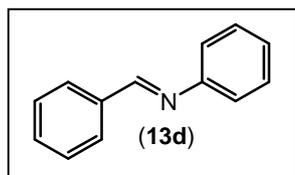
**N1-(ter-butyl)-1-hexanimina (13a):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3085, 2975,  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,82-1,44$  (m, 9H); 1,45 (s, 9H); 2,06-2,67 (m, 2H); 8,14 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 14,05$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,65 ( $\text{CH}_2$ ); 27,91 ( $\text{CH}_2$ ); 28,09 ( $\text{CH}_2$ ); 29,88 ( $\text{CH}_2$ ); 30,33 ( $\text{CH}_3$ ); 56,21 (C); 159,78 (C=N). **EM:**  $m/z = 155$  ( $\text{M}^+$ , 10%).



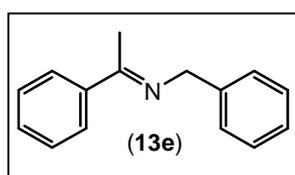
**N1-ciclohexil-1-ciclohexanimina (13b):** aceite amarillo.  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 1,31-1,80$  (m, 12H); 2,08-2,55 (m, 8H); 3,22-3,55 (m, 1H).  **$^{13}\text{C}$  RMN:**  $\delta = 25,27$  ( $\text{CH}_2$ ); 25,49 ( $\text{CH}_2$ ); 26,54 ( $\text{CH}_2$ ); 27,41 ( $\text{CH}_2$ ); 33,87 ( $\text{CH}_2$ ); 35,12 ( $\text{CH}_2$ ); 37,39 ( $\text{CH}_2$ ); 62,00 (CH); 173,48 (C). **EM:**  $m/z = 179$  ( $\text{M}^+$ , 5%).



**N1-Fenil-1-decanimina (13c):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3075, 2968, 1569, 1466, 1216  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta = 0,89$  (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 1,06-1,51 (m, 14H); 2,01-2,41 (m, 2H); 7,01-7,05 (m, 5H); 7,52 (t,  $J = 7,1$  Hz).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta = 14,06$  ( $\text{CH}_3$ ); 21,22 ( $\text{CH}_2$ ); 22,55 ( $\text{CH}_2$ ); 26,59 ( $\text{CH}_2$ ); 28,71 ( $\text{CH}_2$ ); 29,29 ( $\text{CH}_2$ ); 29,41 ( $\text{CH}_2$ ); 29,65 ( $\text{CH}_2$ ); 31,85 ( $\text{CH}_2$ ); 122,11 (CH); 124,67 (CH); 128,01 (CH); 143,18 (CH); 150,20 (C). **EM:**  $m/z = 231$  ( $\text{M}^+$ , 3%).

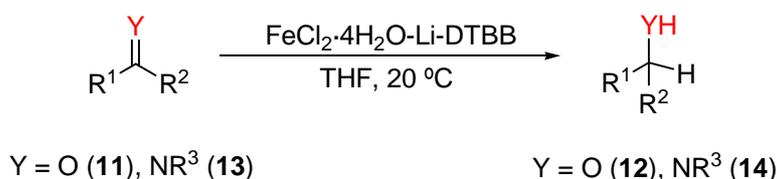


**Bencilidenanilina (13d):** aceite amarillo. **IR** (nujol) 2955, 2855, 1627, 1578, 1463, 1169, 762, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 7,10\text{-}7,54$  (m, 8H); 7,80-7,94 (m, 2H); 8,42 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 120,83$  (CH); 125,86 (CH); 128,67 (CH); 128,76 (CH); 129,08 (CH); 131,24 (CH); 136,25 (C); 152,07 (C); 160,14 (CH). **EM:**  $m/z = 181$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 182 ( $\text{M}+2$ , 14), 180 (95), 104 (14), 78 (14), 77 (59), 51 (20).



**N1-etil-1-fenil-1-etanimina (13e):** aceite amarillo. **IR** (líquido) 3140, 2879, 1574, 1468, 1210  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,17$  (s, 3H); 4,59 (s, 2H); 7,21-7,55 (m, 10H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 17,88$  ( $\text{CH}_3$ ); 55,64 ( $\text{CH}_2$ ); 127,19 (CH); 127,59 (CH); 127,65 (CH); 128,01 (CH); 129,98 (CH); 139,25 (C); 141,18 (C); 166,10 (C). **EM:**  $m/z = 209$  ( $\text{M}^+$ , 3%).

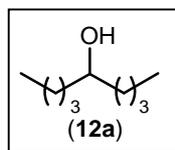
#### 4.11 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas. Procedimiento general



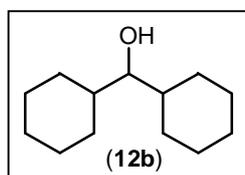
**Esquema 4.10**

A una mezcla de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (198.0 mg, 1.0 mmol), Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol) y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó una solución del correspondiente compuesto carbonílico o imina (1.0 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ). La mezcla de reacción, inicialmente de color verde oscuro cambió luego a color negro, indicando así la formación del  $\text{Fe}(0)$  nanoparticulado. Una vez finalizada la reacción (CGL o TLC), la mezcla fue diluída con dietil éter (20.0 ml) y se lavó con agua (20.0 ml). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se procedió a purificar el producto de reacción por

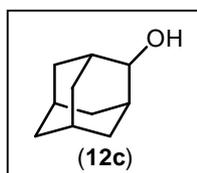
cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos de reducción obtenidos se dan a continuación:



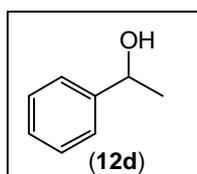
**5-Nonanol (12a):** líquido incoloro.  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,79-3,64$  (m, 19 H); 3,57 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 14,12$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,88 ( $\text{CH}_2$ ); 27,98 ( $\text{CH}_2$ ); 37,29 ( $\text{CH}_2$ ); 71,99 (CH). **EM:**  $m/z = 144$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 87 (50), 69 (100), 43 (11).



**Diciclohexilmetanol (12b):** aceite coloreado. **IR** (líquido): 3341, 3100, 2980, 1640, 1478  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,27-1,72$  (m, 22H); 2,96-3,19 (m, 1H); 3,81 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 26,11$  ( $\text{CH}_2$ ); 27,67 ( $\text{CH}_2$ ); 28,29 ( $\text{CH}_2$ ); 38,59 (CH); 74,01 (CH). **EM:**  $m/z = 196$  ( $\text{M}^+$ , 0,2%), 113 (31), 112 (17), 95 (100), 67 (16), 55 (30), 41 (28).

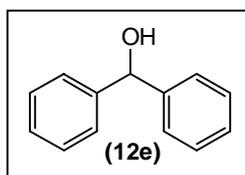


**2-Adamantanol (12c):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3300, 29874, 1645, 1476  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,54-1,99$  (m, 10H); 3,82-4,18 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 28,92$  (CH); 31,55 ( $\text{CH}_2$ ); 34,66 (CH); 37,82 ( $\text{CH}_2$ ); 74,79 (CH). **EM:**  $m/z = 152$  ( $\text{M}^+$ , 1%).

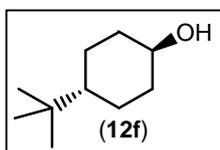


**1-Feniletanol (12d):** líquido incoloro. **IR** (líquido) 3364, 2973, 1493, 1451, 1285, 1178, 1010, 997, 761, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,49$  (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H); 4,68-4,90 (m, 1H); 5,95 (s, 1H); 7,19 (s, 5H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 24,89$  ( $\text{CH}_3$ ); 69,98 (CH); 125,39 (CH); 127,01

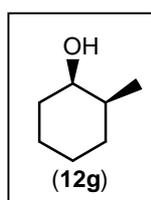
(CH); 128,75 (CH); 145,72 (C). **EM:**  $m/z = 122$  ( $M^+$ , 32%), 107 (100), 105 (10), 79 (80), 78 (19), 77 (41), 51 (17), 43 (24).



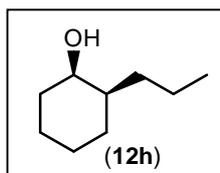
**Difenilmetanol (12e):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3330, 2985, 1210, 1140, 768, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,98$  (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 7,19 (s, 10H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 79,66$  (CH); 126,32 (CH); 128,32 (CH), 129,35 (CH); 140,31 (C). **EM:**  $m/z = 184$  ( $M^+$ ).



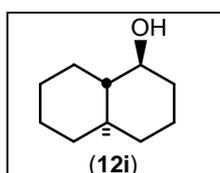
**trans-4-ter-Butilciclohexanol (12f):** sólido blanco. **IR** (KBr) 3299, 2966, 2860, 1477, 1133  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,72-0,89$  (s, 9H); 1,32-1,55 (m, 4H); 1,92-2,52 (m, 7H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 26,61$  ( $\text{CH}_3$ ); 27,96 (CH); 27,98 ( $\text{CH}_2$ ); 31,48 (C); 41,68 ( $\text{CH}_2$ ); 47,15 (CH). **EM:**  $m/z = 156$  ( $M^+$ , 1%), 123 (14), 99 (13), 83 (21), 82 (26), 81 (39), 80 (16), 67 (31), 57 (100), 56 (37), 55 (15), 41 (28), 29 (14).



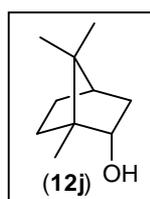
**cis-2-Metilciclohexanol (12g):** líquido incoloro. **IR** (líquido) 3361, 2928, 2858, 1450, 1098, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,81-0,89$  (m, 3H); 1,22-1,94 (m, 9H); 3,20-3,45 (m, 1H); 3,75 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 14,55$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,11 ( $\text{CH}_2$ ); 28,81 ( $\text{CH}_2$ ); 29,62 ( $\text{CH}_2$ ); 34,07 ( $\text{CH}_2$ ); 29,71 (CH); 80,01 (CH). **EM:**  $m/z = 114$  ( $M^+$ , 18%), 96 (60), 81 (74), 72 (10), 71 (51), 70 (16), 68 (78), 67 (30), 57 (100), 56 (12), 55 (45), 54 (20), 45 (11), 44 (25), 43 (20), 42 (21), 41 (38), 39 (21), 29 (18), 27 (18).



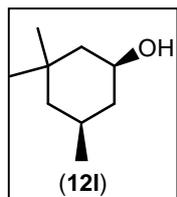
**cis-2-Propilciclohexanol (12h):** líquido incoloro: IR (líquido) 3373, 2930, 2869, 1449, 1195, 975  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,96$  (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H); 1,05-1,61 (m, 13H); 3,32 (s, 1H); 3,71-3,94 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 14,42$  ( $\text{CH}_3$ ); 20,89 ( $\text{CH}_2$ ); 22,11 ( $\text{CH}_2$ ); 2614 ( $\text{CH}_2$ ); 27,35 ( $\text{CH}_2$ ); 30,89 ( $\text{CH}_2$ ); 34,3 ( $\text{CH}_2$ ); 44,45 ( $\text{CH}$ ); 78,68 ( $\text{CH}$ ). **EM:**  $m/z = 142$  ( $\text{M}^+$ , 1,2%), 124 (35), 107 (17), 99 (14), 96 (34), 95 (46), 83 (13), 82 (100), 81 (64), 71 (20), 69 (22), 68 (44), 67 (47), 57 (70), 56 (16), 55 (40), 54 (22), 44 (16), 43 (23), 42 (11), 41 (45), 39 (17), 29 (19), 27 (19).



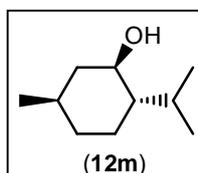
**(1R\*,4aR\*,8aS\*)-Decahidronaftalen-1-ol (12i):** aceite coloreado. IR (líquido film)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,12$ -1,60 (m, 16H); 3,04 (s, 1H); 3,10-3,25 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 19,89$  ( $\text{CH}_2$ ); 24,78 ( $\text{CH}_2$ ); 26,11 ( $\text{CH}_2$ ); 26,45 ( $\text{CH}_2$ ); 31,57 ( $\text{CH}_2$ ); 34,57 ( $\text{CH}_2$ ); 36,02 ( $\text{CH}$ ); 47,64 ( $\text{CH}$ ); 76,28 ( $\text{CH}$ ). **EM:**  $m/z = 154$  ( $\text{M}^+$ , 10%), 137 (11), 136 (100), 111 (36), 108 (30), 107 (37), 95 (41), 94 (55), 93 (36), 91 (10), 69 (18), 68 (20), 67 (69), 57 (26), 55 (41), 53 (21), 44 (10), 43 (13), 42 (10), 41 (49), 39 (37).



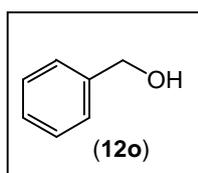
**endo-Borneol (12j):** sólido blanco. IR (KBr) 3331, 2879, 1454, 1308, 1136  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,71$ -1,92 (m, 16H); 2,11-2,32 (m, 1H); 3,92-4,15 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 13,66$  ( $\text{CH}_3$ ); 19,04 ( $\text{CH}_3$ ); 20,55 ( $\text{CH}$ ); 26,31 ( $\text{CH}_2$ ); 28,66 ( $\text{CH}_2$ ); 39,45 ( $\text{CH}_2$ ); 45,54 ( $\text{CH}$ ); 48,40 (C); 49,87 (C); 77,77 (C). **EM:**  $m/z = 154$  ( $\text{M}^+$ , 0,4%), 110 (16), 95 (100), 67 (14), 55 (14), 43 (14), 41 (28), 39 (16).



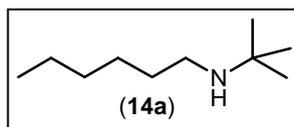
**cis-3,3,5-Trimetilciclohexanol (12l):** sólido blanco. IR (KBr): 3340, 2980, 2920, 1460, 1178, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,79-0,91$  (m, 9H); 1,01-1,72 (m, 7H); 3,85 (tt,  $J = 2,1$  Hz,  $J = 0,4$  Hz, 1H); 4,95 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 21,60$  ( $\text{CH}_3$ ); 23,00 (CH); 27,92 ( $\text{CH}_3$ ); 23,82 (C); 45,44 ( $\text{CH}_2$ ); 49,41 ( $\text{CH}_2$ ); 55,13 ( $\text{CH}_2$ ); 65,23 (CH). **EM:**  $m/z = 142$  ( $\text{M}^+$ , 1,2%), 124 (11), 109 (100), 85 (24), 83 (48), 82 (11), 81 (11), 71 (23), 69 (16), 68 (17), 67 (17), 57 (19), 56 (22), 55 (24), 44 (10), 43 (14), 41 (29), 39 (11), 29 (11).



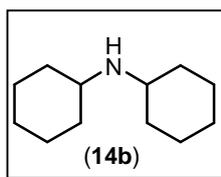
**(-)-Mentol (12m):** sólido blanco. IR (KBr) 3344, 2956, 2922, 1456, 1180, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,77-2,41$  (m, 19H); 3,41-3,65 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 16,49$  ( $\text{CH}_3$ ); 21,35 ( $\text{CH}_3$ ); 22,55 (CH); 23,60 ( $\text{CH}_2$ ); 26,22 (CH); 34,96 ( $\text{CH}_2$ ); 45,96 ( $\text{CH}_2$ ); 50,54 (CH); 71,88 (CH). **EM:**  $m/z = 156$  ( $\text{M}^+$ , 1%), 138 (19), 123 (28), 109 (11), 96 (26), 95 (69), 83 (13), 82 (36), 81 (71), 71 (100), 69 (30), 68 (14), 67 (26), 57 (17), 56 (20), 55 (41), 43 (24), 41 (38), 39 (12), 29 (14), 27 (16).



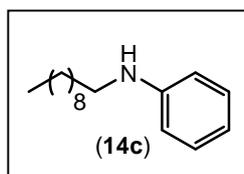
**Alcohol bencílico (12o):** líquido incoloro: IR (líquido): 3200, 2980, 1570, 1476, 1120, 890, 750  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 3,05$  (s, 1H); 4,78 (s, 2H); 7,18 (s, 5H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 68,11$  ( $\text{CH}_2$ ); 127,22 (CH); 127,74 (CH); 129,03 (CH); 141,22 (C). **EM:**  $m/z = 108$  ( $\text{M}^+$ , 25%), 79 (100).



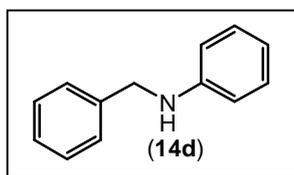
**N-ter-butylhexilamina (14a):** líquido incoloro. IR (líquido)  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,96$  (t,  $J = \text{Hz}$ , 3H); 1,12 (s, 9H); 1,29-1,41 (m, 8H); 2,54 (t,  $J = \text{Hz}$ , 2H); (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 14,10$  (CH $\cdot$ ); 22,82 (CH $_2$ ); 26,85 (CH $_2$ ); 31,03 (CH $_3$ ); 31,21 (CH $_2$ ); 31,65 (CH $_2$ ); 44,65 (CH $_2$ ); 53,62 (C).



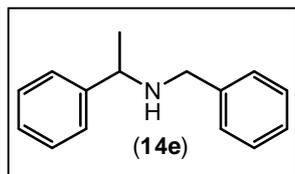
**N-Diciclohexilamina (14b):** líquido incoloro. IR (líquido): 2926, 2853, 1464, 1449, 1368, 1126, 1073, 959  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,80$ -1,55 (m, 20H); 2,46-2,83 (m, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 25,39$  (CH $_2$ ); 26,32 (CH $_2$ ); 34,51 (CH $_2$ ); 53,17 (CH). EM:  $m/z = 181$  (M $^+$ , 14%), 139 (11), 138 (100), 56 (39), 55 (13), 41 (13).



**N-Decilanilina (14c):** líquido incoloro. IR (líquido): 3212, 2987, 2856, 1460, 1214  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 0,96$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H); 1,12-1,71 (m, 16H); 2,91-3,89 (m, 2H); 4,23 (s, 1H); 6,51-7,15 (m, 5H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 14,11$  (CH $_3$ ); 22,81 (CH $_2$ ); 27,14 (CH $_2$ ); 29,41 (CH $_2$ ); 29,41 (CH $_2$ ); 29,74 (CH $_2$ ); 30,25 (CH $_2$ ); 31,98 (CH $_2$ ); 45,14 (CH $_2$ ); 113,52 (CH); 117,25 (CH); 129,64 (CH); 147,67 (C). EM:  $m/z = 233$  (M $^+$ , 11%).

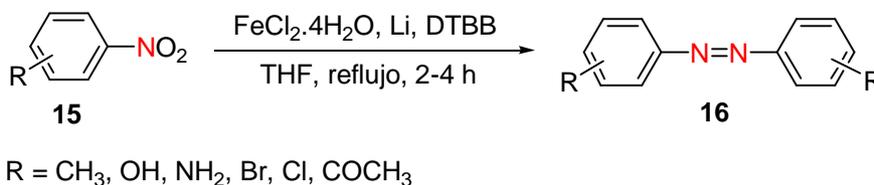


**Fenilbencilamina (14d):** aceite coloreado. IR (líquido): 3210, 2980, 2785, 1574, 1465, 1210  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 4,18$  (s, 2H); 4,35 (s, 1H); 6,70-7,33 (m, 10H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 48,18$  (CH $_2$ ); 112,81 (CH); 117,47 (CH), 127,13 (CH), 127,43 (CH); 128,56 (CH), 129,20 (CH); 139,48 (C); 148,13 (C). EM:  $m/z = 183$  (M $^+$ , 53%), 182 (18), 106 (17), 91 (100), 77 (14), 65 (12).



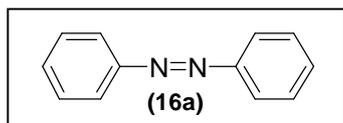
**Etil(1-feniletil)amina (14e):** aceite coloreado. **IR** (líquido): 3215, 2985, 1589, 1468, 1211, 980, 785, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 1,38 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H); 1,79 (s, 1H); 3,51-3,78 (m, 3H); 7,08-7,39 (m, 10H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 23,59 ( $\text{CH}_3$ ); 52,25 ( $\text{CH}_2$ ); 56,41 (CH); 125,71 (CH); 126,35 (CH); 127,72 (CH); 127,88 (CH); 128,05 (CH); 141,83 (C); 147,49 (C). **EM:**  $m/z$  = 211 ( $\text{M}^+$ , 1,2%), 197 (15), 196 (98), 105 (15), 91 (100), 65 (11).

#### 4.12 Acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos. Síntesis de azocompuestos (compuestos 16a-16m). Procedimiento general

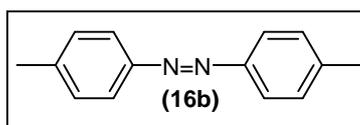


#### Esquema 4.11

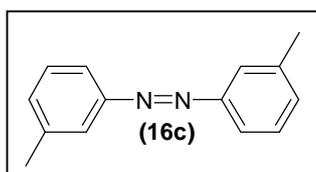
A una mezcla de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (198,0 mg, 1.0 mmol), Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol) y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó una solución del correspondiente derivado nitroaromático (1.0 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte ( $\text{N}_2$ ). La mezcla se calentó a reflujo de THF ( $68^\circ\text{C}$ ) y se agitó hasta la desaparición del sustrato de partida. La mezcla de reacción, inicialmente de color verde oscuro cambió luego a color negro, indicando así la formación de las nanopartículas de  $\text{Fe}(0)$ . Una vez finalizada la reacción (CGL o TLC), la mezcla de reacción fue diluída con dietil éter (20.0 ml) y se lavó con agua (20.0 ml). La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se evaporó y se procedió a purificar el producto de reacción por cromatografía preparativa en placa fina (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los azocompuestos obtenidos se dan a continuación:



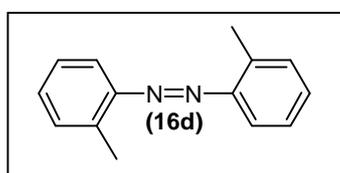
**Azobenceno (16a):** sólido naranja. **IR** (KBr): 3128, 1582, 1484, 1463, 1397, 984, 851, 777  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 7,43\text{-}7,52$  (m, 6H); 7,90-7,93 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 122,84$  (CH); 129,04 (CH); 130,94 (CH); 152,66 (C). **EM:**  $m/z = 182$  ( $\text{M}^+$ , 57%), 105 (20), 77 (100), 51 (18).



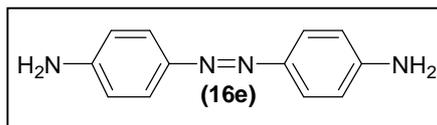
**4,4'-Dimetilazobenceno (16b):** sólido naranja. **IR** (KBr): 3021, 2921, 1598, 1501, 1411, 1294, 1208, 1152, 1108, 1035, 1010  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,41$  (s, 6H); 7,28-7,31 (m, 4H); 7,80-7,83 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 21,52$  ( $\text{CH}_3$ ); 122,63 (CH); 129,65 (CH); 141,11 (C); 150,74 (C). **EM:**  $m/z = 210$  ( $\text{M}^+$ , 15%), 91 (100).



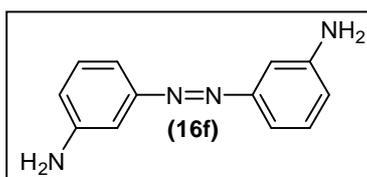
**3,3'-Dimetilazobenceno (16c):** sólido naranja. **IR** (KBr): 3021, 2945, 1605, 1513, 1377, 1164, 1147, 978, 921, 884, 796  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,44$  (s, 6H); 7,26-7,40 (m, 4H); 7,72-7,74 (m, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 21,31$  ( $\text{CH}_3$ ); 120,44 (CH); 122,94 (CH); 128,85 (CH); 131,64 (CH); 138,87 (C); 152,82 (C). **EM:**  $m/z = 210$  ( $\text{M}^+$ , 28%), 119 (10), 107 (11), 91 (100), 65 (21), 18 (28).



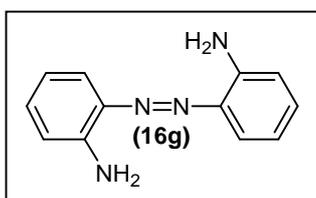
**2,2'-Dimetilazobenceno (16d):** sólido naranja. **IR** (KBr): 3025, 2978, 1600, 1481, 1450, 770  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,71$  (s, 6H); 7,01-7,82 (m, 6H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 19,31$  ( $\text{CH}_3$ ); 126,18 (CH); 130,05 (CH); 131,07 (CH); 134,64 (C); 154,38 (C). **EM:**  $m/z = 210$  ( $\text{M}^+$ , 14%), 91 (100).



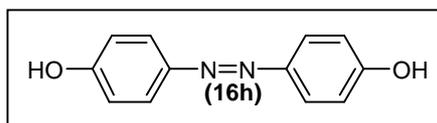
**4,4'-Diaminoazobenceno (16e):** sólido naranja. IR (KBr): 3215, 1475, 1210, 756, 689  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$  (acetona  $d_6$ ):  $\delta = 5,01$  (s, 4H); 6,65 (d,  $J = 8,3$  Hz, 4H); 7,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (acetone  $d_6$ ):  $\delta = 115,20$  (CH); 125,26 (CH); 151,95 (C); 157,89 (C). EM:  $m/z = 212$  ( $\text{M}^+$ , 10%).



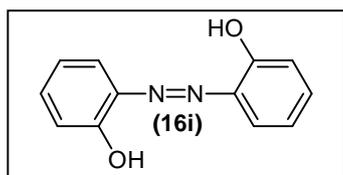
**3,3'-Diaminoazobenceno (16f):** sólido naranja. IR (KBr): 3214, 1489, 1221, 744, 678  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 5,02$  (s, 4H); 6,69-6,82 (m, 2H); 7,20-7,59 (m, 5H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 110,04$  (CH); 115,20 (CH); 117,02 (CH); 129,29 (CH); 149,83 (C); 156,95 (C). EM:  $m/z = 212$  ( $\text{M}^+$ , 10%).



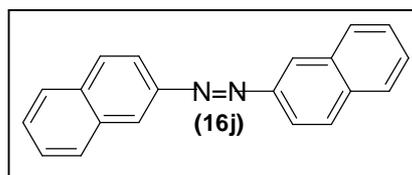
**2,2'-Diaminoazobenceno (16g):** sólido naranja. IR (KBr): 3210, 1475, 1210, 765, 692  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 5,37$  (s ancho, 4H); 6,66-7,71 (m, 8H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 115,65$  (CH); 116,09 (CH); 129,33 (CH); 131,35 (CH); 141,22 (C); 146,97 (C). EM:  $m/z = 212$  ( $\text{M}^+$ , 6%), 183 (17), 92 (100), 93 (10), 67 (10), 65 (60), 52 (18), 51 (10), 39 (18).



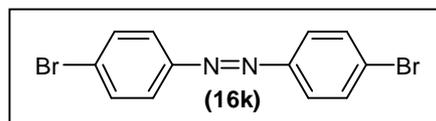
**4,4'-Dihidroxiazobenceno (16g):** sólido naranja. IR (KBr): 3300, 1675, 1574, 1489, 1315, 1112, 741, 688  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 6,90$  (d,  $J = 8,9$  Hz, 4H); 7,71 (d,  $J = 8,9$  Hz, 4H); 10,10 (s, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 115,92$  (CH); 124,33 (CH); 145,61 (C); 160,01 (C). EM:  $m/z = 215$  ( $\text{M}^+$ , %).



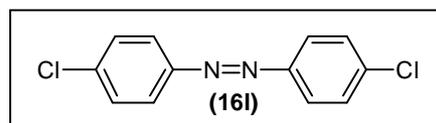
**2,2'-Dihidroxi azobenceno (16i):** sólido naranja. IR (KBr): 316, 3057, 1614, 1589, 1474, 1362, 1293, 1204, 1163, 1036, 945, 770  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 6,97\text{-}7,74$  (m, 8H); 12,23 (s, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 117,68$  (CH); 119,27 (CH), 130,21 (CH), 132,21 (CH); 134,15 (C); 152,06 (C). EM:  $m/z = 214$  ( $\text{M}^+$ , 58%), 121 (57), 93 (100), 65 (41), 39 (19).



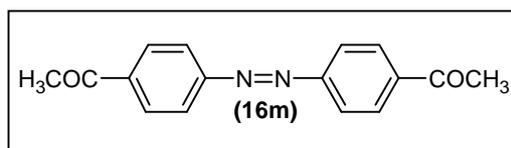
**1,1'-Azonaftaleno (16j):** sólido naranja. IR (KBr): 3047, 2922, 1588, 1507, 1388, 1341, 1261, 1153, 1016  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,57\text{-}7,70$  (m, 6H); 7,93-8,02 (m, 6H); 9,03-9,07 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 112,22$  (CH); 123,54 (CH); 125,51 (CH); 126,35 (CH); 126,79 (CH); 127,78 (CH); 131,26 (C); 131,39 (C); 134,28 (CH); 147,09 (C). EM:  $m/z = 282$  ( $\text{M}^+$ , 6%), 281 (42), 253 (35), 252 (88), 225 (10), 207 (100), 191 (12), 132 (14), 113 (11), 112 (10).



**4,4'-Dibromoazobenceno (16k):** sólido naranja. IR (KBr): 3012, 2985, 1615, 1570, 1460, 830  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,29\text{-}8,01$  (m, 8H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 123,42$  (CH); 129,94 (CH); 131,77 (C); 150,23 (C). EM:  $m/z = 342$  ( $\text{M}^+$ , 12%), 340 (27), 338 (14), 185 (39), 183 (39), 155 (99), 157 (100), 152 (11), 63 (12).

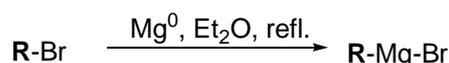


**4,4'-Dicloroazobenceno (16l):** sólido naranja. IR (KBr): 2920, 2343, 1907, 1632, 1577, 1478, 1402, 1282, 1221, 1150, 1082, 1008  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,49$  (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H); 7,87 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 124,92$  (CH); 130,01 (CH); 137,62 (C); 150,79 (C). EM:  $m/z = 251$  ( $\text{M}^+$ ).



**4,4'-Diacetilazobenceno (16m):** sólido naranja. IR (KBr): 2974, 1704, 1578, 1476, 1320, 1210, 1112, 785, 692  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 2,47$  (s, 6H); 7,79-7,94 (m, 4H); 8,14-8,29 (m, 4H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 26,13$  ( $\text{CH}_3$ ); 124,14 (CH); 130,19 (CH); 144,89 (C); 155,07 (C); 198,25 (C). EM:  $m/z = 266$  ( $\text{M}^+$ , 14%), 251 (100).

### 4.13 Síntesis de reactivos de Grignard (compuestos 17a-17g, 17i). Procedimiento general



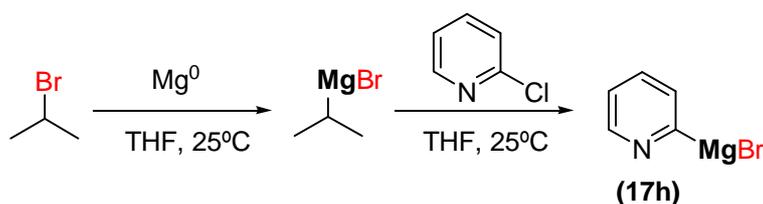
R = fenilo, *p*-tolilo, *o*-tolilo, *p*-trifluorometilfenilo, *p*-metoxifenilo, vinilfenilo, *m*-piridilo, *o*-tiofenilo, naftil, bencilo, *p*-metilbencilo, dodecilo.

#### Esquema 4.12

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó magnesio de virutas (145.8 mg, 6.0 mmol) y un cristal de yodo. El magnesio se activa por sublimación del yodo a través de calentamiento. Luego se agrega dietil éter seco (2.0 mL) y cinco gotas del derivado bromado puro. Una vez iniciada la reacción, se agrega desde la ampolla igualadora, gota a gota, con agitación, el resto del derivado bromado (5.0 mmol) en dietil éter seco (5.0 mL). La mezcla de reacción se calienta en un baño de agua (45 °C) durante una hora, obteniéndose una solución 1.04 M (99%) de bromuro de arilmagnesio, y luego fue titulada empleando el método de Gilman<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Gilman, H.; Zoellner, E.A.; Dickey, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1576.

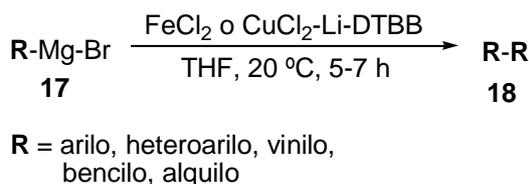
#### 4.13.1 Síntesis de bromuro de 2-piridil magnesio por intercambio de halógeno (compuesto 17h)<sup>10</sup>



**Esquema 4.13**

En un balón de dos bocas provisto de una ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó magnesio en virutas (243.0 mg, 10.0 mmol) y un cristal de yodo. El magnesio se activó por sublimación del yodo a través de calentamiento. Luego se agregó THF seco (2.0 mL) y cinco gotas de 2-bromopropano. Una vez iniciada la reacción, se agregó desde la ampolla igualadora, gota a gota, con agitación, el resto del derivado bromado (5.5 mmol) en THF seco (5.0 mL). La mezcla de reacción se agita durante una hora formándose de esta manera el correspondiente reactivo de Grignard. A la mezcla de reacción se le agregó 2-cloropiridina (5.0 mmol). La mezcla de reacción cambió de coloración, obteniéndose una solución 0.72 M (99%) de bromuro de 2-piridilmagnesio, titulada empleando el método de Gilman<sup>7</sup>.

#### 4.14 Homoacoplamiento de reactivos de Grignard (compuestos 18a-18m). Procedimiento general

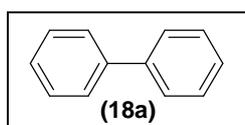


**Esquema 4.14**

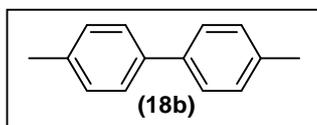
Sobre una mezcla de  $\text{CuCl}_2$  (134 mg, 1.0 mmol) o  $\text{FeCl}_2$  (128 mg, 1.0 mmol), Li en polvo (56 mg, 8.0 mmol) y DTBB (27 mg, 0.1 mmol) en THF (5.0 mL), se agregó el reactivo de Grignard correspondiente (2.0 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (5.0 ml) a temperatura

<sup>10</sup> Técoourt, F.; Breton, G.; Bonnet, V.; Mongin, F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4339.

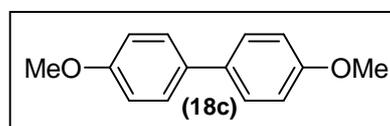
ambiente y bajo atmósfera inerte ( $N_2$ ). La mezcla de reacción, inicialmente de color verde oscuro cambió luego a color negro, indicando así la formación de las nanopartículas de  $Cu(0)$  o de  $Fe(0)$ . Después de la conversión total del material de partida (monitoreado por CGL o TLC) la mezcla de reacción fue diluída con dietil éter (20,0 mL) y HCl 10 % (20,0 mL). La capa acuosa fue desechada y la capa etérea fue secada con sulfato de sodio anhidro y filtrada posteriormente. La fase orgánica fue evaporada, y el residuo resultante fue purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los productos obtenidos se dan a continuación:



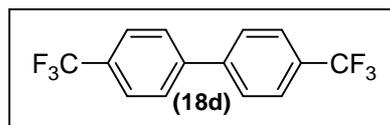
**Bifenilo (18a):** sólido blanco. IR (KBr): 3031, 1941, 1880, 1573, 1481,1342, 1173, 1081, 902, 743, 702  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta = 7,34$ -7,46 (m, 6H), 7,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 4H).  $^{13}C$ -RMN:  $\delta = 127,11$  (CH); 127,24 (CH); 128,72 (CH); 141,24 (C). EM:  $m/z = 154$  ( $M^+$ ,100%), 76 (15).



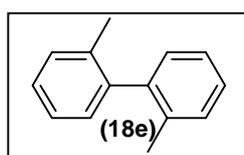
**4,4'-Dimetilbifenilo (18b):** sólido blanco: IR (KBr): 3015, 2923, 1600, 1481, 803, 723  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta = 2,39$  (s, 6H); 7,24 (d,  $J = 8, 4$  Hz, 1H); 7,48 (d,  $J = 8,1$  Hz, 4H).  $^{13}C$ -RMN:  $\delta = 21,33$  ( $CH_3$ ); 127,12 (CH); 129,75 (CH); 136,94 (C); 138,52 (C). EM:  $m/z = 182$  ( $M^+$ , 100%), 181 (27), 167 (35), 166 (11), 165 (22).



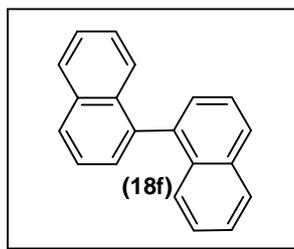
**4,4'-Dimetoxibifenilo (18c):** sólido blanco. IR (KBr) 1614, 1506, 1276, 1250, 1178, 1040, 1015, 825, 805  $cm^{-1}$ .  $^1H$ -RMN:  $\delta = 3,83$  (s, 6H); 6,95 (d,  $J = 9,1$  Hz, 4H); 7,47 (d,  $J = 9,2$  Hz, 4H).  $^{13}C$ -RMN:  $\delta = 55,41$  ( $CH_3$ ); 114,31 (CH); 127,54 (CH); 133,18 (C); 158,86 (C). EM:  $m/z = 214$  ( $M^+$ , 100%), 199 (85), 171 (26), 156 (10), 139 (10), 128 (15).



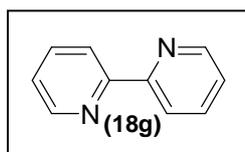
**4,4'-Bis(trifluorometil)bifenilo (18d):** sólido blanco. **IR** (KBr): 1324, 1166, 1133, 1114, 1070, 829 $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 7,71$  (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H); 7,78 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 124,01$  (c,  $J = 272,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 125,78 (c,  $J = 3,4$  Hz,  $\text{CCCF}_3$ ); 127,64 (CH); 130,2 (c,  $J = 34,4$  Hz,  $\text{CCF}_3$ ); 143,21 (C). **EM:**  $m/z = 290$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 271 (35), 240 (10), 152 (28).



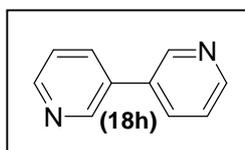
**2,2'-Dimetilbifenilo (18e):** sólido blanco: **IR** (KBr) 3030, 2945, 1607, 1509, 1169, 1006, 725  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,10$  (s, 6H); 7,24 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H); 7,27 (t,  $J = 7,4$ , 2H); 7,32 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H); 7,41 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 19,85$  (CH3); 125,84 (CH); 127,12 (CH); 129,47 (CH); 129,89 (CH); 135,58 (C); 141,62 (C). **EM:**  $m/z = 182$  ( $\text{M}^+$ , 68%), 167 (100), 166 (23), 165 (48), 152 (22).



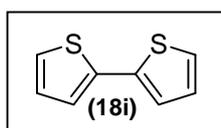
**Binaftilo (18f):** sólido blanco. **IR** (nujol): 3050, 1585, 1506, 1215, 1117, 965, 805, 748, 683 $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 7,24$ -7,30 (m, 1H); 7,42 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 7,45-7,54 (m, 2H); 7,60 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,91-7,99 (m, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 125,42$  (CH); 125,92 (CH); 126,28 (CH); 126,78 (CH); 127,89 (CH); 128,33 (CH); 128,45 (CH); 133,12 (C); 133,78 (C); 138,67 (C). **EM:**  $m/z = 254$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 253 (74), 252 (52), 250 (13), 126 (27).



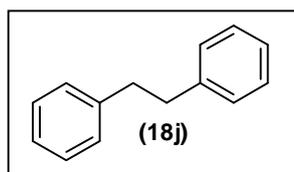
**2,2'-Bipiridina (18g):** sólido amarillo. IR (KBr): 3086, 1580, 1557, 1463, 1416, 1261, 1041, 894, 760, 656  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,12-7,15$  (m, 2H); 7.64-7.69 (m, 2H); 8.47-8.50 (m, 2H); 8.56-8.63 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 121,18$  (CH); 123,78 (CH); 136,56 (CH); 149,15 (CH); 156,34 (C). EM:  $m/z = 156$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 155 (34), 129 (18), 128 (19), 78 (18), 51 (15).



**3,3'-Bipiridina (18h):** aceite naranja. IR (film) 3029, 1592, 1592, 1468, 1427, 1401, 1333, 1200, 1025, 997, 796, 714  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,38-7,45$  (m, 2H); 7.89 (ddd,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 2,3$ ,  $J = 1,8$  Hz, 2H); 8.65 (dd,  $J = 4,8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 2H); 8.85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 123,73$  (CH); 133,01 (CH); 134,25 (CH); 147,54 (CH); 149,22 (C). EM:  $m/z = 156$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 129 (11), 128 (10), 103 (09), 76 (10), 50 (08).

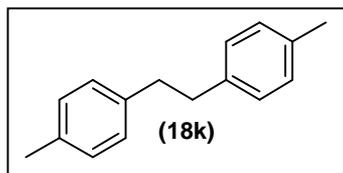


**2,2'-Bitiofeno (18i):** sólido blanco. IR (KBr): 3053, 1593, 1497, 1391, 1131, 965, 853, 815, 740  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,00-7,03$  (m, 2H); 7.17-7.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 123,78$  (CH); 124,29 (CH); 127,68 (CH); 137,35 (C). EM:  $m/z = 166$  ( $\text{M}^+$ , 100%), 124 (11), 121 (28).

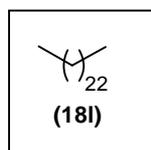


**1,2-Bibencilo (18j):** sólido blanco. IR (KBr): 3060, 3020, 2910, 2846, 1602, 1505, 1496, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 2,94$  (s, 4H); 7.20-7.25 (m, 6H); 7.30-7.35 (m, 4H).  $^{13}\text{C-}$

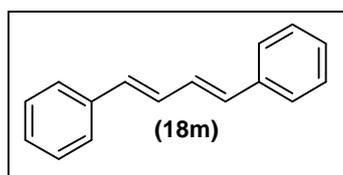
**RMN:**  $\delta$  = 37,87 (CH<sub>2</sub>); 125,89 (CH); 128,28 (CH); 128,45 (CH); 141,89 (C). **EM:**  $m/z$  = 182 (M<sup>+</sup>, 26%), 91 (100), 65 (18).



**4,4'-Dimetilbifenilo (18k):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3010, 2959, 2941, 1520, 1465, 816, 712 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta$  = 2,26 (s, 6H); 2,81 (s, 4H); 6,93 (s, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 19,89 (CH<sub>3</sub>); 36,56 (CH<sub>2</sub>); 127,25 (CH); 128,01 (CH); 137,17 (C); 137,78 (C). **EM:**  $m/z$  = 210 (M<sup>+</sup>, 21%), 195 (18), 105 (100).



**Tetracosano (18l):** sólido blanco. **IR** (KBr): 2954, 2917, 2872, 1471 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta$  = 0,89-0,86 (m, 6H); 1,26 (s<sub>ancho</sub>, 44H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 14,13 (2xCH<sub>3</sub>); 22,76 (2xCH<sub>2</sub>); 29,46 (2xCH<sub>2</sub>); 29,79 (16xCH<sub>2</sub>); 33,02 (2xCH<sub>2</sub>). **EM:**  $m/z$  = 338 (M<sup>+</sup>, 2,5%), 17 (11), 113 (14), 99 (20), 85 (48), 71 (68), 57 (100), 56 (10), 55 (16), 43 (56), 41 (20), 29 (11).



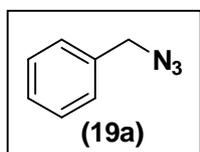
**(E,E)-1,4-Difenilbutadieno (18m):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3030, 3016, 1492, 1443, 1074, 998, 983, 985, 740, 691 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:**  $\delta$  = 6,66 (dd,  $J$  = 12,0 Hz,  $J$  = 2,9 Hz, 2H); 7,00 (dd,  $J$  = 12,0 Hz,  $J$  = 2,9 Hz, 2H); 7,29-7,32 (m, 2H); 7,38-7,41 (m, 4H); 7,48-7,52 (m, 4H). **<sup>13</sup>C-RMN:**  $\delta$  = 126,56 (CH=CH); 127,78 (CH); 128,78 (CH); 129,35 (CH); 132,76 (CH=CH); 137,45 (C). **EM:**  $m/z$  = 206 (M<sup>+</sup>, 100%), 191 (35), 178 (14), 165 (10), 128 (33), 115 (11), 91 (45).

4.15 Síntesis de azidas (compuestos 19a, 19c-19e)<sup>11</sup>

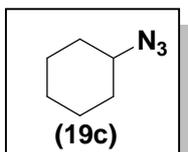
R = bencilo, cicloalquilo, alilo, acilo

## Esquema 4.15

En un balón de dos bocas, previamente secado y bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>), se agrega NaN<sub>3</sub> (715.0 mg, 11.0 mmol) en DMF (22.0 mL). La solución se agita por 24 hs y se le agrega el correspondiente derivado halogenado (10.0 mmol). La mezcla de reacción se agita hasta la desaparición de los reactivos (TLC). Al crudo de reacción se le agrega agua (50.0 mL), se extrae con Et<sub>2</sub>O (3 x 20.0 mL) y se lava con agua (2 x 20.0 mL) y una vez con solución saturada de NaCl (20.0 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose la azida pura (99%). Los datos físicos y espectroscópicos de las azidas obtenidas se dan a continuación:

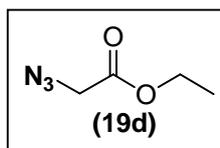


**Bencilazida (19a):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3055, 2178, 2094, 1583, 1461, 1294 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 4,35 (s, 2H); 7,26-7,45 (m, 5H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 54,84 (N-CH<sub>2</sub>); 128,29 (CH); 128,37 (CH); 128,90 (CH); 135,42 (C). **EM:** m/z =133 (M<sup>+</sup>, 20%), 91 (100), 78 (38), 77 (83), 76 (11), 74 (10), 65 817), 51 (51), 50 (32), 39 (17), 28 (13).

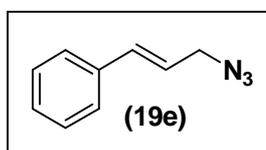


**Ciclohexilazida (19c):** líquido amarillo. **IR** (líquido): 3052, 2915, 2087, 1540, 1462, 1051 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN:** δ = 1,22-1,33 (m, 10H); 3,27-3,36 (m, 1H). **<sup>13</sup>C-RMN:** δ = 24,26 (CH<sub>2</sub>); 25,30 (CH<sub>2</sub>); 31,64 (CH<sub>2</sub>); 59,93 (CH). **EM:** m/z =125 (M<sup>+</sup>, %).

<sup>11</sup> Alvarez, A.; Alvarez, M. *Synthesis*, **1997**, 413-414.

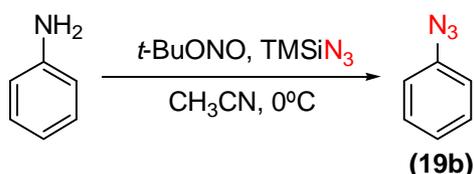


**Azidoacetato de etilo (19d):** líquido amarillo. **IR** (líquido): 2985, 2876, 1734, 1576, 1422, 1215, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 1,30 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 3H); 3,86 (s, 2H); 4,26 (c,  $J$  = 7,2 Hz, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 13,90 ( $\text{CH}_3$ ); 50,33 ( $\text{N-CH}_2$ ); 61,70 ( $\text{O-CH}_2$ ); 168,21 (C,  $\text{C=O}$ ). **EM:**  $m/z$  = 129 ( $\text{M}^+$ , 85%), 73 (23), 59 (10), 56 (89), 45 (100), 44 (21), 43 (45), 42 (81).



**(3-Azidoprop-1-enil)benzene (19e):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3059, 2925, 2844, 2095, 1448, 1141, 748, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 3,94-3,97 (dd,  $J$  = 6,6 Hz,  $J$  = 0,77 Hz, 2H); 6,20-6,32 (dt,  $J$  = 15,7 Hz,  $J$  = 6,6 Hz, 1H); 6,64 (d,  $J$  = 15,7 Hz, 1H); 7,26-7,45 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 53,08 ( $\text{CH}_2$ ); 122,45 ( $\text{CH=CH}$ ); 128,26 (CH); 128,74 (CH); 134,60 ( $\text{CH=CH}$ ); 136,05 (C). **EM:**  $m/z$  = 159 ( $\text{M}^+$ , 20 %), 131 (12), 130 (65), 117 (100), 116 (30), 115 (52), 104 (66), 103 (42), 102 (25), 91 (25), 76 (25), 77 (39), 63 (13), 51 (29).

#### 4.15.1 Síntesis de Fenilazida (compuesto 19b)<sup>12</sup>

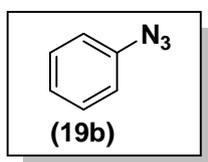


**Esquema 4.16**

En un balón de dos bocas previamente secado y bajo atmósfera inerte (argón), se coloca anilina (2.14 mmol) en acetonitrilo (4.0 mL). La solución se agita a 0° C y se le agrega t-BuONO (3.21 mmol), seguidamente de TMSiN<sub>3</sub> (2.56 mmol). La mezcla de reacción se agita y se deja llegar a temperatura ambiente. Luego de la desaparición

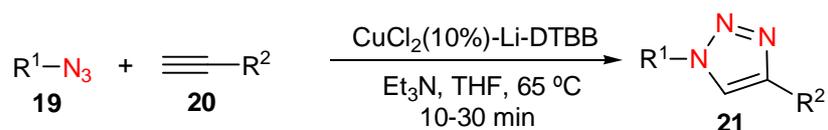
<sup>12</sup> Barral, K.; Moorhouse A.; Moses, J. *Org. Let.* **2007**, 9, 1809.

total de los sustratos de partida (TLC), la mezcla de reacción se concentra a vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de las azidas obtenidas se dan a continuación:



**Fenilazida (19b):** aceite amarillo. **IR** (líquido): 3062, 2184, 2093, 1593, 1491, 1294  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta$  = 6,96 (dd,  $J$  = 7,6 Hz,  $J$  = 0,7 Hz, 2H); 7,06 (td,  $J$  = 7,6 Hz,  $J$  = 0,7 Hz, 1H); 7,27 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta$  = 119,01 (CH); 124,90 (CH); 129,84 (CH); 140,02 (C). **EM:**  $m/z$  = 119 ( $\text{M}^+$ , 49%), 91 (100), 65 (19), 64 (82), 63 (37), 52 (11), 51 (14), 50 (10), 41 (81), 39 (22), 38 (22), 37 (10).

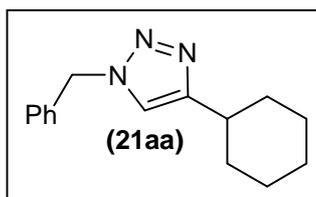
#### 4.16 Síntesis de triazoles. Procedimiento general



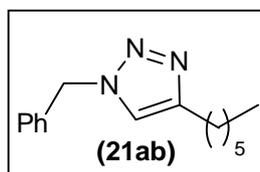
$\text{R}^1$  = bencilo, cicloalquilo, acilo, alilo, arilo.  
 $\text{R}^2$  = alquilo, cicloalquilo, arilo.

#### Esquema 4.17

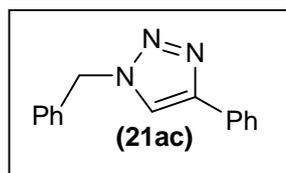
Sobre una mezcla de  $\text{CuCl}_2$  (13.0 mg, 0.1 mmol), Li en polvo (6.0 mg, 0.8 mmol) y DTBB (3.0 mg, 0.01 mmol) en THF (1.0 mL), se agregó  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.0 mmol), la correspondiente azida (1.0 mmol) y un alquino terminal (1.0 mmol), a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte (argón). Luego, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo del solvente. Después de la conversión total del material de partida (CGL o TLC), se agregó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 10.0 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada a vacío. El sólido resultante fue purificado por recristalización en  $\text{Et}_2\text{O}$ , o por cromatografía en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo). Los datos físicos y espectroscópicos de los triazoles obtenidos se dan a continuación:



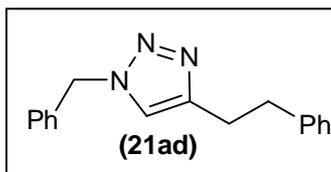
**1-Bencil-4-ciclohexil-1H-1,2,3-triazol (21aa):** cristales amarillos. **IR** (KBr): 3118, 2918, 2844, 1539, 1495, 1452, 1050, 755, 703  $\text{cm}^{-1}$ . **p.f.:** 110,2-112,0  $^{\circ}\text{C}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,15\text{-}2,10$  (m, 10H); 2,67-2,80 (m, 1H); 5,48 (s, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,22-7,41 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 25,94$  ( $\text{CH}_2$ , Cy); 26,05 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 32,90 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 35,25 (CH, Cy); 53,89 (N- $\text{CH}_2$ ); 119,13 (N-CH); 127,82 (CH); 128,49 (CH); 128,96 (CH); 134,94 (C); 154,13 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 241$  ( $\text{M}^+$ , 12%), 122 (13), 91 (100).



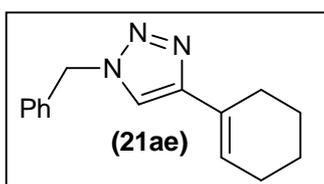
**1-Bencil-4-hexil-1H-1,2,3-triazol (21ab):** sólido amarillo. **IR** (KBr): 3110, 2989, 1468, 1220, 1070, 710, 692  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 0,86$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H); 1,28-1,32 (m, 6H); 1,58-1,68 (m, 2H); 2,68 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H); 5,46 (s, 2H); 7,18-7,37 (m, 6H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 14,02$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,52; 25,70; 28,93; 29,42; 31,53 ( $5 \times \text{CH}_2$ ); 53,90 (N- $\text{CH}_2$ ); 120,44 (N-CH); 127,83 (CH); 128,91 (CH); 129,01 (CH); 134,91 (C); 148,94 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 243$  ( $\text{M}^+$ , 8%), 173 (12), 91 (100).



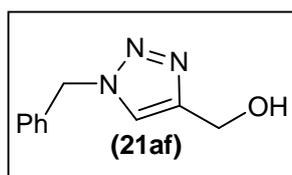
**1-Bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazole (21ac):** cristales blancos. **IR** (KBr): 3103, 2927, 1454, 1431, 1251, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 5,50$  (s, 2H); 7,24-7,38 (m, 2H); 7,68-7,97 (m, 3H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 54,68$  (N- $\text{CH}_2$ ); 120,19 (N-CH); 126,22 (CH); 128,69 (CH); 129,27 (CH); 129,35 (CH); 131,11 (CH); 135,29 (C); 148,69 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 235$  ( $\text{M}^+$ , 28%), 207 (18), 206 (78), 180 (14), 179 (11), 116 (100), 104 (20), 91 (70), 80 (27), 65 (15).



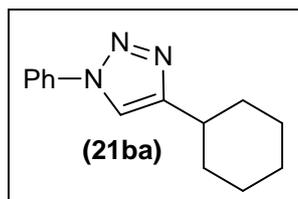
**1-Bencil-4-fenetil-1H-1,2,3-triazol (21ad):** cristales blancos: IR (KBr) 3024, 2947, 1601, 1553, 1495, 1450, 1206, 1119, 1051, 738, 699  $\text{cm}^{-1}$ . **p.f.:** 71,3-74,9° C.  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 2,83-2,98$  (m, 4H); 5,37 (s, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,01-7,32 (m, 10H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 27,51$  ( $\text{CH}_2$ ); 35,47 (CH); 53,83 (N- $\text{CH}_2$ ); 120,88 (N-CH); 125,96 (CH); 127,77 (CH); 128,26 (CH); 128,39 (CH); 128,93 (CH); 129,71 (CH); 141,05 (C); 147,61 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 263$  ( $\text{M}^+$ , 38%), 144 (10), 117 (12), 91 (100), 65 (12).



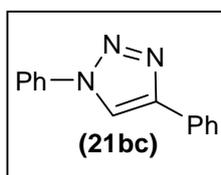
**1-Bencil-4-(1-ciclohexenil)-1H-1,2,3-triazole (21ae):** sólido blanco. IR (KBr): 3103, 2927, 1454, 1431, 1215, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 1,62-1,75$  (m, 4H); 2,16-2,18 (m, 2H); 2,34-2,36 (m, 2H); 5,41 (s, 1H); 6,39-6,52 (m, 1H); 7,17-7,30 (m, 5H); 7,32 (s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 22,81$  ( $\text{CH}_2$ , Cy); 23,06 ( $\text{CH}_2$ , Cy.); 25,87 ( $\text{CH}_2$ , Cy.); 26,96 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 54,90 (N- $\text{CH}_2$ ); 118,84 (N-CH); 125,69 (CH, Cy); 127,89 (C, Cy); 128,55 (CH); 129,23 (CH); 129,67 (CH); 135,69 (C); 150,59 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 239$  ( $\text{M}^+$ , 13%), 210 (22), 182 (12), 120 (38), 91 (100), 77 (19), 65 (18).



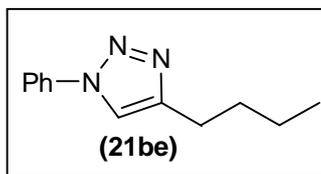
**1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-ilmetanol (21af):** sólido amarillo. IR (KBr): 3235, 2987, 2856, 1495, 1165, 1210, 1020, 788, 768  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H-RMN}$ :**  $\delta = 4,47$  (s, 1H); 4,70 (s, 2H); 5,46 (s, 2H); 7,17-7,45 (m, 5H).  **$^{13}\text{C-RMN}$ :**  $\delta = 54,12$  (N- $\text{CH}_2$ ); 56,02 (O- $\text{CH}_2$ ); 122,04 (N-CH); 128,11 (CH); 128,75 (CH); 129,11 (CH); 134,52 (C); 148,01 (C<sub>triazol</sub>). **EM:**  $m/z = 189$  ( $\text{M}^+$ , 3%), 91 (100).



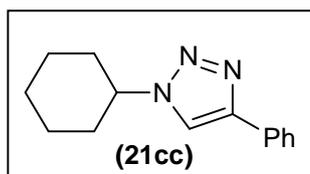
**4-Ciclohexil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (21ab):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3142, 2924, 2844, 1598, 1502, 1447, 1221, 1044, 995, 805, 756, 692  $\text{cm}^{-1}$ . **p.f.:** 82,5-96,1  $^{\circ}\text{C}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta$  = 1,35-1,56 (m, 4H); 1,64-1,95 (m, 4H); 2,09-2,19 (m, 2H); 2,78-2,92 (m, 1H); 7,35-7,56 (m, 3H); 7,66-7,76 (m, 3H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta$  = 25,96 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 26,07 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 32,94 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 35,24 (CH, Cy); 117,50 (N-CH); 120,34 (CH); 128,29 (CH); 129,59 (CH); 137,29 (C); 154,36 (C triazol). **EM:**  $m/z$  = 227 ( $\text{M}^+$ , 1%), 197 (15), 198 (20), 171 (14), 170 (32), 157 (17), 156 (100), 143 (20), 130 (13), 119 (15), 117 (21), 104 (18), 93 (15), 79 (12), 77 (62), 51 (14).



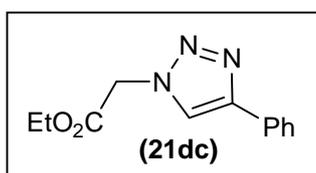
**1,4-Difenil-1H-1,2,3-triazol (21bc):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3123, 3059, 2374, 1596, 1504, 1481  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta$  = 7,26-7,32 (m, 1H); 7,38-7,40 (m, 3H); 7,47 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2H); 7,74 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 2H); 7,91 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 2H); 8,12 (s, 1H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta$  = 117,81 (N-CH); 120,12 (CH); 125,24 (CH); 127,90 (CH); 128,41 (CH); 128,92 (CH); 129,74 (CH) 130,91 (C); 137,54 (C); 148,73 (C triazol). **EM:**  $m/z$  = 221 ( $\text{M}^+$ , 4%), 192 (13), 193 (100), 191 (22), 165 (35), 116 (21), 90 (17), 89 (19), 77 (23), 51 (14).



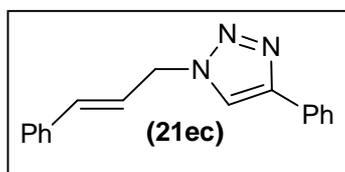
**4-Butil-1-fenil-1H-1,2,3-triazol (21be):** sólido blanco. **IR** (KBr): 3109, 2988, 2845, 1576, 1475, 1135, 789, 684  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$ -RMN:**  $\delta$  = 0,88 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 3H); 1,35-1,53 (m, 4H); 2,55 (t,  $J$  = 7,4, 2H); 7,33-7,86 (m, 6H).  **$^{13}\text{C}$ -RMN:**  $\delta$  = 13,88 ( $\text{CH}_3$ ); 22,35 ( $\text{CH}_2$ ); 25,42 ( $\text{CH}_2$ ); 31,40 ( $\text{CH}_2$ ); 117,25 (N- $\text{CH}_2$ ); 120,36 (CH); 128,68 (CH); 129,58 (CH); 135,98 (C); 154,31 (C triazol). **EM:**  $m/z$  = 201 ( $\text{M}^+$ , 1%), 172 (11), 144 (10), 131 (11), 130 (100), 73 (43), 51 (10).



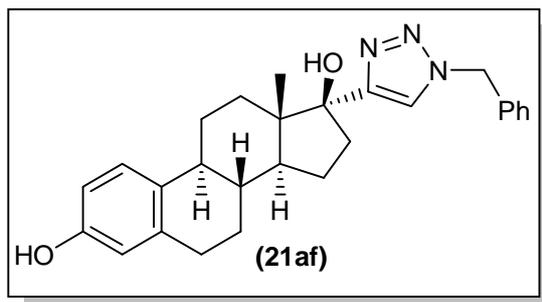
**1-Ciclohexil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (21cc):** cristales amarillos. IR (KBr): 3123, 2937, 2852, 1480, 1452, 1374, 1224, 1080, 1054, 1001, 974, 872, 762, 693  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,17-1,75$  (m, 6H); 1,80-2,23 (m, 4H); 4,41 (tt,  $J = 11,73$  Hz,  $J = 3,84$  Hz, 1H); 7,20-7,40 (m, 3H); 7,65-7,82 (m, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 25,06$  ( $\text{CH}_2$ , Cy); 25,13 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 33,53 ( $\text{CH}_2$ , Cy); 60,06 (CH, Cy); 117,24 (N-CH); 126,57 (CH); 127,89 (CH); 128,74 (CH); 130,84 (C); 147,23 (C triazol). **EM:**  $m/z = 227$  ( $\text{M}^+$ , 24%), 198 (18), 156 (26), 143 (11), 118 (12), 117 (100), 116 (43), 104 (21), 102 (12), 90 (20), 89 (22), 81 (19), 55 (42).



**2-(4-Fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de etilo (21dc):** cristales coloreados. IR (KBr): 3115, 2985, 1735, 1589, 1520, 1476, 1210, 1020, 715, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 1,32$  (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H); 4,30 (s, 2H); 5,21 (s, 2H); 7,26-7,90 (m, 6H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 13,78$  ( $\text{CH}_3$ ); 50,66 (N- $\text{CH}_2$ ); 62,09 (O- $\text{CH}_2$ ); 121,08 (N-CH); 125,52 (CH); 127,97 (CH); 128,59 (CH); 130,25 (C); 147,81 (C triazol). **EM:**  $m/z = 231$  ( $\text{M}^+$ , 51%), 203 (17), 175 (11), 174 (12), 160 (18), 147 (10), 146 (20), 131 (39), 130 (53), 118 (42), 116 (100), 105 (32), 103 (52), 102 (41), 91 (31), 89 (24), 77 (36), 63 (15).



**4-Fenil-1-[(E)-2-fenil-1-etenil]-1H-1,2,3-triazol (21ec):** sólido blanco. IR (KBr): 3080, 2985, 1645, 1540, 1476, 1325, 710, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta = 7,20$  (d,  $J = 15,25$  Hz, 1H); 7,38-7,51 (m, 8H); 7,83 (d,  $J = 15,25$  Hz, 1H); 7,90 (s, 2H); 8,16 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta = 52,16$  (N- $\text{CH}_2$ ); 122,01 (N-CH); 123,91 (CH); 125,82 (CH); 126,82 (CH=CH); 128,61 (CH); 128,92 (CH); 129,11 (CH); 129,25 (CH); 130,7 (C); 133,91 (CH=CH); 134,92 (C); 148,72 (C triazol). **EM:**  $m/z = 261$  ( $\text{M}^+$ , 23%), 232 (16), 130 (20), 117 (36), 116 (100), 115 (36), 91 (22), 89 (19).



**14-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)estradiol (21af):** cristales amarillos. IR (KBr): 3229, 2982, 2856, 1476, 1148, 1208, 1020, 798, 767, 695, 610  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  = 0,64 (t,  $J$  = 6,98 Hz, 1H); 1,23 (s, 3H); 1,30-1,55 (m, 6H); 1,83-1,87 (m, 2H); 2,00-2,18 (m, 2H); 2,33-2,41 (m, 1H); 2,65-2,82 (m, 2H); 2,94 (s, 1H); 5,32 (s, 1H); 5,53 (s, 2H); 6,56-6,52 (m, 2H); 6,99-7,02 (m, 1H); 7,26-7,37 (m, 6H).  $^{13}\text{C-RMN}$ :  $\delta$  = 14,27 ( $\text{CH}_3$ ); 23,39 ( $\text{CH}_2$ ); 26,24 ( $\text{CH}_2$ ); 27,26 ( $\text{CH}_2$ ); 29,66 ( $\text{CH}_2$ ); 32,97 ( $\text{CH}_2$ ); 37,91 ( $\text{CH}_2$ ); 39,41 (CH); 43,34 (CH); 47,35 (C); 48,48 (CH); 54,18 (N- $\text{CH}_2$ ); 82,51 (C); 112,84 (N-CH); 115,43 (CH); 121,38 (CH); 125,82 (CH); 126,31 (CH); 127,94 (C); 128,75 (CH); 129,14 (CH); 132,08 (C); 134,68 (C); 138,08 (C); 153,83 (C triazol).

## CAPÍTULO 5

### CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos a través de los estudios llevados a cabo en el presente trabajo de Tesis, permiten afirmar que se ha realizado un valioso aporte metodológico tanto en la preparación de las nanopartículas empleadas como en el estudio sobre diversas transformaciones de gran importancia en síntesis orgánica:

1. Las nanopartículas de hierro y de cobre se prepararon a partir de los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), respectivamente, las cuales fueron aplicadas a diferentes reacciones de reducción utilizando una metodología sencilla y económica, y empleando metales de bajo impacto ambiental. Con sistemas análogos a los anteriores pero conformados por las respectivas sales anhidras,  $\text{FeCl}_2$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2$ -Li-areno(cat.), se prepararon nanopartículas de hierro y de cobre para ser aplicadas a distintas reacciones de acoplamiento.
2. Las nanopartículas generadas fueron caracterizadas utilizando técnicas de Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM), Energía Dispersiva de Rayos X (EDX), Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS), y Difracción de Rayos de X (XRD). De esta manera, se obtuvo información importante acerca de la morfología y estado de oxidación de las nanopartículas metálicas. Los análisis indicaron la presencia de nanopartículas de  $\text{Cu}(0)$  y  $\text{Fe}(0)$ , respectivamente, de simetría esférica y con una estrecha dispersión de tamaños, observándose en promedio partículas de  $3.0 \pm 1.0$  nm para el cobre, y de  $3.5 \pm 1.0$  nm para el hierro.

3. Los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) resultaron muy eficientes en la reducción de una gran variedad de halogenuros de alquilo y arilo. Sin embargo, e incluyendo al sistema previamente estudiado  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), para sustratos fluorados la naturaleza del metal de transición empleado resultó determinante. En este sentido los tres sistemas demostraron ser complementarios, permitiendo la reducción de cloruros, bromuros o yoduros en presencia de fluoruros alquílicos y arílicos cuando se utiliza níquel; la reducción completa de toda clase de halogenuros, incluyendo fluoruros, cuando se utiliza cobre; o la reducción de fluoruros de arilo en presencia de fluoruros de alquilo utilizando hierro. La metodología empleada además permitió la obtención de hidrocarburos marcados isotópicamente con deuterio de una manera sencilla y económica al utilizar las respectivas sales hidratadas con agua deuterada.
4. Las nanopartículas de cobre preparadas a partir del sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), fueron capaces de promover la reducción de mesilatos y triflatos alquílicos derivados de alcoholes, y de enol triflatos derivados de cetonas, aportando nuevas herramientas sintéticas en la desoxigenación de alcoholes, y en la síntesis de olefinas a partir de compuestos carbonílicos. Además, estos estudios llevaron a encontrar una nueva metodología de desprotección de bencilsulfonatos derivados de alcoholes y fenoles, mediante el empleo de 4,4'-di-*ter*-butilbifeniluro de litio, en las condiciones más suaves de reacción informadas hasta el momento en la literatura científica.
5. El sistema reductor  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) demostró ser muy eficiente en la reducción de aldehídos, cetonas, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, e iminas, permitiendo la obtención de los correspondientes alcoholes saturados y aminas, bajo condiciones suaves de reacción. Este sistema se destacó, además, por su excelente diastereoselectividad en la reducción de cetonas cíclicas.
6. El mismo sistema reductor permitió desarrollar una nueva metodología para la síntesis de azo compuestos aromáticos por acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos, incluyendo sustratos portadores de otros grupos funcionales susceptibles de reducción.
7. Las nanopartículas de hierro y de cobre generadas a partir de los sistemas  $\text{FeCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2$ -Li-DTBB(cat.) promovieron la síntesis de una gran variedad de compuestos biarílicos y biheteroarílicos a través del homoacoplamiento de reactivos de Grignard, utilizando una metodología sencilla y en ausencia de otros reactivos oxidantes.

8. Por último, el sistema  $\text{CuCl}_2\text{-Li-DTBB}(\text{cat.})$ , en ausencia de aditivos estabilizantes y en condiciones suaves de reacción, demostró ser un catalizador muy eficiente en la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales, permitiendo la síntesis de 1,2,3-triazoles con excelente regioselectividad. El amplio espectro de aplicación, junto a las condiciones simples de reacción, la utilización de sustratos y reactivos fácilmente disponibles, y la purificación sencilla de los productos de reacción, le atribuyen a esta nueva metodología todos los requerimientos de la *click chemistry*.

**Abreviaturas**

<b>Å:</b> Amstrong	<b>Nps:</b> Nanopartículas
<b>Ar:</b> Arilo	<b>PAMAM:</b> Dendrímero de poli(amidoamina)
<b>AES:</b> Espectroscopía Auger	<b>PCBs:</b> Compuestos polibromados
<b>AFM:</b> Microscopía de Fuerza Atómica	<b>PCCs:</b> Compuestos policlorados
<b>BET:</b> Brunauer, Emmet y Teller	<b>PEG:</b> Polietilenglicol
<b>Bn:</b> Bencilo	<b>Ph:</b> fenilo
<b>CBED:</b> Difracción de haz convergente	<b>pf:</b> punto de fusión
<b>CGL:</b> Cromatografía Gas-Líquido	<b>PPh<sub>3</sub>:</b> Trifenilfosfina
<b>CH<sub>3</sub>CN:</b> Acetonitrilo	<b>PVA:</b> Poliviinilalcohol
<b>CFCs:</b> Compuestos clorofluorocarbonados	<b>PVE:</b> Polivinileter
<b>COD:</b> 1,5-ciclooctadieno	<b>PVP:</b> Polivinilpirrolidona
<b>COT:</b> 1,3,5-ciclooctatrieno	<b>Py:</b> Piridina
<b>Cy:</b> ciclo	<b>R:</b> Alquilo
<b>D:</b> Diámetro	<b>SAD:</b> Difracción de área seleccionada
<b>dba:</b>	<b>SEM:</b> Microscopía Electrónica de Barrido
<b>DDT:</b> 1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano	<b>t-BuONO:</b> nitrito de <i>ter</i> -butilo
<b>DMF:</b> Dimetilformamida	<b>2,3,7,8-TCDD:</b> 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina
<b>DRX:</b> Difracción de Rayos X	<b>TEM:</b> Microscopia Electrónica de Transmisión
<b>DTBB:</b> 4,4'-di- <i>ter</i> -butilbifenilo	<b>Tf:</b> Triflato
<b>EI:</b> impacto electrónico	<b>THF:</b> Tetrahidrofurano
<b>Et<sub>2</sub>O:</b> dietil éter	<b>TLC:</b> Cromatografía en capa fina
<b>Et<sub>3</sub>N:</b> trietilamina	<b>TMS:</b> Tetrametilsilano
<b>eV:</b> electron volt	<b>TMSi<sub>3</sub>:</b> Azidotrimetilsilano
<b>FID:</b> detector de ionización en llama	<b>X-EDS:</b> Espectrometría de Dispersión de energía de Rayos X
<b>HMPA:</b> Hexametilfosforamida	<b>XPS:</b> Espectroscopía Fotelectrónica de Rayos X
<b>Hz:</b> Hertzios	<b>XRF:</b> Fluorescencia de rayos X
<b>IR:</b> Infrarrojo	
<b>J:</b> Constantes de acoplamiento	
<b>LDA:</b> Diisopropil amiduro de litio	
<b>M*:</b> Metal activado	
<b>Ms:</b> Mesilo	
<b>nm:</b> Nanómetro	

**Publicaciones originadas en la presente tesis**

Título del trabajo: **“Hydrodehalogenation of organic halides using CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-ARENE (Cat.) combination”**

Autores: Alonso, F.; Vitale, C.; Moglie, Y.; Yus, M. y Radivoy, G..

Revista: Appl. Catal. A: Gen., **2004**, 271, 171-176

Editorial: Elsevier

Título del trabajo: **“Reduction of alkyl and vinyl sulfonates using the CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-ARENE (cat.) system”**

Autores: Alonso, F.; Radivoy, G.; Moglie, Y.; Vitale, C. y Yus, M.

Revista: Tetrahedron, **2005**, 61, 3859-3864.

Editorial: Elsevier

Título del trabajo: **“A New Mild Deprotecting Method for O-Benzylsulfonyl Phenols and Alcohols Based on DTBB-Catalyzed Lithiation”**

Autores: Alonso, F.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Radivoy, M. y Yus, M.

Revista: Synthesis, **2005**, Nº 12, 1971-1976

Editorial: Thieme Verlag Stuttgart

Título del trabajo: **“New active-iron based reducing system for carbonyl compounds and imines. Stereoselective reduction of cyclic ketones”**

Autores: Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C. y Radivoy, G.

Revista: Tetrahedron, **2006**, 62, 2812-2819

Editorial: Elsevier

Título del trabajo: **“Active iron-promoted hydrodehalogenation of organic halides”**

Autores: Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C.; Yus, M. y Radivoy, G.

Revista: Appl. Catal. A: Gen., **2006**, 313, 94-100

Editorial: Elsevier

Título del trabajo: **“Synthesis of azo compounds by nanosized iron-promoted reductive coupling of aromatic nitro compounds”**

Autores: Moglie, Y.; Vitale, C. y Radivoy, G.

Revista: Tetrahedron Letters, **2008**, 49, 1828-1831.

Editorial: Elsevier

---

Título del trabajo: **“Nanosized Iron- or Copper-Catalyzed Homocoupling of Aryl, Heteroaryl, Benzyl, and Alkenyl Grignard Reagents”**

Autores: Moglie, Y.; Mascaró, E.; Nador, F.; Vitale, C. y Radivoy, G.

Revista: Synthetic Communications, **2008**, 38, 3861-3874.

Editorial: Taylor & Francis Group

Título del trabajo: **“Copper Nanoparticles in Click Chemistry: A Simple Catalytic System for the Fast Cycloaddition of Terminal Alkynes and Azides”**

Autores: Moglie, Y.; Radivoy, G.; Alonso, F. y Yus, M.

Revista: Tetrahedron Letters, **2009** (aceptada).

Editorial: Elsevier