

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.¹

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.²

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.

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

² 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 homogénea³ como heterogénea.⁴ 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

³ 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.

⁴ a) Ponc, 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, aerogel, 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 nanoparticulados⁵ 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**).

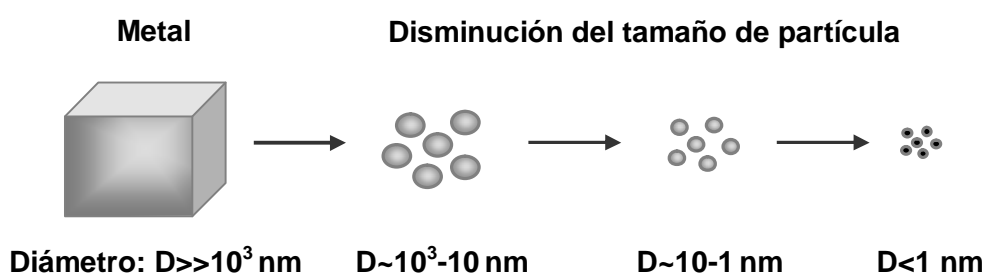


Figura 1.1

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

⁵ 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,⁶ 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 μm , y el ADN, unos 2,5 nm.

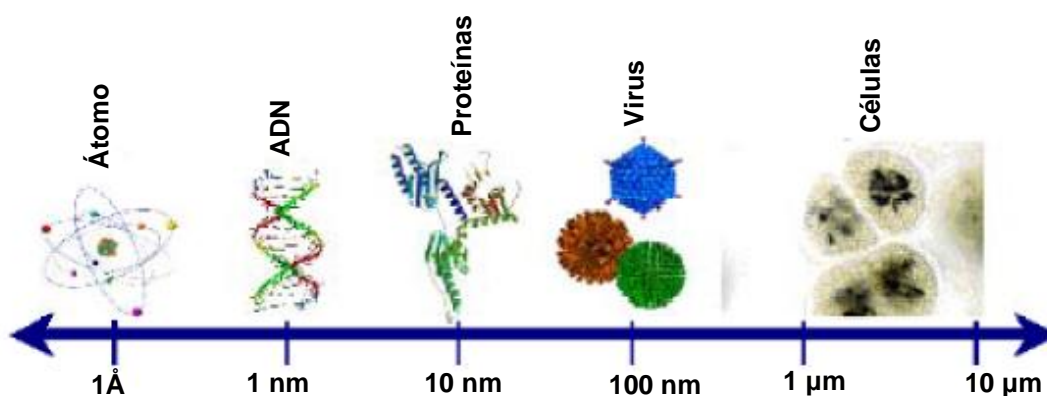


Figura 1.2

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

⁶ 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.⁷

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.

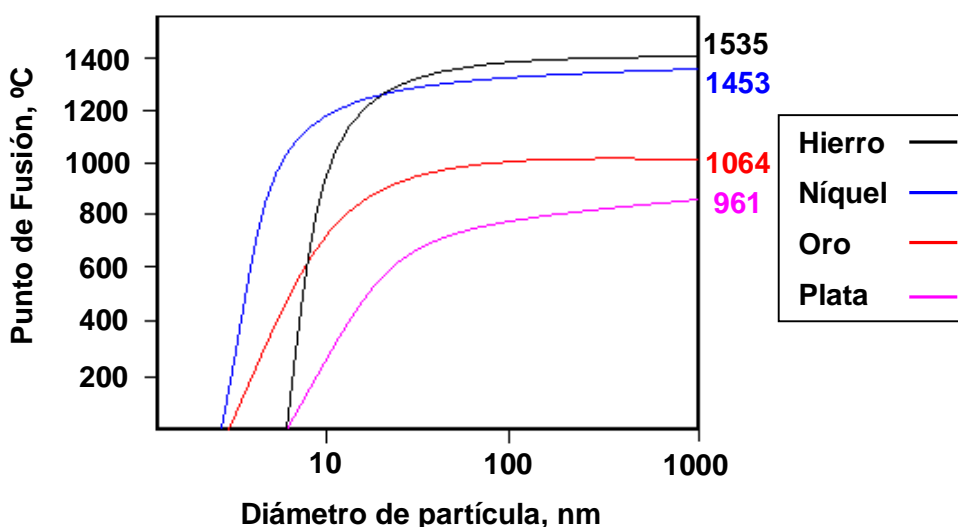


Figura 1.3. Dependencia del p.f. con el tamaño de la partícula

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

⁷ 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.

1907.⁸ 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 cm³ de volumen tiene un área superficial de 6 cm². Si se supone que el cubo es de un metal como el hierro, que tiene una densidad de 8 g/cm³, un peso atómico de 50 u.m.a. y un diámetro atómico de 0,245 nm, el cubo entonces contiene alrededor de 5.10²⁴ átomos de los cuales sólo un 10⁻⁵% 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 cm². Ahora la proporción de átomos en la superficie ha aumentado, pero aún así sólo el 10⁻⁴% 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 10¹⁸ cubos de 10 nm de arista, en los cuales el área superficial será de 60 m². 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.

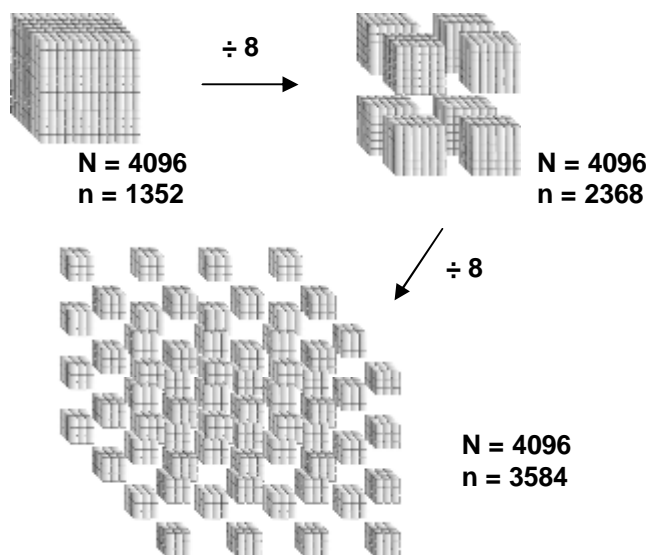


Figura 1.4

⁸ 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).^{7b}

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**).

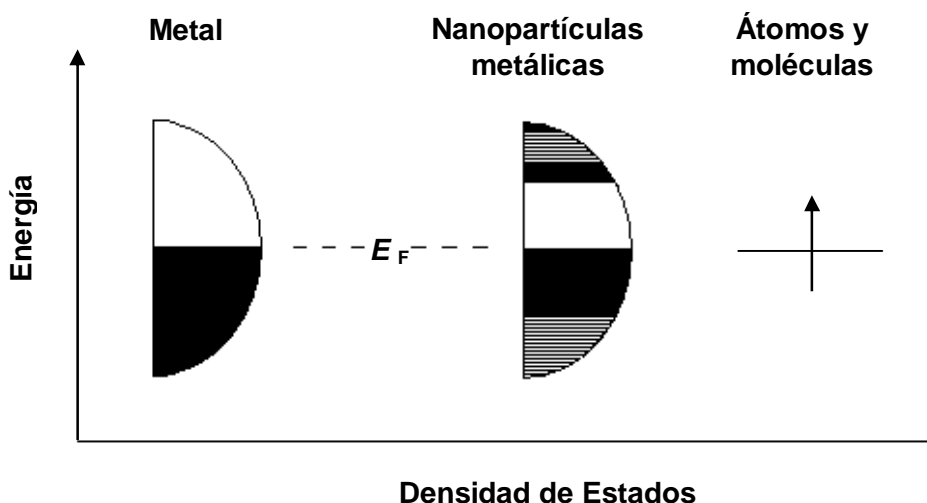


Figura 1.5

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.⁹

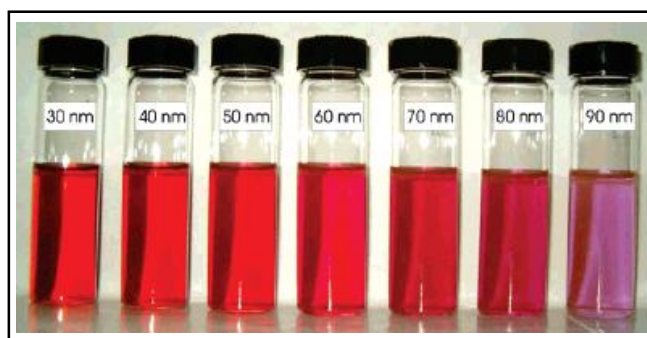


Figura 1.6

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,⁸ 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

⁹ 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,¹⁰ 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.¹¹ 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 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,¹² quien propuso un

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

¹¹ Faraday, M., *Phil. Trans. Roy. Soc.* **1857**, 145.

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

mecanismo¹³ 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**).

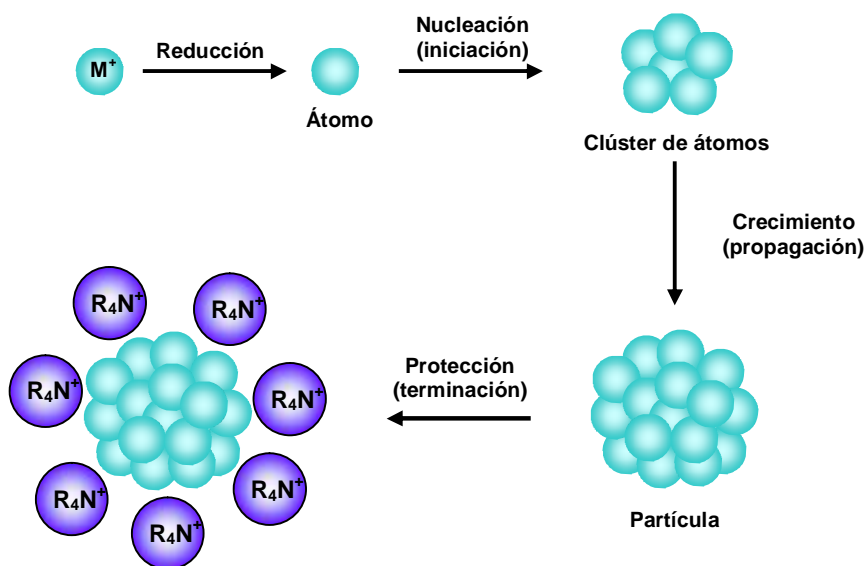


Figura 1.8

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

¹³ 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 electrostática, b) estabilización estérica, c) estabilización electrostérica, y d) estabilización por ligando o solvente, los cuales se describen brevemente a continuación.

1.4.1 Estabilización electrostática

En solución acuosa la estabilización electrostática 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 electrostática prevendrá la aglomeración de las partículas^{14,15,16,17}.

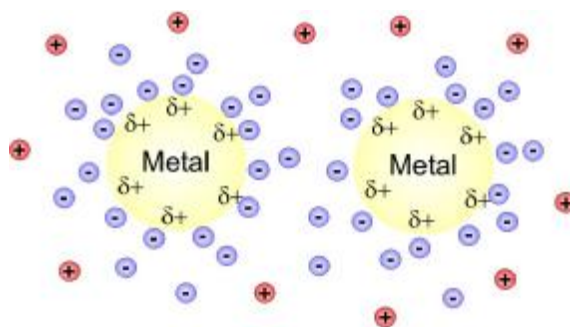


Figura 1.9

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

¹⁴ 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.

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

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

¹⁷ 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**).^{14,18} 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.

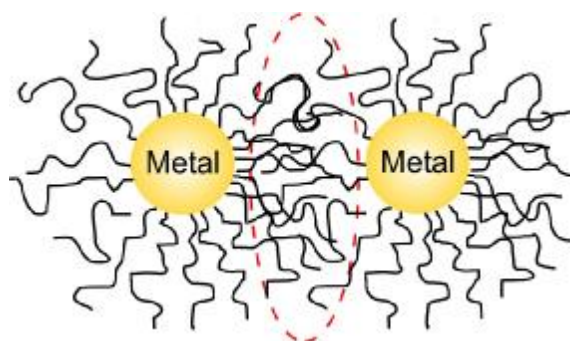


Figura 1.10

Cabe destacar dentro de este tipo de estabilizaciones, a los dendrímeros,¹⁹ 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.

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

¹⁹ 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.²⁰

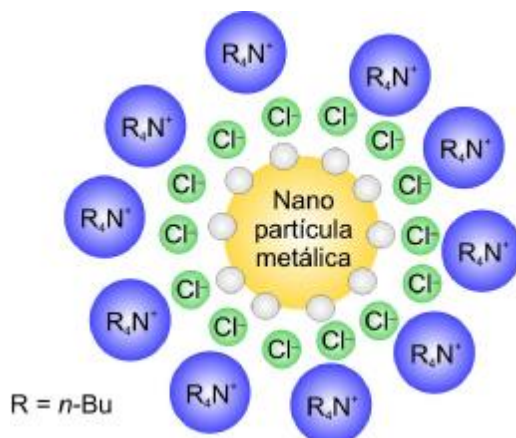


Figura 1.11

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,²¹ tioles,²² aminas,²³ CO,²⁴ fenantrolinas y sus derivados,²² 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

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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.

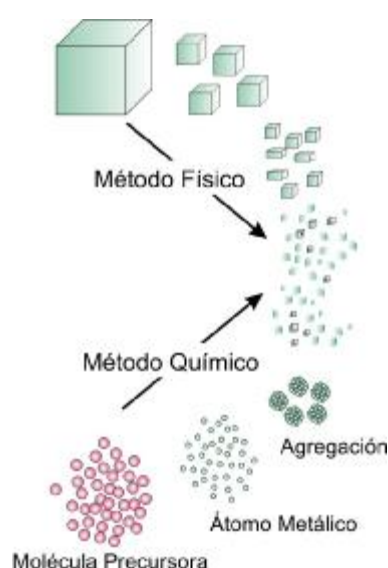


Figura 1.13

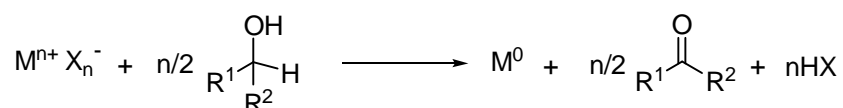
En la actualidad los objetivos principales en la preparación de coloides nanoparticulados se encuentran orientados hacia la búsqueda de metodologías que permitan: a) controlar el tamaño de partícula, b) conocer la composición superficial, c) lograr métodos de síntesis y propiedades reproducibles, y d) 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), H₂ 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 α , 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.²⁵ Diferentes poliazidas,²⁶ polielectrolitos,²⁷ o copolímeros en bloque,²⁸ también han sido muy utilizados para estabilizar coloides de Pd, Pt y Au.²⁹

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.³⁰ 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.³¹

Boutonnet y col.³² generaron microemulsiones de varios metales de transición utilizando H_2 como agente reductor. El grupo de Liu³³ 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.³⁴ 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

²⁵ 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.

²⁶ 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.

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

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

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

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

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

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

³³ Yu, W.; Liu, H. *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1205.

³⁴ 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_{Au}Cl₄ usando CO gaseoso como agente reductor y sulfato de polivinilo como agente estabilizante.³⁵

1.5.1.3 Reducción por hidruros

Los hidruros NaBH₄ y KBH₄ 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.³⁶ Mayer y col.³⁷ 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 (BEt₃H)⁻ y el estabilizante (NR₄)⁺ forman parte del mismo compuesto. Esta metodología ha sido descrita por Bönnemann y col.³⁸ (**Esquema 1.2**).



M = grupo VIB, VIIB, VIII, IB

X = Cl, Br

R = alquil, C₄₋₂₀

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.

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

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

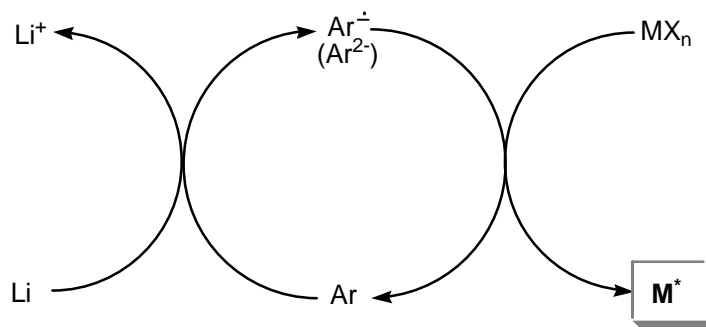
³⁷ a) Mayer, A. B. R.; Johnson, R. W.; Hausner, S. H.; Mark, J. E. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1999**, *A36*, 1427. b) Mayer, A. B. R.; Hausner, S. H.; Mark, J. E. *Polym. J.* **2000**, *32*, 15.

³⁸ 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.³⁹ 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 (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.

³⁹ 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

^aFrente 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.⁴⁰ 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 HAuCl_4 con hidrazina, en presencia de surfactantes iónicos o no iónicos para generar nanopartículas de oro.⁴¹ Por otra parte, Turkevitch y col.⁴² estudiaron la nucleación y crecimiento de nanopartículas de Au generadas por la reducción del mismo 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,⁴³ 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.

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

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

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

⁴³ 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 γ . 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.⁴⁴ 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.⁴⁵

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,⁴⁶ en muchos casos estabilizadas por surfactantes iónicos y polímeros.⁴⁷

⁴⁴ 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.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.⁴⁸ generaron nanopartículas de Pt y Pd estabilizadas con PVP. Los dímeros de Pt(dba)₂ y Pt₂(dba)₃ fueron reducidos con H₂ gaseoso (1 atm.) obteniéndose nanopartículas de Pt con un tamaño de 2.5 nm. Curiosamente, al aumentar la presión de H₂ 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.⁴⁹

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.⁵⁰ 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.

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

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

⁵⁰ 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.⁵¹

1.5.5 Reducción electroquímica

M. T. Reetz ha desarrollado un método electroquímico para generar Nps de metales de transición⁵². 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.⁵³ sintetizaron Nps de Pd de diferentes tamaños, dispersas en acetonitrilo/THF.

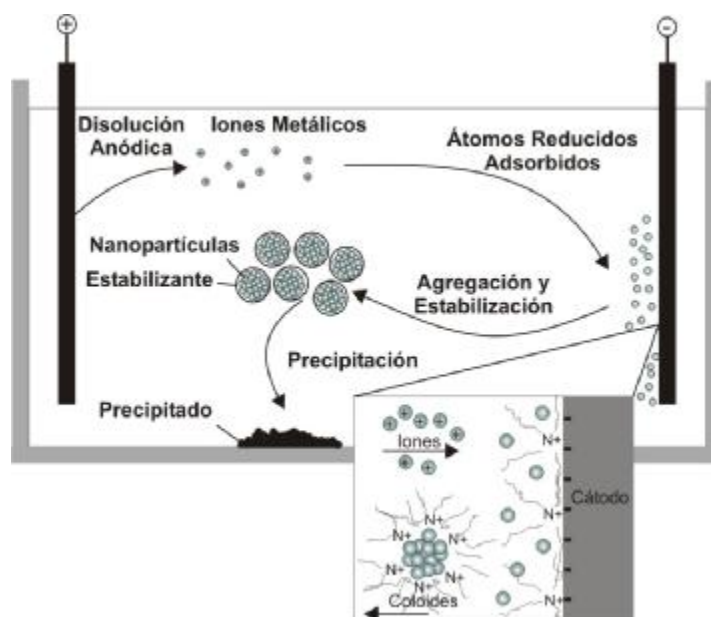


Figura 1.14

⁵¹ 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.

⁵² Reetz, M. T.; Helbig, W.; Quaiser, S. A. In *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*; Fu^{rstner}, A., Ed.; VCH: New York, 1996; pp 279-297

⁵³ 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,⁵⁴ 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.

⁵⁴ 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.

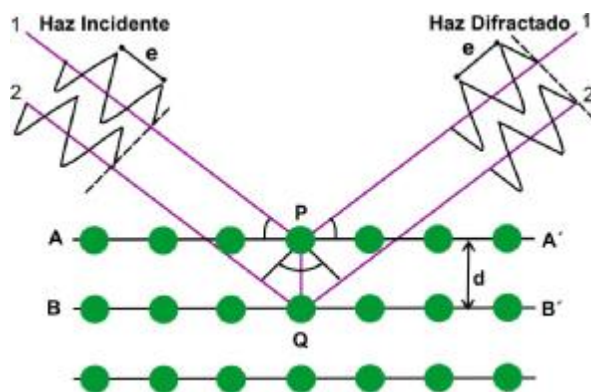


Figura 1.15

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.^{55,56}

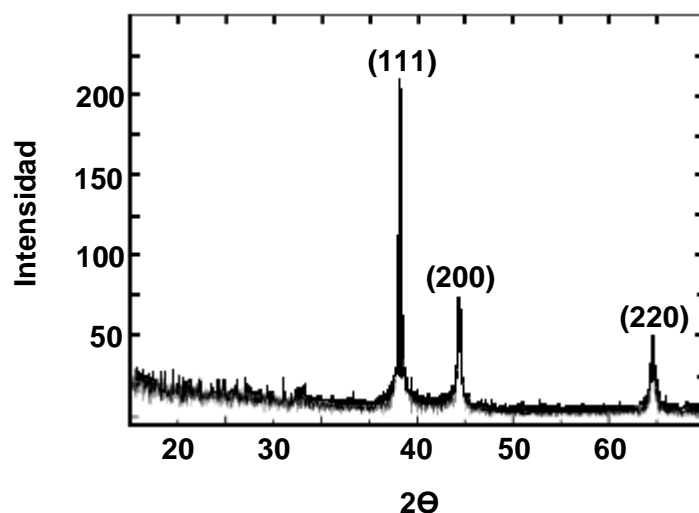


Figura 1.16. XRD de Nps de Au

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

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

⁵⁶ 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.

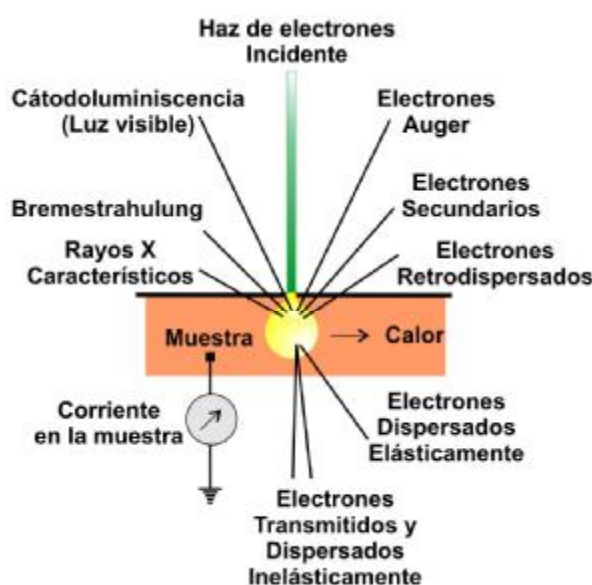


Figura 1.17

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.

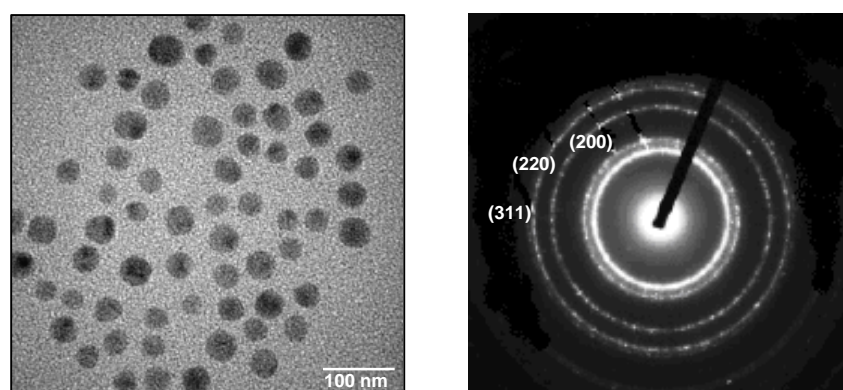


Figura 1.18. a) TEM y b) SAD de Nps de Ag

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).

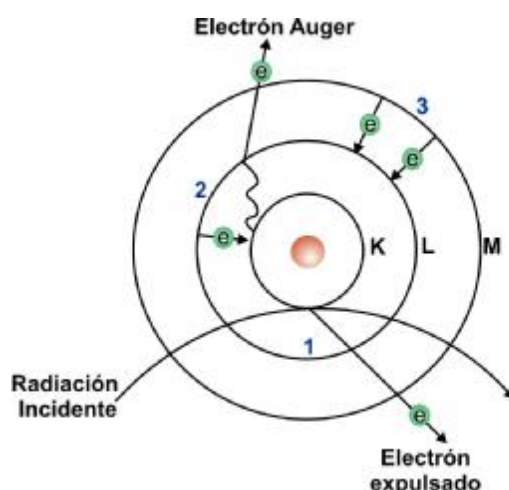


Figura 1.19

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.

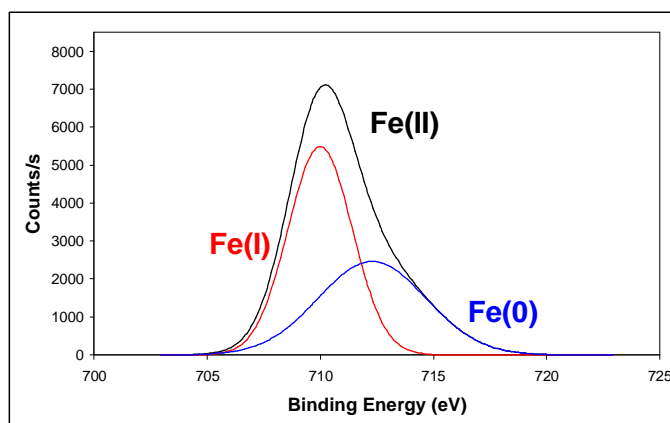


Figura 1.20. Espectro XPS de nanopartículas de $\text{Fe}2p_{3/2}$

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.

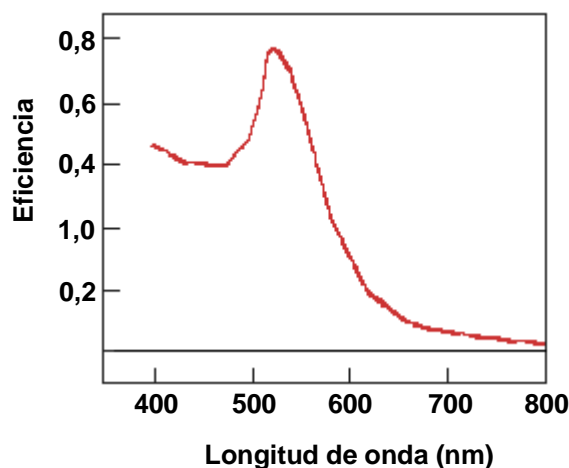


Figura 1.21. Espectro UV-Visible de Nps de Au de 20 nm.

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**).

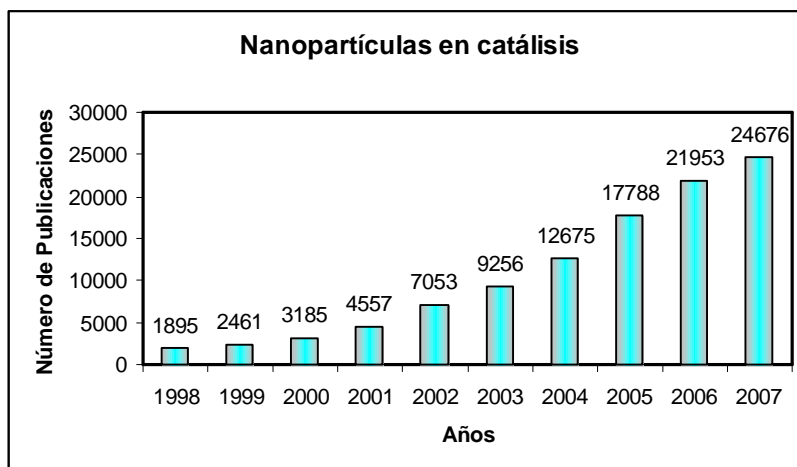


Figura 1.22

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

Reacciones catalizadas por Nanopartículas de Metales de Transición	
<p>Hidrogenación</p> <p>Olefinas simples y dienos</p> <p>Alquinos</p> <p>CO₂</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>Acoplamiento de Heck C-C (ArX + olefina → arilolefina)</p> <p>Acoplamiento de Suzuki C-C (ArX + Ar'B(OH)₂ → Ar-Ar')</p> <p>Acoplamiento de Sonogashira C-C (ArX + alquino → arilalquino)</p> <p>Acoplamiento de Stille C-C (ArX + Bu₃SnR → Ar-R)</p>	<p>Hidrosililación</p> <p>Acoplamiento de silanos</p> <p>Hidrocarbonilación de olefinas</p> <p>Cicloadición [3 + 2]</p> <p>Acoplamiento de McMurry</p> <p>Oxidación</p> <p>CO</p> <p>Dihidrógeno</p> <p>Aminas aromáticas</p> <p>Aminas alifáticas</p> <p>1-feniletanol</p> <p>Electro-oxidación de CH₃OH 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>Aminación</p> <p>Carbonilación</p> <p>Aril haluros</p> <p>Metanol</p> <p>Alquilación arílica</p> <p>Manich</p> <p>Pauson-Khand</p> <p>Hidroconversión de hidrocarburos</p> <p>Combustión: alcanos, arenos, alcoholes</p> <p>Reforming metanol</p> <p>Aminación de arilhaluros y sulfonatos (ArX + RNHR' → Ar-N(R)R')</p> <p>Acoplamiento de Negishi C-C (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

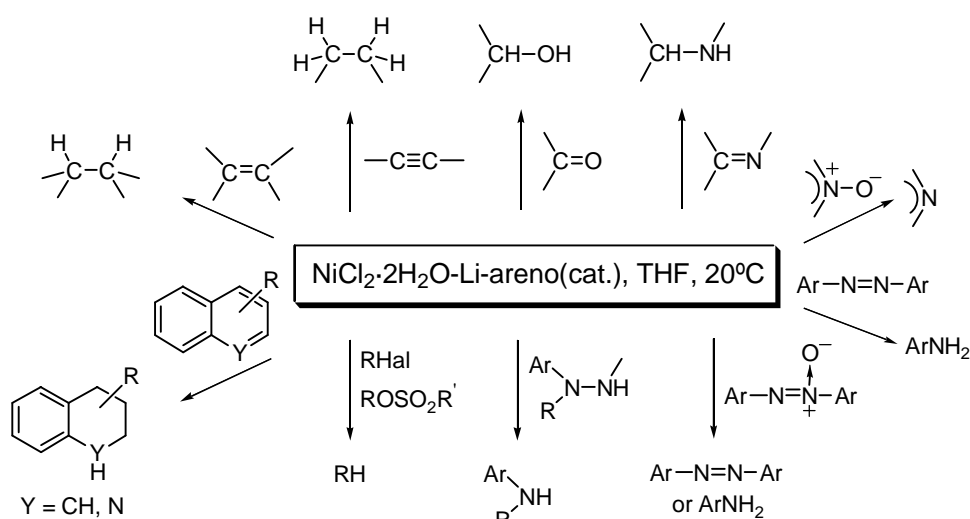
La reducción de moléculas orgánicas constituye una de las reacciones de fundamental importancia en síntesis orgánica, permitiendo la transformación entre grupos funcionales con distinto grado de oxidación.⁵⁷

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

⁵⁷ 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^a 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,⁵⁸ alquinos,⁵⁹ compuestos carbonílicos e iminas,⁶⁰ derivados halogenados,⁶¹ sulfonatos,⁶² hidrocarburos aromáticos y heteroaromáticos,⁶³ hidrazinas, azocompuestos, azoxicompuestos y *N*-óxidos,⁶⁴ y nitronas⁶⁵ (**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

⁵⁸ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6925.

⁵⁹ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 39, 149.

⁶⁰ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 1921.

⁶¹ Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4441.

⁶² Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14479.

⁶³ Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 14479.

⁶⁴ Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8673.

⁶⁵ 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.

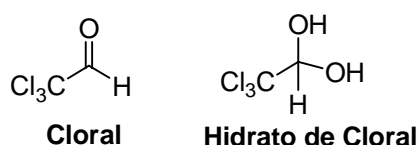


Figura 1.23

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.

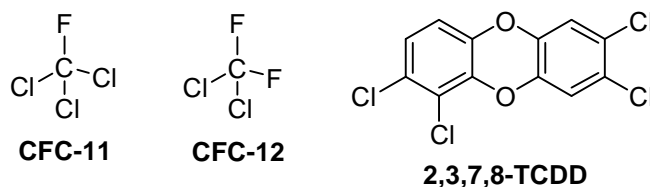


Figura 1.24

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.

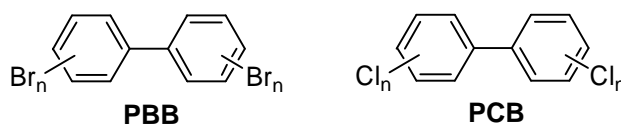


Figura 1.25

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.⁶⁶ Así, diferentes métodos como la hidrogenación catalítica,⁶⁷ la reducción por metales en bajo estado de valencia,⁶⁸ el empleo de hidruros metálicos,⁶⁹ así como la utilización de agentes nucleofílicos fuertes (neutros o aniónicos),⁷⁰ 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.⁷¹ 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.

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

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

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

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

⁷⁰ 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.

⁷¹ 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 H₂) de CF₃CCl₂CF₃.⁷² En otro ejemplo, Yoon y col. demostraron la eficiencia del CuSO₄ soportado sobre una resina de intercambio de borohidruro (BER-CuSO₄) en la reducción de distintos yoduros y bromuros, aunque los cloruros de alquilo y arilo resultaron inertes frente a este sistema reductor.⁷³

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.

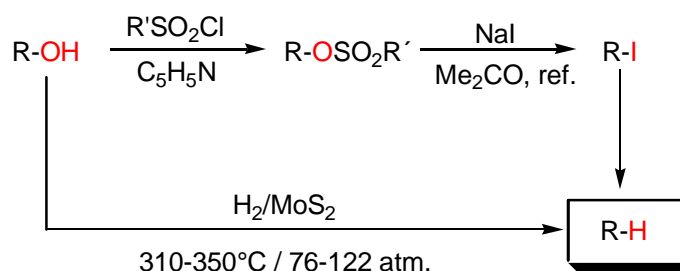
En cuanto al camino sintético b) mencionado en el párrafo anterior, uno de los métodos más prácticos, y por ello muy utilizado, consiste en la transformación de los alcoholes en los correspondientes *p*-toluensulfonatos (tosilatos), seguido de la reacción con yoduro de sodio (para dar el correspondiente yoduro de alquilo), y finalmente una hidrogenación del nuevo grupo funcional obtenido catalizada generalmente por paladio⁷⁴ (**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.

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

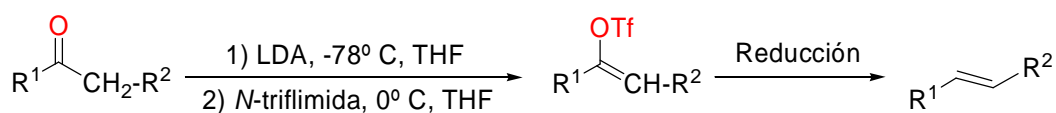
⁷³ Sim, T. B.; Yoon, N. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1101.

⁷⁴ 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**).



R¹, R² = alquilo

Tf = SO₂CF₃

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,⁷⁵ ácido fórmico,⁷⁶ silanos o estannanos,⁷⁷ 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.

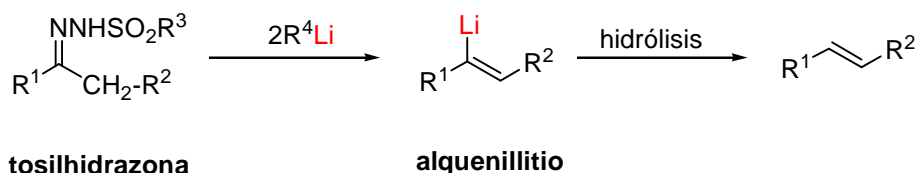
Otro método utilizado consiste en el tratamiento de la tosilhidrazona de un aldehído o cetona con una base fuerte, seguida de hidrólisis, lo cual lleva a la

⁷⁵ 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.

⁷⁶ 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.

⁷⁷ 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,⁷⁸ ha sido aplicado a la obtención de alquenos o 1,3-dienos a partir de aldehídos, cetonas o cetonas α,β -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 α,β -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 α,β -insaturados, dirigir el curso de las reacciones hacia la obtención de los correspondientes alcoholes saturados o insaturados. Más

⁷⁸ 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.⁷⁹ Más allá de no haber exhibido la misma selectividad que su sistema análogo basado en la utilización de níquel frente a sustratos α,β -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 α,β -insaturados. Por ejemplo, la reducción conjugada puede lograrse utilizando distintos hidruros complejos de hierro con buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción.⁸⁰ Por otra parte, distintos aldehídos y cetonas han sido transformados en los correspondientes alcoholes a través de los sistemas FeCl_2 -NaH o FeCl_3 -NaH, de manera muy eficiente pero en tiempos de reacción demasiado prolongados.⁸¹

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,⁸² entre otros.⁸³

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

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

⁸⁰ 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.

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

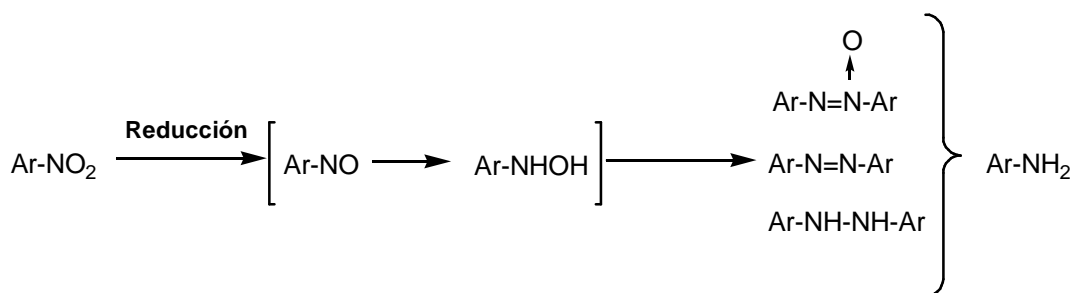
⁸² Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7159.

⁸³ 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,⁸⁴ 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.⁸⁵

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

⁸⁴ 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.

⁸⁵ 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,⁸⁶ la síntesis orgánica,⁸⁷ y como nuevos materiales con excelentes propiedades ópticas y fotoeléctricas.⁸⁸ 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,⁸⁹ la reducción con Zn en medio fuertemente alcalino,⁹⁰ o la utilización del complejo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.⁹¹ 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.⁹²

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

⁸⁶ 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.

⁸⁷ 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.

⁸⁸ 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.

⁸⁹ Corbett, J. F. *Chem. Commun.* **1968**, 1257.

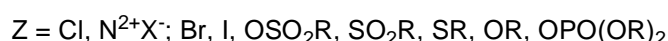
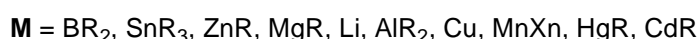
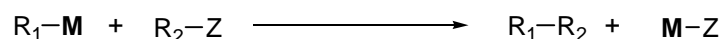
⁹⁰ Bigelow, H. E.; Robinson, D. B. *Org. Synth.* **1955**, 3, 103.

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

⁹² 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.⁹³

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.⁹⁴



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)

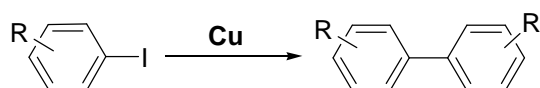
Con respecto a los acoplamientos tipo Ullmann,⁹⁵ puede decirse que es la metodología más estudiada para la síntesis de compuestos biarílicos simétricos a

⁹³ 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.

⁹⁴ 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.

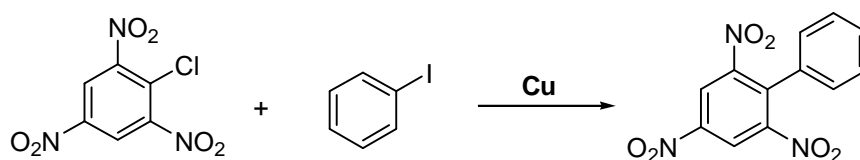
⁹⁵ Knight, D. W. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.; Fleming, I. Eds.; Vol 3; Pergamon: Oxford, **1991**; Cap. 2, págs. 499-520.

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.⁹⁶ 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 homoacoplamiento⁹⁷ (**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.

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

⁹⁷ (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.⁹⁸ 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.⁹⁹ 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.¹⁰⁰

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

⁹⁹ (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.

¹⁰⁰ 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,¹⁰¹ y Cahiez y col.¹⁰² informaron en forma independiente el homoacoplamiento de reactivos de Grignard arílicos catalizado por FeCl₃ en presencia de agentes oxidantes nocivos (1,2-haloalcanos). Al mismo tiempo, Xu y col.¹⁰³ 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.,¹⁰⁴ Liu y Lei¹⁰⁵ lograron el homoacoplamiento de reactivos de Grignard arílicos catalizado por FeCl₃, 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.^{106,107}

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,¹⁰⁸ 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.

¹⁰¹ Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491–493;

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

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

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

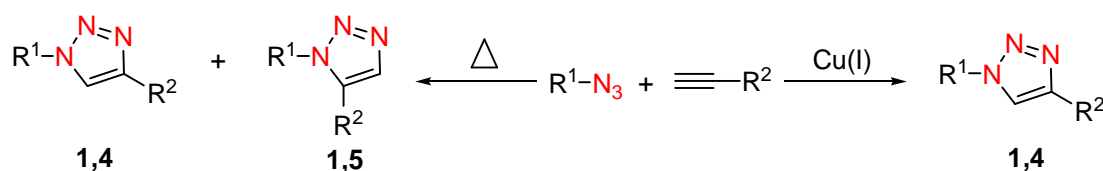
¹⁰⁵ Liu, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 610–613.

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

¹⁰⁷ 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, Meldal¹⁰⁹ y Sharpless,¹¹⁰ 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.¹¹¹ 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,¹¹² 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

¹⁰⁸ Huisgen, R. *in 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed.: Padwa, Wiley-NY, **1984**, pág. 1-76.

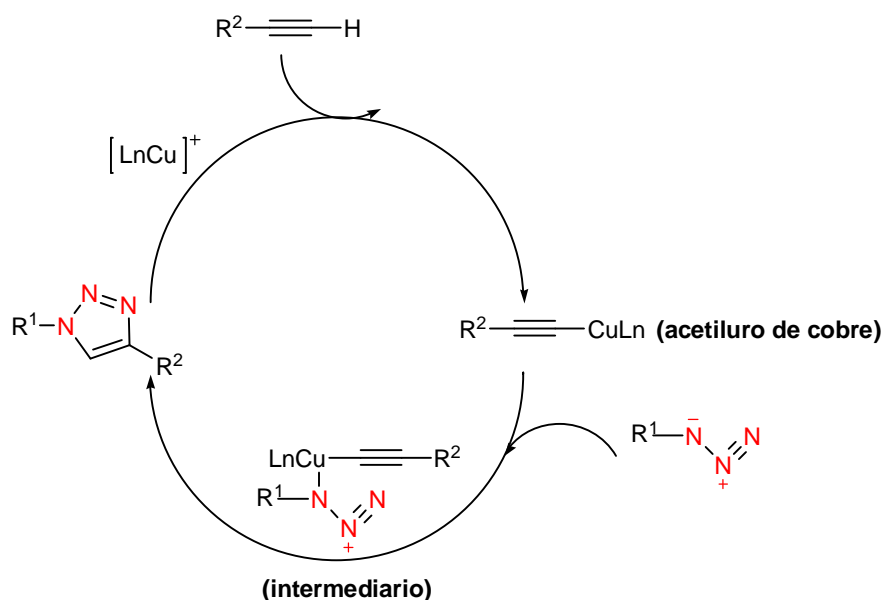
¹⁰⁹ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057

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

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

¹¹² 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,¹¹³ 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

¹¹³ 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 $\text{CuBr}(\text{Ph}_3)_3$, $\text{CuIP}(\text{EtO})_3$ ¹¹⁴ y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$,¹¹⁵ combinados con el uso de diferentes bases orgánicas. Más recientemente se ha descrito el uso de catalizadores poliméricos basados en CuI soportado en diferentes polímeros, mostrando una excelente actividad catalítica y estabilidad, con la ventaja adicional de su reutilización.¹¹⁶ 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,¹¹⁷ 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 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.¹¹⁸ 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

¹¹⁴ 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.

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

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

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

¹¹⁸ 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,¹¹⁹ y a las importantes aplicaciones en la industria, la agricultura y en la biotecnología.¹²⁰

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

¹²⁰ (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.