



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

Nanopartículas de metales no nobles como catalizadores
en síntesis orgánica. Estudio de dispersiones sobre
polímeros y soportes inorgánicos.

Fabiana Gabriela Nador

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2012

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 11 de noviembre de 2008 y el 30 de noviembre de 2012, bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Radivoy como Director, y el Dr. Andrés Eduardo Ciolino como Director Adjunto.

Fabiana Gabriela Nador



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

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

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo agradecer de corazón a mi jefe, amigo y referente Gabriel, por la oportunidad de haberme recibido en el grupo de investigación de la manera más cálida, por instruirme día a día, por dedicarme todo su tiempo con la mejor predisposición posible, por ser mi consejero y mi guía en todos estos años.

También deseo expresar mi profundo agradecimiento a Pincho, no sólo por impartirme sus conocimientos en Química, sino porque sin su buena onda, sus risas y sus anécdotas, la química no se vería desde el mismo ángulo.

A Olguita, por sus consejos en todos los aspectos, su paciencia, sus mimos a toda hora del día y principalmente por enseñarme a ver qué docente no sólo se es en el aula, sino que también en la vida.

A mis compañeras y amigas, Yani, Eva y Vivi, por sus innumerables consejos, ayuda, paciencia, risas y por crear un ambiente de trabajo maravilloso.

A mis padres, Sonia y Ruben, porque sin su cariño, sus consejos, su apoyo y sus ganas de comprender lo que hago día a día, nada de esto sería posible.

A mi novio Juan, por su amor permanente aún a la distancia, su ayuda incondicional, su aguante y sus palabras de aliento en esta última etapa tan dura pero hermosa a la vez.

A mis viejos y actuales compañeras/os, Melu, Fortu, Marilyn y Silvina, por los preciosos momentos vividos.

A los profesores Andrés Ciolino, Mara Volpe, Bruno Vuano, Francisco Alonso y Miguel Yus, por el apoyo académico.

A mi familia y amigos de la vida, que bancaron muchas veces mi ausencia y mis llegadas tardes, por estar haciendo alguna columna o tomando alguna alícuota.

Al Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur.

A la Secretaría de Ciencia y Tecnología, a la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por las becas otorgadas.

Al Ministerio de Educación de la Nación y el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD), por la otorgación de una beca para realizar una pasantía en Alemania.

A los servicios de Microscopía Electrónica del CCT-CONICET Bahía Blanca y a los Servicios Técnicos de Investigación de la Universidad de Alicante.

RESUMEN

En la presente Tesis Doctoral se describe la síntesis y caracterización de nanopartículas de cobre, cobalto, manganeso, titanio y oro, tanto soportadas como sin soportar, para su aplicación en diversas transformaciones químicas de gran interés en síntesis orgánica, con el objeto principal de desarrollar nuevos catalizadores que presenten elevada actividad catalítica, y que al mismo tiempo sean económicos, amigables con el medioambiente y fácilmente recuperables.

En primer lugar, se describe la metodología empleada para la síntesis de las distintas nanopartículas metálicas por reducción de las correspondientes sales metálicas, a través sistemas del tipo MCl_n -Li-areno(cat.), $MCl_n \cdot mH_2O$ -Li-areno(cat.) o MCl_n -Li-areno(cat.)/ H_2 . La elección de uno u otro sistema está relacionada con la transformación química a estudiar, así, en las reacciones de acoplamiento se utilizaron las correspondientes sales metálicas anhidras, mientras que en las reacciones de reducción, en las cuales es necesaria una fuente de hidrógeno, se utilizaron las sales metálicas hidratadas o las sales anhidras en atmósfera de hidrógeno. A continuación, se detalla la caracterización completa de todos los catalizadores sintetizados, haciendo uso de distintas técnicas analíticas: microscopía de transmisión electrónica (TEM), energía dispersiva de rayos X (EDX), difracción de rayos X (XRD), reducción a temperatura programada (TPR), área superficial por adsorción de N_2 (BET), espectroscopia de absorción ultravioleta-visible (UV-Vis), espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES) y espectrometría de absorción atómica (AAS).

En una segunda parte, se describen los sistemas reactivos empleados para promover una gran variedad de reacciones de acoplamiento, junto con los resultados y conclusiones obtenidas a partir de cada estudio. De esta manera, a través de sistemas del tipo MCl_2 -Li-DTBB(cat.) ($M = Co$ o Ti) se llevó a cabo el acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos para obtener selectivamente dioles u olefinas. El sistema $CuCl_2$ -Li-DTBB(cat.) se empleó para promover el homoacoplamiento de alquinos terminales dando lugar a la obtención de diinos simétricos. Por su parte, el sistema Li-

areno(cat.), en ausencia de nanopartículas metálicas, fue capaz de promover la aminación reductiva directa de aldehídos tanto alifáticos como aromáticos. Se describe también, la preparación de nanopartículas de cobre soportadas sobre un soporte magnético, y su aplicación en diversas reacciones de acoplamiento, tales como el homoacoplamiento de alquinos terminales, la cicloadición 1,3-dipolar de azidas orgánicas y alquinos terminales, el acoplamiento tricomponente de aldehídos, alquinos terminales y aminas secundarias, y la *N*-arilación de imidazoles. Se estudió en este caso, la recuperación y reutilización del catalizador, aprovechando las propiedades magnéticas del mismo.

Finalmente, se describen los sistemas reactivos empleados para llevar a cabo distintas reacciones de reducción. Los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) fueron eficientemente reducidos a través de sistemas del tipo $MCl_2 \cdot mH_2O - Li$ ($M = Co$ o Mn , $m = 2, 4$), actuando el mismo PAH como areno transportador de electrones. En este caso, también se obtuvieron productos marcados isotópicamente con deuterio, a través del empleo de las correspondientes sales metálicas hidratadas con agua deuterada. Además, se estudiaron sistemas reactivos del tipo $MCl_n - Li - DTBB(cat.) / H_2$ (Au o Cu), para la generación de nanopartículas de cobre u oro, desnudas o soportadas sobre sílica o materiales mesoporosos (MCM-41), con la finalidad de estudiar la hidrogenación selectiva del enlace $C=O$ en aldehídos α, β -insaturados. Se realizó un estudio comparativo entre los distintos catalizadores empleados, evaluando parámetros de importancia tales como su actividad catalítica, selectividad y conversión hacia el producto deseado.

ABSTRACT

The present Doctoral Thesis describes the synthesis and characterization of naked and supported copper, cobalt, manganese, titanium and gold nanoparticles, for their application in very important synthetic transformations, the main goal of the work being the development of new catalysts with high activity, low cost, low environmental impact and easily recoverable.

It is described the methodology for the synthesis of the above mentioned metal nanoparticles by reduction of the corresponding metal salts through MCl_n -Li-arene(cat.), $MCl_n \cdot mH_2O$ -Li-arene(cat.) o MCl_n -Li-arene(cat.)/ H_2 reactive systems. The choice of one or another system depends on the chemical transformation studied, thus, for coupling reactions the corresponding anhydrous salts were used, whereas for reduction reactions, for which a source of hydrogen is needed, the corresponding hydrated salts or the anhydrous ones under hydrogen atmosphere were utilized. Then, it is described the full characterization of the catalysts, by means of different techniques such as transmission electron microscopy (TEM), energy dispersive X ray (EDX), X ray diffraction (XRD), temperature-programed reduction (TPR), surface area by physical adsorption of N_2 (BET), ultraviolet-visible spectroscopy (UV-Vis), inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-AES), atomic absorption spectrometry (AAS).

In the second part of the manuscript, the reactive systems used for promoting a variety of coupling reactions are described. Thus, the reductive coupling of carbonyl compounds to selectively give diols or olefins was carried out using reactive systems of the type MCl_2 -Li-DTBB(cat.) ($M = Co$ o Ti). The system $CuCl_2$ -Li-DTBB(cat.) allowed the synthesis of symmetric diynes through the homocoupling reaction of terminal alkynes. On the other hand, the Li-arene(cat.) system, in the absence of metal nanoparticles, was able to promote the direct reductive amination of both aliphatic and aromatic aldehydes. The synthesis of copper nanoparticles supported on a magnetic nanomaterial is also described. This catalyst was applied to a variety of coupling reactions, such as terminal alkyne homocoupling, 1,3-

dipolar cycloaddition of azides and terminal alkynes, three-component coupling of aldehydes, terminal alkynes and secondary amines, and N-arylation of imidazoles. The recovery and reuse of the catalyst was also studied in this case.

Finally, reactive systems utilized for different reduction reactions are described. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) were efficiently reduced using reactive systems of the type $MCl_2 \cdot mH_2O \cdot Li$ ($M = Co$ o Mn , $m = 2, 4$), the PAH itself acting as electron carrier. In this case, deuterium labelled compounds were easily obtained by using the corresponding deuterated metal salt. On the other hand, reactive systems of the type $MCl_n \cdot Li \cdot DTBB(cat.) / H_2$ (Au o Cu) were used for the preparation of copper or gold nanoparticles, both naked or supported on silica or mesoporous materials (MCM-41), for their application in the selective hydrogenation of the C=O bond in α, β -unsaturated aldehydes. A comparative study between the different catalysts was carried out by assessing important factors such as its catalytic activity, selectivity and conversion to the desired product.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Nanopartículas (NPs).....	2
1.1.1 Propiedades de las Nanopartículas.....	3
1.1.2 Síntesis de Nanopartículas.....	5
1.1.3 Aplicaciones de las Nanopartículas.....	8
1.1.4 Nanopartículas metálicas en catálisis.....	9
1.1.5 Síntesis de nanopartículas metálicas.....	11
1.1.5.1 Reducción por alcoholes.....	11
1.1.5.2 Reducción por hidrógeno o monóxido de carbono.....	12
1.1.5.3 Reducción por hidruros.....	12
1.1.5.4 Reducción por metales alcalinos activados.....	12
1.1.6 Nanopartículas metálicas en catálisis homogénea y heterogénea.....	15
1.1.7 Estabilización y reutilización de nanopartículas metálicas.....	17
1.1.7.1 Nanopartículas metálicas estabilizadas por polímeros.....	16
1.1.7.2 Nanopartículas metálicas soportadas sobre óxidos inorgánicos.....	18
1.2 Técnicas de caracterización de nanopartículas.....	20
1.2.1 Difracción de rayos X.....	20
1.2.2 Microscopía electrónica de transmisión (TEM).....	20
1.2.3 Microscopía electrónica de barrido (SEM).....	21
1.2.4 Área superficial por adsorción de N₂ (método BET).....	21
1.2.5 Reducción a temperatura programada (TPR).....	21
1.2.6 Espectroscopía de absorción ultravioleta-visible (UV-Vis).....	21
1.2.7 Espectroscopía de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES).....	22
1.3 Reacciones de acoplamiento promovidas por metales de transición. Formación de enlaces carbono-carbono (C-C) y carbono-heteroátomo (C-Het.)	22
1.3.1 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos. Síntesis de pinacoles y olefinas.....	26
1.3.2 Homoacoplamiento de alquinos terminales. Síntesis de 1,3-butadiinos	28
1.3.3 Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y azidas. Síntesis de 1,2,3-triazoles.....	30
1.3.4 Síntesis tricomponente de propargilaminas a partir de aldehídos, alquinos y aminas (acoplamiento A³).....	33
1.3.5 N-arilación de imidazoles.....	35
1.3.6 Aminación reductiva de compuestos carbonílicos.....	38

1.4 Reacciones de reducción.....	41
1.4.1 Reducción de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs).....	46
1.4.2 Hidrogenación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.....	47

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2. OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO.....	50
--	-----------

CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3. INTRODUCCIÓN.....	53
3.1 Preparación de nanopartículas.....	53
3.2 Caracterización de las nanopartículas metálicas.....	55
3.2.1 Nanopartículas de cobre no soportadas.....	55
3.2.2 Nanopartículas de cobre soportadas sobre MagSilica® (CuNPs/MagSilica®).....	57
3.2.3 Nanopartículas de cobre soportadas sobre MCM-41 y sobre SiO ₂ (CuNPs/MCM-41 y CuNPs/SiO ₂).....	60
3.2.4 Nanopartículas de cobre soportadas sobre polímeros basados en siloxano (CuNPs/PDMS, CuNPs/PDMS-PS, CuNPs/PDMS-PMVS y CuNPs/PDMS-PCL).....	61
3.2.5 Nanopartículas de cobalto no soportadas.....	65
3.2.6 Nanopartículas de titanio no soportadas.....	66
3.2.7 Nanopartículas de manganeso no soportadas.....	68
3.2.8 Nanopartículas de oro no soportadas.....	69
3.2.9 Nanopartículas de oro soportadas (AuNPs/MCM-41 y AuNPs/SiO ₂)....	69
3.3 Reacciones de acoplamiento promovidas por NPs metálicas sin soportar	70
3.3.1 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos. Síntesis selectiva de pinacoles u olefinas.....	70
3.3.1.1 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovido por nanopartículas de cobalto. Síntesis de pinacoles.....	71
3.3.1.2 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovido por nanopartículas de titanio. Síntesis de olefinas.....	74
3.3.1.3 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovido por nanopartículas de titanio. Metodología modificada para la síntesis de pinacoles.....	77
3.3.2 Homoacoplamiento de alquinos terminales promovido por CuNPs.....	79
3.3.3 Aminación reductiva de aldehídos con aminas primarias.....	83

3.3.3.1 Estudio teórico mediante cálculos de DFT.....	88
3.4 Reacciones de acoplamiento promovidas por CuNPs soportadas.....	91
3.4.1 Homoacoplamiento de alquinos terminales promovido por CuNPs/MagSilica®.....	92
3.4.1.1 Homoacoplamiento de alquinos terminales promovido por CuNPs soportadas sobre PDMS-PS.....	94
3.4.2 Síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles en agua catalizada por CuNPs/MagSilica®.....	95
3.4.3 Síntesis tricomponente de propargilaminas catalizada por CuNPs/MagSilica®.....	98
3.4.4 Recuperación y reutilización del catalizador.....	101
3.4.5 <i>N</i> -arilación de imidazoles.....	101
3.5 Reacciones de reducción promovidas por NPs metálicas soportadas y no soportadas.....	105
3.5.1 Reducción de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs) promovida por CoNPs o MnNPs no soportadas.....	106
3.5.1.1 Consideraciones mecanísticas.....	112
3.5.2 Hidrogenación selectiva de aldehídos α,β -insaturados.....	113

CAPÍTULO 4: PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Procedimiento General.....	122
4.1.1 Solventes y Reactivos.....	122
4.1.2 Cromatografía.....	122
4.1.3 Instrumentos y equipos.....	123
4.2 Preparación de nanopartículas metálicas soportadas y sin soportar. Procedimiento general.....	124
4.2.1 Nanopartículas de cobre, cobalto y manganeso sin soportar.....	124
4.2.2 Nanopartículas de titanio sin soportar.....	125
4.2.3 Nanopartículas de oro sin soportar.....	125
4.2.4 Nanopartículas metálicas soportadas.....	125
4.3 Caracterización de nanopartículas metálicas soportadas y sin soportar....	126
4.3.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM) y energía dispersiva de rayos X (EDX).....	126
4.3.2 Difracción de rayos X (XRD) y área superficial por adsorción de N ₂ (método BET).....	126
4.3.3 Reducción a temperatura programada (TPR).....	127

4.3.4 Espectroscopia UV-Vis.....	127
4.3.5 Espectroscopía de emisión atómica por plasma acoplado inductivamente (ICP-AES).....	127
4.4 Síntesis de polímeros mediante polimerización aniónica en alto vacío. Procedimiento general.....	127
4.5 Síntesis de pinacoles por acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos.....	130
4.5.1 Síntesis de pinacoles por acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovida por CoNPs. Procedimiento general.....	130
4.5.2 Síntesis de pinacoles por acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovida por TiNPs. Procedimiento general.....	131
4.5.3 Síntesis de 1,6-difenil-1,6-hexanodiona (1h) y 1,9-decadien-3,8-diona (1n).....	135
4.6 Síntesis de olefinas por acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos promovida por TiNPs no soportadas. Procedimiento general.....	136
4.7 Homoacoplamiento de alquinos terminales promovido por CuNPs no soportadas. Procedimiento general.....	139
4.8 Aminación reductiva de aldehídos con aminas primarias. Procedimiento general.....	142
4.8.1 Aminación reductiva de aldehídos con aminas primarias en presencia de PS-P2VN.....	147
4.9 Reacciones de acoplamiento promovidas por CuNPs soportadas.....	147
4.9.1 Homoacoplamiento de alquinos terminales promovido por CuNPs/CuMagSilica®. Procedimiento general.....	147
4.9.2 Síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles en agua promovida por CuNPs/MagSilica®. Procedimiento general.....	148
4.9.3 Síntesis tricompente de propargilaminas promovida por CuNPs/MagSilica®. Procedimiento general.....	152
4.9.4 Recuperación y reutilización del catalizador.....	155
4.9.5 <i>N</i> -arilación de imidazoles promovida por CuNPs/MagSilica®. Procedimiento general.....	156
4.10 Reducción de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs) promovida por CoNPs o MnNPs no soportadas. Procedimiento general.....	158
4.10.1 Síntesis de 2-(2-naftil)indol (16g).....	163
4.11 Hidrogenación selectiva de aldehídos α,β -insaturados catalizada por	164

CuNPs y AuNPs, soportadas y sin soportar.....	
4.11.1 Preparación de CuNPs en el reactor Parr.....	164
4.11.2 Preparación de AuNPs en el reactor Parr.....	164
4.11.3 Reacción de hidrogenación.....	165
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	
5. CONCLUSIONES.....	167
ABREVIACIONES.....	170
PUBLICACIONES GENERADAS EN LA PRESENTE TESIS.....	173

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones catalizadas por metales de transición constituyen una importante herramienta en síntesis orgánica debido a su alta eficiencia, su selectividad y a la gran variedad de posibilidades de transformación de grupos funcionales.¹ La mayoría de estos metales no presentan 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 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, y entre los que se destacan los metales nanoparticulados.

En los últimos años, las nanopartículas de metales de transición, han emergido como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de transformaciones orgánicas. La actividad catalítica de estas partículas metálicas depende de su tamaño, forma y agentes estabilizantes, siendo estos factores controlados generalmente por las condiciones de preparación.²

1.1 Nanopartículas (NPs)

El término nanopartícula (NP) es usado para describir a una partícula con un tamaño comprendido entre 1 y 100 nm. En este rango de tamaños, las propiedades físicas, químicas y biológicas de las NPs cambian de manera fundamental respecto a las propiedades correspondientes al sólido de dimensiones macroscópicas. Un ejemplo concreto se encuentra en las nanopartículas de oro (AuNPs), debido a que si bien las partículas macroscópicas de este metal son prácticamente inertes, las AuNPs han demostrado ser altamente activas para promover distintas reacciones (ej. la oxidación de monóxido de carbono a baja temperatura).³

¹ Beller, M.; Bolm, C.; Eds. *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 1998, p.14.

² (a) Crooks, R. M.; Zhao, M.; Sun, L.; Chechik, V.; Yeung, L. K. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 181-190. (b) Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3757-3778. (c) Moreno-Mañas, M.; Pleixtas, R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 638-643. (d) Daniel, M. C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293-346.

³ (a) Nagarajan, R.; Hatton, T. A.; Eds. *Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation and Functionalization*, American Chemical Society, 2008. (b) Cuenya, B. R. *Thin Solid Films*, **2010**, *518*, 3127-3150.

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. 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 de lo pequeño que es un nanómetro puede hallarse en diferentes ejemplos: el diámetro del cabello humano mide entre 10.000-50.000 nm, el de las bacterias entre 500-5000 nm, el de los glóbulos rojos y blancos entre 2-5 μm y el de una molécula de agua unos 0.3 nm (**Figura 1.1**).

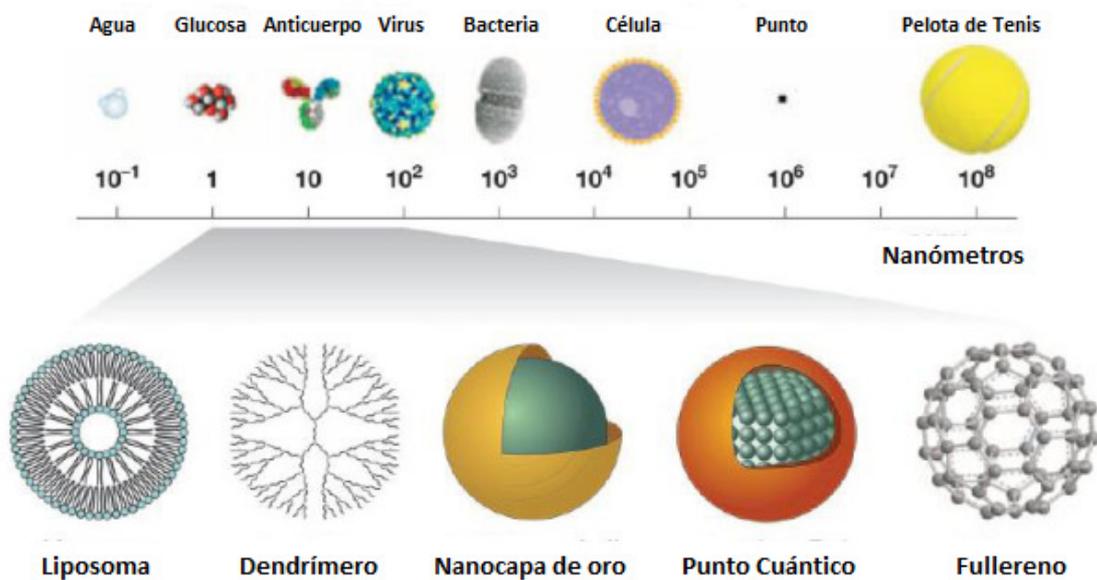


Figura 1.1

1.1.1 Propiedades de las Nanopartículas

La presencia de una elevada fracción de átomos/moléculas en la superficie de las NPs, junto con el gran área superficial disponible por unidad de volumen (**Figura 1.2**), provocan consecuencias muy significativas en las propiedades químicas y físicas de las mismas. Por ejemplo, las NPs presentan interesantes propiedades ópticas debido a que la longitud de onda de absorción y/o emisión puede ser controlada por el tamaño de la partícula y la funcionalización de su superficie.³

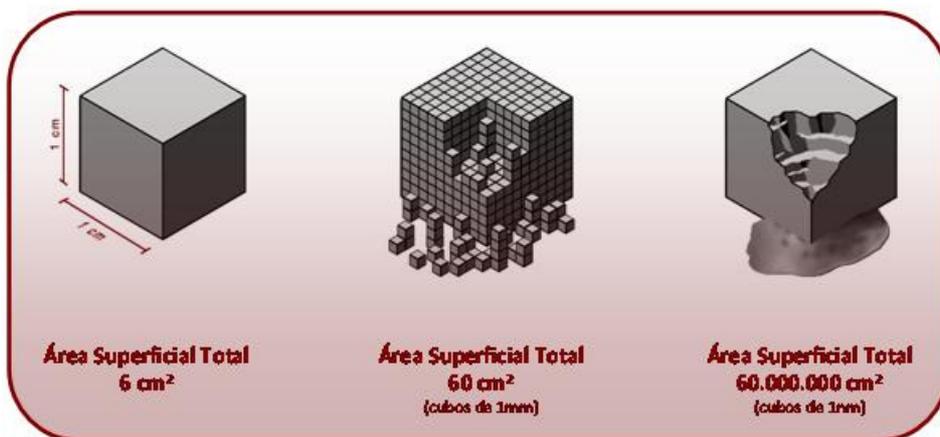


Figura 1.2

La demostración más popular del efecto del tamaño se manifiesta en la emisión fluorescente de los puntos cuánticos (*quantum dots*, QDs). Los puntos cuánticos son partículas de un material semiconductor que presentan 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. De esta manera, la fluorescencia se origina a partir de la absorción y emisión de fotones y la transición de electrones entre los niveles de energía no continuos. Como resultado, la emisión fluorescente puede cubrir el rango visible entero por simple variación del tamaño de los puntos cuánticos.⁴ En la **Figura 1.3** se pueden observar seis dispersiones fluorescentes de puntos cuánticos de CdSe/ZnS y sus correspondientes espectros de emisión.

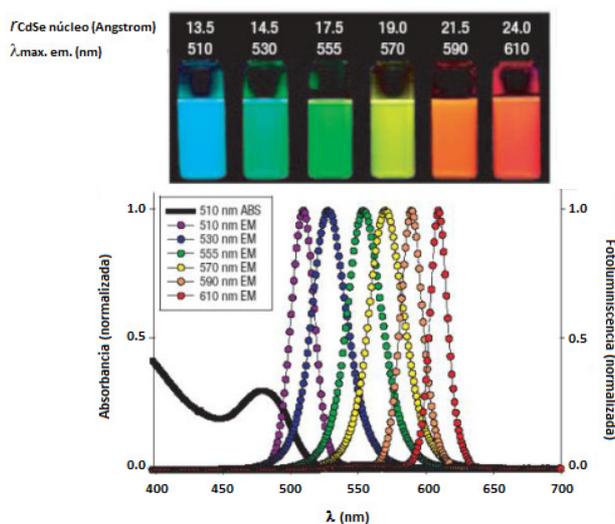


Figura 1.3. Propiedades ópticas dependientes

⁴ (a) Schmid, G.; Ed. *Nanoparticles: From Theory to Application*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004, págs. 7-9. (b) Park, J.; Joo, J.; Kwon, S. G.; Jang, Y.; Hyeon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4630-4660.

del tamaño de puntos cuánticos de CdSe/ZnS

Otra propiedad destacable de las NPs metálicas es el plasmón de resonancia, el cual consiste en una oscilación colectiva de electrones de conducción excitados por el campo electromagnético de la luz. Cuando el tamaño de las partículas metálicas es reducido hasta llegar a dimensiones nanométricas, las propiedades ópticas son drásticamente modificadas por la aparición de dicho plasmón, siendo su comportamiento completamente diferente al metal en su forma macroscópica.⁵ El color intenso característico en ciertas NPs metálicas o la generación de calor por parte de las mismas en presencia de una radiación electromagnética, son propiedades características de NPs metálicas capaces de producir plasmones de resonancia.⁶

La naturaleza química y el tamaño de las NPs también controlan el potencial iónico o la afinidad electrónica y por lo tanto, las propiedades de transporte de electrones. En el caso particular de NPs metálicas, la temperatura de sinterización y el punto de fusión disminuyen junto con su tamaño. Además, para algunos metales y óxidos metálicos, la disminución del tamaño de las partículas resulta en un comportamiento magnético mejorado.

Respecto a la morfología, los avances en nuevas técnicas hacen posible la síntesis de NPs no sólo con forma esférica, sino también con formas cúbicas, prismas, hexágonos, octaedros, discos, alambres, agujas, cilindros y diferentes estructuras de tipo *core/shell* (**Figura 1.4**). En este sentido, es importante destacar que las propiedades de las NPs no sólo dependen de su tamaño sino que también están relacionadas con su morfología. Por ejemplo, la coercitividad de los nanocristales depende totalmente de la forma de la partícula debido a los efectos de anisotropía en la superficie. Otras propiedades físicas y químicas, como la actividad catalítica, la selectividad y las propiedades eléctricas, son también dependientes de la forma.⁷

1.1.2 Síntesis de Nanopartículas

La síntesis de NPs es un proceso complejo y, por lo tanto, existe un amplio rango de técnicas disponibles para producir diferentes clases de NPs, siendo las más comunes basadas en metales, óxidos metálicos, silicatos, cerámicos, polímeros, compuestos orgánicos, carbono y biomoléculas.⁸

⁵ Garcia, M. A. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2011**, *44*, 283001.

⁶ Govorov, A. O.; Richardson, H. H. *Nano Today* **2011**, *2*, 30-38.

⁷ Ghosh Chaudhuri, R.; Paria, S. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2373-2433.

⁸ Ver Ref. 3a, p. 3.

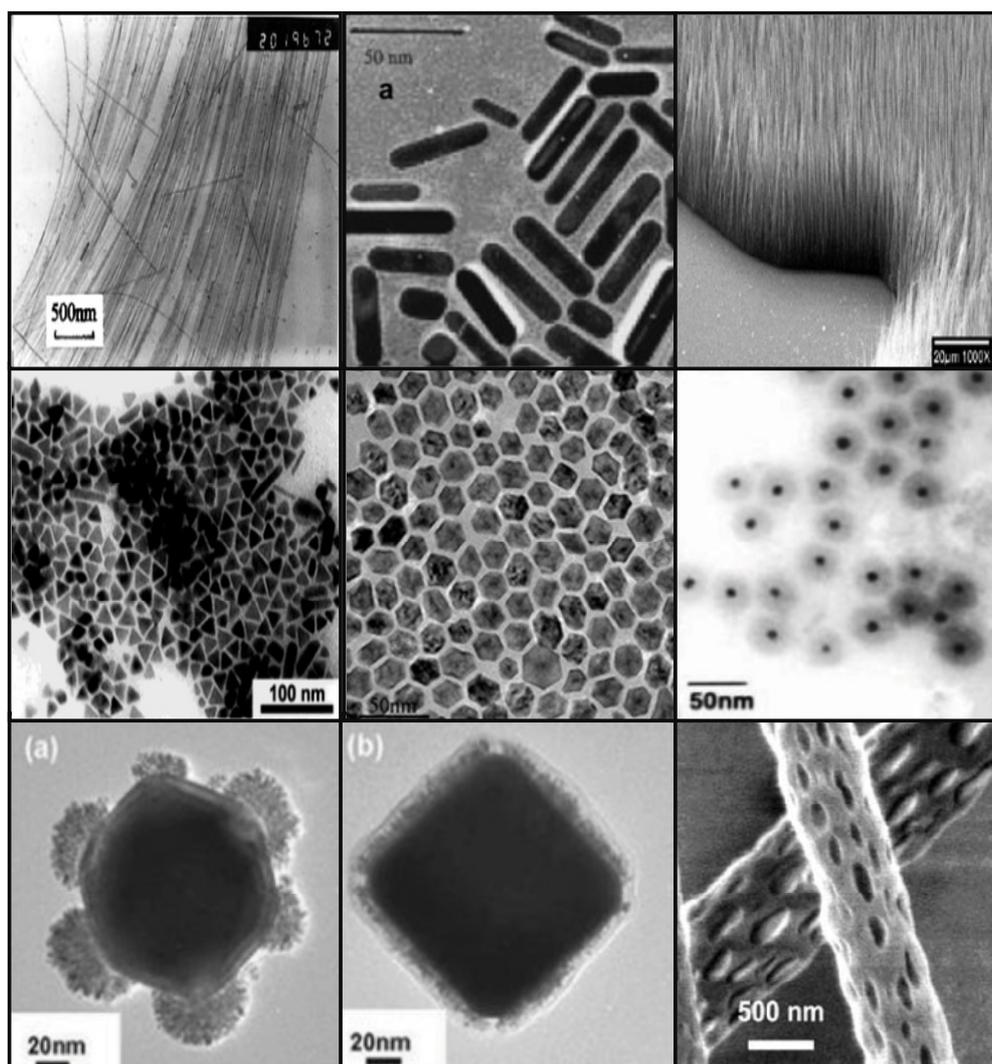


Figura 1.4. Imágenes TEM y SEM de NPs con distinta morfología. De izquierda a derecha: nanoalambres de BaCO_3 , nanobarras de Au, nanotubos de carbono, nanoprismas triangulares de NiS, NPs hexagonales de Pt/Ni, nanocompuestos de Ag/SiO₂ de estructura *core/shell*, NPs de Au(oct)/Pt, NPs de Au(cub)/Pt y nanofibras porosas de ácido poliláctico (PLA).^{7,9}

Las metodologías para la síntesis de nanomateriales pueden ser divididas en dos categorías genéricas: “top-down” y “bottom-up” (**Figura 1.5**). La primera, consiste generalmente en la subdivisión de agregados macroscópicos a través de métodos físicos. Las técnicas más comunes correspondientes a esta aproximación son: molienda, ablación láser, pulverización catódica y ultrasonidos, entre otras. Por otro lado, las metodologías “bottom-up”, se basan en la nucleación y crecimiento de átomos o moléculas. Las técnicas más comunes correspondientes a esta

⁹ (a) Burda, C.; Chen, X.; Narayanan, R.; El-Sayed, M. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1025-1102. (b) Wang, D.; Zhao, P.; Li, Y. *Scientific Reports* **1**, **2011**, *37*. (c) <http://www.nano-lab.com/imagegallery.html>. (d) Wang, H.-S.; Fu, G.-D.; Li, X.-S. *Recent Pat. Nanotechnol.* **2009**, *3*, 21-31.

1.1.3 Aplicaciones de las Nanopartículas

En la actualidad existe una amplia variedad de NPs, la cual aparece como consecuencia de las diferentes características o parámetros de interés según la aplicación hacia la cual esté orientada su uso, por ejemplo, podría hacerse una clasificación general según su naturaleza química, su morfología, el medio en el cual se generan, el estado de dispersión y/o las modificaciones en su superficie. Este hecho ha provocado, en los últimos años, un crecimiento exponencial en la investigación científico-tecnológica en este campo, con aplicaciones potenciales en distintas áreas tales como energía, medioambiente, salud, biomedicina, electrónica, computación, ingeniería, cosmética, alimentos, transporte y catálisis, entre otras (Tabla 1.1).¹¹

Tabla 1.1. Ejemplos de potenciales aplicaciones de las nanopartículas	
Biomedicina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cremas y polvos antibacterianos (Ag) ▪ Revestimiento biocompatible para implantes ▪ Bioetiquetado y detección (Au, Ag, puntos cuánticos) ▪ Biosensores (óxidos metálicos, NPs poliméricas, nanotubos de carbono) ▪ Diagnóstico de cáncer y delivery de drogas (NPs magnéticas)
Productos de cuidado personal y consumo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protectores solares (ZnO y TiO₂) ▪ Pelotas de tenis y raquetas (nanoarcillas y nanotubos de carbono) ▪ Cremas para la piel con vitaminas antioxidantes (nanocápsulas)
Electrónica e Informática	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Circuitos electrónicos (Cu, Al) ▪ Tecnologías de visualización (óxidos conductores)
Materiales de ingeniería	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensores químicos ▪ Herramientas cortantes (Al₂O₃, ZrO₂, TaC) ▪ Pigmentos (metales y óxidos metálicos) ▪ Compósitos poliméricos (nanoarcillas, TiO₂, SiO₂)
Medioambiente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distribución controlada de herbicidas y pesticidas ▪ Vidrios autolimpiantes (revestimiento basado en TiO₂) ▪ Remediación de suelos (Fe) ▪ Tratamiento de agua (TiO₂)
Alimentos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Colores y sabores en alimentos y bebidas (nanocápsulas) ▪ Materiales para envasado de alimentos (nanoarcillas, SiO₂, TiO₂, Ag) ▪ Detección de patógenos alimenticios
Potencia y Energía	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Electrodo mejorados en baterías y supercapacitores ▪ Catalizadores en celdas combustibles (Pt en celdas provistas de membranas de intercambio de protones)

¹¹ Ver Ref. 3a, págs. 10-12.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autopistas automatizadas ▪ Almacenamiento de hidrógeno (hidruros metálicos)
Transporte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensores de alta temperatura ▪ Barreras térmicas y recubrimientos resistentes al desgaste
Catálisis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Catalizadores para una gran variedad de transformaciones orgánicas

1.1.4 Nanopartículas metálicas en catálisis

Uno de los principales campos de aplicación se encuentra centrado en la utilización de NPs metálicas en catálisis, ya que es éste un campo clave para el desarrollo de diversas metodologías que permiten la obtención de moléculas con distinto grado de complejidad, partiendo de materias primas muy diversas.¹²

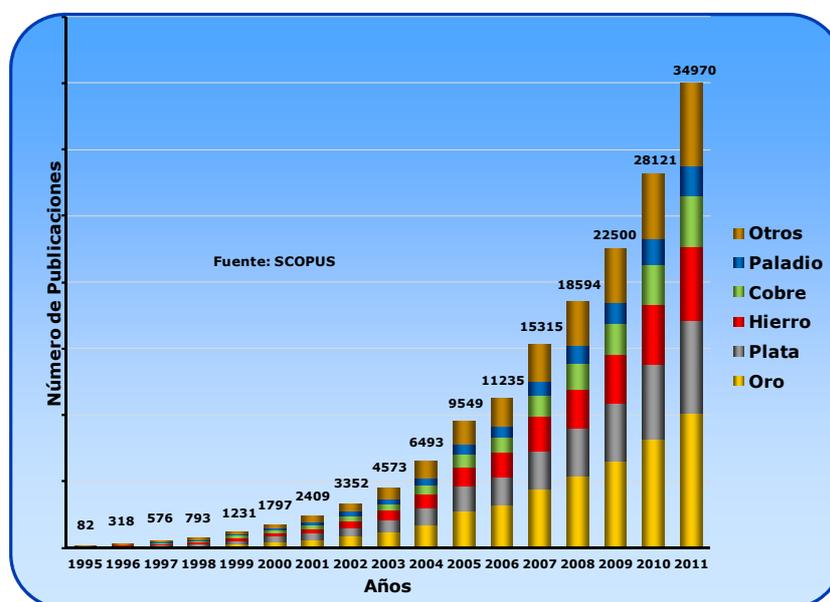


Figura 1.6

En las últimas dos décadas, 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 crecimiento exponencial del número de trabajos publicados en este campo, en revistas con elevado índice de impacto científico y tecnológico (**Figura 1.6**).

Como se puede observar en la **Tabla 1.2**, las NPs de metales de transición han sido ampliamente utilizadas como catalizadores en diferentes reacciones de importancia en síntesis orgánica.¹³

¹² Astruc, D.; Ed. *Nanoparticles and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2008, Cap. 1.

¹³ Astruc, D.; Lu, F.; Ruiz Aranzas, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852-7872.

Tabla 1.2. Reacciones catalizadas por nanopartículas de metales de transición	
Hidrogenación	Olefinas simples y dienos Alquinos CO ₂ Anillos aromáticos Acroleína Metilacrilato Alcoholes alílicos N-isopropilacrilamida Etilpiruvato Citral Estireno <i>trans</i> -estilbena Apertura de epóxidos Citronelal Varias olefinas con grupos funcionales Nitroaromáticos Cetonas, benzonitrilo Cinamaldehído Hidrogenación asimétrica
Acoplamiento tipo Heck	
Acoplamiento tipo Suzuki	
Acoplamiento tipo Sonogashira	
Acoplamiento tipo Stille	
Acoplamiento tipo Negishi	
Acoplamiento tipo Kumada	
Aminación de haluros de arilo y sulfonatos	
Deshidrohalogenación de haluros de arilo	
Hidrosililación	
Acoplamiento de silanos	
Hidrocarbonilación de olefinas	
Cicloadición [3+2]	
Acoplamiento tipo McMurry	
Aminación	
Carbonilación	Haluros de arilo Metanol
Alquilación alílica	
Reacción de Mannich	
Reacción de Pauson-Khand	
Hidroconversión de hidrocarburos	
Combustión: alcanos, arenos, alcoholes	

Tabla 1.2. Reacciones catalizadas por nanopartículas de metales de transición (continuación)

Oxidación	CO Aminas aromáticas Aminas alquílicas 1-feniletanol Electro-oxidación de alcohol Ciclooctano Ciclohexano Epoxidación de eteno y propeno Glucosa Diol, glicerol, etilenglicol Oxalato
------------------	---

1.1.5 Síntesis de nanopartículas metálicas

Entre los métodos más utilizados para la síntesis de NPs metálicas en suspensión, se pueden mencionar: i) reducción química de sales metálicas, ii) descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica de un complejo metálico, iii) desplazamiento de ligandos desde compuestos organometálicos metaestables, iv) vaporización de metales y v) reducción electroquímica de especies metálicas. De todos estos métodos, nos centraremos en la reducción química de sales metálicas en solución, debido a que es el más utilizado para generar suspensiones coloidales metálicas y 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. Cabe destacar que la gran mayoría de estos métodos requieren del uso de distintos agentes estabilizantes (surfactantes, polímeros, etc.)

1.1.5.1 Reducción por alcoholes

En la reducción por alcoholes, las sales de metales de transición son reducidas en reflujo de un alcohol oxidable. Para ello, generalmente se emplean alcoholes que contengan hidrógenos en posición α , como metanol, etanol o isopropanol. Durante la reducción, los alcoholes son oxidados a los correspondientes compuestos carbonílicos.¹⁴ La presencia de agua en estas reacciones es fundamental para que la reducción de las sales metálicas sea efectiva. Las ventajas más destacables que presenta esta metodología son: i) el procedimiento es muy simple y reproducible; ii) el

¹⁴ Ver Ref. 4a, p. 219.

tamaño de las NPs metálicas obtenidas es pequeño, con una distribución estrecha; iii) el tamaño de las NPs puede ser controlado por modificación de las condiciones de preparación (alcohol empleado, temperatura de reducción, empleo de polímeros estabilizantes, concentración de los iones metálicos, etc.); iv) las dispersiones coloidales obtenidas presentan una alta actividad catalítica, son estables y no precipitan fácilmente.¹⁵

1.1.5.2 Reducción por hidrógeno o monóxido de carbono

El H₂ es uno de los agentes reductores más utilizados para preparar NPs de metales de transición, a través de la reducción de diversas sales metálicas.¹⁶ En cuanto a la reducción por CO, Kopple ha informado la generación de AuNPs a partir de la reducción de HAuCl₄ usando CO gaseoso como agente reductor y sulfato de polivinilo como agente estabilizante.¹⁷

1.1.5.3 Reducción por hidruros

En la reducción por hidruros, los más utilizados para generar suspensiones acuosas de NPs metálicas son NaBH₄ y KBH₄. Los agentes estabilizantes usados en estos casos son generalmente surfactantes iónicos o polímeros orgánicos solubles en agua.¹⁸

1.1.5.4 Reducción por metales alcalinos activados

La reducción de sales de metales de transición se puede realizar utilizando metales alcalinos activados, dando lugar a la formación de metales altamente reactivos comúnmente conocidos como metales Rieke.¹⁹ 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

¹⁵ (a) Toshima, N.; Yonezawa, T. *New J. Chem.*, **1998**, *22*, 1179-1201. (b) Bradley, J. S.; Millar, J. M.; Hill, E.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4016.

¹⁶ (a) Oh, S.-T.; Joo, M.-H.; Choa, Y.-H.; Kim, K. H.; Lee, S.-K. *Phys. Scr.* **2010**, T139. (b) Yu, W.; Liu, H. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1205-1207.

¹⁷ (a) Kopple, K.; Meyerstein, D.; Meisel, D. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 870-875. (b) Grigg, R.; Zhang, L.; Collard, S.; Ellis, P.; Keep, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 170-173. (c) Mucalo, M. R.; Cooney, R. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 94-95.

¹⁸ (a) Li, Y.; El-Sayed, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 8938-8943. (b) Tamura, M.; Fujihara, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15742-15743. (c) Mayer, A. B. R.; Mark, J. E. *Polymer* **2000**, *41*, 1627-1631.

¹⁹ (a) Rieke, R. D.; Hudnall, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7178-7179. (b) Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 301-306.

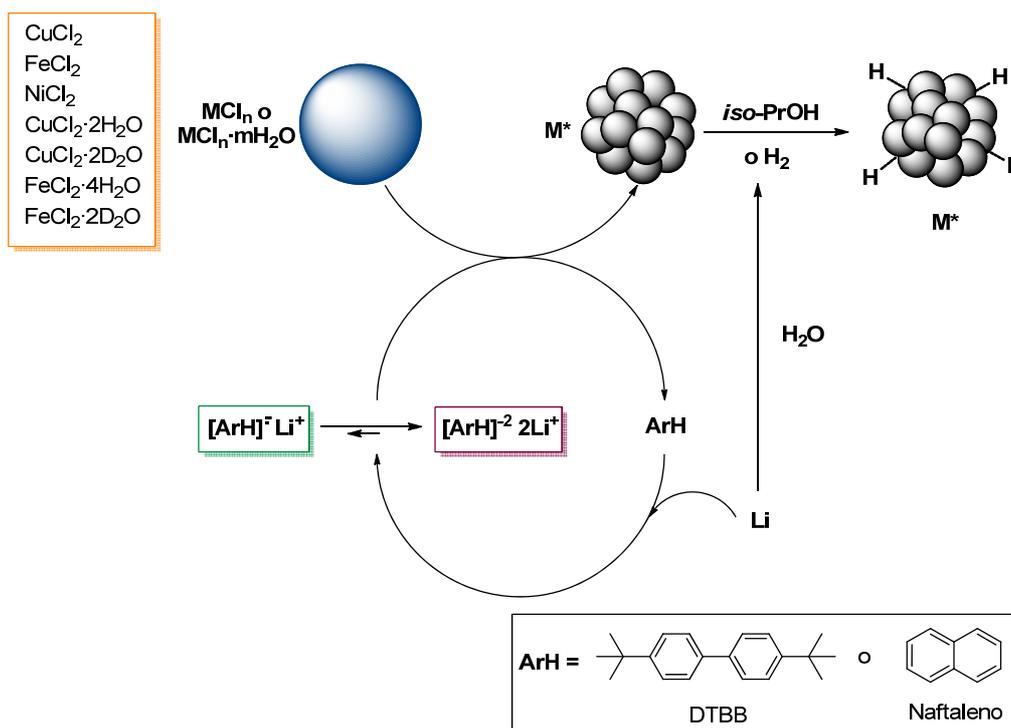
material en forma de polvo finamente dividido, de color negro, que sedimenta muy lentamente, generalmente al cabo de varias horas o días.

A través de una primera transferencia electrónica, el metal alcalino genera, en presencia de un areno, 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 NPs de metales de transición en bajo estado de valencia.

Estas metodologías han sido ampliamente desarrolladas durante los últimos años, por los grupos dirigidos por el profesor Miguel Yus en el Departamento de Química Orgánica en la Universidad de Alicante (España) y por el profesor Gabriel Radivoy en el Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur (Argentina), empleando litio como metal alcalino y distintas sales metálicas (anhidras, hidratadas o deuteradas) de metales de transición como níquel, hierro y cobre, entre otros. De esta manera, para su aplicación en reacciones de acoplamiento, se emplean generalmente las correspondientes sales metálicas anhidras; mientras que para su aplicación en reacciones de reducción, se pueden emplear distintos sistemas reactivos: i) $\text{MCl}_n \cdot m\text{H}_2\text{O} \text{-Li-areno}(\text{cat.})$ ($\text{M} = \text{Ni, Cu, Fe}$), en donde el agua de hidratación de la sal reacciona con el litio metálico en exceso, generando H_2 *in situ* que podría quedar adsorbido en la superficie de las NPs; ii) $\text{MCl}_2 \text{-Li-areno}(\text{cat.})/\text{H}_2(\text{gas})$ ($\text{M} = \text{Ni, Fe, Cu}$), en el cual la fuente de hidrógeno es externa; iii) $\text{NiCl}_2 \text{-Li-areno}(\text{cat.})/\text{iso-PrOH}$, en el cual las NiNPs se generan en THF como solvente, para luego adicionarlas sobre *iso-PrOH*, que actúa como agente reductor a través de un proceso de transferencia de hidrógeno (**Esquema 1.1**).

Si bien estos aniones radicales y dianiones son especies capaces de comportarse como bases y abstraer un protón de sustratos ácidos ($\text{pK}_a < 33$), el proceso de transferencia de electrones es mucho 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 en su manipulación, sino también porque los metales activados que se obtienen son mucho más reactivos.



Esquema 1.1

Con respecto a los arenos utilizados como transportadores de electrones, más allá de que el litio forma con facilidad aniones radicales de una gran variedad de arenos (**Tabla 1.3**), los aniones radicales de naftaleno, bifenilo y 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB) son agentes reductores muy potentes, con la ventaja adicional de ser solubles en solventes orgánicos. En particular el DTBB favorece la transferencia de electrones frente a posibles reacciones secundarias (reducción u homoacoplamiento del areno), debido a la tensión estérica aportada por los dos grupos *ter*-butilo presentes en su estructura.

Compuesto	$E_{1/2}$ (eV)
Trifenilo	-2,87
4,4'-di- <i>ter</i> -butilbifenilo	-2,14
2,7-di- <i>ter</i> -butilnaftaleno	-2,09
2,6-di- <i>ter</i> -butilnaftaleno	-2,07
Bifenilo	-2,05
Naftaleno	-1,98
Azuleno	-1,10

^a Frente a un electrodo de gotas de mercurio

Generalmente, la cantidad de areno empleada no supera el 10% en moles con respecto a la sal metálica a reducir, con lo que su separación 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 ha sido aplicada a la obtención de NPs de níquel, hierro y cobre, por reducción de los respectivos cloruros de Ni(II), Fe(II) y Cu(II) dando lugar a la obtención de NPs de tamaño uniforme, monodispersas y con una elevada reactividad frente a distintos grupos funcionales orgánicos.²⁰ Una ventaja importante que ofrece esta metodología es la generación de NPs metálicas a temperatura ambiente y en tiempos cortos de reacción, evitando de esta manera la aglomeración de las mismas, sin que sea necesario el uso de agentes estabilizantes.

1.1.6 Nanopartículas metálicas en catálisis homogénea y heterogénea

En un sistema catalítico homogéneo, los sitios catalíticos activos y los reactantes se encuentran en la misma fase. Este tipo de sistemas permite interacciones más efectivas entre el catalizador y los sustratos a reaccionar, redundando en una mayor actividad catalítica y un mayor control de la selectividad. Sin embargo, el problema principal que presentan los catalizadores homogéneos es que su preparación suele ser costosa. Además, aún cuando sea posible separarlo de la mezcla de reacción, trazas del mismo pueden permanecer en el producto final (en concentraciones de ppm o ppb), convirtiéndose en una seria desventaja, especialmente en aplicaciones para la industria farmacéutica, donde la contaminación por metales debe ser prácticamente nula.

Una forma habitualmente utilizada para superar el problema de aislamiento y separación de los catalizadores homogéneos es a través de su heterogeneización. Este proceso se consigue comúnmente por atrapamiento o inserción del catalizador en la superficie o en el interior de los poros de un soporte sólido. Aunque la inserción puede ser llevada a cabo a través de enlaces covalentes o por simple adsorción del catalizador, la unión covalente es preferida debido a que es suficientemente resistente para sobrevivir a condiciones drásticas de reacción y/o a los procesos de recuperación del catalizador. De esta manera, la heterogeneización de un catalizador homogéneo, minimiza las posibilidades de lixiviación (*leaching*) de metales hacia el medio de reacción y permite su reutilización. La principal desventaja radica en que los sitios activos del catalizador heterogeneizado no son tan accesibles como en fase

²⁰ (a) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443-447. (b) Alonso, F.; Yus, M. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1005-1012. (c) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Vitale, C.; Yus, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *271*, 171-176.

(d) Radivoy, G.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3859-3864. (e) Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C.; Yus, M.; Radivoy, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2812-2819. (f) Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C.; Yus, M.; Radivoy, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *313*, 94-100.

homogénea y, como consecuencia, la actividad del catalizador se ve usualmente reducida. Para sortear este inconveniente, se han llevado a cabo variados intentos buscando que todos los sitios activos sobre el soporte sólido sean accesibles a los reactantes, sin embargo, en la mayoría de los casos solamente los sitios alojados sobre la superficie externa del soporte están lo suficientemente disponibles, disminuyendo la actividad del catalizador.²¹

Consecuentemente, existe una búsqueda continua de catalizadores que no sólo muestren elevada actividad y selectividad (como en un sistema homogéneo) sino que también permitan una sencilla separación y recuperación (como en un sistema heterogéneo). En los últimos años, estos objetivos han sido abordados por la llamada *nanocatálisis*, la cual a través del empleo de NPs metálicas busca aportar nuevos sistemas reactivos que funcionen bajo los principios de la catálisis verde, esto es, catalizadores de bajo costo, recuperables y que permitan llevar a cabo transformaciones químicas con elevada selectividad.

1.1.7 Estabilización y reutilización de nanopartículas metálicas

A los efectos de la estabilización, la recuperación y la reutilización del catalizador, las NPs metálicas son generalmente inmovilizadas, insertadas o recubiertas por diferentes agentes tanto orgánicos como inorgánicos.²² Los agentes orgánicos más comúnmente utilizados son: polímeros, dendrímeros,²³ distintos ligandos (fosfinas, tioles, aminas y CO),²⁴ micelas, surfactantes, emulsiones o líquidos iónicos.²⁵ En cuanto a los agentes inorgánicos empleados, los óxidos metálicos y el carbón activado, son los más utilizados. De todos ellos, haremos hincapié en los polímeros y óxidos metálicos, los cuales fueron objeto de estudio en el presente trabajo de Tesis.

²¹ (a) Polshettiwar, V.; Luque, L.; Fihri, A.; Zhu, H.; Bouhrara, M.; Basset, J.-M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036-3075. (b) Benaglia, M.; Ed. *Recoverable and Recyclable Catalysts*, John Wiley & Sons: Chichester, 2009.

²² Ver Ref. 13.

²³ (a) Astruc, D.; Ed. *Dendrimers and Nanosciences*, Elsevier: Paris, 2003. (b) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; VKgtle, F. *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Synthesis, Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2001.

²⁴ (a) Duteil, A.; Schmid, G.; Meyer-Zaika, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 31-32. (b) Chen, S.; Kimura, K. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 5397-5403. (c) Schmid, G.; Emde, S.; Maihack, V.; Meyer-Zaika, W.; Peschel, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *107*, 95-104. (d) Rodriguez, A.; Amiens, C.; Chaudret, B.; Casanove, M. J.; Lecante, P.; Bradley, J. S. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1978-1986.

²⁵ (a) Ohde, H.; Wai, C. M.; Kim, H.; Ohde, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4540-4541. (b) Meric, P.; Yu, K. M. K.; Tsang, S. C. *Langmuir* **2004**, *20*, 8537-8545.

1.1.7.1 Nanopartículas metálicas estabilizadas por polímeros

Los polímeros pueden estabilizar a las NPs metálicas no sólo a través de un efecto estérico que impida la formación de agregados, sino también actuando como ligandos a través de enlaces débiles entre los heteroátomos presentes en el polímero y la superficie de las NPs metálicas. La poli(*N*-vinil-2-pirrolidona) (PVP) es uno de los polímeros más utilizados para la estabilización de NPs en catálisis debido a que cumple con ambos requerimientos. Sin embargo, muchos otros polímeros han sido utilizados para estabilizar NPs, entre ellos, poliurea, poliacrilonitrilo y/o ácido poliacrílico, polisiloxanos, oligosacáridos, poli(4-vinilpiridina), poli(*N,N*-dialquilcarbodimida), polietilenglicol, quitosano y poliamidas aromáticas hiperramificadas (aramidas).²⁶

El uso de polisiloxanos como estabilizantes resulta sumamente atractivo debido a que estos polímeros, además de poseer cierta afinidad por los metales, son altamente solubles en solventes orgánicos tales como THF y tolueno. Estas características permitirían pensar en la posibilidad de preparar sistemas reactivos basados en el uso de metales de transición nanoparticulados “solubles” en el medio de reacción, combinando las ventajas de la catálisis homogénea (control, selectividad, etc.) y la catálisis heterogénea (separación, recuperación, etc.), para su aplicación en diferentes reacciones de gran importancia en síntesis orgánica. Si bien estos polímeros pueden ser sintetizados por distintas vías, las técnicas de polimerización aniónica son, sin duda, el método más eficiente y seguro para obtener estructuras macromoleculares complejas con un alto grado de ordenamiento a escala nanométrica.²⁷

El método de polimerización aniónica se basa en la formación de carbaniones generados por reacción química entre un agente iniciador (usualmente metales alcalinos o derivados de compuestos organometálicos) y ciertos monómeros específicos. En particular, los compuestos organolíticos constituyen los agentes de iniciación preferidos, fundamentalmente debido a la elevada solubilidad que presentan en la mayoría de los solventes orgánicos de uso común en el laboratorio. Estos

²⁶ (a) Ley, S. V.; Mitchell, C.; Pears, D.; Ramarao, C.; Yu, -Q.; Zhou, W.-Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4665-4668. (b) Demir, M. M.; Gulgun, M. A.; Menciloglu, Y. Z.; Erman, B.; Abramchuk, S. S.; Makhaeva, E. E.; Khokhlov, A. R.; Matveeva, V. G.; Sullman, M. G. *Macromolecules* **2004**, *37*, 1787-1792. (c) Chauhan, B. P. S.; Rathore, J. S.; Bando, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8493-8500. (d) Sanji, T.; Ogawa, Y.; Nakatsuka, Y.; Tanaka, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 980-981. (e) Drelinkiewicz, A.; Waksmundzka, A.; Makowski, W.; Sobczak, J. W.; Krol, A.; Zieba, Z. *Catal. Lett.* **2004**, *94*, 143. (f) Liu, Y.-B.; Khemtong, C.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2004**, 398-399. (g) Pillai, U. R.; Sahle-Demessie, E. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *222*, 153-158. (h) Adlim, M.; Abu Bakar, M.; Liew, K. Y.; Ismail, J. *J. Mol. Catal. A* **2004**, *212*, 141-149. (i) Tabuani, D.; Monticelli, O.; Chincarini, A.; Bianchini, C.; Vizza, F.; Moneti, S.; Russo, S. *Macromolecules* **2003**, *36*, 4294-4301.

²⁷ Hadjichristidis, N.; Pispas, S.; Floudas, G. A. *Block Copolymers. Synthetic Strategies, Physical Properties, and Applications*, John Wiley & Sons, 2003.

compuestos reaccionan con monómeros polarizables (como vinilos, dienos y algunos compuestos cíclicos) y generan carbaniones que pueden atacar a otras moléculas de monómero presentes en el medio, para originar nuevos carbaniones oligoméricos, extemadamente reactivos.²⁸ Cuando todas las moléculas han reaccionado y en ausencia de agentes de finalización específicos, los carbaniones permanecen activos y el agregado de una cantidad adicional de monómero permite continuar su crecimiento. Precisamente, este carácter “vivo” de las cadenas poliméricas es el aspecto más importante que diferencia a la polimerización aniónica de otros métodos de síntesis, motivo por el cual el método también se conoce con el nombre de polimerización viva. A pesar de que la polimerización aniónica es prácticamente la única técnica que permite sintetizar polímeros uniformes tanto en tamaño como en composición,²⁹ son pocos los laboratorios en el mundo que la utilizan, entre ellos cabe destacar al grupo de investigación dirigido por el profesor Enrique Vallés (PLAPIQUI, CONICET-UNS).³⁰ Esto puede explicarse debido a la complejidad de los procedimientos experimentales y a la necesidad del entrenamiento en técnicas relacionadas con la vitroplastia.

1.1.7.2 Nanopartículas metálicas soportadas sobre óxidos inorgánicos

Existen en la literatura científica un gran número de publicaciones respecto a NPs soportadas sobre diversos óxidos metálicos en base a Si, Al, Ti, Zr, Ca, Mg y Zn.³¹ Dentro de estos óxidos podemos encontrar: sílica de elevada área superficial, silicatos y aluminosilicatos (M41S), silicatos mesoporosos (MCM-41 y SBA-15), esferas de sílica, microemulsiones (SiO₂), hidroxiapatita (Ca⁺²), hidrotalcita (Mg⁺², Al⁺³), zeolitas (SiO₂, Al₂O₃), tamices moleculares y membranas de alúmina. Más allá de la

²⁸ Hsieh, H.; Quirk, R. P. *Anionic Polymerization: Principles and Practical Applications 1st. Ed.*; Dekker, M.; Ed.; New York, 1996, Cap. 1.

²⁹ Hadjichristidis, N.; Iatrou, H.; Pispas, S.; Pitsikalis, M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3211-3234.

³⁰ (a) Villar, M. A.; Bibbo, M. A.; Vallés, E. M. *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **1992**, *29*, 391-400. (b) Ressa, J. A.; Villar, M. A.; Vallés, E. M. *Polymer*, **2000**, *41*, 6885-6894. (c) Ciolino, A. E.; Pieroni, O. I.; Vuano, B. M.; Villar, M. A.; Vallés, E. M. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 2920-2930. (d) Ciolino, A. E.; Sakellariou, G.; Pantazis, D.; Villar, M. A.; Vallés, E. M.; Hadjichristidis, N. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 1579-1590. (e) Ciolino, A. E.; Villar, M. A.; Vallés, E. M.; Hadjichristidis, N. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2726-2733. (f) Ciolino, A. E.; Gómez, L. R.; Vega, M. A.; Villar, M. A.; Vallés, E. M. *Polymer* **2008**, *49*, 5191-5194. (g) Ninago, M. D.; Satti, J. A.; Ciolino, A. E.; Villar, M. A.; Vallés, E. M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 4774-4783.

³¹ (a) Lang, H.-F.; May, R. A.; Iversen, B. L.; Chandler, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14832-14836. (b) Schauer mann, S.; Hoffmann, J.; Johane k, V.; Hartmann, J.; Libuda, J.; Freund, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2532-2535. (c) Ebitani, K.; Fujie, Y.; Kaneda, K. *Langmuir* **1999**, *15*, 6557-3562. (d) Mori, K.; Hara, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10657-10666. (e) Pfeifer, P.; Schubert, K.; Liauw, M. A.; Emig, G. *Appl. Catal. A* **2004**, *270*, 165-175.

gran variedad de este tipo de soportes, la mayoría de ellos involucran alguna forma de sílice.³²

Soportes mesoporosos: los sólidos mesoporosos como MCM-41 y SBA-15, son soportes muy interesantes debido a que son inertes y presentan una distribución de tamaños de poro muy estrecha y una importante estabilidad térmica. El soporte MCM-41 presenta un ordenamiento hexagonal de poros uniformes, un área superficial específica elevada entre 1000-1200 m²/g y canales de dimensiones entre 1.5-10 nm. Los sólidos mesoporosos SBA-15 tienen una distribución de poros estrecha, con ordenamiento hexagonal, cuyos diámetros pueden variar entre 5-30 nm, un grosor de pared entre 3-6 nm y un área superficial específica entre 700-1000 m²/g.

Una limitación de la sílica mesoporosa es que los poros colapsan a temperaturas superiores a los 500°C. En este sentido, la introducción de heteroelementos (Al o Zr) en la estructura de la sílica mesoporosa, permite mejorar la estabilidad hidrotermal de la misma.

Las NPs metálicas pueden ser sintetizadas o depositadas dentro de los poros de estos materiales, evitando de esta manera su agregación al quedar confinadas en la estructura mesoporosa. De esta manera, se puede lograr una distribución de tamaños estrecha en el rango deseado, sin que las NPs pierdan actividad catalítica.³³

Soportes magnéticos del tipo Fe_xO_y@SiO₂: los compósitos magnéticos pueden ser utilizados para distintas aplicaciones tales como separaciones y purificaciones de sustancias bioactivas, inmovilización de enzimas, soportes de catalizadores y distribución de fármacos, entre otras. En este campo, los nanomateriales magnéticos presentan un gran interés debido a que su gran área superficial les permite lograr una mayor carga de catalizador respecto a los soportes convencionales, y sus propiedades magnéticas permiten una recuperación simple y eficiente por medio de un imán externo.

La estructura típica de estos materiales es del tipo *core/shell*, con núcleos conformados por NPs magnéticas inorgánicas (Fe, Ni, Co, tierras raras o sus correspondientes óxidos) y recubrimientos orgánicos o inorgánicos.³⁴ Respecto al núcleo del soporte, los óxidos de hierro son los preferidos debido a que los mismos además de ser magnéticos, no son tóxicos. En cuanto al recubrimiento de estos

³² Ver Ref. 13.

³³ (a) Cano, L. A.; Cagnoli, M. V.; Fellenz, N. A.; Bengoa, J. F.; Gallegos, N. G.; Alvarez, A. M.; Marchetti, S. G. *Appl. Catal. A. Gen* **2010**, *379*, 105-110. (b) Bore, M. T.; Mokhonoana, M. P.; Ward, T. L.; Coville, N. J.; Datye, A. K. *Microporous Mesoporous Mater.* **2006**, *95*, 118-125.

³⁴ (a) Wang, C.; Yin, L.; Zhang, L.; Kang, L.; Wang, X.; Gao, R. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 4008-4011. (b) Stevens, P. D.; Li, G.; Fan, J.; Yen, M.; Gao, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 4435-4437. (c) Lee, J.; Lee, D.; Oh, E.; Kim, J.; Kim, Y.-P.; Jin, S.; Kim, H.-S.; Hwang, Y.; Kwak, J. H.; Park, J.-G.; Shin, C.-H.; Kim, J.; Hyeon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7427-7432. (d) Laska, U.; Frost, C. G.; Price, G. J.; Plucinski, P. K. *J. Catal.* **2009**, *268*, 318-328.

nanomateriales, la sílica ha sido ampliamente utilizada, debido a su estabilidad bajo distintas condiciones de reacción y a que puede ser fácilmente funcionalizada para diversas aplicaciones. Es importante destacar que el recubrimiento de estos nanomateriales magnéticos previene su agregación/oxidación y sirve como plataforma para los catalizadores.³⁵

1.2 Técnicas de caracterización de nanopartículas

En la actualidad existe una gran variedad de técnicas analíticas que permiten obtener información relevante acerca de la naturaleza, tamaño, morfología y composición de muestras sólidas. Nos referiremos a continuación a las técnicas más comúnmente utilizadas para la caracterización de NPs metálicas.

1.2.1 Difracción de rayos X

Esta técnica se fundamenta básicamente en que los rayos X pueden ser difractados por los cristales, debido a que las distancias interatómicas en estos últimos son del mismo orden que la longitud de onda de los rayos X incidentes. Como consecuencia, a partir de esta técnica se puede, entre otras cosas, saber si un material desconocido es amorfo o cristalino y en este último caso, determinar el espaciado promedio entre las capas ó filas de átomos.

1.2.2 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Esta técnica utiliza un haz de electrones para iluminar un objeto. Dado que los electrones tienen una longitud de onda mucho menor que la luz visible, pueden mostrar estructuras mucho más pequeñas. Un microscopio de transmisión electrónica dirige el haz de electrones hacia el objeto que se desea observar. Una parte de los electrones rebotan o son absorbidos por el objeto y otros lo atraviesan formando una imagen aumentada de éste. Los microscopios de transmisión electrónica pueden aumentar la imagen de un objeto hasta un millón de veces y mostrar así, desde la forma y el tamaño de las partículas, hasta el ordenamiento de los átomos en una muestra sólida.

³⁵ Gupta, A. K.; Gupta, M. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995-4021.

1.2.3 Microscopía electrónica de barrido (SEM)

En esta técnica, se utiliza un haz de electrones que “barre” un área determinada sobre la superficie de la muestra. Este proceso provoca la aparición de diferentes señales que, captadas con detectores adecuados, nos proporcionan información acerca de la naturaleza de la muestra. De esta manera, a través de la señal de electrones secundarios se obtiene una imagen de la morfología superficial de la muestra; por otra parte, a través de las señales de energía dispersiva de rayos X se pueden obtener espectros que den información acerca de la composición de los elementos químicos en la muestra (EDX), y a través de la señal de electrones retrodispersados, se consigue una imagen cualitativa de la composición y topografía de la superficie.

1.2.4 Área superficial por adsorción de N₂ (método BET)

Esta técnica consiste en la determinación del área superficial de una superficie sólida a través de la fisisorción de un gas inerte (N₂). Generalmente se determina la cantidad de nitrógeno gaseoso adsorbido en equilibrio al punto de ebullición normal (-195.8°C), en un intervalo de presiones inferiores a 1 atm. De esta manera, al conocer la cantidad de gas adsorbido necesario para formar una monocapa sobre la superficie, y el área que ocupa cada una de estas moléculas adsorbidas, es posible estimar el área superficial total del sólido.

1.2.5 Reducción a temperatura programada (TPR)

Esta técnica se utiliza para la caracterización de los componentes superficiales de un catalizador. Durante la experiencia, se expone el catalizador completamente oxidado a un gas reductor (por lo general, H₂ diluido en un gas inerte como Ar) y se monitorea la composición de dicho gas en el tiempo mediante un detector de conductividad térmica (TCD). Como consecuencia, en caso de que una especie dada se reduzca, se detecta un consumo de H₂ y la diferencia de concentración del gas se relaciona con la estequiometría de la reacción de reducción, pudiendo inferirse de qué especie se trata.

1.2.6 Espectroscopía de absorción ultravioleta-visible (UV-Vis)

Esta técnica se basa en el plasmón de resonancia superficial que puede observarse para algunas NPs metálicas (ver **apartado 1.1.1**). Cuando la luz incide

sobre NPs de unos pocos nanómetros de diámetro, el campo eléctrico de la radiación incidente desplaza a los electrones de conducción de su posición de equilibrio formando un dipolo, esto a su vez, induce una fuerza restauradora que resulta en un movimiento oscilatorio de los electrones a una frecuencia característica. Esta es la frecuencia de resonancia del plasmón de superficie localizado, el cual se manifiesta a través de un pico de absorbancia.

La posición de la banda de absorción del plasmón depende de parámetros tales como: tamaño, forma, composición y concentración de las NPs metálicas. La intensidad de la banda está directamente relacionada con la concentración de NPs, mientras que el ancho de la banda está relacionado con la dispersión de tamaños de las NPs. Así, una banda aguda indica una baja dispersión de tamaños.

1.2.7 Espectroscopía de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES)

La técnica ICP-AES se basa en la medición de la radiación de la línea espectral emitida por átomos excitados de un determinado elemento, en un plasma de argón generado por calentamiento inductivo con un campo electromagnético de alta frecuencia. A través de esta técnica se pueden cuantificar los elementos presentes en la muestra introducida en el plasma.

1.3 Reacciones de acoplamiento promovidas por metales de transición. Formación de enlaces carbono-carbono (C-C) y carbono-heteroátomo (C-Het.)

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, entre reactivos organometálicos o reactivos orgánicos y halogenuros orgánicos o electrófilos en general, constituyen una poderosa herramienta sintética para la formación de enlaces C-C, C-H, C-N, C-O, C-S, C-P, entre otros (**Esquema 1.2**).³⁶

³⁶ (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469. (b) Diederich, F.; Stang, P. J.; Eds. *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998. (c) Hegedus, L. S. *Transition Metals In the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Book: Mill Valley; CA, 1994. (d) Miyaura, N.; Ed. *Topics in Current Chemistry: Cross-Coupling Reactions*, Springer, 2002, Vol. 219, p. 1-241. (e) Li, J. J.; Gribbe, G. W. *Palladium in Heterocycle Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Pergamon, 2000.



M = BR₂, SnR₃, ZnR, MgR, Li, AlR₂, Cu, MnXn, HgR, CdR

Z = Cl, N₂⁺X⁻, Br, I, OSO₂R, SO₂R, SR, OR, OPO(OR)₂

Esquema 1.2

Debido a la gran importancia teórico-práctica de las reacciones de acoplamiento, el número de artículos y libros publicados en la literatura científica referidos a este tema, se ha incrementado notablemente en los últimos años. En este sentido, el gran significado que han tenido las reacciones de formación de enlaces C-C para la construcción de sub-estructuras moleculares de distinta complejidad, ha sido reconocido a través del otorgamiento del premio Nobel en Química 2010 a los profesores Heck, Negishi y Suzuki.

En la actualidad, la mayoría de los resultados informados en la literatura en este campo, corresponden a reacciones de acoplamiento tipo Heck, Suzuki-Miyaura y Sonogashira. Otras metodologías que también merecen ser mencionadas, son los acoplamientos de Stille, Kumada, Hiyama y Negishi, y las reacciones de alilación incluyendo la reacción de Tsuji-Trost.³⁷

Respecto a los metales de transición empleados en las reacciones de acoplamiento, el paladio es, sin lugar a dudas, el más versátil. Este hecho tiene que ver principalmente con la alta tolerancia al paladio por parte de distintos grupos funcionales presentes en los sustratos a acoplar. Por ejemplo, reactivos que contienen heteroátomos (-OR, -NR₂, -SR, -PR₂), grupos carbonilo de distinta naturaleza (-COR, -CO₂R) y grupos funcionales con carácter ácido o básico, son viables para ser utilizados en presencia de paladio sin la necesidad de protegerlos previamente.³⁸ Además, la disponibilidad comercial de precatalizadores de paladio, junto con el desarrollo de nuevos ligandos de tipo fosfina, facilita el uso de este metal en reacciones en las que actúa como catalizador.

En comparación con el paladio, los catalizadores basados en níquel, muestran con frecuencia una reactividad más elevada hacia electrófilos orgánicos, y sus propiedades abren la oportunidad para utilizar haluros orgánicos no reactivos, como cloruros de arilo. De cualquier modo, hasta el momento los catalizadores de paladio proveen un mayor grado de quimio y regioselectividad.³⁹

³⁷ Molnár, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251-2320.

³⁸ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovation in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1994.

³⁹ Ver Ref. 1, págs. 158-159.

El cobre es otro metal destacable que ha sido empleado en reacciones de acoplamiento cruzado. Sin embargo, los acoplamientos tradicionales catalizados por cobre, tales como las reacciones de Ullmann y Goldberg,^{36a,40} presentan como desventajas el uso de cantidades estequiométricas de este metal o la necesidad de condiciones de reacción severas. Si bien los acoplamientos cruzados catalizados por níquel y especialmente por paladio son los de más amplia aplicación, en los últimos años se ha incrementado notablemente el número de estudios acerca de acoplamientos cruzados empleando cobre como catalizador. Más específicamente, las reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C-Het (C-N,⁴¹ C-O,⁴² C-S⁴³ y C-P⁴⁴) en presencia de cobre, han recibido gran atención como un complemento excelente de las transformaciones catalizadas por paladio, principalmente debido al bajo costo del cobre en comparación con el paladio y a su compatibilidad con distintos grupos funcionales.

En cuanto a los electrófilos empleados en estos acoplamientos, se ha informado el uso de distintos derivados de alquilo, alquenilo, alenilo, alilo, propargilo, alquinilo, arilo, heteroarilo y acilo. Los grupos salientes más comunes presentes en los mismos han sido: ioduros, triflatos, bromuros y cloruros. Si bien los primeros son excelentes grupos salientes, debido a su facilidad de adición oxidativa al metal de transición empleado como catalizador, también son los más costosos.⁴⁵

Por otro lado, el uso de reactivos organometálicos conteniendo distintos metales electropositivos, ha extendido significativamente el alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado. Los reactivos organometálicos basados en litio,⁴⁶ magnesio,⁴⁷ boro,⁴⁸ aluminio,⁴⁹ silicio,⁵⁰ zinc,⁵¹ cobre,⁵² circonio⁵³ y estaño,⁵⁴ son nucleófilos comúnmente empleados para la formación de enlaces C-C. Aún así, los

⁴⁰ (a) Lindley, J. *Tetrahedron*, 1984, 40, 1433-1456. (b) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449.

⁴¹ (a) Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421-7428. (b) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7727-7729. (c) Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 581-584. (d) Ma, D.; Xia, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2583-2586.

⁴² (a) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 973-976. (b) Nordmann, G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4978-4979.

⁴³ (a) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517-3520. (b) Kalinin, A. V.; Bower, J. F.; Riebel, P.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2986-2987.

⁴⁴ (a) Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2315-2318. (b) Allen, D. V.; Venkataraman, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4590-4593.

⁴⁵ Ref. 1, págs. 160-161.

⁴⁶ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39-C42.

⁴⁷ Sekiya, A.; Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 118, 349-354.

⁴⁸ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440.

⁴⁹ Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.

⁵⁰ Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, 1, 542-549.

⁵¹ Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823.

⁵² Jabri, N.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 959-962.

⁵³ Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3168-3170.

⁵⁴ Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508-524.

reactivos organometálicos presentan, con frecuencia, dificultades tanto en su preparación como en su manipulación, y son incompatibles con la presencia de ciertas funcionalidades. Por otra parte, durante el acoplamiento cruzado, pueden tener lugar reacciones secundarias no deseadas, como el homoacoplamiento reductivo o la deshalogenación de haluros orgánicos, actuando el reactivo organometálico como agente reductor. De esta manera, la correcta elección del metal a emplear en el reactivo organometálico, resulta fundamental para minimizar las posibles reacciones secundarias. En general, los reactivos que contienen metales con menor carácter electropositivo, suelen dar conversiones y selectividades más altas. Por este motivo los compuestos organometálicos más utilizados son los derivados orgánicos de boro (Suzuki-Miyaura), estaño (Stille) y zinc (Negishi).

Para reacciones de formación de enlaces C-C, también se utilizan nucleófilos generados *in situ* por mezcla de una base y reactivos que contengan enlaces C-H activos, tales como alquinos terminales,⁵⁵ derivados carbonílicos⁵⁶ y nitrocompuestos.⁵⁷ La ventaja significativa que presenta el acoplamiento de este tipo de compuestos con haluros orgánicos, es que pueden ser utilizados directamente sin modificaciones previas, a diferencia de lo que ocurre con los reactivos organometálicos. De forma análoga, los compuestos que contienen enlaces Het-H (N-H,⁵⁸ O-H,⁵⁹ S-H⁶⁰ y P-H⁶¹) pueden acoplarse directamente con haluros orgánicos en presencia de una base y un catalizador apropiado.

En los últimos años, para todas las variantes de acoplamiento mencionadas, se ha publicado un extenso número de metodologías mejoradas, aún así, la necesidad de obtener productos de acoplamiento a través de rutas más eficientes, que requieran menos pasos de reacción y menor generación de residuos, continúa siendo un área en desarrollo. En particular, el hecho de tener que utilizar reactivos de acoplamiento que se encuentren activados carece de ventajas, debido principalmente a que se requiere una preparación de estos reactivos antes de llevar a cabo la reacción de acoplamiento y, por otra parte, desde el punto de vista económico y medioambiental, continúa siendo desfavorable, ya que se requiere el empleo y posterior eliminación de los agentes utilizados para la activación.⁶²

Las reacciones de acoplamiento llevadas a cabo en el presente trabajo de Tesis, se han basado en la utilización de metales de transición nanoparticulados

⁵⁵ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

⁵⁶ Terao, Y.; Kametani, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967-5974.

⁵⁷ Vogl, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 106-111.

⁵⁸ Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860.

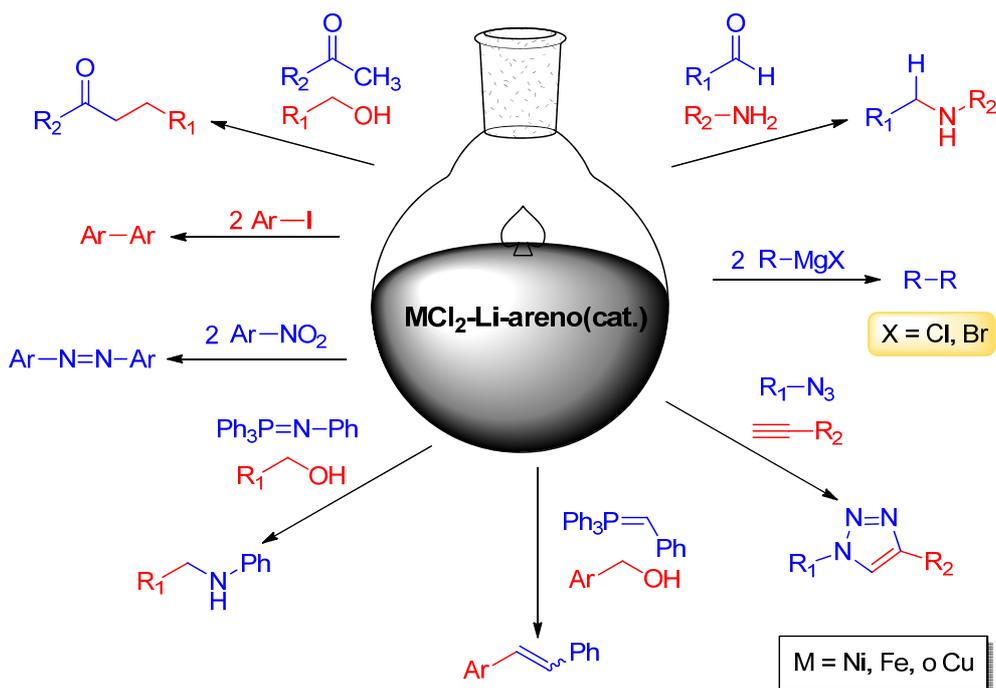
⁵⁹ Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225.

⁶⁰ Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205-3220.

⁶¹ Kraatz, H.-B.; Pletsch, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1617-1621.

⁶² Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.

obtenidos a través de la metodología descrita en el apartado 1.1.5.4. Entre los antecedentes previos sobre la utilización de esta metodología empleando otros metales (Ni, Fe o Cu), merecen mencionarse los acoplamientos de aldehídos y aminas primarias,⁶³ de reactivos de Grignard,⁶⁴ de azidas y alquinos terminales,⁶⁵ de alcoholes primarios y benciliditridenilfosforano,⁶⁶ de alcoholes primarios y fosfazeno (*N*-(trifenilfosforoaniliden)anilina),⁶⁷ de compuestos nitroaromáticos,⁶⁸ de yoduros de arilo⁶⁹ y de alcoholes primarios y metilcetonas (Esquema 1.3).⁷⁰



Esquema 1.3

A continuación se hará referencia a las reacciones de formación de enlaces C-C y C-Het. que han sido objeto de estudio del presente trabajo de Tesis: acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos; homoacoplamiento de alquinos terminales; acoplamiento tricomponente de alquinos, aminas y aldehídos (acoplamiento A³); cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales (reacción de Huisgen); *N*-arilación de imidazoles y aminación reductiva de aldehídos.

⁶³ Con níquel: Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Synlett* **2008**, 1289-1292.

⁶⁴ Con hierro o cobre: Moglie, Y.; Mascaró, E.; Nador, F.; Vitale, C.; Radivoy, G. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3861-3874.

⁶⁵ Con cobre: (a) Moglie, Y.; Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358-2362. (b) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1875-1884.

⁶⁶ Con níquel: (a) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3070-3073. (b) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Synlett*, **2009**, 1579-1582.

⁶⁷ Con níquel: Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4908-4914.

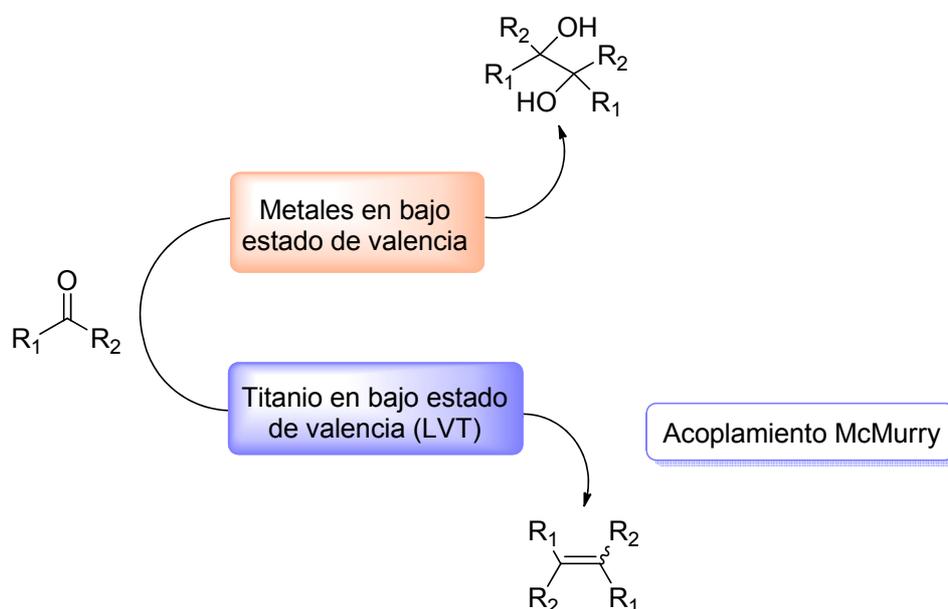
⁶⁸ Con hierro: Moglie, Y.; Vitale, C.; Radivoy, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1828-1831.

⁶⁹ Con níquel: Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *ARKIVOC* **2008**, *iv*, 8.

⁷⁰ Con níquel: Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Synlett* **2007**, 1877-1880.

1.3.1 Acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos. Síntesis de pinacoles y olefinas

El acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos es un método versátil y robusto para la formación de enlaces C-C. Una amplia variedad de reactivos han sido utilizados para llevar a cabo esta transformación, que origina como productos principales tanto olefinas como dioles vecinales (pinacoles). Estos compuestos resultan claves en la construcción de esqueletos altamente funcionalizados, encontrados en muchos productos bioactivos, tanto sintéticos como naturales.⁷¹ Comenzando con las contribuciones pioneras en este campo por parte de Mukaiyama⁷² y McMurry,⁷³ el uso de metales en bajo estado de valencia para la dimerización reductiva de compuestos carbonílicos, ha evolucionado considerablemente, ganando una gran aceptación en las últimas décadas.



Esquema 1.4

Los trabajos publicados acerca del acoplamiento pinacolínico de aldehídos y cetonas para obtener 1,2-dioles, demuestran que esta transformación puede ser promovida exitosamente por diferentes metales en bajo estado de valencia;⁷⁴ mientras que para los acoplamientos reductivos con posterior desoxigenación (obtención de

⁷¹ (a) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborn, C. F.; Renaud, J.; Couladourous, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 624-633. (b) McMurry, J. E.; Dushin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8928-8929. (c) Ephritikhine, M.; Villiers, C. *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p. 223. (d) Fürstner, A.; Ernst, A.; Krause, H.; Ptock, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7329-7344.

⁷² Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem Lett.* **1973**, 1041.

⁷³ McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.

⁷⁴ (a) Chatterjee, A.; Joshi, N. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12137-12158. (b) Yang, Y.-S.; Shen, Z.-L.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2213-2215.

olefinas), los reactivos basados en el uso de titanio en bajo estado de valencia (LVT) han sido los más ampliamente utilizados (**Esquema 1.4**).⁷⁵ Este hecho está relacionado con la elevada oxofilia y el poder reductor de los reactivos del tipo LVT, que facilitan la eliminación de oxígeno desde los pinacولات de titanio intermediarios para conducir a las correspondientes olefinas.

En este sentido, cabe destacar que son escasos los trabajos que pueden encontrarse en la literatura científica con respecto al uso de NPs metálicas para la dimerización reductiva de compuestos carbonílicos. Recientemente, Raffa y colaboradores, han llevado a cabo el acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos promovido por AuNPs soportadas.⁷⁶

Por otro lado, es importante destacar que el empleo de FeNPs o CuNPs generadas a través de la metodología reportada en el **apartado 1.1.5.4**, demostró ser eficiente en la reducción de aldehídos y cetonas para dar los correspondientes alcoholes con excelentes rendimientos y elevada estereoselectividad,^{20a,e} pero estas mismas nanopartículas metálicas no demostraron ser capaces de promover la dimerización reductiva de compuestos carbonílicos para dar los correspondientes pinacoles u olefinas. El empleo de NPs generadas a partir de otros metales de transición, para la síntesis selectiva de dioles vecinales u olefinas, es un campo de gran interés sintético.

1.3.2 Homoacoplamiento de alquinos terminales. Síntesis de 1,3-butadiinos

Los diinos conjugados constituyen importantes unidades estructurales en síntesis orgánica.⁷⁷ Por una parte, los triples enlaces C-C, pueden ser fácilmente funcionalizados a través de múltiples reacciones de adición, y son fragmentos estructurales claves en la preparación de intermediarios para la síntesis de una gran variedad de productos naturales⁷⁸ y farmacéuticos, tales como agentes antifúngicos,⁷⁹ antitumorales,⁸⁰ antibacterianos⁸¹ y antiinflamatorios.⁸² Por otro lado y debido

⁷⁵ (a) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. (b) Kahn, B. E.; Rieke, R. D. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 733-745. (c) Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**, *6*, 2549-2554. (d) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442-2469.

⁷⁶ Raffa, P.; Evangelisti, C.; Vitulli, G.; Salvadori, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3221-3224.

⁷⁷ (a) Hunstman, V. D. In *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, Patai, S., Ed.; Wiley-Interscience: London, 1978, p. 553. (b) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *29*, 2632-2657. (c) Sonogashira, K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 3, págs. 551-561.

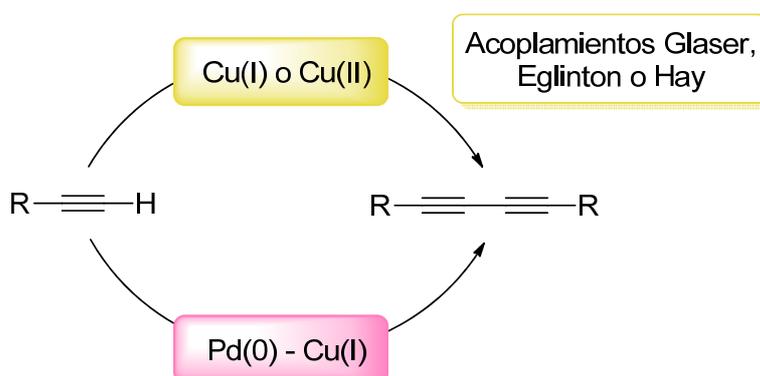
⁷⁸ (a) *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4875. (b) Hoye, T. R.; Chanson, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5043-5046. (c) Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.

⁷⁹ (a) Stuÿts, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, *26*, 320-328. (b) Shun, A. L. K. S.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1034-1057.

⁸⁰ (a) Mayer, S. F.; Steinreiber, A.; Orru, R. V. A.; Faber, K. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 9115-9121. (b) Ratnayake, A. S.; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4667-4669. (c) Yun, H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4519-4522.

principalmente a las propiedades en estado sólido de sus homopolímeros, los 1,3-butadienos han encontrado importantes aplicaciones en la construcción de nuevos materiales moleculares, tales como oligómeros acetilénicos pi-conjugados, polímeros,⁸³ macrociclos⁸⁴ y estructuras supramoleculares.⁸⁵

Los métodos tradicionales para la síntesis de dienos 1,4-disustituídos incluyen dimerizaciones de alquinos terminales mediadas por Cu(I) o Cu(II), tales como las reacciones de Glaser,⁸⁶ Eglinton⁸⁷ o Hay.⁸⁸ Como intermediarios en estas reacciones, se propone la formación de especies de alquínil-cobre, conduciendo a los correspondientes 1,3-dienos a través de una reacción de dimerización oxidativa.⁸⁹ Por otro lado, las transformaciones mediadas por paladio, como el homoacoplamiento de alquinos terminales catalizado por el sistema Pd(0)-Cu(I),⁹⁰ han demostrado una elevada eficiencia y selectividad. Sin embargo, los reactivos de paladio son caros y con frecuencia requieren el uso de ligandos también costosos, tóxicos y sensibles al aire, entre los que se destacan las fosfinas y distintos tipos de aminas. Además, generalmente se observan como productos secundarios *E,Z*-eninos⁹¹ y en muchos casos es esencial la presencia de una cantidad estequiométrica de un agente oxidante (aire, O₂, I₂) como aditivo para promover la dimerización (**Esquema 1.5**).⁹²



Esquema 1.5

⁸¹ Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9215-9217.

⁸² Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819-821.

⁸³ (a) Tour, J. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 537-553. (b) Tykwinski, R. R.; Zhao, Y. *Synlett* **2002**, 1939-1953.

⁸⁴ Tobe, Y.; Fujii, T.; Matsumoto, M.; Naemura, K.; Achiba, Y.; Wakabayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1762-1775.

⁸⁵ Campbell, K.; McDonald, R.; Branda, N. R.; Tykwinski, R. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1045-1048.

⁸⁶ (a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Gayathri, K. U.; Prasad, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6493-6496.

⁸⁷ (a) Eglinton, G.; Galbrath, R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889-896. (b) Berscheid, R.; Voegtle, F. *Synthesis* **1992**, 58-62.

⁸⁸ (a) Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320-3321. (b) Liao, Y.; Fathi, R.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 909-912.

⁸⁹ Whitesides, G. M.; Casey, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4541-4543.

⁹⁰ Lei, A.; Srivastava, M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1969-1971.

⁹¹ Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Cha, C.; Ruehler, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698-708.

⁹² Batsanov, A. S.; Collings, J. C.; Fairlamb, I. J. S.; Holland, J. P.; Howard, J. A. K.; Lin, Z.; Marder, T. B.; Parsons, A. C.; Ward, R. M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 703-706.

En años recientes, el desarrollo de metodologías más convenientes, teniendo en cuenta principalmente aspectos económicos y medioambientales, han atraído la atención de diversos grupos de investigación. Por ejemplo, J.-H. Li y colaboradores han publicado un eficiente método para el homoacoplamiento de alquinos terminales, libre de ligandos amina o fosfina, en presencia de PdCl₂(II), CuI(I), óxido de *N*-trimetilamina y acetato de sodio.⁹³

Por otra parte, es importante destacar que el homoacoplamiento de alquinos terminales mediado únicamente por cobre, ha recibido limitada atención y que existen muy pocos trabajos en la literatura científica en los cuales se haya logrado esta transformación en ausencia de aditivos. Dos ejemplos que cabe destacar, corresponden al homoacoplamiento de alquinos promovido por sales de cobre empleando alquiniilboronatos⁹⁴ o alquiniiltrifluorboratos⁹⁵ como reactivos. Si bien estas metodologías no emplean aditivos, ambas requieren la transformación previa de los correspondientes alquinos en los derivados orgánicos de boro de partida.

En función de estos antecedentes, resulta de interés el desarrollo de nuevas metodologías, simples y económicas, para la síntesis de 1,3-diinos simétricos, en ausencia de reactivos de paladio, ligandos y/o cualquier agente oxidante como aditivo.

1.3.3 Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y azidas. Síntesis de 1,2,3-triazoles

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar, denominada también reacción de Huisgen,⁹⁶ constituye una valiosa herramienta sintética debido a sus múltiples aplicaciones, tanto en síntesis orgánica como en otros campos tales como las ciencias biomédicas y de los materiales.⁹⁷

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 aparece como consecuencia de distintos factores, entre ellos, la posibilidad de utilizar un amplio rango de diferentes 1,3-dipolos y dipolarófilos, la elevada regio- y estereoselectividad que puede obtenerse empleando condiciones de reacción y reactivos adecuados, y la posibilidad de realizar posteriores transformaciones sobre

⁹³ Li, J.-H.; Liang, Y.; Zhang, X., -D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1903-1907.

⁹⁴ Nishihara, Y.; Okamoto, M.; Inoue, Y.; Miyazaki, M.; Miyasaka, M.; Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8661-8664.

⁹⁵ Paixao, M. W.; Weber, M.; Braga, A. L.; Azeredo, J. B.; Deobald, A. M.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2366-2370.

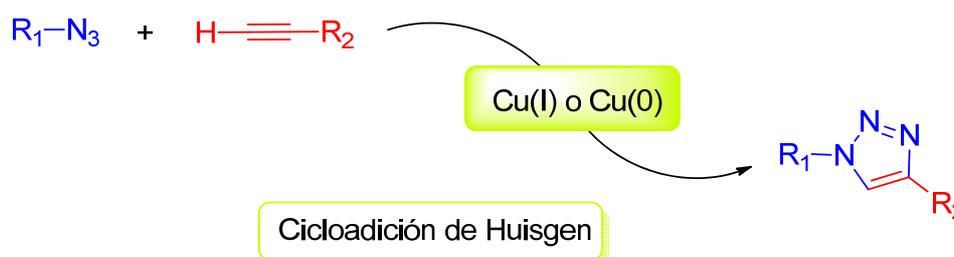
⁹⁶ Huisgen, R. *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A.; Ed. Wiley: New York, 1984, págs. 1-76.

⁹⁷ Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128-1137.

los heterociclos obtenidos, dando lugar a un elevado número de moléculas funcionalizadas.

En particular, la cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas, constituye la ruta más efectiva para la síntesis de 1,2,3-triazoles. En estas reacciones, que se llevan a cabo bajo condiciones térmicas, el grupo azida constituye el dipolo y el alquino actúa como dipolarófilo. Por otra parte, las extraordinarias características que posee esta reacción de cicloadición, han determinado que sea considerada como el paradigma de las reacciones encuadradas dentro del concepto de *click chemistry*, establecido por Sharpless.⁹⁸ 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 de reacción suaves.

En cuanto a los catalizadores empleados para llevar a cabo esta transformación, los de cobre han sido por mucho los más estudiados. Si bien, en los últimos años se pueden encontrar trabajos publicados acerca de distintas estrategias para la cicloadición de azidas y alquinos libre de catalizadores de Cu(I), la velocidad de estas reacciones es lenta y la regioselectividad impredecible,⁹⁹ con lo cual la catálisis por Cu(I) continúa siendo la mejor opción. Con respecto a la catálisis por Cu(0), desde que se encontró que el cobre metálico (granallas o polvo) en cantidades estequiométricas, promovía esta cicloadición en forma eficiente,¹⁰⁰ se ha incrementado notablemente el interés en la aplicación de CuNPs con el objeto de reducir tanto los tiempos de reacción como la cantidad de catalizador utilizado (**Esquema 1.6**).¹⁰¹



Esquema 1.6

⁹⁸ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

⁹⁹ (a) Li, P.; Wang, L. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 23-26. (b) Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182-2184

¹⁰⁰ (a) Gommermann, N.; Gehrig, A.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, *4*, 2796-2798. (b) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

¹⁰¹ (a) Durán Pachón, L.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811-815. (b) Orgueira, H. A.; Fokas, D.; Isome, Y.; Chan, P. C.-M.; Baldino, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911-2914. (c) Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137-1139. (d) Sarkar, A.; Mukherjee, T.; Kapoor, S. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3334-3340. (e) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S. Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497-500.

En función de la importancia que representa esta reacción, la comunidad científica ha realizado enormes esfuerzos con la finalidad de maximizar la eficiencia general de la misma.¹⁰² Por ejemplo, un desafío importante que se presenta y que resulta crucial para aplicaciones biológicas, es el intento por disminuir al máximo la cantidad de cobre que pueda liberarse desde el catalizador al medio de reacción, debido a su potencial toxicidad.¹⁰³ En este sentido, los catalizadores heterogéneos ofrecen distintas ventajas sobre los homogéneos, como su facilidad de recuperación, reciclado y aumento en la estabilidad del catalizador.¹⁰⁴ Entre los soportes utilizados para promover la cicloadición 1,3-dipolar entre alquinos y azidas, promovida por Cu(I) se pueden mencionar: carbón activado,¹⁰⁵ zeolitas,¹⁰⁶ montmorillonita,¹⁰⁷ sílica modificada,¹⁰⁸ poliestireno¹⁰⁹ y quitosano.¹¹⁰ Sin embargo, todas estas metodologías heterogéneas implican la síntesis previa de las correspondientes azidas orgánicas, cuya manipulación resulta peligrosa. La generación *in situ* de azidas orgánicas en presencia del correspondiente alquino, minimiza los peligros derivados de su aislación y manipulación, al mismo tiempo que evita el consumo de tiempo y la generación de desechos debidos a este paso sintético adicional.¹¹¹ Esta versión es especialmente interesante cuando la reacción puede desarrollarse bajo condiciones heterogéneas en agua.¹¹²

A pesar de las claras ventajas de la catálisis heterogénea, los procedimientos largos y tediosos normalmente requeridos para la heterogeneización de cobre, limitan el uso generalizado de este tipo de catalizadores. Como consecuencia, el desarrollo de metodologías que permitan obtener catalizadores heterogéneos de cobre, de fácil preparación y recuperación, capaces de catalizar eficientemente la cicloadición 1,3-dipolar de azidas orgánicas y alquinos, es un tema de interés continuo para la comunidad científica internacional.

¹⁰² (a) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51-68. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. (c) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133-1155. (d) Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1280-1290.

¹⁰³ Teyssot, M.-L.; Jarrouse, A.-S.; Chevry, A.; De Haze, A.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolan, S. P.; Diez-Gonzalez, S.; Morel, L.; Gautier, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 314-318.

¹⁰⁴ Ver Ref. 21.

¹⁰⁵ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235-8238.

¹⁰⁶ Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713-6721.

¹⁰⁷ Jlalía, I.; Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6756-6758.

¹⁰⁸ Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10825-10830.

¹⁰⁹ Sirion, U.; Bae, Y. J.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Synlett* **2008**, 2326-2330.

¹¹⁰ Chtchcigrovsky, M.; Primo, A.; Gonzalez, P.; Molvinger, K.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Taran, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5916-5920.

¹¹¹ (a) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223-4225. (b) Kumar, D.; Buchi Reddy, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065-2068.

¹¹² Laksmi Kantam, M.; Swarna Jaya, V.; Sreedhar, B.; Mohan Rao, M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 273-277.

1.3.4 Síntesis tricomponente de propargilaminas a partir de aldehídos, alquinos y aminas (acoplamiento A³)

Las propargilaminas constituyen una clase de compuestos ampliamente aplicados como precursores para la síntesis de diferentes *N*-heterociclos, tales como quinolinas,¹¹³ fenantrolinas,¹¹⁴ pirroles,¹¹⁵ pirrolidinas,¹¹⁶ indolizinas,¹¹⁷ oxazoles y oxazolidinonas.¹¹⁸ Además, actúan como intermediarios en la síntesis total de algunos productos naturales y farmacéuticos, así como también en la construcción de compuestos biológicamente activos como β -lactamas,¹¹⁹ sustratos oxotremorina y péptidos conformacionalmente restringidos (**Figura 1.7**).¹²⁰ Por otro lado, algunos derivados de las propargilaminas han demostrado ser potentes agentes anti-apoptóticos, protegiendo a ciertas neuronas contra la muerte celular ante desórdenes neurodegenerativos.¹²¹

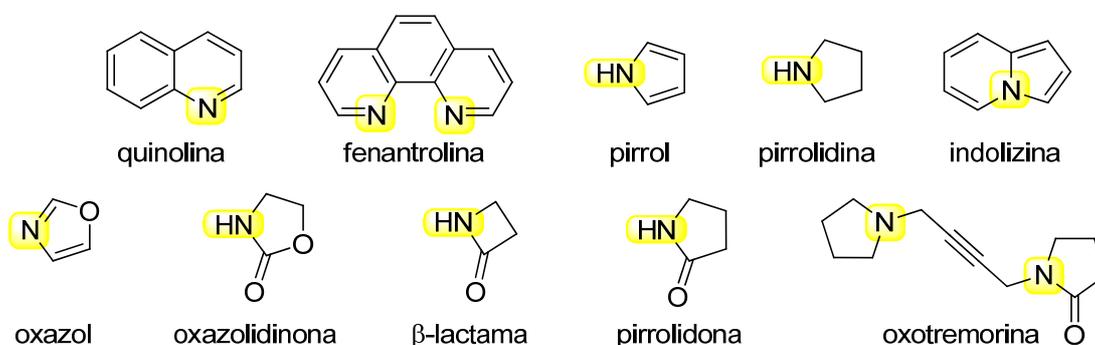


Figura 1.7

Por otra parte, los acoplamientos multicomponente proveen una estrategia sintética viable para acceder a estructuras complejas, empleando materiales de partida simples, a través de una metodología *one-pot*, con una destacable economía de átomos y elevada selectividad. Un ejemplo típico de este proceso es el acoplamiento tricomponente de aldehídos, aminas y alquinos terminales (acoplamiento A³) para obtener propargilaminas.¹²²

¹¹³ Xiao, F.; Chen, Y.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2755-2761.

¹¹⁴ Shibata, D.; Okada, E.; Molette, J.; Médebielle, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7161-7164.

¹¹⁵ Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804-10805.

¹¹⁶ Harvey, D. F.; Sigano, D. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2268-2272.

¹¹⁷ Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4323-4326.

¹¹⁸ Lee, E.-S.; Yeom, H.-S.; Hwang, J.-H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507.

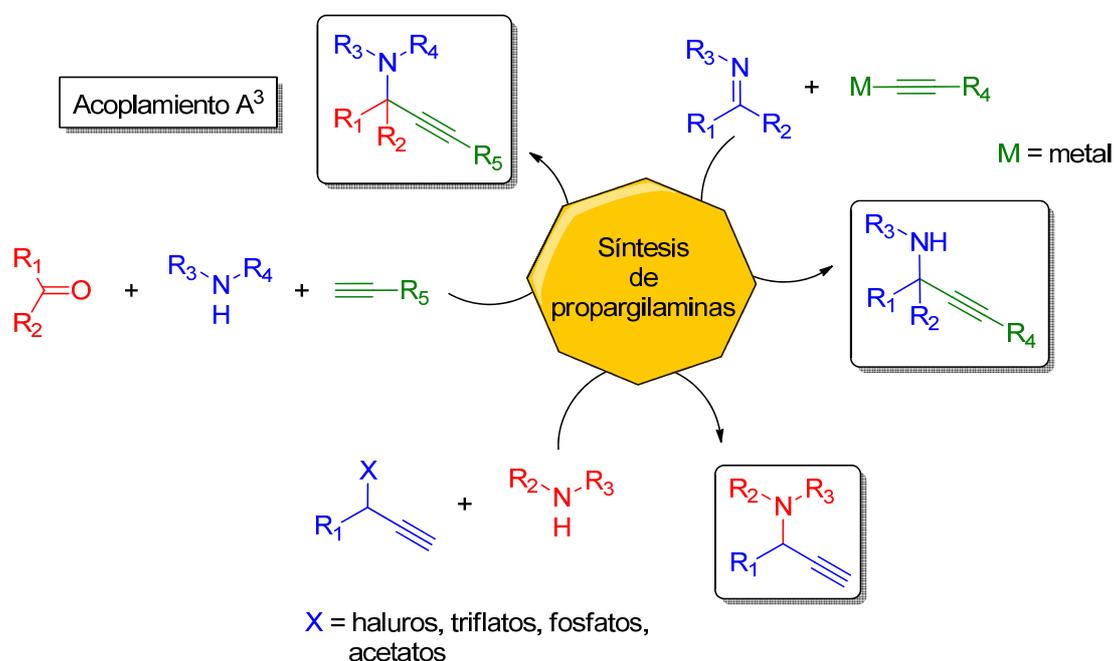
¹¹⁹ Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999-5004.

¹²⁰ Kidwai, M.; Jahan, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8*, 462-469.

¹²¹ Boulton, A. A.; Davis, B. A.; Durden, D. A.; Dyck, L. E.; Juorio, A. V.; Li, X.-M.; Paterson, I. A.; Yu, P. H. *Drug Dev. Res.* **1997**, *42*, 150-156.

¹²² (a) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Synlett* **2004**, 1472-1483. (b) Zani, L.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2006**, 4263-4275. (c) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 581-590.

Un punto clave en el acoplamiento A^3 es la activación del enlace C-H del alquino terminal empleado. En los últimos años, muchos esfuerzos se han enfocado en el desarrollo de metodologías más convenientes para esta activación. Entre los métodos convencionales para la síntesis de propargilaminas se pueden mencionar: i) la aminación directa de haluros,¹²³ triflatos,¹²⁴ fosfatos o acetatos de propargilo;¹²⁵ ii) la adición de reactivos alquinilmetálicos o reactivos de Grignard a iminas o enaminas (**Esquema 1.7**).¹²⁶ Sin embargo, estos métodos cuentan con varias desventajas, entre las cuales se encuentran el uso de cantidades estequiométricas de los reactivos empleados, la falta de economía atómica, la necesidad de un estricto control de las condiciones de reacción y, muchas veces, la escasa aplicación de estas metodologías a sustratos con otros grupos funcionales reactivos.¹²⁷



Esquema 1.7

Una alternativa interesante, es el uso de cantidades catalíticas de metales capaces de formar complejos con alquinos terminales, incrementando la acidez del enlace C-H. Esta mayor acidez permite que las aminas débilmente básicas puedan desprotonar al enlace C-H y generar el nucleófilo de alquino correspondiente. La

¹²³ Kopka, I. E.; Fataftah, Z. A.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4616-4622.

¹²⁴ Czernecki, J.-M. Valéry, *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 767-770.

¹²⁵ Imada, I.; Yuasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282-2284.

¹²⁶ (a) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5968-5969. (b) Blay, G.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1498-1539. (c) Lakshmi Kantam, M.; Laha, S.; Yadav, J.; Bhargava, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3083-3086.

¹²⁷ Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *16*, 3093-3104

adición de estos reactivos alquilmetálicos a iminas, generadas *in situ*, y subsiguiente protonación, regenera al metal para un nuevo ciclo de reacción (**Esquema 1.7**).¹²⁸ Con este fin, se han empleado distintos catalizadores en condiciones homogéneas, como complejos o sales de metales (Ag, Au, Co, Cu, Fe, Hg, In, Ir, Ni, Re, Ru, Zn o Zr).¹²⁹ Por otro lado, distintos catalizadores heterogéneos también han promovido eficientemente el acoplamiento A³, permitiendo la reutilización del catalizador y facilitando, por consiguiente, la purificación del producto de reacción. Algunos ejemplos de este tipo de sistemas son: nafion, níquel-Y-zeolita, zinc en polvo, nanopulvo de titanato de zinc, Co₃O₄ nanométrico, nanoóxido de indio, nanopartículas de Fe₃O₄, cloruro de bismuto(III), plata soportada sobre níquel o zeolita, y cobre soportado sobre hidroxiapatita, 1,4-dihidroxi-antraquinona, sílica, zeolita, ferrita, magnetita o titania.^{120,127,129d,130}

En cuanto a las condiciones empleadas para promover esta reacción, se ha informado el uso de distintos solventes orgánicos (tolueno, acetonitrilo, etanol, etc), líquidos iónicos, agua y condiciones libre de solvente. Además el acoplamiento A³ también se ha llevado a cabo utilizando microondas y ultrasonido, en presencia de sales de cobre.¹³¹

De todos los métodos mencionados, los catalizadores de cobre han sido los más estudiados para el acoplamiento A³, principalmente utilizando aminas secundarias. Sin embargo, la mayoría de los sistemas estudiados corresponden a catalizadores en fase homogénea, dificultando la recuperación y reutilización del catalizador. En este sentido, la síntesis de nanopartículas de cobre con elevada área superficial, ancladas a soportes fácilmente recuperables, aparece como una estrategia atractiva para llevar a cabo este tipo de acoplamientos tricomponente para la síntesis de propargilaminas.

1.3.5 N-arilación de imidazoles

Los heterociclos *N*-arilados son importantes estructuras presentes en un amplio rango de materias primas y compuestos químicos. Además, los *N*-heterociclos se encuentran extensamente presentes en fármacos, debido a que los mismos con frecuencia exhiben solubilidades mejoradas y pueden facilitar las propiedades de

¹²⁸ Yoo, W.-J.; Zhao, L.; Li, C.-J. *Aldrichimica Acta*, **2011**, 44, 43-51.

¹²⁹ (a) Ver Ref. 120 y referencias citadas. (b) Ver Ref. 126c y referencias citadas. (c) Ver Ref. 127 y referencias citadas. (d) Teimouri, A.; Chermahini, A. N.; Narimani, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 1556-1560 y referencias citadas.

¹³⁰ (a) Sharghi, H.; Khoshnood, A.; Khalifeh, R. *Iran J. Sci. Technol.* **2012**, A1, 25-35. (b) Lakshmi Kantam, M.; Yadav, J.; Laha, S.; Jha, S. *Synlett* **2009**, 1791-1794.

¹³¹ Chen, W.-W.; Nguyen, R. V.; Li, C.-J.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2895-2898.

formación de sales, siendo ambas características muy importantes para la absorción oral y la biodisponibilidad.¹³² Más específicamente, los *N*-arilimidazoles representan una clase atractiva de compuestos químicos que son ampliamente utilizados en la preparación de agroquímicos, fármacos, compuestos biológicamente activos y, más recientemente, en el área de la química de los carbenos *N*-heterocíclicos.¹³³

Por otro lado, la formación de enlaces C-N, C-O y C-S entre haluros de arilo y heterociclos conteniendo grupos N-H, O-H y S-H catalizada por cobre, ha emergido como un método fundamental para la síntesis de compuestos heterocíclicos nuevos. Si bien, en muchos casos los catalizadores de paladio son más activos y selectivos bajo condiciones suaves de reacción, el menor costo del cobre lo hace más atractivo, sobre todo para aplicaciones industriales. Además, cabe destacar que algunas reacciones de modificación de heterociclos, tales como la *N*-arilación de imidazoles, hasta el momento solamente proceden con catalizadores de cobre.¹³⁴

Las síntesis tradicionales de imidazoles *N*-arilados involucran: i) la sustitución nucleofílica aromática; ii) el acoplamiento de imidazoles con metaloarenos (arilbismuto, arilboranos y arilsilanos) o iii) el acoplamiento tipo Ullmann mediado por cobre. La aplicación de esta última reacción en reacciones de *N*-arilación ha permanecido relativamente limitada debido al requerimiento de condiciones drásticas, tales como temperaturas elevadas, el empleo de solventes altamente polares (DMF, DMSO, NMP, nitrobenzeno o dioxano) y cantidades estequiométricas de reactivos de cobre. Un importante aporte para superar estas limitaciones fue realizado por Buchwald y colaboradores, quienes informaron el primer acoplamiento tipo Ullmann de imidazoles y haluros de arilo con buenos rendimientos, bajo condiciones suaves, haciendo uso de ligandos *N*-bidentados,¹³⁵ que parecen tener un rol crítico en el acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y *N*-heterociclos, promovidos por cobre.¹³⁶ Entre los ligandos informados se pueden mencionar los siguientes: derivados de 1,10-fenantrolina, derivados de amino ácidos, aminoarenotioles, β -dicetonas, bipyridinas, óxidos de oxima-fosfina, fosforamidito, ninhidrina y BINOL racémico (1,1'-binaftil-2,2'-diol).¹³⁷ Si bien estos ligandos ayudan a disminuir la temperatura y los tiempos de reacción,

¹³² Babu, S. G.; Karvembu, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 9594-9600.

¹³³ (a) Chen, H.; Wang, D.; Wang, X.; Huang, W.; Cai, Q.; Ding, K. *Synthesis* **2010**, *9*, 1505-1511. (b) Guo, D.; Huang, H.; Zhou, Y.; Xu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 276-281.

¹³⁴ Tromp, M.; van Strijdonck, G. P. F.; van Berkel, S. S.; van den Hoogenband, A.; Feiters, M. C.; de Bruin, B.; Fiddy, S. G.; van der Eerden, Ad M. J.; van Bokhoven, J. A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Koningsberger, D. C. K. *Organometallics* **2010**, *29*, 3085-3097.

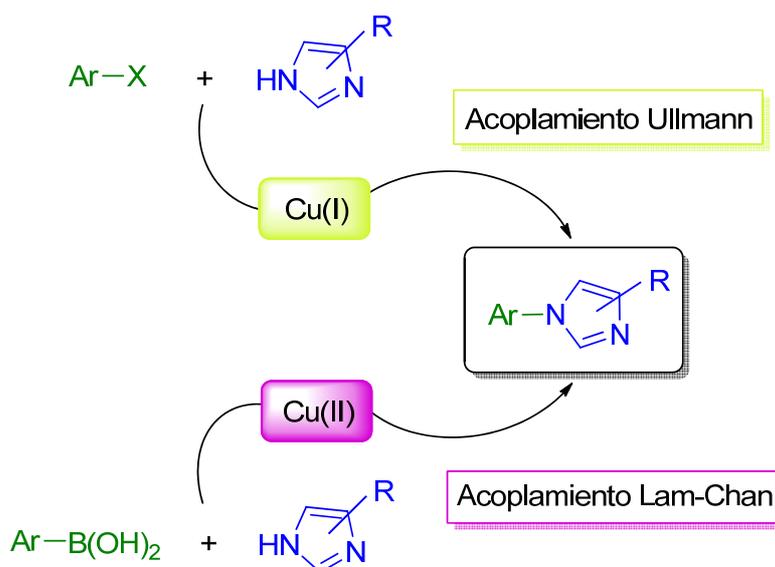
¹³⁵ (a) Correa, A.; Bolm, C. Tromp, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2673-2676. (b) Chow, W. S.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1286-1289.

¹³⁶ Liu, L.; Frohn, M.; Xi, N.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10135-10138.

¹³⁷ (a) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205-6213. (b) Jiang, D.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 672-674. (c) Tang, B.-X.; Guo, S.-M.; Zhang, M.-B.; Li, J.-H. *Synthesis*, **2008**, *11*, 1707-1716.

presentan desventajas como la desactivación del catalizador a través de reacciones competitivas y, muchas veces, el requerimiento de condiciones anhidras.¹³⁸ Además, aunque estos ligandos combinados con cobre son sistemas catalíticos eficientes para la *N*-arilación de imidazoles con yoduros de arilo, solamente unos pocos sistemas catalíticos de este tipo han demostrado eficiencia al ser aplicados a sustratos impedidos y a haluros de arilo menos activos (bromuros y cloruros). En particular, son muy escasos los trabajos publicados acerca de la *N*-arilación de imidazoles con haluros de heteroarilo catalizada por cobre.¹³⁹

Otro método para la obtención de imidazoles *N*-arilados es la reacción de Lam-Chan, la cual implica el acoplamiento cruzado entre imidazoles y ácidos arilborónicos en presencia de cobre. Si bien esta reacción procede a temperaturas más bajas que los acoplamientos mencionados anteriormente, presenta como desventaja principal la escasa disponibilidad de ácidos borónicos funcionalizados y el requerimiento de solventes nocivos en casi todos los casos (**Esquema 1.8**).



Esquema 1.8

También se han informado acoplamientos cruzados para formar enlaces C-N promovidos por NPs de óxidos metálicos. Por ejemplo, Punniyamurthy y colaboradores informaron que NPs de óxido de cobre(II) (CuO) catalizan eficientemente la reacción de *N*-arilación con yoduros de arilo activados. Li y colaboradores han publicado sus resultados acerca del uso de NPs de óxido de cobre(I) (Cu₂O) como catalizador, bajo condiciones suaves y libre de solvente, empleando 1,10-fenantrolina como ligando, en la *N*-arilación de imidazoles con diferentes haluros de arilo.^{137c} Karvembu y

¹³⁸ Verma, S. K.; Acharya, B. N.; Kaushik, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1324-1327.

¹³⁹ Xie, Y.-X.; Pi, S.-F.; Wang, J.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8324-8327.

colaboradores, por su parte, llevaron a cabo la *N*-arilación de benzoimidazoles, libre de ligandos, en presencia de NPs de CuO(II).¹³² Sin embargo, estos sistemas reactivos son de naturaleza homogénea, lo cual limita el reciclado del catalizador en la mayoría de los casos, y requiere además, el uso de ligandos estabilizantes o agentes co-oxidantes.

También se han publicado metodologías heterogéneas basadas en catalizadores de cobre para promover la *N*-arilación de *N*-heterociclos,¹⁴⁰ pero en todos los casos, para la recuperación del catalizador fueron necesarios procesos de filtración y/o centrifugado. En este contexto, la utilización de catalizadores heterogéneos de cobre, de preparación simple y fácilmente recuperables, continúa siendo un campo de gran interés para la comunidad científica. En este sentido, los catalizadores magnéticamente recuperables resultan muy atractivos. El único artículo publicado hasta el momento acerca del empleo de catalizadores magnéticos para promover la reacción de *N*-arilación de *N*-heterociclos, como imidazoles o benzoimidazoles, corresponde a Panda y colaboradores, quienes informaron el uso de nanopartículas de cobre-ferrita magnéticamente recuperables.¹⁴¹

1.3.6 Aminación reductiva de compuestos carbonílicos

Tanto las aminas como sus derivados están presentes en muchas moléculas bioactivas de origen natural, tales como aminoácidos, ácidos nucleicos y alcaloides.¹⁴² Su importancia para la industria química está determinada por la actividad herbicida y fungicida que presentan, y además por ser empleadas como intermediarios para la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos y como valiosas unidades estructurales en polímeros sintéticos.¹⁴³

Las aminas pueden ser sintetizadas por diversos métodos, como por ejemplo: i) reducción de grupos funcionales nitrogenados (nitro, ciano, azida y carboxamida); ii) alquilación de amoníaco, aminas primarias o secundarias, empleando haluros o sulfonatos de alquilo como agentes alquilantes; iii) acoplamiento de aldehídos o cetonas con amoníaco, aminas primarias o secundarias, en presencia de un agente

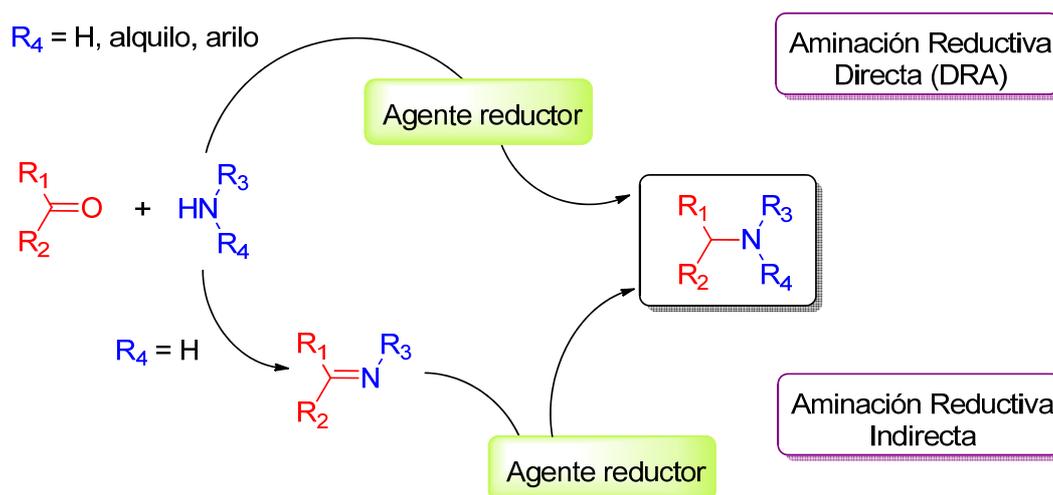
¹⁴⁰ (a) Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Kumar, K. B. S.; Subrahmanyam, V. B. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 974-979. (b) Reddy, K. R.; Kumar, N. S.; Sreedhar, B.; Kantam, M. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 136-141. (c) Likhar, P. R.; Roy, S.; Roy, M.; Kantam, M. L.; De, R. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 57-62. (d) Kim, A. Y.; Lee, H. J.; Park, J. C.; Kang, H.; Yang, H.; Song, H.; Park, K. H. *Molecules* **2009**, *14*, 5169-5178. (e) Son, S. U.; Park, I. K.; Park, J.; Hyeon, T. *Chem. Commun.* **2004**, 778-779.

¹⁴¹ Panda, N.; Jena, A. K.; Mohapatra, S.; Rout, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1924-1927.

¹⁴² Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031.

¹⁴³ (a) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, 1365-1372; (b) Sharp, D. B. *In Herbicides: Chemistry, Degradation and Mode of Action*; Kearney, P. C., Kaufman, D. D.; Eds.; Marcel Dekker: New York, cap. 7, 1988. (c) Gordon, E. M.; Barrett, R. W.; Dower, W. J.; Fodor, S. P. A.; Gallop, M. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385-1401; (d) Henkel, T.; Brunne, R. M.; Mueller, H.; Reichel, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647.

reductor.¹⁴⁴ Esta última reacción es conocida como *aminación reductiva* y se clasifica como *directa* cuando el compuesto carbonílico, la amina y el agente reductor, se hacen reaccionar juntos en un procedimiento *one-pot*, sin la necesidad de sintetizar previamente la correspondiente imina o sal de iminio necesarias. Por otro lado, la aminación reductiva *indirecta* involucra la formación previa de la imina seguida por su reducción en un segundo paso de reacción (**Esquema 1.9**).



Esquema 1.9

La aminación reductiva directa (DRA) ofrece ventajas significativas respecto a otras síntesis de aminas, por ejemplo, la sencillez de la metodología, la amplia disponibilidad comercial de los sustratos necesarios, las condiciones de reacción suaves y, en algunos casos, la alta tolerancia a diversos grupos funcionales.¹⁴⁵

Con respecto a los agentes reductores empleados para esta transformación, puede decirse que existe una amplia variedad disponible, y que pueden funcionar bajo diferentes condiciones de reacción, todos ellos con sus ventajas y desventajas. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica es una metodología atractiva desde el punto de vista económico y ecológico. Puede ser llevada a cabo con catalizadores metálicos tanto homogéneos¹⁴⁶ como heterogéneos,¹⁴⁷ pero la presencia de algunos grupos

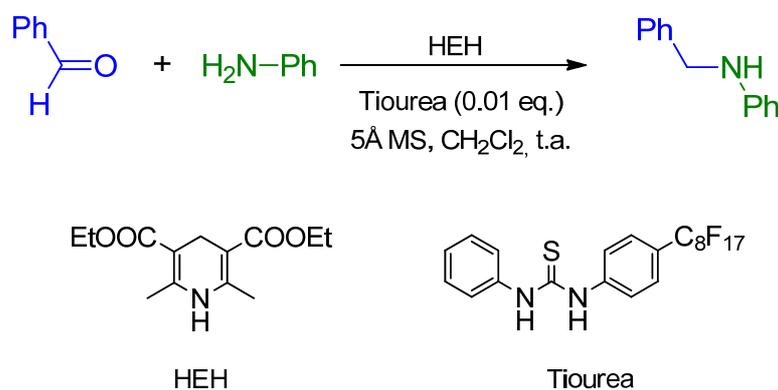
¹⁴⁴ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.

¹⁴⁵ (a) Apodaca, R.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1745–1748. (b) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725–5734.

¹⁴⁶ (a) Domine, M. E.; Hernández-Soto, M. C.; Pérez, Y. *Catal. Today* **2011**, *159*, 2–11. (b) Heinen, A. W.; Peters, J. A.; VanBekum, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *188*, 2501–2506, y referencias citadas. (c) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic: New York, 1985; (d) Tarasevich, V. A.; Kozlov, N. G. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 55–72.

¹⁴⁷ (a) Apodaca, R.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1745–1748; (b) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725–5734. (c) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Börner, A. *Chem. Commun.* **2000**, 1867–1868. (d) Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6988–6992. (d)

funcionales como nitro, ciano y enlaces múltiples C-C, puede limitar su aplicabilidad. Los hidruros metálicos también son utilizados para promover la DRA de compuestos carbonílicos, por ejemplo, agentes reductores como cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN , reducción de Borch) o triacetoxiborohidruro de sodio $[\text{NaBH}(\text{OAc})_3]$, han sido ampliamente explorados.^{144,148} El NaBH_3CN es estable en soluciones con una acidez relativamente fuerte, es soluble en solventes hidroxílicos tales como MeOH, y presenta diferentes selectividades a diferentes valores de pH. Sin embargo, este agente reductor es costoso, altamente tóxico, puede contaminar el producto con NaCN y generar HCN durante la elaboración de la reacción. Además, en algunos casos, es necesario utilizar un gran exceso de amina (5:1), para limitar la reducción competitiva del grupo carbonilo. Por otro lado, el $[\text{NaBH}(\text{OAc})_3]$ es un agente suave, presenta una gran tolerancia a distintos grupos funcionales y reduce iminas selectivamente en presencia de compuestos carbonílicos. Sin embargo, es inflamable, muy poco soluble en la mayoría de los solventes orgánicos comúnmente utilizados, y presenta limitaciones importantes cuando se emplean cetonas insaturadas y/o aromáticas como sustratos de partida.



Esquema 1.10

Otros agentes reductores que se utilizan para la aminación reductiva son las 1,4-dihidropiridinas de Hantzsch (HEH). Si bien, son agentes suaves, económicos y no tóxicos, los rendimientos que se obtienen son generalmente bajos, necesitando extensos tiempos de reacción y el uso de ácidos de Lewis para la activación de las

Robichaud, A.; Ajjou, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3633-3636. (e) Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, *12*, 2055-2058.

¹⁴⁸ (a) Lane, C. F. *Synthesis* **1975**, 135-146. (b) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904. (c) Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2552-2554.

iminas correspondientes.¹⁴⁹ Un sistema interesante reportado recientemente por Cai y colaboradores, es el empleo de una HEH como agente de transferencia de hidrógeno y una tiourea para la activación selectiva de las iminas intermediarias (**Esquema 1.10**).¹⁵⁰

Por último, los metales alcalinos son reconocidos como agentes reductores fuertes, entre ellos, el litio metálico ha sido ampliamente utilizado para muchas reacciones de reducción en síntesis orgánica.¹⁵¹ En este sentido, los sistemas reductores basados en el uso de metales alcalinos en combinación con arenos y en medios apróticos, con el areno actuando como transferidor de electrones, vía la generación de su anión radical, han recibido gran atención últimamente. Por ejemplo, trabajos previos de nuestro grupo de investigación y del grupo del profesor Yus, han demostrado que el sistema litio-areno(cat.)-THF, es capaz de promover la desprotección de bencilsulfonatos derivados de fenoles y alcoholes,¹⁵² la desoxigenación de nitronas,¹⁵³ la reducción de alcoxiamidas a las respectivas amidas o alcanos y la reducción de acilazidas a amidas primarias.¹⁵⁴ En este escenario, la aplicación del sistema litio-areno(cat.)-THF en la aminación reductiva directa de compuestos carbonílicos, aparece como una alternativa atractiva. Este sistema es simple, suave, económico, no tóxico y no requiere el uso de otros aditivos.

1.4 Reacciones de reducción

La reducción de compuestos orgánicos es una de las reacciones más comunes y de mayor aplicación en síntesis orgánica. El desarrollo en este campo a lo largo del tiempo ha sido enorme, progresando desde el uso de reactivos estequiométricos a las reacciones modernas que usan métodos catalíticos más económicos y “verdes”. La importancia de este campo también ha sido destacada a través del Premio Nobel en Química 1912 a Sabatier, por su trabajo en la hidrogenación de compuestos orgánicos en presencia de metales finamente divididos y en el año 2001 con el Premio Nobel a Knowles y Noyori, por su trabajo en hidrogenaciones asimétricas.¹⁵⁵

¹⁴⁹ (a) Itoh, T.; Nagata, K.; Kurihara, A.; Miyazaki, M.; Ohsawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3105-3108. (b) Itoh, T.; Nagata, K.; Miyazaki, M.; Ishikawa, H.; Kurihara, A.; Ohsawa, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6649-6655. (c) Liu, Z. G.; Li, N.; Yang, L.; Liu, Z. L.; Yu, W. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 458-460.

¹⁵⁰ (a) Menche, D.; Hassfeld, J.; Li, J.; Menche, G.; Ritter, A.; Rudolph, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 741-744. (b) Huang, Y.-B.; Yi, W.-B.; Cai, C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 879-882.

¹⁵¹ (a) Tomooka, K.; Ito, M. *Main Group Metals in Organic Synthesis*; Yamamoto, H.; Oshima, K.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (b) Rees, N. V.; Baron, R.; Kershaw, N. M.; Donohoe, T. J.; Compton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12256-12257.

¹⁵² Alonso, F.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis*, **2005**, *12*, 1971-1976.

¹⁵³ Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Synthesis* **2001**, 427.

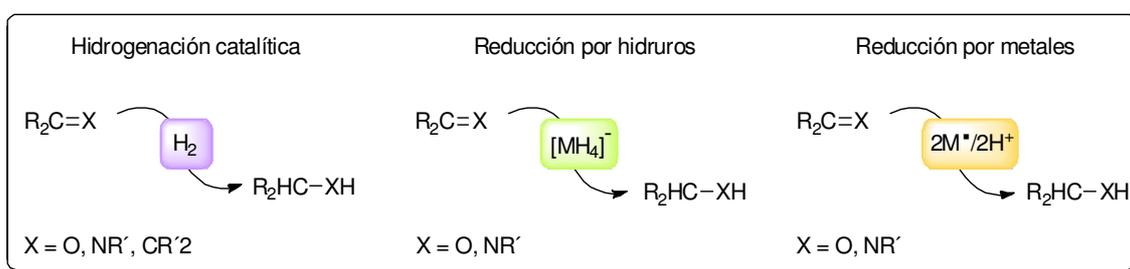
¹⁵⁴ Yus, M.; Radivoy, G.; Alonso, F. *Synthesis* **2001**, 914-918.

¹⁵⁵ Anderson, P.; Munslow, I. J.; Eds.; *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

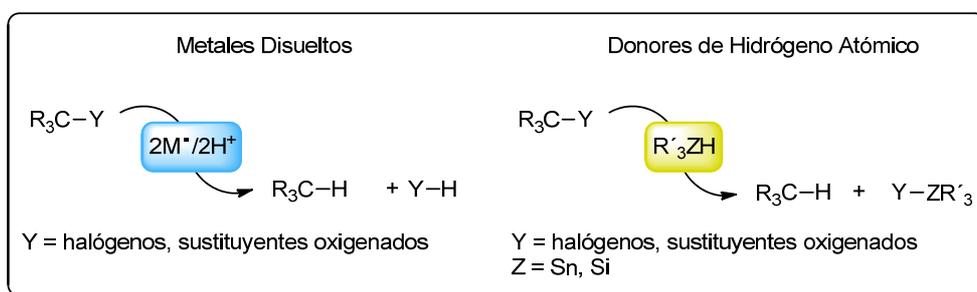
Las reacciones de reducción pueden ser llevadas a cabo a través de distintos métodos, incluyendo la adición de hidrógeno y/o transferencia electrónica al sustrato a reducir, o por remoción de oxígeno u otros sustituyentes electronegativos (**Esquema 1.11**).¹⁵⁶

Los agentes reductores más utilizados desde un punto de vista sintético son el hidrógeno molecular combinado con distintos metales, y los hidruros de boro o aluminio, principalmente. En menor medida se han llevado a cabo reducciones empleando metales disueltos, sales de metales y otros compuestos orgánicos e inorgánicos.¹⁵⁷

Adición de Hidrógeno



Eliminación Reductiva de Grupos Funcionales



Esquema 1.11

La hidrogenación catalítica fue descubierta en el año 1897 por el químico francés Paul Sabatier, convirtiéndose con el paso de los años en el método de reducción universal por excelencia. Esta reacción, puede ser llevada a cabo bajo condiciones homogéneas o heterogéneas, reduciendo a la mayoría de los sistemas insaturados, principalmente alquenos y alquinos a los correspondientes hidrocarburos saturados. Una característica destacable de esta metodología es la sencilla aislación de los productos de reacción, haciéndola muy interesante desde un punto de vista industrial. Sin embargo, cuando los sustratos a reducir presentan más de un grupo

¹⁵⁶ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*, Springer: New York, 2007, p. 367.

¹⁵⁷ Hudlicky, M. *Reduction in Organic Chemistry*, ACS Monograph, 1996, 2nd ed.

funcional reducible, no siempre se obtiene una quimioselectividad elevada, teniendo que recurrir a catalizadores especiales, la mayoría de ellos no disponibles comercialmente. Desde el punto de vista de la estereoselectividad, si bien en condiciones homogéneas se pueden llevar a cabo reducciones enantioselectivas a través de la combinación de un metal (Rh, Ru) con un ligando quiral (DIPAMP, CYCPHOS, BINAP, etc.),¹⁵⁸ en condiciones heterogéneas la enantioselectividad es aún un problema a resolver. Otra desventaja importante de las hidrogenaciones catalíticas es el manejo de hidrógeno gaseoso, sumamente peligroso por su alta inflamabilidad, y la necesidad de trabajar muchas veces a elevadas presiones, haciéndose necesario contar con el equipamiento específico para tal fin.

La reducción con hidruros fue descubierta en el año 1947 por Robert Nystron y Weldon Brown.¹⁵⁹ En contraste con la hidrogenación catalítica, los hidruros complejos no reducen enlaces múltiples aislados. Estos agentes reductores presentan mayor afinidad por enlaces polares, como los enlaces múltiples C-O y C-N, así como por enlaces múltiples C-C conjugados con estos grupos funcionales. En consecuencia, a diferencia de la hidrogenación catalítica, en moléculas con más de un grupo funcional reducible, los enlaces múltiples polares pueden ser reducidos selectivamente.

Los hidruros de boro y aluminio y sus derivados, son los más utilizados. El borohidruro de sodio particularmente reduce aldehídos y cetonas a los correspondientes alcoholes, pero no reacciona con ácidos, cloruros de ácido, amidas, ésteres, nitrilos, lactonas, epóxidos o azidas. Por su parte, los hidruros de aluminio son agentes reductores muy poderosos que reducen grupos carbonilo, ácidos carboxílicos y ésteres a alcoholes; nitrilos, amidas y grupos nitroaromáticos a aminas, y alcoholes propargílicos a alcoholes *trans*-alílicos. Una característica importante de las reducciones con hidruros e hidruros complejos, es la posibilidad de control sobre la estereoselectividad empleando reactivos quirales. Sin embargo, la aislación de los productos de reducción es con frecuencia más trabajosa que en el caso de la hidrogenación catalítica. Además, la manipulación de algunos de estos agentes reductores, requiere estrictas precauciones de seguridad.

Los metales disueltos también han sido ampliamente utilizados como agentes reductores. Sin embargo, en la actualidad han sido desplazados desde el campo central de la síntesis orgánica por la hidrogenación catalítica y por la reducción por hidruros. Si bien esta metodología se aplica principalmente a sistemas polares (enlaces múltiples C-O, C-N), los metales alcalinos como litio, sodio y potasio, pueden reducir alquinos a alquenos. Estos mismos metales también son empleados en otra

¹⁵⁸ Rizzo, C. J. *Advanced Organic Reactions*, Chemistry 223, 1998.

¹⁵⁹ Nystrom, R.; Brown, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2548–2549.

importante reacción, ampliamente difundida en la química orgánica sintética, como es la reducción de Birch,¹⁶⁰ la cual constituye una herramienta sintética utilizada para la reducción regioselectiva de hidrocarburos aromáticos a los correspondientes dienos no conjugados, empleando sodio, litio o potasio en amoníaco líquido y un alcohol como fuente de hidrógeno. Por último, cabe mencionar que un metal menos electronegativo como el zinc, aún puede reducir dobles enlaces conjugados con funciones polares; por su parte, el aluminio, el magnesio, el estaño y el hierro, pueden ser aplicados solamente a enlaces polares múltiples.¹⁶¹

Un método de reducción novedoso y atractivo, a cuyo desarrollo se ha abocado nuestro grupo de investigación en los últimos años, consiste en la utilización de sistemas del tipo $MCl_2 \cdot mH_2O$ -Li-areno(cat.). Como ya se mencionó en el **apartado 1.1.5.4**, a través de la utilización de estos sistemas reductores se pueden generar metales activados (M^*) nanoparticulados altamente reactivos. Los antecedentes en este campo, están referidos al empleo de $NiCl_2 \cdot 2H_2O$ -Li-areno(cat.), $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ -Li-areno(cat.) y $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ -Li-areno(cat.) utilizando como arenos naftaleno o DTBB. Estos sistemas reductores, a través de una metodología sencilla y económica, han demostrado ser eficientes en la reducción de alquenos,¹⁶² alquinos,¹⁶³ compuestos carbonílicos e iminas,¹⁶⁴ derivados halogenados,¹⁶⁵ sulfonatos, hidrocarburos policíclicos aromáticos y heteroaromáticos,¹⁶⁶ hidrazinas, azocompuestos, azoxicompuestos y *N*-óxidos,¹⁶⁷ y nitronas (**Esquema 1.12**).¹⁶⁸

Las principales ventajas de esta metodología pueden resumirse de la siguiente manera: i) uso de reactivos comercialmente asequibles o de fácil preparación; ii) simplicidad en el procedimiento, ya que todos los reactivos son sólidos y la mayoría de las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente; iii) control del grado de hidrogenación, ajustando la estequiometría de la sal del metal de transición; iv) posibilidad de incorporación de deuterio en los productos mediante el uso de una sal

¹⁶⁰ Mander, L. N. *In Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Ed.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 8, págs. 489-521.

¹⁶¹ (a) Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5287-5290. (b) Spencer, T. A.; Britton, R. W.; Watt, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5727-5729.

¹⁶² Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6925.

¹⁶³ Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *39*, 149.

¹⁶⁴ Con níquel: (a) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1921. Con hierro: (b) Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2812-2819. Con cobre: (c) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443-447.

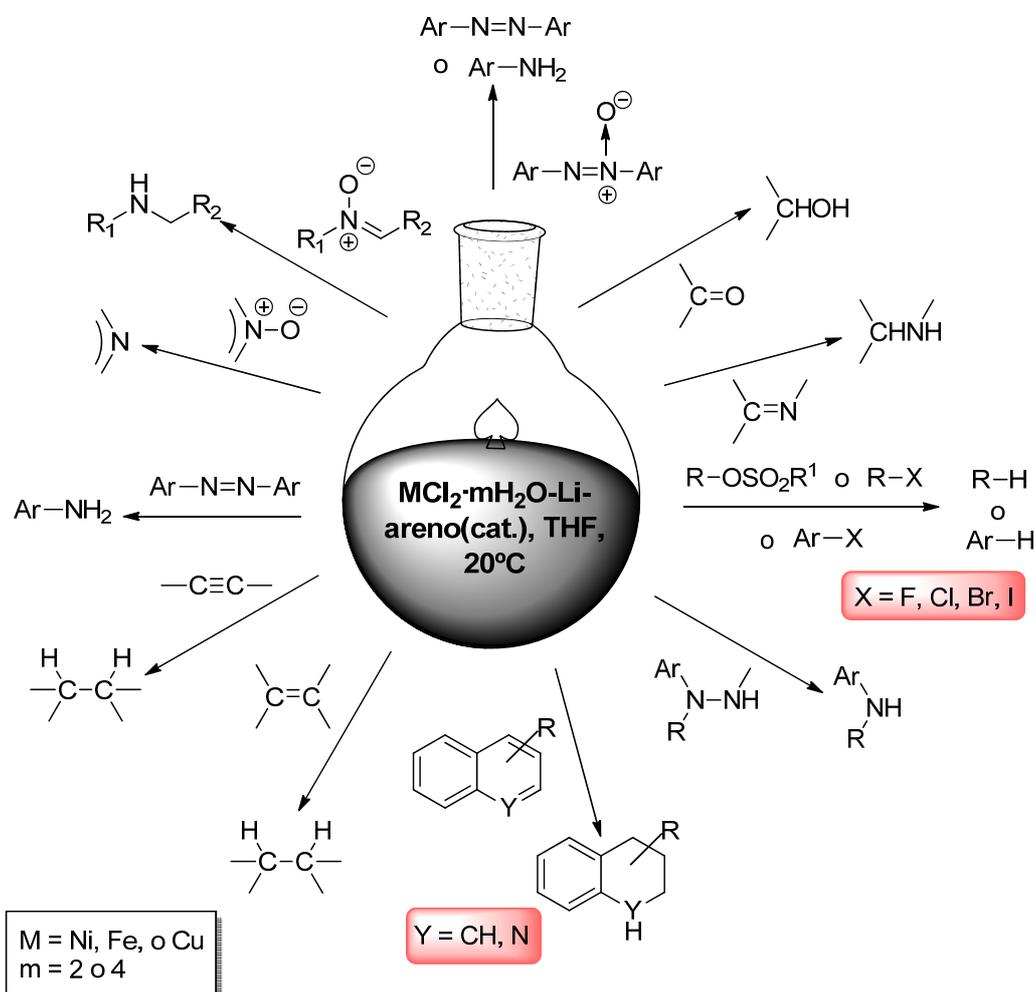
¹⁶⁵ Con níquel: (a) Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4441. Con hierro: (b) Moglie, Y.; Alonso, F.; Vitale, C.; Yus, M.; Radivoy, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2006**, *313*, 94-100. Con cobre: (c) Alonso, F.; Vitale, C.; Moglie, Y.; Yus, M.; Radivoy, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *271*, 171-176.

¹⁶⁶ Con níquel: (a) Radivoy, G.; Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14479. Con cobre: (b) Alonso, F.; Radivoy, G.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3859-3864. (c) Alonso, F.; Radivoy, G.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Yus, M. en *Organic Synthesis: State of The Art 2005-2007*. Best Synthetic Methods: Reduction. Ed. Taber, D. F.; Wiley: New York, 2008, Cap. 8, págs. 15-16.

¹⁶⁷ Con níquel: Alonso, F.; Radivoy, G.; Yus, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8673.

¹⁶⁸ Con níquel: Ver Ref. 154.

metálica conteniendo óxido de deuterio en lugar de agua; v) empleo de una fuente de hidrógeno (o deuterio) simple, segura e inocua, a partir del agua de hidratación presente en la sal metálica.



Esquema 1.12

A continuación se hará referencia a las reacciones de reducción que han sido objeto de estudio del presente trabajo de Tesis: reducción de hidrocarburos aromáticos y heteroaromáticos policíclicos, e hidrogenación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

1.4.1 Reducción de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (PAHs)

Los PAHs constituyen una clase de compuestos orgánicos peligrosos, que son considerados como contaminantes prioritarios, debido principalmente a sus propiedades carcinógenas y a su amplia distribución en ambientes tanto terrestres

como acuáticos.¹⁶⁹ Pueden ser encontrados como componentes en el alquitrán de hulla, la creosota y el petróleo crudo. Además, pueden ser producidos en la combustión incompleta de combustibles fósiles.¹⁷⁰ La amplia distribución y los efectos potencialmente tóxicos de los PAHs y sus metabolitos, han atraído el interés de muchos grupos de investigación en el desarrollo efectivo de técnicas de remediación para su destoxificación.

Una alternativa interesante y a la vez ecológica, consiste en la biodegradación de PAHs bajo condiciones aeróbicas o anaeróbicas.¹⁷¹ Sin embargo, ambas metodologías muestran ciertas desventajas. La degradación anaeróbica es muy lenta y es muy escasa la información acerca del mecanismo bioquímico involucrado. En cuanto a la degradación aeróbica, los intermediarios oxidados formados con esta metodología resultan más hidrofílicos que los PAHs de partida, con lo cual se incrementa la toxicidad ya que la biodisponibilidad se ve aumentada.

Por otro lado, la reducción de los PAHs puede ser llevada a cabo a través de distintos métodos, principalmente por hidrogenación catalítica¹⁷² o a través de metales disueltos.¹⁷³ Estas y otras reacciones de desaromatización¹⁷⁴ representan una transformación química muy útil, debido a que no sólo proveen un método para la conversión de PAHs en compuestos menos tóxicos, sino que también generan subestructuras de utilidad en la síntesis de compuestos bioactivos, principalmente cuando se reducen quinolinas, isoquinolinas y otros *N*-heterociclos aromáticos.¹⁷⁵ Además, algunos compuestos aromáticos parcialmente hidrogenados específicos, tales como los derivados de tetrahidronaftaleno, tetrahydroquinolina y tetrahidronaftol,

¹⁶⁹ (a) Keith, L. H.; Telliard, W. A. *Environ. Sci. Technol.* **1979**, *13*, 416-423. (b) Holland, P. T.; Hickey, C. W.; Roper, D. S.; Trower, T. M. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1993**, *25*, 456-463. (c) Rockne, K. J.; Srand, S. E. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 3962-3967. (d) Santodonato, J. *Chemosphere* **1997**, *34*, 835-848.

¹⁷⁰ (a) Poster, D. L.; Schantz, M. M.; Sander, L. C.; Wise, S. A. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 859-881. (b) Tao, S.; Li, X. R.; Yang, Y.; Coveney, R. M.; Lu, S. S.; Chen, H. T.; Shen, W. R. *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4586-4591. (c) Menzie, C. A.; Potocki, B. B.; Santodonato, J. *Environ. Sci. Technol.* **1992**, *26*, 1278-1284. (d) Northcott, G. L.; Jones, K. C. *Environ. Sci. Technol.* **2001**, *35*, 1111-1117.

¹⁷¹ (a) Haritash, A. K.; Kaushik, C. P. *J. Hazard. Mater.* **2009**, *169*, 1-15. (b) Meckenstock, R. U.; Safinowski, M.; Griebler, C. *FEMS Microbiol. Ecol.* **2004**, *49*, 27-36. (c) Chang, B. V.; Shiung, L. C.; Yuan, S. Y. *Chemosphere* **2002**, *48*, 717-724. (d) Townsend, G. T.; Prince, R. C.; Suflita, J. M. *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 5213-5218. (e) Wammer, K. H.; Peters, C. A. *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 2571-2578.

¹⁷² (a) Fu, P. P.; Lee, H. M.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2797-2803. (b) Bovkun, T. T.; Grayevsky, M.; Sasson, Y.; Blum, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 171-176.

¹⁷³ (a) Birch, A. *J. Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 553-556. (b) Rabideau, P. W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1579-1603.

¹⁷⁴ López Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar Sánchez, C. M.; Ruiz Gómez, G. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1580-1691.

¹⁷⁵ (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031-15070. (b) Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536-10537.

presentan un amplio rango de aplicaciones importantes en la industria farmacéutica¹⁷⁶ y también como agentes estabilizantes para combustibles de aviación.¹⁷⁷ Para la mayoría de las reacciones de hidrogenación mencionadas, el empleo de catalizadores basados en metales nobles es ampliamente conocido, habiendo demostrado ser eficientes en la reducción de diferentes compuestos aromáticos. Sin embargo, para aumentar su actividad, muchas veces estos catalizadores requieren el uso de elevadas temperaturas y altas presiones de hidrógeno.

Por último, cabe destacar que existen muy pocos trabajos en la literatura científica con respecto a la reducción/hidrogenación de PAHs catalizada por NPs metálicas.¹⁷⁸ Además, la mayoría de ellos están referidos al uso de nanopartículas de metales nobles estabilizados por diferentes soportes o ligandos. La búsqueda de nuevos sistemas reactivos, más económicos y amigables con el medioambiente, es el objetivo actual de diversos grupos de investigación en este campo.

1.4.2 Hidrogenación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados

La síntesis de alcoholes insaturados a partir de aldehídos y cetonas α,β -insaturados, a través de procesos heterogéneos, representa un desafío de gran interés, debido a que la hidrogenación selectiva del doble enlace C=O, se encuentra desfavorecida desde el punto de vista termodinámico.¹⁷⁹ Esta reducción selectiva es de gran importancia en el campo de la química fina, por este motivo, en los últimos años, grandes esfuerzos se han llevado a cabo con la finalidad de diseñar catalizadores heterogéneos que puedan promover esta reacción.¹⁸⁰ Si bien industrialmente los procesos tradicionales utilizan hidruros metálicos, desde el punto de vista medioambiental, técnico y económico, los procesos basados en catalizadores heterogéneos, serían mucho más convenientes.

Respecto a los metales más estudiados para esta transformación, los catalizadores de oro han sido, por lejos, los más desarrollados, demostrando altas selectividades hacia los respectivos alcoholes α,β -insaturados.¹⁸¹ Por otro lado, los

¹⁷⁶ (a) Cimetiere, B.; Dubuffet, T.; Landras, C.; Descombes, J.-J.; Simonet, S.; Verbeuren, T. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1381-1386. (b) Dumas, M.; Dumas, J. P.; Bardou, M.; Rochette, L.; Advenier, C.; Giudicelli, J. F. *Eur. J. Pharmacol.* **1998**, *348*, 223-228.

¹⁷⁷ Shao, J.; Song, C. *Catal. Today* **2001**, *65*, 59-67.

¹⁷⁸ (a) Deng, J.-P.; Shih, W.-C.; Mou, C.-Y. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 9723-9728. (b) Bianchini, C.; Dal Santo, V.; Meli, A.; Moneti, S.; Psaro, R.; Sordelli, L.; Vizza, F. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 3677-3680. (c) Deng, J.-P.; Shih, W.-C.; Mou, C.-Y. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, *6*, 2021-2025. (d) Zhou, X.; Wu, T.; Hu, B.; Jiang, T.; Han, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *306*, 143-148. (e) Jacinto, M. J.; Santos, O. H. C. F.; Landers, R.; Kiyohara, P. K.; Rossi, L. M. *App. Catal. B: Environ.* **2009**, *90*, 688-692. (f) Nelkenbaum, E.; Dror, I.; Berkowitz, B. *Chemosphere* **2007**, *68*, 210-217.

¹⁷⁹ Vannice, M. A.; Sen, B. *J. Catal.* **1989**, *115*, 65-78.

¹⁸⁰ Gallezot, P.; Richard, D. *Cat. Rev. - Sci. Eng.* **1998**, *40*, 81-126.

¹⁸¹ Milone, C.; Ingoglia, R.; Schipilliti, L.; Crisafulli, C.; Neri, G.; Galvagno, S. *J. Catal.* **2005**, *236*, 80-90.

catalizadores heterogéneos de cobre, mucho más económicos, han sido menos explorados, principalmente debido a que los resultados de diferentes estudios indicarían que este metal sería más bien no selectivo en reacciones de semihidrogenación.¹⁸² Sin embargo, muy recientemente se ha informado que ciertos catalizadores heterogéneos de cobre han demostrado ser altamente selectivos para la hidrogenación parcial de cinamaldehído en fase líquida.¹⁸³

En lo que respecta al empleo de catalizadores basados en NPs metálicas, se ha informado el empleo de NPs no soportadas de paladio, platino, cobalto y cobre, para la hidrogenación de compuestos α,β -insaturados.¹⁸⁴ Cabe destacar que, en todos estos trabajos, se emplearon ligandos poliméricos con la finalidad de estabilizar a las nanopartículas generadas y prevenir su aglomeración. Claramente, es un campo de investigación en el cual la utilización de NPs metálicas, desnudas o soportadas, como catalizadores selectivos, se encuentra aún en sus primeras etapas de desarrollo.

¹⁸² Hutchings, G.; King, F.; Okoye, I.; Rochester, C. *Appl. Catal. A*. **1992**, *83*, L7-L13.

¹⁸³ Gutiérrez, V.; Diez, A.; Dennehy, M.; Volpe, M. *Microporous Mesoporous Mat.* **2011**, *141*, 201.

¹⁸⁴ Yu, W.; Wang, Y.; Liu, H.; Zheng, W. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *112*, 105-113. (b) Yu, W.; Liu, H.; Liu, M.; Tao, Q. *J. Mol. Catal. A* 1999, *138*, 273-286. (c) Mertens, P. G. N.; Cuypers, F.; Vandezande, P.; Ye, X.; Verpoort, F.; Vankelecom, I. F. J.; De Vos, D. E. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *325*, 130-139.

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

2. OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

En los últimos años, las nanopartículas de metales de transición, han emergido como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de transformaciones orgánicas. La actividad catalítica de estas partículas metálicas depende de su tamaño, forma y agentes estabilizantes, siendo estos factores controlados generalmente por las condiciones de preparación.

Por otra parte, en cuanto a las transformaciones orgánicas propiamente dichas, existe una búsqueda continua de catalizadores que no sólo muestren elevada actividad y selectividad, sino que también permitan una sencilla separación, recuperación y reutilización.

Teniendo en cuenta estas consideraciones y los antecedentes descritos en el Capítulo 1, en el presente trabajo de Tesis se fijaron los siguientes objetivos:

- I. Estudiar reacciones de reducción/hidrogenación promovidas por nanopartículas de metales de transición, generadas *in situ* a través de sistemas del tipo $MCl_2 \cdot mH_2O$ -Li-areno(cat.) y MCl_2 -Li-areno(cat.)/ H_2 (gas) (M = Cu, Co, Mn, Ti y Au; areno = naftaleno, DTBB, polímeros portadores de arenos en su estructura), fundamentalmente orientadas a la reducción de grupos funcionales insaturados (C=O, C=N, C=C) y a moléculas que permitan estudiar la quimioselectividad de los distintos sistemas reactivos empleados.
- II. Estudiar reacciones de acoplamiento (formación de enlaces C-C y C-Het.) empleando sistemas similares a los descritos en el punto anterior pero en ausencia de cualquier fuente de hidrógeno. En particular, acoplamientos de tipo Glaser, Ullmann, McMurry, Suzuki y/o Sonogashira, acoplamientos tricomponente de tipo A^3 y *N*-arilación de compuestos nitrogenados.
- III. Sintetizar y caracterizar polímeros y copolímeros basados en polisiloxano, a través de la técnica de polimerización aniónica en alto vacío, para su estudio como soportes y agentes estabilizantes de las nanopartículas metálicas y, además, como macroestructuras portadoras de los arenos necesarios para la formación de las mismas.
- IV. Soportar las nanopartículas metálicas generadas, en distintos soportes inorgánicos (sílica, sílica mesoporosa, carbón activado, óxidos magnéticos) y estudiar la eficiencia de éstos en las reacciones de reducción/hidrogenación y de acoplamiento descritas en los incisos I y II.
- V. Caracterizar y estudiar el tamaño, la morfología, la cristalinidad, la porosidad, la naturaleza y la composición de las nanopartículas metálicas tanto desnudas como

soportadas, a través de diferentes técnicas analíticas (TEM, SEM, EDX, XRD, BET, TPR, ICP/AES, AAS).

- VI. Evaluar los posibles efectos (estabilización, reactividad, selectividad) que el soporte pueda ejercer sobre la actividad catalítica de las nanopartículas generadas, y llevar a cabo estudios acerca de la recuperación y reutilización de las mismas.

ABREVIACIONES

- Å: Amstrong
AcOEt: Acetato de etilo
ADN: Ácido desoxirribonucleico
Ar: Arilo
Ar[•]: Anión radical de un areno
Ar²⁻: Dianión de un areno
ArH: Areno
atm.: Atmósfera
AuNPs: Nanopartículas de oro
BET: Área superficial por adsorción de N₂
BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
C: Carbón activado
cat.: Catalítico
CG: Cromatografía gaseosa
CG/EM: Cromatografía gaseosa acoplada a espectrómetro de masas
CLV: Constricción de la línea de vacío
cm: Centímetros
CoNPs: Nanopartículas de cobalto
Comp.: Compuesto
CP: Constricción de la purga
RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de ¹³C
CuNPs: Nanopartículas de cobre
CYCPHOS: 1,2-bis(difenilfosfino)-1-ciclohexiletano
δ: Desplazamiento químico en ppm
d: Doblete
DBU: 1,8-diazabicycloundec-7-eno
DFT: Teoría del funcional de la densidad
DIPAMP: Etano-1,2-diilbis[(2-metoxifenil)fenilfosfano]
dl: Estereoisómeros *d* y *l*
DMF: *N,N*-Dimetilformamida
DMSO: Dimetilsulfóxido
DRA: Aminación reductiva directa
DTBB: 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo
E_{1/2}: Potencial de reducción
EDX: Espectroscopía de dispersión de energía de rayos X
EI: Impacto Electrónico
EM: Espectrometría de masas
eq.: Equivalentes
Et₂O: Dietil éter
eV: Electronvoltio
FeNPs: Nanopartículas de hierro
FID: Detector de ionización en llama
FT/IR: Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

g: Gramo
h: Horas
HDPE: Polietileno de alta densidad
HEH: 1,4-dihidropiridinas Hantzsch
Hex: Hexano
HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
HMPA: Hexametilfosforoamida
RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de ¹H
Hz: Hertzio
ICP-AES: Espectroscopía de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente
IR: Infrarrojo
iso-PrOH: Isopropanol
J: Constante de acoplamiento en Hz
keV: Kiloelectronvoltio
kcal: Kilocaloría
LVT: Titanio en bajo estado de valencia
m: Metros o multiplete
M: Molar
M*: Metal activado
M⁺: Ion molecular
mbar: Milibar
MCM: Sílica mesoporosa
meso: Estereoisómero *meso*
mg: Miligramos
MHz: Megahercio
min.: Minutos
MK: Distribución de carga
mL: Mililitro
mm: Milímetros
mmol: Milimol
MnNPs: Nanopartículas de manganeso
m/z: Relación masa/carga
μL: Microlitro
μm: Micrómetros
n-BuLi: *n*-butilitio
NMP: *N*-metilpirrolidona
nm: Nanómetro
NPs: Nanopartículas
OMs: Orbitales moleculares
PAHs: Hidrocarburos aromáticos policíclicos
PDC: Dicromato de piridinio
PDMS: Poli(dimetilsiloxano)
PDMS-PCL: Copolímero en bloque de poli(dimetilsiloxano-*b*-ε-caprolactona)
PDMS-PMVS: Copolímero en bloque de poli(dimetilsiloxano-*b*-metilvinilsiloxano)
PDMS-PS: Copolímero en bloque de poli(dimetilsiloxano-*b*-estireno)
pH: Potencial de hidrógeno
Prod.: Producto

ppb: Partes por billón
ppm: Partes por millón
PS-2VN: Copolímero de poli(estireno-2-vinilnaftaleno)
PVP: Poli(*N*-vinil-2-pirrolidona)
r: μ moles de sustrato convertidos por gramos de metal y por segundo
R: Alquilo
Rend.: Rendimiento
s: Singulete
S: Estireno
sec-BuLi: *sec*-butilitio
seg.: Segundos
SEM: Microscopia electrónica de barrido
SET: Transferencia de un sólo electrón
t: Tiempo o triplete
TE: Transferencia electrónica
TEM: Microscopia electrónica de transmisión
THF: Tetrahidrofurano
TiNPs: Nanopartículas de titanio
TLC: Cromatografía en capa fina
TMS: Tetrametilsilano
TMSCI: Cloruro de trimetilsilicio
TOF: Frecuencia de conversiones
TPR: Reducción a temperatura programada
tto.: Tratamiento
UV-Vis: Ultravioleta-Visible
2VN: 2-vinilnaftaleno
Vol.: Volumen
W: Watt
XRD: Difracción de rayos X

PUBLICACIONES GENERADAS EN LA PRESENTE TESIS

Título del Trabajo: *“A Simple One-Pot for the Direct Homo-coupling of Terminal Alkynes Promoted by Copper Nanoparticles”*

Autores: Nador, F.; Fortunato, L.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Radivoy, G.

Revista: Synthesis

Año: 2009

Volúmen: 23

Páginas: 4027-4031

Editorial: Thieme Verlag Stuttgart

Título del Trabajo: *“Reduction of polycyclic aromatic hydrocarbons promoted by cobalt or manganese nanoparticles”*

Autores: Nador, F.; Moglie, Y.; Vitale, C.; Yus, M.; Alonso, F.; Radivoy, G.

Revista: Tetrahedron

Año: 2010

Volúmen: 66

Páginas: 4318-4325

Editorial: Elsevier

Título del Trabajo: *“Reductive coupling of carbonyl compounds promoted by cobalt or titanium nanoparticles”*

Autores: Nador, F.; Mascaró, E.; Castro, M.; Vitale, C.; Radivoy, G.

Revista: ARKIVOC

Año: 2011

Volúmen: vii

Páginas: 312-326

Editorial: ARKAT USA

Título del Trabajo: *“Direct reductive amination of aldehydes using lithium-arene(cat.) as reducing system. A simple one-pot procedure for the synthesis of secondary amines”*

Autores: Nador, F.; Moglie, Y.; Ciolino, A.; Pierini, A.; Dorn, V.; Yus, M.; Alonso, F.; Radivoy, G.

Revista: Tetrahedon Letters

Año: 2012

Volúmen: 53

Páginas: 3156-3160

Editorial: Elsevier

Título del Trabajo: *“Synthesis, Characterization, and Gamma Radiation Effects Over Well-Defined Poly(vinylsiloxanes) Copolymers”*

Autores: Satti, A. J.; Nador, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Andreucetti, N. A.; Ciolino, A. E.; Vallés, E. M.

Revista: Journal of Applied Polymer Science

Año: 2012

Volúmen: 124

Páginas: 832-839

Editorial: John Wiley & Sons

Título del Trabajo: *“Copper nanoparticles supported on silica coated maghemite as versatile, magnetically recoverable and reusable catalyst for alkyne coupling and cycloaddition reactions”*

Autores: Nador, F.; Volpe, M. A.; Alonso, F.; Feldhoff, A.; Kirschning, A.; Radivoy, G.

Revista: Applied Catalysis A: General

Año: 2012

Editorial: Elsevier

En prensa