

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**

**Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química**

**(UPV-CSIC)**



**INSTITUTO DE  
TECNOLOGÍA  
QUÍMICA**



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA**

**ISOMERIZACIÓN DE ALQUENOS CATALIZADA POR  
RUTENIO SIN LIGANDO E HIDRÓLISIS DE ACETALES  
CATALIZADA POR AMINOÁCIDOS EN REDES  
METALORGÁNICAS.**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

**Sergio Sanz Navarro**

Dirigida por:

**Dr. Antonio Leyva Pérez**

Valencia, Julio 2023



## ***Abreviaturas***

---



<b>AC</b>	Aberración corregida
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>B3LYP</b>	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
<b>CG</b>	Cromatografía de gases
<b>CG-MS</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>COD</b>	Ciclooctadieno
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DDP</b>	Patrón de difracción digital
<b>DFT</b>	Teoría del funcional de la densidad
<b>DMF</b>	N,N-dimetil formamida
<b>DR</b>	Reflectancia difusa
<b>EDS</b>	Espectroscopia dispersiva de energía
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetraacético
<b>FTIR</b>	Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier
<b>FW</b>	Finke-Watzky
<b>HMG</b>	3-hidroxi-3-metilglutaril
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mayor energía
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta eficacia
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>ICPAES</b>	Espectroscopia de emisión por absorción de plasma acoplado inductivamente
<b>IR</b>	Espectroscopia infrarroja

<b>KIE</b>	Efecto isotópico cinético
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energía
<b>MBL</b>	Metalo-beta-lactamasa
<b>MOF</b>	Estructuras metalorgánicas
<b>MS</b>	Espectrometría de masas
<b>MTV-MOF</b>	Estructuras metalorgánicas multivariadas
<b>NCs</b>	Nanoclústeres
<b>NPs</b>	Nanopartículas
<b>PES</b>	Superficie de energía potencial
<b>PEStep</b>	Pasos pseudoelementales
<b>ppm</b>	Partes-por-millón
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>SACs</b>	Catalizadores monoatómicos
<b>SBL</b>	Serina-beta-lactamasa
<b>SBU</b>	Unidades de construcción secundarias
<b>SCXRD</b>	Difracción de rayos X de monocristal
<b>STEM</b>	Microscopía electrónica de transmisión de barrido
<b>TEMPO</b>	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina
<b>TOF</b>	Frecuencia de recambio
<b>TON</b>	Número de recambio

<b>TS</b>	Estado de transición
<b>UV-vis</b>	Espectroscopia ultravioleta visible de absorción.
<b>XPS</b>	Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X
<b>XRD</b>	Difracción de rayos X





# ***Índice***

---



<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>1.1. Catálisis</b> .....	3
1.1.1. Catálisis Homogénea .....	4
1.1.2. Catálisis Heterogénea .....	5
1.1.3. Biocatálisis .....	5
1.1.4. TON y TOF .....	6
<b>1.2. Átomos individuales como catalizador (SAC)</b> .....	7
<b>1.3. Rutenio</b> .....	11
1.3.1. Propiedades del rutenio.....	11
1.3.2. Obtención y aplicación catalítica de los complejos de rutenio .....	14
<b>1.4. Estructuras metalorgánicas (MOFs)</b> .....	17
1.4.1. Aplicaciones de los MOFs .....	19
1.4.2. MOFs en catálisis .....	19
1.4.3. MOFs basados en oxamato/oxamidato .....	22
<b>2. Objetivos</b> .....	29
<b>3. Migración de alquenos terminales. Reacción de isomerización</b> .....	33
<b>3.1. Introducción</b> .....	35
3.1.1. Isomerización de alquenos.....	35
3.1.2. Fenilpropenos .....	37
<b>3.2. Resultados</b> .....	39
3.2.1. Estudios catalíticos para la reacción de isomerización de alquenos, con sales y complejos de distintos metales de transición .....	40

3.2.2. Estudios catalíticos para la reacción de isomerización de alquenos, con diferentes compuestos de rutenio.....	43
3.2.3. Formación de las especies catalíticamente activas.....	45
3.2.4. Alcance de la reacción.....	48
3.2.5. Aplicación industrial.....	51
3.2.6. Reacciones <i>one-pot</i> .....	55
3.2.7. Reacciones competitivas de isomerización/metátesis.....	56
<b>3.3. Conclusiones.....</b>	<b>63</b>
<b><u>4. Migración de alquenos terminales. Catálisis heterogénea.....</u></b>	<b>65</b>
<b>4.1. Introducción.....</b>	<b>67</b>
4.1.2. Ru en catálisis heterogénea.....	68
<b>4.2. Resultados.....</b>	<b>68</b>
4.2.1. Estudio de catalizadores sólidos de Ru.....	70
4.2.2. Síntesis y caracterización de los catalizadores de Ru/C.....	69
4.2.3. Resultados de los catalizadores sólidos.....	83
<b>4.3. Conclusiones.....</b>	<b>97</b>
<b><u>5. Determinación de la especie catalítica de rutenio y del mecanismo.....</u></b>	<b>99</b>
<b>5.1. Introducción.....</b>	<b>101</b>
5.1.1. Mecanismos de isomerización mediados por metales de transición.....	101
5.1.2. Pasos pseudoelementales (PEStep) y mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky (FW).....	103
<b>5.2. Resultados.....</b>	<b>108</b>

5.2.1. Determinación de la especie catalítica de Ru .....	108
5.2.2. Determinación del mecanismo .....	117
<b>5.3. Conclusiones .....</b>	<b>125</b>
<b><u>6. Catálisis biomimética de productos naturales glucosídicos y resolución estructural mediante MOFs .....</u></b>	<b>127</b>
<b>6.1. Introducción .....</b>	<b>129</b>
6.1.1. Determinación estructural de productos naturales.....	129
6.1.2. MOFs. Catálisis enzimática y determinación estructural.....	130
<b>6.2. Resultados .....</b>	<b>132</b>
6.2.1. MOFs empleados .....	133
6.2.2. Glicólisis de productos naturales de estructura conocida.....	134
6.2.3. Glicólisis del producto natural de estructura desconocida, Brutieridina.....	143
6.2.4. Mecanismo de la hidrólisis del enlace glicosídico catalizada por MOF .....	153
<b>6.3 Conclusiones .....</b>	<b>159</b>
<b><u>7. MTV-MOF como catalizador en reacción de formación de acetales .....</u></b>	<b>161</b>
<b>7.1. Introducción .....</b>	<b>163</b>
<b>7.2. Resultados .....</b>	<b>165</b>
7.2.1. Catalizadores MOFs para la síntesis de acetales .....	165
7.2.2. Estudios catalíticos .....	170
<b>7.3. Conclusiones .....</b>	<b>174</b>
<b><u>8. Catálisis biomimética de productos <math>\beta</math>-lactámicos con MOF de Zn .....</u></b>	<b>175</b>
<b>8.1. Introducción .....</b>	<b>177</b>

<b>8.2. Resultados</b>	179
8.2.1. Determinación de la estructura cristalina del MOF 72 y el agregado molecular 74@72 por SCXRD	179
8.2.2. Captación y degradación de los antibióticos en el MOF 72 mediante estudios de HPLC	183
8.2.3. Actividad catalítica y estudios de los productos de hidrólisis	187
<b>8.3. Conclusiones</b>	190
<b>9. Materiales y métodos</b>	193
<b>9.1. General</b>	195
<b>9.2. Técnicas instrumentales generales</b>	195
<b>9.3. Procedimientos experimentales</b>	200
9.3.1. Capítulo 3. Migración de alquenos terminales. Reacción de isomerización	200
9.3.2. Capítulo 4. Migración de alquenos terminales. Catálisis heterogénea	207
9.3.3. Capítulo 5. Determinación de la especie catalítica de rutenio y del mecanismo	209
9.3.4. Capítulo 6. Catálisis biomimética de productos naturales glucosídicos y resolución estructural mediante MOFs	210
9.3.5. Capítulo 7. MTV-MOF como catalizador en reacción de formación de acetales	215
9.3.6. Capítulo 8. Catálisis biomimética de productos $\beta$ -lactámicos con MOF de Zn	216
<b>9.4. Caracterización de compuestos orgánicos</b>	218
9.4.1. Caracterización compuestos de isomerización	218
9.4.2. Caracterización de compuestos de las reacciones <i>one-pot</i>	225

<b><u>10. Conclusiones generales</u></b> .....	231
<b><u>11. Referencias</u></b> .....	237
<b><u>Publicaciones y patentes</u></b> .....	255
<b><u>Resúmenes de la tesis</u></b> .....	259





# ***Capítulo 1***

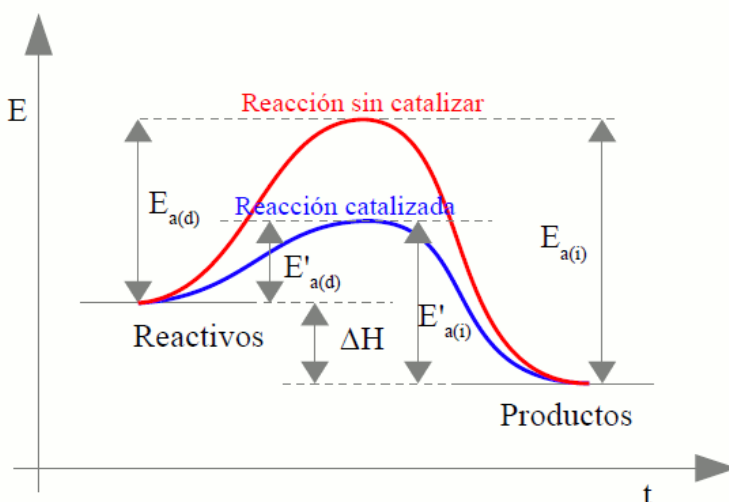
---

## ***Introducción general***



### 1.1. Catálisis.

El término catálisis fue acuñado por Berzelius hace más de 150 años, cuando observó cambios en las sustancias al ponerlas en contacto con pequeñas cantidades de ciertas especies llamadas "fermentos". Muchos años después, en 1895, Ostwald que fue galardonado en reconocimiento por sus trabajos sobre la catálisis y por sus investigaciones sobre los principios fundamentales que rigen los equilibrios químicos y las velocidades de reacción con el Premio Nobel en 1909, dio con la definición que utilizamos hoy en día: Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad a la que una reacción química se aproxima al equilibrio sin aparecer ella misma en los productos. La catálisis se refiere a modificaciones en el camino hacia el equilibrio, es decir, se ocupa de la cinética, no de la termodinámica (Figura 1.1).<sup>1</sup>



**Figura 1.1:** Comparación de una reacción catalizada y sin catalizar.

El precursor del catalizador puede añadirse a los reactivos en una forma diferente y tiene que ser llevado a una forma activa ("activado"). Durante el ciclo catalítico, el catalizador puede estar presente en varias formas intermedias si observamos más de cerca el nivel molecular. Un catalizador activo pasará varias veces por este ciclo de estados, en este sentido, el catalizador permanece inalterado. El número

de veces que un catalizador pasa por este ciclo es el número de recambio. El número de recambio (TON por sus siglas en inglés, *turnover number*) es el número total de moléculas de sustrato que un catalizador convierte en moléculas de producto. La frecuencia de recambio (TOF por sus siglas en inglés, *turnover frequency*) es el número de ciclos catalíticos en un determinado periodo de tiempo. Los sustratos están presentes en mayor cantidad que el catalizador y cuando hablamos sobre reacciones catalíticas, la proporción entre sustrato y catalizador es una cifra importante.

Los catalizadores varían desde el protón,  $H^+$ , pasando por los ácidos de Lewis, los complejos organometálicos, los polímeros orgánicos e inorgánicos, hasta las enzimas. Para simplificar, los catalizadores suelen clasificarse en tres categorías: catálisis homogénea, catálisis heterogénea y biocatálisis.<sup>2</sup>

### 1.1.1. Catálisis homogénea.

En la catálisis homogénea, el catalizador, los reactivos, también llamados sustratos, y los productos se encuentran en la misma fase. Muchos catalizadores homogéneos están compuestos por un átomo de metal (de transición), normalmente estabilizado por ligandos orgánicos e inorgánicos, son los denominados complejos organometálicos, tanto el metal como la gran variedad de ligandos determinan las propiedades del catalizador. El éxito de los catalizadores organometálicos radica en la relativa facilidad de modificación del catalizador mediante el cambio del entorno del ligando. Las propiedades cruciales sobre las que se puede influir son la velocidad de reacción y la selectividad a determinados productos.<sup>2</sup>

Generalmente, es posible obtener una selectividad muy alta en reacciones catalíticas y, en consecuencia, estos catalizadores se utilizan en la síntesis de algunas moléculas industriales relevantes. Una de las mayores ventajas de los catalizadores homogéneos es que el comportamiento del catalizador se puede estudiar a nivel molecular, debido a la identificación de las especies activas mediante técnicas comunes, por ejemplo, espectroscópicas, como infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN). Por lo tanto, el rendimiento de un catalizador homogéneo se puede ajustar perfectamente tras la selección del metal adecuado, ligando, o las condiciones del proceso. El principal inconveniente de los

catalizadores homogéneos es su difícil recuperación después de la reacción, que es la razón por la que la industria a menudo trata de reemplazar los catalizadores homogéneos por catalizadores heterogéneos.<sup>3</sup>

### 1.1.2 Catálisis heterogénea.

En la catálisis heterogénea el catalizador y el sustrato están en diferente fase. Sin embargo, cuando los químicos utilizan la definición de catálisis heterogénea, se refieren a un sistema donde el catalizador es sólido, y los sustratos son gases o líquidos. Un beneficio importante de catálisis heterogénea es la facilidad de recuperación del catalizador por la separación de los sustratos o productos. De hecho, en sistemas gas/sólido el catalizador se separa de manera natural tras la evacuación de los gases, y en sistemas líquido/ sólido, puede ser fácilmente recuperado tras un proceso de filtración.<sup>2</sup> Para entender la importancia de la catálisis heterogénea, vale la pena mencionar que más del 80% de los procesos químicos utilizan catalizadores heterogéneos como por ejemplo en la fabricación de alimentos y medicamentos, producción de tejidos, construcción de materiales, y en la obtención de casi todos los combustibles para nuestros sistemas de transporte. Ciertamente, uno de los mejores ejemplos de catalizador heterogéneo es el catalizador de los automóviles que está formado por un compuesto bimetálico de platino-rodio. Estos últimos son catalizadores eficaces en la conversión de especies como el monóxido de carbono (CO), el óxido nítrico (NO) y los hidrocarburos en productos inocuos como dióxido de carbono, nitrógeno y agua. Además, el proceso para sintetizar gasolina a partir de CH<sub>3</sub>OH, es realizado con otro catalizador heterogéneo, la zeolita ZSM-5, este catalizador sólido también se emplea en la isomerización del xileno, para impulsar la producción de *p*-xileno, y en una gran cantidad de otros procesos industriales significativos.<sup>4</sup>

### 1.1.3. Biocatálisis.

La biocatálisis puede considerarse como un puente entre catálisis heterogénea y homogénea. El biocatalizador es principalmente una enzima, formada por proteínas y puede catalizar reacciones en sistemas biológicos. Por lo general, las enzimas pueden finalizar 1000 ciclos catalíticos en un segundo, siendo notablemente productivo en comparación con los catalizadores homogéneos o

heterogéneos, que pueden completar entre 100 y 10000 ciclos por hora. Además, la alta actividad de los enzimas es también una consecuencia de su especificidad en la conversión de un determinado sustrato. Este fenómeno no solo representa una gran ventaja, sino también un inconveniente, teniendo en cuenta la imposibilidad de los enzimas para catalizar una amplia gama de sustratos. Además, las reacciones biocatalíticas a menudo se llevan a cabo en condiciones suaves y en H<sub>2</sub>O, debido a la vulnerabilidad de los enzimas en condiciones de reacción duras. A pesar de que estos catalizadores son aún más caros que los homogéneos y heterogéneos, ya se aplican en algunos procesos debido a su enorme actividad.<sup>2</sup>

#### 1.1.4. TON y TOF.

El número de recambio del catalizador (TON) y la frecuencia de recambio (TOF) son dos términos empleados para comparar la eficiencia de los catalizadores. Sin embargo, sus definiciones difieren mínimamente entre los tres campos de catálisis. En catálisis homogénea, como se muestra en la Figura 1.2, el TON representa el número de ciclos que el catalizador puede realizar antes de la desactivación, es decir, el número de moléculas A que se pueden convertir en moléculas B por una molécula de catalizador. El TOF es TON/ tiempo, es decir, el número de moléculas A que pueden convertirse en moléculas B por una molécula de catalizador en un segundo, minuto o hora. En catálisis heterogénea, TON y TOF se consideran principalmente para el sitio activo del catalizador (Figura 1.2), debido a la imposibilidad de conocer exactamente la cantidad de moléculas de catalizador que están accesibles en la superficie. En biocatálisis, como se observa en la Figura 1.2, el TON y el TOF se definen por la relación entre la velocidad medida cuando todas las moléculas enzimáticas están unidas con una molécula reactante y la concentración total de enzimas.<sup>5-7</sup>

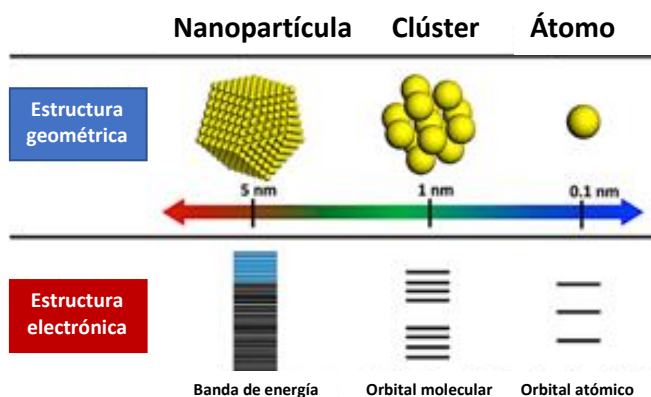
Catálisis homogénea	Catálisis heterogénea	Biocatálisis
$\text{TON} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de ciclos}}{\text{Molécula de catalizador}}$	$\text{TON} = \frac{\text{Moléculas de producto}}{\text{N}^{\circ} \text{ de sitios activos}}$	$\text{TON} = \frac{\text{Velocidad máxima}}{[\text{Enzima}]}$

**Figura 1.2:** TON en catálisis homogénea, heterogénea y en biocatálisis.

## 1.2. Átomos individuales como catalizador (SAC, por sus siglas en inglés *single-atom catalysts*).

En 1925, Taylor afirmó que la activación del catalizador consiste en aumentar la cantidad de átomos de la superficie que se encuentran en estado de insaturación con respecto al soporte de catalizador,<sup>8</sup> tras considerar las teorías de Langmuir sobre la adsorción de especies en superficies simples. Desde entonces, y hasta la década de 1970, se empezó a destacar la importancia del tamaño de las partículas en la catálisis, sobre todo teniendo en cuenta el número de átomos metálicos que constituyen los sitios activos.<sup>9</sup> De hecho, la disminución del tamaño de las partículas metálicas puede mejorar el rendimiento de los catalizadores desde diferentes puntos de vista, que incluyen un elevado número de átomos expuestos y un entorno de baja coordinación del sitio metálico.

La Figura 1.3 muestra que las partículas pequeñas también producen efectos de tamaño cuántico, en los que el confinamiento de los electrones da lugar a distribuciones discretas de los niveles de energía y a una brecha definida entre el orbital molecular de mayor ocupación (HOMO) y el orbital molecular de menor desocupación (LUMO).<sup>10,11</sup>



**Figura 1.3:** Influencia de la estructura geométrica de las partículas en las distribuciones electrónicas.

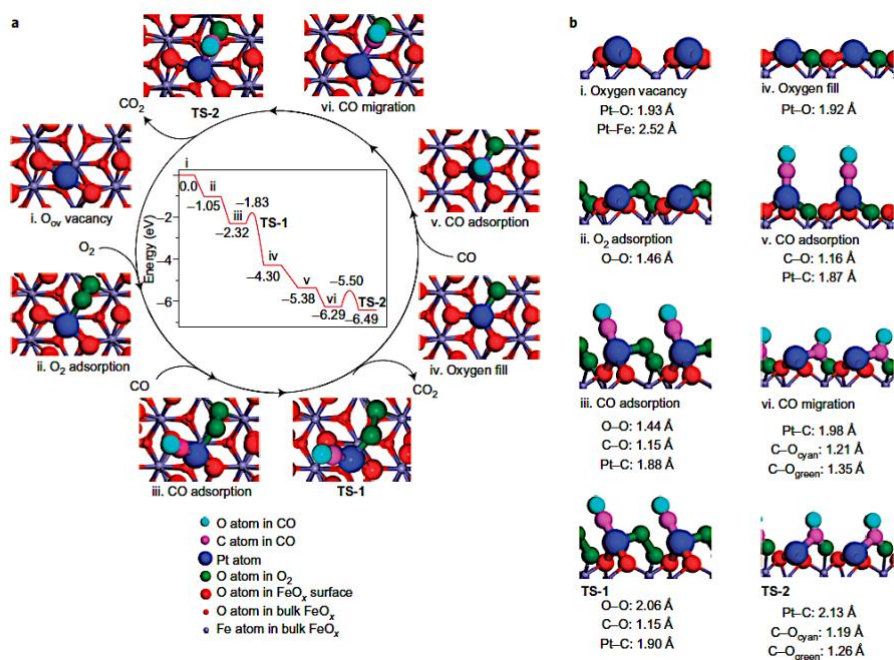
Al reducir el tamaño de las partículas metálicas macroscópicas, se encuentra una primera disrupción geometría-electrónica para las nanopartículas (NPs), comúnmente consideradas entre 2 y 100 nm.<sup>12</sup> Estas partículas siguen conservando la electrónica deslocalizada típica de un metal macroscópico. Sin embargo, muestran propiedades plasmónicas con longitudes de onda de absorción y emisión discretas. Un ejemplo representativo es el llamativo color de algunas NP metálicas, por ejemplo, la NP roja de oro.

Si descendemos más en tamaño, los clústeres despiertan el interés de los científicos. Estas especies se describen como partículas monodispersas de menos de 2 nm de diámetro con propiedades entre los materiales macroscópicos y los átomos individuales.<sup>13</sup> Por último, los átomos individuales pueden considerarse la última parada en tamaño para el metal, con una insaturación total y una disponibilidad completa para la reacción.<sup>11</sup>

Avanzando en el tiempo, durante la década de 1990, aún no era habitual hablar de catalizadores de átomos individuales (SAC). De hecho, teniendo en cuenta las técnicas disponibles en aquella época, la detección de estas especies habría sido bastante difícil. "Catalizadores heterogéneos de sitio único" era la definición más frecuente, en los que los sitios activos aislados (sitio único en este caso) consistían en uno o más átomos.<sup>14</sup> Por ejemplo puede observarse que el rendimiento de epóxido aumenta con la cantidad de Ti para la epoxidación de ciclohexeno catalizada por  $\text{TiSi}_3$ -SBA15, pero desde el punto de vista del número de recambio (TON), el comportamiento es el opuesto, el TON aumentaba con la disminución de la cantidad de Ti.<sup>15</sup> Esta tendencia sugería que cuanto menor es la cantidad de Ti, más aislados están los átomos y más catalíticamente activos se vuelven. El desarrollo de nuevas técnicas, como la microscopía electrónica de transmisión por barrido con aberración corregida (AC-STEM), en combinación con la mejora de otras técnicas como la espectroscopia de absorción de rayos X de estructura fina (EXAFS) y la espectroscopia de absorción de rayos X de borde cercano (XANES), pudo ayudar definitivamente a detectar los SAC "invisibles", lo que empujó a los investigadores a profundizar en su síntesis y aplicaciones.<sup>16</sup>



Así, en la década de 2000, por fin se detectó un átomo único de paladio soportado sobre MgO y se afirmó con rotundidad que era catalíticamente activo en la reacción de trimerización del acetileno en benceno.<sup>17</sup> Después de 2010, la definición de catálisis de átomo único empezó a ser más común y menos rebuscada. Por ejemplo, la Figura 1.4 muestra la reacción de oxidación de CO a CO<sub>2</sub> catalizada por Pt<sub>1</sub>/FeO<sub>x</sub>, que fue una de las primeras reacciones de las que se tiene constancia de que estén catalizadas expresamente por un SAC.<sup>11</sup>



**Figura 1.4:** Mecanismo propuesto para la reacción de oxidación de CO en Pt<sub>1</sub>/FeO<sub>x</sub>.

Se presentó una breve descripción del mecanismo de esta reacción basada en cálculos de teoría funcional de la densidad (DFT), que confirmó lo que ya era explícito a partir de los experimentos catalíticos, es decir, que la adsorción de la molécula de CO sobre un átomo de platino tiene una energía de enlace (1.27 eV en el paso iii) muy inferior a la de los clústeres de platino.<sup>18</sup> Desde entonces y hasta ahora, la catálisis de átomo único experimentó un notable desarrollo, y las aplicaciones de estas pequeñas especies se trasladaron a reacciones mas

complejas. Sin embargo, la mayoría de las aplicaciones catalíticas de las SAC siguen dedicándose a la activación de moléculas pequeñas libres de carbono, como  $O_2$ ,  $H_2$  o incluso  $H_2O$ , a menudo en procesos electroquímicos y fotoquímicos.

El reciente desarrollo de los SAC durante la última década ha hecho que estas especies catalíticas estén empezando a estudiarse en muchos campos, entre los que se incluye la síntesis orgánica.

Debido a sus estructuras, los SACs podrían utilizarse como catalizadores heterogéneos en fase líquida; sin embargo, los efectos de lixiviación podrían ser dominantes en muchos casos debido a la naturaleza poco adsorbida de las especies catalíticas.<sup>19-22</sup> No obstante, los recientes avances en el diseño de catalizadores y estrategias de recuperación de sólidos tras la reacción, que incluyen el control de la interacción metal-soporte, la polaridad del disolvente, el control de los efectos "boomerang" y el uso de condiciones de reacción más suaves, por nombrar algunas opciones, sugieren que los SACs podrían ser de gran interés para una plétora de reacciones orgánicas durante la síntesis de moléculas orgánicas complejas. Además, los SAC más estudiados hasta la fecha corresponden a metales nobles como el paladio y el platino, que son los catalizadores de elección para muchas transformaciones orgánicas.

Hasta la fecha se conocen ejemplos en reacciones de hidrogenación y oxidación<sup>16</sup> y también en reacciones clásicas de síntesis orgánica en las que se produce la activación de enlaces que contienen átomos de carbono, como las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono,<sup>21</sup> hidroboración<sup>23</sup> e hidrosilación.<sup>24</sup>

### **1.3. Rutenio.**

#### **1.3.1. Propiedades del rutenio.**

Rutenio, con número atómico de 44 y símbolo Ru, fue descubierto por el químico ruso Karl Klaus en 1844. En la tabla periódica se incluye en el grupo 8, es un metal de transición miembro del grupo de los metales del platino.<sup>25</sup> En la corteza terrestre, es bastante raro, se encuentra en cantidades de partes por mil millones, esta fracción de abundancia hace que sea el sexto metal más raro en la corteza terrestre. Como otros metales del grupo del platino, se obtiene a partir de minerales de platino,<sup>7</sup> su producción anual se encuentra alrededor de 35 toneladas, la mayor parte del rutenio obtenido se destina a aplicaciones electrónicas, a formar aleaciones con otros metales como el platino y como catalizador químico.

El rutenio es un metal duro con aspecto brillante de un color plateado blanquecino (Figura 1.5). Presenta una gran variedad de estados de oxidación, los más comunes son +2, +3, +4, aunque se pueden encontrar compuestos de rutenio con estados de oxidación desde -2 a +8, como el tetraóxido de rutenio ( $\text{RuO}_4$ ) el cual es más oxidante aún que el análogo de osmio ( $\text{OsO}_4$ ).<sup>26</sup>

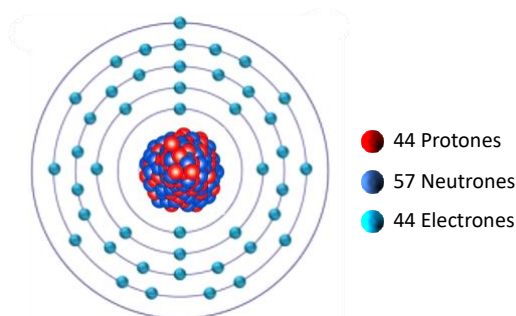
El rutenio se disuelve en medio básico al formarse el ion rutenato ( $\text{RuO}_4^{2-}$ ) por el contrario no reacciona con ácidos a temperatura ambiente.<sup>27,28</sup> A altas temperaturas (alrededor de 800 °C) reacciona con oxígeno, hidróxidos y halógenos.<sup>26</sup>



**Figura 1.5:** Símbolo y aspecto del metal rutenio.

1.3.1.1. Configuración electrónica del rutenio.

Como se ha mencionado anteriormente, el rutenio pertenece al grupo 8 de la tabla periódica el cual consta de 3 elementos químicos más, que son, hierro (Fe), osmio (Os) y hassio (Hs).<sup>27</sup> El rutenio contiene 44 electrones distribuidos en sus orbitales atómicos y su núcleo tiene 44 protones y 57 neutrones (Figura 1.6). La configuración electrónica de Ru y los otros elementos químicos del grupo 8 se muestra en la Tabla 1.1. Excepto para Ru, la configuración electrónica de los elementos del grupo 8 muestra dos electrones en su capa más externa mientras que Ru presenta solo 1 lo que genera un comportamiento paramagnético. Esta tendencia es mas similar a sus metales vecinos como el niobio (Nb), molibdeno (Mo) y rodio (Rh).<sup>29</sup>



**Figura 1.6:** Representación esquemática de la configuración electrónica de Ru.

**Tabla 1.1:** Configuración electrónica de los elementos del grupo 8 de la tabla periódica.

Número atómico	Elemento	Configuración electrónica	Número de electrones por capa
26	Hierro (Fe)	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^6$	2,8,14,2
44	Rutenio (Ru)	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^1 4d^7$	2,8,18,15,1
76	Osmio (Os)	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^1 4d^{10} 5p^6 6s^2 4f^{14} 5d^6$	2,8,18,32,14,2
108	Hasio (Hs)	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^{10} 4p^6 5s^1 4d^{10} 5p^6 6s^2 4f^{14} 5d^{10} 6p^6 7s^2 5f^{14} 6d^6$	2,8,18,32,32,14,2

### 1.3.1.2. Grupo del platino.

El rutenio forma parte de los metales del grupo del platino junto con rodio (Rh), paladio (Pd), osmio (Os), iridio (Ir) y platino (Pt). Los metales de este grupo comparten características físicas y propiedades químicas, es decir, alto punto de fusión, baja presión de vapor, alta coeficiente de temperatura de resistividad eléctrica y bajo coeficiente de temperatura expansión, algunas de las propiedades fundamentales de los metales del grupo del platino se resumen en la Tabla 1.2.<sup>29</sup>

**Tabla 1.2:** Propiedades de los metales del grupo del platino.

Propiedades	Ru	Rh	Pd	Os	Ir	Pt
Número atómico	44	45	46	76	77	78
Peso atómico	101.07	102.91	106.42	190.23	192.22	195.08
Configuración electrónica	Kr 4d <sup>7</sup> 5s <sup>1</sup>	Kr 4d <sup>8</sup> 5s <sup>1</sup>	Kr 4d <sup>10</sup>	Xe4f <sup>14</sup> 5d <sup>6</sup> 6s <sup>2</sup>	Xe4f <sup>14</sup> 5d <sup>7</sup> 6s <sup>2</sup>	Xe4f <sup>14</sup> 5d <sup>9</sup> 6s <sup>1</sup>
Densidad (g/cc)	12.20	12.41	11.90	22.59	22.56	21.45
Punto de fusión (°C)	2334	1963	1555	3033	2447	1768
Punto de ebullición (°C)	4150	3697	2963	5027	4130	3825
Electronegatividad	2.20	2.28	2.20	2.20	2.20	2.28

En general, las notables propiedades físicas de los metales del grupo del platino son de gran relevancia para su uso industrial, de hecho, la mayoría de los procesos industriales mas relevantes son catalizados por compuestos basados en los elementos de este grupo.<sup>30</sup>

El platino elemental se utiliza como catalizador en procesos industriales como la oxidación del etanol a ácido acético o acetaldehído, la oxidación del dióxido de azufre a ácido sulfúrico (proceso de contacto) y en la combustión catalítica.<sup>31</sup>

La justificación de la utilización de metales del grupo del platino y sus complejos como catalizadores es su capacidad para catalizar reacciones en condiciones más suaves y con mayor selectividad que otros metales, su gran estabilidad en diversos estados de oxidación, su tolerancia a los grupos funcionales y su química sintética ampliamente conocida.

Los complejos de metales del grupo del platino son capaces de catalizar una gran variedad de reacciones, como hidrogenaciones, hidrosililaciones, oxidaciones, deshidrogenaciones, hidrogenolisis, acoplamientos carbono-carbono y carbono-heteroátomo, carbonilaciones e hidroxilaciones.<sup>32</sup>

Estos complejos no sólo se utilizan en la fabricación de productos químicos a granel, como el ácido acético (carbonilación) y el *n*-butanal (hidroformilación), sino que también se utilizan cada vez más en la fabricación de productos de química fina, especialmente en las áreas de la catálisis asimétrica, procesos oxidativos, reacciones de carbonilación y en reacciones de metátesis de olefinas. Todas estas áreas implican la utilización de complejos metálicos del grupo del platino como catalizadores o como precursores de catalizadores.<sup>31</sup>

### 1.3.2. Obtención y aplicación catalítica de los complejos de rutenio.

En los últimos años, ha habido un notable crecimiento en el ámbito de la química de coordinación y la química organometálica de Ru. Muchas publicaciones han aparecido recientemente sobre la formación de complejos basados en Ru y sus aplicaciones, en áreas tales como medicina, catálisis, biología, nanociencia, materiales redox y fotoactivos. Esta gran aplicabilidad está relacionada con el hecho de que Ru tiene la capacidad única de existir en múltiples estados de oxidación.

$\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  se utiliza como reactivo de partida para la síntesis de un gran número de complejos de rutenio utilizados en catálisis.<sup>32</sup> Además de precursor de otros catalizadores, esta sal de Ru se utiliza en una gran variedad de procesos catalíticos. Como disolución en butanol, se emplea en la polimerización por metátesis de norborneno para formar Norsorex, un elastómero que es producido a razón de 5000 toneladas/año.  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  se utiliza también en la funcionalización de alquinos, por ejemplo, en la formación de vinil carbamatos con aminas secundarias, acetileno y dióxido de carbono,<sup>34</sup> en procesos de oxidación en presencia de NMO,<sup>35</sup> y en reacciones de escisión de olefina para formar diácidos.

La obtención de dodecacarbonilrutenio(0) ( $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ) se realiza por reacción de  $\text{RuCl}_3$  y zinc metálico en presencia de alcoholes a temperatura elevada y bajo una atmósfera de CO.<sup>36</sup>  $\text{Ru}_3\text{CO}_{12}$  se utiliza como catalizador de carbonilación<sup>37</sup> y para

reacciones de acilación de heterociclos aromáticos por medio de C-H activación en presencia de CO y olefinas para formar piridilcetonas regioselectivamente en posición orto.<sup>38</sup>

El oligómero dicloro(1,5-ciclooctadieno)rutenio(II) se prepara por la reacción de 1,5-ciclooctadieno con  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  a reflujo de EtOH.<sup>39</sup> Este complejo se utiliza como precursor en la fabricación de otros complejos de rutenio como por ejemplo bis(2-metilalil)(1,5-ciclooctadieno)rutenio(II) ( $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$ ). Este complejo de Ru se emplea como precatalizador en reacciones de hidrogenación enantioselectiva en presencia de ligandos quirales, y ha sido utilizado por PPG-Sipsy en la síntesis de candoxatril, un medicamento cardiovascular desarrollado por Pfizer a mediados de los años noventa.<sup>40,41</sup>

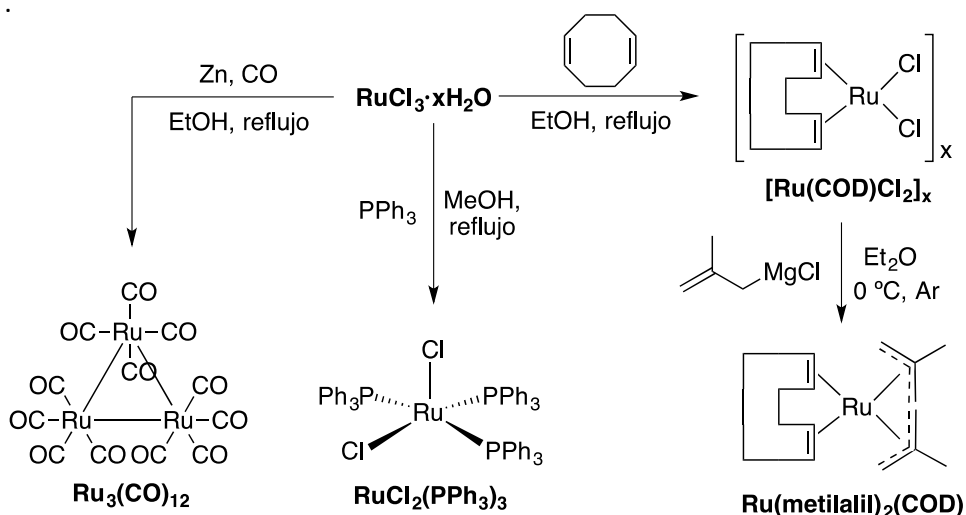
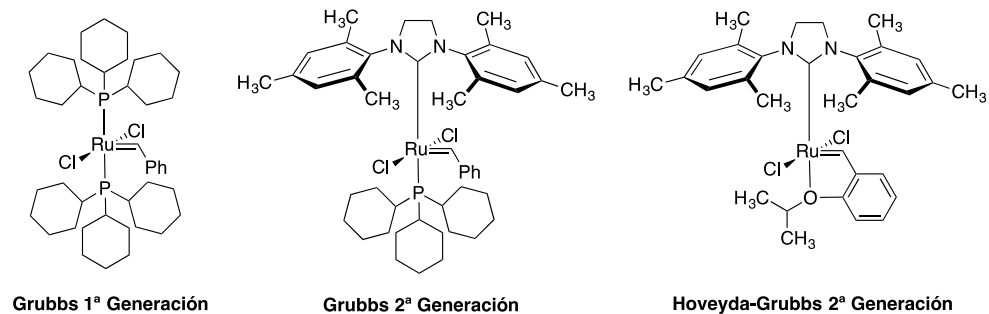


Figura 1.8: Síntesis de distintos complejos de Ru a partir de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II) ( $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ), se forma por la reacción de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  con un exceso de  $\text{PPh}_3$  en reflujo de  $\text{MeOH}$ .<sup>42</sup> Se utiliza como catalizador para la oxidación de alcoholes a aldehídos y cetonas,<sup>43</sup> la reducción de *R*-oxalilcarboxilatos de dialilo con ácido fórmico para formar ácidos *R*-hidroxicarboxílicos<sup>44</sup> y como catalizador de isomerización.  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  también se utiliza como material de partida para la formación de complejos de rutenio con ligandos quirales y también para la formación de complejos de carbeno de rutenio para la metátesis de olefinas

La familia de carbenos de rutenio de los catalizadores de metátesis de olefinas ha recibido el nombre de "catalizadores de Grubbs" en honor a uno de sus descubridores, R. H. Grubbs. (Figura 1.9)



**Figura 1.9:** Catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación y de Hoveyda-Gubbs de segunda generación.

Estos complejos han demostrado un amplio uso en síntesis orgánica y de polímeros, ya que son más fáciles de manejar que los anteriores complejos de molibdeno y tungsteno empleados para la reacción de metátesis, tienen una tolerancia significativa a los grupos funcionales y son capaces de catalizar todos los tipos de metátesis de olefinas (metátesis cruzada, metátesis de cierre de anillo, polimerización por metátesis de apertura de anillo, polimerización por metátesis de dienos acíclicos, etc.).<sup>45,46</sup>



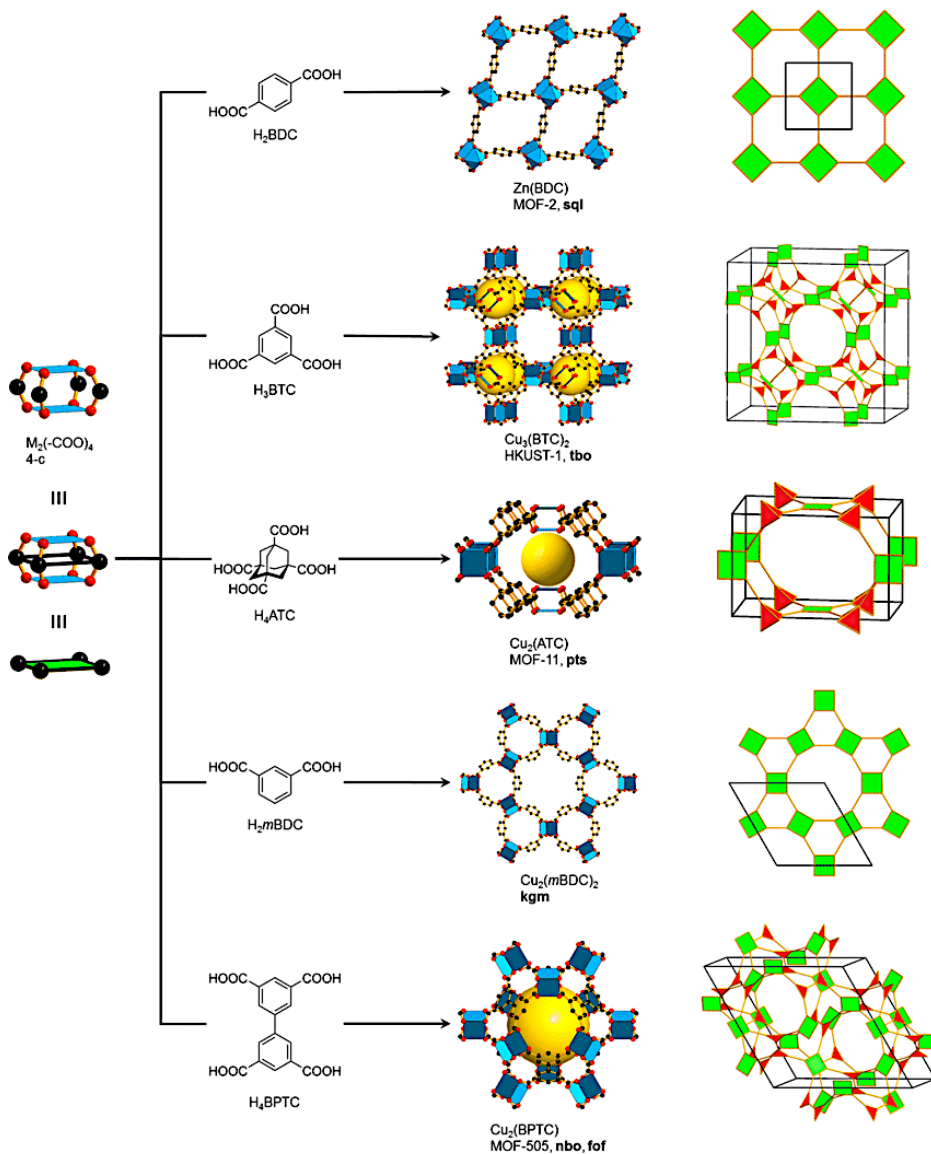
#### **1.4. Estructuras metalorgánicas (MOFs)**

En las dos últimas décadas, el interés por las estructuras metal orgánicas (MOFs por sus siglas en inglés *Metal-Organic Frameworks*)<sup>47-51</sup> ha crecido exponencialmente como consecuencia de la cantidad de estructuras de alta dimensión con diferentes composiciones, topologías y propiedades químicas y físicas que pueden presentar estos materiales porosos cristalinos. Sus estructuras se basan en iones metálicos simples o clústeres metálicos polinucleares también conocidos como unidades de construcción secundarias (SBU por sus siglas en inglés, *secondary building units*), unidos por una amplia variedad de ligandos orgánicos, a través de enlaces de coordinación, para formar infinitas redes de alta dimensión. Además, la rica variedad de ligandos orgánicos e iones metálicos permite diseñar redes con diferentes tamaños y formas de poro y funcionalidades variadas.<sup>52</sup>

En general, las estrategias sintéticas para el diseño de MOFs abarcan diferentes disciplinas como la química de coordinación, la química supramolecular, la química reticular y la ciencia de materiales.

La aparición de los MOFs a finales del siglo pasado tuvo un gran impacto y constituyó una nueva familia en el campo de los materiales porosos.<sup>53,54</sup> Esta investigación fue impulsada por los grupos de investigación de Robson y Hoskins,<sup>55,56</sup> y posteriormente por Yaghi,<sup>57</sup> Ferey,<sup>58</sup> Kitagawa<sup>59</sup> y otros.<sup>60-63</sup>

Desde que se descubrieron las propiedades porosas y las formas de diseñar MOFs, han atraído la atención de la comunidad científica e industrial como nuevos materiales. Esto se debe a ciertas ventajas que pueden tener sobre otros materiales convencionales microporosos (por ejemplo, zeolitas y carbonos activos). A diferencia de otros materiales porosos, se pueden construir con solo un disolvente adecuado y sin necesidad de utilizar agentes directores de estructura.



**Figura 1.10:** MOFs basados en SBU  $M_2(-COO)_4$  y diferentes enlazadores. Código de colores: negro, C; rojo, O; poliedros azules, Cu, Zn. Las esferas amarillas representan el espacio vacío en la estructura. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

La gran variedad de cationes y ligandos orgánicos, que pueden participar en la construcción del MOF, permite obtener una gran diversidad de estructuras con diferentes composiciones, topologías y propiedades químicas y físicas. Una ventaja que presentan estos materiales es la posibilidad de utilizar la difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) como herramienta para su caracterización.

#### 1.4.1. Aplicaciones de los MOFs.

Gran parte del entusiasmo inicial por esta clase de sólidos se debió a su cristalinidad y porosidad y, por tanto, a una altísima capacidad para capturar gases (por ejemplo, N<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>).<sup>64-66</sup> En la actualidad, muchos estudios sobre MOFs siguen centrados en las propiedades de almacenamiento y separación de gases de estos materiales.<sup>67,68</sup> Además de este notable interés en la captación de gases, han surgido otras aplicaciones potenciales<sup>69</sup> de los MOF en áreas como el magnetismo,<sup>70</sup> la ferroelectricidad,<sup>71</sup> la conductividad,<sup>72</sup> la catálisis,<sup>73-75</sup> la luminiscencia<sup>76,77</sup> y la biotecnología.<sup>78,79</sup> Por otra parte, han surgido como materiales muy versátiles como soportes para la formación de nanopartículas o pequeños clústeres metálicos dentro de las cavidades del MOF.<sup>80-82</sup> Actualmente, muchos esfuerzos se basan en el desarrollo de nuevas propiedades en estos materiales que son atractivos para campos relacionados con la energía y el medio ambiente (eliminación de contaminantes).<sup>83</sup>

#### 1.4.2. MOFs en catálisis.

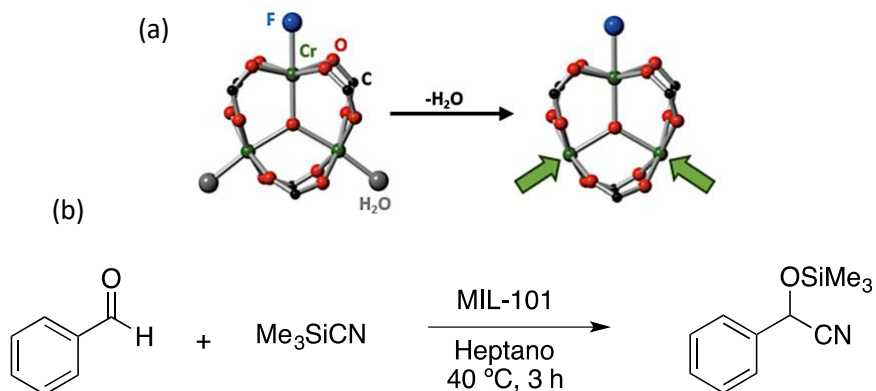
Las aplicaciones catalíticas de los MOFs<sup>73-75</sup> han surgido como un importante campo de investigación. La ventaja de MOFs es que ofrecen múltiples oportunidades para crear uno o más sitios catalíticos activos dentro de los poros. Una amplia variedad de centros metálicos se puede utilizar para su síntesis, y es posible crear diferentes especies metálicas dependiendo del ligando utilizado y su funcionalización. Los MOFs tienen una gran flexibilidad de diseño, que los diferencia, de materiales tradicionales como las zeolitas. Además, los MOFs tienen alta porosidad con canales/cavidades a escala de nanómetros, mientras que las zeolitas tienen un tamaño de poro más limitado, aunque su estabilidad química y térmica es mayor. Los MOF se han convertido en candidatos prometedores en aplicaciones industriales como catalizadores heterogéneos, ya que se pueden mantener

estables durante los procesos catalíticos, y por lo tanto se pueden reciclar y reutilizar varias veces a diferencia de los catalizadores homogéneos, mostrando ventajas para la industria relacionadas con la economía y el medio ambiente.

Existen diferentes estrategias para sintetizar MOFs en los que los centros metálicos y los ligandos pueden actuar como centros catalíticos.<sup>75,84</sup> Los iones metálicos en la estructura del MOF desempeñan un papel estructural como puntos de nodo, por lo tanto, en la mayoría de los casos no son disponibles para catálisis. Sin embargo, es posible generar sitios metálicos disponibles mediante la eliminación de las moléculas de disolvente coordinadas a estos centros metálicos, sin destrucción de las estructuras, consiguiendo sitios de coordinación insaturados, que pueden ser activos.

Esta estrategia fue adoptada por primera vez para el MOF con la fórmula  $\text{Cu}_2(\text{ATC})\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (ATC = 1,3,5,7-adamantanotetracarboxilato), que tiene dos moléculas de agua que actúan como un ligando y cuatro moléculas que actúan como huéspedes.<sup>85</sup> Estas moléculas, incluyendo las moléculas de agua coordinadas, podría ser eliminadas para proporcionar una estructura estable con átomos de cobre expuestos. Muchos MOFs se han obtenido con sitios de coordinación insaturados como HKUST 1,<sup>86,87</sup> MIL 100,<sup>88</sup> MIL 101<sup>89,90</sup> y UiO 66,<sup>91</sup> y pueden ser utilizados como ácidos de Lewis suaves o en la oxidación de sustratos orgánicos. Por ejemplo, los sitios de coordinación del Cr(III) en el MIL 101 catalizan la cianosililación de aldehídos (Figura 1.11).<sup>88</sup>

Además, estos centros metálicos insaturados pueden utilizarse como puntos de anclaje para grupos funcionales adicionales debido a su deficiencia de electrones. Por ejemplo, empleando este procedimiento, los sitios de coordinación insaturados de cromo (III) en el compuesto MIL 101 se funcionalizaron con etilendiamina. El grupo de amina libre realizó la función de inmovilización de nanopartículas de paladio para su aplicación en la reacción de acoplamiento.<sup>92</sup>



**Figura 1.11:** Centros metálicos insaturados (flechas verdes) en el cromo(III)-SBU trimérico de MIL-101 (a) y (b) reacción de cianosililación de benzaldehído catalizada por MIL-101.

Además, estos centros metálicos insaturados pueden utilizarse como puntos de anclaje para grupos funcionales adicionales debido a su deficiencia de electrones. Por ejemplo, empleando este procedimiento, los sitios de coordinación insaturados de cromo (III) en el compuesto MIL 101 se funcionalizaron con etilendiamina. El grupo de amina libre realizó la función de inmovilización de nanopartículas de paladio para su aplicación en la reacción de acoplamiento.<sup>92</sup>

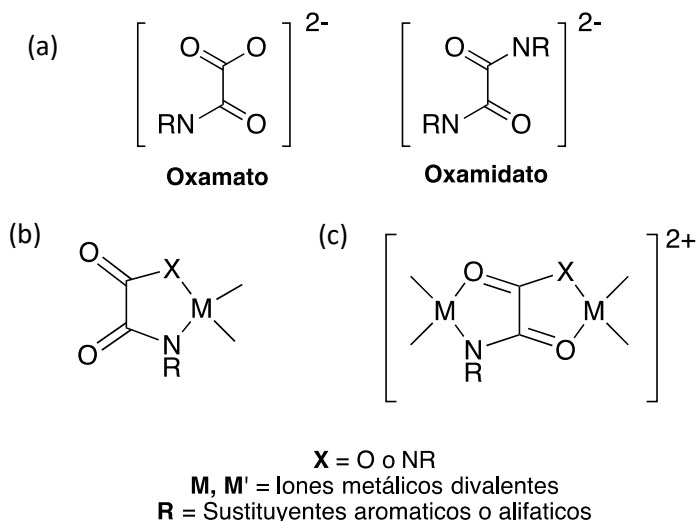
Los ligandos del MOF también pueden contener grupos funcionales catalíticamente activos,<sup>73</sup> que pueden actuar como ácidos o bases de Lewis o estar diseñados para el anclaje de centros metálicos activos. Hay una amplia variedad de grupos funcionales orgánicos que pueden servir como sitios activos tales como alcoholes, amidas, aminas, carboxilatos y piridinas. Un ejemplo de esto fue reportado por el grupo de Kitagawa, en el que la presencia de amidas en la estructura del MOF permitió catalizar la reacción de condensación de Knoevenagel.<sup>93</sup> También es posible utilizar ligandos orgánicos quirales para diseñar MOFs que se emplean en catálisis asimétrica.<sup>94</sup>

Por otro lado, los MOFs también pueden presentar actividad catalítica mediante la incorporación de especies activas en sus poros, tales como complejos de coordinación o nanopartículas inorgánicas, o servir de soporte para la preparación de nanoclústeres y nanopartículas mediante el uso de métodos postsintéticos.<sup>81</sup> Por ejemplo, la inmovilización de un complejo catiónico de metaloporfirina dentro del entorno aniónico de un MOF, durante su síntesis, permitió catalizar la reacción de oxidación de ciclohexano.<sup>95</sup>

#### 1.4.3. MOF basados en oxamato/oxamidato.

Existen numerosas vías sintéticas para preparar MOFs. En esta tesis, los MOFs que se han utilizado han sido sintetizados por el grupo del Prof. Pardo empleando la aproximación "complejos como ligando" sintetizados con ligandos oxamato u oxamidato derivados de aminoácidos. En esta estrategia, los complejos de metales de transición actúan como metaloligandos a través de iones de metales de transición para formar la estructura final de los MOFs. El uso de esta estrategia permite ganar control sobre la dimensionalidad y topología de las redes tridimensionales, favoreciendo la combinación de diferentes propiedades físicas en un material dado. El grupo del Prof. Pardo, tiene una amplia experiencia en la síntesis de MOFs basados en oxamato y oxamidato para obtener polímeros de coordinación magnética.<sup>96</sup> Por lo tanto, esta experiencia se ha utilizado para diseñar nuevos MOFs multifuncionales de alta dimensión con poros funcionalizables que pueden presentar otros tipos de propiedades físicas y químicas o pueden actuar como reactores químicos para construir nuevas especies, haciéndolos útiles para diversas aplicaciones tales como catálisis, adsorción de gas o remediación de agua, entre otras.

En los complejos de coordinación los oxamato y oxamidato dianiónicos pueden coordinarse al metal como ligandos bidentados o bis(bidentados), produciendo compuestos mono o polinucleares<sup>97,98</sup> con conformación *cis* o *trans* (Figura 1.12).<sup>99</sup>

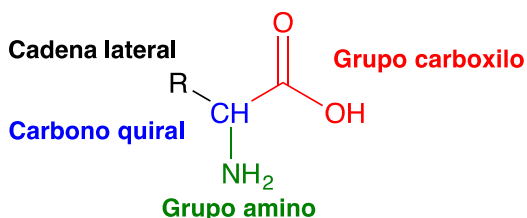


**Figura 1.12:** (a) Dianiones oxamato y oxamidato. Complejos (b) mono- y (c) dinucleares.

Complejos (mono , di o trinucleares) formados a partir de estos ligandos tienen una alta estabilidad en disolución.<sup>99</sup> Esto se debe a la fuerte capacidad de donación de electrones de los grupos *N,O*-oxamato y *N,N*-oxamidato, que muestran una excelente afinidad de coordinación hacia los metales divalentes de la primera serie de transición ( $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$  y  $\text{Co}^{\text{II}}$ ).

Los MOFs basados en oxamato pueden presentar estructuras aniónicas y porosas,<sup>100,101</sup> que ofrecen la oportunidad de introducir diferentes contracaciones en sus canales,<sup>102</sup> proporcionando propiedades físicas adicionales al material, y por lo tanto, los hace apropiados candidatos para obtener materiales multifuncionales. Otra ventaja de este tipo de ligandos es que son fácilmente funcionalizables y fáciles de preparar, su síntesis se lleva a cabo por reacción de cloruro de oxalilo, cloruro de oxalilo de etilo o oxalato de dietilo con el precursor de amina adecuado.<sup>99</sup> Esto facilita la incorporación de propiedades en los materiales (por ejemplo, luminiscencia, quiralidad, magnetismo).<sup>103,104</sup>

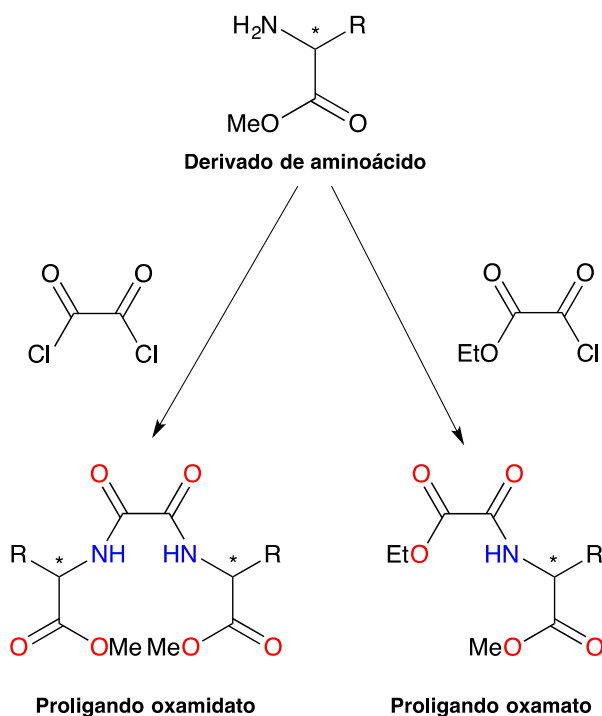
Los aminoácidos son compuestos orgánicos formados por un grupo carboxilo (-COOH) y un grupo amino (-NH<sub>2</sub>), así como una cadena lateral específica (grupo R) (Figura 1.13), que proporciona a cada aminoácido propiedades distintas (cargado, polar, aromático, alifático, etc). La presencia del grupo amino los hace fantásticos precursores para formar ligandos de oxamato o de oxamidato,<sup>103,105</sup> además de proporcionar propiedades a la estructura final, tales como biocompatibilidad, estabilidad en el agua, rica diversidad estructural, quiralidad, así como propiedades específicas dependiendo de la cadena lateral.



**Figura 1.13:** Estructura de los aminoácidos.

Recientemente se han preparado nuevos materiales multifuncionales utilizando ligandos de oxamato y de oxamidato, derivados de aminoácidos enantiopuros.<sup>106-108</sup> Estos compuestos ofrecen la posibilidad de formar materiales quirales, debido a la presencia en sus estructuras de átomos de carbono  $\alpha$  asimétricos, así como exhibir otras propiedades. Se ha realizado la síntesis de prolíandos oxamidato<sup>106</sup> y oxamato<sup>108</sup> y disustituidos por la reacción de los derivados del éster metílico del aminoácido enantiopuro correspondiente con cloruro de oxalilo de etilo o cloruro de oxalilo, respectivamente, como se muestra en la Figura 1.14. Estos prolíandos ofrecen múltiples sitios de coordinación a través del grupo carbonilo y los grupos dadores de amidato y carboxilato. En primer lugar, se prepararon complejos de cobre (II), y luego estos complejos se utilizaron como metalolíandos con metales de transición para formar la estructura base del MOF

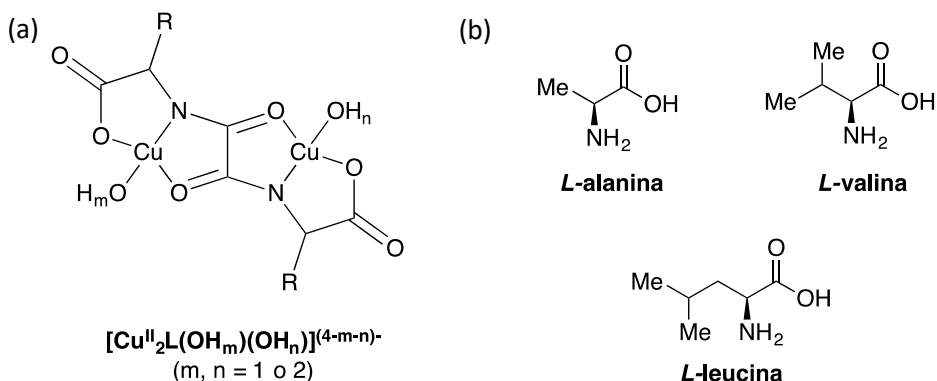




**Figura 1.14:** Ruta sintética para la preparación de proligandos derivados de aminoácidos, donde la R se refiere al residuo de aminoácido y (\*) indica el átomo de carbono asimétrico. Los átomos en rojo (O) y azul (N) representan los sitios de coordinación.

En el caso de ligandos oxamidato disustituidos, se han obtenido complejos dinucleares de cobre(II) (Figura 1.15a), que actúan de puente como ligandos bis(tridentados) entre metales divalentes ( $\text{Ca}^{\text{II}}$  o  $\text{Ba}^{\text{II}}$ ), para construir MOFs quirales.<sup>105-107</sup> En particular, se utilizaron derivados de alanina, leucina y valina (Figura 1.15b), que presentan cadenas laterales alifáticas de diferente longitud para formar MOFs quirales con bario(II) y calcio(II) permitiendo estudiar el efecto del tamaño del residuo alifático del aminoácido en la estructura final 3D.<sup>106</sup> Por otra parte, la familia isorreticular de MOF quiral de calcio(II) y cobre(II) exhibieron estabilidad en agua, microporosidad permanente, y buenos resultados en la

adsorción y separación de gases<sup>107</sup> demostrando las asombrosas posibilidades de los MOFs derivados de aminoácidos.



**Figura 1.15:** (a) Complejo dinuclear de cobre(II) obtenido a partir del proligando oxamidato; (b) aminoácidos utilizados previamente en la síntesis de MOFs quirales.

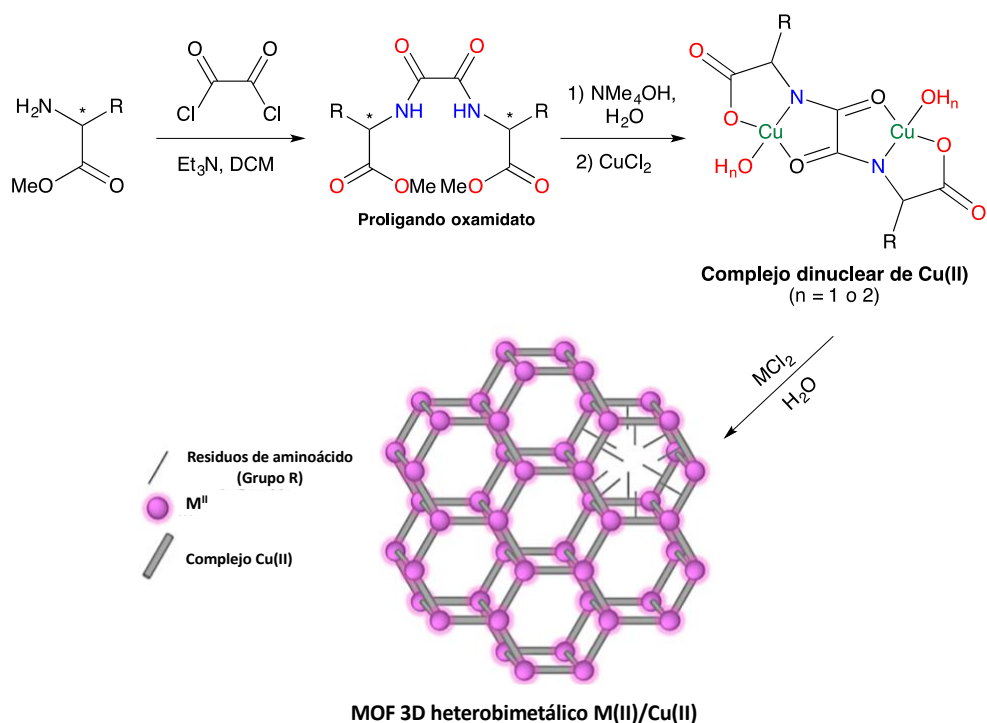
Sobre la base de estos resultados y con el objetivo de obtener nuevos materiales multifuncionales con aplicaciones tecnológicas sostenibles, en esta tesis, se han utilizado diferentes derivados de aminoácidos, como, *L*-alanina *L*-serina y metil-*L*-cisteína (Figura 1.16), con el fin de obtener MOFs basados en oxamidato.



**Figura 1.16:** Estructura de los aminoácidos *L*-alanina, *L*-serina y metil-*L*-cisteína empleados para la síntesis de los MOFs basados en oxamidato empleados en esta tesis.

Para ello, el se ha adoptado la estrategia mencionada, consistente en preparar un complejo estable de dicobre (II), de los correspondientes proligandos oxamidato sintetizados, que son capaces de coordinarse a otros iones ( $\text{Ca}^{\text{II}}$ ,  $\text{Sr}^{\text{II}}$ , etc.), actuando como metaloligandos, para dar lugar a las redes tridimensionales. En la figura

siguiente (Figura 1.17), se observa la vía sintética general utilizada para obtener algunos de los MOFs reportados en esta tesis. Los aminoácidos mencionados (Figura 1.16) han sido seleccionados, sobre la base de sus diferentes grupos funcionales en las cadenas laterales (metilo, hidroxilo y tiometilo), que pueden permitir el diseño y la construcción de MOF con poros ajustables funcionales diferentes (en términos de tamaño, forma y reactividad). Además, la increíble química de adsorción e interacción entre los canales de MOF y las moléculas adsorbidas, ofrece infinitas posibilidades para obtener materiales multifuncionales para aplicaciones tecnológicas y ambientales.



**Figura 1.17:** Esquema de la ruta sintética utilizada para la obtención de MOFs 3D heterobimetálicos.



## ***Capítulo 2***

---

### ***Objetivos***



Los objetivos de la presente tesis son:

Estudio de la reacción de isomerización de alquenos terminales a sus correspondientes alquenos internos en condiciones industrialmente ventajosas. Para ello, se estudiará un sistema catalizado por partes por millón de rutenio y sin necesidad de añadir disolventes, ligandos o cualquier otro aditivo solo empleando temperaturas  $>150$  °C, mejorando de esta forma las condiciones empleadas actualmente tanto a nivel académico como a escala industrial.

Estudios de la reacción de isomerización de alquenos con catalizadores sólidos. Para ello, se llevará a cabo esta reacción de manera más sostenible empleando catalizadores heterogéneos de rutenio soportados sobre soportes sólidos, en especial sobre carbono, haciendo posible llevar la reacción tanto en fase gas como en fase líquida.

Estudio de las especies catalíticamente activas de rutenio durante la isomerización de alquenos terminales, con el fin de comprender y determinar el mecanismo que rige la reacción.

Empleo de estructuras metalorgánicas (MOFs) basadas en aminoácidos para catálisis biomimética de productos naturales glucosídicos y  $\beta$ -lactámicos.

Uso de MOFs para la adsorción de productos naturales en sus canales y para la determinación estructural completa empleando difracción de rayos X.





## ***Capítulo 3***

---

### ***Migración de alquenos terminales. Reacción de isomerización***



### **3.1. Introducción.**

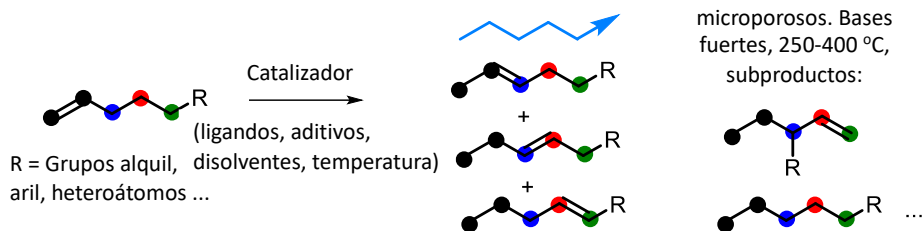
#### **3.1.1. Isomerización de alquenos.**

Los alquenos no sólo son sustancias químicas fundamentales en la cadena industrial de fabricación química, con millones de toneladas producidas al año para la síntesis de polímeros, detergentes, lubricantes, cosméticos y fragancias,<sup>109</sup> sino también el grupo funcional más prevalente en productos naturales.<sup>110</sup> Sin embargo, la síntesis de alquenos internos sigue siendo comparativamente cara respecto a la de alquenos terminales.

La isomerización de alquenos terminales es el método de elección en la industria para preparar los alquenos internos.<sup>109</sup> Los alquenos terminales son materias primas baratas, particularmente los alquenos lineales provenientes de reacciones controladas de oligomerización de etileno, o de productos naturales aislados de fuentes vegetales. Los alquenos internos correspondientes tienen un precio generalmente entre 1 y 50 veces superior al de los alquenos terminales, en cualquier proveedor de compuestos químicos representativos, lo que compromete claramente la viabilidad económica de las transformaciones posteriores de estos alquenos internos. Cualquier método sintético capaz de disminuir el precio final del alqueno interno, con alta selectividad, tendrá un amplio impacto en toda la cadena de fabricación química.<sup>111</sup>

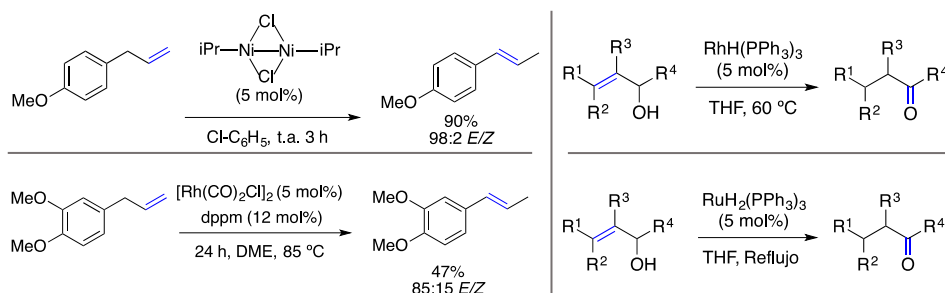
La forma más directa de sintetizar alquenos internos es la reacción de isomerización lineal de alquenos terminales (Figura 3.1).<sup>112,113</sup> De hecho, este proceso de isomerización se usa actualmente para alquenos pequeños, y emplea catalizadores sólidos de tipo zeolita. Esta transformación petroquímica requiere alto consumo energético (>250 °C) y el alqueno interno resultante suele ir acompañado de subproductos ramificados, oligomerizados y reducidos (Figura 3.1).<sup>114</sup> Estos subproductos no son admisibles para muchas aplicaciones, y en particular para la industria de la química fina, que prefiere utilizar reacciones de metátesis de alqueno o de tipo Wittig, más selectivas, pero menos eficaces desde el punto de vista atómico, y generadoras de residuos.

**Reacción de isomerización lineal de alquenos**



**Figura 3.1:** Representación esquemática de la reacción de isomerización lineal de alquenos.

La isomerización de olefinas con catalizadores de metales de transición está bien establecida en química orgánica. Por ejemplo, las sales y complejos de  $Rh^{115}$  se utilizan en fase homogénea para la obtención de alquenos internos en moléculas más grandes y complejas, sin embargo, el metal Rh es extremadamente caro y difícil de recuperar en disolución. Por ejemplo, catalizadores tales como  $[(PPh_3)_3RhCl]$  (catalizador de Wilkinson) es frecuentemente empleado en la isomerización de éteres alílicos.<sup>116</sup> La Figura 3.2 muestra algunos ejemplos representativos,<sup>117-121</sup> recientemente descritos a nivel académico empleando metales de transición, que desafortunadamente utilizan grandes cargas metálicas, además de ligandos, aditivos o disolventes, por lo que están lejos de ser económicamente viables a escala industrial.<sup>122,123</sup>

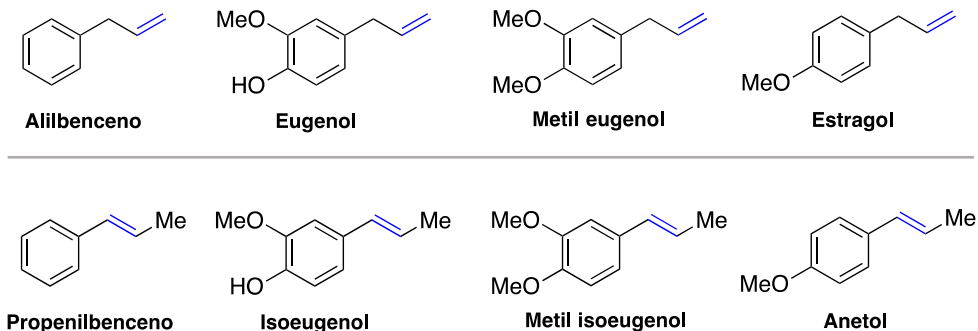


**Figura 3.2:** Ejemplos representativos de isomerización de alquenos empleados a escala de laboratorio.

Teniendo en cuenta estos datos, no es de extrañar que una metodología de reacción de isomerización de alquenos selectiva, con aplicación en una amplia gama de moléculas orgánicas, siga siendo de gran interés.<sup>124-126</sup>

### 3.1.2. Fenilpropenos.

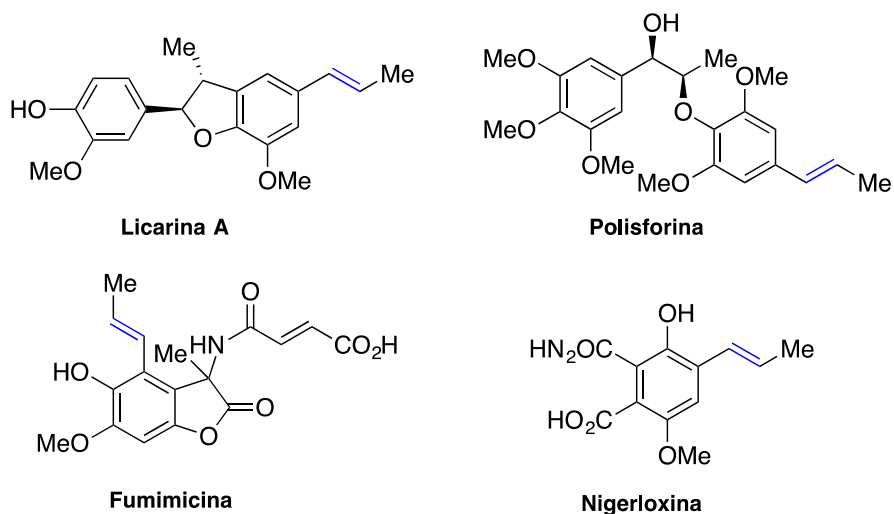
Los fenilpropenos son un conjunto bien conocido de compuestos naturales obtenidos principalmente de fuentes vegetales.<sup>127,128</sup> Los 2-propenilbencenos y 1-propenilbencenos (Figura 3.3), son importantes compuestos, habiendo encontrado aplicación en la industria de fragancias y sabores,<sup>129</sup> cosmética, farmacéutica, química de materiales, y también como intermediarios en secuencias sintéticas para construcción de productos complejos.<sup>127</sup> Compuestos a base de alilbenceno incluyen muchos sustratos aromáticos alquenílicos, como el eugenol, metil eugenol o estragol, entre otros, como puede observarse en la Figura 3.3, donde también aparecen sus correspondientes isómeros con estructura 1-propenilbenceno como son isoeugenol, metil isoeugenol y anetol.



**Figura 3.3:** Ejemplos representativos de fenilpropenos.

Como se ha mencionado anteriormente, los 1-propenilbencenos han encontrado usos en muchas áreas diferentes, por ejemplo, el isoeugenol y su éter metílico se han utilizado regularmente en la industria de perfumes para imitar la composición de las flores.<sup>130</sup>

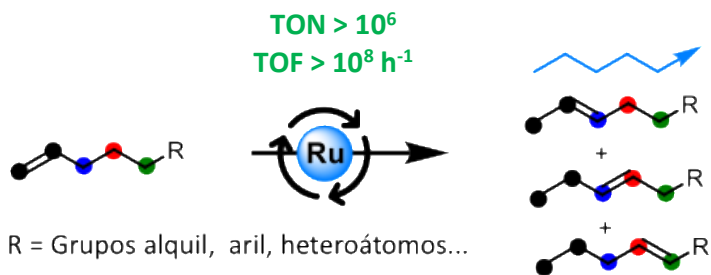
Debido a la creciente demanda de estos compuestos obtenidos a partir de recursos naturales, nuevos enfoques sintéticos para la generación de 1-propenilbencenos, son cada vez más necesarios. Generalmente, estos compuestos han sido directamente aislados de los aceites esenciales en los que se producen, y posteriormente transformados sintéticamente para permitir una amplia gama de productos diversificados. Para el desarrollo de métodos de isomerización eficientes, debe tenerse en cuenta que la estructura de los 1-propenilbencenos se encuentra en un gran número de productos naturales. Ejemplos incluyen la licarina A<sup>131</sup> (previamente sintetizado a partir de precursores del isoeugenol),<sup>132-134</sup> poliesforina,<sup>135</sup> fumimicina,<sup>136</sup> y nigerloxina<sup>137</sup> (Figura 3.4).



**Figura 3.4:** Ejemplos de productos naturales derivados de las estructuras de 1-propenilbencenos.

### 3.2. Resultados.

Distintos grupos de investigación, entre los que se encuentra el nuestro, han demostrado que cantidades de partes por millón (ppm) de diferentes metales evolucionan a una mezcla de átomos individuales, clústers y nanopartículas ultra pequeñas cuando se disuelven y calientan en una sustancia orgánica líquida, independientemente del estado inicial del metal, y que algunas de las especies metálicas así formadas pueden ser catalíticamente activas para una reacción concreta.<sup>138-146</sup> A continuación, demostramos que pequeñas cantidades de especies de Ru formadas a partir de una gran variedad de fuentes de Ru pueden catalizar, de forma muy eficiente, la reacción de isomerización de alquenos. Aquí, se muestra que cantidades de partes por millón de una gran variedad de compuestos de Ru disponibles, se transforman en catalizadores extremadamente activos para la migración regioselectiva de alquenos terminales a posiciones internas, sin emplear ningún tipo de disolvente, ligando o aditivo, y sin necesidad de llevar a cabo la reacción en atmósfera inerte, solamente calentando a temperaturas  $>150\text{ }^{\circ}\text{C}$  y obteniendo de este modo rendimientos y selectividades  $>99\%$  con TOF (*turnover frequency*)  $> 10^8\text{ h}^{-1}$  y TON (*turnover number*)  $> 10^6$ .



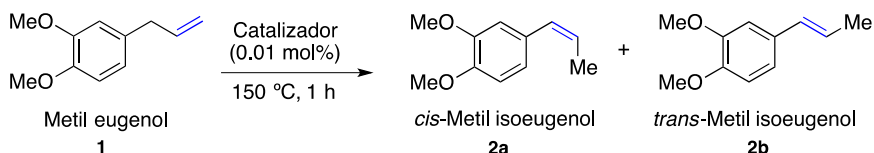
**Figura 3.5:** Representación esquemática de la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación, para la isomerización de alquenos terminales.

Como se demostrará en los siguientes apartados, el alqueno interno resultante puede sintetizarse a escala de kilogramos, por lo que la metodología aquí descrita puede aplicarse a nivel industrial. Además, debido a la ínfima cantidad de catalizador empleada y a la ausencia de cualquier ligando o disolvente, el producto

de isomerización obtenido esta listo para ser utilizado en diferentes reacciones orgánicas sin ningún tratamiento adicional.

### 3.2.1. Estudios catalíticos para la reacción de isomerización de alquenos, con sales y complejos de distintos metales de transición.

Atendiendo a la bibliografía existente hasta el momento para la reacción de isomerización de alquenos terminales, se realizó un primer estudio con diferentes catalizadores compuestos por distintos metales de transición. Se añadió un 0.01 mol% (100 ppm) de diferentes sales y complejos de metales alquenófilos, a metil eugenol **1** a 150 °C (Figura 3.6). Tras analizar mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se pudo comprobar que a la concentración descrita, los catalizadores que contenían Fe, Co, Ni y Cu no mostraron ninguna actividad catalítica (entradas 1-8), y cuando la reacción se llevo a cabo con compuestos de Pd, Rh e Ir se observaron conversiones moderadas (entradas 9-13). Por último, al emplear catalizadores de Ru, pudimos comprobar que se obtenían conversiones casi cuantitativas a metil isoeugenol **2**, con una relación *trans*:*cis* de alrededor de 8:1 (entradas 14-15).



Entrada	Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%)	
			2a	2b
1	FeCl <sub>2</sub>	0	0	0
2	Fe(CO) <sub>5</sub>			
3	Ferroceno			
4	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O			
5	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O			
6	NiCl <sub>2</sub> diglima			
7	Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·3H <sub>2</sub> O			
8	[( <i>i</i> Pr)CuCl]			



Entrada	Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%)	
			2a	2b
9	$\text{Na}_2\text{PdCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	31	4	27
10	$\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	62	17	45
11	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	24	5	19
12	$\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	17	3	14
13	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	29	4	25
14	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	99	9	91
15	$\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$	98	13	85

**Figura 3.6:** Condiciones y resultados para la isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2** empleando distintos complejos de metales de transición

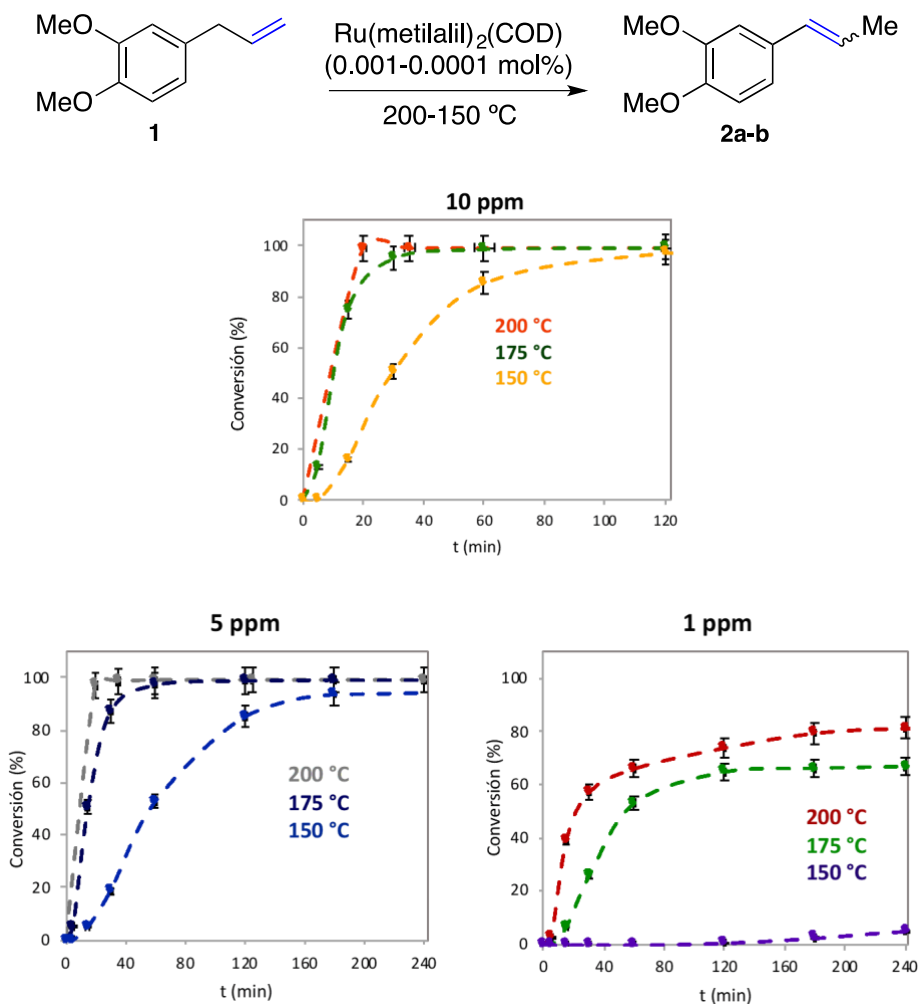
En la tabla 3.1 se compara el coste de producción de un kilogramo de **2** con algunos sistemas catalíticos descritos frente al catalizador  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  empleado aquí (entrada 15 de la Figura 3.6), y puede observarse que este último disminuye los costes del catalizador en al menos dos órdenes de magnitud.

**Tabla 3.1:** Coste de producción para la obtención de 1 kg de metil isoeugenol **2** con distintos catalizadores.

Entrada	Catalizador (mol%)	Precio para 1 Kg de <b>2</b> (€)
1	$[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ (5)	3200
2	$\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0.6)	720
3	$\text{RhCl}_3$ (2)	980
4	$\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0.5)	400
5	$\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$ (0.01)	3

En la Figura 3.7 se muestra que la isomerización de **1** con distintas ppm de  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  sigue un comportamiento de Arrhenius y duplica la velocidad de reacción cada 10 °C de aumento de temperatura [Q10 calculado=1,9(8)], por lo

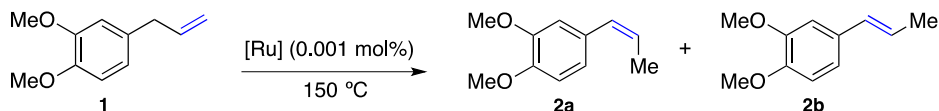
que puede aplicarse una ventana relativamente amplia de temperaturas de reacción para reducir el tiempo de reacción, la cantidad de Ru, o ambos. Teniendo en cuenta estos resultados, se pensó que la diferencia en términos económicos mostrados en la tabla 3.1 podría ser todavía mayor, al poder reducir la cantidad necesaria de catalizador, con el consiguiente beneficio que ello conlleva.



**Figura 3.7:** Cinéticas de isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2**, a distintas temperaturas y concentraciones de catalizador.

### 3.2.2. Estudios catalíticos para la reacción de isomerización de alquenos, con diferentes compuestos de rutenio.

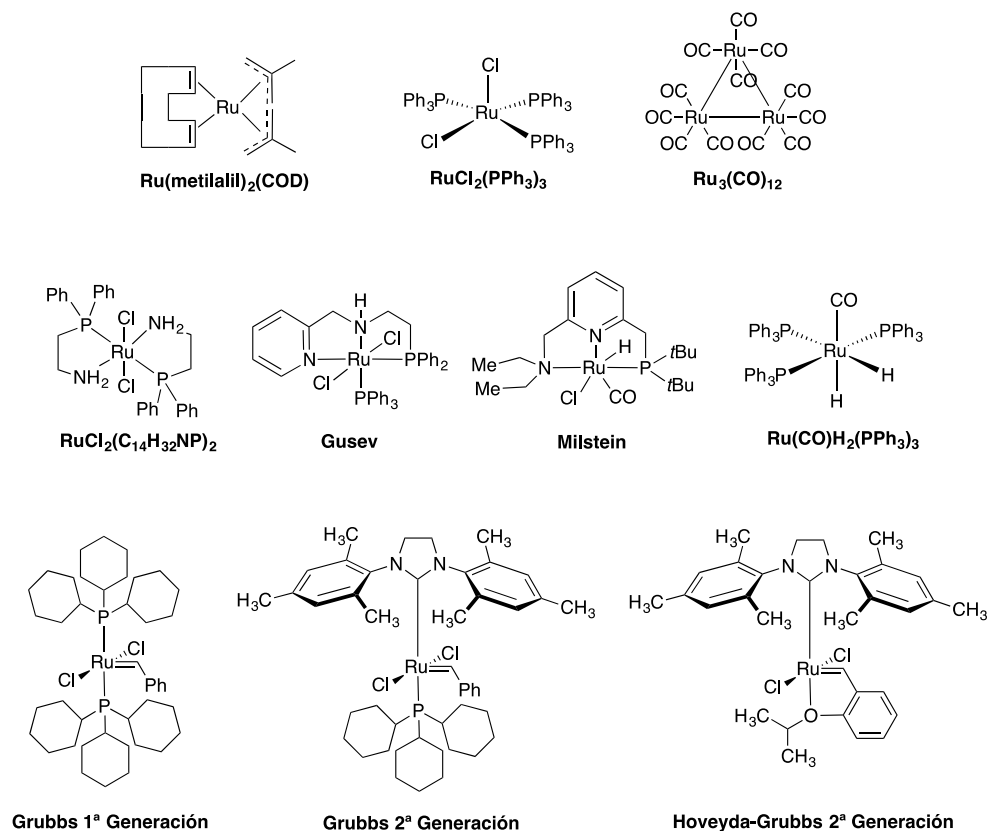
La Figura 3.8 muestra los resultados obtenidos empleando distintas sales y complejos de Ru. Se observa que el  $\text{RuO}_2$  es completamente inactivo y que el  $\text{RuCl}_3$  cataliza la isomerización de **1** en **2** con rendimiento moderado (entradas 1-2) mientras que, por el contrario, no sólo  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  y  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  catalizan la reacción a 0.001 mol% (10 ppm), sino también catalizadores típicos de hidrogenación (entradas 5-8) y metátesis (entradas 9-11) de Ru(II), e incluso un complejo de Ru(0) (entrada 12), para dar el producto **2** en buenos rendimientos y con selectividad similar. En la Figura 3.9 se describen las estructuras de los catalizadores empleados.



Entrada	Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%)	
			2a	2b
1	$\text{RuO}_2$	4	1	3
2	$\text{RuCl}_3$	86	17	69
3	$\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$	88	17	71
4	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	95	17	78
5	$\text{Ru}(\text{CO})\text{H}_2(\text{PPh}_3)_3$	47	10	37
6	Milstein	48	11	37
7	Gusev	76	16	60
8	$\text{RuCl}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NP})_2$	94	17	77
9	Grubbs 1ª generación	94	17	77
10	Grubbs 2ª generación	90	17	73
11	Hoveyda-Grubbs	90	17	73
12	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	99	9	90

**Figura 3.8:** Resultados de la isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2** empleando distintos compuestos de Ru.

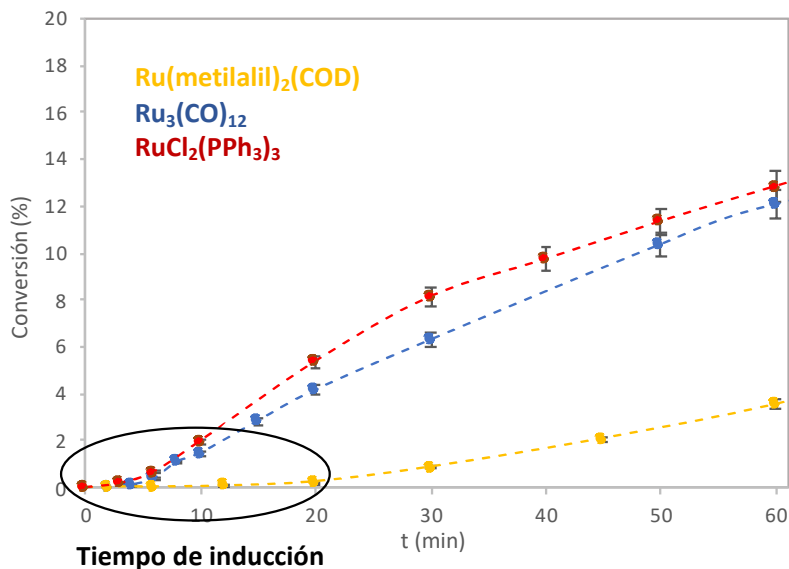
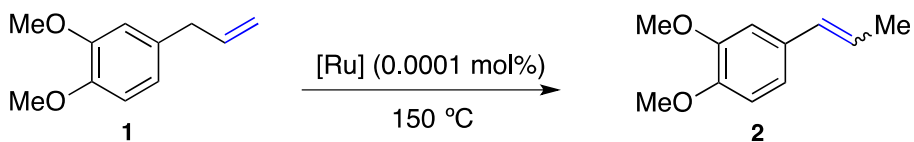
La fuente de Ru se seleccionó en relación a su coste y su estabilidad, pero como se verá en los siguientes apartados, dependiendo de los estudios que se pretendan realizar, se emplearan distintos catalizadores de Ru. Los más empleados en el presente trabajo son Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD), RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Grubbs 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> generación y Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>. Cabe mencionar que este último debe manipularse bajo atmosfera de nitrógeno.<sup>135</sup>



**Figura 3.9:** Catalizadores empleados para la isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2**.

### 3.2.3. Formación de las especies catalíticamente activas.

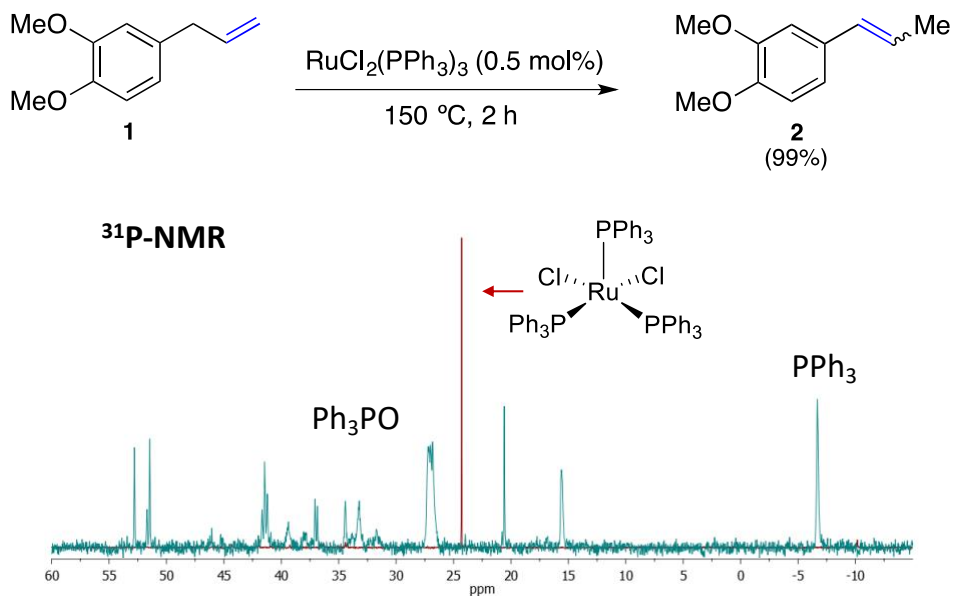
Los resultados obtenidos sugieren que la fuente de Ru inicial se transforma en una especie Ru catalíticamente activa, independientemente del catalizador empleado. La observación de un tiempo de inducción de 5-20 minutos durante el perfil de reacción de diferentes complejos de Ru (Figura 3.10) sugiere que se forma una especie común de Ru de bajo estado de oxidación, tras calentar y en presencia de **1**, para catalizar la isomerización a **2**. A pesar de que se conoce la actividad del Ru para la isomerización de alquenos, esta actividad catalítica extremadamente alta de una variedad de fuentes de partida de Ru, en condiciones de reacción sin disolventes es, hasta donde sabemos, inédita y notable.<sup>147</sup>



**Figura 3.10:** Cinéticas para la isomerización de metil eugenol **1** a metil eugenol **2** catalizada por 1 ppm de diferentes complejos de Ru a 150 °C.

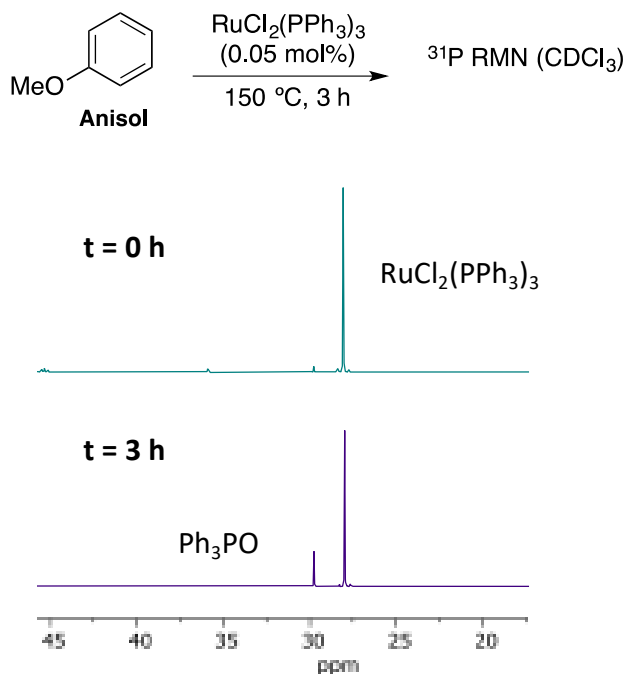
### 3.2.3.1. Análisis con $^{31}\text{P}$ RMN.

Como se observa en la Figura 3.10, se produce un tiempo de inducción necesario para que comience la reacción de isomerización, independientemente del complejo empleado. A continuación, se procede a estudiar dicho comportamiento a través de análisis de  $^{31}\text{P}$  RMN empleando el catalizador  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ , para así poder evaluar que le ocurre al catalizador. La Figura 3.11 muestra el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN de la mezcla de reacción, se observa que ligandos libres de  $\text{PPh}_3$  que son formados durante reacción provienen exclusivamente del complejo, así demostrando que se forma otra especie de Ru que debe de poseer la actividad catalítica para realizar la reacción de isomerización. Esto comportamiento ocurre en un amplio rango de concentraciones de catalizador (0.0005-0.5%).



**Figura 3.11:** Arriba: Reacción de isomerización de **1** a **2** con  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  0.5 mol% a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . Abajo: Espectros  $^{31}\text{P}$ -NMR del complejo  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  inicial antes (línea roja) y después de 2 horas de tiempo de reacción (línea azul), bajo las condiciones de reacción indicadas. Se añadió un volumen del 10 % de  $\text{CDCl}_3$  para el análisis.

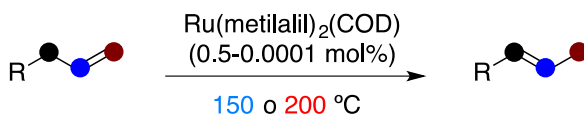
La Figura 3.12 muestra que el complejo es estable cuando se calienta a 150 °C durante 2 horas en presencia de anisol, una molécula muy similar a **1** pero sin la funcionalidad del alqueno, lo que permite seguir el complejo de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  por RMN in-situ sin ninguna perturbación externa. Se demuestra, por tanto, que, si no es en presencia del alqueno terminal, el catalizador continua estable en las condiciones de reacción. Estos resultados sugieren que la fuente de Ru inicial se transforma en una especie catalíticamente activa de Ru, en presencia del alqueno terminal y en condiciones de alta temperatura, durante los primeros minutos de reacción, lo que se ajusta a la observación de un tiempo de inducción para la reacción de isomerización.



**Figura 3.12:** Espectros de  $^{31}\text{P}$  RMN de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  + anisol antes y después de 3 horas en las condiciones de reacción descritas. Se añadió un volumen del 10 % de  $\text{CDCl}_3$  para el análisis.

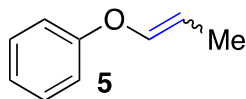
### 3.2.4. Alcance de la reacción.

La Figura 3.13 muestra que una variedad de alquenos terminales isomerizan a los correspondientes alquenos internos, incluyendo fenilpropenos, cuando se utilizan cantidades ultrabajas de Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (hasta 0.001 mol%, 10 ppm, para el producto **2**) como catalizador. La distribución de carga en el anillo aromático puede ser completamente diferente (productos **3-9**),<sup>147</sup> y alcoholes (productos **10-13**) y cadenas lineales de carbono más largas que contienen o no otros grupos funcionales (productos **14-25**) también funcionan. Los alquenos de partida no se han purificado previamente y proceden de materias primas muy diferentes (para las estructuras de los alquenos de partida véase la parte experimental). La mezcla final es la composición estadística según una distribución de Boltzmann, es decir, los productos termodinámicos, y el TONs puede ser tan alto como ~3·10<sup>6</sup> (nótese que en los productos **21** y **25**, se producen varias migraciones del alqueno en la misma molécula). La migración del doble enlace se produce exclusivamente en los átomos de metileno -CH<sub>2</sub>-, y los alcoholes se transforman en grupos carbonilo cuando se alcanza la posición del grupo OH (productos **10-13**),<sup>148-151</sup> debido a que el desplazamiento de la cadena sólo se detiene cuando se encuentra otra sustitución. Esta regioselectividad es muy selectiva, lo que permite predecir la reactividad de diferentes alquenos y, de hecho, los alquenos geminales e internos no isomerizan en estas condiciones de reacción (Figura 3.14).

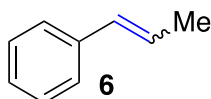


2			3			4		
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)	mol%	t (h)	R (%) (Z/E)	mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.001	2	97 (17/79)	0.005	1	98 (11/87)	0.001	6	96 (17/79)
0.0005	3	94 (11/88)	0.001	5	87 (14/73)	0.0005	21	99 (11/88)
0.0005	0.5	98 (22/73)	0.0005	5	87 (15/72)	0.001	2	95 (22/73)
0.0001	20	85 (19/72)	0.0001	20	74 (15/59)	0.0005	6	91 (19/72)

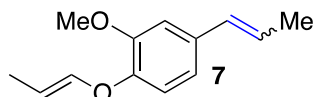




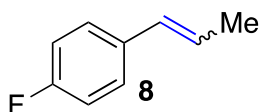
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.005	7	92 (65/27)
0.001	22	96 (68/28)
0.001	2.5	97 (65/32)
0.0005	5	95 (60/35)



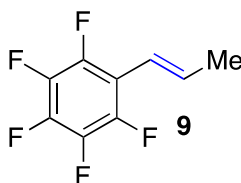
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.001	2	97 (15/82)
0.0005	3	94 (17/77)



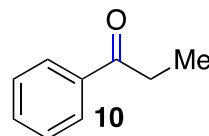
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.5	16	45 (26/19)



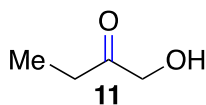
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.001	6	99 (14/85)
0.0005	20	96 (17/79)



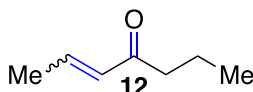
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.2	20	97 (3/94)
0.1	20	86 (3/83)



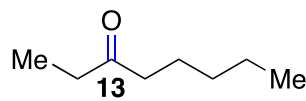
mol%	t (h)	R (%)
0.001	6	98
0.0005	15	86



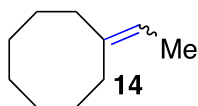
mol%	t (h)	R (%)
0.01	1	94
0.005	20	81
0.01	0.25	99
0.005	20	79



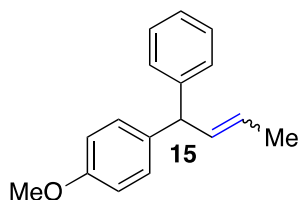
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.05	4	99 (39/60)
0.01	8	99 (40/59)



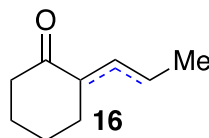
mol%	t (h)	R (%)
0.005	5	97
0.001	22	70
0.001	5	92
0.0005	22	53



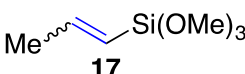
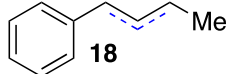
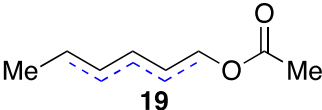
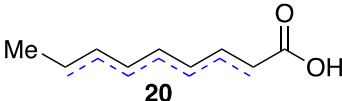
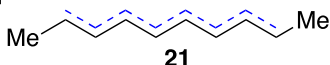
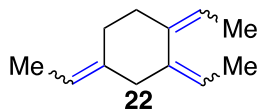
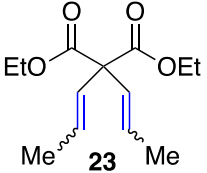
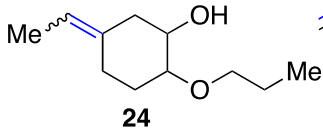
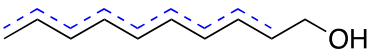
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.01	15	45 (nd)



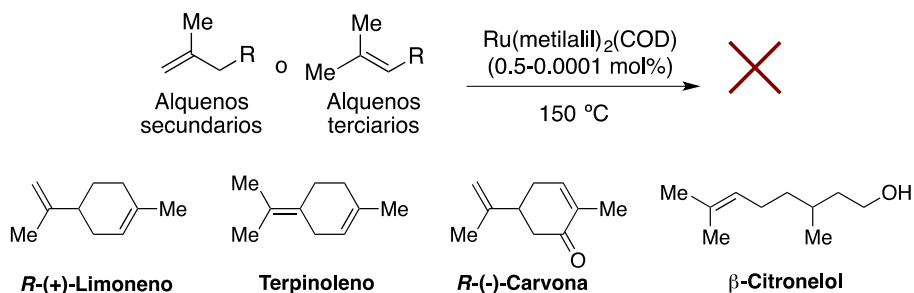
mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.01	0.2	95 (24/71)



mol%	t (h)	R (%) (Z/E)
0.1	1.5	85 (nd)
0.05	22	91 (nd)

		
<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>
<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)<sup>[a]</sup></b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>
0.01   6   97 (2/95)	0.005   4   95 (79/16)	0.00   21   85 (nd)
0.005   6   84 (10/74)	0.001   20   95 (78/17)	0.0005   22   70 (nd)
	0.001   5   93 (70/23)	0.01   22   74 (nd)
	0.0005   22   82 (70/12)	0.001   22   40 (nd)
		
<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>
0.005   8   99 (nd)	0.001   2   94 (nd)	0.05   4   99 (nd)
0.001   8   76 (nd)	0.0005   20   78 (nd)	0.01   8   99 (nd)
0.001   2   99 (nd)	0.0005   2   99 (nd)	0.05   2   99 (nd)
0.0005   8   80 (nd)	0.0001   20   90 (nd)	0.01   8   99 (nd)
		
<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>
<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>	<b>mol%</b> <b>t (h)</b> <b>R (%) (Z/E)</b>
0.05   2   99 (nd)	0.05   3   98 (62/36)	0.05   2   97 (nd)
0.01   8   99 (nd)	0.01   21   90 (56/34)	0.01   3   96 (nd)
0.05   2   99 (nd)		0.001   0.5   96 (nd)
0.01   6   99 (nd)		0.0005   1   96 (nd)

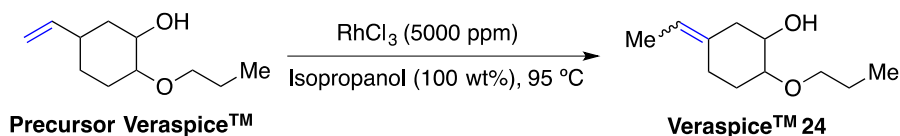
**Figura 3.13:** Alcance de la reacción de isomerización catalizada por Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) a diferentes condiciones de reacción. “nd” significa no determinado para los distintos isómeros posibles. Z/E<sup>[a]</sup> se refiere a 2-alkeno/3-alkeno.



**Figura 3.14:** Ejemplo de alquenos geminales e internos que no isomerizan en las condiciones de reacción descritas.

### 3.2.5. Aplicación industrial.

El compuesto 5-etilen-2-propoxiciclohexano-1-ol **24** es una fragancia comercial denominada **Veraspice™** y sintetizada actualmente por la empresa International Flavors and Fragrances (IFF), con una producción anual >100 toneladas. La producción industrial actual de **24** (Figura 3.15) requiere la isomerización selectiva del alqueno terminal, catalizada por  $\text{RhCl}_3$  (5000 ppm) en presencia de isopropanol como disolvente, lo que supone alrededor del 70% del coste total del material.



**Figura 3.15:** Síntesis actual de la fragancia **Veraspice™ 24**, por la empresa IFF.

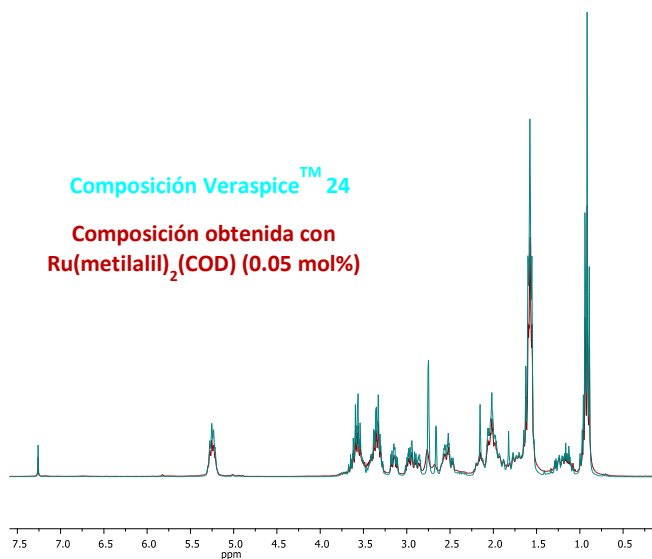
En este caso, el proceso catalizado por Ru (ver Figura 3.13) permite obtener kilogramos de **24** con sólo 0.05-0.01 mol% (500-100 ppm) de Ru, lo que se traduce en <40% de coste de material. En la Tabla 3.2 se comparan los precios de  $\text{RhCl}_3$  con los catalizadores de rutenio empleados. La disminución de la cantidad de catalizador necesaria y la ausencia de disolvente en nuestra metodología aquí

descrita, supone una enorme mejora ya no solo en términos económicos, sino también medioambientales.

**Tabla 3.2:** Comparación de costes y propiedades de catalizadores empleados para la isomerización de alquenos terminales.

Entrada	Catalizador	Precio catalizador (€/g)	Peso molecular (g/mol)	wt% metal	Precio metal (€/g)
1	$\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$	416	319.45	31	129
2	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	410	958.83	10	41
3	$\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$	304	639.33	47	143
4	$\text{RhCl}_3$	479	209.26	48	230

La composición final de la fragancia comercial, según medidas de CG y RMN, coincide perfectamente con la obtenida con  $\text{RhCl}_3$  en IFF, por lo que las propiedades olfativas no se ven modificadas (Figura 3.16 y Tabla 3.3).

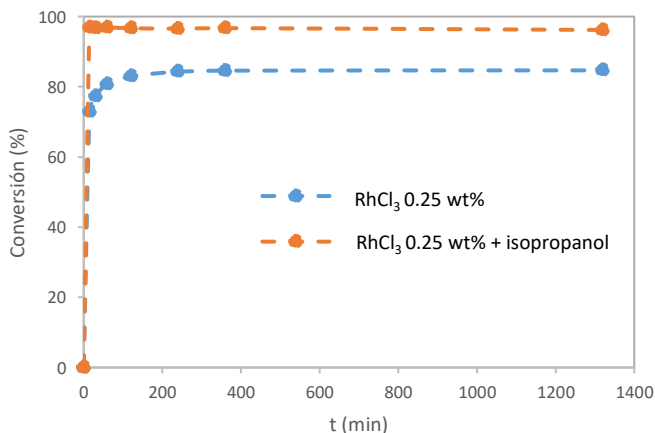
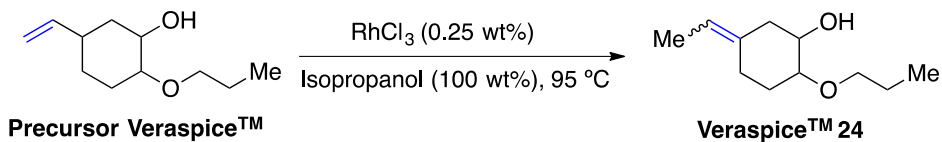


**Figura 3.16:** Comparación de espectros  $^1\text{H}$  RMN de la composición final de la fragancia **Veraspice™ 24**, y la obtenida tras emplear 0.05 mol% de  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$ .

**Tabla 3.3:** Condiciones y resultados para la obtención de la fragancia **Veraspice™ 24**.

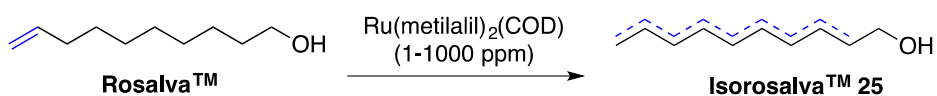
Entrada	Ru ppm	t (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	
				24a	24b
1	1000	1	97.8	61.5	36.3
2	500	3	98.2	62.1	36.1
3	100	21	89.5	56.1	33.4
4	50	64	70.5	43.4	27.1
5	10	64	25.0	14.6	10.4
6	5	64	15.1	8.7	6.4
7	1	64	4.1	2.3	1.8
8	Composición Veraspice™			64.7	34.8

Los intentos de optimizar el  $\text{RhCl}_3$  del mismo modo que el  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  no tuvieron éxito, ya que la ausencia del disolvente isopropanol disminuye la velocidad de reacción (Figura 3.17).



**Figura 3.17:** Cinética de la isomerización a la fragancia **Veraspice™ 24**, empleando  $\text{RhCl}_3$  en las condiciones descritas.

Siguiendo este resultado, se intentó la isomerización del precursor de otra fragancia industrial también producida por IFF, partiendo de 9-decen-1-ol **Rosalva™** a **Isorosolva™ 25**. En este caso, 5 ppm de Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) a 200 °C fueron suficientes para obtener cuantitativamente el producto deseado. Este proceso también se realiza industrialmente con RhCl<sub>3</sub> (0.1 mol%), y la mezcla de alquenos internos obtenida aquí es idéntica a la obtenida con RhCl<sub>3</sub>, por lo que se mantiene la composición de la fragancia con una disminución drástica de los costes de producción para **25** (Figura 3.18).



150 °C

Entrada	Ru ppm	t (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)					
				25a	25b	25c	25d	25e	25f
1	1000	1	97	3.0	5.8	27.6	27.6	23.3	9.7
2	500	2	97	2.8	3.8	21.9	30.4	27.0	11.1
3	100	3	96	0.5	1.5	21.8	28.5	29.5	14.2
4	50	4	96	0.8	1.0	16.3	27.5	34.0	16.4
5	10	22	95	0.5	0.2	8.2	27.9	40.0	18.2
6	5	22	95	0.5	0.0	5.0	21.0	47.5	21.0
7	1	22	91	0.5	0.0	4.1	12.3	51.0	23.1
8	<b>Composición Isorosolva™</b>			<b>1.3</b>	<b>5.7</b>	<b>18.9</b>	<b>30.9</b>	<b>29.4</b>	<b>10.3</b>

175 °C

Entrada	Ru ppm	t (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)					
				25a	25b	25c	25d	25e	25f
1	100	0.5	96	1.5	7.6	31.6	27.9	19.2	8.2
2	50	0.5	96	1.1	4.9	28.0	29.6	22.7	9.7
3	10	1	96	0.4	1.7	19.5	32.4	30.2	11.8
4	5	1	95	0.4	0.8	10.4	33.7	35.0	14.7
5	1	22	94	0.4	0.0	5.5	13.5	50.1	24.5
6	<b>Composición Isorosolva™</b>			<b>1.3</b>	<b>5.7</b>	<b>18.9</b>	<b>30.9</b>	<b>29.4</b>	<b>10.3</b>

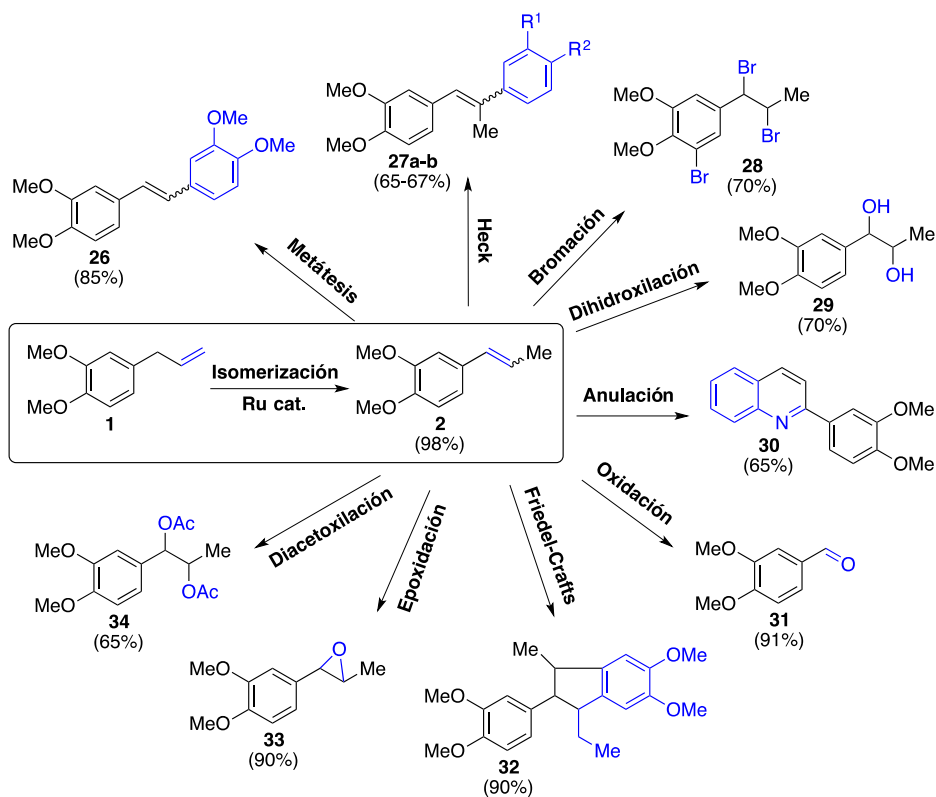
200 °C

Entrada	Ru ppm	t (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)					
				25a	25b	25c	25d	25e	25f
1	100	0.5	98	1.8	8.4	34.5	27.8	17.7	7.8
2	50	0.5	96	1.3	6.4	28.0	30.1	20.6	9.6
3	10	0.5	96	0.8	3.3	24.2	30.2	26.0	11.5
4	5	1	96	0.7	2.2	21.6	30.3	28.7	12.5
5	1	22	94	0.5	1.0	6.0	15.1	51.0	20.4
6	Composición Isorosalva™			1.3	5.7	18.9	30.9	29.4	10.3

Figura 3.18: Resultados obtenidos y condiciones empleadas para la isomerización de Rosalva™ a Isorosalva™ 25.

### 3.2.6. Reacciones *one-pot*.

La Figura 3.19 muestra que la reacción de isomerización catalizada por Ru se puede llevar a cabo fácilmente en un solo paso con una gran variedad de transformaciones, debido a que el alqueno interno resultante se obtiene puro, con sólo unas pocas ppm del catalizador de Ru empleado para la isomerización, por lo que no se requiere ningún tratamiento posterior (evaporación del disolvente, filtración, lavados...).<sup>152,153</sup> No sólo se pueden llevar a cabo las reacciones clásicas de oxidación-adición al doble enlace, como las reacciones de epoxidación, dihidroxilación, alcoxicarbonilación, ruptura oxidativa y diacetoxilación de **2**,<sup>154</sup> sino que también se pueden llevar a cabo directamente, en el mismo matraz, reacciones de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metales, como la metátesis de alquenos<sup>155</sup> o la reacción de Mizoroki-Heck,<sup>146</sup> tras la isomerización de **1**. Estos resultados ilustran la simplicidad del proceso de isomerización sin disolventes catalizado por Ru que se muestra aquí, que puede realizarse en un solo paso durante distintas rutas sintéticas.<sup>156,157</sup>



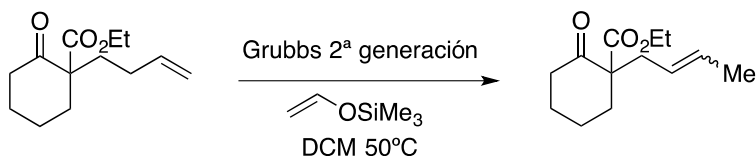
**Figura 3.19:** Representación esquemática de las reacciones llevadas a cabo para alquenos internos realizadas en un solo paso (en el mismo matraz) después de la isomerización de **1** a **2**. Rendimientos aislados.

### 3.2.7. Reacciones competitivas de isomerización/metátesis.

A continuación, probamos catalizadores Grubbs de 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> generación como fuente Ru para la reacción de isomerización, con el fin de seguir no solo la descomposición potencial de los complejos durante la reacción,<sup>158</sup> sino también las reacciones competitivas de isomerización y metátesis. De esta manera, podemos volver a comprobar la relación estructura-actividad de la especie catalítica de Ru. Se sabe que los catalizadores de Grubbs promueven reacciones de isomerización de alqueno, de hecho, el uso del catalizador de segunda generación de Grubbs para isomerización de olefina fue reportada por Nishida en 2002.<sup>159</sup> Durante el intento

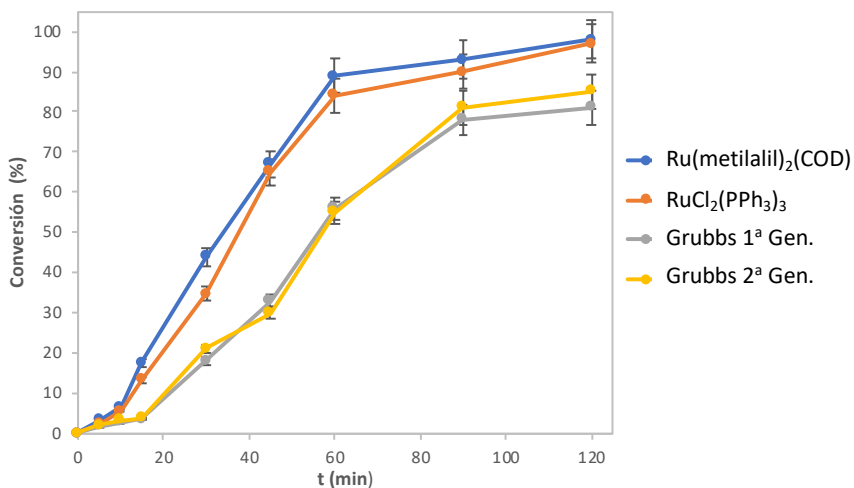
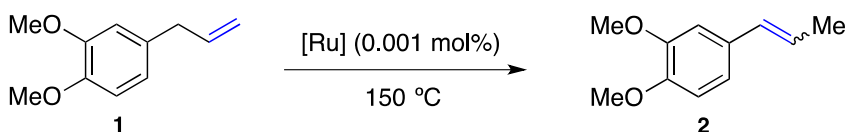


de metátesis cruzada del alqueno terminal con enol sili éter, se dio una reacción inesperada dando lugar a la isomerización selectiva de la olefina terminal para dar la especie propenil correspondiente.

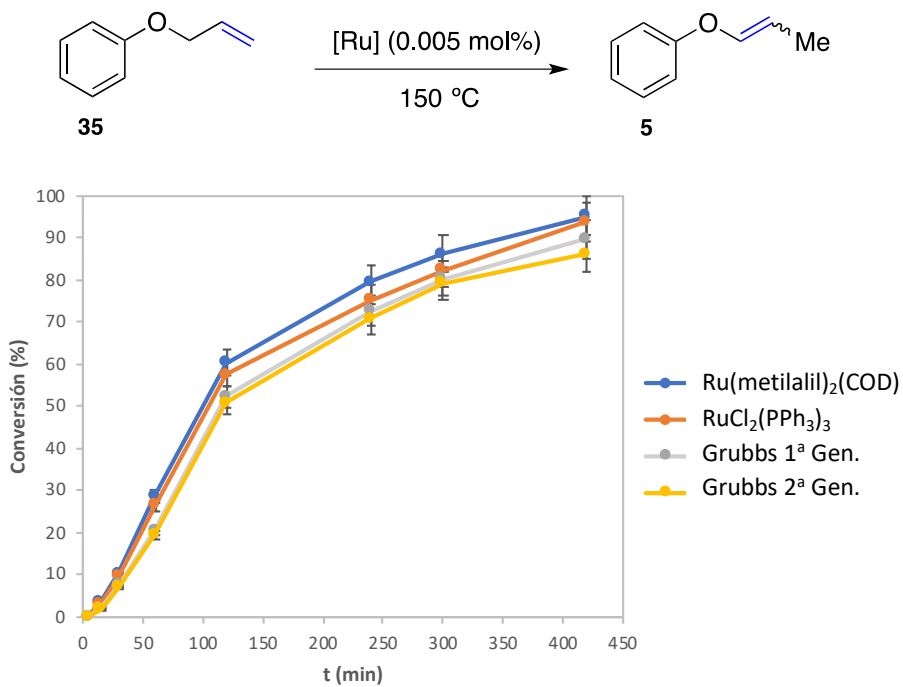


**Figura 3.20:** Ejemplo de isomerización con catalizador de Grubbs de 2ª generación reportado por Nishida.<sup>159</sup>

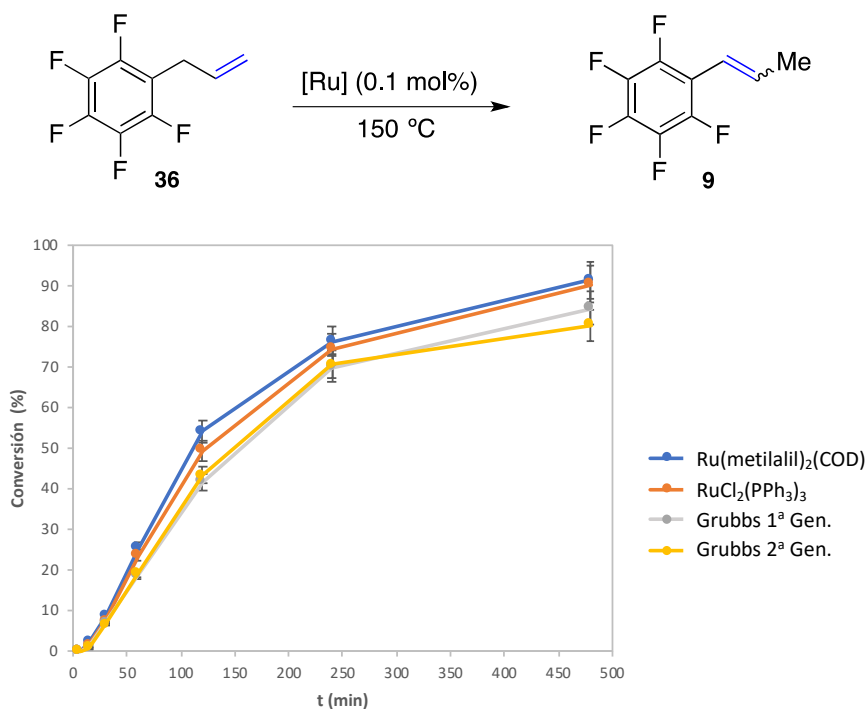
Hasta el momento, las especies activas involucradas en esta reacción no deseada, cuando se quiere llevar a cabo la reacción de metátesis, todavía se desconocen. Los nuevos resultados catalíticos obtenidos durante esta tesis se muestran a continuación.



**Figura 3.21:** Cinética para la reacción de isomerización de 1 a 2 con 0.001 mol% (10 ppm) de complejos de Ru a 150 °C. Los resultados fueron obtenidos por cromatografía de gases (CG) y confirmados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P.



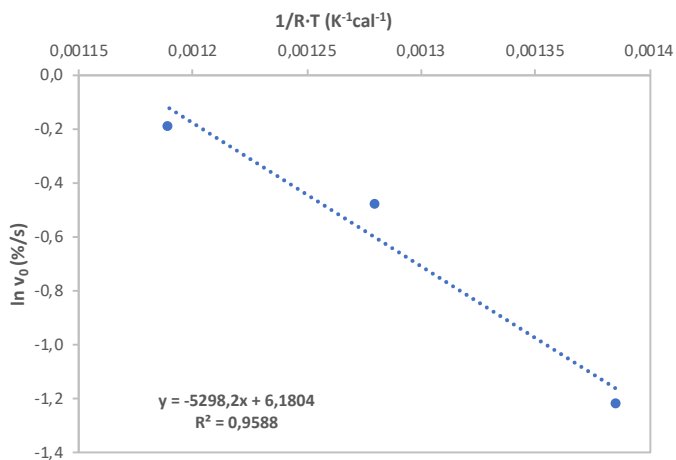
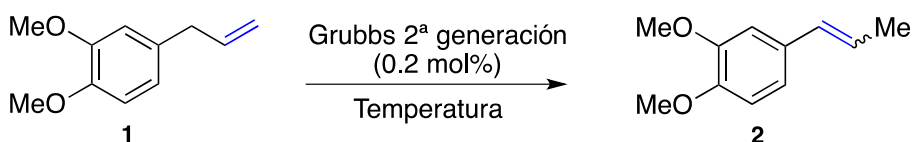
**Figura 3.22:** Cinética para la reacción de isomerización de **35** a **5** con 0.005 mol% (50 ppm) de complejos de Ru a 150 °C. Los resultados fueron obtenidos por cromatografía de gases (CG) y confirmados por RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P.



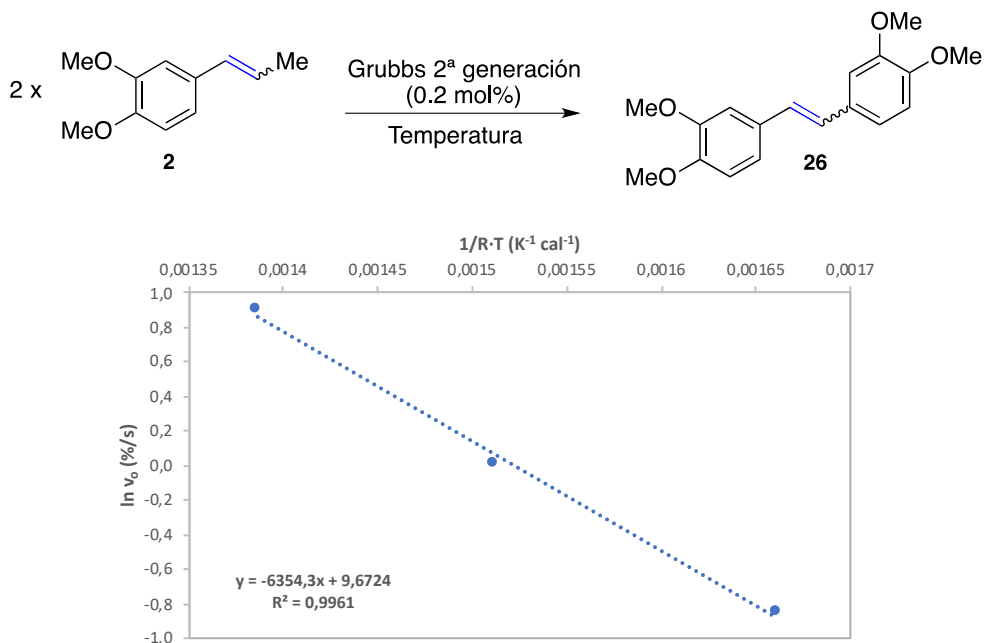
**Figura 3.23:** Cinética para la reacción de isomerización de **36** a **9** con 0.1 mol% (1000 ppm) de complejos de Ru a 150 °C. Los resultados fueron obtenidos por cromatografía de gases (CG) y confirmados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>31</sup>P.

Se puede observar que todos los complejos de Ru muestran un tiempo de inducción alrededor de 10 minutos, después del cual comienza la reacción de isomerización, mostrando una alta actividad catalítica en todos los casos. Mientras que la actividad catalítica de ambos catalizadores de Grubbs es menor que la de otros complejos de Ru para la isomerización de **1** a **2** (Figura 3.20), la actividad catalítica se vuelve muy similar para otros sustratos más exigentes como los derivados de anisol alílico (**35** a **5**, Figura 3.21), y derivados alílicos de pentafluorobenceno (**36** a **9**, Figura 3.22). Estos resultados sugieren la formación de la misma especie activa Ru, a partir de los cuatro complejos empleados.

La falta de cualquier producto de metátesis durante la reacción de isomerización de los alquenos empleados con los catalizadores de Grubbs, podría atribuirse a una energía de activación más alta para la metátesis. Sin embargo, al trazar los gráficos de Eyring para la reacción de isomerización de **1** a **2** (Figura 3.23) y la reacción de metátesis de **2** al estilbeno derivado **26** (Figura 3.24, **2** no isomeriza, solo realiza la reacción de metátesis), bajo las mismas condiciones de reacción, muestran que las energías de activación calculadas para las reacciones de isomerización y metátesis son 5.3 y 6.3 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Una diferencia de solo 1 kcal no explica la ausencia de productos de metátesis al usar los catalizadores de Grubbs. La rápida descomposición de los complejos de Ru bajo las condiciones de reacción de isomerización parece la explicación más plausible.<sup>158,160</sup>

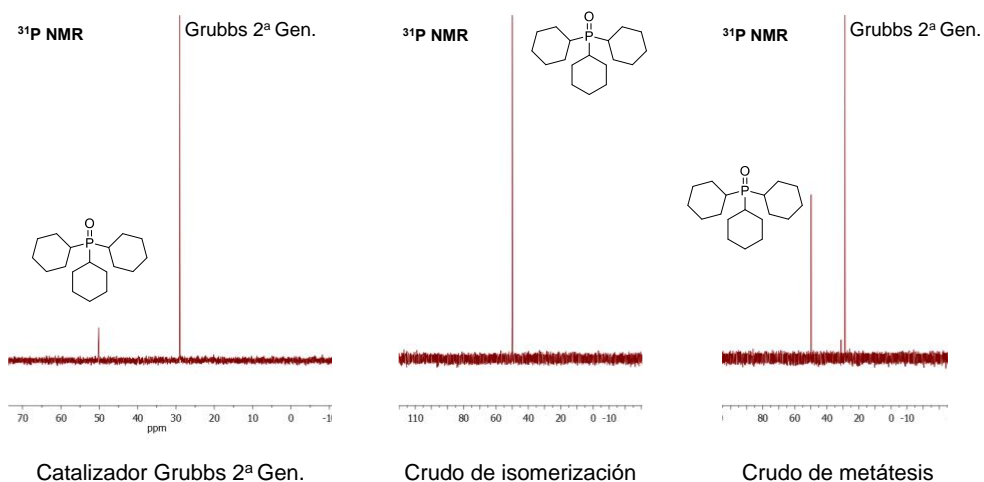
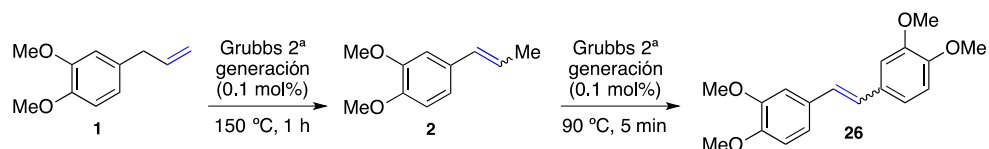


**Figura 3.24:** Gráfico de Eyring para la reacción de isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2** a diferentes temperaturas de reacción. La energía de activación calculada es 5.3 kcal·mol<sup>-1</sup>.



**Figura 3.25:** Gráfico de Eyring para la reacción de metátesis de metil isoeugenol **2** a diferentes temperaturas de reacción. La energía de activación calculada es 6.3 kcal·mol<sup>-1</sup>.

De hecho, espectros de <sup>31</sup>P-NMR realizados a los crudos de reacción, muestran claramente que el catalizador de Grubbs de segunda generación se descompone completamente durante la reacción de isomerización de **1**, comprobándose por la formación cuantitativa del correspondiente óxido de fosfina PO(ciclohexil)<sub>3</sub>. Sin embargo, el catalizador de Ru conserva las señales originales durante la reacción de metátesis de **2** (Figura 3.25). En otras palabras, los catalizadores de Grubbs se descomponen en presencia del alqueno terminal **1** bajo condiciones de calentamiento, pero no se descomponen en presencia del alqueno interno **2** en idénticas condiciones de reacción. Estos resultados también explican la reactividad mucho mayor de **2** a **1** para la reacción de la metátesis.



**Figura 3.26:** Espectros de <sup>31</sup>P RMN del catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación, cuando se emplea en la reacción de isomerización de metil eugenol **1** y para la reacción de metátesis de metil isoeugenol **2** bajo las condiciones descritas. El experimento se llevó a cabo de dos maneras, ya sea añadiendo catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación fresco, después de la reacción de isomerización de **1** o la realización de una reacción de metátesis independiente de **2**. Ambos resultados son similares. Se añadió un volumen del 10 % de CDCl<sub>3</sub> para el análisis.

### **3.3. Conclusiones.**

Una variedad de alquenos terminales, se transforman en los correspondientes alquenos internos cuando se calientan a  $>150\text{ }^{\circ}\text{C}$  en presencia de cantidades de parte por millón de prácticamente cualquier compuesto de rutenio disponible, con TOFs de  $10^8\text{ h}^{-1}$ .

La cantidad de catalizador metálico empleada aquí suele ser tres órdenes de magnitud inferior a la de cualquier otro método descrito, además, no se requiere ningún disolvente, aditivo, ligando o atmósfera especial.

Esta tecnología extremadamente sencilla da acceso a alquenos internos prácticamente al mismo precio que los alquenos terminales, para obtener, regioselectivamente, alquenos internos no ramificados eludiendo el proceso industrial catalizado por protones.

Estos resultados abren nuevas formas de catalizar la isomerización de alquenos terminales a internos, de alto interés en una variedad de procesos químicos.





## ***Capítulo 4***

---

### ***Migración de alquenos terminales. Catálisis heterogénea***



#### **4.1. Introducción.**

La catálisis heterogénea es uno de los pilares de las industrias química y energética y será la ciencia central para impulsar la transición hacia. El diseño de procesos catalíticos activos y robustos para mejorar el medioambiente es uno de sus objetivos. Lo ideal sería poder diseñar a nivel atómico materiales con sitios activos autorregenerables en condiciones de reacción para procesos catalíticos críticos. Los procesos catalíticos son fundamentales para la producción de productos químicos, que representa aproximadamente el 25% del consumo energético industrial, y los procesos que consumen más energía dependen de la catálisis heterogénea. Por lo tanto, existe una gran oportunidad para disminuir el consumo de energía y reducir el impacto medioambiental aumentando la eficiencia de los procesos catalíticos.<sup>161</sup>

Los catalizadores heterogéneos representan aproximadamente el 80% de los procesos catalíticos industriales debido a su fácil recuperación y robustez. Los catalizadores heterogéneos tradicionales suelen prepararse por métodos de impregnación o coprecipitación, lo que da lugar a una polidispersidad en el número de átomos: nanopartículas, clústeres e incluso átomos individuales.<sup>162</sup> El tamaño de las especies metálicas determina la fracción de átomos superficiales, lo que tiene un efecto significativo tanto en la actividad catalítica como en la selectividad. Para mejorar las tecnologías catalíticas existentes o desarrollar otras nuevas, es fundamental comprender los mecanismos de reacción a nivel molecular.

Como ocurre con los ligandos en la catálisis homogénea, los soportes sólidos desempeñan un papel clave en las propiedades de los catalizadores de metales soportados debido a las interacciones metal-soporte. La comprensión de las propiedades microscópicas de los catalizadores heterogéneos, en particular, la naturaleza de los sitios activos superficiales y su entorno químico o estérico, es de suma importancia para mejorar el rendimiento catalítico.

Actualmente existen ejemplos de átomos individuales que dominan diversos campos de la catálisis heterogénea con su reactividad única ampliando nuestra comprensión de los procesos moleculares en superficies.<sup>10,163</sup> A ello han contribuido los avances en las técnicas de caracterización, como la microscopía electrónica de

alta resolución, la espectroscopia de absorción de rayos X y un número cada vez mayor de estudios in situ, apoyados por investigaciones teóricas exhaustivas.

#### 4.1.2. Ru en catálisis heterogénea.

En condiciones heterogéneas, el Ru es el catalizador más activo para la producción de amoníaco. También es activo en la hidrogenación de diversos sustratos como olefinas y carbonilos, pero también de compuestos aromáticos, así como para la deshidrogenación de boranos de amoníaco y reacciones de evolución del hidrógeno.

Aunque los primeros estudios experimentales sobre catalizadores heterogéneos basados en átomos individuales de Ru no aparecieron hasta 2017 en la literatura,<sup>164</sup> siguiendo algunas predicciones teóricas anteriores,<sup>165-167</sup> y estudiando la influencia de los sistemas de soporte se ha conseguido ampliar rápidamente sus aplicaciones en catálisis heterogénea. En particular, las reacciones de hidrogenación y las aplicaciones electroquímicas sobre sistemas basados en carbono han atraído una atención considerable.

La gran mayoría de los sistemas de soporte utilizados para estabilizar los átomos individuales de Ru se basan en materiales de carbono, incluidos el carbono activado,<sup>168</sup> el carbono dopado con N,<sup>168,169</sup> el grafeno dopado con N,<sup>165,170</sup> los nanohilos de carbono codopados con nitrógeno,<sup>170</sup> así como los nitruros de carbono.<sup>171,172</sup>

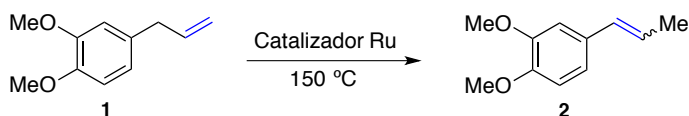
### 4.2. Resultados.

#### 4.2.1. Estudio de catalizadores sólidos de Ru.

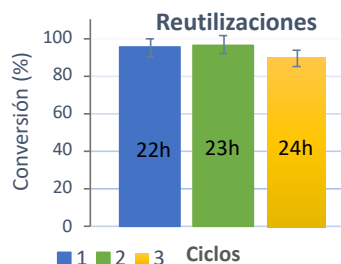
Una cantidad tan extremadamente baja de Ru para la isomerización de alquenos terminales en discontinuo parece suficientemente atractiva para su uso industrial, como se ha mostrado en el capítulo anterior con los compuestos **Veraspice™ 24** e **Isorosalva™ 25**, sintetizados a gran escala por la empresa IFF, sin embargo, desde un punto de vista práctico se suele preferir el uso de catalizadores sólidos.

La Figura 4.1a muestra los resultados catalíticos para la isomerización de **1** a **2** con sólidos soportados sobre Ru. Puede observarse que todos los soportes aquí

ensayados catalizan bien la migración del alqueno terminal, con cantidades de Ru que oscilan entre 50 y 1000 ppm, sin necesidad de disolvente. El Ru puede estar soportado en forma catiónica, reducido o no bajo H<sub>2</sub>, o alternativamente, pueden utilizarse en forma de nanopartículas de Ru disponibles comercialmente sobre alúmina o carbono. Ru/KY se refiere a la zeolita NaY intercambiada primero con K<sup>+</sup> y posteriormente impregnada con RuCl<sub>3</sub>. La Figura 4.1b muestra que este catalizador sólido es reutilizable hasta 3 veces con mínima pérdida de actividad.



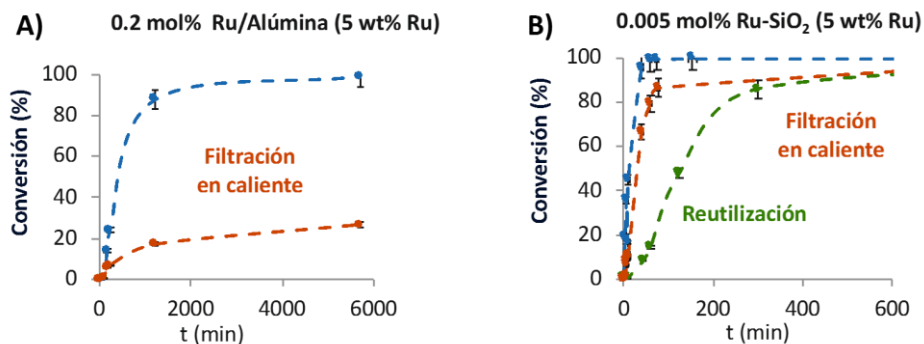
Entrada	Catalizador	mol %	t (h)	Conversión (%)
1	Ru/SiO <sub>2</sub> (5 wt%)	0.005	1	99
2	Ru/TiO <sub>2</sub> (5 wt%)	0.1	17	98
3	Ru/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (3 wt%)	0.1	17	89
4	Ru/Alúmina (5 wt%)	0.2	20	88
5	Ru/C (5 wt%)	0.1	18	81
6	Ru/KY (1 wt%)	0.01	22	95



**Figura 4.1:** Resultados para la isomerización de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2** en las condiciones descritas, con diferentes catalizadores sólidos de Ru soportados (izquierda). Reutilizaciones del catalizador Ru/KY (derecha).

También se realizaron experimentos de lixiviación para los catalizadores de Ru/Alúmina y de Ru/SiO<sub>2</sub>, como puede observarse en la Figura 4.2. Al realizar el experimento de filtración en caliente con el catalizador Ru-Alúmina, se puede apreciar una mínima actividad catalítica, debido a la presencia de especies activas en disolución. En concordancia, la Figura 4.2b muestra que se observa una disminución de la velocidad inicial tras un primer uso del catalizador Ru-SiO<sub>2</sub>. Sin embargo, la cantidad de Ru lixiviado en la disolución está por debajo del límite de detección de las medidas de espectroscopía de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES, <0,1 ppm). Después de enfriar la mezcla, el catalizador sólido puede reutilizarse con casi el mismo rendimiento final del producto **2** después de 24 horas. Estos resultados pueden explicarse por la

reposición de Ru en el soporte a temperatura ambiente,<sup>173</sup> y aportan la posibilidad de emplear catalizadores sólidos reutilizables para esta reacción de isomerización.<sup>174,175</sup>

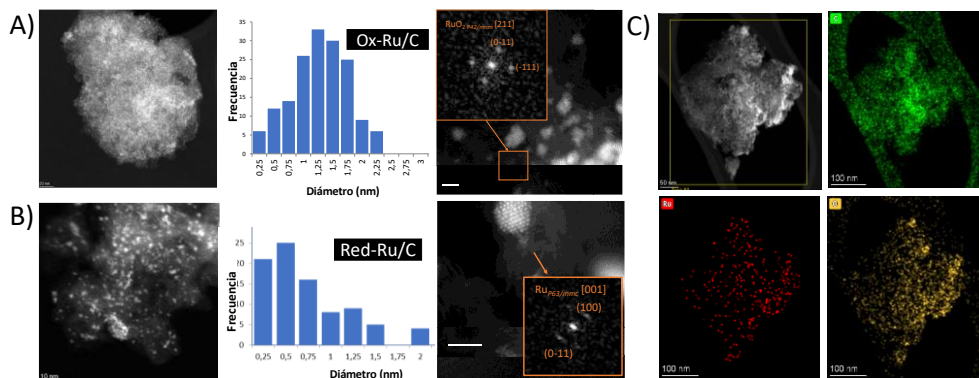


**Figura 4.2:** A) Experimento de lixiviación para el catalizador comercial Ru/Alúmina. B) Experimento de lixiviación y reutilización para el catalizador Ru/SiO<sub>2</sub>.

A raíz de estos resultados, se llevo a cabo el estudio de la reacción de isomerización de alquenos terminales con otros catalizadores heterogéneos. Para ello se sintetizaron y emplearon catalizadores de Ru soportado sobre carbono, como se mostrará en los siguientes apartados. Además, teniendo en mente la posibilidad de llevar a cabo la reacción en continuo y en fase gas se emplearon sustratos de cadena alquílica lineal como son el 1-deceno **37** y 1-octeno **38** en lugar de metil eugenol

#### 1.4.2.2. Síntesis y caracterización de los catalizadores de Ru/C.

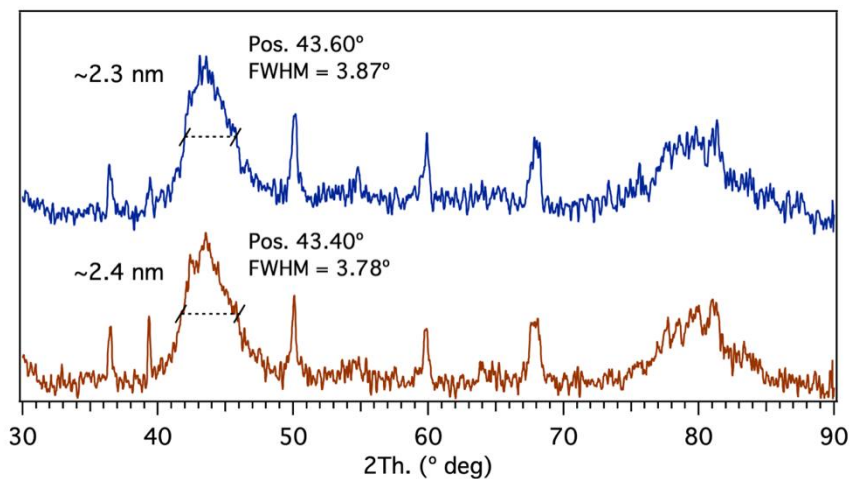
Se prepararon dos muestras de rutenio soportadas sobre carbono, ambas al 5% en peso del metal. El primero se prepara mediante simple impregnación de carbón de alta superficie con una disolución de RuCl<sub>3</sub> en agua y posterior secado a 100 °C en un horno. A este catalizador lo denominamos **ox-Ru/C**. La segunda muestra se obtiene tras la hidrogenación del primero a 300 °C bajo una corriente de H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>, y se nombra **red-Ru/C**. La Figura 4.3 muestra la caracterización por HAADF-STEM (por sus siglas en inglés, *High-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy*) de los dos catalizadores sintetizados, donde se puede ver que ambos catalizadores muestran un tamaño de partícula promedio relativamente similar y dispersión, alrededor de 1.0-1.5 ± 0.5 nm.



**Figura 4.3:** A) Imagen representativa HAADF-STEM, histograma y patrón de difracción digital para el mapeo EDS **ox-Ru/C**. (B) Los mismos análisis para **red-Ru/C**. C) Mapeo EDS de **red-Ru/C**, donde se puede ver la ubicación de los átomos C, Ru y O en el sólido.

La Figura 4.3 también muestra que, mientras **ox-Ru/C** muestra el típico patrón de difracción digital (DDP) para RuOx nanoclusters, **red-Ru/C** muestra el DDP para nanoclusters de Ru(0). EDS (Espectroscopia Dispersiva de Energía) de este último confirma la ausencia de nanoclusters de RuOx después de la reducción, ya que los átomos de oxígeno detectados en EDS se asocian principalmente al soporte de carbono.

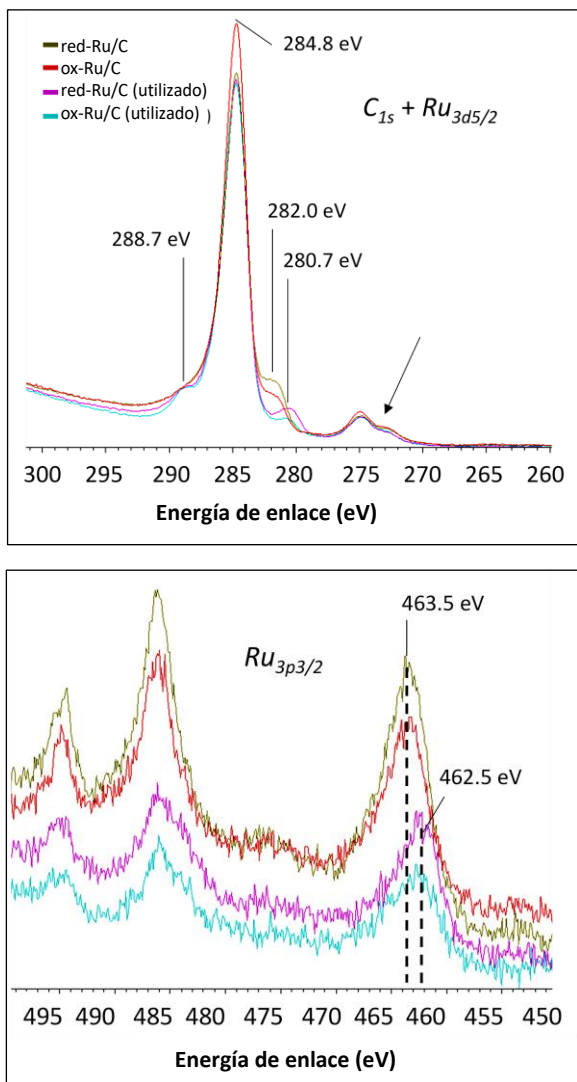
En la Figura 4.4 se puede observar el espectro de difracción de rayos X en polvo (XRD) de ambos catalizadores, confirmando de este modo la ausencia de partículas de Ru por encima de 3 nm, según la ecuación de Scherrer.



**Figura 4.4:** Espectro de difracción de rayos X en polvo de **ox-Ru/C** (azul) y **red-Ru/C** expuesto al aire (rojo) y el tamaño medio de las nanopartículas correspondientes de acuerdo con la ecuación de Scherrer, utilizando un factor de forma de 0.9.

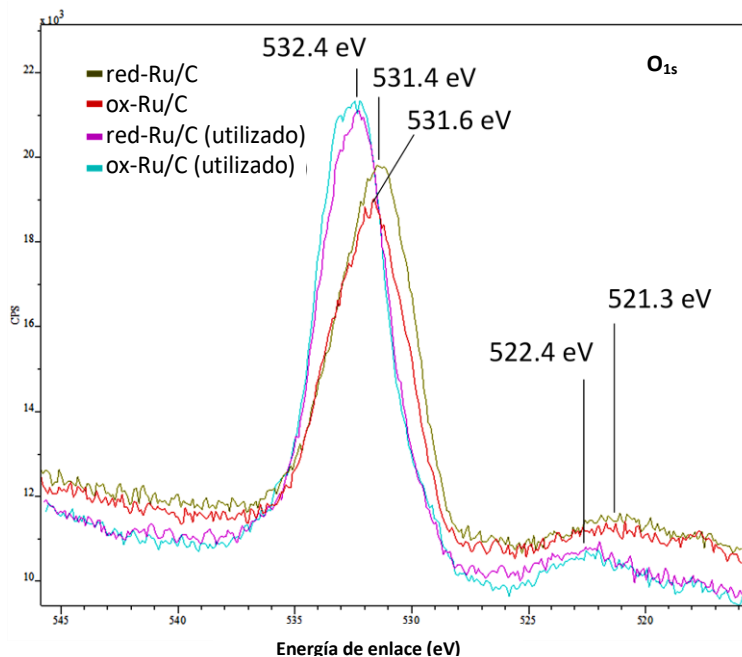
La Figura 4.5 muestra las mediciones de espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) para **ox-Ru/C** y **red-Ru/C**, expuestos al aire. Ru(II) es la principal especie en superficie en ambos casos, con energías de enlace de 282.0 y 463.5 eV en las áreas XPS de  $\text{Ru}_{3d5/2}$  y  $\text{Ru}_{3p3/2}$ , respectivamente.<sup>176,177</sup> Estos resultados tienen sentido teniendo en cuenta la fácil oxidación aeróbica de pequeñas nanopartículas de Ru en superficie, incluso después de la reducción.





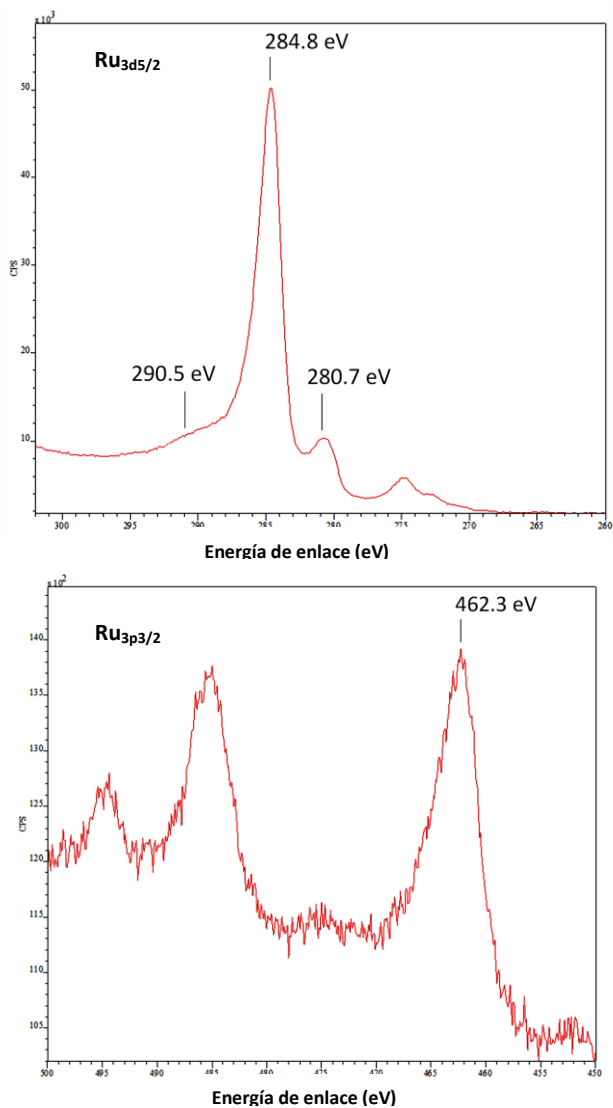
**Figura 4.5:** Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) de **ox-Ru/C** y **red-Ru/C** expuestos al aire, frescos y utilizados en la fase gaseosa mostrando las áreas  $Ru_{3d5/2}$  (arriba) y  $Ru_{3p3/2}$  (abajo).

Los resultados del XPS de  $O_{1s}$  confirman la oxidación en la superficie de nanopartículas para ambos catalizadores de Ru (Figura 4.6). Por lo tanto, se repitió la medición de XPS para **red-Ru/C**, pero esta vez evitando cualquier contacto con el aire.

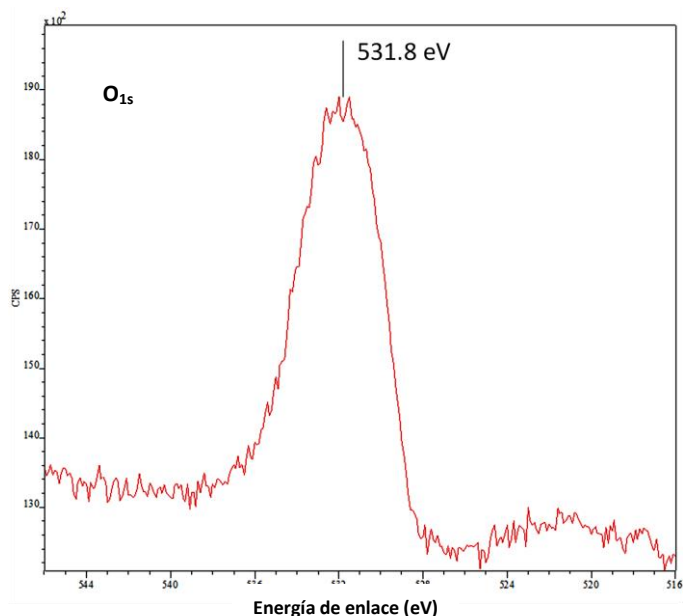


**Figura 4.6:**  $O_{1s}$  Espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) de **ox-Ru/C** y **red-Ru/C** expuestos al aire, frescos y usados.

Los resultados (Figura 4.7) muestran valores de energía de enlace más bajos como era de suponer para Ru(0), 280.7 y 462.3 eV en el área de XPS para  $Ru_{3d_{5/2}}$  y  $Ru_{3p_{3/2}}$ , respectivamente. Los resultados de XPS de  $O_{1s}$  correspondientes, confirman el estado de oxidación Ru(0) en la muestra de **red-Ru/C**, ya que la energía para el átomo de oxígeno disminuye de 532.4 a 531.8 eV (Figura 4.8). Estos resultados indican claramente que la muestra de **ox-Ru/C** contiene principalmente Ru(II) y la muestra de **red-Ru/C** contiene un núcleo de Ru(0) rodeado por una superficie de Ru(II) si se deja expuesto al aire.



**Figura 4.7:** Espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) de una muestra de **red-Ru/C** sin contacto con el aire, mostrando las áreas Ru<sub>3d5/2</sub> (arriba) y Ru<sub>3p3/2</sub> (abajo).



**Figura 4.8:** O<sub>1s</sub> espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) de **red-Ru/C** sin contacto con el aire.

El estudio HAADF-STEM también revela la estructura porosa del soporte antes y después del tratamiento de hidrogenación (Figura 4.9), y se puede apreciar la buena correlación de los histogramas con aumentos crecientes de 1.1Mx y >4.0Mx, la buena dispersión de partículas para ambos sólidos (Figuras 4.10 y 4.11), y la presencia de clústeres subnanométricos y nanoclústeres en ambas muestras (Figuras 4.12 y 4.13). Así, se puede decir que las muestras **ox-Ru/C** y **red-Ru/C** solo se diferencian en el estado de oxidación de Ru, es decir (II) y (0) respectivamente.

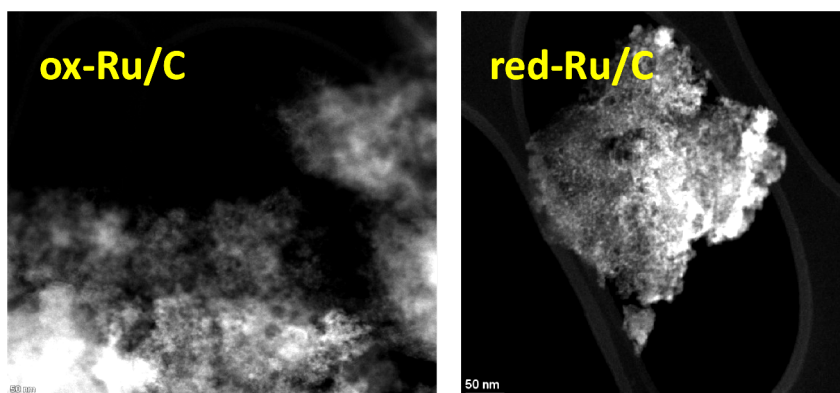
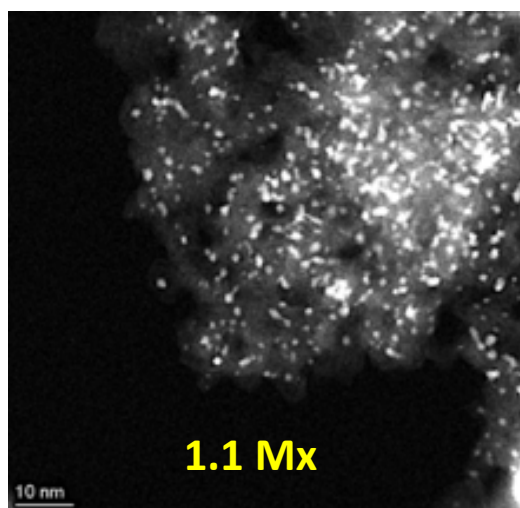
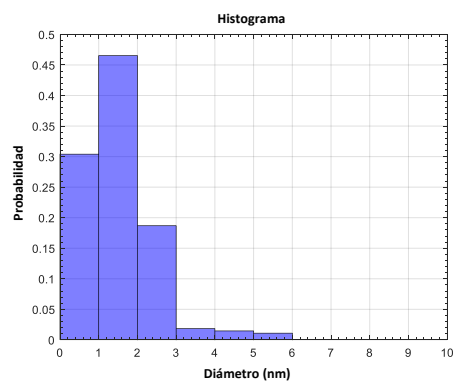
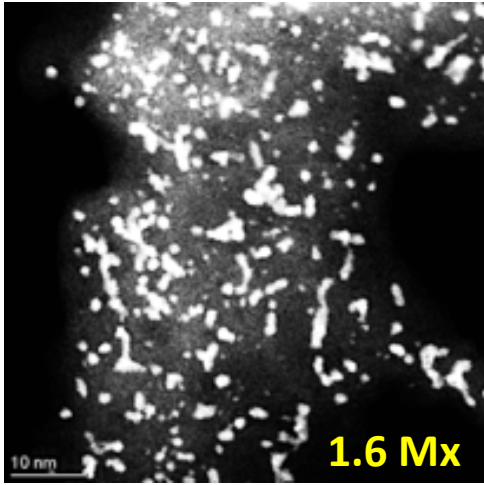


Figura 4.9: Imágenes HAADF-STEM de ox-Ru/C y red-Ru/C mostrando la porosidad de cada catalizador sólido.

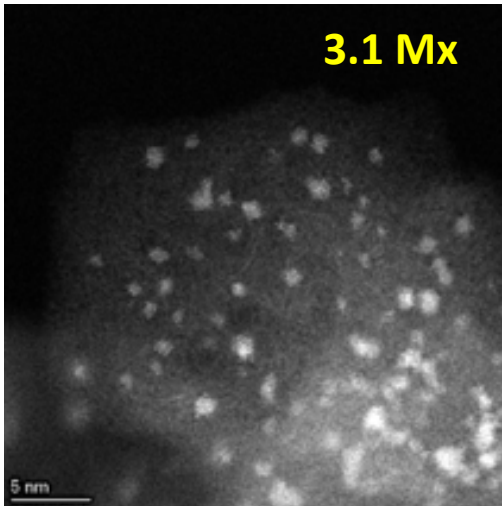
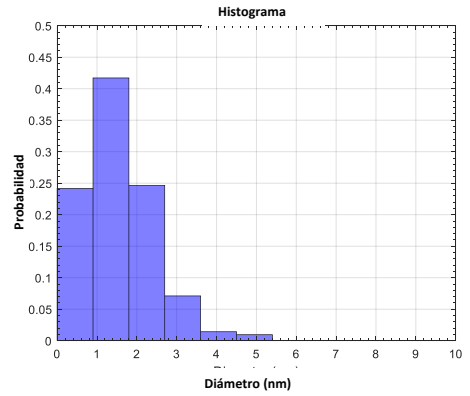


Partículas totales : 272  
Dispersión: 46.7%  
Diámetro medio:  $1.51 \pm 0.07$  nm

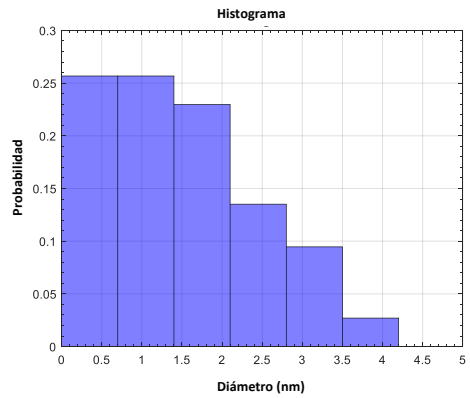


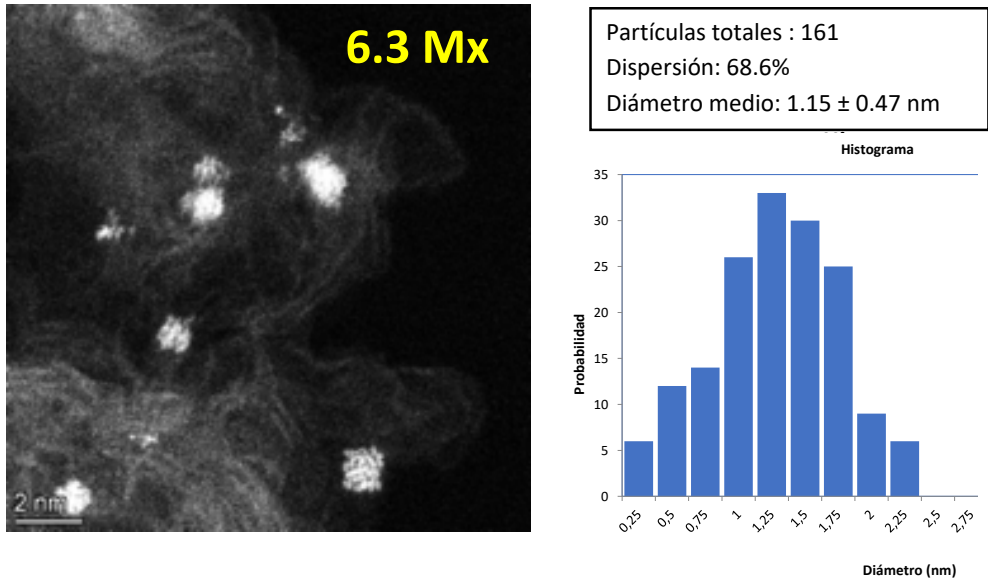


Partículas totales : 210  
Dispersión: 51.0%  
Diámetro medio:  $1.52 \pm 0.07$  nm

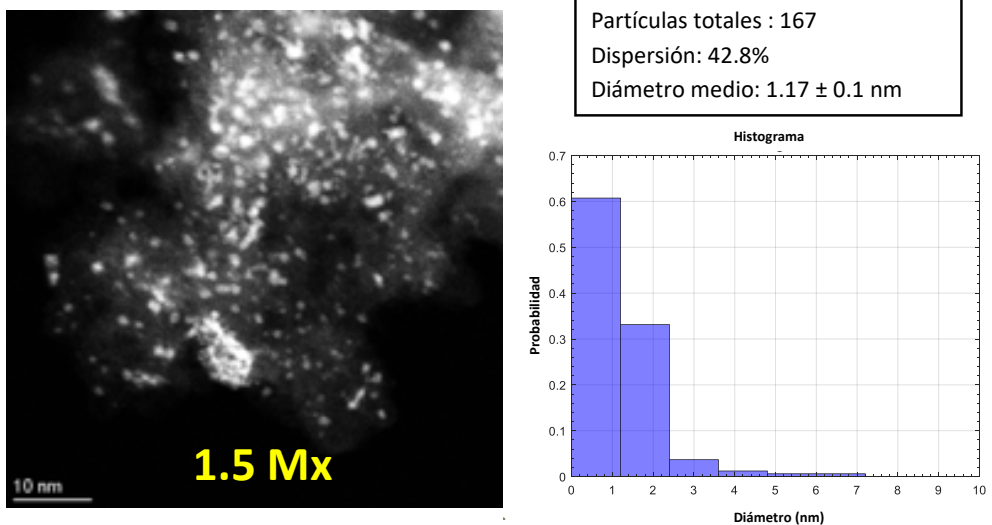


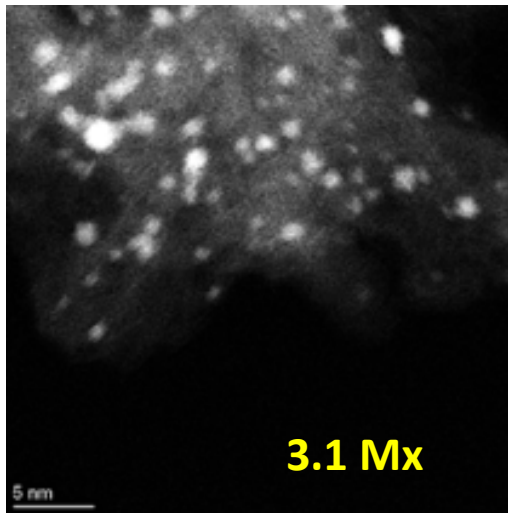
Partículas totales : 73  
Dispersión: 50.4%  
Diámetro medio:  $1.52 \pm 0.14$  nm



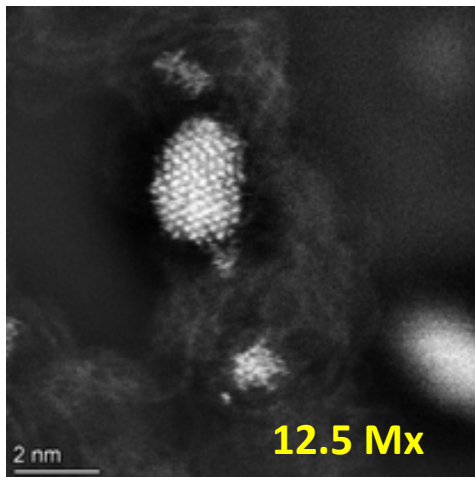
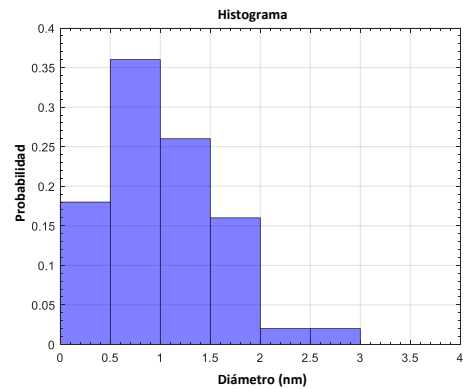


**Figura 4.10:** Imágenes de **ox-Ru/C** de HAADF-STEM (izquierda) y el correspondiente análisis de tamaño e histogramas (derecha) con incremento de los aumentos: 1.1 a 6.3 Mx (de arriba a abajo).

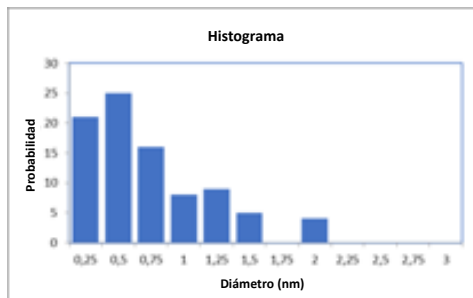




Partículas totales : 59  
Dispersión: 37.9%  
Diámetro medio:  $1.85 \pm 0.22$  nm

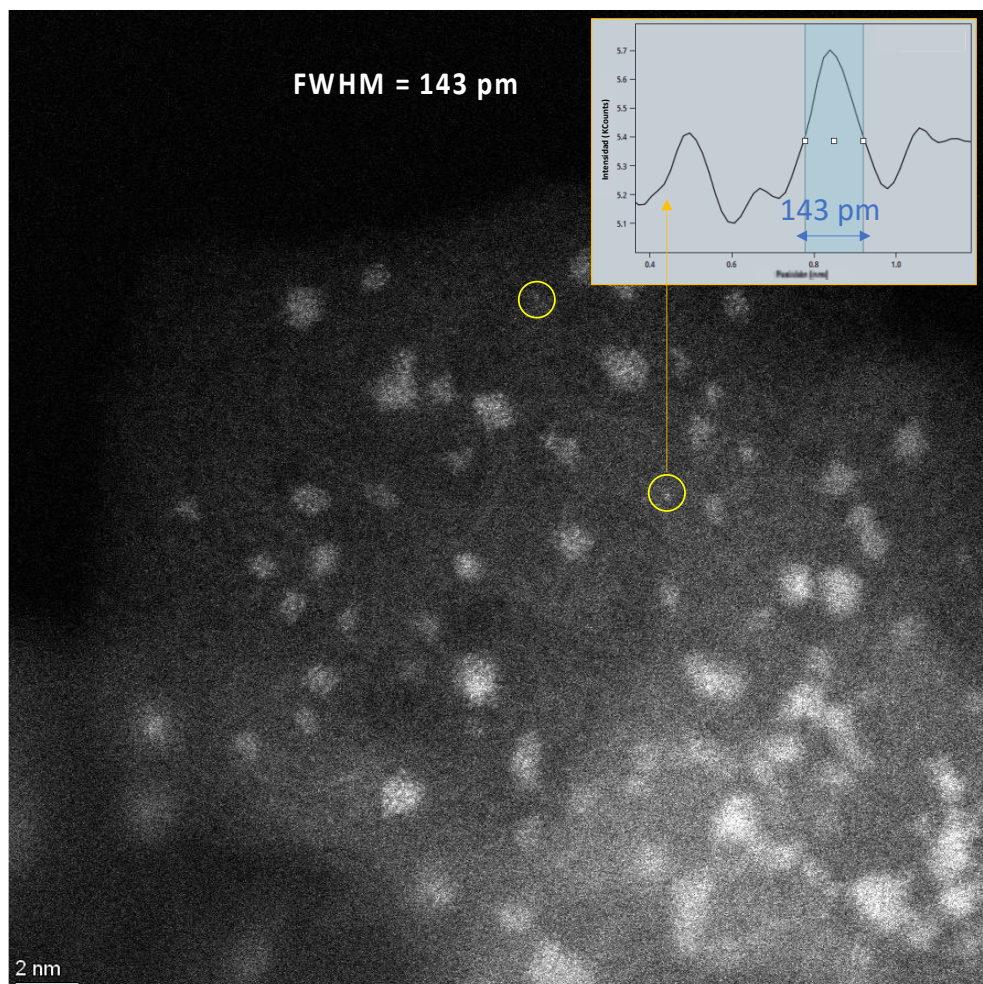


Partículas totales : 89  
Dispersión: 78.8%  
Diámetro medio:  $0.83 \pm 0.06$  nm

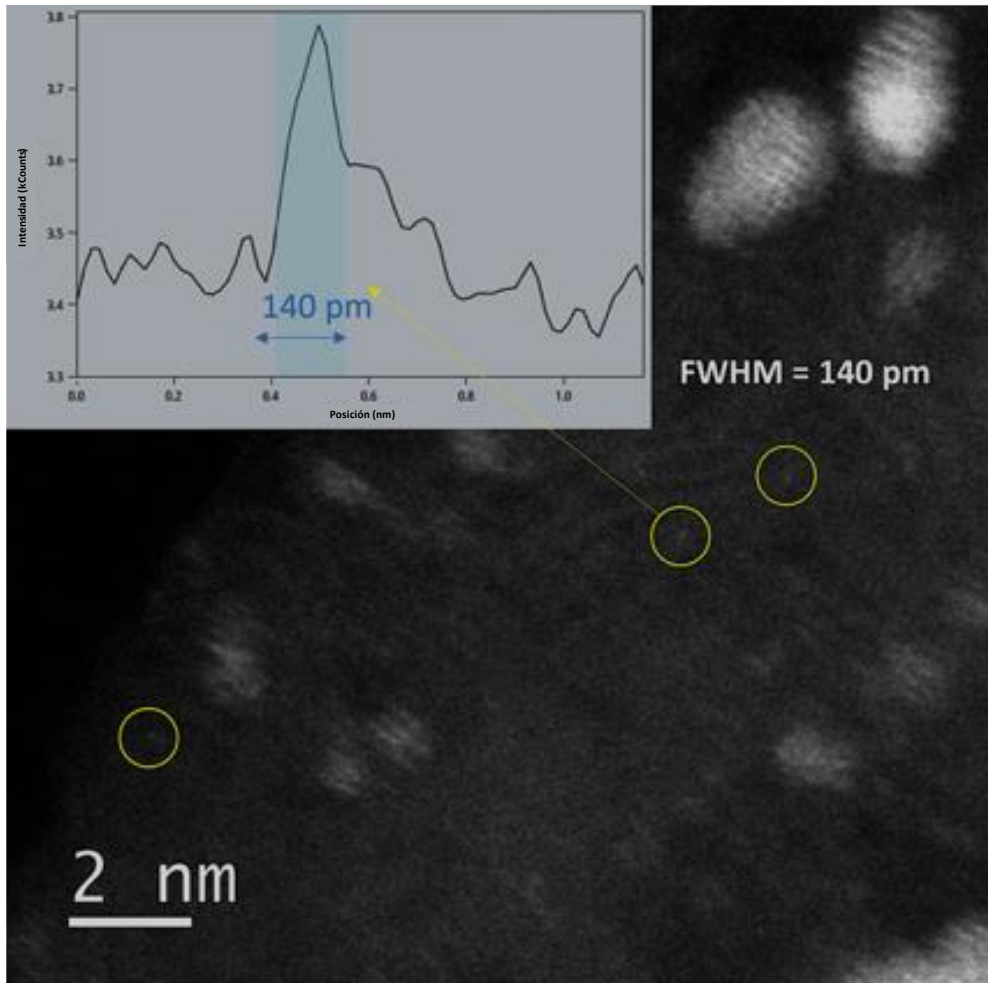


**Figura 4.11:** Imágenes HAADF-STEM de **red-Ru/C** (izquierda) y el correspondiente análisis de tamaño e histogramas (derecha) con incremento de los aumentos: 1.5 a 12.5 Mx (de arriba a abajo).





**Figura 4.12:** ox-Ru/C: imagen de aberración corregida (AC)-HAADF-STEM que muestra la presencia de grupos de RuOx sub-nanométricos y nanométricos (círculos). Se utilizó el perfil de intensidad para cuantificar el tamaño de estas unidades subnanométricas.

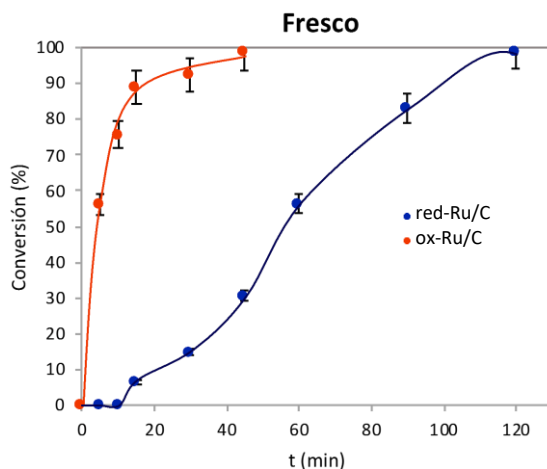
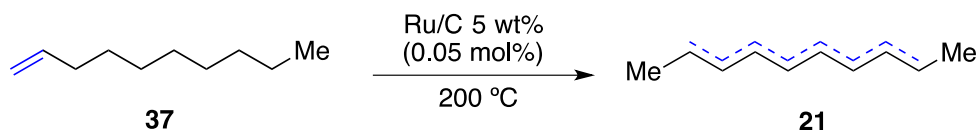


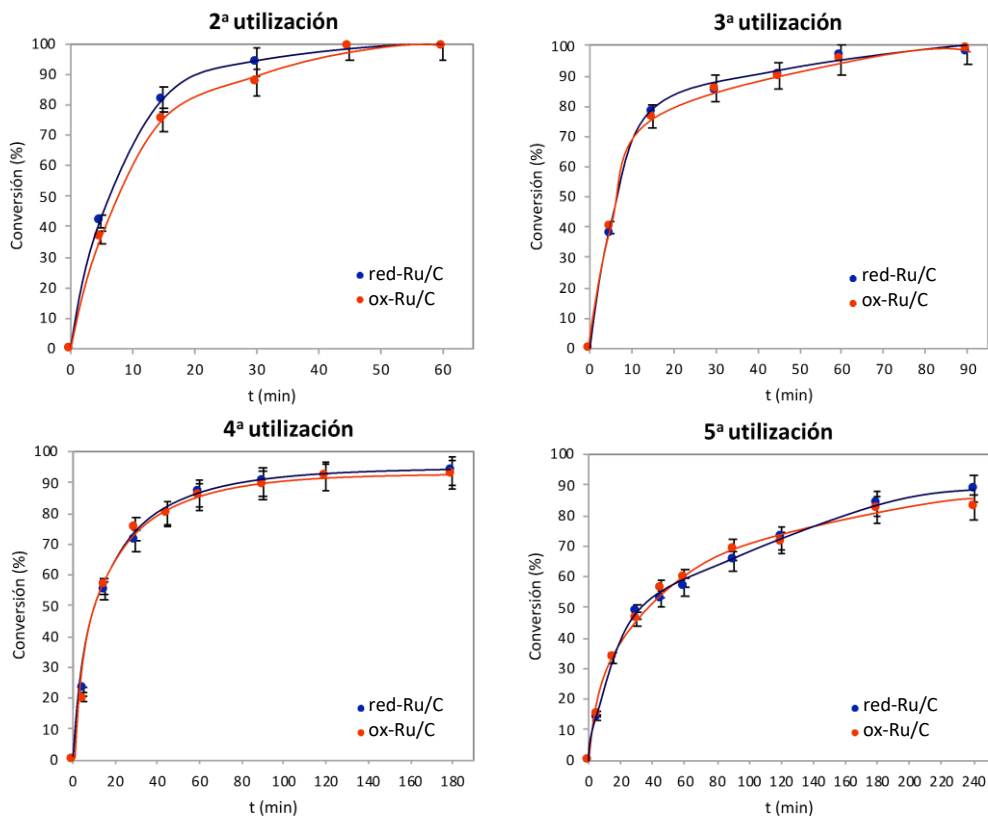
**Figura 4.13: red-Ru/C:** imagen con corrección de aberración (AC)-HAADF-STEM que muestra la presencia de grupos de RuOx sub-nanométricos y nanométricos (círculos). Se utilizó el perfil de intensidad para cuantificar el tamaño de estas unidades subnanométricas.

### 4.2.3. Resultados de los catalizadores sólidos.

#### 4.2.3.1. En disolución.

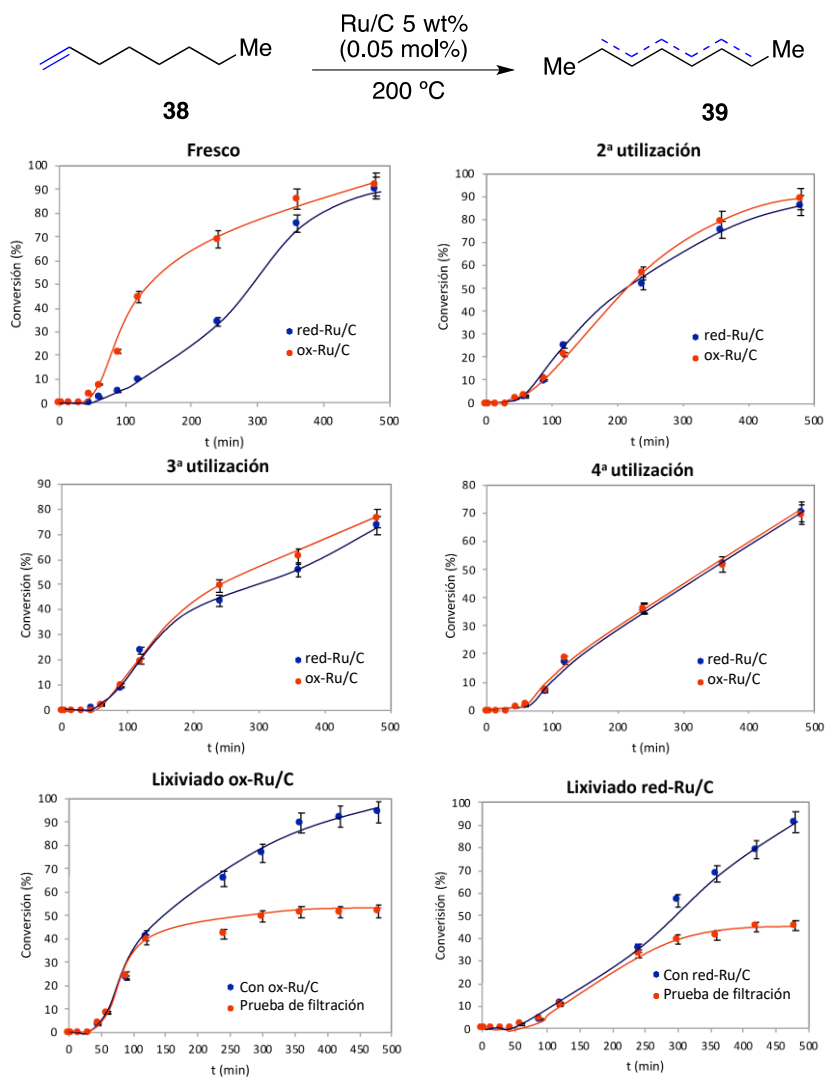
Los catalizadores **ox-Ru/C** y **red-Ru/C** se emplearon para la reacción de isomerización de 1-deceno **37**, y 1-octeno **38**. La Figura 4.14 muestra que ambos catalizadores sólidos son activos para la isomerización presentando distintos perfiles de reacción. **ox-Ru/C** muestra una alta actividad catalítica desde el principio de la reacción, representada por una curva de langmuir típica, sin ningún tiempo de inducción apreciable, conduciendo a la formación completa de los distintos isómeros del producto **21** en solo 40 minutos a 200 °C. Sin embargo, **red-Ru/C** muestra un tiempo de inducción claro, después del cual la actividad catalítica se vuelve similar a la mostrada por **ox-Ru/C**. En un segundo uso, la actividad catalítica de ambos catalizadores es casi idéntica, sin tiempo de inducción y dando cuantitativamente **21** en 40 minutos, en lugar de 120 minutos, la similitud en la actividad catalítica de **ox** y **red-Ru/C** reutilizados se hace más evidente tras el tercer, cuarto y quinto uso (Figura 4.14).





**Figura 4.14:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-deceno **37** a los alquenos internos correspondientes **21** catalizados por **ox-Ru/C** y **red-Ru/C**, frescos y reutilizados hasta 5 veces, bajo las condiciones de reacción indicadas. Las barras de error representan una incertidumbre del 5%.

Los mismos resultados se obtuvieron para la isomerización de 1-octeno **38** a los alquenos internos correspondientes **39**, empleando una temperatura de reacción de 150 °C (Figura 4.15). Los experimentos de filtración en caliente para la reacción con 1-octeno **10** muestran que las especies de Ru activas permanecen en el sólido y no se filtran a la disolución durante el transcurso de la reacción (Figura 4.15).

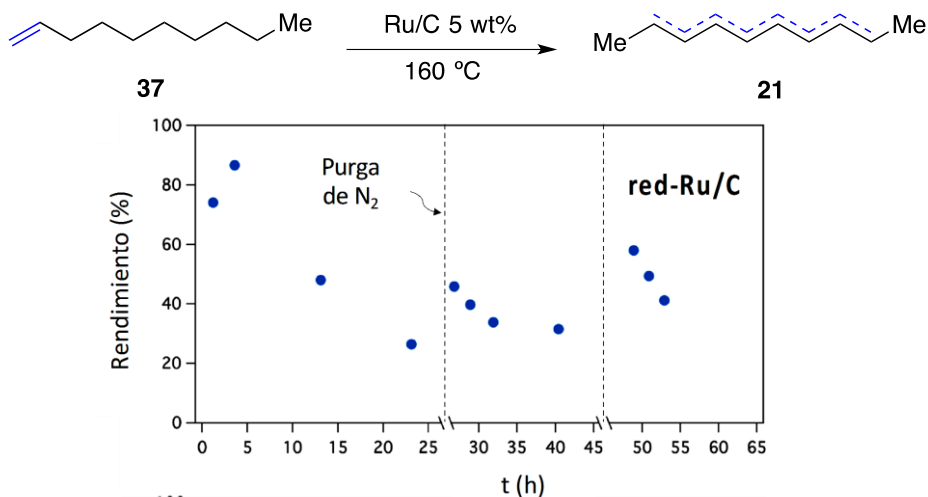


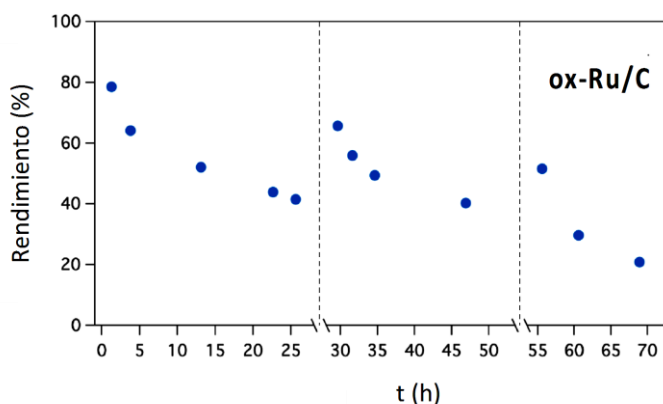
**Figura 4.15:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-octeno **38** a los alquenos internos correspondientes **39** catalizados por **ox-Ru/C** y **red-Ru/C**, frescos y reutilizados hasta 4 veces, bajo las condiciones de reacción indicadas. Experimentos de filtración en caliente para **ox-Ru/C** y **red-Ru/C**. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

Los resultados obtenidos para ambos alquenos **37** y **38**, sugieren que las especies de Ru presentes originalmente en **red-Ru/C** no son las especies catalíticamente activas para la reacción de isomerización, sino que evolucionan a las especies activas durante los primeros minutos de reacción, y que estas especies de Ru activas son similares a las soportadas en **ox-Ru/C**.

#### 4.2.3.2. Fase gas.

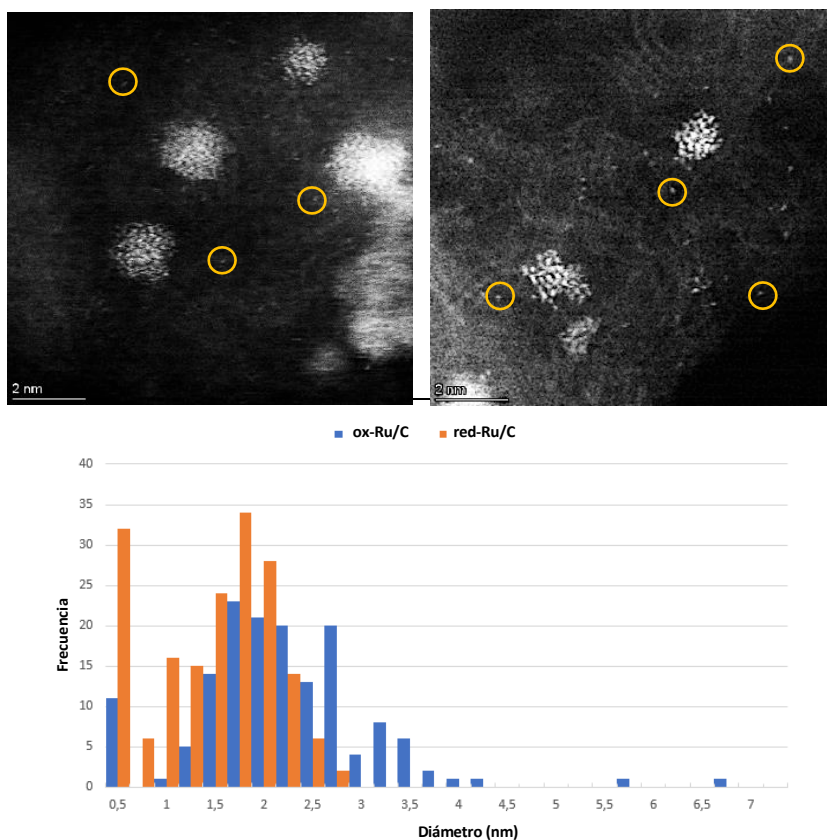
La figura 4.16 muestra los resultados de la reacción de isomerización de **37** a **21** en fase gas, en un reactor tubular de lecho fijo que contiene el catalizador Ru/C correspondiente. Se puede ver que **red-Ru/C** cataliza la reacción después de un tiempo de inducción de 5 horas. En contraste, **ox-Ru/C** cataliza la reacción a su velocidad máxima desde el comienzo del experimento, sin ningún tiempo de inducción detectable. La desactivación ocurre en ambos catalizadores, esta desactivación podría ser paliada después de pasar una corriente de N<sub>2</sub> a modo de purga sobre el catalizador sólido usado. A pesar de la continua desactivación con el tiempo, ambos catalizadores de Ru/C mantienen rendimientos estables de **21** alrededor del 50% tras un tiempo de reacción de 50 horas.





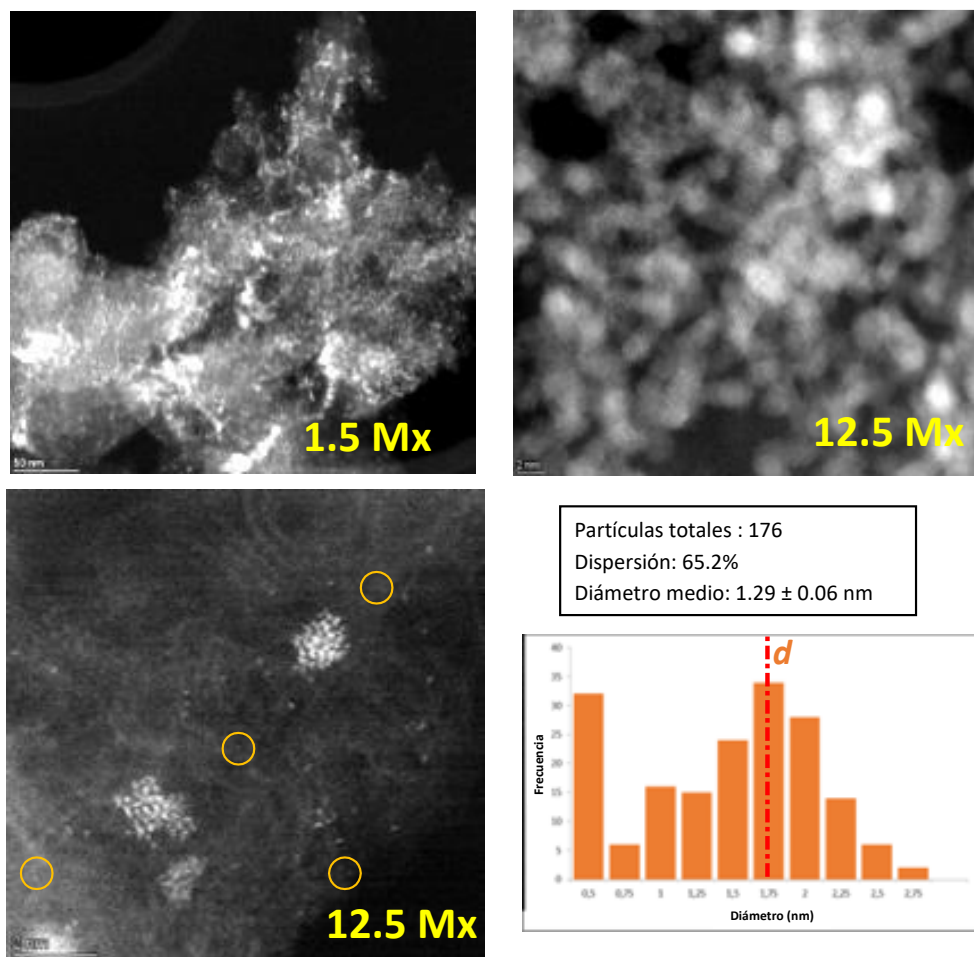
**Figura 4.16:** Resultados cinéticos para la isomerización de **37** a **21** en fase gas catalizada por **red-Ru/C** (arriba) y **ox-Ru/C** (abajo) en las condiciones de reacción indicadas. Las líneas discontinuas indican una parada de la reacción y purga de  $N_2$ .

La figura 4.17 muestra el análisis de microscopia de los catalizadores sólidos usados. Tanto **red-Ru/C** como **ox-Ru/C** muestran imágenes de microscopia de alta resolución muy similares, compuestas por átomos muy pequeños (<2 nm) de Ru. Los histogramas correlativos de ambos catalizadores usados son también muy similares (Figura 4.17 y Figuras 4.18 y 4.19). Estos resultados están en línea con la actividad catalítica observada tanto para el catalizador **ox-Ru/C** como para **red-Ru/C** después del tiempo de inducción, no solo en la fase gas, sino también en la fase líquida. Es cierto que el **ox-Ru/C** usado muestra la formación de algunos “nanorods” de RuOx (Figura 4.19), sin embargo, las principales especies presentes en la superficie son nanopartículas y átomos individuales de Ru.<sup>178</sup> Estos átomos individuales podrían haberse generado, in situ, durante el proceso de reacción.<sup>179</sup> Cabe señalar aquí que las nanopartículas de Ru también pueden formar hidruros en la superficie, con capacidad para activar alquenos.<sup>180</sup>

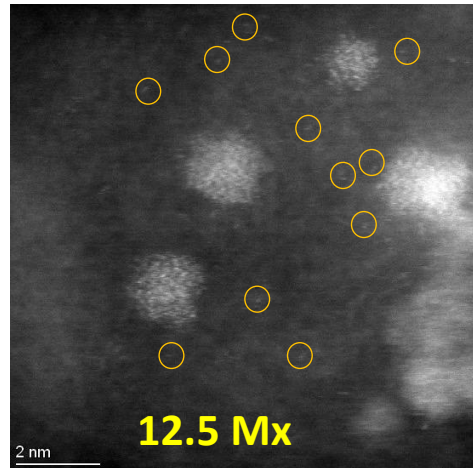
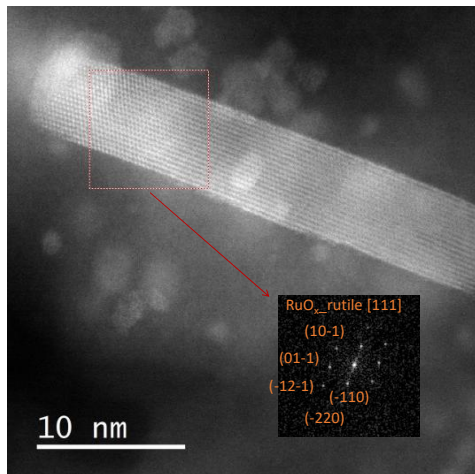
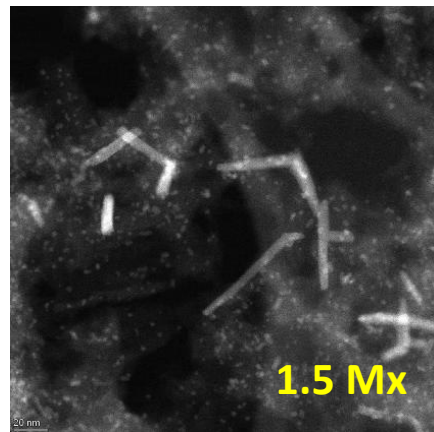
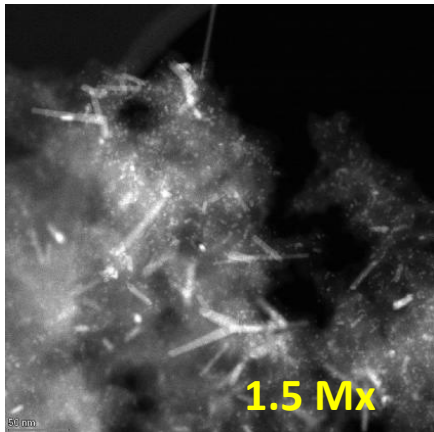


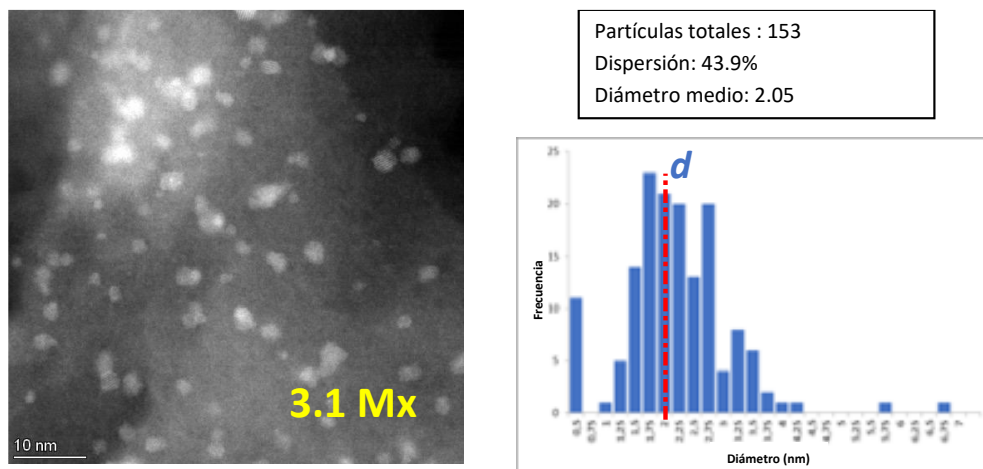
**Figura 4.17:** Imágenes representativas de HAADF-STEM de **red-Ru/C** (arriba a la izquierda) y **ox-Ru/C** (arriba a la derecha) después de la isomerización de **37** a **21**, en flujo, en fase gas, e histogramas comparativos de los catalizadores de Ru/C después de la reacción. Los átomos de Ru individuales están rodeados en naranja (los círculos se utilizan como una guía para el ojo).





**Figura 4.18:** Muestra de **red-Ru/C** después de catalizar la reacción de isomerización de 1-deceno **37** en fase gas. Imágenes HAADF-STEM con aumentos crecientes: 1.5 a 12.5 Mx (arriba y abajo a la izquierda). Los átomos de Ru individuales están rodeados en amarillo. También se muestran análisis de tamaño e histograma de microimágenes representativas (abajo a la derecha).

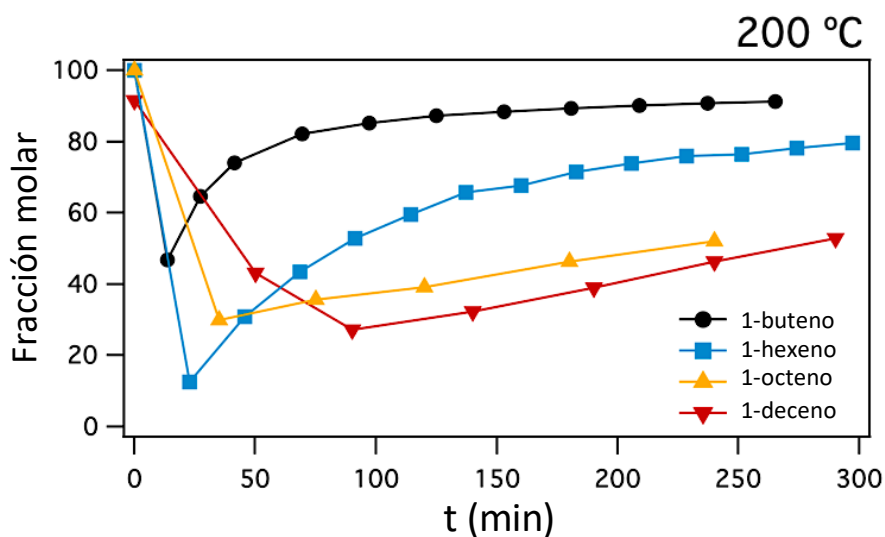




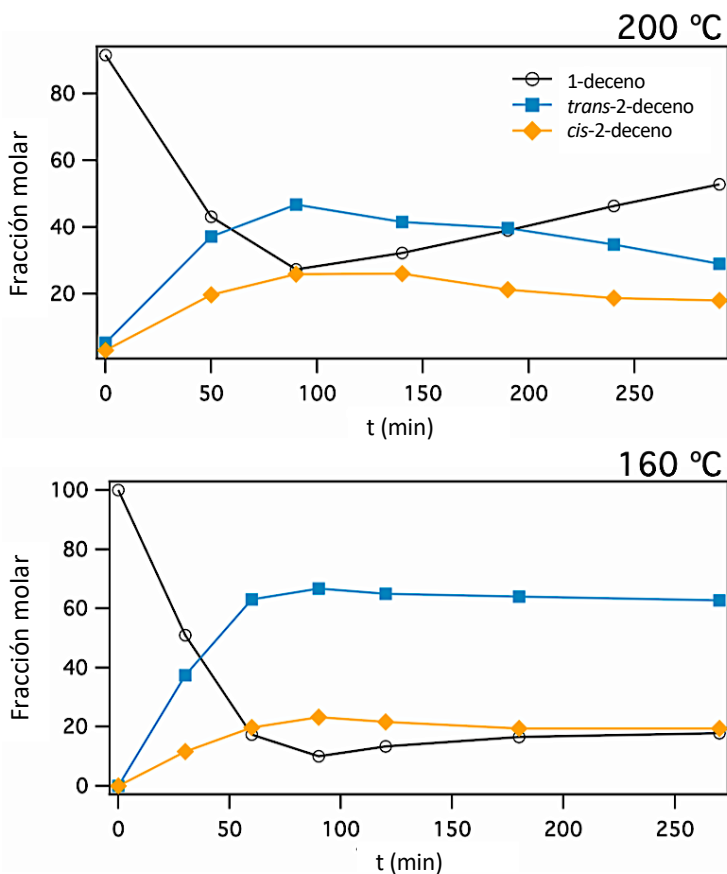
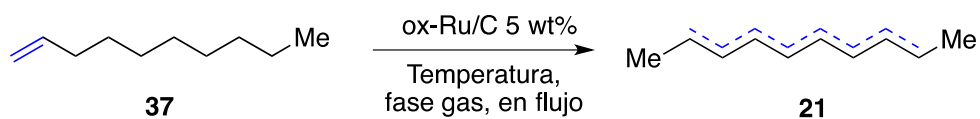
**Figura 4.19:** Muestra de **ox-Ru/C** después de catalizar la reacción de isomerización de 1-deceno **37** en fase gas. Imágenes HAADF-STEM con aumentos crecientes: 1.5 a 12.5 Mx (arriba, centro y abajo a la izquierda). El análisis EDX correspondiente muestra la presencia de nanopartículas de rutilo RuOx (centro a la izquierda). Los átomos de Ru individuales están rodeados de amarillo. También se muestran análisis de tamaño e histograma de microimágenes representativas (abajo a la derecha).

Las señales de XPS  $Ru_{3d_{5/2}}$ ,  $Ru_{3p_{3/2}}$  y  $O_{1s}$  para los catalizadores **red-Ru/C** y **ox-Ru/C** usados, muestran señales en 280.7, 462.5 y 531.5 eV después de su uso (Figura 4.5 y Figura 4.6), estos valores concuerdan con los obtenidos para **red-Ru/C** evitando la exposición al aire. Además, una nueva señal XPS de  $C_{1s}$  aparece en 288.7 eV (Figura 4.5), compatible con compuestos de alqueno adsorbido. La presencia de Ru(0) y alquenos adsorbidos después de la reacción en la fase gas, puede explicar la rápida desactivación observada para ambos catalizadores.

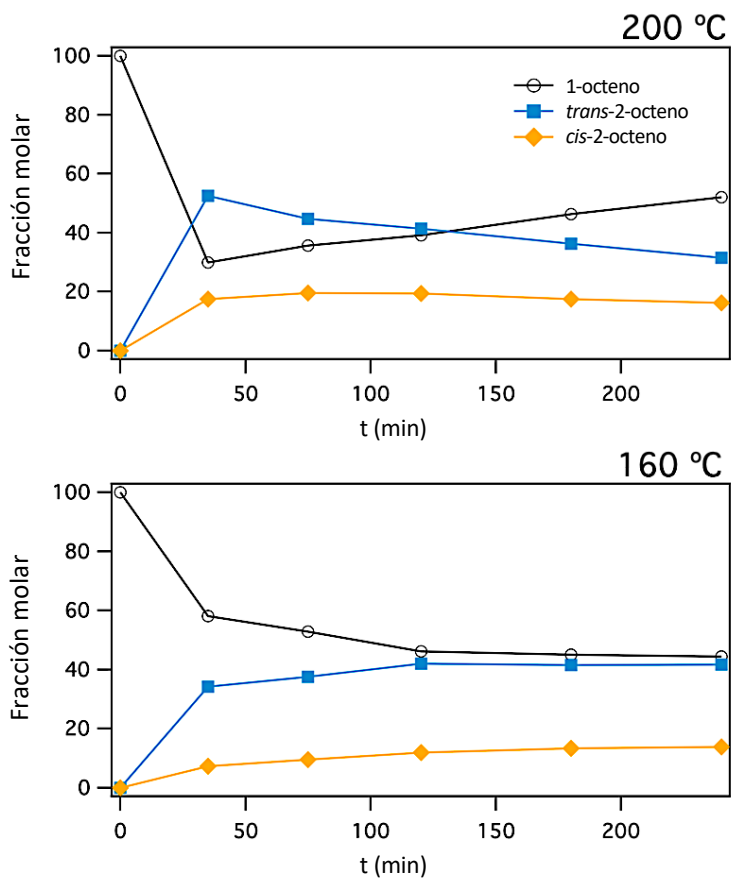
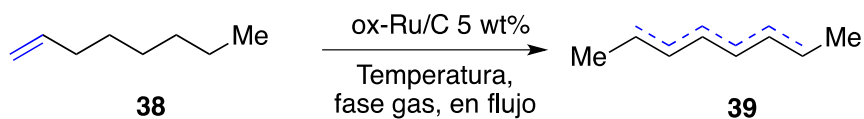
Para comprobar este efecto, realizamos nuevos experimentos en fase gas con 1-octeno **38**, 1-hexeno **40** y 1-buteno **42**, para evaluar si los alquenos más pequeños, que son más propensos a adsorberse en la superficie catalítica, desactivan antes los catalizadores Ru/C. Los resultados se muestran en las Figuras 4.19-4.23 y la tabla 4.1. Como cabía esperar, cuanto menor es el alqueno terminal de partida, mayor desactivación se observa. En todos los casos, la distribución de productos *cis/trans* fue casi la misma, ~2.5:1.



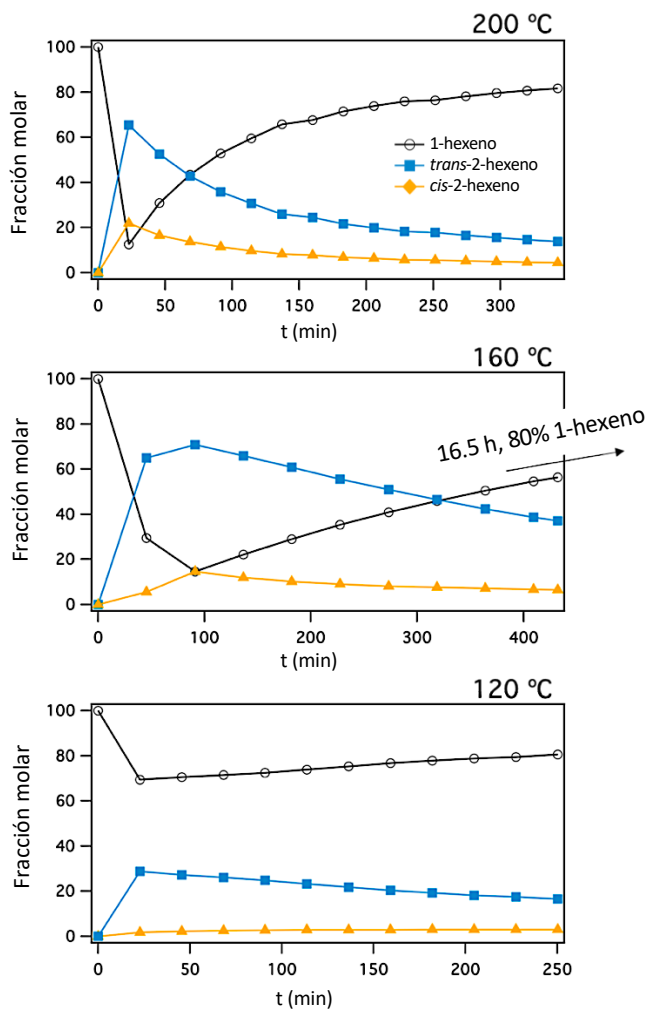
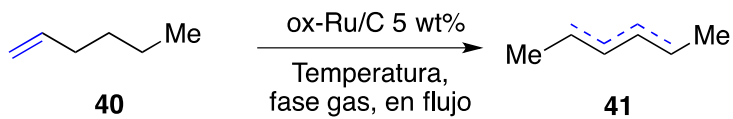
**Figura 4.20:** Resultados cinéticos para la isomerización de diferentes alquenos terminales lineales en fase gas, catalizada por **ox-Ru/C** a 200 °C. La fracción molar se refiere al rendimiento del producto alqueno interno correspondiente, en %.



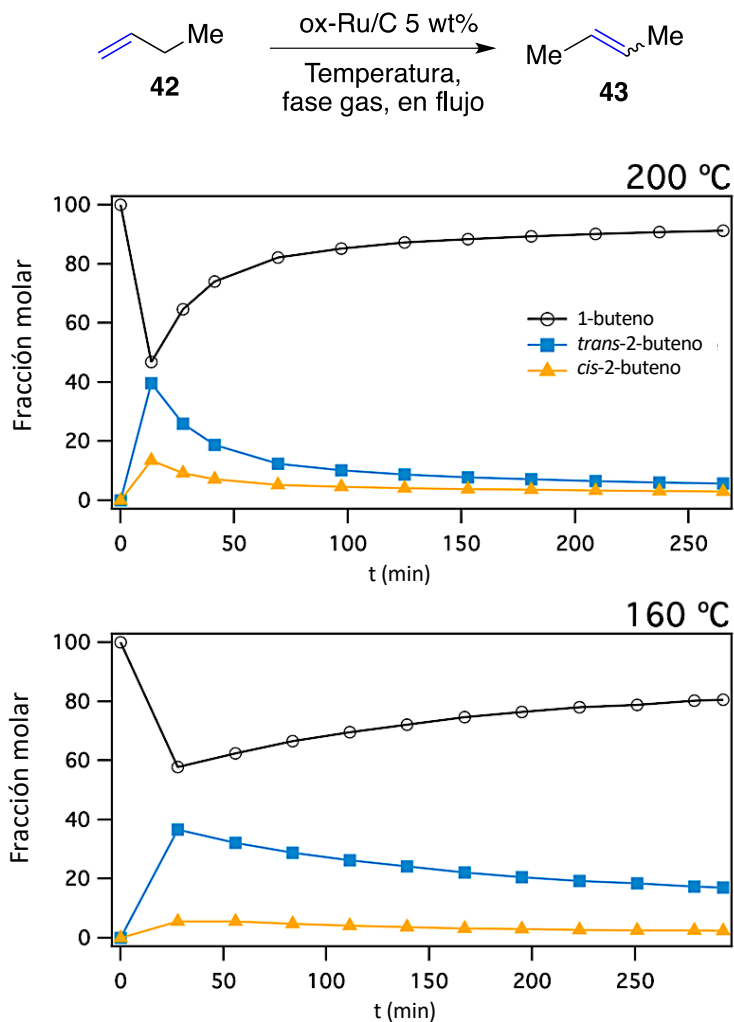
**Figura 4.21:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-deceno **37** a los alquenos internos correspondientes **21** en fase gas, catalizada por **ox-Ru/C** a diferentes temperaturas de reacción. La fracción molar se refiere al rendimiento del producto alqueno interno correspondiente, en %.



**Figura 4.22:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-octeno **38** a los alquenos internos correspondientes **39** en fase gas, catalizada por **ox-Ru/C** a diferentes temperaturas de reacción. La fracción molar se refiere al rendimiento del producto alqueno interno correspondiente, en %.



**Figura 4.23:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-hexeno **40** a los alquenos internos correspondientes **41** en fase gas, catalizada por **ox-Ru/C** a diferentes temperaturas de reacción. La fracción molar se refiere al rendimiento del producto alqueno interno correspondiente, en %.



**Figura 4.24:** Resultados cinéticos para la isomerización de 1-buteno **40** a los alquenos internos correspondientes **41** en fase gas, catalizada por **ox-Ru/C** a diferentes temperaturas de reacción. La fracción molar se refiere al rendimiento del producto alqueno interno correspondiente, en %.



**Tabla 4.1:** Número de ciclos del catalizador antes de la desactivación (conversión mas baja del 20%).

Entrada	T (°C)	1-buteno	1-hexeno	1-octeno	1-deceno
1	200	22	46	52*	103*
2	160	72	303	No desactivación	No desactivación
3	120	-	38	-	-

### **4.3. Conclusiones.**

El simple soporte de nanopartículas de RuOx sobre carbón vegetal da lugar a un catalizador sólido para la reacción de isomerización, recuperable e implementable en flujo. Estos resultados abren nuevas vías para catalizar la isomerización de alquenos terminales a internos.

Todos estos resultados conjuntos, nos sugieren que el estado de oxidación de la especie catalítica de Ru, para la isomerización de alquenos terminales con catalizadores Ru/C, es Ru(II), ya sea como átomos individuales o como nanopartículas subnanométricas, y que las formas más reducidas, es decir, Ru(0), son mucho menos activas.

En comparación con la fase líquida, los catalizadores Ru/C sufren una rápida desactivación en fase gas, debido tal vez a la adsorción de subproductos procedentes de las moléculas de alqueno.



## ***Capítulo 5***

---

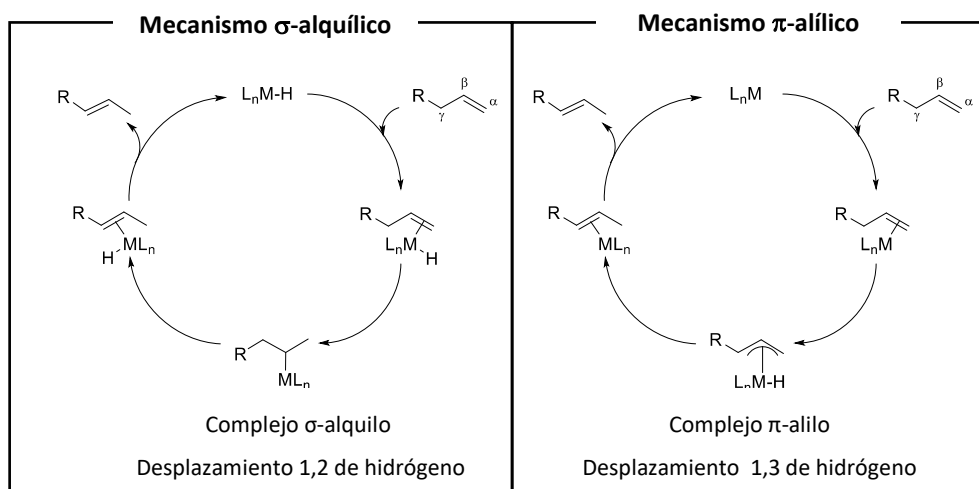
### ***Determinación de la especie catalítica de rutenio y del mecanismo***



## 5.1. Introducción.

### 5.1.1. Mecanismos de isomerización mediados por metales de transición.

Los mecanismos para las isomerizaciones mediadas por metales de transición han sido cuidadosamente determinados, en la mayoría de los casos se asume que dicha reacción se lleva a cabo por una de las vías propuestas en la Figura 5.1.<sup>181</sup> La primera implica como catalizador activo un hidruro metálico de transición, y formación de un intermedio alquílico con el metal de transición, el segundo implica la formación y el colapso de un  $\eta^3$ -alilo tras hidruro. Cada uno de los mecanismos descritos a continuación parte del hecho de que cada paso es reversible, y por lo tanto las reacciones están bajo control termodinámico, en equilibrio.



**Figura 5.1:** Posibles mecanismos para la reacción de isomerización de alquenos terminales con metales de transición,  $\sigma$ -alquílico (izquierda) y  $\pi$ -alílico (derecha).

#### 5.1.1.1. Mecanismo $\sigma$ -alquílico.

Para que este mecanismo ocurra, el catalizador de metal de transición debe tener una posición de coordinación disponible en la esfera de coordinación (por ejemplo, a través de la disociación de un ligando) y un enlace hidruro-metal, que se genera típicamente in situ bajo las condiciones de reacción (Figura 5.1). El átomo metálico

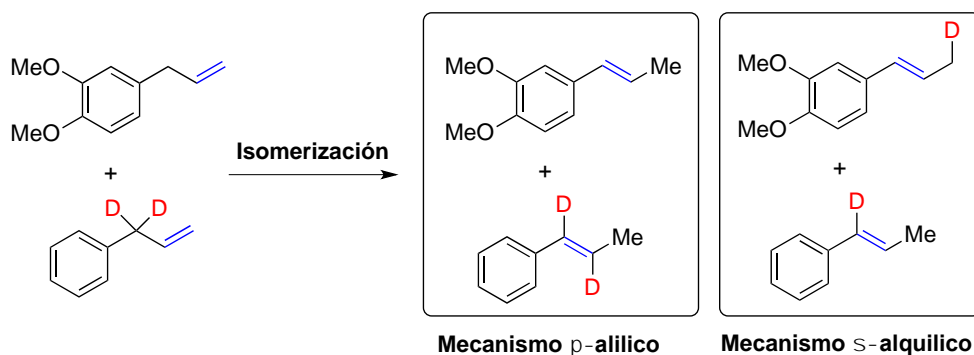
primero se coordina a los electrones  $\pi$  del alqueno, seguido de una reacción de inserción para dar un intermedio alquílico metálico en el carbono primario (externo) o en el secundario (interno). La formación del alquilo metálico en el carbono primario es generalmente más rápida para la mayoría de catalizadores, pero en este caso se volvería al material de partida por medio de una  $\beta$ -eliminación de hidruro con hidrógenos en posiciones más internas, siendo este por tanto un camino no productivo. Sin embargo, si se forma el alquilo metálico en el carbono secundario, el intermedio formado puede producir el alqueno interno tras la  $\beta$ -eliminación de hidruro en la posición siguiente interna, obteniendo de este modo el alqueno interno.

#### 5.1.1.2. Mecanismo $\pi$ -alílico.

El mecanismo alílico requiere un metal de transición capaz de tener dos vacantes en la esfera de coordinación, y no debe haber ningún enlace metal hidruro o el mecanismo que se llevará a cabo será el  $\sigma$ -alquílico (Figura 5.1). El primer paso implica la coordinación de los electrones del alqueno a uno de los sitios vacantes del metal. Esto es seguido por una reacción de adición oxidativa, dando un complejo de hidruro-metal  $\eta^3$ -alilo, que puede colapsar al material de partida o al alqueno interno. El complejo  $\eta^3$  también puede reorganizarse a un complejo  $\eta^1$  como otra vía de reacción.

La diferencia entre estos dos mecanismos puede ser determinada a través del marcaje isotópico con deuterio y realizando experimentos cruzados, con otro compuesto sin marcar (Figura 5.2).<sup>182,183</sup> El mecanismo  $\pi$ -alílico es enteramente intramolecular, e implica un desplazamiento efectivo de 1,3-hidruro como único camino mecanístico mientras que el  $\sigma$ -alquílico el desplazamiento del hidruro es en posiciones 1,2. Por lo tanto, en un experimento cruzado, tal como se observa en la Figura 5.2 el deuterio debe estar solo en las posiciones 1 y 3 del sistema alílico, y no debe incorporarse al sustrato sin deuterar. En el caso del mecanismo  $\sigma$ -alquílico, productos similares a los del mecanismo  $\pi$ -alílico pueden ser detectados, pero además, debe observarse en el sustrato sin deuterar algo de deuteración, y también se puede llevar a cabo la pérdida de deuterio y la incorporación de hidrógeno sobre el sustrato deuterado. También cabe esperar la incorporación de

deuterio en la posición 2 del sistema alílico, debido a que la inserción inicial de hidruro metálico durante la reacción puede tener distinta regioselectividad. Por supuesto, cabe señalar que estos dos mecanismos generales son solo eso, y la vía de reacción específica para diferentes catalizadores de metal de transición dependerá en gran medida de la combinación del metal de transición, ligando, disolvente y sustrato. Se pueden obtener datos mecanísticos más detallados empleando distintas técnicas como, por ejemplo, IR resuelto en tiempo de nanosegundos,<sup>184</sup> RMN,<sup>185</sup> y cálculos DFT.<sup>186</sup>



**Figura 5.2:** Experimentos cruzados con compuestos marcados isotópicamente para la determinación de los posibles mecanismos,  $\pi$ -alílico y  $\sigma$ -alquílico.

### 5.1.2. Pasos pseudoelementales (PEStep) y mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky (FW).

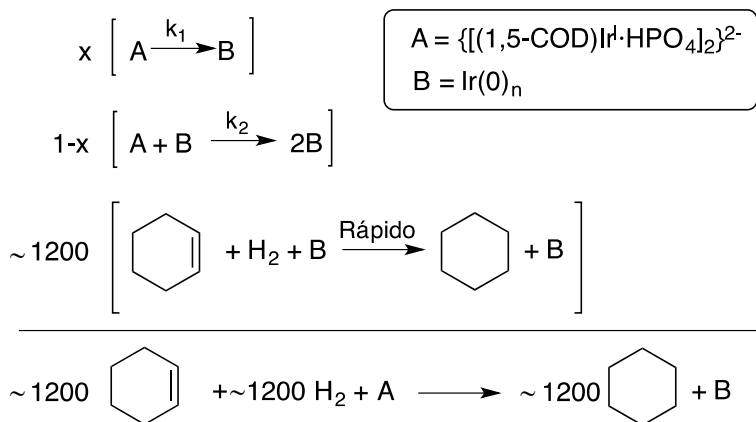
El paso pseudoelemental (PEStep), es un concepto clave para abordar el análisis de los datos cinéticos y los mecanismos subyacentes asociados de sistemas químicos complejos. Se puede definir un PEStep como un bloque de construcción inicial para reacciones más complejas, como un punto de partida para el análisis inicial de la cinética observada y luego construir modelos mecanísticos. Los PESteps típicamente están compuestos de pasos elementales subyacentes y pueden ser

muy útiles, si no necesarios, para el problema de descubrir mecanismos a partir de datos experimentales en reacciones complejas.

Un ejemplo ilustrativo es la reacción de formación de nanopartículas de  $\text{Ir}(0)_n$ , el cual consta de muchos pasos elementales subyacentes que, sin embargo, pueden tratarse inicialmente desde el punto de vista cinético como sólo dos PESTeps lo que supone una reducción cualitativa de la complejidad de la reacción.

### 5.1.2.1. Mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky (FW) para la formación autocatalítica de nanopartículas.

En 1997, apareció un mecanismo de formación de nanopartículas<sup>187,188</sup> de Ir para llevar a cabo la reacción de hidrogenación de ciclohexeno (Figura 5.3), consistente en una nucleación lenta y continua,  $A \rightarrow B$  (constante de velocidad  $k_1$ ), y un crecimiento superficial autocatalítico,  $A + B \rightarrow 2B$  (constante de velocidad  $k_2$ ), un mecanismo que ahora se sabe que es mucho más ampliamente aplicable en la naturaleza. En este mecanismo A es nominalmente el precursor o precatalizador,  $\{[(1,5\text{-COD})\text{Ir}^{\text{I}}\cdot\text{HPO}_4]_2\}^{2-}$ , en el presente ejemplo, y B representa la nanopartícula en crecimiento,  $\text{Ir}(0)_n$ .



**Figura 5.3:** Mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky para la hidrogenación catalítica de ciclohexeno.

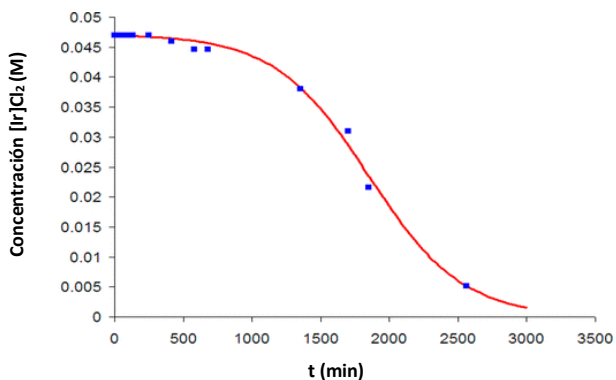
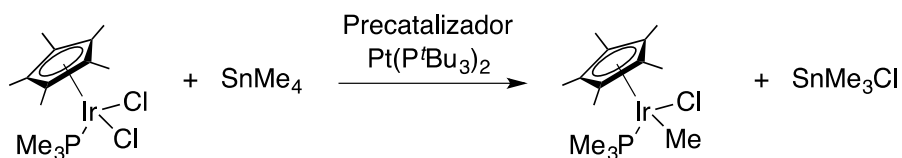


Este mecanismo de dos pasos pseudoelementales se conoce como el mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky (FW)<sup>187</sup> y ha encontrado un amplio y aún creciente interés en sistemas de formación de nanopartículas: Ir(0), Rh(0), Pt(0), Ru(0), Pd(0), Ni(0), Ag(0) y Au(0). La estructura fina de absorción directa de rayos X (XAFS) respalda el mecanismo de dos pasos en los casos de las nanopartículas de Rh(0) y Pt(0), y la dispersión directa de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) respalda el mecanismo de dos pasos en el caso de otros trabajos sobre la formación de nanopartículas de Ni(0).<sup>189</sup>

Otras aplicaciones del mecanismo de dos pasos de FW incluyen: la formación de catalizadores homogéneos, la formación de catalizadores heterogéneos, la agregación de proteínas, la cinética del estado sólido, la agregación de colorantes, y otras áreas de la naturaleza que muestran fenómenos autocatalíticos "cooperativos".<sup>189</sup>

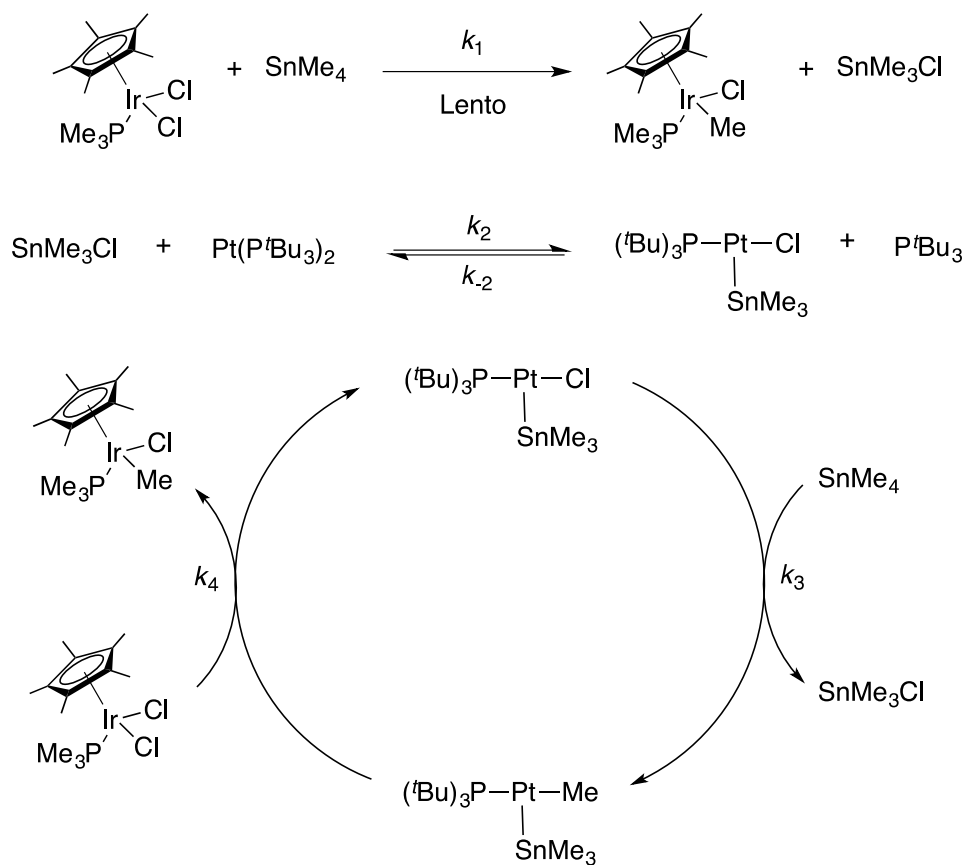
#### 5.1.2.2. Mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky (FW) para la determinación de mecanismos cinéticos.

Un ejemplo clásico de la deconvolución experimental de pasos elementales clave y determinación del ciclo catalítico asociado a la cinética de la reacción empleando el mecanismo de dos pasos de Finke-Watzky, fue el reportado por Bergman en colaboración con Finke para el estudio de la reacción de metilación de compuestos organometálicos empleando SnMe<sub>4</sub> como fuente barata y fácilmente disponible de grupos -CH<sub>3</sub> (Figura 5.4).<sup>190</sup> La cinética de la reacción aparentemente sencilla de esta reacción, monitorizada mediante <sup>31</sup>P RMN, resultó ser inesperadamente compleja, mostrando un periodo de inducción y una cinética general de forma sigmoideal (Figura 5.4).



**Figura 5.4:** Reacción y cinética sigmoideal de la metilación de compuestos organometálicos empleando  $\text{SnMe}_4$ .

En este caso se demostró que la hipótesis inicial planteada de un mecanismo simple  $A \rightarrow B$ , luego  $A + B \rightarrow 2B$  de dos pasos era capaz de explicar la cinética sigmoideal de la Figura 5.4. Además, un hallazgo clave en el estudio cinético de este ejemplo es que al menos uno de los reactivos de partida, "A", debe estar evolucionando hacia una forma más compleja, aparentemente autocatalítica, dado que  $A + B \rightarrow 2B$  es la definición cinética química de autocatálisis en la que un producto de reacción (B) es también un reactivo.<sup>190</sup> En este ejemplo (Figura 5.5), la evolución del precatalizador  $\text{Pt}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  por adición oxidativa de un producto de reacción inicial,  $\text{SnMe}_3\text{Cl}$ , forma una especie superior, más rápida, "evolucionada" y autocatalítica,  $B = \text{Pt}(\text{PtBu}_3)(\text{SnMe}_3)\text{Cl}$ , como catalizador superior de transferencia del grupo Me. Este ejemplo demuestra que un mecanismo de dos pasos demasiado simplificado y obtenido empíricamente de " $A \rightarrow B$  y  $A + B \rightarrow 2B$ " resultó no sólo muy útil, sino también necesario en este caso para descubrir el mecanismo de pasos subyacente, casi elemental.



**Figura 5.5:** Mecanismo catalítico propuesto para la reacción de metilación de compuestos organometálicos empleando  $\text{SnMe}_4$ .

## **5.2. Resultados.**

Sabemos hasta ahora que las fuentes de Ru de originales evolucionan a las especies catalíticamente activas en las condiciones de reacción, ya sea en fase homogénea o heterogénea. Estas especies también pueden explicar los productos de isomerización encontrados durante otros procesos, catalizados por Ru, como por ejemplo durante la reacción de metátesis de alqueno.

A continuación, se aportarán pruebas experimentales y teóricas para demostrar que, independientemente de la especie de Ru de partida empleada, el reactivo de alqueno terminal desplaza los ligandos/aniones del complejo/sal de Ru(II), para generar una especie de peralqueno de Ru(II), que cataliza la reacción de isomerización con gran eficiencia (TOFs de hasta  $108 \text{ h}^{-1}$ ), como ya se ha visto en los capítulos anteriores.

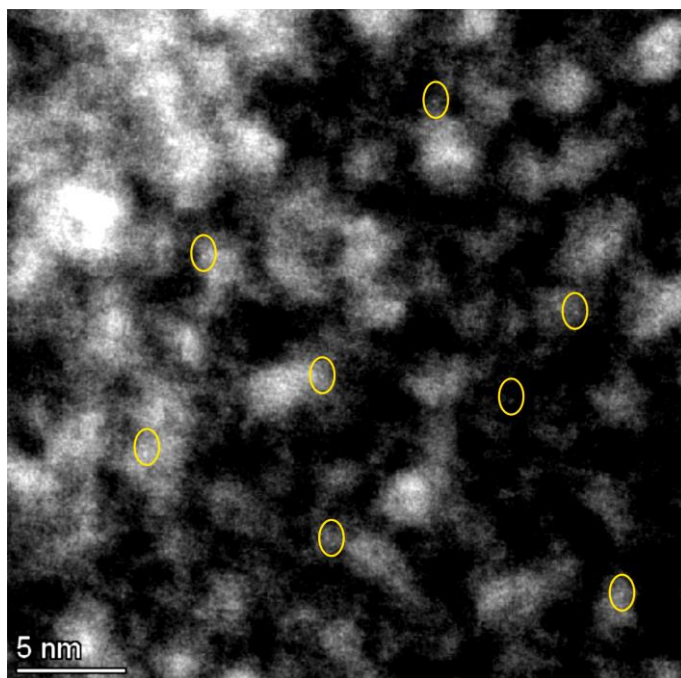
Los resultados obtenidos apoyan firmemente que los catalizadores de Ru(II) ya sean homogéneos o heterogéneos, tienen gran actividad catalítica cuando la reacción se lleva a cabo en fase líquida o gas. En los siguientes apartados se demostrará que la formación de la especie activa sigue un mecanismo de Finke-Watzky,<sup>190</sup> a través de un camino de reacción no disociativo (reacción en cadena) para la reacción de migración de alquenos, y que la especie activa excluye al alqueno interno obtenido, evitando de este modo que continúe reaccionando, es decir, solo el complejo de Ru (II) formado con el alqueno terminal es el responsable de la gran actividad catalítica observada.

### **5.2.1. Determinación de la especie catalítica de Ru.**

La determinación de la especie activa de Ru para la reacción de isomerización es difícil debido a las ínfimas cantidades de metal empleadas, que están por debajo del límite de detección de muchas técnicas, sin embargo, algunas medidas con alta sensibilidad hacia el metal, soluble o soportado, son informativas. A continuación, se muestran los resultados obtenidos.

### 5.2.1.1. HAADF-STEM.

Con el fin de seguir explorando la formación de especies de Ru en el medio de reacción, se realizaron mediciones de microscopía electrónica de transmisión de barrido anular de alto ángulo (HAADF-STEM por sus siglas en inglés, *High-angle annular dark-field scanning transmission electron microscopy*) de la mezcla de reacción líquida. 1-deceno **37** se utilizó como reactivo, ya que todos los alquenos previamente probados son demasiado pesados para una correcta volatilización en la red de microscopía después de la reacción. Los resultados (Figura 5.6) muestran que átomos aislados de Ru son las únicas especies presentes en la mezcla cuando se utiliza un 0.01 mol% de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  como precatizador, a 150 °C durante 2 horas, lo que es quizás sorprendente considerando que un 0.01% mol de Ru debería generar especies aglomeradas bajo las condiciones de reacción aquí empleadas.

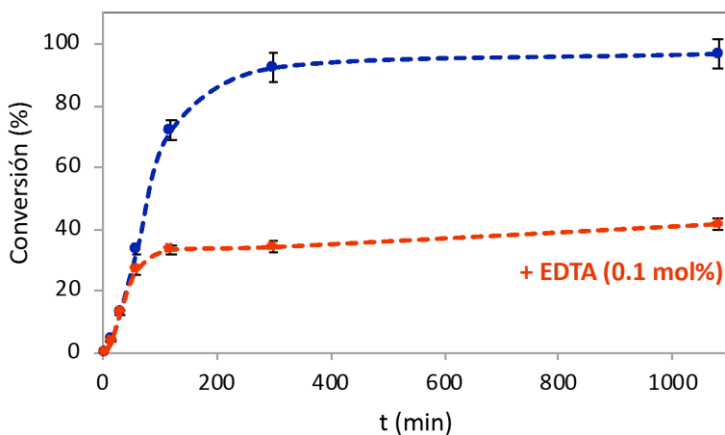
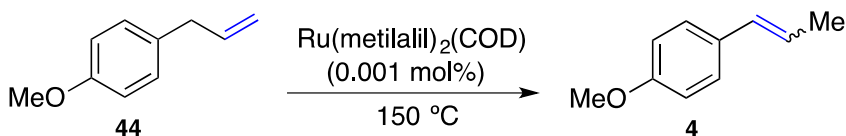


**Figura 5.6:** Imagen con aberración corregida de HAADF-STEM, representativa de la disolución de reacción, empleando 0.01 mol% de  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  como precatizador, para la isomerización de 1-deceno **37** a 150 °C durante 2 horas

Estos resultados sugieren que las especies activas de Ru son átomos individuales de  $\text{Ru}^{2+}$ , de acuerdo con el hecho de que  $\text{Ru(II)}$  y no  $\text{Ru(0)}$  (aglomerado) es el estado de oxidación activo plausible, tal y como se ha podido comprobar tras analizar los catalizadores sólidos ox y red-Ru/C en el capítulo anterior.

### 5.2.1.2. Estudios cinéticos.

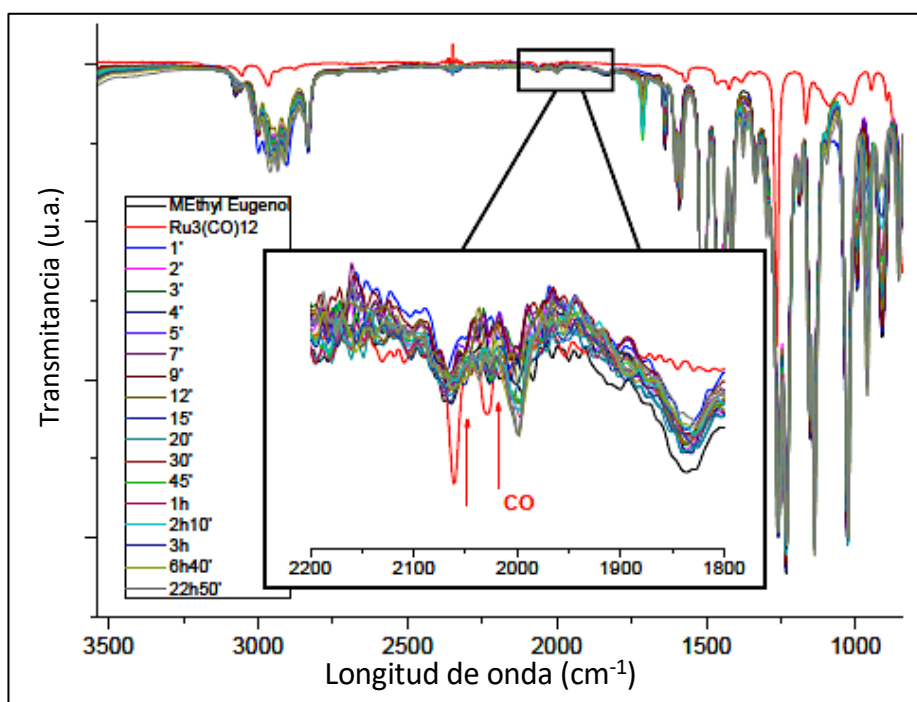
El uso de  $\text{CCl}_4$  o (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO, como aceptor de radicales) no mostró ningún cambio en la velocidad de reacción, sin embargo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) produjo una disminución significativa en la velocidad de isomerización del alqueno **44**, que se utilizó en lugar de **1** para probar cantidades más altas del catalizador de Ru y de los aditivos empleados (Figura 5.7). Estos resultados apuntan a un complejo intermedio catiónico de Ru.



**Figura 5.7:** Cinética de la isomerización de **44** a **4**, empleando como catalizador  $\text{Ru(metilalil)}_2(\text{COD})$  en las condiciones descritas (azul) y añadiendo 0.1 mol% de EDTA (naranja). Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

### 5.2.1.3. Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR).

La isomerización de **1** a **2** catalizada por  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  fue seguida por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR, Figura 5.8) y el pico asociado al CO aparentemente desaparece desde el principio de la reacción, a pesar de que las impurezas del alqueno **1** ocultan parcialmente el pico. Además, se comprobó que el catalizador de Ru (10 ppm) codestila con el alqueno **24** a escala de kg, lo que apoya la formación de un complejo Ru-alqueno tras el intercambio total de los ligandos de CO.

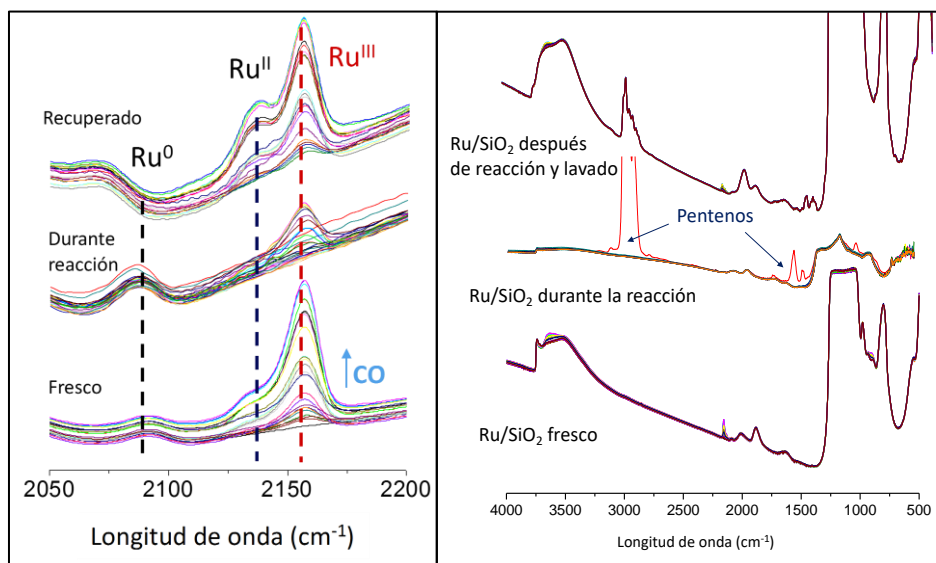


**Figura 5.8:** Espectros FT-IR para la isomerización de metil eugenol **1** (línea negra) a metil isoeugenol **2** catalizada por 300 ppm de  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (línea roja) a 150 °C y diferentes tiempos de reacción. El recuadro muestra área diagnóstica, donde se observa la desaparición completa de los picos de CO del principio de la reacción, aunque algo difuminados por las trazas de alqueno del material de partida.

#### 5.2.1.4. Espectroscopia infrarroja transformada de Fourier con CO como molécula sonda (FTIR-CO).

Los resultados catalíticos similares observados anteriormente para Ru soluble y soportado sugieren que el catalizador sólido soportado por Ru también puede emplearse para desvelar la verdadera especie catalítica de Ru. La Figura 5.9 muestra la región HF<sub>1</sub> (2050-2200 cm<sup>-1</sup>) del espectro FTIR a baja temperatura con sonda de CO del RuCl<sub>3</sub> impregnado en sílice (Ru/SiO<sub>2</sub>), realizado después de llevar a cabo la isomerización catalizada por Ru de 1-penteno **45** en la cámara de IR, para evitar cualquier contacto con la atmósfera. Se seleccionó Ru/SiO<sub>2</sub> para este estudio, porque se sabe que el Ru está presente en la superficie en una variedad de estados de oxidación, desde Ru(III) hasta Ru(0), y la región HF<sub>1</sub> contiene señales diagnósticas para todos estos estados de oxidación.<sup>191</sup> Los resultados muestran que los sitios Ru<sup>n+</sup> en 2134 cm<sup>-1</sup> no admiten CO después de la reacción de isomerización, sin exposición a la atmósfera, ya que los alquenos están fuertemente unidos a este sitio. Por el contrario, otros sitios Ru<sup>n+</sup> (2090 y 2057 cm<sup>-1</sup>) vuelven a admitir CO justo después de la reacción, lo que indica que los alquenos están escasamente coordinados. Si la muestra se expone después a la atmósfera y se lava, como en un procedimiento en batch normal, los sitios Ru<sup>n+</sup> en 2134 cm<sup>-1</sup> reaparecen e incluso aumenta su número relativo respecto a los otros sitios metálicos. A pesar de que la interpretación exacta de un espectro FT-IR Ru-CO no es concluyente con diferentes especies coordinadas de CO coexistiendo, se puede decir en una primera aproximación que los sitios Ru<sup>n+</sup> a 2134 cm<sup>-1</sup> son lábiles durante la catálisis. Estos sitios se han asignado previamente a especies compatibles con Ru(II), mientras que los sitios inactivos de Ru a 2090 y 2057 cm<sup>-1</sup> se han asignado a Ru(0) y Ru(I-III), respectivamente,<sup>192</sup> por tanto Ru(II) parece el estado de oxidación activo de Ru.

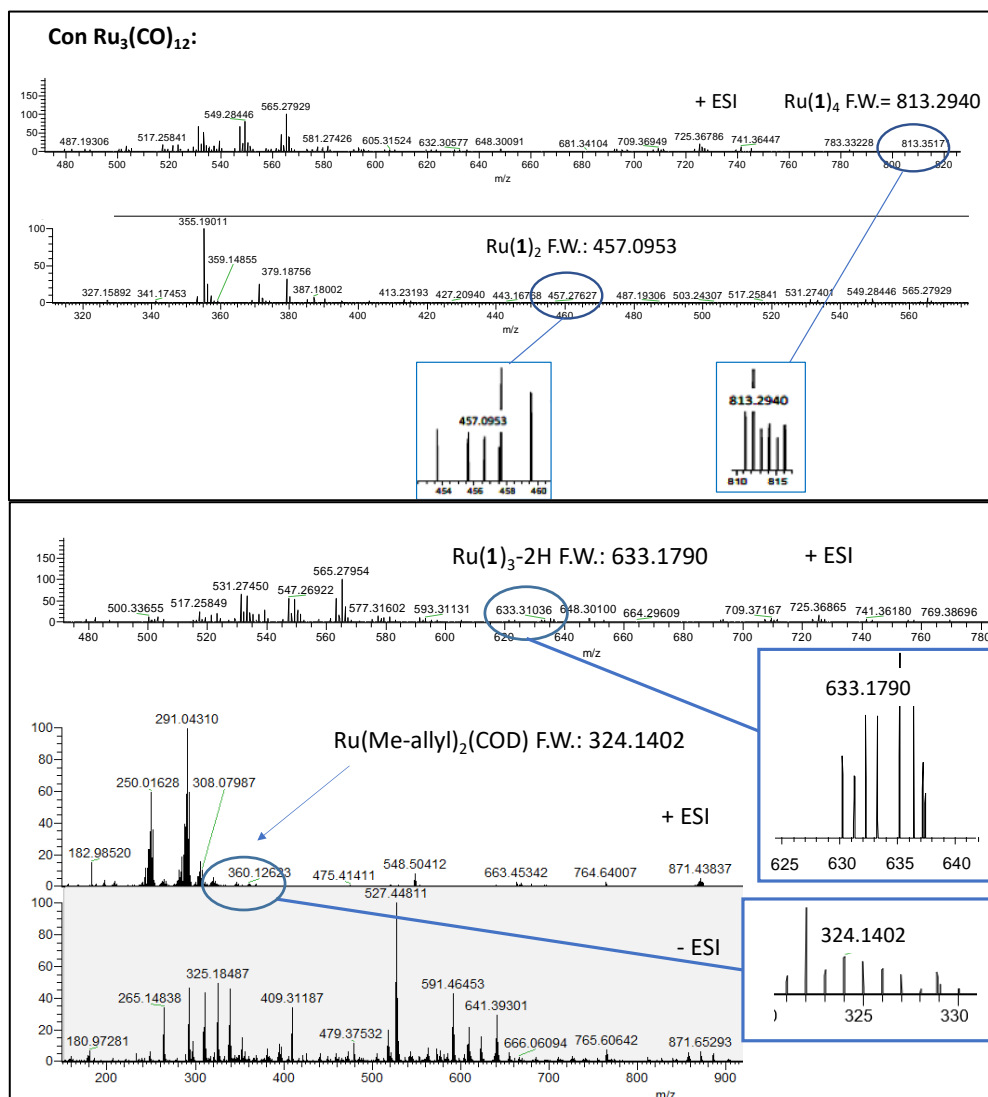




**Figura 5.9:** Izquierda: Espectroscopia infrarroja transformada de Fourier con sonda de CO a -196 °C de una muestra fresca de RuCl<sub>3</sub> impregnada en sílice (FTIR-CO Ru/SiO<sub>2</sub>, abajo) calentada después a 150 °C en una corriente de 1-penteno **45**, evacuada y enfriada de nuevo a -196 °C (centro), y después de recuperar el catalizador sólido. Derecha: Espectros FT-IR de sonda de CO a -196 °C de Ru/SiO<sub>2</sub> antes, durante y después de la isomerización de 1-penteno **45** a 2- y 3-pentenos **46** en la cámara de IR a 150 °C durante 1 hora.

#### 5.2.1.5. Espectrometría de masas de inyección de flujo con analizador Orbitrap (HPLC-Orbitrap MS).

Para visualizar este complejo Ru-alqueno, se empleó un analizador Orbitrap con inyección de flujo-espectrometría de masas (HPLC-Orbitrap MS).<sup>193</sup> Esta instrumentación es capaz de determinar partes por billón de analitos orgánicos, pero rara vez se ha empleado para compuestos organometálicos. Los resultados obtenidos aquí con la mezcla isomerizada catalizada por Ru (Figura 5.10), para dos catalizadores de Ru diferentes, muestran la formación de un complejo Ru(**1**)<sub>4</sub>. Los espectros siguientes muestran los resultados para el complejo de Ru puro, tanto en modo positivo como negativo, y los picos correspondientes al complejo de Ru inicial no están presentes en la mezcla final (no se muestra).

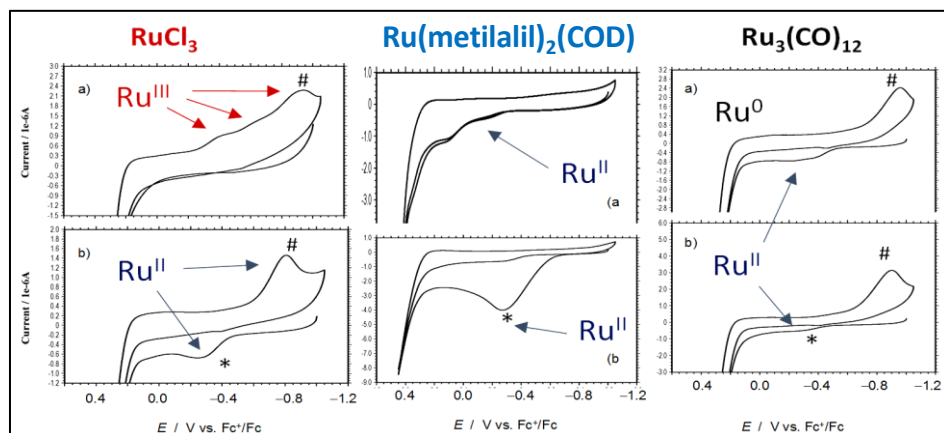


**Figura 5.10:** Resultados de espectrometría de masas para la isomerización catalizada por Ru de metil eugenol **1** a metil isoeugenol **2** catalizada por 300 ppm de  $Ru_3(CO)_{12}$  (arriba) o  $Ru(metilalil)_2(COD)$  (abajo), a 150 °C.

#### 5.2.1.6. Voltamperometría cíclica (CV).

Para evaluar el estado de oxidación del catalizador de Ru durante la isomerización de **1** a **2**, la Figura 5.11 muestra medidas de voltamperometría cíclica realizada con diferentes catalizadores de Ru, y los resultados revelan claramente que, independientemente del estado de oxidación inicial del metal, las señales de oxidación de Ru(II) a Ru(III) son los picos predominantes en la mezcla final. Al iniciar el potencial a -1,0 V frente a Fc<sup>+</sup>/Fc en dirección positiva, RuCl<sub>3</sub> no muestra señales de oxidación, pero muestra tres picos de reducción solapados entre -0.4-1.0 V en el barrido catódico posterior. Estas señales pueden atribuirse a la reducción escalonada del complejo de Ru(III) a complejos análogos de Ru(II) y Ru(0) acompañada de la disociación parcial del complejo y la formación de complejos Ru(II)(MeCN)<sub>n</sub> reducidos a su vez a Ru(0). La formación de tales complejos<sup>194</sup> y la participación del MeCN en la esfera de coordinación de muchos complejos de Ru(II) ha sido ampliamente documentada,<sup>195</sup> y se conoce que solo es desplazado en presencia de agentes complejantes fuertes. En el caso del complejo Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD), el voltamperograma consiste en dos ondas anódicas superpuestas entre 0.0 y 0.4 V sin contrapartidas catódicas. Estas señales pueden atribuirse a la oxidación aparentemente irreversible de Ru(II) a Ru(III), en la que presumiblemente interviene alguna especie coordinada con MeCN. El CV del complejo Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> presenta una onda anódica mal definida a aproximadamente -0.2 V que precede a una corriente anódica prominente de aproximadamente 0.5 V. Como resultado, en el barrido de potencial negativo subsiguiente, aparece un pico catódico a -0.6 V. Esta señal, bastante similar a la tercera onda catódica registrada para el complejo Ru(III), puede asignarse a la reducción de la especie Ru(II)(MeCN)<sub>n</sub> generada previamente en el barrido anódico. En todos los casos, sin embargo, después de la reacción con metil eugenol **1**, los voltamperogramas colapsan a un perfil bastante similar que consiste en una onda anódica única y bien definida a -0.30 V en el barrido anódico inicial. Estas señales son un modelo de especies de Ru(II), como se observó para Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) y su aparición común sugiere la formación de un complejo común de Ru(II)-per-alqueno<sup>196</sup> independientemente de la fuente inicial de Ru, ya sea por oxidación de Ru(0) o reducción de Ru(III) en las condiciones de reacción tras calentar.

La Figura 5.8 compara los voltamperogramas antes (a, figura superior) y después (b, figura inferior) de la reacción. Las señales más informativas están marcadas con flechas. Los picos marcados con \* denotan la reducción de las especies Ru(II)MeCN generadas durante los procesos electroquímicos anteriores. Las condiciones son razonablemente comparables con las condiciones de reacción estándar.



**Figura 5.11:** Voltamperometría cíclica en electrodo de carbono vítreo para la isomerización de **1** a **2** en disoluciones 1:1 v/v de 100 ppm de  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  y  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ , en **1** más 0.10 M  $\text{Hex}_4\text{NPF}_6/\text{MeCN}$ . Barrido de potencial iniciado a -1.0 V frente a  $\text{Fc}^+/\text{Fc}$  en dirección positiva; velocidad de barrido de potencial  $50 \text{ mV s}^{-1}$ .

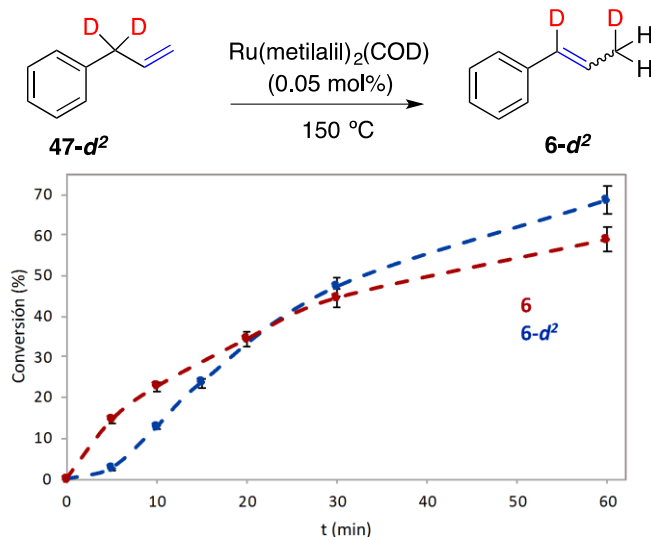
Los resultados combinados de estudios cinéticos, HAADF-STEM, CV, MS, FT-IR mostrados aquí, y en los capítulos anteriores de  $^{31}\text{P}$  RMN, HAADF-STEM y XPS de los catalizadores sólidos, respaldan la formación de un complejo de Ru(II) peralqueno, durante la reacción, como las especies activas catalíticamente para la reacción de isomerización de alquenos terminales.

## 5.2.2. Determinación del mecanismo.

### 5.2.2.1. Determinación del mecanismo por marcaje isotópico.

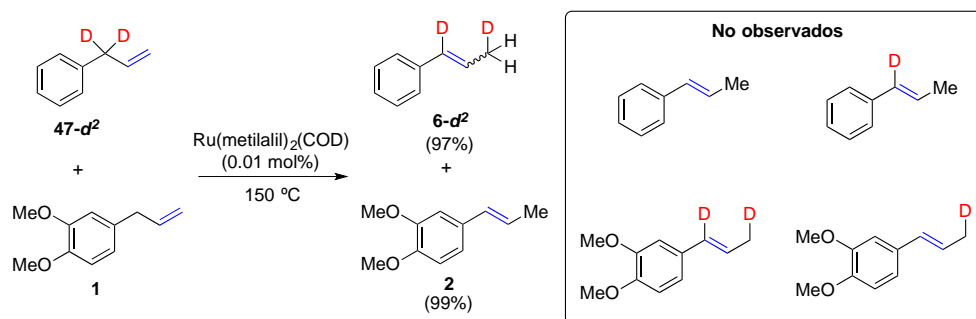
Para determinar por cual de los dos mecanismos posibles ( $\pi$ -alílico o  $\sigma$ -alquílico), se lleva a cabo la reacción de isomerización de alqueno con un compuesto marcado isotópicamente. Se realizó la síntesis de alilbenceno deuterado **47-d<sup>2</sup>**, con el fin de realizar experimentos cinéticos que nos den información al respecto, como experimentos cinéticos isotópicos (KIE) y experimentos cruzados, con un alqueno sin deutarar.

Los experimentos cinéticos con **47-d<sup>2</sup>** muestran cierta implicación de la ruptura del enlace C-H durante el paso determinante de la velocidad, ya que se obtiene un KIE = 1.4 (Figura 5.12). Si por el contrario hubiéramos observado un KIE inverso el paso determinante sería la inserción del hidrogeno al alqueno desde Ru-H.



**Figura 5.12:** Realización del experimento cinético isotópico (KIE). En rojo la cinética de la reacción de isomerización para dar **6** en las condiciones descritas y en azul la del compuesto deuterado para dar **6-d<sup>2</sup>**. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

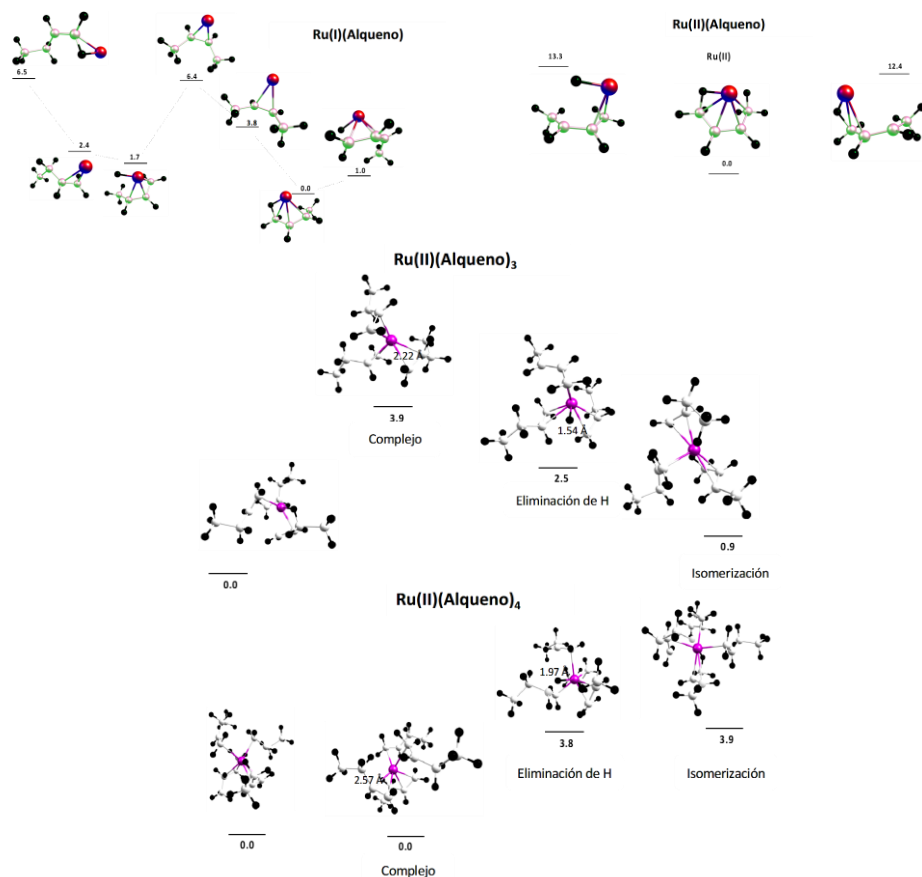
Tras realizar un experimento en el que se mezcló **alilbenceno 47-d<sup>2</sup>** con **1** (Figura 5.13) se puede determinar que el camino de reacción sigue un mecanismo  $\pi$ -alílico, ya que no se observa ningún intercambio de átomos de deuterio e hidrógeno entre los alquenos (como se describió en la introducción, Figura 5.2), y los únicos productos que encontramos son los correspondientes alquenos internos **2** y **6-d<sup>2</sup>**.



**Figura 5.13:** Experimento cruzado de isomerización de un compuesto marcado isotópicamente (alilbenceno **47-d<sup>2</sup>**) y metil eugenol **1** sin marcar.

#### 5.2.2.2. Cálculos computacionales.

Se realizaron cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), tanto para los estados de oxidación Ru(II) como Ru(I). La Figura 5.14 muestra que la isomerización lineal del átomo de Ru(II) en un alqueno terminal modelo (1-buteno **42**, utilizando Ru/C como catalizador) se ve favorecida energéticamente en, al menos, 13 kcal mol<sup>-1</sup>, respecto al Ru(II) y por tanto estabiliza el doble el intermedio  $\pi$ -alilo respecto al Ru(I), y que se forma un complejo peralqueno Ru(II), que conduce a la isomerización por desplazamiento 1,3 del átomo de hidrógeno (energías inferiores a 4 kcalmol<sup>-1</sup>).



**Figura 5.14:** Cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) para la isomerización catalizada por Ru de 1-buteno **42**. De arriba abajo: Ru(I) con una molécula de alqueno, Ru(II) con una molécula de alqueno, Ru(II) con tres moléculas de alqueno y Ru(II) con cuatro moléculas de alqueno. Las diferencias energéticas se expresan en kcal mol<sup>-1</sup>. Se muestran las distancias de enlace Ru-C y Ru-H seleccionadas. Código de colores: bolas moradas, blancas y negras corresponden a los átomos de Ru, C y H, respectivamente.

Los resultados observados en los estudios con marcaje isotópico y los obtenidos por los cálculos computacionales, en conjunto, apuntan a un mecanismo  $\pi$ -alílico (desplazamiento de 1,3 hidrógenos) en lugar de  $\sigma$ -alquílico (desplazamiento de 1,2 hidrógenos).<sup>197</sup>

Debe advertirse aquí que, en este punto, es difícil conocer con exactitud la estructura del complejo activo, sin embargo, de acuerdo con los resultados anteriores, un complejo de Ru(II) peralqueno totalmente coordinado, presumiblemente plano cuadrado de 16 electrones, es plausible. Sin embargo, un complejo Ru(II) trisalqueno de 14 electrones más reactivo sería más favorable para la catálisis.<sup>198</sup> Un complejo  $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{olefina})\text{xH}_2$  y su posible tetrámero,  $\{\text{Ru}^{\text{II}}(\text{olefina})\text{xH}_2\}_2$ , no deben descartarse como posibles especies catalíticas basándose en los precedentes de la literatura con complejos  $\{\text{Hlr}(\text{olefina})_2\}_4$  relacionados.<sup>199,200</sup> El hecho de que no sólo la actividad catalítica sino también la selectividad para una gran variedad de complejos de Ru diferentes sean extraordinariamente similares, y que la formación de tres nuevos enlaces  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -olefina de alrededor de  $25\text{-}35 \text{ kcal mol}^{-1}$  más un enlace Ru-H de  $\sim 70 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,<sup>201</sup> con efecto trans, podría ser suficiente para labilizar incluso los enlaces ligando fuertes, apoyan firmemente nuestra hipótesis original de que se forma una especie de Ru común en condiciones de calentamiento sin disolventes.<sup>139,190</sup>

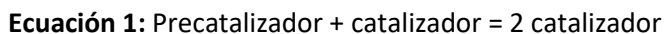
### 5.2.2.3. Formación de las especies catalíticamente activas de Ru por un mecanismo de Finke-Watzky.

Los resultados expuestos anteriormente, tanto en fase líquida como gas, indican claramente que la especie activa catalítica de Ru en disolución, y también en el catalizador **red-Ru/C**, se forma después de un período de inducción. El hecho de que la mayoría de los precursores de Ru sean capaces de formar estas especies cuando se calientan a  $>100 \text{ }^\circ\text{C}$  en el alqueno terminal, en combinación con los hallazgos comentados anteriormente, indica que los complejos peralqueno de Ru(II) son las especies catalíticas plausibles. Experimentos de  $^{31}\text{P}$  RMN in situ, en disolución, mostraron cómo los ligandos  $\text{PPh}_3$  del complejo estable  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  se desprenden en condiciones de reacción (Figura 3.11), como también ocurría con el catalizador de Grubbs de 2ª generación (Figura 3.25). Sin embargo, la falta de cualquier producto de metátesis cuando se parte de los catalizadores de Grubbs, sugiere que la formación de los complejos de peralqueno de Ru(II) es casi instantánea. Por lo tanto, otro proceso es responsable del tiempo de inducción.

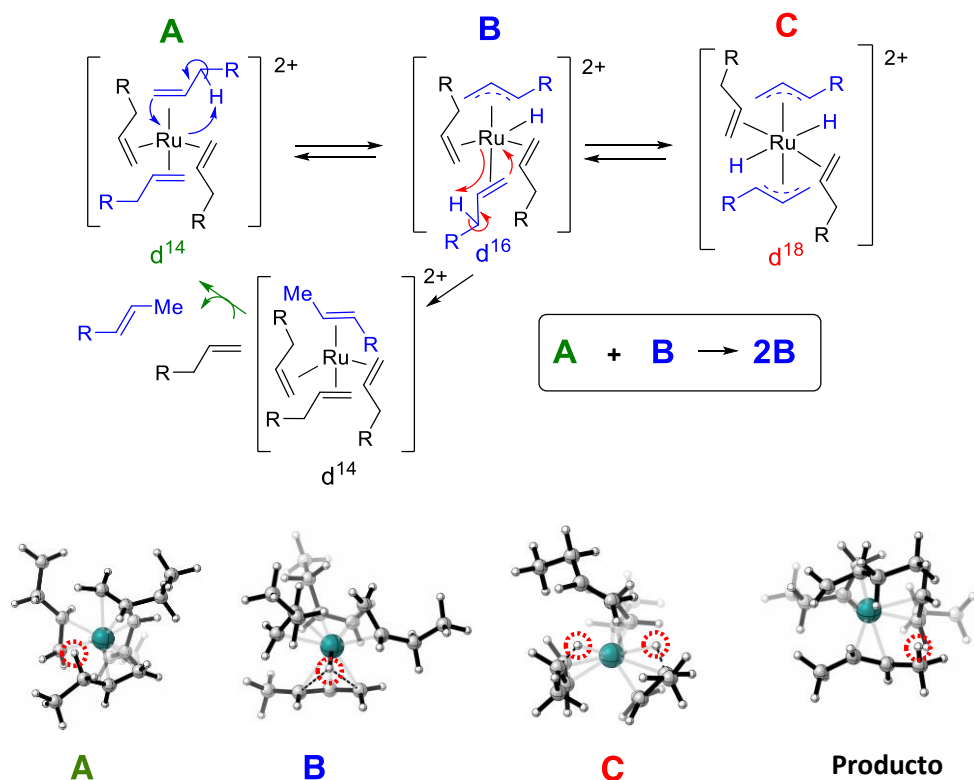


Nuevos cálculos computacionales se llevaron a cabo para evaluar la estabilidad relativa de los diferentes complejos de Ru y el catalizador peralqueno postulado de Ru(II). En cuanto al complejo Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD), la teoría predice que el ligando COD está anclado al centro metálico con una interacción de -89.84 kcal/mol, mientras que cada CO se une al Ru con una energía de -48.45 kcal/mol en el Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>. La mayor interacción (valor más negativo) en el precatalizador Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) se debe al doble contacto con el ligando. Se predice una energía de interacción significativamente mayor para el complejo peralqueno de Ru(II), donde los alquenos terminales (1-buteno **42**) entran en la esfera metálica con una energía de -64.12 kcal/mol. La mayor afinidad hacia ese alqueno terminal sugiere que otros procesos químicos están produciendo el tiempo de inducción observado durante la formación de la especie de Ru catalíticamente activa, al inicio de la reacción de isomerización.

El mecanismo de Finke-Watzky postula la formación exponencial de las especies activas a partir de un precursor metálico, siguiendo la ecuación 1.



Para que este mecanismo funcione, se deben generar pequeñas cantidades del verdadero catalizador de Ru durante el tiempo de inducción y reaccionar con un precatalizador de Ru, para formar más catalizador de Ru, de una manera exponencial. La Figura 5.15 muestra nuestra propuesta para la generación de estas especies de Ru catalíticamente activas.

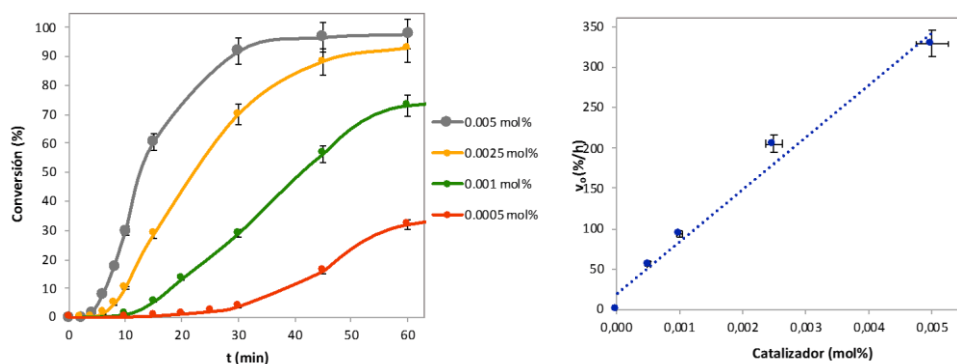
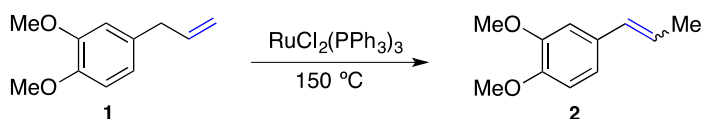


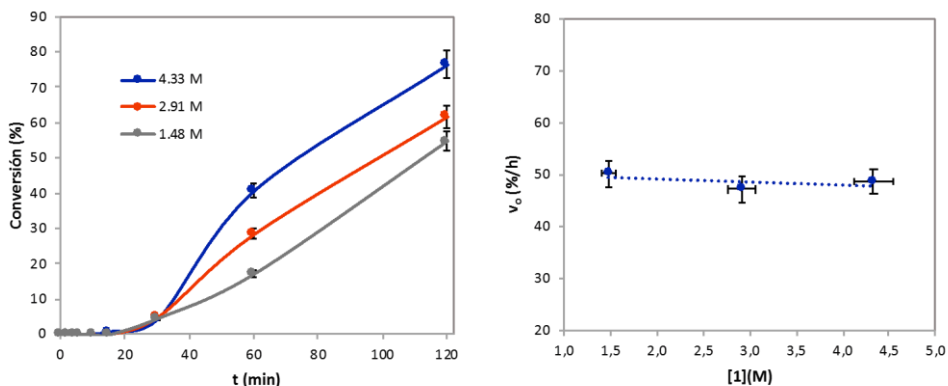
**Figura 5.15:** Mecanismo Finke-Watzky propuesto ( $A + B \rightarrow 2B$ ) para la formación de las especies de Ru catalíticamente activas durante el período de inducción de la isomerización de alquenos terminales (arriba). Cálculos computacionales: Las estructuras DFT para A, B y C. Los hidrógenos transferidos en el proceso de isomerización están rodeados en rojo. Código de colores: gris, átomos C; verde, átomos Ru; blanco, átomos H (abajo).

La descomposición del precursor de Ru en el alqueno terminal conduce a una rápida formación de un complejo  $d^{14}$  de Ru(II) peralqueno **A**, que luego se transforma en el complejo  $d^{16}$  correspondiente **B** después de la inserción de Ru-H. Las simulaciones realizadas muestran que este proceso está asociado a una barrera energética baja (4.28 kcal/mol). Además, **A** y **B** son básicamente isoenergéticos, con una diferencia de solo 0.30 kcal/mol. Como se describe en la Figura 5.15, el complejo **B** todavía puede evolucionar al complejo  $d^{18}$  **C**. Este último está asociado

a una energía relativa de 0.73 kcal/mol. A pesar de esa coincidencia energética, nuestros cálculos demuestran que solo **B** genera el producto. Esto es como consecuencia de la óptima orientación para la transferencia de hidrógeno en **B**, que se encuentra en el punto medio entre los carbonos involucrados (ver Figura 5.15). El átomo de hidrógeno se transfiere posteriormente del centro metálico del carbono terminal a través de una reacción energéticamente sin barreras, que finalmente conduce al alqueno terminal.<sup>202,203</sup> Es notable que el alqueno terminal esté asociado a una interacción menos intensa (-37.24 kcal/mol) comparado a su respectivo isómero interno (-64.12 kcal/mol). Estos datos confirman que un nuevo ciclo catalítico podría comenzar reemplazando el isómero interno resultante por un nuevo alqueno terminal, que a su vez regenera el complejo **A**.<sup>204-206</sup> De esta manera, el mecanismo de Finke-Watzky puede funcionar (ecuación 1 anterior).

Las curvas sigmoideas observadas para la reacción de isomerización son compatibles con un mecanismo de Finke-Watzky. Además, la ley de velocidad obtenida para la reacción de isomerización de **1** (Figura 5.16), es  $v_0 = k_{\text{exp}}[\text{Ru}]$ , por lo que la formación del catalizador es el único parámetro que controla la velocidad de reacción, que está en concordancia con un mecanismo de Finke-Watzky.

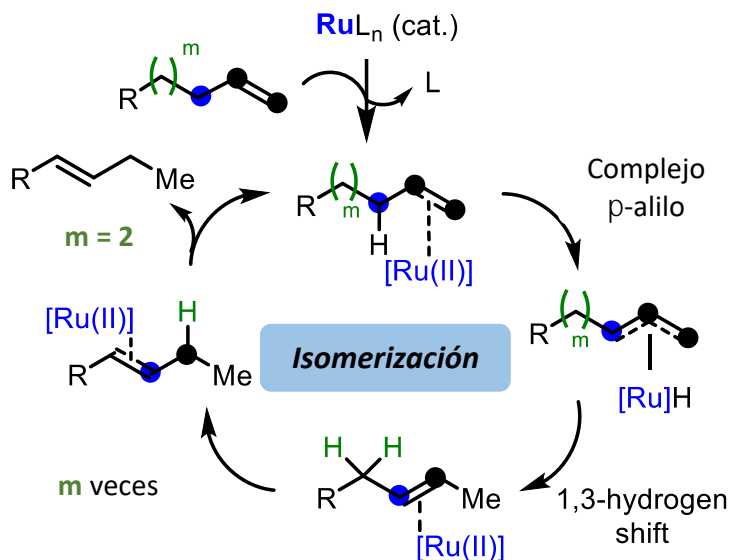




**Figura 5.16:** Experimentos cinéticos con diferentes cantidades de catalizador  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (arriba) y metil isoeugenol **1** (abajo) para establecer los órdenes de reacción y la ecuación de velocidad correspondiente. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

### 5.2.2.3. Mecanismo propuesto.

Con todos estos datos en la mano, proponemos el mecanismo para la reacción de isomerización del alqueno terminal catalizada por ppm de Ru que se muestra en la Figura 5.17. En primer lugar, las minúsculas cantidades de compuesto de Ru de partida se transforman en un complejo de Ru(II) peralqueno catalíticamente activo cuando se calienta en el alqueno puro, recorriendo internamente el alqueno mediante un mecanismo  $\pi$ -alílico clásico,<sup>207,208</sup> hasta que el catalizador encuentra un átomo de carbono sustituido en el que el catalizador se detiene definitivamente, y comienza el ciclo catalítico con una nueva molécula de alqueno terminal. Este mecanismo es consistente con trabajos anteriores sobre reacciones de isomerización de alquenos catalizada por Ru.<sup>147,209</sup>



**5.17:** Mecanismo plausible para la reacción de isomerización de alquenos terminales catalizada por ppm de Ru(II).

### 5.3. Conclusiones.

Se ha demostrado que las especies catalíticamente activas para la isomerización de alquenos terminales, son complejos peralquenos de Ru(II), formados in situ durante la reacción. Estas especies también pueden estar detrás de los procesos de isomerización encontrados durante las reacciones de metátesis de alquenos catalizadas por rutenio.

La formación energéticamente favorecida del complejo peralqueno Ru(II) bajo condiciones de reacción, independientemente de la fuente de Ru inicial, es la fuerza termodinámica que permite llevar a cabo la reacción con cantidades tan bajas de rutenio.

La reacción se lleva a cabo por medio de un mecanismo de Finke-Watzky tras la formación de un complejo  $d^{16}$  Ru(II)-H.



## **Capítulo 6**

---

***Catálisis biomimética de  
productos naturales  
glucosídicos y resolución  
estructural mediante MOFs***





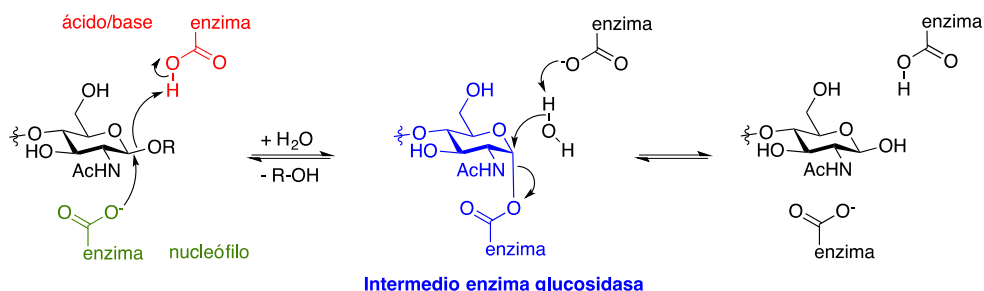
## 6.1. Introducción.

### 6.1.1. Determinación estructural de productos naturales.

La estructura química exacta de los productos naturales no cristalizables sigue siendo uno de los principales retos de las ciencias químicas. La determinación estructural absoluta de una gran variedad de productos naturales con funcionalidades químicas muy sensibles, sigue sin poder llevarse a cabo.

La configuración estructural absoluta de los productos naturales se ha verificado históricamente mediante síntesis total,<sup>210</sup> ya sea a partir de compuestos comerciales o, más convenientemente, a partir de fragmentos del compuesto tras su degradación controlada y su posteriormente realizando de nuevo la síntesis.

Sin embargo, este último enfoque se ve a menudo obstaculizado por la sensibilidad química de las moléculas complejas naturales. Por ejemplo, el enlace glucosídico<sup>210</sup> (-O-CR<sub>2</sub>-O-) es frecuente en los productos naturales, ya que las enzimas glucosidasas (hidrolasas) están muy extendidas en todos los dominios de la vida para generar y romper acetales, a pH neutro en medio acuoso con una selectividad extremadamente alta, mediante la acción combinada de algunos residuos de aminoácidos presentes en la cavidad electrostática confinada de la enzima.<sup>211</sup>



**Figura 6.1:** Mecanismo de hidrólisis mediado por enzimas glucosidasas.

Sin embargo, la química sintética clásica opera en condiciones mucho más duras, mediante el uso de ácidos formales (es decir, protones y cationes metálicos de Lewis) o bases (es decir, bases inorgánicas y aminas), que son claramente incompatibles con la extraordinaria riqueza estructural y la sensible funcionalidad

de los compuestos cetálicos en la naturaleza, dificultando gravemente la determinación absoluta de las estructuras de los productos naturales mediante una simple degradación química.<sup>212,213</sup>

### **6.1.2. MOFs. Catálisis enzimática y determinación estructural.**

#### 6.1.2.1. MOFs. Catálisis biomimética de enzimas.

Los sólidos microporosos pueden imitar a las enzimas, debido a la presencia de especies catalíticas activas en un espacio electrostático confinado.<sup>214,215</sup> De hecho, los aluminosilicatos microporosos simples son buenos catalizadores para la desprotección de cetales,<sup>216</sup> pero muestran una baja selectividad hacia otros grupos funcionales sensibles a los ácidos, ya que la actividad catalítica procede de protones ácidos asociados a la red sólida.<sup>217</sup> Primeras observaciones en silicatos puros microporosos mostraron que los grupos Si-OH densamente empaquetados e interactuando entre ellos, denominados nidos de silanol, generan de forma natural un sitio ácido para la catálisis sin la participación de protones formales,<sup>218,219</sup> sin embargo, el concepto no pudo extenderse a las funcionalidades orgánicas presentes en las enzimas, como los alcoholes, ya que los alcoholes tienden a generar alcóxidos<sup>214</sup> o especies carbocatiónicas<sup>220</sup> en lugar de sitios ácidos, a menos que se les añada agua<sup>221</sup> o ácido acético.<sup>222</sup> Estos precedentes impiden en gran medida el uso de aluminosilicatos simples como catalizadores similares a las catalasas,<sup>223</sup> con sitios ácidos/básicos bifuncionales extremadamente suaves.

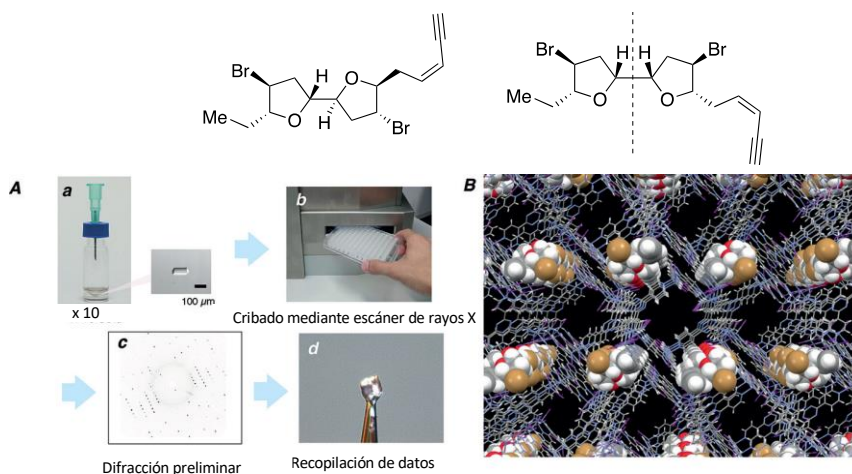
Las estructuras metalorgánicas (MOF)<sup>49</sup> son materiales cristalinos porosos susceptibles de ser sometidos a cristalografía de rayos X de monocristal (SCXRD),<sup>224</sup> debido a que se puede controlar simultáneamente la dimensión y las funcionalidades presentes en sus poros utilizando métodos pre o postsintéticos.<sup>101,225</sup> De hecho, química anfitrión-huésped ha permitido la incorporación selectiva de gases, disolventes, pequeñas moléculas o sistemas moleculares más complejos.<sup>226,227</sup> El uso de MOFs se ha empleado también en catálisis enzimática,<sup>228,229</sup> donde comúnmente su actividad catalítica surge de especies activas encapsuladas preformadas. Por lo tanto, parece plausible ir un paso más allá en el desarrollo de nuevas familias de MOF, específicamente diseñadas para combinar la formación catalítica in situ,<sup>210,230-234</sup> la captura,<sup>235-237</sup> la

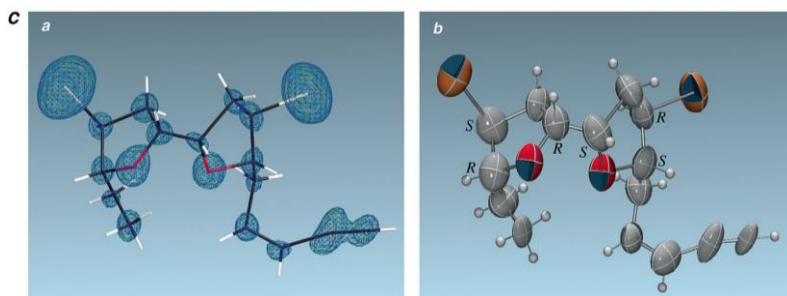
organización<sup>227,238</sup> y la retención de especies orgánicas desconocidas altamente sensibles dentro de sus canales funcionales.<sup>239</sup>

### 6.1.2.2. Método de esponja cristalina.

Recientemente se han conseguido avances en determinación estructural empleando nuevos enfoques como por ejemplo el método de la esponja cristalina,<sup>240</sup> desarrollado por el grupo de Fujita, el cual permite la determinación absoluta de moléculas orgánicas no cristalizables dentro de los canales del MOF.<sup>241-243</sup> En dicho método el analito o huésped se empapa en el MOF cristalino, los huéspedes absorbidos adoptan posiciones bien definidas en los poros, y su estructura tridimensional absoluta puede entonces ser determinada por análisis de difracción de rayos X (XRD). El análisis puede llevarse a cabo con cantidades mínimas de la muestra<sup>244</sup> incluso las pequeñas cantidades presentes en las fracciones analíticas de HPLC.<sup>245,246</sup>

El método de la esponja cristalina se ha aplicado para resolver la configuración absoluta de una amplia gama de terpenoides, incluidos los productos de oxidación de sesquiterpenos,<sup>247</sup> diterpenos derivados de plantas,<sup>248</sup> sesterterpenos encontrados en compuestos fúngicos,<sup>249</sup> y un sesquiterpeno como es el producto natural marino elatenyne (Figura 6.2).<sup>250</sup>

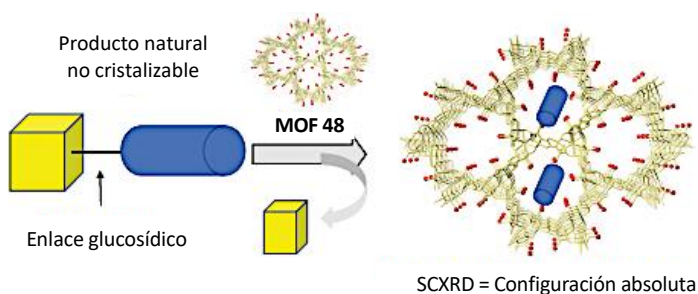




**Figura 6.2:** Estructura del producto natural elatenyne y ejemplo del empleo del método de esponja cristalina para la determinación de su estructura.

## **6.2. Resultados.**

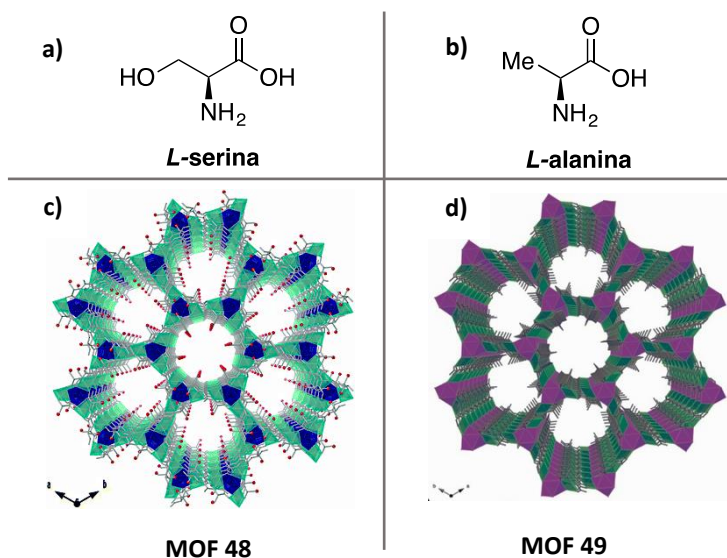
En este capítulo, mostramos que un MOF cristalino altamente robusto, derivado del aminoácido natural *L*-serina y cuyos microporos están densamente decorados con grupos metil alcohol, es capaz de alojar productos naturales relativamente grandes, y realizar, en una sola operación, la desprotección del cetal y la determinación estructural de distintos productos naturales, como azúcares<sup>210</sup> y flavonoides, tanto de configuración absoluta conocida como desconocida. Tras incorporar selectivamente en los canales del MOF, el fragmento quiral desconocido, la estructura sólida se resuelve mediante SCXRD para obtener la configuración absoluta del fragmento orgánico adsorbido (Figura 6.3) y, por tanto, del producto natural.



**Figura 6.3:** Esquema simplificado de la metodología para la determinación de la estructura de productos naturales no cristalizables empleando el MOF del presente estudio.

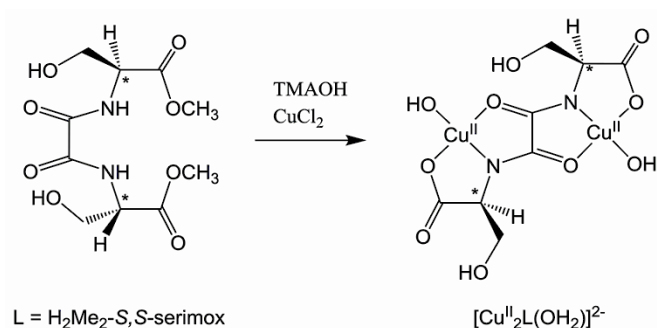
### 6.2.1. MOFs empleados.

EL MOF **48** empleado en el presente trabajo presenta poros hexagonales densamente decorados con grupos -OH, basado en el aminoácido L-serina (Figura 6.4a), cuya fórmula es  $\{Ca^{II}Cu^{II}_6[(S,S)\text{-serimox}]_3(OH)_2(H_2O)\} \cdot 39H_2O$  (donde  $\text{serimox}^{236,237,251} = \text{bis}[(S)\text{-serina}]\text{oxalil diamida}$ , Figura 6.4c). También se ha empleado un MOF isoestructural **49**, con el fin de comparar resultados, de fórmula  $\{Ca^{II}Cu^{II}_6[(S,S)\text{-alamox}]_3(OH)_2(H_2O)\} \cdot 32H_2O$  (donde  $\text{alamox}^{107} = \text{bis}[(S)\text{-alanina}]\text{oxalil diamida}$ ) basado en el aminoácido L-alanina (Figura 6.4b), que por lo tanto no presenta grupos metil alcohol, sino que solo presenta grupos metilo en sus poros (Figura 6.4d).



**Figura 6.3:** a) estructura aminoácido L-serina. b) Estructura aminoácido L-alanina. c) Estructura 3D MOF **48** basado en L-serina, omitiendo las moléculas de H<sub>2</sub>O embebidas en su interior. d) Estructura 3D MOF **49** basado en L-alanina, omitiendo las moléculas de H<sub>2</sub>O embebidas en su interior.

Ambos compuestos están basados en ligandos oxamato derivados del correspondiente aminoácido, que tras hacerlos reaccionar con NaOH y CuCl<sub>2</sub> generan la estructura básica para la formación de los distintos MOFs (Figura 6.5), que se terminará de generar al añadirle CaCl<sub>2</sub> para formar la estructura tridimensional observada en la Figura 6.3.



**Figura 6.5:** Esquema simplificado de la síntesis de la estructura básica del MOF **48**, a partir de ligandos oxamatos, derivados del aminoácido *L*-serina.

## 6.2.2. Glicólisis de productos naturales de estructura conocida.

### 6.2.2.1. Octoacetato de sacarosa.

En un primer paso llevamos a cabo la hidrólisis de octoacetato de sacarosa **50** (se ha empleado este compuesto debido a que la sacarosa pura no era soluble en las condiciones de reacción). La Figura 6.6 muestra los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN) de una disolución de octoacetato de sacarosa **50**, registrados con el tiempo tras emplear como catalizador el MOF **48**.

Los resultados muestran que la señal de RMN correspondiente al enlace cetal y, en general, todas las señales asociadas a una de las partes del cetal **50**, el fragmento de fructosa **50b**, desaparece progresivamente en disolución en presencia del MOF **48**, mientras que el fragmento de glucosa **50a** permanece. Por el contrario, no se observó hidrólisis con el MOF **49**, carente de grupos alcohol confinados.

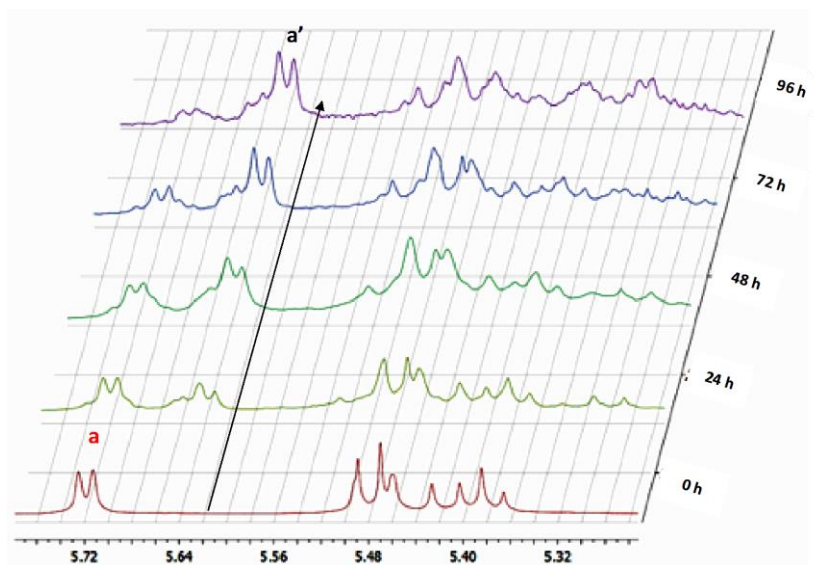
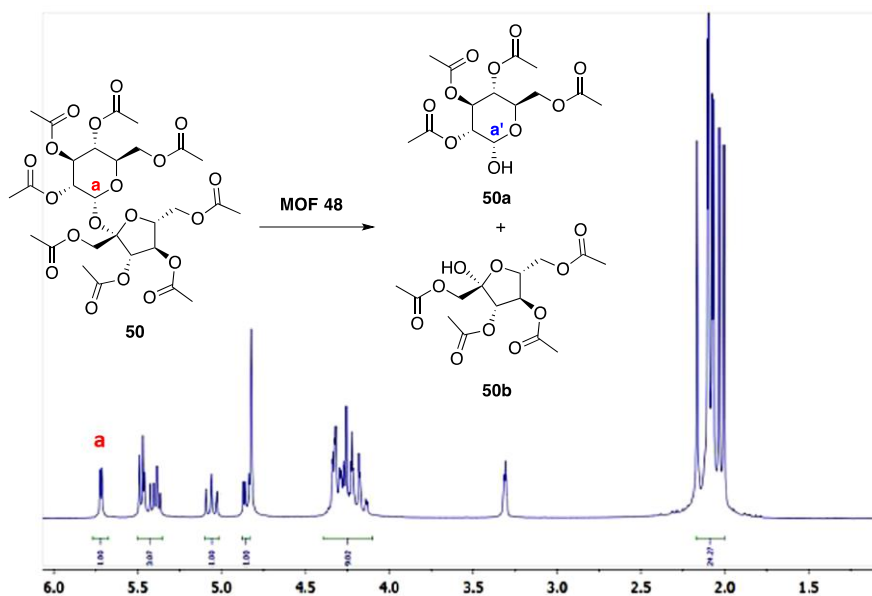
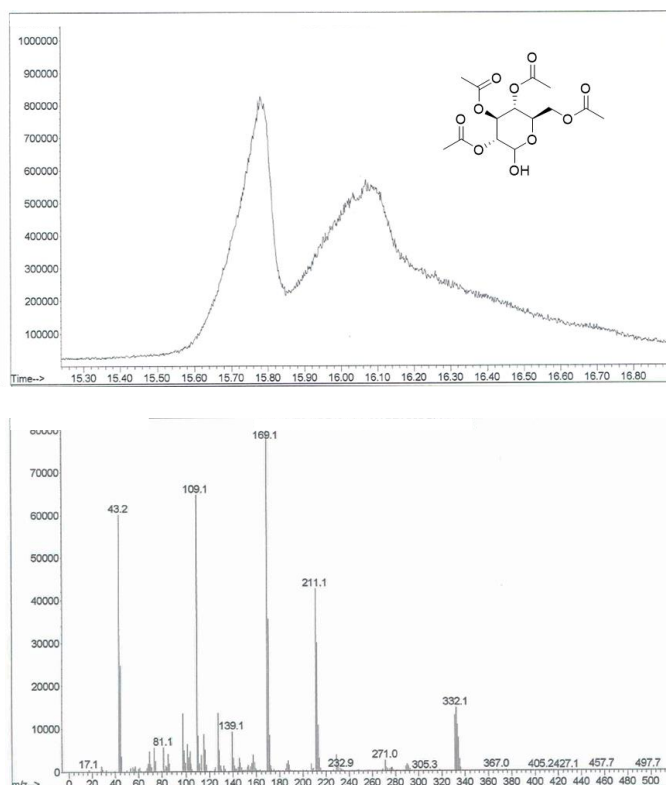


Figura 6.6: Espectros  $^1\text{H}$  RMN correspondientes a la hidrólisis del compuesto **50** en presencia del MOF **48** registrados a distintos tiempos.

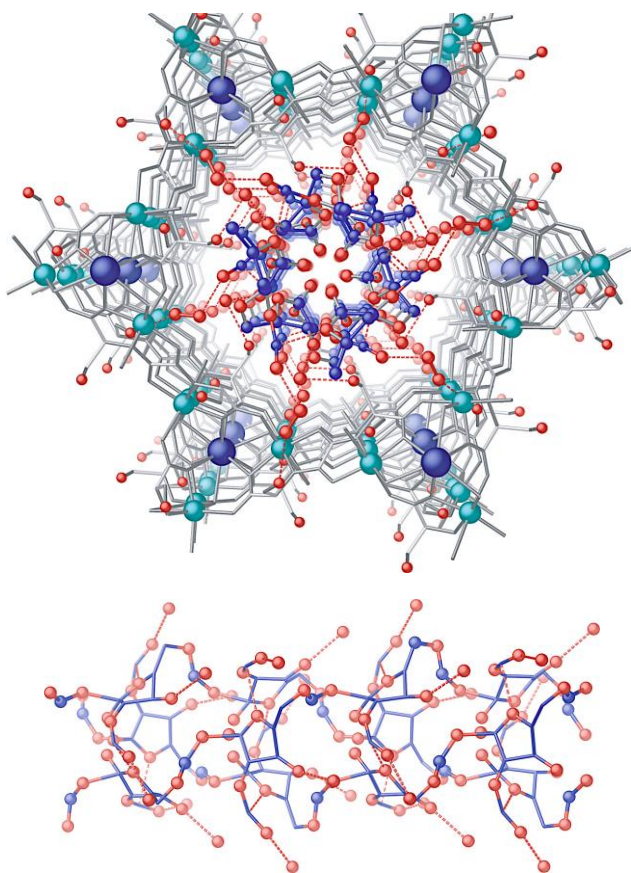
Los análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) confirmaron la presencia casi exclusiva de fragmentos de glucosa **5a** en la disolución tras el tratamiento con el MOF **48** (Figura 6.7).



**Figura 6.7:** GC-MS del derivado de tetraacetato de glucosa en disolución, tanto en forma alfa como en beta, evaluadas por comparación con muestras puras (arriba). Los espectros de masas correspondientes del ion molecular deshidroxilado ( $M^+ = 331$  u.m.a.) en diferentes formas protonadas (abajo).

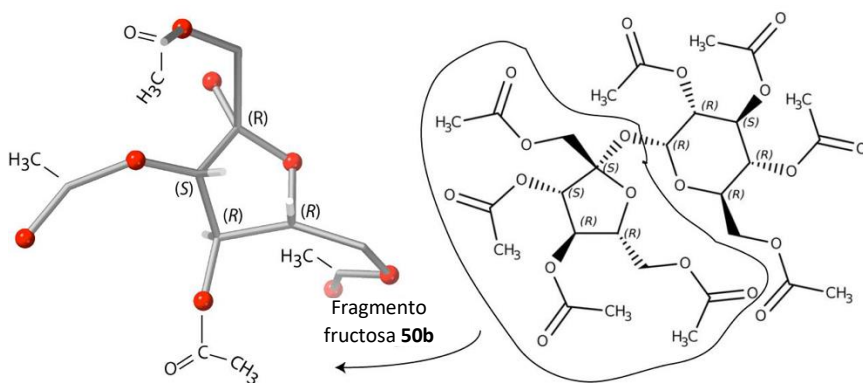
Tras la reacción del MOF **48** con **50** se obtuvo un nuevo material huésped con fórmula  $(\mathbf{50b})@[\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(\text{S,S})\text{-serimox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 19\text{H}_2\text{O}$  (**50a@48**) (donde **50b** = 1,3,4,6-tetra-O-acetilfructofuranósido), cuya estructura cristalina, así como su configuración absoluta, pudo ser dilucidada mediante análisis SCXRD (Figuras 6.8 y 6.9).





**Figura 6.8:** Estructura cristalina de **50b@48**: vista en perspectiva a lo largo del eje cristalográfico c de un solo canal que subraya los poros llenos de moléculas adsorbidas (representadas como barras azules con la única excepción de los átomos de oxígeno, representados como esferas rojas). Las interacciones del enlace de hidrógeno se representan como líneas discontinuas rojas. Se destacan las posiciones de las moléculas de agua desordenadas de la red que tienen un papel clave en las interacciones (Arriba). Cadenas supramoleculares de moléculas **50b** empaquetadas que se propagan a lo largo de la dirección de los canales (se incluyen todas las orientaciones posibles). El carbono está representado por barras azules, mientras que los átomos de oxígeno de las moléculas del huésped y las moléculas de agua que median la interacción están representadas por esferas rojas.

Los resultados muestran que el único fragmento encontrado en el interior del MOF **48** es la fructosa **50b** y en ningún caso el derivado de la glucosa. Estos fragmentos, bien definidos por el anillo de furanosa, que se asigna completamente mediante mapas de densidad electrónica, residen en los poros del MOF **48** anclados mediante fuertes enlaces de hidrógeno que implican moléculas de agua bloqueadas, que actúan como puente entre los restos de serina y las moléculas de fructosa. Así pues, los grupos alcohol muestran un papel destacado, proporcionando el entorno polar adecuado para albergar las moléculas de fructosa, eficazmente retenidas y organizadas dentro de los poros.

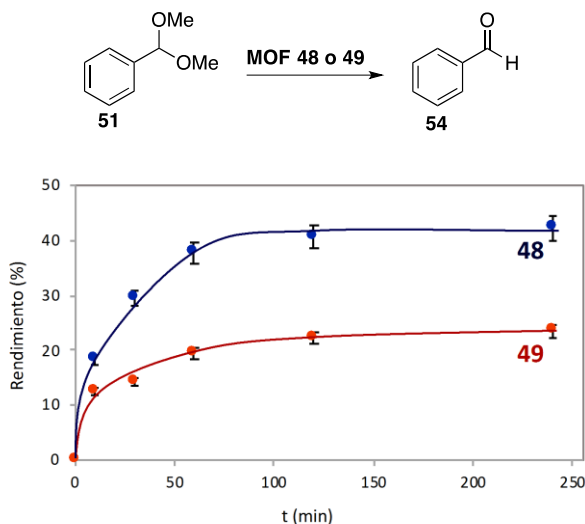


**Figura 6.9:** (Izquierda) Configuración absoluta del anillo de furanosa del fragmento de fructosa **50b** que reside dentro de los poros de **48**. (Derecha) Estructura química de **50**, la sección dentro del círculo representa el fragmento de fructosa **50b**.

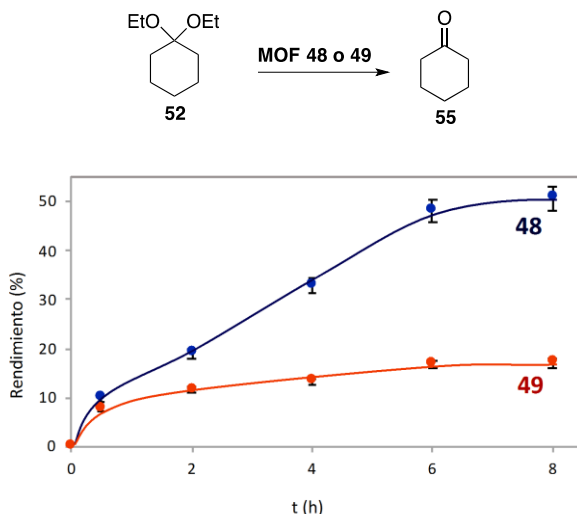
### 6.2.2.2. Estudios cinéticos con compuestos modelo.

Para visualizar mejor y también para determinar la velocidad relativa de hidrólisis catalítica en comparación con la deshidroxilación de alcoholes (una reacción competitiva representativa en la degradación de productos naturales), se emplearon los cetales de benzaldehído y ciclohexanona **51** y **52**, y 2-fenil-2-propanol **53**, como sustratos para la hidrólisis de cetales y la reacción de deshidroxilación, respectivamente.

Los resultados cinéticos mostraron la formación de los compuestos carbonílicos **54** y **55** a una velocidad significativa para el MOF **48** (5 mol% de unidades estructurales de MOF respecto al sustrato), pero no para el MOF **49** (Figuras 6.10 y 6.11).

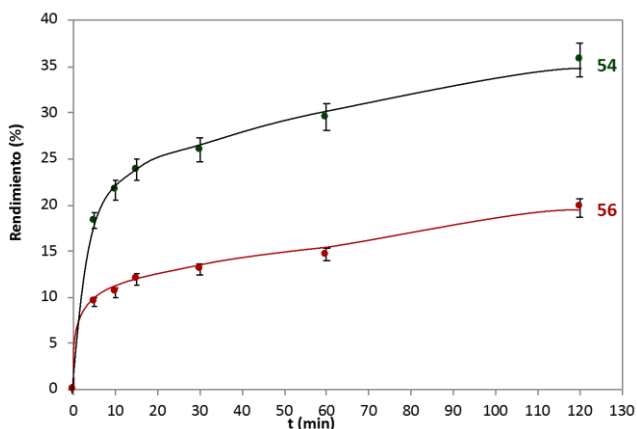


**Figura 6.10:** Resultados cinéticos de la reacción de hidrólisis del cetal **51**, para dar el compuesto carbonílico **54**, catalizada por el MOF **48** (línea azul) o el MOF **49** (línea naranja) en las condiciones descritas. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.



**Figura 6.11:** Resultados cinéticos de la reacción de hidrólisis del cetal **52**, para dar el compuesto carbonílico **55**, catalizada por el MOF **48** (línea azul) o el MOF **49** (línea naranja) en las condiciones descritas. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

Notablemente, a pesar de que la formación del alqueno **56** puede esperarse que sea extremadamente fácil con un intermedio de carbocatión bencílico altamente estable, la velocidad de hidrólisis de **51** es el doble que la deshidroxilación de **53**. Estos resultados confirman que el MOF **48** cataliza selectivamente la hidrólisis de enlaces glucosídicos, sin degradación significativa del carbono cuaternario con un grupo alcohol. Como se verá en los apartados siguientes, esta selectividad es necesaria para la determinación estructural del flavonoide con estructura desconocida, debido a que dicho compuesto presenta un grupo alcohol en el carbono cuaternario quiral, del cual queremos determinar su configuración absoluta.



**Figura 6.12:** Resultados cinéticos para la deshidroxilación competitiva de 2-fenil-2-propanol **53** a alqueno **56** (línea roja) frente a la hidrólisis del cetal del benzaldehído **51** (línea verde) en presencia de MOF **48**. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

### 6.2.2.3. Hidrólisis de naringina.

Para validar aún más la reacción de ruptura de enlaces glucosídicos catalizada por sólidos extremadamente suaves, el flavonoide comercialmente disponible naringina **57** (Figura 6.13), con una estructura glucosídica más compleja, se trató con cantidades catalíticas de los MOFs **48** y **49**. La Figura 6.13 muestra la desaparición progresiva de los enlaces glucosídicos. Se observa la desaparición progresiva de las señales de  $^1\text{H}$  RMN correspondientes al fragmento alquilo **57a** respecto a la parte aromática, evolucionando esta última a un producto diferente en disolución que, según RMN y CG-MS, puede asignarse al derivado quinona oxidado. La oxidación espontánea de la parte aromática en flavonoides, tras perder el fragmento glicosídico estabilizador, era esperable según la bibliografía.<sup>220,252</sup>

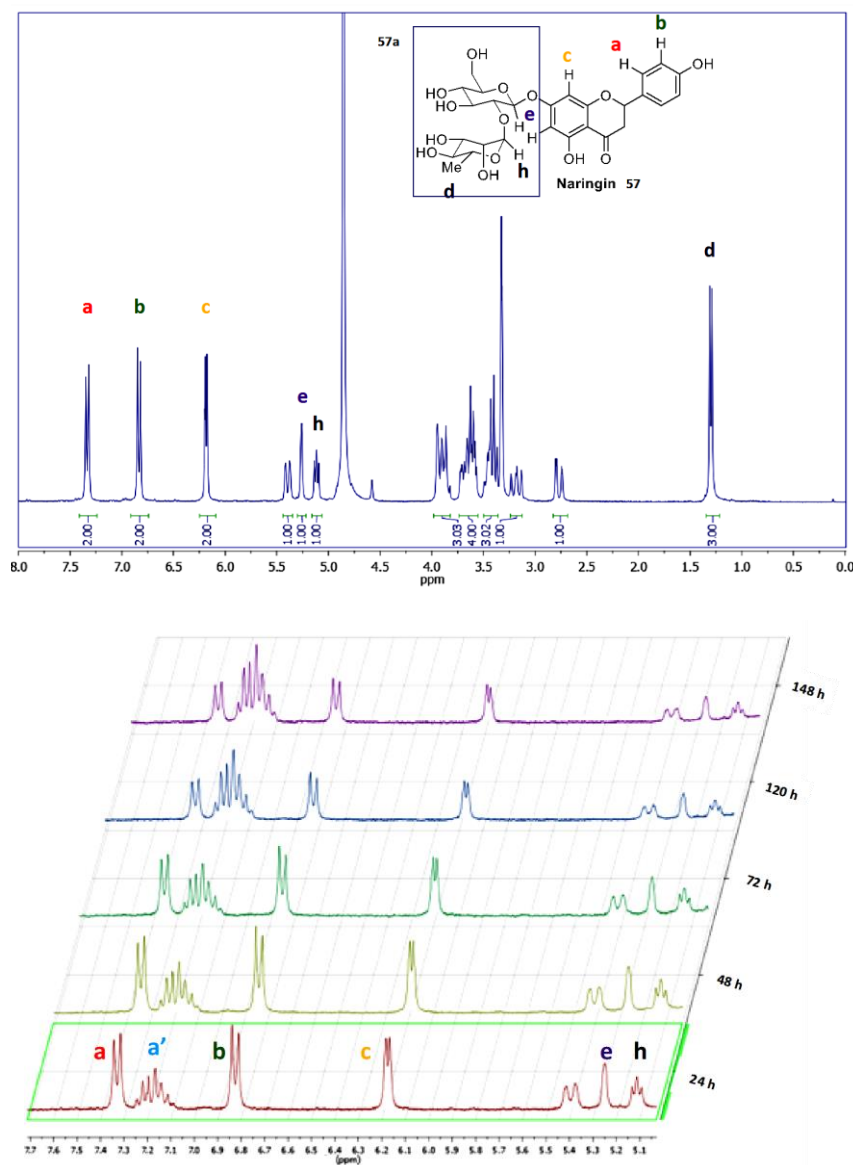
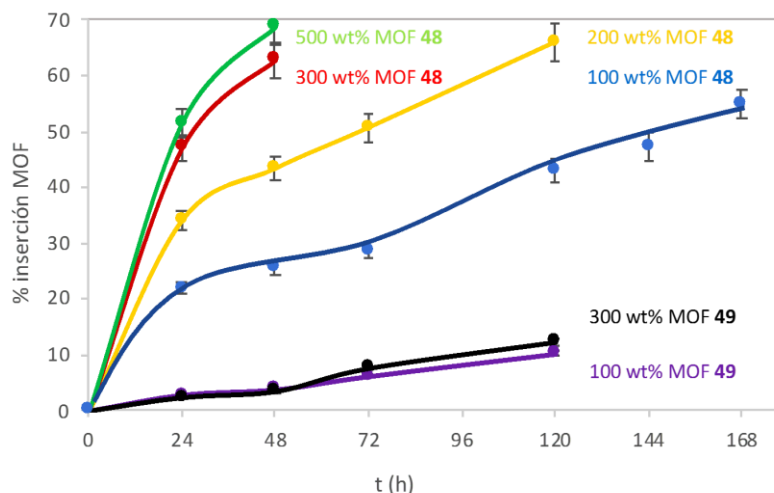


Figura 6.13: Espectros de  $^1\text{H}$  RMN correspondientes a la hidrólisis del compuesto **57** en presencia del MOF **48**, registrados a distintos tiempos.

La Figura 6.14 muestra el aumento de la velocidad de hidrólisis de la naringina **57** con el MOF **48**, pero no con el MOF **49**, este último en el mismo rango que la velocidad de hidrólisis sin catalizador.

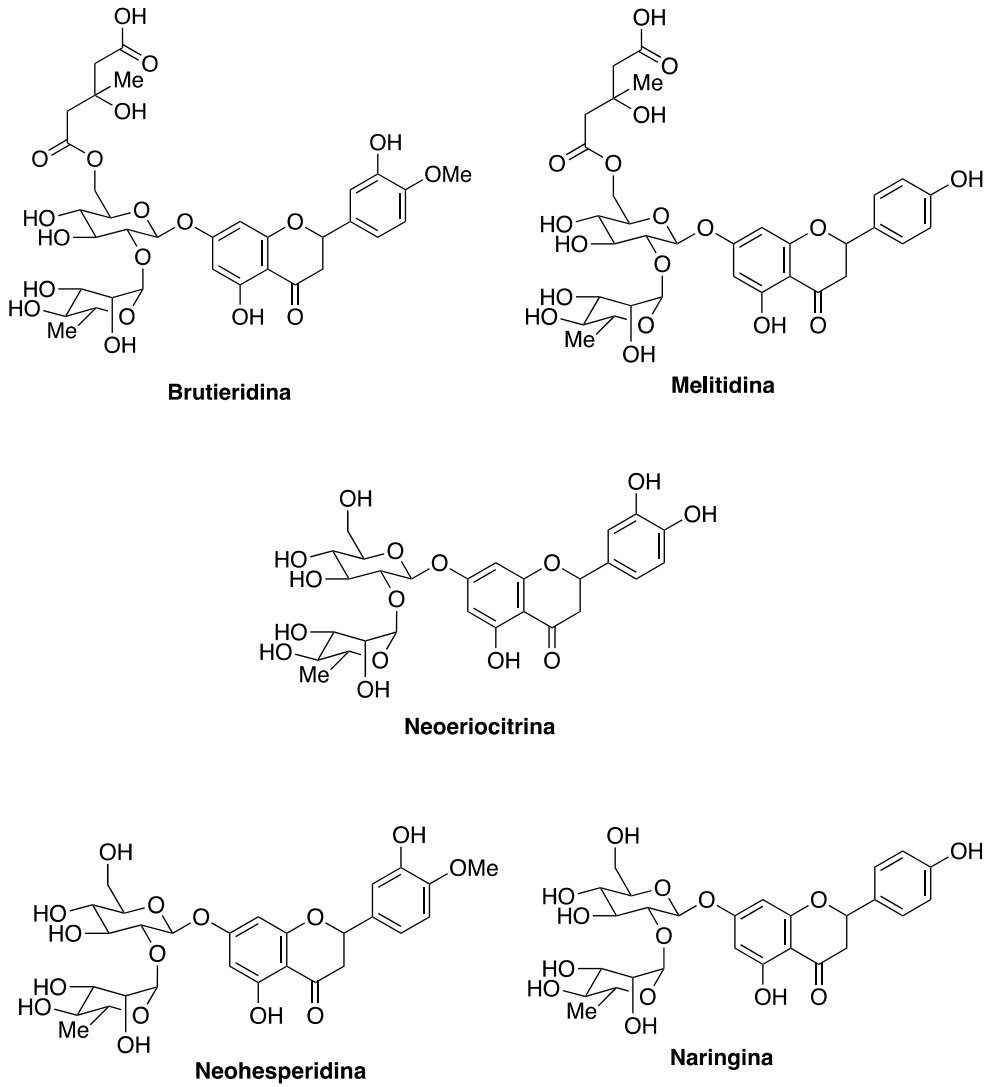


**Figura 6.14:** Hidrólisis e incorporación de la parte alquílica de la naringina **57** en MOF **48** o MOF **49** con el tiempo, para diferentes cantidades de MOF.

Todos los resultados anteriores, en conjunto, apoyan firmemente que el MOF **48** rompe selectivamente los enlaces glucosídicos de los productos naturales y, concomitantemente, adsorbe las cadenas alquílicas así formadas, como **50b** en la sacarosa y **57a** en la naringina.

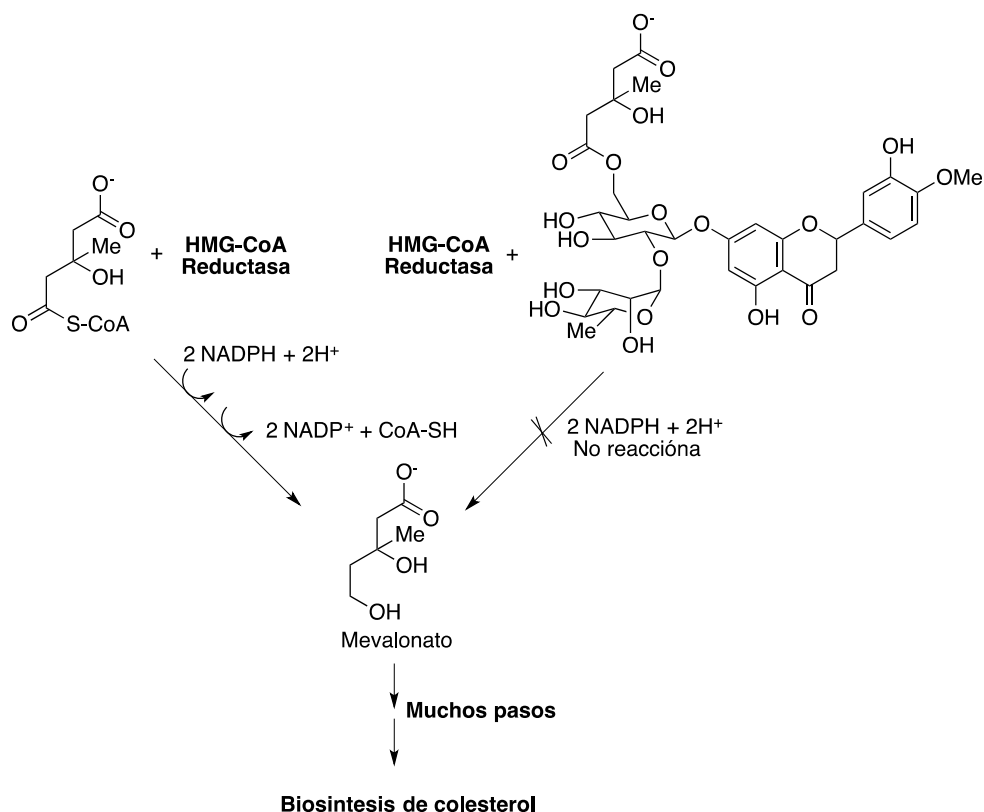
### 6.2.3. Glicólisis del producto natural de estructura desconocida, Brutieridina.

Con el fin de probar nuestra hipótesis, estudiamos una clase única de flavonoides que se encuentra en el fruto bergamota (*Citrus Bergamia* Risso et Poiteau) que, además de otras especies cítricas como la naringina **57**, la neohesperidina y la neoeriocitrina, contiene una concentración relevante del agente anticolesterol, llamado éster 6-O-hidroximetilglutaril (HMG), presente en el producto natural brutieridina **58** (Figuras 6.15 y 6.16).<sup>253-256</sup>



**Figura 6.15:** Estructura química de los principales flavonoides que están presentes en la bergamota.

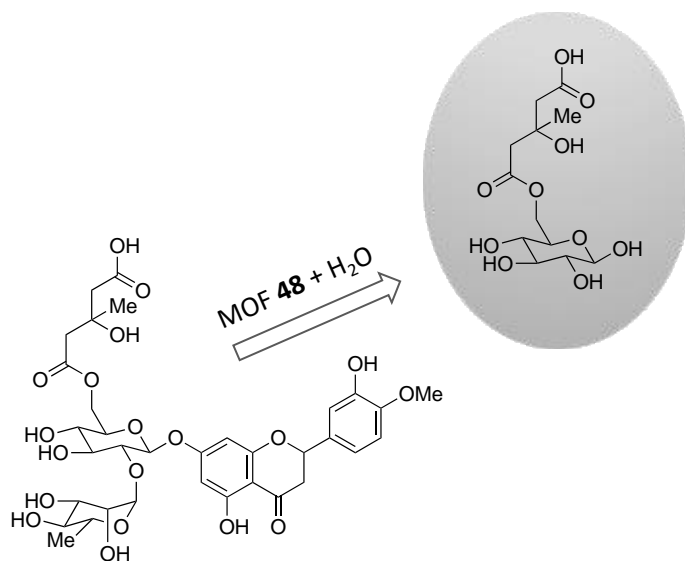




**Figura 6.16:** Inhibición del paso de reducción a ácido mevalónico por brutieridina **58** en la biosíntesis de colesterol.

Los flavonoides son metabolitos secundarios muy extendidos en la naturaleza e implicados en diferentes procesos metabólicos, que ofrecen potenciales alternativas clínicas a los tratamientos actuales. Sin embargo, hasta ahora, la caracterización de este tipo de flavonoides se ha llevado a cabo mediante la combinación de técnicas de cromatografía líquida de alta resolución, EM y RMN, que presentan graves deficiencias para la identificación adecuada de sus centros quirales. Por ejemplo, la brutieridina **58** ha sido aislada e identificada con la fórmula hesperetina 7-(2''-R-ramnosil-6''-(3''''-hidroxi-3''''-metilglutaryl)-glucósido,<sup>253</sup> pero todos los intentos de cristalizarla, determinando así su estructura cristalina y desvelando su naturaleza quiral, han sido infructuosos hasta la fecha.

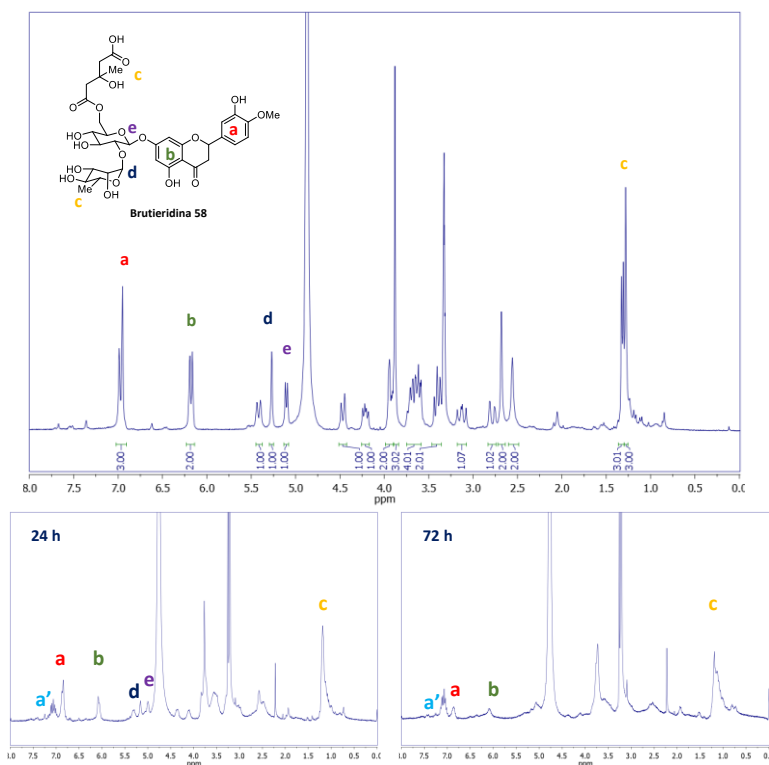
La brutieridina **58** presenta dos enlaces glucosídicos y, además de otras funcionalidades sensibles, varios alcoholes quirales secundarios y terciarios a lo largo de su estructura química. Destaca la presencia de un grupo alcohol flanqueado por dos grupos carboxílicos diferentes en posición beta (fragmento **58a**, Figura 6.17), una agrupación química extremadamente sensible y propensa a sufrir degradación tanto en condiciones ácidas como básicas, ya que el alcohol terciario se deshidrata en condiciones ácidas para generar un alqueno estable conjugado a cualquiera de ambos grupos carboxílicos o, por el contrario, el carbono alfa a los grupos carboxílicos se deprotona en condiciones básicas para generar los mismos productos degradados. Estas reacciones fácilmente desencadenadas por ácidos o bases, junto con las potenciales reacciones secundarias causadas por los grupos fenol, éster, cetona y éter también presentes en la brutieridina **58**, hacen extremadamente difícil la degradación selectiva de este producto natural por cualquier método clásico de descetalización.



**Figura 6.17:** Estructura química de la brutieridina **58**. La elipse de color gris destaca el fragmento **58a**, que contiene el carbono quiral y que se encapsulara dentro del MOF **48** después de la ruptura de los enlaces glucosídicos.

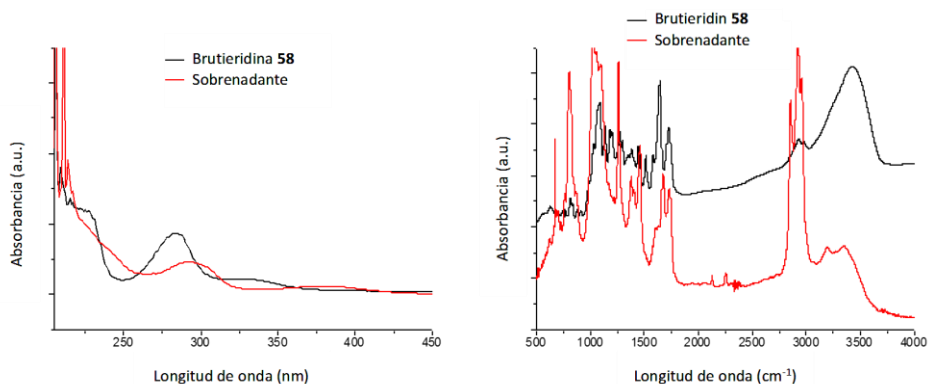
### 6.2.3.1. Hidrólisis de brutieridina **58**.

Teniendo en cuenta los datos anteriores, se intentó la hidrólisis de la brutieridina **58** con el MOF **48**. Se realizó un estudio combinado de  $^1\text{H}$  RMN, espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-Vis), espectrofotometría UV-Vis de reflectancia difusa (DR-UV-Vis) y espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) para seguir simultáneamente la evolución de **58** en disolución y dentro del MOF **48**. Los resultados de  $^1\text{H}$  RMN (Figura 6.18) muestran que, efectivamente, se produce la hidrólisis. El fragmento alquílico **58a** desaparece progresivamente de la disolución, y el fragmento aromático se transforma en otra molécula aromática más simétrica que persiste en el medio de reacción.

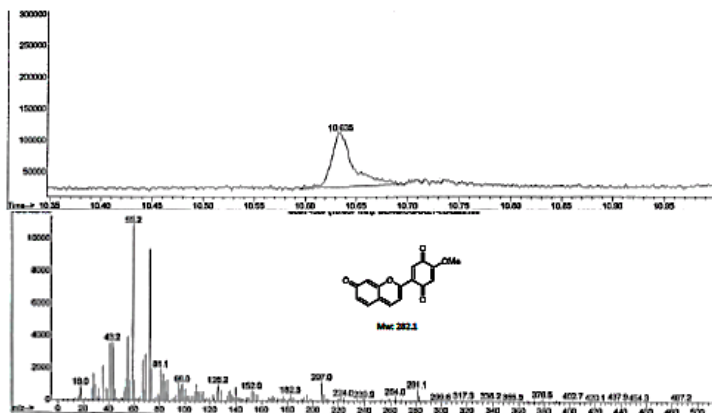


**Figura 6.18:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN correspondientes a la hidrólisis del compuesto **58** en presencia del MOF **48**, registrados a distintos tiempos.

Esta nueva molécula aromática es un fragmento de quinona, según UV-Vis y FT-IR (Figura 6.19) y también según el análisis por CG-MS (Figura 6.20), de forma similar a lo que ocurrió durante la hidrólisis de la naringina **57**.

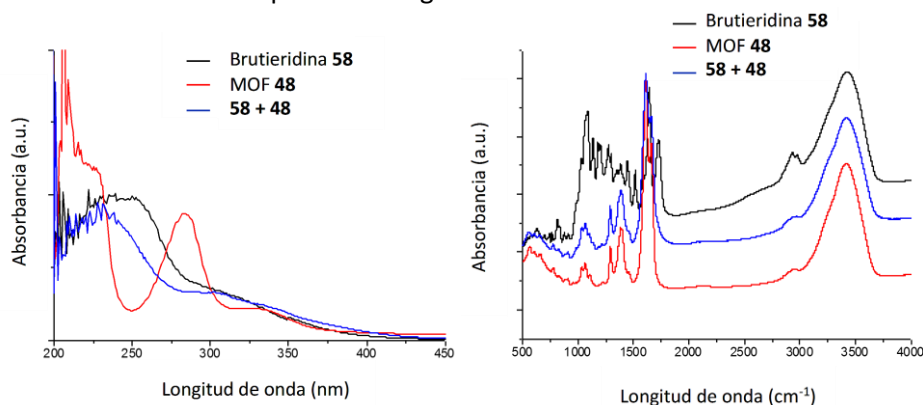


**Figura 6.19:** Espectros UV-vis (izquierda) y FT-IR (derecha) de una disolución de brutieridina **58** en MeOH antes (línea negra) y después del tratamiento con el MOF **48** a 60 °C (línea roja).



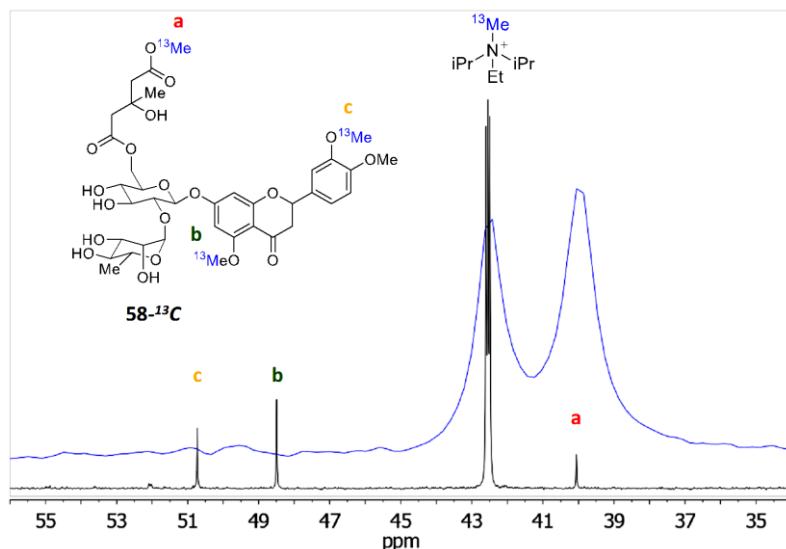
**Figura 6.20:** Espectro de masas de una disolución de brutieridina **58** en MeOH después del tratamiento con el MOF **48** a 60 °C.

Las medidas DR-UV-Vis y FT-IR (Figura 6.21) del MOF **48** después de la reacción revelan que el fragmento aromático no se incorpora a los canales, en línea con los resultados observados para la naringina **57**.



**Figura 6.21:** (Izquierda) Espectros DR-UV-vis y del MOF **48** antes (línea negra) y después (línea azul) de reaccionar con una disolución de brutieridina **58** en MeOH a 60 °C durante 3 días, filtrado y secado a vacío. Como comparación, también se muestra el espectro UV-vis de **58** (línea roja). (Derecha) Espectros FT-IR del MOF **48** antes (línea roja) y después de reaccionar con una disolución de brutieridina **58** en MeOH a 60 °C durante 3 días, filtrado y secado a vacío (línea azul). Como comparación, también se muestra el espectro FT-IR de **58** (línea negra).

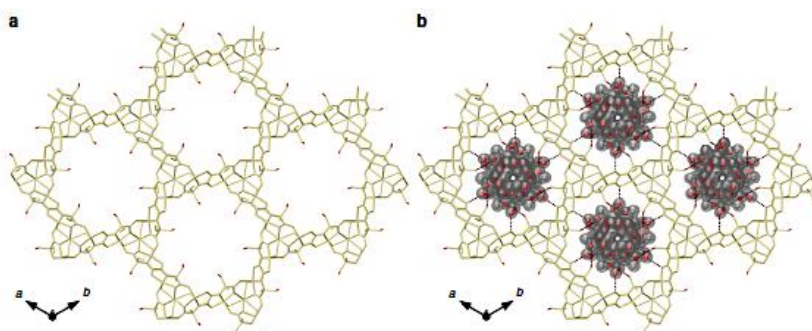
Para confirmar que el fragmento alquílico **58a** y no la parte aromática se acomoda dentro de los poros del MOF, se preparó brutieridina marcada isotópicamente con  $^{13}\text{C}$  (**58- $^{13}\text{C}$** ) y se hidrolizó con el MOF **48**. La Figura 6.22 muestra que sólo la señal metoxi (a) asignable al éster metílico de **58a** aparece en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de sólido del MOF **48** tras la hidrólisis de **58- $^{13}\text{C}$** . Las dos señales anisóticas (b y c) del fragmento aromático, presentes en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de **58- $^{13}\text{C}$** , no están presentes. Estos resultados apoyan firmemente la incorporación selectiva del fragmento alquílico quiral **58a** a la estructura cristalina del MOF, dando lugar al nuevo material híbrido (**58a**)@{Ca<sup>II</sup>Cu<sup>II</sup><sub>6</sub>[(S,S)-serimox]<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)}·15H<sub>2</sub>O (**58a@48**), cuya estructura cristalina y configuración absoluta se han podido dilucidar mediante análisis SCXRD.

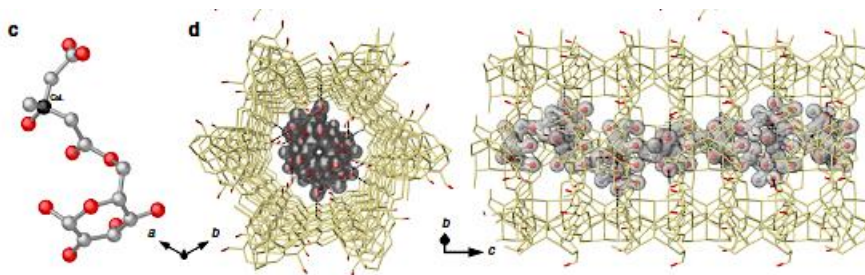


**Figura 6.22:** Estructura química y espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de  $58-^{13}\text{C}$  en disolución (línea negra), y espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN sólido MAS de MOF **48** después de la hidrólisis de  $58-^{13}\text{C}$  (línea azul).

### 6.2.3.2. Determinación estructural de brutieridina **58** por SCXRD.

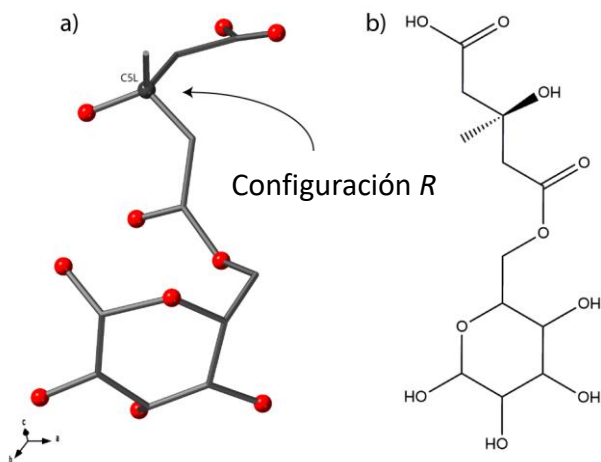
La figura 6.23 muestra la estructura de **58a@48**, determinada por SCXRD. Los grupos hidroxilo (-OH) flexibles del aminoácido serina permanecen confinados y estabilizados por moléculas de agua de la red, en los canales altamente hidrofílicos del MOF **48**.





**Figura 6.23:** Vistas 3D de MOF **48** (a) y **58a@48** (b) a lo largo del eje c (la cristalización de las moléculas de agua se omite para mayor claridad). Las redes 3D se representan como barras doradas, con la única excepción de los átomos de oxígeno de los residuos de serina, que son representados como barras rojas. c) Vista del fragmento de **58a** encapsulado dentro de los canales. d) Vistas en perspectiva superior (izquierda) y lateral (derecha) de un solo canal de **58a@48**. Las líneas discontinuas representan enlaces de hidrógeno entre moléculas huésped que involucran también grupos hidroxilo del residuo de aminoácido. Las moléculas de **58a** se muestran como barras/superficies sólidas rojas (oxígeno) y grises (carbono).

En estos nanospacios solvatados, la SCXRD señaló la presencia de moléculas de **58a** revelando sus configuraciones y localizaciones, a pesar del desorden persistente. Las moléculas huésped de **58a** residen en los canales, empaquetadas mediante interacciones de enlaces de hidrógeno, mediadas por residuos derivados de serina (Figura 6.23b-d). Además, las interacciones intermoleculares de la red quiral del MOF **48** permitieron que el carbono quiral de la cadena lateral HMG de **58a** revelara la configuración absoluta *R* (Figura 6.23c y 6.24), con su grupo hidroxilo interactuando directamente con el brazo metil alcohol del MOF. El análisis en profundidad de la estructura cristalina revela moléculas quirales **58a** empaquetadas a través de fuertes enlaces de hidrógeno, como era de esperar para una molécula polar (Figura 6.23), que implican residuos derivados de la serina con su grupo hidroxilo directamente unido a los grupos hidroxilo de la fracción azúcar y de la cadena lateral HMG. Los átomos de oxígeno del oxamato del MOF ayudan con fuertes enlaces de hidrógeno, que implican al carboxilo de la HMG.



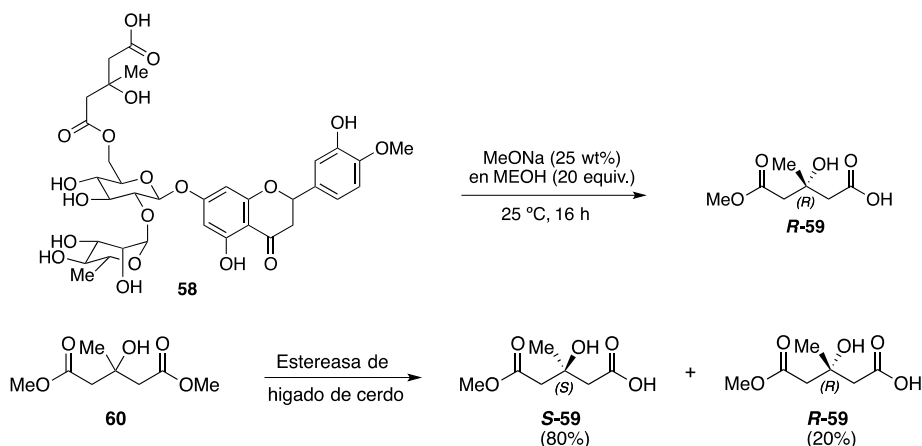
**Figura 6.24:** Estructura cristalina (a) y representación de la estructura química (b) que muestra la configuración absoluta del fragmento **58a**.

El espacio nano-confinado ampliamente solvatado ayuda aún más al proceso de reconocimiento anfitrión-huésped, mediando la interacción con moléculas de agua de la red que actúan como puente entre el MOF y los fragmentos adsorbidos para alcanzar los residuos metil alcohol de la serina, implicando también el extremo carboxilo de la cadena lateral de la HMG. Esto recuerda a los mecanismos de interacción encontrados en las enzimas glicosidasas.<sup>211</sup>

Por último, para confirmar que el *R* es el enantiómero obtenido por SCXRD, la Figura 6.25 muestra que la hidrólisis controlada de la brutieridina **58** con metóxido sódico da el fragmento derivado ***R*-59**, observado por CG en fase quiral, junto con cantidades significativas del fragmento epimerizado y algunos otros fragmentos degradados del producto natural. Esto se determinó con una muestra de **59** sintetizada independientemente y enriquecida enantioméricamente, empleando esterasa de hígado de cerdo como catalizador para la hidrólisis enzimática del diéster **60**. Por lo tanto, se puede decir que la configuración *R* se obtiene dentro del MOF **48** y también por hidrólisis convencional. Este resultado apoya fuertemente la validez del método de cristalización empleado en este capítulo para conocer la configuración absoluta correcta de productos desconocidos por SCXRD. Se puede



pensar, por tanto, que esta metodología bioinspirada con MOFs<sup>228,257-261</sup> podría tener una aplicación futura en la caracterización<sup>262,263</sup> estructural impulsada por MOFs de una gran variedad de productos naturales.<sup>224,264,265</sup>

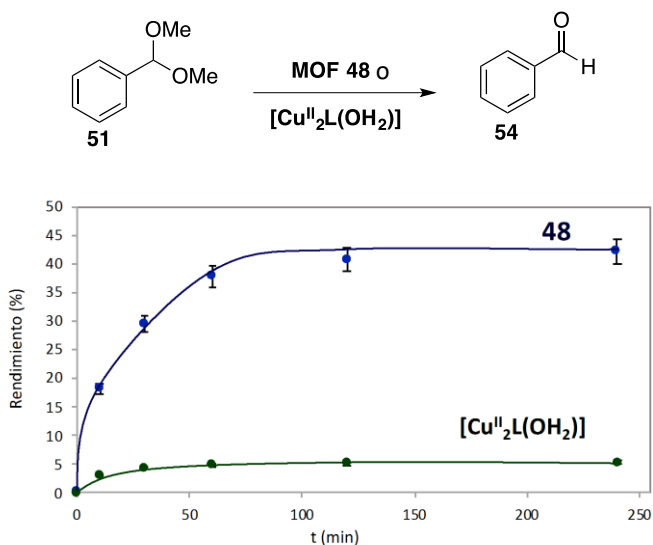


**Figura 6.25:** Hidrólisis de **58** con metóxido sódico para dar el fragmento quiral **59** y la síntesis de **59** por hidrólisis enzimática del éster **60**.

#### 6.2.4. Mecanismo de la hidrólisis del enlace glicosídico catalizada por MOF.

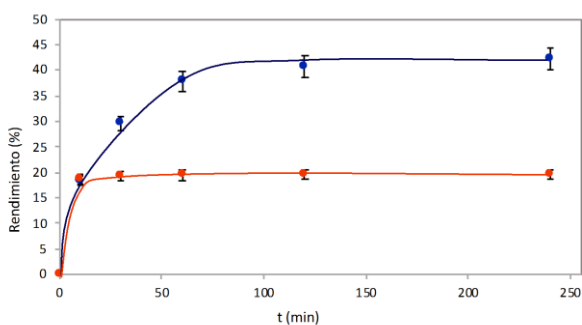
##### 6.2.4.1. Estudios cinéticos.

El **MOF 48** expone, a las moléculas externas, un elevado número de grupos alcohol densamente empaquetados, dentro de un espacio confinado nanométrico, al igual que ocurre en los nidos de silanol de las zeolitas.<sup>218,219</sup> Así, puede producirse una acidificación particular del agua adsorbida, promovida por la cooperatividad entre alcoholes metílicos cercanos en el **MOF 48**. Con el fin de descartar moléculas de agua potencialmente acidificadas por interacción con los átomos de Cu<sup>II</sup> de la red del MOF, el clúster metálico Cu<sub>2</sub><sup>II</sup>[(S,S)-serimox] base empleado en la síntesis del **MOF 48** (Figura 6.4), se ensayó como catalizador para la hidrólisis del enlace glicosídico en condiciones acuosas, y los resultados mostraron una actividad catalítica de este clúster de Cu<sup>II</sup> un orden de magnitud inferior a la del **MOF 48** (Figura 6.26).



**Figura 6.26:** Comparación entre MOF **48** (línea azul) y la estructura base  $\text{Cu}^{\text{II}}_2[(\text{S,S})\text{-serimox}]$  (línea verde) como catalizador para la hidrólisis de acetal **51**. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

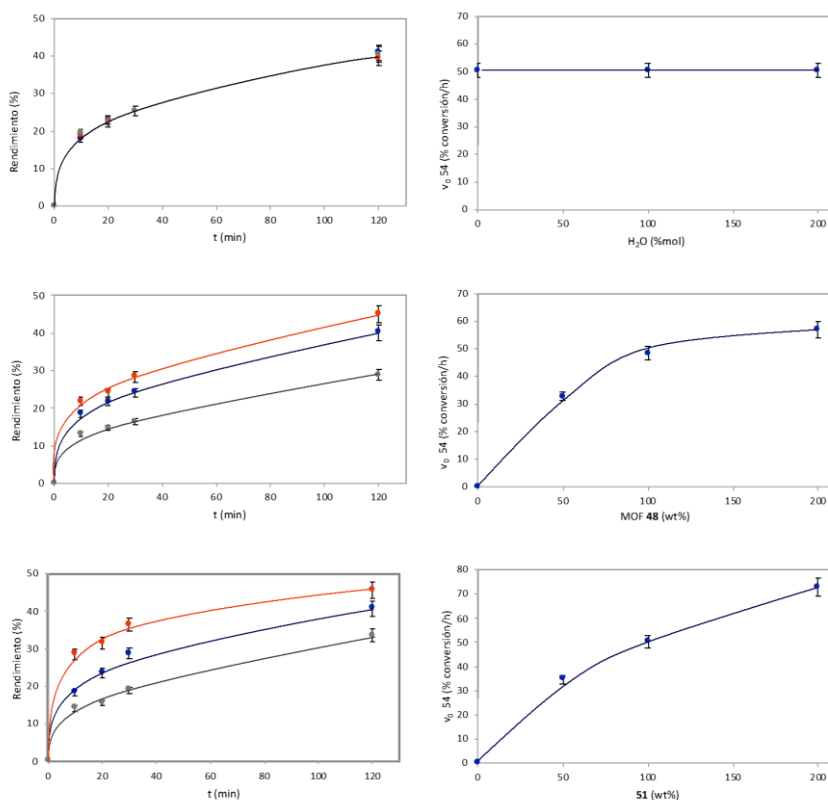
Complementariamente, un ensayo de filtración mostró que no se produce lixiviación de las especies activas (Figura 6.27).



**Figura 6.27:** Prueba de lixiviación para el MOF **48**, sin (línea azul) y con filtrado del catalizador sólido después de 15 minutos de tiempo de reacción (línea naranja).

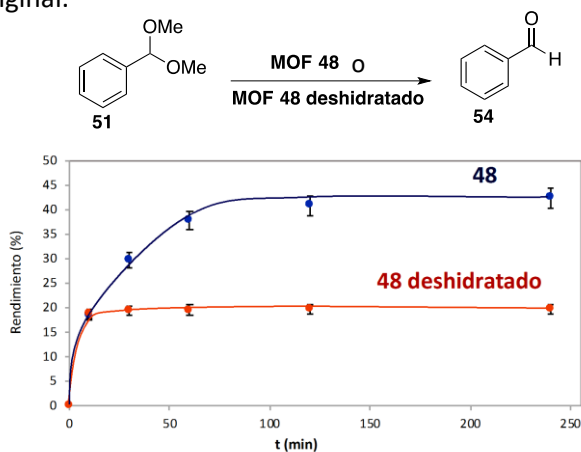
Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

Los experimentos cinéticos con diferentes cantidades de reactivos y catalizador (Figura 6.28) mostraron que los órdenes de reacción para el MOF **48**, el cetal del benzaldehído **51** y agua pueden ajustarse a 1, 1 y 0, respectivamente, dando así una ecuación de velocidad  $v_0 = k_{\text{exp}}[\mathbf{48}][\mathbf{51}]$ .



**Figura 6.28:** Experimentos cinéticos con diferentes cantidades de MOF **48**, cetal **51** y agua para establecer los órdenes de reacción y la ecuación de velocidad correspondiente. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

El papel del agua adsorbida se examinó más a fondo deshidratando el MOF **48** a 80 °C bajo alto vacío ( $10^{-4}$  mbar) durante 16 horas, y después llevando a cabo la reacción con el cetal **51**, en disolvente anhidro, o añadiendo 2 equivalentes de agua a la mezcla de reacción a 60 °C. Los resultados (Figura 6.29) muestran una disminución de 1/3 de la velocidad de hidrólisis en comparación con el MOF **48** hidratado original.

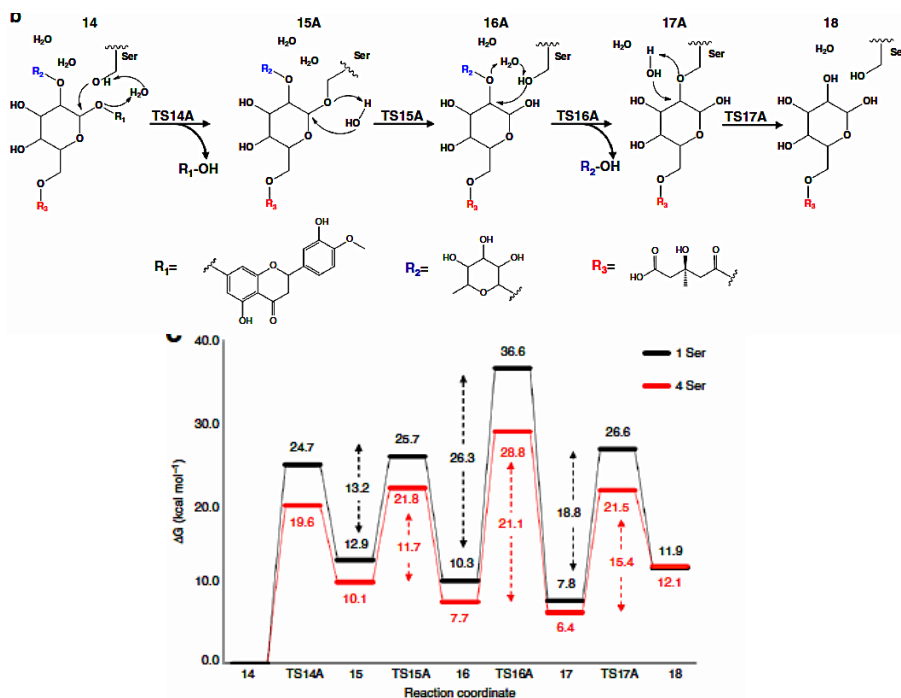


**Figura 6.29:** Comparación entre MOF **48** deshidratado y original (húmedo) como catalizador para la hidrólisis de cetal **51**. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

Estos resultados apoyan la acción catalítica del agua adsorbida en la red de alcoholes del MOF. Se realizaron estudios cinéticos a diferentes temperaturas (25, 40, 60 y 80°C) para calcular la energía de activación de la hidrólisis, que, aplicando la ecuación de Arrhenius, fue de  $15.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . La catálisis parece ocurrir principalmente en el interior del MOF **48** hidratado, ya que la reacción debe producirse principalmente en el interior de los poros del MOF más que en su superficie externa. Esta hipótesis está apoyada por la mayor reactividad de moléculas pequeñas, la saturación del material sólido con las moléculas más grandes y los datos de rayos X de los fragmentos encapsulados.

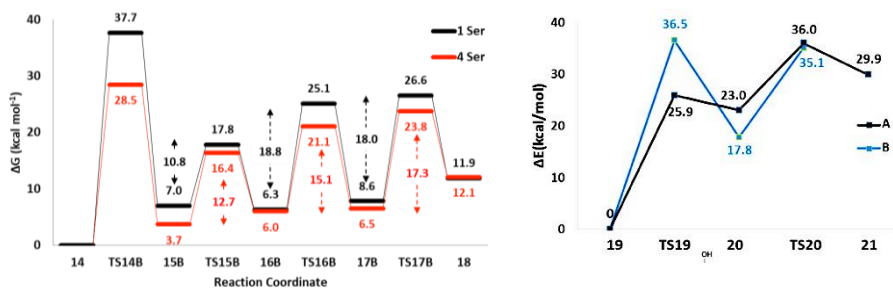
### 6.2.4.2. Cálculos computacionales.

A continuación, se realizaron estudios computacionales para dilucidar el posible mecanismo de la hidrólisis del enlace glucosídico dentro del MOF **48**. De acuerdo con los cálculos, el mecanismo energéticamente favorecido para la hidrólisis de **58** dentro del MOF **48** (Figura 6.30) se produce por escisión secuencial de los dos enlaces C-O acetales, para liberar primero las moléculas aromáticas ( $R_1$ ) y después las alifáticas cíclicas ( $R_2$ ), a través de la formación de intermedios unidos a los residuos de serina (15A y 17A en Figura 6.30). La superficie de energía potencial (PES) relacionada con el mecanismo (línea negra de la Figura 6.30), evidencia que la hidrólisis de  $R_1$  (TS14A, 24.7 kcal mol<sup>-1</sup>) y  $R_2$  (TS16A, 26.3 kcal mol<sup>-1</sup>) ocurre con barreras energéticas comparables.



**Figura 6.30:** Mecanismo estudiado en la reacción de hidrólisis de **58** por el MOF **48** y representación de la superficie de energía potencial (PES) relacionada, con un residuo de serina (línea negra) y con 4 residuos de serina (línea roja).

Las barreras energéticas asociadas a un mecanismo alternativo en el que R<sub>2</sub> se libera antes que R<sub>1</sub> (Figura 6.31, izquierda) y también en ausencia de MOF **48** (Figura 6.31 derecha) son significativamente mayores en ambos casos. Además, los cálculos también ponen de manifiesto que el aumento del número de moléculas de serina (cuatro frente a una, véase la línea roja de la Figura 6.30) conduce a una disminución de las barreras energéticas (19.6 y 21.1 kcal mol<sup>-1</sup>, para TS14A y TS16A, respectivamente). Estos resultados apoyan el efecto sinérgico de los brazos de alcohol en el espacio nanoconfinado hidrofílico del MOF y, extrapolando al mayor número de moléculas de serina presentes en el MOF **48**, apunta al valor experimental (15.0 kcal mol<sup>-1</sup>) obtenido para la energía de activación de la hidrólisis. Debe tenerse en cuenta que la hidrólisis de glucósido por dos mecanismos diferentes en la naturaleza se produce, bien en un solo paso con sitios ácidos/básicos e inversión de la quiralidad (hidrolasas inversoras) o en dos pasos diferentes con sitios ácido/nucleófilo y retención de la quiralidad de partida (hidrolasas retenedoras). La acción catalítica del MOF **48** coincide perfectamente en las hidrolasas de tipo retentivo, con la acción combinada de sitios ácidos suaves (agua) y sitios nucleófilos (alcoholes) en un espacio confinado.



**Figura 6.31:** Gráfico de la superficie de energía potencial (PES) para la hidrólisis de **58** con el MOF **48** cuando la escisión de C-O ocurre inicialmente en R<sub>2</sub> y sucesivamente en R<sub>1</sub> con 4 (línea roja) y 1 (línea negra) residuos de serina (izquierda). PES del estudio de la hidrólisis de **58** por tres moléculas de agua en ausencia del MOF **48** (línea azul cuando primero ocurre la escisión de C-O en R<sub>1</sub> y línea negra cuando se da primero en R<sub>2</sub>, derecha)

### **6.3. Conclusiones.**

Un MOF derivado de aminoácidos (**48**), densamente decorado con brazos de alcohol metílico, no sólo es capaz de hidrolizar enlaces glucosídicos como las enzimas hidrolasas retentivas, sino también de actuar como un hospedador que encapsula el fragmento quiral liberado y permite la determinación estructural absoluta del producto natural por SCXRD.

Se ha podido determinar con la metodología aquí descrita la configuración absoluta del flavonoide brutieridina (**58**), desconocida hasta el momento.

Esta estrategia combinada, basada en un catalizador sólido biomimético, barato, robusto y disponible en varios gramos, abre la puerta a la determinación de la configuración absoluta de los compuestos cetálicos, independientemente de la sensibilidad a la degradación, y también al diseño de procesos catalizados por sólidos ácidos extremadamente suaves y libres de metales, sin protones ácidos formales.





## ***Capítulo 7***

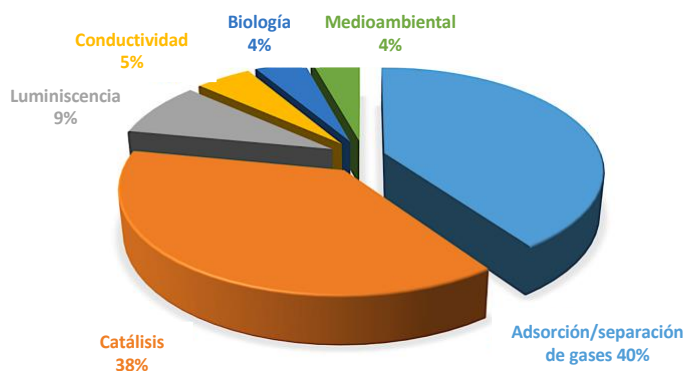
---

***MTV-MOF como catalizador  
en reacción de formación de  
acetales***



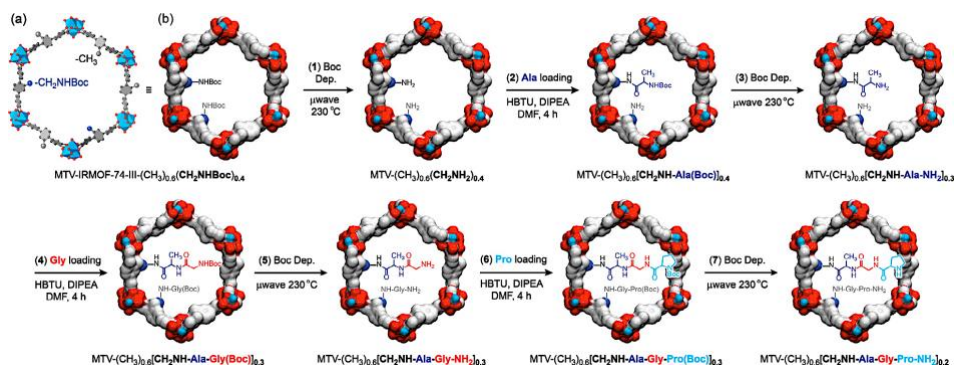
### 7.1. Introducción.

Las estructuras metalorgánicas multivariantes (MTV-MOFs)<sup>266-272</sup> representan una nueva generación de materiales cristalinos microporosos dentro del campo de los MOFs. Estos materiales están constituidos por enlazadores con idénticos esqueletos pero diferentes funcionalidades, dependiendo del ligando, donde la heterogeneidad y la complejidad de la composición han abierto el camino a comportamientos sinérgicos, y por tanto, a propiedades nuevas y/o mejoradas respecto a los MOFs tradicionales de un solo componente.<sup>49,273,274</sup> A pesar de que todavía es difícil obtener información atómica precisa de la localización y distribución de las diferentes funcionalidades que decoran los canales de los MTV-MOF, y de que será necesario seguir trabajando en la adaptación/mejora de las técnicas de caracterización existentes o en la implementación de otras nuevas,<sup>275-277</sup> las interesantes propiedades exhibidas por los MTV-MOF en diferentes aplicaciones en campos tan diversos como el almacenamiento y separación de gases, catálisis heterogénea, luminiscencia, conductividad, aplicaciones biológicas y ambientales (Figura 7.1)<sup>278-287</sup> compensan esta incertidumbre, y no han sido una limitación para el creciente interés en desarrollar nuevos MTV-MOFs.<sup>257,288-293</sup>



**Figura 7.1:** Gráfico circular que muestra los campos de aplicación de los MOF de componentes mixtos (%) obtenidos de las publicaciones en la literatura.

Se han descrito ejemplos de aplicaciones que aprovechan la diversidad de los MTV-MOF para la catálisis heterogénea.<sup>257,294-296</sup> De hecho, estos materiales porosos complejos representan un paso más hacia la creación de materiales que imiten la complejidad y la funcionalidad de las enzimas.<sup>297,298</sup> Un buen ejemplo fue el trabajo seminal de Fracalori,<sup>257</sup> en el que se realizaron hasta siete modificaciones postsintéticas para dar lugar a MTV-MOFs más complejos con canales decorados con un tripéptido. En particular, se investigó la secuencia H<sub>2</sub>N-Cys-His-Asp-CONHL (Cys = cisteína, His = histidina, Asp = ácido aspártico y L = columna vertebral orgánica) de la enzima endopeptidasa del virus del grabado del tabaco (TEV), como imitador de esta enzima para la ruptura de enlaces específicos de secuencia de un pentapéptido. A pesar de la baja conversión alcanzada, este trabajo ilustró que es posible transferir la heterogeneidad composicional de los MTV-MOFs a una aplicación diana compleja.



**Figura 7.2:** a) Estructura cristalina de MTV-IRMOF-74-III-(CH<sub>3</sub>)<sub>0.6</sub>(CH<sub>2</sub>NHBoc)<sub>0.4</sub> y b) las siete reacciones post-sintéticas consecutivas dentro de sus canales.

Se ha estudiado el desarrollo de MTV-MOFs con ligandos basados en oxamato derivados de aminoácidos, con el objetivo principal de aprovechar la heterogeneidad de composición y la flexibilidad intrínseca de los residuos que decoran los canales de los MTV-MOFs hacia aplicaciones más complejas. Hasta ahora, se ha observado una transferencia exitosa de la complejidad de la composición a la mejora del rendimiento en la remediación de agua.<sup>288,292,299,300</sup> En particular, un MTV-MOF {Ca<sup>II</sup>Cu<sup>II</sup><sub>6</sub>[(S,S)-metoxi]<sub>1,43-1,46</sub>[(S,S)-serimox]<sub>1,57-1,54</sub>(OH)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)}·30 H<sub>2</sub>O (donde metox = bis[(S)-metionina] oxalil diamida y serimox

= bis[(S)-serina] oxalil diamida) con canales funcionales decorados con aproximadamente un 50% de grupos hidroxilo y un 50% de grupos tioalquilo derivados de los aminoácidos naturales *L*-serina y *L*-metionina, respectivamente, han demostrado ser muy eficaces en la captura simultánea de contaminantes de naturaleza inorgánica y orgánica.<sup>288</sup> Además, esto se ha validado aún más con un MTV-MOF isorreticular  $\{Sr^{II}Cu^{II}_6[(S,S)\text{-metoxi}]_{1.50}[(S,S)\text{-Mecysmox}]_{1.50}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\}\cdot 36\text{H}_2\text{O}$  (donde metox = bis[(S)-metionina]oxalil diamida), que superan a los MOF de un solo componente en la eliminación de contaminantes neonicotinoides emergentes en agua.<sup>292</sup>

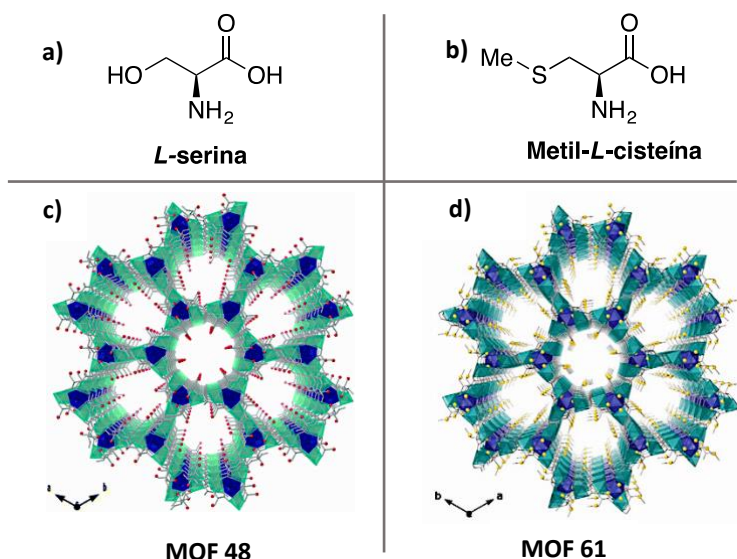
## **7.2. Resultados.**

### **7.2.1. Catalizadores MOFs para la síntesis de acetales.**

La adición de alcoholes al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas es una reacción esencial en la Naturaleza<sup>301</sup> y en la síntesis industrial,<sup>216</sup> ya que la densidad electrónica del grupo carbonilo cambia completamente, de rica a pobre en electrones. De hecho, la reacción de formación de acetales se ha utilizado tradicionalmente en síntesis orgánica para proteger los grupos aldehído y cetona durante otras reacciones, regenerándose tras un simple tratamiento ácido con agua.<sup>302</sup> Sin embargo, las condiciones ácidas requeridas para las reacciones de formación de acetales no siempre son compatibles con otros grupos, y no es sorprendente encontrar en la literatura rutas sintéticas en las que un grupo funcional es previamente protegido por otra metodología antes de que el grupo carbonilo sea protegido bajo condiciones catalizadas por ácido.<sup>303</sup> Por lo tanto, cualquier método catalítico para sintetizar acetales basado en condiciones no ácidas es de interés. La naturaleza hace uso de enzimas no ácidas como las glucosidasas para catalizar esta reacción, mediante la acción cooperativa de dos grupos básicos, como carboxilatos.<sup>304</sup> En base a los datos mencionados anteriormente y con la inspiración de fondo de los centros activos de las enzimas donde diferentes funcionalidades orgánicas son capaces de actuar sinérgicamente para interaccionar, adaptarse y catalizar eficientemente la transformación de sustratos específicos, el objetivo de este capítulo ha sido explorar dentro de una familia de MOFs isorreticulares el papel y la influencia de tener o no canales

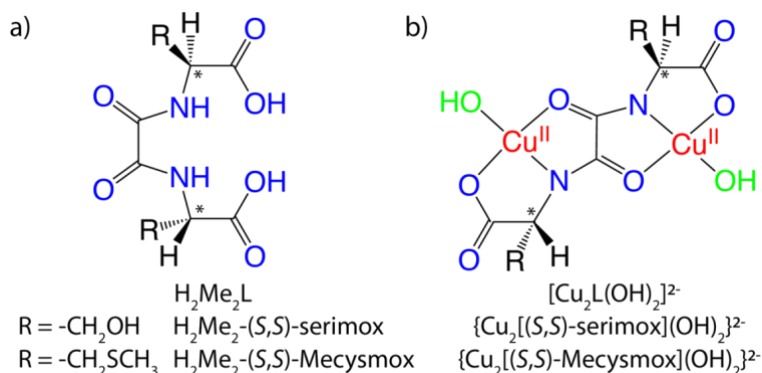
funcionales decorados con más de un residuo de aminoácido distinto para catalizar las reacciones de formación de acetales.

Para ello, nos hemos centrado en el uso de dos MOFs previamente reportados, con fórmulas  $\{\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(\text{S},\text{S})\text{-serimox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 39\text{H}_2\text{O}$  **48** (donde serimox<sup>236,237,305</sup> = bis[(S)-serina]oxalil diamida y  $\{\text{Sr}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(\text{S},\text{S})\text{-Mecysmox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 15\text{H}_2\text{O}$  **61**<sup>306</sup> (donde mecysmox = bis[S-metil-L-cisteína]oxalil diamida).



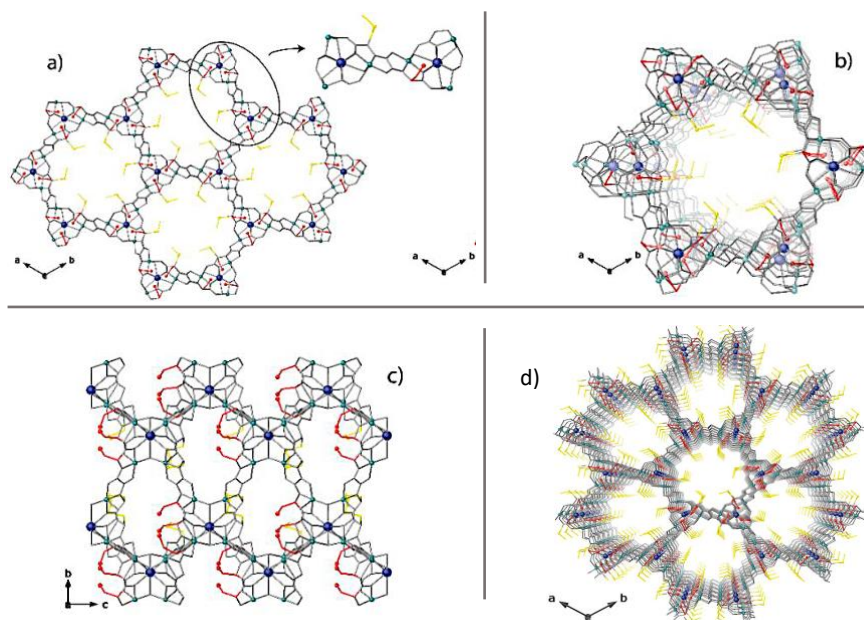
**Figura 7.4:** a) Estructura aminoácido *L*-serina. b) Estructura aminoácido metil-*L*-cisteína. c) Estructura 3D MOF **48** basado en *L*-serina, omitiendo las moléculas de H<sub>2</sub>O embebidas en su interior. d) Estructura 3D MOF **61** basado en metil-*L*-cisteína, omitiendo las moléculas de H<sub>2</sub>O embebidas en su interior.

También se ha desarrollado un nuevo MTV-MOF de fórmula  $\{Sr^{II}Cu^{II}_6[(S,S)\text{-serimox}]_{1.50}[(S,S)\text{-Mecysmox}]_{1.50}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  **62** basado en ligandos oxamato derivados del correspondiente aminoácido (Figura 7.5).



**Figura 7.5:** Estructuras químicas de los ligandos quirales de bis(aminoácido)oxalil diamida (a), destacando los posibles sitios de coordinación y centros quirales (\*) y los correspondientes complejos dianiónicos de bis(hidroxo)dicobre(II) (b).

La estructura cristalina de **62** fue determinada por difracción de rayos X de monocristal (SCXRD), consiste en una red 3D quiral, de estroncio(II)/cobre(II) en forma de panel, que presenta canales hexagonales donde se localizan las cadenas metilen-tiometilo de los derivados de metilcisteína (Figura 7.6a). Observando dicha estructura cristalina modelada de **62**, los dos "brazos" decorados con derivados de serina y metilcisteína, respectivamente, muestran orientaciones diferentes, con el de metilcisteína más distendido dentro de los poros octogonales más grandes y el de serina doblado y confinado en canales más pequeños que se desarrollan a lo largo de un eje cristalográfico (Figura 7.6b-c). En este punto, cabe destacar que los MTV-MOFs, como ya se demostrado en trabajos anteriores,<sup>288,292,299,300</sup> presentan la flexibilidad de los brazos funcionales confinados dentro de los poros, exhibiendo diferentes conformaciones dependiendo de las moléculas diana capturadas. Así, los reactantes en una determinada reacción catalítica podrían tener un efecto sobre la conformación final adoptada por los brazos aminoácidos flexibles que decoran los poros. De hecho, depende de las interacciones anfitrión-huésped, que están en el origen de la estabilización de tales especies dentro de espacios confinados.

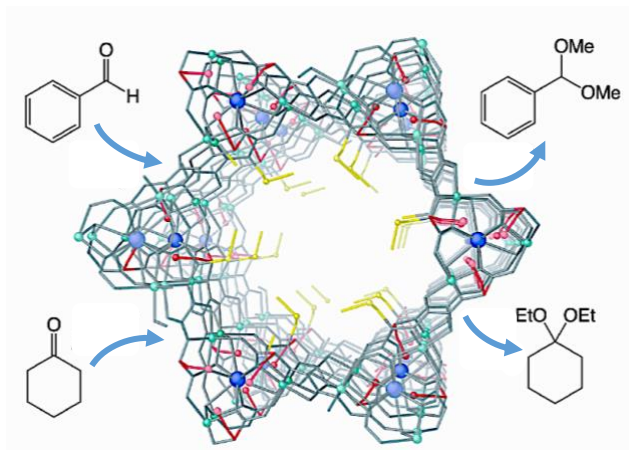


**Figura 7.6:** (a) Vista de la estructura porosa del MTV-MOF **62** a lo largo de los ejes cristalográficos *c* (el recuadro enfatiza los bloques de construcción dianiónicos bis(hidroxo) dicopper(II) de la Figura 7.5). b) y c) Vistas de un único canal de la estructura porosa de **62** a lo largo de los ejes *c* (b) y *a* (c) (las moléculas de agua de cristalización se omiten para mayor claridad). Los iones cobre(II) y estroncio(II) de la red se representan como esferas color cian y azul, respectivamente. Los átomos de oxígeno y azufre de los residuos se representan como esferas rojas y amarillas, respectivamente. Los ligandos orgánicos se representan como palitos grises, a excepción de los residuos de *L*-serina ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ) y metil-*L*-cisteína ( $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ), que se representan como barras rojas y amarillas, respectivamente. d) Estructura 3D del MTV-MOF **62**, omitiendo las moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  embebidas en su interior.

En el capítulo 6 se ha demostrado que el MOF **48** es capaz de hidrolizar selectivamente grupos acetales en moléculas orgánicas complejas en condiciones no ácidas, mediante la acción combinada de los grupos alcohol en los residuos de serina dentro de los canales del MOF en presencia de agua.<sup>324</sup> Dado que las reacciones de cetalización son reversibles, podría ocurrir que el mismo MOF **48**



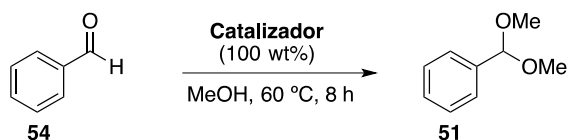
catalizara la formación del cetal en condiciones anhidras, sin embargo, esta reacción se produjo en muy poca medida.<sup>305</sup> En este punto, consideramos que el MTV-MOF **62** podría ser activo para las reacciones de formación de acetales ya que los grupos tioéter adicionales en el MOF podrían ayudar a la activación del grupo carbonilo. Los tioles cíclicos en cantidades estequiométricas se han utilizado tradicionalmente para proteger los grupos carbonilo, tras formar ditianos,<sup>307</sup> por lo que los residuos de aminoácidos que contienen alcohol y grupos tioéter en el MOF **62** no formarán enlaces permanentes, sino que podrían activar cooperativamente el grupo carbonilo en presencia de un alcohol externo, de forma similar a como lo hacen las glucosidasas. El mecanismo catalítico de este sólido microporoso bifuncional diferirá significativamente de los ejemplos anteriores con sólidos microporosos (es decir, zeolitas<sup>217,308</sup> y MOFs<sup>309</sup>) basados en amina/ácido y otros grupos funcionales. A continuación, se demuestra que esta estrategia funciona y que el MOF **62** cataliza la reacción de formación de acetales dentro de su espacio confinado.



**Figura 7.7:** Esquema simplificado de la formación de acetales empleando el MTV-MOF del presente estudio.

### 7.2.2. Estudios catalíticos.

La figura 7.8 muestra los resultados catalíticos de la reacción de hemiacetalización del benzaldehído **54** con metanol. Tras el cribado de algunas condiciones de reacción, los mejores resultados se obtuvieron a 60 °C tras 8 horas de tiempo de reacción. Bajo estas condiciones de reacción, se puede observar que el MOF **48** es completamente inactivo para la reacción (entrada 2), como se observó en el capítulo anterior,<sup>305</sup> y que el MOF **61** muestra cierta actividad, para dar un rendimiento del 45% del hemiacetal **51** (entrada 3). Por el contrario, el MOF **62** cataliza la reacción mucho más eficientemente para dar el producto **54** con un 75% de rendimiento (entrada 4). La selectividad de la reacción es completa ya que no se observan otros productos, y el hecho de que la transformación no avance más se debe probablemente a que se ha alcanzado el equilibrio.

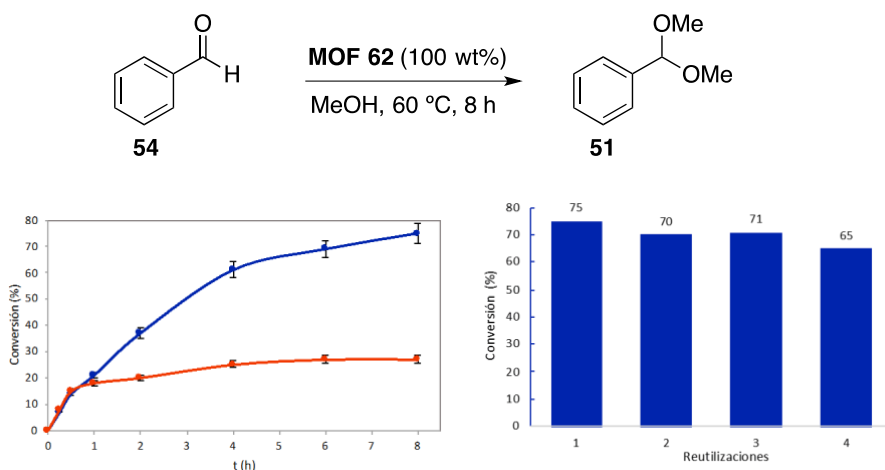


Entrada	Catalizador	Rendimiento 51 (%)
<b>1</b>	-	0
<b>2</b>	MOF <b>48</b>	0
<b>3</b>	MOF <b>61</b>	45
<b>4</b>	MOF <b>62</b>	75

**Figura 7.8:** Resultados de la reacción de hemiacetalización del benzaldehído **54** catalizada por MOF en las condiciones descritas. La selectividad a **51** es del 100% (la conversión es igual al rendimiento). Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

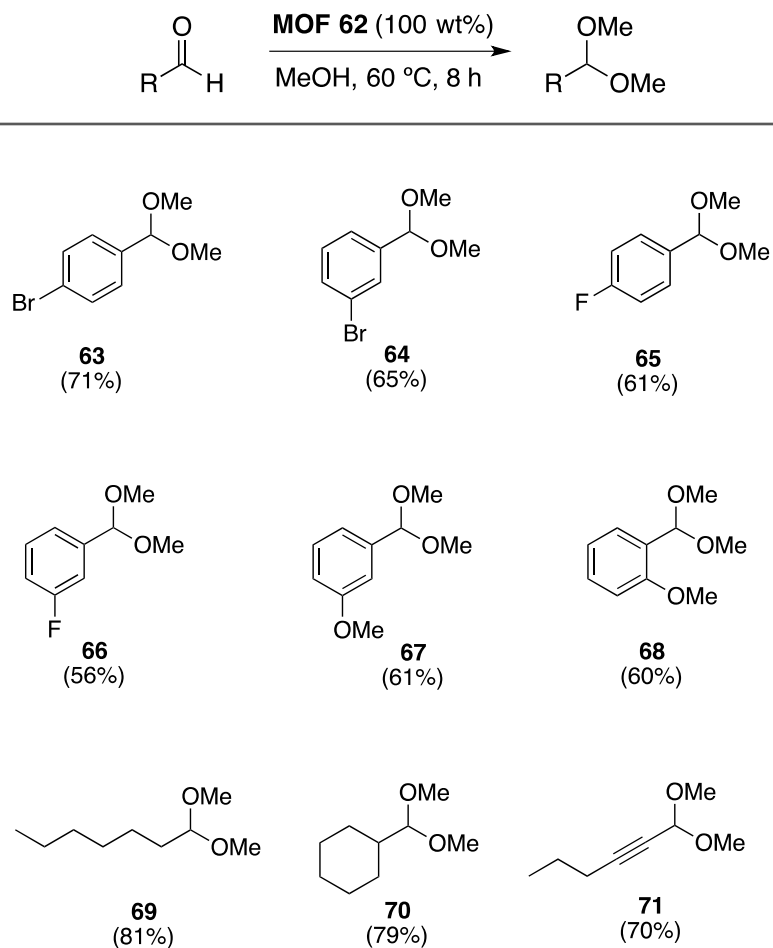
La Figura 7.9 (izquierda) muestra el ensayo de filtración en caliente para la reacción catalizada por el MOF **62**, donde puede observarse que la reacción de

hemiacetalización del benzaldehído **54** se detiene tras la filtración del catalizador sólido. En concordancia, la Figura 7.9 (derecha) muestra que el MOF **62** puede reutilizarse hasta 4 veces con una mínima variación del rendimiento final de **51**.



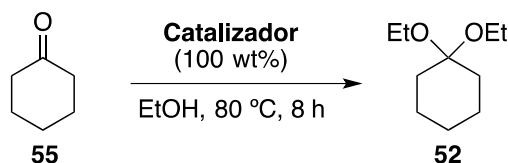
**Figura 7.9:** (izquierda) Ensayo de filtración en caliente del MOF **62** durante la reacción de hemiacetalización del benzaldehído **54** con MeOH en las condiciones de reacción indicadas. Reutilizaciones del MOF **62** bajo las mismas condiciones de reacción. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

A continuación, se evaluó el alcance de los aldehídos para la reacción de hemiacetalización catalizada por el MOF **62**, bajo las condiciones de reacción optimizadas. Los resultados se muestran en la Figura 7.8. Puede observarse que los aldehídos aromáticos con sustituyentes haluro y metoxi en diferentes posiciones del anillo aromático pueden obtenerse en buenos rendimientos (productos **63-68**), y que los aldehídos alquílicos presentan una mayor reactividad (productos **69-70**), incluyendo los aldehídos propargílicos sensibles a los ácidos (**71**). Estos resultados apoyan la capacidad del MOF **62** para catalizar la reacción de formación de acetales en aldehídos con diferentes propiedades electrónicas.



**Figura 7.10:** Diferentes aldehídos para la reacción de hemiacetalización catalizada por el MOF 62. Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo.

Las cetonas son menos reactivas que los aldehídos en las reacciones de formación de acetales, sin embargo, también se probaron con los catalizadores MOF. La Figura 7.11 muestra los resultados catalíticos para la ciclohexanona **55**. De acuerdo con la menor reactividad de las cetonas, se necesitó una mayor temperatura de reacción (80 °C) para obtener conversiones significativas, y se utilizó EtOH en lugar de MeOH como nucleófilo para evitar sobrepresiones en la reacción. Los resultados muestran que, de nuevo, el MOF **62** fue el mejor catalizador, aunque con una ligera diferencia con el MOF **61** (comparar entradas 3 y 4), para dar el 50% del producto **52** con selectividad completa. Así pues, el MOF **62** puede considerarse un catalizador general para la síntesis de acetales de compuestos carbonílicos simples (aldehídos y cetonas).



Entrada	Catalizador	Rendimiento <b>52</b> (%)
<b>1</b>	-	5
<b>2</b>	MOF <b>48</b>	10
<b>3</b>	MOF <b>61</b>	40
<b>4</b>	MOF <b>62</b>	50

**Figura 7.11:** Resultados de la reacción de cetalización catalizada por MOF de la ciclohexanona **55** con EtOH. La selectividad a **52** es del 100% (la conversión es igual al rendimiento). Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) con *n*-dodecano como patrón externo.

### **7.3. Conclusiones.**

Se ha demostrado que un MTV-MOF **62**, preparado mediante el uso de porcentajes iguales de los aminoácidos *L*-serina y metil-*L*-cisteína, en comparación con los MOFs “tradicionales” (de un solo componente), derivados de cualquiera de los dos aminoácidos implicados en la formación del MTV-MOF **62**, (*L*-serina y metil-*L*-cisteína, MOFs **48** y **61** respectivamente), exhibe conversiones catalíticas más eficientes para la reacción de formación de acetales de diferentes compuestos carbonílicos simples.

En base a los resultados obtenidos, podemos confirmar que la heterogeneidad presente en MTV-MOF **62** se traduce en un comportamiento catalítico más eficiente en las reacciones bajo estudio. Por lo tanto, estos resultados también ilustran el potencial de los MTV-MOF para imitar de alguna manera a la naturaleza de los enzimas no ácidos como las glucosidasas y descubrir nuevos mecanismos catalíticos no accesibles con los tradicionales materiales microporosos o MOF de un solo componente.

## ***Capítulo 8***

---

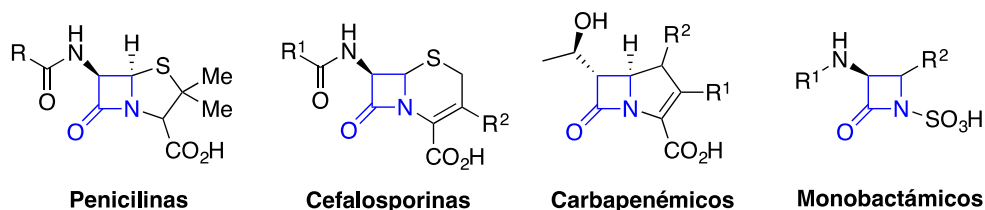
### ***Catálisis biomimética de productos $\beta$ -lactámicos con MOF de Zn***





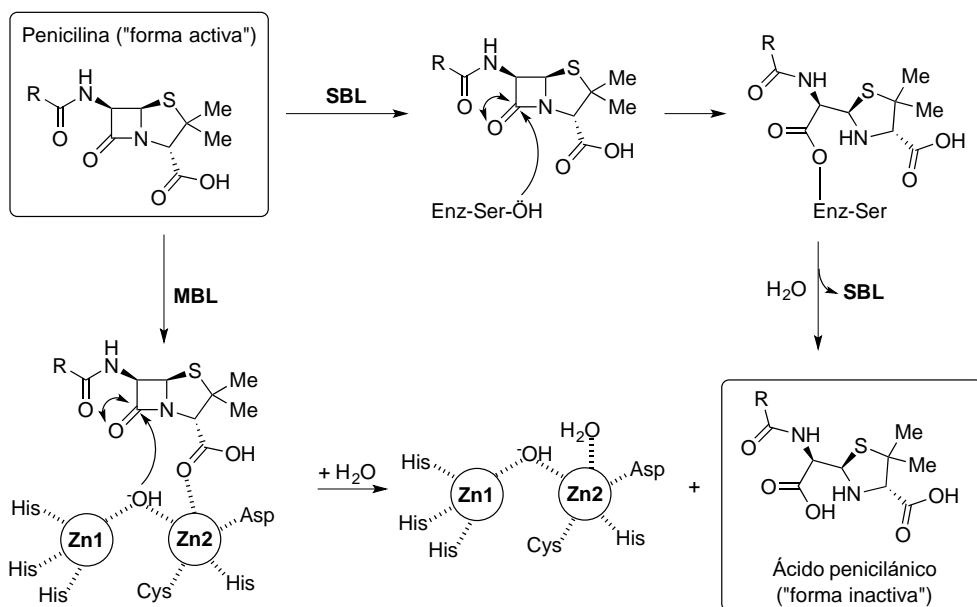
### 8.1. Introducción.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas, los monobactámicos, y los carbapenémicos, son el grupo de antibióticos más utilizado contra las infecciones bacterianas.<sup>310</sup> Todos ellos tienen en común la presencia de un anillo betalactámico de cuatro miembros en su estructura química, que se encuentra en el origen de sus propiedades antibacterianas.<sup>310</sup> Sin embargo, esta característica también representa el principal inconveniente de esta familia de antibióticos, ya que ciertas bacterias son capaces, entre otros mecanismos de resistencia, de secretar enzimas  $\beta$ -lactamasas capaces de inactivar la mayoría de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos degradando el mencionado anillo de cuatro miembros.<sup>2</sup>



**Figura 8.1:** Estructura de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos mas empleados.

Existen dos tipos de enzimas  $\beta$ -lactamasas,<sup>311</sup> que dan lugar a dos mecanismos básicos para la apertura del anillo  $\beta$ -lactámico: (i) Serina  $\beta$ -lactamasas (SBLs),<sup>311</sup> cuya acción catalítica se produce a través de reacciones de acilación-desacilación y (ii) Metalo- $\beta$ -lactamasas (MBLs),<sup>312-320</sup> que poseen uno o dos cationes metálicos (normalmente Zn<sup>II</sup>) que son capaces de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico desprotonando una molécula de agua coordinada, que actúa como un potente nucleófilo.<sup>321,322</sup> En lo que respecta a las MBL, muchos científicos han dedicado sus esfuerzos a dilucidar sus estructuras y mecanismos catalíticos,<sup>321,322</sup> con el fin de desarrollar inhibidores eficaces, lo que parece ser un esfuerzo titánico teniendo en cuenta la gran diversidad molecular y estructural de esta familia de enzimas.<sup>323,324</sup>



**Figura 8.2:** Comparación entre hidrólisis mediadas por serina- $\beta$ -lactamasas (SBL) y metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL).

En este contexto, las estructuras metalorgánicas (MOF)<sup>49,325-328</sup> pueden ser útiles para obtener información tanto sobre las estructuras como sobre los mecanismos catalíticos de las MBLs. Como ya se ha mencionado en los capítulos anteriores, los MOFs son capaces de llevar a cabo, eficientemente, reacciones catalíticas enzimáticas, como se ha podido observar tanto con el MOF **48** como con el **62** que mostraron una eficiente catálisis tipo glucosidasas.<sup>305</sup> La sorprendente química anfitrión-huésped<sup>236,329</sup> de los MOF está en el origen de esta eficiencia, ya que los MOF ofrecen la posibilidad de imitar los sitios activos de las enzimas<sup>229</sup> mediante una combinación adecuada de cationes metálicos y grupos funcionales dentro de sus canales o incluso encapsulando fragmentos de pequeñas enzimas.

## 8.2. Resultados.

En este capítulo presentamos la preparación de un nuevo MOF de  $Zn_6Ca$  altamente robusto y cristalino derivado del aminoácido *S*-metil-*L*-cisteína y cuyos microporos están decorados con grupos tioéter con fórmula  $\{Ca^II Zn^II_6[(S,S)\text{-Mecysmox}]_3(OH)_2(H_2O)\} \cdot 16H_2O$  **72** [Mecysmox = bis[*S*-metil-*L*-cisteína]oxalil diamida] que es capaz de alojar y degradar, de forma muy eficiente, los antibióticos amoxicilina **74** y ceftriaxona **75** siguiendo dos mecanismos diferentes. En el caso de la amoxicilina **74**, el MOF **72** actúa como un imitador de la  $\beta$ -lactamasa y amplía el número muy limitado de MOF capaces de imitar procesos enzimáticos catalíticos.<sup>330-332</sup> Dada la alta cristalinidad del MOF **72** de  $Zn_6Ca$ , los estudios de difracción de rayos X de monocristal (SCXRD) permitieron obtener información sobre el entorno químico de los cationes Zn(II) con el objetivo de desvelar los mecanismos que gobiernan la acción catalítica de los MBLs. A su vez, el MOF **72** también es capaz de degradar la ceftriaxona **75** pero siguiendo un mecanismo diferente. De hecho, **72** es capaz de hidrolizar eficientemente la ceftriaxona **75** en 3-desacetil cefotaxima **75a** y tiotriazinona **75b**, una reacción que sólo se produce después de 12 horas a pH=5,<sup>333</sup> dejando inalterado su anillo  $\beta$ -lactámico de cuatro miembros.

Además, se ha podido aislar y caracterizar, mediante difracción de rayos X de monocristal (SCXRD), un agregado que contenía MOF **72** y amoxicilina **74** (**74@72**) con el objetivo de obtener instantáneas únicas de las interacciones entre el MOF **72** y amoxicilina **74**, responsables en última instancia de la actividad  $\beta$ -lactamasa.

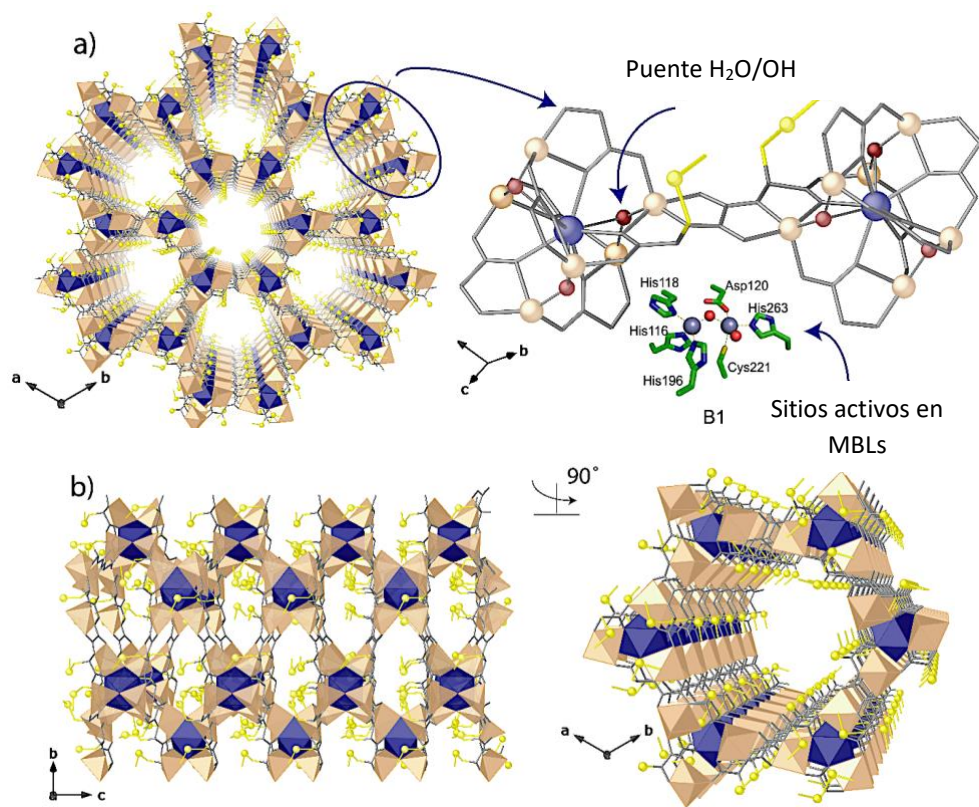
### 8.2.1. Determinación de la estructura cristalina del MOF **72** y el agregado molecular **74@72** por SCXRD.

La estructura cristalina del MOF **72** pudo determinarse mediante SCXRD. La estructura cristalina de **72** consiste en redes tridimensionales de calcio(II)-zinc(II) en forma de panal quiral (Figura 8.3) que presentan canales hexagonales, donde se localizan las cadenas metilen-tiometilo del aminoácido *S*-metil-*L*-cisteína (Figura 1b). La estructura porosa tridimensional de **72** ofrece un espacio funcional capaz de alojar/estabilizar sustratos, de forma similar a lo observado en los sitios activos de las enzimas metalo- $\beta$ -lactamasas B1.

La red está formada por unidades de dizinc(II) puenteadas con *trans*-oxamidato,  $\{Zn^{II}_2[(S,S)\text{-Mecysmox}]\}$  (Figura 8.3a), que actúan como enlaces entre los cationes  $Ca^{II}$  a través de los grupos carboxilato (Figura 8.3) y que están interconectadas, con las unidades de dizinc(II) vecinas, por grupos agua/hidróxido (Figura 8.3a).

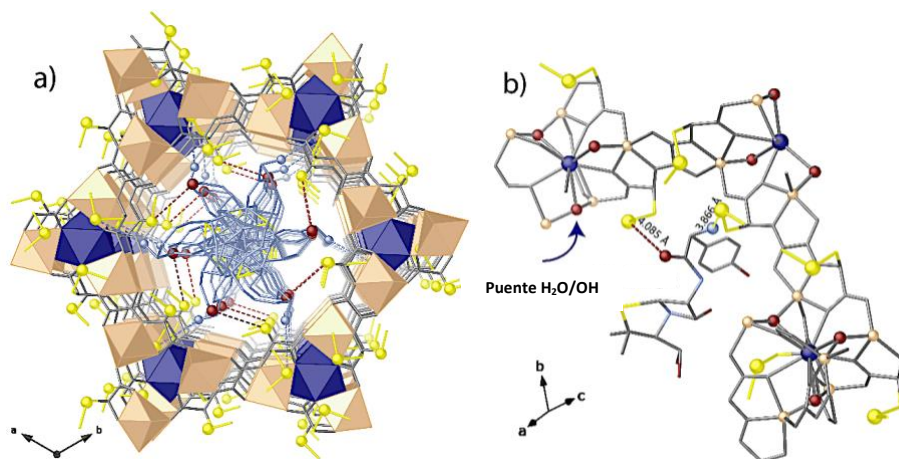
Esta situación recuerda a la observada en ciertos MBL como las enzimas de *S. maltophilia* y *B. Fragilis*<sup>334</sup> en las que los iones hidróxido tienden puentes entre los cationes de zinc(II). Esta característica está estrechamente relacionada con la actividad de las metalo- $\beta$ -lactamasas, ya que se postula que el mecanismo catalítico implica un ataque del hidróxido unido al metal sobre el grupo carbonilo del anillo  $\beta$ -lactámico que debe ir acompañado del colapso del anillo de cuatro miembros (Figura 8.2).<sup>335</sup> De hecho, está bien establecido<sup>334</sup> que el entorno de coordinación del Zn(II) es crucial para la unión del sustrato y la catálisis en las MBL. La Figura 8.3 muestra los iones metálicos Zn(II) cristalográficamente distintos en **72**, razonablemente similares a los sitios activos de las MBLs B1.

Las enzimas B1 son metaloproteínas dependientes de Zn(II) y pertenecen a las enzimas de clase B de Ambler (o metalo- $\beta$ -lactamasas) siendo una de las tres subclases: B1, B2 y B3.<sup>44</sup> Poseen dos sitios de unión, Zn1 y Zn2, que contienen un hidróxido puente y tres residuos de aminoácido, pero sólo el ion Zn2 está unido a una molécula de agua (véase el recuadro de la Figura 8.3). Como resultado, el sitio Zn1 adopta una geometría de coordinación tetraédrica, mientras que el Zn2 es trigonal bipyramidal como los dos sitios Zn(II) presentes en el MOF **72**. De hecho, en la estructura cristalina de **72**, el entorno del Zn(II) se describe mediante una geometría bipyramidal trigonal coordinada por un átomo de nitrógeno y tres de oxígeno pertenecientes al ligando Mecysmox, y un grupo puente agua/hidróxido (en una distribución estadística 1:2) tal y como se encuentra en las enzimas B1.



**Figura 8.3:** Estructura cristalina del MOF **72**. (a) Vistas en perspectiva de la red porosa 3D de **72** a lo largo del eje cristalográfico c y un fragmento (SBU) de **72** que muestra los bloques de construcción dianiónicos bis(hidroxo)dizinc(II). El recuadro muestra la geometría de coordinación representativa de Zn(II) en enzimas metalo- $\beta$ -lactamasas (MBLs) donde los iones Zn(II) y las moléculas de agua/iones hidróxido se muestran como esferas grises y rojas, respectivamente. (b) Vistas de un fragmento de **72** en los planos bc y ab. Los átomos de Zn, Ca y S están representados por poliedros de color naranja pálido, poliedros azules y esferas amarillas, respectivamente, mientras que los ligandos (excepto el azufre) se representan como barras grises.

La estructura cristalina del agregado molecular amoxicilina **74**@{Ca<sup>II</sup>Zn<sup>II</sup>}\_6[(S,S)-Mecysmox]\_3(OH)\_2(H\_2O)}·XH\_2O (**74**@**72**) ayuda a obtener más información sobre la naturaleza de la interacción entre el MOF **72** y la amoxicilina **74** adsorbida, así como sobre la actividad  $\beta$ -lactamasa.



**Figura 8.4:** Estructura cristalina de **74**@**72**. a) Vista en perspectiva de un único canal a lo largo del eje cristalográfico c. b) Detalles de las interacciones. Los átomos de Zn, Ca y S están representados por poliedros (a) o esferas (b) de color naranja pálido, poliedros (a) o esferas (b) azules y esferas amarillas, respectivamente, mientras que los ligandos y las moléculas adsorbidas de amoxicilina **74** (excepto los átomos de azufre y nitrógeno y los átomos de oxígeno de la amoxicilina implicados en las interacciones, de color azul claro y rojo, respectivamente) están representados como barras grises o azul cielo, respectivamente.

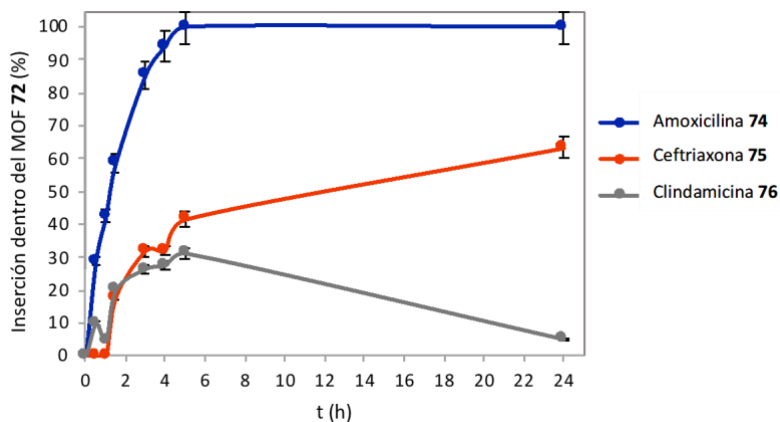
En la estructura cristalina, las moléculas adsorbidas de amoxicilina **74** se acomodan en los poros hexagonales de **72**, por medio de la interacción de los átomos de azufre de los residuos de metilcisteína con los átomos de nitrógeno y oxígeno de la amoxicilina **74** (Figura 8.4). Como se ha anticipado anteriormente, el sitio activo de los MBL se encuentra entre dos láminas  $\beta$  que representan los límites de las dos mitades de la proteína (Figura 8.3, recuadro). El mecanismo general propone uno o dos iones de zinc, en el sitio activo, responsables de la unión del sustrato y de la catálisis. En general, la estructura cristalina de **74**@**72** permite desvelar ciertos

aspectos del mecanismo que rigen la actividad  $\beta$ -lactamasa del MOF **72**. Se basa, en primer lugar, en una inmovilización adecuada del anillo  $\beta$ -lactámico del antibiótico en los canales del MOF debido a los grupos tioéter y a la posterior hidrólisis mediada por las moléculas puente de agua/hidróxido unidas al metal.

### 8.2.2. Captación y degradación de los antibióticos en el MOF **72** mediante estudios de HPLC.

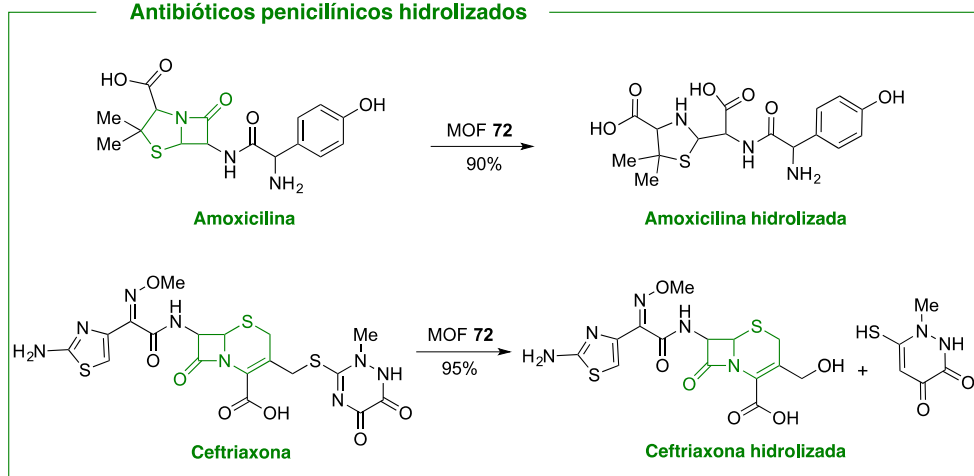
Sobre la base de la característica estructural observada para los sitios activos de Zn(II) del MOF **72**, llevamos a cabo experimentos analíticos para observar si, como esperábamos, **72** era capaz de degradar, selectivamente, los anillos de cuatro miembros de los antibióticos amoxicilina **74** y ceftriaxona **75**, junto con antibióticos no penicilínicos como la clindamicina **76** y el inhibidor de la absorción de colesterol ezetimiba **77**, a modo de comparación (Figura 8.6). Obsérvese que la molécula de ezetimiba también contiene un anillo  $\beta$ -lactámico, pero no el anillo fusionado de tiazolidina.

La eficacia de absorción del MOF **72** para la amoxicilina **74**, la ceftriaxona **75** y la clindimacina **76** se evaluó en primer lugar mediante análisis HPLC-UV en agua (Figura 8.5).

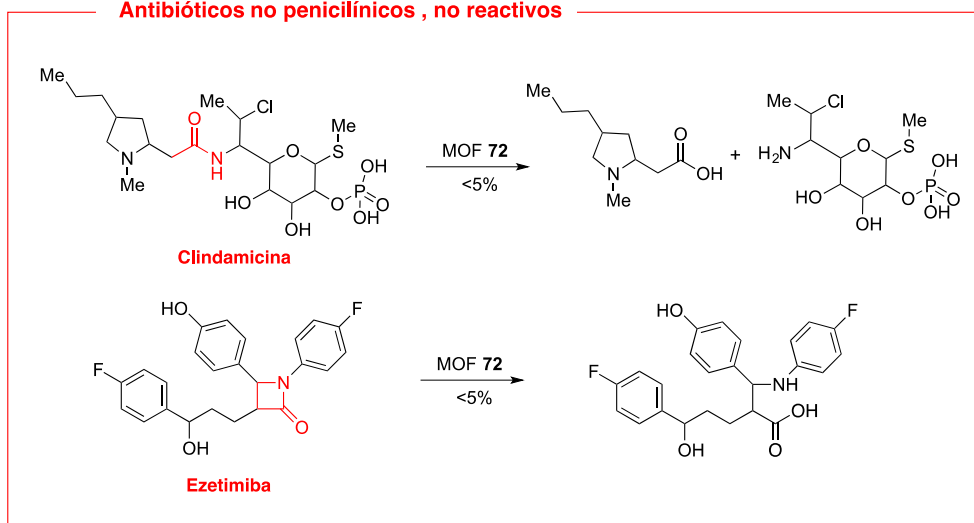


**Figura 8.5:** Cinética de la eficacia de captación del MOF **72** para amoxicilina **74**, ceftriaxona **75** y clindimacina **76**. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

**Antibióticos penicínicos hidrolizados**



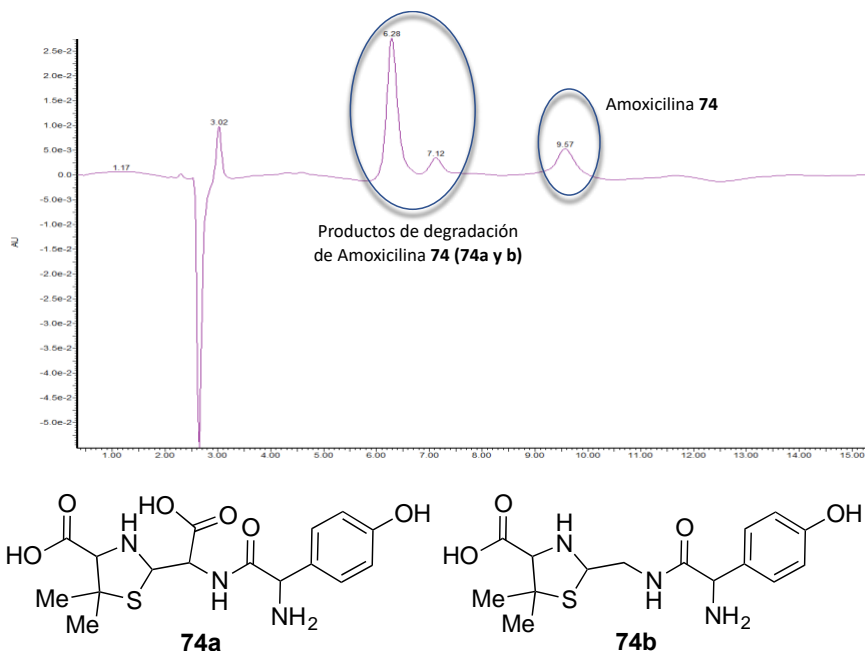
**Antibióticos no penicínicos , no reactivos**



**Figura 8.6:** Productos de hidrólisis de diferentes antibióticos penicínicos y no penicínicos catalizada por MOF 72.



En cuanto a la degradación de la amoxicilina, tras sólo 30 minutos de reacción, el cromatograma de HPLC (Figura 8.7) muestra la aparición de dos picos UV a tiempos de retención de 6.28 min y 7.12 min, además del pico de amoxicilina **74** (t.r. 9.57 min).

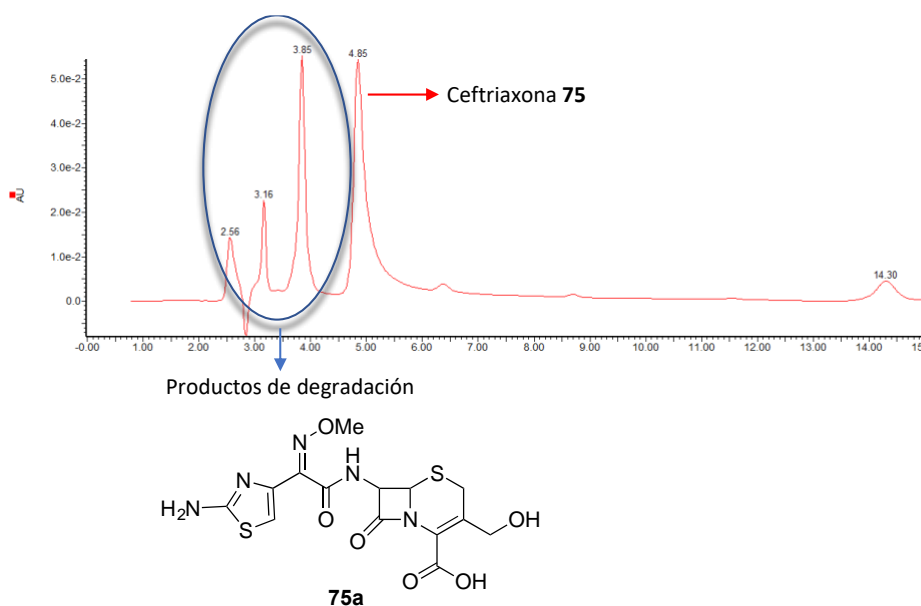


**Figura 8.7:** Espectro de HPLC de amoxicilina **74** con MOF **72** y los productos de hidrólisis identificados (**74a** y **b**).

Estos resultados sugieren la formación de probables productos de degradación de la amoxicilina **74**. Las fracciones **74a** y **74b** recogidas tras la separación por HPLC se analizaron por espectrometría de masas para obtener información estructural. La determinación por HPLC-MS se realizó a alta resolución utilizando un Orbitrap Exploris 120 equipado con una fuente ESI. Los espectros de MS completos de ambas fracciones realizados en modo positivo mostraron iones moleculares protonados a  $m/z$  384.1224 que coinciden con la fórmula  $C_{16}H_{22}N_3O_6S$ . La composición elemental corresponde al compuesto del ácido peniciloico de la amoxicilina. La presencia de la misma señal  $m/z$  en diferentes tiempos de retención puede racionalizarse por la

formación en disolución de dos epímeros, como ya se ha indicado en la bibliografía.<sup>336</sup> Además, el análisis HRMS mostró la presencia de los dos epímeros derivados de una descarboxilación consecutiva del ácido peniciloico de la amoxicilina ( $m/z$  340.1311). Esta descarboxilación se produce probablemente en disolución y no se ve afectada por el MOF.<sup>337</sup>

Se ha observado un mecanismo de reacción de hidrólisis diferente cuando el antibiótico  $\beta$ -lactámico ceftriaxona **75** se trata con el MOF **72**. El análisis HPLC-UV muestra, de hecho, la formación de un solo producto de degradación (Figura 8.8), que ha sido identificado por HPLC-ESI-HRMS como el ion en  $m/z$  414.0535. Este compuesto se produce por hidrólisis de la ceftriaxona en el átomo de azufre del grupo carbamimidato, caracterizado previamente tras hidrólisis a pH=5 después de 12 días.<sup>333</sup>



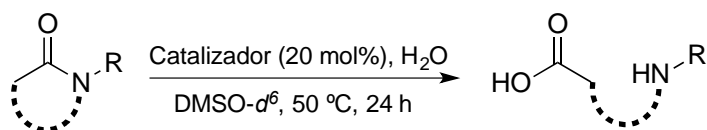
**Figura 8.8:** Espectro de HPLC de ceftriaxona **75** con MOF **72** y el producto de hidrólisis identificado (**75a**).

Por último, la clindamicina **76**, que pertenece a la clase de antibióticos lincosamidas, no muestra ningún comportamiento hidrolítico cuando se hace

reaccionar con el MOF **72**. Además, la captación de la molécula alcanza un máximo a las 5 horas, y luego disminuye al nivel inicial, mostrando un comportamiento gobernado casi completamente por mecanismos de fisiorción.

### 8.2.3. Actividad catalítica y estudios de los productos de hidrólisis.

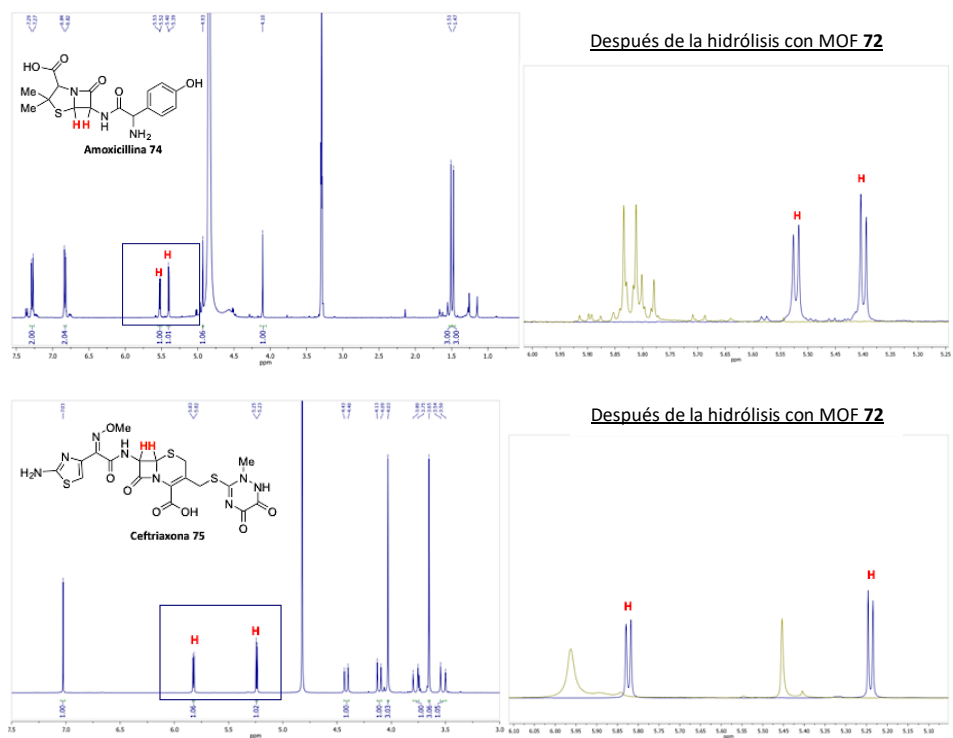
Con el objetivo de confirmar la actividad  $\beta$ -lactamasa del MOF **72**, también llevamos a cabo experimentos catalíticos. Las reacciones se siguieron in-situ mediante resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$  RMN), espectrofotometría ultravioleta-visible de reflectancia difusa (DR-UVvis) y espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR). También se evaluaron como catalizadores el MOF matriz que no contenía Zn sino Cu con fórmula  $\{\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(S,S)\text{-Mecysmox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\}\cdot 16\text{H}_2\text{O}$  (MOF **73**)<sup>338,339</sup> y ZnO. Los resultados se muestran en la Figura 8.9.



Entrada	Sustrato	Catalizador	Conversión (%)
1	Amoxicilina <b>74</b>	MOF <b>72</b>	90
		MOF <b>73</b>	<5
		ZnO	60
2	Ceftriaxona <b>75</b>	MOF <b>72</b>	95
		MOF <b>73</b>	<5
		ZnO	50
3	Clindimacina <b>76</b> y Ezetimibe <b>77</b>	MOF <b>72</b>	<5
		MOF <b>73</b>	<5
		ZnO	<5

**Figura 8.9:** Resultados catalíticos de la reacción de hidrólisis y degradación de diferentes antibióticos penicilínicos y no penicilínicos en presencia de diferentes sólidos en las condiciones descritas. Conversiones medidas por  $^1\text{H}$  RMN.

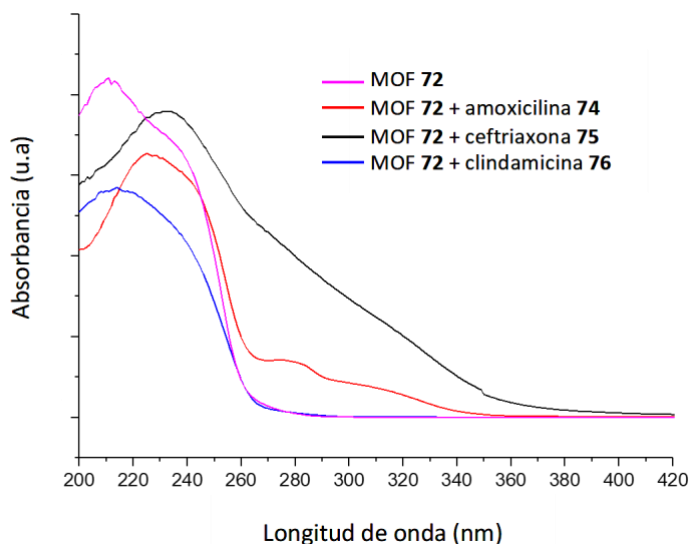
Los resultados de  $^1\text{H}$  RMN (Figura 8.10) muestran que el MOF **72** que contiene sitios  $\text{Zn}^{2+}$  cataliza de forma muy eficiente y selectiva (>90% de rendimiento) la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico en el antibiótico penicilínico amoxicilina **74**, manteniendo intactos el resto de enlaces. También cataliza la hidrólisis de ceftriaxona **75** en el átomo de azufre del grupo carbamimidatoato como se ha mencionado anteriormente.



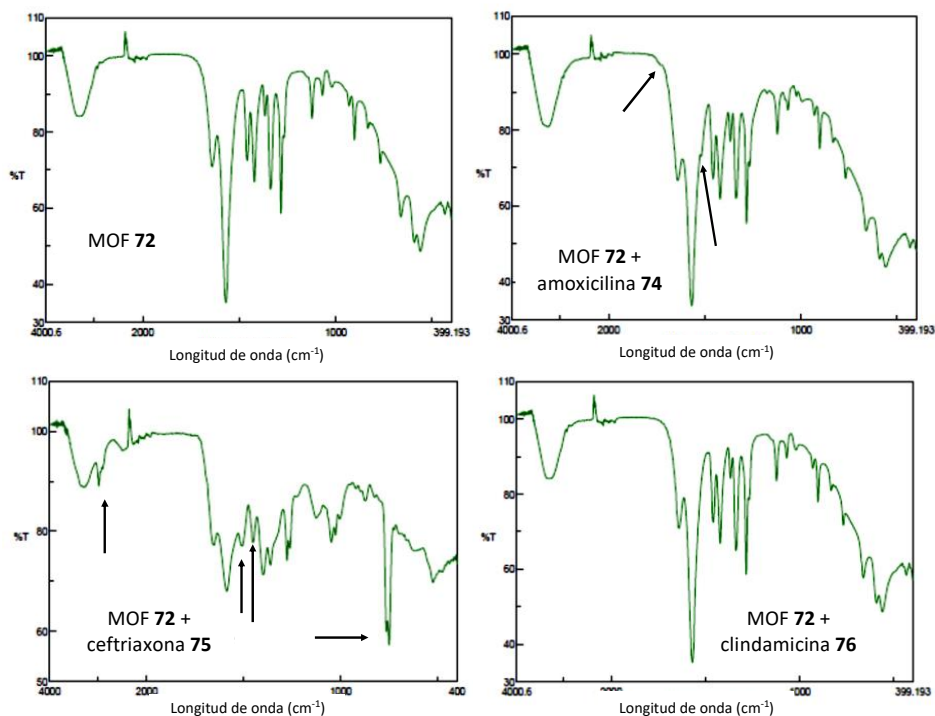
**Figura 8.10:** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de amoxicilina **74** (arriba) y ceftriaxona **75** (abajo) antes y después de la reacción con MOF **72**.

Por el contrario, el enlace amida lineal del antibiótico no penicilínico clindamicina **76** no reacciona en condiciones de reacción idénticas, e incluso el anillo  $\beta$ -lactámico del inhibidor de la absorción de colesterol ezetimiba **77** no reacciona en absoluto, lo que apoya la alta selectividad del MOF **72** hacia el núcleo del anillo  $\beta$ -lactámico-tiazolidínico fusionado y descarta una reacción de hidrólisis amida por puros efectos de confinamiento.<sup>340</sup> El MOF **73**, que contiene  $\text{Cu}^{2+}$  en su estructura en lugar de  $\text{Zn}^{2+}$ , es completamente inactivo frente a la reacción de hidrólisis, y el ZnO muestra cierta actividad catalítica, pero mucho menor que el MOF **72**.

A continuación, se muestran las medidas DR-UV-vis (Figura 8.11) y FT-IR (Figura 8.12) que confirman la presencia de los productos de hidrólisis en el interior de la estructura del MOF **72** tras la reacción. A modo de comparación, también se realizaron ambas medidas tras la reacción del MOF **72** con clindamicina **76**, que nos confirman que la reacción no se lleva a cabo y que el sustrato no se queda retenido dentro del MOF.



**Figura 8.11:** Espectros DR-UV-vis de MOF **72** tras catalizar la hidrólisis de los diferentes antibióticos. Solo aquellos hidrolizados (los compuestos de penicilina amoxicilina **74** y ceftriaxona **75**) permanecen dentro de la estructura del MOF después de la reacción.



**Figura 8.12:** Espectros FT-IR del MOF **72** tras catalizar la hidrólisis y degradación de los diferentes antibióticos. Solo aquellos hidrolizados o degradados (los compuestos de penicilina amoxicilina **74** y ceftriaxona **75**) permanecen dentro de la estructura del MOF después de la reacción. Las flechas muestran las señales diagnóstico de la presencia del producto.

### 8.3. Conclusiones.

En este capítulo se ha presentado un nuevo MOF 3D basado en Zn (**72**), derivado del aminoácido *S*-metil-*L*-cisteína, que posee canales funcionales, densamente decorados con grupos tioéter, capaces de inmovilizar los antibióticos amoxicilina y ceftriaxona mediante interacciones eficaces.

Estos resultados, apoyan la singularidad de los sitios de  $Zn^{2+}$  en el MOF **72** para catalizar la hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico en el antibiótico amoxicilina **74** como hacen las  $\beta$ -lactamasas, y la degradación del antibiótico ceftriaxona **75** mostrando el gran potencial de los MOF como biocatalizadores.

Los estudios de difracción de rayos X en monocristal permitieron resolver la estructura cristalina del agregado **74@72**, lo que permite obtener instantáneas únicas de las interacciones entre los canales funcionales del MOF **72** y la amoxicilina **74**, responsables de la encapsulación/retención del huésped, así como del entorno de Zn(II) responsable de la catálisis enzimática.

Estos resultados ponen de relieve la posible aplicación de los MOF como alternativa real y prometedora para la captura de antibióticos a partir de matrices ambientales, especialmente corrientes de aguas residuales.





## ***Capítulo 9***

---

### ***Materiales y métodos***



### **9.1. General.**

Los compuestos químicos que se han empleado en el desarrollo de esta tesis doctoral han sido obtenidos principalmente de casas comerciales incluyendo reactivos de partida, disolventes y catalizadores, y se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los compuestos que se han sintetizado, ya sea para emplearlos como materiales de partida, catalizadores, o para demostrar la generalidad de la reacción, aparecen caracterizados junto con el procedimiento experimental que se ha seguido para obtenerlos.

### **9.2. Técnicas instrumentales generales.**

A continuación, se detallan las técnicas empleadas para llevar a cabo el seguimiento de las reacciones, la caracterización de los compuestos obtenidos y el análisis de las especies activas.

#### **9.2.1. Cromatografía de gases (CG).**

Esta técnica se ha empleado principalmente para calcular el rendimiento de las reacciones y para los análisis cinéticos. El cálculo de los rendimientos se ha realizado mediante el método de patrón interno, añadiendo a la mezcla un compuesto patrón en cantidad conocida que no se consume en las condiciones de reacción. Al analizar las alícuotas se obtienen las áreas cromatográficas del patrón y del analito, y a partir del factor de respuesta de este (calculado mediante una recta de calibrado), se obtiene la concentración de analito presente en la muestra. Generalmente, el compuesto empleado como patrón interno en reacciones en disolución ha sido el *n*-dodecano. Las medidas por cromatografía de gases se han realizado en un instrumento Bruker 430-GC equipado con una columna HP- 5MS (30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsilicona. Las medidas por cromatografía de gases de muestras gaseosas se han realizado en un instrumento Agilent micro GC equipado con columna Molsieve 5A utilizando Ar como gas portador y en un Agilent modelo 7820A equipado con una columna CP-SilicaPLOT 8567 (30 m x 0.32 mm x 4  $\mu$ m).

### 9.2.2. Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS).

Esta técnica se ha empleado para caracterizar los productos que se forman en la reacción en base a la fragmentación de sus masas (huella dactilar de la molécula) por comparación con una base de datos y nuestro propio análisis del espectro. Estas medidas se han llevado a cabo con un instrumento Agilent 6890N equipado con una columna HP-5MS (30m x 0.25 mm x 0.25  $\mu$ m) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsilicona y un detector 5973N.

### 9.2.3. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).

Esta técnica se ha empleado para caracterizar con exactitud los productos orgánicos formados en las reacciones. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , se han adquirido con un instrumento Bruker Avance de 300 MHz y 400 MHz (Bruker Ascend 400), usando como disolvente  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOD, DMSO- $d^6$ , según se indique, que contiene tetrametilsilano (TMS) como patrón de referencia.

### 9.2.4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear $^{13}\text{C}$ de sólidos. ( $^{13}\text{C}$ -RMN).

Esta técnica se ha empleado para caracterizar muestras sólidas, y girando la muestra en el ángulo mágico para hacer las señales más estrechas. Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de sólidos se realizaron en un instrumento Varian de 400 MHz.

### 9.2.5. Espectroscopia ultravioleta-visible de absorción (UV-vis).

Los espectros UV-Vis se registraron a temperatura ambiente en cubetas de cuarzo (10 x 10 mm<sup>2</sup>) en un espectrofotómetro Varian UV0811M209.

### 9.2.6. Espectroscopia UV-Vis de reflectancia difusa (DR-UV-vis).

Se registraron espectros de reflectancia en la región comprendida entre 190 y 1100 nm a temperatura ambiente en un espectrofotómetro equipado con una esfera integradora. La mezcla estaba contenida en una célula de cuarzo con una longitud de paso de 1 mm.

### 9.2.7. Espectroscopia infrarroja (IR).

La espectroscopia infrarroja de reflexión total atenuada, se llevó a cabo en un instrumento JASCO FT/IR-4000. Se empleó tanto para registrar los espectros IR de los sólidos como de las disoluciones de reacción ( $400$  a  $4000\text{ cm}^{-1}$ ), dejando caer una pequeña muestra de la disolución en el cristal ATR y esperando que se evaporase el disolvente.

### 9.2.8. Espectroscopia de emisión por absorción de plasma acoplado inductivamente (ICP-AES).

Para los análisis de espectroscopia de emisión por absorción de plasma acoplado inductivamente, se ha utilizado un instrumento Varian 715-ES. Para nuestros propósitos, en algunos casos fue necesario digerir las muestras sólidas con ácidos fuertes y luego diluirlas en agua.

### 9.2.9. Espectroscopia fotoelectrónica de rayos-X (XPS).

Esta técnica se emplea para determinar el contenido metálico en la superficie de los catalizadores (profundidad  $20\text{ nm}$ ) y el estado de oxidación de dichos metales. Se utilizó un espectrómetro SPECS equipado con un analizador multicanal Phoibos 150MCD con radiación  $\text{MgK}\alpha$  ( $1253.6\text{ eV}$ ). Las energías de enlace se corrigieron referenciándolas respecto a la energía del pico  $\text{C}_{1s}$  fijado a  $284.5\text{ eV}$ .

### 9.2.10. Microscopía electrónica.

Los estudios de microscopía electrónica de transmisión de barrido (STEM), tanto en modo de campo oscuro de alto ángulo-anular (HAADF) como en modo de espectroscopía de energía dispersiva de rayos X (XEDS) analítica, se realizaron en un microscopio FEI Titan3 Themis 60-300 con doble corrección de aberraciones que operaba a  $200\text{ kV}$ . Se utilizó una apertura de condensador de  $50\text{ }\mu\text{m}$  y una longitud de cámara de  $115\text{ mm}$ , obteniendo una sonda de electrones con un ángulo de convergencia de  $21.4\text{ mrad}$ . Para obtener una alta relación señal/ruido, se utilizó una corriente de haz de  $120\text{ pA}$ . Los hipermapas XEDS se registraron utilizando el sistema de detección de alta eficiencia SuperX G2 equipado en el microscopio, que

integra cuatro detectores sin ventanas que rodean la muestra y un hardware de procesamiento de señales de alto rendimiento.

#### **9.2.11. Difracción de rayos X en polvo.**

Los espectros de difracción de rayos X (XRD) se registraron en un espectrómetro CubiX PRO (PAN Analytical), con una fuente de radiación Cu K( $\alpha$ ) y longitud de onda 1.5406 Å.

#### **9.2.12. Voltametría cíclica.**

Los experimentos electroquímicos se han realizado en disoluciones de 100 ppm de los complejos de Ru en alqueno puro después de añadir un volumen igual de Hex<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>/MeCN 0,10 M actuando como electrolito. No se realizó ninguna desaireación para reproducir las condiciones experimentales de los experimentos catalíticos. Las mediciones se llevaron a cabo a  $298 \pm 1$  K. Se utilizó una celda electroquímica convencional de tres electrodos con un pseudoelectrodo de referencia de hilo de Pt, un electrodo de trabajo de carbono vítreo (GCE, BAS MF 2012, área geométrica 0,071 cm<sup>2</sup>) y un electrodo auxiliar de malla de platino. Los potenciales se calibraron en relación con el par ferrocenio/ferroceno (Fc<sup>+</sup>/Fc) tras la adición de ferroceno hasta una concentración de 0,5 mM a las soluciones problema. Se utilizó la voltamperometría cíclica y de onda cuadrada como modos de detección.

#### **9.2.13. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS).**

La inyección de flujo-HRMS consistió en un sistema de inyección y bomba y un único espectrómetro de masas Orbitrap Thermo Fisher Scientific (Exactive™) utilizando una interfaz de electrospray (ESI, HESI-II, Thermo Fisher Scientific) en modo positivo o negativo. El inyector se conectó directamente a la fuente y se inyectaron 10 µL de la muestra en el disolvente de inyección de flujo consistente en una disolución acuosa de ácido fórmico al 0.1% y metanol (1:1). El caudal se mantuvo en 0.20 ml min<sup>-1</sup> durante 5 min. Los espectros de masas se adquirieron empleando dos funciones de adquisición alternas: (1) MS completa, ESI +, sin fragmentación, poder de resolución de masas = 25.000 FWHM (anchura completa a la mitad del máximo); tiempo de exploración = 0.25 s; (2) fragmentación de todos los iones (AIF), ESI +,

con fragmentación. Los cromatogramas se procesaron utilizando Xcalibur™ versión 2.2, con Qualbrowser (Thermo Fisher Scientific).

#### 9.2.14. Espectroscopia FTIR de CO adsorbido.

Los espectros de infrarrojos por transformada de Fourier (FTIR) se registraron en un espectrómetro Biorad FTS-40 A equipado con un detector DTGS, utilizando el CO como molécula sonda. Los experimentos se han llevado a cabo en una célula IR casera capaz de trabajar en el rango de temperaturas altas y bajas (77 K). Antes de los experimentos de adsorción de CO, la muestra se evacuó a 423 K bajo vacío ( $10^{-6}$  mbar) durante 1 hora. Los experimentos de adsorción de CO se realizaron a 77 K en el rango de 0.2-20 mbar. Los espectros se registraron una vez que se alcanzó la saturación completa de CO a la presión parcial de CO especificada. La deconvolución de los espectros IR se ha realizado en el software Origin utilizando curvas gaussianas en las que se ha tomado como constante la anchura total a la mitad del máximo (fwhm) de las bandas individuales. Las áreas de los picos se han normalizado con respecto al peso de la muestra. La reacción in situ con el 1-penteno se realizó burbujando una solución de 1-penteno en *n*-pentano (1:10 v:v) con Ar y haciendo pasar el flujo correspondiente a través de la cámara IR que contenía el catalizador sólido, durante 10 min a 150 °C. Después de esto, se evacuó la cámara IR y se trató con CO como se ha indicado anteriormente.

#### 9.2.15. Cálculos Computacionales.

Los cálculos de química cuántica se basan en DFT y se realizaron utilizando el funcional B3LYP en combinación con los conjuntos de bases 6-311 G\*\* y LANL2DZ, el primero para los átomos de C, H y O y el segundo para el Ru, respectivamente. Las frecuencias vibracionales armónicas se evaluaron al mismo nivel de teoría para caracterizar los verdaderos mínimos en la superficie de energía potencial. Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian09.

Los modelos moleculares fueron diseñados acoplado rutenio a 1-buteno como un modelo alqueno. Las geometrías resultantes se optimizaron completamente mediante el uso de la versión corregida por dispersión de la teoría funcional de densidad (DFT-D3) que implementa el método aditivo de par de Grimme en el

funcional B3LYP (B3LYP-D3). Las energías de interacción ligando-metal se calcularon con el esquema de contrapeso, un método que explica el error de superposición calculado. Todas las simulaciones ab initio se realizaron con el conjunto de programas Gaussian 16.

### **9.2.15. Purificación de compuestos orgánicos.**

La purificación de los compuestos orgánicos sintetizados se ha llevado a cabo mediante las técnicas de separación habituales: cromatografía (en columna o TLC preparativa). La cromatografía en columna se ha efectuado generalmente utilizando sílice con 230 m<sup>2</sup>/g de área externa y en modo *flash* (mediante presión con aire). La cromatografía preparativa en capa fina (TLC) se llevó a cabo utilizando placas de sílice de 20 cm x 20 cm en una cubeta empleando como eluyente la mezcla de disolventes correspondiente (generalmente acetato de etilo y hexano).

Todos los compuestos obtenidos se han analizado por CG-MS, RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, etc.) e IR y además se han comparado los resultados con los datos descritos la bibliografía siempre que ha sido posible.

## **9.3. Procedimientos experimentales.**

### **9.3.1. Capítulo 3. Migración de alquenos terminales. Reacción de isomerización.**

#### **9.3.1.1. Procedimientos catalíticos.**

Las reacciones se llevaron a cabo en viales de 2 ml equipados con un agitador magnético y cerrados con un tapón de acero con una parte de septum de goma para la toma de muestras, si no se indica lo contrario.

Para añadir el catalizador de isomerización correspondiente, se prepararon disoluciones madre ya que las cantidades utilizadas son demasiado pequeñas para ser pesadas. Para preparar las disoluciones se utilizaron matraces aforados con diclorometano o metanol como disolvente.



*Procedimiento de isomerización del metil eugenol 1 con diferentes sales y complejos metálicos.*

El metil eugenol **1** (1 g, 5.6 mmol) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió el catalizador correspondiente (0.01 mol%), disuelto en diclorometano o metanol. El vial se cerró con un tapón, se colocó en un bloque de acero a 150 °C bajo agitación magnética y se mantuvo durante el tiempo de reacción. Se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Procedimiento de isomerización del metil eugenol 1 con diferentes compuestos de Ru.*

El metil eugenol **1** (0.3-1 g) se cargó en un vial o matraz equipado con un agitador magnético y se añadió directamente el catalizador correspondiente (0.001 mol%) o se disolvió en diclorometano. El vial o matraz se cerró con un tapón y se colocó en un baño de aceite precalentado a 150 °C bajo agitación magnética durante un tiempo de reacción determinado. Se tomaron alícuotas de la mezcla para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización del metil eugenol 1 a diferentes concentraciones.*

El metil eugenol **1** (1 g, 5.6 mmol) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió una disolución en diclorometano de Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.001, 0.0005 o 0.0001 mol%). El vial se cerró con un tapón, se colocó en un bloque de acero a la temperatura de reacción correspondiente (150, 175 o 200 °C) bajo agitación magnética y se mantuvo durante el tiempo de reacción. Se tomaron alícuotas de la mezcla para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Procedimiento general de isomerización de alquenos.*

El alqueno terminal (0.3-1 g) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió el catalizador Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.5-0.0001 mol%), disuelto en diclorometano. El vial se cerró con un tapón, se colocó en un bloque de

acero a la temperatura de reacción correspondiente (150 o 200 °C) bajo agitación magnética y se mantuvo durante el tiempo de reacción. Se tomaron alícuotas de la mezcla para seguir la reacción a lo largo del tiempo por CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización de **1** con diferentes compuestos de Ru.*

El metil eugenol **1** (1 g, 5.6 mmol) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió una disolución en diclorometano del catalizador de Ru correspondiente (0.001 mol%). El vial se cerró con un tapón y se colocó en un bloque de acero precalentado a 150 °C bajo agitación magnética durante un tiempo de reacción determinado. Se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización de **35** con diferentes compuestos de Ru.*

El compuesto **35** (1 g, 7.5 mmol) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió una disolución en diclorometano del catalizador de Ru correspondiente (0.005 mol%). El vial se cerró con un tapón y se colocó en un bloque de acero precalentado a 150 °C bajo agitación magnética durante un tiempo de reacción determinado. Se tomaron alícuotas de la mezcla para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización de **36** con diferentes compuestos de Ru.*

El compuesto **36** (1 g, 4.8 mmol) se cargó en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético y se añadió una disolución en diclorometano del catalizador de Ru correspondiente (0.1 mol%). El vial se cerró con un tapón y se colocó en un bloque de acero precalentado a 150 °C bajo agitación magnética durante un tiempo de reacción determinado. Se tomaron alícuotas de la mezcla para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

### 9.3.1.1. Síntesis de compuestos.

*Síntesis del compuesto 26. Metátesis de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (356 mg, 2 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (3.2 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Después de enfriar, se añadió el precatalizador Grubbs 2ª generación (1.7 mg, 0.1 mol%) y la mezcla se calentó a 90 °C. La mezcla de reacción se hizo sólida después de 15 min. El sólido se diluyó en DCM y, a continuación, el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (6% de AcOEt en hexano) para dar 510 mg (85%) de **26** como sólido blanco.

*Síntesis de los compuestos 27a, 27b. Acoplamiento de Heck de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (178 mg, 1 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (1.6 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Después de enfriar, se añadió el yodobenceno correspondiente [ejemplo para **27a**, yodobenceno, 310 mg, 1.5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> en DMAc (0.002 mol% en 1.0 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (160 mg 1.5 mmol). y TBAB (60 mg, 0.2 mmol)]. La mezcla resultante se calentó en un bloque de acero a 125 °C durante el tiempo necesario. Después de enfriar, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (AcOEt al 6% en hexano) da 254 mg (65%) de **27a** como un sólido blanco.

*Síntesis del compuesto 28. Bromación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (89 mg, 0.5 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.8 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra

de agitación magnética a 200 °C durante 2 h. Después de enfriar, se añadió  $\text{CHCl}_3$  (2 ml, 0.25 M), luego se añadió lentamente bromo (176 mg, 1.1 mmol) disuelto en  $\text{CHCl}_3$  (0.6 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación, se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10% y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1M. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (20% de AcOEt en hexano) para dar 145 mg (70%) de **28** como aceite amarillo.

*Síntesis del compuesto 29. Dihidroxiclación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con barra de agitación magnética y válvula de sobrepresión, se agitó  $\text{NaIO}_4$  (642 mg, 3 mmol) en 1.5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M (400  $\mu\text{l}$ , 0.4 mmol). Una vez disueltos todos los sólidos, la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadió una disolución acuosa 0.1 M de  $\text{RuCl}_3$  (100  $\mu\text{l}$ , 0.01 mmol) y se agitó la mezcla hasta que el color se volvió amarillo brillante. Se añadió acetato de etilo (6 ml) y se continuó agitando durante 5 min. Se añadió acetonitrilo (6 ml) y se continuó agitando durante otros 5 min. Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (356 mg, 2 mmol) y  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  (3.2  $\mu\text{g}$ , 0.0005 mol%) en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Después de enfriar la mezcla se añadió al matraz de fondo redondo con la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en 15 ml de  $\text{NaHCO}_3$  sat. y 20 ml de disolución sat.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30% de AcOEt en hexano) para dar 297 mg (70%) de **29** como un aceite amarillo.

*Síntesis del compuesto 30. Reacción de anulación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (89 mg, 0.5 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.8 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Después de enfriar, se añadió anilina (23 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 mg, 10 mol %), TsOH (17 mg, 0.1 mmol), agua (0.25 ml) y DMSO (1 ml, 0.50 M). La mezcla se agitó bajo 1 atm de oxígeno a 110 °C durante 16 h. Tras enfriar, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (30% de AcOEt en hexano) da 86 mg (65%) de **30** como un aceite amarillo.

*Síntesis del compuesto 31. Oxidación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (89 mg, 0,5 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.8 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Tras enfriar, se añadieron MeCN (1 ml, 0.50 M), DCM (1 ml, 0.50 M), H<sub>2</sub>O (3 ml, 0.15 M), RuO<sub>2</sub> (0.66 mg, 1 mol%) y NaIO<sub>4</sub> (321 mg, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (1% AcOEt en hexano) da 75 mg (91%) de **31** como un aceite amarillo.

*Síntesis del compuesto 33. Epoxidación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (89 mg, 0.5 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (0.8 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Tras enfriar, se añadió DCM (5 ml, 0.1 M), *m*-CPBA

(104 mg, 0.6 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. La cromatografía flash (10% AcOEt en hexano) da 87 mg (90%) de **33** como un aceite amarillo.

*Síntesis del compuesto 32. Reacción de Friedel-Crafts de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (178 mg, 1 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (1.6 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Después de enfriar, se añadieron AcOEt (4 ml, 0.25 M) y Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (35 mg, 10 mol%) de una vez. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 horas en aire. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. La cromatografía flash (AcOEt al 6% en hexano) da 320 mg (90%) de **34** como un sólido blanco.

*Síntesis del compuesto 34. Diacetoxilación de metil isoeugenol 2 partiendo de metil eugenol 1.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **1** puro (178 mg, 1 mmol) y Ru(metilalil)<sub>2</sub>(COD) (1.6 µg, 0.0005 mol%) en un vial de 8 ml equipado con una barra de agitación magnética a 200 °C. Tras enfriar, se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mg, 2 mol%), KI (33 mg, 0.2 mmol) y HOAc (3 ml) y se cerró el vial con un tapón conectado a un manómetro y una salida de gas, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la mezcla se colocó en un bloque de acero bajo agitación magnética, el vial se purgó tres veces con gas O<sub>2</sub> para dejar una presión final de O<sub>2</sub> de 5 bar. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas. Después de enfriar, se liberó el O<sub>2</sub> y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (AcOEt al 10% en hexano) da 192 mg (65%) de **34** como un aceite amarillo.

### 9.3.2. Capítulo 4. Migración de alquenos terminales. Catálisis heterogénea.

#### 9.3.2.2. Procedimientos catalíticos.

*Procedimiento de isomerización del metil eugenol **1** con diferentes catalizadores de Ru soportados.*

El metil eugenol **1** (0.5-1 g) se añadió en un vial o matraz equipado con un agitador magnético y se añadió directamente el catalizador correspondiente (0.2-0.005 mol%). El vial se cerró con un tapón y se colocó en un baño de aceite precalentado a 150 °C bajo agitación magnética durante un tiempo de reacción determinado. Se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción para seguir la reacción a lo largo del tiempo mediante CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización de **37** con ox y red-Ru/C.*

El 1-deceno **37** (1.5 g, 11 mmol) se añadió en un vial de 8 ml equipado con un agitador magnético. A continuación, se añadió ox-Ru/C o red-Ru/C (5 wt%, 11 mg, 0.05 mol %) y se cerró el vial con un tapón. La mezcla se colocó en un bloque de acero precalentado a 200 °C bajo agitación magnética, durante el tiempo correspondiente. Se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción para seguir la reacción en el tiempo, se filtraron a través de un filtro de nylon de 20 µm y se analizaron por CG y RMN.

*Cinética de la reacción de isomerización de **38** con ox y red-Ru/C.*

El 1-octeno **38** (1.5 g, 13 mmol) se añadió en un vial de 8 ml equipado con un agitador magnético. A continuación, se añadió ox-Ru/C o red-Ru/C (5 wt%, 13 mg, 0.05 mol %) y se cerró el vial con un tapón. La mezcla se colocó en un bloque de acero precalentado a 200 °C bajo agitación magnética, durante el tiempo correspondiente. Se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción para seguir la reacción en el tiempo, se filtraron a través de un filtro de nylon de 20 µm y se analizaron por GC y RMN.

*Reutilizaciones de los catalizadores sólidos ox y red-Ru/C.*

Se siguió el procedimiento general de reacción anterior para diferentes catalizadores de Ru soportados. Después de 24 horas de reacción, el catalizador sólido se recuperó por filtración y se lavó con tolueno. Tras el secado, se pesó el catalizador y se añadió el reactivo en cantidad proporcional para mantener las relaciones molares relativas iniciales.

*Experimentos de filtración en caliente.*

Siguiendo el procedimiento general de reacción anterior para la isomerización de 1-octeno **38**, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro de nylon de 0.25  $\mu\text{m}$  en un nuevo vial equipado con un agitador magnético y se colocó a la temperatura de reacción, los filtrados se analizaron periódicamente por CG para compararlos con los resultados obtenidos con el correspondiente catalizador sólido todavía dentro.

*Reacciones de isomerización en flujo.*

Se estudió la isomerización en fase gaseosa para las olefinas terminales 1-deceno **37**, 1-octeno **38**, 1-hexeno **40** y 1-buteno **42**. Las reacciones se realizaron en un reactor de lecho fijo con 100 mg Ru/C (5 % en peso), con un caudal total de 5 ml  $\text{min}^{-1}$ , utilizando  $\text{N}_2$  como portador. Las reacciones de isómeros 1-hexeno **40** y 1-buteno **42** fueron seguidas por GC en línea, y las reacciones de isomerización 1-deceno **37**, 1-octeno **38** fueron seguidas por RMN, recogiendo los productos en una trampa fría a la salida del reactor. Los caudales molares de reactivo se mantuvieron en 0.033  $\text{mmol min}^{-1}$  para 1-buteno **42** y 1-hexeno **40**, y se redujeron a 0.014  $\text{mmol min}^{-1}$  para 1-octeno **38** y 1-deceno **37**, debido a limitaciones en las temperaturas de saturación en el burbujeador. El 1-buteno **42** se alimentó al reactor mezclando una corriente pura de la olefina desde un cilindro presurizado con  $\text{N}_2$  puro. 1-deceno **37**, 1-octeno **38** y 1-hexeno **40**, fueron alimentados al reactor por saturación del portador  $\text{N}_2$  en un burbujeador, a 15, 65 y 95  $^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. El reactor fue purgado durante 30 min con 20 ml  $\text{min}^{-1}$   $\text{N}_2$  después de cargar el catalizador, y se calentó hasta el funcionamiento de la reacción. El catalizador fue colocado en el centro del tubo del reactor, empaquetado entre lana de vidrio.



### 9.3.2.3. Síntesis de compuestos.

*Preparación de los catalizadores sólidos de Ru sobre distintos soportes.*

La cantidad correspondiente del soporte comercial ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  o zeolita KY) se añadió a una solución acuosa de  $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  y se agitó magnéticamente durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, los soportes impregnados se filtraron empleando vacío y se secaron en un horno a 100 °C.

*Preparación de los catalizadores sólidos ox-Ru/C y red-Ru/C.*

Ambas muestras de rutenio soportadas sobre carbono, se prepararon al 5% en peso del metal. ox-Ru/C se prepara mediante simple impregnación de carbón de alta superficie con una disolución de  $\text{RuCl}_3$  en agua y posterior secado a 100 °C en un horno. red-Ru/C se obtiene tras la hidrogenación del ox-Ru/C a 300 °C bajo una corriente de  $\text{H}_2/\text{N}_2$ .

### **9.3.3. Capítulo 5. Determinación de la especie catalítica de rutenio y del mecanismo.**

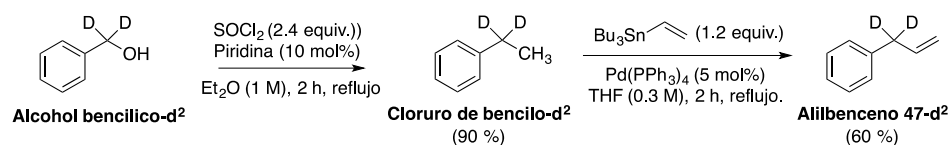
#### 9.3.3.2. Procedimientos catalíticos.

*Efecto cinético isotópico (Kinetic Isotopic Effect, KIE) de alilbenceno 47.*

Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente para la reacción de isomerización, se calentó una mezcla de **6-d<sup>2</sup>** puro (200 mg, 1.7 mmol) y  $\text{Ru}(\text{metilalil})_2(\text{COD})$  (0.03 mg, 0.005 mol%) en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética a 150 °C. Se tomaron periódicamente alícuotas de 7.5  $\mu\text{l}$  que se diluyeron con acetato de etilo para analizar la evolución de la reacción por GC y GC-MS. Se realizó el mismo procedimiento para alilbenceno **47**. Para calcular el KIE, se dividió la velocidad inicial del compuesto sin deuterar por la del compuesto deuterado.

### 9.3.3.3. Síntesis de compuestos.

#### Síntesis de alilbenceno deuterado **47-d<sup>2</sup>**.



Se añadieron  $\text{SOCl}_2$  (0.8 ml, 10.8 mmol) y piridina (35.5  $\mu\text{l}$ , 0.45 mmol) a una disolución de **alcohol bencílico- $d^2$**  (1 g, 9.0 mmol) en éter dietílico (9 ml, 1 M), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se añadieron de nuevo  $\text{SOCl}_2$  (0.8 ml, 10.8 mmol) y piridina (35.5  $\mu\text{l}$ , 0.45 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Tras enfriar, se añadió agua y se extrajo con éter dietílico y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. A esta disolución, que contenía **cloruro de bencilo- $d^2$**  (500 mg, 3.9 mmol) en THF (13 ml, 0.3 M), se añadieron tributil(vinil)estaño (1.4 ml, 4.7 mmol) y  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (225 mg, 0.2 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto bruto. La cromatografía flash (1% AcOEt en hexano) da 280 mg (60%) de **47- $d^2$**  como aceite amarillo.

### 9.3.4. Capítulo 6. Catálisis biomimética de productos naturales glucosídicos y resolución estructural mediante MOFs.

#### 9.3.4.1. Procedimientos catalíticos.

Las reacciones se llevaron a cabo en viales de 2 ml equipados con un agitador magnético y cerrados con un tapón de acero con una parte de septum de goma para la toma de muestras, si no se indica lo contrario.

#### *Hidrólisis e incorporación de la parte de fructosa **50b** del octaacetato de sacarosa **50** en el MOF **48**.*

El MOF **48** (31.5 mg, 100 % en peso) se colocó en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética, y se añadió la cantidad correspondiente de  $\text{CD}_3\text{OD}$

(0.75 ml). A continuación, se añadió la cantidad correspondiente de octaacetato de sacarosa **50** (31.5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente en un bloque de acero precalentado a 60 °C. Para los experimentos cinéticos, se colocaron reacciones individuales para cada punto y después de la centrifugación, se tomó periódicamente el sobrenadante de la reacción de la mezcla y se analizó por RMN.

#### *Hidrólisis de cetales de benzaldehído **51** y ciclohexanona **52**.*

El MOF **48** o el MOF **49** (50 mg, 100 % en peso) se colocaron en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética, y se añadió la cantidad correspondiente de CH<sub>3</sub>CN (1 ml). A continuación, se añadió **51** (50 mg, 0,33 mmol) y agua (12 µl, 0.66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente en un bloque de acero precalentado a 60 °C durante 4 h. Para los experimentos cinéticos, se colocaron reacciones individuales para cada punto y se tomaron periódicamente alícuotas de 0.125 ml. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (1 ml), se añadió *n*-dodecano (11 µl, 0.05 mmol) como patrón externo, y la mezcla se paso por un filtro de nylon de 0.25 µm y se sometió a análisis de CG y CG-MS. Para el RMN, se eliminó el disolvente a vacío y la mezcla se redisolvió en CDCl<sub>3</sub>, utilizando TMS como patrón interno. Los productos se caracterizaron por comparación con los datos de la literatura. Se siguió el mismo procedimiento para el compuesto **52**.

#### *Dihidroxilación competitiva del 2-fenil-2-propanol **53** frente a la hidrólisis del cetal **51**.*

El MOF **48** (50 mg, 100 % en peso) se colocó en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética, y se añadió la cantidad correspondiente de CH<sub>3</sub>CN (1 ml). A continuación, se añadió **51** (50 mg, 0.33 mmol) y el 2-fenil-2-propanol **53** (46 mg, 0.34 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente en un bloque de acero precalentado a 60 °C durante 4 h. Para los experimentos cinéticos, se tomaron periódicamente alícuotas de 0.125 ml. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en diclorometano (1 ml), se añadió *n*-

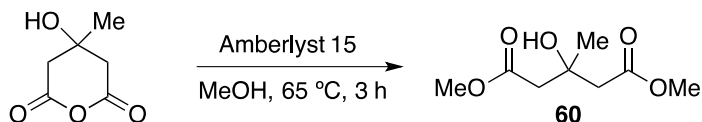
dodecano (11  $\mu$ l, 0.05 mmol) como patrón externo, y la mezcla se pasó por un filtro nylon de 0.25  $\mu$ m y se sometió a análisis por CG y CG-MS.

*Hidrólisis de naringina 57 y brutieridina 58 con el MOF 48.*

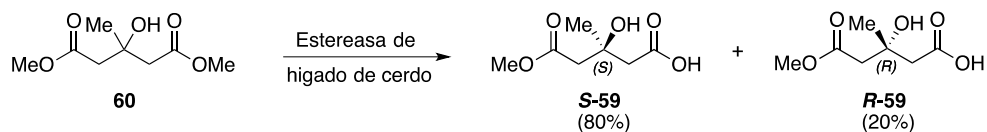
El MOF 48 o el MOF 49 (37.5 mg, 100 % en peso) se colocaron en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética, y se añadió la cantidad correspondiente de  $CD_3CN$  (0,75 ml). A continuación, se añadió la cantidad correspondiente de naringina 57 (37.5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente en bloque de acero precalentado a 60 °C. Para los experimentos cinéticos, se colocaron reacciones individuales para cada punto y, tras la centrifugación, se tomó periódicamente el sobrenadante de la reacción de la mezcla y se analizó por RMN. Se siguió el mismo procedimiento para la brutieridina 58.

9.3.4.2. Síntesis de compuestos.

*Síntesis del fragmento HMG quiral 59.*

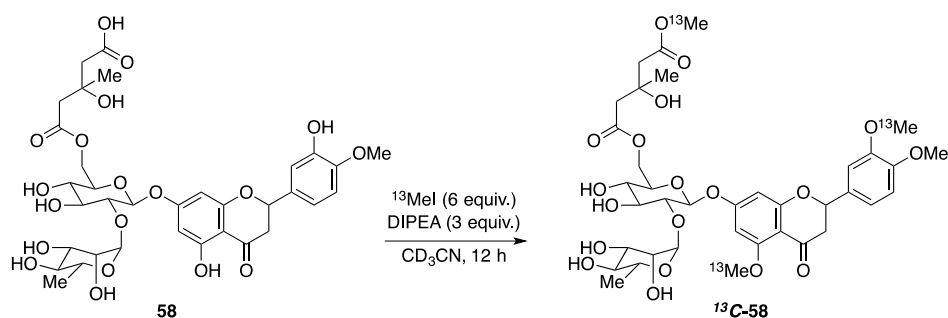


Se añadió lentamente 4-hidroxi-4-metil-dihidropirano-2,6-diona (270 mg, 1.87 mmol) sobre una suspensión de 100% en peso de Amberlyst 15 (270 mg) en metanol (7 ml), en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, a temperatura ambiente y bajo agitación continua. A continuación, se dejó que la mezcla alcanzara los 65 °C durante 3 h bajo agitación. Se disolvió una alícuota en AcOEt (1 ml), se filtró la mezcla a través de un filtro de nylon de 20  $\mu$ m y se analizó la disolución resultante por CG y CG-MS, confirmando la obtención del 3-hidroxi-3-metilpentanedioato de dimetilo 60.



Se preparó un tampón de fosfato disolviendo 210 mg (1.2 mmol) de  $K_2HPO_4$  en 12 ml de agua destilada para obtener una solución con un pH de 8.9-9.0. A este tampón se añadió esterasa de hígado de cerdo (2.9 mg, 49 unidades) para dar una disolución con un pH de 8.6-8.7. A continuación se añadió el 3-hidroxi-3-metilpentanedioato de dimetilo **60** obtenido en el paso anterior (100 mg, 0.53 mmol) y se registraron el pH y el tiempo. Se dejó que la hidrólisis avanzara hasta que el pH descendiera a 7.2, lo que correspondía al consumo de aproximadamente el 50% del éster de partida. A continuación, se ajustó el pH a 8.0 con NaOH al 10% y se extrajo la solución acuosa con 3 x 15 ml de éter. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener la fracción de éster no hidrolizada, que puede analizarse para determinar la pureza enantiomérica sin más purificación. La fase acuosa se acidificó a pH 2 con  $H_2SO_4$  1 N y se extrajo de nuevo con 3 x 15 ml. La fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar la fracción de éster hidrolizado como una mezcla de ambos compuestos quirales del ácido carboxílico **59** enriquecida en el enantiómero S (aprox. 80%) respecto al enantiómero R (aprox. 20%).  $[\alpha]_{24.2} = +1.70$  (MeOH).

*Preparación por marcaje isotópico con  $^{13}C$  de la brutieridina **58- $^{13}C$** .*



La brutieridina **58** (10 mg 0.013 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y  $CD_3CN$  (2 ml). A continuación, se

añadieron *N,N*-Diisopropiletilamina (7  $\mu$ l, 0.039 mmol) y  $^{13}\text{CH}_3\text{I}$  (5  $\mu$ l, 0.078 mmol) a 0 °C. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se analizó por RMN de  $^{13}\text{C}$ .

*Preparación de  $\{\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(S,S)\text{-serimox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 39\text{H}_2\text{O}$  (**48**).*

El grupo del Prof. Pardo obtuvo prismas hexagonales de **48**, adecuados para SCXRD mediante difusión lenta en tubos en forma de H de disoluciones acuosas que contenían cantidades estequiométricas de  $(\text{Me}_4\text{N})_2\text{Cu}_2[(S,S)\text{-serimox}](\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.12 g, 0.18 mmol) y  $\text{CaCl}_2$  (0.01 g, 0.06 mmol). Se aislaron por filtración sobre papel y se secaron al aire.

*Preparación de  $(\mathbf{50b})@ \{\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(S,S)\text{-serimox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 19\text{H}_2\text{O}$  (**50b@48**) donde **50b** = 1,3,4,6-tetra-*O*-acetilfructofuranósido.*

El grupo del Prof. Pardo obtuvo prismas verdes hexagonales bien formados de **50b@48**, que eran adecuados para difracción de rayos X, remojando cristales de **48** (ca. 5 mg) en disoluciones de agua saturada de octaacetato de sacarosa **50**, durante 48 horas a una temperatura de 50 °C. Los cristales se aislaron por filtración sobre papel y se secaron al aire.

*Preparación de  $(\mathbf{58a})@ \{\text{Ca}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{II}}_6[(S,S)\text{-serimox}]_3(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 15\text{H}_2\text{O}$  (**58a@48**) donde **58a** = 6-*O*-(3-hidroxi-3-metilglutaril)-glucopiranososa:*

El grupo del Prof. Pardo obtuvo prismas hexagonales bien formados de **58a@48**, adecuados para SCXRD, por remojo de cristales de **48** (que había sido tratada antes mediante un proceso de intercambio de disolventes durante una semana, recargando diariamente disolvente acetonitrilo fresco) en una disolución de acetonitrilo saturado que contiene hesperetin-7-(2-*R*-rhamnosil-6-(3-hidroxi-3-metilglutaril)-glucósido) (brutieridina **58**) durante dos semanas. Después de este período, los cristales se aislaron por filtración y se secaron al aire.

### 9.3.5. Capítulo 7. MTV-MOF como catalizador en reacción de formación de acetales.

#### 9.3.5.1. Procedimientos catalíticos.

##### *Reacción de acetal **51** con los distintos MOFs.*

El correspondiente MOF (25 mg, 100% en peso) y MeOH (1 ml) se añadieron en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético. A continuación, se añadió el aldehído **54** (25 mg, 0.24 mmol) y se cerró el vial con un tapón. La mezcla se colocó en un bloque de acero precalentado a 60 °C bajo agitación magnética, durante 8 horas. Se tomaron periódicamente alícuotas de 0.125 ml para seguir el curso de la reacción. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en AcOEt (1 ml), se añadió *n*-dodecano (11  $\mu$ l, 0.05 mmol) como patrón externo, y la mezcla se pasó a través de un filtro de nylon de 0.25  $\mu$ m y se sometió a análisis por CG y CG-MS.

##### *Reutilizaciones del MOF **62**.*

Se siguió el procedimiento general de reacción anterior para el MOF **62**. Después de 8 horas de reacción, el MOF **62** se recuperó por filtración y se lavó con hexano tras el secado, se pesó el catalizador y se añadió el reactivo en cantidad proporcional para mantener las relaciones molares relativas iniciales.

##### *Experimento de filtración en caliente.*

Siguiendo el procedimiento general de reacción anterior para formación del acetal **51**, la mezcla de reacción caliente se filtró a través de un filtro de nylon de 0.25  $\mu$ m en un nuevo vial equipado con un agitador magnético y se colocó a la temperatura de reacción. Los filtrados se analizaron periódicamente por CG para compararlos con los resultados obtenidos con el MOF **62** todavía dentro.

##### *Procedimiento típico de reacción catalítica para los distintos aldehídos.*

Se añadió el MOF **62** (25 mg, 100 % en peso) en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética, y se añadió la cantidad correspondiente de MeOH (1 ml). A continuación, se añadió el aldehído correspondiente (por ejemplo, 25 mg, 0.24 mmol, para **54**) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó

magnéticamente en un bloque de acero precalentado 60 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en AcOEt (1 ml), se añadió *n*-dodecano (11 µl, 0.05 mmol) como patrón externo, y la mezcla se pasó a través de un filtro de nylon de 0.25 µm y se sometió a análisis por CG y CG-MS.

#### *Reacción de acetal 52 con los distintos MOFs*

El correspondiente MOF (25 mg, 100 % en peso) y EtOH (1 ml) se añadieron en un vial de 2 ml equipado con un agitador magnético. A continuación, se añadió el acetal **55** (25 mg, 0.26 mmol) y se cerró el vial con un tapón. La mezcla se colocó en un bloque de acero precalentado a 80 °C bajo agitación magnética, durante 8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en AcOEt (1 ml), se añadió *n*-dodecano (11 µl, 0.05 mmol) como patrón externo, y la mezcla se pasó a través de un filtro de nylon de 0.25 µm y se sometió a análisis por CG y CG-MS.

#### 9.3.5.2. Síntesis de compuestos.

*Preparación de  $\{Sr^{II}Cu^{II}_6[(S,S)\text{-serimox}]_{1.50}[(S,S)\text{-Mecysmox}]_{1.50}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})\} \cdot 12 \text{ H}_2\text{O}$  (**62**).*

Se sintetizaron prismas bien formados de **62** en el grupo del Prof. Pardo adecuados para SCXRD, mediante difusión lenta en tubos en forma de H de disoluciones acuosas que contenían cantidades estequiométricas de una mezcla equimolar de  $(\text{Me}_4\text{N})_2\{\text{Cu}_2[(S,S)\text{-serimox}](\text{OH})_2\} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.12 g, 0.18 mmol) y  $(\text{Me}_4\text{N})_2\{\text{Cu}_2[(S,S)\text{-Mecysmox}](\text{OH})_2\} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.13 g, 0.18 mmol) y  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  (0.025 g, 0.12 mmol). Se aislaron por filtración sobre papel y se secaron al aire.

#### **9.3.6. Capítulo 8. Catálisis biomimética de productos β-lactámicos con MOF de Zn.**

##### *Hidrólisis de los distintos antibióticos con el MOF 72.*

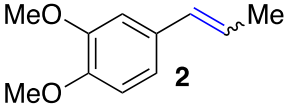
La cantidad correspondiente de MOF **72** (18 mg, 20 mol%) y  $\text{DMSO-}d^6$  (0.8 ml) se colocaron en un vial de 2 ml equipado con una barra de agitación magnética. A continuación, se añadió el compuesto correspondiente (por ejemplo, 20 mg, 0.05 mmol, para amoxicilina **74**) a temperatura ambiente. La mezcla se selló y se agitó magnéticamente en un bloque de acero precalentado a 50 °C durante 24 h.

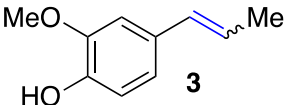


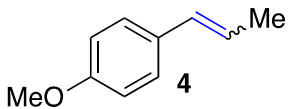
Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción pasó a través de un filtro de nylon de 0.25  $\mu\text{m}$  y se analizó por RMN. Se siguió el mismo procedimiento para ceftriaxone **75**, clindimacina **76** y ezetimiba **77**.

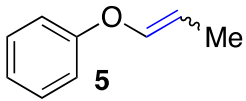
## 9.4. Caracterización de compuestos orgánicos.

### 9.4.1. Caracterización compuestos de isomerización.

 <p>2</p>	<b>Composición</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	178.23
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	97.2 (15.5/81.7)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.78 (s, 1H), 6.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.03 – 5.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
148.98, 148.17, 130.69, 118.66, 111.20, 108.52, 55.78, 18.32.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1262.18, 1225.54 (Ar-OMe), 960.12 (=C-H).		

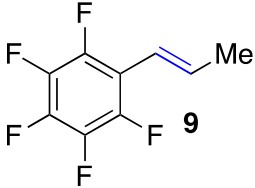
 <p>3</p>	<b>Composición</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	164.20
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.005
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	98.2 (11.3/86.9)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
8.91 (s, 1H), 6.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.08 (dq, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.80 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
148.12, 146.25, 131.37, 129.56, 122.51, 119.27, 115.87, 109.82, 55.98, 18.59.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
3509.81 (Ar-OH), 1203.66 (Ar-OMe), 962.43 (=C-H)		

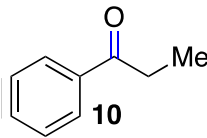
	<b>Composición</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	148.20
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.0005
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	99.7 (11.4/88.3)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.11 (dq, J = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.80 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
158.74, 130.74, 130.57, 127.28, 123.37, 114.38, 55.47, 18.64.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1242.90 (Ar-OMe), 963.26 (=C-H)		

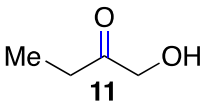
	<b>Composición</b>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	134.18
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	200
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	97.4 (65.4/32.0)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 3H), 6.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
157.36, 141.40, 130.18, 116.30, 106.84, 9.72.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1222.65 (Ar-OR), 929.52 (=C-H)		

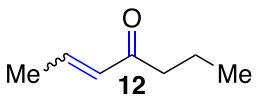
<p>6</p>	<b>Composición</b>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	118.18
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.005
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	92.4 (17.7/74.7)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 15.8, 1.4 Hz, 1H), 6.28 (dq, J = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 1.84 (dd, J = 6.5, 1.5 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-<i>d</i><sup>6</sup>) δ (ppm):</b>		
137.87, 131.31, 128.95, 127.23, 126.14, 125.90, 18.69.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
961.34 (=C-H)		

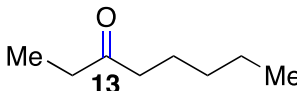
<p>8</p>	<b>Composición</b>	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> F
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	136.17
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	98.8 (14.6/84.2)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, DMSO) δ (ppm):</b>		
7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.21 (dq, J = 15.8, 6.5 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO) δ (ppm):</b>		
161.66 (d, J = 243.4 Hz), 134.40, 130.06, 127.87 (d, J = 8.0 Hz), 125.80, 115.69 (d, J = 21.3 Hz), 18.58.		
<b><sup>19</sup>F-RMN (377 MHz, DMSO) δ (ppm)</b>		
-115.88 (s, 1F).		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
958.44 (=C-H).		

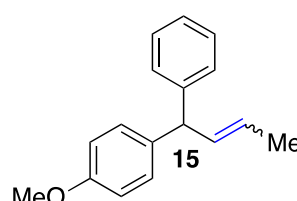
 <p style="text-align: center;"><b>9</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> F <sub>5</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	208.13
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.2
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (<i>cis/trans</i>)</b>	97.4 (3.0/94.4)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.51 (dq, J = 16.1, 6.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 6.7, 0.8 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
146.11 (ddd, J = 15.5, 7.9, 4.0 Hz), 142.80 (ddd, J = 11.5, 8.0, 3.9 Hz), 141.19 – 140.65 (m), 139.27 (dddd, J = 17.5, 12.8, 4.8, 2.3 Hz), 137.58 (tt, J = 13.5, 5.1 Hz), 115.29 (d, J = 2.1 Hz), 112.50 (td, J = 14.3, 4.1 Hz).		
<b><sup>19</sup>F-RMN (377 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)</b>		
-144.10 (dd, J = 21.5, 7.7 Hz, 2F), -158.11 (t, J = 20.8 Hz, 1F), -163.56 (dt, J = 21.2, 7.7 Hz, 2F).		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
911.33 (=C-H).		

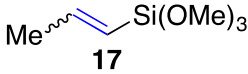
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	134.18
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%)</b>	98.2
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
7.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
200.79, 136.94, 132.85, 128.54, 127.96, 31.76, 8.23.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1733.69 (C=O).		

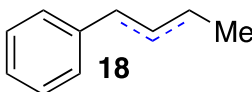
	<b>Composición</b>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	88.11
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.01
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%)</b>	94.1
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
4.17 (s, 2H), 2.36 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
210.29, 67.70, 31.61, 7.50.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
3423.99 (OH), 1715.32 (C=O)		

	<b>Composición</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	112.17
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.05
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%)</b> ( <i>cis/trans</i> )	99.8 (39.2/60.6)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.75 – 6.65 (m, 1H), 6.03 – 5.90 (m, 1H), 2.26 – 2.21 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 3H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 0.80 – 0.74 (m, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
200.50, 142.23, 131.93, 44.61, 17.61, 17.18, 13.66.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
3436.53 (OH), 1707.65 (C=O), 971.94 (=C-H)		

 <p>13</p>	<b>Composición</b>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	128.22
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	200
	<b>Rendimiento (%)</b>	92.2
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
2.28 – 2.23 (m, 4H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7.0 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
211.72, 42.27, 35.72, 31.37, 23.54, 22.38, 13.79, 7.70.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1711.51 (C=O)		

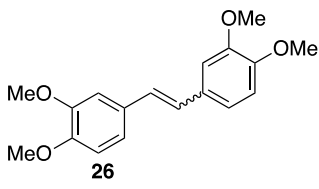
 <p>15</p>	<b>Composición</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	238.33
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.01
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	95.0 (23.9/71.1)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
7.40 – 7.15 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.04 – 5.92 (m, 1H), 5.58 – 5.44 (m, 1H), 4.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.83 (d, J = 0.5 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
158.04, 144.63, 136.48, 133.94, 129.49, 128.51, 128.38, 126.70, 126.16, 113.80, 55.28, 53.30, 18.06.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1241.93 (Ar-OMe), 967.13 (=C-H)		

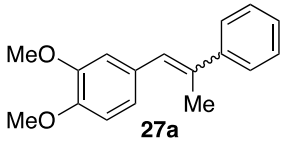
 <p><b>17</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> Si
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	162.26
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.005
	<b>Temperatura (°C)</b>	150
	<b>Rendimiento (%) (cis/trans)</b>	84.1 (9.6/74.5)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.39 (dq, J = 18.8, 6.3 Hz, 1H), 5.35 (ddd, J = 18.8, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 9H), 1.81 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
149.86, 119.33, 50.68, 22.75.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
911 (=C-H)		

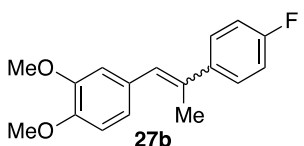
 <p><b>18</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	132.20
	<b>Concentración cat. (mol%)</b>	0.001
	<b>Temperatura (°C)</b>	200
	<b>Rendimiento (%) (2-alkeno/3-alkeno)</b>	95.3 (62.4/32.8)
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
3-Alkene: 7.25 – 7.20 (m, 5H), 6.41 – 6.37 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H). 2-Alkene: 7.36 – 7.30 (m, 5H), 5.62 – 5.56 (m, 2H), 3.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
3-Alkene: 137.83, 130.73, 129.08, 128.83, 128.65, 127.29, 25.94, 13.98. 2-Alkene: 141.10, 132.71, 128.97, 128.76, 126.24, 124.86, 38.77, 18.09.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
965.98 (=C-H)		

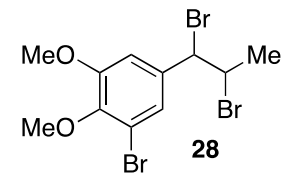


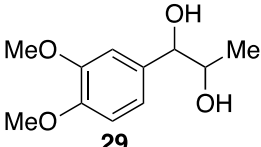
9.4.2. Caracterización de compuestos de las reacciones *one-pot*.

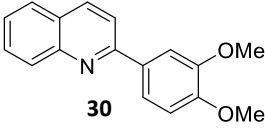
 <p>26</p>	<b>Composición</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	300.14
	<b>Rendimiento (%)</b>	85
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
7.00 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.84 (s, 6H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
149.14, 148.71, 130.69, 126.65, 119.57, 111.27, 108.60, 55.96, 55.87.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1262.18, 1262.17, 1239.04, 1230,36 (Ar-OMe)		

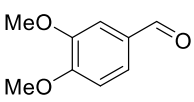
 <p>27a</p>	<b>Composición</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	254.13
	<b>Rendimiento (%)</b>	65
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
148.58, 147.76, 144.12, 136.28, 131.31, 128.32, 127.50, 127.03, 125.95, 121.70, 112.53, 110.99, 55.93, 55.88, 17.57.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1262.18, 1239.04 (Ar-OMe), 913.13 (=C-H)		

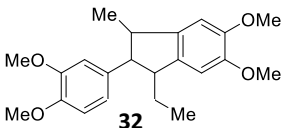
 <p>27b</p>	<b>Composición</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	272.12
	<b>Rendimiento (%)</b>	67
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 2.21 (d, J = 1.1 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
162.05 (d, J = 245.9 Hz), 148.58, 147.80, 140.14, 135.24, 131.09, 127.44 (d, J = 7.8 Hz), 121.64, 115.05 (d, J = 21.3 Hz), 112.47, 110.98, 55.90, 55.85, 17.65		
<b><sup>19</sup>F-RMN (282 MHz, DMSO) δ (ppm)</b>		
-115.81 (tt, J = 8.6, 5.4 Hz, 1F).		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1264.11, 1220.72 (Ar-OMe), 921.81 (=C-H)		

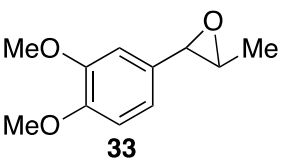
 <p>28</p>	<b>Composición</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	416.94
	<b>Rendimiento (%)</b>	70
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.51 (m, 1H), 1.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
149.75, 148.91, 131.34, 114.96, 114.08, 111.12, 57.39, 56.17, 56.14, 50.42, 25.39.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1260.19, 1239.31 (Ar-OMe),		

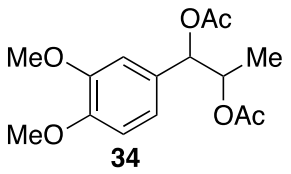
 <p style="text-align: center;"><b>29</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	212.10
	<b>Rendimiento (%)</b>	70
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 0.97 (d, J = 7.5 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
149.05, 148.85, 133.68, 119.30, 111.00, 109.71, 79.33, 72.23, 55.91, 55.90, 18.79.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
3394.10 (OH), 1259.29, 1230.36 (Ar-OMe)		

 <p style="text-align: center;"><b>30</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	265.11
	<b>Rendimiento (%)</b>	65
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
8.11 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
156.83, 150.39, 149.40, 148.21, 136.61, 132.55, 129.58, 129.49, 127.42, 126.96, 125.98, 120.23, 118.60, 111.05, 110.45, 56.01, 55.99.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1237.11, 1220.72 (Ar-OMe)		

 <p style="text-align: center;"><b>31</b></p>	<b>Composición</b>	$C_9H_{10}O_3$
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	166.06
	<b>Rendimiento (%)</b>	91
<b><math>^1H</math>-RMN (401 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> (ppm):</b>		
9.76 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).		
<b><math>^{13}C</math>-RMN (101 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> (ppm):</b>		
190.85, 154.47, 149.61, 130.13, 126.83, 110.38, 108.93, 56.15, 55.98.		
<b>IR u (<math>cm^{-1}</math>)</b>		
2833.88, 2759.64 (CHO), 1711.51 (C=O), 1257.36, 1230.36 (Ar-OMe)		

 <p style="text-align: center;"><b>32</b></p>	<b>Composición</b>	$C_{22}H_{28}O_4$
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	356.20
	<b>Rendimiento (%)</b>	90
<b><math>^1H</math>-RMN (401 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> (ppm):</b>		
6.71 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 6.61 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.83 (ddd, J = 8.7, 7.4, 5.7 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.35 – 1.23 (m, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).		
<b><math>^{13}C</math>-RMN (101 MHz, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> (ppm):</b>		
148.94, 148.17, 147.73, 147.61, 139.42, 138.13, 136.69, 120.81, 111.38, 111.01, 108.26, 108.16, 56.98, 56.03, 55.95, 55.81, 49.59, 48.54, 22.44, 13.79, 12.23.		
<b>IR u (<math>cm^{-1}</math>)</b>		
1262.18, 1250.61, 1235.18, 1210, 111 (Ar-OMe)		

 <p style="text-align: center;"><b>33</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	194.09
	<b>Rendimiento (%)</b>	90
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 2.92 (qd, J = 5.1, 2.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
149.22, 148.95, 130.26, 118.35, 111.09, 108.10, 59.52, 58.76, 55.93, 55.81, 17.82.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1259.29, 1232.29 (Ar-OMe)		

 <p style="text-align: center;"><b>34</b></p>	<b>Composición</b>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub>
	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	296.13
	<b>Rendimiento (%)</b>	65
<b><sup>1</sup>H-RMN (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 – 5.13 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H).		
<b><sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):</b>		
170.33, 169.97, 149.28, 149.05, 129.31, 120.24, 111.00, 110.30, 75.99, 71.53, 55.96, 55.87, 21.12, 21.06, 16.62.		
<b>IR u (cm<sup>-1</sup>)</b>		
1736,58 (C=O), 1264.11, 1225.54 (Ar-OMe),		



## ***Capítulo 10***

---

### ***Conclusiones generales***





Se ha estudiado la reacción de isomerización y se ha comprobado que una gran variedad de alquenos terminales se transforman a los correspondientes alquenos internos cuando se calientan a  $>150\text{ }^{\circ}\text{C}$  en presencia de cantidades de parte por millón de prácticamente cualquier compuesto de rutenio disponible, con TOFs de hasta  $108\text{ h}^{-1}$ .

La cantidad de catalizador metálico empleada en esta tesis suele ser tres órdenes de magnitud inferior a la de cualquier otro método descrito, además, no se requiere ningún disolvente, aditivo, ligando o atmósfera especial. Esta tecnología extremadamente sencilla da acceso a alquenos internos prácticamente al mismo precio que los alquenos terminales para obtener, regioselectivamente, alquenos internos no ramificados, eludiendo el proceso industrial catalizado por protones.

Al intentar llevar esta reacción de manera heterogénea se ha podido comprobar que simplemente soportando nanopartículas de RuOx sobre carbón vegetal, se obtiene un catalizador sólido para la reacción de isomerización de alquenos terminales con gran actividad catalítica, recuperable e implementable en flujo.

Analizando los catalizadores empleados se ha podido determinar que el estado de oxidación de la especie catalítica de Ru para la isomerización de alquenos terminales con catalizadores Ru/C, es Ru(II), ya sea como átomos individuales o como nanopartículas subnanométricas, y que las formas más reducidas, es decir, Ru(0), son mucho menos activas.

Por medio de estudios mecanísticos se ha demostrado que las especies catalíticamente activas para la isomerización de alquenos terminales son complejos peralquenos de Ru(II), formados in situ durante la reacción. Estas especies también pueden estar detrás de los procesos de isomerización encontrados durante las reacciones de metátesis de alquenos catalizadas por rutenio.

Se ha podido comprobar que la formación energéticamente favorecida del complejo peralqueno Ru(II) bajo condiciones de reacción, independientemente de la fuente de Ru inicial, es la fuerza termodinámica que permite llevar a cabo la reacción con cantidades tan bajas de rutenio. Además, se ha podido determinar

que la reacción se lleva a cabo por medio de un mecanismo de Finke-Watzky tras la formación de un complejo  $d^{16} Ru(II)-H$ .

Hemos podido comprobar que un MOF derivado del aminoácido *L*-serina, densamente decorado con brazos de alcohol metílico, no sólo es capaz de hidrolizar enlaces glucosídicos como las enzimas hidrolasas retentivas, sino también de actuar como un hospedador que encapsula el fragmento quiral liberado y permite la determinación estructural absoluta del producto natural por SCXRD.

Se ha podido determinar con la metodología aquí descrita la configuración absoluta del flavonoide brutieridina, desconocida hasta el momento. Esta estrategia combinada, basada en un catalizador sólido biomimético, barato, robusto y disponible en varios gramos, abre la puerta a la determinación de la configuración absoluta de los compuestos cetálicos, independientemente de la sensibilidad a la degradación, y también al diseño de procesos catalizados por sólidos ácidos extremadamente suaves y libres de metales, sin protones ácidos formales.

Se ha demostrado que un MTV-MOF, preparado mediante el uso de porcentajes iguales de los aminoácidos *L*-serina y metil-*L*-cisteína, en comparación con los MOFs “tradicionales” (de un solo componente), derivados de cualquiera de los dos aminoácidos implicados en la formación del MTV-MOF, exhibe conversiones catalíticas más eficientes para la reacción de formación de acetales de diferentes compuestos carbonílicos simples.

En base a los resultados obtenidos, podemos confirmar que la heterogeneidad presente en MTV-MOF se traduce en un comportamiento catalítico más eficiente en las reacciones bajo estudio. Por lo tanto, estos resultados también ilustran el potencial de los MTV-MOF para imitar de alguna manera a la naturaleza de los enzimas no ácidos como las glucosidasas y descubrir nuevos mecanismos catalíticos no accesibles con los tradicionales materiales microporosos o MOF de un solo componente.

Empleando un MOF que contenía Zn como catalizador, se ha llevado a cabo la hidrólisis y encapsulación de antibióticos penicilínicos, como hacen las  $\beta$ -lactamasas, comprobando así el potencial de los MOF como biocatalizadores. Estos

resultados ponen de relieve la posible aplicación de los MOF como alternativa real y prometedora para la captura de antibióticos a partir de matrices ambientales, especialmente corrientes de aguas residuales.



## ***Capítulo 11***

---

### ***Referencias***



1. Smith, J. K., History of catalysis. Encyclopedia of catalysis, Horváth, I., Editor. **2010**, John Wiley & Sons, Inc.
2. Rothenberg, G., Catalysis: concepts and green applications, Rothenberg, G., Editor. **2008** Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
3. Bhaduri, S.; Mukesh., D., Chemical industry and homogeneous catalysis. Homogeneous catalysis, Bhaduri., S.; Mukesh., D., Editors. **2000**, John Wiley & Sons, Inc.
4. Thomas, J. M.; Thomas, W. J., Heterogeneous catalysis: Examples, case histories and current trends. Principles and practice of heterogeneous catalysis, Thomas, J. M.; Thomas, W. J., Editors. **2015**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
5. Thomas, J. M.; Thomas, W. J., Setting the scene. *Principles and practice of heterogeneous catalysis*, Thomas, J. M.; Thomas, W. J., Editors. **2015**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
6. Roskoski, R., Michaelis-Menten kinetics. *Reference module in biomedical sciences*. **2015**, Elsevier.
7. Kozuch, S.; Martin, J. M. L. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2787.
8. Taylor, H.S. *Proc. R. Soc. Lon. A.* **1925**, *108*, 105.
9. Ozin, G.A. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 21.
10. Liu, L.; Corma, A. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4981.
11. Yang, X.-F.; Wang, A.; Qiao, B. Li, J.; Liu, J.; Zhang, T. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1740.
12. Burda, C.; Chen, X.; Narayanan, R.; El-Sayed, M. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1025.
13. Aiken, J.D. III; Finke, R.G. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, *145*, 1.
14. Thomas, J.M.; Raja, R.; Lewis, D.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6456.
15. Jarupatrakorn, J.; Tilley, T.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8380.
16. Li, X.; Yang, X.; Zhang, J.; Huang, Y.; Liu, B. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2521.
17. Abbet, S.; Sanchez, A.; Heiz, U.; Schneider, W.-D; Ferrari, A. M.; Pacchioni, G.; Rösch, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3453.
18. Qiao, B.; Wang, A.; Yang, X.; Allard, L. F.; Jiang, Z.; Cui, Y.; Liu, J.; Li, J. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 634.
19. Djakovitch, L.; Koehler, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990.
20. Dams, M., Drijkoningen, L., Pauwels, B.; Tendeloo, G.; De Vos D.E.; Jacobs, P. A. *J. Catal.* **2002**, *209*, 225.
21. Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; Primo, A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *247*, 41.
22. Corma, A.; García, H.; Leyva, A. *J. Catal.* **2004**, *225*, 350.
23. Leyva, A.; Zhang, X.; Corma, A. *ChemComm.* **2009**, *33*, 4947.
24. Rivero-Crespo, M.A.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *23*, 1702.
25. Ivry, E.; Ben-Asuly, A.; Goldberg, I.; Lemcoff, N.G. *ChemComm.* **2015**, *51*, 3870.

26. Singh, S.K.; Pandey, D.S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 1819.
27. Valente, A.; Garcia, M.H. *Inorg. Chem.* **2014**, *2*, 96.
28. Marx, V. M.; Sullivan, A. H., Melaimi, M. *Angew. Chem Int. Ed.* **2015**, *54*, 1919.
29. Meija, J. *Pure Appl. Chem.* **2016**, *88*, 265.
30. Kettler, P. B. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 342.
31. Renner, H.; Schlamp, G.; Kleinwächter, I.; Drost, E.; Lüscho, H. M.; Tews, P.; Panster, P.; Diehl, M.; Lang, J.; Kreuzer, T.; Knödler, A.; Starz, K. A.; Dermann, K.; Rothaut, J.; Drieselmann, R.; Peter, C.; Schiele, R.; Coombes, J.; Hosford, M.; Lupton, D. F., Platinum group metals and compounds, in Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. **2018**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
32. Cornils, B.; Herrmann, W. A. Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Editors. **2002**, Wiley-VCH Verlag: Weinheim.
33. Griffith, W. P. The Chemistry Of The Rarer Platinum Metals; Interscience: London, **1967**, 4.
34. Sasaki, Y.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 314.
35. Sharpless, K. B.; Akashi, K.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2503.
36. Mantovani, A.; Cenini, S. *Inorg. Synth.* **1976**, *16*, 47.
37. Byerley, J. J.; Rempel, G. L.; Takebe, N.; James, B. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1482.
38. Moore, E. J.; Pretzer, W. R.; O'Connell, T. J.; Harris, J.; LaBounty, L.; Chou, L.; Grimmer, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5888.
39. Bennett, M. A.; Wilkinson, G. *Chem. Ind. (London)* 1959, 1516.
40. Builliard, M.; Laboue, B.; Lastennet, J.; Roussiase, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, *5*, 438.
41. Danilewicz, J. C.; Williams, M. T. Eur. Pat. 342850 A1, 1989; Chem. Abstr. 1990, 112, 197688.
42. Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. J. *Inorg. Nucl. Chem.* **1966**, *28*, 945.
43. Wang, G. Z.; Bäckvall, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 337.
44. Shimizu, I.; Tekawa, M.; Maruyama, Y.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1992**, 1365.
45. Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012.
46. Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
47. Férey, G. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 191.
48. Meek, S. T.; Greathouse, J. A.; Allendorf, M. D. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 249.
49. Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Science* **2013**, *341*, 1230444.
50. Zhou, H.-C. J.; Kitagawa, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5415.
51. Maurin, G.; Serre, C.; Cooper, A.; Férey, G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3104.



52. Schoedel, A.; Rajeh, S. Why Design Matters: From Decorated Metal Oxide Clusters to Functional Metal–Organic Frameworks Topics in Current Chemistry **2020**, 19.
53. Kitagawa, S.; Kondo, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1739.
54. Rowsell, J. L. C.; Yaghi, O. M. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2004**, *73*, 3.
55. Hoskins, B. F.; Robson, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5962.
56. Batten, S. R.; Neville S. M.; Turner, D. R., Coordination Polymers: Design, Analysis and Application, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2009**.
57. Yaghi, O. M.; Li, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10401.
58. Riou, D.; Férey, G. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 2733.
59. Kitagawa, S.; Matsuyama, S.; Munakata, M.; Emori, T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1991**, *0*, 2869.
60. Fujita, M.; Kwon, Y. J.; Washizu, S.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1151.
61. MacGillivray, L. R.; Subramanian, S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, *0*, 1325.
62. Gardner, G. B.; Venkataraman, D.; Moore, J. S.; Lee, S. *Nature* **1995**, *374*, 792.
63. Farha, O. K.; Hupp, J. T. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1166.
64. Pan, L.; Adams, K. M.; Hernandez, H. E.; Wang, X.; Zheng, C.; Hattori, Y.; Kaneko, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3062.
65. Millward, A. R.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17998.
66. Suh, M. P.; Park, H. J.; Prasad, T. K.; Lim, D.-W. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 782.
67. Li, J.-R.; Kuppler, R. J.; Zhou, H.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1477.
68. Adil, K.; Belmabkhout, Y.; Pillai, R. S.; Cadiau, A.; Bhatt, P. M.; Assen, A. H.; Maurin, G.; Eddaoudi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3402.
69. Cui, Y.; Li, B.; He, H.; Zhou, W.; Chen, B.; Qian, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 483.
70. Mínguez Espallargas, G.; Coronado, E. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 533.
71. Asadi, K.; van der Veen, M. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, *2016*, 4332.
72. Horike, S.; Umeyama, D.; Kitagawa, S. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2376.
73. Lee, J.; Farha, O. K.; Roberts, J.; Scheidt, K. A.; Nguyen, S. T.; Hupp, J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1450.
74. Corma, A.; García, H.; Llabrés i Xamena, F. X. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4606.
75. Kang, Y.-S.; Lu, Y.; Chen, K.; Zhao, Y.; Wang, P.; Sun, W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *378*, 262.
76. Allendorf, M. D.; Bauer, C. A.; Bhakta, R. K.; Houk, R. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1330.
77. Zhang, Y.; Yuan, S.; Day, G.; Wang, X.; Yang, X.; Zhou, H.-C. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *354*, 28.

78. McKinlay, A. C.; Morris, R. E.; Horcajada, P.; Férey, G.; Gref, R.; Couvreur, P.; Serre, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6260.
79. Horcajada, P.; Gref, R.; Baati, T.; Allan, P. K.; Maurin, G.; Couvreur, P.; Férey, G.; Morris, R. E.; Serre, C. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1232.
80. Lu, G.; Li, S.; Guo, Z.; Farha, O. K.; Hauser, B. G.; Qi, X.; Wang, Y.; Wang, X.; Han, S.; Liu, X.; DuChene, J. S.; Zhang, H.; Zhang, Q.; Chen, X.; Ma, J.; Loo, S. C. J.; Wei, W. D.; Yang, Y.; Hupp, J. T.; Huo, F. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 310.
81. Moon, H. R.; Limb, D.-W.; Suh, M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1807.
82. Liu, H.; Chang, L.; Bai, C.; Chen, L.; Luque, R.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5019.
83. Bobbitt, N. S.; Mendonca, M. L.; Howarth, A. J.; Islamoglu, T.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Snurr, R. Q. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3357.
84. Rogge, S. M. J.; Bavykina, A.; Hajek, J.; Garcia, H.; Olivos-Suarez, A. I.; Sepúlveda-Escribano, A.; Vimont, A.; Clet, G.; Bazin, P.; Kapteijn, F.; Daturi, M.; Ramos-Fernandez, E. V.; Llabrés i Xamena, F. X.; Van Speybroeck, V.; Gascon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3134.
85. Chen, B.; Eddaoudi, M.; Reineke, T. M.; Kampf, J. W.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11559.
86. Schlichte, K.; Kratzke T.; Kaskel, S. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2004**, *73*, 81.
87. Alaerts, L.; Séguin, E.; Poelman, H.; Thibault-Starzyk, F.; Jacobs, P. A.; De Vos, D. E. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7353.
88. Vimont, A.; Goupil, J.-M.; Lavalley, J.-C.; Daturi, M.; Surblé, S.; Serre, C.; Millange, F.; Férey, G.; Audebrand, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3218.
89. Henschel, A.; Gedrich, K.; Kraehnert, R.; Kaskel, S. *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 4192.
90. Juan-Alcañiz, J.; Gielisse, R.; Lago, A. B.; Ramos-Fernandez, E. V.; Serra-Crespo, P.; Devic, T.; Guillou, N.; Serre, C.; Kapteijn, F.; Gascon, J. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2311.
91. Valenzano, L.; Civalleri, B.; Chavan, S.; Bordiga, S.; Nilsen, M. H.; Jakobsen, S.; Lillerud, K. P.; Lamberti, C. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 1700.
92. Hwang, Y. K.; Hong, D.-Y.; Chang, J.-S.; Jung, S. H.; Seo, Y.-K.; Kim, J.; Vimont, A.; Daturi, M.; Serre, C.; Férey, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4144.
93. Hasegawa, S.; Horike, S.; Matsuda, R.; Furukawa, S.; Mochizuki, K.; Kinoshita, Y.; Kitagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2607.
94. Yoon, M.; Srirambalaji, R.; Kim, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1196.
95. Alkordi, M. H.; Liu, Y.; Larsen, R. W.; Eubank, J. F.; Eddaoudi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12639.

96. Grancha, T.; Ferrando-Soria, J.; Castellano, M.; Julve, M.; Pasán, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7569.
97. Pardo, E.; Ruiz-García, R.; Cano, J.; Ottenwaelder, X.; Lescouëzec, R.; Journaux, Y.; Lloret, F.; Julve, M. *Dalton Trans.* **2008**, *0*, 2780.
98. Dul, M.-C.; Pardo, E.; Lescouëzec, R.; Journaux, Y.; Ferrando-Soria, J.; Ruiz-García, R.; Cano, J.; Julve, M.; Lloret, F.; Cangussu, D.; Pereira, C. L.M.; Stumpf, H. O.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2281.
99. Ruiz, R.; Faus, J.; Lloret, F.; Julve, M.; Journaux, Y. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 1069.
100. Ferrando-Soria, J.; Serra-Crespo, P.; de Lange, M.; Gascon, J.; Kapteijn, F.; Julve, M.; Cano, J.; Lloret, F.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Journaux, Y.; Pardo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15301.
101. Grancha, T.; Ferrando-Soria, J.; Zhou, H.-C.; Gascon, J.; Seoane, B.; Pasán, J.; Fabelo, O.; Julve, M.; Pardo, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6521.
102. Abhervé, A.; Grancha, T.; Ferrando-Soria, J.; Clemente-León, M.; Coronado, E.; Waerenborgh, J. C.; Lloret, F.; Pardo, E. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7360.
103. Grancha, T.; Ferrando-Soria, J.; Cano, J.; Lloret, F.; Julve, M.; De Munno, G.; Armentano, D.; Pardo, E. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5942.
104. Ferrando-Soria, J.; Castellano, M.; Ruiz-García, R.; Cano, J.; Julve, M.; Lloret, F.; Pasán, J.; Ruiz-Pérez, C.; Cañadillas-Delgado, L.; Li, Y.; Journaux, Y.; Pardo, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8401.
105. Grancha, T.; Ferrando-Soria, J.; Cano, J.; Amorós, P.; Seoane, B.; Gascon, J.; Bazaga-García, M.; Losilla, E. R.; Cabeza, A.; Armentano, D.; Pardo, E. *Chem. Mater.* **2016**, *28*, 4608.
106. Grancha, T.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 5571.
107. Grancha, T.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Gascon, J.; Seoane, B.; Ramos-Fernandez, E. V.; Armentano, D.; Pardo, E. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5*, 11032.
108. Grancha, T.; Qu, X.; Julve, M.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 6551.
109. Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12492.
110. Ertl, P.; Schuhmann, T. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1258.
111. Mol, J. C. J. *Mol. Catal. A Chem.* **2004**, *213*, 39.
112. Hilt, G. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2484.
113. Sommer, H.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R.; Marek, I. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 153.
114. Basbug Alhan, H. E.; Jones, G. R.; Harth, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4743.

115. Azpíroz, R.; Di Giuseppe, A.; Urriolabeitia, A.; Passarelli, V.; Polo, V.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A.; Castarlenas, R. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9372.
116. Corey, E. J.; Suggs, J. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
117. Kapat, A.; Sperger, T.; Guven, S.; Schoenebeck, F. *Science* **2019**, *363*, 391.
118. Kapat, A.; Schoenebeck, F. Isomerization of alkenes. PCT Int. Appl. WO 2020/058505 A1, **2020**.
119. Lv, Z. Zhuqi Chen, Z.; Hu, Y.; Zheng, W.; Wang, H.; Mo, W.; Yin, G. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3849.
120. Zhuo, L.-G.; Yao, Z.-K.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* 2013, **15**, 4634.
121. Wang, Y.; Qin, C.; Jia, X.; Leng, X.; Huang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1614.
122. Woof, C. R.; Durand, D. J.; Fey, N.; Richards, E.; Webster, R. L. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5972.
123. Molloy, J. J.; Morack, T.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13654.
124. Larsen, C. R.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10357.
125. Larsen, C. R.; Erdogan, G.; Grotjahn, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1226.
126. Cao, T. C.; Cooksy, A. L.; Grotjahn, D. B. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 15250.
127. Dewick, P. M. Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach, 3rd ed.; Wiley: Chippingham, **2009**; pp 156–159.
128. Petersen, M.; Hans, J.; Matern, U. Biosynthesis of Phenylpropanoids and Related Compounds. In Annual Plant Reviews, 2nd ed.; Wink, M., Ed.; Wiley-Blackwell: Oxford, 2010; Vol. 40, pp 182–257.
129. Chapuis, C.; Jacoby, D. *Appl. Catal., A* **2001**, *221*, 93.
130. Fahlbusch, K.-G.; Hammerschmidt, F.-J.; Panten, J.; Pickenhagen, W.; Schatkowski, D.; Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H. Flavors and Fragrances. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; **2012**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
131. Enriquez, R. G.; Chavez, M. A.; Reynolds, W. F. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 896.
132. Chen, P.-Y.; Wu, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 653.
133. Liu, S.; Wang, G.; Liang, Z.; Wang, Q. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2013**, *29*, 1119.
134. Engler, T. A.; Chai, W. Y.; LaTessa, K. O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9297.
135. Zhang, H.-J.; Tamez, P. A.; Hoang, V. D.; Tan, G. T.; Hung, N. V.; Xuan, L. T.; Huong, L. M.; Cuong, N. M.; Thao, D. T.; Soejarto, D. D.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 772.
136. Kwon, Y.-J.; Sohn, M.-J.; Zheng, C.-J.; Kim, W.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2449.
137. Rao, K. C. S.; Divakar, S.; Babu, K. N.; Rao, A. G. A.; Karanth, N. G.; Sattur, A. P. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 789.

138. Bayram, E.; Linehan, J. C.; Fulton, J. L.; Roberts, J. A. S.; Szymczak, N. K.; Smurthwaite, T. D.; Özkar, S.; Balasubramanian, M.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18889.
139. Oliver–Meseguer, J.; Cabrero–Antonino, J. R.; Domínguez, I.; Leyva–Pérez, A.; Corma, A. *Science* **2012**, *338*, 1452.
140. Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *346*, 2.
141. Goodman, E. D.; Johnston–Peck, A. C.; Dietze, E. M.; Wrasman, C. D.; Hoffman, A. S.; Abild–Pedersen, F.; Bare, S. R.; Plessow, P. N.; Cargnello, M. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 748.
142. Fernández, E.; Rivero–Crespo, M. A.; Domínguez, I.; Rubio–Marqués, P.; Oliver–Meseguer, J.; Liu, L.; Cabrero–Antonino, M.; Gavara, R.; Hernández–Garrido, J. C.; Boronat, M.; Leyva–Pérez, A.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1928.
143. Wang, H.; Park, M.; Dong, R.; Kim, J.; Cho, Y.-K.; Tlusty, T.; Granick, S. *Science* **2020**, *369*, 537.
144. Fu, J.; Lym, J.; Zheng, W.; Alexopoulos, K.; Mironenko, A. V.; Li, N.; Boscoboinik, J. A.; Su, D.; Weber, R. T.; Vlachos, D. G. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 446.
145. Chernyshev, V. M.; Denisova, E. A.; Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6957.
146. Garnes–Portolés, F.; Greco, R.; Oliver–Meseguer, J.; Castellanos–Soriano, J.; Jiménez, M. C.; López–Haro, M.; Hernández–Garrido, J. C.; Boronat, M.; Pérez–Ruiz, R.; Leyva–Pérez, A. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 293.
147. Hassam, M.; Taher, A.; Arnott, G. E.; Green, I. R.; van Otterlo, W. A. L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5462.
148. Mei, T.-S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. *Nature* **2014**, *508*, 340.
149. Hilton, M. J.; Xu, L.-P.; Per-Ola Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Olaf Wiest, O.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11841.
150. Ross, S. P.; Rahman, A. A.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10516.
151. Uma, R.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 27.
152. Dhungana, R. K.; Sapkota, R. R.; Niroula, D.; Giri, R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9757.
153. Fiorito, D.; Scaringi, S.; Mazet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1391.
154. Wu, L.; Liu, Q.; Fleischer, I.; Jackstell, R.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3091.
155. Hitce, J. Crutizat, M.; Bourdon, C.; Vivès, A.; Marat, X.; Dalko–Csiba, M. *Green. Chem.* **2015**, *17*, 3756.
156. Romano, C.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4743.
157. Sarma, B. B.; Kim, J.; Amsler, J.; Agostini, G.; Weidenthaler, C.; Pfänder, N.; Arenal, R.; Concepción, P.; Plessow, P.; Studt, F.; Prieto, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5409.

158. Herbert, M. B.; Lan, Y.; Keitz, B. K.; Liu, P.; Endo, K.; Day, M. W.; Houk, K. N.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7861.
159. Arisawa, M.; Terada, Y.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114*, 4926.
160. Nagyházi, M.; Lukács, Á.; Turczel, G.; Hancsók, J.; Valyon, J.; Bényei, A.; Kéki, S.; Tuba, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, 1.
161. ExxonMobil. Outlook for Energy: A View to 2040, **2015**, 1.
162. Zhang, L.; Zhou, M.; Wang, A.; Zhang, T. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 683.
163. Wang, X. D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5987.
164. Zhang, C.; Sha, J.; Fei, H.; Liu, M.; Yazdi, S.; Zhang, J.; Zhong, Q.; Zou, X.; Zhao, N.; Yu, H.; et al. *ACS Nano* **2017**, *11*, 6930.
165. Lang, Z. L.; Yang, G. C.; Ma, N. N.; Wen, S. Z.; Yan, L. K.; Guan, W.; Su, Z. M. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 10617.
166. Chen, H. Y. T.; Tosoni, S.; Pacchioni, G.. *J. Phys. Chem. C.* **2015**, *119*, 10856.
167. Li, F. Y.; Li, L.; Liu, X. Y.; Zeng, X. C.; Chen, Z. F. *ChemPhysChem* **2016**, *17*, 3170.
168. Kaiser, S. K.; Lin, R.; Krumeich, F.; Safonova, O. V.; Pérez-Ramírez, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12297.
169. Yang, J.; Chen, B. X.; Liu, X. K.; Liu, W.; Li, Z. J.; Dong, J. C.; Chen, W. X.; Yan, W. S.; Yao, T.; Duan, X. Z.; Wu, Y.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9495.
170. Lu, B.; Guo, L.; Wu, F.; Peng, Y.; Lu, J. E.; Smart, T. J.; Wang, N.; Finprock, Y. Z.; Morris, D.; Zhang, P.; Li, N.; Gao, P.; Ping, Y.; Chen, S. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 631.
171. Yu, B.; Li, H.; White, J.; Donne, S.; Yi, J. B.; Xi, S. B.; Fu, Y.; Henkelman, G.; Yu, H.; Chen, Z. L.; Ma, T. *Adv. Funct. Mater.* **2020**, *30*, 1905665.
172. Zhou, P.; Hou, X. G.; Chao, Y. G.; Yang, W. X.; Zhang, W. Y.; Mu, Z. J.; Lai, J. P.; Lv, F.; Yang, K.; Liu, Y. X.; Li, J.; Ma, J.; Luo, J.; Guo, S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5898.
173. Rivero-Crespo, M. A.; Oliver-Meseguer, J.; Kaptońska, K.; Kuśtrowski, P.; Pardo, E.; Cerón-Carrasco, J. P.; Leyva-Pérez, A. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8113.
174. Rubio-Marqués, P.; Rivero-Crespo, M. A.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11832.
175. Rivero-Crespo, M. A.; Tejada-Serrano, M.; Pérez-Sánchez, H.; Cerón-Carrasco, J. P.; Leyva-Pérez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3846.
176. Morgan, D. J. *Surf. Interface Anal.* **2015**, *47*, 1072.
177. Escobar-Bedia, F. J.; Lopez-Haro, M.; Calvino, J. J.; Martin-Diaconescu, V.; Simonelli, L.; Perez-Dieste, V.; Sabater, M. J.; Concepción, P.; Corma, A. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4182.
178. Rivera-Cárcamo, C.; Leng, F.; Gerber, I. C.; del Rosal, I.; Poteau, R.; Collière, V.; Lecante, P.; Nechiyil, D.; Bacsá, W.; Corrias, A.; Axet, M. R.; Serp, P. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 4673.

179. Yan, G.; Tang, Y.; Li, Y.; Li, Y.; Nguyen, L.; Sakata, T.; Higashi, K.; Tao, F. F.; Sautet, P. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 119.
180. Garcia-Anton, J.; Axet, M. R.; Jansat, S.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Pery, T.; Buntkowsky, G.; Limbach, H.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2074.
181. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, **2000**, 3rd ed.; Wiley: New York.
182. Casey, C. P.; Cyr, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2248.
183. Knapp, S. M. M.; Shaner, S. E.; Kim, D.; Shopov, D. Y.; Tendler, J. A.; Pudalov, D. M.; Chianese, A. R. *Organometallics* **2014**, *33*, 473.
184. Sawyer, K. R.; Glascoe, E. A.; Cahoon, J. F.; Schlegel, J. P.; Harris, C. B. *Organometallics* **2008**, *27*, 4370.
185. Scarso, A.; Colladon, M.; Sgarbossa, P.; Santo, C.; Michelin, R. A.; Strukul, G. *Organometallics* **2010**, *29*, 1487.
186. Tao, J.; Sun, F.; Fang, T. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *698*, 1.
187. Watzky, M. A.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10382.
188. Watzky, M. A.; Finke, R. G. *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 3083.
189. Whitehead, C.B.; Finke, R. G. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 2848.
190. Smith, S. E.; Sasaki, J. M.; Bergman, R. G.; Mondloch, J. E.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1839.
191. Kantcheva, M.; Sayan, S. *Catal. Lett.* **1999**, *60*, 27.
192. Chin, S. Y.; Williams, C. T.; Amiridis, M. D. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 871.
193. Domínguez, I.; Arrebola, F. J.; Martínez Vidal, J. L.; Garrido Frenich, A. *J. Chromatogr. A* **2020**, *1619*, 460964.
194. Underwood, C. C.; Stadelman, B. S.; Sleeper, M. L.; Brumaghim, J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *405*, 470.
195. Ryabob, A. D.; Le Lagadec, R.; Estevez, H.; Toscano, R. A.; Hernandez, S.; Alexandrova, L.; Kurova, V. S.; Fischer, A.; Sirlin, C.; Michel Pfeffer, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1626.
196. Karlen, T.; Ludi, A. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1604.
197. Lutz, S. A.; Hickey, A. K.; Gao, Y.; Chen, C. -H.; Smith, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15527.
198. Halpern, J. *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *50*, 11.
199. Yih, K.-H.; Hamdemir, I. K.; Mondloch, J. E.; Bayram, E.; Özkar, S.; Vasić, R.; Frenkel, A. I.; Anderson, O. P.; Finke, R. G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 3186.
200. Laxson, W. W.; Özkar, S.; Folkman, S.; Finke, R. G. *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *432*, 250.
201. Martinho Simoes, J. A.; Beauchamp, J. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 629.
202. Kapat, A.; Sperger, T.; Guven, S.; Schoenebeck, F. *Science* **2019**, *363*, 391.

203. Buendia, M. K.; Higginson, B.; Kegnaes, S.; Kramer, S.; Martin, R. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 3815.
204. Krompiec, S.; Kúznik, N.; Krompiec, M.; Penczek, R.; J. Mrzigod, J.; Tórz, A. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *253*, 132.
205. Yue, C. J.; Liu, Y.; He, R. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *259*, 17.
206. Lv, Z.; Chen, Z.; Hu, Y.; Zheng, W.; Wang, H.; Mo, W.; Yin, G. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3849.
207. Massad, I.; Marek, I. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5793.
208. Juliá–Hernández, F.; Moragas, T.; Cornella, J.; Martin, R. *Nature* **2017**, *545*, 84.
209. Sharma, S. K.; Srivastava, V. K.; Jasra, R. V. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *245*, 200.
210. Wang, Y.; Carder, H. M.; Wendlandt, A. E. *Nature* **2020**, *578*, 403.
211. Davies, G.; Henrissat, B. *Structure* **1995**, *3*, 853.
212. Shu, W.; Lorente, A., Gómez-Bengoña, E.; Nevado, C. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 13832.
213. Zhao, J.-X.; Yu, Y.-Y.; Wang, S.-S.; Huang, S.-U.; Shen, Y.; Gao, X.-H.; Sheng, L.; Li, J.-Y.; Leng, Y.; Li, J.; Yue, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2485.
214. Boronat, M.; Martínéz-Sánchez, C.; Law, D.; Corma, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16316.
215. Lewis, J. D.; Van de Vyver, S.; Román-Leshkov, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9835.
216. Ruiz, V. R.; Velty, A.; Santos, L. L.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J.; Iborra, S.; Corma, A. *J. Catal.* **2010**, *271*, 351.
217. Corma, A.; Díaz, U.; García, T.; Sastre, G.; Velty, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15011.
218. Fernández, A. B.; Boronat, M.; Blasco, T.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2370.
219. Fernandez, A.; Marinas, A.; Blasco, T.; Fornes, V.; Corma, A. *J. Catal.* **2006**, *243*, 270.
220. Carceller, J. M.; Martínez Galán, J. P.; Monti, R.; Bassan, J. C.; Filice, M.; Iborra, S.; Yu, J.; Corma, A. *Green. Chem.* **2019**, *21*, 839.
221. Wang, M.; Jaegers, N. R.; Lee, M.-S.; Wan, C.; Hu, J. Z.; Shi, H.; Mei, D.; Burton, D. S.; Camaioni, D. M.; Gutiérrez, O. Y.; Glezakou, A.-V.; Rousseau, R.; Wang, Y.; Lercher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3444.
222. Murphy, B. M.; Wu, J.; Cho, H. J.; Soreo, J.; Wang, C.; Ma, L.; Xu, B. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1931.
223. Huffman, M. A.; Fryszkowska, A.; Alvizo, O.; Borra-Garske, M.; Campos, K. R.; Canada, K. A.; Devine, P. N.; Duan, D.; Forstater, J. H.; Grosser, S. T.; Halsey, H. M.; Hughes, G. J.; Jo, J.; Joyce, L. A.; Kolev, J. N.; Liang, J.; Maloney, K. M.; Mann, B. F.;



- Marshall, N. M.; McLaughlin, M.; Moore, J. C.; Murphy, G. S.; Nawrat, C. C.; Nazor, J.; Novick, S.; Patel, N. R.; Rodriguez-Granillo, A.; Robaire, S. A.; Sherer, E. C.; Truppo, M. D.; Whittaker, A. M.; Verma, D.; Xiao, L.; Xu, Y.; Yang, H. *Science* **2019**, *366*, 1255.
- 224.** Bloch, W. M.; Champness, N. R.; Doonan, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12860.
- 225.** Cohen, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2855.
- 226.** Pei, X.; Bürgi, H.-B.; Kapustin, E. A.; Liu, Y.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18862.
- 227.** Mon, M.; Pascual-Álvarez, A.; Grancha, T.; Cano, J.; Ferrando-Soria, J.; Lloret, F.; Gascon, J.; Pasán, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 539.
- 228.** Gkaniatsou, E.; Sicard, C.; Ricoux, R.; Mahy, J.-P.; Steunou, N.; Serre, E. *Mater. Horiz.* **2017**, *4*, 55.
- 229.** Chen, K.; Wu, C.-D. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *378*, 445.
- 230.** Tejada-Serrano, M.; Marta Mon, Ross, B.; Gonell, F.; Ferrando-Soria, J.; Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Armentano, D.; Pardo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8827.
- 231.** Rivero-Crespo, M. A.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Lopes, C. W.; Boronat, M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A.; Hernández-Garrido, J. C.; López-Haro, M.; Calvino, J. J.; Ramos-Fernandez, E. V.; Armentano, D.; Pardo, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17094.
- 232.** Mon, M.; Rivero-Crespo, M. A.; Ferrando-Soria, J.; Vidal-Moya, A.; Boronat, M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A.; Hernández-Garrido, J. C.; López-Haro, M.; Calvino, J. J.; Giulio Ragazzon, G.; Credi, A.; Armentano, D.; Pardo, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6186.
- 233.** Mon, M.; Adam, R.; Ferrando-Soria, J.; Corma, A.; Armentano, D.; Pardo, E.; Leyva-Pérez, A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11, 10401.
- 234.** Fortea-Pérez, F. R.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Boronat, M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A.; Herrera, J. M.; Osadchii, D.; Gascon, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Nat. Mater.* **2017**, *16*, 760–766.
- 235.** Bruno, R.; Marino, N.; Bartella, L.; Di Donna, L.; De Munno, G.; Pardo, E.; Armentano, D. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6356.
- 236.** Mon, M.; Bruno, R.; Ferrando-Soria, J.; Bartella, L.; Di Donna, L.; Talia, M.; Lappano, R.; Maggiolini, M.; Armentano, D.; Pardo, E. *Mater. Horiz.* **2018**, *5*, 683.
- 237.** Mon, M.; Bruno, R.; Tiburcio, E.; Casteran, P.-E.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17712.
- 238.** Aulakh, D.; Pyser, J. B.; Zhang, X.; Yakovenko, A. A.; Dunbar, K. R.; Wriedt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9254.
- 239.** Hayes, L. M.; Knapp, C. E.; Nathoo, K. Y.; Press, N. J.; Tocher, D. A.; Carmalt, C. J. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3465.

240. Inokuma, Y.; Arai, T.; Fujita, M. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 780.
241. Kersten, R. D.; Lee, S.; Fujita, D.; Tomáš Pluskal, T.; Kram, S.; Smith, J. E.; Iwai, T.; Noel, J. P.; Fujita, M.; Weng, J.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16838.
242. Lee, S.; Hoshino, M.; Fujita, M.; Urban, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1547.
243. Matsuda, Y.; Mitsunashi, T.; Lee, S.; Hoshino, M.; Mori, T.; Okada, M.; Zhang, H.; Hayashi, F.; Fujita, M.; Abe, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5785.
244. Yoshioka, S.; Inokuma, Y.; Hoshino, M.; Sato, T.; M. Fujita. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3765.
245. Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. *Nature* **2013**, *495*, 461;
246. Wada, N.; Kersten, R. D.; Iwai, T.; Lee, S.; Sakurai, F.; Kikuchi, T.; Fujita, D.; Fujita, M.; Weng, J.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3671.
247. Zigon, N.; Hoshino, M.; Yoshioka, S.; Inokuma, Y.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 9161.
248. Lee, S.; Kapustin, E. A.; Yaghi, O. M. *Science* **2016**, *353*, 808.
249. Matsuda, Y.; Mitsunashi, T.; Lee, S.; Hoshino, M.; Mori, T.; Okada, M.; Zhang, H.; Hayashi, F.; Fujita, M.; Abe, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 5879.
250. Urban, S.; Brkljača, R.; Hoshino, M.; Lee, S.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2678.
251. Mon, M.; Bruno, R.; Elliani, R.; Tagarelli, A.; Qu, X.; Chen, S.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 13895.
252. Zhao, J.; Yuan, Y.; Meng, X.; Duan, L.; Zhou, R. *Mater. (Basel)*. **2018**, *12*, 46.
253. Di Donna, L.; De Luca, G.; Mazzotti, F.; Napoli, A.; Salerno, R.; Taverna, D.; Sindona, G. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1352.
254. Cicero, A. F. G.; Colletti, A.; Bajraktari, G.; Descamps, O.; Djuric, D. M.; Ezhov, M.; Fras, Z.; Katsiki, N.; Langlois, M.; Latkovskis, G.; Panagiotakos, D. B.; Paragh, G.; Mikhailidis, D. P.; Mitchenko, O.; Paulweber, B.; Pella, D.; Pitsavos, C.; Reiner, Z.; Ray, K. K.; Rizzo, M.; Sahebkar, A.; Serban, M.-C.; Sperling, L. S.; Toth, P. P.; Vinereanu, D.; Vrablík, M.; Wong, N. D.; Banach, M. *Arch. Med. Sci.* **2017**, *5*, 965.
255. Sindona, G., Di Donna, L. & Dolce, V. Natural molecules extracted from bergamot tissues, extraction process and pharmaceutical use. PCT/EP2012/2424545, WO2010/041290 (A1) (2010).
256. Istvan, E. S. *Science* **2001**, *292*, 1160.
257. Fracaroli, M.; Siman, P.; Nagib, D. A.; Suzuki, M.; Furukawa, H.; Toste, F. D.; Yaghi, O.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8352.
258. Baek, J.; Rungtaweivoranit, B.; Pei, X.; Park, M.; Fakra, S. C.; Liu, Y.-S.; Matheu, R.; Alshmiri, S. A.; Alshehri, S.; Trickett, C. A.; Somorjai, G. A.; Yaghi, O. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 18208.

259. Wright, A. M.; Wu, Z.; Zhang, G.; Mancuso, J. L.; Comito, R. J.; Day, R. W.; Hendon, C. H.; Miller, J. T.; Dincă, M. *Chem.* **2018**, *4*, 2894.
260. Lian, X.; Fang, Y.; Joseph, E.; Wang, Q.; Li, J.; Banerjee, S.; Lollar, C.; Wang, X.; Zhou, H.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3386.
261. Doonan, C.; Riccò, R.; Liang, K.; Bradshaw, D.; Falcaro, P. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1423.
262. Young, R. J.; Huxley, M. T.; Pardo, E.; Champness, N. R.; Sumbly, C. J.; Doonan, C. J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4031.
263. Viciano-Chumillas, M.; Mon, M.; Ferrando-Soria, J.; Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Armentano, D.; Pardo, E. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 520.
264. Jones, C.; Martynowycz, M. W.; Hattne, J.; Fulton, T. J.; Stoltz, B. M.; Rodriguez, J. A.; Nelson, H. M.; Gonen, T. *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 1587.
265. Li, Y.; Wang, K.; Zhou, W.; Li, Y.; Vila, R.; Huang, W.; Wang, H.; Chen, G.; Wu, G.-H.; Tsao, Y.; Wang, H.; Sinclair, R.; Chiu, W.; Cui, Y. *Matter* **2019**, *1*, 428.
266. Deng, H.; Doonan, C. J.; Furukawa, H.; Ferreira, R. B.; Towne, J.; Knobler, C. B.; Wang, B.; Yaghi, O. M. *Science* **2010**, *327*, 846.
267. Furukawa, H.; Müller, U.; Yaghi, O. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3417.
268. Helal, A.; Yamani, Z. H.; Cordova, K. E.; Yaghi, O. M. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 296.
269. Osborn Popp, T. M.; Yaghi, O. M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 532.
270. Jiao, J.; Gong, W.; Wu, X.; Yang, S.; Cui, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *385*, 174.
271. Feng, L.; Wang, K.-Y.; Day, G. S.; Zhou, H.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4823.
272. Viciano-Chumillas, M.; Liu, X.; Leyva-Pérez, A.; Armentano, D.; Ferrando-Soria, J.; Pardo, E. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *451*, 214273.
273. Maurin, G.; Serre, C.; Cooper, A.; Férey, G. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3104.
274. Zhang, X.; Wang, B.; Alsalme, A.; Xiang, S.; Zhang, Z.; Chen, B. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *423*, 213507.
275. Castillo-Blas, C.; de la Peña-O'Shea, V. A.; Puente-Orench, I.; de Paz, J. R.; Sáez-Puche, R.; Gutiérrez-Puebla, E.; Gándara, F.; Monge, A. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, 3411
276. Schrimpf, W.; Jiang, J.; Ji, Z.; Hirschle, P.; Lamb, D. C.; Yaghi, O. M.; Wuttke, S. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1647.
277. Ji, Z.; Li, T.; Yaghi, O. M. *Science* **2020**, *369*, 674.
278. Kitaura, R.; Fujimoto, K.; Noro, S.; Kondo, M.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 133,
279. Burnett, B.J.; Barron, P.M.; Hu, C.; Choe, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9984.
280. Han, D.; Jiang, F.-L.; Wu, M.-Y.; Chen, L.; Chen, Q.-H.; Hong, M.-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9861.
281. Burnett, B.J.; Choe, W. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 6129.
282. Park, J.; Feng, D.; Yuan, S.; Zhou, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 430.

- 283.** Xi, W.; Liu, Y.; Xia, Q.; Li, Z.; Cui, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12581.
- 284.** Zhao, X.; Bu, X.; Zhai, Q.-G.; Tran, H.; Feng, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *13*, 1396.
- 285.** Zhai, Q.-G.; Bu, X.; Mao, C.; Zhao, X.; Daemen, L.; Cheng, Y.; Ramirez-Cuesta, A. J.; Feng, P. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13645.
- 286.** Li, Z.; Liu, Y.; Xia, Q.; Cui, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12313.
- 287.** Gu, Y.; Zheng, J.; Otake, K.; Shivanna, M.; Sakaki, S.; Yoshino, H.; Ohba, M.; Kawaguchi, S.; Wang, Y.; Li, F.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11688.
- 288.** Mon, M.; Bruno, R.; Tiburcio, E.; Viciano-Chumillas, M.; Kalinke, L. H. G.; Ferrando-Soria, J.; Armentano, D.; Pardo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13601.
- 289.** Fan, W.; Yuan, S.; Wang, W.; Feng, L.; Liu, X.; Zhang, X.; Wang, X.; Kang, Z.; Dai, F.; Yuan, D.; Sun, D.; Zhou, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8728.
- 290.** Ma, R.; Jiang, H.; Wang, C.; Zhao, C.; Deng, H. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2715.
- 291.** Nandi, F. S.; Wang, S.; Wahiduzzaman, M.; Yadav, V.; Taksande, K.; Maurin, G.; Serre, C.; Devautour-Vinot, S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 20194.
- 292.** Negro, C.; Martínez Pérez-Cejuela, H.; Simó-Alfonso, E. F.; Herrero-Martínez, J. M.; Bruno, R.; Armentano, D.; Ferrando-Soria, J.; Pardo, E. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 28424.
- 293.** Canossa, S.; Ji, Z.; Gropp, C.; Rong, Z.; Ploetz, E.; Wuttke, S.; Yaghi, O. M. *Nat. Rev. Mater.* **2022**.
- 294.** Xia, Q.; Li, Z.; Tan, C.; Liu, Y.; Gong, W.; Cui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8259.
- 295.** Liang, J.; Xie, Y.-Q.; Wu, Q.; Wang, X.-Y.; Liu, T.-T.; Li, H.-F.; Huang, Y.-B.; Cao, R. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 2584.
- 296.** Liu, T.-T.; Liang, J.; Xu, R.; Huang, Y.-B.; Cao, R. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4063.
- 297.** Okamoto, Y.; Ward, T. R. Supramolecular Enzyme Mimics. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry II*; **2017**, Atwood, J., Editors.; Elsevier: Oxford.
- 298.** Schramm, V. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3029.
- 299.** Baratta, M.; Mastropietro, T. F.; Bruno, R.; Tursi, A.; Negro, C.; Ferrando-Soria, J.; Mashin, A. I.; Nezhdanov, A.; Nicoletta, F. P.; De Filipo, G.; Pardo, E.; Armentano, D. *ACS Appl. Nano Mater.* **2022**, *5*, 5223.
- 300.** Negro, C.; Martínez Pérez-Cejuela, H.; Simó-Alfonso, E. F.; Iqbal, W.; Herrero-Martínez, J. M.; Armentano, D.; Ferrando-Soria, J.; Pardo, E. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, *15*, 3069.
- 301.** Sinnott, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171.
- 302.** Ley, S. V.; Polara, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5943.
- 303.** Veitch, G. E.; Beckmann, E.; Burke, B. J.; Boyer, A.; Maslen, S. L.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7629.
- 304.** Davies, G.; Henrissat, B. *Structure* **1995**, *3*, 853.

305. Mon, M.; Bruno, R.; Sanz-Navarro, S.; Negro, C.; Ferrando-Soria, J.; Bartella, L.; Di Donna, L.; Prejanò, M.; Marino, T.; Leyva-Pérez, A.; Armentano, D.; Pardo, E. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3080.
306. Tiburcio, E.; Greco, R.; Mon, M.; Ballesteros-Soberanas, J.; Ferrando-Soria, J.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Oliver-Meseguer, J.; Marini, C.; Boronat, M.; Armentano, D.; Leyva-Pérez, A.; Pardo, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2581.
307. Gaunt, M. J.; Sneddon, H. F.; Hewitt, P. R.; Orsini, P.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 15.
308. Lewis, J. D.; Van de Vyver, S.; Román-Leshkov, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9835.
309. Zhou, G.; Wang, B.; Cao, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14848.
310. Testero, S. A.; Llarrull, L. I.; Fisher, J. F.; Mobashery, S. Medicinal Chemistry of B-Lactam Antibiotics. In *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; Wiley, 2021; pp 1–188.
311. Tooke, C. L.; Hinchliffe, P.; Bragginton, E. C.; Colenso, C. K.; Hirvonen, V. H. A.; Takebayashi, Y.; Spencer, J. *J. Mol. Biol.* **2019**, *431*, 3472.
312. Kaminskaia, N. V.; Spingler, B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6411.
313. Tamilselvi, A.; Nethaji, M.; Mugesh, G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7797.
314. Tamilselvi, A.; Mugesh, G. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13*, 1039.
315. Naik, A. D.; Beck, J.; Dîrtu, M. M.; Bebrone, C.; Tinant, B.; Robeyns, K.; Marchand-Brynaert, J.; Garcia, Y. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *368*, 21.
316. Umayal, M.; Mugesh, G. *Inorganica Chim. Acta* **2011**, *372*, 353.
317. Tamilselvi, A.; Mugesh, G. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 749.
318. Daumann, L. J.; Gahan, L. R.; Comba, P.; Schenk, G. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 7669.
319. Wöckel, S.; Galezowska, J.; Dechert, S.; Meyer, F. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2486.
320. Daumann, L. J.; Schenk, G.; Gahan, L. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 2869.
321. Ullah, J. H.; Walsh, T. R.; Taylor, I. A.; Emery, D. C.; Verma, C. S.; Gamblin, S. J.; Spencer, J. *J. Mol. Biol.* **1998**, *284*, 125.
322. Garau, G.; Bebrone, C.; Anne, C.; Galleni, M.; Frère, J.-M.; Dideberg, O. *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 785.
323. Galleni, M.; Lamotte-Brasseur, J.; Rossolini, G. M.; Spencer, J.; Dideberg, O.; Frère, J.-M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 660.
324. Tomatis, P. E.; Rasia, R. M.; Segovia, L.; Vila, A. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 13761.
325. Zhou, H.-C. "Joe"; Kitagawa, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5415.
326. Cui, Y.; Li, B.; He, H.; Zhou, W.; Chen, B.; Qian, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 483.

- 327.** He, T.; Kong, X.-J.; Li, J.-R. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3083.
- 328.** Freund, R.; Zaremba, O.; Arnauts, G.; Ameloot, R.; Skorupskii, G.; Dincă, M.; Bavykina, A.; Gascon, J.; Ejsmont, A.; Goscianska, J.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23975.
- 329.** Kondo, M.; Yoshitomi, T.; Matsuzaka, H.; Kitagawa, S.; Seki, K. *Angew. Chem. Int. Ed. English* **1997**, *36*, 1725.
- 330.** Wright, A. M.; Wu, Z.; Zhang, G.; Mancuso, J. L.; Comito, R. J.; Day, R. W.; Hendon, C. H.; Miller, J. T.; Dincă, M. *Chem* **2018**, *4*, 2894.
- 331.** Feng, D.; Gu, Z.-Y.; Li, J.-R.; Jiang, H.-L.; Wei, Z.; Zhou, H.-C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 10307.
- 332.** Yuan, S.; Zou, L.; Li, H.; Chen, Y.-P.; Qin, J.; Zhang, Q.; Lu, W.; Hall, M. B.; Zhou, H.-C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55*, 10776.
- 333.** Klein, A. R.; Sarri, E.; Kelch, S. E.; Basinski, J. J.; Vaidya, S.; Aristilde, L. *ACS Earth Sp. Chem.* **2021**, *5*, 1511.
- 334.** Rouquerolt, J.; Avnir, D.; Fairbridge, C. W.; Everett, D. H.; Haynes, J. H.; Pernicone, N.; Ramsay, J. D. F.; Sing, K. S. W.; Unger, K. K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1739.
- 335.** Bahr, G.; González, L. J.; Vila, A. J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 7957.
- 336.** Gozlan, I.; Rotstein, A.; Avisar, D. *Chemosphere* **2013**, *91*, 985.
- 337.** Taubinger, A. A.; Fenske, D.; Podlech, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8659.
- 338.** González, J. M.; Meini, M.-R.; Tomatis, P. E.; Martín, F. J. M.; Cricco, J. A.; Vila, A. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 698.
- 339.** Gozlan, I.; Rotstein, A.; Avisar, D. *Chemosphere* **2013**, *91*, 985.
- 340.** Taubinger, A. A.; Fenske, D.; Podlech, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8659.

## ***Publicaciones y patentes***

---





**Publicaciones y patentes relacionadas con la presente tesis.**

1. Mon, M.; Bruno, R.; Sanz-Navarro, S.; Negro, C.; Ferrando-Soria, J.; Bartella, L.; Di Donna, L.; Prejanò, M.; Marino, T.; Leyva-Pérez, A.; Armentano, D.; Pardo, E. Hydrolase-like catalysis and structural resolution of natural products by a metal-organic framework. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1-9.
2. Leyva-Pérez, A.; Mon, M.; Sanz-Navarro, S. Selective catalytic alkene isomerization for making fragrance ingredients or intermediates. EP21382234, **2021**.
3. Sanz-Navarro, S.; Mon, M.; Doménech-Carbó, A.; Greco, R.; Sánchez-Quesada, J.; Espinós-Ferri E.; Leyva-Pérez, A. Parts-per-million of ruthenium catalyze the selective chain-walking reaction of terminal alkenes. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1-9.

**Otras publicaciones y patentes.**

1. Tejada-Serrano, M.; Sanz-Navarro, S.; Blake, F.; Leyva-Pérez, A. Zeolites catalyze the Nazarov reaction and the tert-butylation of alcohols by stabilization of carboxonium intermediates. *Synthesis.* **2020**, *14*, A - G.
2. Sanz-Navarro, S.; Garnes-Portolés, F.; López-Cruz, C.; Espinós-Ferris, E.; Corma, A.; Leyva-Pérez, A. Radical  $\alpha$ -alkylation of ketones with unactivated alkenes under catalytic and sustainable industrial conditions. *Appl. Catal. A: Gen.* **2021**. *613*, 1-8.
3. Leyva-Pérez, A.; Sanz-Navarro, S.; Sánchez-Quesada, J. Process of making 2,2,6,6,7,8,8-heptamethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[4,5-b]furan and its uses EP22383018, **2022**.
4. Garnes-Portolés, F.; Sanz-Navarro, S.; Ballesteros-Soberanas, J.; Collado-Pérez, A.; Sánchez-Quesada, J.; Espinós-Ferri, E.; Leyva-Pérez, A. Indomuscone-based sterically-encumbered phosphines as ligands for palladium-catalyzed reactions. *J. Org. Chem.* **2023**, aceptado.



## ***Resúmenes de la tesis***

---



**Resumen.**

En la presente tesis doctoral se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de isomerización de alquenos terminales catalizada por rutenio.

En primer lugar, se investigó la reacción de isomerización de alquenos terminales a sus correspondientes alquenos internos en condiciones industrialmente ventajosas. Para ello, se estudió un sistema catalizado por partes por millón de rutenio y sin necesidad de añadir disolventes, ligandos o cualquier otro aditivo solo empleando temperaturas mayores de 150 °C, mejorando de esta forma las condiciones empleadas actualmente tanto a nivel académico como a escala industrial.

Además, se estudió la reacción de isomerización de alquenos con catalizadores sólidos. Para ello, se llevó a cabo esta reacción de manera más sostenible empleando catalizadores heterogéneos de rutenio soportados sobre soportes sólidos, en especial sobre carbono, haciendo posible la reacción tanto en fase gas como en fase líquida.

Para concluir, se estudiaron las especies catalíticamente activas de rutenio durante la isomerización de alquenos terminales, con el fin de comprender y determinar el mecanismo que rige la reacción. Por medio de estudios mecanísticos se ha demostrado que las especies catalíticamente activas para la isomerización de alquenos terminales, independientemente de la fuente de Ru inicial, son complejos peralquenos de Ru(II), formados in situ durante la reacción. También se ha podido determinar que la reacción se lleva a cabo por medio de un mecanismo de Finke-Watzky tras la formación de un complejo  $d^{16}Ru(II)-H$ .

En esta tesis doctoral también se ha estudiado el empleo de estructuras metalorgánicas (MOFs) basadas en aminoácidos para catálisis biomimética de productos naturales glucosídicos y  $\beta$ -lactámicos.

En primer lugar, se llevo a cabo el estudio de un MOF basado en el aminoácido *L*-serina como catalizador enzimático para realizar reacciones de hidrólisis de acetales imitando así a las enzimas glucosidasas. Además, se empleó este MOF para la adsorción de productos naturales en sus canales, lo que nos permitió llevar a

cabo la determinación estructural completa, desconocida hasta el momento, del flavonoide brutieridina, empleando difracción de rayos X.

Siguiendo con el estudio relacionado con la capacidad de las estructuras metalorgánicas de poder realizar catálisis enzimática emulando a las enzimas glucosidasas, se empleó un MOF multivariable (MTV-MOF) basado en los aminoácidos *L*-serina y metil-*L*-cisteína para llevar a cabo la reacción de formación de acetales de distintos compuestos carbonílicos.

Siguiendo la metodología empleada en los apartados anteriores, se llevó a cabo el estudio de un MOF basado en el aminoácido metil-*L*-cisteína y que contiene Zn en su estructura para catálisis biomimética de compuestos  $\beta$ -lactámicos. Para ello se llevó a cabo el estudio de esta reacción con los antibióticos: amoxicilina, ceftriaxona, clindamicina y ezetimiba. Se determinó que este MOF es selectivo para la hidrólisis del antibiótico amoxicilina y que también es capaz de encapsular dicho compuesto  $\beta$ -lactámico en el interior de sus canales, como se ha podido comprobar empleando difracción de rayos X.

**Resum.**

En aquesta tesi doctoral, s'ha realitzat l'estudi de la reacció d'isomerització d'alquens terminals catalitzades per ruteni.

En primer lloc, es va investigar la reacció de l'isomerització d'alquens terminals als seus corresponents alquens interns en condicions industrialment avantatjoses. Per a això, es va estudiar un sistema catalitzat per parts per milió de ruteni i sense necessitat d'afegir dissolvents, lligands o qualsevol altre additiu només utilitzant temperatures superiors a 150 °C, millorant així les condicions que s'utilitzen actualment tant acadèmicament com industrialment.

A més, es va estudiar la reacció d'isomerització amb catalitzadors sòlids. Per fer-ho, aquesta reacció es va dur a terme de manera més sostenible mitjançant catalitzadors heterogenis de ruteni recolzats en suports sòlids, especialment carboni, fent possible la reacció tant en fase gas com en fase líquida.

Per concloure, les espècies de ruteni catalíticament actives es van estudiar durant l'isomerització d'alquens terminals, per tal d'entendre i determinar el mecanisme que regula la reacció. Mitjançant estudis mecanístics, s'ha demostrat que les espècies catalíticament actives per a l'isomerització d'alquens terminals, independentment de la font de la Ru inicial, són complexos peralcans de Ru (II), formats in situ durant la reacció. També s'ha determinat que la reacció es realitza mitjançant un mecanisme Finke-Watzky després de la formació d'un complex d<sup>16</sup> Ru (II)-H.

L'ús d'estructures metal-orgàniques ( MOFs ) basades en aminoàcids per a la catàlisi biomimètica de productes naturals glicosídics i β-lactàmics també s'ha estudiat en aquesta tesi doctoral.

Primer, es va realitzar un estudi d'un MOF basat en l'aminoàcid L-serina com a catalitzador enzimàtic per realitzar reaccions d'hidròlisi d'acetals, imitant així les enzimes glucosidases. A més, aquest MOF es va utilitzar per a l'adsorció de productes naturals als seus canals, i ens va permetre dur a terme la determinació estructural completa, desconeguda fins ara, del flavonoide brutieridina, utilitzant difracció de raigs X.

Continuant amb l'estudi relacionat amb la capacitat de les estructures metal-orgàniques de poder realitzar catàlisi enzimàtica que emula les enzimes glucosidases, Es va utilitzar un MOF multivariat (MTV-MOF) basat en els aminoàcids *L*-serina i metil-*L*-cisteïna per dur a terme la reacció de formació d'acetals de diferents compostos carbonílics.

Després de la metodologia utilitzada a les seccions anteriors, l'estudi d'un MOF basat en l'aminoàcid metil-*L*-cisteïna i que conté Zn en la seva estructura per a la catàlisi biomimètica de compostos  $\beta$ -lactàmics es va dur a terme. Per a això, es va dur a terme l'estudi d'aquesta reacció amb els antibiòtics: amoxicil·lina, ceftriaxona, clindamicina i ezetimiba. Es va determinar que aquest MOF és selectiu per a la hidròlisi de l'antibiòtic amoxicil·lina i que també és capaç d'encapsular el compost  $\beta$ -lactàmics dins dels seus canals, com s'ha verificat mitjançant la difracció de raigs X.



**Abstract.**

In the present doctoral thesis the study of the isomerization reaction of terminal alkenes catalyzed by ruthenium has been carried out.

Firstly, the isomerization reaction of terminal alkenes to their corresponding internal alkenes has been investigated under industrially advantageous conditions. For this purpose, a system catalyzed by parts per million of ruthenium and without the need to add solvents, ligands or any other additives was studied, using only temperatures above 150 °C, thus improving the conditions currently used both at academic and industrial scale.

In addition, the isomerization reaction of alkenes with solid catalysts was studied. For this purpose, this reaction was carried out in a more sustainable way using heterogeneous ruthenium catalysts supported on solid supports, especially on carbon, making the reaction possible in both gas and liquid phases.

To conclude, the catalytically active ruthenium species during the isomerization of terminal alkenes have been studied in order to understand and determine the mechanism governing the reaction. By mechanistic studies it has been shown that the catalytically active species for the isomerization of terminal alkenes, regardless of the initial Ru source, are peralkene Ru(II) complexes, formed in situ during the reaction. It has also been determined that the reaction proceeds via a Finke-Watzky mechanism after the formation of a  $d^{16}$  Ru(II)-H complex.

In this PhD thesis, the use of amino acid-based metal-organic frameworks (MOFs) for biomimetic catalysis of glycosidic natural products and  $\beta$ -lactamases has also been studied. First, a MOF based on the amino acid *L*-serine was studied as an enzymatic catalyst for acetal hydrolysis reactions mimicking glucosidase enzymes. In addition, this MOF was used for the adsorption of natural products in its channels, which allowed to carry out the complete structural determination, unknown until now, of the flavonoid brutieridine, by X-ray diffraction.

Continuing with the study related to the ability of metal-organic frameworks to perform enzymatic catalysis emulating glucosidase enzymes, a multivariable MOF

(MTV-MOF) based on the amino acids *L*-serine and methyl-*L*-cysteine was used to carry out the acetal formation reaction of different carbonyl compounds.

Following the methodology employed in the previous sections, the study of a MOF based on the amino acid methyl-*L*-cysteine and containing Zn in its structure for the biomimetic catalysis of  $\beta$ -lactam compounds was carried out. For this purpose, the study of this reaction was carried out with the antibiotics amoxicillin, ceftriaxone, clindamycin and ezetimibe. It was determined that this MOF is selective for the hydrolysis of the antibiotic amoxicillin and that it is also capable of encapsulating this compound  $\beta$ -lactam inside its channels, as proved by X-ray diffraction.