

Universitat Politècnica de València
Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC)



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA
07/2013-06/2017
07/2017-06/2021
2023-2026



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

**Materiales basados en especies de Pd
soportadas sobre matrices sólidas como
catalizadores eficientes para reacciones de
interés en química fina**

Tesis doctoral

Presentada por:

Juan Camilo Arango Daza

Dirigida por:

Dra. Rosa Adam Ortiz

Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino

Valencia, octubre 2023

Dra. Rosa Adam Ortiz, investigadora Ramón y Cajal de la Universitat de València, y Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino, investigador Ramón y Cajal del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC).

Certifican: Que la presente tesis doctoral, titulada: **“Materiales basados en especies de Pd soportadas sobre matrices sólidas como catalizadores eficientes para reacciones de interés en química fina”**, ha sido desarrollada por Juan Camilo Arango Daza, bajo su dirección, en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universitat Politècnica de València.

Dra. Rosa Adam Ortiz

Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino

“El secreto de la libertad radica en educar a las personas, mientras que el secreto de la tiranía está en mantenerlos ignorantes”

Maximilien Robespierre

Abreviaturas

AcOH Ácido acético

AcOEt Acetato de etilo

AD *Acceptorless dehydrogenative*

AE Análisis elemental

Atm. Atmósfera

BET Brunauer-Emmett-Teller

BH *Borrowing hydrogen*

(Boc)₂O Di-*terc*-butil dicarbonato

Core-shell Núcleo-cápsula

CVD *Chemical vapor deposition*

DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

dh-LDH *dehydrated Layered double hydroxides*

DMAc *N,N*-dimetilacetamida

DMF *N,N*-dimetilformamida

dppf 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno

Ea Energía de activación aparente

EPA *Environmental protection agency*

Equiv. Equivalentes

EtOH Etanol

FAD *Food and Drug Administration*

FTIR *Fourier Transformed Infrared Spectroscopy*

GC *Gas Chromatography*

GC-MS *Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry*

GCIPR ACS Green Chemistry Institute[®] Pharmaceutical Roundtable

HAADF *High-angle annular dark-field*

- HAP** Hidrocarburos aromáticos policíclicos
- HRMS** *High Resolution Mass Spectrometry*
- HR-TEM** *High Resolution Transmission Electron Microscopy*
- HR-STEM** *High Resolution Scanning Transmission Electron Microscopy*
- ICP-AES** *Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy*
- iPrOH** Isopropanol
- K_a** Constante de asociación
- LDH** *Layered double hydroxides*
- LII** Límite Inferior de Inflamabilidad
- LSI** Límite Superior de Inflamabilidad
- MeOH** Metanol
- 2-Me-THF** 2-metiltetrahidrofurano
- MMP** *Matrix Metalloproteinase*
- nAChR** *Nicotinic Acetylcholine Receptor*
- NADH** Nicotinamida adenina dinucleótido
- n*-Bu₂O** Dibutil éter
- NHC** *N-heterocyclic carbene*
- NMP** *N*-metil-2-pirrolidona
- np** Nanopartículas
- OMM** Óxido metálico mixto
- OG** Óxido de grafeno
- OGr** Óxido de grafeno reducido
- OGr-C** Óxido de grafeno reducido comercial
- OGr-N₂H₂** Óxido de grafeno reducido químicamente con hidrazina
- OGr-t** Óxido de grafeno reducido térmicamente

PC Carbonato de propileno

Phen Fenantrolina

P.I. Periodo de inducción

Ppm partes por millón

p-TSA Ácido *p*-toluenosulfónico

PXRD *Powder X-ray diffraction*

RMN Resonancia Magnética Nuclear

rpm Revoluciones por minuto

Selec. Selectividad

T. amb. Temperatura ambiente

TBAB Bromuro de tetrabutilamonio

TBAI Yoduro de tetrabutilamonio

TBHP *tert*-butilhidroperóxido

TCD *Thermal conductivity detector*

TEMPO (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo

TGA *Thermogravimetric analysis*

THF Tetrahidrofurano

TMB 1,3,5-trimetoxibenceno

TOF *Turn over frequency*

TON *Turn over number*

TPD-CO₂ *Temperature programmed desorption of carbon dioxide*

TPD-NH₃ *Temperature programmed desorption of ammonia*

T_{pir.} Temperatura de pirólisis

TPR *Temperature programmed reduction*

Uma Unidad de masa atómica

UV-vis Ultravioleta-visible

XPS *X-ray photoelectron spectroscopy*

XRD *X-ray diffraction*

Resúmenes

La presente tesis doctoral se basa en la síntesis, caracterización y uso de catalizadores basados en especies de Pd soportadas sobre matrices sólidas en reacciones de interés en química fina. En general, se ha pretendido obtener catalizadores multifuncionales, estables y reutilizables que se puedan separar fácilmente de la mezcla de reacción y que contribuyan a desarrollar protocolos más sostenibles que den lugar a compuestos orgánicos de interés.

En primer lugar, el material [Pd/Al₂O₃], constituido por nanoagregados de Pd(0) de un tamaño medio de 2.8 nm y soportados sobre una matriz de tipo γ -Al₂O₃ con elevada densidad de sitios ácidos, ha demostrado ser altamente activo y eficiente en la ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles para la síntesis de imidazol-2-onas. Al utilizar ureas y 1,2-dioles desactivados, la cooperatividad Pd-Zn ha demostrado ser imprescindible para el éxito del proceso, obteniendo los mejores resultados al emplear el sistema de [Pd/Al₂O₃]-ZnO. Ambos materiales, [Pd/Al₂O₃] y [Pd/Al₂O₃]-ZnO, han demostrado ser reusables y estables bajo las condiciones de reacción al no presentar problemas de lixiviación. Además, este protocolo catalítico ha permitido obtener hasta 28 imidazol-2-onas con buenos resultados, demostrando su amplio potencial sintético.

Por otra parte, el nanomaterial [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), constituido por nanopartículas de Pd(0) de un tamaño medio de 2.8 nm y soportado sobre una matriz básica de tipo dh-LDH, ha demostrado ser altamente activo para mediar la síntesis de propiolamidas mediante la aminocarbonilación oxidativa entre alquinos terminales y aminas secundarias, en presencia de CO/O₂. Se ha determinado que un soporte con estructura dh-LDH con una relación de Mg/Al de 3 es el idóneo para estabilizar especies de [PdI₂] generadas in situ en el medio de reacción así como para promover la activación de los reactivos de partida. El sistema catalítico ha demostrado ser reusable y estable bajo las condiciones de reacción, además de poseer una elevada aplicabilidad sintética al haber obtenido más de 60 propiolamidas diferentes, destacando el uso por primera vez en este tipo de procesos de aminas *N*-aromáticas y *N*-heterocíclicas.

Finalmente, se ha llevado a cabo la síntesis de materiales híbridos derivados de soportar mediante interacciones no covalentes complejos de Pd con geometría plano-cuadrada sobre matrices gráficas. Los resultados de caracterización apuntan a que estos materiales están constituidos, principalmente, por especies aisladas de Pd(II), demostrando el papel estabilizante de los ligandos utilizados al evitar la agregación del metal. Esos materiales han sido, en general, altamente activos y selectivos como catalizadores en la semi-hidrogenación de alquinos, y lo que es más relevante, se ha demostrado una sinergia complejo – grafeno en la actividad catalítica estudiada. El

material de [Pd-Phen/OGr-C] ha sido reutilizado en varios ciclos y es estable bajo las condiciones de reacción. Además, este protocolo catalítico posee una elevada aplicabilidad, al haberse podido utilizar hasta con 37 alquinos diferentes obteniendo muy buenos resultados de rendimiento y quimioselectividad.

La present tesi doctoral es basa en la síntesi, caracterització i ús de catalitzadors basats en espècies de Pd suportades sobre matrius sòlides en reaccions d'interés en química fina. En general, s'ha pretès obtenir catalitzadors multifuncionals, estables i reutilitzables que es puguen separar fàcilment de la mescla de reacció i que contribuïsquen a desenvolupar protocols més sostenibles que donen lloc a compostos orgànics d'interès.

En primer lloc, el material [Pd/Al₂O₃], constituït per nanoagregats de Pd(0) d'una grandària mitjana de 2.8 nm i suportats sobre una matriu de tipus γ -Al₂O₃ amb elevada densitat de llocs àcids, ha demostrat ser altament actiu i eficient en la ciclació deshidrogenativa entre urees i 1,2-diols per a la síntesi d'imidazol-2-ones. En utilitzar urees i 1,2-diols desactivats, la cooperativitat Pd-Zn ha demostrat ser imprescindible per a l'èxit del procés, aconseguint els millors resultats emprant el sistema de [Pd/Al₂O₃]-ZnO. Tots dos materials, [Pd/Al₂O₃] i [Pd/Al₂O₃]-ZnO, han demostrat ser reutilitzables i estables sota les condicions de reacció ja que no presenten problemes de lixiviació. A més, aquest protocol catalític ha permès obtenir fins a 28 imidazol-2-ones amb bons resultats, demostrant el seu ampli potencial sintètic.

D'altra banda, el nanomaterial [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), constituït per nanopartícules de Pd(0) d'una grandària mitjana de 2.8 nm suportades sobre una matriu bàsica de tipus dh-LDH, ha demostrat ser altament actiu per a catalitzar la síntesi de propiolamides mitjançant l'aminocarbonilació oxidativa entre alquins terminals i amines secundàries, en presència de CO/O₂. S'ha determinat que un suport amb estructura dh-LDH amb una relació de Mg/Al de 3 és l'idoni per a estabilitzar les espècies de [PdI₂] generades in situ en el medi de reacció així com per a promoure l'activació dels reactius de partida. El sistema catalític ha demostrat ser reutilitzable i estable sota les condicions de reacció, a més de posseir una elevada aplicabilitat sintètica en haver obtingut més de 60 propiolamides diferents, destacant l'ús per primera vegada en aquesta mena de processos d'amines *N*-aromàtiques i *N*-heterocíclics.

Finalment, s'ha dut a terme la síntesi de materials híbrids derivats de suportar mitjançant interaccions no covalents complexos de Pd amb geometria pla-quadrada sobre matrius grafèniques. Els resultats de caracterització apunten a que aquests materials estan constituïts, principalment, per espècies aïllades de Pd(II), demostrant el paper estabilitzant dels lligands utilitzats per a evitar l'agregació del metall. Aquests materials han sigut, en general, altament actius i selectius com a catalitzadors en la semi-hidrogenació d'alquins, i el que és més rellevant, s'ha demostrat una sinèrgia complex-grafè en l'activitat catalítica estudiada. El material [Pd-

Phen/OGr-C] ha sigut reutilitzat en diversos cicles i es estable sota les condicions de reacció. A més, aquest protocol catalític posseeix una elevada aplicabilitat i s'ha pogut aplicar a 37 alquins diferents obtenint molt bons resultats de rendiment i quimioselectivitat.

The present PhD thesis is focused on the synthesis, characterisation and use of catalysts based on Pd species supported on solid matrixes in reactions of interest in fine chemistry. In general, the aim is to obtain multifunctional, stable and reusable catalysts that can be easily separated from the reaction mixture and that contribute to the development of more sustainable protocols leading to relevant organic compounds.

Firstly, the [Pd/Al₂O₃] material, consisting of Pd(0) nanoaggregates with an average size of 2.8 nm and supported on a γ -Al₂O₃-type matrix with a high density of acid sites, has been designed as a highly active and efficient catalyst in the dehydrogenative cyclisation between ureas and 1,2-diols for the synthesis of imidazole-2-ones. When using ureas and deactivated 1,2-diols, Pd-Zn cooperativity has been shown to be essential for the success of the process, with the best results obtained using a [Pd/Al₂O₃]-ZnO system. Both materials, [Pd/Al₂O₃] and [Pd/Al₂O₃]-ZnO, have proved to be reusable and stable under the reaction conditions as they do not present leaching problems. Moreover, this catalytic protocol has allowed to obtain up to 28 imidazole-2-ones with good results, demonstrating it is wide synthetic potential.

On the other hand, the nanomaterial [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), consisting of Pd(0) nanoparticles with an average size of 2.8 nm and supported on a basic dh-LDH-type matrix, has been shown to be highly active for catalysing the synthesis of propiolamides via oxidative aminocarbonylation between terminal alkynes and secondary amines in the presence of CO/O₂. A dh-LDH-structured support with an Mg/Al ratio of 3 has been found to be suitable for stabilising [PdI₂] species generated in situ in the reaction medium, as well as for promoting the activation of the starting reagents. The catalytic system has proved to be reusable and stable under the reaction conditions, besides having a high synthetic applicability as more than 60 different propiolamides have been obtained. It is especially relevant the use of *N*-aromatic and *N*-heterocyclic amines for the first time in this type of processes.

Finally, the synthesis of hybrid materials derived from supporting Pd complexes with planar square geometry on graphene matrices through non-covalent interactions has been carried out. The characterisation results show that these materials are mainly constituted by isolated Pd(II) species, demonstrating the stabilising role of the ligands to avoid the aggregation of the metal. These materials have been, in general, highly active and selective as catalysts in the semi-hydrogenation of alkynes, and what is more relevant, a complex – graphene synergy has been demonstrated in the studied catalytic activity. In addition, [Pd-Phen/OGr-C] has shown to be reusable in several catalytic cycles and stable under the reaction conditions. Moreover, this catalytic protocol has

demonstrated a high applicability, in fact it has been applied to 37 different alkynes with very good results, in terms of yield and chemoselectivity.

Índice

Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Química verde	5
1.2. Catálisis	7
1.2.1. Catálisis homogénea	8
1.2.2. Catálisis heterogénea	8
1.3. Paladio	10
1.3.1. Definición, breve historia y propiedades fisicoquímicas de Pd	10
1.3.2. Principales usos del Pd	11
1.3.2.1. Pd como catalizador en química fina	12
1.4. Bibliografía	14
Capítulo 2. Objetivos	21
Capítulo 3. Materiales y métodos	25
3.1. Consideraciones generales	29
3.2. Técnicas instrumentales	29
Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina. 36	
4.1. Introducción	41
4.1.1. Procesos de préstamo de hidrógeno o deshidrogenación sin aceptor para la síntesis de <i>N</i> -heterociclos	41
4.1.2. Síntesis de imidazol-2-onas	45
4.1.3. Síntesis de <i>N</i> -heterociclos mediante procesos de AD partiendo de dioles y/o ureas mediada por catalizadores heterogéneos	48
4.2. Objetivos	53
4.3. Resultados y discusión	54
4.3.1. Estudio de la influencia del metal en la reacción	54

4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción	55
4.3.3. Estudio cinético de la reacción.....	58
4.3.4. Estudio mecanístico de la reacción	61
4.3.5. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd.....	65
4.3.6. Comparación de la actividad catalítica del material [Pd/Al ₂ O ₃] con otros catalizadores comerciales	82
4.3.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd/Al ₂ O ₃].....	84
4.3.8. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al ₂ O ₃]	89
4.3.9. Evaluación de la influencia de especies de Zn en la reacción	91
4.3.10. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad de los sistemas catalíticos [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃]	100
4.3.11. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO.	103
4.3.12. Mecanismo de reacción propuesto.....	105
4.4. Conclusiones	111
4.5. Sección experimental	113
4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales	113
4.5.1.1. Síntesis de los materiales	113
4.5.1.2. Caracterización de los materiales	115
4.5.2. Procedimientos experimentales	131
4.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-etil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona (3)	131
4.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-propil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona (21).....	131

4.5.2.3. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2) o la 1-hidroxibutan-2-ona (6).....	131
4.5.2.4. Procedimiento general para llevar a cabo el estudio cinético de la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20).....	132
4.5.2.5. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del material de [Pd/Al ₂ O ₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2).....	132
4.5.2.6. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO o [Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20)	133
4.5.2.7. Procedimiento general para llevar a cabo la síntesis de <i>N,N'</i> -dibencilureas	133
4.5.2.8. Procedimiento para llevar a cabo la síntesis de la <i>N,N'</i> -diisopropilurea (50)	134
4.5.2.9. Procedimiento general para la síntesis de 1,2-dioles.....	134
4.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados	136
4.6. Bibliografía	150
Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH.....	164
5.1. Introducción	169
5.1.1. Principales usos de las propiolamidas	169
5.1.2. Síntesis de propiolamidas	171
5.1.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante métodos no catalíticos.....	171
5.1.2.2. Síntesis de propiolamidas mediante métodos generales catalíticos ..	173
5.1.2.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante reacciones catalíticas de aminocarbonilación.....	176

5.1.3. Materiales LDH como soportes básicos en catálisis heterogénea	184
5.2. Objetivos	189
5.3. Resultados y discusión	190
5.3.1. Estudio de la influencia del soporte en la reacción.....	190
5.3.2. Optimización de las condiciones de reacción	192
5.3.3. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd soportados sobre matrices derivadas de LDH.....	198
5.3.3.1. Evaluación de la influencia de la relación molar [Mg/Al] en el soporte LDH.....	216
5.3.4. Estudio de la influencia del co-oxidante en el proceso de aminocarbonilación	221
5.3.5. Comparación de la actividad catalítica entre el material [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 y [Pd/C]-comercial.....	222
5.3.6. Estudio cinético y mecanístico de la reacción	224
5.3.7. Mecanismo de reacción propuesto.....	236
5.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300(D).....	238
5.3.9. Estudio de la generalidad de la reacción.....	241
5.4. Conclusiones	249
5.5. Sección experimental	250
5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales	250
5.5.1.1. Síntesis de los materiales	250
5.5.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las LDH	251
5.5.1.3. Caracterización de los materiales	253
5.5.1.4. Perfiles cinéticos de la reacción	265
5.5.1.5. Test de filtrado del catalizador de [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300.....	268
5.5.1.6. Análisis de ¹ H-RMN en DMSO- <i>d</i> ₆ a diferentes temperaturas.....	269

5.5.2. Procedimientos experimentales	272
5.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂ para la síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> ,3-difenilpropiolamida (57).....	272
5.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂	272
5.5.2.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂	273
5.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados.	274
5.6. Bibliografía	300
Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos	322
6.1. Introducción	328
6.1.1. Grafeno	329
6.1.1.1. Principales propiedades y usos del grafeno	329
6.1.1.2. Principales procedimientos de síntesis del grafeno	331
6.1.1.2.1. Síntesis de OG mediante el método de Hummers mejorado	333
6.1.1.2.2. Reducción de OG a OGr.....	335
6.1.1.3. Uso del grafeno en catálisis.....	336
6.1.1.3.1. Funcionalización mediante interacciones no covalentes de materiales grafénicos con complejos metálicos y su uso en catálisis	338
6.1.2. Complejos metálicos de Pd con fenantrolina y dipiridofenazina	343
6.1.3. Reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por Pd	345
6.1.3.1. Uso de ligandos nitrogenados quelantes de metales como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos.....	347

6.1.3.2. Materiales basados en matrices gráficas como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos	349
6.2. Objetivos	351
6.3. Resultados y discusión	352
6.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos de [Pd-Phen] y [C1].....	352
6.3.2. Síntesis y caracterización de los materiales de tipo grafeno	358
6.3.2.1 Síntesis y caracterización de OG y OGr	358
6.3.2.2. Síntesis y caracterización de los materiales híbridos obtenidos tras la inmovilización de complejos de Pd sobre matrices gráficas mediante interacciones no covalentes.....	365
6.3.2.2.1. Síntesis y caracterización de [Pd-Phen/OGr-C]	365
6.3.2.2.2. Síntesis y caracterización de [C1/OGr-C].....	375
6.3.2.2.3. Optimización de la síntesis de [Pd-Phen/OGr-C].....	379
6.3.3. Estudio de la reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por materiales gráficas con complejos de Pd estabilizados en su superficie	385
6.3.3.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos de [Pd-Phen] y [C1]	385
6.3.3.2. Evaluación de la actividad catalítica de [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C]	387
6.3.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción con el material de [Pd-Phen/OGr-C].....	390
6.3.3.2.2. Cálculo de la energía de activación	394
6.3.3.2.3. Estudio de la actividad catalítica de la serie de materiales de tipo grafeno con especies de [Pd-Phen] estabilizadas en su superficie	396
6.3.3.2.4. Comparación de la actividad catalítica del material de [Pd-Phen/OGr-C] con otros catalizadores comerciales	399
6.3.3.2.5 Experimentos mecanísticos.....	403
6.3.3.2.6. Mecanismo de reacción propuesto.....	412

6.3.3.2.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema de [Pd-Phen/OGr-C]	415
6.3.3.2.8. Estudio de la generalidad de la reacción	418
6.4. Conclusiones	422
6.5. Sección experimental	424
6.5.1. Síntesis y caracterización de los ligandos y complejos de Pd	424
6.5.1.1. Síntesis del complejo de [Pd-Phen]	424
6.5.1.2. Síntesis del ligando L1	424
6.5.1.3. Síntesis del complejo [C1]	425
6.5.1.4. Síntesis del complejo [(Phen)Pd(dba)]	425
6.5.1.5. Caracterización de los ligandos y complejos de Pd	426
6.5.2. Síntesis y caracterización de los materiales	428
6.5.2.1. Síntesis de los materiales de tipo grafeno	428
6.5.2.1.1. Síntesis de OG	428
6.5.2.1.2. Síntesis de OGr-N ₂ H ₄	429
6.5.2.1.3. Síntesis de OGr-t	429
6.5.2.2. Síntesis de los materiales [complejo de Pd/matriz grafénica]	429
6.5.2.3. Caracterización de los materiales	431
6.5.3. Procedimientos experimentales catalíticos	446
6.5.3.1. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el complejo de [Pd-Phen]	446
6.5.3.2. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el material de [Pd-Phen/OGr-C]	446
6.5.3.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd-Phen/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120)	446
6.5.4. Cálculo estimado de la K_a entre [Pd-Phen] y las moléculas test pireno y fenazina	447

6.5.5. Cálculo de la energía de activación aparente (E_a)	452
6.5.6. Perfiles cinéticos de la reacción	454
6.6. Bibliografía	457
Capítulo 7. Conclusiones generales	484

Capítulo 1

Introducción

Índice

1.1. Química verde	5
1.2. Catálisis	7
1.2.1. Catálisis homogénea	8
1.2.2. Catálisis heterogénea	8
1.3. Paladio.....	10
1.3.1. Definición, breve historia y propiedades fisicoquímicas de Pd.....	10
1.3.2. Principales usos del Pd.....	11
1.3.2.1. Pd como catalizador en química fina	12
1.4. Bibliografía	14

1.1. Química verde

El cambio climático, la pérdida de la biodiversidad o el agotamiento de materias primas son algunos de los problemas medioambientales más importantes a los que se enfrenta actualmente la humanidad y son causados, en gran medida, por la enorme generación de residuos asociados al desarrollo de nuestras sociedades.¹ La solución a estos problemas pasa por el diseño de procesos que eliminen la generación de residuos constituidos por metodologías basadas en flujos de materia y de energía.^{2,3}

En este contexto, a principios de los años 90 del siglo pasado, la EPA (*Environmental Protection Agency*) de Estados Unidos impulsó el desarrollo de la química sostenible o química verde, como un potente movimiento que buscaba promover la innovación en tecnología química para mitigar o eliminar el empleo y/o la generación de compuestos peligrosos durante el diseño, la producción o el uso de productos químicos.⁴ Más adelante, en el año 1998, los científicos Paul Anastas y John Warner enunciaron los doce principios de la química verde,⁵ como un código que sirviera de guía en el diseño de procesos sostenibles (Figura 1.1).^{4,6} Así, el primer principio es la prevención, y hace referencia a que es preferible evitar la generación de residuos químicos a tener que tratarlos una vez formados. En relación con esto, el Factor E es un parámetro comúnmente utilizado para determinar la cantidad de residuos generados en un



Figura 1. 1. Doce principios de la química verde enunciados por Paul Anastas y John Warner.

proceso en función de la cantidad de producto obtenido en él (Ecuación 1.1).⁷ El segundo principio enunciado por Anastas y Warner es la economía atómica, refiriéndose a que se debe maximizar la incorporación en el producto final de todos los materiales usados para su obtención.^{8,9} El cálculo de este parámetro se puede hacer en base a la Ecuación 1.2. El tercer principio de síntesis segura se refiere que se deben emplear metodologías que utilicen o generen compuestos que no sean perjudiciales para la salud ni para el medio ambiente. El diseño de productos seguros implica que se deben obtener productos, que conservando la función para la que fueron producidos, sean lo menos tóxicos posible. El quinto principio habla de la minimización del uso de disolventes y demás compuestos auxiliares, mientras que el sexto insta al uso de protocolos que se lleven a cabo bajo las condiciones más suaves posibles, preferiblemente en condiciones ambientales de presión y temperatura, siempre que sea factible. El uso de fuentes renovales es el séptimo principio, mientras que el octavo invita a utilizar rutas sintéticas directas que eviten la formación de derivados innecesarios (grupos protectores, etapas adicionales, etc.). El noveno principio hace referencia a que el uso de sistemas catalíticos es preferible al de sistemas estequiométricos. Por otra parte, la obtención de compuestos degradables que no persistan en el medio ambiente es el décimo principio, mientras que el desarrollo de técnicas analíticas que permitan monitorizar el proceso en tiempo real y la prevención de accidentes son los últimos dos principios.^{5,6}

$$\text{Factor E: } \frac{\text{masa total de residuo}}{\text{masa de productos}} \quad (\text{Ecuación 1.1})$$

$$\text{Economía atómica (\%): } \frac{\text{masa de átomos utilizados}}{\text{masa de átomos reactivos}} \cdot 100 \quad (\text{Ecuación 1.2})$$

La enorme aceptación que ha tenido la química verde por parte de la comunidad científica y por la sociedad en general, puede verse reflejada en la implantación de números planes formativos o en la creación de entidades reguladoras que velan por el cumplimiento estos principios, permitiendo así desarrollar nuevos protocolos más respetuosos con el medio ambiente.

La presente tesis doctoral aborda la química verde desde el punto de vista del desarrollo de nuevos catalizadores para llevar a cabo procesos interesantes en química orgánica. Por tanto, a continuación, se explicará con un poco más de detalle en que consiste el concepto de catálisis.

1.2. Catálisis

Aunque el término catálisis fue introducido por primera vez en 1835 por el químico sueco Berzelius, no fue hasta 1894 cuando el Prof. Ostwald dio su definición más apropiada: la “catálisis es la aceleración de un proceso químico lento por la presencia de un material externo”.¹⁰ Además, este “material externo” llamado más adelante catalizador, no se consume durante el proceso al no intervenir en la estequiometría global de la reacción catalítica. Tal fue la revolución de este hecho, que en el año 1909 Ostwald fue galardonado con el Premio Nobel de Química en reconocimiento a su trabajo en la catálisis y por sus investigaciones en los principios que rigen el equilibrio químico y las velocidades de reacción.¹¹ Estos hechos propiciaron que la catálisis se comenzara a desarrollar como una disciplina científica a principios del siglo XX,¹² llegando a ser utilizada actualmente en la mayoría de los procesos químicos. De hecho, el 95% de los compuestos químicos desarrollados por la industria, que equivalen al 80% de su valor añadido, se sintetizan empleando catalizadores.¹³

Durante un proceso catalítico, el catalizador es capaz de conducir a los reactivos por un camino de reacción diferente que implica una menor energía de activación (E_a). Como se muestra en la Figura 1.2, el papel clave del catalizador es incrementar la velocidad de la reacción facilitando la formación del estado de transición mediante la disminución de

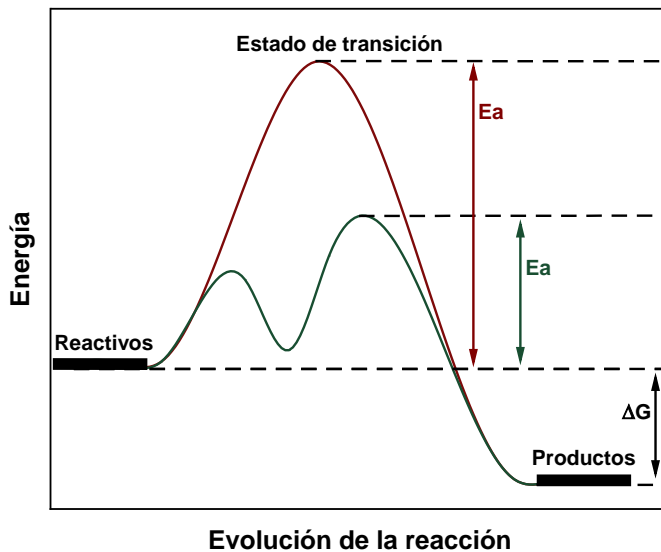


Figura 1. 2. Esquema general de la evolución de una reacción química sin catalizador (rojo) y de otra catalítica (verde).

la energía necesaria para llegar hasta este estado (E_a).^{14,15}

Así pues, el empleo de catalizadores ha permitido acceder a nuevas reacciones con elevadas velocidades y la selectividades, lo que implica un aumento en la sostenibilidad de los procesos desarrollados y a una disminución de sus costes. Los procesos catalíticos se pueden clasificar en función de la fuente de energía utilizada para llevar a cabo las reacciones. Tradicionalmente, se han categorizado como reacciones termo-, electro- o fotocatalíticas, según se utilice la energía térmica, electricidad o la luz como fuentes de energía.¹⁶ Por otra parte, los procesos catalíticos se pueden diferenciar en catálisis homogénea o heterogénea, en relación con las fases en las que se encuentren los reactivos y el catalizador, tal y como se explicará a continuación. Finalmente, la biocatálisis hace referencia a las reacciones que utilizan enzimas como catalizadores.¹⁶

1.2.1. Catálisis homogénea

En la catálisis homogénea, los reactivos y el catalizador se encuentran en la misma fase, siendo la más habitual la fase líquida.^{14,15} Normalmente, los catalizadores homogéneos están constituidos por un átomo metálico estabilizado por ligandos, de naturaleza orgánica o inorgánica, en forma de especies de tipo complejos metálico, cuyas propiedades van a depender tanto del metal como de los ligandos utilizados.¹⁷ Una de las grandes ventajas de este tipo de catalizadores es su fácil caracterización mediante técnicas tales como la resonancia magnética nuclear (RMN), difracción de rayos X (XRD), diferentes técnicas espectroscópicas, etc., que permiten llegar a conocer con precisión su estructura molecular, lo que ha posibilitado llevar a cabo la síntesis “a medida” de catalizadores para reacciones concretas, alcanzando velocidades y selectividades muy elevadas en ellas. Sin embargo, estos procesos no suelen utilizarse a gran escala debido al elevado coste, inestabilidad, toxicidad y/o a la dificultad para separar los catalizadores del medio de reacción, lo que también dificulta enormemente su reutilización.^{14,15} No obstante, gracias a los catalizadores homogéneos se han podido llevar a cabo un gran número de importantes reacciones, que no se hubieran podido desarrollar sin el empleo de esta tecnología.¹⁸⁻²³

1.2.2. Catálisis heterogénea

En la catálisis heterogénea, los reactivos y el catalizador se encuentran en fases diferentes, siendo lo más habitual el uso de catalizadores sólidos en reacciones en las

que los reactivos se encuentran en fase líquida o gaseosa.¹⁵ Algunos de los catalizadores heterogéneos más utilizados son compuestos de naturaleza inorgánica, como por ejemplo metales en distintos tamaños de agregación, óxidos metálicos, zeolitas y materiales carbonáceos, así como materiales híbridos orgánicos-inorgánicos.

Las principales ventajas asociadas al uso de la catálisis heterogénea son la elevada estabilidad de los materiales empleados a condiciones de reacción más extremas, su fácil separación del resto de los componentes de la reacción, su elevada aplicabilidad, y, sobre todo, la fácil recuperación y reutilización de estos materiales. De hecho, esta última característica es la que ha hecho que sea la tecnología de elección por parte de la industria para mediar procesos químicos.²⁴⁻²⁶ De hecho, el 80% de los protocolos catalíticos llevados a cabo por la industria química, están basados en catálisis heterogénea.¹³

Sin embargo, la catálisis heterogénea presenta algunas desventajas, como la mayor dificultad para conocer la estructura molecular del sistema catalítico en comparación con los catalizadores homogéneos. Además, debido a que el control exacto de la síntesis del catalizador no es sencillo, es difícil llegar a obtener centros activos específicos y bien definidos. Por otra parte, la selectividad y actividad alcanzada con esta tecnología suele ser peor que al usar catalizadores homogéneos.²⁴⁻²⁶ No obstante, se han desarrollado interesantes procesos basados en la catálisis heterogénea que han permitido obtener productos de gran importancia de una forma más sostenible y respetuosa con el medio ambiente.^{20,24-32}

Gran parte de los catalizadores heterogéneos diseñados en la actualidad y en los que se centrará esta tesis doctoral, están constituidos por especies metálicas ancladas a un soporte. Para lograr obtener materiales altamente activos y eficientes, es importante controlar cuestiones como la forma y tamaño de los agregados metálicos, así como las propiedades de los soportes. Las especies metálicas se suelen encontrar en forma de nanopartículas, si los agregados metálicos presentan tamaños entre 1.5 - 100 nm,³³ clústeres, si el metal se encuentra en forma de agregados de un tamaño inferior a 1.5 nm,³⁴ o átomos aislados metálicos, si los átomos del metal se encuentran dispersos individualmente en el soporte (Figura 1.3).^{25,35} Por otra parte, la elección de un soporte con las propiedades fisicoquímicas adecuadas es de gran importancia para poder acceder a catalizadores multifuncionales que catalicen varios pasos de la reacción de interés en cascada, evitando así el aislamiento de intermedios de reacción o el uso de aditivos.³⁶⁻³⁹

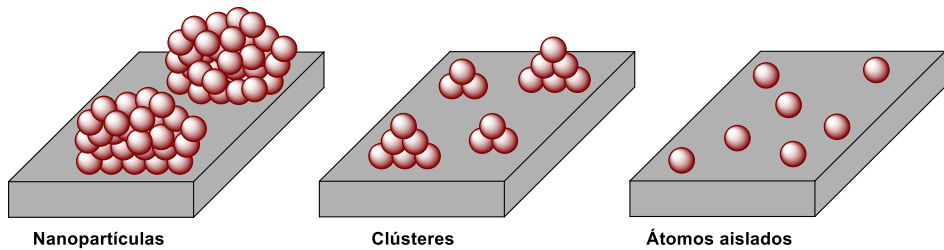


Figura 1. 3. Representación de catalizadores heterogéneos basados en nanopartículas, clústeres y átomos aislados metálicos anclados a un determinado soporte.

Teniendo en cuenta que esta tesis doctoral se basa en el estudio de catalizadores de paladio, a continuación se comentaran las propiedades y aplicaciones catalíticas más importantes de este metal.

1.3. Paladio

1.3.1. Definición, breve historia y propiedades fisicoquímicas de Pd

El paladio es un metal de transición ubicado en el grupo X y en el quinto periodo de la tabla periódica. Su símbolo es el Pd y su número atómico es el 46. El Pd es un metal precioso, denso, moderadamente refractario y de color blanco plateado.^{40,41} Fue descubierto por el científico británico William Wollaston en 1804 al aislarlo de una aleación natural de platino disuelta en agua regia.⁴² Wollaston propuso designar a este nuevo metal como paladio en base al nombre dado al asteroide Pallas, que había sido descubierto pocos años antes y que inicialmente había sido considerado como un planeta.^{40,41} Los mayores yacimientos de este metal se encuentran en Rusia, aunque también existen importantes yacimientos en Sudáfrica, Canadá y Estados Unidos, alcanzando una producción mundial en 2015 de 18000 Kg.⁴¹

Las principales propiedades fisicoquímicas del Pd se encuentran resumidas en la Tabla 1.1, aunque se puede destacar que es maleable, resistente a la acción del aire a elevadas temperaturas y también al agua a cualquier temperatura. Además, se puede disolver en disoluciones altamente ácidas de ácido clorhídrico, nítrico o sulfúrico, aunque lo hace con mayor facilidad empleado agua regia (mezcla de ácido clorhídrico y nítrico).^{40,41}

Tabla 1. 1. Principales propiedades fisicoquímicas del Pd.^{40,41}

Entrada	Propiedad	Valor
1	Número atómico	46
2	Masa atómica	106.42
3	Configuración electrónica	[Kr] 4d ¹⁰
4	Estado de oxidación	0, +1, +2, +3, +4
5	Electronegatividad	2.2
6	Radio metálico (pm)	137
7	T. de fusión (° C)	1554.9
8	T. de ebullición (° C)	2990
9	Densidad (g/mL)	11.99 ^a

^avalor medido a 20 °C.

1.3.2. Principales usos del Pd

El Pd se utiliza principalmente en los catalizadores de vehículos para controlar las emisiones de gases contaminantes de sus motores, aunque también es ampliamente utilizado en el sector industrial para la fabricación de componentes eléctricos.⁴¹ Además, las aleaciones de Pd y Au se utilizan en algunos procesos de restauración dental o en joyería, gracias al uso del conocido como “oro blanco”.⁴¹ Por otra parte, la gran permeabilidad del Pd con el hidrógeno (a temperatura ambiente puede adsorber hasta 900 veces su volumen de H₂) permite que se utilice para la purificación de este gas.⁴³ Esta enorme capacidad para adsorber H₂ también la tiene para el CO, lo que ha llevado al desarrollo de sensores basados en Pd para la detección de estos dos gases.⁴⁴

Sin duda, una de las principales aplicaciones del Pd es su uso en catálisis, siendo un tema de gran interés actual. Dado que la esta tesis doctoral se va a centrar en el estudio del

Pd como catalizador en reacciones de interés en química fina, a continuación se comentarán algunos de los principales avances que se han hecho en este sentido.

1.3.2.1. Pd como catalizador en química fina

En los últimos años el precio del Pd ha aumentado considerablemente, sin embargo las propiedades fisicoquímicas de este metal le confieren la capacidad de mediar una gran variedad de procesos químicos. Así el Pd, ya sea formando parte de catalizadores homogéneos o heterogéneos, ha sido y posiblemente será, una herramienta fundamental para la obtención de productos de gran importancia en química fina, destacando por ejemplo la obtención de compuestos farmacéuticos, agroquímicos y otros productos de interés para la industria.⁴⁵⁻⁵⁰ Además, el desarrollo de protocolos catalíticos eficientes que utilicen bajas cargas de Pd y que, además estén basados en catalizadores heterogéneos, fácilmente reciclables y reutilizables, es un enfoque muy válido para mitigar los elevados precios actuales de este metal. Encontrar alternativas al uso del Pd es otra estrategia que probablemente tenga menos oportunidad de éxito, dada la enorme capacidad de este metal para mediar importantes transformaciones que no se podrían hacer de otra manera.

Aunque se han descrito multitud de relevantes procesos catalizados por Pd,⁴⁵⁻⁵⁰ sus principales usos son los que aparecen resumidos en la Figura 1.4. Así, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd supusieron una revolución en el mundo de la catálisis, al poder acceder a moléculas inaccesibles hasta ese momento mediante la creación de nuevos enlaces C-C.^{51,52} Además, este metal ha sido muy utilizado como catalizador de reacciones de hidrogenación⁵³ o de oxidación⁵⁴ de diferentes grupos funcionales, siendo de especial interés el desarrollo de catalizadores que median selectivamente estas reacciones sobre partes concretas de las moléculas sin afectar a otras. También se ha hecho un enorme avance en el desarrollo de catalizadores altamente eficientes capaces de promover reacciones deshidrogenativas o de préstamo de hidrógeno⁵⁵ así como isomerizaciones.⁵⁶ Dada la gran apetencia del Pd por el CO, no es de extrañar que se hayan descrito una gran variedad de procesos de hidroformilación⁵⁷ o de carbonilación⁵⁸ mediados por este metal, permitiendo acceder a compuestos de gran interés. Por último, aunque no menos importante, también se han reportado un sinnúmero de trabajos en los que el Pd se ha utilizado como catalizador de reacciones de cicloadición,⁵⁹ ciclopropanación⁶⁰ o de procesos radicalarios,⁶¹ pudiendo acceder a interesantes productos.



Figura 1. 4. Principales usos de Pd como catalizador en reacciones de química fina

Dado nuestro interés en el desarrollo de protocolos más respetuosos con el medio ambiente que permitan acceder a productos de interés en química fina, nos planteamos utilizar la catálisis heterogénea como medio para conseguir este objetivo. Además, teniendo en cuenta el enorme potencial catalítico del Pd, decidimos basar nuestros catalizadores en este metal.

1.4. Bibliografía

- (1) Sheldon, R. A.; Brady, D. Green Chemistry, Biocatalysis, and the Chemical Industry of the Future. *ChemSusChem*. **2022**, *15*, e202102628.
- (2) Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W. Designing for a Green Chemistry Future. *Science*. **2020**, *367*, 397–400.
- (3) Chen, T. L.; Kim, H.; Pan, S. Y.; Tseng, P. C.; Lin, Y. P.; Chiang, P. C. Implementation of Green Chemistry Principles in Circular Economy System towards Sustainable Development Goals: Challenges and Perspectives. *Sci. Total Environ*. **2020**, *716*, 136998.
- (4) Lancaster, M. Principles of Sustainable and Green Chemistry. In *Handbook of Green Chemistry and Technology*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002; pp 10–27.
- (5) Anastas, P.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice.*; Oxford University Press, New York, 1998.
- (6) Anastas, P.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *39*, 301–312.
- (7) Aqueous cross-coupling Qi, P.; Sheldon, R. A. The E Factor: Fifteen Years On. *Green Chem*. **2007**, *9*, 1273–1283.
- (8) Trost, B. M. The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science*. **1991**, *254*, 1471–1477.
- (9) Sheldon, R. A. Atom Efficiency and Catalysis in Organic Synthesis. *Pure Appl. Chem*. **2000**, *72*, 1233–1246.
- (10) Roduner, E. Understanding Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8226–8239.
- (11) Ertl, G. Wilhelm Ostwald: Founder of Physical Chemistry and Nobel Laureate 1909. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6600–6606.
- (12) Van Santen, R. A. Catalysis in Perspective: Historic Review. In *Catalysis: From Principles to Applications*; Beller, M., Renken, A., van Santen, R. A., Eds.; Wiley-VCH, 2012; pp 3–19.
- (13) García-Serna, J.; Piñero-Hernanz, R.; Durán-Martín, D. Inspirational Perspectives and Principles on the Use of Catalysts to Create Sustainability. *Catal. Today*. **2022**, *387*, 237–243.

- (14) Van Leeuwen, P. W. N. M. Introduction. In *Homogeneous Catalysis*; Springer, Dordrecht, 2004; pp 1–28.
- (15) Kakaei, K.; Esrafil, M. D.; Ehsani, A. Introduction to Catalysis. In *Interface Science and Technology*; Elsevier, 2019; Vol. 27, pp 1–21.
- (16) Ward, T. R.; Copéret, C. Introduction: Bridging the Gaps: Learning from Catalysis across Boundaries. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5221–5224.
- (17) Takaya, J. Catalysis Using Transition Metal Complexes Featuring Main Group Metal and Metalloid Compounds as Supporting Ligands. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1964–1981.
- (18) Bender, T. A.; Dabrowski, J. A.; Gagné, M. R. Homogeneous Catalysis for the Production of Low-Volume, High-Value Chemicals from Biomass. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 35–46.
- (19) Kar, S.; Kothandaraman, J.; Goeppert, A.; Prakash, G. K. S. Advances in Catalytic Homogeneous Hydrogenation of Carbon Dioxide to Methanol. *J. CO₂ Util.* **2018**, *23*, 212–218.
- (20) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Beller, M. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Reduction of Amides and Related Compounds Using Molecular Hydrogen. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1–18.
- (21) Kim, A. N.; Stoltz, B. M. Recent Advances in Homogeneous Catalysts for the Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13834–13851.
- (22) Kinzel, N. W.; Werlé, C.; Leitner, W. Transition Metal Complexes as Catalysts for the Electroconversion of CO₂: An Organometallic Perspective. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 11628–11686.
- (23) Kumar, A.; Daw, P.; Milstein, D. Homogeneous Catalysis for Sustainable Energy: Hydrogen and Methanol Economies, Fuels from Biomass, and Related Topics. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 385–441.
- (24) Copéret, C.; Comas-Vives, A.; Conley, M. P.; Estes, D. P.; Fedorov, A.; Mougél, V.; Nagae, H.; Núñez-Zarur, F.; Zhizhko, P. A. Surface Organometallic and Coordination Chemistry toward Single-Site Heterogeneous Catalysts: Strategies, Methods, Structures, and Activities. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 323–421.

- (25) Liu, L.; Corma, A. Metal Catalysts for Heterogeneous Catalysis: From Single Atoms to Nanoclusters and Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4981–5079.
- (26) Zaera, F. Designing Sites in Heterogeneous Catalysis: Are We Reaching Selectivities Competitive with Those of Homogeneous Catalysts? *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8594–8757.
- (27) Schlögl, R. Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3465–3520.
- (28) Friend, C. M.; Xu, B. Heterogeneous Catalysis: A Central Science for a Sustainable Future. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 517–521.
- (29) Wang, A.; Li, J.; Zhang, T. Heterogeneous Single-Atom Catalysis. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 65–81.
- (30) Cui, X.; Li, W.; Ryabchuk, P.; Junge, K.; Beller, M. Bridging Homogeneous and Heterogeneous Catalysis by Heterogeneous Single-Metal-Site Catalysts. *Nat Catal.* **2018**, *1*, 385–397.
- (31) Lin, L.; Han, X.; Han, B.; Yang, S. Emerging Heterogeneous Catalysts for Biomass Conversion: Studies of the Reaction Mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11270–11292.
- (32) Chandrashekhar, V. G.; Senthamarai, T.; Kadam, R. G.; Malina, O.; Kašlík, J.; Zbořil, R.; Gawande, M. B.; Jagadeesh, R. V.; Beller, M. Silica-Supported Fe/Fe–O Nanoparticles for the Catalytic Hydrogenation of Nitriles to Amines in the Presence of Aluminium Additives. *Nat. Catal.* **2021**, *5*, 20–29.
- (33) Astruc, D. *Nanoparticles and Catalysis*; Wiley-VCH, 2008.
- (34) Lu, Y.; Chen, W. Sub-Nanometre Sized Metal Clusters: From Synthetic Challenges to the Unique Property Discoveries. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3594–3623.
- (35) Yang, X. F.; Wang, A.; Qiao, B.; Li, J.; Liu, J.; Zhang, T. Single-Atom Catalysts: A New Frontier in Heterogeneous Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1740–1748.
- (36) Felpin, F. X.; Fouquet, E. Heterogeneous Multifunctional Catalysts for Tandem Processes: An Approach toward Sustainability. *ChemSusChem.* **2008**, *1*, 718–724.

- (37) Xia, Q.; Li, Z.; Tan, C.; Liu, Y.; Gong, W.; Cui, Y. Multivariate Metal-Organic Frameworks as Multifunctional Heterogeneous Asymmetric Catalysts for Sequential Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8259–8266.
- (38) Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H.; Dhakshinamoorthy, A.; Asiri, A. M.; Garcia, H. 2D Metal–Organic Frameworks as Multifunctional Materials in Heterogeneous Catalysis and Electro/Photocatalysis. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1900617.
- (39) Zhu, X.; Gao, Y.; Wang, X.; Haribal, V.; Liu, J.; Neal, L. M.; Bao, Z.; Wu, Z.; Wang, H.; Li, F. A Tailored Multi-Functional Catalyst for Ultra-Efficient Styrene Production under a Cyclic Redox Scheme. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1–11.
- (40) Greenwood, N.N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*. **1984**.
- (41) Brenan, J. M. Palladium. In *Encyclopedia of Geochemistry*; Springer, Cham, 2018; pp 1172–1175.
- (42) Wollaston, W. H.; Sec, R. S. XXII. On the Discovery of Palladium; with Observations on Other Substances Found with Plantina. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **1805**, *95*, 316–330.
- (43) Schwarzer, M.; Hertl, N.; Nitz, F.; Borodin, D.; Fingerhut, J.; Kitsopoulos, T. N.; Wodtke, A. M. Adsorption and Absorption Energies of Hydrogen with Palladium. *J. Phys. Chem. C.* **2022**, *2022*, 14500–14508.
- (44) Kumar, A.; Zhao, Y.; Mohammadi, M. M.; Liu, J.; Thundat, T.; Swihart, M. T. Palladium Nanosheet-Based Dual Gas Sensors for Sensitive Room-Temperature Hydrogen and Carbon Monoxide Detection. *ACS Sens.* **2022**, *7*, 225–234.
- (45) McCarthy, S.; Braddock, D. C.; Wilton-Ely, J. D. E. T. Strategies for Sustainable Palladium Catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *442*, 213925.
- (46) Della Ca', N. Palladium-Catalyzed Reactions. *Catalysts.* **2021**, *11*, 588.
- (47) Torborg, C.; Beller, M. Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027–3043.
- (48) L. Budarin, V.; S. Shuttleworth, P.; H. Clark, J.; Luque, R. Industrial Applications of C-C Coupling Reactions. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *7*, 614–627.

- (49) Devendar, P.; Qu, R. Y.; Kang, W. M.; He, B.; Yang, G. F. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8914–8934.
- (50) Rayadurgam, J.; Sana, S.; Sasikumar, M.; Gu, Q. Palladium Catalyzed C–C and C–N Bond Forming Reactions: An Update on the Synthesis of Pharmaceuticals from 2015–2020. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 384–414.
- (51) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- (52) Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- (53) Zhao, X.; Chang, Y.; Chen, W. J.; Wu, Q.; Pan, X.; Chen, K.; Weng, B. Recent Progress in Pd-Based Nanocatalysts for Selective Hydrogenation. *ACS Omega.* **2022**, *7*, 17–31.
- (54) Wang, D.; Weinstein, A. B.; White, P. B.; Stahl, S. S. Ligand-Promoted Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation Reactions. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2636–2679.
- (55) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.
- (56) Ge, Q.; Meng, J.; Liu, H.; Yang, Z.; Wu, Z.; Zhang, W. Palladium-Catalyzed Long-Range Isomerization of Aryl Olefins. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2269–2275.
- (57) Zhang, Y.; Sigrist, M.; Dydio, P. Palladium-Catalyzed Hydroformylation of Alkenes and Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 5985–5997.
- (58) Zhu, C.; Liu, J.; Li, M. B.; Bäckvall, J. E. Palladium-Catalyzed Oxidative Dehydrogenative Carbonylation Reactions Using Carbon Monoxide and Mechanistic Overviews. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 341–353.
- (59) Trost, B. M.; Jiao, Z.; Hung, C.-I. (Joey). Elaborating Complex Heteroaryl-Containing Cycles via Enantioselective Palladium-Catalyzed Cycloadditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15154–15158.
- (60) Sol Chung, D.; ae Sung Lee, J.; yu, H.; Park, J.; Kim, H.; Lee, J.; Kim, Ub.; oo Lee, W.; Baik, M.-H.; Lee, S.; Chung, D. S.; Lee, J. H.; Kim, D.; Lee, D.; Lee, J. S.; KLee, D.; Ryu, H.; Park, D.; Kim, H.; Baik, D.-H. Palladium-Catalyzed Divergent

Cyclopropanation by Regioselective Solvent-Driven C(Sp³)-H Bond Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15460–15464.

- (61) Sun, X.; Dong, X.; Liu, H.; Liu, Y. Recent Progress in Palladium-Catalyzed Radical Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1527–1558.

Capítulo 2

Objetivos

El objetivo general de la presente tesis doctoral es el diseño de catalizadores heterogéneos multifuncionales basados en Pd que sean activos en reacciones de interés en química fina, además de estables y reutilizables. Así, este objetivo general se concreta en los siguientes objetivos específicos:

1. Sintetizar varios materiales basados en nanoagregados de Pd estabilizados sobre óxidos metálicos como soporte, con el fin de determinar cuál de ellos posee las propiedades ácido - base idóneas para la obtención de un catalizador altamente activo y eficiente en la síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles.
2. Desarrollar diferentes nanomateriales de Pd estabilizados sobre matrices sólidas básicas como soporte, para obtener un catalizador eficiente que medie la síntesis de *N*,3-propiolamidas sustituidas a través de la aminocarbonilación oxidativa de alquinos terminales con aminas secundarias, siendo especialmente interesante el empleo de aminas aromáticas, en presencia de CO/O₂.
3. Sintetizar complejos de Pd coordinados con ligandos nitrogenados planos e inmovilizarlos sobre diferentes matrices grafénicas mediante interacciones no covalentes, con el fin de obtener materiales híbridos constituidos por especies aisladas de Pd. A continuación, los complejos y los materiales híbridos de tipo grafeno se ensayarán como potenciales catalizadores en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos, y se evaluará el efecto que tiene el soporte sobre la actividad catalítica de los complejos en la reacción estudiada.
4. Todos los materiales sintetizados se caracterizarán adecuadamente para poder identificar cuál es la especie activa de la reacción y hacer estudios de relación estructura - actividad. Además, se evaluará la estabilidad y robustez de los sistemas heterogéneos desarrollados y se determinará si son reutilizables.
5. Las condiciones de reacción de todos los procesos catalíticos se optimizarán convenientemente con el fin de alcanzar resultados óptimos en cada uno de ellos. Por otro lado, se harán los estudios mecanísticos pertinentes para poder proponer un mecanismo de reacción plausible y se evaluará el alcance sintético de los procesos mediante la evaluación de la generalidad de las reacciones.

Capítulo 3

Materiales y métodos

Índice

3.1. Consideraciones generales.....	29
3.2. Técnicas instrumentales.....	29

3.1. Consideraciones generales

Los reactivos de partida, disolventes y cualquier otro tipo de compuesto orgánico que se han utilizado para el desarrollo de esta tesis doctoral han sido obtenidos generalmente de casas comerciales y se han utilizado sin llevar a cabo ningún tipo de proceso de purificación adicional, a no ser que se indique lo contrario. Lo mismo aplica al caso de los materiales catalíticos empleados procedentes de casas comerciales. Los compuestos orgánicos que se han sintetizado, ya sea para utilizarlos como reactivos de partida o para el estudio de la generalidad de las reacciones, y los materiales catalíticos desarrollados, aparecen caracterizados junto con el procedimiento experimental que se ha seguido para su obtención.

3.2. Técnicas instrumentales

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

Cromatografía de gases (GC): Esta técnica se ha utilizado principalmente para calcular las conversiones y rendimientos de las reacciones, así como para los estudios cinéticos de las mismas. Las conversiones y rendimientos se han calculado utilizando el método del patrón interno, añadiendo para ello una cantidad conocida desde el principio de la reacción de un compuesto patrón que no se consume durante el proceso. Tras analizar mediante GC las alícuotas de la mezcla de reacción, se obtienen las áreas cromatográficas del patrón interno y del analito, y a partir del factor de respuesta del analito (calculado previamente mediante una recta de calibrado) se obtiene la concentración de este compuesto en la muestra analizada. Generalmente, los compuestos utilizados como patrón interno han sido el *n*-dodecano o *n*-hexadecano. Las medidas se han realizado en dos cromatógrafos diferentes: a) equipo Bruker 430-GC equipado con una columna HP-5MS (25 m x 0.25 mm x 0.25 μ m) cuya fase estacionaria contiene un 5% de fenilmetilsilicona y b) equipo Varian 3900 equipado con una columna SAPIENS 5-MS (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m).

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS): Esta técnica se ha utilizado para determinar y caracterizar los productos que se forman en las reacciones estudiadas en base a la fragmentación de sus iones moleculares (huella dactilar de la molécula) por comparación con una base de datos. Estos análisis se han hecho utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 6890 Network equipado con una

columna HP-5MS (30 m x 0.32 mm x 0.25 μm) acoplado a un detector selectivo de masas Agilent 5973 Network.

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS): Esta técnica se ha utilizado para obtener la masa exacta de los compuestos químicos aislados con una precisión de 0.0001 uma. Las medidas se han realizado con un equipo Waters XEVO QTOF MS equipado con una columna ACQUIM UPLC BEH C18 (1.7 mm x 2.1 mm x 100 mm).

Resonancia magnética nuclear (RMN): Los análisis hechos en fase líquida se han utilizado principalmente para caracterizar los compuestos orgánicos y los complejos de Pd sintetizados. Esta técnica también se ha empleado con fines cuantitativos para calcular el rendimiento de los productos obtenidos en la reacción de semihidrogenación de alquinos. En este caso, los rendimientos se han calculado utilizando una cantidad conocida del patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno (TMB), y teniendo en cuenta las áreas correspondientes a las señales de hidrógeno del patrón interno TMB así como de señales de ^1H claramente identificadas en el compuesto a analizar, siempre considerando el número de hidrógenos correspondientes a cada señal. Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y DEPT se han adquirido con un espectrómetro Bruker Avance de 300 o 400 MHz empleando como disolvente el CD_3CN (acetónitrilo deuterado), cuyas señales características se observan a δ 1.94 para el RMN de ^1H y δ 1.32 y 118.26 para el RMN de ^{13}C , CDCl_3 (cloroformo deuterado) cuyas señales características se observan a δ 7.26 para el RMN de ^1H y δ 77.16 para el RMN de ^{13}C , o $\text{DMSO}-d_6$ (dimetilsulfóxido deuterado) cuyas señales características se observan a δ 2.50 para el RMN de ^1H y δ 39.52 para el RMN de ^{13}C . Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Las abreviaciones utilizadas en los informes de los experimentos de RMN son: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete. Por otra parte, los análisis de RMN de ^{27}Al en fase sólida se han utilizado para la caracterización de los materiales de tipo *Layered Double Hydroxide* (LDH) o sus derivados. Estos análisis se han adquirido con un espectrómetro Bruker AV III HD 400 equipado con una sonda de 3.2 mm con una frecuencia de rotación de la muestra de 20 KHz. Como referencia secundaria se utilizó $[\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}]$ (0 ppm).

Análisis elemental (AE): Esta técnica se ha utilizado para calcular el porcentaje de C, H, N y S de los diferentes materiales catalíticos y de los complejos de Pd utilizando un analizador Fisons CHNS.

Análisis termogravimétrico (TGA): Esta técnica se ha utilizado para analizar la descomposición y la desorción de moléculas de los materiales catalíticos con la

temperatura. Los análisis se han realizado en aire con un analizador térmico Netzsch STA 449 F3 Jupiter, calentando las muestras con una rampa de 10 °C/min.

Difracción de rayos X en polvo (PXRD): Esta técnica se ha utilizado para caracterizar los catalizadores heterogéneos. Las medidas fueron realizadas en geometría Bragg-Brentano utilizando un difractómetro CUBIX de PANalytical equipado con un detector PANalytical X'Celerator, empleando una radiación de rayos X de Cu K α y con un rango de medida desde 2.0° hasta 90.0° (2 θ).

Espectroscopía atómica de emisión por plasma de inducción acoplada (ICP-AES): Esta técnica se ha utilizado para determinar el contenido metálico de los catalizadores sólidos después de disgregarlos en disoluciones acuosas con mezcla de ácidos (HCl, HNO₃ y H₂SO₄) utilizando un espectrómetro de emisión de fuente de plasma de inducción Varian 715-ES.

Espectroscopía fotoelectrónica de rayos-X (XPS): esta técnica se ha utilizado para estudiar la naturaleza química de la superficie de los catalizadores obtenidos, principalmente se ha empleado para determinar el estado de oxidación del metal activo y los tipos de enlaces de la superficie de los materiales. Los análisis se hicieron con un espectrómetro SPECS equipado con un analizador multicanal Phoibos 150 MCD-9 empleando una irradiación no monocromática Mg K α (1253.6 eV) o Al K α (1486.6 eV), manteniendo una energía de paso constante en el analizador de 30 eV, una potencia de rayos X de 100 W y una presión de trabajo de 10⁻⁹ mbar. Durante el procesamiento de los datos, los valores de energías de enlace (BE) se referenciaron al pico C1s (284.5 eV). Para el tratamiento de los datos se utilizó el software Casa XPS.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR): Esta técnica se ha utilizado para caracterizar los complejos de Pd y los materiales de tipo grafeno, diluyendo una pequeña cantidad del sólido a analizar en bromuro de potasio (KBr) para posteriormente formar una pastilla. Las medidas se han hecho en un espectrómetro Thermo Nicolet iS10.

Espectroscopía Raman: Esta técnica se ha utilizado para la determinación de nanopartículas de PdO de tamaño inferior a 4 nm en los materiales empleados como catalizadores en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre ureas y dioles, y en la caracterización de los catalizadores basados en materiales de tipo grafeno. Las medidas se han realizado con un equipo Renishaw Raman ("Reflex") equipado con un detector CCD y utilizando una radiación de láser monocromática de 325, 514 y 785 nm.

Espectroscopía ultravioleta-visible de absorción (UV-vis): Esta técnica se ha utilizado para caracterizar los complejos de Pd y los catalizadores basados en materiales de tipo grafeno. Las medidas se hicieron en un espectrofotómetro Cary 50 Bio empleando una celda de cuarzo de 1 cm de camino óptico.

Reducción a temperatura programada (TPR): Esta técnica se ha utilizado para estudiar la reducibilidad del metal en los materiales catalíticos heterogéneos, así como para estudiar las propiedades redox de los mismos. Las medidas se hicieron con un equipo Micromeritics AutoChem 2910 acoplado a un detector de conductividad térmica (TCD), utilizando en cada análisis 50 mg de muestra e incrementando la temperatura desde temperatura ambiente hasta 900 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min bajo una corriente de 10% H₂/Ar (% en volumen) con un flujo constante de 50 mL/min. Como pretratamiento, todas las muestras se mantuvieron durante 15 minutos bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente.

Desorción de amoníaco a temperatura programada (TPD-NH₃): Esta técnica se ha utilizado para estudiar las propiedades ácidas de los materiales catalíticos heterogéneos. Las medidas se hicieron con un equipo Micromeritics Autochem II acoplado a un detector de conductividad térmica (TCD) y conectado a un espectrómetro de masas Omnistar. Las muestras (100 mg) se sometieron a una etapa de pretratamiento calentándolas desde temperatura ambiente hasta 450 °C bajo flujo de He. Una vez atemperadas las muestras a 100 °C, se inició la etapa de adsorción de NH₃ a esta temperatura seguida de una etapa de limpieza bajo flujo de He para eliminar el NH₃ adsorbido físicamente por los materiales. Finalmente, la desorción de NH₃ a temperatura programada se hizo calentando las muestras desde 100 °C hasta 700 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min.

Desorción de dióxido de carbono a temperatura programada (TPD-CO₂): Esta técnica se ha utilizado para estudiar las propiedades básicas de los materiales catalíticos heterogéneos. Las medidas se hicieron con un equipo Micromeritics Autochem II acoplado a un detector de conductividad térmica (TCD) y conectado a un espectrómetro de masas Omnistar. Las muestras (100 mg) se sometieron a una etapa de pretratamiento calentándolas bajo flujo de He desde temperatura ambiente hasta 450 °C en el caso de los catalizadores utilizados en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre ureas y dioles, o hasta 100 °C en el caso de los catalizadores basados en LDH o sus derivados. Una vez atemperadas las muestras a 50 °C, se inició la etapa de adsorción de CO₂ a esta temperatura seguida de una etapa de limpieza bajo flujo de He para eliminar el CO₂ adsorbido físicamente por los materiales. Finalmente, la desorción de CO₂ a

temperatura programada se hizo calentando las muestras desde 50 °C hasta 900 °C con una rampa de calentamiento de 10 °C/min.

Isotermas de adsorción-desorción: Esta técnica se utilizó para medir el área superficial de los materiales catalíticos heterogéneos. Antes de iniciarse el análisis, las muestras se sometieron a alto vacío (10^{-6} torr) a 70 °C durante 24 horas, y posteriormente se adsorbió N₂ a -196 °C. Las medidas se hicieron en un equipo Micromeritics ASAP2420 y se empleó el método de Brunauer-Emmett-Teller (BET) para calcular el área superficial a partir de la isoterma de adsorción.

Quimisorción de CO: Esta técnica se utilizó para estimar la dispersión del Pd en los materiales catalíticos heterogéneos empleados en la reacción de acoplamiento deshidrogenativo de ureas y 1,2-dioles utilizando el método de la doble isoterma. Para ello, antes de la etapa de adsorción de CO, las muestras (300 mg) se redujeron *in situ* a 200 °C durante dos horas bajo flujo de hidrógeno puro. Tras la reducción, las muestras se desgasificaron a 1333×10^{-3} Pa durante dos horas a la temperatura de reducción, y luego se atemperaron hasta 25 °C y se mantuvieron a esta temperatura durante una hora. A continuación, se suministró CO puro y la primera isoterma de adsorción fue medida (es decir, el CO total adsorbido). Tras la evacuación del CO a 35 °C, la segunda isoterma se midió (es decir, el CO adsorbido reversiblemente) y la cantidad de CO quimisorbido por las muestras se calculó a partir de la diferencia entre estas dos isotermas. El rango de presión estudiado fue de 0.511×10^4 Pa. La dispersión del Pd en las muestras se calculó a partir de la cantidad de CO adsorbido irreversiblemente, asumiendo una estequiometría de Pd/CO igual a 1. Las medidas se hicieron con un equipo Quantachrome Autosorb-1C.

Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HRTEM) y microscopía electrónica de transmisión de escaneo de alta resolución (HRSTEM): Estas técnicas se han utilizado para caracterizar morfológicamente los catalizadores heterogéneos, para calcular el tamaño de las nanopartículas metálicas soportadas en ellos, así como para estudiar su dispersión y homogeneidad. Las medidas se hicieron en un equipo JEOL JEM 2100F a 200 kV del servicio de microscopía de la Universitat Politècnica de València.

La purificación de los compuestos orgánicos sintetizados se ha hecho mediante cromatografía en columna y recristalización, según se indique. Para la cromatografía en columna se ha usado principalmente sílice, con un área superficial de 230 m²/g, o alúmina neutra, con un área superficial de 205 m²/g, y la mezcla de disolventes correspondiente (generalmente hexano y acetato de etilo). Todos los compuestos

obtenidos se han analizado mediante GC-MS, RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F , DEPT, etc.) y HRMS, y siempre que ha sido posible se han comprobado los resultados obtenidos con los datos descritos en la bibliografía.

Capítulo 4

Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Índice

4.1. Introducción	41
4.1.1. Procesos de préstamo de hidrógeno o deshidrogenación sin aceptor para la síntesis de <i>N</i> -heterociclos	41
4.1.2. Síntesis de imidazol-2-onas	45
4.1.3. Síntesis de <i>N</i> -heterociclos mediante procesos de AD partiendo de dioles y/o ureas mediada por catalizadores heterogéneos	48
4.2. Objetivos	53
4.3. Resultados y discusión	54
4.3.1. Estudio de la influencia del metal en la reacción	54
4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción	55
4.3.3. Estudio cinético de la reacción.....	58
4.3.4. Estudio mecanístico de la reacción	61
4.3.5. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd.....	65
4.3.6. Comparación de la actividad catalítica del material [Pd/Al ₂ O ₃] con otros catalizadores comerciales	82
4.3.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd/Al ₂ O ₃].....	84
4.3.8. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al ₂ O ₃]	89
4.3.9. Evaluación de la influencia de especies de Zn en la reacción	91
4.3.10. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad de los sistemas catalíticos [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃]	100
4.3.11. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO.	103
4.3.12. Mecanismo de reacción propuesto.....	105
4.4. Conclusiones	111
4.5. Sección experimental	113
4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales	113
4.5.1.1. Síntesis de los materiales	113

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

4.5.1.2. Caracterización de los materiales	115
4.5.2. Procedimientos experimentales	131
4.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-etil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona (3)	131
4.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-propil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona (21)	131
4.5.2.3. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2) o la 1-hidroxibutan-2-ona (6)	131
4.5.2.4. Procedimiento general para llevar a cabo el estudio cinético de la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20)	132
4.5.2.5. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del material de [Pd/Al ₂ O ₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (2)	132
4.5.2.6. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd/Al ₂ O ₃]-ZnO o [Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la <i>N,N'</i> -diciclohexilurea (1) y el 1,2-pentanodiol (20)	133
4.5.2.7. Procedimiento general para llevar a cabo la síntesis de <i>N,N'</i> -dibencilureas	133
4.5.2.8. Procedimiento para llevar a cabo la síntesis de la <i>N,N'</i> -diisopropilurea (50)	134
4.5.2.9. Procedimiento general para la síntesis de 1,2-dioles	134
4.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados	136
4.6. Bibliografía	150

4.1. Introducción

Los heterociclos nitrogenados son un tipo de compuestos altamente relevantes en química orgánica. De hecho, este tipo de heterociclos forman parte de la estructura de muchos de los compuestos clave en la industria de la química fina, como son los fármacos o los agroquímicos. Es de destacar que alrededor del 59% de los fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos contienen al menos un heterociclo nitrogenado en su estructura,¹ por lo que el desarrollo de nuevas metodologías para la síntesis de estos heterociclos, que cumplan con los principios de la química verde, es uno de los objetivos actuales más importantes dentro de la química orgánica y de la catálisis.

En los últimos años, se ha hecho un gran esfuerzo para desarrollar nuevos métodos que permitan obtener heterociclos de una manera más sostenible.² Este problema se ha abordado desde diferentes ángulos como por ejemplo el de la catálisis empleando catalizadores basados en metales de transición no nobles,³ organocatalizadores,⁴ fotocatalizadores⁵ o electrocatalizadores.⁶ También se ha hecho un esfuerzo considerable en el desarrollo de metodologías catalíticas que empleen fuentes de energía alternativas como el empleo de microondas,^{7,8} o productos de partida accesibles tales como el CO₂,⁹ CO o sus sustitutos en reacciones de carbonilación.¹⁰ A su vez, es destacable el desarrollo de metodologías catalíticas alternativas a las clásicas en química orgánica como pueden ser las reacciones de funcionalización C-H,¹¹ o el desarrollo de metodologías deshidrogenativas en las cuales nos centraremos en este capítulo.

4.1.1. Procesos de préstamo de hidrógeno o deshidrogenación sin aceptor para la síntesis de N-heterociclos

Los procesos deshidrogenativos o de tipo transferencia de hidrógeno más relevantes son las reacciones de préstamo o autotransferencia de hidrógeno (*borrowing hydrogen*, BH)¹²⁻¹⁸ y las reacciones de deshidrogenación sin aceptor (*acceptorless dehydrogenation*, AD).¹⁹⁻²⁵ Este tipo de procesos son muy interesantes ya que permiten convertir fundamentalmente alcoholes, y en algunos casos también aminas, en buenos electrófilos ya que implican un primer paso en el que generalmente un catalizador basado en especies metálicas es capaz de deshidrogenar un alcohol para dar lugar a un compuesto carbonílico y un hidruro metálico. Este compuesto carbonílico en presencia del nucleófilo adecuado puede dar lugar a una reacción de condensación que bien da

lugar a un producto insaturado que puede seguir reaccionando (AD), o puede hidrogenarse con las especies metal-hidruro generadas en el primer paso (BH). En ambos procesos conseguimos construir nuevos enlaces C-N, C-C o incluso C-S con una gran economía atómica y sin necesidad del empleo de aditivos en cantidades estequiométricas o del uso de O₂ como oxidante. El único subproducto generado en estos procesos es H₂O y, en el caso de la AD también H₂.^{12,13,19,21} Por supuesto, todas estas ventajas han llamado la atención de la comunidad científica, y en los últimos años se han descrito un gran número de ejemplos basados en estas metodologías para la obtención de heterociclos tanto mediante estrategias inter- o intramoleculares utilizando catalizadores tanto homogéneos^{20,22,24,25} como heterogéneos.^{23,24}

En la Figura 4.1 pueden observarse los mecanismos de los procesos de HB y AD entre alcoholes y aminas con más detalle. En el caso de la reacción de HB (Figura 4.1, a) en un primer paso el catalizador deshidrogena al alcohol de partida (I) al correspondiente compuesto carbonílico (II), el cual reacciona a continuación con una amina (III) mediante una reacción de condensación, generando como intermedio del proceso la correspondiente imina (IV). Los hidruros sustraídos por el catalizador al principio del proceso se transfieren a la imina intermedia (IV) para obtener, finalmente, como producto la amina alquilada (V), generándose únicamente agua como producto secundario de la reacción.¹⁸ De una manera similar, la reacción de AD (Figura 4.1, b) empieza de la misma forma que el proceso de BH dándose la deshidrogenación del

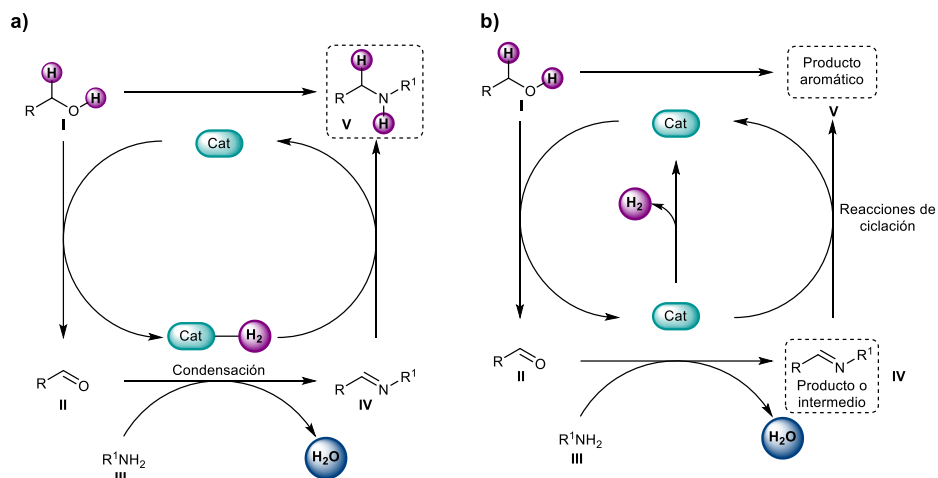


Figura 4. 1. Mecanismos propuestos para las reacciones de a) préstamo de hidrógeno (BH) y b) deshidrogenación sin aceptor (AD), ejemplificados mediante la reacción entre un alcohol y una amina.

alcohol (I) seguida de la condensación para formar la imina (IV). Sin embargo, en este caso, o bien el proceso se detiene en la imina (IV) que puede ser aislada del medio, o bien este compuesto puede seguir participando en reacciones de ciclación inter- o intramoleculares para dar lugar a compuestos aromáticos. En este caso, los hidruros metálicos generados en el primer paso dan lugar a la generación de hidrógeno molecular, que junto el agua liberada tras la condensación son los únicos productos secundarios.²¹

Dado el interés que presentan los compuestos aromáticos de tipo *N*-heterociclo y la importancia de diseñar metodologías sostenibles para su síntesis, se ha despertado un gran interés por desarrollar metodologías de tipo AD para sintetizar estos compuestos. Los primeros ejemplos de AD para la obtención de heterociclos nitrogenados fueron descritos por el grupo de Watanabe a finales de la década de los años 80 del siglo pasado. En estos trabajos, utilizaban como catalizador el complejo de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (Figura 4.2) y se pudieron obtener quinolinas,²⁶ indoles,²⁷ benzo-azoles²⁸ e imidazol-2-onas.²⁹ Inspirados por estos ejemplos pioneros, más recientemente otros grupos de investigación han desarrollado otros complejos de Ru más eficientes para la obtención de indoles,³⁰ péptidos,³¹ pirazinas³¹ o pirroles,³²⁻³⁴ desatacando en este campo las aportaciones hechas por los grupos de investigación del Prof. Milstein y del Prof. Beller. Así mismo, también destaca la aportación a este campo que han hecho los grupos de Grigg, Madsen, Fang y Kempe desarrollando complejos de Ir para obtener indoles,³⁵ derivados de la benzoquinolina,³⁶ quinazolinonas³⁷ y pirroles³⁸ mediante estas metodologías deshidrogenativas sin aceptor (Figura 4.2). En los últimos años, se ha realizado un gran esfuerzo en el campo de la catálisis homogénea para desarrollar catalizadores basados en metales de transición no nobles, activos para estos procesos de obtención de heterociclos nitrogenados. De esta manera, se ha logrado llevar a cabo exitosamente la síntesis de pirroles, piridinas, pirimidinas, pirazinas, quinolinas, quinoxalinas, quinazolininas, tetrahydroquinolinas, dihydroquinolinonas, etc., utilizando, por ejemplo, complejos de Co³⁹⁻⁴² y Mn,⁴³⁻⁴⁶ destacando las aportaciones hechas en este ámbito por los grupos de investigación de Milstein, Kirchner, Kempe o Kundu.

Aunque estas metodologías de AD utilizando los catalizadores homogéneos comentados han resultado muy efectivas, el uso de este tipo de sistemas catalíticos presenta grandes desventajas desde el punto de la sostenibilidad. Los complejos utilizados como catalizadores resultan muy difíciles de reutilizar, además generalmente están constituidos por ligandos sofisticados y poco estables, y necesitan de la adición de bases en cantidades catalíticas o estequiométricas. Estos inconvenientes han motivado a la

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

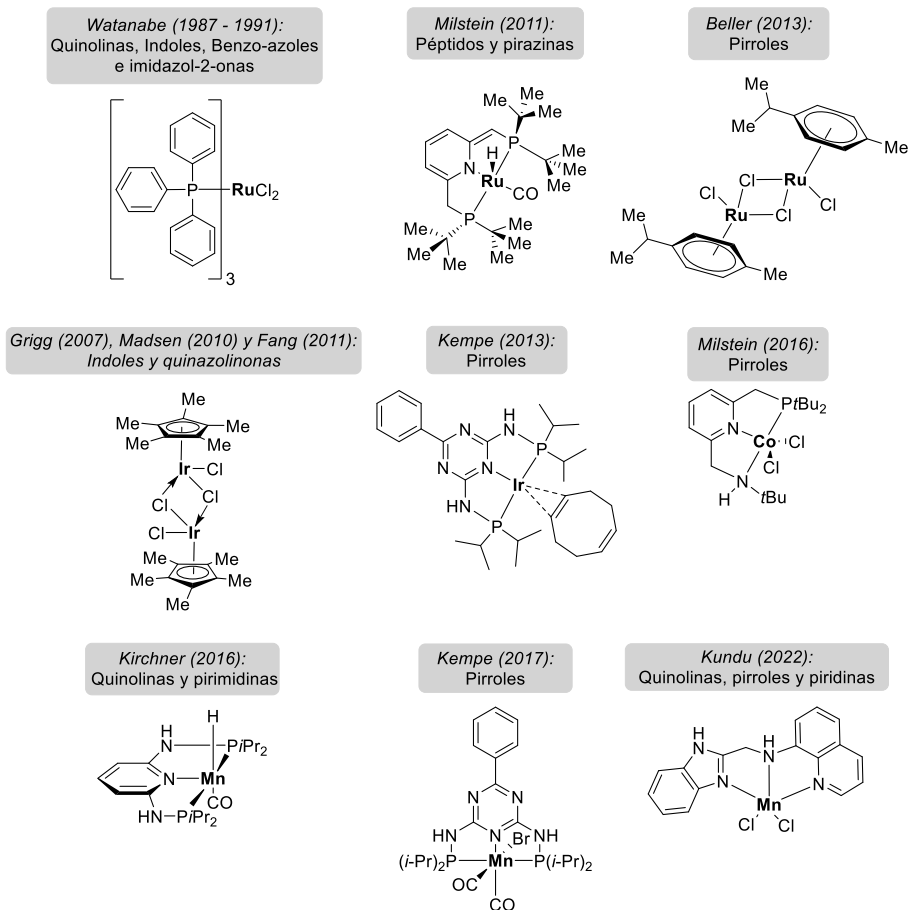


Figura 4. 2. Principales complejos utilizados para la obtención de heterociclos nitrogenados mediante reacciones de AD.

comunidad científica a la búsqueda de materiales sólidos nanoestructurados capaces de actuar como catalizadores en la reacción de AD para sintetizar *N*-heterociclos.^{19,23} Así, se ha logrado obtener heterociclos tan relevantes como benzimidazoles,^{47,48} (aza)indoles,^{49–54} pirimidinas,⁵⁵ (tetrahydro)quinolinas,^{52,54,56–58} quinoxalinas^{47,59} o quinazolinonas⁶⁰ empleando materiales nanoestructurados como por ejemplo [Pd/C], [Pd/SiO₂], [Pt/Al₂O₃], [Pt/H-Beta], [Pt/CeO₂], [Ru/C], [Ru/CeO₂], [Ru/Pr₂O₃], [Ag/Al₂O₃], [Au/LDH], [Ir/TiO₂], [Co/C], etc. La utilización de estos materiales como catalizadores ofrece la ventaja de su potencial reutilizabilidad. Además, en muchos casos, un diseño fino de la estructura de estos catalizadores permite que se puedan obtener materiales

nanoestructurados multifuncionales que eviten la utilización de aditivos básicos, típicamente empleados en los procesos de AD con catalizadores homogéneos.

4.1.2. Síntesis de imidazol-2-onas

Los compuestos cíclicos de cinco miembros derivados de las ureas, tales como las imidazolonas y las imidazolidinonas, son heterociclos nitrogenados de gran importancia ya que están presentes en la estructura de fármacos comercializados en la actualidad como el cardiotónico enoximona⁶¹ o los antipsicóticos pimozida^{62,63} y sertindol⁶⁴ (Figura 4.3). Además, la estructura de imidazol(idin)ona está también presente en productos naturales como la biotina o vitamina B7,⁶⁵ en el compuesto con actividad antitumoral dibromofakellstatina,⁶⁶ y en moléculas con actividad antibacteriana⁶⁷ o antiviral⁶⁸ (Figura 4.3).

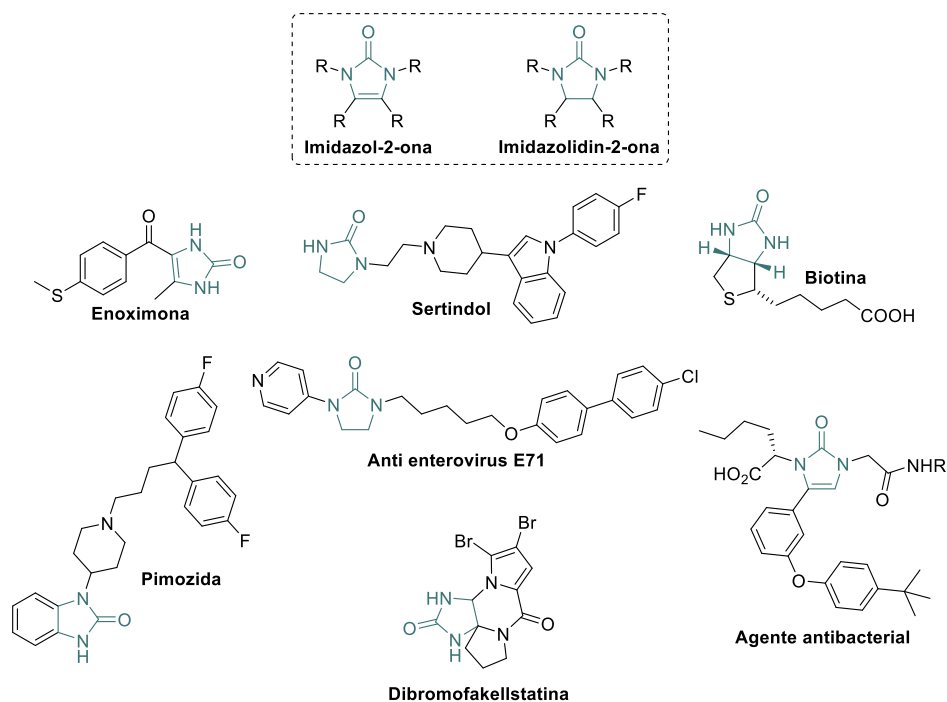
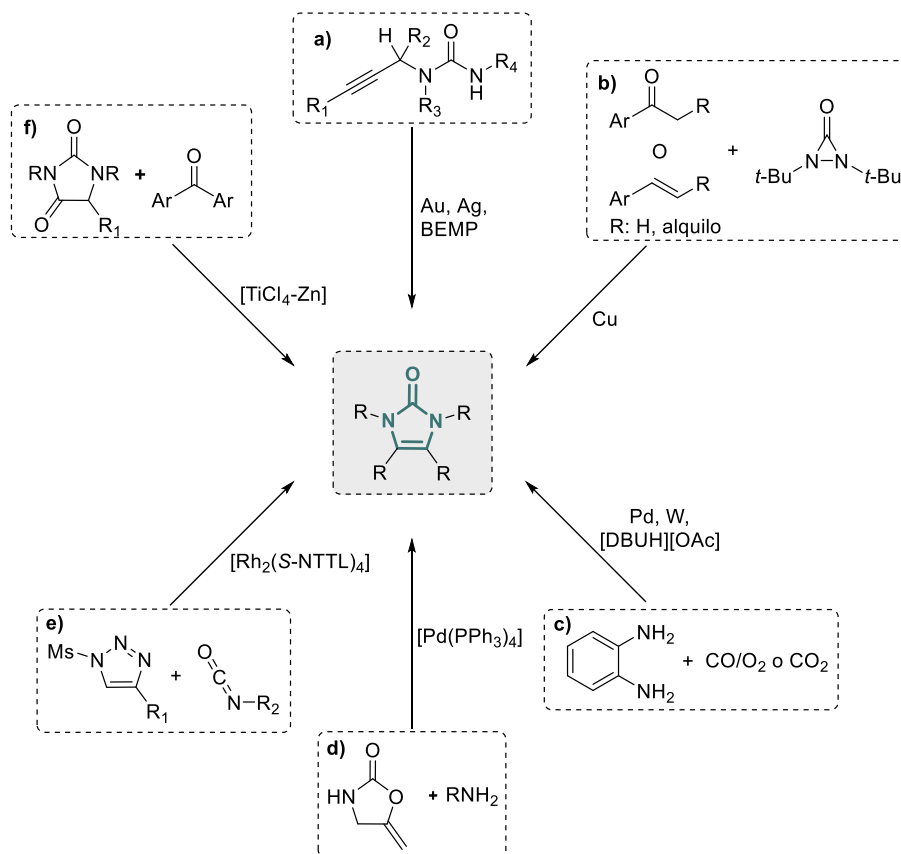


Figura 4. 3. Compuestos derivados de imidazol(idin)ona empleados como medicamentos o con actividad biológica.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Dada la gran relevancia de las imidazol-2-onas, aparte de las metodologías clásicas no catalíticas previamente conocidas,⁶⁹⁻⁷¹ en las dos últimas décadas se han desarrollado diferentes protocolos catalíticos para su obtención (Esquema 4.1). Entre estos protocolos se puede destacar la hidroaminación de ureas propargílicas utilizando principalmente catalizadores de Ag⁷²⁻⁷⁴ y Au (Esquema 4.1, a)⁷⁴⁻⁷⁶ o empleando BEMP como organocatalizador.⁷⁷ Otra metodología catalítica que se ha descrito para la síntesis de imidazolonas es la diaminación de olefinas terminales⁷⁸ y de cetonas arílicas⁷⁹ con diaziridinonas catalizada por Cu (Esquema 4.1, b). También se puede destacar, por el hecho de ser una metodología directa, la carbonilación de diaminas catalizada por Pd,⁸⁰ W⁸¹ o [DBUH][OAc]⁸² (Esquema 4.1, c), así como la reacción entre aminas primarias y carbamatos cíclicos catalizada por el complejo de [Pd(PPh₃)₄] (Esquema 4.1, d).⁸³ Otros

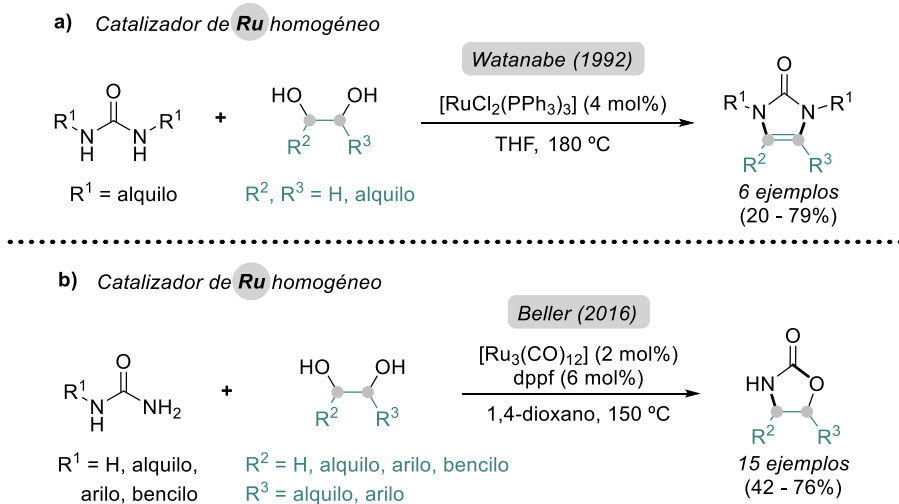


Esquema 4. 1. Procedimientos catalíticos descritos para la obtención de imidazol-2-onas.

métodos catalíticos que se han descrito para la síntesis de estos heterociclos se basan en la reacción de transanulación de triazoles con isocianatos catalizada por Rh (Esquema 4.1, e)⁸⁴ y el acoplamiento reductivo de hidantoínas con benzofenonas catalizada por Ti (Esquema 4.1, f).⁸⁵

A pesar de la buena aplicabilidad de todos estos procedimientos a escala de laboratorio, pueden señalarse importantes desventajas tales como la necesidad de emplear compuestos caros, sofisticados o poco estables en condiciones ambientales, que utilizan catalizadores homogéneos o precisan de la adición de aditivos o de ligandos caros y sensibles. En este contexto, el desarrollo de metodologías catalíticas que permitan acceder a imidazolonas a partir de reactivos simples, accesibles y estables como las ureas y los 1,2-dioles mediante procesos de condensación acoplados a reacciones de deshidrogenación, tales como la AD, es de gran interés.

Como pionero en esta materia, el grupo de Watanabe describió en el año 1992 la formación de hasta seis imidazolonas diferentes con buenos rendimientos a partir de ureas y 1,2-dioles mediante un proceso de AD.²⁹ Esta metodología utiliza el catalizador homogéneo de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ (Esquema 4.2, a) y constituía el único ejemplo de AD aplicada a la síntesis de imidazol-2-onas hasta la elaboración de esta tesis.



Esquema 4. 2. Reacciones descritas en la bibliografía para la obtención de a) imidazolonas y b) oxazolidinonas mediante procedimientos de ciclación deshidrogenativos entre ureas y 1,2-dioles.

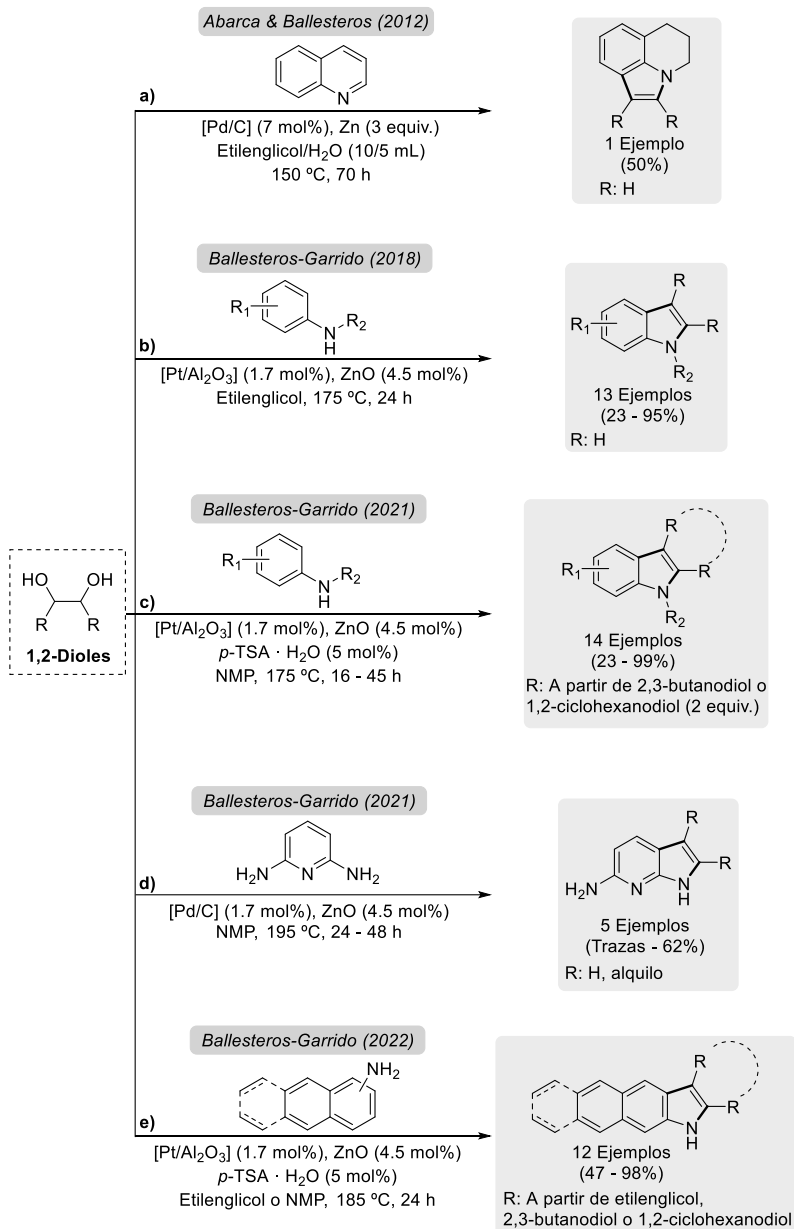
Muy relacionada con esta reacción, en el año 2016 el grupo de Beller reportó la síntesis de oxazolidinonas a partir de ureas y 1,2-dioles utilizando como catalizador una combinación de $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ y la fosfina dppf.⁸⁶ En esta reacción se daba un primer paso de sustitución nucleofílica entre la molécula de urea y el 1,2-diol, en el cual el alcohol actuaba como nucleófilo, seguida de un proceso de BH. Mediante esta metodología se obtuvieron de hasta 15 oxazolidinonas diferentes con buenos rendimientos a partir de ureas y dioles vecinales, llegando a explorar también la versión asimétrica de la reacción (Esquema 4.2, b).

4.1.3. Síntesis de *N*-heterociclos mediante procesos de AD partiendo de dioles y/o ureas mediada por catalizadores heterogéneos

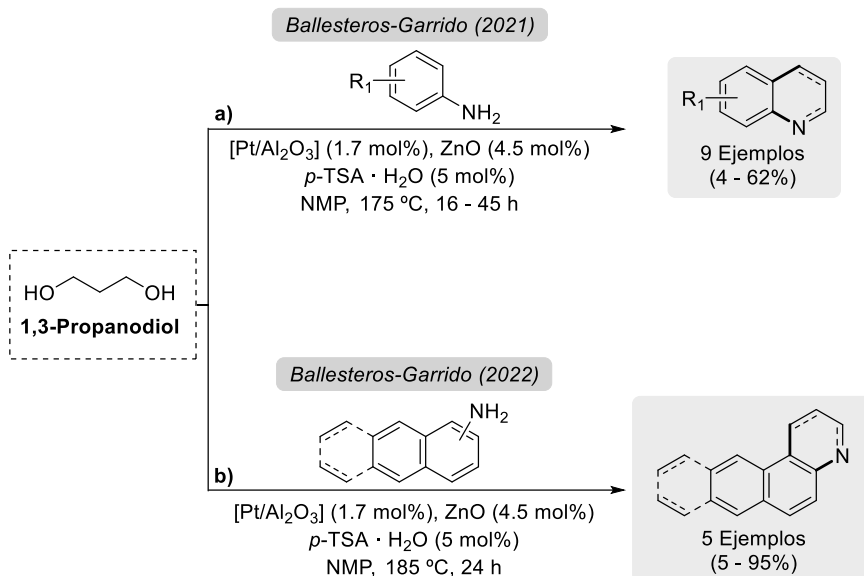
En el contexto de los procesos de préstamo de hidrógeno (BH) o condensaciones deshidrogenativas sin aceptor (AD), la activación deshidrogenativa de dioles acoplada a reacciones de condensación resulta una estrategia muy interesante para la obtención de heterociclos. Los dioles son compuestos con un gran potencial en este sentido ya que presentan dos puntos de anclaje y, por tanto, tienen una estructura muy favorable para obtener compuestos cíclicos. Dado nuestro interés por obtener heterociclos aromáticos de tipo imidazolona mediante metodologías de AD/BH que impliquen el uso de catalizadores heterogéneos, en este apartado se va a hacer una revisión de los métodos descritos para obtener *N*-heterociclos que cumplan estas características.

Así, en el área de la catálisis heterogénea se han descrito un número escaso de ejemplos que impliquen la activación deshidrogenativa de dioles para la obtención de heterociclos nitrogenados. En este contexto, destaca principalmente el trabajo del grupo de Ballesteros-Garrido, en el que se ha estudiado en profundidad esta metodología para la obtención de heterociclos nitrogenados tan relevantes como los (aza)indoles (Esquema 4.3)⁵⁰⁻⁵⁴ y las (tetrahidro)quinolinas (Esquema 4.4),⁵² partiendo de 1,2 o de 1,3-dioles, respectivamente y de aminas aromáticas. En estos trabajos utilizan catalizadores basados en $[\text{Pd}/\text{C}]$ o $[\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ junto con Zn o ZnO como aditivo necesario para activar los dioles en la reacción de deshidrogenación. Es de destacar que se consigue hacer reaccionar dioles tan desactivados como el etilenglicol o el 1,3-propanodiol. Además, en algunos casos es necesaria la adición de *p*-TSA (ácido *p*-toluenosulfónico) para favorecer el proceso de condensación y así obtener el heterociclo nitrogenado deseado.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

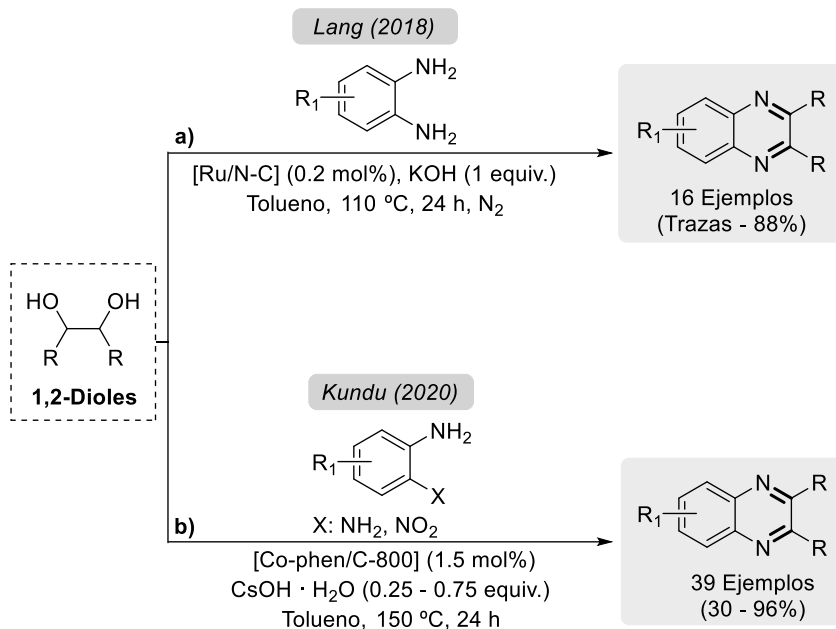


Esquema 4. 3. Reacciones para la obtención de (aza)indoles a partir de 1,2-dioles.



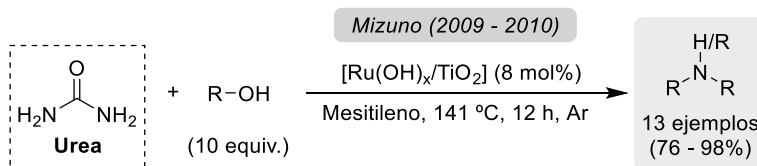
Esquema 4. 4. Reacciones para la obtención de (tetrahidro)quinolinas (poli)aromáticas a partir de 1,3-dioles.

Así mismo, los grupos de Lang⁴⁷ y Kundu⁵⁹ han descrito la obtención de quinoxalinas mediante reacciones de AD utilizando los catalizadores heterogéneos de [Ru/N-C] (carbono dopado con nitrógeno) o [Co-phen/C], respectivamente (Esquema 4.5). En estos trabajos hacen reaccionar diferentes diaminas, o nitroaminas en el caso del trabajo de Kundu (Esquema 4.5, b), con varios 1,2-dioles, aunque en ambos trabajos es necesaria la presencia de aditivos básicos como el KOH o el CsOH para que la reacción tenga lugar.



Esquema 4. 5. Reacciones para la obtención de quinoxalinas a partir de 1,2-dioles.

Hasta el momento, en catálisis heterogénea no se ha descrito ningún procedimiento de tipo AD o BH para la síntesis de heterociclos que implique la utilización de ureas. Sin embargo, muy relacionado con este tipo de reacciones, se ha descrito un procedimiento de BH para obtener aminas alquiladas usando ureas como fuente de nitrógeno. En concreto el grupo de Mizuno describió la reacción entre la urea y diferentes alcoholes catalizada por [Ru(OH)_x/TiO₂] para la obtención de aminas secundarias y terciarias (Esquema 4.6).^{87,88}



Esquema 4. 6. Procedimiento para la obtención de aminas secundarias y terciarias a partir de urea y alcoholes.

A la vista de los antecedentes bibliográficos descritos, queda patente que el desarrollo de un protocolo para la obtención de imidazolonas a partir de ureas y 1,2-dioles utilizando un catalizador heterogéneo estable y reutilizable es un tema de interés actual

en el ámbito de la química orgánica y la catálisis. Además, el posible diseño de un material multifuncional que sea capaz de catalizar los pasos de deshidrogenación y de condensación en cascada, evitándose de esta manera el aislamiento y purificación de los productos intermedios de la reacción y el uso de aditivos ácidos o básicos resulta una estrategia práctica y sostenible.

Así pues, la combinación de nanopartículas de un metal de transición, conocidas por ser activas en procesos deshidrogenativos, junto con soportes basados en óxidos metálicos, que aporten las propiedades ácido-base adecuadas, podría ser un buen punto de partida para afrontar la solución de este reto.

4.2. Objetivos

Teniendo en cuenta el gran interés que tienen las reacciones de AD y la importancia de las imidazolonas, los objetivos de este capítulo de la tesis doctoral son:

- Diseñar un catalizador nanoestructurado heterogéneo, estable y reutilizable, que sea activo en la reacción AD y que permita obtener imidazolonas a partir de ureas y 1,2-dioles.
- Caracterizar adecuadamente los catalizadores sintetizados, de manera que se pueda identificar la especie activa en la reacción y llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad.
- Llevar a cabo estudios mecanísticos que permitan elucidar de qué manera transcurre el proceso.
- Estudiar la generalidad de la reacción utilizando varias ureas y dioles vecinales con características químicas diferentes.

4.3. Resultados y discusión

4.3.1. Estudio de la influencia del metal en la reacción

El estudio de la reacción de AD para la obtención de imidazolonas a partir de ureas y 1,2-dioles se inició evaluando la influencia del metal en el proceso. Para ello, se sintetizaron varios materiales constituidos por nanopartículas de un metal de transición soportadas sobre γ -Al₂O₃. La elección de γ -Al₂O₃ como soporte matriz para comenzar el estudio se decidió teniendo en cuenta los numerosos ejemplos que se han reportado en la literatura de catalizadores activos en procesos de deshidrogenación basados en nanopartículas metálicas sobre este soporte.^{51,52,54,89-99} Los materiales se sintetizaron cargados al 5% en peso del metal correspondiente y se calcinaron a 450 °C durante 4 horas con una rampa de calcinación de 1 °C/min. Antes de ser empleados en los experimentos catalíticos, los materiales se sometieron a un pretratamiento de reducción bajo flujo de H₂ a diferentes temperaturas según el metal (ver el apartado 4.5.1.1. de la sección experimental). Los catalizadores calcinados y luego reducidos se nombran como [Metal/Al₂O₃].

Una vez sintetizados, los materiales se ensayaron como potenciales catalizadores de la reacción entre la *N,N'*-diclohexilurea **1** y el 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** utilizando dibutil éter (*n*-Bu₂O) como disolvente, a 150 °C durante 16 horas (Figura 4.4). De entre todos los materiales probados, únicamente los catalizadores basados en Ag, Ru, Pt y Pd resultaron ser activos en el proceso. Los materiales de Pd, Pt y Ru dieron lugar a la imidazolona **3** en rendimientos de buenos a moderados, mientras que con el catalizador de Ag únicamente se obtuvo **3** en rendimientos bajos. El material [Pd/Al₂O₃] fue el que mejores resultados dio (90% de **3**), incluso ofreciendo una muy buena actividad catalítica cuando se probó sin someterse a un pretratamiento de reducción bajo hidrógeno antes de la reacción (86% de **3**). El sistema [Pt/Al₂O₃] también dio lugar a buenos rendimientos de la imidazolona **3** (78%) que sin embargo fueron más bajos (54%) cuando se probó el material sin haber sido sometido a una reducción previa. Además, como se comenta en el apartado 4.5.1.1 de la sección experimental, el material de [Ru/Al₂O₃] no se calcinó, sino que directamente se redujo a 450 °C bajo flujo de H₂ durante 2 horas. Cabe remarcar que el producto obtenido en todos los casos fue únicamente la imidazolona **3**, compuesto que proviene de una condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol vecinal **2**, junto con una reducción del grupo vinilo presente en el diol **2**.

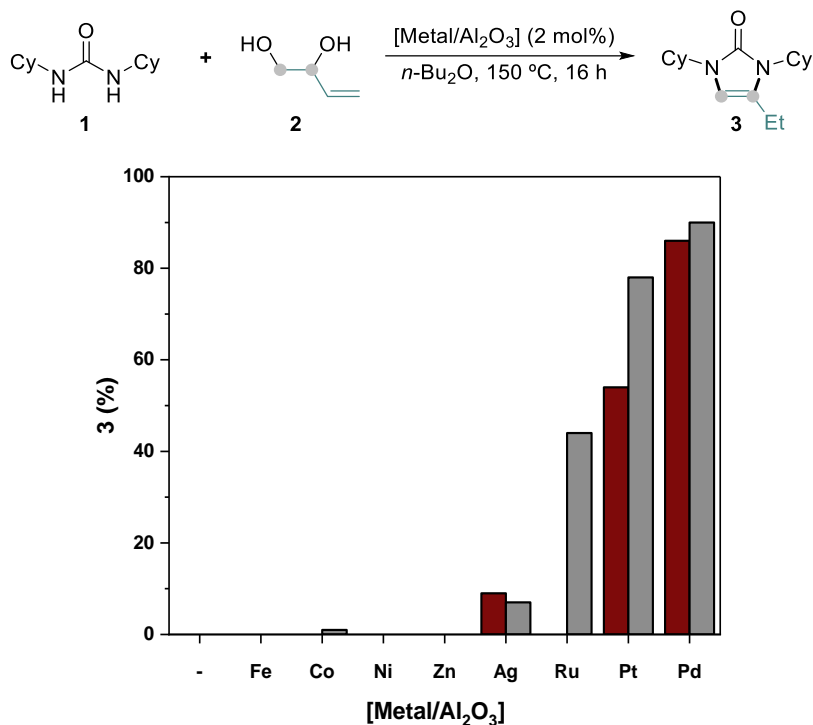


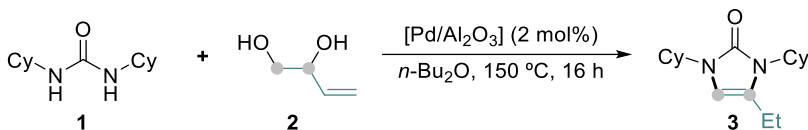
Figura 4. 4. Estudio de la influencia del metal en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), γ -Al₂O₃ (21.3 mg) o catalizador de [Metal/Al₂O₃] (0.01 mmol de metal, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Los rendimientos de **3** se han calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En rojo aparecen los rendimientos de la imidazolona **3** obtenidos al utilizar el catalizador de [Metal/Al₂O₃] únicamente calcinado, mientras que en gris se muestran los rendimientos de **3** obtenidos al utilizar el catalizador de [Metal/Al₂O₃] calcinado y luego reducido antes de ser utilizado en la reacción. El material de [Ru/Al₂O₃] se redujo directamente a 450 °C durante 2 horas bajo flujo de H₂, evitando la etapa de calcinación.

4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción

En vista de los buenos resultados obtenidos con el sistema [Pd/Al₂O₃], se decidió seguir utilizando este material para iniciar la optimización de la reacción. Lo primero que se hizo fue evaluar cuál era la concentración inicial óptima de la urea **1** (Tabla 4.1). Para ello se estudió el efecto de diferentes concentraciones de **1** determinándose que a partir de una concentración 0.5 M se obtenían los mejores rendimientos de la imidazolona **3**,

por lo que se continuó trabajando con esta concentración inicial de **1** (Tabla 4.1, entrada 4).

Tabla 4. 1. Estudio de la influencia de la concentración inicial de la urea **1** en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**.



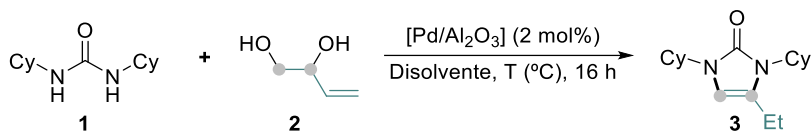
Entrada ^a	Concentración (M)	3 (%) ^b
1	0.06	48
2	0.12	58
3	0.25	74
4	0.5	90
5	0.75	90
6	1	89

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (0.06 - 1 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bEl rendimiento de **3** se ha calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

A continuación, se estudiaron la influencia de la temperatura y del disolvente en la reacción. Como se puede ver en la Tabla 4.2 (entradas de la 1 a la 5) la reacción resultó ser muy dependiente de la temperatura, ya que cuando se hizo a 125 °C se obtuvo un rendimiento de la imidazolona **3** de tan solo un 27% (Tabla 4.2, entrada 4), mientras que cuando se aumentó la temperatura hasta los 150 °C, se alcanzó un 90% de rendimiento de **3** (Tabla 4.2, entrada 5). Por otra parte, tras probar en la reacción distintos disolventes con propiedades fisicoquímicas diferentes, se obtuvieron muy buenos rendimientos del producto **3** al emplear los disolventes apolares *o*-xileno y *n*-Bu₂O (Tabla 4.2, entradas 5 y 6), siendo este último el que mejores resultados dio.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 2. Estudio de la influencia de la temperatura y del disolvente en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**.



Entrada ^a	Temperatura ($^{\circ}C$)	Disolvente	3 (%) ^b
1	r.t.	<i>n</i> -Bu ₂ O	0
2	75	<i>n</i> -Bu ₂ O	<1
3	100	<i>n</i> -Bu ₂ O	2
4	125	<i>n</i> -Bu ₂ O	27
5	150	<i>n</i>-Bu₂O	90
6	150	<i>o</i> -Xileno	82
7	150	Diglima	75
8	150	DMF	42
9	150	DMAc	28
10	150	NMP	26
11	150	PC	0

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), $[Pd/Al_2O_3]$ (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y disolvente (1 mL) a diferentes temperaturas durante 16 h. ^bEl rendimiento de **3** se ha calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

Para finalizar con el estudio de optimización de las condiciones de reacción, se evaluó cual era la cantidad de metal idónea para el proceso, determinándose que con un 2 mol% de $[Pd/Al_2O_3]$ se obtenía el mejor rendimiento de la imidazolona **3** (Figura 4.5).

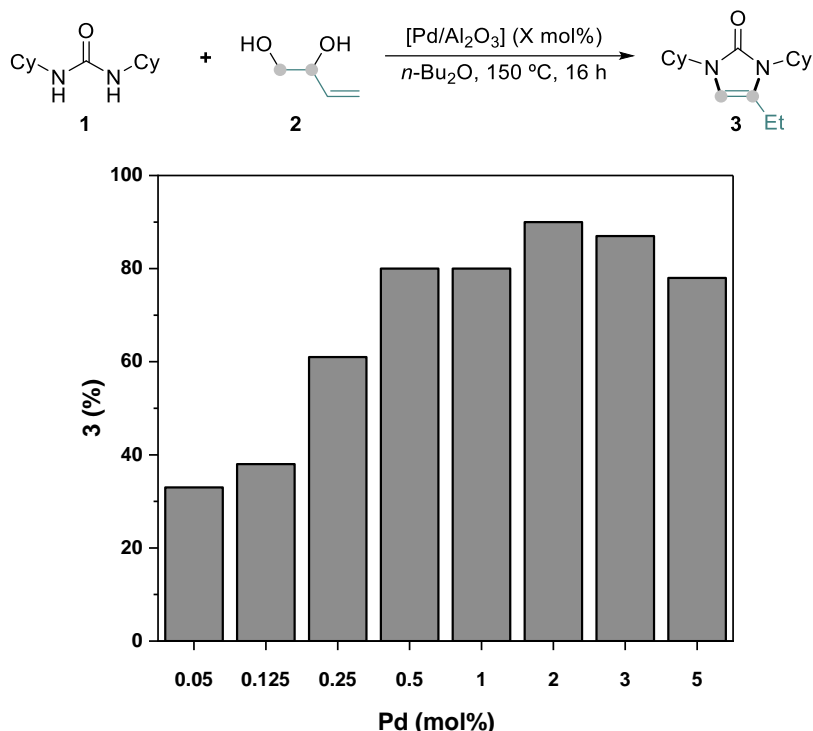


Figura 4. 5. Estudio de la influencia de la cantidad de [Pd/Al₂O₃] (mol%) en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (0.05 - 5 mol %), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Los rendimientos de **3** se han calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

4.3.3. Estudio cinético de la reacción

Una vez optimizados los distintos parámetros de reacción para la condensación deshidrogenativa entre **1** y **2**, se decidió estudiar cinéticamente el proceso comparando el comportamiento catalítico del material [Pd/Al₂O₃], con la versión del material sin haber sido reducido previamente (Figura 4.6). Aunque ambos materiales generan un rendimiento final de la imidazolona **3** similar (Figura 4.4), se observó que la velocidad inicial de la reacción es 1.3 veces superior al emplear el catalizador de [Pd/Al₂O₃] (reducido) en comparación a la velocidad obtenida en presencia del material sin reducir (Figura 4.6), lo que apunta a que, probablemente, el proceso se inicie a partir de especies de Pd(0).

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

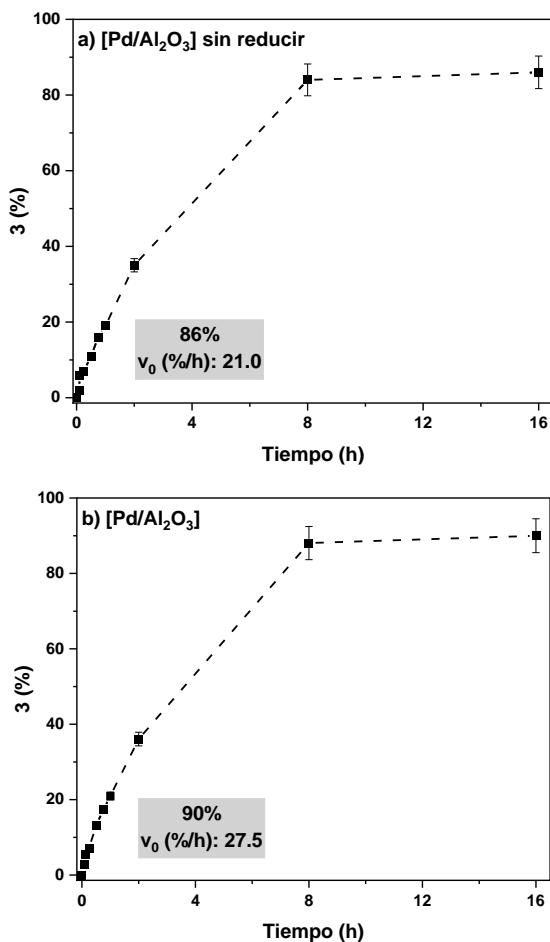
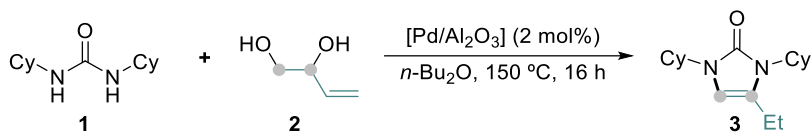


Figura 4. 6. Perfiles cinéticos de la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para la síntesis de la imidazolona **3** empleando diferentes catalizadores: a) $[Pd/Al_2O_3]$ sin reducir previamente y b) $[Pd/Al_2O_3]$. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL , 1 mmol, 2 equiv.), catalizador (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento de **3** se ha calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

A continuación, se estudiaron los órdenes de velocidad de la reacción para los diferentes reactivos que intervienen proceso. Para ello, se determinó la velocidad inicial del proceso para diferentes concentraciones de urea **1**, diol **2** y $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y los resultados de este estudio se muestran en la Figura 4.7.

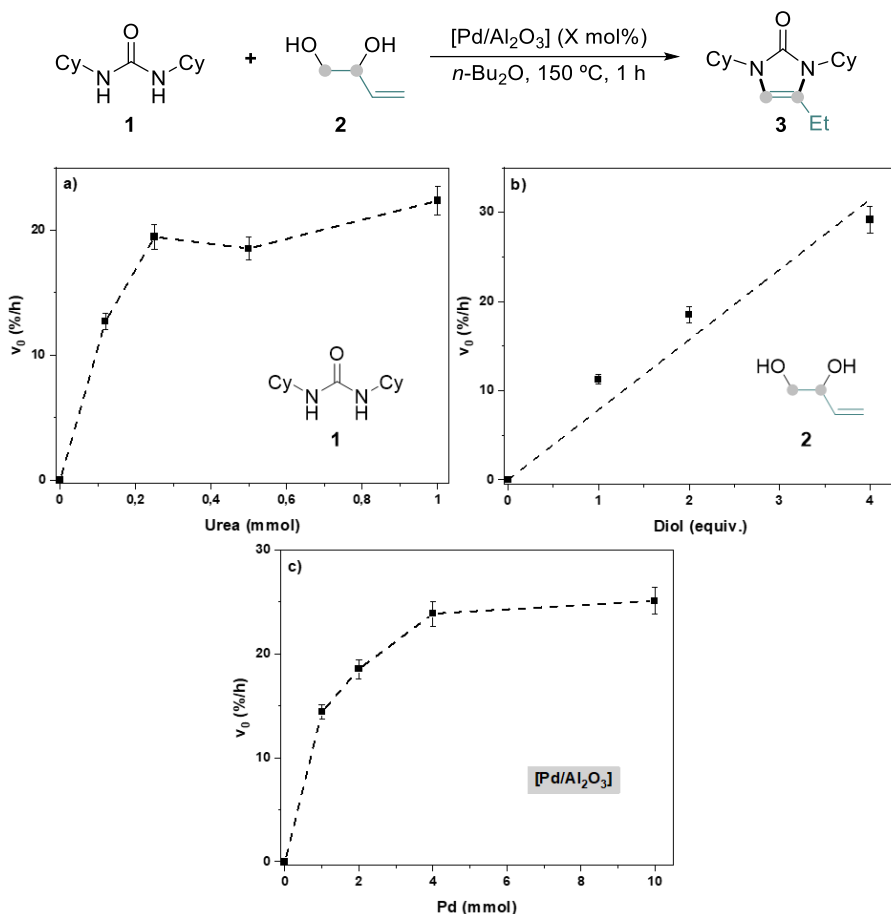


Figura 4. 7. Velocidades iniciales de la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** en función de la cantidad de: a) urea **1**, b) diol **2** y c) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (0 - 1 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (0 - 2 mmol), $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (0 - 10 mol%) y $n\text{-Bu}_2\text{O}$ (1 mL) a 150°C durante 1 h. El rendimiento de **3** se ha calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre.

En el caso del diol **2**, puede observarse una dependencia lineal entre la velocidad inicial y la concentración que hace deducir que la reacción es de primer orden para el alcohol.

Aunque se observa una saturación a concentraciones altas de urea **1** y [Pd/Al₂O₃], a bajas concentraciones también se observó una dependencia lineal que puede interpretarse como un orden uno de reacción. La ecuación de velocidad del proceso se muestra en la ecuación 4.1.

$$V_o = V_{app} \cdot [\text{Urea}]^1 \cdot [\text{Diol}]^1 \cdot [\text{Pd}]^1 \quad (\text{Ecuación 4.1})$$

4.3.4. Estudio mecanístico de la reacción

En este apartado de pruebas mecanísticas se pretende hacer una primera aproximación global a las diferentes etapas que componen el mecanismo de esta reacción, de manera que la siguiente optimización del material activo se pueda hacer siguiendo datos objetivos. Al final del capítulo, con toda la información recopilada en este apartado y en los siguientes se podrán refinar estos estudios y proponer un mecanismo de reacción más detallado.

Tal y como se ha señalado anteriormente, el grupo vinilo del diol **2** aparece reducido en la imidazolona **3**. Esto apunta claramente a que la reacción transcurre mediante un mecanismo deshidrogenativo. Para determinar si este mecanismo puede considerarse de tipo deshidrogenación sin aceptor (AD), se decidió estudiar la reacción entre la urea **1** y el 1-fenil-1,2-etanodiol **4** (Figura 4.8), dado que el grupo fenilo es más difícil de reducir en presencia de hidrógeno o hidruros metálicos. En esta reacción se pudo obtener la correspondiente imidazolona **5** con un 95% de rendimiento, lo cual señala a que efectivamente el mecanismo puede ser de AD. Un mecanismo de AD implicaría la formación concomitante de hidrógeno en el proceso, por tanto, se pensó que la manera más directa de comprobar esta vía mecanística sería la detección de hidrógeno en la reacción. Así, se tomó muestra de la fase gaseosa de la reacción entre la urea **1** y el 1-fenil-1,2-etanodiol **4** en las condiciones optimizadas a las 16 horas. En la Figura 4.8 se puede observar el cromatograma de gases obtenido en el que claramente se observa la presencia de hidrógeno, confirmándose el mecanismo de AD.

En este punto, se quiso explorar el comportamiento de la reacción (tanto en cuanto a rendimiento final de producto obtenido como a la velocidad inicial observada) al llevarla a cabo en una atmósfera de aire (como habitualmente la habíamos llevado a cabo), nitrógeno y oxígeno (Tabla 4.3). Como puede observarse, la velocidad inicial de la reacción en las tres atmósferas estudiadas no sufre cambios significativos, lo cual descartaría un mecanismo oxidativo y confirmaría el mecanismo deshidrogenativo. Es

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

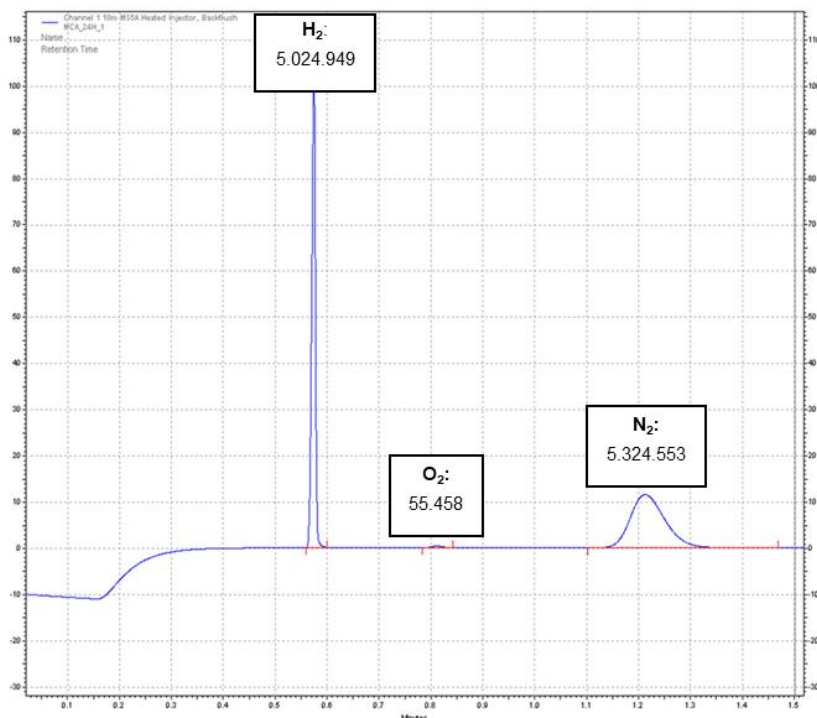
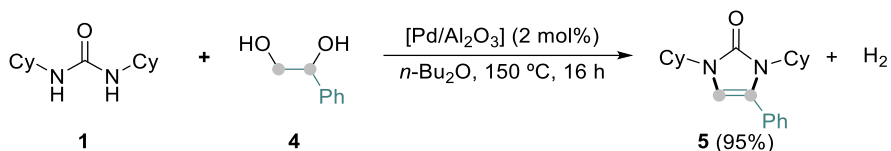
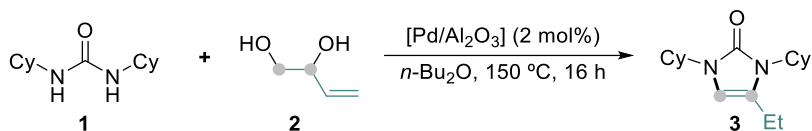


Figura 4. 8. Cromatograma que muestra el H_2 generado como subproducto en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **4** para la síntesis de la imidazolona **5**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1-fenil-1,2-etanodiol **4** (138.2 mg, 1 mmol, 2 equiv.), $[Pd/Al_2O_3]$ (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), 1,3,5-trimetoxibenceno (TMB) (45 mg, 0.27 mmol) y $n-Bu_2O$ (1 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento de **5** se ha calculado por RMN 1H utilizando el TMB como patrón interno.

interesante destacar que cuando la reacción se hizo bajo atmósfera de O_2 (Tabla 4.3, entrada 3), el rendimiento de la imidazolona **3** fue menor que en los otros dos casos. Una ventaja destacable que tiene este método es que es totalmente tolerante a condiciones atmosféricas, por lo que evita inconvenientes relacionados con el hecho de trabajar en atmósfera inerte.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 3. Estudio de la influencia de la atmósfera en la que se lleva a cabo la reacción en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**.

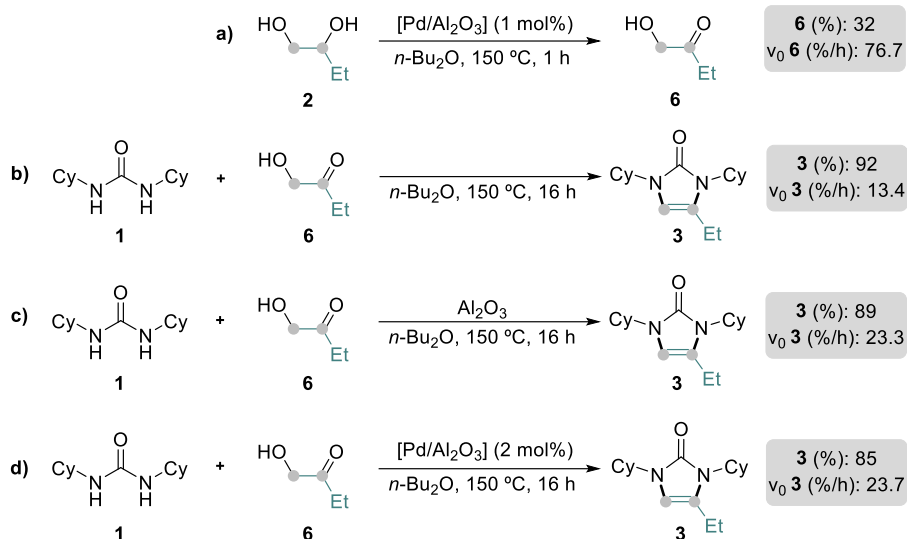


Entrada ^a	Atmósfera	3 (%) ^b	<i>v</i> _o 3 (%/h) ^b
1	Aire	90	27.5
2	Nitrógeno	84	27.4
3	Oxígeno	66	27.4

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Antes de comenzar cada reacción, el vial que contenía la mezcla de reacción se purgó tres veces con aire, N₂ o O₂, y la reacción se hizo con un globo que contenía el gas correspondiente en cada caso. ^bEl rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

Con todos estos resultados, se puede proponer que el proceso estudiado transcurriría a través de dos etapas consecutivas: la primera de ellas sería la reacción de deshidrogenación del 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** a la 1-hidroxibutan-2-ona **6** catalizada por el Pd, seguida de una etapa de condensación entre la urea **1** y la aciloína **6** para dar como producto final la imidazolona **3**. Es interesante tener en cuenta que la aciloína **6** puede dar lugar a una condensación para formar la correspondiente imina que puede isomerizar a un compuesto con estructura de enamina y enol, el cual por tautomería ceto-enólica puede dar lugar al correspondiente aldehído que sufrirá la segunda condensación (este mecanismo se detallará al final del capítulo en la Figura 4.29). Para determinar cuál es la etapa limitante de la reacción global se estudiaron cinéticamente las dos etapas por separado (Esquema 4.7). Se pudo determinar que la velocidad inicial de la reacción de deshidrogenación del diol **2** a la aciloína **6** es de 76.7 %/h (Esquema 4.7, a), mientras que la reacción de condensación entre la urea **1** y la α -hidroxicetona **6** en presencia del material de [Pd/Al₂O₃] resultó tener una velocidad inicial de 23.7 %/h (Esquema 4.7, d), mucho más similar a la velocidad de inicial de la reacción global (27.5%/h) (Figura 4.6, b), por lo que se puede concluir que la etapa que limita la velocidad del proceso global es la de la reacción de condensación entre la urea **1** y la

aciloína **6**. Es de destacar que el rendimiento final de aciloína **6** que se obtuvo tras la reacción de deshidrogenación del diol **2** fue bajo (32%), lo cual se atribuye a la degradación de la aciloína bajo las condiciones de reacción en ausencia de la correspondiente urea.



Esquema 4. 7. Experimentos control llevados a cabo para determinar la etapa limitante de la velocidad de la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para la síntesis de la imidazolona **3**. a) Reacción de deshidrogenación del 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** a la 1-hidroxibutan-2-ona **6**. Condiciones de reacción: 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL , 1 mmol), $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (21.3 mg, 0.01 mmol, 1 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 1 h. Las reacciones de condensación entre la urea **1** y 1-hidroxibutan-2-ona **6** para la síntesis de la imidazolona **3** se hicieron bajo las siguientes condiciones: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1-hidroxibutan-2-ona **6** (84 μL , 1 mmol, 2 equiv.), sin catalizador (reacción b), $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ calcinada (21.3 mg, reacción c), $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%, reacción d), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento de los productos **3** y **6** así como las velocidades iniciales de las reacciones se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

Por otra parte, los experimentos control de la reacción de condensación entre **1** y **6** en ausencia del catalizador (Esquema 4.7, b) o sólo con $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ calcinada (Esquema 4.7, c) muestran como el proceso se ve claramente favorecido por la presencia del soporte de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ al incrementarse la velocidad de la reacción en 1.7 veces en comparación a cuando este soporte no está presente en el medio (Esquema 4.7, b), y como la presencia del Pd parece no ser determinante en esta etapa del proceso.

4.3.5. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd

Los resultados obtenidos en el apartado anterior en los que se demuestra que la velocidad inicial de la etapa de condensación se acelera en presencia de γ -Al₂O₃ apuntan a un posible papel relevante de este soporte en el proceso, sobre todo teniendo en cuenta que la condensación es la etapa lenta de la reacción global. Además, el grupo del Prof. Shimizu estudió en 2009 la reacción AD de alcoholes catalizada por [Ag/ γ -Al₂O₃], en el que la γ -Al₂O₃, con la presencia de sitios ácidos y básicos en su estructura, resultó ser el mejor soporte para el proceso en comparación con otras matrices sólidas de carácter básico o ácido - neutro.¹⁰⁰ Dado el papel tan relevante que parece que presenta

Tabla 4. 4. Propiedades fisicoquímicas de los materiales de [Pd/soporte] y su actividad catalítica en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**.

Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	NPs de Pd (nm) ^c	NH ₃ ads. (μmol/g) ^d	3 (%) ^e	v ₀ 3 (%/h) ^e
1	[Pd/CaO]	42	3.2	6	51	6.8
2	[Pd/MgO]	5	2.6	7	49	10.6
3	[Pd/SiO ₂]	280	4.6	30	52	8.3
4	[Pd/ZrO ₂]	69	2.8	107	54	7.6
5	[Pd/TiO ₂]	42	2.5	127	65	8.3
6	[Pd/Al₂O₃]	180/210^f	2.8	200/232^g	90	27.5

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/soporte] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^cDiámetro medio de las nanopartículas (NPs) de Pd calculado a partir de las medidas de STEM. ^dCantidad total de NH₃ adsorbido determinada por TPD-NH₃. ^eEl rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. ^fBET de γ -Al₂O₃. ^gCantidad total de NH₃ adsorbido por la γ -Al₂O₃.

el soporte en el proceso estudiado, nos planteamos estudiar la influencia del uso de otros óxidos metálicos, con diferentes propiedades ácido - base, como soportes capaces de estabilizar los nanoagregados de Pd. De esta manera se prepararon los materiales nanoestructurados de [Pd/CaO], [Pd/MgO], [Pd/SiO₂], [Pd/ZrO₂] y [Pd/TiO₂] y se evaluó su actividad catalítica en la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** (Tabla 4.4). Todos estos materiales dieron lugar la imidazolona **3** con rendimientos moderados (49 - 65%) y con velocidades iniciales de reacción considerablemente más bajas que cuando se utilizó el catalizador de [Pd/Al₂O₃], remarcando la relevancia del soporte en esta transformación.

Por otra parte, estos materiales de Pd soportado sobre varios óxidos metálicos se ensayaron tanto en la reacción de deshidrogenación del diol **2** para dar la aciloína **6**

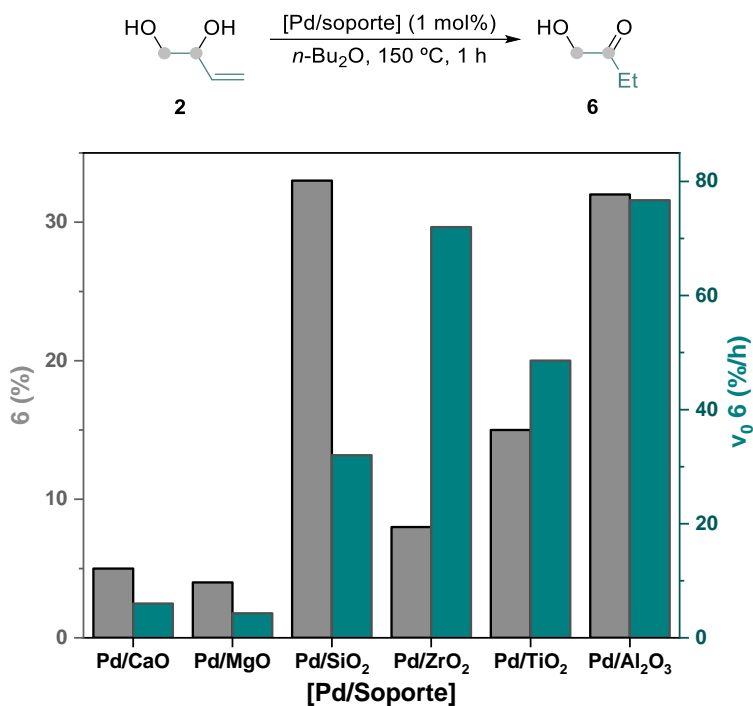


Figura 4. 9. Estudio de la influencia del soporte en la reacción de deshidrogenación del diol **2** a la aciloína **6**. Condiciones de reacción estándar: 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol), [Pd/soporte] (21.3 mg, 0.01 mmol de metal, 1 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 1 h. El rendimiento del producto **6** y las velocidades iniciales de las reacciones se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En gris se representa el rendimiento final del producto **6**, mientras que en azul turquesa se representa la velocidad inicial de la reacción de deshidrogenación del diol **2**.

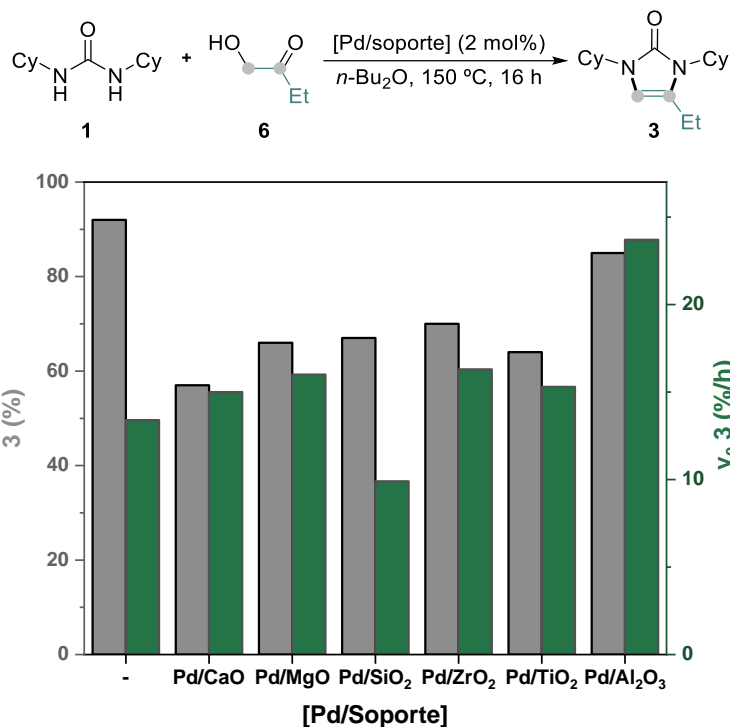


Figura 4. 10. Estudio de la influencia del soporte en la reacción de condensación entre la urea **1** y la aciloína **6** para la obtención de la imidazolona **3**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1-hidroxiбутан-2-она **6** (84 μL, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/soporte] (21.3 mg, 0.01 mmol de metal, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento del producto **3** y las velocidades iniciales de las reacciones se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En gris se representa el rendimiento final la imidazolona **3** y en verde la velocidad inicial de la reacción de ciclación entre **1** y **6**.

(Figura 4.9) como en la reacción de condensación entre la urea **1** con la α-hidroxicetona **6** (Figura 4.10) para dar la imidazolona **3**, observándose de nuevo que el sistema [Pd/Al₂O₃] es el material con el que mejores resultados se obtuvieron en cada una de las dos etapas por separado, al igual que ocurre en la reacción global (Tabla 4.4, entrada 6). Es de destacar que al igual que ocurre con [Pd/Al₂O₃] (Esquema 4.7 y Figura 4.9), la reacción de deshidrogenación del diol **2** hecha con todos los demás materiales, también dio lugar a rendimientos de la aciloína **6** bajos (Figura 4.9).

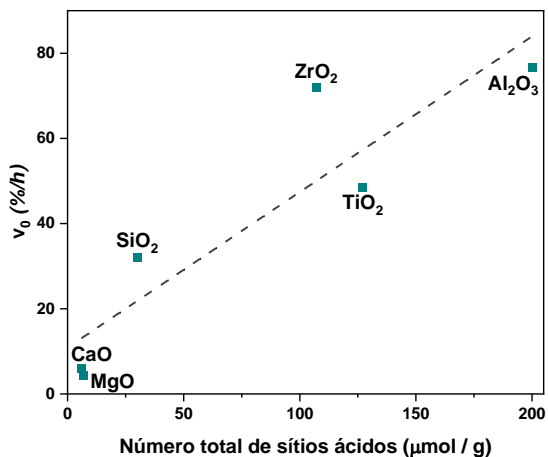
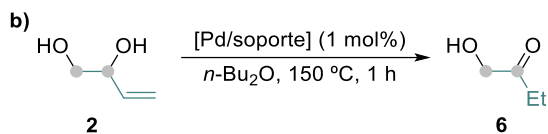
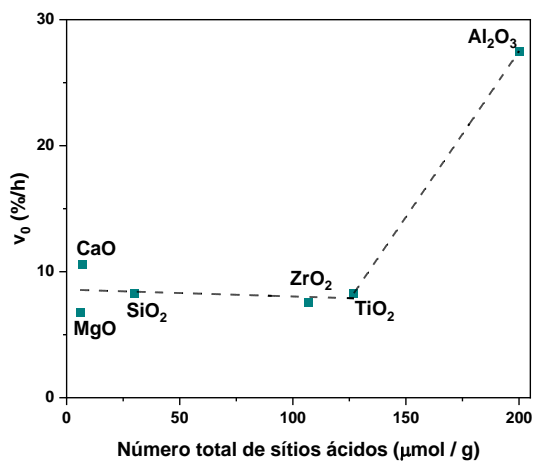
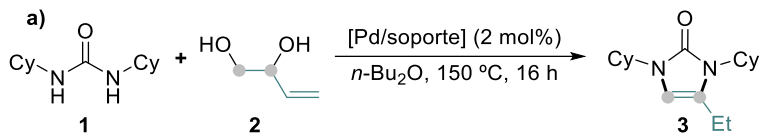
Las reacciones de condensación entre un compuesto carbonílico y un nucleófilo pueden catalizarse en medio ácido o básico. Además, tal y como se ha comentado previamente,

se han publicado varios trabajos en los que se demuestra que las reacciones de deshidrogenación catalizadas por nanopartículas metálicas soportadas sobre soportes de tipo óxido metálico están fuertemente influenciadas por las propiedades ácido-base del soporte, destacando la gran aportación en este ámbito hecha por el grupo de investigación del Prof. Shimizu.^{89,91,94,100,101} Teniendo todo esto en cuenta, se decidió analizar la acidez de los diferentes materiales sintetizados mediante TPD-NH₃ ya que esta técnica permite cuantificar la densidad de los sitios ácidos presentes en un catalizador sólido y determinar además su fuerza (Tabla 4.4 y Figura 4.37 de la sección experimental). De esta manera, se pudo comprobar como los catalizadores de [Pd/CaO] y [Pd/MgO], considerados materiales básicos, apenas presentan sitios ácidos en su estructura (Tabla 4.4, entradas 1 y 2), en cambio para el resto de los materiales se detectaron sitios ácidos, pudiendo ordenarse su cantidad como se expone a continuación: [Pd/Al₂O₃] > [Pd/TiO₂] > [Pd/ZrO₂] > [Pd/SiO₂]. Además, en los perfiles de TPD-NH₃ de estos materiales se observó un máximo a temperaturas comprendidas entre 193 y 196 °C (Figuras 4.37 de la sección experimental) que se puede asociar a la presencia de sitios ácidos débiles en los catalizadores.^{102,103} También se determinó que el soporte calcinado de γ -Al₂O₃ tiene ligeramente más sitios ácidos que el catalizador de [Pd/Al₂O₃] (Tabla 4.4, entrada 6) con máximos a 234, 405, 652 y 693 °C asociados a la presencia de sitios ácidos débiles, medios y fuertes, respectivamente (Figura 4.37, h de la sección experimental).

Con el fin de complementar la información anterior y ver de una manera más global las características ácido-base del catalizador de [Pd/Al₂O₃], se analizó mediante TPD-CO₂ este catalizador y el soporte calcinado de γ -Al₂O₃, observándose que los sitios básicos de estos materiales (70 y 12 μ mol/g para la γ -Al₂O₃ y [Pd/Al₂O₃], respectivamente) eran significativamente inferiores a sus sitios ácidos. Además, el perfil de TPD-CO₂ del catalizador de [Pd/Al₂O₃] muestra la presencia de máximos a 101, 209 y 689 °C asociados con sitios básicos débiles, medios y fuertes, respectivamente, mientras que en el caso de la γ -Al₂O₃ solo se detectaron los máximos correlacionados con la presencia de sitios básicos débiles y fuertes (101 y 629 °C) (Figura 4.39 de la sección experimental).

Una vez se contaba con toda esta información, decidimos llevar a cabo un análisis de la misma representando las velocidades iniciales de las reacciones de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** (Figura 4.11. a), de la deshidrogenación del diol **2** (Figura 4.11. b) y la de la condensación entre **1** y la α -hidroxicetona **6** (Figura 4.11, c) en función del número total de sitios ácidos de los catalizadores de Pd ensayados. Este análisis reveló que en el caso de la reacción de deshidrogenación del diol **2** se observa

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



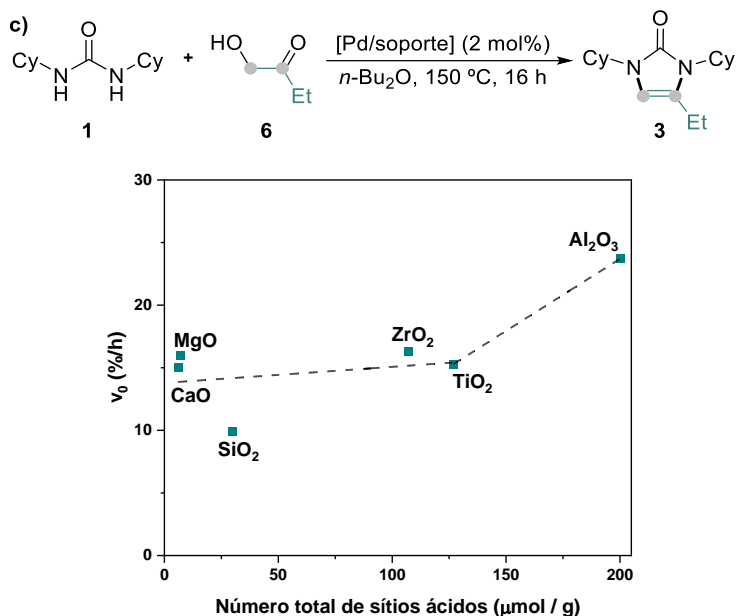


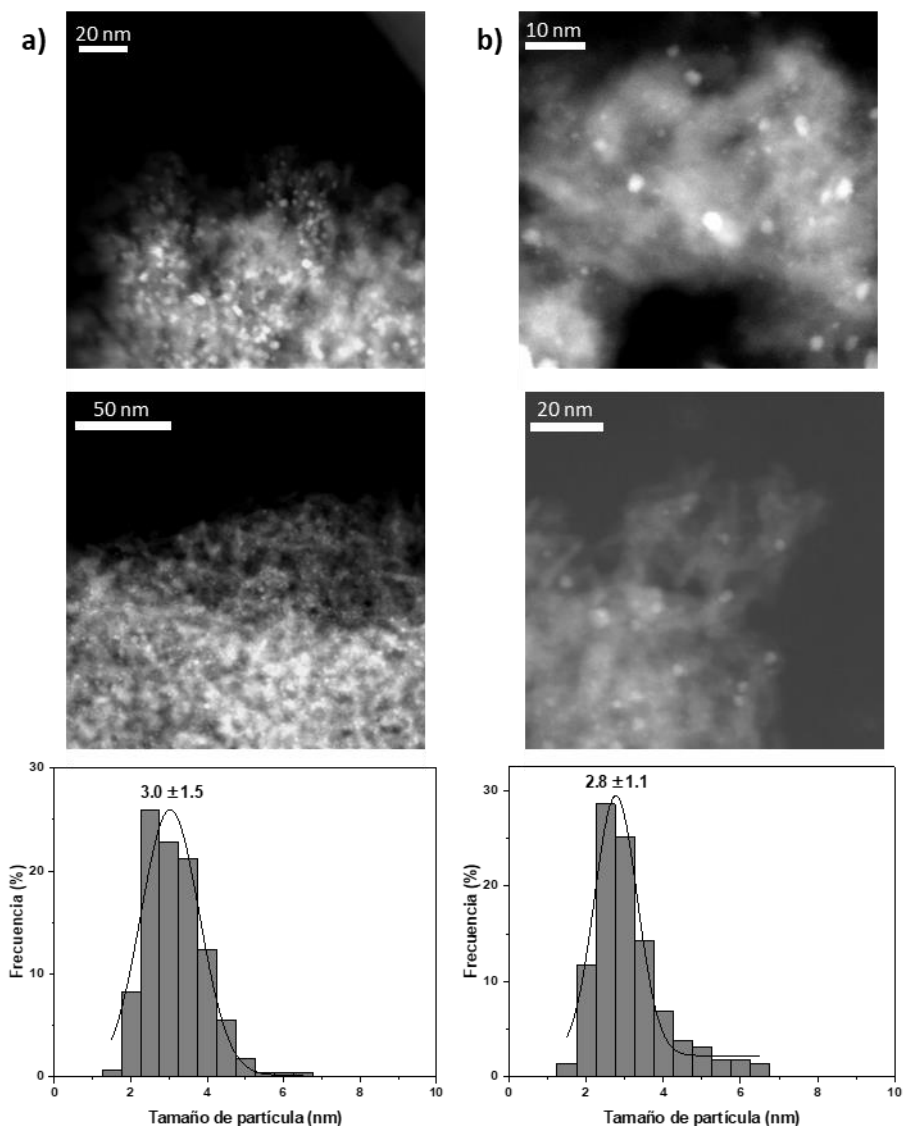
Figura 4. 11. Representación de las velocidades iniciales (r_0) frente al número total de sitios ácidos en los catalizadores de [Pd/soporte] en las reacciones de: a) ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para generar la imidazolona **3**, b) deshidrogenación del diol **2** a la aciloína **6**, y c) condensación entre la urea **1** y la aciloína **6**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (0 - 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (0 - 1 mmol) o 1-hidroxibutan-2-ona **6** (0 - 1 mmol), [Pd/soporte] (1 - 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 1 o 16 horas. Los rendimientos y las velocidades iniciales de las reacciones se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

una relación lineal entre la velocidad inicial del proceso para los diferentes materiales y la cantidad de sitios ácidos presentes en los mismos. Esto parece indicar que los sitios ácidos de los materiales parecen tener una gran relevancia en la etapa de deshidrogenación, tal y como sugería el trabajo del Profesor Shimizu.¹⁰⁰

Con el fin de comprender qué otras características estructurales presenta el material [Pd/Al₂O₃] y la posible relación con su elevada actividad en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre **1** y **2** para generar la imidazolona **3**, se llevó a cabo una caracterización detallada de todos los catalizadores sintetizados. De esta manera se determinó que los materiales de [Pd/SiO₂] y [Pd/Al₂O₃] (Tabla 4.4, entradas 3 y 6) son los que, con diferencia, poseen mayor área específica en comparación con los demás catalizadores testados.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Para estudiar más a fondo las características morfológicas y estructurales de los diferentes materiales sintetizados y determinar el tamaño de las nanopartículas de Pd en ellos, todos los catalizadores sintetizados se analizaron mediante HAADF-HRSTEM (Tabla 4.4 y Figura 4.33 de la sección experimental). De esta manera, se vio como los tamaños medios de las nanopartículas de Pd en todos los materiales fue de en torno a



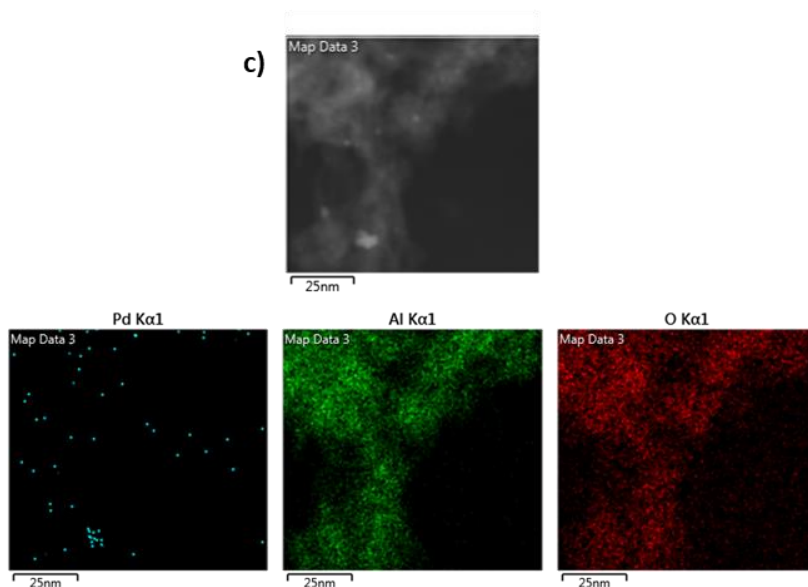


Figura 4. 12. Imágenes de STEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de Pd del catalizador de: a) [Pd/Al₂O₃] sin reducir y b) [Pd/Al₂O₃]. c) mapa de STEM-EDX de Pd, Al y O en el catalizador de [Pd/Al₂O₃].

3 nm, a excepción del catalizador de [Pd/SiO₂] en el que el tamaño medio resultó ser de 4.6 nm (Tabla 4.4, entrada 3).

También se determinó que el tamaño de las nanopartículas de Pd parece no verse influenciado por el pretratamiento de reducción al que se somete al catalizador antes de ser utilizado en la reacción, ya que el tamaño medio de las nanopartículas de Pd en el catalizador de [Pd/Al₂O₃] sin reducir resultó ser de 3 nm (Figura 4.12, a), mientras que en el catalizador sometido al pretratamiento de reducción fue de 2.8 nm (Figura 4.12, b). El análisis de la muestra mediante mapeo de STEM-EDX (Figura 4.12, c) confirmó que el Pd está distribuido uniformemente a lo largo de la matriz soporte en el material [Pd/Al₂O₃]. Para finalizar con la caracterización del material [Pd/Al₂O₃] mediante microscopía electrónica, este se analizó mediante HR-TEM y EDX (Figuras 4.35 y 4.36 de la sección experimental), confirmándose la presencia del Pd en el material y su distribución uniforme en superficie.

Por otra parte, se analizaron los materiales obtenidos mediante difracción de rayos X. Así, el difractograma de rayos X del catalizador de [Pd/Al₂O₃] (Figura 4.13) muestra la presencia de los picos a valores de 2θ de 39.9, 46.3, 67.8, 81.9 y 86.4° que se corresponden, respectivamente, con los planos del Pd metálico con estructura cúbica

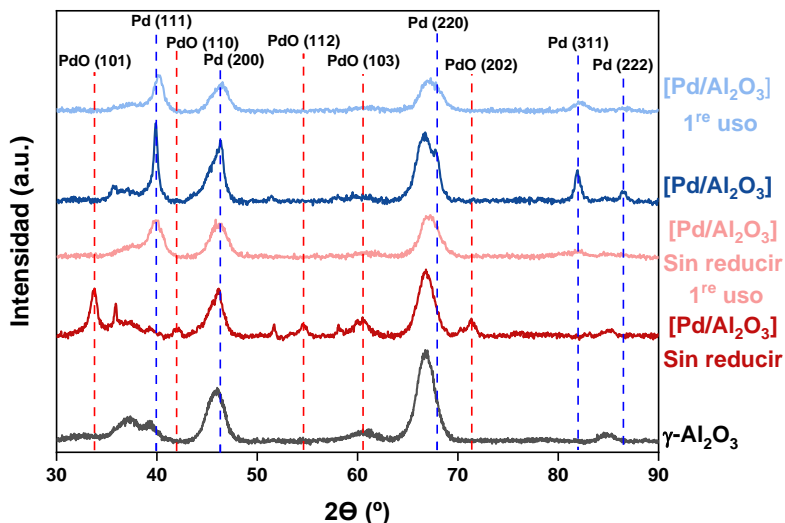


Figura 4. 13. Patrones de difracción de rayos X de la γ -Al₂O₃ (negro), del catalizador de [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente (rojo oscuro), del catalizador de [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de haber sido utilizado en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para la síntesis de la imidazolona **3** (rojo claro), del catalizador de [Pd/Al₂O₃] (azul oscuro) y del catalizador de [Pd/Al₂O₃] después de haber sido utilizado en la reacción entre **1** y **2** (azul claro).

centrada en las caras (111), (200), (220), (311) y (222) (JCPDS n° 00-046-1043). Por el contrario, el patrón difracción del material de [Pd/Al₂O₃] sin reducir muestra los picos a valores de 2θ de 33.8, 42.2, 54.6, 60.5 y 71.4° que se corresponden, respectivamente, con los planos del PdO con estructura tetragonal (101), (110), (112), (103) y (202) (JCPDS n° 00-041-1107). Es interesante remarcar que cuando se utilizó el sistema [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente en la reacción, el patrón de difracción de rayos X de este material después de la reacción fue similar al del material de [Pd/Al₂O₃], lo que permite deducir que los cristales de PdO de un tamaño superior a 4 - 5 nm detectados por XRD se reducen bajo las condiciones de reacción (Figura 4.13). También se observó que el patrón de XRD de [Pd/Al₂O₃] tras ser utilizado en la reacción, muestra la permanencia de los picos correspondientes al Pd metálico en este material usado (Figura 4.13). Finalmente, es importante remarcar que el hecho de que la forma de los picos de los patrones de XRD de los materiales de [Pd/Al₂O₃] reducido y sin reducir previamente (Figura 4.13) sean anchos o tengan extremos anchos y, que además tengan puntas más estrechas, surge la presencia de cristales pequeños o la mezcla de cristales de diferentes tamaños en ambos materiales.¹⁰⁴ Todos los demás sistemas [Pd/suporte] se caracterizaron también mediante XRD, observando en todos los casos la presencia de los picos característicos

del Pd metálico, en los materiales reducidos, y del PdO, en los materiales sin reducir (Figura 4.31 de la sección experimental).

La espectroscopía Raman permite detectar la presencia de nanopartículas pequeñas de PdO (de menos de 4 nm) en materiales nanoestructurados al analizarlos a una longitud de onda de 514 nm.^{105,106} En este punto, era interesante analizar mediante esta técnica todos los materiales reducidos de [Pd/soporte] con el fin de determinar si tenían nanopartículas de PdO pequeñas que no se llegaron a detectar por DRX en su estructura. En el espectro de Raman del material [Pd/Al₂O₃] sin reducir (Figura 4.14) se observa la presencia de un pico a 646 cm⁻¹ que se asocia a las nanopartículas de PdO de un tamaño inferior a 4 nm presentes en este material. Esta señal desaparece por completo en el espectro del mismo material después de haber sido sometido a tratamiento bajo H₂, lo que indicaría la completa reducción de las nanopartículas de PdO en este catalizador. Esto mismo ocurre también en el caso de los materiales [Pd/CaO], [Pd/MgO], [Pd/ZrO₂] y [Pd/TiO₂]. Por el contrario, la presencia del pico a 637 cm⁻¹ en el espectro de Raman de [Pd/SiO₂] estaría indicando la reducción incompleta de las nanopartículas de PdO de menos de 4 nm en este material. Es de destacar que en el caso del espectro de Raman del sistema [Pd/TiO₂] se observa la presencia de dos señales a 511 y 636 cm⁻¹ que son debidas, en principio, al propio soporte de TiO₂ (Figura 4.14).¹⁰⁷

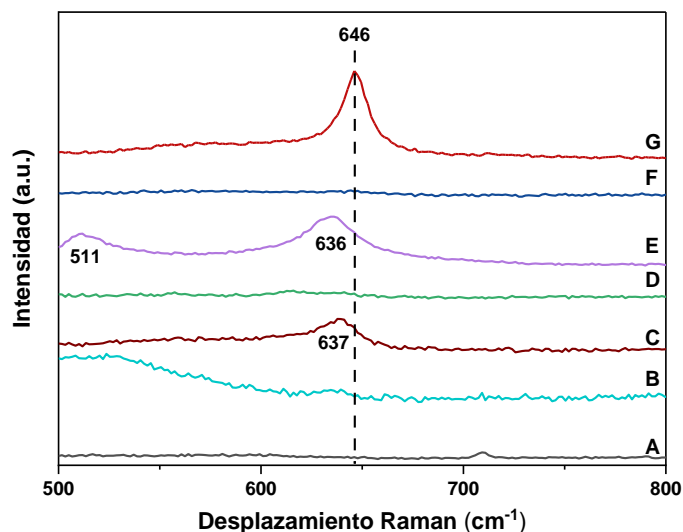


Figura 4. 14. Espectros de Raman de: A) [Pd/CaO], B) [Pd/MgO], C) [Pd/SiO₂], D) [Pd/ZrO₂], E) [Pd/TiO₂], F) [Pd/Al₂O₃] y G) [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente.

La técnica de TPR (*Temperature Programmed Reduction*) es una técnica de análisis térmico que mide el consumo de hidrógeno por parte de una muestra de material sometida a un gradiente de temperatura. Esta técnica resulta útil para conocer la temperatura de reducción óptima de un material, pero también nos da mucha información a la hora de caracterizarlo. En el caso de los materiales basados en nanopartículas de Pd sobre diferentes soportes hay que tener en cuenta que la naturaleza química de las diferentes nanopartículas y sus diferentes tamaños pueden implicar la observación de diferentes temperaturas de reducción. Además, también se debe de considerar que en muchos casos los soportes no son inertes en cuanto a su reducción. Así, en la Figura 4.15 se muestran los perfiles de TPR para todos los materiales [Pd/soporte] sin reducir. En todos los casos se detectaron dos o más picos a temperaturas inferiores a 200 °C, sugiriendo que la reducción del PdO al Pd(0) en estos materiales ocurría por debajo de esta temperatura. En los estudios de TPR, el consumo de hidrógeno a temperaturas más elevadas se ha asociado con la presencia de nanopartículas de menor tamaño debido a la existencia de interacciones más fuertes entre el metal y el soporte.^{103,108} La presencia de varios picos en los perfiles de TPR de los materiales [Pd/soporte] a diferentes temperaturas, confirmaría que estos materiales están constituidos por nanopartículas de Pd de diferentes tamaños, tal y como sugieren los estudios de STEM, XDR y Raman (Figura 4.12, Figura 4.13 y Figura 4.14, respectivamente). Además, la existencia de picos de baja intensidad a temperaturas de alrededor de 300 °C en prácticamente todos los materiales estudiados (Figura 4.15), se atribuye a la reducción de las nanopartículas pequeñas de PdO o del soporte.¹⁰³ Por otra parte, el pico de gran intensidad que aparece a 638 °C en el material de [Pd/MgO] sin reducir se atribuye a la formación de especies de Mg₃H o Mg₃OH debido a la reducción del propio soporte de MgO.¹⁰⁹ Por último, es importante remarcar que el pico negativo que aparece a 72 °C en los gráficos de TPR de los materiales [Pd/TiO₂] y [Pd/Al₂O₃] sin reducir (Figura 4.15), puede ser debido a que la mayoría de las nanopartículas de PdO de estos catalizadores se reducen alrededor de 25 °C en atmósfera de H₂ generando las especies de β-PdH, las cuales descomponen a temperaturas mayores ocasionando este pico negativo.¹⁰³

Por lo tanto, a la vista de los resultados de la Figuras 4.13, 4.14 y 4.15 se puede concluir que en el material [Pd/Al₂O₃] todo el Pd está reducido, ya que el patrón de XRD (Figura 4.13) muestra que las nanopartículas de Pd > 5 nm en este material son de Pd(0), y por espectroscopía Raman (Figura 4.14) no se detecta la presencia de nanopartículas de PdO < 4 nm. Además, por TPR (Figura 4.15) se corrobora que la mayoría de las nanopartículas

de PdO en este catalizador se reducen por debajo de 200 °C, que es la temperatura a la que se reduce el material bajo flujo de hidrógeno antes de utilizarse en la reacción.

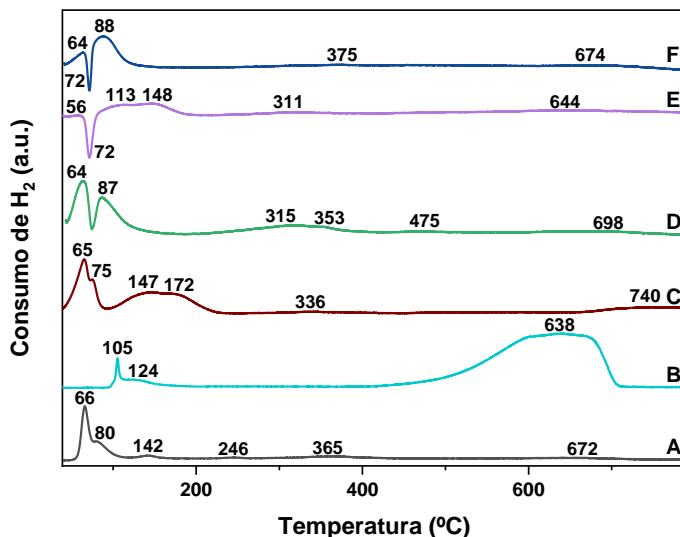
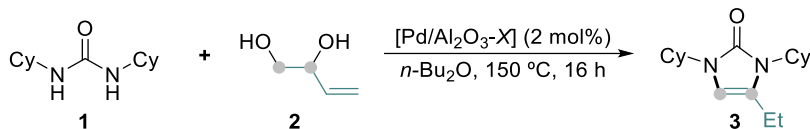


Figura 4. 15. Gráficas de TPR de los materiales sin reducir de A) [Pd/CaO], B) [Pd/MgO], C) [Pd/SiO₂], D) [Pd/ZrO₂], E) [Pd/TiO₂], F) [Pd/Al₂O₃].

Con todo lo comentado anteriormente, queda demostrado que la γ -Al₂O₃ es el mejor soporte para la reacción, por lo que en este punto se decidió hacer varias modificaciones en la síntesis del material [Pd/Al₂O₃] con el fin de estudiar como afectaban estas variaciones a las propiedades fisicoquímicas y a la actividad catalítica del sistema catalítico. De esta manera, se sintetizaron los materiales [Pd/Al₂O₃-1%] y [Pd/Al₂O₃-10%] en los que la carga en peso de Pd en los materiales fue del 1 y del 10% respectivamente, en lugar del 5%, [Pd/Al₂O₃-10 °C/min] y [Pd/Al₂O₃-30 °C/min] en los que la rampa de calcinación fue de 10 y 30 °C/min respectivamente, en lugar de 1 °C/min) y [Pd/Al₂O₃-300 °C] y [Pd/Al₂O₃-600 °C] en los que la temperatura final de calcinación fue de 300 y 600 °C respectivamente, en lugar de 450 °C. Una vez sintetizados, estos materiales se probaron como catalizadores en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** (Tabla 4.5) y en la reacción de deshidrogenación del diol **2** a la aciloína **6** (Figura 4.16), observándose como en ambos casos, estos nanomateriales resultaron ser considerablemente menos activos que el catalizador [Pd/Al₂O₃] original.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 5. Propiedades fisicoquímicas de los materiales [Pd/Al₂O₃-X] y su actividad catalítica en la síntesis de la imidazolona **3** mediante la condensación deshidrogenativa entre **1** y **2**.



Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	NPs Pd (nm) ^c	NH ₃ ads. (μmol/g) ^d	3 (%) ^e	v ₀ 3 (%/h) ^e
1	[Pd/Al₂O₃]	180/ 210^f	2.8	200/232^g	90	27.5
2	[Pd/Al ₂ O ₃ -1%]	209	2.5	162	71	21.0
3	[Pd/Al ₂ O ₃ -10%]	125	4.2	193	77	14.0
4	[Pd/Al ₂ O ₃ -10 °C/min]	178	5.1	107	78	12.5
5	[Pd/Al ₂ O ₃ -30 °C/min]	170	4.7	197	75	10.8
6	[Pd/Al ₂ O ₃ -300 °C]	160	2.3	223	75	14.5
7	[Pd/Al ₂ O ₃ -600 °C]	183	14.4	67	59	9.3

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃-X] (0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^cDiámetro medio de las np de Pd calculado a partir de las medidas de STEM. ^dCantidad total de NH₃ adsorbido determinada por TPD-NH₃. ^eEl rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. ^fBET de γ-Al₂O₃. ^gCantidad total de NH₃ adsorbido por la γ-Al₂O₃.

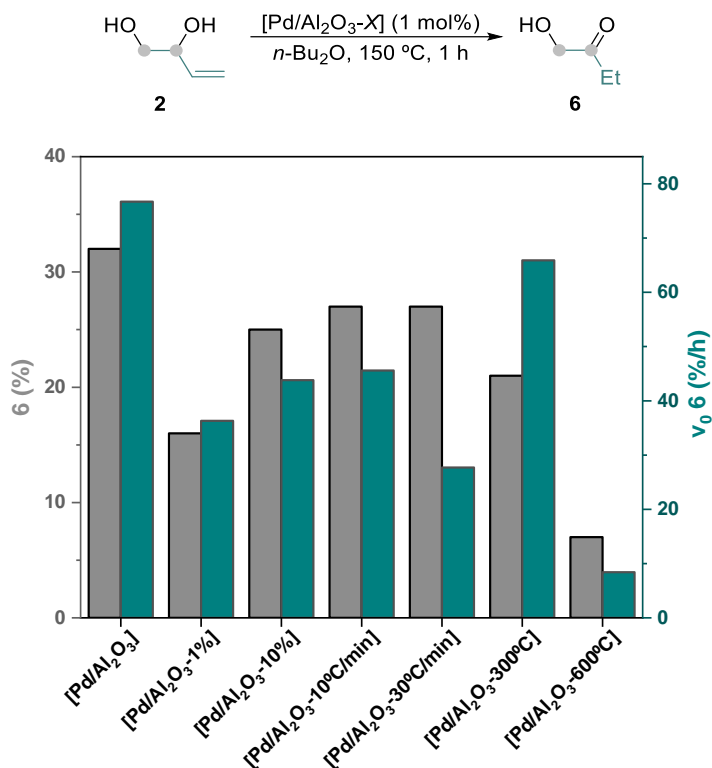


Figura 4. 16. Estudio de la influencia de las variaciones en la síntesis del sistema [Pd/Al₂O₃] en la reacción de deshidrogenación del diol **2** a la aciloína **6**. Condiciones de reacción estándar: 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL, 1 mmol), [Pd/Al₂O₃-X] (0.01 mmol, 1 mol% de Pd), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 1 h. Los rendimientos de **6** y las velocidades iniciales de las reacciones se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En gris se representa el rendimiento final del producto **6**, mientras que en azul turquesa se representa la velocidad inicial de la reacción.

Los perfiles de TPD-NH₃ de los materiales [Pd/Al₂O₃-X] muestran la presencia de máximos entre 180 y 208 °C, característicos de sitios ácidos débiles (Figura 4.38 de la sección experimental). Además, la densidad de sitios ácidos en general en estos materiales resultó ser menor en comparación con el catalizador [Pd/Al₂O₃] de referencia (Tabla 4.5, entrada 1), siendo especialmente evidente en el caso de los materiales [Pd/Al₂O₃-10 °C/min] y [Pd/Al₂O₃-600 °C] (Tabla 4.5, entradas 4 y 7). Sin embargo, para el sistema [Pd/Al₂O₃-300 °C] (Tabla 4.5, entrada 6) se detectó una densidad de sitios ácidos un poco mayor que la del material [Pd/Al₂O₃] de referencia.

Por otra parte, los patrones de difracción de rayos X de los materiales [Pd/Al₂O₃-X] (Figura 4.32 de la sección experimental) mostraron la presencia de los picos característicos del Pd metálico y del PdO, en los materiales reducidos y sin reducir, respectivamente, a excepción del material [Pd/Al₂O₃-1%] en el que sólo se observó la presencia de los picos del soporte de γ -Al₂O₃. Esto se debe probablemente a que este material está constituido principalmente por nanopartículas de Pd de un tamaño inferior a 5 nm. Por el contrario, en los difractogramas de rayos X de los materiales [Pd/Al₂O₃-10%], [Pd/Al₂O₃-10 °C/min], [Pd/Al₂O₃-30 °C/min] y [Pd/Al₂O₃-600 °C] la forma de los picos resultó ser más estrecha, sugiriendo la presencia de cristales de Pd de un tamaño mayor en ellos.¹⁰⁴

Estas premisas se confirmaron al analizar los materiales [Pd/Al₂O₃-X] mediante HAADF-HRSTEM, ya que se determinó que en los catalizadores sintetizados con mayor carga de Pd ([Pd/Al₂O₃-10%]), con una rampa de calcinación mayor ([Pd/Al₂O₃-10 °C/min] y [Pd/Al₂O₃-30 °C/min]) y calcinados a una temperatura de calcinación mayor ([Pd/Al₂O₃-600 °C]) que el catalizador [Pd/Al₂O₃] de referencia, el tamaño medio de las nanopartículas de Pd era mayor que en este (Tabla 4.5 y Figura 4.34 de la sección experimental). Por el contrario, en los sistemas [Pd/Al₂O₃-1%] y [Pd/Al₂O₃-300 °C] se observó que el tamaño medio de las nanopartículas de Pd fue menor que en el catalizador de referencia (Tabla 4.5 y Figura 4.34 de la sección experimental).

Por otra parte, la presencia de las señales a 639, 637 y 642 cm⁻¹ en los espectros de Raman de los materiales [Pd/Al₂O₃-600 °C], [Pd/Al₂O₃-300 °C] y [Pd/Al₂O₃-30 °C/min], respectivamente, (Figura 4.17, a) sugieren la presencia de nanopartículas de PdO de un tamaño inferior a 4 nm en estos materiales,^{105,106} (tal y como se explica en la Figura 4.14) mientras que en el resto de los materiales de [Pd/Al₂O₃-X] no se llegó a detectar la señal característica de estas nanopartículas pequeñas de PdO, indicando la completa reducción del Pd en estos casos.

Finalmente, tras analizar por TPR los materiales [Pd/Al₂O₃-300 °C] y [Pd/Al₂O₃-600 °C] sin reducir (Figura 4.17, b), se observó la presencia de picos entre 336 y 409 °C en el material [Pd/Al₂O₃-300 °C] que se asocian con la presencia de nanopartículas de PdO pequeñas,¹⁰³ mientras que en el material de [Pd/Al₂O₃-600 °C] tan sólo se detectó un pico a 389 °C de baja intensidad, corroborando el hecho de que en este último material hay menos nanopartículas de PdO de tamaño pequeño. Además, en el espectro de TPR del material [Pd/Al₂O₃-300 °C] se detectó un pico negativo a 79 °C, que se puede asociar con la formación de las especies de β -PdH, tal y como se explica en la Figura 4. 15.

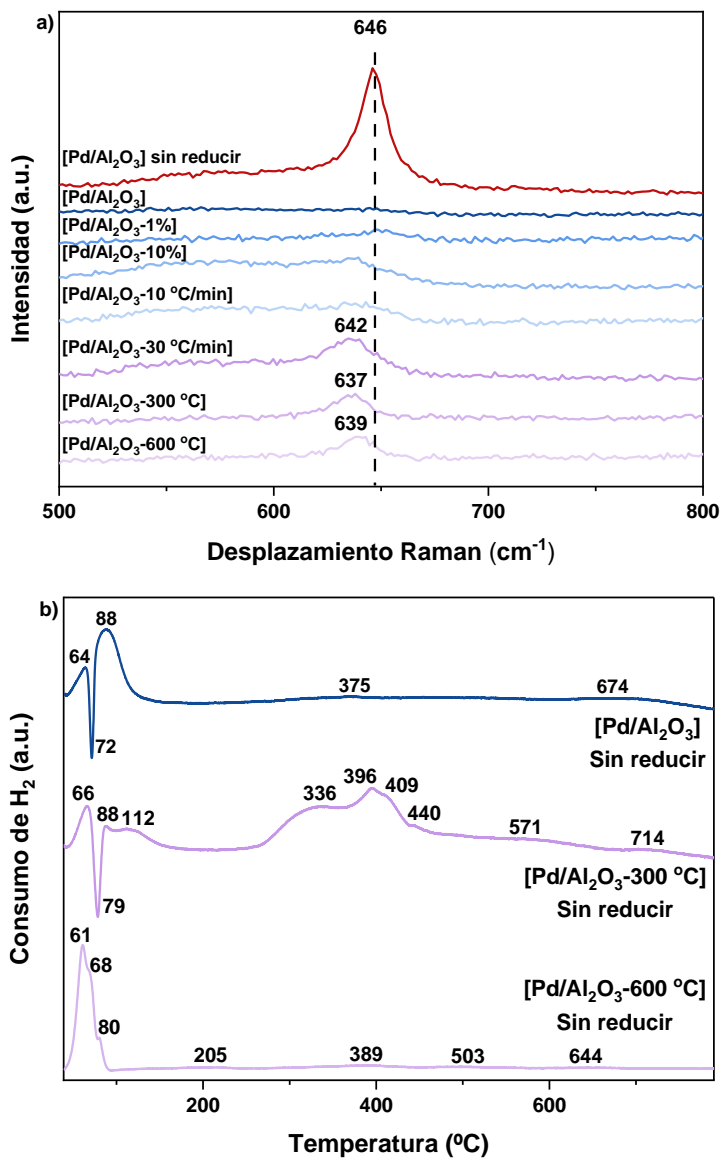


Figura 4. 17. a): Espectros de Raman de [Pd/Al₂O₃-600 °C], [Pd/Al₂O₃-300 °C], [Pd/Al₂O₃-30 °C/min], [Pd/Al₂O₃-10 °C/min], [Pd/Al₂O₃-10%], [Pd/Al₂O₃-1%], [Pd/Al₂O₃] y [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente. b): Perfiles de TPR de los materiales sin reducir [Pd/Al₂O₃-600 °C], [Pd/Al₂O₃-300 °C] y [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente.

Finalmente, como se determinó que el material [Pd/Al₂O₃] de referencia es el catalizador con el que se obtienen los mejores resultados en la reacción, se decidió analizar

mediante XPS los materiales [Pd/Al₂O₃] y [Pd/Al₂O₃] en su versión sin reducir (Figura 4.18). En el caso del material [Pd/Al₂O₃] sin reducir se pudo deconvolucionar su espectro de Pd 3d en cuatro picos correspondientes a dos dobletes: uno de ellos a 337.2 eV (3d_{5/2}) y 342.5 eV (3d_{3/2}) pertenecientes al Pd(0), y el otro a 338.9 eV (3d_{5/2}) y 344.5 eV (3d_{3/2}) correspondiente al Pd(II). Por el contrario, en el caso del espectro de XPS de Pd 3d del material [Pd/Al₂O₃], tan solo se detectó la presencia de un doblete a 336.9 eV (3d_{5/2}) y 342.0 eV (3d_{3/2}) correspondientes al Pd(0), corroborando la información aportada por las demás técnicas de caracterización empleadas y que sugieren que en este material todo el Pd se encuentra reducido en forma de Pd(0).

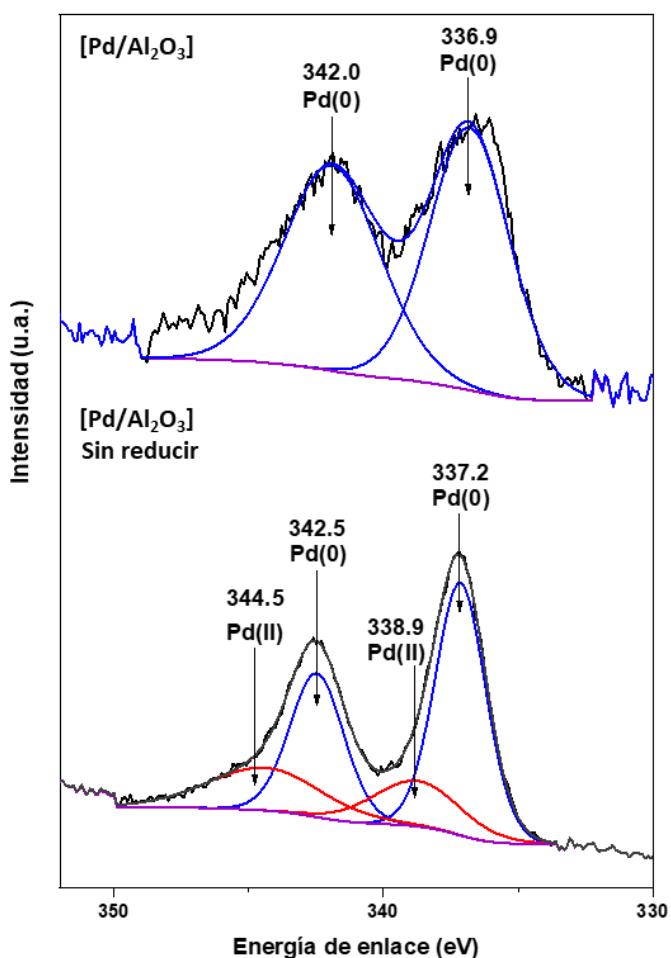


Figura 4. 18. Espectros de XPS de Pd 3d de los materiales [Pd/Al₂O₃] sin reducir y [Pd/Al₂O₃].

Con toda la información reunida a partir de las diferentes técnicas de caracterización empleadas a lo largo del estudio de la optimización del catalizador, se puede concluir que el material óptimo para catalizar la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para dar como producto la imidazolona **3** es el sistema [Pd/Al₂O₃]. Este material está constituido por nanopartículas de Pd(0) de un tamaño medio de 2.8 nm soportadas sobre una matriz de carácter ácido (γ -Al₂O₃). Es conveniente recordar que este material se sintetizó cargado al 5% en peso de Pd, calcinándolo hasta 450 °C durante 4 horas con una rampa de calcinación de 1 °C/min, y sometiénolo a un pretratamiento de reducción bajo flujo de H₂ a 200 °C durante 2 horas antes de ser utilizado como catalizador en la reacción.

4.3.6. Comparación de la actividad catalítica del material [Pd/Al₂O₃] con otros catalizadores comerciales

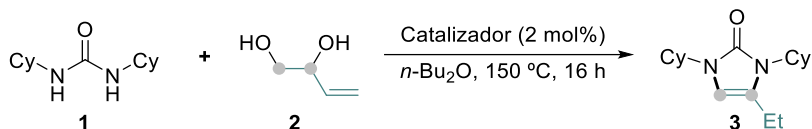
Tras haber corroborado que el material [Pd/Al₂O₃] es el catalizador óptimo para el proceso estudiado y conocer mejor su estructura, se decidió comparar su actividad catalítica con otros catalizadores disponibles comercialmente. Para ello se utilizaron las condiciones óptimas de reacción y se compararon los datos de rendimiento final, velocidad inicial y, en la medida de lo posible, se evaluó la eficiencia catalítica de los sistemas mediante el cálculo de los valores de TON y TOF. Los valores de TON y TOF de [Pd/Al₂O₃] se calcularon teniendo en cuenta la fracción de Pd accesible en el catalizador, calculada mediante la técnica de quimisorción de CO.

En primer lugar, se comparó con el complejo homogéneo de [RuCl₂(PPh₃)₂] descrito por Watanabe para la síntesis de imidazolonas a partir de ureas y dioles vecinales.²⁹ Aunque al utilizar este complejo de Ru como catalizador de la reacción entre la urea **1** y el diol **2** (Tabla 4.6, entrada 1) se logró obtener la imidazolona **3** con buenos rendimientos, tanto la velocidad inicial del proceso como el TON y el TOF obtenidos con este complejo de Ru fueron claramente inferiores a los valores alcanzados con el sistema [Pd/Al₂O₃] (Tabla 4.6, entrada 4). Por otra parte, los catalizadores comerciales [Pd/C]-ca y [Pd/Al₂O₃]-ca cargados al 5% en peso de Pd (Tabla 4.6, entradas 2 y 3 respectivamente) también se ensayaron en la reacción entre la urea **1** y el diol **2** (reduciéndolos previamente bajo flujo de H₂ a 200 °C por 2 horas), demostrando su menor actividad catalítica en comparación con el material [Pd/Al₂O₃] de referencia.

Además, se determinó que con el material óptimo [Pd/Al₂O₃] se pudo alcanzar un TON de hasta 19444 cuando la reacción se hizo con un 0.05 mol% de Pd durante 90 horas

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 6. Estudio comparativo de la actividad catalítica del material óptimo [Pd/Al₂O₃] con otros catalizadores comerciales en la síntesis de la imidazolona **3** mediante condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**.



Entrada ^a	[Catalizador] (mol%)	3 (%) ^b	v _o 3 (%/h) ^b	TON ^c	TOF ₀ (h ⁻¹) ^d
1	[RuCl ₂ (PPh ₃) ₂] (2)	71	14.2	36	7
2 ^e	[Pd/C]-ca. (2)	16	26.7	n. d.	n. d.
3 ^f	[Pd/Al ₂ O ₃]-ca. (2)	62	6.3	n. d.	n. d.
4	[Pd/Al₂O₃] (2)	90	27.5	633	194
5	[Pd/Al₂O₃] (0.5)	80	10.5	2222	291
6	[Pd/Al ₂ O ₃] (0.25)	61	3.3	3389	183
7	[Pd/Al ₂ O ₃] (0.05)	33	n. d.	9167	n. d.
8^g	[Pd/Al₂O₃] (0.05)	70	n. d.	19444	n. d.

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), catalizador (0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bEl rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC utilizando el *n*-dodecano como patrón interno. ^cRendimiento de **3** en función del mol% de Pd accesible en la superficie del catalizador (calculado mediante quimisorción de CO). ^dVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd accesible en la superficie del catalizador (calculado mediante quimisorción de CO). ^e[Pd/C]-ca hace referencia a un catalizador de Pd/C disponible comercialmente con un 5% en peso de Pd y reducido previamente a 200 °C bajo flujo de H₂ durante 2 horas antes de ser utilizado en la reacción. ^f[Pd/Al₂O₃]-ca hace referencia a un catalizador de Pd/Al₂O₃ disponible comercialmente con un 5% en peso de Pd y reducido previamente a 200 °C bajo flujo de H₂ durante 2 horas antes de ser utilizado en la reacción. ^gEl tiempo de reacción fue de 90 horas. n.d. = no determinado.

(Tabla 4.6, entrada 8) y un TOF de 291 h⁻¹ cuando la reacción se hizo con un 0.5 mol% de Pd (Tabla 4.6, entrada 5), demostrándose de esta manera la gran actividad y eficiencia

catalítica del sistema [Pd/Al₂O₃] desarrollado para la reacción de ciclación deshidrogenativa entre **1** y **2**.

4.3.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd/Al₂O₃]

A continuación, se quiso investigar la heterogeneidad y estabilidad del material óptimo [Pd/Al₂O₃] bajo las condiciones de reacción, utilizando para ello la prueba de filtrado en caliente (Figura 4.19). Para llevar a cabo este experimento, se mantuvo la reacción entre la urea **1** y el diol **2** bajo las condiciones de reacción óptimas durante 5 minutos,

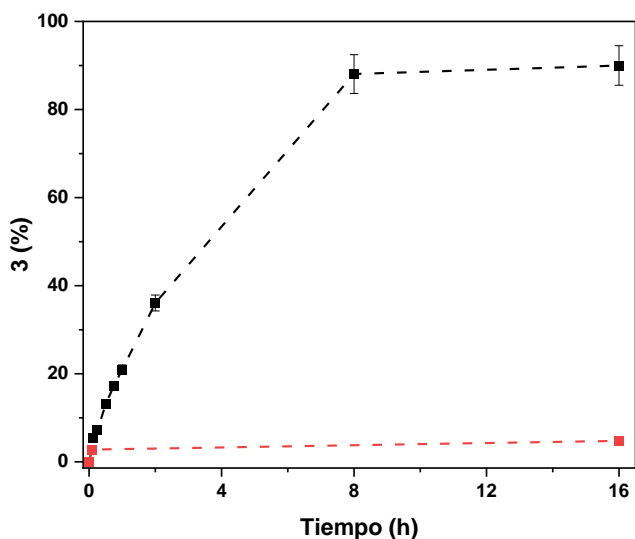
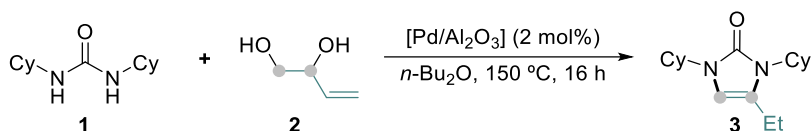


Figura 4. 19. Experimento de filtrado en caliente para la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para sintetizar la imidazolona **3**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. El rendimiento de **3** a cada tiempo se calculó por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En negro se representan los rendimientos de la imidazolona **3** alcanzados en la reacción en la que no se retiró el catalizador, mientras que en rojo se representan los rendimientos de este producto alcanzados en la reacción en la que se retiró el catalizador al cabo de 5 minutos.

momento en el que se retiró el catalizador de la mezcla de reacción mediante centrifugación y el sobrenadante se volvió a poner en las condiciones de reacción hasta completar un total de 16 horas. Tras analizar los resultados de este experimento, no se detectó un incremento de la cantidad de la imidazolona **3** formada tras haber retirado el catalizador de la mezcla de reacción a los 5 minutos. Además, tras las 16 horas se evaporó hasta sequedad la mezcla de reacción a la que se le había retirado el catalizador de [Pd/Al₂O₃] después de 5 minutos de reacción, y se analizó por ICP, obteniendo como resultado que tan sólo el 0.38% del Pd (0.004 mg) había pasado a disolución desde el catalizador sólido [Pd/Al₂O₃]. Se decidió llevar a cabo la filtración en caliente a un tiempo tan corto debido a que la reacción de deshidrogenación, sin la cual no se inicia el proceso y para la cual es imprescindible la presencia de Pd, es extremadamente rápida, siendo la condensación, como ya se ha comentado, la etapa lenta. Como se ha visto anteriormente, aunque la condensación es lenta funciona sin catalizador, por lo que si se lleva a cabo el filtrado en caliente a tiempos más largos en los que ya ha tenido lugar la deshidrogenación no se obtienen resultados correctos.

Por otra parte, tras finalizarse a las 16 horas una reacción típica entre la urea **1** y el diol **2** bajo las condiciones de reacción estándar, el catalizador [Pd/Al₂O₃] se separó de la mezcla de reacción por centrifugación y se lavó adecuadamente con agua, etanol y acetona y se secó a 100 °C antes de ser disgregado y analizado por ICP, obteniendo como resultado que el contenido de Pd en este material era del 5.1% en peso, en comparación con el 5.3% en peso de Pd obtenido tras analizar este mismo material pero antes de ser utilizado en la reacción. Este estudio junto con la prueba de filtración en caliente, estarían indicando que el sistema catalítico [Pd/Al₂O₃] es realmente estable bajo las condiciones de reacción ya que no sufre procesos de lixiviación.

A continuación, se inició el estudio de la reutilizabilidad del material [Pd/Al₂O₃] (en su versión sin reducir) por razones prácticas (Figura 4.20), y para ello, se decidió comenzar la reacción partiendo de 590.9 mg (2.5 mmol) de la urea **1** (la reacción se escaló en 5 veces) y estudiar cinéticamente cada ciclo catalítico para comprobar que el material no va perdiendo su actividad catalítica inicial. Es importante remarcar que antes de volver a utilizar el catalizador en un nuevo ciclo catalítico, éste se sometió a un procedimiento de calcinación a 450 °C durante 4 horas con el fin de eliminar la materia orgánica que pudiese haber quedado retenida en su estructura. De esta manera se determinó que el material de [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente se puede utilizar hasta en seis ciclos catalíticos sin observarse una pérdida significativa de su actividad catalítica, ya que la velocidad inicial de cada ciclo catalítico es prácticamente la misma que la del ciclo inicial.

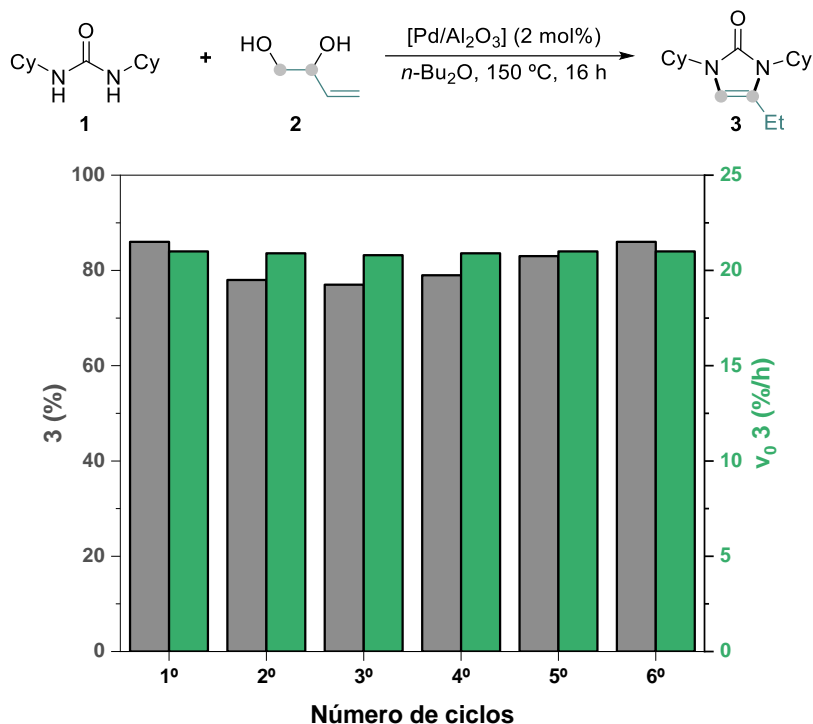


Figura 4. 20. Estudio de la reusabilidad del catalizador de $[Pd/Al_2O_3]$ sin reducir previamente en la reacción entre la urea **1** y el diol **2** para la síntesis de la imidazolona **3**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (590.9 mg, 2.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (0.42 mL, 5 mmol, 2 equiv.), $[Pd/Al_2O_3]$ sin reducir previamente (106.4 mg, 0.05 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (225 mg, 1.3 mmol) y *n*-Bu₂O (5 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En gris se representa el rendimiento final de **3**, mientras que en verde se representa la velocidad inicial de cada ciclo catalítico.

Respecto a la caracterización del material resultante después de ser utilizado como catalizador en la reacción, como ya se comentó anteriormente (Figura 4.13), el patrón de XRD del material de $[Pd/Al_2O_3]$ sin reducir previamente después de ser utilizado en un ciclo catalítico muestra la presencia de los picos característicos del Pd(0) (Figura 4.21, a). Además, no se observaron cambios significativos en el patrón de XRD del material de $[Pd/Al_2O_3]$ sin reducir previamente después de ser utilizado en los seis ciclos catalíticos ni en el material de $[Pd/Al_2O_3]$ después de ser utilizado en la reacción (Figura 4.21, a). Por otra parte, el espectro de XPS de Pd 3d del catalizador de $[Pd/Al_2O_3]$ después de ser utilizado en un ciclo catalítico (Figura 4.21, b) se pudo deconvolucionar en dos dobletes, indicando la presencia de Pd(0) y de PdO, siendo mayoritaria la proporción de la especie

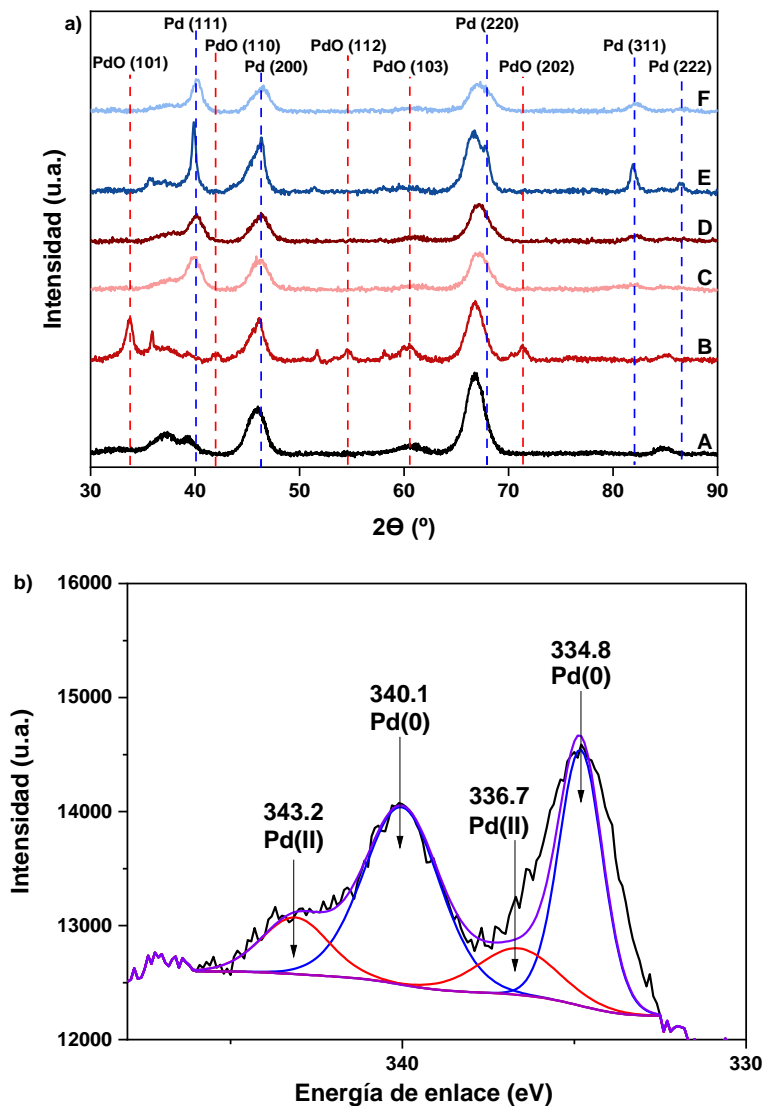


Figura 4. 21. Caracterización del material de [Pd/Al₂O₃] después de ser utilizado en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para sintetizar la imidazolona **3**. a) Patrones de difracción de rayos X de: A) γ -Al₂O₃ calcinada, B) [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente, C) [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en un ciclo catalítico, D) [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en seis ciclos catalíticos, E) [Pd/Al₂O₃] y F) [Pd/Al₂O₃] después de ser utilizado en un ciclo catalítico. b) Espectro de XPS de Pd 3d del material de [Pd/Al₂O₃] después de ser utilizado en un ciclo catalítico.

reducida de Pd en este material. Además, el hecho de que en este caso los picos correspondientes al Pd(0) y al PdO aparezcan a valores de energía de enlace menores en comparación con el espectro de XPS de Pd del material sin utilizar en la reacción (Figura 4.18), podría estar indicando la presencia de nanopartículas de Pd de un tamaño mayor en este material usado.^{103,110}

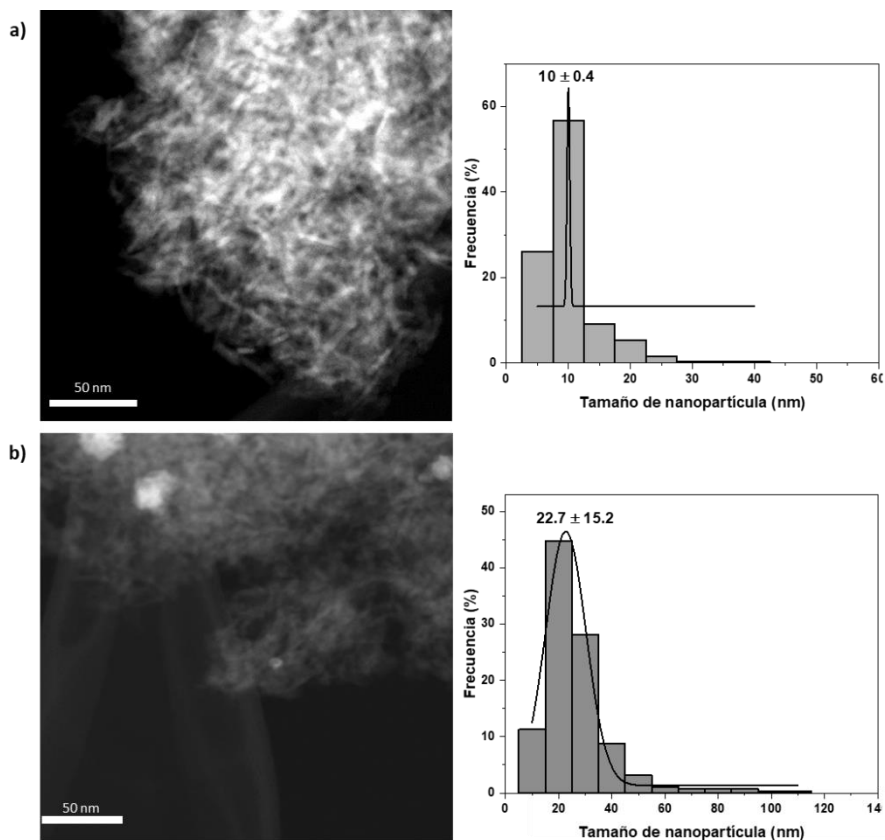


Figura 4. 22. Caracterización del material [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2**. a) Imagen de STEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de Pd del material [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en un ciclo catalítico. b) Imagen de STEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de Pd del material [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en seis ciclos catalíticos.

De hecho, esta observación se pudo confirmar tras analizar el material [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente después de ser utilizado en un ciclo catalítico mediante HAADF-

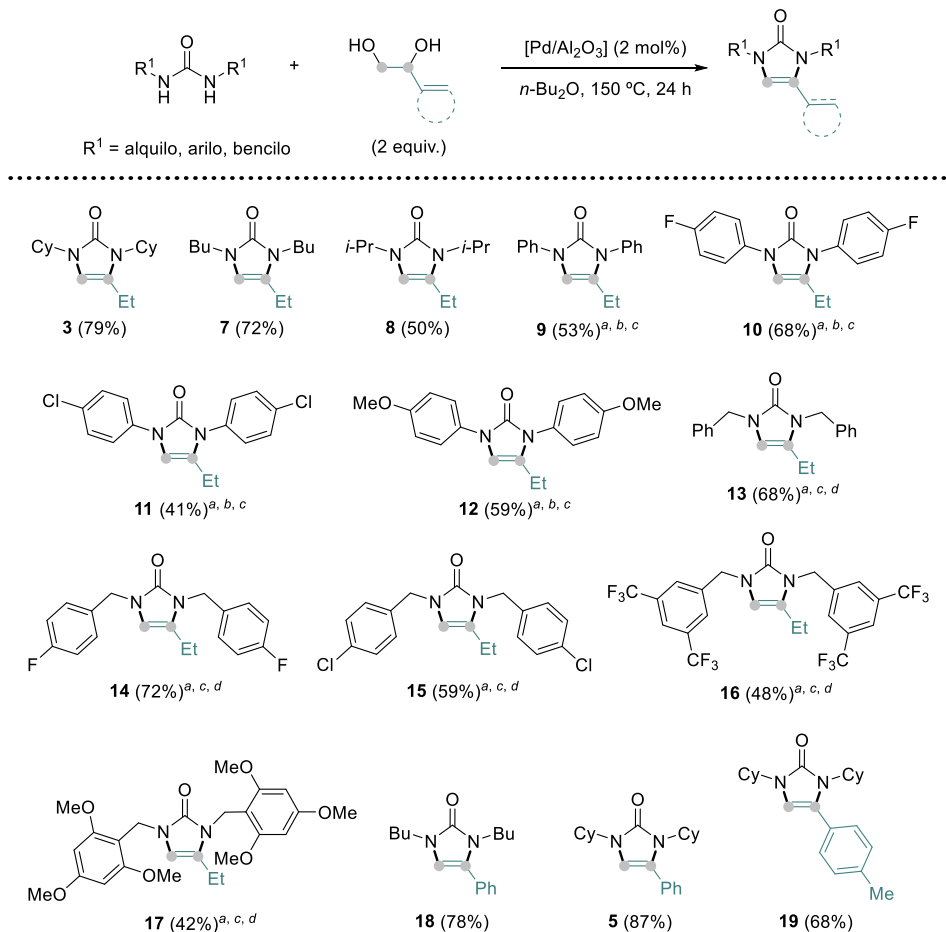
HRSTEM (Figura 4.22, a), ya que se observó que el tamaño medio de las nanopartículas de Pd pasó de ser de 2.8 nm en el material sin utilizar a 10 nm en este material usado. En el caso del material [Pd/Al₂O₃] después de ser utilizado en seis ciclos catalíticos, se determinó que el tamaño medio de las nanopartículas de Pd fue de 22.7 nm (Figura 4.22, b), quedando patente el aumento considerable del tamaño medio de las nanopartículas de Pd. Sin embargo, como ya se comentó anteriormente, no se observó una disminución de la actividad catalítica del material durante los seis ciclos catalíticos en los que se utilizó (Figura 4.20). No obstante, a pesar de que el tamaño medio de las nanopartículas de Pd en estos materiales usados en la reacción es mayor que en el catalizador [Pd/Al₂O₃] sin usar, también se observó la presencia de nanopartículas de Pd de un tamaño inferior a 5 nm en ellos, por lo que no es posible determinar si la elevada actividad catalítica del material [Pd/Al₂O₃] referencia corresponde a un tamaño de partícula de Pd específico o a la presencia de una amplia gama de tamaños de nanopartículas de Pd en el catalizador.

4.3.8. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al₂O₃]

Una vez demostrada la estabilidad y reutilizabilidad del material [Pd/Al₂O₃] en la ciclación deshidrogenativa entre **1** y **2** para generar **3**, se decidió investigar el rango de aplicabilidad sintética de este sistema heterogéneo para la obtención de diferentes imidazolonas. Para ello, en primer lugar, se estudió la generalidad de la reacción variando los sustituyentes de la urea y utilizando 1,2-dioles que tuvieran un grupo vinilo o fenilo en posición β respecto a uno de los grupos hidroxilo (Esquema 4.8). De esta manera, se logró obtener una amplia gama de imidazolonas a partir de ureas *N,N'*-disustituidas y del 3,4-dihidroxi-1-buteno **2**, concretamente, las *N,N'*-dialquileureas dieron como productos las imidazolonas **3**, **7** y **8** con rendimientos de moderados a buenos (50 – 79%). Además, las *N,N'*-diaril ureas también resultaron ser activas en la reacción, demostrando que tanto los grupos funcionales electrón-dadores como los que retiran densidad electrónica del anillo aromático son bien tolerados bajo las condiciones de reacción, logrando aislar las imidazolonas **9** – **12** con rendimientos de entre el 41 – 68%. Las *N,N'*-dibencilureas también se utilizaron como reactivos de partida, logrando obtener exitosamente las correspondientes imidazolonas **13** – **17** con rendimientos aislados de moderados a buenos (42 – 72%). Es importante destacar que al emplear las *N,N'*-diaril y *N,N'*-dibencil ureas se llegaron a detectar trazas de las correspondientes oxazolonas. Se vio que en estos casos el uso del *o*-xileno como disolvente de la reacción, en lugar del *n*-Bu₂O, mejoraba la solubilidad de estas ureas, traduciéndose en un

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

aumento de la selectividad de las reacciones hacia la formación de las imidazolonas deseadas.



Esquema 4. 8. Síntesis de imidazol-2-onas a partir de ureas *N,N'*-disustituídas y 3,4-dihidroxi-1-buteno (**2**) o 1-aril-1,2-etanodioles. Condiciones de reacción estándar: urea *N,N'*-disustituída (0.5 mmol), 1,2-diol (1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 24 h. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en alúmina neutra se muestran entre paréntesis. ^aEl *o*-xileno se utilizó como disolvente. ^bEl tiempo de reacción fue de 16 h. ^cSe detectaron trazas de las correspondientes oxazolonas. ^dProducto purificado por columna cromatográfica en sílica.

Finalmente, al emplear los 1,2-dioles con un sustituyente fenilo o *o*-tolilo y *N,N'*-dialquil ureas se lograron obtener las imidazolonas **5**, **18** y **19** con rendimientos de buenos a excelentes (68 – 87%). A la vista de estos resultados, queda patente la buena tolerancia

del procedimiento desarrollado a la presencia de grupos funcionales tan relevantes y con propiedades química tan diferentes como el F, el CF₃ o el OMe.

4.3.9. Evaluación de la influencia de especies de Zn en la reacción

Al haber constatado el potencial sintético del protocolo desarrollado mediante la obtención de una amplia variedad de imidazolonas utilizando un procedimiento de condensación deshidrogenativa catalizado por [Pd/Al₂O₃] a partir de diferentes ureas *N,N'*-disustituidas y 1,2-dioles activados (Esquema 4.8), se decidió seguir explorando la generalidad de la reacción. Los dioles con un sustituyente de tipo alqueno o fenilo se consideran activados frente a la deshidrogenación, dado que estos sustituyentes pueden estabilizar un posible intermedio con carácter catiónico en el carbono que sufre la deshidrogenación. En este punto estábamos interesados en utilizar 1,2-dioles considerados no activados frente a la deshidrogenación, como por ejemplo el 1,2-pentanodiol **20**. De esta manera, se estudió la reacción de condensación deshidrogenativa, en las condiciones habituales, entre la urea **1** y el diol **20** empleando el material [Pd/Al₂O₃] óptimo como catalizador. En estas condiciones, tan solo se llegaron a detectar trazas de la correspondiente imidazolona **21** (Figura 4.23), indicando que el procedimiento desarrollado tiene limitada su aplicabilidad a dioles vecinales activados por grupos vinilo o fenilo. Con el fin de mejorar la aplicabilidad de este procedimiento catalítico, se decidió explorar la posibilidad de utilizar ZnO como aditivo en la reacción, ya que se ha descrito que este compuesto es capaz de activar 1,2-dioles frente a procesos deshidrogenativos.^{51-54,111,112} Así, cuando se ensayó la reacción entre la urea **1** y el diol **20** en presencia de la combinación del sistema [Pd/Al₂O₃] y ZnO como aditivo en cantidades catalíticas (5 mol%), el sistema fue capaz de generar la imidazolona **21** con rendimientos cuantitativos (Figura 4.23).

A la vista de estos resultados, se planteó la posibilidad de diseñar un material catalíticamente activo para la reacción de ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles desactivados, por lo que se sintetizó tanto un material basado en nanopartículas de Pd estabilizadas en ZnO como soporte, como varios materiales nanoestructurados bimetalicos de Pd-Zn utilizando la γ -Al₂O₃ como matriz sólida. Se observó que al utilizar el material de [Pd/ZnO] y los materiales bimetalicos de [Pd(5%)-Zn(5-10%)/Al₂O₃] como catalizadores en la reacción entre la urea **1** y el diol **20**, se lograba obtener la correspondiente imidazolona **21** con rendimientos prácticamente cuantitativos. Es de destacar que la combinación de [Pd/Al₂O₃]-ZnO fue el sistema más activo

catalíticamente, ya que la velocidad inicial del proceso fue más del doble que la obtenida al utilizar los materiales bimetálicos de Pd-Zn (Figura 4.23).

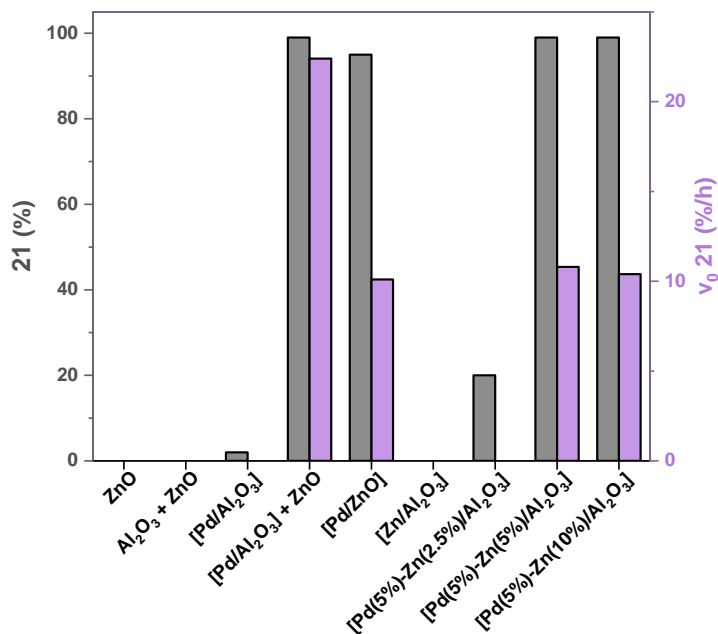
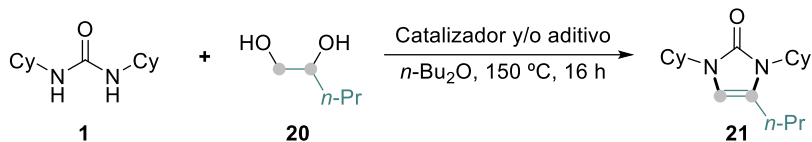


Figura 4. 23. Estudio de la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **20** para la síntesis de la imidazolona **21**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (107 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), γ -Al₂O₃ calcinada (21.3 mg) o el correspondiente catalizador (0.01 mmol, 2 mol% de Pd), ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) cuando se indique, *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. El rendimiento de **21** y la velocidad inicial de la reacción se han calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. En gris se representa el rendimiento final del producto **21**, mientras que en morado se representa la velocidad inicial de la reacción.

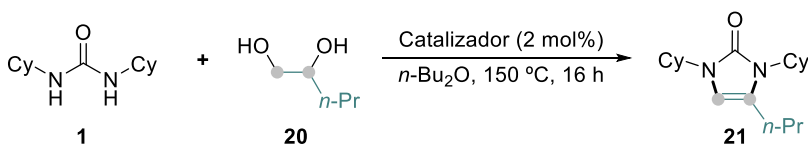
Los nanomateriales basados en Pd-Zn se han estudiado intensamente en los últimos años debido a su aplicación en procesos tan relevantes como la hidrogenación de CO₂,^{113,114} el reformado/deshidrogenación del metanol,¹¹⁵⁻¹¹⁸ la semihidrogenación de alquinos,^{119,120} etc. En estos casos, se ha reportado la formación de la nanoaleación de Pd-Zn en materiales donde los agregados de Pd se han soportado sobre una matriz de

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

ZnO, o bien en materiales bimetalicos en donde las especies de Pd-Zn se estabilizan sobre diferentes óxidos metálicos como soporte matriz.

Con el fin de comprender mejor las propiedades fisicoquímicas de los materiales [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃], que resultaron ser los más eficientes en la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **20**, se llevó a cabo una adecuada caracterización de los mismos. De esta manera se determinó que el área BET del material [Pd/ZnO] fue de tan solo 18 m²/g (Tabla 4.7, entrada 2), mientras que la del material bimetalico [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] fue de 164 m²/g (Tabla 4.7, entrada 3), siendo, por lo tanto, más bajas que la del material [Pd/Al₂O₃] de referencia (180 m²/g, Tabla 4.7, entrada 1). También se vio como la densidad de sitios ácidos en los materiales [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (49 y 141 μmol/g, respectivamente) fue menor que la del material de referencia [Pd/Al₂O₃] (200 μmol/g), además, en los materiales [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] el pico principal de desorción de NH₃ apareció a 159 y 180 °C, respectivamente, mientras que en el caso del sistema [Pd/Al₂O₃] este pico se observó a

Tabla 4. 7. Propiedades fisicoquímicas de los materiales [Pd/Al₂O₃], [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] y su actividad catalítica en la síntesis de la imidazolona **21** a través de la reacción de condensación deshidrogenativa entre **1** y **20**.

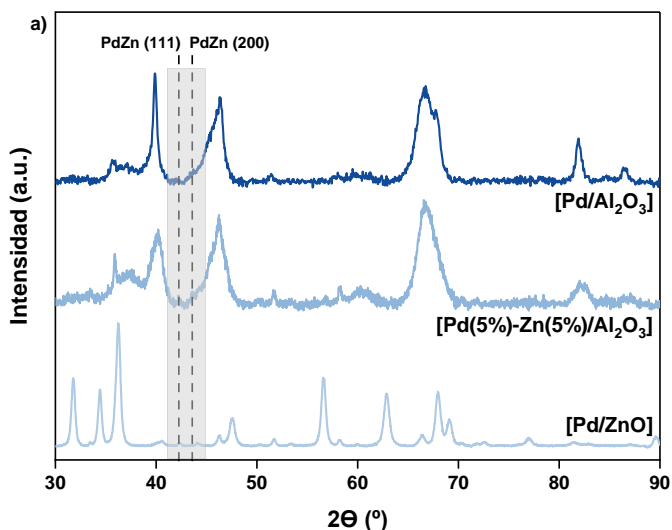


Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	np Pd (nm) ^c	NH ₃ ads. (μmol/g) ^d	21 (%) ^e	v₀ 21 (%/h) ^e
1	[Pd/Al ₂ O ₃]	180/ 210 ^f	2.8	200/232 ^g	2	n.d.
2	[Pd/ZnO]	18	2.9	49	95	10.1
3	[Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃]	164	5.8	141	99	10.8

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (107 μL, 1 mmol, 2 equiv.), catalizador de Pd (0.01 mmol, 2 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂. ^cDiámetro medio de las np de Pd calculado a partir de las medidas de STEM. ^dCantidad total de NH₃ adsorbido determinada por TPD-NH₃. ^eEl rendimiento de **21** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno. ^fBET de γ-Al₂O₃. ^gCantidad total de NH₃ adsorbido por la γ-Al₂O₃.

193 °C (Figuras 4.37 y 4.38 de la sección experimental). Como ya se ha comentado, la aparición de estos máximos a temperaturas bajas se asocia, normalmente, a la presencia de sitios ácidos débiles en los materiales. Es importante remarcar que en los sistemas [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se observó la presencia de picos alrededor de 440 y 620 °C, asociados, normalmente, a sitios ácidos medios y fuertes, indicando por lo tanto la coexistencia en estos materiales de sitios ácidos de diferente fuerza.

Además, en los patrones de difracción de rayos X de los materiales [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se detectaron los picos característicos del Pd metálico con estructura cúbica centrada en las caras, y en el caso de los materiales sin reducir se observaron los picos característicos de los cristales de PdO con geometría tetragonal (Figuras 4.31 y 4.32 de la sección experimental). Además, en el difractograma de rayos X del material [Pd/ZnO] se observó la presencia de los picos a 42.3 y 44.1° que pueden corresponder con los planos de reflexión (111) y (200), respectivamente, de los cristales de la aleación de β-Pd-Zn (Figura 4.24, a y b).^{113-115,119} En el caso del material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] el pico correspondiente al plano de reflexión (111) de esta aleación también se detectó, sin embargo, el pico correspondiente al plano de reflexión (200) se solapó con los picos del propio soporte de γ-Al₂O₃, imposibilitando su correcta detección. También es importante remarcar que en todos estos casos se observó que la forma de los picos era ancha, sugiriendo la presencia de nanopartículas pequeñas en los materiales.¹⁰⁴



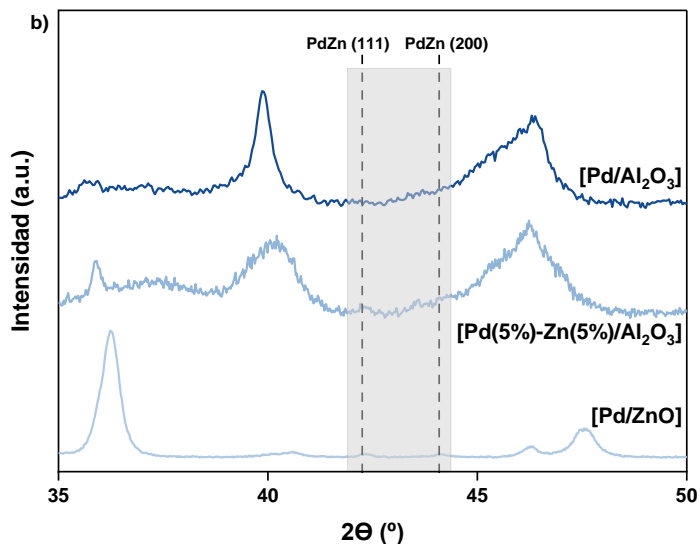


Figura 4. 24. a) Patrones de difracción de rayos X de los materiales [Pd/ZnO] (azul claro), [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (azul) y [Pd/Al₂O₃] (azul oscuro). b) Ampliación de los patrones de difracción de rayos X de la Figura 4.22, a entre 35 y 50 ° para destacar la presencia de los planos (111) y (200) de la aleación de β -Pd-Zn.

Por otra parte, tras adquirir los espectros de Raman de los materiales [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se pudo descartar la presencia de nanopartículas de PdO de menos de 4 nm en estos materiales (Figura 4.25, a). Además estos catalizadores de [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] sin reducir se analizaron mediante TPR, observando la presencia del pico principal a 79 y 75 °C, respectivamente, que puede corresponder con la reducción de la mayoría de las nanopartículas de Pd presentes en los materiales, aunque también se aprecia la presencia de picos de menor intensidad a 278 y 358 °C, respectivamente, que pueden ser debidos a la reducción de las nanopartículas de Pd más pequeñas, al propio soporte o a la nanoaleación de Pd-Zn (Figura 4.25, b).¹¹⁵

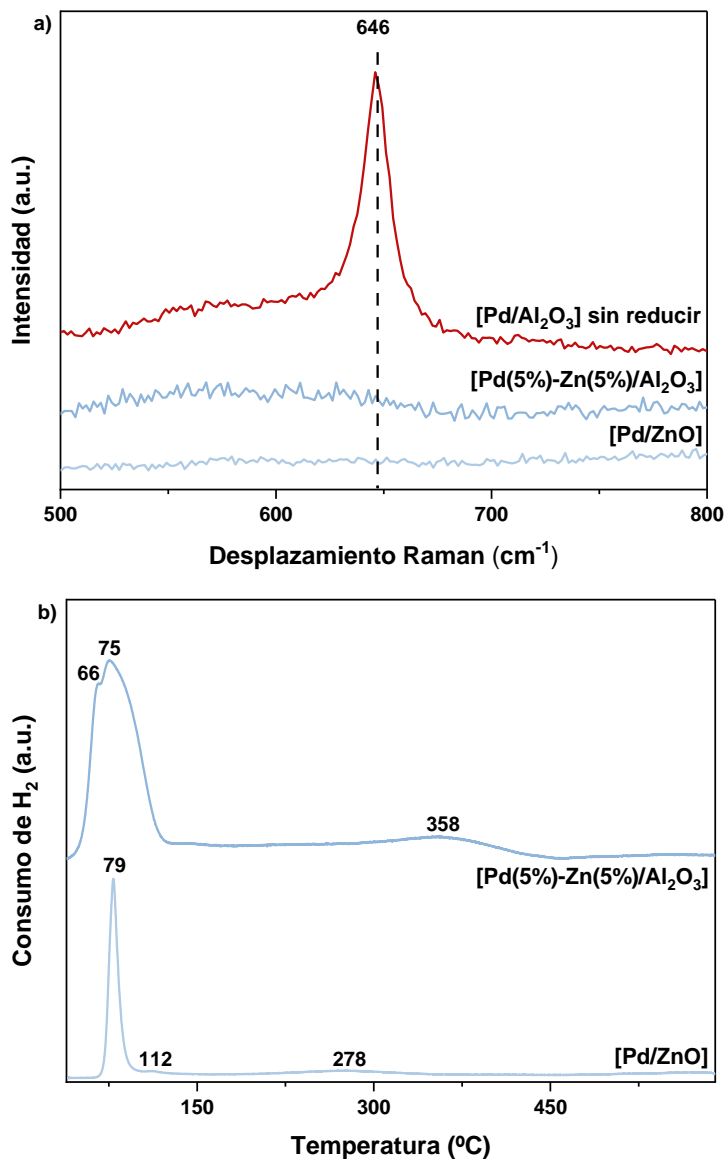


Figura 4. 25. a) Espectros de Raman de los materiales [Pd/ZnO] (azul claro), [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (azul) y [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente (rojo). b) Perfiles de TPR de los materiales sin reducir [Pd/ZnO] (azul claro) y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃].

También se determinó mediante HAADF-HRSTEM que el tamaño medio de las nanopartículas en el material de [Pd/ZnO] es de 2.9 nm (Tabla 4.7, entrada 2 y Figura

4.33 de la sección experimental), mientras que en el material de [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] es de 5.8 nm (Tabla 4.7, entrada 3 y Figura 4.26, a). Además, tras analizar el material de [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] mediante mapeo de STEM-EDX se confirmó la buena dispersión y el contacto íntimo entre el Pd y el Zn, constituyendo una prueba más de que en este material se ha formado, muy probablemente, la nanoaleación de Pd-Zn (Figura 4.26, b).

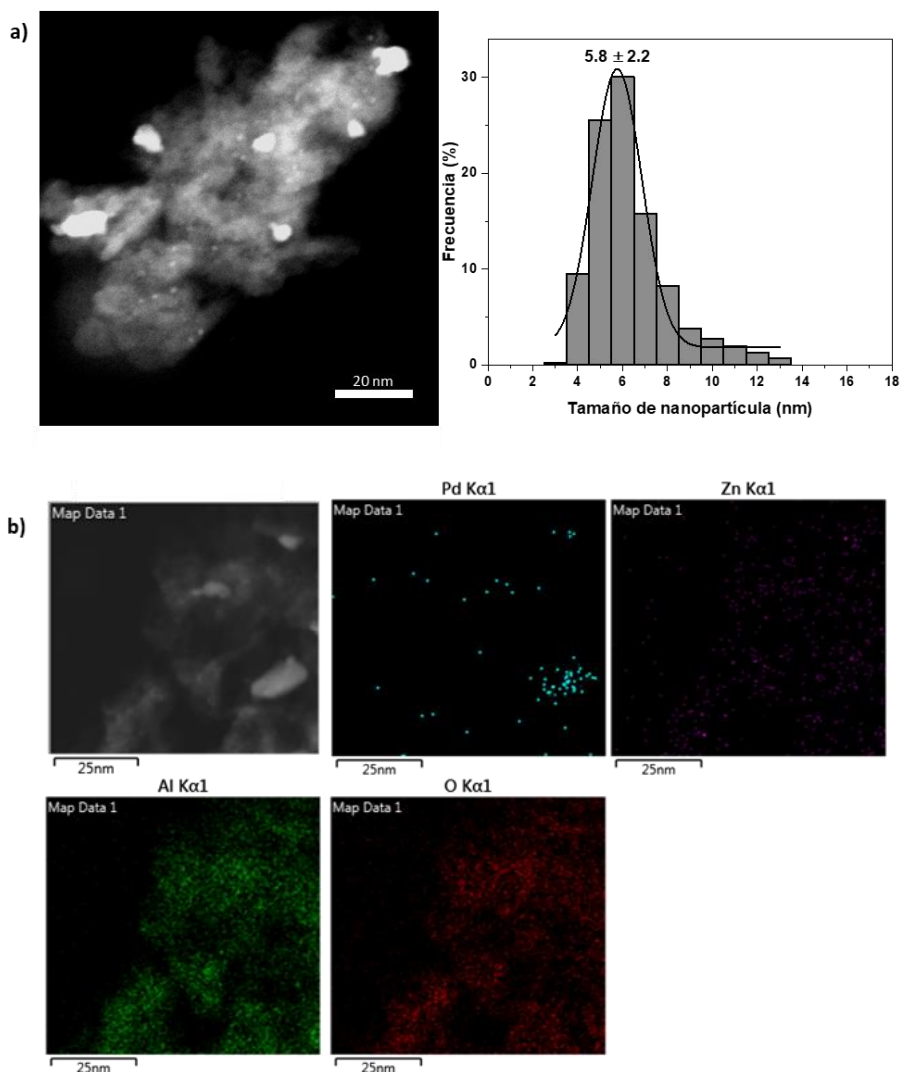


Figura 4. 26. Análisis de microscopía electrónica del material del material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃]: a) Imagen de STEM y distribución del tamaño de las nanopartículas y b) Mapeo de STEM-EDX de Pd, Zn, Al y O.

Con el fin de estudiar con mayor detalle la posible formación de la aleación Pd-Zn, se decidió analizar mediante XPS el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃]. De esta manera, se determinó que el espectro de XPS del Pd 3d de este material (Figura 4.27, a) se puede

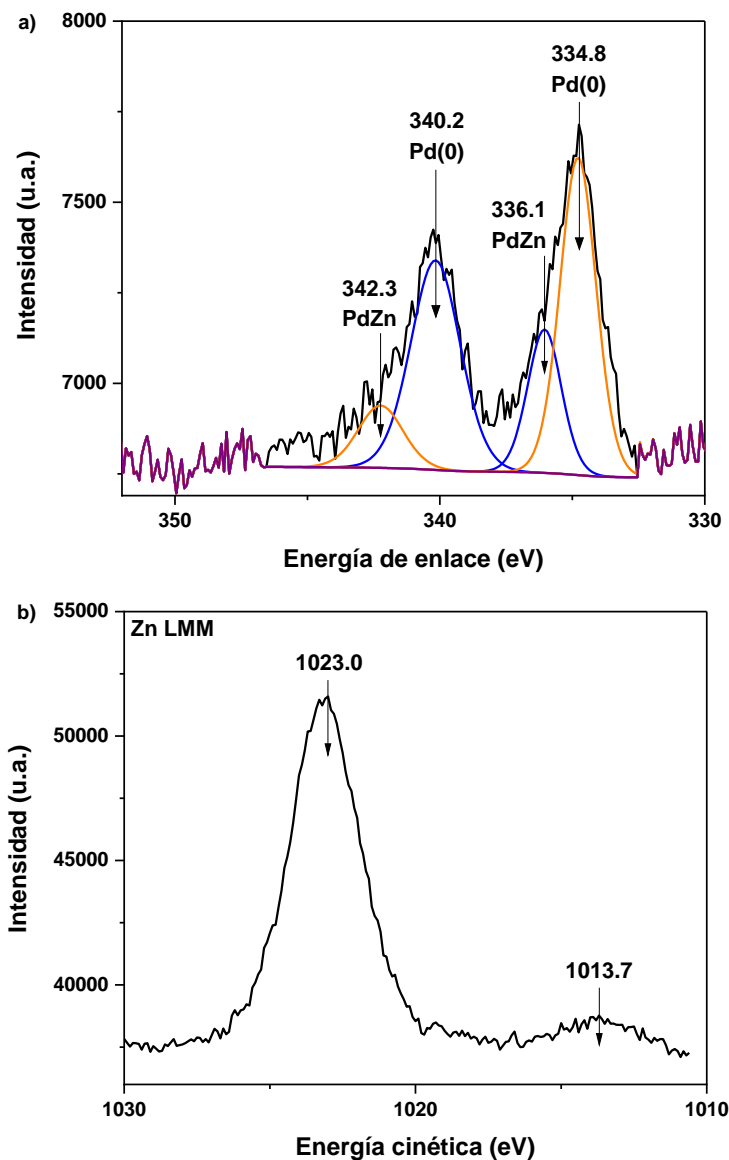


Figura 4. 27. Espectros de XPS del material de [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃]. a) Espectro de 3d Pd y b) Espectro de LMM Auger del Zn.

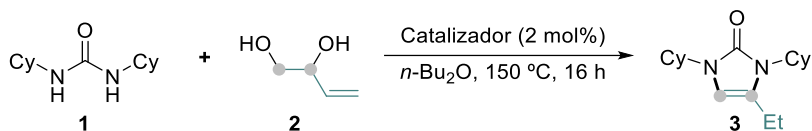
deconvolucionar en dos picos principales que aparecen a 334.8 eV ($3d_{5/2}$) y 340.2 eV ($3d_{3/2}$), y que se pueden asignar al Pd(0), de forma similar a lo observado en el caso del material [Pd/Al₂O₃] (Figura 4.18), aunque en el caso del material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] estos picos aparecen a valores de energía de enlace menores, pudiendo ser debido a la presencia de nanopartículas de un tamaño mayor en este material,^{103,110} tal y como se determinó mediante HAADF-HRSTEM (Figura 4.26, a). Por otra parte, en el espectro de Pd 3d del material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se observó la presencia de otro doblete de menor intensidad a 336.1 y 342.3 eV que se asignó a la formación de la aleación de Pd-Zn.^{113-116,118,120} Además, la formación de esta nanoaleación de Pd-Zn se vio apoyada por el hecho de que en el espectro Auger de XPS del Zn LMM (Figura 4.27, b) se observa la presencia de una banda a 1013.7 eV asociada al pico del ZnO (1023.0 eV) que se puede asignar al Zn metálico.^{114,115}

Tras haber llevado a cabo una adecuada caracterización de los sistemas [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃], se quiso testar la influencia del Zn en la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** para la síntesis de la imidazolona **3**. De esta manera se determinó que el material [Pd/Al₂O₃] fue el más activo en este caso al obtener los mejores resultados en cuanto a rendimiento final del producto **3** y a la velocidad inicial de la reacción (Tabla 4.8, entrada 1). Por el contrario, al llevar a cabo la reacción con el sistema constituido por el material de [Pd/Al₂O₃] y ZnO como aditivo (Tabla 4.8, entrada 2), el rendimiento del producto **3** fue de tan solo el 69%, aunque la velocidad de la reacción parece no verse prácticamente afectada por la presencia del ZnO. También se observó que el material [Pd/ZnO] (Tabla 4.8, entrada 3) es claramente mucho menos activo que el material [Pd/Al₂O₃], ya que tanto la velocidad inicial de la reacción como el rendimiento final de la imidazolona **3** fue peor en este caso. Finalmente, se vio que al emplear como catalizadores de la reacción los materiales [Pd(5%)-Zn(X%)/Al₂O₃] (Tabla 4.8, entradas 4-6), los mejores resultados en cuanto al rendimiento del producto **3** y a la velocidad inicial de la reacción se obtuvieron con el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (Tabla 4.8, entrada 5), aunque siguen siendo peores en comparación con los resultados obtenidos con el sistema [Pd/Al₂O₃] en esta reacción.

Con todos los resultados obtenidos hasta este punto, se puede concluir que el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO es el más eficiente para la síntesis de la imidazolona **21** mediante la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol desactivado **20**, debido, probablemente, a la mayor accesibilidad a los sitios ácidos de la γ -Al₂O₃. Por el contrario, en el caso de la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 8. Actividad catalítica de los materiales de [Pd/Al₂O₃], [Pd/ZnO] y [Pd(5%)-Zn(X%)/Al₂O₃] en la síntesis de la imidazolona **3** a través de la reacción de condensación deshidrogenativa entre **1** y **2**.



Entrada ^a	Catalizador	Aditivo	3 (%) ^b	v ₀ 3 (%/h) ^b
1	[Pd/Al ₂ O ₃]	-	90	27.5
2	[Pd/Al ₂ O ₃]	ZnO	69	26.6
3	[Pd/ZnO]	-	47	8.1
4	[Pd(5%)-Zn(2.5%)/Al ₂ O ₃]	-	69	n. d.
5	[Pd(5%)-Zn(5%)/Al ₂ O ₃]	-	81	14.3
6	[Pd(5%)-Zn(10%)/Al ₂ O ₃]	-	58	14.8

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μL, 1 mmol, 2 equiv.), catalizador (0.01 mmol de Pd, 2 mol% de Pd), ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) cuando se indica, *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bEl rendimiento de **3** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC utilizando el *n*-dodecano como patrón interno. n.d. = no determinado.

el diol activado **2** para dar como producto la imidazolona **3**, el material más activo como catalizador de este proceso resultó ser el sistema [Pd/Al₂O₃] (Tabla 4.8, entrada 1).

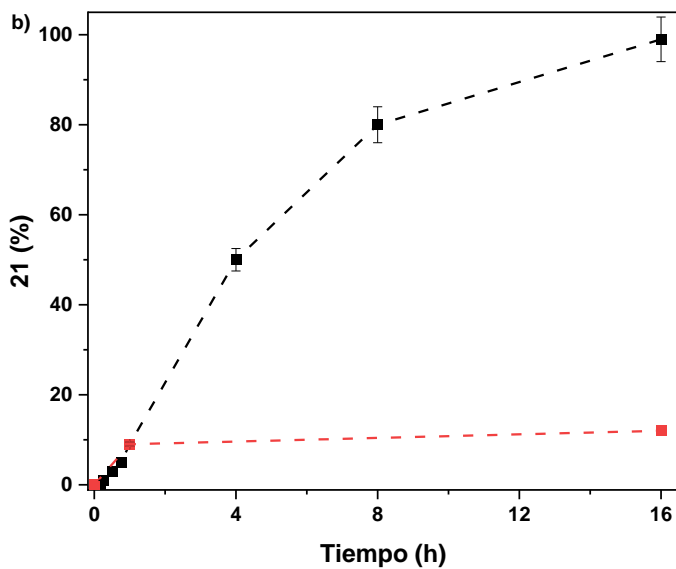
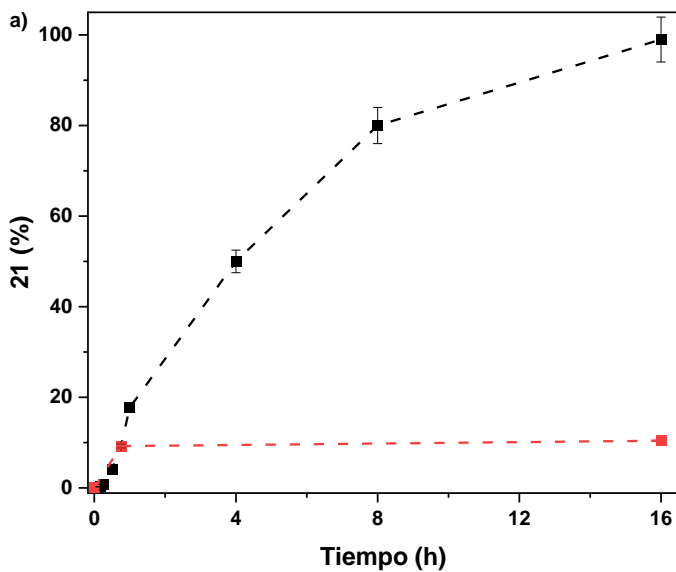
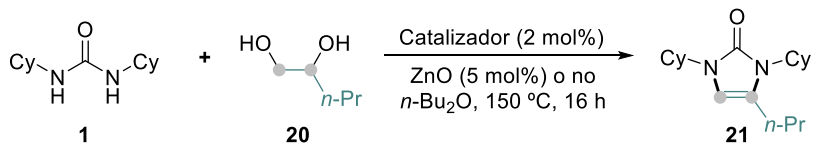
4.3.10. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad de los sistemas catalíticos [Pd/Al₂O₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃]

Una vez comprobado el potencial catalítico de los sistemas [Pd/Al₂O₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] en la reacción de condensación deshidrogenativa entre **1** y **20** para generar la imidazolona **21**, se quiso evaluar la estabilidad de ambos sistemas bajo las condiciones de reacción, utilizando para ello el experimento de filtrado en caliente. De forma similar a como se explica en el apartado 4.3.7, la reacción entre la urea **1** y el diol **20** catalizada por el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO se mantuvo bajo las condiciones de reacción

durante 45 minutos (Figura 4.28, a), o 1 hora en el caso de la reacción hecha con el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (Figura 4.28, b), para luego retirar el catalizador de cada una de las reacciones mediante centrifugación y, a continuación, volver a poner los sobrenadantes en las condiciones de reacción hasta completar 16 horas. Cabe destacar que la velocidad de deshidrogenación del diol **20** es mucho más lenta que la de **2** y por tanto el test de filtrado en caliente en este caso se realizó pasado un tiempo más largo desde el inicio de la reacción. Tras analizar los resultados de estos experimentos, se comprobó que la cantidad de imidazolona **21** no aumentó considerablemente en ninguna de las dos reacciones tras haber retirado los correspondientes catalizadores. Además, tras finalizarse estas reacciones a las 16 horas, las mezclas de reacción en las que se habían retirado los catalizadores se evaporaron hasta sequedad y se analizaron por ICP, obteniendo como resultado que en la mezcla de reacción hecha con el composite [Pd/Al₂O₃]-ZnO solamente el 0.17 % del Pd (0.002 mg) y el 7% del Zn (0.123 mg) habían pasado a disolución desde el composite [Pd/Al₂O₃]-ZnO. En el caso de la mezcla de reacción hecha con el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃], se encontró que sólo el 0.3 % del Pd (0.003 mg) y el 11% del Zn (0.121 mg) habían pasado a mezcla de reacción desde el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃].

A continuación, se quiso estudiar la reutilizabilidad de los sistemas [Pd/Al₂O₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (Figura 4.28, c). Para llevar a cabo este estudio se decidió comenzar cada una de las dos reacciones partiendo de 224.3 mg (1 mmol) de la urea **1**, es decir escalando la reacción 2 veces. Es importante destacar que estos estudios se hicieron con los materiales sin reducir previamente por razones prácticas, y que los catalizadores se volvieron a calcinar a 450 °C durante 4 horas antes de volver a utilizarlos en un nuevo ciclo catalítico, con el fin de eliminar la materia orgánica que pudiese haber quedado retenida en la estructura de los materiales. Así pues, se pudo determinar que tanto el material [Pd/Al₂O₃]-ZnO como [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se pueden emplear hasta en dos ciclos catalíticos sin observarse pérdida aparente de su actividad catalítica. Estos resultados junto con los obtenidos en los experimentos de filtrado en caliente, parecen indicar que los sistemas [Pd/Al₂O₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] son realmente estables bajo las condiciones de reacción al no presentar, aparentemente, problemas de lixiviación.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



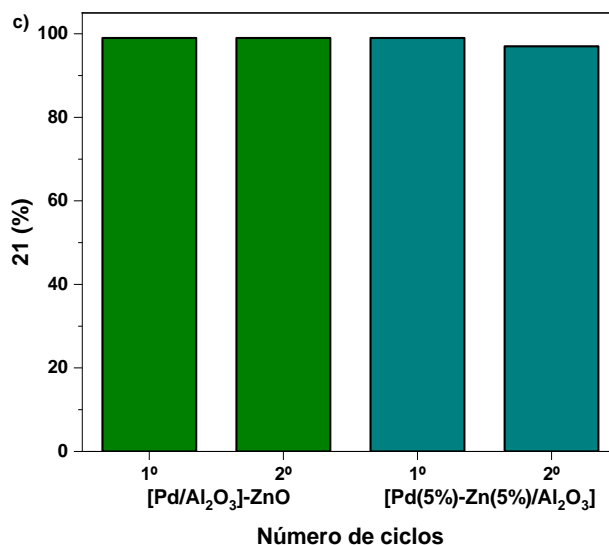


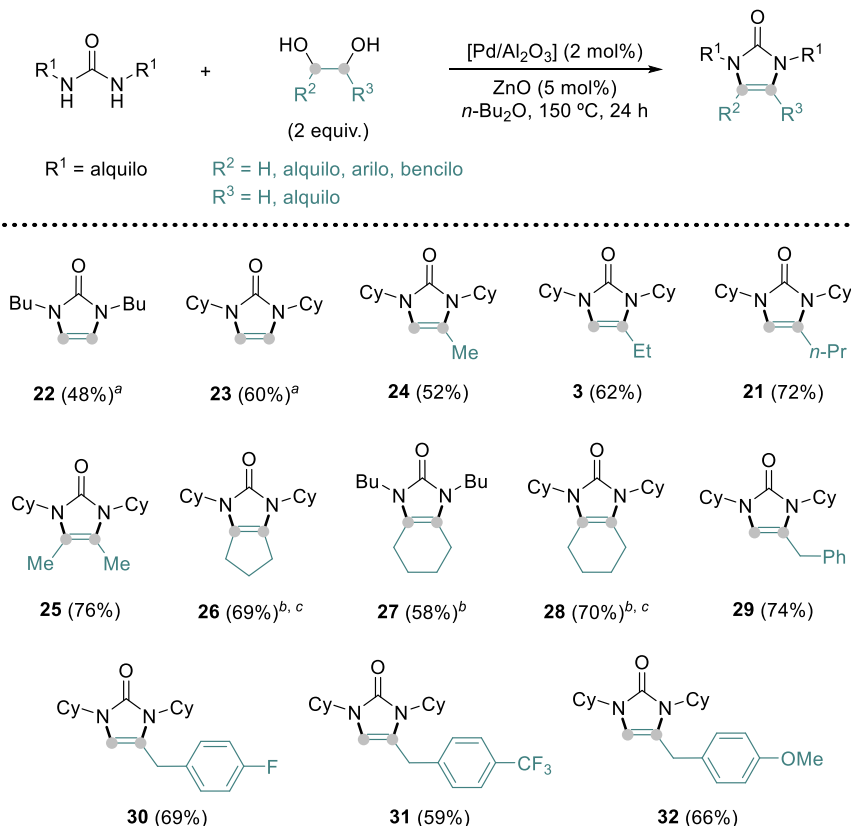
Figura 4. 28. a) y b): Experimentos de filtrado en caliente de los sistemas a) [Pd/Al₂O₃]-ZnO y b) [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] en la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **20** para sintetizar la imidazolona **21**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (107 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), catalizador (0.01 mmol de Pd, 2 mol% de Pd), ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) si se indica, *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representan los rendimientos de la imidazolona **3** alcanzados en las reacciones en las que no se retiró el catalizador, mientras que en rojo se representan los rendimientos de este producto alcanzados en las reacciones en las que se retiró el catalizador al cabo de 45 minutos o una hora. c) Estudio de la reusabilidad de los sistemas [Pd/Al₂O₃]-ZnO y [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] en la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **20** para sintetizar la imidazolona **21**. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (224.3 mg, 1 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (214 μ L, 2 mmol, 2 equiv.), catalizador (0.02 mmol de Pd, 2 mol% de Pd), ZnO (4 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) si se indica, *n*-dodecano (90 mg, 0.53 mmol) y *n*-Bu₂O (2 mL) a 150 °C durante 16 h. En verde se representan los rendimientos de **21** obtenidos con el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO, mientras que en azul turquesa se representan los rendimientos obtenidos con el material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃]. El rendimiento de **21** se ha calculado por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

4.3.11. Estudio de la generalidad de la reacción con el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO

Una vez demostrada la viabilidad para llevar a cabo procesos de deshidrogenación de 1,2-dioles desactivados acopladas a la condensación con ureas para sintetizar imidazolonas utilizando el concepto de la combinación bimetálica Pd-Zn, se decidió explorar la aplicabilidad sintética del procedimiento desarrollado. Por razones prácticas, además de por su buena actividad y estabilidad, se decidió llevar a cabo este estudio

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

empleando el sistema catalítico constituido por el composite [Pd/Al₂O₃]-ZnO (Esquema 4.9).



Esquema 4. 9. Síntesis de imidazol-2-onas a partir de *N,N'*-dialquil ureas y 1,2-dioles alquílicos o bencilicos. Condiciones de reacción estándar: *N,N'*-dialquil ureas (0.5 mmol), 1,2-diol (1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 24 h. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en alúmina neutra se muestran entre paréntesis debajo de cada imidazolona. ^aEl tiempo de la reacción fue de 90 h. ^bReacción hecha utilizando un 5 mol% de [Pd/Al₂O₃]. ^cReacción hecha utilizando un 10 mol% de ZnO.

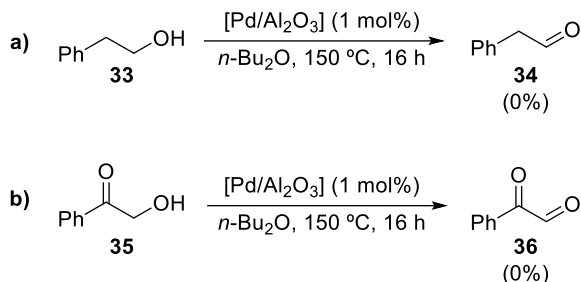
Es destacable que empleando este procedimiento se obtuvieron las imidazolonas **22** y **23** a partir de las correspondientes *N,N'*-dialquil ureas y el etilenglicol con rendimientos aislados moderados (48 y 60%) a tiempos de reacción largos (90 horas). Además, al llevar a cabo la reacción con otros dioles desactivados como el 1,2-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,2-pentanodiol y 2,3-butanodiol también se lograron obtener las correspondientes imidazolonas **24**, **3**, **21** y **25** con rendimientos de moderados a buenos

(52 – 76%). Así mismo, se sintetizaron con éxito las imidazolonas bicíclicas **26**, **27** y **28** con buenos resultados (58 – 70%) a partir de la correspondientes *N,N'*-dialquil ureas y 1,2-dioles cíclicos alifáticos, utilizando en estos casos un 5 mol% del catalizador de Pd. Finalmente, se pudieron aislar las imidazolonas **29** – **32** con rendimientos de moderados a buenos (59 – 74%) tras llevar a cabo la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y diferentes dioles vecinales con un grupo bencilo en posición β respecto a uno de los grupos hidroxilos. Así pudo demostrarse, de nuevo, que tanto los grupos funcionales dadores de densidad electrónica al anillo aromático como los aceptores, son bien tolerados bajo las condiciones de reacción.

4.3.12. Mecanismo de reacción propuesto

En este punto, antes de proponer un posible mecanismo del proceso, quisimos confirmar que la primera posición de deshidrogenación de los 1,2-dioles activados, es la que se encuentra en α respecto al grupo activante. Para estudiar esto, se probó la reacción de deshidrogenación del 2-feniletanol **33** bajo las condiciones de reacción óptimas con el sistema [Pd/Al₂O₃] (Esquema 4.10, a). En estas condiciones, no se logró detectar la formación del fenilacetaldehído **34**, indicando que el proceso de deshidrogenación en los 1,2-dioles ocurriría, probablemente, en el alcohol que se encuentra en posición α con respecto al grupo activante.

Además, también se quiso comprobar si bajo las condiciones de reacción utilizadas era posible que se formara el intermedio dicarbonílico que procedería de la deshidrogenación de los dos alcoholes del diol vecinal de partida. Para comprobar esto, la 2-hidroxiacetofenona **35** se mantuvo bajo las condiciones de reacción óptimas con el catalizador [Pd/Al₂O₃] durante 16 horas (Esquema 4.10, b). En este caso tampoco se llegó a detectar la formación del fenilglioxal **36**, indicando que, bajo las condiciones de reacción ensayadas, en principio, no se formarían este tipo de intermedios dicarbonílicos. Además, es importante remarcar el hecho de que los posibles intermedios de reacción **34** y **36** no se han llegado a detectar en ningún caso al analizar las diferentes reacciones estudiadas a lo largo del capítulo mediante GC-MS.



Esquema 4. 10. Experimentos control hechos para estudiar la posible reacción de deshidrogenación del 2-feniletanol **33** al fenilacetaldehído **34** y de la 2-hidroxiacetofenona **35** al fenilglicoxal **36**. Condiciones de reacción estándar: 2-feniletanol **33** (60 μ L, 61.1 mg, 1 mmol) o 2-hidroxiacetofenona **35** (136.2 mg, 1 mmol), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 1 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. Los rendimientos de **34** y **36** se calcularon por GC empleando el *n*-dodecano como patrón interno.

Considerando toda la información recopilada a partir de los resultados experimentales obtenidos hasta este punto, se puede proponer un mecanismo de reacción (Figura 4.29) por el cual el Pd puede catalizar la reacción de deshidrogenación del 1,2-diol (**I**) al correspondiente cetoalcohol (**II**), con la formación concomitante de la especie de hidruro de Pd seguida de la generación de H₂ (como se demuestra en la Figura 4.8) que sería liberado al medio de reacción. Además, como también se ha demostrado (Figura 4.11, b), esta reacción de deshidrogenación estaría favorecida por los sitios ácidos del catalizador de [Pd/Al₂O₃],¹⁰⁰ y si se utilizan 1,2-dioles desactivados, la presencia del Zn sería necesaria para su activación en la reacción de deshidrogenación.^{51-54,111,112} También se ha evidenciado que en el caso de utilizar 1,2-dioles activados, como por ejemplo el diol **4**, la reacción de deshidrogenación catalizada por el material de [Pd/Al₂O₃] ocurriría en el alcohol que se encuentra en posición α respecto al grupo activante (Esquema 4.10, a).

A continuación, los sitios ácidos del soporte de [γ -Al₂O₃] pueden catalizar la reacción de condensación entre el cetoalcohol (**II**) y la urea (**III**) para generar el correspondiente catión iminio (**IV**) y agua como subproducto. El catión iminio (**IV**) puede isomerizar al correspondiente compuesto con estructura de enamina-enol (**V**), el cual por tautomería ceto-enólica podría dar lugar al compuesto carbonílico (**VI**). A continuación, el intermedio (**VI**) reaccionaría mediante una segunda reacción de condensación con el otro nitrógeno de la urea, generando el correspondiente catión iminio cíclico de cinco miembros (**VII**) y agua como subproducto, viéndose favorecida esta reacción de condensación por los sitios ácidos del soporte de γ -Al₂O₃. Finalmente, el catión iminio

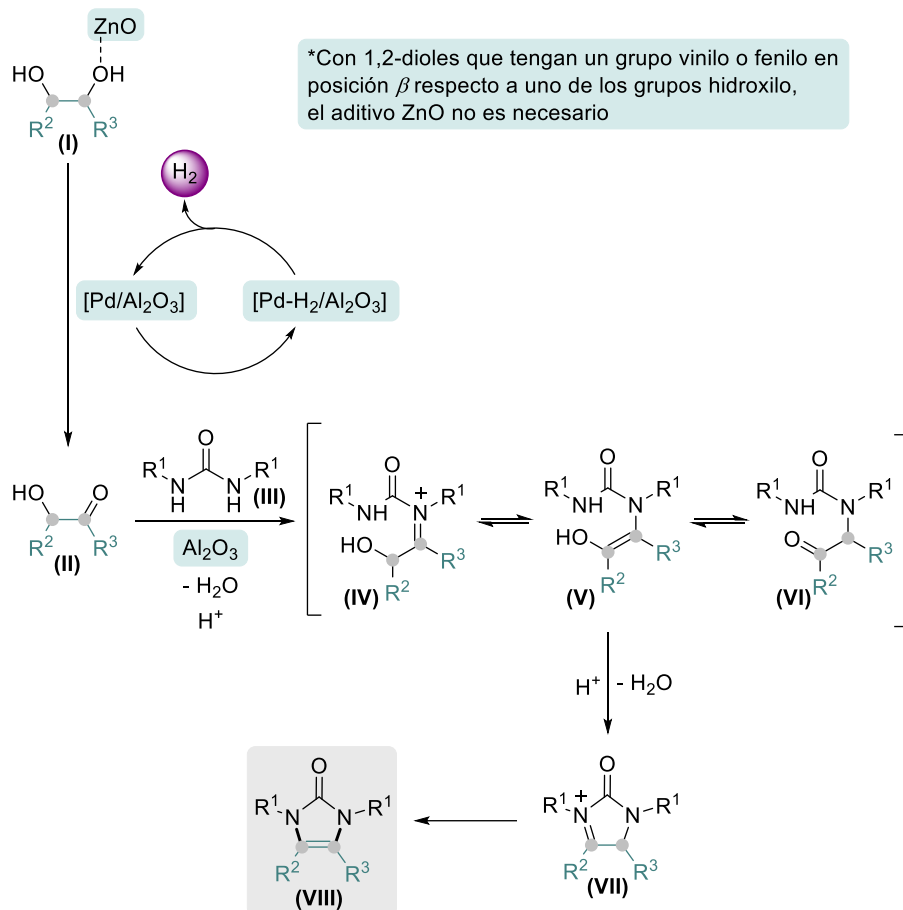


Figura 4. 29. Mecanismo propuesto para la reacción de condensación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles para la síntesis de imidazolonas catalizada por el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO.

cíclico (VII) se puede reorganizar mediante un equilibrio tautomérico para generar la imidazolona (VIII) como producto final de la reacción.

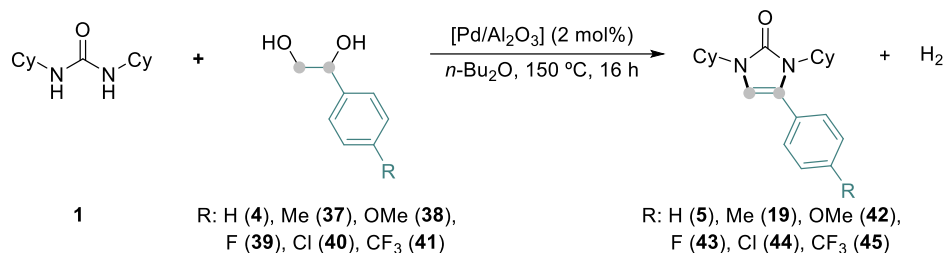
Es importante remarcar que en el caso de utilizar 1,2-dioles con un grupo vinilo en su estructura, este doble enlace se hidrogena bajo las condiciones de reacción debido a la gran facilidad que tienen los alquenos para reducirse en presencia de Pd e hidrógeno, el cual se genera al principio del proceso. También es conveniente recordar que como ya se ha demostrado (Esquema 4.7), la etapa limitante del proceso global es la reacción de

condensación entre el cetoalcohol (II) y la urea (III) en la que el Pd no tiene ninguna influencia.

Por último, con el fin de comprender y confirmar este mecanismo, se siguieron cinéticamente las reacciones de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y varios feniletano-1,2-dioles con diferentes sustituyentes en el anillo aromático empleando el sistema catalítico [Pd/Al₂O₃]. A continuación, las velocidades de reacción normalizadas ($\log K_R/K_H$) se representaron en función de las constantes de Hammett para cada uno de los sustituyentes del anillo aromático (Tabla 4.9 y Figura 4.30).¹²¹ Si la etapa limitante de la velocidad global del proceso fuera la reacción de condensación, tal y como se había comprobado anteriormente, el resultado esperado sería una relación lineal con pendiente positiva,¹⁰⁰ ya que en principio la reacción de condensación debería ser más rápida al partir de feniletano-1,2-dioles con sustituyentes electrón-atradores, y que por tanto generen compuestos carbonílicos más electrofílicos. Sin embargo, el comportamiento observado fue mucho más complejo (Figura 4.30). Concretamente, para los sustituyentes que retiran densidad electrónica del anillo aromático se observó una falta de sensibilidad, así como velocidades de reacción muy bajas, mientras que para los sustituyentes que dan densidad electrónica al anillo aromático se observó una pendiente positiva. Este tipo de comportamientos complejos se ha asociado con cambios en la etapa determinante de la velocidad de la reacción en función de los sustratos específicos utilizados.¹²²⁻¹²⁴ En el caso concreto de la reacción estudiada, una posible explicación a este comportamiento sería que la reacción de deshidrogenación de 1,2-dioles puede verse totalmente obstaculizada al emplear feniletano-1,2-dioles que tengan sustituyentes que retiran densidad electrónica del anillo aromático, ya que son menos propensos a la reacción de activación C-H.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

Tabla 4. 9. Parámetros de Hammett para la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea **1** y el correspondiente feniletano-1,2-diol.



Entrada ^a	1,2-Diol	v_0 (%/h) ^b	($K_0 = v_0$)	Log (K_R/K_H)	σ_r (Hammett)
1	4 (R: H)	14.05	14.05	0	0
2	37 (R: Me)	6.17	6.17	-0.36	-0.17
3	38 (R: OMe)	1.28	1.28	-1.03	-0.27
4	39 (R: F)	0.14	0.14	-1.99	0.06
5	40 (R: Cl)	0.05	0.05	-2.44	0.23
6	41 (R: CF ₃)	0.12	0.12	-2.05	0.54

^aCondiciones de reacción estándar: *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), feniletano-1,2-diol (1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol%), TMB (45 mg, 0.27 mmol) y *n*-Bu₂O (1 mL) a 150 °C durante 16 h. ^bLa velocidad inicial de la reacción se ha calculado por RMN utilizando el TMB como patrón interno.

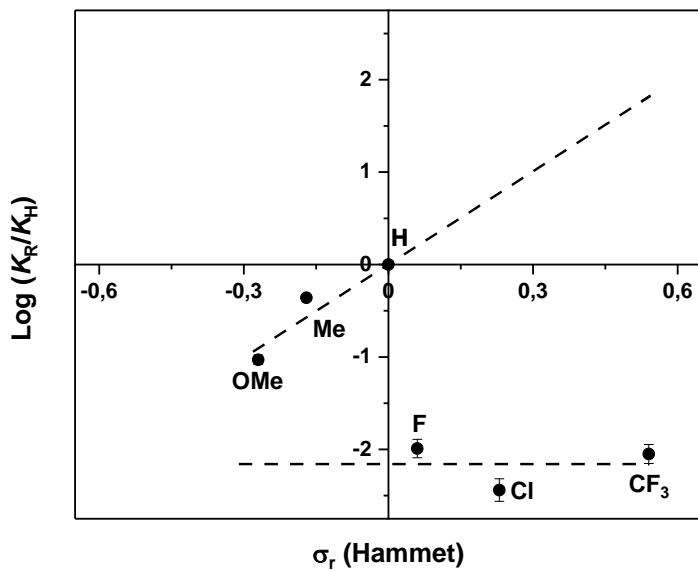


Figura 4. 30. Diagrama de Hammett para la reacción de condensación deshidrogenativa entre la urea 1 y el correspondiente feniletano-1,2-diol.

4.4. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos en este capítulo de la tesis doctoral se puede concluir que:

- El material nanoestructurado [Pd/Al₂O₃] ha demostrado ser catalíticamente activo para la obtención de imidazol-2-onas a partir de ureas y 1,2-dioles.
- El procedimiento catalítico desarrollado ha demostrado tener un gran potencial sintético al haberse podido obtener con buenos resultados hasta 28 nuevas imidazolonas conteniendo diferentes grupos funcionales en su estructura.
- Tras haber llevado a cabo una adecuada caracterización de los materiales sintetizados basados en nanopartículas de Pd estabilizadas sobre diferentes óxidos metálicos como soporte, se ha determinado que nanopartículas de Pd de un amplio rango de tamaños, siendo 2.8 nm el tamaño medio óptimo, estabilizadas sobre el soporte de γ -Al₂O₃, con un gran número de sitios ácidos en su estructura, constituye el sistema catalítico ideal para la reacción estudiada.
- Los estudios cinéticos realizados han demostrado que la acidez de los materiales nanoestructurados utilizados tiene un gran impacto tanto en la etapa de deshidrogenación de los 1,2-dioles como en la etapa de condensación entre el correspondiente cetoalcohol generado durante la reacción y la urea de partida, siendo el material [Pd/Al₂O₃] el que posee la acidez idónea capaz de favorecer ambas etapas.
- Se han sintetizado y caracterizado varios nanomateriales bimetálicos de Pd-Zn que han demostrado ser activos como catalizadores de la reacción de AD de 1,2-dioles desactivados. Esta cooperatividad entre el Pd-Zn se ha utilizado, mediante el empleo del composite de [Pd/Al₂O₃]-ZnO, para la síntesis de diferentes imidazolonas mediante un procedimiento de condensación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles desactivados, incluyendo el etilenglicol.
- Los sistemas catalíticos basados en los materiales nanoestructurados [Pd/Al₂O₃], [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] y [Pd/Al₂O₃]-ZnO han demostrado ser reusables y estables bajo las condiciones de reacción al no presentar problemas de lixiviación.
- Se ha llevado a cabo un estudio mecanístico completo determinándose que la reacción funciona mediante un primer paso de deshidrogenación del 1,2-diol

sin aceptor seguido de una condensación con la urea. Se ha comprobado que para la reacción modelo la etapa de condensación es la que determina la velocidad de reacción.

- El fácil acceso a una amplia variedad de imidazolonas a partir de reactivos estables y fácilmente accesibles como las ureas y 1,2-dioles, sumado a la gran estabilidad del catalizador y a la fácil operatividad del proceso, convierten al procedimiento desarrollado en una alternativa muy interesante para acceder a este tipo de moléculas de una manera práctica, sostenible y con alta economía atómica, generándose únicamente hidrógeno y agua como subproductos de la reacción.

4.5. Sección experimental

4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales

4.5.1.1. Síntesis de los materiales

El material [Pd/Al₂O₃] se preparó cargado al 5% en peso de Pd mediante impregnación de la γ -Al₂O₃ (0.847 g) con una disolución de K₂PdCl₄ (0.153 g, 0.47 mmol) en una mezcla de agua:acetona (1:8, 48 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó el disolvente hasta sequedad a vacío a 40 °C. El sólido resultante se calcinó en aire en una mufla hasta 450 °C durante 4 horas con una rampa de calcinación de 1 °C/min, obteniendo el catalizador de [Pd/Al₂O₃] sin reducir. Antes de ser utilizado en la reacción, la reducción del material se llevó a cabo calentándolo primero bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 2 °C/min hasta 200 °C, luego el N₂ se sustituyó por H₂, y el material se mantuvo bajo flujo de este gas (100 mL/min) a 200 °C por 2 horas. Transcurrido este tiempo, el material se atemperó bajo flujo de N₂ (100 mL/min), obteniendo al final del proceso el catalizador de [Pd/Al₂O₃].

Los materiales [Pd/Al₂O₃-X%], en donde X% hace referencia a la carga en peso de Pd (1 y 10%), se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la obtención de [Pd/Al₂O₃], pero utilizando la cantidad requerida en cada caso de K₂PdCl₄ y de γ -Al₂O₃. De manera similar, los materiales [Pd/Al₂O₃-X °C/min], calcinados con diferentes rampas de calcinación (10 y 30 °C/min), y [Pd/Al₂O₃-X °C], calcinados a diferentes temperaturas de calcinación (300 y 600 °C), se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del material de referencia [Pd/Al₂O₃], pero haciendo las variaciones correspondientes.

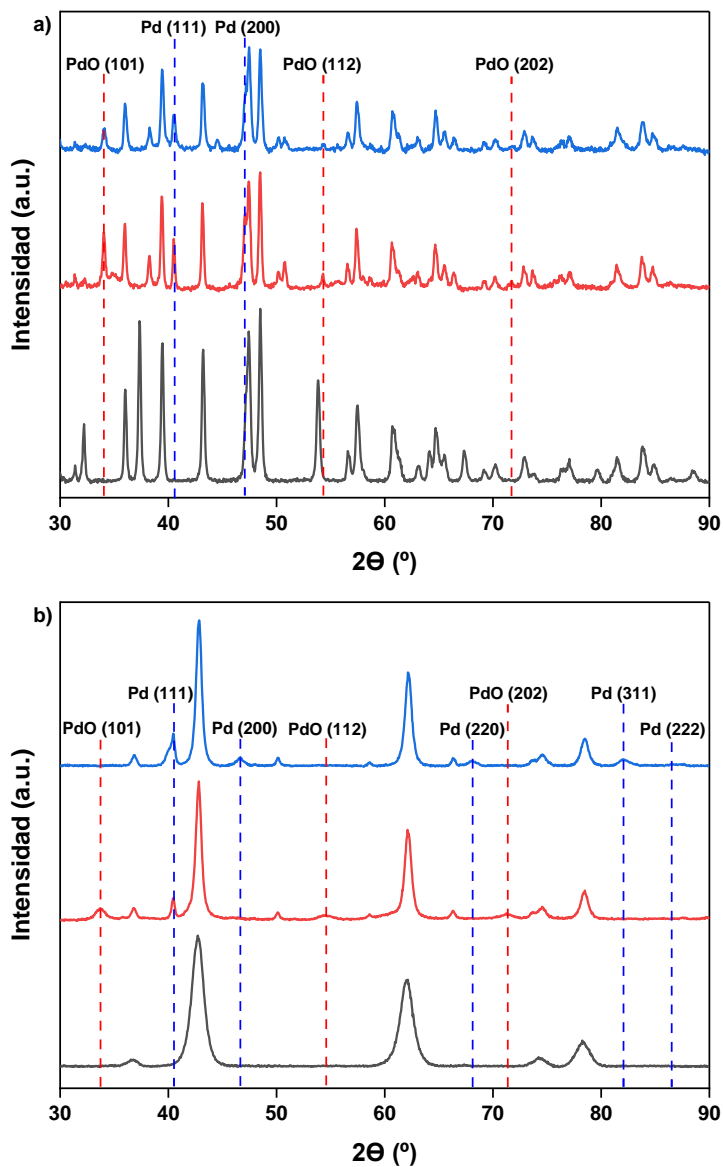
Por otra parte, los materiales [Pd/soporte] se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del material [Pd/Al₂O₃], pero variando el soporte de γ -Al₂O₃ por el CaO, MgO, ZrO₂, TiO₂, SiO₂ o ZnO. Los soportes comerciales de CaO y MgO se calcinaron antes de ser utilizados a 500 °C bajo flujo de aire por 2 horas con una rampa de calcinación de 5 °C/min, mientras que el soporte del ZrO₂ comercial se calcinó antes de usarse a 250 °C durante 3 horas con una rampa de calcinación de 3 °C/min.

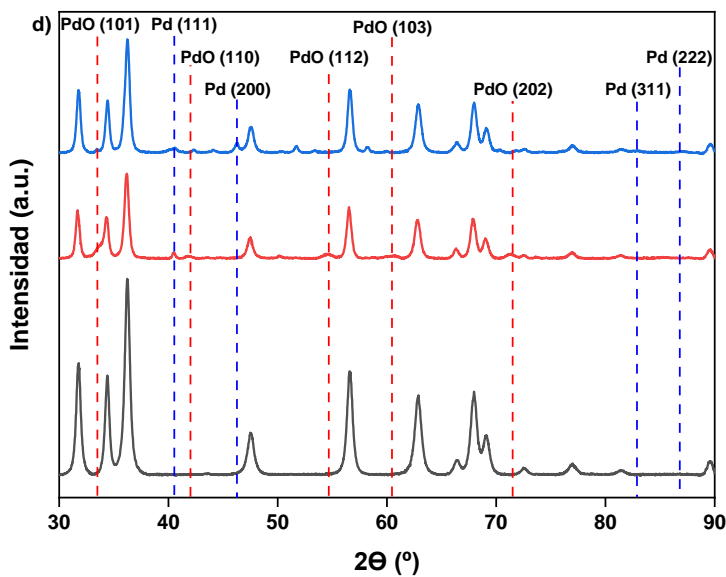
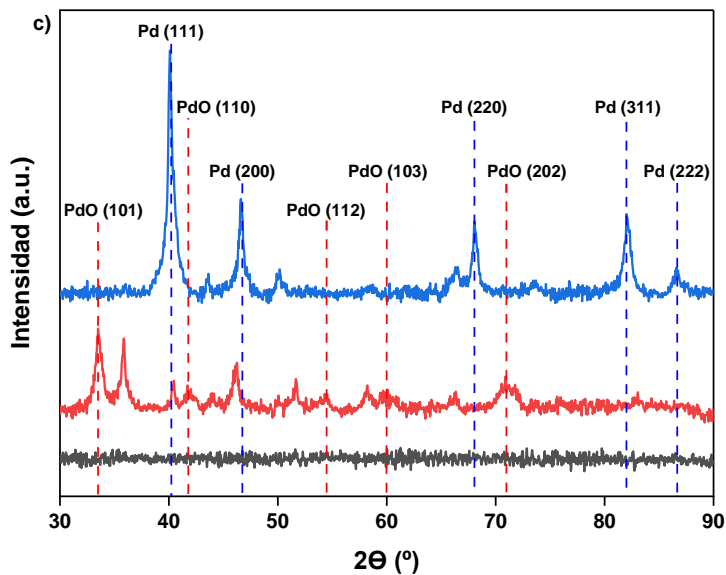
La síntesis de los materiales [metal/Al₂O₃] se hizo siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del material [Pd/Al₂O₃], pero sustituyendo la sal K₂PdCl₄ por las cantidades adecuadas de FeCl₃, CoCl₂, Ni(NO₃)₂ · 6H₂O, Zn(acac)₂, AgNO₃, RuCl₃ y K₂PtCl₄. El material [Ru/Al₂O₃] no se calcinó, sino que directamente se sometió a un proceso de

reducción, calentándolo primero bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 1 °C/min hasta 450 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas bajo flujo de H₂, para finalmente atemperarlo bajo flujo de N₂. El resto de los materiales [metal/Al₂O₃] se sometieron a un proceso de reducción antes de ser utilizados en la reacción calentándolos primero bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 2 °C/min hasta 200 °C para el material [Ag/Al₂O₃], 450 °C para [Pt/Al₂O₃] y 600 °C para [Fe/Al₂O₃], [Co/Al₂O₃], [Ni/Al₂O₃] y [Zn/Al₂O₃], manteniéndolos a esta temperatura durante 2 horas bajo flujo de H₂, y finalmente se atemperaron bajo flujo de N₂.

El material bimetálico [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] se sintetizó impregnando la γ -Al₂O₃ (0.797 g) con una disolución de K₂PdCl₄ (0.153 g, 0.47 mmol) y Zn(acac)₂ · xH₂O (23.7% en peso de Zn) (0.211 g, 0.76 mmol) en una mezcla de agua:acetona (1:10, 110 mL) y se siguió el procedimiento descrito para la obtención del material de referencia [Pd/Al₂O₃]. Los materiales bimetálicos [Pd(5%)-Zn(2.5%)/Al₂O₃] y [Pd(5%)-Zn(10%)/Al₂O₃] se prepararon de forma análoga, pero adaptando la cantidad de γ -Al₂O₃ y de Zn(acac)₂ · xH₂O para alcanzar el porcentaje en peso de Zn deseado.

4.5.1.2. Caracterización de los materiales





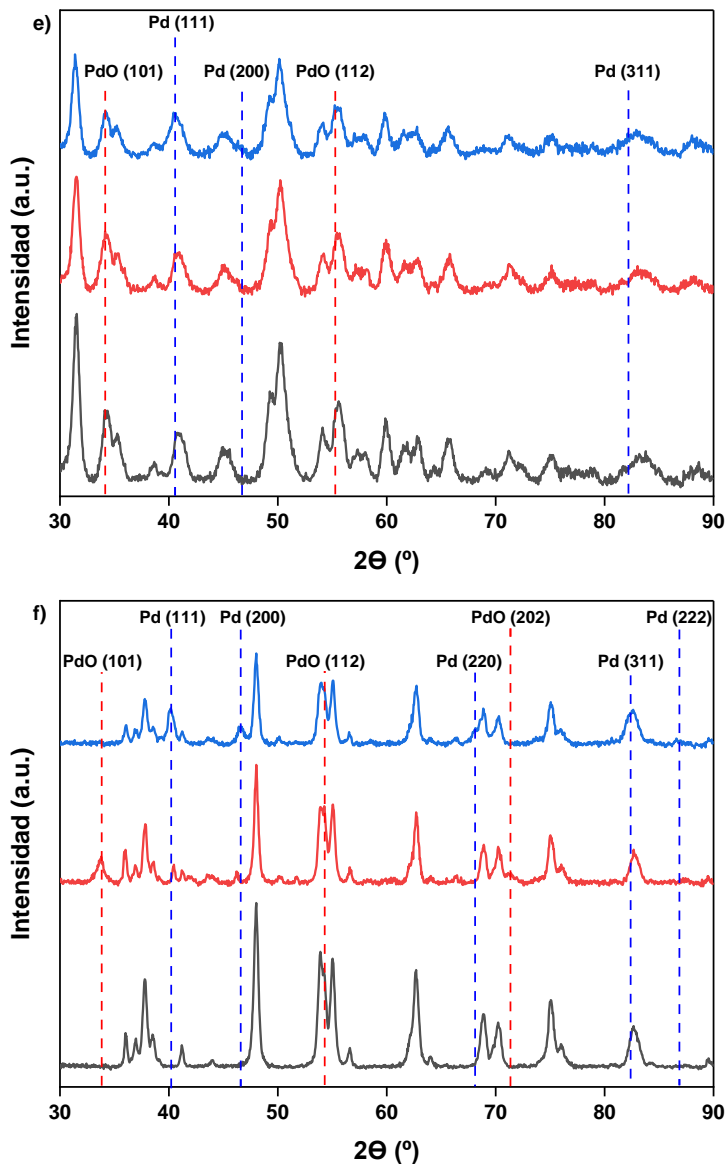
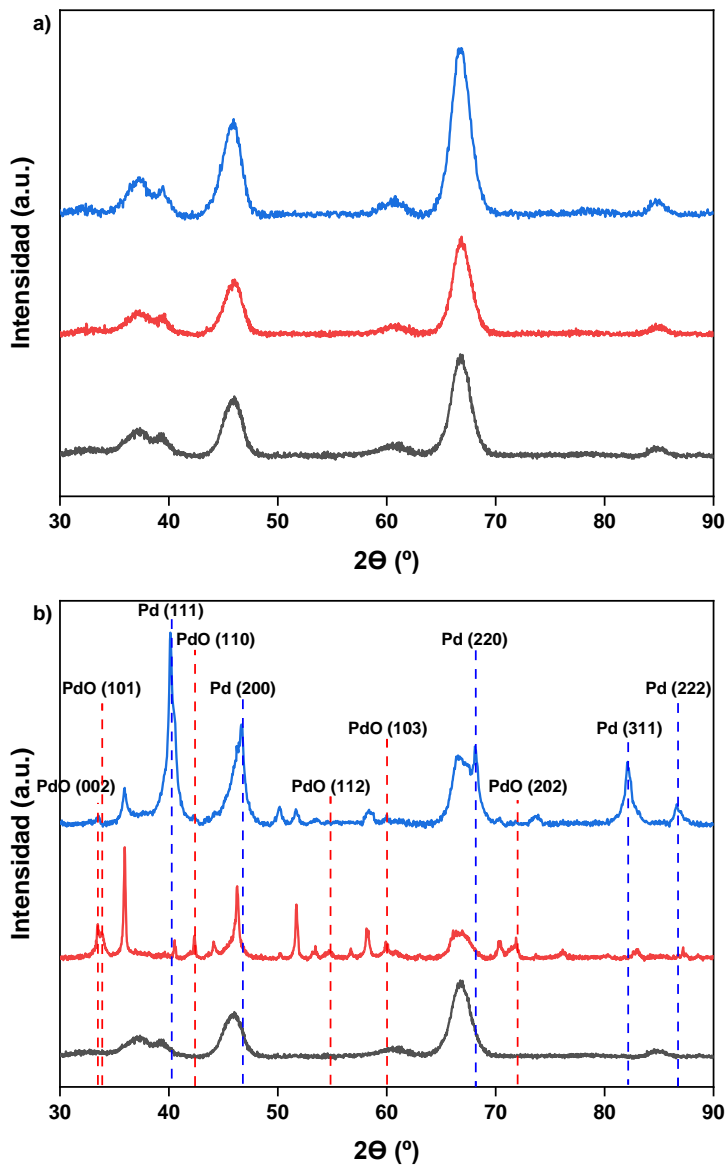
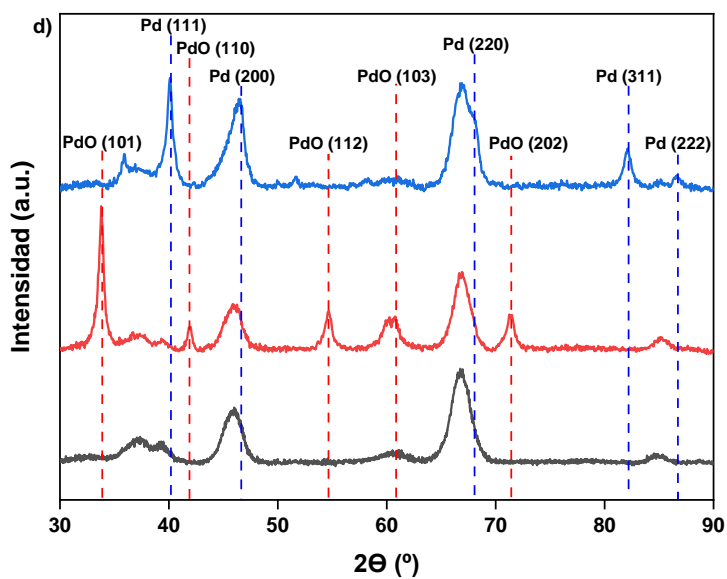
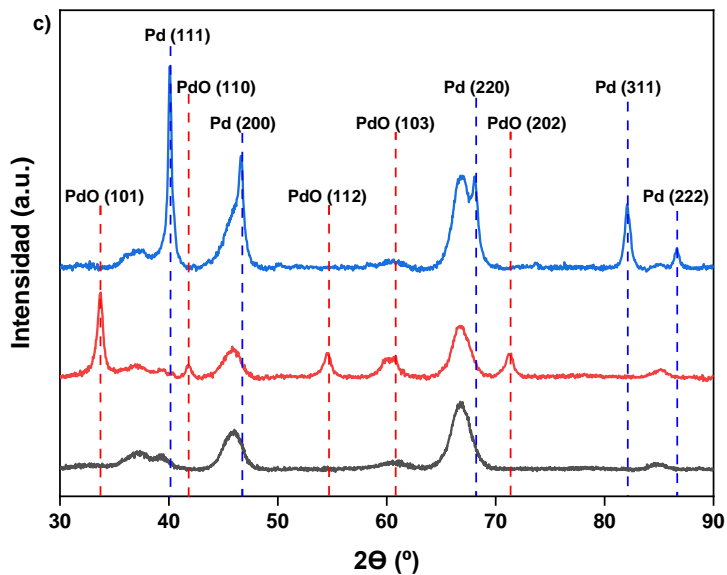
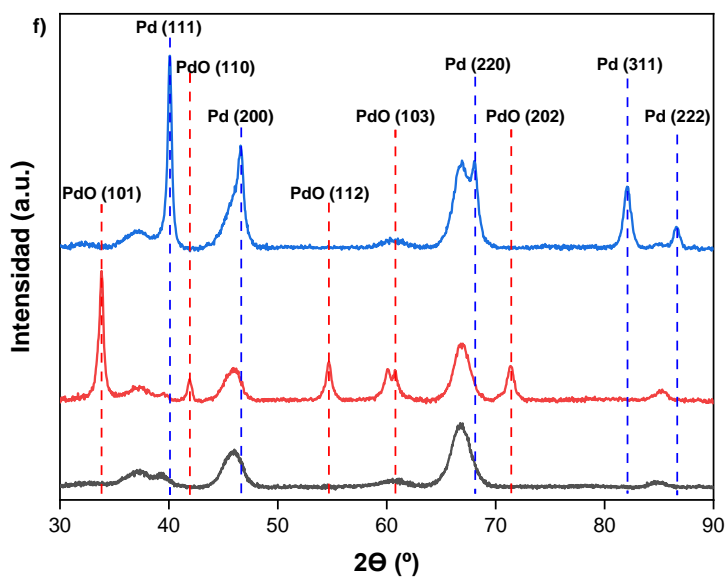
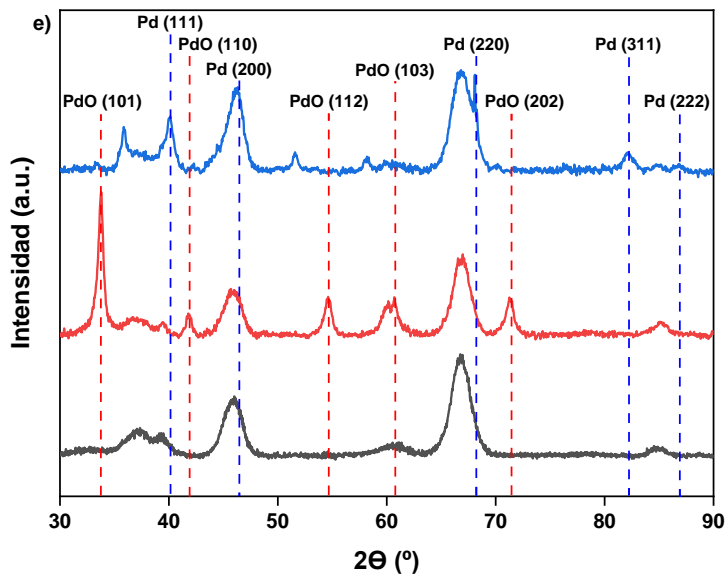


Figura 4. 31. Patrones de difracción de rayos X del correspondiente soporte (negro) y de los materiales [Pd/soporte] sin reducir (rojo) y reducidos (azul): a) [Pd/CaO], b) [Pd/MgO], c) [Pd/SiO₂], d) [Pd/ZnO], e) [Pd/ZrO₂] y f) [Pd/TiO₂].







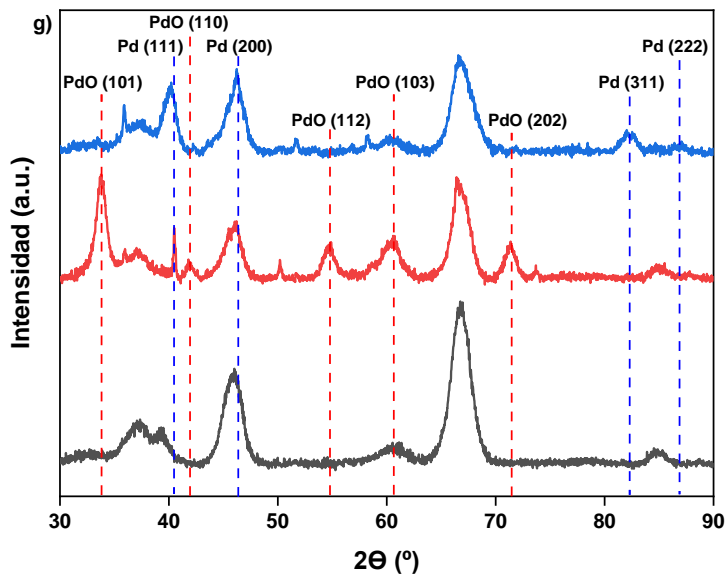
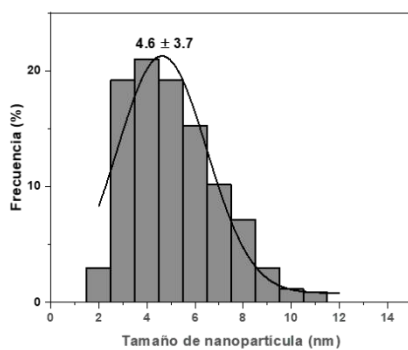
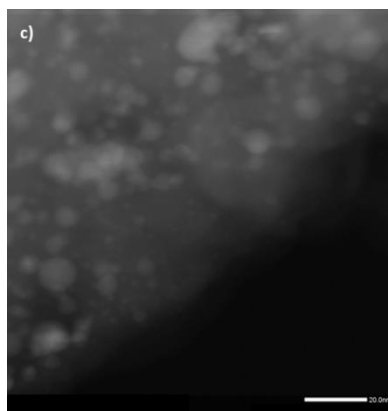
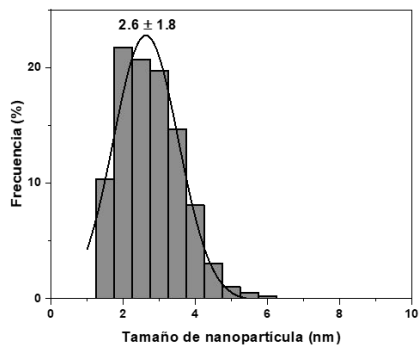
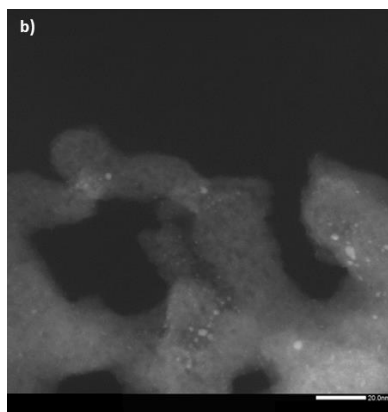
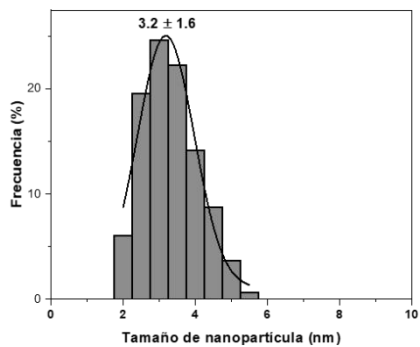
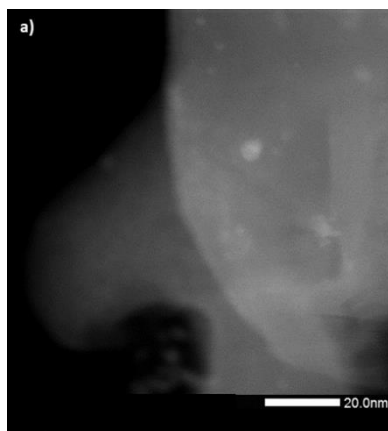


Figura 4. 32. Patrones de difracción de rayos X de γ - Al_2O_3 (negro), $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X\%]$, $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}]$, $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X \text{ }^\circ\text{C}]$ o $[\text{Pd}(5\%)\text{-Zn}(5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ sin reducir (rojo) y $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X\%]$, $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}]$, $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}X \text{ }^\circ\text{C}]$ o $[\text{Pd}(5\%)\text{-Zn}(5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (azul): a) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}1\%]$, b) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}10\%]$, c) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}]$, d) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}30 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}]$, e) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}300 \text{ }^\circ\text{C}]$, f) $[\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}600 \text{ }^\circ\text{C}]$ y g) $[\text{Pd}(5\%)\text{-Zn}(5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$.

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



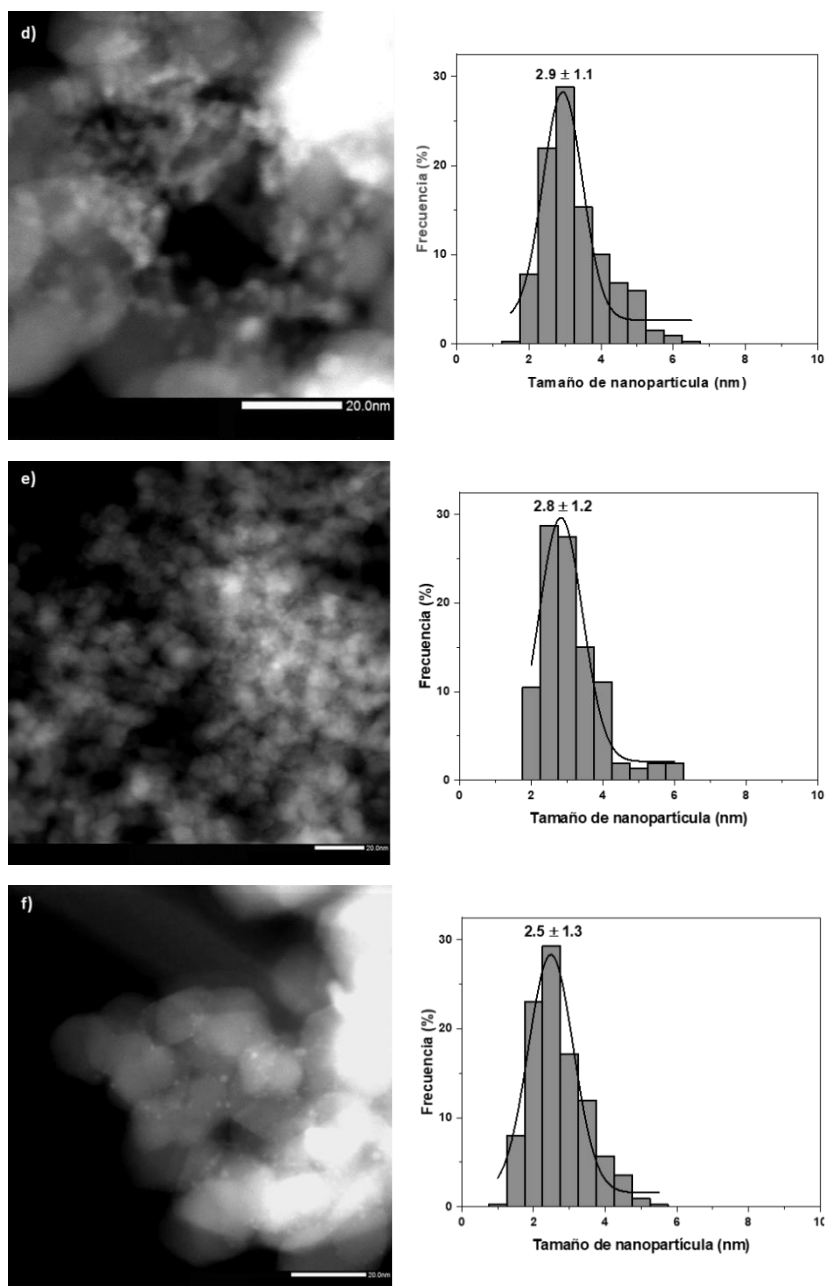
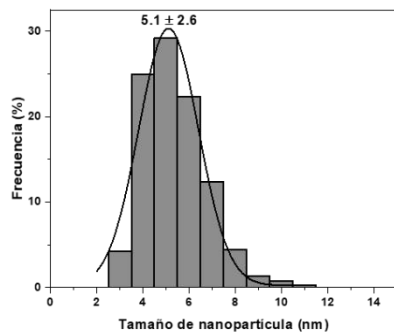
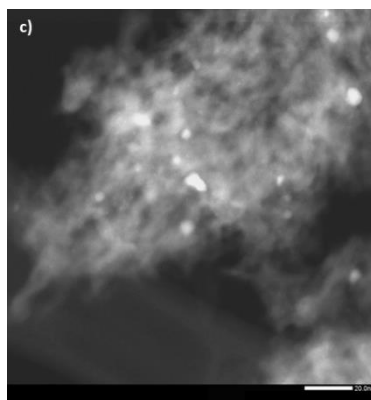
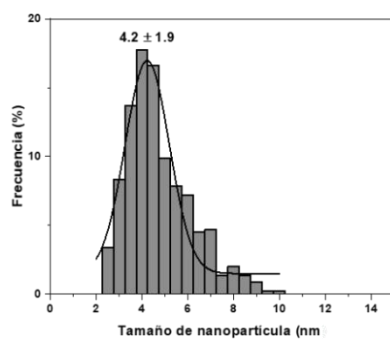
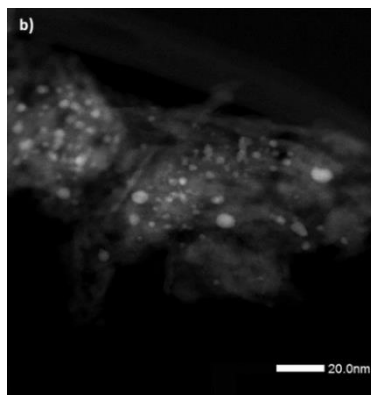
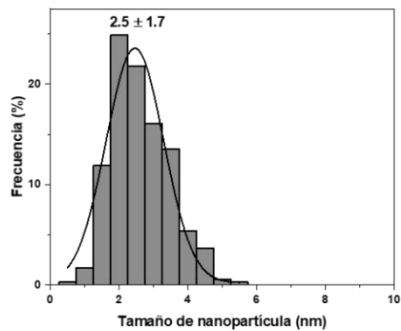
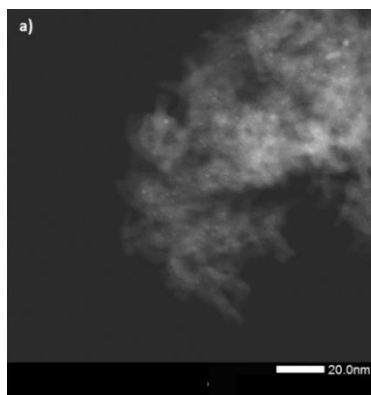


Figura 4. 33. Imagen de HRSTEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de: a) [Pd/CaO], b) [Pd/MgO], c) [Pd/SiO₂], d) [Pd/ZnO], e) [Pd/ZrO₂] y f) [Pd/TiO₂].

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



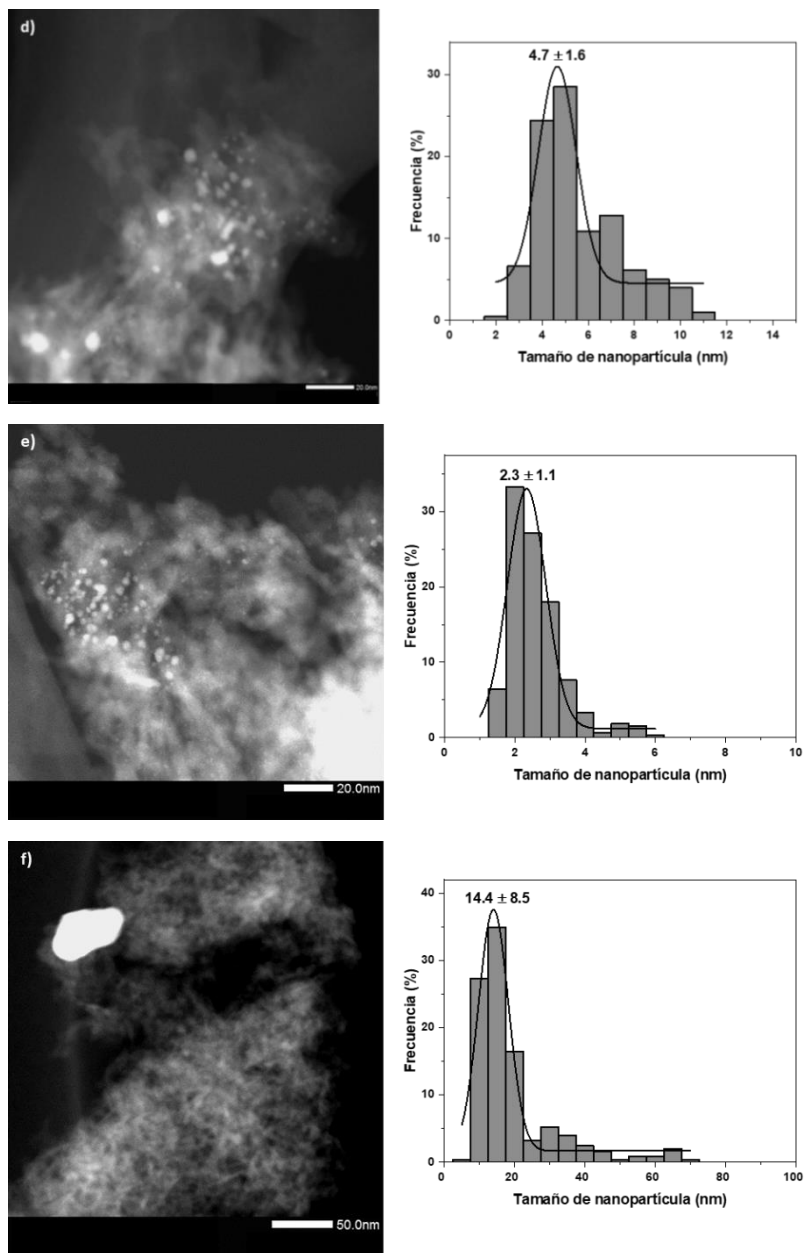


Figura 4. 34. Imagen de HRSTEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de: a) [Pd/Al₂O₃-1%], b) [Pd/Al₂O₃-10%], c) [Pd/Al₂O₃-10 °C/min], d) [Pd/Al₂O₃-30 °C/min], e) [Pd/Al₂O₃-300 °C] y f) [Pd/Al₂O₃-600 °C].

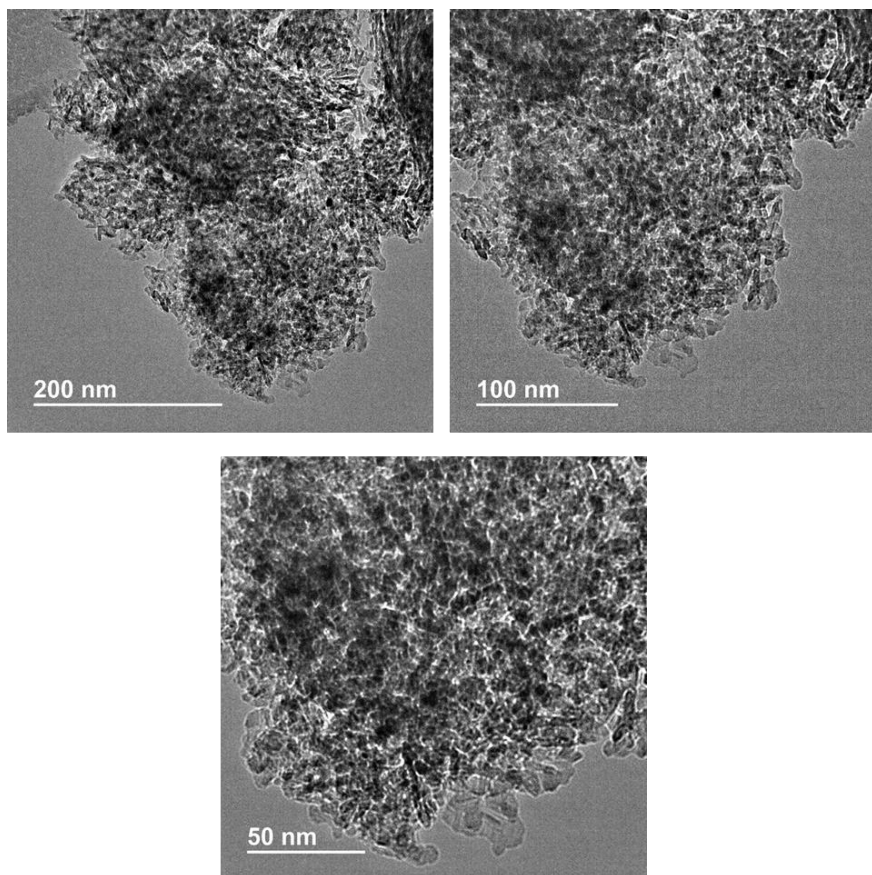


Figura 4. 35. Imágenes de HRTEM del material de [Pd/Al₂O₃].

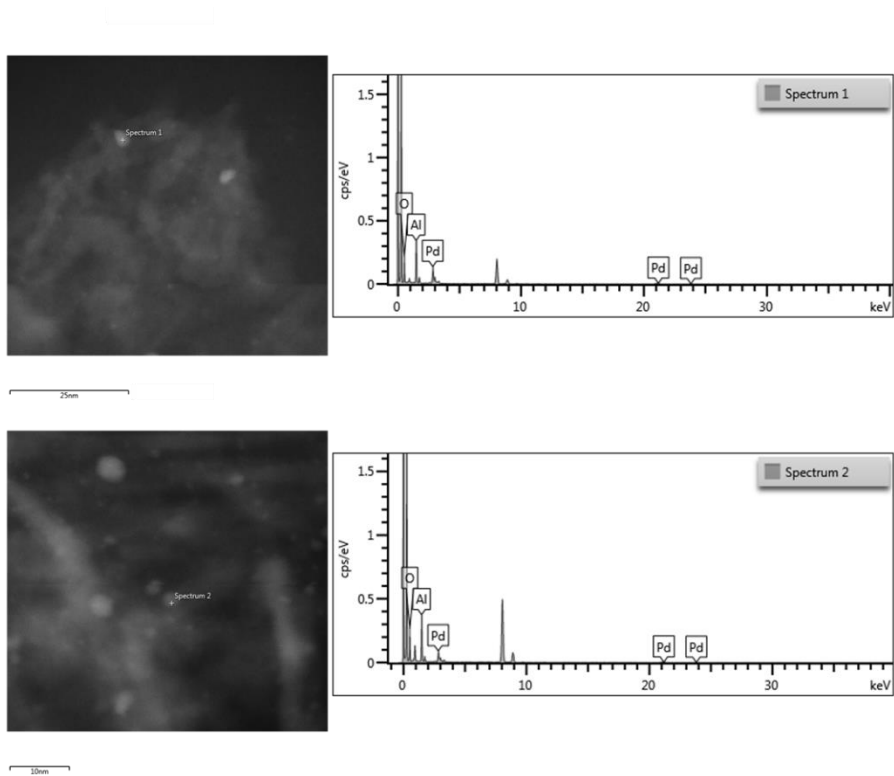
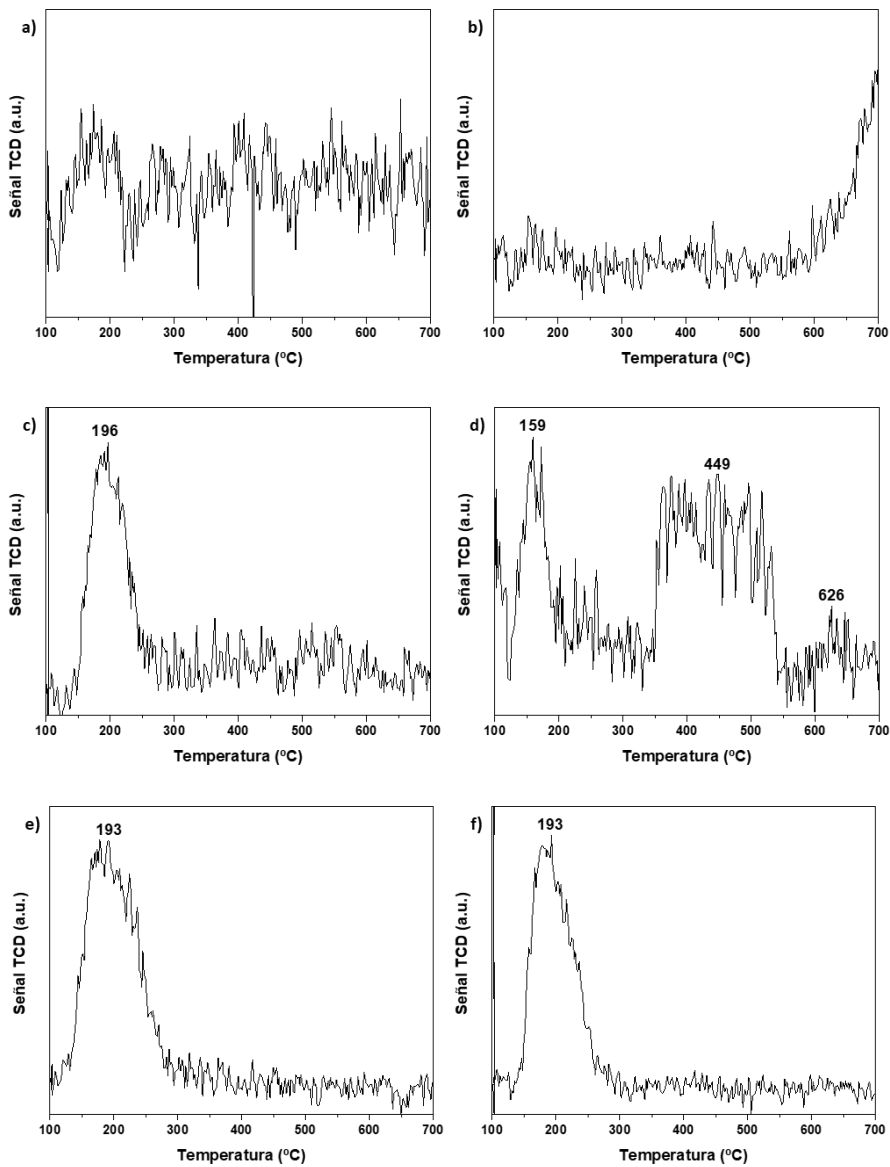


Figura 4. 36. Análisis de EDX del material [Pd/Al₂O₃].

Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

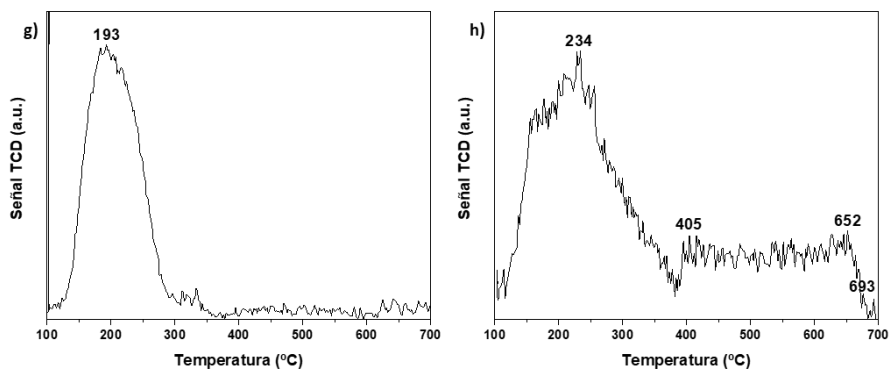
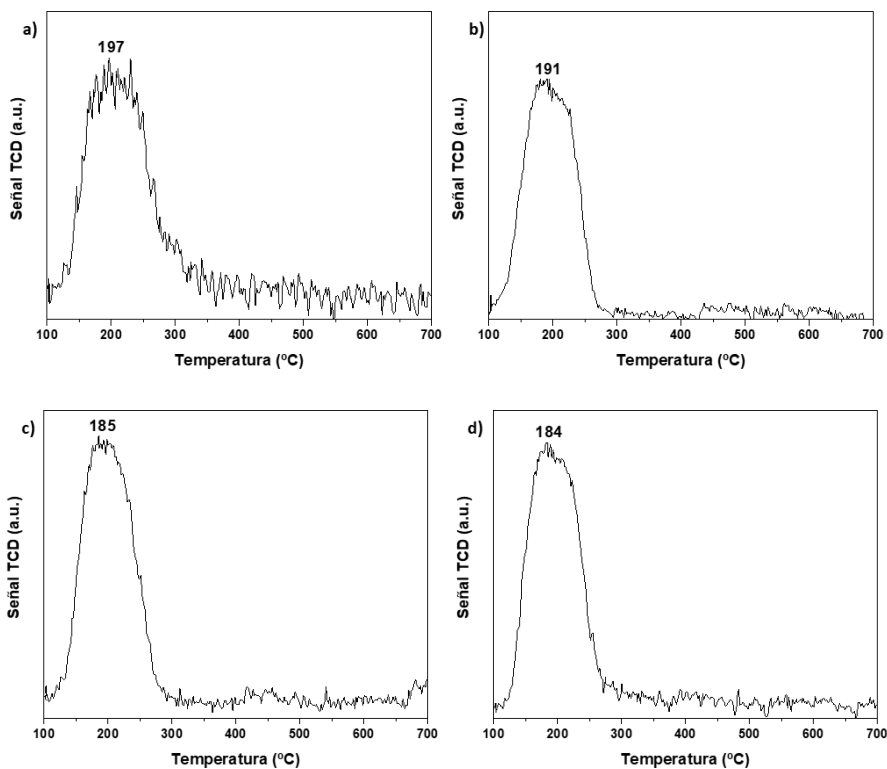


Figura 4. 37. Perfiles de TPD-NH₃ de: a) [Pd/CaO], b) [Pd/MgO], c) [Pd/SiO₂], d) [Pd/ZnO], e) [Pd/ZrO₂], f) [Pd/TiO₂], g) [Pd/Al₂O₃] y h) γ-Al₂O₃ calcinada.



Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

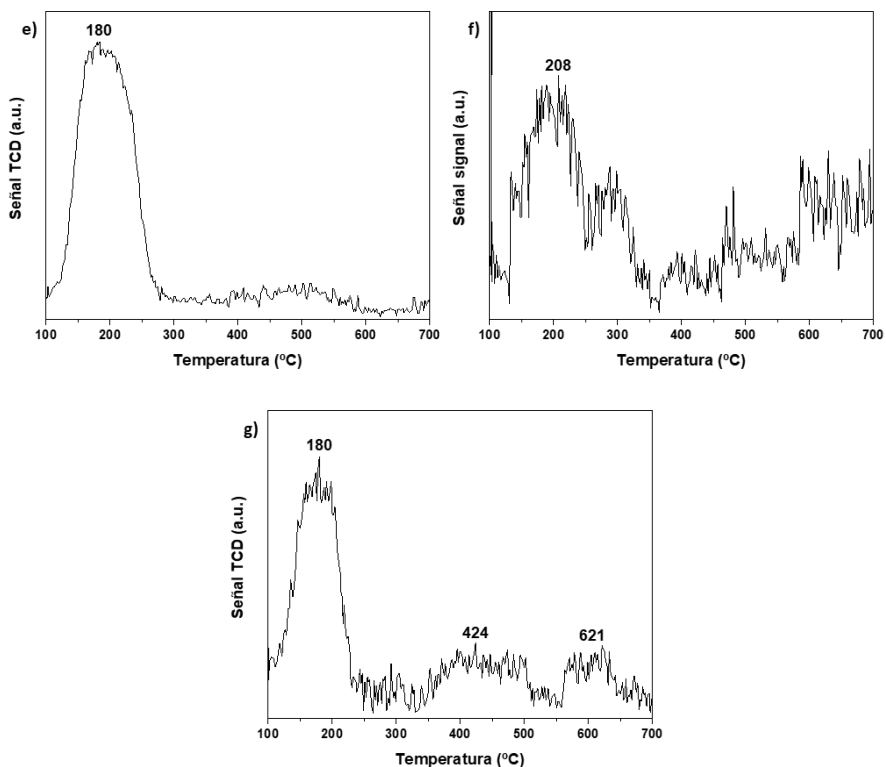


Figura 4. 38. Perfiles de TPD-NH₃ de: a) [Pd/Al₂O₃-1%], b) [Pd/Al₂O₃-10%], c) [Pd/Al₂O₃-10 °C/min], d) [Pd/Al₂O₃-30 °C/min], e) [Pd/Al₂O₃-300 °C], f) [Pd/Al₂O₃-600 °C] y g) [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃].

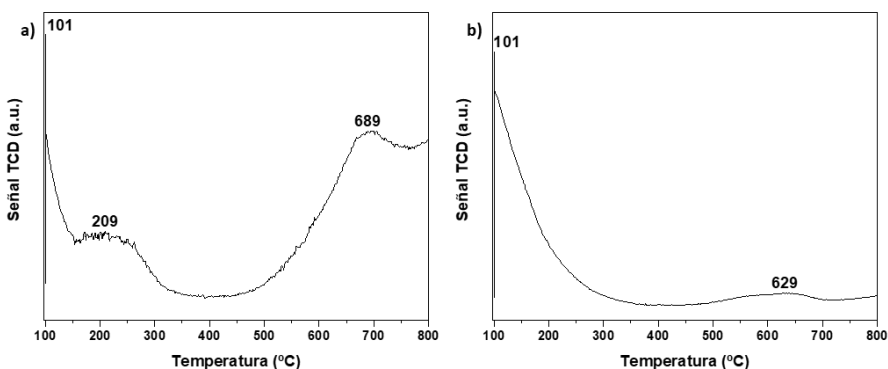


Figura 4. 39. Perfiles de TPD-CO₂ de: a) [Pd/Al₂O₃] y b) γ-Al₂O₃ calcinada.

4.5.2. Procedimientos experimentales

4.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (**2**) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-etil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona (**3**)**

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (84 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol% de Pd), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum y se mantuvo durante 16 horas en agitación en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Transcurrido este tiempo, el vial de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con etanol, se centrifugó para eliminar el catalizador y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

4.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 1,2-pentanodiol (**20**) para la síntesis de 1,3-diciclohexil-4-propil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona (**21**)**

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (107 μ L, 1 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol, 2 mol% de Pd) y ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) o [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] (21.3 mg, 0.01 mmol de Pd, 2 mol% de Pd), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum y se mantuvo durante 16 horas en agitación en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Transcurrido este tiempo, el vial de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con etanol, se centrifugó para eliminar el catalizador y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

4.5.2.3. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (**2**) o la 1-hidroxibutan-2-ona (**6**)**

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente *N,N'*-diciclohexilurea **1** (0.125 - 1 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** o 1-hidroxibutan-2-ona **6** (0.5 - 2 mmol), el correspondiente catalizador metálico (0.25 - 10 mol%) o γ -Al₂O₃ calcinada, *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (1 mL) como

disolvente bajo atmósfera de aire, oxígeno o nitrógeno. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum y se introdujo en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 20 µL a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con etanol, se centrifugaron para eliminar el catalizador, y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

4.5.2.4. Procedimiento general para llevar a cabo el estudio cinético de la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 1,2-pentanodiol (**20**)**

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente la *N,N'*-diciclohexilurea **1** (112.17 mg, 0.5 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (107 µL, 1 mmol, 2 equiv.), el correspondiente catalizador de Pd (0.01 mmol, 2 mol% de Pd) y, cuando fue necesario, ZnO (2 mg, 0.025 mmol, 5 mol%), *n*-dodecano (45 mg, 0.26 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum y se introdujo en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 20 µL a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con etanol, se centrifugaron para eliminar el catalizador, y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

4.5.2.5. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del material de [Pd/Al₂O₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 3,4-dihidroxi-1-buteno (**2**)**

Los experimentos de reutilización del material [Pd/Al₂O₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la urea **1** y el diol **2** se hicieron escalando el procedimiento general descrito anteriormente. Para ello, en un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente la *N,N'*-diciclohexilurea **1** (590.9 mg, 2.5 mmol), 3,4-dihidroxi-1-buteno **2** (0.42 mL, 5 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente (106.4 mg, 0.05 mmol, 2 mol% de Pd), *n*-dodecano (225 mg, 1.3 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (5 mL) como disolvente. Posteriormente, el matraz de reacción se cerró con un tapón septum y se mantuvo durante 16 horas en agitación en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Transcurrido este tiempo, el matraz de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el catalizador se separó del resto de la mezcla de reacción mediante centrifugación. A continuación, el catalizador se lavó secuencialmente con agua, etanol y acetona, se secó a 100 °C en una estufa y se calcinó en una mufla a 450 °C en aire por 4 horas con una rampa de calcinación de 1 °C/min. Finalmente, el material resultante se volvió a utilizar de nuevo en otro ciclo catalítico.

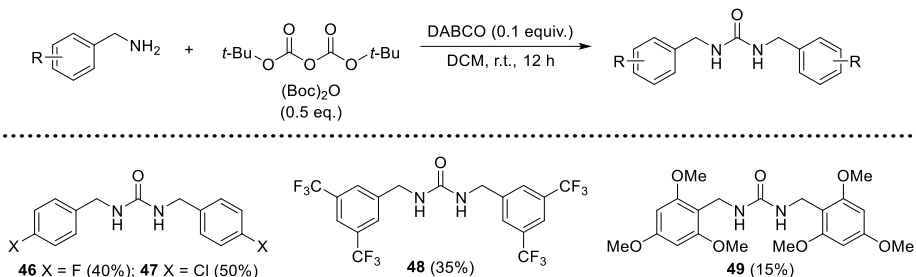
4.5.2.6. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO o [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea (1**) y el 1,2-pentanodiol (**20**)**

Los experimentos de reutilización del composite [Pd/Al₂O₃]-ZnO o del material [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] en la reacción de ciclación deshidrogenativa entre la *N,N'*-diciclohexilurea **1** y el 1,2-pentanodiol **20** se hicieron escalando el procedimiento general descrito anteriormente. Para ello, en un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente la *N,N'*-diciclohexilurea **1** (224.3 mg, 1 mmol), 1,2-pentanodiol **20** (0.214 mL, 2 mmol, 2 equiv.), [Pd/Al₂O₃] sin reducir previamente (42.6 mg, 0.02 mmol, 2 mol% de Pd) y ZnO (4 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) o [Pd(5%)-Zn(5%)/Al₂O₃] sin reducir previamente (42.6 mg, 0.02 mmol de Pd, 2 mol% de Pd), *n*-dodecano (90 mg, 0.53 mmol) como patrón interno y *n*-Bu₂O (2 mL) como disolvente. Posteriormente, el matraz de reacción se cerró con un tapón septum y mantuvo durante 16 horas en agitación en un bloque de aluminio precalentado a 150 °C. Transcurrido este tiempo, el matraz de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el catalizador se separó del resto de la mezcla de reacción mediante centrifugación. A continuación, el catalizador se lavó secuencialmente con agua, etanol y acetona, se secó a 100 °C en una estufa y se calcinó en una mufla a 450 °C en aire por 4 horas con una rampa de calcinación de 1 °C/min. Finalmente, el material resultante se volvió a utilizar de nuevo en otro ciclo catalítico.

4.5.2.7. Procedimiento general para llevar a cabo la síntesis de *N,N'*-dibencilureas

La síntesis de *N,N'*-dibencilureas se hizo siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.¹²⁵ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente la correspondiente bencilamina (4 mmol), diclorometano (10 mL), DABCO (45 mg, 0.4 mmol, 0.1 equiv.) y (Boc)₂O (440 mg, 2 mmol, 0.5 equiv.), y todo se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió sobre la mezcla de reacción *n*-hexano y se enfrió hasta 0 °C, luego se filtró en un Büchner la suspensión formada y el sólido recuperado se lavó con agua y éter dietílico en frío, obteniendo finalmente la correspondiente *N,N'*-dibencilurea. Los rendimientos aislados se muestran entre paréntesis debajo de cada producto (Esquema 4.11).

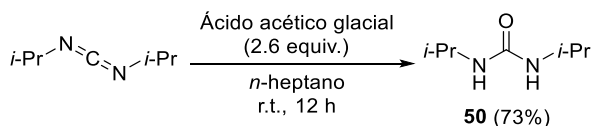
Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina



Esquema 4. 11. Procedimiento general para la obtención de las N,N' -dibencilureas.

4.5.2.8. Procedimiento para llevar a cabo la síntesis de la N,N' -diisopropilurea (50)

La síntesis de la N,N' -diisopropilurea (**50**) se hizo siguiendo un procedimiento descrito previamente en la bibliografía.¹²⁶ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un imán agitador se disolvió la N,N' -diisopropilcarbodiimida (770 μ L, 5 mmol) en *n*-heptano (20 mL), y sobre esta disolución se añadió, gota a gota durante 10 minutos y bajo agitación vigorosa, ácido acético glacial (750 μ L, 13 mmol, 2.6 equiv.), y la mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido formado se aisló mediante filtración en un Büchner y se lavó con *n*-heptano, obteniendo finalmente el producto deseado (526.4 mg, 3.65 mmol, 73% de rendimiento). El rendimiento aislado se muestra entre paréntesis debajo del producto (Esquema 4.12).



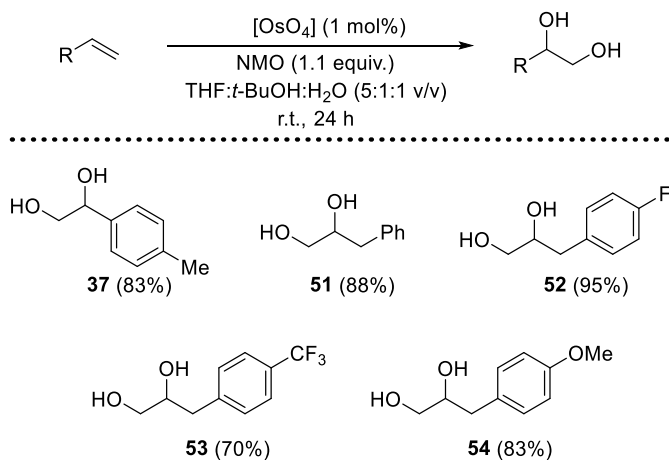
Esquema 4. 12. Procedimiento para la obtención de la N,N' -diisopropilurea **50**.

4.5.2.9. Procedimiento general para la síntesis de 1,2-dioles

La síntesis de 1,2-dioles se hizo siguiendo un procedimiento experimental descrito previamente en la bibliografía.¹²⁷ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un imán agitador se disolvió el correspondiente alqueno (10 mmol) y el *N*-óxido de la 4-metilmorfolina (NMO) (1.3 g, 11 mmol, 1.1 equiv.) en una mezcla de THF:*t*-BuOH:H₂O (5:1:1, v/v). Sobre esta disolución se añadió bajo agitación otra disolución de

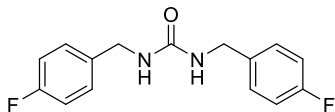
Capítulo 4. Síntesis de imidazol-2-onas mediante una ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles catalizada por nanopartículas de Pd estabilizadas sobre alúmina

[OsO₄] (25.4 mg, 0.1 mmol, 1 mol%) en *t*-BuOH (1.3 mL), y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se detuvo al añadirle una disolución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (20 mL), y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo oleoso que se purificó mediante cromatografía en columna con sílica utilizando mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo como eluyente, para obtener finalmente el 1,2-diol deseado como producto puro. Los rendimientos aislados se muestran entre paréntesis debajo de cada producto (Esquema 4.13).

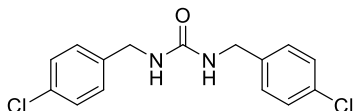


Esquema 4. 13. Procedimiento general para la obtención de 1,2-dioles.

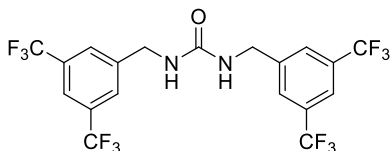
4.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados



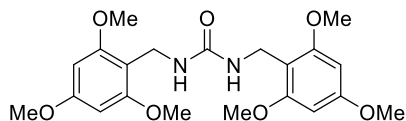
1,3-Bis(4-fluorobenzil)urea (46).¹²⁸ Rendimiento aislado: 40%. GC-MS (m/z , M^+ 276), principales picos encontrados: 276 (32%), 167 (18%), 124 (100%), 109 (67%), 97 (18%), 83 (15%), 75 (7%), 51 (3%), 28 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.29-7.25 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.47 (t, $J = 6.0$, 2H), 4.20 (d, $J = 6.0$, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 161.06 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 241.9$, C), 158.03 (CO), 137.13 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.9$, C), 128.93 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.0$, CH), 114.91 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 21.2$, CH), 42.27 (CH_2). ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -116.57-(-116.64) (m, 2F).



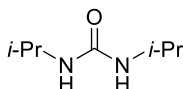
1,3-Bis(4-clorobenzil)urea (47).¹²⁵ Rendimiento aislado: 50%. (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.38-7.35 (m, 4H), 7.27-7.25 (m, 4H), 6.54 (t, $J = 6.1$, 2H), 4.20 (d, $J = 6.1$, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.03 (CO), 140.06 (C), 131.05 (C), 128.84 (CH), 128.15 (CH), 42.31 (CH_2).



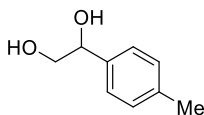
1,3-Bis(3,5-bis(trifluorometil)benzil)urea (48). Rendimiento aislado: 35%. GC-MS (m/z , M^+ 512), principales picos encontrados: 512 (15%), 285 (7%), 242 (100%), 227 (33%), 207 (7%), 187 (5%), 174 (20%), 44 (5%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.93 (bs, 2H), 7.89 (bs, 4H), 6.94 (t, $J = 6.1$, 2H), 4.39 (d, $J = 6.1$, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.04 (CO), 144.83 (C), 130.06 (q, $J^2_{\text{C-F}} = 32.7$, C), 127.56 (bs, CH), 123.38 (q, $J^1_{\text{C-F}} = 272.6$, CF_3), 120.41-120.00 (m, CH), 42.23 (CH_2). ^{19}F RMN (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -61.50 (s, CF_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}_{12}$: 513.0836] encontrado m/z 513.0834.



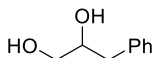
1,3-Bis(2,4,6-trimetoxibencil)urea (49). Rendimiento aislado: 15%. GC-MS (m/z , M^+ 420), principales picos encontrados: 420 (3%), 327 (3%), 223 (32%), 181 (100%), 149 (3%), 136 (19%), 121 (21%), 91 (3%), 69 (9%), 41 (2%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.20 (s, 4H), 5.60 (t, $J = 4.9$, 2H), 4.05 (d, $J = 4.9$, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.73 (s, 12H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 160.34 (C), 158.82 (C), 157.63 (CO), 107.23 (C), 90.69 (CH), 55.69 (CH_3), 55.25 (CH_3), 31.91 (CH_2). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_7$: 421.1975] encontrado m/z 421.1977.



1,3-diisopropilurea (50).¹²⁶ Rendimiento aislado: 73%. GC-MS (m/z , M^+ 144), principales picos encontrados: 144 (28%), 129 (19%), 87 (5%), 58 (31%), 44 (100%), 28 (6%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.48 (d, $J = 7.6$, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.5$, 12H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 156.81 (CO), 40.68 (CH), 23.30 (CH_3).

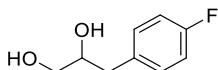


1-(4-Metilfenil)etano-1,2-diol (37).¹²⁹ Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z , M^+ 152), principales picos encontrados: 152 (9%), 121 (100%), 93 (44%), 77 (33%), 65 (13%), 31 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ : 7.24 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$, 2H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 4.0$, 1H), 3.56 (dd, $J = 11.1, 4.1$, 1H), 3.45 (dd, $J = 11.1, 7.8$, 1H), 3.14 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3CN) δ : 140.17 (C), 137.95 (C), 129.72 (CH), 127.16 (CH), 75.02 (CH), 68.63 (CH_2), 21.12 (CH_3).

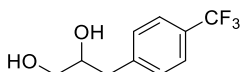


3-Fenilpropano-1,2-diol (51).¹³⁰ Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z , M^+ 152), principales picos encontrados: 152 (2%), 121 (22%), 105 (29%), 92 (100%), 77 (17%), 61 (11%), 43 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN

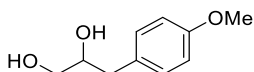
(400 MHz, CD₃CN) δ : 7.31-7.26 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.46 (ddd, $J = 11.0, 6.0, 4.0, 1H$), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 5.0, 1H$), 2.82 (t, $J = 5.8, 1H$), 2.76 (dd, $J = 13.7, 5.0, 1H$), 2.62 (dd, $J = 13.7, 8.0, 1H$). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 140.29 (C), 130.39 (CH), 129.15 (CH), 126.97 (CH), 73.88 (CH), 66.56 (CH₂), 40.52 (CH₂).



3-(4-Fluorofenil)propano-1,2-diol (52). Rendimiento aislado: 95%. GC-MS (m/z , M^+ 170), principales picos encontrados: 170 (4%), 153 (5%), 139 (16%), 121 (21%), 109 (100%), 101 (11%), 95 (11%), 83 (16%), 61 (29%), 43 (9%), 31 (3%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.26-7.21 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 13.7, 4.5, 1H$), 2.53-2.47 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 160.67 (d, $J^1_{C-F} = 240.6, C$), 135.77 (d, $J^4_{C-F} = 3.2, C$), 131.05 (d, $J^3_{C-F} = 7.8, CH$), 114.54 (d, $J^2_{C-F} = 20.7, CH$), 72.35 (CH), 65.22 (CH₂), 38.77 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -117.86-(-117.94) (m, 1F).

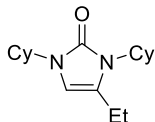


3-(4-(Trifluorometil)fenil)propano-1,2-diol (53).¹³⁰ Rendimiento aislado: 70%. GC-MS (m/z , M^+ 207), principales picos encontrados: 207 (5%), 189 (32%), 160 (54%), 151 (26%), 140 (100%), 109 (27%), 91 (46%), 61 (81%), 43 (16%), 31 (6%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.62 (d, $J = 8.0, 2H$), 7.44 (d, $J = 8.0, 2H$), 4.67-4.63 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 13.5, 4.1, 1H$), 2.59 (dd, $J = 13.5, 8.2, 1H$). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 144.83 (C), 130.19 (CH), 126.50 (q, $J^2_{C-F} = 31.6, C$), 124.70 (q, $J^3_{C-F} = 3.7, CH$), 124.56 (q, $J^1_{C-F} = 271.7, CF_3$), 72.09 (CH), 65.31 (CH₂), 39.48 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -60.66 (s, CF₃).

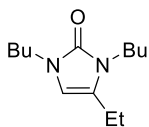


3-(4-Metoxifenil)propano-1,2-diol (54). Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z , M^+ 182), principales picos encontrados: 182 (19%), 151 (6%), 121 (100%), 107 (7%), 91 (9%), 77 (12%), 61 (5%), 51 (4%), 28 (6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.13-7.10 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.54-4.50 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 13.7, 5.0, 1H$), 2.46 (dd, $J = 13.7, 7.7, 1H$). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ :

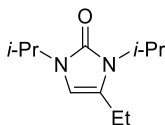
157.44 (C), 131.49 (C), 130.28 (CH), 113.42 (CH), 72.66 (CH), 65.23 (CH₂), 54.96 (CH₃), 38.86 (CH₂).



1,3-Diciclohexil-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (3). Rendimiento aislado: 79%. GC-MS (m/z, M⁺ 276), principales picos encontrados: 276 (68%), 194 (75%), 112 (100%), 97 (28%), 81 (4%), 55 (13%), 39 (8%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 6.02 (t, J = 1.4, 1H), 3.80 (tt, J = 11.6, 3.8, 1H), 3.64 (tt, J = 12.2, 3.8, 1H), 2.40 (qd, J = 7.4, 1.4, 2H), 1.81-1.75 (m, 6H), 1.73-1.61 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.14 (CO), 125.25 (C), 103.03 (CH), 54.22 (CH), 52.10 (CH), 33.17 (CH₂), 31.06 (CH₂), 26.84 (CH₂), 26.42 (CH₂), 26.09 (CH₂), 19.17 (CH₂), 12.19 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₂₉N₂O: 277.2280] encontrado m/z 277.2282.

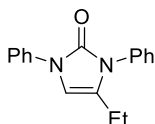


1,3-Dibutil-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (7). Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (m/z, M⁺ 224), principales picos encontrados: 224 (100%), 207 (73%) 195 (13%), 182 (37%), 168 (40%), 153 (50%), 138 (17%), 126 (60%), 111 (37%), 97 (63%), 82 (20%), 68 (13%), 57 (30%), 41 (73%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 5.99 (t, J = 1.5, 1H), 3.53-3.47 (m, 4H), 2.39 (qd, J = 7.4, 1.5, 2H), 1.59-1.49 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.4, 3H), 0.91 (m, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.20 (CO), 125.45 (C), 105.95 (CH), 43.24 (CH₂), 41.37 (CH₂), 32.51 (CH₂), 32.38 (CH₂), 20.68 (CH₂), 20.47 (CH₂), 18.46 (CH₂), 14.06 (CH₃), 13.94 (CH₃), 11.64 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculado para C₁₃H₂₅N₂O: 225.1967] encontrado m/z 225.1970.

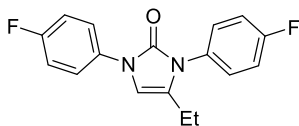


4-Etil-1,3-diisopropil-1H-imidazol-2(3H)-ona (8). Rendimiento aislado: 50%. GC-MS (m/z, M⁺ 196), principales picos encontrados: 196 (59%), 181 (22%), 157 (29%), 141 (9%), 115 (27%), 70 (100%), 42 (13%), 28 (35%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 6.05 (t, J = 1.4, 1H), 4.21 (sept, J = 6.8, 1H), 4.13 (sept, J = 6.8, 1H), 2.41 (qd, J = 7.4, 1.4, 2H), 1.38

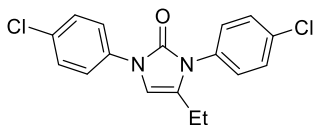
(d, $J = 6.9$, 6H), 1.20 (d, $J = 6.8$, 6H), 1.13 (t, $J = 7.4$, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.14 (CO), 125.50 (C), 102.52 (CH), 46.05 (CH), 44.54 (CH), 22.11 (CH_3), 20.78 (CH_3), 19.13 (CH_2), 12.10 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 197.1654] encontrado m/z 197.1647.



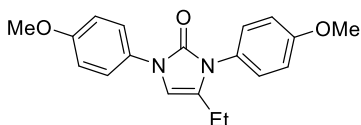
4-Etil-1,3-difenil-1H-imidazol-2(3H)-ona (9). Rendimiento aislado: 53%. GC-MS (m/z , M^+ 264), principales picos encontrados: 264 (98%), 249 (100%), 171 (7%), 144 (3%), 132 (63%), 118 (3%), 105 (20%), 91 (3%), 77 (87%), 51 (22%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.72-7.69 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.64 (t, $J = 1.5$, 1H), 2.32 (qd, $J = 7.4$, 1.5, 2H), 1.05 (t, $J = 7.5$, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 152.62 (CO), 138.72 (C), 136.40 (C), 130.20 (CH), 130.06 (CH), 129.00 (CH), 127.70 (C), 126.21 (CH), 122.09 (CH), 113.49 (CH), 106.47 (CH), 19.31 (CH_2), 11.55 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 265.1317] encontrado m/z 265.1314.



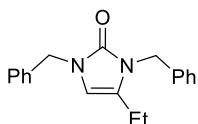
4-Etil-1,3-bis(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (10). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z , M^+ 300), principales picos encontrados: 300 (100%), 285 (98%), 189 (17%), 162 (5%), 150 (58%), 136 (7%), 122 (40%), 101 (10%), 95 (67%), 75 (25%), 69 (3%), 51 (3%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.68 (dd, $J = 9.1$, 4.8, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.0$, 5.0, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.9$, 8.6, 2H), 7.18 (dd, $J = 9.0$, 8.9, 2H), 6.59 (t, $J = 1.5$, 1H), 2.29 (qd, $J = 7.4$, 1.5, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 162.91 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 244.7$, C-F), 160.98 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 240.1$, C-F), 152.67 (CO), 135.00 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.7$, C), 132.52 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 3.1$, C), 131.02 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.8$, CH), 127.69 (C), 124.12 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.3$, CH), 116.98 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 23.2$, CH), 116.62 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 23.1$, CH), 106.62 (CH), 19.21 (CH_2), 11.47 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3CN) δ : -115.22-(-115.30) (m, 1F), -118.81-(-118.88) (m, 1F). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OF}_2$: 301.1152] encontrado m/z 301.1147.



1,3-Bis(4-clorofenil)-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (11). Rendimiento aislado: 41%. GC-MS (m/z, M⁺ 332), principales picos encontrados: 336 (33%), 334 (67%), 332 (100%), 321 (20%), 319 (40%), 317 (60%), 286 (5%), 284 (10%), 282 (15%), 207 (4%), 166 (36%), 138 (20%), 111 (45%), 75 (23%), 50 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.71 (d, J = 8.8, 2H), 7.51 (d, J = 8.8, 2H), 7.44 (d, J = 9.0, 2H), 7.36 (d, J = 9.0, 2H), 6.64 (t, J = 1.5, 1H), 2.31 (qd, J = 7.4, 1.5, 2H), 1.05 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 152.36 (CO), 137.40 (C), 135.00 (C), 134.22 (C), 130.83 (C), 130.48 (CH), 130.29 (CH), 129.99 (CH), 127.85 (C), 123.28 (CH), 106.40 (CH), 19.24 (CH₂), 11.44 (CH₃). HRMS (ESI+): calculado para C₁₇H₁₅N₂OCl₂ (M+H⁺): 333.0543; encontrado: 333.0559. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₅N₂OCl₂ (³⁷Cl): 337.0497] encontrado m/z 337.0513, [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₅N₂OCl₂ (³⁷Cl and ³⁵Cl): 335.0521] encontrado m/z 335.0536 y [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₅N₂OCl₂ (³⁵Cl): 333.0543] encontrado m/z 333.0559.

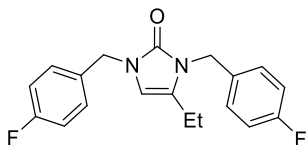


4-Etil-1,3-bis(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (12). Rendimiento aislado: 59%. GC-MS (m/z, M⁺ 324), principales picos encontrados: 324 (100%), 309 (56%), 281 (2%), 201 (5%), 162 (37%), 134 (11%), 107 (6%), 92 (10%), 77 (14%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.55 (d, J = 9.1, 2H), 7.26 (d, J = 9.0, 2H), 7.03 (d, J = 9.0, 2H), 6.99 (d, J = 9.1, 2H), 6.51 (t, J = 1.4, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (qd, J = 7.4, 1.4, 2H), 1.04 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 160.25 (C), 158.29 (C), 152.97 (CO), 131.92 (C), 130.30 (CH), 129.11 (C), 127.51 (C), 124.04 (CH), 115.33 (CH), 115.15 (CH), 106.61 (CH), 56.22 (CH₃), 56.14 (CH₃), 19.25 (CH₂), 11.61 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₉H₂₁N₂O₃: 325.1552] encontrado m/z 325.1537.

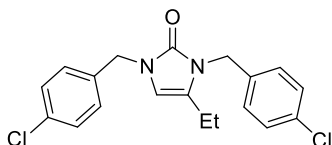


1,3-dibencil-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (13). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z, M⁺ 292), principales picos encontrados: 292 (67%), 201 (50%), 91 (100%), 65 (25%). ¹H

RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.38-7.33 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 6H), 6.05 (t, $J = 1.5$, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.25 (qd, $J = 7.4, 1.5$, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.72 (CO), 139.52 (C), 139.42 (C), 129.63 (CH), 129.61 (CH), 128.49 (CH), 128.44 (CH), 128.21 (CH), 127.66 (CH), 126.14 (C), 106.47 (CH), 47.42 (CH₂), 44.91 (CH₂), 18.62 (CH₂), 11.41 (CH₃). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₉H₂₁N₂O: 293.1654] encontrado m/z 293.1653.

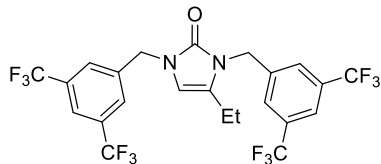


4-Etil-1,3-bis(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (14). Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (m/z , M^+ 328), principales picos encontrados: 328 (47%), 219 (17%), 109 (100%), 83 (22%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.30 (dd, $J = 8.8, 5.5$, 3H), 7.22 (dd, $J = 8.8, 5.4$, 3H), 7.10 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$, 2H), 6.05 (t, $J = 1.5$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.25 (qd, $J = 7.4, 1.5$, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 163.09 (d, $J^1_{C-F} = 243.42$, C-F), 162.93 (d, $J^1_{C-F} = 242.69$, C-F), 154.61 (CO), 135.56 (d, $J^4_{C-F} = 3.3$, C), 135.49 (d, $J^4_{C-F} = 3.0$, C), 130.52 (d, $J^3_{C-F} = 8.5$, CH), 129.71 (d, $J^3_{C-F} = 8.4$, CH), 126.10 (C), 116.27 (d, $J^2_{C-F} = 21.8$, CH), 116.26 (d, $J^2_{C-F} = 21.8$, CH), 106.43 (CH), 46.74 (CH₂), 44.27 (CH₂), 18.61 (CH₂), 11.39 (CH₃). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ : -116.86-(-116.94) (m, 1F), -117.21-(-117.28) (m, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₉H₁₉N₂OF₂: 329.1465] encontrado m/z 329.1465.

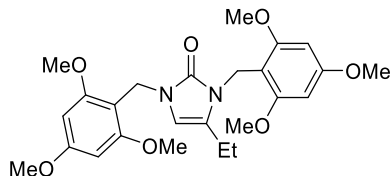


1,3-Bis(4-clorobencil)-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (15). Rendimiento aislado: 59%. GC-MS (m/z , M^+ 360), principales picos encontrados: 364 (8%), 362 (16%), 360 (24%), 237 (2%), 235 (7%), 127 (33%), 125 (100%), 107 (4%), 89 (12%), 63 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.38-7.32 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.6$, 2H), 7.17 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.06 (t, $J = 1.5$, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.24 (qd, $J = 7.4, 1.5$, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.64 (CO), 138.37 (C), 138.26 (C), 133.73 (C), 133.47 (C), 130.19 (CH), 129.89 (CH), 129.62 (CH), 129.43 (CH), 126.15 (C), 106.53 (CH), 46.79 (CH₂), 44.33 (CH₂), 18.59 (CH₂), 11.39 (CH₃). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₉H₁₉N₂OCl₂ (³⁷Cl): 365.0812] encontrado m/z 365.0804, [$M+H^+$; calculado para C₁₉H₁₉N₂OCl₂ (³⁷Cl and ³⁵Cl):

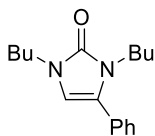
363.0843] encontrado m/z 363.0835 y [M+H⁺; calculado para C₁₉H₁₉N₂OCl₂ (³⁷Cl): 361.0874] encontrado m/z 361.0866.



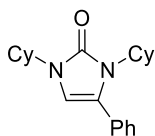
1,3-Bis(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-4-etil-1H-imidazol-2(3H)-ona (16). Rendimiento aislado: 48%. GC-MS (m/z, M⁺: 564), principales picos encontrados: 564 (30%), 545 (7%), 337 (73 %), 227 (100%), 208 (10%), 187 (7%), 177 (13%), 158 (7%), 138 (3%), 56 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.94 (bs, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.87 (bs, 2H), 7.76 (bs, 2H), 6.18 (t, J = 1.5, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.28 (qd, J = 7.4, 1.5, 2H), 1.04 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.68 (CO), 142.53 (C), 142.31 (C), 132.31 (q, J²_{C-F} = 33.3, C), 132.27 (q, J²_{C-F} = 32.7, C), 129.33-129.16 (m, CH), 128.51-128.34 (m, CH), 126.37 (C), 124.47 (d, J¹_{C-F} = 271.8, CF₃), 124.45 (d, J¹_{C-F} = 272.4, CF₃), 122.69-122.25 (m, C), 106.95 (CH), 46.84 (CH₂), 44.34 (CH₂), 18.58 (CH₂), 11.42 (CH₃). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -63.50 (s, CF₃), -63.55 (s, CF₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculado para C₂₃H₁₇N₂O₂F₁₂: 565.1149] encontrado m/z 565.1127.



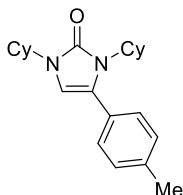
4-Etil-1,3-bis(2,4,6-trimetoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (17). Rendimiento aislado: 42%. GC-MS (m/z, M⁺: 472), principales picos encontrados: 472 (3%), 281 (7%), 253 (62%), 238 (7%), 222 (10%), 196 (100%), 181 (70%), 166 (27%), 151 (13%), 136 (20%), 121 (33%), 109 (10%), 91 (15%), 77 (10%), 57 (20%), 44 (13%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 6.22 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.61 (t, J = 1.4, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 2.09 (qd, J = 7.4, 1.4, 2H), 0.87 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 162.54 (C), 162.08 (C), 160.73 (C), 160.66 (C), 154.23 (CO), 125.78 (C), 107.11 (C), 106.23 (C), 104.86 (CH), 91.80 (CH), 91.74 (CH), 56.56 (CH₃), 56.46 (CH₃), 56.07 (CH₃), 55.99 (CH₃), 35.40 (CH₂), 34.74 (CH₂), 18.33 (CH₂), 12.01 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculado para C₂₅H₃₃N₂O₇: 473.2288] encontrado m/z 473.2278.



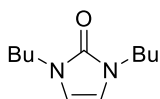
1,3-Dibutil-4-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona (18). Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (m/z, M⁺ 272), principales picos encontrados: 272 (100%), 255 (29%), 243 (6%), 229 (31%), 216 (33%), 199 (7%), 174 (32%), 160 (28%), 145 (13%), 130 (16%), 116 (14%), 104 (28%), 77 (8%), 41 (9%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.44-7.40 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.70 (t, J = 7.2, 2H), 3.59 (t, J = 7.1, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3, 3H), 0.77 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.62 (CO), 131.49 (C), 129.78 (CH), 128.68 (CH), 128.55 (CH), 124.72 (C), 109.57 (CH), 43.48 (CH₂), 42.01 (CH₂), 32.30 (CH₂), 32.07 (CH₂), 20.46 (CH₂), 20.33 (CH₂), 13.94 (CH₃), 13.82 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₂₅N₂O: 273.1967] encontrado m/z 273.1956.



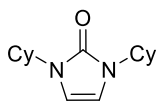
1,3-Diciclohexil-4-fenil-1H-imidazol-2(3H)-ona (5). Rendimiento aislado: 87%. GC-MS (m/z, M⁺ 324), principales picos encontrados: 324 (40%), 297 (3%), 259 (10%), 242 (46%), 160 (100%), 132 (5%), 104 (16%), 77 (3%), 55 (10%), 39 (6%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.89 (tt, J = 11.8, 3.5, 1H), 3.62 (tt, J = 12.0, 3.9, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 4H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 153.34 (CO), 131.57 (C), 129.71 (CH), 129.48 (CH), 128.77 (CH), 125.08 (C), 106.73 (CH), 55.33 (CH), 52.42 (CH), 33.21 (CH₂), 30.69 (CH₂), 26.75 (CH₂), 26.42 (CH₂), 26.11 (CH₂), 26.01 (CH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₂₁H₂₉N₂O: 325.2280] encontrado m/z 325.2274.



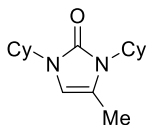
1,3-Diciclohexil-4-(p-tolil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (19). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z , M^+ 338), principales picos encontrados: 338 (63%), 256 (53%), 174 (100%), 146 (5%), 118 (12%), 91 (2%), 55 (10%), 39 (5%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.24 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.18 (d, $J = 8.1$, 2H), 6.32 (s, 1H), 3.88 (tt, $J = 11.6$, 3.4, 1H), 3.60 (tt, $J = 12.1$, 3.9, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 4H), 1.78-1.51 (m, 8H), 1.50-1.34 (m, 4H), 1.20-1.09 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.27 (CO), 138.80 (C), 130.30 (CH), 129.50 (CH), 128.63 (C), 125.03 (C), 106.26 (CH), 55.22 (CH), 52.36 (CH), 33.22 (CH_2), 30.70 (CH_2), 26.78 (CH_2), 26.43 (CH_2), 26.12 (CH_2), 26.02 (CH_2), 21.23 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$: 339.2436] encontrado m/z 339.2436.



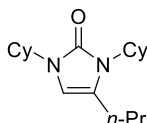
1,3-Dibutil-1H-imidazol-2(3H)-ona (22). Rendimiento aislado: 48%. GC-MS (m/z , M^+ 196), principales picos encontrados: 196 (100%), 179 (93%), 167 (20%), 153 (97%), 139 (80%), 122 (17%), 98 (98%), 84 (57%), 68 (35%), 57 (45%), 41 (70%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 6.29 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 7.1$, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.4$, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.84 (CO), 110.96 (CH), 43.50 (CH_2), 32.35 (CH_2), 20.43 (CH_2), 13.92 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 197.1654] encontrado m/z 197.1650.



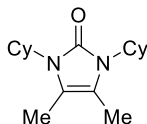
1,3-Diciclohexil-1H-imidazol-2(3H)-ona (23). Rendimiento aislado: 60%. GC-MS (m/z , M^+ 248), principales picos encontrados: 248 (70%), 166 (98%), 84 (100%), 55 (20%), 39 (10%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 6.34 (s, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 8H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 8H), 1.23-1.14 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 152.60 (CO), 108.09 (CH), 52.68 (CH), 33.20 (CH_2), 26.40 (CH_2), 26.09 (CH_2). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 249.1967] encontrado m/z 249.1970.



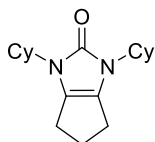
1,3-Diciclohexil-4-metil-1H-imidazol-2(3H)-ona (24). Rendimiento aislado: 52%. GC-MS (m/z , M^+ 262), principales picos encontrados: 262 (55%), 180 (71%), 98 (100%), 55 (13%), 39 (7%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 6.03 (q, $J = 1.3$, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 1.3$, 3H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.46-1.27 (m, 8H), 1.23-1.14 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.16 (CO), 119.14 (C), 104.45 (CH), 54.14 (CH), 52.15 (CH), 33.21 (CH_2), 31.49 (CH_2), 26.90 (CH_2), 26.43 (CH_2), 26.12 (CH_2), 11.67 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$: 263.2123] encontrado m/z 263.2111.



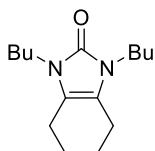
1,3-Diciclohexil-4-propil-1H-imidazol-2(3H)-ona (21). Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (m/z , M^+ 290), principales picos encontrados: 290 (100%), 261 (5%), 208 (84%), 180 (36%), 126 (82%), 97 (54%), 81 (7%), 55 (24%), 39 (12%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 6.02 (t, $J = 1.2$, 1H), 3.79 (tt, $J = 11.6$, 3.8, 1H), 3.60 (tt, $J = 12.1$, 3.9, 1H), 2.34 (td, $J = 7.8$, 1.1, 1H), 1.81-1.73 (m, 6H), 1.68-1.48 (m, 8H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.24-1.16 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.11 (CO), 123.47 (C), 103.76 (CH), 54.30 (CH), 52.09 (CH), 33.20 (CH_2), 31.01 (CH_2), 27.86 (CH_2), 26.86 (CH_2), 26.44 (CH_2), 26.12 (CH_2), 26.11 (CH_2), 21.91 (CH_2), 14.02 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$: 291.2436] encontrado m/z 291.2436.



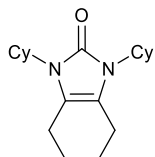
1,3-Diciclohexil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2(3H)-ona (25). Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z , M^+ 276), principales picos encontrados: 276 (83%), 194 (97%), 112 (100%), 97 (23%), 83 (10%), 68 (7%), 55 (53%), 41 (40%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.70 (tt, $J = 12.3$, 3.8, 2H), 2.11-2.04 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 6H), 1.32 (qt, $J = 13.0$, 3.3, 4H), 1.19 (tt, $J = 13.0$, 3.3, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.32 (CO), 113.72 (C), 54.01 (CH), 31.54 (CH_2), 27.00 (CH_2), 26.19 (CH_2), 9.59 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$: 277.2280] encontrado m/z 277.2271.



1,3-Diciclohexil-1,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopentimidazol-2(3H)-ona (26). Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z , M^+ : 288), principales picos encontrados: 288 (23%), 206 (40%), 124 (100%), 80 (7%). 55 (17%), 41 (13%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.82 (tt, $J = 11.8, 3.6, 2\text{H}$), 2.61 (t, $J = 6.9, 4\text{H}$), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.77-1.58 (m, 12H), 1.47-1.28 (m, 6H), 1.12 (tt, $J = 12.7, 3.1, 2\text{H}$). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 154.57 (CO), 121.50 (C), 51.52 (CH), 32.20 (CH_2), 25.78 (CH_2), 25.36 (CH_2), 25.20 (CH_2), 24.96 (CH_2). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$: 289.2280] encontrado m/z 289.2277.

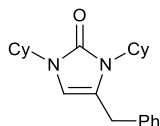


1,3-Dibutil-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-benzimidazol-2-one (27). Rendimiento aislado: 58%. GC-MS (m/z , M^+ : 250), principales picos encontrados: 250 (100%), 233 (63%), 221 (7%), 207 (33%), 194 (42%), 177 (13%), 166 (17%), 152 (27%), 138 (23%), 124 (22%), 110 (17%), 95 (10%), 81 (10%), 67 (20%), 55 (15%), 41 (33%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.46 (t, $J = 7.6, 4\text{H}$), 2.34-2.31 (m, 4H), 1.76-1.73 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 4H), 1.32-1.24 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.6, 6\text{H}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 154.10 (CO), 116.95 (C), 41.09 (CH_2), 32.75 (CH_2), 23.36 (CH_2), 20.66 (CH_2), 20.62 (CH_2), 14.04 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$: 251.2123] encontrado m/z 251.2119.

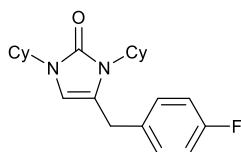


1,3-Diciclohexil-1,3,4,5,6,7-hexahidro-2H-benzimidazol-2-ona (28). Rendimiento aislado: 70%. GC-MS (m/z , M^+ : 302), principales picos encontrados: 302 (22%), 220 (55%), 138 (100%), 110 (5%), 81 (7%), 67 (8%), 55 (35%), 41 (23%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.76 (tt, $J = 12.4, 3.8, 2\text{H}$), 2.43-2.40 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.82-1.77 (m, 4H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 6H), 1.33 (qt, $J = 13.0, 3.3, 4\text{H}$), 1.18 (tt, $J = 13.0, 3.4, 2\text{H}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.24 (CO), 116.85 (C), 53.71 (CH), 32.08 (CH_2),

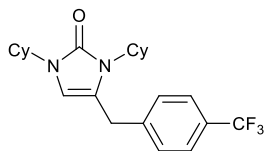
26.96 (CH₂), 26.18 (CH₂), 23.29 (CH₂), 22.13 (CH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₉H₃₁N₂O: 303.2436] encontrado m/z 303.2426.



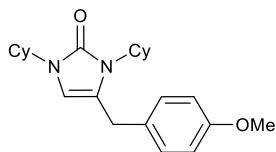
4-Bencil-1,3-diciclohexil-1H-imidazol-2(3H)-ona (29). Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (m/z, M⁺ 338), principales picos encontrados: 338 (86%), 256 (56%), 174 (100%), 130 (18%), 91 (10%), 68 (2%), 55 (16%), 39 (8%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 3.80 (tt, J = 11.7, 3.7, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (tt, J = 12.1, 3.9, 1H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.55-1.31 (m, 8H), 1.19-1.08 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.19 (CO), 139.57 (C), 129.47 (CH), 129.43 (CH), 127.47 (CH), 122.32 (C), 105.58 (CH), 54.70 (CH), 52.16 (CH), 33.20 (CH₂), 32.08 (CH₂), 30.62 (CH₂), 26.78 (CH₂), 26.42 (CH₂), 26.09 (CH₂), 25.99 (CH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₂₂H₃₁N₂O: 339.2436] encontrado m/z 339.2436.



1,3-Diciclohexil-4-(4-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (30). Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z, M⁺ 356), principales picos encontrados: 356 (73%), 274 (57%), 192 (100%), 148 (13%), 109 (10%), 95 (5%), 83 (6%), 55 (16%), 39 (7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.23 (dd, J = 8.8, 5.5, 2H), 7.05 (dd, J = 8.9, 8.9, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.80 (tt, J = 11.6, 3.6, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.46 (tt, J = 12.1, 3.8, 1H), 1.81-1.76 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.55-1.32 (m, 8H), 1.21-1.07 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 162.54 (d, J¹_{C-F} = 242.1, C), 153.19 (CO), 135.54 (d, J⁴_{C-F} = 3.0, C), 131.21 (d, J³_{C-F} = 8.1, CH), 122.23 (C), 116.02 (d, J²_{C-F} = 21.4, CH), 105.68 (CH), 54.73 (CH), 52.18 (CH), 33.19 (CH₂), 31.28 (CH₂), 30.66 (CH₂), 26.77 (CH₂), 26.42 (CH₂), 26.09 (CH₂), 25.99 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -118.32-(-118.40) (m, 1F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₂₂H₃₀N₂OF: 357.2342] encontrado m/z 357.2340.



1,3-Diciclohexil-4-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (31). Rendimiento aislado: 59%. GC-MS (m/z , M^+ 406), principales picos encontrados: 406 (50%), 324 (41%), 242 (100%), 199 (8%), 159 (6%), 130 (4%), 83 (6%), 97 (3%), 55 (11%), 39 (6%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.63 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.80 (tt, $J = 11.7$, 3.7, 1H), 3.44 (tt, $J = 12.1$, 3.8 Hz, 1H), 1.81-1.63 (m, 8H), 1.55-1.33 (m, 8H), 1.20-1.06 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 153.19 (CO), 144.43 (C), 130.17 (CH), 129.14 (q, $J^2_{\text{C-F}} = 32.0$, C), 126.29 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 3.9$, CH), 125.56 (q, $J^1_{\text{C-F}} = 271.1$, CF_3), 121.41 (C), 106.14 (CH), 54.80 (CH), 52.24 (CH), 33.19 (CH_2), 31.86 (CH_2), 30.68 (CH_2), 26.73 (CH_2), 26.42 (CH_2), 26.08 (CH_2), 25.96 (CH_2). ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3CN) δ : -62.83 (s, CF_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OF}_3$: 407.2310] encontrado m/z 407.2306.



1,3-Diciclohexil-4-(4-metoxibenzil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (32). Rendimiento aislado: 66%. GC-MS (m/z , M^+ 368), principales picos encontrados: 368 (99%), 286 (56%), 204 (100%), 189 (12%), 174 (10%), 160 (10%), 121 (20%), 107 (13%), 97 (7%), 83 (9%), 55 (24%), 41 (10%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.13 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.50 (tt, $J = 12.1$, 3.8, 1H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.56-1.33 (m, 8H), 1.19-1.08 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ 159.39 (CO), 153.21 (C), 131.31 (C), 130.50 (CH), 122.81 (C), 114.78 (CH), 105.35 (CH), 55.87 (CH), 54.68 (CH_3), 52.16 (CH), 33.20 (CH_2), 31.22 (CH_2), 30.66 (CH_2), 26.80 (CH_2), 26.43 (CH_2), 26.09 (CH_2), 26.00 (CH_2). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$: 369.2542] encontrado m/z 369.2525.

4.6. Bibliografía

- (1) Vitaku, M. E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (2) Nishanth Rao, R.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. Green Synthesis of Biologically Active Heterocycles of Medicinal Importance: A Review. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 3315–3358.
- (3) Sreedevi, R.; Saranya, S.; Rohit, K. R.; Anilkumar, G. Recent Trends in Iron-Catalyzed Reactions towards the Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2236–2249.
- (4) Vachan, B. S.; Karuppasamy, M.; Vinoth, P.; Vivek Kumar, S.; Perumal, S.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Proline and Its Derivatives as Organocatalysts for Multi-Component Reactions in Aqueous Media: Synergic Pathways to the Green Synthesis of Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 87–110.
- (5) Singh, P. P.; Singh, P. K.; Beg, M. Z.; Kashyap, A.; Srivastava, V. Recent Applications of Photoredox Catalysis in O-Heterocycles: A Short Review. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 3033–3058.
- (6) Xiong, P.; Xu, H. C. Chemistry with Electrochemically Generated N-Centered Radicals. *Acc. Chem Res.* **2019**, *52*, 3339–3350.
- (7) Daştan, A.; Kulkarni, A.; Török, B. Environmentally Benign Synthesis of Heterocyclic Compounds by Combined Microwave-Assisted Heterogeneous Catalytic Approaches. *Green Chem.* **2012**, *14*, 17–37.
- (8) Gulati, S.; John, S. E.; Shankaraiah, N. Microwave-Assisted Multicomponent Reactions in Heterocyclic Chemistry and Mechanistic Aspects. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 819–865.
- (9) Wang, S.; Xi, C. Recent Advances in Nucleophile-Triggered CO₂-Incorporated Cyclization Leading to Heterocycles. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 382–404.
- (10) Chen, Z.; Wang, L. C.; Wu, X. F. Carbonylative Synthesis of Heterocycles Involving Diverse CO Surrogates. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6016–6030.

- (11) Santhoshkumar, R.; Cheng, C. H. Reaching Green: Heterocycle Synthesis by Transition Metal-Catalyzed C–H Functionalization in Sustainable Medium. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 9366–9384.
- (12) Yamaguchi, R.; Fujita, K. I.; Zhu, M. Recent Progress of New Catalytic Synthetic Methods for Nitrogen Heterocycles Based on Hydrogen Transfer Reactions. *Heterocycles*. **2010**, *81*, 1093–1140.
- (13) Nandakumar, A.; Midya, S. P.; Landge, V. G.; Balaraman, E. Transition-Metal-Catalyzed Hydrogen-Transfer Annulations: Access to Heterocyclic Scaffolds. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11022–11034.
- (14) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. Hydrogen Autotransfer in the *N*-Alkylation of Amines and Related Compounds Using Alcohols and Amines as Electrophiles. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.
- (15) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. Alcohols as Electrophiles in C-C Bond-Forming Reactions: The Hydrogen Autotransfer Process. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358–2364.
- (16) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. Borrowing Hydrogen in the Activation of Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555–1575.
- (17) Irrgang, T.; Kempe, R. 3d-Metal Catalyzed *N*- and *C*-Alkylation Reactions via Borrowing Hydrogen or Hydrogen Autotransfer. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524–2549.
- (18) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410–1459.
- (19) Maji, M.; Panja, D.; Borthakur, I.; Kundu, S. Recent Advances in Sustainable Synthesis of *N*-Heterocycles Following Acceptorless Dehydrogenative Coupling Protocol Using Alcohols. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2673–2709.
- (20) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. Dehydrogenation as a Substrate-Activating Strategy in Homogeneous Transition-Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681–703.
- (21) Gunanathan, C.; Milstein, D. Applications of Acceptorless Dehydrogenation and Related Transformations in Chemical Synthesis. *Science*. **2013**, *341*, 1229712.

- (22) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. Substitution of Alcohols by N-Nucleophiles via Transition Metal-Catalyzed Dehydrogenation. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305–2329.
- (23) Hakim Siddiki, S. M. A.; Toyao, T.; Shimizu, K. I. Acceptorless Dehydrogenative Coupling Reactions with Alcohols over Heterogeneous Catalysts. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2933–2952.
- (24) Paul, B.; Maji, M.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. Tandem Transformations and Multicomponent Reactions Utilizing Alcohols Following Dehydrogenation Strategy. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2193–2214.
- (25) Waiba, S.; Maji, B. Manganese Catalyzed Acceptorless Dehydrogenative Coupling Reactions. *ChemCatChem.* **2020**, *12*, 1891–1902.
- (26) Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Watanabe, Y. Ruthenium Complex Catalyzed N-Heterocyclization. Syntheses of Quinolines and Indole Derivatives from Aminoarenes and 1,3-Propanediol of Glycols. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1673–1680.
- (27) Tsuji, Y.; Kotachi, S.; Huh, K. T.; Watanabe, Y. Ruthenium-Catalyzed Dehydrogenative N-Heterocyclization: Indoles from 2-Aminophenethyl Alcohols and 2-Nitrophenethyl Alcohols. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 580–584.
- (28) Kondo, T.; Yang, S.; Huh, K. T.; Kobayashi, M.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. Ruthenium Complex-Catalyzed Facile Synthesis of 2-Substituted Benzo-Azoles. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1275–1278.
- (29) Kondo, T.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. Ruthenium Complex-Catalysed Synthesis of 1,3-Disubstituted 2,3-Dihydroimidazol-2-Ones from *N,N'*-Disubstituted Ureas and Vicinal Diols. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1318–1319.
- (30) Tursky, M.; Lorentz-Petersen, L. L. R.; Olsen, L. B.; Madsen, R. Iridium- and Ruthenium-Catalysed Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles from Anilines and Vicinal Diols. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5576–5582.
- (31) Gnanaprakasam, B.; Balaraman, E.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Synthesis of Peptides and Pyrazines from β -Amino Alcohols through Extrusion of H₂ Catalyzed by Ruthenium Pincer Complexes: Ligand-Controlled Selectivity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12240–12244.

- (32) Iida, K.; Miura, T.; Ando, J.; Saito, S. The Dual Role of Ruthenium and Alkali Base Catalysts in Enabling a Conceptually New Shortcut to *N*-Unsubstituted Pyrroles through Unmasked α -Amino Aldehydes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1436–1439.
- (33) Srimani, D.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Direct Synthesis of Pyrroles by Dehydrogenative Coupling of β -Aminoalcohols with Secondary Alcohols Catalyzed by Ruthenium Pincer Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4012–4015.
- (34) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. General and Regioselective Synthesis of Pyrroles via Ruthenium-Catalyzed Multicomponent Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384–11388.
- (35) Whitneys, S.; Grigg, R.; Derrick, A.; Keep, A. [Cp*IrCl₂]₂-Catalyzed Indirect Functionalization of Alcohols: Novel Strategies for the Synthesis of Substituted Indoles. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3299–3302.
- (36) Aramoto, H.; Obora, Y.; Ishii, Y. *N*-Heterocyclization of Naphthylamines with 1,2- And 1,3-Diols Catalyzed by an Iridium Chloride/BINAP System. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 628–633.
- (37) Zhou, J.; Fang, J. One-Pot Synthesis of Quinazolinones via Iridium-Catalyzed Hydrogen Transfers. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7730–7736.
- (38) Michlik, S.; Kempe, R. A Sustainable Catalytic Pyrrole Synthesis. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 140–144.
- (39) Daw, P.; Chakraborty, S.; Garg, J. A.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Direct Synthesis of Pyrroles by Dehydrogenative Coupling of Diols and Amines Catalyzed by Cobalt Pincer Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14373–14377.
- (40) Midya, S. P.; Landge, V. G.; Sahoo, M. K.; Rana, J.; Balaraman, E. Cobalt-Catalyzed Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Aminoalcohols with Alcohols: Direct Access to Pyrrole, Pyridine and Pyrazine Derivatives. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 90–93.
- (41) Shee, S.; Ganguli, K.; Jana, K.; Kundu, S. Cobalt Complex Catalyzed Atom-Economical Synthesis of Quinoxaline, Quinoline and 2-Alkylaminoquinoline Derivatives. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6883–6886.
- (42) Hao, Z.; Zhou, X.; Ma, Z.; Zhang, C.; Han, Z.; Lin, J.; Lu, G. L. Dehydrogenative Synthesis of Quinolines and Quinazolines via Ligand-Free Cobalt-Catalyzed

- Cyclization of 2-Aminoaryl Alcohols with Ketones or Nitriles. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12596–12607.
- (43) Kallmeier, F.; Dudzic, B.; Irrgang, T.; Kempe, R. Manganese-Catalyzed Sustainable Synthesis of Pyrroles from Alcohols and Amino Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7261–7265.
- (44) Mastalir, M.; Glatz, M.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. Sustainable Synthesis of Quinolines and Pyrimidines Catalyzed by Manganese PNP Pincer Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15543–15546.
- (45) Maji, A.; Gupta, S.; Maji, M.; Kundu, S. Well-Defined Phosphine-Free Manganese(II)-Complex-Catalyzed Synthesis of Quinolines, Pyrroles, and Pyridines. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8351–8367.
- (46) Zubar, V.; Brzozowska, A.; Sklyaruk, J.; Rueping, M. Dehydrogenative and Redox-Neutral N-Heterocyclization of Aminoalcohols Catalyzed by Manganese Pincer Complexes. *Organometallics.* **2022**, *41*, 1743–1747.
- (47) Guo, B.; Li, H.-X.; Zhang, S.-Q.; James Young, D.; Lang, J.-P.; Li, H.; Zhang, S.; Lang, J.; Guo, B.; Young, D. J. C-N Bond Formation Catalyzed by Ruthenium Nanoparticles Supported on N-Doped Carbon via Acceptorless Dehydrogenation to Secondary Amines, Imines, Benzimidazoles and Quinoxalines. *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 5627–5636.
- (48) Verma, S.; Kujur, S.; Sharma, R.; Pathak, D. D. Cucurbit[6]Uril-Supported Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles Catalyzed Green and Sustainable Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles via Acceptorless Dehydrogenative Coupling. *ACS Omega.* **2022**, *7*, 9754–9764.
- (49) Shimura, S.; Miura, H.; Wada, K.; Hosokawa, S.; Yamazoe, S.; Inoue, M. Ceria-Supported Ruthenium Catalysts for the Synthesis of Indole via Dehydrogenative N-Heterocyclization. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1340–1346.
- (50) Abarca, B.; Adam, R.; Ballesteros, R. An Efficient One Pot Transfer Hydrogenation and N-Alkylation of Quinolines with Alcohols Mediated by Pd/C/Zn. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1826–1833.
- (51) Llabres-Campaner, P. J.; Ballesteros-Garrido, R.; Ballesteros, R.; Abarca, B. Straight Access to Indoles from Anilines and Ethylene Glycol by Heterogeneous Acceptorless Dehydrogenative Condensation. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 521–526.

- (52) Bellezza, D.; Zaragoza, R. J.; José Aurell, M.; Ballesteros, R.; Ballesteros-Garrido, R. Acceptorless Dehydrogenative Condensation: Synthesis of Indoles and Quinolines from Diols and Anilines. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 677–683.
- (53) Bou-Puerto, A.; Bellezza, D.; Martínez-Morro, C.; González-Sanchis, N.; Ballesteros, R.; Cuñat, A. C.; Ballesteros-Garrido, R. 6-Amino-7-Azaindoles Synthesis from 2,6-Diamino Pyridine and Diols. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *84*, 153460.
- (54) González-Sanchis, N.; Pérez-Quilez, P.; Bellezza, D.; Flor-Sánchez, A.; Ballesteros, R.; Ballesteros-Garrido, R. Polycyclic Aromatic N-Heterocycles (PANHs) from Naphthyl and Anthracenyl Amines and Diols. *Synthesis.* **2022**, *54*, 5226–5232.
- (55) Sultana Poly, S.; Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Ting, K. W.; Toyao, T.; Maeno, Z.; Kanda, Y.; Shimizu, K. I. Acceptorless Dehydrogenative Synthesis of Pyrimidines from Alcohols and Amidines Catalyzed by Supported Platinum Nanoparticles. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11330–11341.
- (56) He, L.; Wang, J.-Q.; Gong, Y.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. Titania-Supported Iridium Subnanoclusters as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Direct Synthesis of Quinolines from Nitroarenes and Aliphatic Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10216–10220.
- (57) Chaurasia, S. R.; Tiwari, A. R.; Bhanage, B. M. Synthesis of Quinolines via Acceptorless Dehydrogenative Tandem Cyclization of 2-Aminobenzyl Alcohol with Alcohols Using Magnetic CuNiFeO Nanocatalyst. *Mol. Catal.* **2019**, *478*, 110565.
- (58) Chaudhari, C.; Sato, K.; Ogura, Y.; Miyahara, S. I.; Nagaoka, K. Pr₂O₃ Supported Nano-Layered Ruthenium Catalyzed Acceptorless Dehydrogenative Synthesis of 2-Substituted Quinolines and 1,8-Naphthyridines from 2-Aminoaryl Alcohols and Ketones. *ChemCatChem.* **2020**, *12*, 2198–2202.
- (59) Panja, D.; Paul, B.; Balasubramanian, B.; Gupta, R. K.; Kundu, S. Application of a Reusable Co-Based Nanocatalyst in Alcohol Dehydrogenative Coupling Strategy: Synthesis of Quinoxaline and Imine Scaffolds. *Catal. Commun.* **2020**, *137*, 105927.
- (60) Verma, S.; Kujur, S.; Sharma, R.; Pathak, D. D. Cucurbit[6]Uril Supported β-Ni(OH)₂ Nanoparticles as a Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of

- Quinazolines via Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Alcohols with Nitriles. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 21356–21365.
- (61) Schnettler, R. A.; Dage, R. C.; Grisar, J. M. 4-Aryl-1,3-Dihydro-2H-Imidazol-2-Ones, a New Class of Cardiotoxic Agents. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1477–1481.
- (62) Smyj, R.; Wang, X. P.; Han, F. Pimozide. In *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, Brittain, H. G., Ed.; Academic Press, 2012; Chapter 7, Vol. 37, pp 287–311.
- (63) Vardanyan, R.; Hruby, V. Antipsychotics. In *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Vardanyan, R.; Hruby, V., Eds.; Academic Press: Boston, 2016; Chapter 6, pp 87–110.
- (64) Juruena, M. F.; Pondé de Sena, E.; Reis De Oliveira, I. Sertindole in the Management of Schizophrenia. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* **2011**, *3*, 75–85.
- (65) De Clercq, P. J. Biotin: A Timeless Challenge for Total Synthesis. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1755–1792.
- (66) Pettit, G. R.; McNulty, J.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Chapis, J. C.; Schmidt, J. M.; Tackett, L. P.; Boyd, M. R. Antineoplastic Agents. 362. Isolation and X-Ray Crystal Structure of Dibromophakellstatin from the Indian Ocean Sponge Phakellia Mauritiana. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 180–183.
- (67) Bronson, J. J.; DenBleyker, K. L.; Falk, P. J.; Mate, R. A.; Ho, H. T.; Pucci, M. J.; Snyder, L. B. Discovery of the First Antibacterial Small Molecule Inhibitors of MurB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 873–875.
- (68) Chang, C. S.; Lin, Y. T.; Shih, S. R.; Lee, C. C.; Lee, Y. C.; Tai, C. L.; Tseng, S. N.; Chern, J. H. Design, Synthesis, and Antipicornavirus Activity of 1-[5-(4-Arylphenoxy)Alkyl]-3-Pyridin-4-Ylimidazolidin-2-One Derivatives. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3522–3535.
- (69) Han, S.; Siegel, D. S.; Morrison, K. C.; Hergenrother, P. J.; Movassaghi, M. Synthesis and Anticancer Activity of All Known (-)-Agelastatin Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11970–11984.
- (70) Kim, Y. B.; Kim, C. S.; Lee, C. K. Condensation Reactions of Aryl Acylloins with Ureas in Ethylene Glycol. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1653–1656.

- (71) Antonova, M. M.; Baranov, V. V.; Kravchenko, A. N. Methods for the Synthesis of 1-Substituted 1*H*-Imidazol-2(3*H*)-Ones. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2015**, *51*, 395–420.
- (72) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Sharma, S.; Meganathan, T.; Parmar, V. S.; Ermolat'Ev, D. S.; van der Eycken, E. v. Tetrasubstituted 2-Imidazolones via Ag(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Propargylic Ureas. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5867–5872.
- (73) Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Jacobs, J.; Meervelt, L. van; van der Eycken, E. v. Cationic Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Propargylic Ureas: A Selective Entry to Oxazolidin-2-Imines and Imidazolidin-2-Ones. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 781–789.
- (74) Zuliani, A.; Ranjan, P.; Luque, R.; van der Eycken, E. v. Heterogeneously Catalyzed Synthesis of Imidazolones via Cycloisomerizations of Propargylic Ureas Using Ag and Au/Al SBA-15 Systems. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 5568–5575.
- (75) Verniest, G.; Padwa, A. Gold- and Silver-Mediated Cycloisomerizations of *N*-Propargylamides. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4379–4382.
- (76) La-Venia, A.; Medran, N. S.; Krchňák, V.; Testero, S. A. Synthesis of a Small Library of Imidazolidin-2-Ones Using Gold Catalysis on Solid Phase. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 482–489.
- (77) Casnati, A.; Perrone, A.; Mazzeo, P. P.; Bacchi, A.; Mancuso, R.; Gabriele, B.; Maggi, R.; Maestri, G.; Motti, E.; Stirling, A.; Ca', N. D. Synthesis of Imidazolidin-2-Ones and Imidazol-2-Ones via Base-Catalyzed Intramolecular Hydroamidation of Propargylic Ureas under Ambient Conditions. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3477–3490.
- (78) Zhu, Y.; Shi, Y. CuI-Catalyzed Sequential Diamination and Dehydrogenation of Terminal Olefins: A Facile Approach to Imidazolinones. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 13901–13904.
- (79) Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. Cu(I)-Catalyzed C-H α -Amination of Aryl Ketones: Direct Synthesis of Imidazolinones. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4411–4413.
- (80) Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. Efficient Synthesis of Ureas by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Amines. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741–4750.

- (81) Kimura, T.; Kamata, K.; Mizuno, N. A Bifunctional Tungstate Catalyst for Chemical Fixation of CO₂ at Atmospheric Pressure. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6700–6703.
- (82) Yu, B.; Zhang, H.; Zhao, Y.; Chen, S.; Xu, J.; Hao, L.; Liu, Z. DBU-Based Ionic-Liquid-Catalyzed Carbonylation of *o*-Phenylenediamines with CO₂ to 2-Benzimidazolones under Solvent-Free Conditions. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2076–2082.
- (83) Shi, M.; Shen, Y.-M. Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Propargylamine with Carbon Dioxide and Carbon Disulfide. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 16–21.
- (84) Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Fokin, V. v. Transannulation of 1-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles with Heterocumulenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4652–4655.
- (85) Kise, N.; Goi, S.; Sakurai, T. Reductive Coupling of Hydantoins with Benzophenones by Low-Valent Titanium: Synthesis of 4-Substituted 1*H*-Imidazol-2(3*H*)-Ones and Unusual Two-to-Two Coupled Products. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 992–1001.
- (86) Peña-López, M.; Neumann, H.; Beller, M. (Enantio)Selective Hydrogen Autotransfer: Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Oxazolidin-2-Ones from Urea and Diols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7826–7830.
- (87) He, J.; Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Efficient Catalytic Synthesis of Tertiary and Secondary Amines from Alcohols and Urea. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9888–9891.
- (88) Yamaguchi, K.; He, J.; Oishi, T.; Mizuno, N. The “Borrowing Hydrogen Strategy” by Supported Ruthenium Hydroxide Catalysts: Synthetic Scope of Symmetrically and Unsymmetrically Substituted Amines. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 7199–7207.
- (89) Shimizu, K.-i.; Ohshima, K.; Satsuma, A. Direct Dehydrogenative Amide Synthesis from Alcohols and Amines Catalyzed by γ -Alumina Supported Silver Cluster. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 9977–9980.
- (90) Shimizu, K.-i.; Sato, R.; Satsuma, A. Direct C-C Cross-Coupling of Secondary and Primary Alcohols Catalyzed by a γ -Alumina-Supported Silver Subnanocluster. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3982–3986.

- (91) Shimizu, K.-i.; Shimura, K.; Ohshima, K.; Tamura, M.; Satsuma, A. Selective Cross-Coupling of Amines by Alumina-Supported Palladium Nanocluster Catalysts. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3096–3100.
- (92) Kon, K.; Hakim Siddiki, S. M. A.; Shimizu, K.-i. Size- and Support-Dependent Pt Nanocluster Catalysis for Oxidant-Free Dehydrogenation of Alcohols. *J. Catal.* **2013**, *304*, 63–71.
- (93) Shimizu, K.-i.; Imaiida, N.; Kon, K.; Hakim Siddiki, S. M. A.; Satsuma, A. Heterogeneous Ni Catalysts for N-Alkylation of Amines with Alcohols. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 998–1005.
- (94) Shimizu, K.-i.; Kon, K.; Onodera, W.; Yamazaki, H.; Kondo, J. N. Heterogeneous Ni Catalyst for Direct Synthesis of Primary Amines from Alcohols and Ammonia. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 112–117.
- (95) Shimizu, K.-i.; Kon, K.; Shimura, K.; Hakim, S. S. M. A. Acceptor-Free Dehydrogenation of Secondary Alcohols by Heterogeneous Cooperative Catalysis between Ni Nanoparticles and Acid–Base Sites of Alumina Supports. *J. Catal.* **2013**, *300*, 242–250.
- (96) Siddiki, S. M. A. H.; Kon, K.; Shimizu, K.-i. General and Selective C-3 Alkylation of Indoles with Primary Alcohols by a Reusable Pt Nanocluster Catalyst. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 14416–14419.
- (97) Kon, K.; Onodera, W.; Toyao, T.; Shimizu, K.-i. Supported Rhenium Nanoparticle Catalysts for Acceptorless Dehydrogenation of Alcohols: Structure–Activity Relationship and Mechanistic Studies. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5864–5870.
- (98) Zhao, Z.-J.; Engfang Wu, T.; Xiong, C.; Sun, G.; Mu, R.; Zeng, L.; Gong, J.; Zhao, Z. -J.; Wu,] T; Xiong,] C; Sun, G.; Zeng, L.; Gong, J. Hydroxyl-Mediated Non-Oxidative Propane Dehydrogenation over VO_x/γ-Al₂O₃ Catalysts with Improved Stability. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6791–6795.
- (99) Kita, Y.; Kuwabara, M.; Kamata, K.; Hara, M. Heterogeneous Low-Valent Mn Catalysts for α-Alkylation of Ketones with Alcohols through Borrowing Hydrogen Methodology. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11767–11775.
- (100) Shimizu, K.-i.; Sugino, K.; Sawabe, K.; Satsuma, A. Oxidant-Free Dehydrogenation of Alcohols Heterogeneously Catalyzed by Cooperation of Silver Clusters and Acid–Base Sites on Alumina. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 2341–2351.

- (101) Shimura, K.; Shimizu, K.-i. Transfer Hydrogenation of Ketones by Ceria-Supported Ni Catalysts. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2983–2985.
- (102) Kim, K. D.; Wang, Z.; Tao, Y.; Ling, H.; Yuan, Y.; Zhou, C.; Liu, Z.; Gaborieau, M.; Huang, J.; Yu, A. The Comparative Effect of Particle Size and Support Acidity on Hydrogenation of Aromatic Ketones. *ChemCatChem.* **2019**, *11*, 4810–4817.
- (103) Bhogeswararao, S.; Srinivas, D. Catalytic Conversion of Furfural to Industrial Chemicals over Supported Pt and Pd Catalysts. *J. Catal.* **2015**, *327*, 65–77.
- (104) Holder, C. F.; Schaak, R. E. Tutorial on Powder X-Ray Diffraction for Characterizing Nanoscale Materials. *ACS Nano.* **2019**, *13*, 7359–7365.
- (105) Baylet, A.; Marécot, P.; Duprez, D.; Castellazzi, P.; Groppi, G.; Forzatti, P. In Situ Raman and in Situ XRD Analysis of PdO Reduction and Pd⁰ Oxidation Supported on γ -Al₂O₃ Catalyst under Different Atmospheres. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 4607–4613.
- (106) Otto, K.; Hubbard, C. P.; Weber, W. H.; Graham, G. W. Raman Spectroscopy of Palladium Oxide on γ -Alumina Applicable to Automotive Catalysts: Nondestructive, Quantitative Analysis; Oxidation Kinetics; Fluorescence Quenching. *Appl. Catal. B.* **1992**, *1*, 317–327.
- (107) García-Zaleta, D. S.; Torres-Huerta, A. M.; Domínguez-Crespo, M. A.; García-Murillo, A.; Silva-Rodrigo, R.; González, R. L. Influence of Phases Content on Pt/TiO₂, Pd/TiO₂ Catalysts for Degradation of 4-Chlorophenol at Room Temperature. *J. Nanomater.* **2016**, *2016*.
- (108) Akuri, S. R.; Dhoke, C.; Rakesh, K.; Hegde, S.; Nair, S. A.; Deshpande, R.; Manikandan, P. Decomposition of Methyl Formate over Supported Pd Catalysts. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 1285–1293.
- (109) Claus, P.; Berndt, H.; Mohr, C.; Radnik, J.; Shin, E. J.; Keane, M. A. Pd/MgO: Catalyst Characterization and Phenol Hydrogenation Activity. *J. Catal.* **2000**, *192*, 88–97.
- (110) Ivanova, A. S.; Slavinskaya, E. M.; Gulyaev, R. V.; Zaikovskii, V. I.; Stonkus, O. A.; Danilova, I. G.; Plyasova, L. M.; Polukhina, I. A.; Boronin, A. I. Metal–Support Interactions in Pt/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃ Catalysts for CO Oxidation. *Appl. Catal. B.* **2010**, *97*, 57–71.

- (111) Llabres-Campaner, P. J.; Woodbridge-Ortega, P.; Ballesteros-Garrido, R.; Ballesteros, R.; Abarca, B. Heterogeneous Borrowing Hydrogen Reactions with Pd/C and ZnO: Diol Scope. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4880–4882.
- (112) Llabres-Campaner, P. J.; Ballesteros-Garrido, R.; Ballesteros, R.; Abarca, B. β -Amino Alcohols from Anilines and Ethylene Glycol through Heterogeneous Borrowing Hydrogen Reaction. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 5552–5561.
- (113) Bahruji, H.; Bowker, M.; Hutchings, G.; Dimitratos, N.; Wells, P.; Gibson, E.; Jones, W.; Brookes, C.; Morgan, D.; Lalev, G. Pd/ZnO Catalysts for Direct CO₂ Hydrogenation to Methanol. *J. Catal.* **2016**, *343*, 133–146.
- (114) Bahruji, H.; Esquius, J. R.; Bowker, M.; Hutchings, G.; Armstrong, R. D.; Jones, W. Solvent Free Synthesis of PdZn/TiO₂ Catalysts for the Hydrogenation of CO₂ to Methanol. *Top. Catal.* **2018**, *61*, 144–153.
- (115) Iwasa, N.; Masuda, S.; Ogawa, N.; Takezawa, N. Steam Reforming of Methanol over Pd/ZnO: Effect of the Formation of PdZn Alloys upon the Reaction. *Appl. Catal. A: Gen.* **1995**, *125*, 145–157.
- (116) Iwasa, N.; Takezawa, N. New Supported Pd and Pt Alloy Catalysts for Steam Reforming and Dehydrogenation of Methanol. *Top. Catal.* **2003**, *22*, 215–224.
- (117) Karim, A.; Conant, T.; Dartye, A. The Role of PdZn Alloy Formation and Particle Size on the Selectivity for Steam Reforming of Methanol. *J. Catal.* **2006**, *243*, 420–427.
- (118) Zhang, Q.; Farrauto, R. J. A PdZn Catalyst Supported on Stabilized Ceria for Stoichiometric Methanol Steam Reforming and Hydrogen Production. *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, *395*, 64–70.
- (119) Tew, M. W.; Emerich, H.; Van Bokhoven, J. A. Formation and Characterization of PdZn Alloy: A Very Selective Catalyst for Alkyne Semihydrogenation. *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 8457–8465.
- (120) González-Fernández, A.; Berenguer-Murcia, Á.; Cazorla-Amorós, D.; Cárdenas-Lizana, F. Zn-Promoted Selective Gas-Phase Hydrogenation of Tertiary and Secondary C₄ Alkynols over Supported Pd. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2020**, *12*, 28158–28168.

- (121) Williams, W. L.; Zeng, L.; Gensch, T.; Sigman, M. S.; Doyle, A. G.; Anslyn, E. V. The Evolution of Data-Driven Modeling in Organic Chemistry. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 1622–1637.
- (122) Cotter, L. F.; Brown, P. J.; Nelson, R. C.; Takematsu, K. Divergent Hammett Plots of the Ground- and Excited-State Proton Transfer Reactions of 7-Substituted-2-Naphthol Compounds. *J. Phys. Chem. B.* **2019**, *123*, 4301–4310.
- (123) Davis-Gilbert, Z. W.; Wen, X.; Goodpaster, J. D.; Tonks, I. A. Mechanism of Ti-Catalyzed Oxidative Nitrene Transfer in [2 + 2 + 1] Pyrrole Synthesis from Alkynes and Azobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7267–7281.
- (124) Schreck, J. O. Nonlinear Hammett Relationships. *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 103–107.
- (125) Wang, M.; Han, J.; Si, X.; Hu, Y.; Zhu, J.; Sun, X. Effective Approach to Ureas through Organocatalyzed One-Pot Process. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1614–1618.
- (126) Tate, J. A.; Hodges, G.; Lloyd-Jones, G. C. *O*-Phenylisourea Synthesis and Deprotonation: Carbodiimide Elimination Precludes the Reported Chapman Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2821–2827.
- (127) Zhou, Z. Z.; Liu, M.; Lv, L.; Li, C. J. Silver(I)-Catalyzed Widely Applicable Aerobic 1,2-Diol Oxidative Cleavage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2616–2620.
- (128) Shelton, P. A.; Zhang, Y.; Nguyen, T. H. H.; McElwee-White, L. NaIO₄-Oxidized Carbonylation of Amines to Ureas. *Chem. Commun.* **2009**, 947–949.
- (129) Griffith, J. C.; Jones, K. M.; Picon, S.; Rawling, M. J.; Kariuki, B. M.; Campbell, M.; Tomkinson, N. C. O. Alkene Syn Dihydroxylation with Malonoyl Peroxides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14409–14411.
- (130) Yan, L.; Meng, Y.; Haeffner, F.; Leon, R. M.; Crockett, M. P.; Morken, J. P. Carbohydrate/DBU Cocatalyzed Alkene Diboration: Mechanistic Insight Provides Enhanced Catalytic Efficiency and Substrate Scope. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3663–3673.

Capítulo 5

Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Índice

5.1. Introducción	169
5.1.1. Principales usos de las propiolamidas	169
5.1.2. Síntesis de propiolamidas	171
5.1.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante métodos no catalíticos	171
5.1.2.2. Síntesis de propiolamidas mediante métodos generales catalíticos ..	173
5.1.2.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante reacciones catalíticas de aminocarbonilación	176
5.1.3. Materiales LDH como soportes básicos en catálisis heterogénea	184
5.2. Objetivos	189
5.3. Resultados y discusión	190
5.3.1. Estudio de la influencia del soporte en la reacción	190
5.3.2. Optimización de las condiciones de reacción	192
5.3.3. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd soportados sobre matrices derivadas de LDH	198
5.3.3.1. Evaluación de la influencia de la relación molar [Mg/Al] en el soporte LDH	216
5.3.4. Estudio de la influencia del co-oxidante en el proceso de aminocarbonilación	221
5.3.5. Comparación de la actividad catalítica entre el material [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 y [Pd/C]-comercial	222
5.3.6. Estudio cinético y mecanístico de la reacción	224
5.3.7. Mecanismo de reacción propuesto	236
5.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300(D)	238
5.3.9. Estudio de la generalidad de la reacción	241
5.4. Conclusiones	249
5.5. Sección experimental	250

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales	250
5.5.1.1. Síntesis de los materiales	250
5.5.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las LDH	251
5.5.1.3. Caracterización de los materiales	253
5.5.1.4. Perfiles cinéticos de la reacción	265
5.5.1.5. Test de filtrado del catalizador de [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300.....	268
5.5.1.6. Análisis de ¹ H-RMN en DMSO- <i>d</i> ₆ a diferentes temperaturas.....	269
5.5.2. Procedimientos experimentales	272
5.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂ para la síntesis de <i>N</i> -metil- <i>N</i> ,3-difenilpropiolamida (57).....	272
5.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂	272
5.5.2.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la <i>N</i> -metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O ₂	273
5.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados.	274
5.6. Bibliografía	300

5.1. Introducción

El grupo amida es una de las funcionalidades orgánicas más importantes a nivel biológico, ya que forma parte esencial de biomoléculas tan relevantes como son los péptidos y las proteínas. Además, el grupo amida también está presente en multitud de fármacos, compuestos agroquímicos, productos naturales y en moléculas con destacada actividad biológica.¹⁻⁴ Por otra parte, las amidas también son parte de la estructura de productos de gran interés para la industria química como los hidrogeles, el nylon 6,6 o las poliacrilamidas, que se producen en escala de varios millones de toneladas.^{5,6} La ubicuidad de este grupo funcional se debe a su estructura química, que le confiere una alta polaridad de enlace, una diversidad conformacional y una elevada estabilidad.^{7,8}

Dado que el grupo amida está presente en alrededor del 25% de los medicamentos comercializados,⁹ las reacciones para la obtención de amidas son unas de las más estudiadas y utilizadas en química médica.¹⁰⁻¹² Así, teniendo en cuenta su gran relevancia, el desarrollo de métodos generales, catalíticos y sostenibles para la formación directa de amidas y péptidos se incluye dentro de las 10 áreas claves de investigación en química verde desde el punto de vista de la industria farmacéutica. Estas áreas fueron definidas por la *ACS Green Chemistry Institute® Pharmaceutical Roundtable (GCIPR)* en 2007,¹³ y han sido revisadas en 2018.¹⁴

5.1.1. Principales usos de las propiolamidas

Las propiolamidas, también conocidas como 2-inamidas, *N*,3-propiolamidas o α,β -alquinilamidas, son sustratos amida cuyo grupo carbonilo está unido a un alquino. En los últimos años, este tipo de moléculas han adquirido una gran relevancia en el ámbito de la química médica ya que han demostrado diversas actividades biológicas, destacando su actividad como inhibidores de las metaloproteinasas de matriz o *matrix metalloproteinases* (MMP) MMP-10 y MMP-13 (Figura 5.1), claves para enfermedades con elevada incidencia como el cáncer, la artritis o la fibrosis.¹⁵ También se ha visto que estos derivados amida tienen una elevada afinidad por el receptor nicotínico de la acetilcolina o *nicotinic acetylcholine receptor* (nAChR) $\alpha 4\beta 2^*$ (Figura 5.1).¹⁶ Por otra parte, pueden encontrarse en compuestos con actividad como agonistas opioides, con aplicación para prevenir la aparición de la arterioesclerosis, o en productos agonistas del receptor adrenérgico $\alpha 2$ (Figura 5.1).¹⁷ Además, también se ha visto que este tipo de amida se encuentra presente en compuestos con actividad antitrombótica,¹⁸ actividad como inhibidores irreversibles de la quinasa NeK2, involucrada en enfermedades como

el cáncer,¹⁹ o en inhibidores de la fosfodiesterasa 5, implicada en problemas de disfunción eréctil (Figura 5.1).²⁰ Por último, se ha constatado que las propiolamidas tienen una elevada afinidad por el receptor mGluR5, ubicado a nivel neuronal.^{21,22}

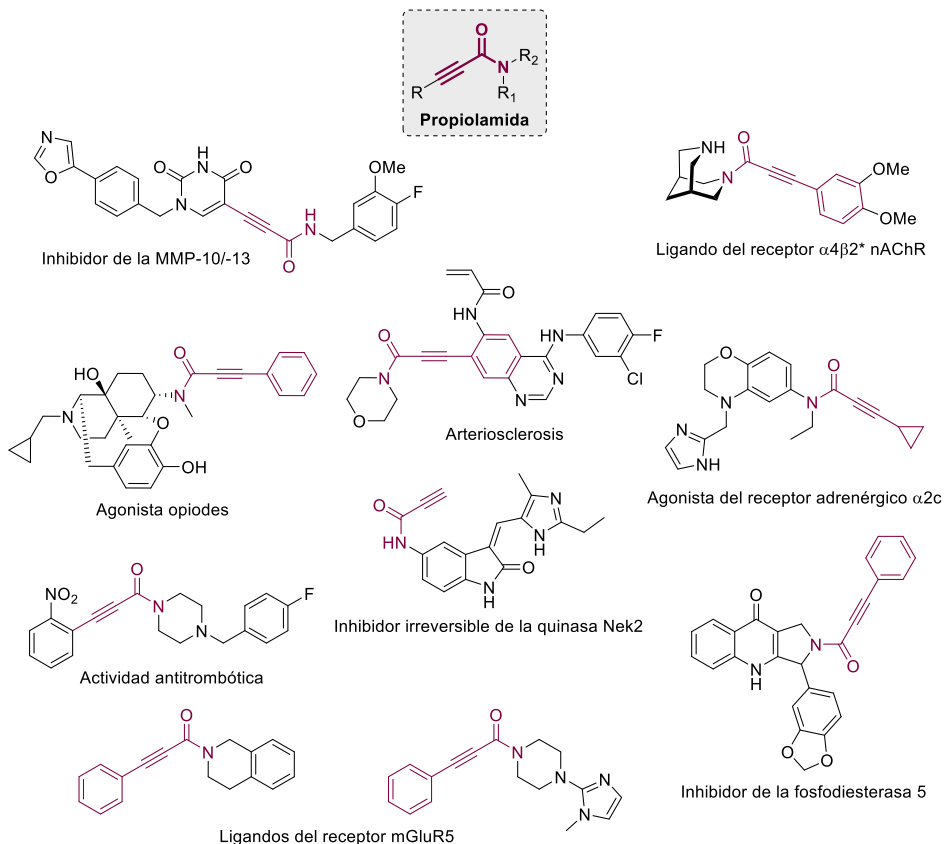


Figura 5. 1. Compuestos derivados de propiolamidas con actividad biológica.

Por otra parte, las propiolamidas también se han utilizado como reactivos de partida para la obtención de 3,3-diarilacrilamidas²³ enamidas,^{24,25} propiolamidas quirales²⁶ o como intermedios de la síntesis del inmunosupresor rapamicina.²⁷ Además, este tipo de compuestos se han empleado como ligandos en estudios fotofísicos²⁸ o para la obtención de compuestos fluoróforos.²⁹ Aunque, sin duda, uno de los principales usos de las propiolamidas ha sido su empleo como reactivos de partida o como intermedios para la obtención de una amplia variedad de heterociclos derivados de productos naturales o con propiedades biológicas, destacando la gran aportación hecha en este

campo por el Prof. Gabriele.^{30,31} Entre los principales heterociclos que se han logrado sintetizar a partir de propiolamidas se encuentran las oxazolinas,³² oxazoles,³³ lactamas,^{34–37} furanonas³⁸ y otros derivados del furano,^{39,40} pirrolonas,⁴¹ derivados de dioxinas y oxacinas,⁴² benzacepinas,⁴³ oxazolidinonas,^{44,45} benzamidas,⁴⁶ indoloazocinas,⁴⁷ derivados de la isoindolina,^{48,49} derivados del indano,⁵⁰ derivados de imidazotiazoles^{51,52} o imidazotiacinonas,^{51,53} bencimidazoimidazoles funcionalizados,⁵⁴ imidazopiridinil-*N,N*-dialquilacetamidas,⁵⁵ entre otros.

Cabe hacer una especial mención a la gran importancia que tienen las *N*-arilpropiolamidas, ya que se han utilizado como reactivos de partida para acceder a heterociclos de gran sofisticación con interesantes aplicaciones como quinoxalinonas funcionalizadas con triazoles,⁵⁶ una amplia variedad de azaespirotrienonas,^{57–81} azaespirotrienonas tricíclicas,⁶² pirrol-indolonas,⁸² oxindoles con varias funcionalidades^{83–91} o diferentes quinolonas.^{57–61,92–95}

5.1.2. Síntesis de propiolamidas

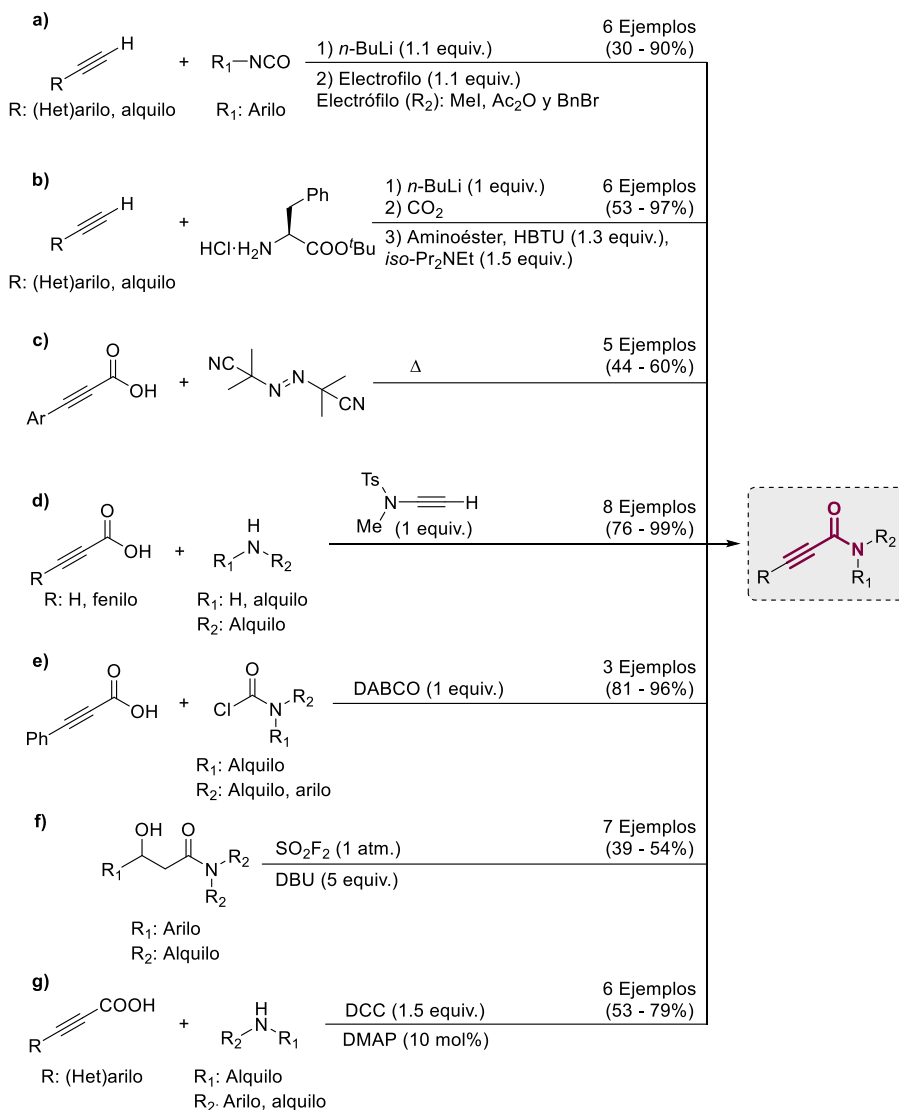
Dado el gran interés que tienen las propiolamidas por sus características y sus importantes aplicaciones, se ha desarrollado un gran número de métodos para su obtención, utilizando tanto procedimientos clásicos de química orgánica como procedimientos catalíticos.^{6,7} En este apartado, se presenta una revisión de los métodos generales más relevantes descritos en la bibliografía hasta la fecha para la obtención de este tipo de compuestos.

5.1.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante métodos no catalíticos

Los primeros ejemplos de síntesis no catalítica de propiolamidas los reportaron Hoberg y colaboradores en 1983⁹⁶ y 1984.⁹⁷ En estos trabajos, los autores obtuvieron las correspondientes amidas mediante una reacción de aminocarbonilación entre alquinos, aminas y CO, empleando sales de Ni(II) en cantidades estequiométricas, y obteniendo en todos los casos, rendimientos y selectividades pobres.

Más recientemente, la obtención de propiolamidas se ha descrito a partir de alquinos y *n*-BuLi en presencia de isocianatos⁸⁸ o CO₂ y un aminoácido⁹⁸ (Esquema 5.1, a y b). También se han descrito diferentes metodologías para la obtención de estos compuestos a partir de ácidos propiólicos y reactivos tales como azobisisobutironitrilo (Esquema 5.1, c)⁹⁹ o aminas secundarias en presencia de *N*-metilnitrotoluenosulfonamida¹⁰⁰ o DCC y DMAP²⁵ (Esquema 5.1, d y g). El ácido fenil

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH



Esquema 5. 1. Procedimientos generales no catalíticos descritos para la obtención de propiolamidas.

propiólico se ha utilizado en un protocolo de acilación decarboxilativa con cloruros de carbamoilo mediado por DABCO (Esquema 5.1, e).¹⁰¹ Finalmente, en el año 2018, se reportó un procedimiento para la obtención de este tipo de amidas mediante un

proceso de deshidrogenación oxidativo acoplado a otro de deshidratación de β-amidoalcoholes en presencia de SO₂F₂ (Esquema 5.1, f).¹⁰²

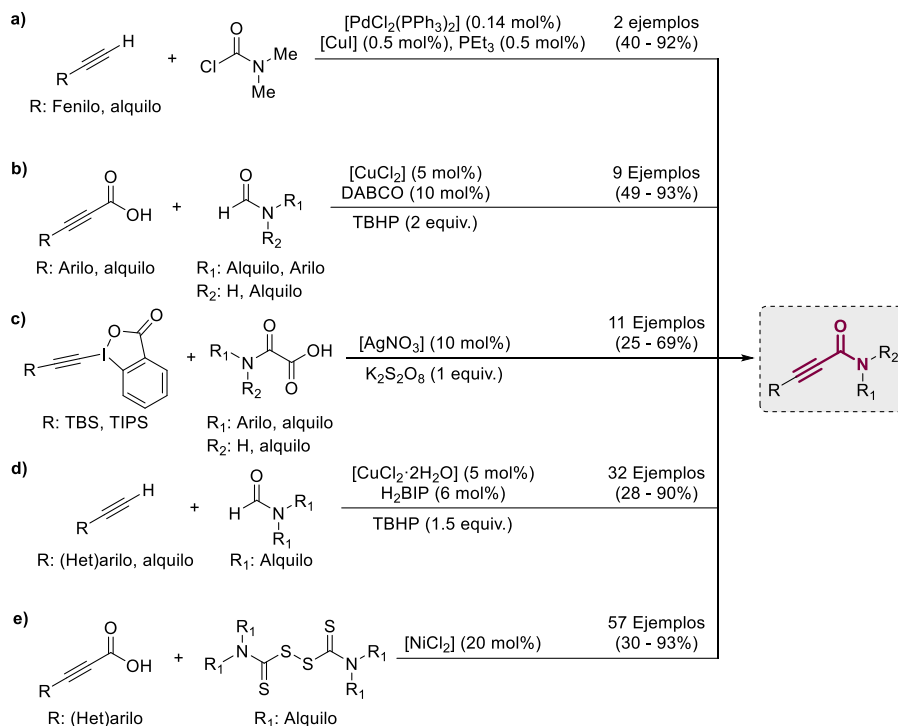
Aunque se ha descrito la obtención de una amplia variedad de propiolamidas mediante este tipo de procedimientos no catalíticos, estos presentan importantes desventajas tales como la necesidad de emplear bases y otros aditivos en cantidades estequiométricas o una baja economía atómica. Esto lleva consigo que estos protocolos sean insuficientes desde el punto de vista de la química verde, debido a que generan una gran cantidad de residuos. Por otra parte, en la mayoría de los casos utilizan reactivos de partida que no son accesibles comercialmente, o sustratos que son inestables, disminuyendo así su aplicabilidad práctica, y, por lo tanto, su implementación a nivel industrial. Además, en la mayoría de los casos existen problemas relacionados con bajas selectividades al producto deseado, lo que limita la eficiencia de estos procesos.

5.1.2.2. Síntesis de propiolamidas mediante métodos generales catalíticos

Dada la relevancia de este tipo de amidas, en las últimas dos décadas se ha dedicado un esfuerzo considerable al desarrollo de protocolos catalíticos que permitan su obtención de una manera mucho más eficiente y respetuosa con el medio ambiente. Para su discusión en este apartado de la tesis, tales procedimientos se han dividido en cuatro tipos principales: procesos que emplean derivados de amida como fuente de nitrógeno; procesos que hacen uso de isocianuros o isocianatos como reactivos de partida; procesos basados en transformaciones fotorrédox y procesos basados en reacciones de aminocarbonilación.

En relación a los procesos basados en la utilización de derivados de amida como fuentes de nitrógeno, en el año 1977, el grupo del Prof. Tohda logró sintetizar dos propiolamidas mediante la reacción entre un alquino y el cloruro de dimetilcarbamoilo empleando [PdCl₂(PPh₃)₂] y [CuI] como catalizadores (Esquema 5.2, a).¹⁰³ Esta metodología fue posteriormente aplicada por el grupo del Prof. Tanaka para la obtención de más derivados de tipo propiolamida.⁴⁶ La obtención de propiolamidas a partir de alquinos o alquinos prefuncionalizados con formamidas o derivados del ácido oxámico también se ha descrito utilizando catalizadores de Ag¹⁰⁴ o Cu¹⁰⁵ respectivamente (Esquema 5.2, c y d). De la misma manera, se han desarrollado protocolos que parten de los ácidos propiólicos para la obtención de propiolamidas, bien en presencia de formamidas y un sistema catalítico de [CuCl₂]/DABCO (Esquema 5.2, b),¹⁰⁶ o bien con disulfuros de tetraalquiltioamidas y un catalizador basado en [NiCl₂] (Esquema 5.2, e).¹⁰⁷

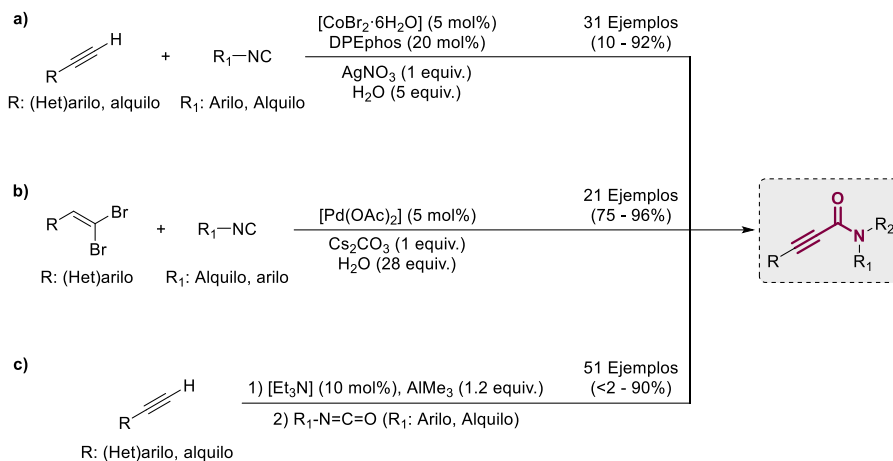
Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH



Esquema 5. 2. Procedimientos generales catalíticos descritos para la obtención de propiolamidas empleando derivados de amida como fuente de nitrógeno.

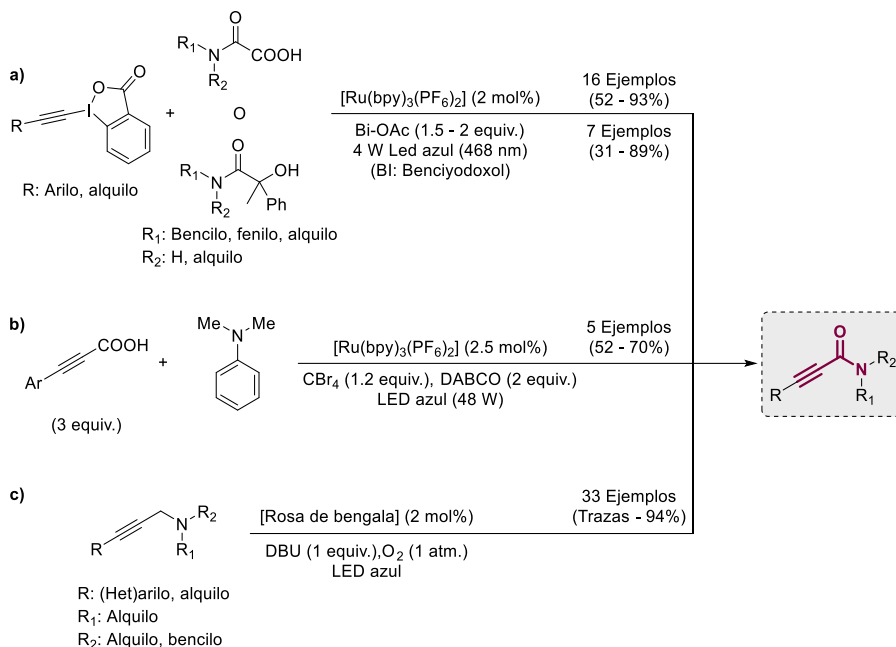
Respecto al segundo tipo de procesos catalíticos para la obtención de propiolamidas a partir de isocianuros o isocianatos, se han descrito en los últimos años tres procedimientos. En 2018¹⁰⁸ y 2022,¹⁰⁹ se publicaron dos protocolos a partir de alquinos terminales que comparten como paso clave la activación del CH del alquino con Ag o Al, respectivamente (Esquema 5.3, a y c). Por otro lado, en 2019, se describió un sistema catalítico de Pd que mediaba la inserción de un isocianuro en un dibromoalqueno geminal mediante un mecanismo de acoplamiento clásico (Esquema 5.3, b).¹¹⁰

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH



Esquema 5. 3. Procedimientos catalíticos descritos para la obtención de propiolamidas empleando isocianuros o isocianatos como reactivos de partida.

Es muy interesante destacar que también se han desarrollado procesos fotorrédox para la obtención de este tipo de amidas (Esquema 5.4). En concreto, se ha conseguido la síntesis de propiolamidas a partir de alquinos prefuncionalizados^{111,112} o ácidos fenilpropiólicos¹¹³ utilizando como fuente del resto amina bien derivados de tipo amida o *N,N*-dimetilnilina, respectivamente (Esquema 5.4, a y b). Ambos procedimientos utilizaron [Ru(bpy)₃(PF₆)₂] como fotocatalizador. Finalmente, la oxidación aeróbica de propargilaminas empleando como fotocatalizador el rosa de bengala, se ha descrito como un procedimiento fotorrédox alternativo para la obtención de propiolamidas (Esquema 5.4, c).¹¹⁴



Esquema 5. 4. Procedimientos catalíticos descritos para la obtención de propiolamidas basados en procesos fotorrédox.

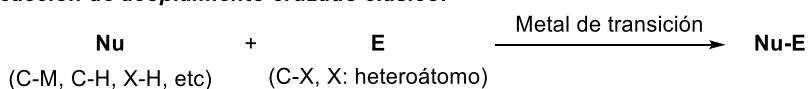
5.1.2.2.1. Síntesis de propiolamidas mediante reacciones catalíticas de aminocarbonilación

El presente capítulo se centra en el estudio de un proceso de aminocarbonilación oxidativa de alquinos. Por ello, a continuación, se va a discutir con un poco más de detalle en qué consisten este tipo de reacciones. Teniendo en cuenta que los procesos de aminocarbonilación transcurren mediante los mecanismos de las reacciones de acoplamiento cruzado, primero se van a exponer los fundamentos principales en los que se basan este tipo de procesos.

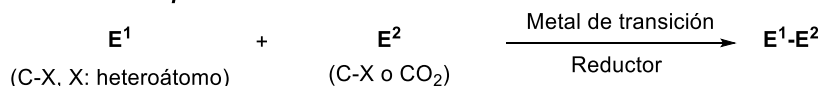
Las reacciones clásicas de acoplamiento cruzado en las que un metal de transición cataliza el acoplamiento entre un nucleófilo, generalmente un compuesto organometálico, y un electrófilo, normalmente un haluro de arilo, se han convertido en una herramienta sintética potente, versátil y de gran importancia para la síntesis de moléculas de gran valor industrial que no serían fácilmente accesibles utilizando metodologías tradicionales de química orgánica (Esquema 5.5, a).¹¹⁵ De entre los metales de transición implicados en estos procesos, el Pd destaca por encima de los

demás debido a que es un metal propenso a sufrir procesos de oxidación-reducción en los que están involucrados un par de electrones. Además, los complejos de Pd son generalmente tolerantes a la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales, siendo estables al aire y a la humedad cuando estos están constituidos por Pd(II).^{116,117} Es de destacar que la gran revolución que supuso para la química el descubrimiento y las aplicaciones sintéticas de este tipo de reacciones, llevó a la concesión del premio Nobel de química a Heck, Negishi y Suzuki en el año 2010 por el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por Pd.

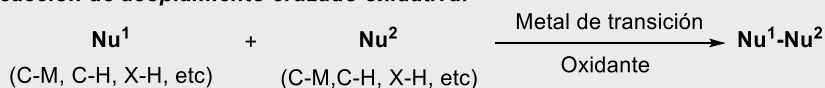
a) Reacción de acoplamiento cruzado clásico:



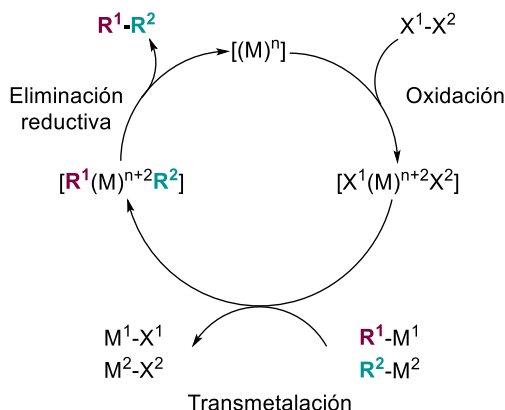
b) Reacción de acoplamiento cruzado reductiva:



c) Reacción de acoplamiento cruzado oxidativa:



d) Mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado oxidativa



Esquema 5. 5. Representación de las reacciones de acoplamiento cruzado clásico (a), reductiva (b) y oxidativa (c). d) Mecanismo general por el que transcurren las reacciones de acoplamiento cruzado oxidativas.

Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de estos procesos es que generalmente precisan de la funcionalización previa de los reactivos de partida (organometálicos u organohaluros), lo que supone un gran número de etapas y la generación de residuos, repercutiendo en una baja economía atómica del proceso global. Es por ello que en los últimos años se está haciendo un esfuerzo considerable para desarrollar metodologías de acoplamiento cruzado capaces de partir de reactivos no funcionalizados, tales como alquinos, alquenos, alcanos, CO₂, CO, aminas o alcoholes.

Así, dado este interés, la comunidad científica experta en los campos de la catálisis y la química orgánica ha hecho un esfuerzo para desarrollar nuevas estrategias de acoplamiento cruzado que permitan utilizar combinaciones de reactivos poco convencionales, aumentando de esta manera el enorme potencial de este tipo de transformaciones. Siguiendo esta estrategia, las reacciones de acoplamiento cruzado reductivas (Esquema 5.5, b) han emergido como una poderosa herramienta para la formación de enlaces C-C mediante la reacción entre dos electrófilos, empleando como catalizador un metal de transición en presencia de cantidades estequiométricas de un agente reductor, generalmente Mn, Zn y Mg.¹¹⁸ Esta metodología tiene como principales ventajas frente al protocolo clásico que evita el uso de compuestos organometálicos inestables,¹¹⁹ y la existencia de una amplia variedad de electrófilos comerciales activos en esta reacción.¹²⁰ Entre los metales más empleados para llevar a cabo estas reacciones se encuentran el Ni, Co, Pd o el Fe, siendo el Ni el más común.¹²¹ Aun con todo esto, el principal inconveniente de esta estrategia es el uso de agentes reductores metálicos en cantidades estequiométricas en exceso, lo que implica una mayor generación de residuos y una baja economía atómica del proceso.

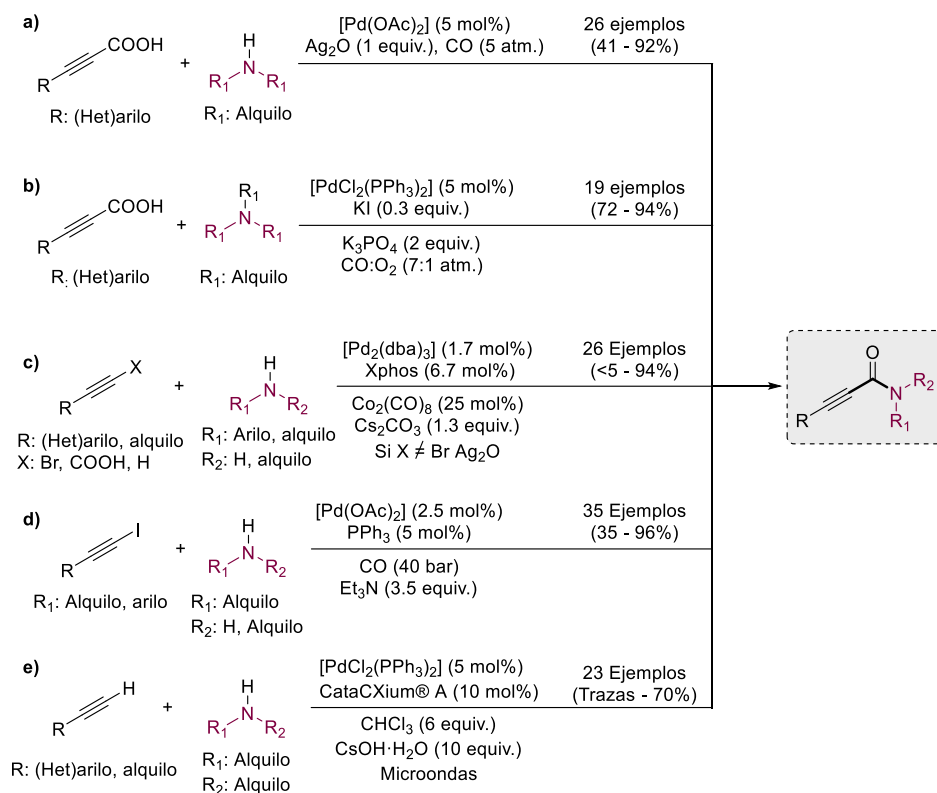
Por otra parte, las reacciones de acoplamiento cruzado oxidativas (Esquema 5.5, c) se han desarrollado como una potente alternativa a las reacciones de acoplamiento cruzado clásico resolviendo algunos de sus principales inconvenientes.¹²² En este caso, dos nucleófilos se acoplan entre sí por acción de un metal de transición que cataliza el proceso, siendo vital la presencia de un oxidante para mantener la neutralidad electrónica del proceso. Aquí, desde un punto de vista sostenible, resulta especialmente interesante el uso de O₂ como oxidante ya que sólo genera agua como subproducto de la reacción.¹²³ Además, las reacciones entre dos nucleófilos en las que está implicada la activación de un enlace C-H hacen que tales metodologías sintéticas sean más eficientes, y que la generación de residuos se minimice, lo que los convierte en métodos con elevada economía atómica y favorables desde el punto de vista de la química verde.¹²⁴

El mecanismo general por el que transcurren las reacciones de acoplamiento cruzado oxidativas (Esquema 5.5, d), se inicia a partir de una especie del metal con estado de valencia elevado [$X^1(M)^{n+2}X^2$] el cual tiene dos grupos fácilmente intercambiables (X^1 y X^2). A continuación, se da el proceso o bien de transmetalación cuando la reacción es entre dos nucleófilos de tipo organometálico (R^1-M^1 y R^2-M^2), o bien de activación C-H cuando se da entre otro tipo de nucleófilos (alqueno, areno, etc.) o incluso de transmetalación/activación C-H si es un caso mixto. Finalmente se da la etapa de eliminación reductiva para generar el producto de acoplamiento cruzado deseado entre los dos nucleófilos (R^1-R^2), con la generación concomitante de la especie metálica en estado de valencia bajo $[(M)^n]$. Con el fin de que el ciclo catalítico pueda continuar, es necesaria la presencia de un oxidante capaz de reoxidar la especie $[(M)^n]$ a $[X^1(M)^{n+2}X^2]$.^{125,126}

A partir de los trabajos pioneros del Prof. Tsuji en la década de los años 1960¹²⁷⁻¹³⁰ y del Prof. Heck en la de los años 1970,¹³¹⁻¹³³ las reacciones de carbonilación catalizadas por Pd se han estudiado ampliamente. Estas reacciones transcurren mediante los tres tipos de mecanismos de acoplamiento cruzado explicados anteriormente, a los cuales se les añade una etapa de inserción de CO. Mediante estos procesos, se ha conseguido la síntesis de una amplia variedad de compuestos orgánicos destacando la obtención de ureas, carbamatos, oxamatos, oxamidas, α -cetoamidas, cetonas, ésteres, amidas, etc., que actúan como intermedios de gran interés para la síntesis de productos farmacéuticos o agroquímicos.¹³⁴⁻¹³⁶ Las reacciones de carbonilación, utilizan generalmente el propio CO directamente, el cual constituye una materia prima barata y accesible, o un derivado del CO, y son metodologías directas y con elevada economía atómica para la obtención de compuestos carbonílicos, lo que las hace muy atractivas desde un punto de vista sostenible.¹³⁷

En concreto, las reacciones de carbonilación multicomponente en las que participan alquinos¹³⁸⁻¹⁴⁰ y aminas¹⁴¹ han sido estudiadas ampliamente en los últimos años, permitiendo la obtención de compuestos de gran interés para la industria de la química fina como son las propiolamidas. En este contexto, se han descrito varios protocolos para la obtención de propiolamidas a partir de alquinos (prefuncionalizados o no), aminas y CO (o sustitutos del CO), empleando para ello reacciones de carbonilación catalizadas por Pd. Para su discusión en la tesis, hemos subdividido las reacciones en dos grupos: procesos que parten de alquinos prefuncionalizados y/o que emplean sustitutos de CO como fuente de carbonilo, y reacciones que parten de alquinos no prefuncionalizados y que emplean CO como fuente de carbonilo.

En cuanto a los ejemplos incluidos en el primer tipo, en 2015 el Prof. Lee reportó la obtención de varias propiolamidas a partir de derivados del ácido propiólico, los cuales sufren in situ un proceso de descarboxilación, aminas secundarias alifáticas y CO, utilizando [Pd(OAc)₂] como catalizador y Ag₂O como oxidante (Esquema 5.6, a).¹⁴² En 2019, el mismo grupo describió un procedimiento similar pero empleando aminas terciarias, lo que precisa en ese caso de una etapa inicial de desalquilación de la amina (Esquema 5.6, b).¹⁴³



Esquema 5. 6. Procedimientos catalíticos descritos para la obtención de propiolamidas mediante una reacción de aminocarbonilación entre alquinos simples o prefuncionalizados, aminas y que emplean CO o sustitutos del CO como fuente del grupo carbonilo.

En el año 2016, el grupo de Wu desarrolló un procedimiento a partir de alquinos simples o funcionalizados y aminas secundarias alifáticas, empleando el sistema de [Pd₂(dba)₃]/XPhos como catalizador y Co₂(CO)₈ como fuente de CO (Esquema 5.6, c).¹⁴⁴ En este trabajo, se presenta la obtención de una propiolamida *N*-aril sustituida aunque

resultó imprescindible emplear un alquino funcionalizado con Br en este caso. Dos años más tarde, el Prof. Kollár reportó la obtención de una variedad de propiolamidas mediante la aminocarbonilación por un mecanismo de acoplamiento clásico entre yodoalquinos, aminas alifáticas primarias/secundarias y CO, usando [Pd(OAc)₂]/PPh₃ como catalizador (Esquema 5.6, d).¹⁴⁵ Más recientemente, Jain y colaboradores han publicado un procedimiento en microondas a partir de alquinos y aminas alifáticas, empleando [PdCl₂(PPh₃)₂] como catalizador y usando cloroformo como sustituto del CO junto con un gran exceso de CsOH·H₂O como base (Esquema 5.6, e).¹⁴⁶

Los ejemplos de aminocarbonilación anteriormente comentados ofrecen acceso a una gran variedad de derivados propiolamida. Sin embargo, presentan también importantes desventajas relacionadas con la necesidad de que el alquino de partida esté previamente funcionalizado, el empleo de catalizadores metálicos homogéneos junto con fosfinas sofisticadas y caras, la necesaria presencia de grandes cantidades de aditivos básicos, de oxidantes tales como Ag₂O o de sustitutos de CO que generan residuos.

Así, las reacciones de aminocarbonilación oxidativa que implican el uso de dos nucleófilos sin prefuncionalizar (alquino y amina) en presencia de CO, resultan una forma más deseable para la producción directa de propiolamidas (Esquema 5.7). En estos procesos, debe tener lugar la activación tanto del enlace C_(sp)-H del alquino como del enlace N-H de la amina.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ Por otra parte, el empleo de oxígeno molecular (O₂) como agente oxidante que solo genera agua como subproducto de reacción, resulta muy aconsejable en comparación al uso de otros oxidantes químicos orgánicos/inorgánicos.¹⁵¹⁻¹⁵³ Por ello, el desarrollo de procedimientos catalíticos sintéticos que permitan obtener propiolamidas a partir de tales procesos es un tema de gran interés en la actualidad.

Cabe destacar aquí que, dado que el CO es un gas inflamable, cuando se trabaja con mezclas de CO/O₂ es muy importante tener en cuenta parámetros como el límite inferior de inflamabilidad (LII), que hace referencia a la concentración mínima de un gas en el aire por debajo de la cual no es posible que se genere una llama, y el límite superior de inflamabilidad (LSI), que hace referencia a la máxima concentración de un gas en el aire por encima de la cual no es posible que se propague una llama. El LII para el CO en aire a 100 °C es del 11.5 vol% a presión atmosférica, mientras que el LSI de este gas en aire a 100 °C y a presión atmosférica es del 75 vol%.¹⁵⁴ Esto quiere decir que para trabajar de

forma segura con mezclas de CO/O₂ es necesario que la concentración del CO esté por debajo del 11.5% o por encima del 75% del volumen final de la mezcla.

El primer ejemplo reportado en la literatura de aminocarbonilación oxidativa de este tipo lo describió el grupo de los profesores Salerno y Gabriele en 2001. En este trabajo se consiguió la síntesis de 9 propiolamidas utilizando un sistema catalítico de [PdI₂]/TBAI y empleando en todos los casos aminas secundarias alifáticas (Esquema 5.7, a).¹⁵⁵ Es de destacar que muy recientemente el grupo de Gabriele ha logrado soportar la especie activa de este sistema, [PdI₄²⁻], sobre nanotubos de carbono empleando un líquido iónico que contenía I⁻ como contraión. Este material ha resultado activo como catalizador para la aminocarbonilación oxidativa de alquinos, de nuevo únicamente, con aminas alifáticas (Esquema 5.7, h).¹⁵⁶ En este trabajo, el estudio de estabilidad del material ha demostrado cierta reutilizabilidad con una disminución paulatina de la actividad catalítica.

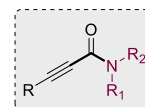
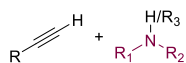
En 2004, el grupo de Yamamoto describió la síntesis de una única propiolamida utilizando el sistema [PdCl₂]/PPh₃/NaOAc como catalizador y aire como oxidante (Esquema 5.7, b).¹⁵⁷ Dado el gran interés en el desarrollo de sistemas catalíticos reutilizables, en el año 2012, Bhanage y colaboradores desarrollaron un protocolo que permitió obtener hasta 15 propiolamidas diferentes empleando un catalizador heterogéneo comercial de [Pd/C] (8 mol% Pd) en presencia de 0.9 equiv. de TBAI y O₂ como oxidantes (Esquema 5.7, c).²¹ Además, teniendo en cuenta la naturaleza heterogénea del sistema catalítico empleado, este pudo ser reutilizado hasta en cuatro ciclos catalíticos sin observarse pérdida aparente de su actividad. Este mismo grupo desarrolló 4 años después otro protocolo similar pero esta vez obteniendo las propiolamidas a partir de alquinos y aminas terciarias, lo que implica en este caso una inicial *N*-desalquilación del sustrato amina (Esquema 5.7, e).¹⁵⁸ En todos estos casos, los sistemas catalíticos estuvieron limitados a la utilización de aminas secundarias alifáticas, dada su mayor nucleofilia y basicidad.

A pesar de que el proceso que estamos comentado es una aminocarbonilación oxidativa y que, por tanto, parte mecanísticamente de una especie de Pd(II), el grupo del Prof. Xia reportó en 2015 un procedimiento utilizando un catalizador de Pd(0) coordinado a un ligando de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NHC) para esta reacción. Esta metodología de obtención de propiolamidas a partir de alquinos, aminas y CO funciona en presencia de cantidades catalíticas de KI, 2 equiv. de K₃PO₄ y O₂ (Esquema 5.7, d).¹⁷ Por otra parte, en el año 2017 el grupo de Muldoon reportó un procedimiento de aminocarbonilación

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

oxidativa de alquinos con aminas secundarias alifáticas empleando tan solo un 0.2 mol% de [Pd(OAc)₂], en presencia de cantidades catalíticas de TBAI (Esquema 5.7, f).¹⁵⁹

		9 Ejemplos (36 - 73%)
a)	[Pd] ₂] (0.2 mol%) TBAI (2 mol%) CO:aire (16:4 bar) 1,4-dioxano, 100 °C, 24 h	R: Arilo, alquilo R ₁ , R ₂ : Alquilo
b)	[PdCl ₂] (10 mol%) PPh ₃ (20 mol%) NaOAc (30 mol%) CO:O ₂ (1:1 atm.) DMF, r.t., 48 h	1 Ejemplo (60%) R: Fenilo R ₁ , R ₂ : Etilo
c)	[Pd/C] (8 mol%) TBAI (90 mol%) CO:O ₂ (5:1 bar) 1,4-dioxano, 80 °C, 14 h	15 Ejemplos (55 - 94%) R: (Het)arilo, alquilo R ₁ : Alquilo, bencilo R ₂ : Alquilo
d)	[Pd-NHC] (1 mol%) KI (10 mol%) K ₃ PO ₄ (2 equiv.) CO:O ₂ (30:5 bar) 1,4-dioxano, 100 °C, 18 h	16 Ejemplos (50 - 95%) R: Arilo, alquilo R ₁ : Alquilo, bencilo R ₂ : Alquilo, bencilo
e)	[Pd/C] (3 mol%) KI (10 mol%) CO:O ₂ (5:1 bar) CH ₃ CN, 100 °C, 8 h	25 Ejemplos (29 - 95%) R: (Het)arilo, alquilo R ₁ , R ₂ , R ₃ : Alquilo
f)	[Pd(OAc) ₂] (0.2 mol%) TBAI (2.5 mol%) CO (5 bar) 8% de O ₂ en N ₂ (30 bar) EtOAc, 80 °C, 6 h	13 Ejemplos (52 - 92%) R: Alquilo, (Het)arilo R ₁ : Alquilo, bencilo R ₂ : Alquilo, bencilo
g)	[Pd cat.] (1-2 mol%) PR ₃ (0-5 mol%), Et ₃ N (2 equiv.) R ₄ NBF ₄ (2-2.5 equiv.), CO (1 atm.) Celda no dividida, C(+) Fe(-) 0.5-0.6 V vs ref. de AgCl/Ag CH ₃ CN/ <i>n</i> -BuOH (9:1), r.t., 16-24 h	67 Ejemplos (17 - 92%) R: Alquilo, (Het)arilo R ₁ : H, Alquilo, bencilo R ₂ : Alquilo, bencilo
h)	[Pd ₄ @MWCNT-imi-I] (1.9 mol%) CO:aire (32:8 atm.) 1,4-dioxano, 80 °C, 24 h	16 ejemplos (58 - 84%) R: Alquilo, (Het)arilo R ₁ : Alquilo R ₂ : Alquilo



Esquema 5. 7. Procedimientos catalíticos descritos para la síntesis de propiolamidas mediante la aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas en presencia de CO/O₂.

Más recientemente, el Prof. Lei desarrolló el único protocolo electroquímico conocido hasta la fecha para esta transformación. En este trabajo se estudia la aminocarbonilación oxidativa entre alquinos y aminas primarias, secundarias o incluso sales de amonio cuaternario para dar lugar a la obtención de un gran número de derivados propiolamida. Los autores emplean para ello un catalizador de Pd homogéneo, trietilamina (2 equiv.), presión atmosférica de CO y el ánodo de la celda electroquímica como componente oxidante del proceso (Esquema 5.7, g).¹⁶⁰ Es de destacar que incluso en este protocolo tan aplicable, el sistema catalítico es incapaz de mediar la síntesis de las correspondientes propiolamidas partiendo de aminas aromáticas.

Tras analizar los ejemplos reportados en la bibliografía para la síntesis de propiolamidas mediante la aminocarbonilación oxidativa empleando alquinos no prefuncionalizados, aminas y CO/O₂ (Esquema 5.7), se observa como generalmente es común el empleo de catalizadores metálicos homogéneos de Pd, aditivos básicos no catalíticos y/o elevadas presiones o mezclas de gases explosivos. Por otra parte, cabe resaltar que todos los protocolos descritos presentan una importante limitación sintética en cuanto a la utilización de aminas menos básicas tales como las *N*-aril sustituidas, lo que impide el acceso a un tipo de propiolamidas de gran relevancia conteniendo sustitución aromática en el átomo de nitrógeno.

Por lo tanto, el diseño racional de un nanocatalizador sólido multifuncional robusto y reutilizable, compuesto por centros activos con las características químicas y electrónicas que lo hagan eficiente para promover la aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas aromáticas (incluyendo heterociclos *N*-arilo) y también alifáticas, sin la necesidad de emplear aditivos externos básicos, constituye un objetivo interesante y desafiante.

5.1.3. Materiales LDH como soportes básicos en catálisis heterogénea

De entre la gran variedad de materiales con propiedades básicas existentes, en los últimos años los hidróxidos dobles laminares, también conocidos como *layered double hydroxides* (LDH), han adquirido un especial interés debido a sus múltiples aplicaciones en campos tan variados como la liberación de fármacos,^{161,162} la ciencia de polímeros^{161,163} o la catálisis.^{163–169} Las LDH son un tipo de arcillas bidimensionales cuya estructura está basada en láminas de tipo brucita [Mg(OH)₂] en las que algunos de los cationes divalentes son reemplazados por cationes trivalentes generando láminas

cargadas positivamente. La carga positiva de estas láminas, se compensa gracias a la presencia de aniones en la región hidratada presente entre las capas de las láminas de la LDH, hecho que abre la posibilidad de introducir diferentes aniones en esta región.^{161-164,167-169} Las LDH se pueden representar con la fórmula $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+} (A^{n-})_{x/n} \cdot yH_2O$, en donde M^{2+} y M^{3+} hacen referencia a los cationes divalente y trivalente, respectivamente, con similar radio iónico, A^{n-} hace referencia al anión que se encuentra en la región interlaminar para equilibrar la carga, y x es el coeficiente estequiométrico que puede variar en un amplio rango, dando lugar a una gran variedad de materiales isoestructurales. Aunque el Mg^{2+} y el Al^{3+} son los cationes divalente y trivalente más frecuentemente empleados, también se ha descrito, en menor medida, la síntesis de numerosas LDH constituidas por Zn, Li, Cr, Fe, Ca, Ga, Ni, In, Co, Mn y Cu.¹⁷⁰ Por otra parte, el anión A^{n-} puede ser tanto de naturaleza inorgánica como orgánica, siendo los aniones CO_3^{2-} , NO_3^- y OH^- unos de los más comúnmente utilizados.¹⁶⁸ El mineral natural hidrotalcita, cuya fórmula es $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ constituye el material más representativo de las LDH, motivo por el cual a las LDH se les suele conocer como materiales de tipo hidrotalcita. En este material, cada catión de Mg^{2+} se coordina con seis grupos OH^- diferentes con una geometría octaédrica, compartiendo los grupos hidroxilos ubicados en las aristas del octaedro con los átomos de Mg^{2+} o de Al^{3+} vecinos

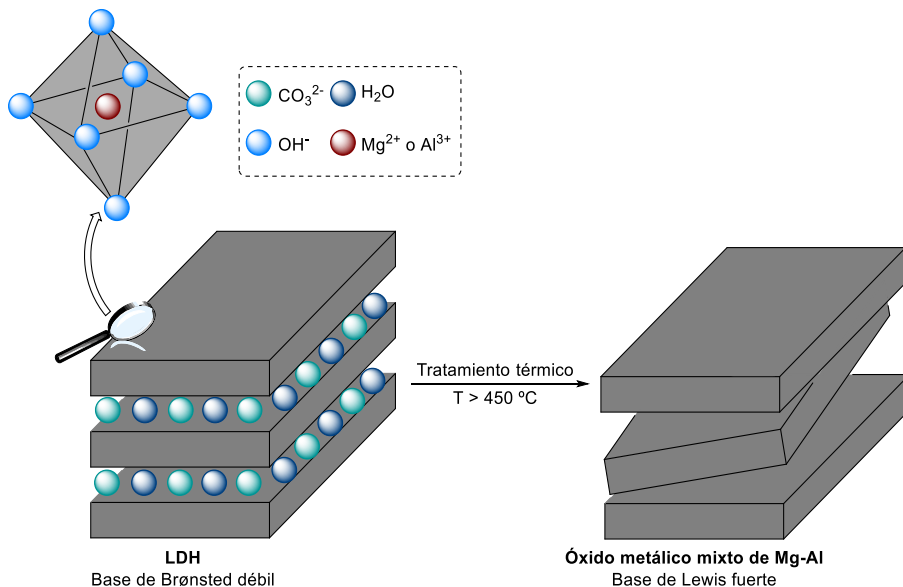


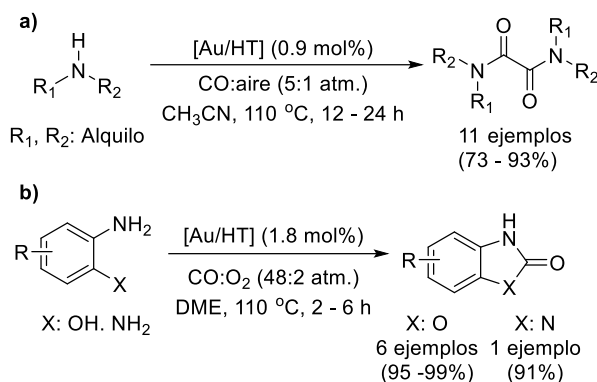
Figura 5. 2. Representación general de la estructura de una LDH y de su correspondiente óxido metálico mixto (OMM).

para constituir las diferentes láminas 2D que constituyen este material (Figura 5.2). Tanto los grupos hidroxilo como los aniones carbonato que están entre las diferentes láminas de las LDH, hacen que la superficie de estos materiales tenga propiedades básicas de Brønsted.

Teniendo en cuenta las características estructurales de las LDH, se han desarrollado varias estrategias para modular su basicidad con precisión. Una de las posibilidades que se ha estudiado ha sido la modificación de la ratio y/o la naturaleza de los cationes divalentes (M^{2+}) y trivalentes (M^{3+}) que forman parte de la estructura de estos materiales.^{168,169} Por otro lado, también se ha abordado este problema mediante el intercambio de los aniones (A^n) del espacio interlamilar.^{168,169} Además, es importante considerar que cuando estos materiales se someten a un tratamiento térmico de entre 450 y 600 °C, se produce la pérdida del agua y de los aniones del espacio interlamilar, dando como resultado la formación del correspondiente óxido metálico mixto (OMM) derivado de las LDH (Figura 5.2). Tales OMM poseen un área superficial elevada y presentan propiedades de bases de Lewis.¹⁶⁴ Así, se ha descrito el conocido efecto memoria de los materiales LDH el cual permite que el correspondiente OMM se pueda rehidratar en una disolución acuosa alcalina generando de nuevo la LDH, pero en este caso con propiedades básicas de Brønsted más marcadas que las de LDH de origen.¹⁶⁹ De esta manera, la modulación de la basicidad de las LDH mediante los procedimientos comentados anteriormente, ha permitido obtener una gran variedad de materiales de tipo hidrotalcita con una amplia gama de características básicas, que se han utilizado como matrices sólidas para estabilizar clústeres, nanopartículas o cationes metálicos con aplicaciones como catalizadores para promover interesantes transformaciones orgánicas.^{166,168} Evidentemente, la potencial reutilización de estos materiales es una de las principales ventajas de las LDH frente al uso de otras bases alcalinas inorgánicas, lo que las convierte en materiales muy atractivos desde el punto de vista industrial y de la química sostenible.

En cuanto a la utilización de materiales de tipo LDH en reacciones de carbonilación oxidativa que empleen aminas como reactivos de partida, en la actualidad tan solo se han publicado dos trabajos. El primero de ellos, desarrollado por el Prof. Kaneda el año 2012, se centra en la obtención de oxamidas mediante una reacción de doble carbonilación de aminas secundarias empleando un catalizador basado en nanopartículas de Au soportadas sobre la superficie de la hidrotalcita (Esquema 5.8, a).¹⁷¹ Un año más tarde, el mismo grupo desarrolló un protocolo catalítico para la síntesis de 2-benzoxazolinonas y una 2-benzimidazolinona mediante una reacción de

ciclocarbonilación de 2-aminofenoles o 2-aminoanilina, utilizando de nuevo un catalizador de Au soportado sobre hidrotalcita (Esquema 5.8, b).¹⁷² En ambos trabajos se propone que los sitios básicos de la matriz hidrotalcita son capaces de promover la activación del enlace N-H de la amina, aumentando de esta manera la nucleofilia del grupo amino, lo que es crucial para que estas reacciones puedan tener lugar de forma eficaz. Hasta el momento, no se han reportado ejemplos de reacciones de carbonilación oxidativa entre alquinos y aminas empleando materiales basados en soportes de tipo LDH como catalizadores.



Esquema 5. 8. Reacciones de carbonilación oxidativa en las que se han utilizado hidrotalcitas como soportes del catalizador heterogéneo.

Teniendo en cuenta los antecedentes bibliográficos, queda de manifiesto que el desarrollo de un protocolo catalítico general que permita la síntesis de propiolamidas mediante una reacción de aminocarbonilación oxidativa a partir de reactivos comercialmente accesibles como los alquinos terminales, las aminas secundarias, tanto alifáticas como aromáticas, y el propio CO, es un tema de gran interés actual. De hecho, hasta la fecha no se ha reportado ningún protocolo catalítico que permita la obtención de propiolamidas a partir de *N*-arilaminas y alquinos terminales empleando la citada metodología. Además, si esto se consigue hacer empleando un material catalítico multifuncional, estable y reutilizable, que promueva eficazmente el proceso de aminocarbonilación oxidativa mediante la activación de los enlaces C_(sp)-H (alquino) y N-H (amina), evitando el empleo de reactivos de partida previamente funcionalizados o el uso de aditivos básicos, sería muy conveniente desde el punto de vista de la química verde.

Por lo tanto, el diseño racional de un nanomaterial catalítico que combine la presencia de especies de Pd, metal comúnmente activo en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre alquinos y aminas, y una matriz con las propiedades básicas de Brønsted adecuadas para favorecer la reacción con aminas *N*-aril sustituidas (aromáticas), resulta un punto de partida interesante para iniciar el desarrollo del presente estudio.

5.2. Objetivos

Los objetivos propuestos en este capítulo de la tesis doctoral son:

- Diseño de un nanomaterial catalítico multifuncional, estable y reutilizable, que promueva de manera eficiente el proceso de aminocarbonilación oxidativa de alquinos terminales con aminas aromáticas y alifáticas en presencia de CO/O₂ para la obtención directa de *N*,3-propiolamidas sustituidas.
- Búsqueda de correlaciones estructura-reactividad mediante la caracterización completa de los materiales sintetizados, para así, poder conocer más en profundidad la naturaleza de los centros activos implicados en la catálisis del proceso.
- Estudio del mecanismo de reacción mediante el cual transcurre el proceso de carbonilación oxidativa mediante la realización de los experimentos control y/o cinéticos pertinentes.
- Evaluación del alcance sintético del protocolo catalítico desarrollado, llevando a cabo el estudio de la reacción de aminocarbonilación oxidativa para una gran variedad de alquinos terminales y de aminas secundarias, prestando especial atención al uso de aminas aromáticas, incluyendo heterociclos *N*-arilo.

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Estudio de la influencia del soporte en la reacción

Para comenzar con la búsqueda de un material nanoestructurado multifuncional activo como catalizador en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre alquinos y aminas aromáticas/alifáticas secundarias en presencia de CO/O₂, se llevó a cabo la síntesis de diferentes materiales constituidos por nanopartículas de Pd soportadas sobre diversas matrices sólidas de carácter básico. Como se ha comentado en la introducción, el Pd se eligió como componente metálico del sistema dado que es el metal de transición más idóneo para catalizar tales reacciones de carbonilación,^{17,21,141–145,150,155–160} y por otra parte, se eligieron matrices sólidas de carácter básico ya que se ha visto que los aditivos básicos favorecen estos procesos.^{17,143–145,157,160} Los diferentes materiales de Pd se sintetizaron cargados al 1.5% de Pd, empleando Pd(acac)₂ como sal precursora. Tras la impregnación del soporte en disolución de acetona, los materiales se pirolizaron a 500 °C durante 3 horas con una rampa de pirólisis de 2 °C/min (ver apartado 5.5.1.1. de la sección experimental), dando lugar a los materiales que se nombran como [Pd(1.5%)/Soporte]-500.

La reacción de aminocarbonilación oxidativa entre fenilacetileno **55** y *N*-metilanilina **56** en presencia de una mezcla de CO/O₂ (15/5 bar), un 5 mol% de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), acetato de etilo (AcOEt) como disolvente, a 100 °C durante 16 horas fue elegida como reacción test para estudiar la actividad catalítica de los materiales sintetizados (Figura 5.3). En este caso, el CO se utilizó como fuente del grupo carbonilo y el O₂ como oxidante final del Pd para que el proceso de acoplamiento oxidativo potencialmente implicado pudiera tener lugar. Primero, se observó que en ausencia de catalizador la reacción no tenía lugar, mientras que en presencia de la sal homogénea de [Pd(acac)₂] como catalizador se obtenía un rendimiento de la propiolamida **57** de alrededor del 45% y una conversión alta del alquino (85%), indicando una posible degradación del mismo. Los materiales constituidos por Pd soportado sobre las matrices MgO, CeO₂ y Al₂O₃ dieron lugar a la formación de la propiolamida **57** con rendimientos entre el 45 - 65% y altas conversiones del alquino, mientras que aquellos basados en La₂O₃ y MgAl₂O₄ (espinela) generaron la amida **57** con bajos rendimientos (9 – 26%).

Finalmente, al emplear el material [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 en la reacción se obtuvo un 88% de la amida **57**. Cabe destacar aquí que, como ya se comentó en el punto 5.1.3, cuando una LDH sufre un tratamiento térmico en aire a temperaturas >450 °C se

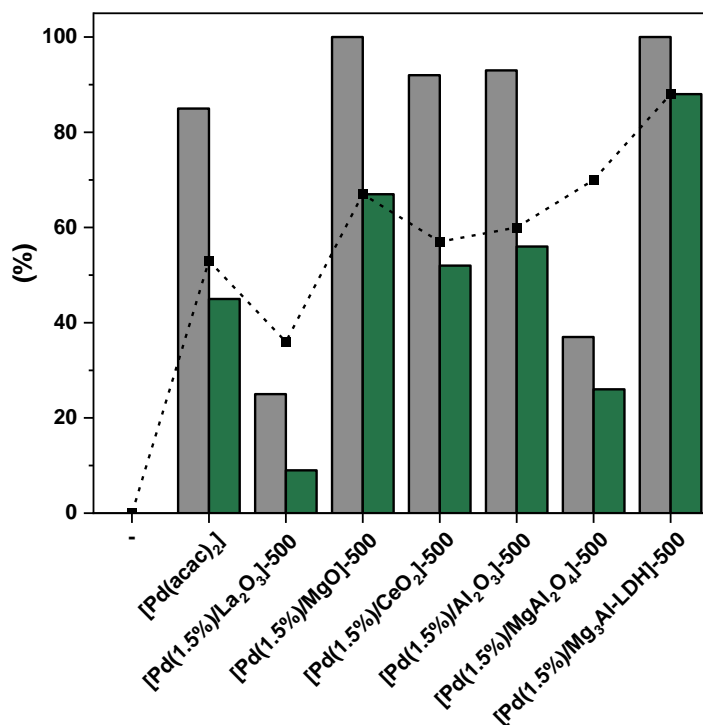
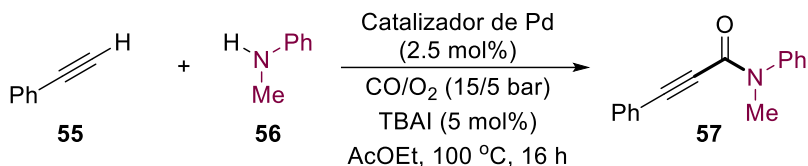


Figura 5. 3. Estudio de la influencia del soporte en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(acac)₂] (1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%) o [Pd(1.5%)/Soporte]-500 (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 100 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris aparecen las conversiones del alquino **55**, en verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57** y los puntos unidos por la línea discontinua hacen referencia a las selectividades de las reacciones hacia la formación del producto **57**.

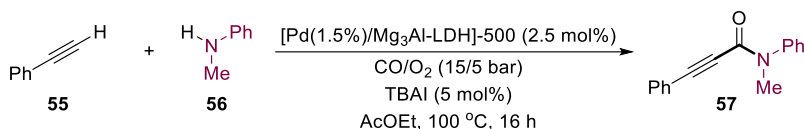
convierte en el correspondiente óxido metálico mixto derivado de LDH (ver Figura 5.2). Por lo tanto, el material de Pd soportado sobre el óxido derivado de la hidrotalcita comercial fue el que mejores resultados dio tanto a nivel de rendimiento de la

propiolamida **57** como en lo referente a la selectividad obtenida, lo que indica, que con el empleo de este sistema catalítico se minimiza la degradación del alquino. Posiblemente esto se debe a que la reacción deseada transcurre mucho más rápido, en comparación a lo observado para los otros sistemas catalíticos con los que se alcanzan peores selectividades a **57** en todos los casos. Al emplear únicamente el soporte [Mg₃Al-LDH]-500 como catalizador, no se observó conversión alguna del alquino **55** indicando que la presencia de Pd en el material resulta esencial para que la reacción pueda tener lugar.

5.3.2. Optimización de las condiciones de reacción

Tras observar como el material [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 fue el que mejores resultados dio entre los distintos sistemas estudiados para la formación de la propiolamida **57** (Figura 5.3), este material se empleó para llevar a cabo la optimización de los distintos parámetros de la reacción. El estudio se inició evaluando cuál era la concentración inicial idónea del alquino de partida **55** para el proceso. Para ello, se llevó a cabo la reacción utilizando diferentes cantidades iniciales del alquino **55**, determinándose que con una concentración inicial de **55** del 0.127 M (Tabla 5.1, entrada 2) se obtenían los mejores

Tabla 5. 1. Estudio de la influencia de la concentración inicial del alquino **55** en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



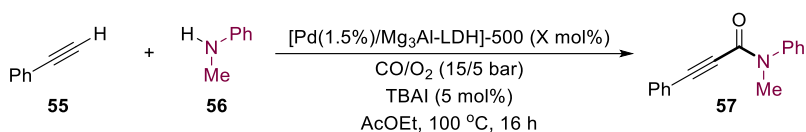
Entrada ^a	Concentración (M)	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	0.064	80	60
2	0.127	>99	88
3	0.250	97	53

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (0.064 – 0.250 mmol), *N*-metilanilina **56** (1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (2.5 mol%), TBAI (5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 100 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

resultados, por lo que se decidió continuar trabajando con esta concentración inicial para la optimización de las demás condiciones de la reacción.

A continuación, se quiso comprobar la influencia que tenían el mol% de Pd y los equivalentes de amina **56** empleados en la reacción. Como se puede observar en la Tabla 5.2 (entradas 1-3), al utilizar un 2.5 mol% Pd se obtuvieron los mejores resultados en cuanto al rendimiento del producto **57**. Por otra parte, la cantidad óptima de la amina **56** resultó ser de 1.5 equivalentes (Tabla 5.2, entradas 2, 4 y 5). Además, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando la amina **56** como reactivo limitante en presencia de 1.5 equivalentes de alquino **55**, se obtuvo un 49% de conversión de la *N*-metilanilina **56** y tan solo un 40% de rendimiento de la propiolamida **57**. Por lo tanto, a la vista de estos resultados se decidió continuar trabajando con el alquino **55** como reactivo limitante, empleando 1.5 equivalentes de **56** y un 2.5 mol% Pd.

Tabla 5. 2. Estudio de la influencia de la cantidad del catalizador de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 y de la amina **56** en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



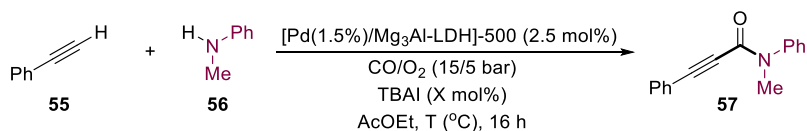
Entrada ^a	Pd (mol%)	56 (equiv.)	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	1	1.5	48	40
2	2.5	1.5	>99	88
3	5	1.5	94	68
4	2.5	1	58	41
5	2.5	2	75	66

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (1 - 2 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (1 - 5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 100 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Posteriormente, se evaluó la influencia de la cantidad de TBAI utilizada y de la temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción. Como se observa en la Tabla 5.3 (entradas de la 1 a la 4), la presencia de TBAI resultó ser imprescindible para el proceso, ya que en su ausencia no tiene lugar la formación de **57** y el único producto detectado fue el 1,4-difenilbutadiino, procedente de un homoacoplamiento oxidativo del alquino (acoplamiento de Glaser) (Tabla 5.3, entrada 1). Se pudo demostrar también que el empleo de un 5 mol% de TBAI resultaba ser la cantidad idónea (Tabla 5.3, entrada 3), y que, tras estudiar la reacción a 80 y 120 °C, una temperatura de 100 °C es óptima para transcurso del proceso (Tabla 5.3, comparar entradas 3 con 5 y 6).

Tabla 5. 3. Estudio de la influencia de la cantidad de TBAI y de la temperatura en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.

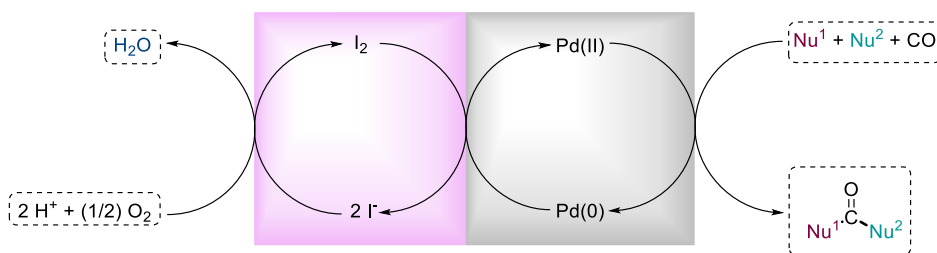


Entrada ^a	TBAI (mol%)	Temperatura (°C)	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	0	100	95	0
2	2.5	100	80	58
3	5	100	>99	88
4	10	100	94	76
5	5	80	59	58
6	5	120	>99	69

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (0 - 10 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a diferentes temperaturas durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

En referencia al papel del TBAI en la reacción, como ya se comentó en la introducción de este capítulo, para que las reacciones de acoplamiento oxidativo catalizadas por Pd transcurran exitosamente, la reoxidación del centro metálico es un paso clave.¹⁵³ En

determinadas condiciones de reacción, el oxígeno molecular es termodinámicamente capaz de reoxidar el Pd(0). Sin embargo, frecuentemente, en ausencia de co-catalizadores, la oxidación directa del Pd no puede competir cinéticamente con su agregación en especies de Pd(0).¹⁵¹ Por ello, en las reacciones de carbonilación oxidativa catalizadas por Pd se suele emplear una sal de yodo como co-oxidante en presencia de O₂ para que la reoxidación del Pd(0) al Pd(II) ocurra de una manera eficiente y así conseguir que se complete el proceso.^{17,21,155,156,158,159} En concreto, lo que tiene lugar en tales procesos es que el Pd(0) se reoxida a Pd(II) gracias a la acción del I₂ que se genera mediante la reacción entre el I⁻, procedente de la sal de yodo (TBAI en nuestro caso), con el O₂ y los protones presentes en el medio, generándose únicamente agua como subproducto de la reoxidación del Pd (Esquema 5.9).



Esquema 5. 9. Representación del mecanismo de reoxidación del Pd(0) a Pd(II) por la acción del I₂ generado a partir de I⁻, O₂ y protones en la reacción de carbonilación oxidativa.

En este punto, se decidió continuar con el estudio de la optimización de los parámetros de la reacción evaluando la influencia que tienen en el proceso el empleo de diferentes mezclas de CO y de O₂. Como ya se comentó en la introducción de este capítulo, para poder trabajar con mezclas seguras de CO/O₂ es necesario tener en cuenta los parámetros de LII y LSI del CO en aire, de manera que en la mezcla de trabajo final la concentración del CO debe estar por debajo del 11.5% o por encima del 75% del volumen final.¹⁵⁴ Teniendo esta consideración presente, se ensayaron diferentes mezclas seguras de CO/O₂ en la reacción (Figura 5.4), determinándose que al utilizar una mezcla de CO/O₂ de 15/5 bar, que fue la que se seleccionó inicialmente, se logra alcanzar un 88% de rendimiento de **57**, mientras que al emplear las mezclas de CO/O₂ de 5/1, 15/2.5 y 20/5 bar se obtuvieron un 29, 45 y 75% de producto **57**, respectivamente. Los puntos de color granate de la Figura 5.4 representan los porcentajes en volumen de CO en cada una de las mezclas de reacción, mientras que la línea roja hace referencia al LSI del CO, que es del 75%.

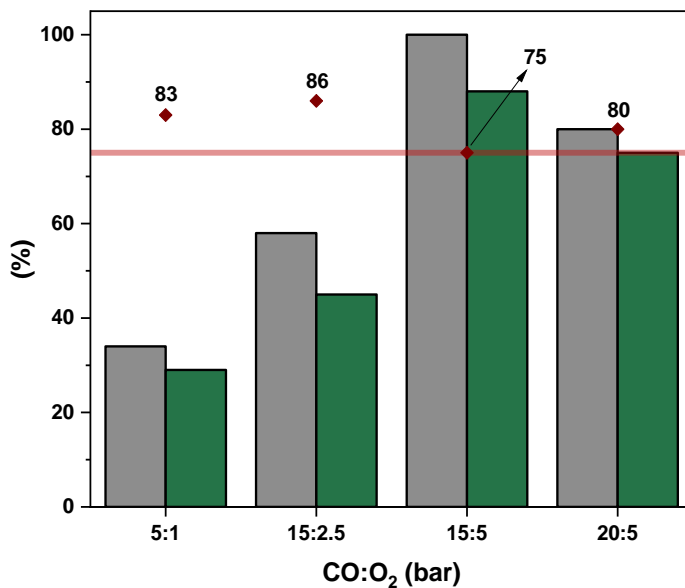
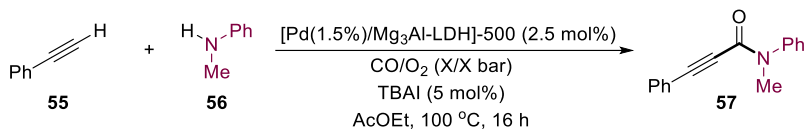
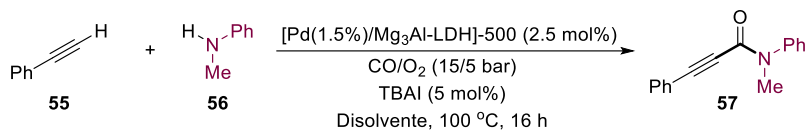


Figura 5. 4. Estudio de la influencia de diferentes mezclas de CO/O₂ en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (5 - 20/1 - 5 bar) y AcOEt (1 mL) a 100 $^\circ\text{C}$ durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris aparecen las conversiones del alquino **55**, en verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57**, los puntos de color granate hacen referencia al porcentaje final de CO en las mezclas de CO/O₂ utilizadas en cada reacción y la línea roja representa el LSI del CO.

Para finalizar con el proceso de optimización de las condiciones de reacción, se estudió el efecto del disolvente. Tras estudiar disolventes de diversa índole, se determinó que el empleo de acetato de etilo (AcOEt) como disolvente permite obtener el mejor resultado (88% de **57**, Tabla 5.4, entrada 1). Por otra parte, en presencia de un disolvente polar prótico como el etanol, la propiolamida **57** se formó con tan solo un 8% de rendimiento (Tabla 5.4, entrada 2). Disolventes polares apróticos como el acetonitrilo (CH₃CN), el tetrahydrofurano (THF) o el 2-metiltetrahydrofurano (2-Me-THF) generaron buenos rendimientos de **57** (64, 71 y 85% de rendimiento, respectivamente, Tabla 5.4,

entradas de la 3 a la 5), mientras que con el Bu₂O o el 1,2-dicloroetano se observaron rendimientos de **57** por debajo del 5% (Tabla 5.4, entradas 6 y 7). Finalmente, en presencia de disolventes apolares apróticos como el mesitileno, tolueno, ciclohexano o *n*-heptano la propiolamida **57** se formó con rendimientos no mayores al 31% en ninguno

Tabla 5. 4. Estudio de la influencia del disolvente en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Disolvente	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	AcOEt	>99	88
2	EtOH	96	8
3	CH ₃ CN	71	64
4	THF	>99	71
5	2-Me-THF	>99	85
6	Bu ₂ O	96	<5
7	1,2-Dicloroetano	70	<5
8	Mesitileno	95	7
9	Tolueno	79	31
10	Ciclohexano	19	11
11	<i>n</i> -heptano	23	8

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y disolvente (1 mL) a 100 °C durante 16 horas.

^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

de los casos (Tabla 5.4, entradas de la 8 a la 11).

Como se puede observar en las entradas 1 y 5 de la Tabla 5.4, al utilizar el AcOEt o el 2-Me-THF como disolventes de la reacción, se obtuvieron muy buenos rendimientos de **57** (88 y 85%, respectivamente). Aunque el 2-Me-THF es considerado un disolvente verde al producirse de la biomasa,¹⁷³ es muy importante tener en cuenta que el uso de disolventes de naturaleza etérea en reacciones de oxidación no es recomendable si se quiere desarrollar un proceso que sea seguro y escalable, ya que este tipo de compuestos pueden formar fácilmente peróxidos inestables.¹⁵⁹ Además, en lo referente al uso de estos disolventes a nivel industrial, en la guía de selección de disolventes para la industria farmacéutica desarrollada por la CHEM21, el 2-Me-THF se clasifica como un disolvente “problemático”, mientras que el AcOEt como un disolvente “recomendado”.¹⁷⁴ Considerando esto, se decidió elegir el AcOEt como el disolvente más adecuado para continuar estudiando la reacción.

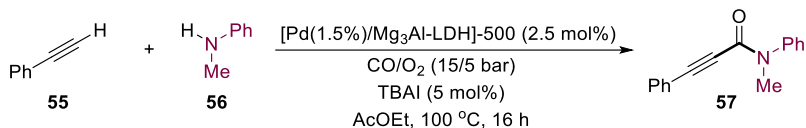
5.3.3. Optimización y caracterización de los catalizadores de Pd soportados sobre matrices derivadas de LDH

Hasta este punto se ha demostrado que las condiciones óptimas para la aminocarbonilación de **55** con **56** y CO/O₂ catalizada por el sistema [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 son: [alquino **55**] = 0.127 M, 2.5 mol% Pd, 1.5 equivalentes de **56**, 5 mol% de TBAI, 100 °C, CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt como disolvente. Con todo ello, se decidió profundizar en el estudio de la optimización de los diversos parámetros de síntesis del material de Pd sobre la matriz [Mg₃Al-LDH]. Lo primero fue determinar la influencia que el precursor de Pd empleado tenía en la actividad catalítica del material de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500. Como se muestra en la Tabla 5.5, la síntesis del material [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 empleando K₂PdCl₄ en vez de Pd(acac)₂ como precursor de paladio, genera un material catalítico menos eficiente, por lo que decidimos continuar empleando [Pd(acac)₂] como precursor metálico.

Como ya se ha comentado en la introducción de este capítulo (Figura 5.2), el tratamiento térmico de una LDH a T > 400 °C genera el correspondiente OMM derivado debido a la pérdida de las moléculas de agua y de los aniones que se encuentran en el espacio intersticial de la misma.^{164,169} Una de las principales diferencias que existe entre las LDH y sus correspondientes OMM, es que, en el caso de las LDH, su basicidad está determinada por la naturaleza de los aniones, la cantidad de agua existente entre las láminas y por la naturaleza y composición relativa de los diferentes cationes que las

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 5. Estudio de la influencia de la sal precursora de Pd en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Precursor de Pd	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	Pd(acac)₂	>99	88
2	K ₂ PdCl ₄	94	71

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-500 (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 100 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

constituyen, mientras que, en el caso de sus correspondientes OMM, su basicidad está gobernada principalmente por la naturaleza y composición relativa de los diferentes cationes que lo constituyen.¹⁶⁹ El siguiente paso en este estudio fue comprobar como influía la temperatura de pirólisis aplicada en la síntesis del material en su actividad catalítica. Para ello, se llevó a cabo la síntesis de los materiales [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} pirolizados a distintas temperaturas (T_{pir.} = 150, 300, 400 y 600 °C) y se estudiaron en la reacción de aminocarbonilación de **55** con **56** y CO/O₂ empleando una temperatura de 80 °C para poder encontrar así diferencias significativas entre ellos. Como se muestra en la Figura 5.5, el material [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-300 resultó ser el más activo dando lugar al producto **57** con un 94% de rendimiento, mientras que los demás materiales generaron rendimientos de **57** por debajo del 70%, incluido el material de paladio pirolizado a 500 °C que había sido el óptimo hasta este punto. Vista la notable influencia que tenía la temperatura de pirólisis aplicada en la síntesis del material sobre la actividad catalítica final exhibida, los catalizadores de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} se analizaron mediante difracción de rayos X en polvo (DRX) (Figura 5.6). Con fines comparativos, se incluyó también en el estudio el material únicamente impregnado que no había sido sometido a ningún tratamiento térmico, nombrado como [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH].

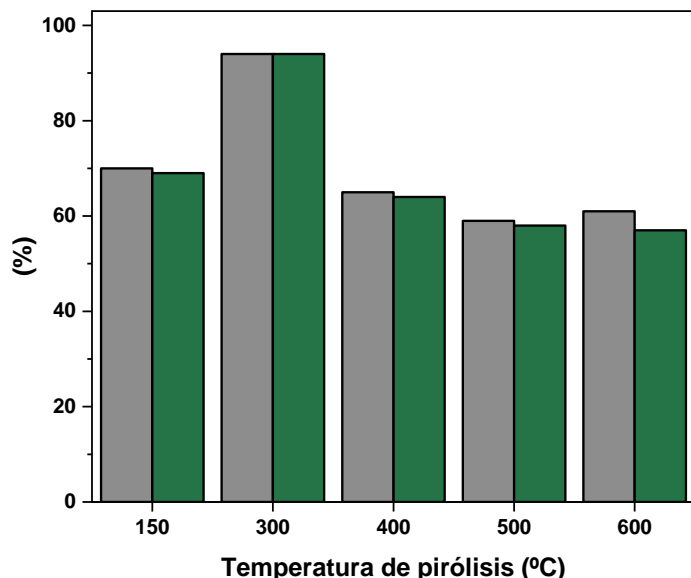
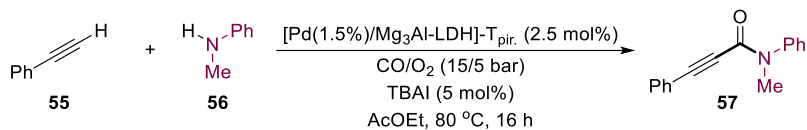


Figura 5. 5. Estudio de la influencia de la temperatura de pirólisis de los catalizadores de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} (22.5 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris aparecen las conversiones del alquino **55** y en verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57**.

El patrón de difracción de rayos X de los materiales [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-150 °C es el característico de un material cristalino con estructura de LDH en el que algunos de los cationes de Mg²⁺ de las láminas de tipo brucita se han reemplazado por Al³⁺, detectándose la presencia de los picos a valores de 2 θ 11.7, 23.5, 35.0, 39.5, 47.0, 60.8 y 62.2° que se corresponden, respectivamente, con los planos (003), (006), (012), (015), (018), (110) y (113) (JCPDS n° 70-2151) que son característicos de la hidrotalcita.^{175–178} En la Figura 5.27 de la sección experimental se muestran los patrones de difracción de rayos X del soporte de [Mg₃Al-LDH] y de los materiales de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-150, en donde se puede observar con

mayor claridad que en estos dos materiales se mantiene intacta la estructura LDH de partida. Por otro lado, en el caso de los materiales de Pd que se pirolizaron a 400, 500 y 600 °C (Figura 5.6) se observó la presencia de los picos a valores de 2θ de 43.5 y 63.13° que se corresponden, respectivamente, con los planos (200) y (220) (JCPDS n° 71-1176) del MgO con fase periclusa, y no se llegó a detectar la presencia de los picos característicos de la Al₂O₃, lo que apunta a la formación de su fase amorfa.^{175,177-179} Por lo tanto, a la vista de estos resultados se puede concluir, como era esperable, que los materiales de paladio pirolizados a temperaturas iguales o superiores a 400 °C, se transforman en sus correspondientes OMM, mientras que el material pirolizado a 150 °C o no pirolizado, mantiene su estructura de LDH. Además, en el caso de los materiales en los que se formó el OMM, se continuó observando la presencia de una señal a alrededor de 11.7°, aunque cada vez más ancha y con menor intensidad a medida que fue aumentando la temperatura de pirólisis del material. Es importante destacar que en el caso de los patrones de difracción de rayos X de los materiales de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-150, la forma de los picos fue estrecha y de elevada intensidad, sugiriendo un alto grado de cristalinidad y orden.¹⁸⁰ Por otra parte, en el caso de los patrones de difracción de rayos X de materiales pirolizados a temperaturas superiores a 150 °C, la forma de los picos fue ancha y de menor intensidad, sugiriendo la formación de materiales con una estructura mucho más amorfa y desordenada en

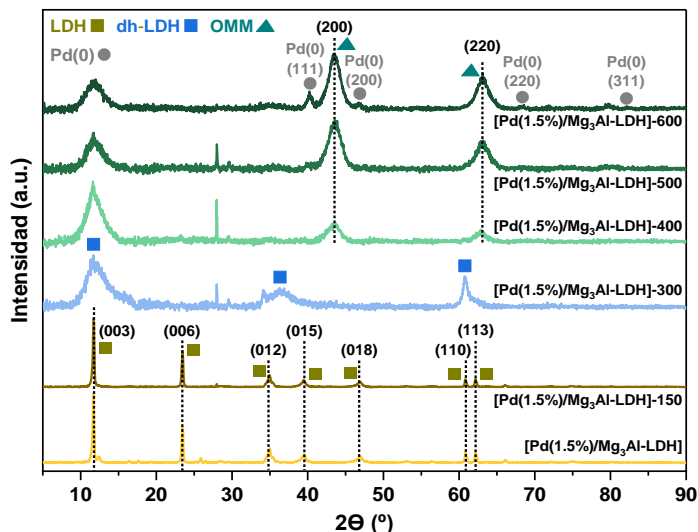


Figura 5. 6. Patrones de difracción de rayos X de los materiales de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir}. (T_{pir}= 150, 300, 400, 500 y 600 °C) y del material no pirolizado.

comparación con la hidrotalcita de partida.¹⁸⁰

Curiosamente, en el caso del difractograma de RX del material [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-300, que mostró ser el más eficiente en la reacción (Figura 5.5), no se observaron las señales características ni de un material con estructura de LDH ni de uno con estructura de OMM (Figura 5.6). En el año 2007, el Prof. Pérez-Ramírez llevó a cabo un completo estudio sobre el proceso de descomposición térmica de las hidrotalcitas bajo atmósfera de nitrógeno, realizando medidas de termogravimetría (TGA) y análisis *in situ* de XRD.¹⁸¹ En este trabajo se determinó que al someter una LDH a temperaturas entre 30 y 200 °C se producía la deshidratación de estos materiales, debido a la pérdida del agua situada en el espacio existente entre las láminas de tipo brucita, generando como resultado la formación de un material intermedio entre la LDH y el OMM denominado *dehydrated-LDH* (dh-LDH), el cual presenta un alto grado de desordenación en comparación con la hidrotalcita de partida. En el patrón de difracción de rayos X de la dh-LDH, se observa la presencia de tres picos anchos a valores de 2θ de 13.8, 36.0 y 60.4° que se mantienen hasta temperaturas superiores a 350 °C, momento en el que tiene lugar el colapso de la estructura dh-LDH formándose el correspondiente OMM. Paralelamente, en los resultados de análisis TG de este trabajo se muestra como a partir de 250 °C tiene lugar la deshidroxilación de la dh-LDH, debido a la pérdida paulatina de los grupos hidroxilos que están coordinados con los cationes Mg²⁺ y Al³⁺ de las láminas de tipo brucita, y que a partir de 300 °C, se comienza a detectar la formación de CO₂ proveniente de la descomposición de los aniones carbonato que están en el espacio intersticial, dando como resultado la generación del OMM con estructura amorfa. En 2018, Navarro y colaboradores reportaron resultados similares en su investigación, donde estudiaban la descomposición térmica de diversas [Mg_xAl-LDH] mediante XRD y TGA.¹⁷⁵ Allí, observaron por TGA que entre 50 y 200 °C tiene lugar la pérdida del agua de la hidrotalcita, a continuación, entre 200 y 345 °C la deshidroxilación y, finalmente, a partir de 350 °C se produce la pérdida de los aniones carbonato. Además, por XRD observaron que en los materiales calcinados entre 100 y 350 °C se producía tanto un progresivo decrecimiento de la intensidad y un ensanchamiento del pico correspondiente al plano cristalino (003) de la LDH, así como el desplazamiento de este pico hacia valores de 2θ mayores, debido a la pérdida del agua y de los hidroxilos, lo que tiene como consecuencia la disminución del espacio entre las láminas de brucita y la pérdida del grado de orden de la LDH de partida. En este caso detectaron que la formación del OMM tenía lugar tras someter la hidrotalcita a temperaturas superiores a 350 °C.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los trabajos comentados anteriormente, podemos afirmar que el material de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-300 está constituido por una matriz con estructura de tipo dh-LDH, debido a la pérdida de parte del agua y de los grupos hidroxilo que estaban en la estructura de la hidrotalcita de partida (Figura 5.6). De hecho el difractograma de rayos X de este material muestra la presencia de tres picos anchos a valores de 2θ de 11.8, 36.6 y 60.7°, valores muy similares a los descritos por Pérez-Ramírez y colaboradores para las dh-LDH.¹⁸¹

Finalmente, en ninguno de los difractogramas de rayos X de los materiales de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} se llegó a detectar la presencia de las señales características de nanopartículas de Pd(0) de un tamaño superior a 4 – 5 nm (Figura 5.6), a excepción del material de [Pd(1.5%)/Mg₃Al-LDH]-600, en el que se observaron los picos a valores de 2θ de 40.2, 46.8, 68.2 y 82.1° que se corresponden, respectivamente, con los planos del Pd metálico con estructura cúbica centrada en las caras (111), (200), (220) y (311) (JCPDS n° 00-046-1043). La forma ancha y de baja intensidad de las señales correspondientes a las nanopartículas de Pd(0) en este material, indicaría la presencia de cristales pequeños o la mezcla de cristales de diferentes tamaños de Pd.¹⁸⁰

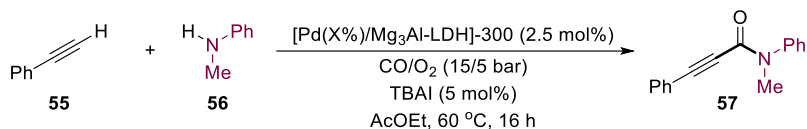
Tras determinar que una temperatura de pirólisis de 300 °C generaba el material más activo para la reacción entre **55** y **56** en presencia de CO/O₂, se sintetizaron los materiales de [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300, constituidos por distintas cargas en peso de Pd (0.25, 0.75 y 3%), para así comprobar la influencia que tenía en la actividad catalítica del material la carga metálica presente. La Tabla 5.6 muestra cómo tras comparar estos materiales en la reacción de aminocarbonilación test a 60 °C (con el fin de poder observar diferencias significativas), el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 resultó ser el más eficiente (comparar entradas 2 y 3).

Los patrones de difracción de rayos X de los materiales de [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300 (Figura 5.28 de la sección experimental) mostraron el mismo patrón de difracción que el propio soporte pirolizado a 300 °C de [Mg₃Al-LDH]-300, y no se detectó la presencia de las señales características de las nanopartículas de Pd de un tamaño superior a 4 - 5 nm en estos materiales. Por otra parte, como se puede observar en la Tabla 5.6, los materiales con diferente carga de Pd pirolizados a 300 °C, [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300, poseen áreas superficiales específicas bastante similares a la del propio soporte pirolizado a 300 °C, [Mg₃Al-LDH]-300, (11.6 m²/g), y se observa un ligero aumento gradual del área en los materiales conforme aumenta el contenido metálico. Además, el diámetro de poro de estos materiales resultó ser también bastante similar al del propio

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

soporte de [Mg₃Al-LDH]-300 (8.2 nm) (Tabla 5.14 de la sección experimental, entradas de la 1 a la 5), indicando que la carga de Pd no afecta a tales parámetros texturales.

Tabla 5. 6. Área BET de los materiales de [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300 y su actividad catalítica en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	Conv. 55 (%) ^c	57 (%) ^c
1	[Pd(0.25%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	11.3/11.6 ^d	44	42
2	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300	12.3/11.6^d	59	58
3	[Pd(1.5%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	13.0/11.6 ^d	44	40
4	[Pd(3%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	14.7/11.6 ^d	38	34

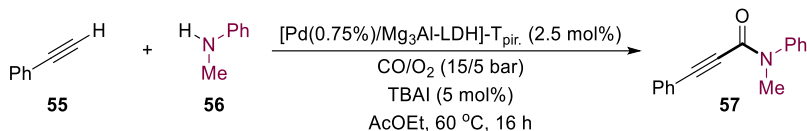
^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300 (0.0032 mmol, 2.5 mol% de Pd), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 60 °C durante 16 horas. ^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^cLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. ^dBET de [Mg₃Al-LDH]-300.

Al comprobar que el porcentaje de carga metálica óptimo en el material resultaba ser 0.75% de Pd, se decidió volver a evaluar el efecto de la temperatura de pirólisis aplicada en la síntesis del material, pero trabajando ahora con los materiales de paladio cargados a este porcentaje en peso. Como se muestra en la Tabla 5.7, de los distintos materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir} estudiados como catalizadores en la reacción test a 60 °C, de nuevo el material pirolizado a 300 °C fue el más efectivo (Tabla 5.7, entrada 2).

El estudio de los dos materiales más activos [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 en la reacción test a 80 °C sirvió para reconfirmar que el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 resultaba ser el más eficiente ([Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150: 73% de **57** y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300]: 96% de **57**).

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 7. Propiedades fisicoquímicas de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} y su actividad catalítica en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	CO ₂ ads. (μmol/g) ^c	Conv. 55 (%) ^d	57 (%) ^d
1	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-150	8.2	4.4	47	32
2	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300	12.3	13.1	59	58
3	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-400	125.0	24.0	6	Trazas
4	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-500	254.9	36.4	10	Trazas
5	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-600	256.4	11.2	6	Trazas

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 60 °C durante 16 horas. ^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^cCantidad total de CO₂ adsorbido determinada por TPD-CO₂. ^dLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

Los patrones de difracción de rayos X de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} fueron prácticamente los mismos que los observados en el caso de sus análogos cargados al 1.5% Pd (comparar Figura 5.6 y 5.7). Como en esos casos, los patrones de difracción de rayos X de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 fueron los característicos de un material cristalino con estructura de LDH,¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ mientras que el patrón de DRX de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se corresponde con el de un material con estructura de dh-LDH, con la presencia de los picos anchos a valores de 2θ de 11.8, 36.5 y 60.8°. ^{175,181} En el caso de los materiales pirolizados a 400-600 °C se observa la formación del correspondiente OMM derivado la hidrotalcita.^{175,177-179} En estos materiales pirolizados por encima de 400 °C de nuevo se continuó observando la señal a alrededor de 11.7°, aunque esta se fue haciendo más ancha y menos intensa

conforme se aumentó la temperatura de pirólisis. Por último, únicamente en el material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-600 se detectaron las señales en DRX correspondientes con los planos del Pd metálico con estructura cúbica centrada en las caras (111), (200) y (220) (JCPDS n° 00-046-1043), lo que implica la posible presencia de nanopartículas de Pd(0) de un tamaño superior a 4 - 5 nm.

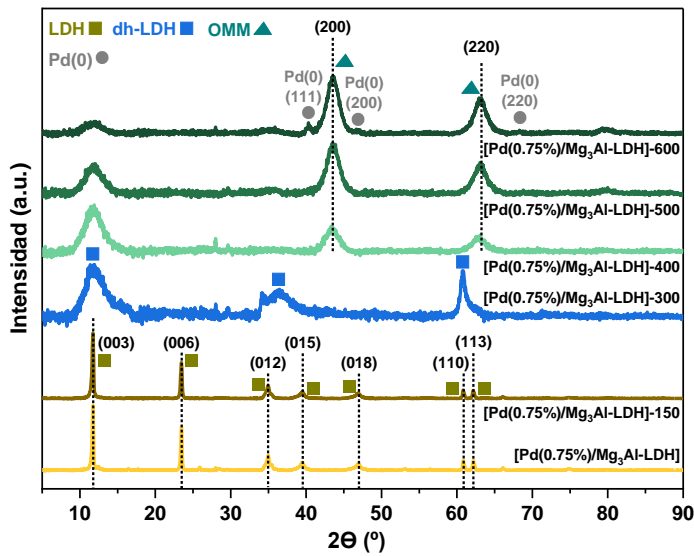


Figura 5. 7. Patrones de difracción de rayos X de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} T_{pir.}: 150, 300, 400, 500 y 600 °C y del material no pirolizado.

Es interesante señalar que tanto para [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 como para el correspondiente soporte LDH [Mg₃Al-LDH] y el soporte pirolizado a 300 °C, [Mg₃Al-LDH]-300, se calcularon los valores *d* a partir de los planos (003) y (110), así como los parámetros de red *c* y *a* (Tabla 5.8). El valor *d* calculado a partir de 2θ del plano basal (003) corresponde al espacio interlaminar, que incluye el grosor de la lámina de brucita más el espacio que ocupan los carbonatos y las aguas interlaminares. Así, como puede observarse en la Tabla 5.8 esta distancia disminuye después de la pirólisis de la LDH, consecuencia de la pérdida parcial de aguas interlaminares. En el caso del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 también se observa una disminución del espacio interlaminar, aunque ligeramente inferior. Es interesante destacar que en otros ejemplos descritos en la literatura de dh-LDH, la disminución de la distancia *d* es de alrededor 0.1 nm, mientras que aquí es inferior, lo que estaría indicando una deshidratación solamente parcial de la estructura.^{181,182} En cuanto al parámetro de red

α , relacionado con la distancia media catión - catión y calculado a partir de plano (110) no se observa ninguna alteración. Esto confirmaría que los materiales [Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 mantienen la estructura de LDH, aunque se encuentren parcialmente deshidratados.

Tabla 5. 8. Parámetros de red de los materiales derivados de [Mg₃Al-LDH].

Entrada	Material	(003)		c (nm) ^a	(110)		α (nm) ^b
		2 θ (°)	d (nm)		2 θ (°)	d (nm)	
1	[Mg ₃ Al-LDH]	11.72	0.755	2.265	60.88	0.152	0.304
2	[Mg ₃ Al-LDH]-300	11.96	0.740	2.220	60.82	0.152	0.304
3	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	11.83	0.748	2.244	60.82	0.152	0.304

^aEl parámetro de red c se ha calculado a partir de la formula $c = 3d_{003}$, el cual es indicativo de la distancia entre las láminas de tipo brucita del material. ^bEl parámetro de red α se ha calculado a partir de la formula $\alpha = 2d_{110}$, el cual está relacionado con la distancia media catión - catión de las láminas de tipo brucita del material.

Por otra parte, se observó que el área superficial de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} fue aumentando conforme se incrementó la temperatura de pirólisis aplicada (Tabla 5.7), apreciándose la mayor variación de la misma al comparar los materiales pirolizados a temperaturas entre 150 - 300 °C y el pirolizado a 400 °C (Tabla 5.7, entradas de la 1 a la 3). El diámetro de poro de estos materiales fue disminuyendo paulatinamente conforme aumentaba la temperatura de pirólisis del catalizador, pasando de un diámetro de poro de 12.2 nm, en el catalizador pirolizado a 150 °C, a uno de 4.8 nm, en el caso del material pirolizado a 600 °C (Tabla 5.14, entradas de la 6 a la 9 de la sección experimental). Es conocido el hecho de que los materiales con estructura de LDH tienen áreas específicas mucho menores en comparación con sus correspondientes OMM,^{175,178,179,183} por lo que la gran variación en el área BET observada entre los materiales pirolizados a 150 - 300 °C y el pirolizado a 400 °C (Tabla 5.7, entradas de la 1 a la 3) estaría en concordancia con lo observado en los patrones de difracción de rayos X de estos materiales (Figura 5.7). Otra observación interesante es que el material pirolizado a 300 °C (Tabla 5.7, entrada 2), con estructura de dh-LDH, presenta un área superficial pequeña, mucho más similar a la LDH que a la del correspondiente OMM.¹⁸³ Además, también se observó que los materiales pirolizados a

500 y 600 °C fueron los que mayores áreas específicas presentaron, con valores muy similares en ambos casos (Tabla 5.7, entradas 4 y 5).

A continuación, se caracterizaron los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir} mediante TPD-CO₂ (Figura 5.8). Esta técnica generalmente se emplea para cuantificar los sitios básicos de un material y determinar su fuerza, dado que el CO₂ es una molécula ácida, por tanto, con capacidad de interaccionar con los sitios básicos. Así, la técnica consiste en realizar un primer paso de tratamiento del material bajo una atmósfera de CO₂, seguida de un tratamiento térmico en el cual se va cuantificando la desorción de este gas en función de la temperatura, determinándose así el número de sitios básicos en función del CO₂ que se desorba y pudiendo razonar su fuerza en función de a la temperatura que se desorba. Con la realización de estas medidas, se observó que la cantidad de CO₂ desorbido en estos materiales fue aumentando conforme se incrementó la temperatura de pirólisis aplicada en la síntesis del material (Tabla 5.7), a excepción del material pirolizado a 600 °C (Tabla 5.7, entrada 5), que presentó una menor cantidad de CO₂ desorbido que la observada en los catalizadores pirolizados 300, 400 y 500 °C. Estos datos, en el caso de los materiales pirolizados a 400, 500 y 600 °C pueden relacionarse con la densidad de sitios básicos, pudiéndose afirmar que a mayor cantidad de CO₂ desorbido, mayor basicidad. Sin embargo, en el caso de los materiales pirolizados a 150 o 300 °C hay que tener en cuenta que estos materiales presentan aniones carbonato en las capas intersticiales de su estructura LDH. Al someter a estos materiales a un tratamiento térmico, estos aniones descomponen en forma de CO₂ y serán detectados por la técnica de TPD-CO₂, además del CO₂ desorbido, por lo que los datos obtenidos para estos materiales no son significativos. De hecho, en los perfiles de TPD-CO₂ de estos materiales (Figura 5.8) se observa un pico a 402 - 414 °C que encaja con la temperatura de descomposición de los carbonatos.^{169,178}

En cuanto al análisis cualitativo de la fuerza de los sitios básicos de los materiales pirolizados a 400, 500 y 600 °C (Figura 5.8), se observa la presencia de máximos entre 294 - 479 °C y entre 558 - 625 °C, que se pueden asociar con la presencia de sitios básicos de carácter moderado y fuerte, respectivamente en estos catalizadores.^{175,178}

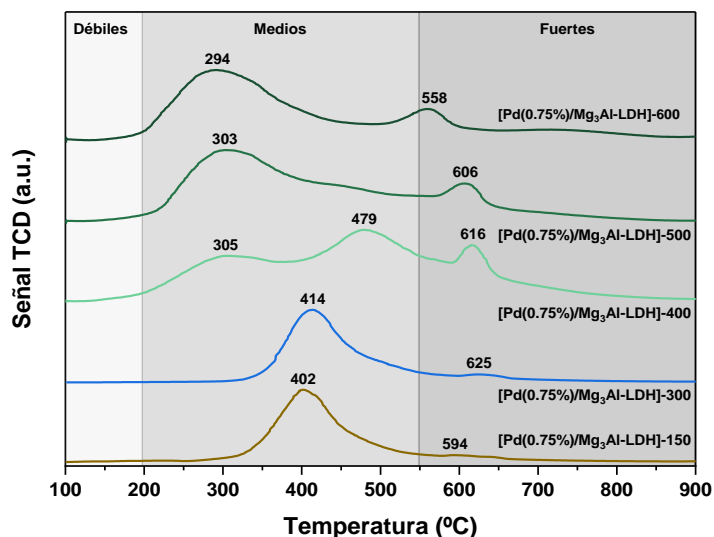


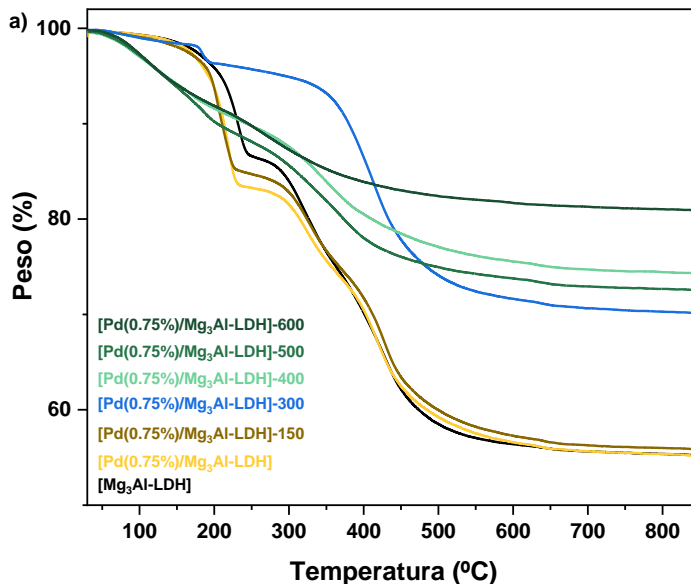
Figura 5. 8. Perfiles de TPD-CO₂ de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir}. T_{pir}: 150, 300, 400, 500 y 600 °C.

La Figura 5.9 muestra los perfiles obtenidos en el análisis TG de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir}. Como ya se ha comentado, los materiales con estructura de LDH presentan una pérdida de masa por debajo de 200 °C que es debida a la pérdida de las moléculas de agua, tanto adsorbida físicamente a la superficie como la que está en el espacio interlamilar, dando como resultado la formación de la dh-LDH. A continuación, entre 200 y 345 °C empieza la pérdida de los aniones hidroxilo que están coordinados con los cationes Mg²⁺ y Al³⁺ de las láminas de tipo brucita y, finalmente, a partir de 350 °C tiene lugar la descomposición de los aniones carbonato y se acaban de perder los aniones hidroxilo dando como resultado la formación del OMM derivado.^{175,181} Los perfiles de DTG de la hidrotalcita [Mg₃Al-LDH] y de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 fueron bastante similares entre sí, detectándose la pérdida de agua, de grupos hidroxilo y de aniones carbonatos, que son característicos de los materiales que conservan la estructura LDH (Figura 5.9, b). Estas observaciones están en concordancia con lo observado en los patrones de difracción de rayos X de estos materiales (Figura 5.7). Es importante tener en cuenta aquí que se ha reportado que el Pd(acac)₂, utilizado como sal precursora en la síntesis del material, comienza a descomponerse térmicamente a partir de 185 °C, con la presencia de dos máximos a 214 y 231 °C,¹⁸⁴ por lo que probablemente la banda asociada a la pérdida del agua de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y

[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 esté en parte atribuida a la pérdida de los grupos acetilacetato. Además, en los perfiles de TG de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 (Figura 5.9, a) se aprecia un mayor porcentaje de pérdida de peso en comparación con el soporte de [Mg₃Al-LDH].

Por otra parte, en el perfil de DTG del catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (Figura 5.9, b) se observa la presencia de las bandas asociadas a la pérdida de agua y de aniones carbonato de la LDH de partida. Resulta interesante el hecho de que la banda asociada a la pérdida de agua es menos intensa y que la asociada a la descomposición de los grupos carbonato es más ancha en comparación con lo observado en los materiales de [Mg₃Al-LDH], [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150. Este hecho puede deberse a que, probablemente, en el caso del material pirolizado a 300 °C la banda asociada con la pérdida de los carbonatos se superponga con la banda asociada a la descomposición de los grupos hidroxilo,¹⁸⁵ que es cada vez menos intensa conforme se aumenta la temperatura de pirólisis a la que se ha sometido el material en su síntesis.

Por último, en los perfiles de DTG de los materiales pirolizados a 400, 500 y 600 °C (Figura 5.9, b) se puede intuir muy levemente la presencia de bandas asociadas con la pérdida del agua físicamente adsorbida a la superficie de los materiales y la asociada a la descomposición de los grupos carbonatos, aunque son de muy baja intensidad, lo que estaría en concordancia con los patrones de difracción de rayos X de estos materiales



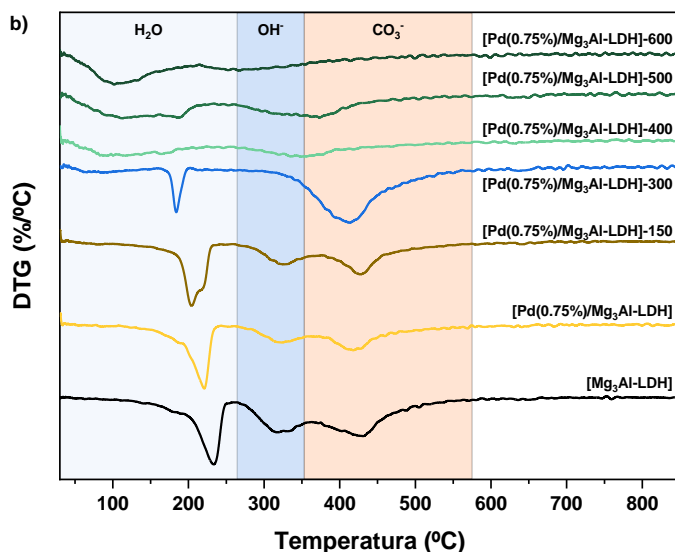


Figura 5. 9. Perfiles de a) TG y b) DTG del soporte de [Mg₃Al-LDH] y de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} T_{pir.}: sin pirolizar, 150, 300, 400, 500 y 600 °C.

que indican que se han transformado en sus correspondientes OMM (Figura 5.7).

El análisis de RMN de sólidos de ²⁷Al de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} (Figura 5.10) muestra la presencia de una señal alrededor de 10 ppm que indica la simetría octaédrica (O_d) de los átomos de Al. En el caso del material pirolizado a 150 °C esta es la única señal que se observa, lo cual confirma que conserva la estructura LDH original. Es de destacar que en el caso de los catalizadores pirolizados por encima de 300 °C, también se observa otra señal bastante ancha alrededor de 75 ppm, que puede asignarse a la presencia de centros de aluminio con simetría tetraédrica (T_d).^{178,179}

Estas observaciones están en concordancia con los resultados de caracterización comentados previamente y que confirman que el soporte matriz que constituye los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH] y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-150 mantiene su estructura LDH, mientras que en aquellos pirolizados por encima de 300 °C se encuentra en forma del correspondiente OMM derivado, en el cual la simetría de los centros de Al presentes cambia de octaédrica a tetraédrica, encontrándonos en el caso del material pirolizado a 300 °C en una situación intermedia, el cual está compuesto por una matriz con estructura de dh-LDH.

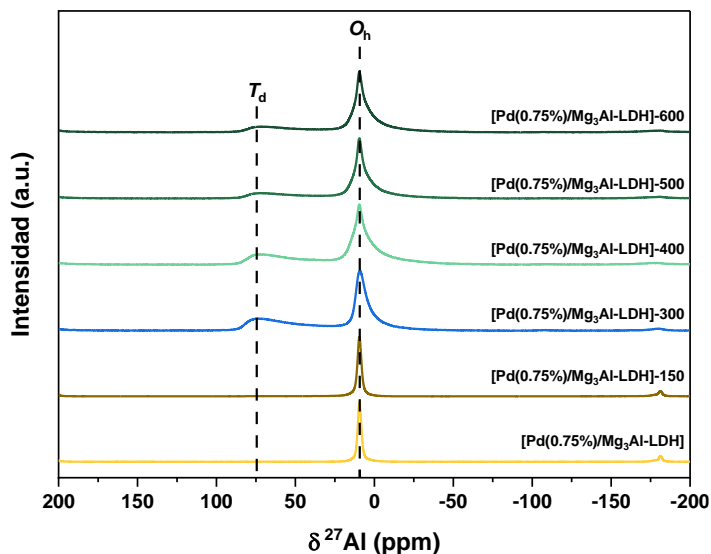
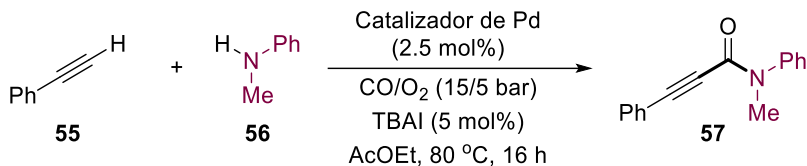


Figura 5. 10. Espectros de ²⁷Al-RMN de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.} T_{pir.}: 150, 300, 400, 500 y 600 °C.

Considerando la situación estructural en la que se encuentra el material pirolizado a 300 °C, se quiso comprobar la influencia que tendría en la actividad catalítica el hecho de que el proceso de síntesis se llevara a cabo impregnando el precursor de Pd sobre la correspondiente dh-LDH. Más en concreto, para llevar a cabo la síntesis de esta versión del material primero se pirolizó la hidrotalcita comercial a 300 °C durante 3 horas para obtener la correspondiente [Mg₃Al-LDH]-300 y posteriormente se impregnó con Pd(acac)₂ en una disolución de acetona anhidra. Después de eliminar el disolvente y secar el sólido resultante a 80 °C se obtuvo el material nombrado como [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH](A), que a continuación se pirolizó bajo N₂ a 300 °C durante 3 horas con una rampa de 2 °C/min, generando finalmente al material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A). El XRD tanto del material no pirolizado, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH](A), como del material pirolizado a 300 °C una vez impregnado con paladio, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A), muestran claramente que la estructura de dh-LDH se mantiene intacta durante el proceso de síntesis de esta versión del material, indicando que en el proceso de impregnación del soporte dh-LDH con la sal metálica en acetona anhidra se consigue respetar la estructura de LDH deshidratada (Figura 5.29 de la sección experimental). El empleo de este material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A) como catalizador de la reacción a 80 °C generó una conversión de **55** y un rendimiento de **57** considerablemente menores que los obtenidos con el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (Tabla 5.9).

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 9. Comparación de la actividad catalítica del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A) en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Catalizador	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	>99	96
2	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300(A)	72	69

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 µL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 µL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), catalizador de Pd (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

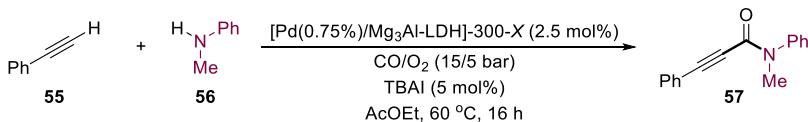
Relacionado con lo anterior, el análisis XRD del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 pasados 10 días de haber sido sintetizado confirmó también su alta estabilidad mostrando un difractograma de rayos X idéntico al del material preparado fresco (Figura 5.30 de la sección experimental).

A continuación, quisimos evaluar como influía en la actividad catalítica del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 tanto la rampa de pirólisis empleada como el tratamiento térmico al cual se somete el material en su proceso de síntesis (pirólisis bajo N₂, calcinación bajo aire o reducción bajo H₂). Para ello, se sintetizaron los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 con rampas de temperatura del proceso de pirólisis de 1 y 4 °C/min (en vez de 2 °C/min) y los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (material calcinado a 300 °C bajo aire) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (material reducido a 300 °C bajo H₂) con rampas de tratamiento térmico de 2 °C/min.

La evaluación de la actividad catalítica de estos materiales demostró que el material de referencia [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 seguía siendo el más eficiente de todos (Tabla 5.10, entrada 2). Los difractogramas de rayos X de estos materiales presentan el patrón de difracción característico de un material con estructura de dh-LDH, sin llegar a apreciarse diferencias significativas con respecto al material de referencia, y además, no

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 10. Evaluación de la actividad catalítica de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300-X, pirolizados con diferentes rampas y sometidos a diferentes pretratamientos térmicos, en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.

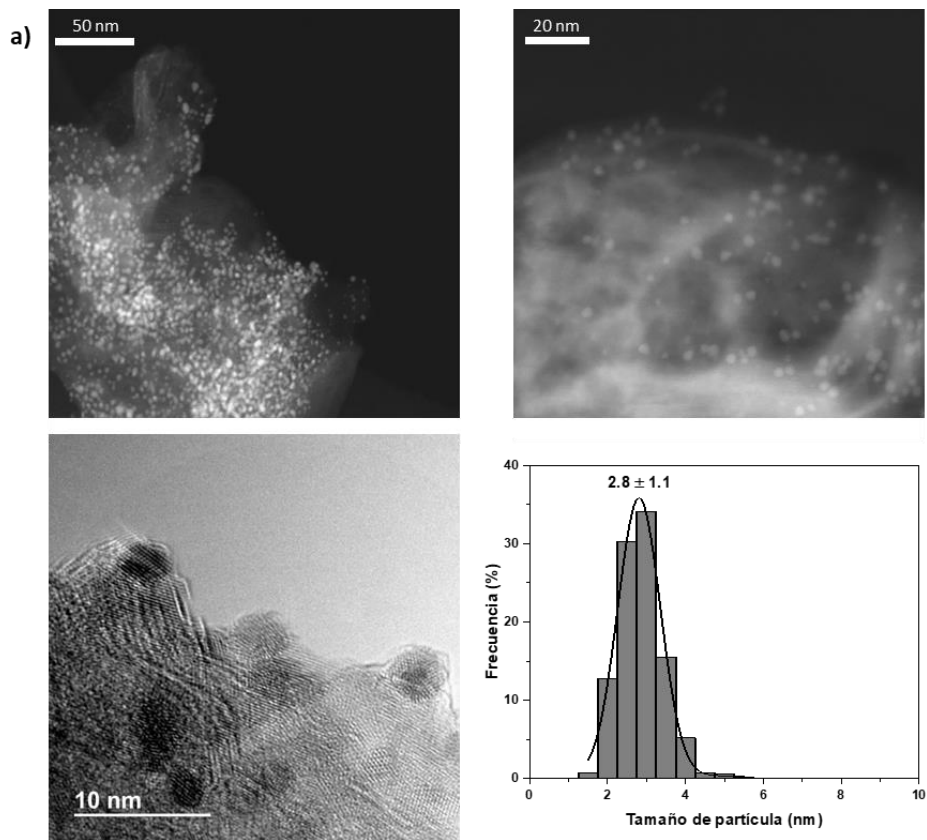


Entrada ^a	Catalizador	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300-1 °C/min	58	51
2	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300	59	58
3	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300-4 °C/min	51	49
4	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300(B)	29	22
5	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300(C)	38	34

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), catalizador de Pd (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 60 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

se detectó la presencia de señales correspondientes al paladio en ningún caso (5.31 y 5.32 de la sección experimental).

Finalmente, el análisis del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 mediante técnicas de microscopía electrónica (HAADF-HRSTEM y HR-TEM) determinó un tamaño medio de las nanopartículas de Pd de 2.8 nm (Figura 5.11, a). Por otra parte, mediante análisis STEM EDX se pudo comprobar que los nanoagregados metálicos se encuentran homogéneamente distribuidos a lo largo de la matriz de dh-LDH (Figura 5.11, b) y se corroboró la presencia de Pd en el catalizador (Figura 5.41 de la sección experimental).



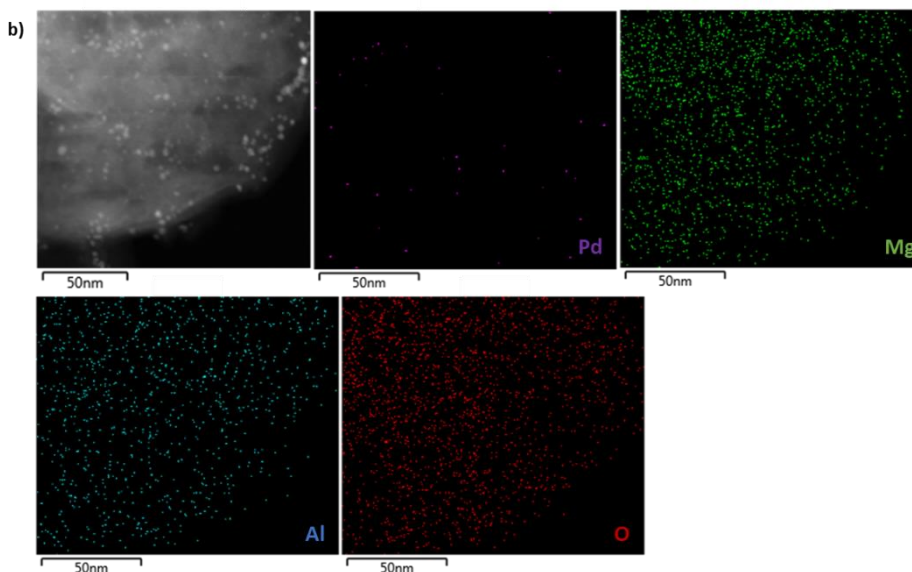


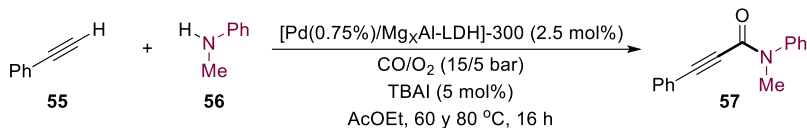
Figura 5. 11. Estudio de microscopía electrónica del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300: a) Imágenes de STEM, TEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de Pd y b) mapa de STEM-EDX de Pd, Mg, Al y O.

5.3.3.1. Evaluación de la influencia de la relación molar [Mg/Al] en el soporte LDH

En este punto estábamos interesados en explorar la posibilidad de modular la basicidad del soporte tipo LDH mediante la modificación de la relación molar Mg²⁺/Al³⁺ que lo constituía. Esta estrategia ha permitido diseñar materiales con un variado rango de aplicaciones catalíticas basados en este tipo de matrices sólidas.^{164,166–169} Considerando este concepto bien conocido, decidimos llevar a cabo la síntesis de tres soportes [Mg_xAl-LDH], donde (x = 2, 4 y 5, ver apartado 5.5.1.2. de la sección experimental) y de los correspondientes materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300, para evaluar su actividad catalítica en la reacción de aminocarbonilación oxidativa de **55** con **56** a 60 y 80 °C, con el fin de encontrar diferencias significativas (Tabla 5.11). De entre todos los materiales estudiados, el material de referencia [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 sintetizado a partir de la [Mg₃Al-LDH] comercial, fue con el que se obtuvieron los mejores resultados a las dos temperaturas de reacción empleadas (Tabla 5.11, entrada 2), indicando que las propiedades básicas que aporta una relación molar [Mg/Al] = 3 resultan óptimas para promover el proceso catalítico.

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 11. Área BET de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 y su actividad catalítica en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Catalizador	BET (m ² /g) ^b	Conv. 55 (%) ^c	57 (%) ^c
1	[Pd(0.75%)/Mg ₂ Al-LDH]-300	42.9	32 ^d / ^{>} 99 ^e	29 ^d /89 ^e
2	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300	12.3	59^d/ >99^e	58^d/96^e
3	[Pd(0.75%)/Mg ₄ Al-LDH]-300	4.3	32 ^d /97 ^e	31 ^d /90 ^e
4	[Pd(0.75%)/Mg ₅ Al-LDH]-300	48.2	23 ^d /94 ^e	22 ^d /78 ^e

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 60 y 80 °C durante 16 horas.

^bValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^cLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. ^dResultados obtenidos al hacer la reacción a 60 °C. ^eResultados obtenidos al hacer la reacción a 80 °C.

El análisis de los materiales [Mg₂Al-LDH], [Mg₄Al-LDH] y [Mg₅Al-LDH] sintetizados mediante DRX mostró la presencia de patrones de difracción a valores 2θ alrededor de 11.5, 23.3, 34.7, 38.9, 45.9, 60.9 y 62.3° que se corresponden, respectivamente, con los planos (003), (006), (012), (015), (018), (110) y (113) (JCPDS n° 70-2151), característicos de los materiales cristalinos con estructura de LDH (Figuras 5.33, 5.34 y 5.35 de la sección experimental).¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ Paralelamente, se calcularon los parámetros de celda de los soportes [Mg₂Al-LDH], [Mg₃Al-LDH] (comercial), [Mg₄Al-LDH] y [Mg₅Al-LDH] en base a los planos (003) y (110) de RX, obteniendo valores del parámetro de red *c* de alrededor de 2.3 nm y del parámetro de red *a* de alrededor de 0.3 nm en todos los casos (Tabla 5.15 de la sección experimental). Como ya se ha comentado anteriormente, el parámetro de red *c* es indicativo de la distancia entre las láminas del material, mientras que el parámetro de red *a* está relacionado con la distancia media catión - catión de estas especies de las láminas de tipo brucita del material.^{175,179,185} La relación molar

[Mg/Al] obtenida en los soportes [Mg_xAl-LDH] (x = 2, 3, 4 y 5) a partir de su análisis por ICP mostró que era bastante similar a los valores teóricos esperados, considerando que en muchas ocasiones el valor experimental y el teórico suelen ser algo distintos (Tabla 5.16 de la sección experimental).¹⁸⁶

Los patrones de difracción de rayos X de los correspondientes materiales de paladio soportado ([Pd(0.75%)/Mg₂Al-LDH]-300, [Pd(0.75%)/Mg₄Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₅Al-LDH]-300) fueron los típicos de un material constituido por una matriz sólida con estructura de dh-LDH, mostrando la presencia de picos anchos a valores 2θ de alrededor de 11.8, 36.0 y 60.6° (Figuras 5.33, 5.34 y 5.35 de la sección experimental).^{175,181} En los difractogramas de rayos X de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₄Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₅Al-LDH]-300, se observó además la presencia de un pico ancho a un valor 2θ de alrededor 43°, que podría corresponderse con el plano (200) (JCPDS n° 71-1176) del MgO con fase periclasa,^{175,177-179} lo que estaría indicando que estos dos materiales ya habrían comenzado a adquirir estructura del OMM derivado (Figuras 5.34 y 5.35 de la sección experimental). En ninguno de ellos se observó la presencia de las señales características de nanopartículas de Pd. El porcentaje en peso de Pd obtenido tras el análisis ICP de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 fue bastante similar al valor teórico esperado del 0.75% en todos los casos (Tabla 5.17 de la sección experimental). El análisis de los materiales [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 mediante ²⁷Al-RMN (Figura 5.12), mostró en todos los casos la presencia de una señal alrededor de 10 ppm y de otra, más ancha y menos intensa, en torno a 75 ppm que indican la simetría octaédrica (O_d) y tetraédrica (T_d) de los átomos de Al, respectivamente,^{178,179} lo que sirvió para confirmar que en todos los casos nos encontramos con materiales sólidos basados en un soporte con estructura de dh-LDH, intermedio entre la LDH origen y el correspondiente OMM derivado.

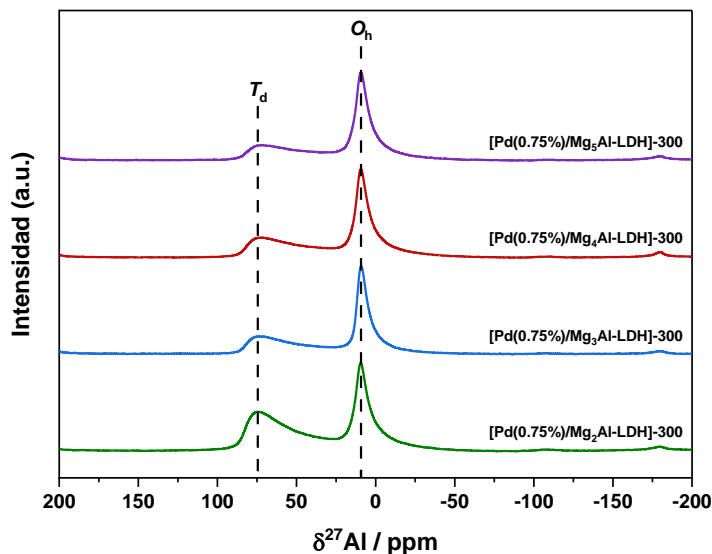
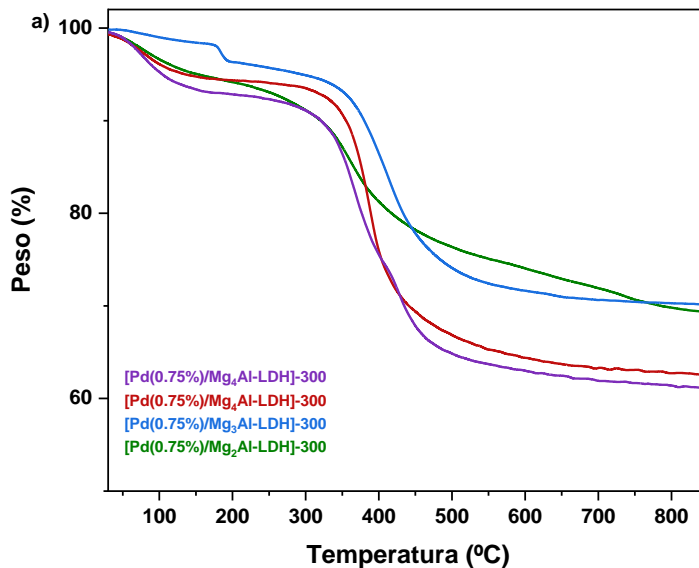


Figura 5. 12. Espectros de ²⁷Al-RMN de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300. X: 2, 3, 4 y 5.

El valor de área BET obtenido en los materiales [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 (x = 2, 3, 4 y 5) se muestra en la Tabla 5.11. Mientras que los materiales [Pd(0.75%)/Mg₂Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₅Al-LDH]-300 tienen un área de alrededor de 45 m²/g (Tabla 5.11, entradas 1 y 4), el material de referencia [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 tiene un área de 12.3 m²/g y [Pd(0.75%)/Mg₄Al-LDH]-300 un área < 5 m²/g, no pudiéndose encontrar una relación directa entre el área superficial del material y la actividad catalítica exhibida. El diámetro de poro de los materiales [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 (x = 2, 3, 4 y 5) estuvo comprendido entre valores de 8.4 y 17.6 nm (Tabla 5.14 de la sección experimental) indicando una tendencia general creciente conforme aumenta la cantidad molar de magnesio presente en el soporte matriz.

El análisis TG de los soportes [Mg₂Al-LDH], [Mg₄Al-LDH] y [Mg₅Al-LDH] sintetizados (Figura 5.37 de la sección experimental), mostró en todos ellos la presencia de la banda asociada con la deshidratación del material por debajo de 230 °C. Además, se observó una banda que puede asignarse a la pérdida conjunta de los aniones carbonato y los aniones hidroxilo a partir de 270 °C.^{175,181,185} Esto contrasta con en el perfil de DTG de la hidrotalcita comercial [Mg₃Al-LDH] en el que sí se observaron claramente diferenciadas las bandas asociadas con la pérdida de agua, de los aniones hidroxilo y de los grupos carbonato (Figura 5.37, b de la sección experimental).

Respecto al análisis TG de los materiales [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 (Figura 5.13), se observó en todos los casos la banda asociada con la deshidratación del material, por debajo de 200 °C. Resultó interesante que en el material de referencia [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 la banda asociada con la pérdida del agua fuera más intensa y apareciera a mayor temperatura en comparación con el resto de los materiales, pudiendo ser indicativo de que las moléculas de agua localizadas en el espacio intersticial de esta dh-LDH estén estableciendo interacciones más fuertes en comparación con el resto de los materiales. En el caso de [Pd(0.75%)/Mg₂Al-LDH]-300, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₄Al-LDH]-300 se observa una única banda con máximos a 362, 414 y 387 °C que se puede asignar a la pérdida conjunta de los aniones hidroxilo y los aniones carbonato.¹⁸⁵ Por otra parte, en el caso del catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₅Al-LDH]-300 se observa la presencia de dos bandas a 370 y a 429 °C, que se pueden asociar, respectivamente, con la pérdida de los aniones hidroxilo fuertemente enlazados a los cationes de las láminas de tipo brucita y con la descomposición de los grupos carbonato.¹⁷⁵



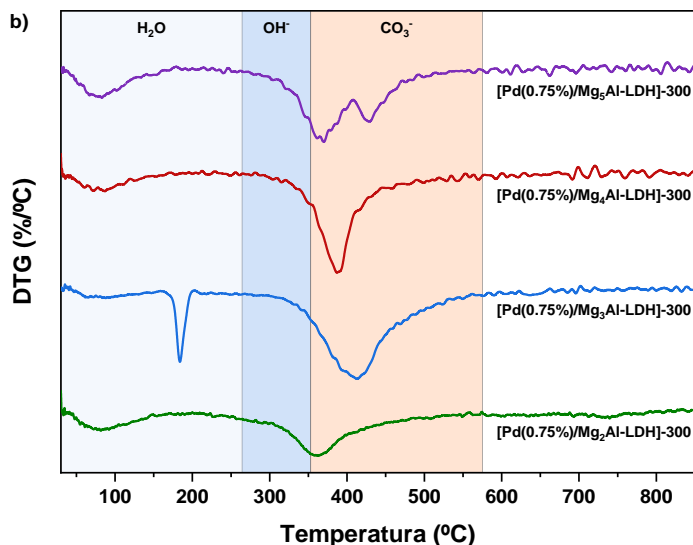


Figura 5. 13. Perfiles de a) TG y b) DTG de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300. x: 2, 3, 4 y 5.

5.3.4. Estudio de la influencia del co-oxidante en el proceso de aminocarbonilación

Tras haber comprobado que el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 resulta ser el más eficiente de entre todas las variantes estudiadas para llevar a cabo el proceso, quisimos evaluar cómo afectaría en la reacción de aminocarbonilación el uso de otros co-oxidantes diferentes al TBAI. Como ya se explicó en el Esquema 5.9, normalmente, en las reacciones de carbonilación oxidativas catalizadas por Pd, es necesario el uso de una sal de yodo en presencia de O₂ para que la reoxidación del Pd(0) al Pd(II) tenga lugar.^{17,21,155,156,158,159} En la Figura 5.14 se observa como al utilizar TBAI como aditivo se obtienen los mejores resultados en comparación con los otros co-oxidantes empleados en el estudio. Sales inorgánicas de yoduro tales como el NaI, KI o el CuI, así como el AgOAc, generaron rendimientos <5% de la propiolamida **57**. Por otra parte, mientras que con el empleo de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) se alcanzó un rendimiento de **57** del 46% (comparado con el 96% obtenido con TBAI), la presencia del co-oxidante demostró ser crucial para el proceso dado que en ausencia de aditivo no se observó producto **57** y únicamente se detectó 1,4-difenilbutaniino. Con la adición de un 2.5 mol% de TBAI en la reacción se obtuvo un 98% de conversión de **55** pero tan solo un 65% de **57**, indicando que es necesario un 5 mol% de aditivo para que el proceso de aminocarbonilación oxidativa tenga lugar de manera eficiente.

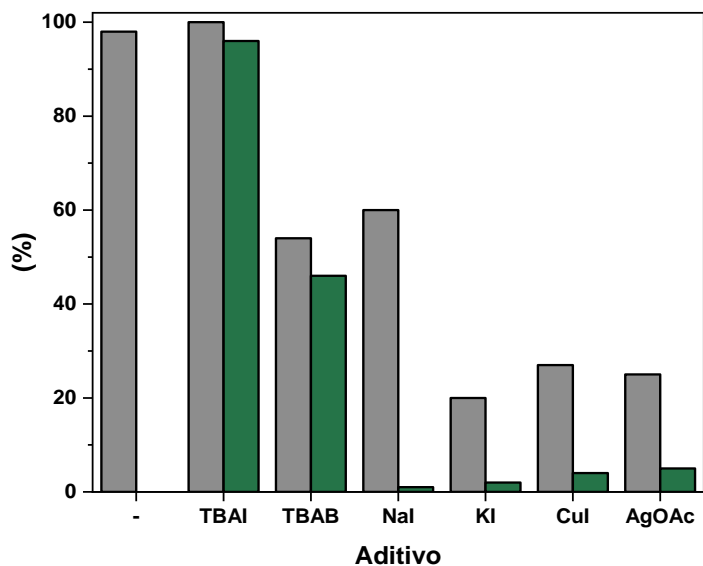
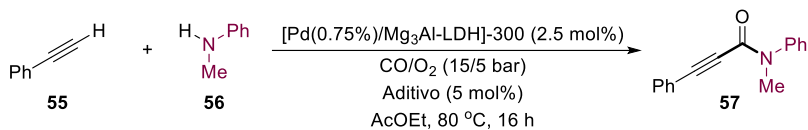


Figura 5. 14. Estudio de la influencia de diferentes aditivos como co-oxidantes del Pd en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), aditivo (0 o 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris aparecen las conversiones del alquino **55** y en verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57**.

5.3.5. Comparación de la actividad catalítica entre el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd/C]-comercial

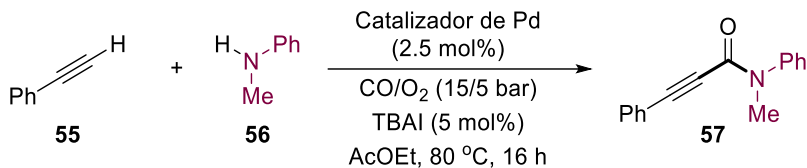
Como ya se comentó en la introducción de este capítulo (Esquema 5.7, c), el grupo de Bhanage describió en 2012 un protocolo catalítico para la síntesis de propiolamidas a partir de la aminocarbonilación oxidativa entre alquinos y aminas alifáticas secundarias empleando un catalizador comercial de paladio sobre carbono (10% en peso de Pd), nombrado aquí como [Pd/C]-ca. Para llevar a cabo de forma eficiente el proceso,

resultaron necesarios un 8 mol% de Pd, 90 mol% de TBAI como co-oxidante, una mezcla de CO/O₂ (5/1 bar) y 80 °C.²¹ Claramente, a parte de las elevadas cantidades de paladio y TBAI empleadas, la principal limitación del protocolo desarrollado es que, bajo las condiciones de reacción empleadas por los autores, resultó ineficiente para promover la transformación de aminocarbonilación de alquinos con aminas aromáticas (menos nucleofílicas que las alifáticas),²¹ hecho común con el resto de contribuciones descritas al respecto en este campo (Esquema 5.7).^{17,21,155–160} Teniendo en cuenta esto, quisimos comparar bajo nuestras condiciones óptimas de reacción la actividad catalítica del material de referencia [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, diseñado en la presente tesis, con el material [Pd/C]-ca (Tabla 5.12). Como se observa en la Tabla 5.12, la aminocarbonilación oxidativa de **57** con **56** y CO/O₂ en presencia de [Pd/C]-ca tan solo generó un 57% de **57** (Tabla 5.12, entrada 1), en comparación con el 96% de **57** que se obtiene en presencia de nuestro material de referencia (Tabla 5.12, entrada 2).

Con el fin de evaluar el valor de TON (eficiencia catalítica) en la reacción tanto para nuestro material de referencia como para el comercial empleado por Bhanage, primero se intentó analizar el contenido accesible real de Pd en los dos materiales mediante quimisorción de CO. Sin embargo, la interacción del CO, débilmente ácido, con la propia matriz soporte con propiedades básicas en el caso del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300¹⁸⁷ y la imposibilidad de hacer los pellets necesarios para la realización de este análisis en el caso del material [Pd/C]-ca, nos forzó a tener en cuenta todo el paladio presente en los materiales como paladio accesible para el cálculo de TON. Al llevar a cabo la reacción test con un 2.5 mol% de Pd tanto en presencia del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 como de [Pd/C]-ca durante 16 horas (Tabla 5.12, entradas 1 y 2) se obtuvo un valor TON de 40 y 23, respectivamente, indicando de nuevo la mayor eficiencia de nuestro material respecto al comercial. De hecho, al llevar a cabo la reacción con 1 mol% Pd durante 72 horas con nuestro material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se pudieron alcanzar valores de TON cercanos a 50 (Tabla 5.12, entrada 4).

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 12. Comparación de la actividad catalítica del material óptimo de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 con el de [Pd/C]-ca en la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56**.



Entrada ^a	Catalizador (mol%)	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b	TON ^c
1 ^d	[Pd/C]-ca (2.5)	>99	57	23
2	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (2.5)	>99	96	40
3 ^e	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 (2.5)	>99	>99	41
4^e	[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (1)	54	49	48
5 ^e	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 (0.5)	26	17	34
6 ^e	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300 (0.25)	17	3	10

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), catalizador de Pd (0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. ^cRendimiento de **57** en función del mol% de Pd considerando que todo el Pd del catalizador es activo. ^d[Pd/C]-ca hace referencia a un catalizador de Pd/C disponible comercialmente con un 10% en peso de Pd. ^eEl tiempo de la reacción fue de 72 horas.

5.3.6. Estudio cinético y mecanístico de la reacción

El estudio cinético de la reacción de aminocarbonilación oxidativa del alquino **55** con la amina **56** y CO/O₂ en presencia del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se muestra en la Figura 5.15. Como se observa, existe un periodo de inducción (P.I.) de unos 15 minutos y la velocidad inicial para la formación de **57**, calculada a tiempos iniciales (tras superar el periodo de inducción), es de 5.5 %/h, alcanzándose un 96% de producto a las 16 h. La existencia del periodo de inducción en la reacción apunta a que las especies de Pd

presentes en el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (material pirolizado a 300 °C durante 3 horas) no son las especies realmente activas en la reacción. Para profundizar más en detalle en este concepto clave, se decidió estudiar la cinética del proceso de aminocarbonilación de **55** a 80 °C en presencia de los materiales de Pd sometidos a diferentes pretratamientos térmicos anteriormente citados, tales como [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (material calcinado a 300 °C, 3 h), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (material reducido a 300 °C, 3 h) y una última versión del material definida como [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (material pirolizado a 300 °C, 3 h y reducido luego a 200 °C, 2 h).

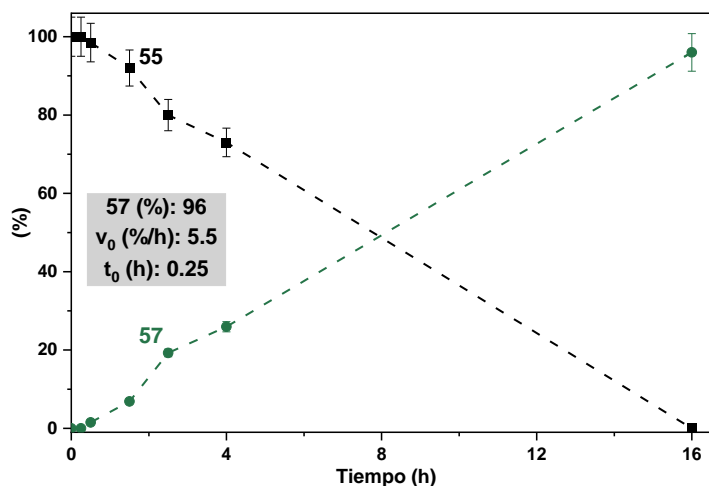
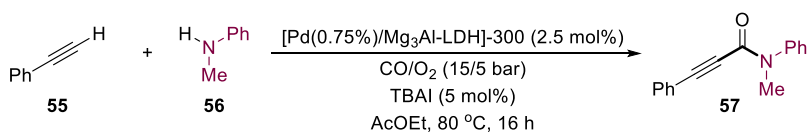


Figura 5. 15. Perfil cinético de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa el porcentaje remanente del alquino **55** y en verde el rendimiento de la propiolamida **57**.

Como se puede observar en la Figura 5.16, la cinética de la reacción catalizada por [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B), material calcinado, mostró un periodo de inducción de

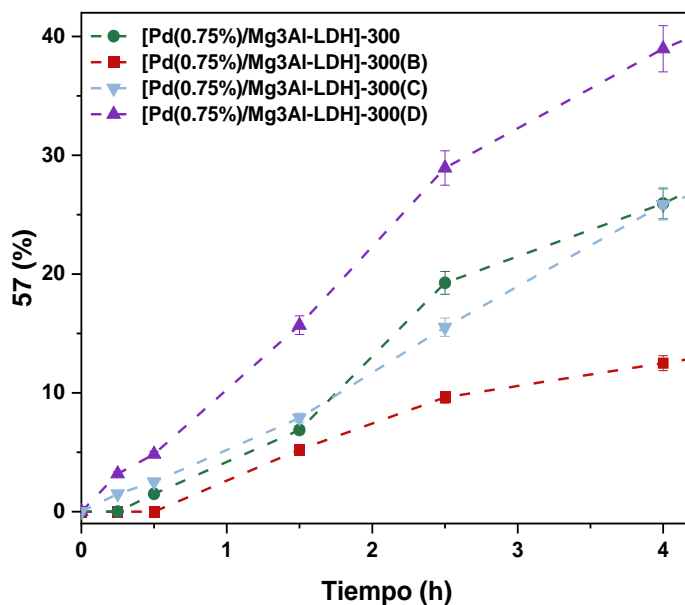
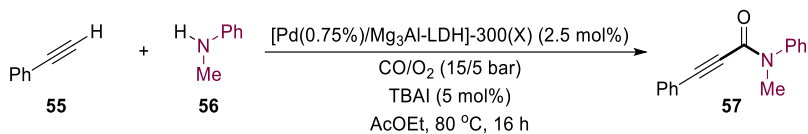


Figura 5. 16. Perfiles cinéticos de las reacciones de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** hechas con los catalizadores de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(X), los cuales han sido sometidos a diferentes pretratamientos. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(X) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En verde se representan los resultados obtenidos al emplear como catalizador el material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (pirolizado a 300 °C durante 3 horas), en rojo los correspondientes a la reacción hecha con el catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (calcinado a 300 °C durante 3 horas), en azul se representan los resultados obtenidos al emplear el material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (reducido a 300 °C durante 3 horas) y en morado aparecen los resultados obtenidos al utilizar el catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (pirolizado a 300 °C durante 3 horas y luego reducido a 200 °C durante 2 horas).

30 minutos. En cambio, las reacciones en presencia de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) o [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), ambos materiales sometidos a un proceso de hidrogenación, no mostraron periodo de inducción. Los perfiles cinéticos completos de

estas reacciones pueden encontrarse en la sección experimental (Figuras 5.42, 5.43 y 5.44, respectivamente). Además en la Figura 5.17, se muestran las velocidades iniciales y rendimientos finales correspondientes a los cuatro materiales. Es interesante destacar que los mejores resultados en cuanto a rendimiento de **57** y velocidad inicial (99% y 10.4 %/h) se obtuvieron con el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) como catalizador

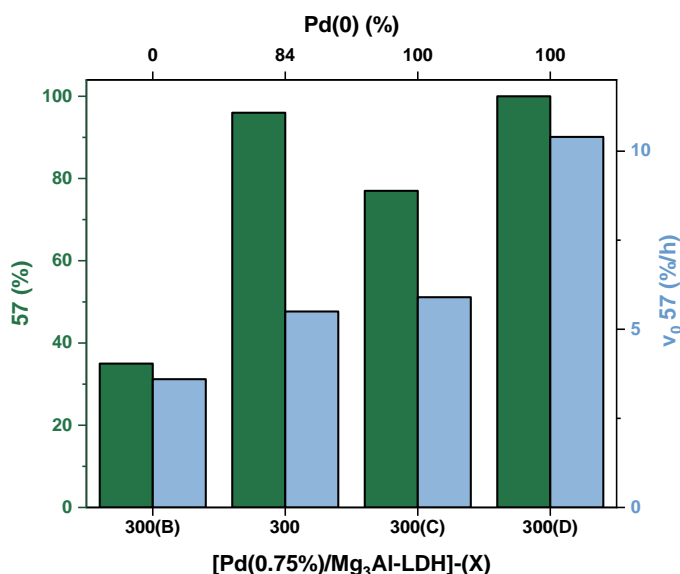
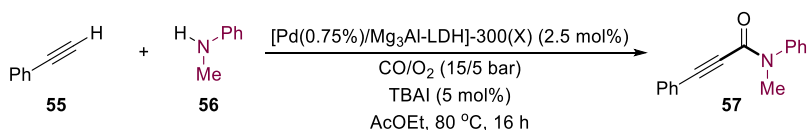


Figura 5. 17. Estudio de la síntesis de la propiolamida **57** a través de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** empleando materiales de Pd sometidos a distintos pretratamientos. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(X) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Los rendimientos de la propiolamida **57** y la velocidad inicial de la reacción se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. En verde se representan los rendimientos finales de la propiolamida **57**, mientras que en azul se representan las velocidades iniciales de las reacciones. Los catalizadores utilizados son el de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (pirolizado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (calcinado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (reducido a 300 °C durante 3 horas) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (pirolizado a 300 °C durante 3 horas y luego reducido a 200 °C durante 2 horas).

(pirolizado a 300 °C e hidrogenado a 200 °C). Sin embargo, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (material solo hidrogenado a 300 °C) dio lugar a rendimientos más bajos de **57** (77%) y una menor velocidad inicial (5.9 %/h). Por otra parte, con el material únicamente calcinado a 300 °C, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B), se obtuvieron los peores resultados, 35% de rendimiento y una velocidad inicial de 3.6 %/h.

Con el fin de determinar qué especies de Pd constituyen cada uno de los cuatro materiales estudiados y así poder establecer una relación estructura - actividad que nos lleve a deducir cuál es la especie de Pd realmente activa en el proceso, los materiales se analizaron mediante XPS (Figura 5.18). El espectro de XPS de Pd 3d del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se pudo deconvolucionar en cuatro picos correspondientes a dos dobletes: uno de ellos a 334.4 eV (3d_{5/2}) y 339.8 eV (3d_{3/2}) perteneciente al Pd(0), y el otro a 336.0 eV (3d_{5/2}) y 341.4 eV (3d_{3/2}) correspondiente al Pd(II).¹⁷⁶ Teniendo en cuenta que la profundidad de medida que se alcanza en la muestra analizada mediante XPS es de alrededor de 6 - 8 nm, se pudo calcular que en este material había un 84% de Pd(0). En cambio, en el caso del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) tan solo se detectó la presencia de un doblete a 336.6 eV (3d_{5/2}) y 341.8 eV (3d_{3/2}) correspondiente al Pd(II). Ambos materiales sometidos a procesos de hidrogenación, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), mostraron en su XPS de Pd 3d únicamente un doblete a 334.4 - 334.5 eV (3d_{5/2}) y 339.7 - 339.9 eV (3d_{3/2}) característico de Pd(0).

Así, es de destacar que los materiales que presentan únicamente especies de Pd(0) son los únicos capaces de mediar la reacción sin un periodo de inducción, mientras que los materiales que presentan en su estructura especies de Pd(II) sí presentan un periodo de inducción, mayor en el caso del material que contiene únicamente Pd(II). Esta observación es sorprendente ya que apuntaría a que para iniciar la reacción se necesitarían especies de Pd(0) y, como se ha comentado a lo largo de este capítulo, este tipo de carbonilaciones oxidativas se suelen catalizar por Pd(II). Por otro lado, los materiales más activos catalíticamente son, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), ambos sometidos a un proceso de pirólisis durante su síntesis.

Es importante señalar que el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) se caracterizó mediante difracción de rayos X (Figura 5.36 de la sección experimental), termogravimetría (Figura 5.38 de la sección experimental) y RMN de ²⁷Al (Figura 5.39 de la sección experimental), confirmando que su estructura corresponde a especies de Pd estabilizadas sobre una matriz sólida de tipo dh-LDH.^{175,181}

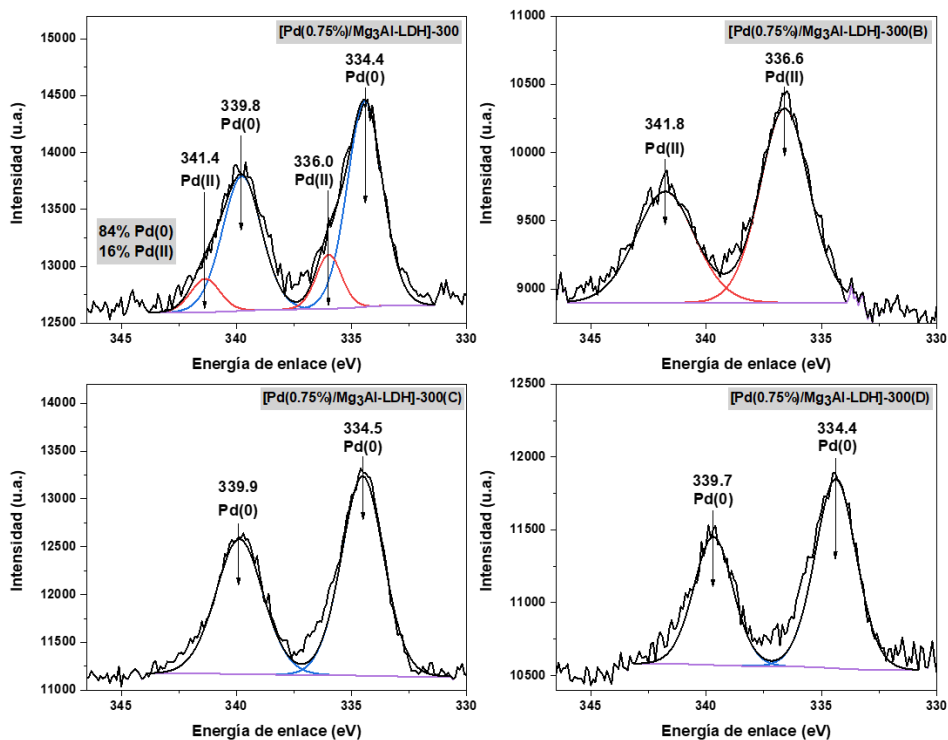


Figura 5. 18. Espectros de XPS de Pd 3d de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (pirolizado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (calcinado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (reducido a 300 °C durante 3 horas) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (pirolizado a 300 °C durante 3 horas y luego reducido a 200 °C durante 2 horas).

Para conocer en más profundidad las propiedades de estos materiales, se analizaron los espectros de XPS de Mg 1s en comparación con el del soporte [Mg₃Al-LDH]-300 (Figura 5.19). En estos puede observarse que la energía de enlace del Mg se desplaza a valores de eV ligeramente superiores al comparar el soporte con los diferentes materiales, probablemente indicando una transferencia electrónica desde los grupos Mg²⁺- OH y las especies de Pd.¹⁸²

Como se ha comentado, los materiales que resultan más activos son aquellos sometidos a un proceso de pirólisis, sin embargo los únicos que no presentan período de inducción son los sometidos a un proceso de hidrogenación, bien a 200 o 300 °C, siendo más activo el reducido a 200 °C. Teniendo en cuenta este factor, se quiso estudiar la influencia que podía tener sobre el soporte [Mg₃Al-LDH]-300 y el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 el proceso de hidrogenación en función de la temperatura. Para ello, se llevó a cabo un

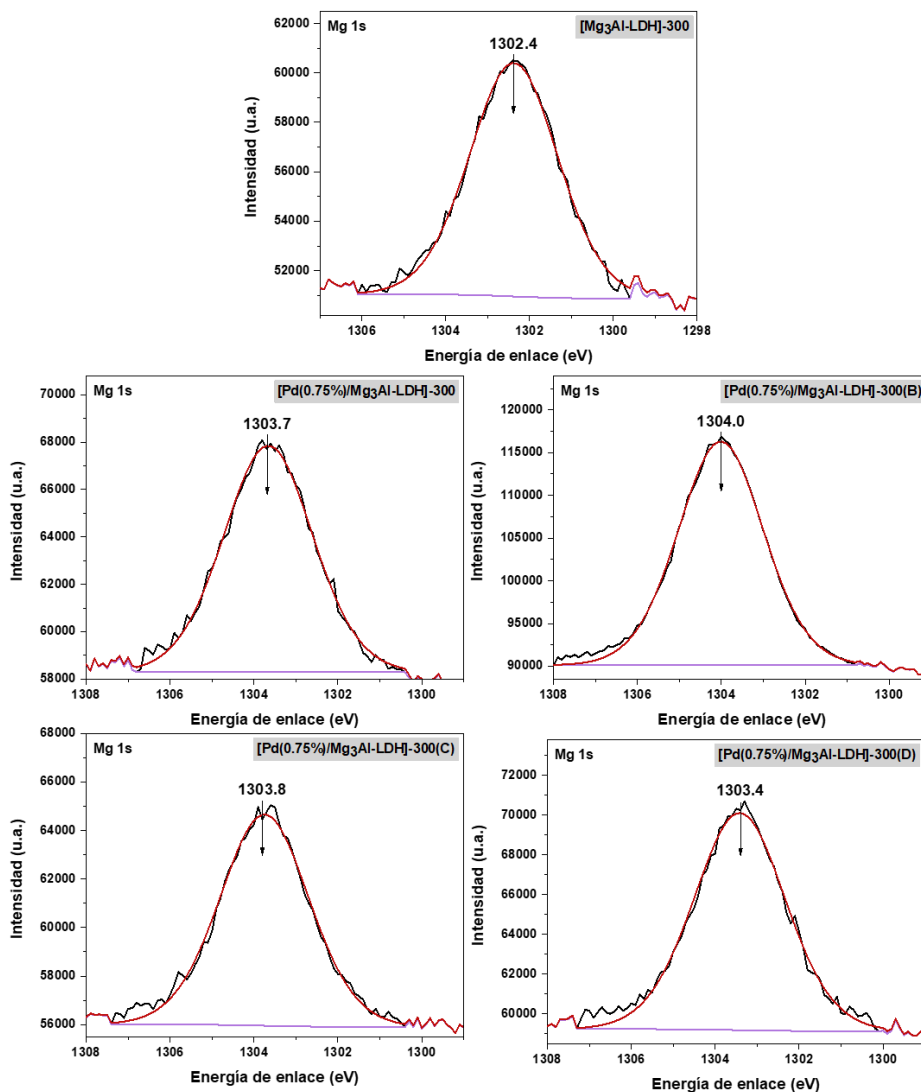


Figura 5. 19. Espectros de XPS de Mg 1s del soporte [Mg₃Al-LDH]-300 (pirolizado a 300 °C durante 3 horas) y de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (pirolizado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (calcinado a 300 °C durante 3 horas), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (reducido a 300 °C durante 3 horas) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (pirolizado a 300 °C durante 3 horas y luego reducido a 200 °C durante 2 horas).

análisis TPR de estos materiales para conocer la temperatura a la que adsorben hidrógeno, y por tanto se reducen, las diferentes especies que constituyen el material,

en presencia de un flujo de H₂ (Figura 5.20). El perfil de TPR de [Mg₃Al-LDH]-300 muestra la presencia de dos picos positivos principales a 404 y a 579 °C, que pueden ser debidos a la reducción del MgO que constituye el soporte.¹⁸⁸ Además, se observa también la presencia de un pico negativo a 492 °C, que se puede asociar con la liberación de H₂ por parte del soporte, ya que el MgO es capaz de almacenar H₂ eficientemente.^{188,189} En el caso de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, el análisis TPR muestra dos picos positivos principales a 413 y a 614 °C y uno negativo a 493 °C, que pueden asociarse con procesos de consumo o liberación de H₂ por parte del propio soporte,^{188,189} y no se observan picos asignables a la reducción de especies de Pd,¹⁹⁰ posiblemente debido a que la cantidad de H₂ liberado por parte del MgO presente en el soporte sea mucho mayor en comparación con la cantidad de H₂ consumida en la reducción del Pd(II) a Pd(0).¹⁸⁹

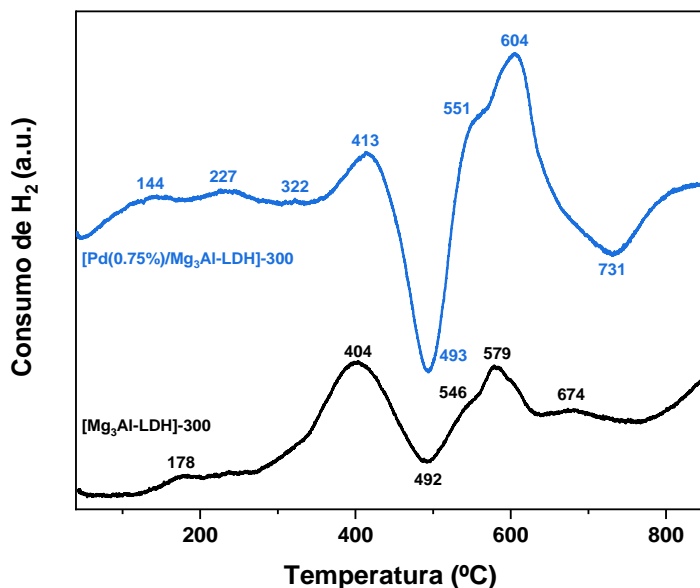


Figura 5. 20. Análisis TPR del soporte [Mg₃Al-LDH]-300 y del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300.

Por lo tanto, considerando que para obtener el material denominado como [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) su proceso de síntesis implica una reducción bajo flujo de H₂ a 300 °C durante 3 horas, estos resultados podrían estar indicando que parte del soporte se comienza a reducir a esas temperaturas, ocasionando cambios en sus propiedades fisicoquímicas y por tanto en su naturaleza, lo que repercute finalmente en su actividad catalítica (Figura 5.20). Sin embargo, en el caso del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) esto no llega a producirse, dado que, en este caso, la

síntesis de esta versión del sistema implica una etapa de reducción final de 200 °C, donde el propio soporte aún no sufre reducción alguna. Estas observaciones podrían justificar porque [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) es más activo catalíticamente que [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C).

En este punto nos planteamos que conocer la estructura del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 tras ser sometido a las condiciones de la reacción podría ayudar también a entender mejor el mecanismo de reacción, así como las relaciones estructura - actividad. Así, se registró el patrón de difracción de rayos X del material tras ser utilizado en un ciclo catalítico. En este experimento se observaron los picos anchos a valores de 2θ de 11.6, 36.6 y 60.9°, característicos de la dh-LDH, indicando que se preserva la naturaleza de este soporte (Figura 5.21). Además, no se observaron señales indicativas de la presencia de nanopartículas de Pd de un tamaño superior a 5 nm, descartando una posible sinterización de los centros metálicos.

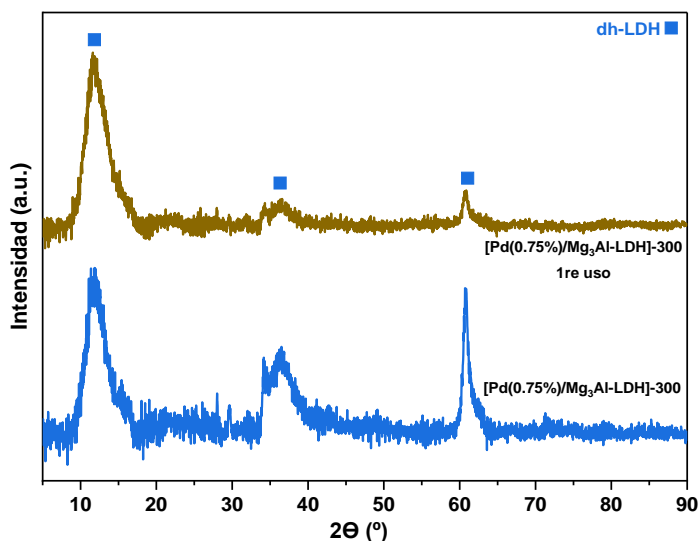


Figura 5. 21. Patrones de difracción de rayos X del material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y del material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 después de haber sido utilizado como catalizador en la reacción de aminocarbonilación oxidativa.

Asimismo, en el espectro de ²⁷Al-RMN, se muestra la presencia de las señales alrededor de 9 y 75 ppm, que indican la simetría octaédrica (*O_d*) y tetraédrica (*T_d*), respectivamente, de los átomos de Al en este material,^{178,179} lo que estaría indicando de nuevo que se mantiene la naturaleza estructural de origen (Figura 5.40 de la sección

experimental). A su vez, el análisis del material mediante técnicas de microscopía electrónica HAADF-HRSTEM, mostró una buena dispersión de las nanopartículas de Pd a lo largo del soporte, con un tamaño medio de alrededor de 3.3 nm, indicando un ligero aumento de tamaño de las mismas respecto a los 2.8 nm detectados en el caso del material fresco (Figura 5.22, comparar con Figura 5.11).

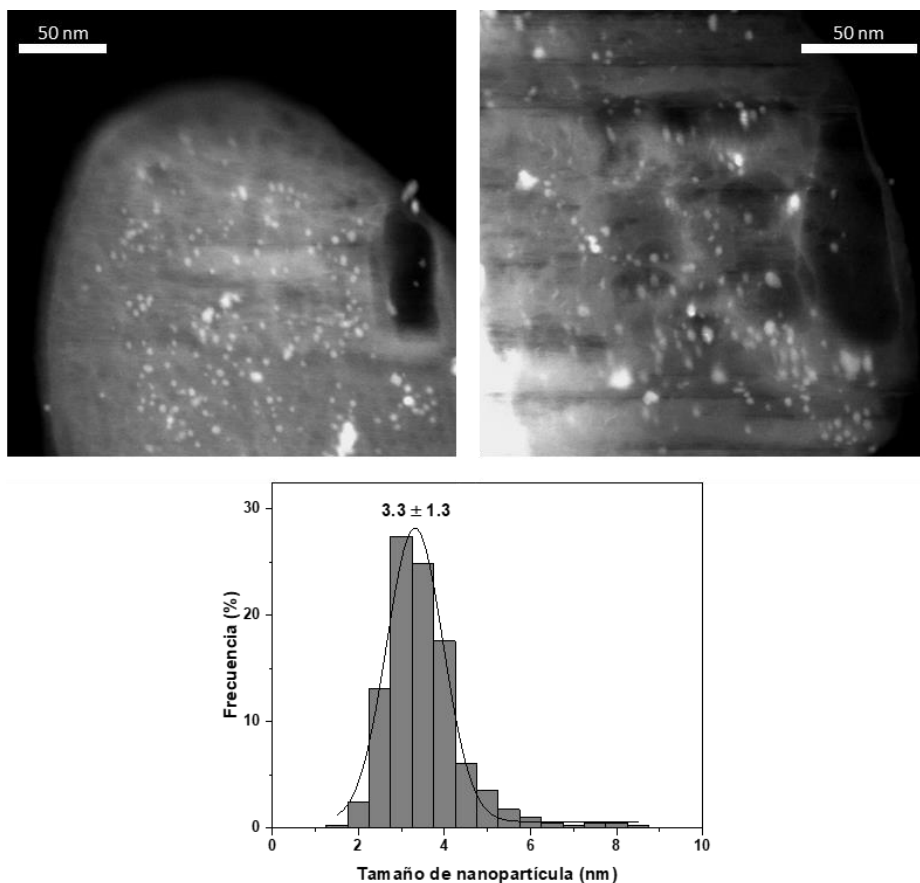
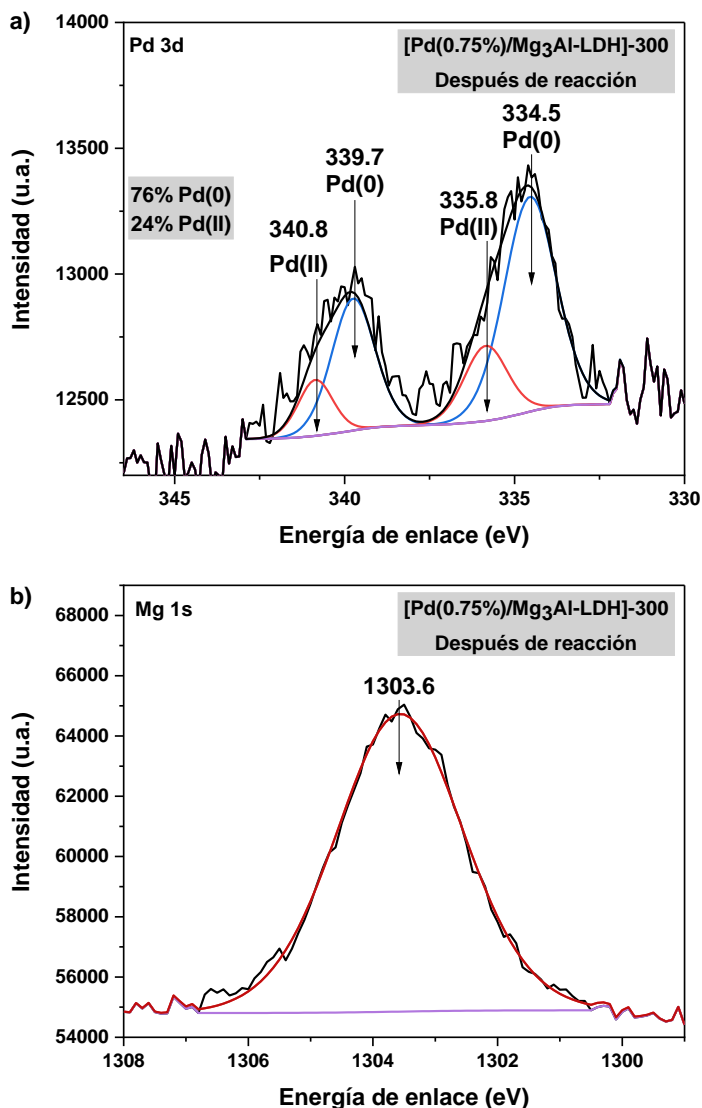


Figura 5. 22. Imágenes de STEM y distribución del tamaño de las nanopartículas de Pd del material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 después de ser utilizado como catalizador en la reacción de aminocarbonilación oxidativa.

Finalmente, el análisis de espectroscopia XPS del material utilizado en la reacción (Figura 5.23), muestra en la región de Pd 3d la presencia de dos dobletes correspondientes a las especies de Pd(0) y de Pd(II) con una proporción de Pd(0) de 76% y de 24% de Pd(II), similar a la proporción encontrada en el material fresco, con una mayor proporción de

Pd(II) (Figura 5.18). El espectro XPS de Mg 1s mostró una señal a valores de energía de enlace muy similares a los obtenidos previamente (Figura 5.19). Además, se detectó también la presencia de un doblete situado en la región de I 3d con máximos a 618.5 eV (3d_{5/2}) y 630.0 (3d_{3/2}). Se ha descrito que la señal 3d_{5/2} del yodo para casos en las que el yodo atómico se encuentra localizado sobre superficies metálicas, aparece entre 618.5 y 619.7 eV,¹⁹¹ lo que coincide con lo observado aquí. Este hecho podría estar indicando



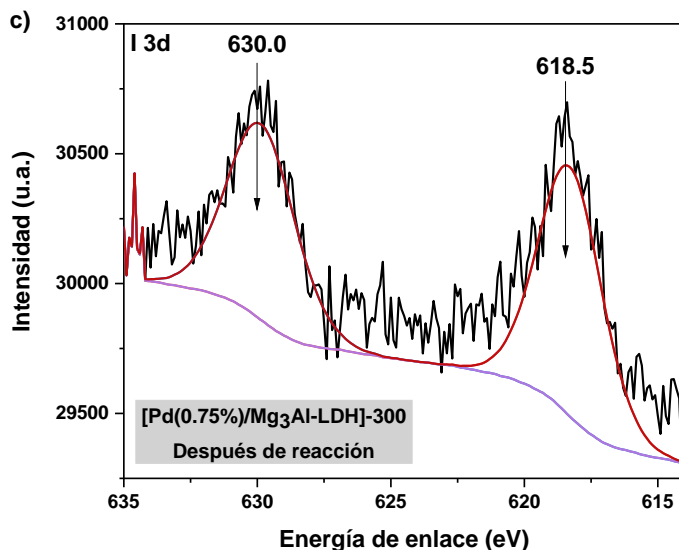
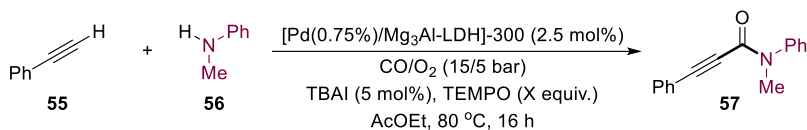


Figura 5. 23. Espectros de XPS de: a) Pd 3d, b) Mg 1s y c) I 3d del material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 después de ser utilizado en un ciclo catalítico como catalizador de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57**.

que el yodo procedente del TBAI estaría interaccionando con las nanopartículas de Pd presentes en la superficie del soporte dh-LDH durante el ciclo catalítico formando especies de [PdI₂].^{155,192}

Con el fin de determinar si el proceso de aminocarbonilación estudiado transcurría mediante un mecanismo radicalario, se decidió llevar a cabo la reacción test en presencia de un captador de radicales libres como es el TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo).¹⁹³ Como se puede observar en la Tabla 5.13, en presencia tanto de 0.5 o 1 equivalente de TEMPO respecto al alquino **55**, la reacción transcurre con resultados similares, descartando la posibilidad de que el proceso esté mediado por un mecanismo radicalario.

Tabla 5. 13. Influencia de la adición de TEMPO en el proceso de aminocarbonilación oxidativa.



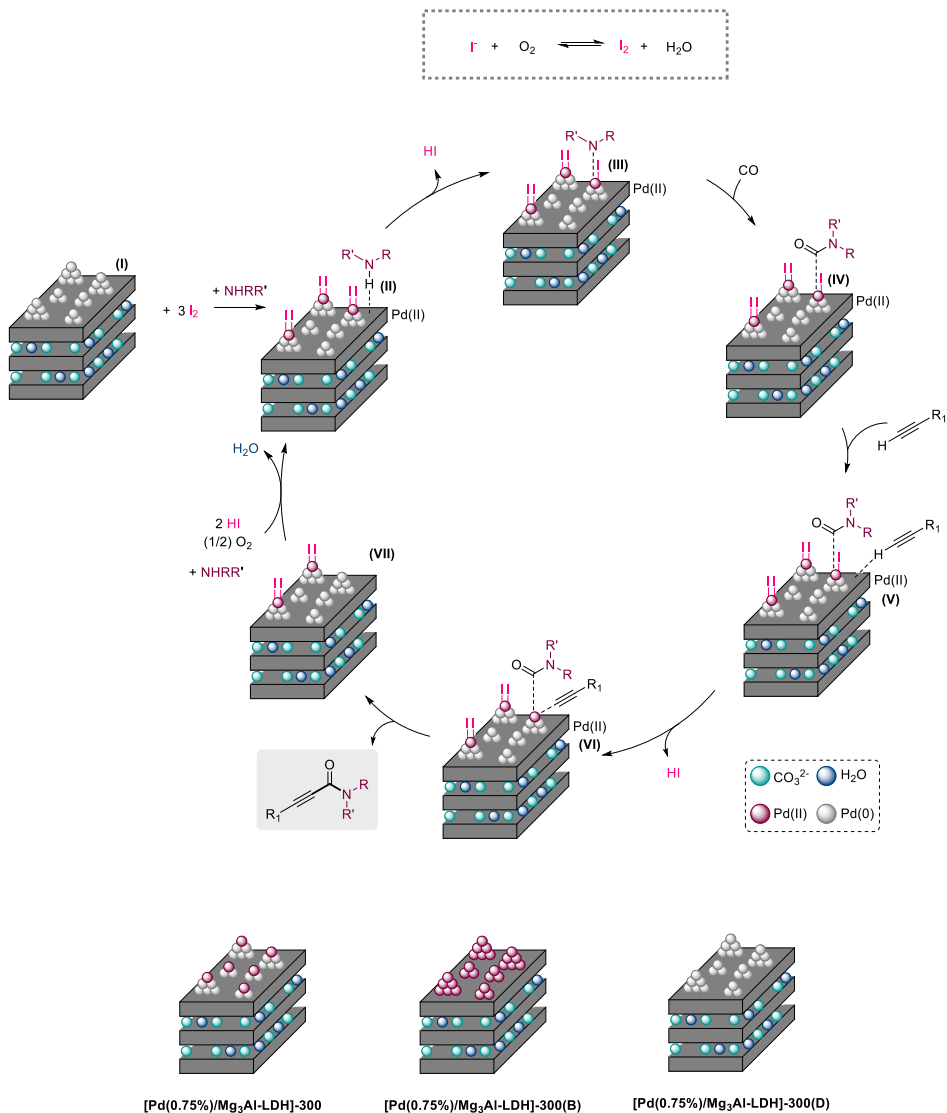
Entrada ^a	Tempo (equiv.)	Conv. 55 (%) ^b	57 (%) ^b
1	0	>99	96
2	0.5	92	80
3	1	88	80

^aCondiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), TEMPO (0 - 0.127 mmol, 0 - 1 equiv.), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. ^bLas conversiones de **55** y los rendimientos de **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno.

5.3.7. Mecanismo de reacción propuesto

En base a los experimentos realizados y teniendo en cuenta todas las aportaciones previas en este campo,^{17,155,156,158} se ha propuesto un mecanismo de reacción para el material más activo [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) en el que se considera que las especies activas son centros de [PdI₂] (Esquema 5.10, arriba).^{155,156} Para explicar la ausencia de periodo de inducción en los materiales compuestos únicamente por Pd(0), se propone que el yoduro generado a partir de TBAI y presente en cantidades catalíticas, sufre en las condiciones de reacción una oxidación rápida para dar lugar a I₂. Así, el material basado en nanopartículas de Pd(0) puede dar lugar a una reacción redox con I₂ para generar los centros activos de [PdI₂]. Se propone que los centros básicos de la matriz dh-LDH promueven la activación del enlace N-H de la amina (intermedio II), la cual posteriormente reacciona con los centros de [PdI₂] para formar el intermedio (III), dando HI como subproducto. A continuación, ocurriría la formación del intermedio carbonílico (IV) mediante inserción del CO en el enlace N-Pd, seguida de la activación del enlace C-H del alquino por los centros básicos del material (intermedio V) y coordinación al Pd con formación concomitante de HI. Finalmente, la etapa de eliminación reductiva, generaría la correspondiente propiolamida y el intermedio VII,

que en presencia de oxígeno e ioduros puede reoxidarse para dar lugar al catalizador activo cerrando el ciclo catalítico.



Esquema 5. 10. Mecanismo propuesto para la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre alquinos y aminas secundarias catalizada por el material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (arriba) y esquema de la estructura de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (abajo).

Así este mecanismo explicaría que la reacción funcione mejor con el doble de moles de TBAI respecto al catalizador de Pd. Además, la baja actividad catalítica del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B), conteniendo únicamente especies de Pd(II), sería razonable teniendo en cuenta que este material tendría dificultades en formar los centros de [PdI₂] en ausencia de ioduros. El periodo de inducción de 15 minutos en el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 conteniendo un 16% de Pd(II) (Esquema 5.10, abajo) podría deberse a la distribución más superficial de estas especies que dificulten la formación de los centros [PdI₂] a partir de Pd(0).

5.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D)

En el apartado 5.3.6., se ha demostrado la estabilidad estructural del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, tras ser sometido a las condiciones de reacción, mediante el empleo de las técnicas de DRX, microscopía electrónica HAADF-STEM, ²⁷Al-RMN y XPS (Figuras 5.21, 5.22, 5.23 y Figura 5.40 de la sección experimental).

Para evaluar de manera independiente la heterogeneidad de los sistemas [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) en el proceso catalítico, se empleó la prueba de filtrado del material para cada uno de ellos (Figura 5.45 de la sección experimental y Figura 5.24, respectivamente). Para ello, transcurrido un tiempo de reacción definido (en el cual el rendimiento de **57** sea <20%) el autoclave que contenía el vial con la reacción a 80 °C se atemperó, despresurizó y se abrió para separar el material de la mezcla de reacción mediante centrifugación. A continuación, el líquido de reacción se pasó a un nuevo vial que posteriormente se colocó dentro del autoclave para volverlo a someter a las condiciones de reacción hasta completar las 16 horas. El valor de rendimiento de **57** observado por GC a tiempos finales se correspondía exactamente con aquel encontrado justo antes de llevar a cabo la separación del material sólido. El análisis ICP de la mezcla de reacción separada del material en ambos casos mostró que tan solo un 3% (0.01 mg) del paladio total presente en el sistema había sido lixiviado a la misma. Estas observaciones indicarían que las especies de Pd lixivias desde cada una de las versiones del material no resultan activas para catalizar el proceso de aminocarbonilación.

Paralelamente, se llevó a cabo el análisis ICP de los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) recuperados tras 16 horas de reacción. Para ello cada uno de los materiales se separó de la mezcla de reacción mediante centrifugación,

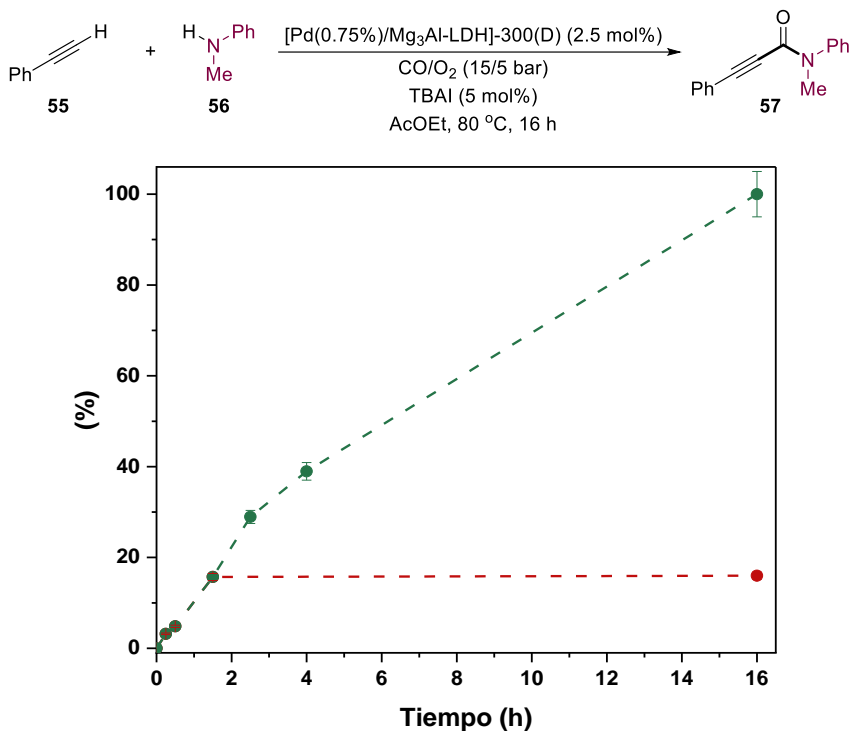


Figura 5. 24. Experimento de filtrado del catalizador para la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** empleando el catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D). Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57** alcanzados en la reacción en la que no se retiró el catalizador, mientras que en rojo se representan los rendimientos de este producto alcanzados en la reacción en la que se retiró el catalizador al cabo de las 1.5 horas.

y posteriormente se lavó adecuadamente con *n*-hexano, acetato de etilo y acetona, se secó a 100 °C a vacío durante 2 horas y se pirolizó a 300 °C bajo flujo de N₂ durante 3 horas a 2 °C/min para eliminar la presencia de materia orgánica. Estos análisis revelaron un contenido de paladio en peso de alrededor de 0.72%, muy semejante al 0.75% original presente en el material fresco. Todos estos resultados estarían indicando que los sistemas heterogéneos de Pd diseñados aquí, tanto en su versión solo pirolizada, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, como pirolizada y reducida, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-

300(D), son materiales sólidos relativamente robustos y estables bajo las condiciones de reacción empleadas.

Por razones prácticas, el estudio de reutilizabilidad del catalizador se llevó a cabo empleando el sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (solo pirolizado) (Figura 5.25). Para ello, se decidió escalar la reacción por un factor de 10 y el material empleado en cada nuevo ciclo catalítico, se sometió antes a un tratamiento de pirólisis a 300 °C durante 3 horas con el fin de eliminar la materia orgánica presente. Como se muestra, el sistema catalítico pudo ser reutilizado hasta en tres ciclos catalíticos consecutivos sin observarse

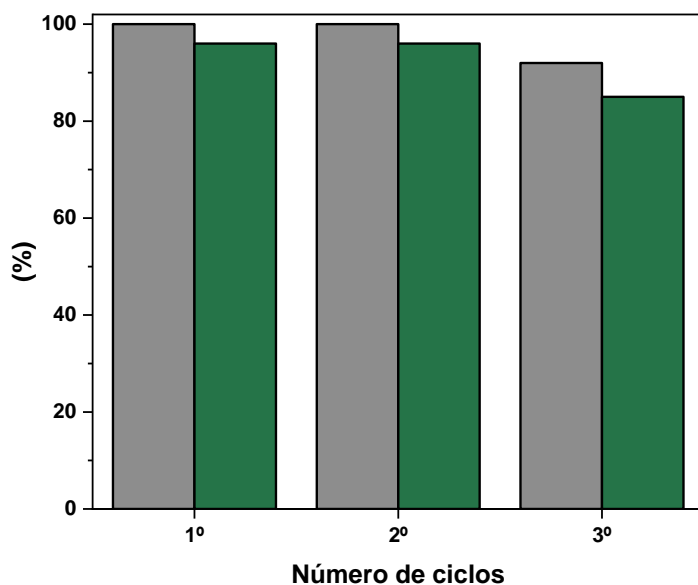
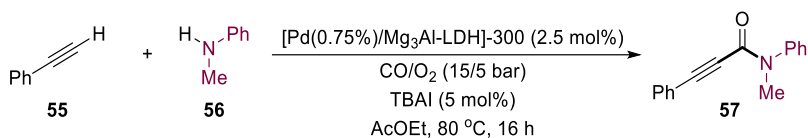


Figura 5. 25. Estudio de la reutilizabilidad del sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57**. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (140 μ L, 1.27 mmol), *N*-metilanilina **56** (210 μ L, 1.9 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (451 mg, 0.032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (23 mg, 0.062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (193 mg, 0.9 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (10 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris se representan las conversiones del alquino **55** y en verde los rendimientos de la propiolamida **57**.

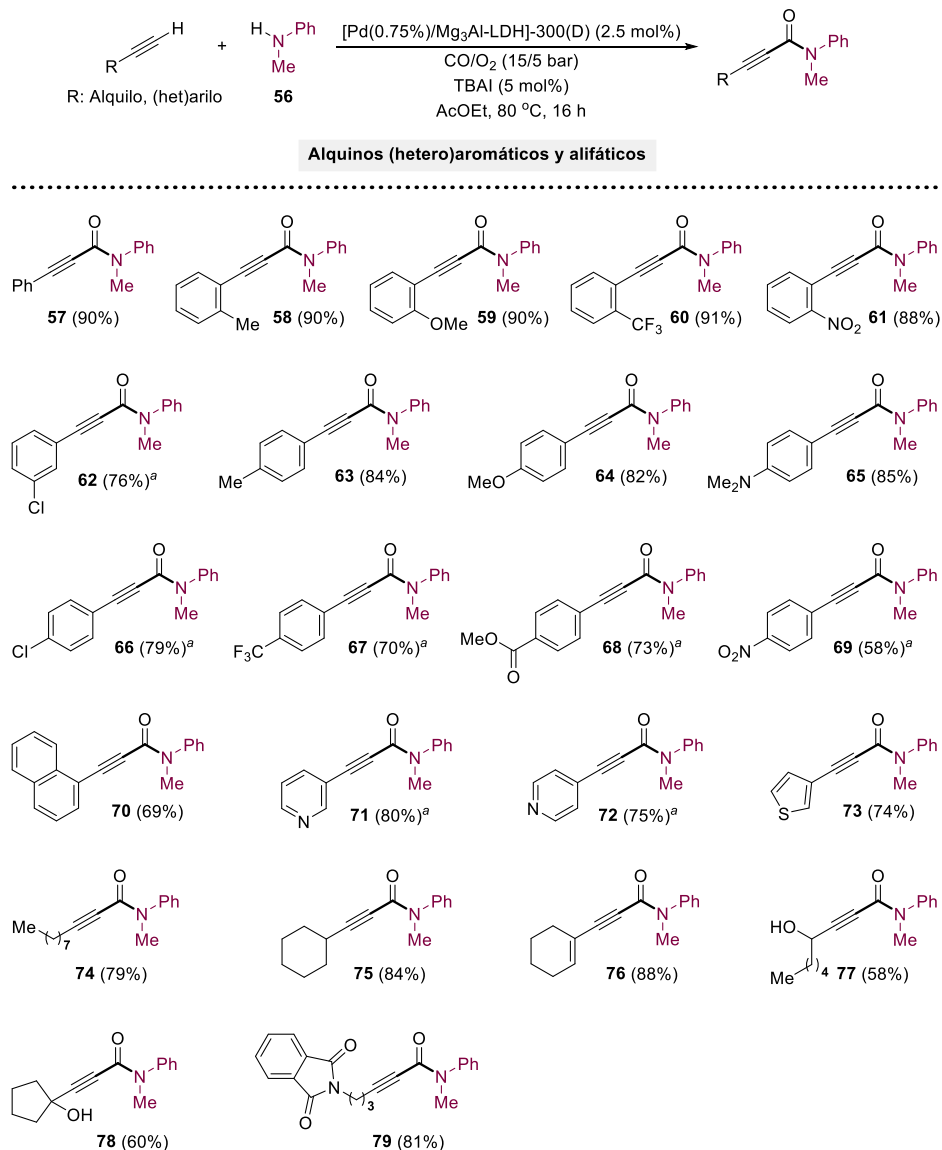
una disminución significativa de su actividad catalítica. Como ya hemos dicho antes, el estado estructural del material tras ser empleado en el primer ciclo catalítico fue ya discutido en el apartado 5.3.6., donde se vio, mediante el uso de diversas técnicas de caracterización, que el sistema resultaba ser estable bajo las condiciones de reacción.

5.3.9. Estudio de la generalidad de la reacción

Tras haber demostrado la robustez y reutilizabilidad del sistema heterogéneo de paladio diseñado aquí, nuestro interés se centró en investigar el rango de aplicabilidad sintética del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) para la obtención de diferentes propiolamidas (Esquemas 5.11 - 5.14). La reacción entre una gran variedad de alquinos y la *N*-metilanilina (**56**) permitió obtener >20 propiolamidas diferentes con muy buenos rendimientos incluyendo alquinos aromáticos, heteroaromáticos y alifáticos (Esquema 5.11). Alquinos aromáticos sustituidos en posición *orto*, *meta* o *para* del anillo de benceno con grupos funcionales electrón-dadores o electrón-aceptores generaron las correspondientes *N*,3-arilpropiolamidas **57** - **69** con rendimientos aislados de 58 - 91%. Es de destacar que diversos grupos funcionales presentes en el correspondiente fenilacetileno tales como halógenos, trifluorometilo, éster o nitro no sufrieron ninguna alteración en nuestra metodología. A su vez, el naftilacetileno y diversos alquinos heteroaromáticos, incluyendo aquellos conteniendo fragmentos de piridina, isopiridina o tiofeno, se convirtieron en las deseadas propiolamidas **70** - **73** con buenos resultados (69 - 80% de rendimiento aislado). Finalmente, el protocolo catalítico desarrollado resultó también efectivo para su aplicación en la aminocarbonilación de diversos alquinos alifáticos obteniéndose las propiolamidas **74** - **79** con rendimientos aislados entre 58 - 88%. Cabe destacar aquí que el empleo de alquinos alifáticos en este tipo de procesos de aminocarbonilación, los cuales se encuentran mucho menos activados que los aromáticos frente a la activación C-H, resulta un reto complicado.¹⁷

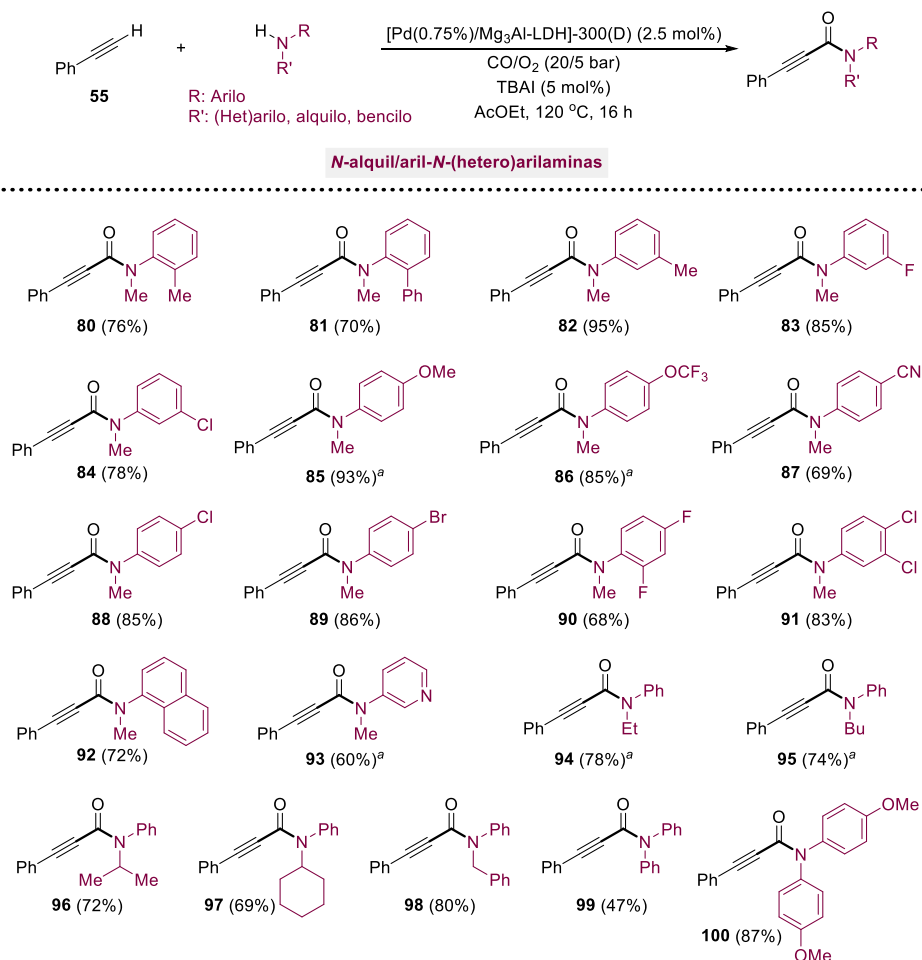
Como ya se dijo al inicio de este capítulo, la principal limitación sintética de los diferentes protocolos catalíticos desarrollados para llevar a cabo la aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas en presencia de CO es su total ineffectividad frente a aminas aromáticas, mucho menos nucleofílicas que las aminas alifáticas (Esquema 5.7).^{17,21,155-160} Visto que nuestro sistema heterogéneo de paladio resulta eficiente para la aminocarbonilación de una amina aromática, el siguiente paso fue comprobar el alcance de nuestro protocolo catalítico para promover la aminocarbonilación de fenilacetileno **55** con una amplia variedad de *N*-alquil/aril-*N*-(hetero)arilaminas (Esquema 5.12). Una

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH



Esquema 5. 11. Síntesis de propiolamidas a partir de alquinos terminales (hetero)aromáticos o alifáticos y la *N*-metilanilina (**56**). Condiciones de reacción estándar: alquino terminal (0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en sílica se muestran entre paréntesis. ^aReacción hecha con una mezcla de CO/O₂ de (20/5 bar) a 120 °C.

gran variedad de anilinas *N*-metil sustituidas conteniendo diferentes tipos de monosustitución en el anillo de benceno en posición *orto*, *meta*, *para*, o incluso disustituidas, pudieron ser empleadas junto con el alquino **55**, para obtener las correspondientes *N*,3-arylpropiolamidas **80** - **91** con muy buenos rendimientos aislados (68 - 93%). Generalmente se trabajó bajo una mezcla de CO/O₂ (20/5 bar) y a 120 °C.



Esquema 5. 12. Síntesis de propiolamidas a partir del fenilacetileno (**55**) y de *N*-alquil/aryl-*N*-(hetero)arilaminas. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL, 0.127 mmol), amina (0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), CO/O₂ (20/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 120 °C durante 16 horas. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en sílica se muestran entre paréntesis. ^aReacción hecha con una mezcla de CO/O₂ de (15/5 bar) a 80 °C.

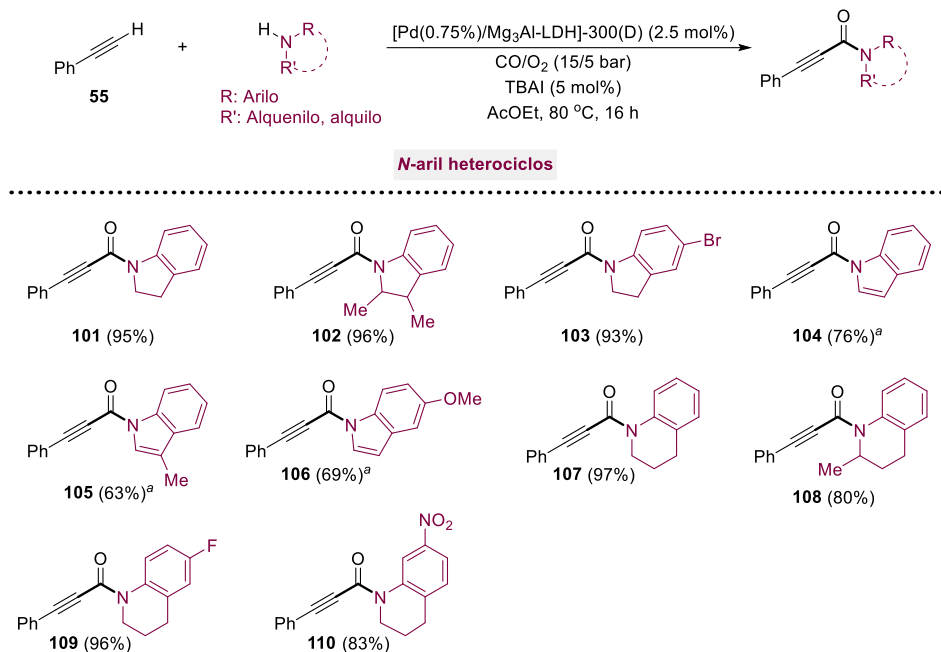
También aquí, en todos los casos se observó una tolerancia total hacia los grupos sustituyentes presentes en el anillo de la amina aromática.

El empleo de *N*-naftil-*N*-metilanilina o de una *N*-metilanilina heteroaromática generó también las deseadas propiolamidas **92** y **93** con buenos rendimientos (72 y 60%, respectivamente). Adicionalmente, diversas *N*-alquil-anilinas conteniendo sustituyentes tipo alquilo en el átomo de *N* distintos a metilo, fueron convertidas eficientemente a las correspondientes propiolamidas **94** - **98** con rendimientos de 69 - 80%. Finalmente, incluso aminas aromáticas mucho menos activadas tales como la *N,N*-difenilamina y el análogo estructural derivado conteniendo un grupo *p*-OMe en cada uno de los anillos generaron las deseadas propiolamidas **99** y **100** con rendimientos del 47 y 87%.

Los indoles, las indolinas y las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas son *N*-heterociclos de estructura bicíclica en los que el átomo de nitrógeno está directamente unido a un anillo de benceno. Este tipo de heterociclos nitrogenados son de gran interés ya que forman parte de una amplia variedad de productos naturales y están presentes en moléculas con interesantes actividades biológicas, incluso algunas de ellas ya establecidas como medicamentos.¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ Al tratarse de compuestos constituidos por un átomo de nitrógeno directamente unido a un anillo aromático, su nucleofilia es muy baja, y por lo tanto, resultan ser sustratos inoperantes en los protocolos catalíticos de aminocarbonilación con alquinos y CO descritos hasta ahora. De hecho, la síntesis de propiolamidas basadas en indoles, indolinas o tetrahidroquinolinas como reactivos de partida solo se conoce mediante el uso de procedimientos orgánicos clásicos que implican el uso de ácidos fenilpropiónicos, cloruro de oxalilo, DCC y/o DMAP.^{22,57-61,73,76,82,88,95,198,199} Estos derivados propiolamida ofrecen acceso a un tipo de heterociclos sofisticados multicíclicos, difíciles de obtener por otras metodologías, por lo que el desarrollo de protocolos catalíticos para promover eficientemente la aminocarbonilación oxidativa de este tipo de derivados *N*-arilamina (indoles, indolinas o tetrahidroquinolinas) junto con alquinos resulta de gran relevancia.^{82,198,200,201}

El empleo de nuestro material heterogéneo [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) como catalizador promovió eficientemente el proceso de aminocarbonilación oxidativa de **55** con diversas indolinas, indoles y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, generando las correspondientes propiolamidas **101** - **110** con muy buenos rendimientos (63 - 97%, Esquema 5.13). Diferentes tipos de sustituyentes tanto de naturaleza electro-dadora como aceptora, incluyendo el átomo de bromo, presentes en los sustratos de partida *N*-heterociclo implicados, toleraron perfectamente el protocolo catalítico. Dada la menor nucleofilia del átomo de nitrógeno en el caso de los derivados tipo indol en comparación

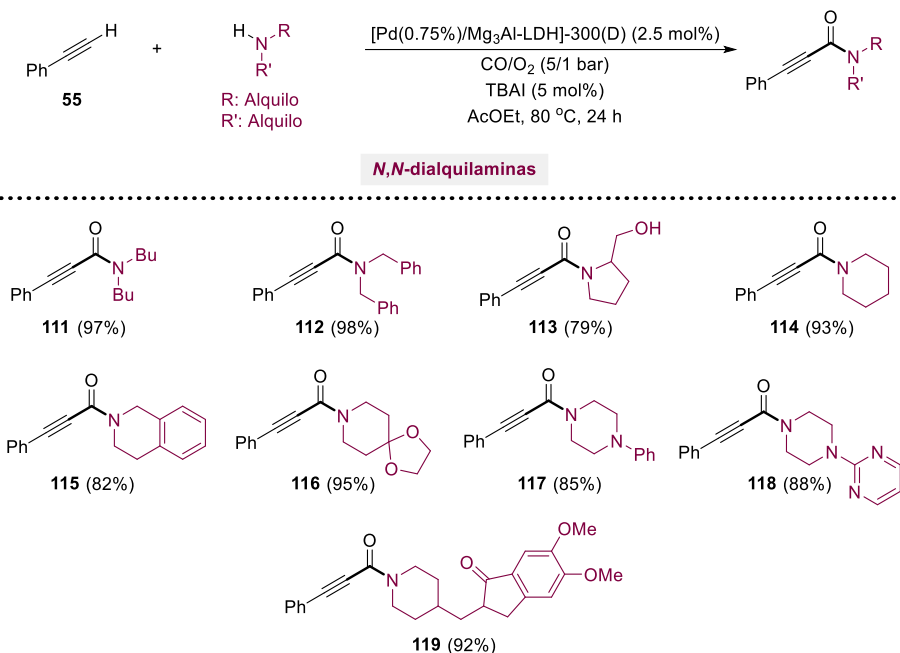
con los otros dos tipos de *N*-heterociclos empleados, la temperatura de reacción debió ser aumentada hasta 120 °C en esos casos, con el fin de optimizar el rendimiento final de los productos **104** - **106** obtenidos.



Esquema 5. 13. Síntesis de propiolamidas a partir del fenilacetileno (**55**) y de indolinas, indoles y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), amina (0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en sílica se muestran entre paréntesis. ^aReacción hecha con una mezcla de CO/O₂ de (20/5 bar) a 120 °C.

Finalmente, la aplicación de nuestro protocolo sintético al empleo de aminas secundarias alifáticas, tanto lineales como cíclicas, generó las correspondientes *N,N*-dialquilpropiolamidas **111** - **119** con excelentes rendimientos (79 - 98%, Esquema 5.14). Dada la mayor nucleofilia de las aminas alifáticas frente a las aromáticas, en este caso las reacciones se pudieron llevar a cabo bajo condiciones más suaves (mezcla CO/O₂ de 5/1 bar y 80 °C). Cabe destacar, la quimioselectividad observada al grupo amino frente al grupo alcohol en la formación del producto **113**, o la obtención de la pirimidinil piperazina (**118**), cuyo fragmento estructural forma parte del fármaco ansiolítico buspirinona, y del desbencil donepezilo (**119**), que es un derivado del fármaco

donepezilo que se utiliza para tratar la demencia en personas con Alzheimer. Desafortunadamente, el empleo de aminas primarias tanto aromáticas como alifáticas generó como productos principales de reacción las correspondientes oxamidas y ureas, detectándose únicamente trazas de la propiolamida objetivo.

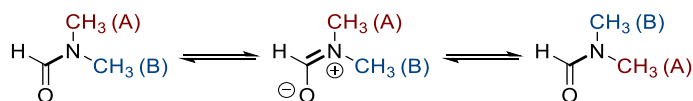


Esquema 5. 14. Síntesis de propiolamidas a partir del fenilacetileno (**55**) y aminas secundarias alifáticas. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), amina (0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), CO/O₂ (5/1 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 24 horas. Los rendimientos aislados después de purificar los productos por columna cromatográfica en sílica se muestran entre paréntesis.

Las >60 propiolamidas obtenidas a lo largo de este capítulo, de las cuales 27 de ellas son productos no descritos hasta la fecha, muestran el excelente potencial sintético que nuestro protocolo es capaz de ofrecer haciendo uso además de un sistema catalítico heterogéneo robusto y reutilizable (Esquemas 5.11 - 5.14).

En este punto sería conveniente recalcar que en la interpretación de los espectros de RMN de las propiolamidas **90**, **98**, **99**, **100**, **103** y **107** - **119** se observó la presencia de rotámeros estructurales.^{21,159,160} Los rotámeros son los isómeros resultantes de las diferentes conformaciones adquiridas durante el giro alrededor de un enlace sencillo. Generalmente, el giro alrededor de un enlace sencillo de un alcano es muy rápido a

temperatura ambiente, lo que implica que los correspondientes rotámeros no se pueden llegar a distinguir mediante RMN. Sin embargo, para el caso de las amidas el giro alrededor del enlace C_(CO)-N es mucho más lento, debido su carácter parcial de doble enlace.²⁰² Este hecho se puede explicar tomando como ejemplo práctico la *N,N*-dimetilformamida (Esquema 5.15). En esta amida, los metilos (A) y (B) pueden distinguirse mediante ¹H-RMN, dado que, para que se puedan interconvertir (topoisomerización), es necesario que la molécula forme primero el intermedio tipo iminio, lo que ralentiza esta interconversión y produce que los dos rotámeros sean distinguibles por ¹H-RMN.²⁰²



Esquema 5. 15. Representación del efecto de la topoisomerización en las amidas ejemplificado a partir de la *N,N*-dimetilformamida.

La existencia de rotámeros puede llegar a complicar bastante la interpretación del espectro RMN de un compuesto, por lo que la realización de medidas de RMN a temperaturas mayores en presencia del disolvente adecuado puede acelerar la rotación alrededor del enlace C_(CO)-N lo suficiente para que los rotámeros lleguen a ser indistinguibles.²⁰³ Teniendo esto en cuenta, se decidió llevar a cabo la adquisición de los espectros de ¹H-RMN en DMSO-*d*₆ a diferentes temperaturas para la propiolamida **107** (Figura 5.26). Como se observa, al ir incrementando la temperatura de medida en el experimento de RMN, las señales anchas y poco definidas observadas a temperatura ambiente (T. amb.) pasan a ser estrechas y bien definidas e incluso algunas de las señales que aparecían desdobladas se muestran ahora como una única señal bien definida. Con el fin de simplificar la interpretación de los espectros de RMN obtenidos, este mismo estudio se llevó a cabo también con las propiolamidas **108**, **109** y **110** (Figuras 5.46, 5.47 y 5.48 de la sección experimental).

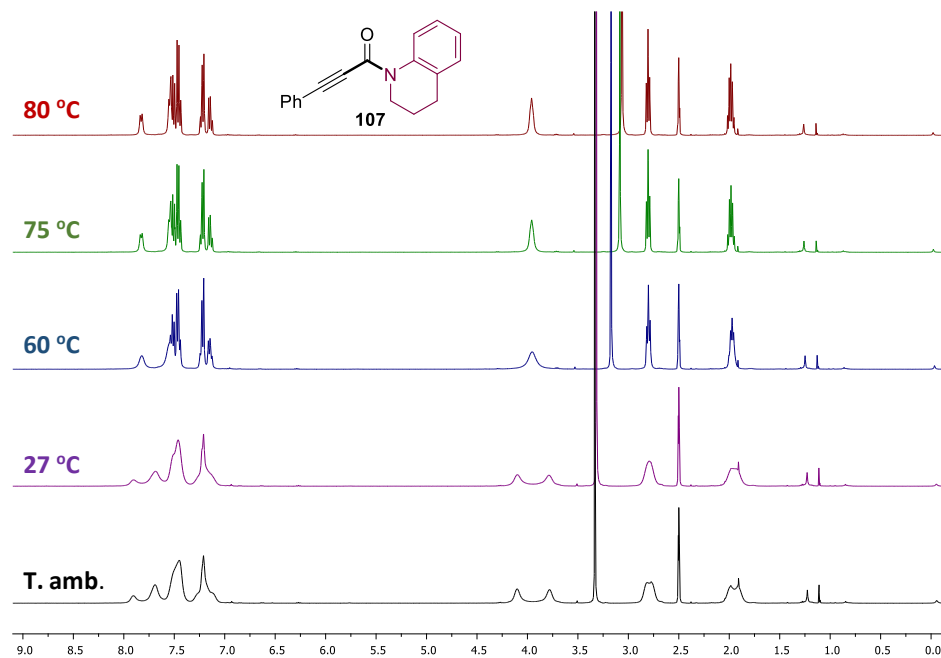


Figura 5. 26. Espectros de ¹H-RMN de la propiolamida **107** en DMSO-d₆ adquiridos a diferentes temperaturas.

5.4. Conclusiones

En este capítulo de tesis doctoral, podemos concluir lo siguiente:

- Se ha diseñado un material basado en nanopartículas de Pd soportadas en una matriz de tipo dh-LDH, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), con las propiedades estructurales adecuadas para actuar como catalizador en la síntesis de propiolamidas mediante la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre aminas secundarias, alquinos y CO.
- Por primera vez se ha conseguido un sistema catalítico capaz de mediar esta reacción utilizando como sustratos aminas aromáticas, compuestos difíciles de activar debido a su baja nucleofilia y basicidad.
- Se ha llevado a cabo una profunda optimización de las condiciones de reacción consiguiendo un sistema catalítico eficiente a 80 - 120 °C, usando TBAI/O₂ como reoxidante y AcOEt como disolvente.
- También se ha llevado a cabo un estudio profundo de las características estructurales de los materiales preparados, así como de la relación de estas características con su actividad catalítica. Se ha visto que una matriz de tipo dh-LDH con una relación Mg/Al de 3 como soporte de nanopartículas de Pd(0) de un tamaño medio de 2.8 nm, es el material con las características ácido-base y redox ideales para mediar la reacción de interés.
- Se han llevado a cabo estudios mecanísticos y cinéticos que permiten deducir que la reacción funciona mediante un mecanismo de carbonilación oxidativa mediado por especies de [PdI₂] generadas in situ y gracias a las propiedades básicas del soporte dh-LDH que permiten la activación del alquino y la amina.
- Los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) han demostrado ser estables bajo las condiciones de reacción al no presentar importantes problemas de lixiviación. Además, el catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se ha podido reusar hasta en tres ciclos catalíticos.
- El sistema catalítico ha demostrado ser ampliamente aplicable de manera que se ha podido acceder a más de 60 propiolamidas, incluyendo ejemplos conteniendo aminas *N*-aromáticas y *N*-heterocíclicas por primera vez.

5.5. Sección experimental

5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales

5.5.1.1. Síntesis de los materiales

El material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 se preparó cargado al 0.75% en peso de Pd mediante impregnación de la hidrotalcita comercial Mg₃Al-LDH (0.9925 g) con una disolución de Pd(acac)₂ (0.0213 g, 0.07 mmol) en acetona (50 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se evaporó el disolvente hasta sequedad a vacío a 80 °C. El sólido resultante se pirolizó bajo corriente de N₂ (100 mL/min) en un horno de pirólisis vertical hasta 300 °C durante 3 horas con una rampa de pirólisis de 2 °C/min, obteniendo el catalizador pirolizado de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300.

El material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) se preparó a partir de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 sometiendo dicho material a tratamiento térmico bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 2 °C/min hasta 200 °C. Al llegar a esta temperatura, el N₂ se sustituyó por H₂, y el material se mantuvo bajo flujo de este gas (100 mL/min) a 200 °C por 2 horas. Transcurrido este tiempo, el material se atemperó bajo flujo de N₂ (100 mL/min), obteniendo al final del proceso el catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D).

Los materiales [Pd(1.5%)/Soporte]-500 se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero utilizando una carga de Pd del 1.5%, una temperatura de pirólisis de 500 °C y variando el soporte Mg₃Al-LDH por los soportes comerciales La₂O₃, MgO, CeO₂, Al₂O₃ básica o MgAl₂O₄. Los soportes comerciales La₂O₃, MgO, CeO₂ y MgAl₂O₄ se calcinaron a 500 °C bajo flujo de aire (100 mL/min) por 2 horas con una rampa de calcinación de 5 °C/min antes de ser utilizados.

Por otra parte, los materiales [Pd(X%)/Mg₃Al-LDH]-300, en donde X% hace referencia a la carga en peso de Pd (0.25, 1.5 y 3%), se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la obtención de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero utilizando la cantidad requerida en cada caso de Pd(acac)₂ y de Mg₃Al-LDH. De forma similar, los materiales de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-T_{pir.}, pirolizados a diferentes temperaturas de pirólisis (T_{pir.}: 150, 400, 500 y 600 °C), y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300-X °C/min, pirolizados a 300 °C con diferentes rampas de pirólisis (1 y 4 °C/min), se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para la obtención del material

[Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero aplicando las variaciones correspondientes. Además, los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención del material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero cambiando el soporte Mg₃Al-LDH por Mg₂Al-LDH, Mg₄Al-LDH y Mg₅Al-LDH.

El material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A) se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero impregnando en este caso con la sal de Pd(acac)₂, el soporte previamente pirolizado a 300 °C por 3 horas bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de 2 °C/min de [Mg₃Al-LDH]-300. Una vez llevado a cabo el proceso de impregnación del Pd, el sólido resultante tras eliminar el disolvente, denominado [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH](A), se pirolizó bajo flujo de N₂ (100 mL/min) a 300 °C por 3 horas con una rampa de 2 °C/min, obteniendo al final del proceso el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A).

Los materiales [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) también se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención del material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300, pero calcinando o reduciendo, respectivamente, a 300 °C durante 3 horas bajo flujo de aire o de H₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 2 °C/min.

5.5.1.2. Procedimiento general para la síntesis de las LDH

Los soportes de tipo LDH Mg₂Al-LDH, Mg₄Al-LDH y Mg₅Al-LDH se sintetizaron siguiendo un procedimiento reportado previamente,¹⁷⁸ empleando para ello el método de coprecipitación a pH 10. Para preparar la correspondiente Mg_xAl-LDH, 200 mL de una disolución acuosa x · 0.25 M de Mg(NO₃)₃ · 6H₂O (Sigma-Aldrich, 99%) y 200 mL de otra disolución acuosa 0.25 M de Al(NO₃)₃ · 9H₂O (Sigma-Aldrich, >98%), se adicionaron gota a gota sobre 240 mL de una disolución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (Sigma-Aldrich, >99.5%) bajo agitación continua (500 rpm) a temperatura ambiente. Además, una disolución acuosa de NaOH (Sigma-Aldrich, 97%) al 40% en peso se añadió simultáneamente gota a gota con el fin de mantener el pH~10. Una vez completada la adición de las diferentes disoluciones, la suspensión blanca resultante se mantuvo bajo agitación continua a 60 °C durante 6 horas. A continuación, la suspensión se filtró y se lavó con agua ultrapura (tres veces con 100 mL), y el sólido recuperado se secó a vacío a 100 °C durante una noche, obteniendo finalmente Mg₂Al-LDH, Mg₄Al-LDH o Mg₅Al-LDH.

El material [Mg₃Al-LDH]-300 con estructura de *dehydrated*-LDH (dh-LDH) se obtuvo tras pirolizar bajo flujo de N₂ (100 mL/min) la correspondiente [Mg₃Al-LDH] comercial a 300 °C durante 3 horas con una rampa de pirólisis de 2 °C/min.

5.5.1.3. Caracterización de los materiales

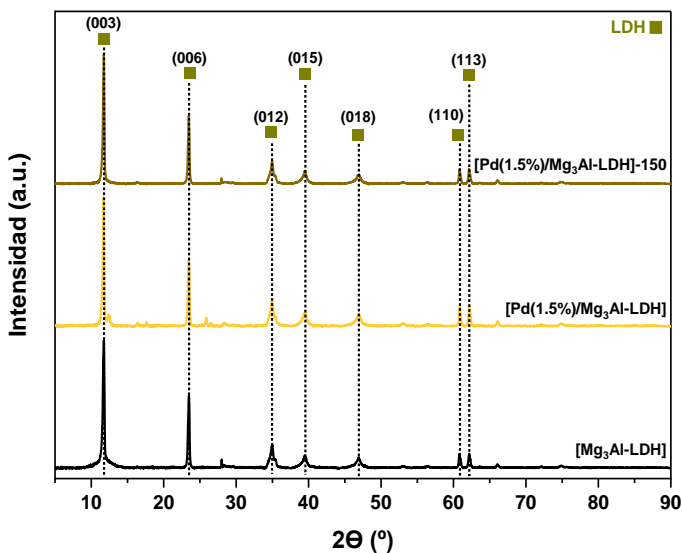


Figura 5. 27. Patrones de difracción de rayos X de $[Mg_3Al-LDH]$, $[Pd(1.5\%)/Mg_3Al-LDH]$ y $[Pd(1.5\%)/Mg_3Al-LDH]-150$.

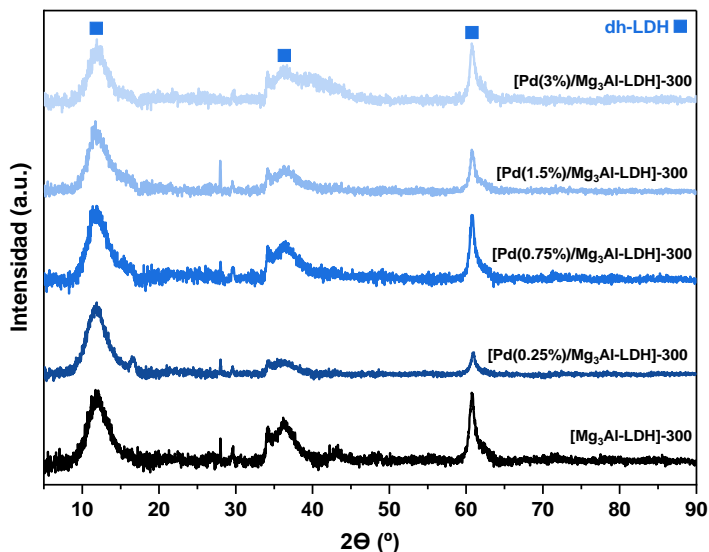


Figura 5. 28. Patrones de difracción de rayos X de $[Mg_3Al-LDH]-300$ y de $[Pd(X\%)/Mg_3Al-LDH]-300$, cargados al 0.25, 0.75, 1.5 y 3% en peso de Pd.

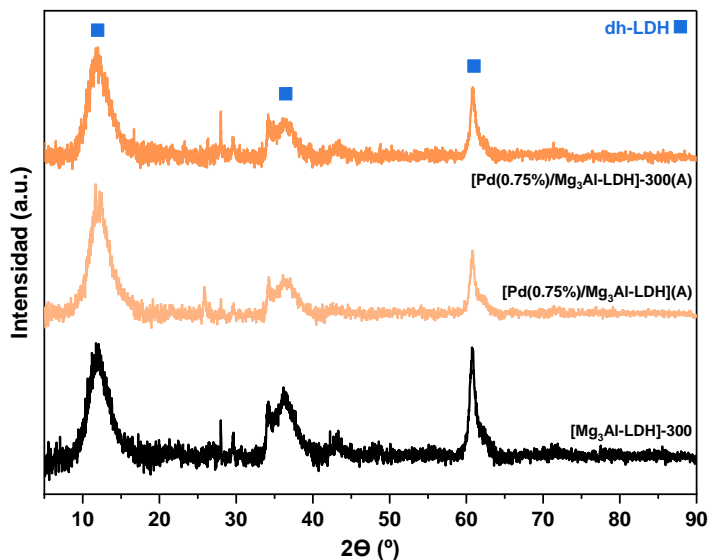


Figura 5. 29. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₃Al-LDH]-300, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH](A) (material sintetizado mediante la impregnación del [Pd(acac)₂] sobre el soporte previamente pirolizado a 300 °C por 3 horas de [Mg₃Al-LDH]-300) y de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(A) (catalizador resultante tras pirolizar a 300 °C por 3 horas el material de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH](A)).

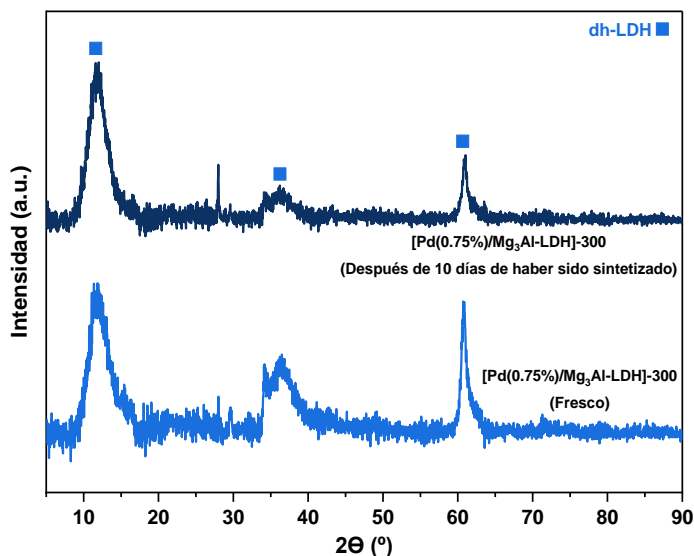


Figura 5. 30. Patrones de difracción de rayos X de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 fresco y tras 10 días de haber sido sintetizado.

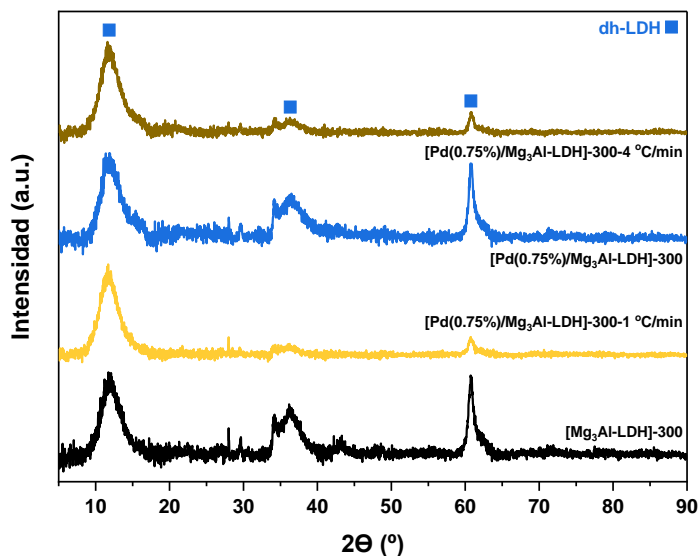


Figura 5. 31. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₃Al-LDH]-300 y de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300-1 °C/min, [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300-4 °C/min, los cuales se pirolizaron a 300 °C por 3 horas con una rampa de pirólisis de 1, 2 y 4 °C/min, respectivamente.

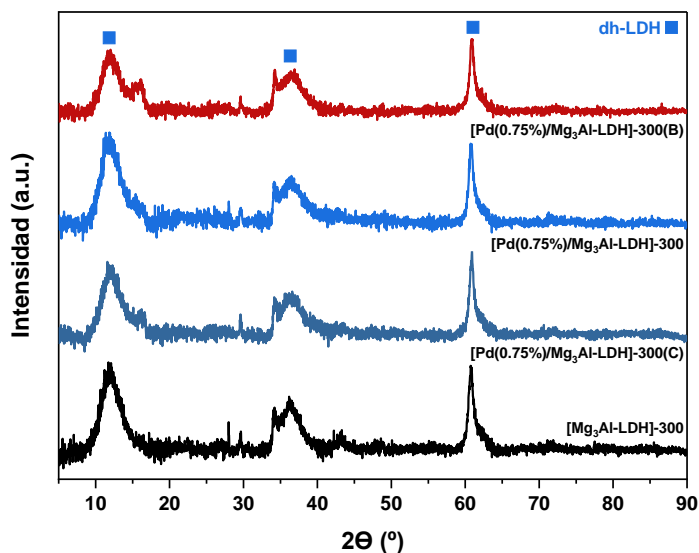


Figura 5. 32. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₃Al-LDH]-300 y de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C), los cuales se calcinaron, pirolizaron o redujeron, respectivamente.

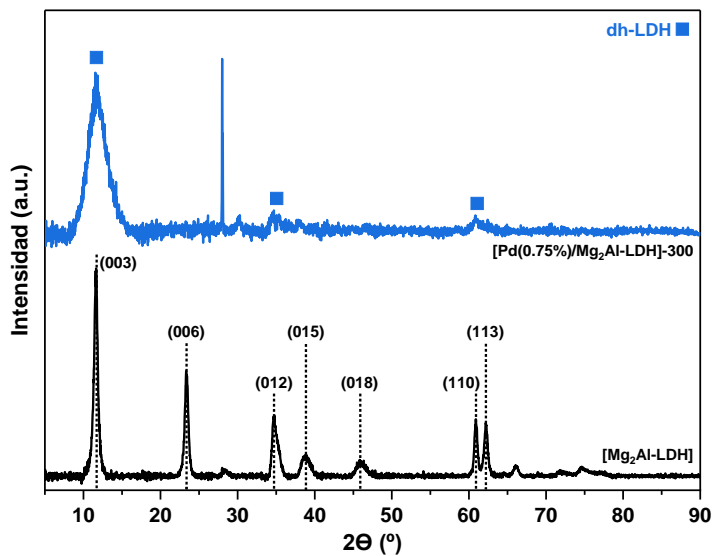


Figura 5. 33. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₂Al-LDH] y de [Pd(0.75%)/Mg₂Al-LDH]-300.

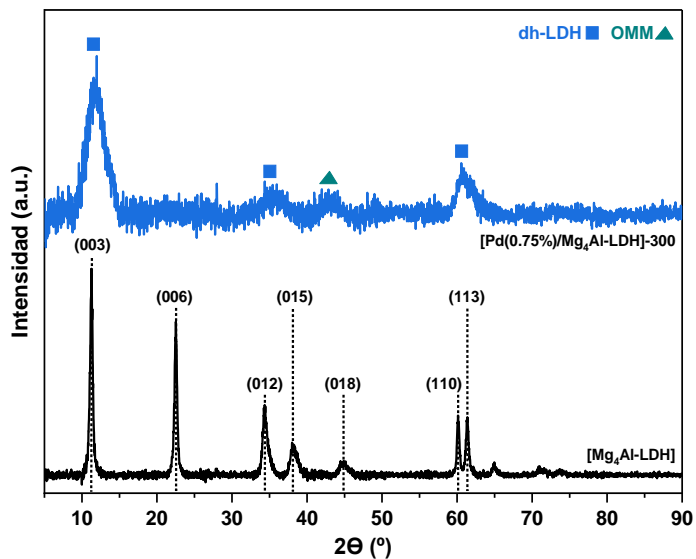


Figura 5. 34. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₄Al-LDH] y de [Pd(0.75%)/Mg₄Al-LDH]-300.

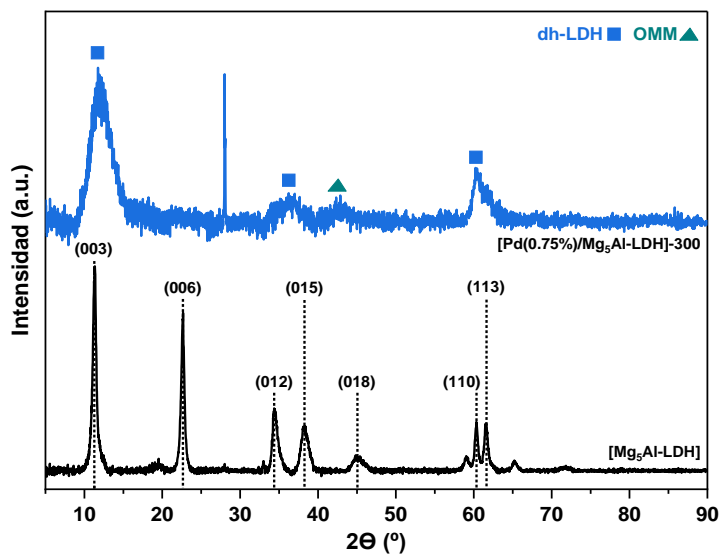


Figura 5. 35. Patrones de difracción de rayos X de [Mg₃Al-LDH] y de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300.

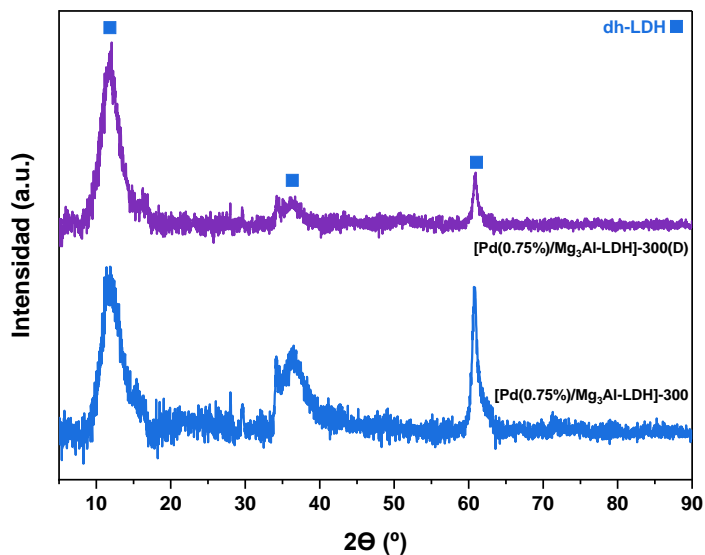


Figura 5. 36. Patrones de difracción de rayos X de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D), los cuales se han pirolizado a 300 °C, o se han pirolizado a 300 °C y luego reducido a 200 °C, respectivamente.

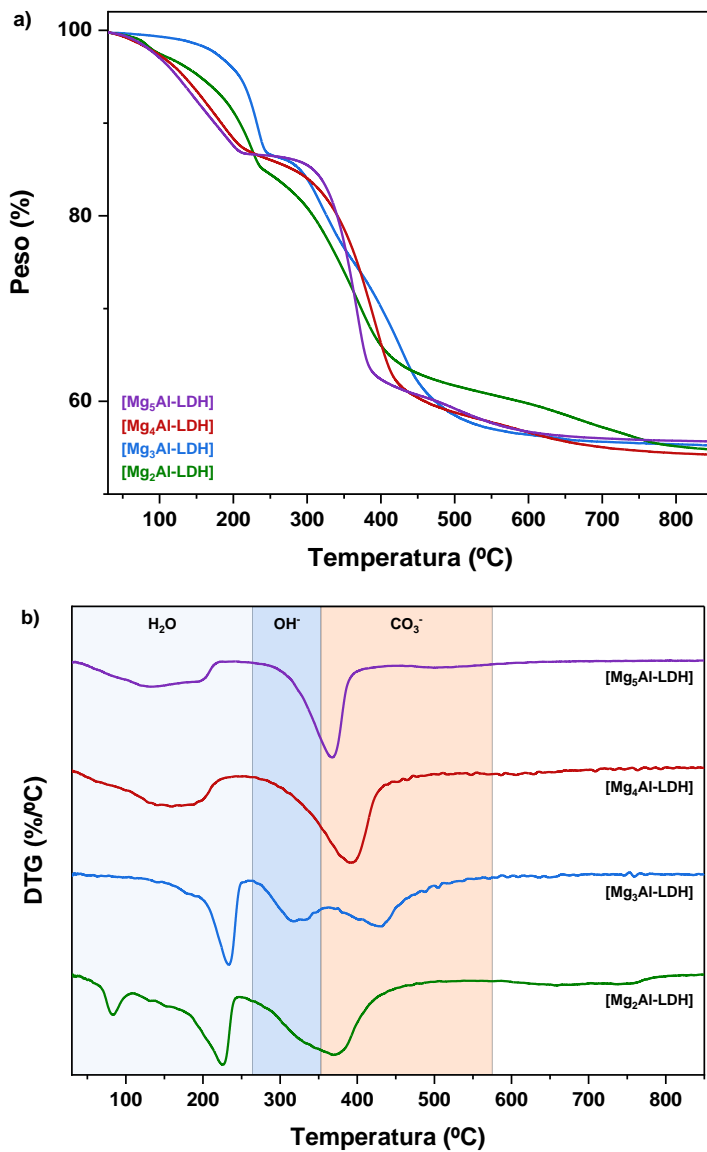


Figura 5. 37. Perfiles de a) TG y b) DTG de [Mg_xAl-LDH]. X: 2, 3, 4 y 5.

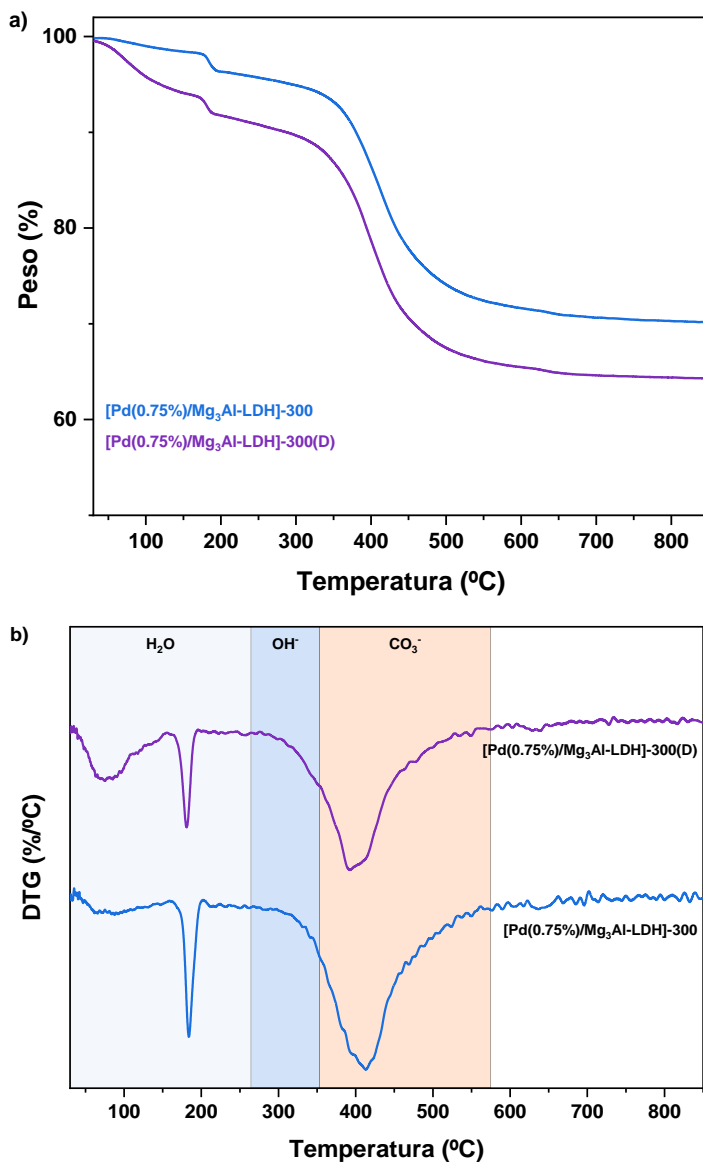


Figura 5. 38. Perfiles de a) TG y b) DTG de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D).

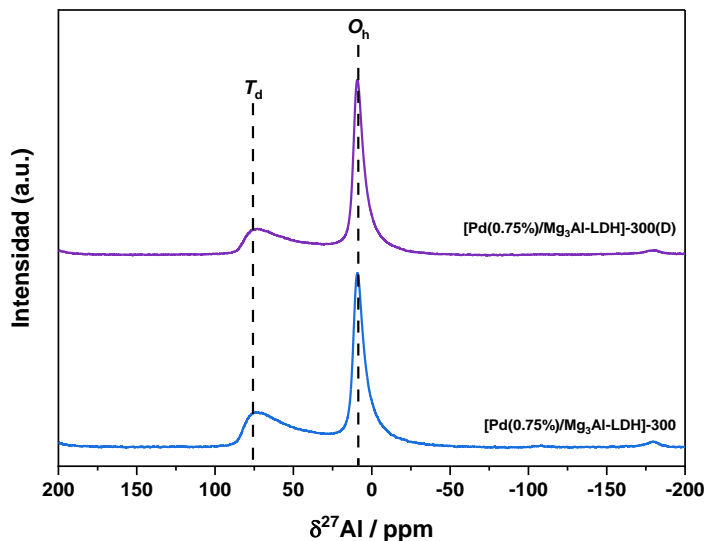


Figura 5. 39. Espectros de ²⁷Al-RMN de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) .

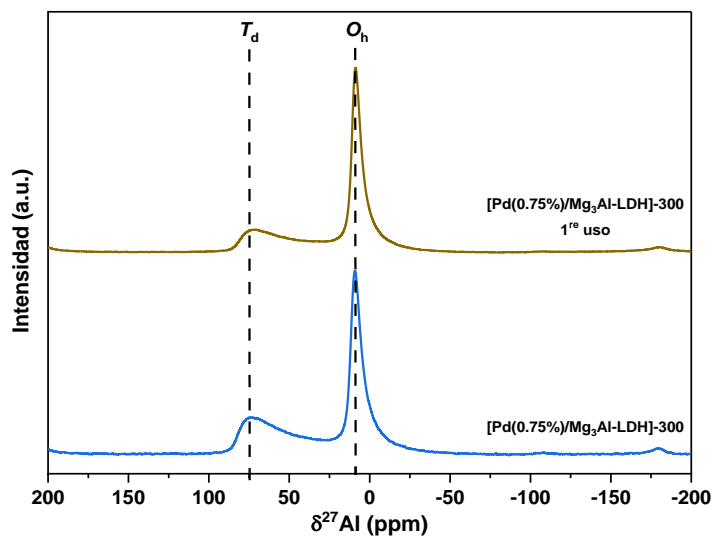


Figura 5. 40. Espectros de ²⁷Al-RMN de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 después de haber sido utilizado como catalizador en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la amida **57**.

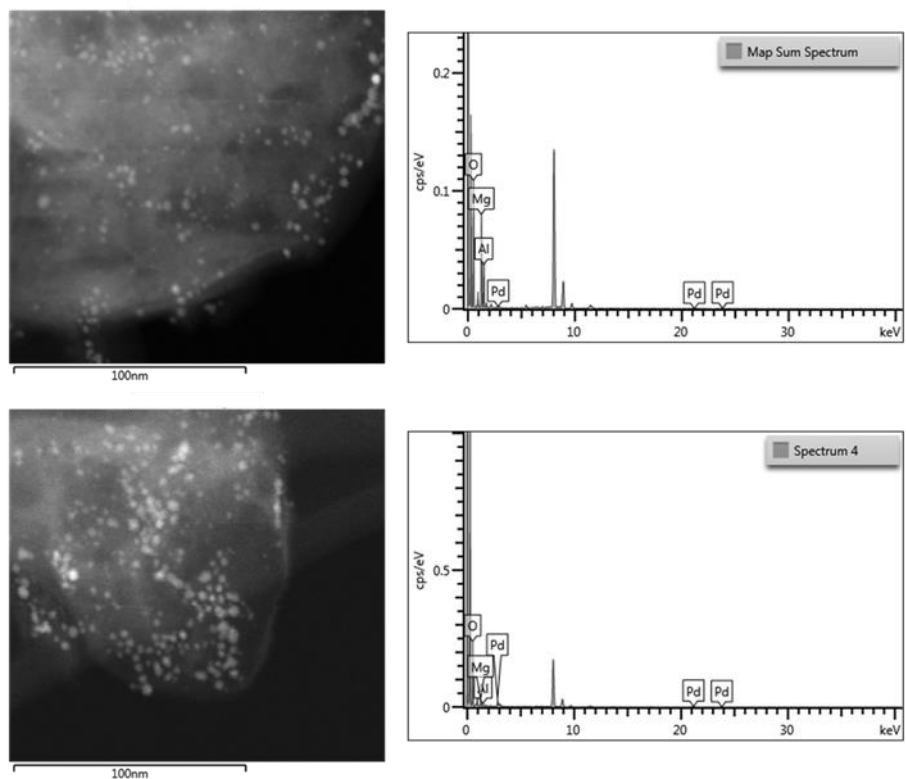


Figura 5. 41. Análisis EDX de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300.

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 14. Propiedades texturales de diferentes materiales derivados de las [Mg_xAl-LDH].

Entrada	Material	BET (m ² /g) ^a	Diámetro de poro (nm) ^b
1	[Mg ₃ Al-LDH]-300	11.6	8.2
2	[Pd(0.25%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	11.3	8.8
3	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	12.3	8.4
4	[Pd(1.5%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	13.0	9.0
5	[Pd(3%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	14.7	8.4
6	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-150	8.2	12.2
7	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-400	125.0	5.7
8	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-500	254.9	4.7
9	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-600	256.4	4.8
10	[Pd(0.75%)/Mg ₂ Al-LDH]-300	42.9	17.6
11	[Pd(0.75%)/Mg ₄ Al-LDH]-300	4.3	11.3
12	[Pd(0.75%)/Mg ₅ Al-LDH]-300	48.2	9.8

^aValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET). ^bDiámetro de poro medio calculado por el método de desorción de BJH.

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 15. Parámetros de red de los materiales de [Mg_xAl-LDH].

Entrada	Material	(003)		c (nm) ^a	(110)		a (nm) ^b
		2θ (°)	d (nm)		2θ (°)	d (nm)	
1	[Mg ₂ Al-LDH]	11.70	0.756	2.268	60.84	0.152	0.304
2	[Mg ₃ Al-LDH]	11.72	0.755	2.265	60.88	0.152	0.304
3	[Mg ₄ Al-LDH]	11.23	0.787	2.361	60.32	0.153	0.306
4	[Mg ₅ Al-LDH]	11.24	0.786	2.358	60.28	0.153	0.306

^aEl parámetro de red c se ha calculado a partir de la fórmula $c = 3d_{003}$, el cual es indicativo de la distancia entre las láminas de tipo brucita del material. ^bEl parámetro de red a se ha calculado a partir de la fórmula $a = 2d_{110}$, el cual está relacionado con la distancia media catión – catión de las láminas de tipo brucita del material.

Tabla 5. 16. Relación molar de [Mg/Al] en las [Mg_xAl-LDH] obtenido a partir del análisis ICP.

Entrada ^a	Material	Ratio [Mg/Al] (Teórico)	Ratio [Mg/Al] (Real) ^c
1	[Mg ₂ Al-LDH]	2.0	1.92
2 ^b	[Mg ₃ Al-LDH]	3.0	2.45
3	[Mg ₄ Al-LDH]	4.0	3.59
4	[Mg ₅ Al-LDH]	5.0	4.67

^aTodas las LDH sintetizadas tienen carbonatos (CO₃²⁻) como aniones dispuestos en el espacio existente entre las láminas del material. ^bEl soporte de [Mg₃Al-LDH] es la hidrotalcita disponible comercialmente con la fórmula molecular [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃ · 4H₂O]. ^cRatio molar experimental de [Mg/Al] medido por ICP.

Capítulo 5. Síntesis de propiolamidas mediante aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas y CO/O₂ catalizada por nanopartículas de Pd soportadas sobre derivados de LDH

Tabla 5. 17. Porcentaje de Pd de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300 obtenidos a partir de análisis ICP.

Entrada ^a	Material	Pd (%) ^c
1	[Pd(0.75%)/Mg ₂ Al-LDH]-300	0.82
2 ^b	[Pd(0.75%)/Mg ₃ Al-LDH]-300	0.75
3	[Pd(0.75%)/Mg ₄ Al-LDH]-300	0.82
4	[Pd(0.75%)/Mg ₅ Al-LDH]-300	0.81

^aTodas las LDH sintetizadas tienen carbonatos (CO₃²⁻) como aniones dispuestos en el espacio existente entre las láminas del material. ^bEl soporte de [Mg₃Al-LDH] es la hidrotalcita disponible comercialmente con la fórmula molecular [Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃ · 4H₂O]. ^cResultados obtenidos tras analizar el contenido de Pd mediante ICP de los materiales de [Pd(0.75%)/Mg_xAl-LDH]-300.

5.5.1.4. Perfiles cinéticos de la reacción

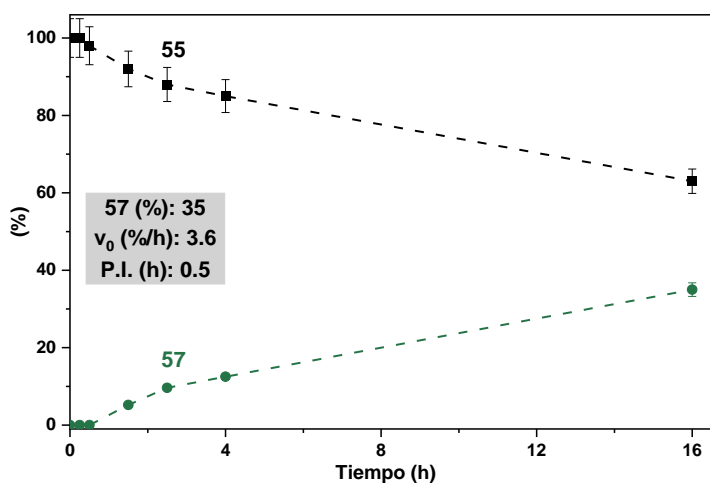
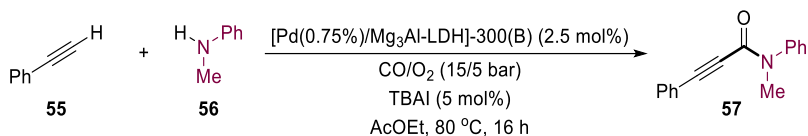


Figura 5. 42. Perfil cinético de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** empleando el sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B). Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(B) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **55** y en verde el rendimiento de la propiolamida **57**.

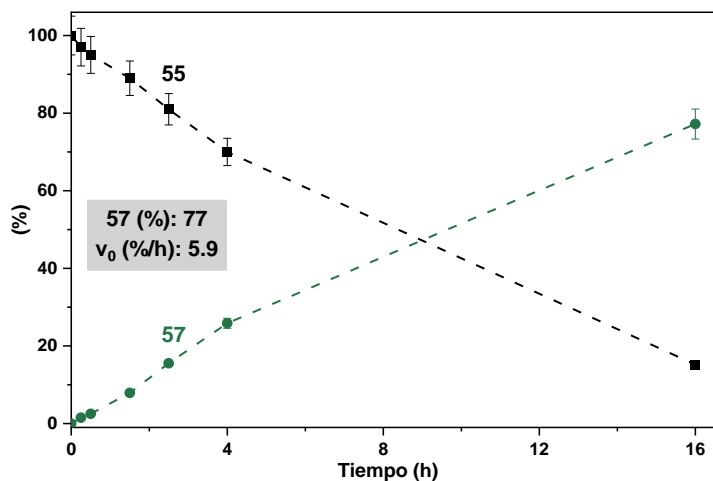
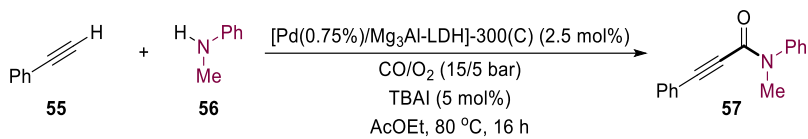


Figura 5. 43. Perfil cinético de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** empleando el sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C). Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μL , 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μL , 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(C) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **55** y en verde el rendimiento de la propiolamida **57**.

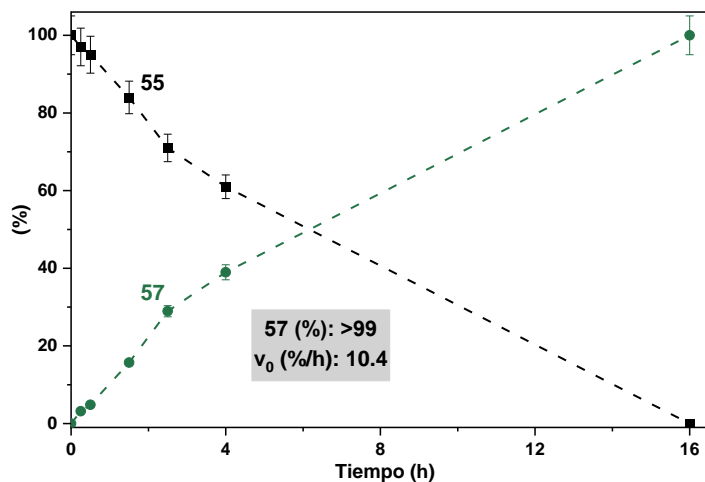
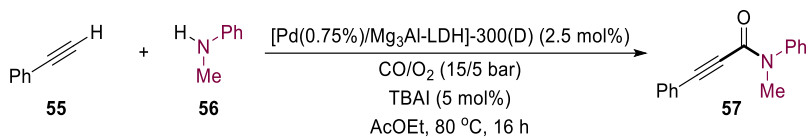


Figura 5. 44. Perfil cinético de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** empleando el sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D). Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **55** y en verde el rendimiento de la propiolamida **57**.

5.5.1.5. Test de filtrado del catalizador de [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300

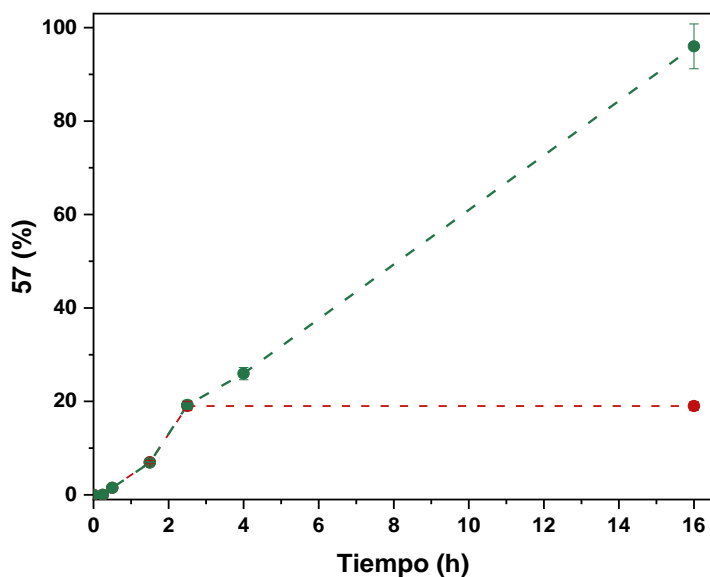
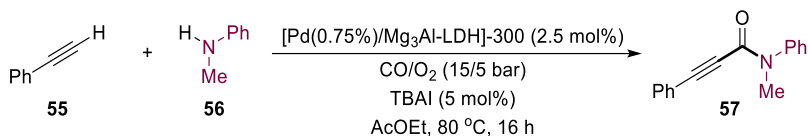


Figura 5. 45. Experimento de filtrado del catalizador para la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el alquino **55** y la amina **56** para la síntesis de la propiolamida **57** empleando el sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), CO/O₂ (15/5 bar) y AcOEt (1 mL) a 80 °C durante 16 horas. Las conversiones del alquino **55** y los rendimientos de la propiolamida **57** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Para cada tiempo se llevó a cabo una reacción por duplicado. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En verde se representan los rendimientos de la propiolamida **57** alcanzados en la reacción en la que no se retiró el catalizador, mientras que en rojo se representan los rendimientos de este producto alcanzados en la reacción en la que se retiró el catalizador al cabo de las 2.5 horas.

5.5.1.6. Análisis de ¹H-RMN en DMSO-d₆ a diferentes temperaturas

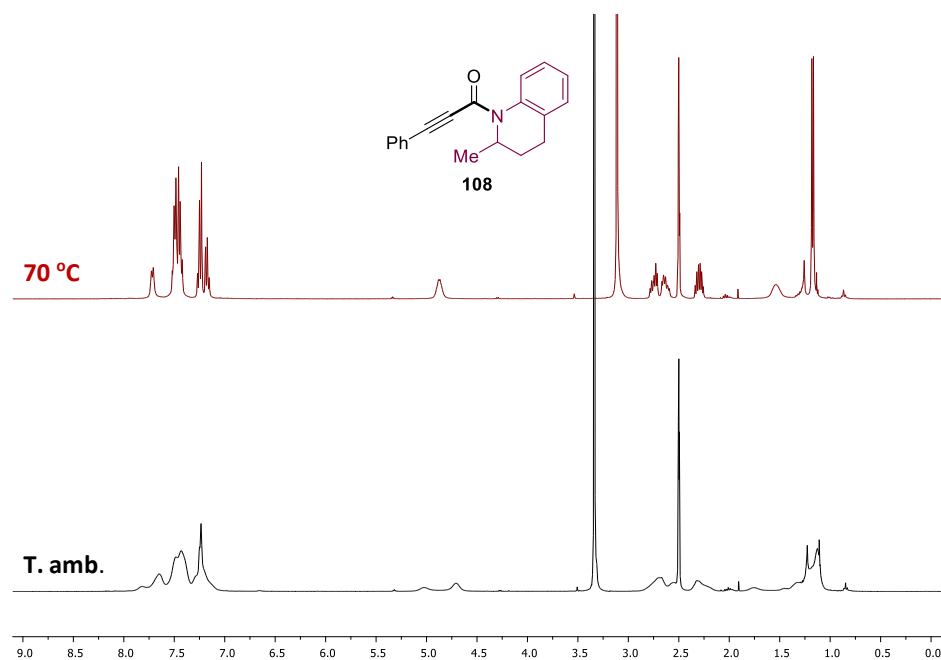


Figura 5. 46. Espectros de ¹H-RMN en DMSO-d₆ adquiridos a temperatura ambiente (T. amb.) y a 70 °C de la propiolamida **108**.

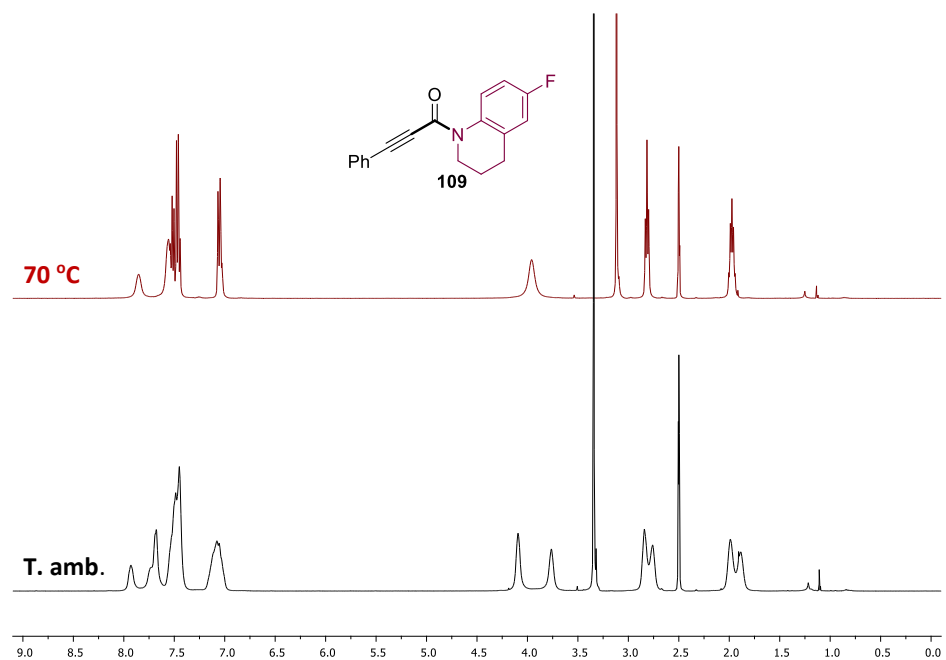


Figura 5. 47. Espectros de ¹H-RMN en DMSO-*d*₆ adquiridos a temperatura ambiente (T. amb.) y a 70 °C de la propiolamida 109.

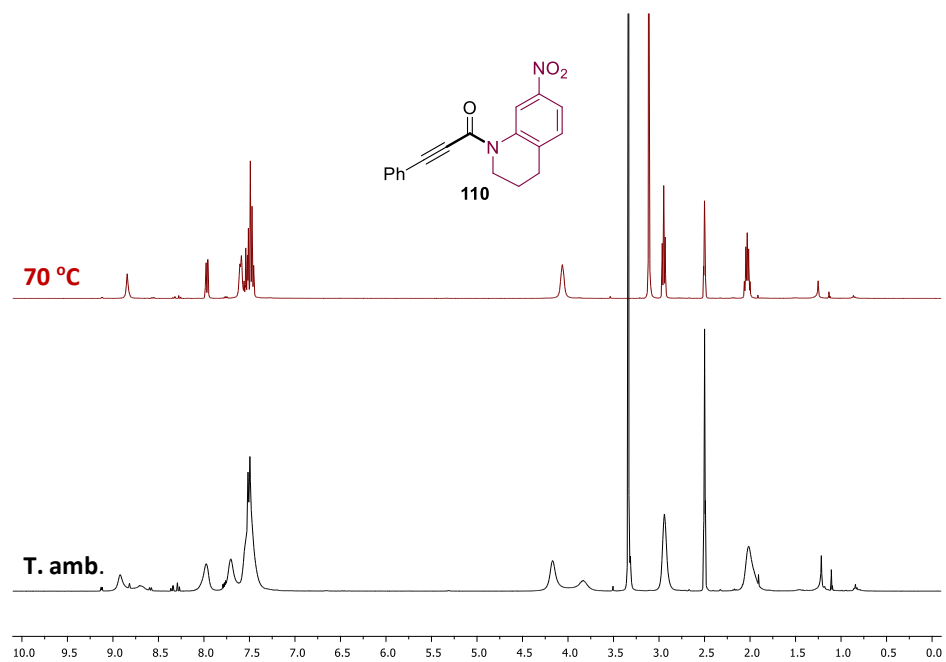


Figura 5. 48. Espectros de ¹H-RMN en DMSO-*d*₆ adquiridos a temperatura ambiente (T. amb.) y a 70 °C de la propiolamida **110**.

5.5.2. Procedimientos experimentales

5.5.2.1. Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la *N*-metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O₂ para la síntesis de *N*-metil-*N*,3-difenilpropiolamida (57).

En un vial de 8 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) como patrón interno y AcOEt (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum equipado con una aguja y se dispuso dentro de una plataforma de acero que posteriormente se introdujo dentro de un autoclave de 300 mL de acero inoxidable de marca PARR. Una vez cerrado, el autoclave se purgó una vez con 5 bar de O₂ y luego se presurizó con 5 bar de O₂ y 15 bar de CO (la presión final fue de 20 bar y la relación CO/O₂ fue de 3/1). A continuación, el autoclave se dispuso dentro de un bloque de aluminio precalentado a 80 °C y se mantuvo a esta temperatura en agitación magnética durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, el autoclave se puso dentro de un baño de hielo y, una vez atemperado, se despresurizó cuidadosamente. Finalmente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se centrifugó para eliminar el catalizador y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

5.5.2.2. Procedimiento general para llevar a cabo los estudios cinéticos de la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la *N*-metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O₂.

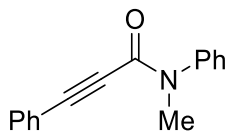
En un vial de 8 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), *N*-metilanilina **56** (21 μ L, 0.19 mmol, 1.5 equiv.), el correspondiente catalizador de Pd (45.1 mg, 0.0032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) como patrón interno y AcOEt (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum equipado con una aguja y se dispuso dentro de una plataforma de acero que posteriormente se introdujo dentro de un autoclave de 300 mL de acero inoxidable de marca PARR. Una vez cerrado, el autoclave se purgó una vez con 5 bar de O₂ y luego se presurizó con 5 bar de O₂ y 15 bar de CO (la presión final fue de 20 bar y la relación CO/O₂ fue de 3/1). A continuación, el autoclave se dispuso dentro de un bloque de aluminio precalentado a 80 °C y se mantuvo a esta temperatura en agitación magnética durante 15', 30', 1.5 h, 2.5 h, 4 h o 16 h. Transcurrido el tiempo indicado, el autoclave

se puso dentro de un baño de hielo y, una vez atemperado, se despresurizó cuidadosamente. Finalmente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se centrifugó para eliminar el catalizador y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS. Para cada uno de los tiempos de reacción, el experimento se llevó a cabo por duplicado.

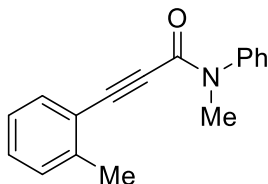
5.5.2.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre el fenilacetileno (55) y la *N*-metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O₂.

Los experimentos de reutilización del sistema [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 en la reacción de aminocarbonilación oxidativa entre fenilacetileno (55) y la *N*-metilanilina (56) en presencia de una mezcla de CO/O₂ se hicieron escalando el procedimiento general descrito anteriormente. Para ello, en un vial de 30 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente fenilacetileno 55 (140 μL, 1.27 mmol), *N*-metilanilina 56 (210 μL, 1.9 mmol, 1.5 equiv.), [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 (451 mg, 0.032 mmol, 2.5 mol%), TBAI (23 mg, 0.062 mmol, 5 mol%), *n*-hexadecano (193 mg, 0.9 mmol) como patrón interno y AcOEt (10 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum equipado con una aguja y se dispuso dentro de un autoclave de 300 mL de acero inoxidable de marca PARR. Una vez cerrado, el autoclave se purgó una vez con 5 bar de O₂ y luego se presurizó con 5 bar de O₂ y 15 bar de CO (la presión final fue de 20 bar y la relación CO/O₂ fue de 3/1). A continuación, el autoclave se dispuso dentro de un bloque de aluminio precalentado a 80 °C y se mantuvo a esta temperatura en agitación magnética durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, el autoclave se puso dentro de un baño de hielo y, una vez atemperado, se despresurizó cuidadosamente. A continuación, el catalizador se separó del resto de la mezcla de reacción mediante centrifugación y se lavó secuencialmente con *n*-hexano, AcOEt y acetona, se secó a 100 °C a vacío durante 2 horas y se pirolizó bajo flujo de N₂ (100 mL/min) a 300 °C durante 3 horas con una rampa de pirólisis de 2 °C/min. Finalmente, el material resultante se volvió a utilizar de nuevo en otro ciclo catalítico.

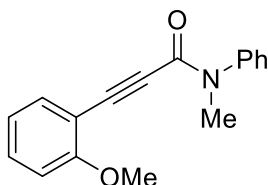
5.5.3. Datos de caracterización de los productos aislados.



N-Metil-N,3-difenilpropiolamida (57).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 90%. GC-MS (m/z , M^+ 235), principales picos encontrados: 235 (41%), 206 (5%), 178 (6%), 129 (100%), 101 (7%), 75 (10%), 51 (6%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.50-7.39 (m, 6H), 7.31 (t, $J = 7.6$, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.41, 144.36, 132.99, 131.23, 130.18, 129.67, 128.94, 128.50, 121.08, 90.54, 83.64, 36.52.

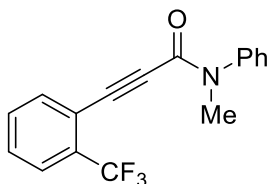


N-Metil-N-fenil-3-(o-tolil)propiolamida (58).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 90%. GC-MS (m/z , M^+ 249), principales picos encontrados: 248 (48%), 232 (16%), 220 (9%), 192 (2%), 143 (100%), 115 (61%), 89 (11%), 77 (12%), 64 (7%), 51 (5%), 38 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.49-7.36 (m, 5H), 7.27 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.11 (t, $J = 7.5$, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.54, 144.43, 142.23, 133.66, 131.21, 130.63, 130.38, 129.01, 128.66, 126.80, 120.93, 89.53, 87.46, 36.71, 20.25.

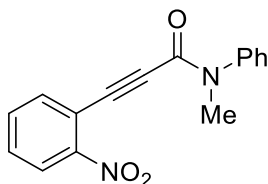


3-(2-Metoxfenil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (59)²⁰⁴. Rendimiento aislado: 90%. GC-MS (m/z , M^+ 265), principales picos encontrados: 264 (14%), 248 (25%), 234 (62%), 207 (5%), 172 (27%), 159 (100%), 147 (53%), 131 (61%), 115 (75%), 107 (21%), 92 (25%), 77 (82%), 64 (9%), 51 (13%), 39 (6%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.49-7.39 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.00 (dd,

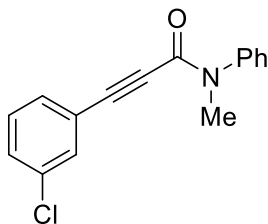
$J = 7.5, 1.5, 1\text{H}$), 6.92 (d, $J = 8.5, 1\text{H}$), 6.84 (t, $J = 7.5, 1\text{H}$), 3.73 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 161.93, 154.59, 144.31, 134.90, 132.99, 130.13, 128.75, 128.45, 121.40, 112.19, 110.02, 87.87, 87.47, 56.35, 36.57.



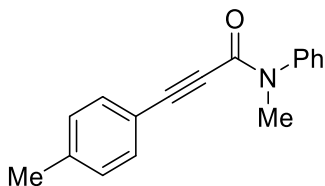
N-metil-N-fenil-3-(2-(trifluorometil)fenil)propiolamida (60). Rendimiento aislado: 91%. GC-MS (m/z, M⁺ 303), principales picos encontrados: 303 (48%), 274 (5%), 246 (13%), 197 (100%), 169 (30%), 143 (2%), 104 (4%), 77 (11%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.67 (dd, $J = 5.5, 3.6, 1\text{H}$), 7.54 (dd, $J = 5.5, 3.6, 1\text{H}$), 7.49-7.41 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.5, 3.6, 1\text{H}$), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 153.83, 143.89, 135.76, 133.22, 131.89 (q, $J^2_{\text{C-F}} = 31.2$), 131.67, 131.28, 130.31, 129.05, 128.40, 127.14 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 5.0$), 124.22 (q, $J^1_{\text{C-F}} = 272.7$), 88.23, 86.01, 36.78. ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ : -62.60 (s, CF₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃NOF₃: 304.0949] encontrado m/z 304.0945.



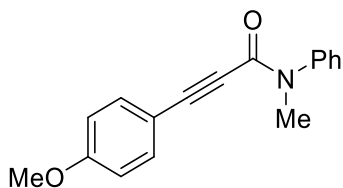
N-Metil-3-(2-nitrofenil)-N-fenilpropiolamida (61). Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 279), principales picos encontrados: 279 (3%), 263 (100%), 235 (64%), 220 (22%), 207 (25%), 179 (14%), 165 (9%), 153 (6%), 146 (25%), 132 (30%), 128 (22%), 119 (18%), 102 (40%), 90 (58%), 77 (95%), 63 (22%), 51 (32%), 39 (20%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 8.06-7.99 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 3.32 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 153.78, 150.45, 143.82, 136.02, 134.49, 131.90, 130.28, 129.06, 128.41, 125.83, 116.32, 89.52, 85.59, 36.70. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₆H₁₃N₂O₃: 281.0926] encontrado m/z 281.0931.



3-(3-Clorofenil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (62).⁶⁵ Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M⁺ 269), principales picos encontrados: 271 (13%), 269 (39%), 242 (2%), 240 (5%), 214 (3%), 212 (8%), 165 (33%), 163 (100%), 154 (1%), 152 (4%), 137 (1%), 135 (3%), 128 (3%), 99 (13%), 77 (12%), 51 (5%), 39 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9, 1H), 7.16 (t, J = 1.6, 1H), 7.08 (dt, J = 7.6, 1.1, 1H), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.05, 144.19, 134.91, 132.47, 131.44, 131.33, 131.32, 130.23, 129.04, 128.50, 122.96, 88.76, 84.42, 36.56.

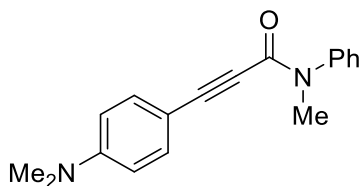


N-Metil-N-fenil-3-(p-tolil)propiolamida (63).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 84%. GC-MS (m/z, M⁺ 249), principales picos encontrados: 249 (40%), 220 (3%), 192 (4%), 143 (100%), 132 (3%), 115 (7%), 91 (7%), 77 (8%), 64 (4%), 51 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.51-7.39 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.0, 2H), 7.04 (d, J = 8.0, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.54, 144.42, 142.01, 132.97, 130.35, 130.15, 128.87, 128.49, 90.97, 83.27, 36.49, 21.59.

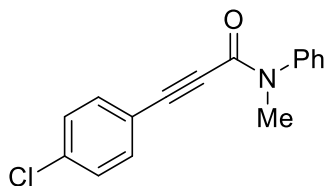


3-(4-Metoxifenil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (64).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 82%. GC-MS (m/z, M⁺ 265), principales picos encontrados: 265 (30%), 159 (100%), 144 (9%), 116

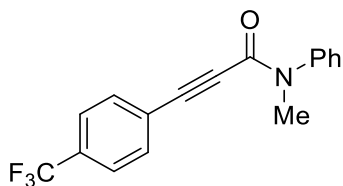
(8%), 105 (2%), 92 (6%), 77 (7%), 64 (2%), 51 (2%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.51-7.45 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.8, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 162.21, 154.69, 144.52, 134.86, 130.13, 128.82, 128.52, 115.33, 112.78, 91.20, 82.94, 56.17, 36.44.



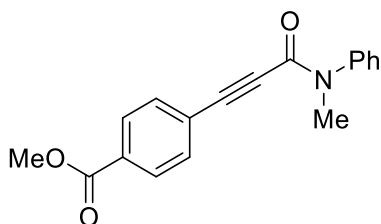
3-(4-(Dimetilamino)fenil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (65). Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 278), principales picos encontrados: 278 (25%), 172 (100%), 144 (24%), 128 (%), 102 (2%), 77 (5%), 51 (2%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.51-7.35 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.4, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (s, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 155.12, 152.51, 144.74, 134.50, 130.04, 128.62, 128.52, 112.54, 106.43, 93.46, 82.88, 40.20, 36.34. HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculado para C₁₈H₁₉N₂O: 279.1497] encontrado *m/z* 279.1490.



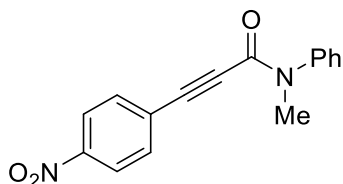
3-(4-Clorofenil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (66).²⁰⁵ Rendimiento aislado: 79%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 269), principales picos encontrados: 271 (10%), 269 (31%), 242 (1%), 240 (4%), 214 (2%), 212 (7%), 165 (33%), 163 (100%), 137 (2%), 135 (5%), 99 (12%), 77 (11%), 51 (4%), 39 (2%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.51-7.46 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5, 2H), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.14, 144.20, 136.81, 134.47, 130.16, 129.90, 128.97, 128.44, 89.21, 84.39, 36.51.



N-Metil-N-fenil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propiolamida (67). Rendimiento aislado: 70%. GC-MS (m/z, M⁺ 303), principales picos encontrados: 303 (43%), 274 (8%), 246 (11%), 197 (100%), 169 (5%), 147 (6%), 104 (4%), 77 (10%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.61 (d, J = 8.2, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.2, 2H), 3.32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.95, 144.12, 133.55, 131.86 (q, J²_{C-F} = 32.1), 130.25, 129.47, 129.11, 128.49, 126.74 (q, J¹_{C-F} = 267.0), 126.54 (q, J³_{C-F} = 3.8), 88.60, 85.33, 36.60. ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -63.68 (s, CF₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃NOF₃: 304.0949] encontrado m/z 304.0943.

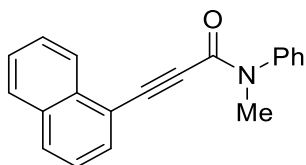


Metil 4-(3-(metil(fenil)amino)-3-oxoprop-1-in-1-il)benzoato (68). Rendimiento aislado: 73%. GC-MS (m/z, M⁺ 293), principales picos encontrados: 293 (46%), 262 (4%), 236 (5%), 208 (2%), 187 (100%), 159 (6%), 128 (22%), 100 (6%), 77 (9%), 51 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.89 (d, J = 8.4, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 166.79, 154.03, 144.15, 133.08, 132.37, 130.35, 130.24, 129.08, 128.47, 125.55, 89.22, 85.66, 52.99, 36.59. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₈H₁₆NO₃: 294.1130] encontrado m/z 294.1134.

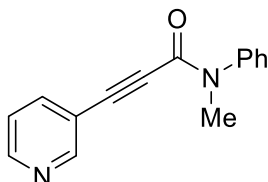


N-Metil-3-(4-nitrofenil)-N-fenilpropiolamida (69).⁵⁸ Rendimiento aislado: 58%. GC-MS (m/z, M⁺ 280), principales picos encontrados: 280 (100%), 251 (8%), 223 (16%), 205

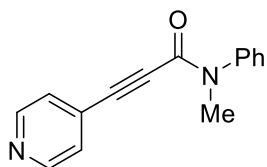
(14%), 174 (88%), 144 (22%), 128 (79%), 100 (29%), 77 (33%), 51 (8%), 39 (3%), 28 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.14-8.10 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.38-7.34 (m, 2H), 3.32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.74, 149.32, 144.00, 133.99, 130.28, 129.20, 128.48, 127.66, 124.72, 87.95, 87.04, 36.63.



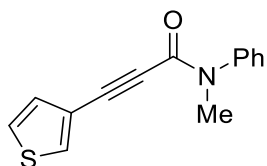
N-Metil-3-(naftalen-1-il)-N-fenilpropiolamida (70).⁷⁴ Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z, M⁺ 285), principales picos encontrados: 285 (30%), 268 (3%), 256 (2%), 228 (3%), 179 (100%), 150 (25%), 125 (3%), 99 (2%), 77 (5%), 51 (2%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.93 (d, J = 8.3, 1H), 7.86 (d, J = 8.2, 1H), 7.60 (dd, J = 7.2, 1.0, 1H), 7.57-7.48 (m, 6H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.3, 1H), 3.35 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.53, 144.49, 134.00, 133.91, 133.34, 131.77, 130.64, 129.40, 129.23, 128.92, 128.36, 127.81, 126.31, 126.17, 88.74, 88.45, 36.79.



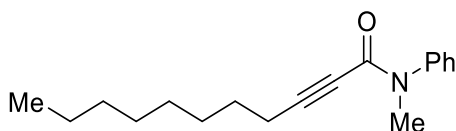
N-metil-N-fenil-3-(piridin-3-il)propiolamida (71). Rendimiento aislado: 80%. GC-MS (m/z, M⁺ 236), principales picos encontrados: 236 (54%), 207 (13%), 179 (11%), 130 (100%), 102 (15%), 77 (21%), 51 (9%), 39 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.53 (dd, J = 4.6, 1.1, 1H), 8.29 (d, J = 1.0, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 7.8, 5.0, 1H), 3.32 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.04, 153.35, 151.35, 144.22, 140.03, 130.29, 129.14, 128.55, 126.85, 124.39, 87.41, 86.28, 36.59. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₅H₁₃N₂O: 237.1028] encontrado m/z 237.1014.



N-metil-N-fenil-3-(piridin-4-il)propiolamida (72). Rendimiento aislado: 75%. GC-MS (m/z, M⁺ 236), principales picos encontrados: 236 (72%), 207 (21%), 179 (9%), 143 (6%), 130 (100%), 119 (6%), 104 (8%), 77 (19%), 51 (12%), 28 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.52 (dd, J = 4.5, 1.6, 2H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 4.5, 1.6, 2H), 3.32 (s, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.68, 151.03, 143.95, 130.29, 129.20, 129.08, 128.45, 126.40, 87.23, 86.63, 36.64. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₅H₁₃N₂O: 237.1028] encontrado m/z 237.1024.

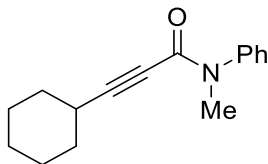


N-Metil-N-fenil-3-(tiofen-3-il)propiolamida (73). Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (m/z, M⁺ 241), principales picos encontrados: 241 (39%), 212 (4%), 184 (6%), 135 (100%), 107 (4%), 77 (12%), 63 (14%), 51(4%), 39 (2%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.51-7.40 (m, 6H), 7.36 (dd, J = 5.0, 3.0, 1H), 6.83 (d, J = 4.4, 1H), 3.30 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 154.52, 144.37, 133.51, 130.46, 130.17, 128.92, 128.49, 127.84, 120.17, 86.19, 83.50, 36.51. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₄H₁₂NOS: 242.0640] encontrado m/z 242.0631.

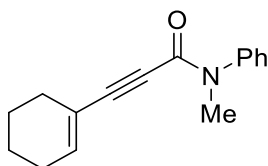


N-metil-N-fenilundec-2-inamida (74). Rendimiento aislado: 79%. GC-MS (m/z, M⁺ 271), principales picos encontrados: 270 (4%), 242 (2%), 214 (2%), 200 (4%), 186 (26%), 172 (12%), 160 (31%), 147 (100%), 107 (28%), 77 (20%), 65 (11%), 55 (17%), 42 (12%), 29 (6%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.46-7.38 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.08 (t, J = 6.8, 2H), 1.34-1.18 (m, 8H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.1, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.58, 144.56, 130.07, 128.62, 128.35, 94.16.

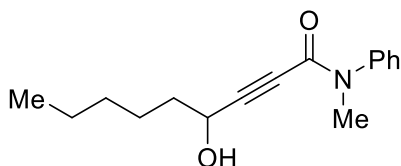
76.01, 36.49, 32.58, 29.82, 29.70, 29.16, 28.25, 23.37, 18.98, 14.40. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₈H₂₆NO: 272.2014] encontrado m/z 272.2026.



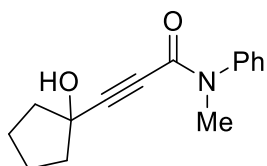
3-Ciclohexil-N-metil-N-fenilpropiolamida (75). Rendimiento aislado: 84%. GC-MS (m/z, M⁺ 241), principales picos encontrados: 240 (41%), 226 (5%), 212 (19%), 198 (10%), 186 (28%), 173 (18%), 160 (90%), 147 (86%), 135 (56%), 107 (40%), 91 (44%), 79 (100%), 67 (22%), 55 (32%), 41 (23%), 29 (7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.53-1.31 (m, 5H), 1.28-1.12 (m, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.72, 144.66, 130.08, 128.60, 128.44, 97.38, 76.17, 36.47, 31.98, 29.23, 26.29, 24.78. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₆H₂₀NO: 242.1545] encontrado m/z 242.1552.



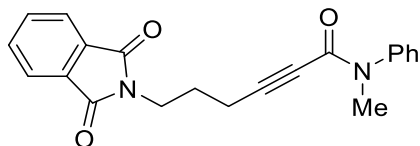
3-(Ciclohex-1-en-1-il)-N-metil-N-fenilpropiolamida (76).⁸⁸ Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 239), principales picos encontrados: 239 (65%), 224 (10%), 210 (15%), 196 (4%), 182 (9%), 159 (5%), 147 (11%), 133 (100%), 105 (21%), 79 (30%), 77 (52%), 65 (5%), 51 (19%), 39 (6%), 27 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.46-7.40 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 6.02-5.92 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.76, 144.48, 141.08, 130.05, 128.69, 128.38, 119.75, 92.84, 81.63, 36.43, 28.65, 26.40, 22.56, 21.77.



4-Hidroxi-N-metil-N-fenilnon-2-inamida (77). Rendimiento aislado: 58%. GC-MS (m/z, M⁺ 259), principales picos encontrados: 258 (2%), 240 (3%), 226 (6%), 212 (15%), 199 (5%), 184 (17%), 172 (10%), 160 (100%), 147 (54%), 132 (8%), 106 (21%), 77 (28%), 53 (20%), 41 (11%), 29 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 4.14 (q, J = 6.2, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.2, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.20, 144.22, 130.17, 128.82, 128.34, 93.79, 78.41, 62.11, 37.72, 36.57, 32.12, 25.15, 23.19, 14. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₆H₂₂NO₂: 260.1651] encontrado m/z 260.1655.

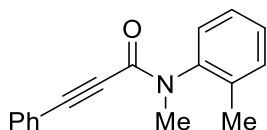


3-(1-Hidroxiciclopentil)-N-metil-N-fenilpropiolamida (78). Rendimiento aislado: 60%. GC-MS (m/z, M⁺ 243), principales picos encontrados: 242 (6%), 224 (9%), 214 (18%), 197 (14%), 186 (100%), 172 (21%), 160 (35%), 147 (29%), 130 (12%), 107 (41%), 77 (45%), 65 (14%), 53 (40%), 39 (13%), 27 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.41, 144.37, 130.11, 128.72, 128.33, 96.32, 77.18, 74.23, 42.35, 36.46, 23.89. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₅H₁₈NO₂: 244.1338] encontrado m/z 244.1326.

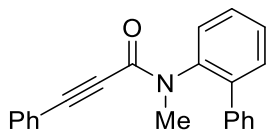


6-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-N-metil-N-fenilhex-2-inamida (79). Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M⁺ 346), principales picos encontrados: 346 (3%), 327 (7%), 318 (3%), 300 (5%), 289 (4%), 273 (2%), 240 (4%), 212 (6%), 199 (6%), 186 (100%), 173 (79%), 160 (82%), 147 (10%), 130 (17%), 107 (24%), 77 (34%), 65 (24%), 51 (9%), 39 (6%), 28 (2%).

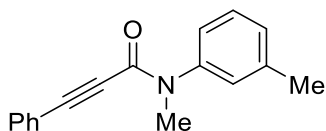
¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.82-7.79 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.9, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.14 (t, *J* = 6.9, 2H), 1.59 (p, *J* = 6.9, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 169.24, 154.31, 144.41, 135.09, 133.23, 130.10, 128.59, 128.28, 123.82, 92.91, 76.25, 37.58, 36.45, 27.23, 16.93. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₂₁H₁₉N₂O₃: 347.1396] encontrado m/z 347.1389.



N-Metil-3-fenil-N-(o-tolil)propiolamida (80).⁶⁵ Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M⁺ 249), principales picos encontrados: 249 (38%), 234 (8%), 220 (2%), 192 (5%), 142 (7%), 129 (100%), 120 (7%), 101 (5%), 91 (6%), 75 (9%), 65 (4%), 51 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.40-7.34 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 154.80, 143.12, 137.55, 133.43, 133.09, 132.02, 131.23, 129.76, 129.69, 129.66, 128.09, 89.72, 83.42, 35.58, 17.61.

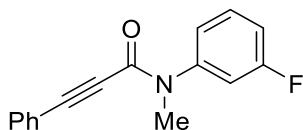


N-([1,1'-Bifenil]-2-il)-N-metil-3-fenilpropiolamida (81).⁷⁴ Rendimiento aislado: 70%. GC-MS (m/z, M⁺ 311), principales picos encontrados: 311 (33%), 282 (6%), 254 (5%), 234 (19%), 180 (14%), 167 (12%), 152 (8%), 142 (7%), 129 (100%), 118 (4%), 101 (6%), 75 (9%), 51 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.54-7.45 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.0, 1.6, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.89, 141.75, 141.69, 139.97, 133.08, 131.95, 131.29, 130.34, 129.89, 129.72, 129.70, 129.68, 129.47, 128.67, 121.01, 90.52, 83.90, 36.52.

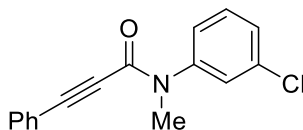


N-Metil-3-fenil-N-(m-tolil)propiolamida (82).⁶⁵ Rendimiento aislado: 95%. GC-MS (m/z, M⁺ 249), principales picos encontrados: 248 (55%), 234 (10%), 232 (8%), 220 (12%), 129

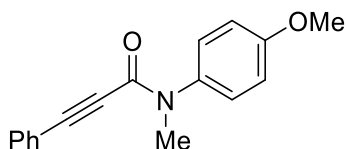
(100%), 101 (8%), 91 (10%), 75 (12%), 65 (5%), 51 (7%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.42-7.37 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.4, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.32, 144.19, 140.21, 132.93, 131.17, 129.89, 129.64, 129.48, 128.88, 125.30, 121.08, 90.41, 83.67, 36.46, 21.25.



N-(3-Fluorofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (83). Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 253), principales picos encontrados: 253 (33%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (12%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.53-7.39 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 4H), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 163.53 (d, *J*_{C-F} = 245.1), 154.16, 145.79 (d, *J*_{C-F} = 9.7), 133.37, 132.97, 131.52 (d, *J*_{C-F} = 9.1), 131.45 (d, *J*_{C-F} = 22.8), 129.70, 124.60 (d, *J*_{C-F} = 1.8), 120.86, 115.68 (d, *J*_{C-F} = 22.0), 90.77, 83.25, 36.39. ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -113.62(-113.72) (m, 1F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₆H₁₃NOF: 254.0981] encontrado *m/z* 254.0981.

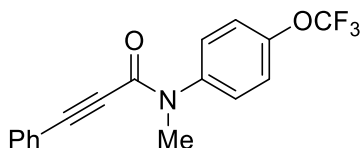


N-(3-Clorofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (84).⁶⁵ Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 269), principales picos encontrados: 271 (4%), 269 (12%), 234 (26%), 129 (100%), 101 (6%), 75 (12%), 51 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.53 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.33 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.4, 2H), 3.30 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.18, 145.57, 134.77, 133.05, 131.49, 131.42, 129.75, 128.89, 128.71, 127.04, 120.86, 90.97, 83.31, 36.39.

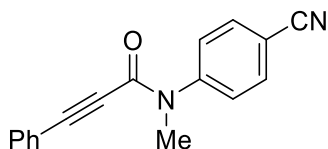


N-(4-Metoxifenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (85).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 265), principales picos encontrados: 265 (50%), 236 (3%), 208 (11%), 142

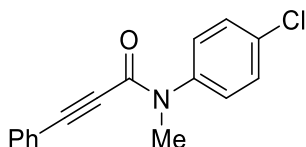
(11%), 136 (14%), 129 (100%), 118 (18%), 101 (6%), 90 (5%), 75 (9%), 65 (3%), 51 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.40 (tt, *J* = 7.6, 1.6, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 2.1, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 160.22, 154.69, 137.13, 133.03, 131.18, 129.75, 129.69, 121.19, 115.24, 90.60, 83.76, 56.26, 36.68.



N-Metil-3-fenil-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)propiolamida (86). Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 319), principales picos encontrados: 319 (25%), 262 (3%), 234 (8%), 190 (2%), 129 (100%), 101 (6%), 75 (9%), 51 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.54 (d, *J* = 8.8, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.6, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.3, 2H), 3.31 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.32, 149.14, 143.36, 133.05, 131.43, 130.51, 129.71, 122.87, 121.52 (q, *J*_{C-F} = 255.8), 120.87, 90.99, 83.38, 36.45. ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -58.76 (s, OCF₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃NO₂F₃: 320.0898] encontrado *m/z* 320.0894.

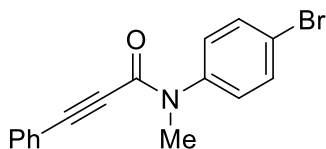


N-(4-Cianofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (87). Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 260), principales picos encontrados: 260 (13%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (10%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.81 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.51-7.15 (m, 5H), 3.34 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.93, 148.09, 134.10, 133.20, 131.59, 129.80, 128.99, 120.71, 119.30, 111.90, 91.16, 83.04, 36.32. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃N₂O: 261.1028] encontrado *m/z* 261.1033.

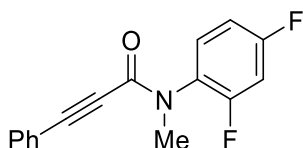


N-(4-Clorofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (88).⁵⁸ Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 269), principales picos encontrados: 271 (2%), 269 (6%), 234 (38%), 129

(100%), 101 (6%), 75 (11%), 51 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.52-7.37 (m, 5H), 7.33 (t, *J* = 7.6, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.3, 2H), 3.29 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.23, 143.12, 134.02, 133.00, 131.36, 130.17, 129.73, 122.31, 120.93, 90.87, 83.39, 36.48.

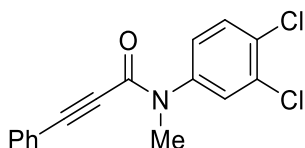


N-(4-Bromofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (89).⁷⁴ Rendimiento aislado: 86%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 313), principales picos encontrados: 315 (3%), 313 (3%), 234 (51%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (11%), 51 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.63 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 7.3, 2H), 3.29 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.11, 143.53, 133.14, 132.96, 131.32, 130.43, 129.69, 121.92, 120.86, 90.84, 83.34, 36.39. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₆H₁₃NOBr (⁷⁹Br): 314.0181] encontrado *m/z* 314.0180, [M+H⁺; calculado para C₁₆H₁₃NOBr (⁸¹Br): 316.0160] encontrado *m/z* 316.0195.

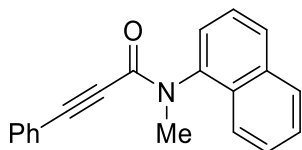


N-(2,4-Difluorofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (90).⁵⁸ Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 271), principales picos encontrados: 271 (20%), 252 (3%), 129 (100%), 118 (6%), 101 (7%), 75 (12%), 51 (4%). Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F RMN muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.70-7.64 (m, 0.44H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 0.26H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2.23H), 7.15 (dd, *J* = 2.8, 1.4, 0.46H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 0.42H), 3.56 (s, 0.62H), 3.25 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: (topoisómero mayoritario) 163.37 (dd, *J*_{C-F}¹ = 248.7, *J*_{C-F}³ = 11.6), 159.83 (dd, *J*_{C-F}¹ = 250.5, *J*_{C-F}³ = 12.9), 154.87, 133.18, 132.64 (dd, *J*_{C-F}³ = 10.2, *J*_{C-F}³ = 2.1), 131.51, 129.76, 128.29 (dd, *J*_{C-F}² = 13.0, *J*_{C-F}⁴ = 4.2), 120.63, 112.97 (dd, *J*_{C-F}² = 22.6, *J*_{C-F}⁴ = 4.1), 105.77 (dd, *J*_{C-F}² = 27.1, *J*_{C-F}² = 24.3), 90.37, 82.58, 35.92; (topoisómero minoritario) 162.80 (dd, *J*_{C-F}¹ = 247.2, *J*_{C-F}³ = 11.7), 158.79 (dd, *J*_{C-F}¹ = 251.4, *J*_{C-F}³ = 13.1), 154.91, 133.50, 131.70, 130.98 (dd, *J*_{C-F}³ = 10.3, *J*_{C-F}³ = 2.4), 129.88, 127.39 (dd, *J*_{C-F}² = 9.2, *J*_{C-F}⁴ = 2.4), 120.89, 112.87 (dd, *J*_{C-F}² = 22.5, *J*_{C-F}⁴ = 3.9), 105.69 (dd, *J*_{C-F}² = 26.8, *J*_{C-F}² = 24.3), 91.66, 82.14, 39.75. ¹⁹F RMN

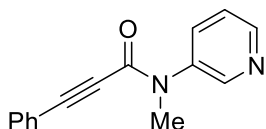
(282 MHz, CD₃CN) δ : (topoisómero mayoritario) -109.99-(-110.12) (m, 1F), -118.47-(-118.65) (m, 1F); (topoisómero minoritario) -111.61-(-111.74) (m, 1F), -116.99-(-117.14) (m, 1F). ¹⁹F {¹H} RMN (282 MHz, CD₃CN) δ : (topoisómero mayoritario) -110.06 (d, J^{F-F} = 7.5, 1F), -118.55 (d, J^{F-F} = 7.5, 1F); (topoisómero minoritario) -111.68 (d, J^{F-F} = 7.5, 1F), -117.06 (d, J^{F-F} = 7.5, 1F).



N-(3,4-Diclorofenil)-N-metil-3-fenilpropiolamida (91).⁵⁸ Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z, M⁺ 303), principales picos encontrados: 303 (5%), 268 (11%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (10%), 51 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.25 (d, J = 7.4, 2H), 3.29 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.05, 143.99, 133.06, 132.93, 132.14, 131.82, 131.50, 130.58, 129.78, 128.45, 120.75, 91.23, 83.13, 36.37.

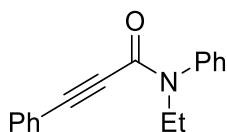


N-Metil-N-(naftalen-2-il)-3-fenilpropiolamida (92).⁶⁵ Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (m/z, M⁺ 285), principales picos encontrados: 284 (60%), 270 (6%), 256 (3%), 228 (15%), 154 (7%), 142 (15%), 129 (100%), 118 (6%), 101 (7%), 75 (8%), 51 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 8.04-7.96 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 4H), 7.35-7.23 (m, 1H), 7.16 (tt, J = 6.7, 1.3, 2H), 6.75 (dt, J = 8.5, 1.5, 2H), 3.42 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 155.32, 140.68, 135.59, 133.50, 132.83, 131.75, 131.16, 129.94, 129.53, 128.36, 127.69, 127.52, 126.88, 123.50, 120.74, 90.17, 83.72, 36.71.

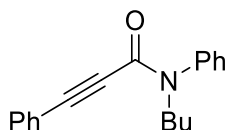


N-Metil-3-fenil-N-(piridin-3-il)propiolamida (93). Rendimiento aislado: 60%. GC-MS (m/z, M⁺ 236), principales picos encontrados: 236 (18%), 207 (4%), 129 (100%), 105

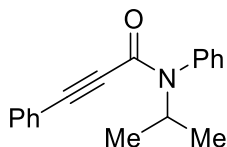
(5%), 101 (4%), 75 (11%), 51 (5%), 39 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.68 (d, *J* = 1.4, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.2, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.4, 2H), 3.33 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.31, 149.77, 140.78, 135.73, 133.42, 132.99, 131.41, 129.69, 124.78, 120.65, 91.12, 83.13, 36.39. HRMS (ESI+) [*M*+H⁺; calculado para C₁₅H₁₃N₂O: 237.1028] encontrado *m/z* 237.1030.



N-Etil-N,3-difenilpropiolamida (94).⁶⁵ Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 249), principales picos encontrados: 249 (34%), 220 (5%), 178 (10%), 129 (100%), 101 (7%), 77 (11%), 51 (7%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.50-7.36 (m, 6H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 3.81 (q, *J* = 7.2, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 154.11, 142.78, 133.01, 131.20, 130.21, 129.74, 129.67, 129.19, 90.52, 83.88, 44.09, 13.24.

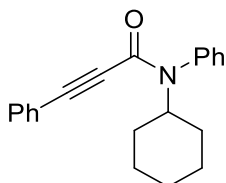


N-Butil-N,3-difenilpropiolamida (95). Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 277), principales picos encontrados: 277 (25%), 248 (2%), 220 (10%), 178 (7%), 129 (100%), 101 (5%), 77 (8%), 51 (4%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.52-7.44 (m, 3H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.79 (t, *J* = 7.3, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 154.39, 142.99, 132.99, 131.18, 130.16, 129.64, 129.63, 129.11, 121.14, 90.64, 83.84, 48.73, 30.49, 20.68, 14.03. HRMS (ESI+) [*M*+H⁺; calculado para C₁₉H₂₀NO: 278.1545] encontrado *m/z* 278.1551.

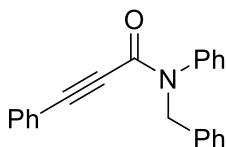


N-Isopropil-N,3-difenilpropiolamida (96). Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 263), principales picos encontrados: 263 (23%), 248 (5%), 234 (7%), 220 (10%), 178 (6%), 129 (100%), 101 (6%), 77 (9%), 51 (7%), 28 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.52-7.46

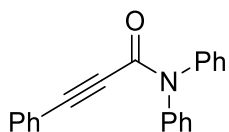
(m, 3H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.87 (hept, $J = 6.8$, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$, 6H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.30, 139.49, 132.98, 131.89, 131.07, 129.84, 129.58, 129.56, 121.07, 90.70, 84.06, 47.40, 21.05. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₈H₁₈NO: 264.1388] encontrado m/z 264.1400.



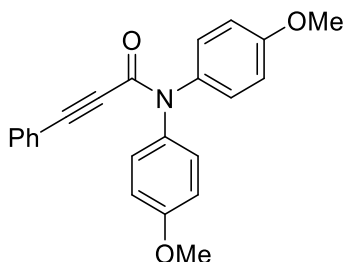
N-Ciclohexil-N,3-difenilpropiolamida (97). Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z, M⁺ 303), principales picos encontrados: 303 (19%), 274 (4%), 247 (3%), 221 (27%), 193 (8%), 165 (3%), 129 (100%), 104 (5%), 101 (4%), 77 (14%), 51 (7%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.50-7.45 (m, 3H), 7.40-7.23 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.47 (tt, $J = 12.0$, 3.7, 1H), 1.89-1.53 (m, 4H), 1.37 (tt, $J = 13.1$, 3.2, 2H), 1.17 (td, $J = 12.4$, 3.7, 2H), 1.10-0.84 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 154.38, 140.07, 133.06, 131.96, 131.13, 129.87, 129.64, 129.62, 121.18, 90.98, 84.15, 55.54, 32.23, 26.54, 26.12. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₂₁H₂₂NO: 304.1701] encontrado m/z 304.1683.



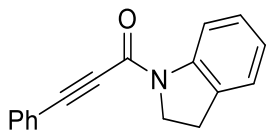
N-Bencil-N,3-difenilpropiolamida (98).²⁰⁴ Rendimiento aislado: 80%. GC-MS (m/z, M⁺ 311), principales picos encontrados: 311 (39%), 282 (11%), 234 (5%), 219 (10%), 206 (17%), 191 (15%), 180 (10%), 152 (2%), 129 (100%), 101 (7%), 91 (37%), 77 (23%), 65 (11%), 51 (9%), 39 (3%). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.41-7.23 (m, 20H), 7.16-7.12 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.94 (s, 0.83H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 155.70, 154.80, 142.67, 142.60, 140.66, 139.83, 138.08, 133.41, 133.06, 131.34, 130.88, 130.04, 129.69, 129.59, 129.50, 129.32, 129.29, 129.25, 129.15, 128.93, 128.46, 128.12, 128.05, 123.63, 120.96, 120.93, 91.34, 91.17, 83.50, 83.13, 53.73, 52.57.



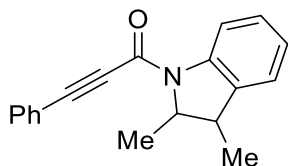
N,N,3-Trifenilpropiolamida (99).²⁰⁵ Rendimiento aislado: 47%. GC-MS (m/z , M^+ 297), principales picos encontrados: 297 (30%), 268 (6%), 180 (11%), 167 (10%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (6%), 51 (7%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.60-7.46 (m, 5H), 7.46-7.37 (m, 5H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 154.15, 133.15, 131.47, 130.34, 130.06, 129.98, 129.91, 129.69, 129.29, 127.70, 127.33, 120.76, 92.06, 83.91.



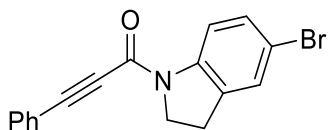
N,N-Bis(4-Metoxifenil)-3-fenilpropiolamida (100).²⁰⁶ Rendimiento aislado: 87%. GC-MS (m/z , M^+ 357), principales picos encontrados: 357 (96%), 328 (5%), 234 (19%), 228 (100%), 216 (49%), 198 (52%), 182 (14%), 170 (12%), 154 (5%), 129 (88%), 101 (7%), 75 (14%), 65 (5%), 51 (7%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.45-7.39 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.22 (dt, $J = 8.5, 1.6$, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 160.36, 159.11, 154.48, 136.49, 135.55, 133.14, 131.36, 131.01, 129.69, 128.46, 120.97, 115.35, 115.08, 91.93, 84.09, 56.25, 56.09.



1-(Indolin-1-il)-3-fenilprop-2-in-1-one (101). Rendimiento aislado: 95%. GC-MS (m/z, M⁺ 247), principales picos encontrados: 247 (35%), 218 (19%), 129 (100%), 118 (12%), 101 (6%), 90 (5%), 75 (9%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.07 (d, J = 8.0, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 7.4, 0.6, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.06 (td, J = 7.5, 1.0, 1H), 4.40-4.36 (t, J = 8.3, 2H), 3.20 (t, J = 8.3, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 151.93, 143.20, 134.16, 133.43, 131.55, 129.85, 128.18, 126.08, 125.44, 121.04, 117.57, 89.97, 83.72, 50.40, 28.21. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₄NO: 248.1075] encontrado m/z 248.1088.

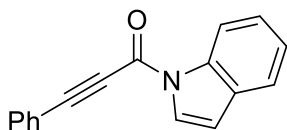


1-(2,3-Dimetilindolin-1-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (102). Rendimiento aislado: 96%. GC-MS (m/z, M⁺ 275), principales picos encontrados: 275 (42%), 260 (10%), 247 (4%), 232 (9%), 146 (7%), 129 (100%), 101 (6%), 77 (8%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.05 (d, J = 8.0, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.12 (td, J = 7.5, 1.0, 1H), 4.46 (q, J = 6.5, 1H), 2.99 (q, J = 7.0, 1H), 1.44 (d, J = 6.5, 3H), 1.25 (d, J = 7.0, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 151.96, 140.88, 138.47, 133.39, 131.55, 129.85, 128.54, 125.85, 125.83, 124.56, 121.01, 89.17, 83.65, 65.92, 44.09, 22.09, 21.88. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₉H₁₈NO: 276.1388] encontrado m/z 276.1390.

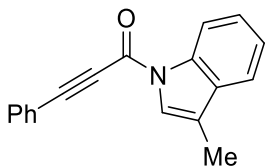


1-(5-Bromoindolin-1-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (103). Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M⁺ 325), principales picos encontrados: 327 (14%), 325 (14%), 197 (3%), 195 (3%), 129 (100%), 117 (4%), 103 (3%), 89 (7%), 75 (6%), 63 (3%), 39 (2%). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08-8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6, 0.17H), 7.63-7.59

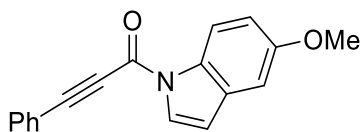
(m, 0.34H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 0.34H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 0.17H), 7.41-7.35 (m, 2.17H), 7.35-7.28 (m, 2.17H), 4.37 (t, $J = 8.4$, 2H), 4.21 (t, $J = 8.4$, 0.34H), 3.21 (t, $J = 8.4$, 2H), 3.10 (t, $J = 8.4$, 0.34H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : (topoisómero mayoritario) 151.38, 141.33, 134.52, 132.67, 130.66, 130.53, 128.73, 127.97, 120.23, 118.68, 117.12, 90.60, 82.74, 49.60, 27.51; (topoisómero minoritario) 150.04, 139.96, 135.88, 132.58, 130.70, 130.23, 128.87, 128.82, 120.18, 116.92, 115.44, 91.51, 83.26, 48.15, 26.47. HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃NOBr (⁷⁹Br): 326.0181] encontrado m/z 326.0198, [M+H⁺; calculado para C₁₇H₁₃NOBr (⁸¹Br): 328.0160] encontrado m/z 328.0177.



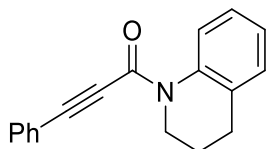
1-(1H-Indol-1-yl)-3-fenilprop-2-in-1-ona (104).⁸² Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M⁺ 245), principales picos encontrados: 245 (37%), 207 (5%), 129 (100%), 116 (5%), 101 (6%), 89 (4%), 75 (12%), 63 (4%), 51 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 8.39 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.98 (d, $J = 3.8$, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.64 (ddd, $J = 7.6, 1.3, 0.8$, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.33 (td, $J = 7.5, 1.2$, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.8, 0.8$, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 151.70, 136.05, 133.96, 132.41, 132.38, 129.99, 128.25, 126.11, 125.44, 122.24, 120.04, 117.05, 110.62, 92.28, 82.37.



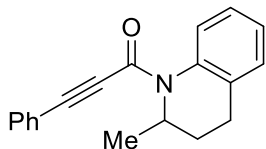
1-(3-Metil-1H-indol-1-yl)-3-fenilprop-2-in-1-ona (105).⁸² Rendimiento aislado: 63%. GC-MS (m/z, M⁺ 259), principales picos encontrados: 259 (28%), 207 (2%), 129 (100%), 101 (6%), 75 (10%), 51 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 8.35 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.77 (q, $J = 1.7$, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39 (td, $J = 7.3, 1.3$, 1H), 7.34 (td, $J = 7.3, 1.3$, 1H), 2.30 (d, $J = 1.4$, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 151.19, 136.19, 133.85, 133.25, 132.22, 129.91, 126.11, 125.18, 124.70, 120.22, 120.18, 120.13, 117.08, 91.79, 82.45, 9.64.



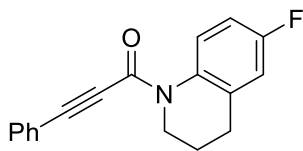
1-(5-Metoxi-1H-indol-1-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (106).⁸² Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z, M⁺ 275), principales picos encontrados: 275 (30%), 244 (2%), 207 (7%), 129 (100%), 103 (7%), 101 (5%), 75 (9%), 51 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.25 (d, J = 9.0, 1H), 7.94 (d, J = 3.8, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.5, 1H), 6.97 (dd, J = 9.0, 2.5, 1H), 6.70 (dd, J = 3.8, 0.5, 1H), 3.84 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 158.13, 151.28, 133.92, 133.53, 132.33, 130.60, 129.98, 128.91, 120.10, 117.83, 114.24, 110.62, 105.08, 92.00, 82.31, 56.24.



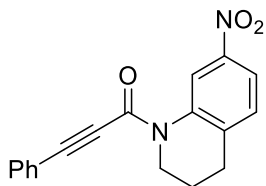
1-(3,4-Dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (107).⁵⁸ Rendimiento aislado: 97%. GC-MS (m/z, M⁺ 261), principales picos encontrados: 261 (42%), 232 (16%), 129 (100%), 118 (3%), 101 (6%), 75 (9%), 51 (5%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ: 8.05 (s, 0.5H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 4.3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 4H), 7.11-7.07 (m, 0.6H), 4.15 (s, 1.3H), 3.92 (s, 2H), 2.88 (s, 1.3H), 2.79 (s, 2H), 2.09 (s, 1.3H), 2.01 (s, 2H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 80 °C) δ: 7.83 (d, J = 8.0, 1H), 7.64-7.36 (m, 5H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.14 (td, J = 7.2, 1.1, 1H), 3.96 (bs, 2H), 2.81 (t, J = 6.6, 2H), 1.99 (p, J = 6.6, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ: 153.52, 137.95, 137.14, 132.98, 132.59, 130.23, 129.60, 129.18, 128.61, 125.98, 125.70, 125.16, 124.75, 124.52, 120.71, 91.66, 89.99, 83.45, 82.56, 47.54, 42.94, 27.06, 23.75.



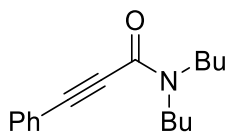
1-(2-Metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (108). Rendimiento aislado: 80%. GC-MS (m/z , M^+ 275), principales picos encontrados: 275 (39%), 260 (4%), 246 (7%), 232 (6%), 192 (3%), 146 (5%), 129 (100%), 101 (6%), 75 (8%), 51 (4%). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.96-7.75 (m, 0.6H), 7.74-7.55 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 7H), 7.34-7.09 (m, 5H), 5.08 (bs, 0.6H), 4.77 (bs, 1H), 2.70 (bs, 2H), 2.58 (bs, 1.2H), 2.34 (s, 3.2H), 1.18 (s, 4.8H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 70 °C) δ : 7.72 (d, J = 7.7, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 153.62, 137.40, 136.63, 133.10, 131.31, 129.76, 128.31, 127.13, 126.71, 121.24, 89.47, 89.14, 84.30, 84.11, 52.60, 49.87, 33.06, 30.33, 26.57, 24.49, 20.08, 19.34. HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₉H₁₈NO: 276.1388] encontrado m/z 276.1373.



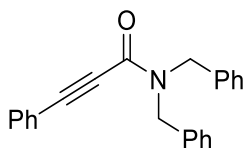
1-(6-Fluoro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (109). Rendimiento aislado: 96%. GC-MS (m/z , M^+ 279), principales picos encontrados: 279 (31%), 250 (7%), 150 (6%), 129 (100%), 101 (7%), 75 (10%), 51 (4%). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.96 (bs, 1H), 7.72 (bs, 0.8H), 7.63 (bs, 2H), 7.43 (bs, 7H), 6.96 (bs, 3.8H), 4.11 (bs, 2H), 3.80 (bs, 1.6H), 2.85 (bs, 2H), 2.77 (bs, 1.6H), 2.03 (bs, 3.6H). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ at 70 °C) δ : 7.85 (bs, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.11-7.00 (m, 2H), 3.96 (bs, 2H), 2.82 (t, J = 6.5, 2H), 1.97 (p, J = 6.5, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 160.22 (d, J^1_{C-F} = 242.0), 160.09, 153.80 (d, J^2_{C-F} = 19.9), 136.77, 136.74, 136.70, 136.66, 135.05 (d, J^4_{C-F} = 4.1), 134.33, 134.30, 134.26, 133.85, 133.23 (d, J^3_{C-F} = 11.3), 131.45, 129.79, 127.21 (d, J^2_{C-F} = 23.5), 121.08, 116.09, 115.88, 115.49, 113.18 (d, J^2_{C-F} = 22.6), 91.66, 89.95, 83.94, 83.00, 48.08, 43.34, 27.57, 23.96. ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ : (topoisómero mayoritario) -119.26 (bs, 1F); (topoisómero minoritario) -118.39 (bs, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₈H₁₅NOF: 280.1138] encontrado m/z 280.1146.



1-(7-Nitro-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (110). Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z , M^+ 306), principales picos encontrados: 306 (2%), 289 (4%), 278 (5%), 261 (3%), 248 (5%), 129 (100%), 105 (25%), 101 (6%), 75 (10%), 51 (5%). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : su interpretación se vio dificultada por la existencia de topoisómeros. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ a 70 °C) δ : 8.84 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 2.3$, 1H), 7.62-7.43 (m, 6H), 4.06 (bs, 2H), 2.95 (t, $J = 6.6$, 2H), 2.03 (p, $J = 6.5, 2H$). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 154.00, 146.77, 138.73, 137.06, 133.39, 131.69, 130.98, 129.82, 126.17, 125.20, 120.75, 119.84, 92.52, 82.80, 48.06, 28.06, 23.30. HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₈H₁₅N₂O₃: 307.1083] encontrado m/z 307.1100.

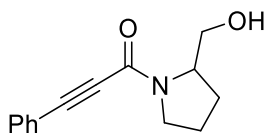


N,N-Dibutil-3-fenilpropiolamida (111).¹⁵⁶ Rendimiento aislado: 97%. GC-MS (m/z , M^+ 257), principales picos encontrados: 257 (3%), 228 (4%), 214 (21%), 173 (5%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (6%), 41 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.62-7.52 (m, 2H), 7.55-7.41 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 7.4$, 2H), 3.36 (t, $J = 7.4$, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44-1.24 (m, 6H), 0.99-0.88 (m, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 154.72, 133.14, 131.15, 129.80, 121.54, 89.17, 83.15, 49.56, 45.18, 31.80, 30.34, 20.88, 20.69, 14.13.

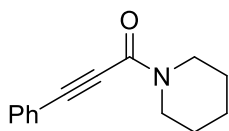


N,N-Dibencil-3-fenilpropiolamida (112).¹⁵⁹ Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (m/z , M^+ 325), principales picos encontrados: 325 (10%), 234 (23%), 191 (4%), 129 (100%), 107

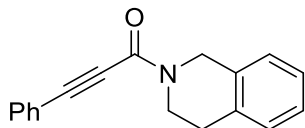
(5%), 101 (5%), 91 (29%), 65 (8%), 39 (3%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.54-7.50 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 20H), 7.19-7.12 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.48 (s, 1.8H), 4.41 (s, 1.8H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 166.34, 155.47, 137.79, 137.38, 133.26, 131.39, 129.75, 129.65, 129.59, 129.58, 129.09, 129.06, 128.94, 128.88, 128.68, 128.51, 128.47, 128.41, 120.99, 90.70, 82.62, 52.73, 51.62, 47.99, 47.20.



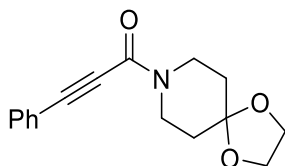
1-(2-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (113).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 79%. GC-MS (m/z, M⁺ 229), principales picos encontrados: 229 (2%), 211 (3%), 198 (33%), 129 (100%), 101 (5%), 75 (8%), 51 (3%), 42 (2%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.62-7.56 (m, 2H), 7.53-7.39 (m, 3H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.87 (dt, J = 10.9, 6.3, 1H), 3.75 (dd, J = 6.3, 5.2, 1H), 3.71-3.44 (m, 3H), 3.43-3.32 (m, 0.5H), 3.07 (t, J = 6.0, 0.5H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: (topoisómero mayoritario) 154.42, 133.26, 131.30, 129.76, 121.19, 89.42, 83.52, 64.47, 61.05, 50.31, 28.77, 23.13; (topoisómero minoritario) 153.18, 133.22, 131.16, 129.74, 121.38, 87.79, 83.76, 64.21, 61.54, 46.54, 28.31, 24.44.



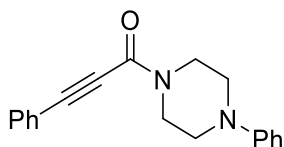
3-Fenil-1-(piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona (114).²¹ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M⁺ 212), principales picos encontrados: 212 (41%), 184 (22%), 156 (10%), 129 (100%), 101 (11%), 84 (7%), 75 (15%), 51 (7%), 42 (5%), 28 (4%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.61-7.55 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 3H), 3.76 (t, J = 5.6, 2H), 3.54 (t, J = 5.8, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 153.17, 133.17, 131.14, 129.77, 121.50, 90.00, 82.49, 48.82, 42.86, 27.23, 26.22, 25.21.



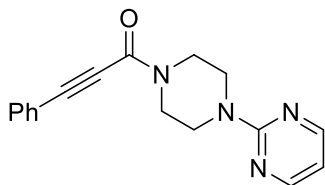
1-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (115).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 82%. GC-MS (m/z, M⁺ 261), principales picos encontrados: 261 (100%), 232 (35%), 207 (3%), 184 (6%), 156 (3%), 129 (95%), 117 (18%), 104 (24%), 77 (19%), 51 (12%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.65-7.60 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 5H), 7.25-7.15 (m, 6.7H), 4.97 (s, 1.3H), 4.72 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.9, 2H), 3.81 (t, J = 6.1, 1.3H), 2.96 (t, J = 5.9, 2H), 2.87 (t, J = 6.1, 1.3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.92, 153.64, 135.80, 135.48, 133.91, 133.55, 133.27, 131.27, 129.76, 129.73, 129.70, 129.66, 127.79, 127.55, 127.48, 127.40, 127.30, 127.21, 121.25, 90.72, 89.96, 82.38, 82.32, 49.09, 45.37, 44.47, 40.31, 30.00, 28.81.



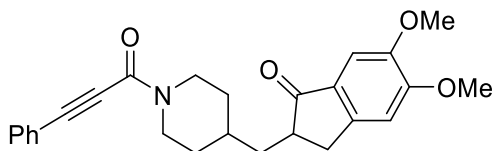
3-Fenil-1-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)prop-2-in-1-ona (116).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 95%. GC-MS (m/z, M⁺ 271), principales picos encontrados: 271 (21%), 228 (6%), 198 (7%), 184 (6%), 170 (3%), 156 (12%), 129 (80%), 116 (8%), 115 (6%), 99 (100%), 86 (10%), 75 (12%), 55 (13%), 42 (21%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.63-7.55 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 3.94 (s, 4H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 1.74 (t, J = 5.9, 2H), 1.66 (t, J = 5.7, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.16, 133.19, 131.22, 129.75, 121.27, 107.59, 90.07, 82.20, 65.19, 45.93, 40.00, 36.02, 35.14.



3-Fenil-1-(4-fenilpiperazin-1-il)prop-2-in-1-ona (117).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 290), principales picos encontrados: 290 (43%), 261 (4%), 220 (2%), 185 (6%), 161 (24%), 132 (100%), 129 (51%), 104 (36%), 77 (29%), 70 (11%), 56 (37%), 42 (8%), 28 (6%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.64-7.59 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.87 (tt, *J* = 7.4, 1.0, 1H), 3.95 (t, *J* = 5.5, 2H), 3.73 (t, *J* = 5.5, 2H), 3.23 (t, *J* = 5.5, 2H), 3.16 (t, *J* = 5.5, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 153.32, 152.23, 133.25, 131.31, 130.09, 129.78, 121.19, 121.00, 117.52, 90.49, 82.04, 50.50, 49.73, 47.57, 42.05.



3-Fenil-1-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)prop-2-in-1-ona (118).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 292), principales picos encontrados: 292 (33%), 263 (6%), 222 (4%), 210 (8%), 197 (59%), 185 (17%), 171 (18%), 163 (36%), 149 (17%), 134 (85%), 129 (98%), 120 (60%), 108 (100%), 80 (29%), 75 (28%), 56 (57%), 43 (13%), 28 (11%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.35 (d, *J* = 4.7, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 6.61 (t, *J* = 4.7, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.82 (dd, *J* = 6.3, 4.3, 2H), 3.66 (dd, *J* = 6.3, 4.3, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 162.70, 158.88, 153.55, 133.27, 131.32, 129.77, 121.19, 111.48, 90.55, 82.04, 47.42, 44.79, 43.96, 41.96.



5,6-Dimetoxi-2-((1-(3-fenilpropiloil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (119).¹⁶⁰ Rendimiento aislado: 92%. GC-MS (m/z , M^+ 417), principales picos encontrados: 417 (2%), 354 (4%), 331 (20%), 307 (2%), 281 (10%), 257 (7%), 231 (4%), 205 (100%), 192 (85%), 177 (15%), 161 (12%), 151 (6%), 127 (40%), 112 (15%), 105 (6%), 82 (17%), 69 (6%), 55 (9%), 43 (28%), 25 (14%). (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C muestran la existencia de topoisómeros (rotámeros del enlace amida). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.61-7.55 (m, 2H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.54-4.36 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 3H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.36-1.02 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 207.77, 156.62, 153.06, 150.52, 149.91, 133.15, 131.12, 129.85, 129.72, 121.38, 108.91, 104.85, 90.00, 89.98, 82.44, 56.70, 56.40, 48.07, 48.04, 45.87, 45.83, 42.16, 42.11, 39.04, 39.00, 35.27, 35.23, 34.08, 33.76, 33.71, 33.10, 32.83, 31.84.

5.6. Bibliografía

- (1) Massolo, E.; Pirola, M.; Benaglia, M. Amide Bond Formation Strategies: Latest Advances on a Dateless Transformation. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4641–4651.
- (2) Singh, J.; Sharma, A. Green and Sustainable Visible Light-Mediated Formation of Amide Bonds: An Emerging Niche in Organic Chemistry. *New J. of Chem.* **2022**, *46*, 16220–16242.
- (3) Tausat, A.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J. M. Direct Catalytic Amidations from Carboxylic Acid and Ester Derivatives: A Review. *Catalysts.* **2023**, *13*, 366.
- (4) Allen, C. L.; Williams, J. M. J. Metal-Catalysed Approaches to Amide Bond Formation. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405–3415.
- (5) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Beller, M. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Reduction of Amides and Related Compounds Using Molecular Hydrogen. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3893.
- (6) De Figueiredo, R. M.; Suppo, J. S.; Campagne, J. M. Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029–12122.
- (7) Reddy, T. N.; de Lima, D. P. Recent Advances in the Functionalization of Hydrocarbons: Synthesis of Amides and Its Derivatives. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1227–1262.
- (8) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking Amide Bond Synthesis. *Nature.* **2011**, *480*, 471–479.
- (9) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
- (10) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. Analysis of the Reactions Used for the Preparation of Drug Candidate Molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.
- (11) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.

- (12) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- (13) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. Key Green Chemistry Research Areas—a Perspective from Pharmaceutical Manufacturers. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411–420.
- (14) Bryan, M. C.; Dunn, P. J.; Entwistle, D.; Gallou, F.; Koenig, S. G.; Hayler, J. D.; Hickey, M. R.; Hughes, S.; Kopach, M. E.; Moine, G.; Richardson, P.; Roschangar, F.; Steven, A.; Weiberth, F. J. Key Green Chemistry Research Areas from a Pharmaceutical Manufacturers' Perspective Revisited. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5082–5103.
- (15) Senn, N.; Ott, M.; Lanz, J.; Riedl, R. Targeted Polypharmacology: Discovery of a Highly Potent Non-Hydroxamate Dual Matrix Metalloproteinase (MMP)-10/-13 Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9585–9598.
- (16) Eibl, C.; Munoz, L.; Tomassoli, I.; Stokes, C.; Papke, R. L.; Gündisch, D. The 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]Nonane Scaffold for Subtype Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands. Part 2: Carboxamide Derivatives with Different Spacer Motifs. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7309–7329.
- (17) Zhang, C.; Liu, J.; Xia, C. Palladium–N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Synthesis of 2-Ynamides via Oxidative Aminocarbonylation of Alkynes with Amines. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 4750–4754.
- (18) Perez, M.; Lamothe, M.; Maraval, C.; Mirabel, E.; Loubat, C.; Planty, B.; Horn, C.; Michaux, J.; Marrot, S.; Letienne, R.; Pignier, C.; Bocquet, A.; Nadal-Wollbold, F.; Cussac, D.; De Vries, L.; Le Grand, B. Discovery of Novel Protease Activated Receptors 1 Antagonists with Potent Antithrombotic Activity in Vivo. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5826–5836.
- (19) Henise, J. C.; Taunton, J. Irreversible Nek2 Kinase Inhibitors with Cellular Activity. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4133–4146.
- (20) Lanter, J. C.; Sui, Z.; Macielag, M. J.; Fiordeliso, J. J.; Jiang, W.; Qiu, Y.; Bhattacharjee, S.; Kraft, P.; John, T. M.; Haynes-Johnson, D.; Craig, E.; Clancy, J. Structure-Activity Relationships of N-Acyl Pyrroloquinolone PDE-5 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 656–662.

- (21) Gadge, S. T.; Khedkar, M. V.; Lanke, S. R.; Bhanage, B. M. Oxidative Aminocarbonylation of Terminal Alkynes for the Synthesis of Alk-2-Ynamides by Using Palladium-on-Carbon as Efficient, Heterogeneous, Phosphine-Free, and Reusable Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2049–2056.
- (22) Kuehnert, S.; Reich, M.; Zemolka, S.; Haurand, M.; Schiene, K. Preparation of propiolamides as mGluR5 receptor inhibitors. DE 10 2005 062 987 A1, July, 05, 2007.
- (23) Hay, L. A.; Koenig, T. M.; Ginah, F. O.; Copp, J. D.; Mitchell, D. Palladium-Catalyzed Hydroarylation of Propiolamides. A Regio- and Stereocontrolled Method for Preparing 3,3-Diarylacrylamides. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5050–5058.
- (24) Lee, Y.; Motoyama, Y.; Tsuji, K.; Yoon, S. H.; Mochida, I.; Nagashima, H. (Z)-Selective Partial Hydrogenation of Internal Alkynes by Using Palladium Nanoparticles Supported on Nitrogen-Doped Carbon Nanofiber. *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 778–781.
- (25) Duan, L.; Jiang, K.; Zhu, H.; Yin, B. CuCl₂-Catalyzed Highly Stereoselective and Chemoselective Reduction of Alkynyl Amides into α,β -Unsaturated Amides Using Silanes as Hydrogen Donors. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 365–369.
- (26) Sengoku, T.; Ikeda, I.; Ai, K.; Takahashi, M.; Yoda, H. Indium- and Zinc-Catalyzed Enantioselective Amide Propargylation of Aldehydes with Stannylated Allenyl Amides. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2614–2618.
- (27) Pattenden, G.; Tankard, M.; Cherry, P. C. Facile Synthesis of the “Tricarbonyl” Subunit in the Immunosuppressant Rapamycin. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2677–2680.
- (28) Jiang, C.; Young, P. J.; Brown-Xu, S.; Gallucci, J. C.; Chisholm, M. H. Femtosecond Study of Dimolybdenum Paddlewheel Compounds with Amide/Thioamide Ligands: Symmetry, Electronic Structure, and Charge Distribution in The ¹MLCT S₁ State. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 1433–1445.
- (29) Nogami, M.; Hirano, K.; Morimoto, K.; Tanioka, M.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. Alkynylboration Reaction Leading to Boron-Containing π -Extended Cis-Stilbenes as a Highly Tunable Fluorophore. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3392–3395.

- (30) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M. Pd₂-Catalyzed Synthesis of Heterocycles. *Synlett*. **2004**, *2004*, 2468–2483.
- (31) Mancuso, R.; Della Ca', N.; Veltri, L.; Zicarelli, I.; Gabriele, B. Pd₂-Based Catalysis for Carbonylation Reactions: A Personal Account. *Catalysts*. **2019**, *9*, 610.
- (32) Cevallos, A.; Rios, R.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. A Convenient Synthesis of Chiral 2-Alkynyl-1,3-Oxazolines. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**, *11*, 4407–4416.
- (33) Wipf, P.; Graham, T. H. Synthesis and Hetero-Michael Addition Reactions of 2-Alkynyl Oxazoles and Oxazolines. *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 31–35.
- (34) Xie, X.; Lu, X.; Liu, Y.; Xu, W. Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of α -Alkylidene- γ -Butyrolactams from *N*-Allylic 2-Alkynamides. Total Synthesis of (\pm)-Isocynodine and (\pm)-Isocynometriner. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 6545–6550.
- (35) Xu, W.; Kong, A.; Lu, X. Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Synthesis of (*Z*)- α -Alkylidene- γ -Butyrolactams from (*Z*)-*N*-Allylic 2-Alkynamides. Total Synthesis of (-)-Isocynometriner. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3854–3858.
- (36) Peng, H.; Liu, G. Palladium-Catalyzed Tandem Fluorination and Cyclization of Enynes. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 772–775.
- (37) Jackowski, O.; Wang, J.; Xie, X.; Ayad, T.; Zhang, Z.; Ratovelomanana-Vidal, V. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Synthesis of α -Chloromethylene- γ -Butyrolactams from *N*-Allylic Alkynamides. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4006–4009.
- (38) Gabriele, B.; Salerno, G.; Plastina, P.; Costa, M.; Crispini, A. Expedient Synthesis of 4-Dialkylamino-5*H*-Furan-2-Ones by One-Pot Sequential Pd-Catalyzed Oxidative Carbonylation of 2-Yn-1-ols–Conjugate Addition-Lactonization. *Adv. Synth. Catal*. **2004**, *346*, 351–358.
- (39) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R. An Easy and Convenient Synthesis of 2-Furan-2-Ylacetamides by Sequential Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation of (*Z*)-2-En-4-yn-1-ols/Conjugate Addition/Aromatization. *Synthesis*. **2006**, 4247–4251.
- (40) Plastina, P.; Gabriele, B.; Salerno, G. Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation of Alkynols. *Synthesis*. **2007**, 3083–3087.

- (41) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Costa, M. A New Synthesis of 4-Dialkylamino-1,5-Dihydropyrrol-2-Ones by Pd-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation of 2-Ynylamines. *Synlett*. **2005**, *2005*, 935–938.
- (42) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Li, Z.; Crispini, A.; Bellusci, A. A New Synthesis of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]Dioxine and 3,4-Dihydro-2H-Benzo[1,4]Oxazine Derivatives by Tandem Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation-Cyclization of 2-Prop-2-Ynyloxyphenols and 2-Prop-2-Ynyloxyanilines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7895–7898.
- (43) Donets, P. A.; Van Der Eycken, E. V. Efficient Synthesis of the 3-Benzazepine Framework via Intramolecular Heck Reductive Cyclization. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3017–3020.
- (44) Gabriele, B.; Plastina, P.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. An Unprecedented Pd-Catalyzed, Water-Promoted Sequential Oxidative Aminocarbonylation-Cyclocarbonylation Process Leading to 2-Oxazolidinones. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3319–3322.
- (45) Mancuso, R.; Maner, A.; Zicarelli, I.; Pomelli, C.; Chiappe, C.; Della Ca, N.; Veltri, L.; Gabriele, B. Auto-Tandem Catalysis in Ionic Liquids: Synthesis of 2-Oxazolidinones by Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of Propargylic Amines in EmimEtSO₄. *Molecules*. **2016**, *21*, 897.
- (46) Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. Highly Enantioselective Synthesis of *N,N*-Dialkylbenzamides with Aryl-Carbonyl Axial Chirality by Rhodium-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 6593–6596.
- (47) Donets, P. A.; Hecke, K. Van; Meervelt, L. Van; Van Der Eycken, E. V. Efficient Synthesis of the Indoloazocine Framework via Intramolecular Alkyne Carbocyclization. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3618–3621.
- (48) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Zicarelli, I.; Salerno, G. A New Approach to Isoindolinone Derivatives by Sequential Palladium Iodide-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation–Heterocyclization of 2-Ethynylbenzamides. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6694–6696.
- (49) Mancuso, R.; Zicarelli, I.; Armentano, D.; Marino, N.; Giofrè, S. V.; Gabriele, B. Divergent Palladium Iodide Catalyzed Multicomponent Carbonylative Approaches to Functionalized Isoindolinone and Isobenzofuranimine Derivatives. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3506–3518.

- (50) Gabriele, B.; Veltri, L.; Mancuso, R.; Carfagna, C. Cascade Reactions: A Multicomponent Approach to Functionalized Indane Derivatives by a Tandem Palladium-Catalyzed Carbamoylation/Carbocyclization Process. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2547–2558.
- (51) Veltri, L.; Mancuso, R.; Altomare, A.; Gabriele, B. Divergent Multicomponent Tandem Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation-Cyclization Approaches to Functionalized Imidazothiazinones and Imidazothiazoles. *ChemCatChem.* **2015**, *7*, 2206–2213.
- (52) Veltri, L.; Grasso, G.; Rizzi, R.; Mancuso, R.; Gabriele, B. Palladium-Catalyzed Carbonylative Multicomponent Synthesis of Functionalized Benzimidazothiazoles. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 560–567.
- (53) Veltri, L.; Amuso, R.; Prestia, T.; Vitale, P.; Gabriele, B. A Multicomponent Approach to Imidazo[2,1-*b*]Thiazole Derivatives by Sequential PdI₂/KI-Catalyzed Deprotective Oxidative Aminocarbonylation – Dearomatic Cyclization – Aromatization. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200916.
- (54) Veltri, L.; Giofrè, S. V.; Devo, P.; Romeo, R.; Dobbs, A. P.; Gabriele, B. A Palladium Iodide-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation-Heterocyclization Approach to Functionalized Benzimidazoimidazoles. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1680–1685.
- (55) Veltri, L.; Russo, P.; Prestia, T.; Vitale, P.; Romeo, R.; Gabriele, B. A Multicomponent Palladium-Catalyzed Carbonylative Approach to Imidazopyridinyl-*N,N*-Dialkylacetamides. *J. Catal.* **2020**, *386*, 53–59.
- (56) Yan, J.; Zhou, F.; Qin, D.; Cai, T.; Ding, K.; Cai, Q. Synthesis of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]Quinoxalin-4(5*H*)-Ones through Copper-Catalyzed Tandem Reactions of *N*-(2-Haloaryl)Propiolamides with Sodium Azide. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1262–1265.
- (57) Gao, W. C.; Liu, T.; Cheng, Y. F.; Chang, H. H.; Li, X.; Zhou, R.; Wei, W. L.; Qiao, Y. AlCl₃-Catalyzed Intramolecular Cyclization of *N*-Arylpropynamides with *N*-Sulfanylsuccinimides: Divergent Synthesis of 3-Sulfenyl Quinolin-2-Ones and Azaspiro[4,5]Trienones. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13459–13467.
- (58) Zhou, Y.; Zhang, X.; Zhang, Y.; Ruan, L.; Zhang, J.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. Iodocyclization of *N*-Arylpropynamides Mediated by Hypervalent Iodine Reagent: Divergent Synthesis of Iodinated Quinolin-2-Ones and Spiro[4,5]Trienones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 150–153.

- (59) Sahoo, H.; Grandhi, G. S.; Ramakrishna, I.; Baidya, M. Metal-free switchable *ortho/ipso*-cyclization of *N*-aryl alkynamides: divergent synthesis of 3-selenyl quinolin-2-ones and azaspiro[4,5]trienones. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 10163–10166.
- (60) Li, X.; Wang, Y.; Ouyang, Y.; Yu, Z.; Zhang, B.; Zhang, J.; Shi, H.; Zuilhof, H.; Du, Y. Unexpected Substituent Effects in Spiro-Compound Formation: Steering *N*-Aryl Propynamides and DMSO toward Site-Specific Sulfinations in Quinolin-2-Ones or Spiro[4,5]Trienones. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 9490–9502.
- (61) Li, X.; Zhang, B.; Yu, Z.; Zhang, D.; Shi, H.; Xu, L.; Du, Y. Divergent Synthesis of Chalcogenylated Quinolin-2-Ones and Spiro[4,5]Trienones via Intramolecular Cyclization of *N*-Arylpropynamides Mediated by Diselenides/Disulfides and PhCl₂. *Synthesis.* **2022**, *54*, 1375–1387.
- (62) Nair, A. M.; Shinde, A. H.; Kumar, S.; Volla, C. M. R. Metal-Free Spirocyclization of *N*-Arylpropiolamides with Glyoxylic Acids: Access to Complex Azaspiro-Fused Tricycles. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12367–12370.
- (63) Tang, B. X.; Zhang, Y. H.; Song, R. J.; Tang, D. J.; Deng, G. B.; Wang, Z. Q.; Xie, Y. X.; Xia, Y. Z.; Li, J. H. Intramolecular *ipso*-Halocyclization of 4-(*p*-Unsubstituted-aryl)-1-alkynes Leading to Spiro[4,5]Trienones: Scope, Application, and Mechanistic Investigations. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2837–2849.
- (64) Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Li, Y.; Liu, B.; Li, J. H. Metal-Free Oxidative *Ips*o-Carboacylation of Alkynes: Synthesis of 3-Acylspiro[4,5]Trienones from *N*-Arylpropiolamides and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4582–4589.
- (65) Hua, H. L.; He, Y. T.; Qiu, Y. F.; Li, Y. X.; Song, B.; Gao, P.; Song, X. R.; Guo, D. H.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. Copper-Catalyzed Difunctionalization of Activated Alkynes by Radical Oxidation–Tandem Cyclization/De aromatization to Synthesize 3-Trifluoromethyl Spiro[4,5]Trienones. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 1468–1473.
- (66) Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Liu, B.; Li, J. H. Synthesis of 3-alkyl spiro[4,5]trienones by copper-catalyzed oxidative *ipso*-annulation of activated alkynes with unactivated alkanes. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2573–2576.
- (67) Jin, D. P.; Gao, P.; Chen, D. Q.; Chen, S.; Wang, J.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. AgSCF₃-Mediated Oxidative Trifluoromethylthiolation of Alkynes with Dearomatization to Synthesize SCF₃-Substituted Spiro[4,5]Trienones. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3486–3489.

- (68) Gao, P.; Zhang, W.; Zhang, Z. Copper-Catalyzed Oxidative *Ips*o-Annulation of Activated Alkynes with Silanes: An Approach to 3-Silyl Azaspiro[4,5]Trienones. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5820–5823.
- (69) Wen, J.; Wei, W.; Xue, S.; Yang, D.; Lou, Y.; Gao, C.; Wang, H. Metal-Free Oxidative Spirocyclization of Alkynes with Sulfonylhydrazides Leading to 3-Sulfonated Azaspiro[4,5]Trienones. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4966–4972.
- (70) Cui, H.; Wei, W.; Yang, D.; Zhang, J.; Xu, Z.; Wen, J.; Wang, H. Silver-Catalyzed Direct Spirocyclization of Alkynes with Thiophenols: A Simple and Facile Approach to 3-Thioazaspiro[4,5]Trienones. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84657–84661.
- (71) Wu, L. J.; Tan, F. L.; Li, M.; Song, R. J.; Li, J. H. Fe-Catalyzed Oxidative Spirocyclization of *N*-Arylpropiolamides with Silanes and TBHP Involving the Formation of C–Si Bonds. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 350–353.
- (72) He, Y.; Qiu, G. ZnBr₂-Mediated oxidative spiro-bromocyclization of propiolamide for the synthesis of 3-bromo-1-azaspiro[4.5]deca-3,6,9-triene-2,8-dione. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3485–3490.
- (73) Chen, Y.; Chen, Y. J.; Guan, Z.; He, Y. H. Visible-light-mediated selective thiocyanation/*ip*so-cyclization/oxidation cascade for the synthesis of thiocyanato-containing azaspirotrienediones. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 130763.
- (74) Wang, C. S.; Roisnel, T.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J. F. Access to 3-(2-oxoalkyl)-azaspiro[4.5]trienones *via* acid-triggered Oxidative Cascade Reaction through Alkenyl Peroxide Radical Intermediate. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 445–450.
- (75) Raji Reddy, C.; Ajaykumar, U.; Kolgave, D. H. Expeditious Access to Spiro-Fused 2,5-Cyclohexadienones via Thio(Seleno)Cyanative *ip*so-Cyclization. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15521–15531.
- (76) Chen, Y.; Lu, F. Y.; Li, R. X.; Guan, Z.; He, Y. H. Visible-Light-Mediated Synthesis of Bromo-Containing Azaspirotrienediones from *N*-Phenylpropynamides. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 668–673.
- (77) Chen, P.; Xie, J.; Chen, Z.; Xiong, B. Q.; Liu, Y.; Yang, C. A.; Tang, K. W. Visible-Light-Mediated Nitrogen-Centered Radical Strategy: Preparation of 3-Acylated Spiro[4,5]Trienones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4440–4446.

- (78) Chen, P.; Fan, J. H.; Yu, W. Q.; Xiong, B. Q.; Liu, Y.; Tang, K. W.; Xie, J. Alkylation/lpso-Cyclization of Active Alkynes Leading to 3-Alkylated Aza- and Oxa-Spiro[4,5]-Trienones. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5643–5659.
- (79) Wang, J.; Lu, X. X.; Yang, R. P.; Xiang, Z. H.; Zhang, B. B.; Chao, S.; Liu, L.; Yan, Y.; Shang, X. Synthesis of Spiro[5.5]Trienones- and Spiro[4.5]Trienones-Fused Selenocyanates via Electrophilic Selenocyanogen Cyclization and Dearomative Spirocyclization. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13089–13101.
- (80) Raji Reddy, C.; Kolgave, D. H.; Ajaykumar, U.; Ramesh, R. Copper(II)-Catalyzed Oxidative *ipso*-Annulation of *N*-Arylpropiolamides and Biaryl Ynones with 1,3-Diketones: Construction of Diketoalkyl Spiro-Trienones. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6879–6889.
- (81) Yokoe, H.; Kiriya, A.; Shimoda, M.; Nakajima, S.; Hashizume, Y.; Endo, Y.; Iwamoto, R.; Tsubuki, M.; Kanoh, N. Cis-Selective Double Spirocyclization via Dearomatization and Isomerization under Thermodynamic Control. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1803–1814.
- (82) Bi, M. X.; Liu, S.; Huang, Y.; Xu, X. H.; Qing, F. L. Cascade Trifluoromethylthiolation and Cyclization of *N*-[(3-Aryl)Propioloxy]Indoles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 657–662.
- (83) Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. Synthesis of 3-(Diarylmethylenyl)Oxindole by a Palladium-Catalyzed Domino Carbopalladation/C-H Activation/C-C Bond-Forming Process. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927–4930.
- (84) Pinto, A.; Neuville, L.; Zhu, J.; Pinto,] A; Neuville, L.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed Three-Component Synthesis of 3-(Diarylmethylene)Oxindoles through a Domino Sonagashira/Carbopalladation/C-H Activation/C-C Bond-Forming Sequence. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3291–3295.
- (85) Tang, S.; Peng, P.; Pi, S. F.; Liang, Y.; Wang, N. X.; Li, J. H. Sequential Intermolecular Aminopalladation/Ortho-Arene C-H Activation Reactions of *N*-Phenylpropiolamides with Phthalimide. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1179–1182.
- (86) Jiang, T. S.; Tang, R. Y.; Zhang, X. G.; Li, X. H.; Li, J. H. Palladium-Catalyzed Intramolecular 5-*exo-dig* Hydroarylations of *N*-Arylpropiolamides: Thermodynamics-Controlled Stereoselective Synthesis of 3-Methyleneoxindoles. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8834–8837.

- (87) Balalaie, S.; Motaghedi, H.; Bararjanian, M.; Tahmassebi, D.; Bijanzadeh, H. R. Pd-Catalyzed Synthesis of 3-(Diarylmethylene)-2-Oxindoles and 3-(Arylmethylene)-2-Oxindoles. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 9134–9141.
- (88) Qian, D.; Zhang, J. Catalytic Oxidation/C–H Functionalization of *N*-Arylpropiolamides by Means of Gold Carbenoids: Concise Route to 3-Acyloxindoles. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7082–7084.
- (89) Yu, L. F.; Li, Y. Y.; Su, M. B.; Zhang, M.; Zhang, W.; Zhang, L. N.; Pang, T.; Zhang, R. T.; Liu, B.; Li, J. Y.; Li, J.; Nan, F. J. Development of Novel Alkene Oxindole Derivatives as Orally Efficacious AMP-Activated Protein Kinase Activators. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 475–480.
- (90) Parveen, N.; Sekar, G. Palladium Nanoparticle-Catalyzed Stereoselective Domino Synthesis of All-Carbon Tetrasubstituted Olefin Containing Oxindoles via Carbopalladation/C-H Activation. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10514–10524.
- (91) Zuo, Y.; He, X.; Tang, Q.; Hu, W.; Zhou, T.; Hu, W.; Shang, Y. Palladium-Catalyzed 5-*exo-dig* Cyclization Cascade, Sequential Amination/Etherification for Stereoselective Construction of 3-Methyleneindolinones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2117–2123.
- (92) Cai, Q.; Yan, J.; Ding, K. A CuAAC/Ullmann C-C Coupling Tandem Reaction: Copper-Catalyzed Reactions of Organic Azides with *N*-(2-Iodoaryl)propiolamides or 2-Iodo-*N*-(Prop-2-Ynyl)benzenamines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332–3335.
- (93) McDonald, I. M.; Mate, R. A.; Zusi, F. C.; Huang, H.; Post-Munson, D. J.; Ferrante, M. A.; Gallagher, L.; Bertekap, R. L.; Knox, R. J.; Robertson, B. J.; Harden, D. G.; Morgan, D. G.; Lodge, N. J.; Dworetzky, S. I.; Olson, R. E.; MacOr, J. E. Discovery of a Novel Series of Quinolone A7 Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1684–1688.
- (94) Hua, J.; Fang, Z.; Xu, J.; Bian, M.; Liu, C. K.; He, W.; Zhu, N.; Yang, Z.; Guo, K. Electrochemical Oxidative Cyclization of Activated Alkynes with Diselenides or Disulfides: Access to Functionalized Coumarins or Quinolinones. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4706–4711.
- (95) Li, X.; Zhang, B.; Zhao, B.; Wang, X.; Xu, L.; Du, Y. Synthesis of 3-Halogenated Quinolin-2-Ones from *N*-Arylpropynamides via Hypervalent Iodine(III)-Mediated Umpolung Process. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1427–1433.

- (96) Hoberg, H.; Riegel, H. J. Nickel(II) Induzierte C-C-Verknüpfung Zwischen Kohlenmonoxid Und Alkinen Unter Erhalt Der Dreifachbindung. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *241*, 245–250.
- (97) Fañanás, F. J.; Hoberg, H. Durch Nickel(II)-Salze Induzierte Carbamoylierung von Alkinen. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *277*, 135–142.
- (98) Goodreid, J. D.; Duspara, P. A.; Bosch, C.; Batey, R. A. Amidation Reactions from the Direct Coupling of Metal Carboxylate Salts with Amines. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 943–954.
- (99) Rong, G.; Liu, D.; Yan, H.; Chen, J.; Zheng, Y.; Zhang, G.; Mao, J. A Practical Way to Prepare Isobutyronitrile Amides through Reactions between Carboxylic Acids and Azobisisobutyronitrile. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 71–76.
- (100) Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, M.; Wang, C.; Zhao, J. Ynamides as Racemization-Free Coupling Reagents for Amide and Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135–13138.
- (101) Zhang, J. R.; Liao, Y. Y.; Deng, J. C.; Tang, Z. L.; Xu, Y. L.; Xu, L.; Tang, R. Y. DABCO-Promoted Decarboxylative Acylation: Synthesis of α -Keto and α,β -Unsaturated Amides or Esters. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 305–312.
- (102) Zha, G. F.; Fang, W. Y.; Li, Y. G.; Leng, J.; Chen, X.; Qin, H. L. SO₂F₂-Mediated Oxidative Dehydrogenation and Dehydration of Alcohols to Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17666–17673.
- (103) Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of 1-Alkynyl Ketones and 2-Alkynamides. *Synthesis.* **1977**, *1977*, 777–778.
- (104) Wang, H.; Guo, L. N.; Wang, S.; Duan, X. H. Decarboxylative Alkynylation of α -Keto Acids and Oxamic Acids in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3054–3057.
- (105) Wu, J. J.; Li, Y.; Zhou, H. Y.; Wen, A. H.; Lun, C. C.; Yao, S. Y.; Ke, Z.; Ye, B. H. Copper-Catalyzed Carbamoylation of Terminal Alkynes with Formamides via Cross-Dehydrogenative Coupling. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1263–1267.
- (106) Xie, Y. X.; Song, R. J.; Yang, X. H.; Xiang, J. N.; Li, J. H. Copper-Catalyzed Amidation of Acids Using Formamides as the Amine Source. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5737–5742.

- (107) Wang, L.; Qiu, J.; Zhang, B.; Chen, M.; Wang, H.; Miao, X.; Wu, Z.; Zhao, M.; Shen, H.; Lai, M.; Shi, X. Nickel-Catalyzed Amidation of Aryl Alkynyl Acids with Tetraalkylthiuram Disulfides: A Facile Synthesis of Aryl Alkynyl Amides. *ACS Omega*. **2023**, *8*, 7699–7713.
- (108) Zhang, R.; Gu, Z. Y.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. Co(II)/Ag(I) Synergistically Catalyzed Monoinsertion Reaction of Isocyanide to Terminal Alkynes with H₂O: Synthesis of Alkynamide Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5510–5514.
- (109) Salehi, P.; Shiri, M. Palladium-Catalyzed Regioselective Synthesis of 3-(Hetero)Arylpropynamides from Gem-Dibromoalkenes and Isocyanides. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 118–125.
- (110) Cho, S.; Lee, Y.; Lee, K.; Lee, H.; Lee, Y.; Jung, B. Synthesis of Alkynamides through Reaction of Alkyl- or Aryl-Substituted Alkynylaluminums with Isocyanates. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 139–151.
- (111) Huang, H.; Zhang, G.; Chen, Y. Dual Hypervalent Iodine(III) Reagents and Photoredox Catalysis Enable Decarboxylative Ynonylation under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872–7876.
- (112) Jia, K.; Pan, Y.; Chen, Y. Selective Carbonyl–C(Sp³) Bond Cleavage To Construct Ynamides, Ynoates, and Ynones by Photoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2478–2481.
- (113) Das, P.; Begam, H. M.; Bhunia, S. K.; Jana, R. Photoredox-Catalyzed Tandem Demethylation of *N,N*-Dimethyl Anilines Followed by Amidation with α -Keto or Alkynyl Carboxylic Acids. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4048–4054.
- (114) Bhargava Reddy, M.; Neerathilingam, N.; Anandhan, R. Photoredox-Catalyzed Chemoselective Aerobic C α –H Oxidation of Propargylamines: Synthesis of Substituted 2-Ynamide and Oxazolo[2,3-*a*]Isoquinolinone Derivatives. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 87–93.
- (115) Campeau, L. C.; Hazari, N. Cross-Coupling and Related Reactions: Connecting Past Success to the Development of New Reactions for the Future. *Organometallics*. **2019**, *38*, 3–35.
- (116) Hazari, N.; Melvin, P. R.; Beromi, M. M. Well-Defined Nickel and Palladium Precatalysts for Cross-Coupling. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0025.

- (117) Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- (118) Knappke, C. E. I.; Grupe, S.; Gärtner, D.; Corpet, M.; Gosmini, C.; Jacobi Von Wangelin, A. Reductive Cross-Coupling Reactions between Two Electrophiles. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 6828–6842.
- (119) Everson, D. A.; Weix, D. J. Cross-Electrophile Coupling: Principles of Reactivity and Selectivity. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4793–4798.
- (120) Moragas, T.; Correa, A.; Martin, R. Metal-Catalyzed Reductive Coupling Reactions of Organic Halides with Carbonyl-Type Compounds. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 8242–8258.
- (121) Poremba, K. E.; Dibrell, S. E.; Reisman, S. E. Nickel-Catalyzed Enantioselective Reductive Cross-Coupling Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8237–8246.
- (122) Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F. Oxidative Coupling Mechanisms: Current State of Understanding. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1161–1172.
- (123) Shi, W.; Liu, C.; Lei, A. Transition-Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions to Form C–C Bonds Involving Organometallic Reagents as Nucleophiles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2761–2776.
- (124) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. Bond Formations between Two Nucleophiles: Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824.
- (125) Liu, C. Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions. Lecture Notes in Chemistry. In *Transition Metal Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions. Lecture Notes in Chemistry*; Springer, Berlin, Heidelberg, 2019; Vol. *102*, pp 1–10.
- (126) Lei, A.; Shi, W.; Liu, C.; Liu, W.; Zhang, H.; He, C. Oxidative Coupling – Bonding between Two Nucleophiles. In *Oxidative Cross-Coupling Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd, 2016; pp 1–5.
- (127) Tsuji, J.; Morikawa, M.; Iwamoto, N. Organic Syntheses By Means of Noble Metal Compounds. VI. Synthesis of Muconic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2095.

- (128) Nogi, T.; Tsuji, J. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds-XXXIX: Palladium-Catalysed Carbonylation of Propargyl Compounds. *Tetrahedron*. **1969**, *25*, 4099–4108.
- (129) Imamura, S.; Tsuji, J. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds-XL : Palladium-Catalysed Carbonylation of Allylic Ethers. *Tetrahedron*. **1969**, *25*, 4187–4195.
- (130) Hosaka, S.; Tsuji, J. Organic Syntheses by Means of Noble Metal Compounds-XLVI : Catalytic Carbonylation of Conjugated Dienes. *Tetrahedron*. **1971**, *27*, 3821–3829.
- (131) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Carboalkoxylation of Aryl, Benzyl, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326.
- (132) Schoenberg, A.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Amidation of Aryl, Heterocyclic, and Vinylic Halides. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327–3331.
- (133) Schoenberg, A.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Formylation of Aryl, Heterocyclic, and Vinylic Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761–7764.
- (134) Shen, C.; Wu, X. F. Palladium-Catalyzed Carbonylative Multicomponent Reactions. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 2973–2987.
- (135) Shaifali; Sheetal; Das, P. Supported Palladium Catalyzed Carbonylative Coupling Reactions Using Carbon Monoxide as C1 Source. *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202100157.
- (136) Grigg, R.; Mutton, S. P. Pd-Catalysed Carbonylations: Versatile Technology for Discovery and Process Chemists. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 5515–5548.
- (137) Gadge, S. T.; Bhanage, B. M. Recent Developments in Palladium Catalysed Carbonylation Reactions. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10367–10389.
- (138) Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions of Alkenes and Alkynes. *ChemCatChem*. **2009**, *1*, 28–41.
- (139) Quintero-Duque, S.; Dyballa, K. M.; Fleischer, I. Metal-Catalyzed Carbonylation of Alkynes: Key Aspects and Recent Development. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2634–2650.
- (140) Chinchilla, R.; Nájera, C. Chemicals from Alkynes with Palladium Catalysts. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826.

- (141) Yin, Z.; Xu, J. X.; Wu, X. F. No Making without Breaking: Nitrogen-Centered Carbonylation Reactions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6510–6531.
- (142) Hwang, J.; Choi, J.; Park, K.; Kim, W.; Song, K. H.; Lee, S. Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation by Decarboxylative Coupling: Synthesis of Alkynyl Amides. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2235–2243.
- (143) Idris, M. A.; Kim, M.; Kim, J. G.; Lee, S. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Aminocarbonylation with Alkynoic Acid and Tertiary Amine for the Synthesis of Alkynyl Amide. *Tetrahedron.* **2019**, *75*, 4130–4137.
- (144) Dong, Y.; Sun, S.; Yang, F.; Zhu, Y.; Zhu, W.; Qiao, H.; Wu, Y.; Wu, Y. Pd-Catalyzed Aminocarbonylation of Alkynes with Amines Using Co₂(CO)₈ as a Carbonyl Source. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 720–724.
- (145) Szuroczi, P.; Boros, B.; Kollár, L. Efficient Synthesis of Alkynyl Amides via Aminocarbonylation of Iodoalkynes. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 6129–6136.
- (146) Rathod, G. K.; Jain, R. Direct Access to α,β -Alkynylamides via Pd-Catalyzed Carbonylation of Terminal Alkynes with Amines Using Chloroform as the CO Surrogate. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 7219–7227.
- (147) Liu, Q.; Zhang, H.; Lei, A. Oxidative Carbonylation Reactions: Organometallic Compounds (R-M) or Hydrocarbons (R-H) as Nucleophiles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10788–10799.
- (148) Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G. Oxidative Carbonylation as a Powerful Tool for the Direct Synthesis of Carbonylated Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6825–6839.
- (149) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation Reactions. *ChemSusChem.* **2013**, *6*, 229–241.
- (150) Liu, Y.; Chen, Y. H.; Yi, H.; Lei, A. An Update on Oxidative C-H Carbonylation with CO. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 7470–7485.
- (151) Stahl, S. S.; Stahl, S. S. Palladium Oxidase Catalysis: Selective Oxidation of Organic Chemicals by Direct Dioxygen-Coupled Turnover. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.

- (152) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. Recent Advances in Transition-Metal Catalyzed Reactions Using Molecular Oxygen as the Oxidant. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381–3430.
- (153) Ouyang, L.; Wu, W. Recent Advancements in Palladium-Catalyzed Reactions Involving Molecular Oxygen. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2017**, *7*, 46–55.
- (154) Kondo, S.; Takizawa, K.; Takahashi, A.; Tokuhashi, K. On the Temperature Dependence of Flammability Limits of Gases. *J. Hazard. Mater.* **2011**, *187*, 585–590.
- (155) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M. Synthesis of 2-Ynamides by Direct Palladium-Catalyzed Oxidative Aminocarbonylation of Alk-1-Ynes. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 84–88.
- (156) Ziccarelli, I.; Mancuso, R.; Giacalone, F.; Calabrese, C.; La Parola, V.; De Salvo, A.; Della Ca', N.; Gruttadauria, M.; Gabriele, B. Heterogenizing Palladium Tetraiodide Catalyst for Carbonylation Reactions. *J. Catal.* **2022**, *413*, 1098–1110.
- (157) Izawa, Y.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. Palladium-Catalyzed Oxidative Carbonylation of 1-Alkynes into 2-Alkynoates with Molecular Oxygen as Oxidant. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2033–2045.
- (158) Mane, R. S.; Bhanage, B. M. Palladium-Catalyzed Oxidative N-Dealkylation/Carbonylation of Tertiary Amines with Alkynes to α,β -Alkynylamides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4974–4980.
- (159) Hughes, N. L.; Brown, C. L.; Irwin, A. A.; Cao, Q.; Muldoon, M. J. Palladium(II)-Catalysed Aminocarbonylation of Terminal Alkynes for the Synthesis of 2-Ynamides: Addressing the Challenges of Solvents and Gas Mixtures. *ChemSusChem.* **2017**, *10*, 675–680.
- (160) Zeng, L.; Li, H.; Hu, J.; Zhang, D.; Hu, J.; Peng, P.; Wang, S.; Shi, R.; Peng, J.; Pao, C. W.; Chen, J. L.; Lee, J. F.; Zhang, H.; Chen, Y. H.; Lei, A. Electrochemical Oxidative Aminocarbonylation of Terminal Alkynes. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 438–445.
- (161) Evans, D. G.; Duan, X. Preparation of Layered Double Hydroxides and Their Applications as Additives in Polymers, as Precursors to Magnetic Materials and in Biology and Medicine. *Chem. Commun.* **2006**, 485–496.

- (162) Oh, J. M.; Biswick, T. T.; Choy, J. H. Layered Nanomaterials for Green Materials. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 2553–2563.
- (163) Williams, G. R.; O’Hare, D. Towards Understanding, Control and Application of Layered Double Hydroxide Chemistry. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 3065–3074.
- (164) Fan, G.; Li, F.; Evans, D. G.; Duan, X. Catalytic Applications of Layered Double Hydroxides: Recent Advances and Perspectives. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7040–7066.
- (165) Omwoma, S.; Chen, W.; Tsunashima, R.; Song, Y. F. Recent Advances on Polyoxometalates Intercalated Layered Double Hydroxides: From Synthetic Approaches to Functional Material Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *258–259*, 58–71.
- (166) Baskaran, T.; Christopher, J.; Sakthivel, A. Progress on Layered Hydrotalcite (HT) Materials as Potential Support and Catalytic Materials. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 98853–98875.
- (167) Xu, M.; Wei, M.; Xu, M.; Wei, M. Layered Double Hydroxide-Based Catalysts: Recent Advances in Preparation, Structure, and Applications. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1–20.
- (168) Kaneda, K.; Mizugaki, T. Design of High-Performance Heterogeneous Catalysts Using Hydrotalcite for Selective Organic Transformations. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1361–1389.
- (169) Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G. Exploring, Tuning, and Exploiting the Basicity of Hydrotalcites for Applications in Heterogeneous Catalysis. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 3920–3935.
- (170) Theiss, F. L.; Ayoko, G. A.; Frost, R. L. Synthesis of Layered Double Hydroxides Containing Mg²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺ and Al³⁺ Layer Cations by Co-Precipitation Methods- A Review. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *383*, 200–213.
- (171) Mitsudome, T.; Noujima, A.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Highly Efficient Double-Carbonylation of Amines to Oxamides Using Gold Nanoparticle Catalysts. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11733–11735.
- (172) Noujima, A.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Gold Nanoparticle-Catalyzed Cyclocarbonylation of 2-Aminophenols. *Green Chem.* **2013**, *15*, 608–611.

- (173) Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747–800.
- (174) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 Selection Guide of Classical- and Less Classical-Solvents. *Green Chem.* **2015**, *18*, 288–296.
- (175) Navarro, R. M.; Guil-Lopez, R.; Fierro, J. L. G.; Mota, N.; Jiménez, S.; Pizarro, P.; Coronado, J. M.; Serrano, D. P. Catalytic Fast Pyrolysis of Biomass over Mg-Al Mixed Oxides Derived from Hydrotalcite-like Precursors: Influence of Mg/Al Ratio. *J. Anal. Appl. Pyrol.* **2018**, *134*, 362–370.
- (176) Wang, Y.; Yu, K.; Lei, D.; Si, W.; Feng, Y.; Lou, L. L.; Liu, S. Basicity-Tuned Hydrotalcite-Supported Pd Catalysts for Aerobic Oxidation of 5-Hydroxymethyl-2-Furfural under Mild Conditions. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 4752–4761.
- (177) Ren, Z.; Yang, Y.; Wang, S.; Li, X.; Feng, H.; Wang, L.; Li, Y.; Zhang, X.; Wei, M. Pt Atomic Clusters Catalysts with Local Charge Transfer towards Selective Oxidation of Furfural. *Appl. Catal. B.* **2021**, *295*, 120290.
- (178) Lari, G. M.; Pastore, G.; Mondelli, C.; Pérez-Ramírez, J. Towards Sustainable Manufacture of Epichlorohydrin from Glycerol Using Hydrotalcite-Derived Basic Oxides. *Green Chem.* **2018**, *20*, 148–159.
- (179) Bing, W.; Zheng, L.; He, S.; Rao, D.; Xu, M.; Zheng, L.; Wang, B.; Wang, Y.; Wei, M. Insights on Active Sites of CaAl-Hydrotalcite as a High-Performance Solid Base Catalyst toward Aldol Condensation. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 656–664.
- (180) Holder, C. F.; Schaak, R. E. Tutorial on Powder X-Ray Diffraction for Characterizing Nanoscale Materials. *ACS Nano.* **2019**, *13*, 7359–7365.
- (181) Pérez-Ramírez, J.; Abelló, S.; Van Der Pers, N. M. Memory Effect of Activated Mg–Al Hydrotalcite: In Situ XRD Studies during Decomposition and Gas-Phase Reconstruction. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 870–878.
- (182) Li, J.; Wang, Q.; Yu, S.; Wei, Z.; Zhang, H. Highly Dispersed Pd Nanoclusters on Layered Double Hydroxides with Proper Calcination Improving Solvent-Free Oxidation of Benzyl Alcohol. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 7223–7233.
- (183) Tsai, Y. T.; Mo, X.; Campos, A.; Goodwin, J. G.; Spivey, J. J. Hydrotalcite Supported Co Catalysts for CO Hydrogenation. *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, *396*, 91–100.

- (184) Selishchev, D. S.; Kolobov, N. S.; Bukhtiyarov, A. V.; Gerasimov, E. Y.; Gubanov, A. I.; Kozlov, D. V. Deposition of Pd Nanoparticles on TiO₂ Using a Pd(Acac)₂ Precursor for Photocatalytic Oxidation of CO under UV-LED Irradiation. *Appl. Catal. B.* **2018**, *235*, 214–224.
- (185) Rives, V. Characterisation of Layered Double Hydroxides and Their Decomposition Products. *Mater. Chem. Phys.* **2002**, *75*, 19–25.
- (186) Liu, Y.; Lotero, E.; Goodwin, J. G.; Mo, X. Transesterification of Poultry Fat with Methanol Using Mg–Al Hydrotalcite Derived Catalysts. *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *331*, 138–148.
- (187) Ainembabazi, D.; An, N.; Manayil, J. C.; Wilson, K.; Lee, A. F.; Voutchkova-Kostal, A. M. Acceptorless Amine Dehydrogenation and Transamination Using Pd-Doped Hydrotalcites. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1055–1065.
- (188) Claus, P.; Berndt, H.; Mohr, C.; Radnik, J.; Shin, E. J.; Keane, M. A. Pd/MgO: Catalyst Characterization and Phenol Hydrogenation Activity. *J. Catal.* **2000**, *192*, 88–97.
- (189) Wu, M.; Fu, Y.; Zhan, W.; Guo, Y.; Guo, Y.; Wang, Y.; Lu, G. Catalytic Performance of MgO-Supported Co Catalyst for the Liquid Phase Oxidation of Cyclohexane with Molecular Oxygen. *Catalysts.* **2017**, *7*, 155.
- (190) Naresh, D.; Kumar, V. P.; Harisekhar, M.; Nagaraju, N.; Putrakumar, B.; Chary, K. V. R. Characterization and Functionalities of Pd/Hydrotalcite Catalysts. *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *314*, 199–207.
- (191) Kovács, I.; Solymosi, F. Thermal and Photoinduced Dissociation of C₂H₅I to Yield C₂H₅ on a Pd(100) Surface. *J. Phys- Chem.* **1993**, *97*, 11056–11063.
- (192) Wu, D.; Hernández, W. Y.; Zhang, S.; Vovk, E. I.; Zhou, X.; Yang, Y.; Khodakov, A. Y.; Ordonsky, V. V. In Situ Generation of Brønsted Acidity in the Pd-I Bifunctional Catalysts for Selective Reductive Etherification of Carbonyl Compounds under Mild Conditions. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2940–2948.
- (193) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Combining Transition Metal Catalysis with Radical Chemistry: Dramatic Acceleration of Palladium-Catalyzed C-H Arylation with Diaryliodonium Salts. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517–3522.

- (194) Silva, T. S.; Rodrigues, M. T.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Almeida, W. P.; Barcelos, R. C.; Gomes, R. C.; Fernandes, F. S.; Coelho, F. Recent Advances in Indoline Synthesis. *Tetrahedron*. **2019**, *75*, 2063–2097.
- (195) Muthukrishnan, I.; Sridharan, V.; Menéndez, J. C. Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5057–5191.
- (196) Wang, S. Y.; Liu, X.; Meng, L. W.; Li, M. M.; Li, Y. R.; Yu, G. X.; Song, J.; Zhang, H. Y.; Chen, P.; Zhang, S. Y.; Hu, T. Discovery of Indoline Derivatives as Anticancer Agents via Inhibition of Tubulin Polymerization. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *43*, 128095.
- (197) Chadha, N.; Silakari, O. Indoles as Therapeutics of Interest in Medicinal Chemistry: Bird's Eye View. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159–184.
- (198) Yoon, H.; Röhlz, M.; Landau, F.; Lautens, M. Palladium-Catalyzed Spirocyclization through C–H Activation and Regioselective Alkyne Insertion. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10920–10923.
- (199) Likhari, P. R.; Racharlawar, S. S.; Karkhelikar, M. V.; Subhas, M. S.; Sridhar, B. Iodocyclization of *N*-Aryl-3-Phenylpropiolamides by I₂/CAN: A Convenient Route for the Selective Synthesis of Quinolin-2-Ones. *Synthesis*. **2011**, *15*, 2407–2414.
- (200) Xu, J.; Yu, X.; Song, Q. Silver-Catalyzed Radical-Involved Cascade Cyclization of Diphenylphosphine with Cinnamamides: Access to 2-Phosphinoyl-3*H*-Pyrrolo[1,2-*a*]Indoles. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 980–983.
- (201) Wang, Z.; Yin, L.; Wang, M.; Zhu, Y.; Yang, Y.; Cheng, L.; Wang, C.; Li, Y. Selective C–O Bond Forming Reactions at Indole-C2-Position toward Polycyclic Indolone or Indolinone Derivatives Tethered with Medium-Sized Rings. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6272–6276.
- (202) Oki, M. *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*; 1985.
- (203) Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. Rotamers or Diastereomers? An Overlooked NMR Solution. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5198–5202.
- (204) Zhou, M. B.; Wei, W. T.; Xie, Y. X.; Lei, Y.; Li, J. H. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Electron-Poor Terminal Alkynes with Arylboronic Acids under Ligand-Free and Aerobic Conditions. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5635–5642.

- (205) Tang, J. S.; Xie, Y. X.; Wang, Z. Q.; Li, J. H. Efficient Palladium-Catalyzed-Miyaura Cross-Coupling of Iodoethynes with Arylboronic Acids under Aerobic Conditions. *Synthesis*. **2011**, *2011*, 2789–2795.
- (206) Song, R. J.; Liu, Y.; Li, R. J.; Li, J. H. Selective Synthesis of 3-Methyleneindolin-2-Ones by One-Pot Multicatalytic Processes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3912–3916.

Capítulo 6

Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos

Índice

6.1. Introducción	328
6.1.1. Grafeno	329
6.1.1.1. Principales propiedades y usos del grafeno	329
6.1.1.2. Principales procedimientos de síntesis del grafeno	331
6.1.1.2.1. Síntesis de OG mediante el método de Hummers mejorado	333
6.1.1.2.2. Reducción de OG a OGr	335
6.1.1.3. Uso del grafeno en catálisis	336
6.1.1.3.1. Funcionalización mediante interacciones no covalentes de materiales grafénicos con complejos metálicos y su uso en catálisis	338
6.1.2. Complejos metálicos de Pd con fenantrolina y dipiridofenazina	343
6.1.3. Reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por Pd	345
6.1.3.1. Uso de ligandos nitrogenados quelantes de metales como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos	347
6.1.3.2. Materiales basados en matrices grafénicas como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos	349
6.2. Objetivos	351
6.3. Resultados y discusión	352
6.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos de [Pd-Phen] y [C1]	352
6.3.2. Síntesis y caracterización de los materiales de tipo grafeno	358
6.3.2.1 Síntesis y caracterización de OG y OGr	358
6.3.2.2. Síntesis y caracterización de los materiales híbridos obtenidos tras la inmovilización de complejos de Pd sobre matrices grafénicas mediante interacciones no covalentes	365
6.3.2.2.1. Síntesis y caracterización de [Pd-Phen/OGr-C]	365
6.3.2.2.2. Síntesis y caracterización de [C1/OGr-C]	375

6.3.2.2.3. Optimización de la síntesis de [Pd-Phen/OGr-C].....	379
6.3.3. Estudio de la reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por materiales gráficos con complejos de Pd estabilizados en su superficie	385
6.3.3.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos de [Pd-Phen] y [C1]	385
6.3.3.2. Evaluación de la actividad catalítica de [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C]	387
6.3.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción con el material de [Pd-Phen/OGr-C].....	390
6.3.3.2.2. Cálculo de la energía de activación	394
6.3.3.2.3. Estudio de la actividad catalítica de la serie de materiales de tipo grafeno con especies de [Pd-Phen] estabilizadas en su superficie	396
6.3.3.2.4. Comparación de la actividad catalítica del material de [Pd-Phen/OGr-C] con otros catalizadores comerciales	399
6.3.3.2.5 Experimentos mecanísticos.....	403
6.3.3.2.6. Mecanismo de reacción propuesto.....	412
6.3.3.2.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema de [Pd-Phen/OGr-C]	415
6.3.3.2.8. Estudio de la generalidad de la reacción.....	418
6.4. Conclusiones	422
6.5. Sección experimental	424
6.5.1. Síntesis y caracterización de los ligandos y complejos de Pd.....	424
6.5.1.1. Síntesis del complejo de [Pd-Phen]	424
6.5.1.2. Síntesis del ligando L1	424
6.5.1.3. Síntesis del complejo [C1]	425
6.5.1.4. Síntesis del complejo [(Phen)Pd(dba)]	425
6.5.1.5. Caracterización de los ligandos y complejos de Pd	426

6.5.2. Síntesis y caracterización de los materiales	428
6.5.2.1. Síntesis de los materiales de tipo grafeno	428
6.5.2.1.1. Síntesis de OG	428
6.5.2.1.2. Síntesis de OGr-N ₂ H ₄	429
6.5.2.1.3. Síntesis de OGr-t.....	429
6.5.2.2. Síntesis de los materiales [complejo de Pd/matriz grafénica]	429
6.5.2.3. Caracterización de los materiales	431
6.5.3. Procedimientos experimentales catalíticos	446
6.5.3.1. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el complejo de [Pd-Phen]	446
6.5.3.2. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el material de [Pd-Phen/OGr-C]	446
6.5.3.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd-Phen/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120)	446
6.5.4. Cálculo estimado de la K_a entre [Pd-Phen] y las moléculas test pireno y fenazina	447
6.5.5. Cálculo de la energía de activación aparente (E_a)	452
6.5.6. Perfiles cinéticos de la reacción	454
6.6. Bibliografía	457

6.1. Introducción

El carbono es un elemento básico para la vida ya que forma parte de la estructura de todas las biomoléculas, tales como carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, que constituyen los cimientos básicos sobre los que se han desarrollado los seres vivos.^{1,2} Además, el carbono es uno de los elementos más abundantes de la tierra y, como forma simple, puede presentarse en formas alotrópicas de alta accesibilidad y propiedades tan interesantes como una elevada una área superficial, porosidad, baja densidad, excelente conductividad o excelentes propiedades mecánicas, entre otras.^{3,4} Gracias al amplio rango de cualidades de algunas de las formas alotrópicas del carbono, se han desarrollado materiales con aplicaciones en multitud de campos,⁵ destacando, por ejemplo, su uso en los ámbitos de la medicina^{6,7} o la catálisis.⁸⁻¹²

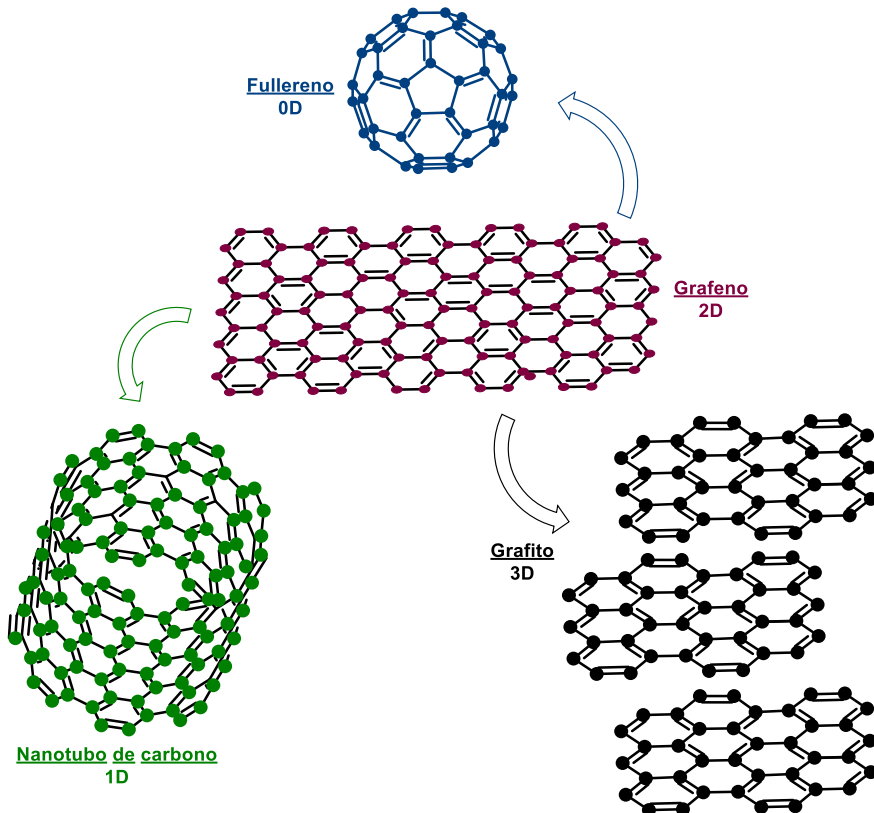


Figura 6. 1. Alótropos de carbono en los que los átomos de este elemento presentan hibridación sp^2 .

Los átomos de carbono pueden establecer enlaces covalentes estables entre sí presentando diferentes tipos de hibridación, lo cual implica que tengan la capacidad de adquirir varias estructuras moleculares o formas alotrópicas. El grafito y el diamante son alótropos 3D del carbono existentes en la naturaleza.¹³ En el diamante, los átomos de carbono presentan hibridación sp^3 y, por tanto, cada uno de los átomos de carbono que componen este material presenta una geometría tetraédrica. El grafito, en cambio, está constituido por láminas de grafeno en las que los átomos de carbono presentan hibridación sp^2 y se encuentran en ordenación hexagonal (Figura 6.1).¹⁴ Las diferentes capas de grafeno que forman el grafito se encuentran apiladas e interaccionan entre sí mediante fuerzas intermoleculares de Van der Waals.

En lo referente a los alótropos sintéticos del carbono, en el año 1985 el Prof. Kroto sintetizó por primera vez de forma accidental los fullerenos. Estas estructuras son alótropos de carbono con hibridación sp^2 0D que adoptan una geometría esférica (Figura 6.1).¹⁵ Más adelante, en el año 1991 el Prof. Iijima reportó la obtención de nanotubos de carbono. Estos son materiales cilíndricos 1D en los que los átomos de carbono presentan hibridación sp^2 (Figura 6.1).¹⁶

Por otra parte, en el año 2004 los físicos Geim y Novoselov lograron aislar por primera vez una lámina de grafeno a partir del grafito¹⁷ y llevaron a cabo varios estudios sobre las propiedades de este material 2D. Como resultado de este trabajo, fueron galardonados en el año 2010 con el premio Nobel de Física.¹⁸⁻²⁰ En el grafeno, los átomos de carbono también presentan hibridación sp^2 y se encuentra en ordenación hexagonal (Figura 6.1).

Es de destacar que, dado el gran número de potenciales aplicaciones de los materiales basados en alótropos del carbono, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios sobre sus características y propiedades, obteniendo interesantes y prometedores resultados.^{13,14,21}

6.1.1. Grafeno

6.1.1.1. Principales propiedades y usos del grafeno

El grafeno es un material 2D constituido por láminas aisladas de un solo átomo de espesor (0.34 nm) (Figura 6.1). En la lámina de grafeno, los átomos de carbono están dispuestos hexagonalmente y presentan hibridación sp^2 ,^{19,22,23} por tanto, cada átomo de carbono establece tres enlaces de tipo sigma (σ), por el solapamiento frontal de los tres

orbitales atómicos sp^2 con tres carbonos contiguos, y un enlace tipo pi (π), mediante el solapamiento lateral de dos orbitales atómicos de tipo p con un carbono contiguo. Como consecuencia, los enlaces σ mantienen la densidad electrónica en el mismo plano que los átomos de carbono y definen un ángulo de enlace de 120° , que explica la disposición hexagonal (Figura 6.2). Por otro lado, los enlaces π determinan la presencia de densidad electrónica tanto por encima como por debajo del plano de los anillos hexagonales, lo que ocasiona la existencia de un orbital π extendido por el grafeno que explica muchas de sus propiedades (Figura 6.2).

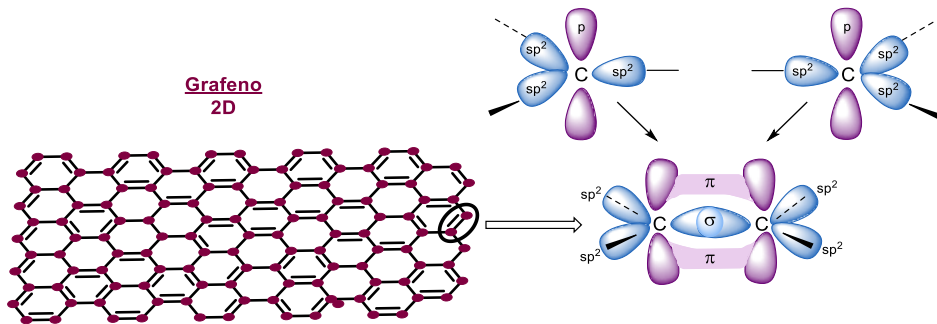


Figura 6. 2. Estructura del grafeno y representación de los orbitales enlazantes σ y π que se originan por el solapamiento de los orbitales atómicos sp^2 y p del carbono formando el doble enlace C=C.

El término grafeno fue acuñado por primera vez por el Prof. Boehm en el año 1986²⁴ en base a sus estudios pioneros sobre la reducción química del óxido de grafeno (OG) que lo llevaron a concluir que las láminas óxido de grafeno reducido (OGr) obtenidas en estos experimentos estarían constituidas por capas de carbono individuales.^{25,26} Estos resultados fueron confirmados posteriormente en el año 2004 por los físicos Geim y Novoselov, al aislar por primera vez una lámina de grafeno.^{17,23,27} A partir de este hito, se han podido estudiar las propiedades fisicoquímicas del grafeno, estableciéndose una distancia del enlace C-C en este material de alrededor de 1.42 \AA ,²⁸ además también se ha determinado que es un material con una alta resistencia a la fractura (125 GPa) y un elevado módulo de Young ($\sim 1 \text{ TPa}$).²⁹ Se ha estudiado que la movilidad de los electrones en el grafeno es superior a $2 \cdot 10^5 \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{S}^{-1}$ (a temperatura ambiente y con una densidad electrónica mayor a $2 \cdot 10^{11} \text{ cm}^{-2}$),³⁰ y que posee una elevada conductividad eléctrica ($0.96 \cdot 10^8 \text{ } \Omega \cdot \text{m}^{-1}$) que en determinadas condiciones de medida se ha cuantificado superior a la de cualquier metal. Además, existen estudios teóricos que consideran al grafeno como un semiconductor con un ancho de banda igual a cero.^{17,18,31} También se ha podido determinar que este material posee una elevada transmitancia

luminosa ($\approx 97.4\%$),³² una alta ampacidad ($10^{12} - 10^{13} \text{ A} \cdot \text{m}^{-2}$),³³ una gran conductividad térmica (de hasta $5000 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)³⁴ y una elevada área superficial ($2630 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$),³⁵ entre otras muchas e interesantes propiedades.^{22,27,28,36-38}

Las características singulares del grafeno han motivado a la comunidad científica al estudio de sus aplicaciones, destacando su uso en disciplinas tan variadas como, por ejemplo, en el desarrollo de biosensores que imitan los sentidos humanos, en la terapia nanomédica,³⁹ en el desarrollo de supercondensadores,⁴⁰ de accionadores electroquímicos,⁴¹ de sensores y accionadores para las transducción mecánica,⁴² como componente de baterías de Li flexibles,⁴³ entre otras muchas.^{22,28,36,44-48}

6.1.1.2. Principales procedimientos de síntesis del grafeno

Desde que los físicos Geim y Novoselov aislaron por primera vez una lámina de grafeno hace ya 19 años,¹⁷ se han desarrollado una amplia variedad de metodologías para la obtención de este material.^{22,28,36,42,44,45,48-50} Estas metodologías pueden clasificarse en dos grandes grupos: metodologías *top-down*, de arriba abajo, y metodologías *bottom-up*, de abajo arriba, que se representan en la Figura 6.3.

Dado que el grafito está constituido por diferentes láminas de grafeno que están unidas mediante interacciones de Van der Waals (Figuras 6.1 y 6.3), las técnicas *top-down* se basan en lograr la ruptura de estas interacciones para poder obtener el grafeno. Dentro de este grupo de metodologías, la exfoliación mecánica del grafito permite obtener láminas de grafeno de gran calidad,⁵¹ siendo esta la técnica empleada por Geim y Novoselov para obtener grafeno empleando cinta adhesiva como exfoliante del grafito.¹⁷ Por otra parte, la exfoliación en fase líquida está considerada como una técnica interesante para obtener mayores cantidades de grafeno mediante la sonicación de dispersiones de grafito en disoluciones acuosas⁵² o en disolventes orgánicos.⁵² También, se ha logrado llevar a cabo la exfoliación electroquímica del grafito para la obtención de grafeno de una manera simple, ventajosa, eficiente, controlable y respetuosa con el medio ambiente.⁵³

Por otra parte, dentro de las técnicas *top-down*, se ha partido de OG para sintetizar OGR mediante la eliminación de la mayoría de las funcionalidades oxigenadas del OG empleando métodos de reducción como la reducción térmica,⁵⁴ el tratamiento solvothermal⁵⁵ o con agentes reductores como por ejemplo el hidrosulfito sódico,⁵⁶ el hipoclorito sódico⁵⁷ o la hidracina.⁵⁸ Por último, también se ha podido obtener eficientemente grafeno de alta calidad mediante la descarga en arco de plasma caliente entre electrodos de grafito.⁵⁹

Los métodos *bottom-up* en cambio se basan, normalmente, en la unión de moléculas sencillas, como los hidrocarburos, para hacer crecer láminas de grafeno. Dentro de esta metodología, la deposición química de vapor, o *chemical vapor deposition* (CVD), es una técnica que permite obtener grafeno de gran calidad de forma eficiente y controlada

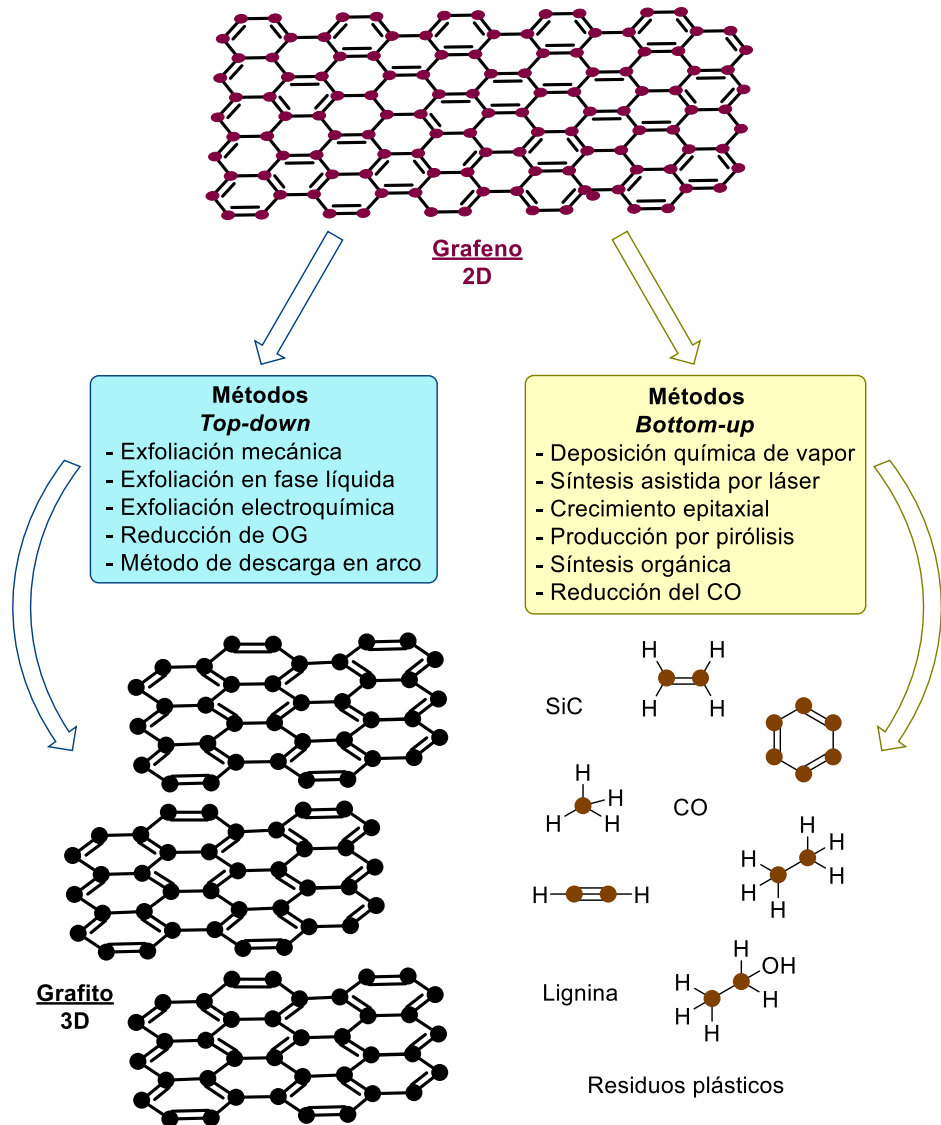


Figura 6. 3. Representación esquemática de los principales métodos para la síntesis de grafeno.

mediante su crecimiento a partir de mezclas de hidrocarburos e H₂ sobre superficies metálicas cuyos átomos sirven tanto de plantillas para el crecimiento de los anillos hexagonales del grafeno así como de centros deshidrogenantes, destacando el uso del Ni,⁶⁰ Cu,⁶¹ entre otros.⁶² También se ha empleado la síntesis asistida por láser como una técnica de bajo coste para la obtención de grafeno, bien irradiando con el láser la mezcla formada por el precursor de carbono y el metal,⁶³ o bien usando el láser para inducir transformaciones fotoquímicas o fototérmicas en el sustrato facilitando la formación del grafeno.⁶⁴ Además, se ha logrado obtener grafenos de muy buena calidad utilizando el proceso de crecimiento epitaxial mediante la sublimación de Si a partir de SiC, lo que permite que los átomos de carbono se reorganicen generando grafeno.⁶⁵ Por otra parte, la pirólisis de lignina,⁶⁶ etóxido de sodio⁶⁷ o residuos plásticos⁶⁸ ha permitido la obtención de grafeno de forma barata y con gran pureza, aunque en estos casos el grafeno puede contener defectos estructurales.

Dentro de los métodos *bottom-up* también se ha podido obtener grafeno de forma precisa empleando métodos de síntesis orgánica,^{69,70} destacando por ejemplo un método consistente en una primera etapa de reacción de Suzuki polimérica seguida de una benzoanulación de alquinos.⁷¹ Estas metodologías orgánicas tienen gran precisión en el control estructural pero presentan un elevado coste y son difícilmente escalables. Por último, la calcinación de Al₂S₃ bajo corriente de una mezcla de CO/Ar da lugar a la formación de α -Al₂O₃ y, si las condiciones de reacción son las adecuadas, se produce la concomitante reducción de CO a C elemental, que a continuación cristalizada para formar láminas de grafeno.⁷²

Dado que en este capítulo de la tesis doctoral se va a llevar a cabo la síntesis de OGr a partir de OG, previamente obtenido por oxidación de grafito, a continuación se explicará con más detalle en qué consisten los métodos descritos más importantes para la obtención tanto de OG como de OGr.

6.1.1.2.1. Síntesis de OG mediante el método de Hummers mejorado

Una de las metodologías *top-down* más utilizadas actualmente para la obtención de óxido de grafeno reducido (OGr) en cantidades considerables, se basa en la oxidación previa del grafito a óxido de grafito, seguida de su exfoliación a óxido de grafeno (OG) y su posterior reducción a óxido de grafeno reducido (OGr) (Figura 6.4).^{35,73-76}

Esta estrategia se basa en que durante la oxidación química del grafito al óxido de grafito se introducen una gran cantidad de grupos funcionales oxigenados en su estructura (ácidos carboxílicos, alcoholes, epóxidos, cetonas, etc.). La presencia de estos grupos

oxigenados provoca la ruptura de la aromaticidad de las diferentes láminas de grafeno que constituyen el grafito, aumentando así su hidrofilia, e introduciendo cargas negativas en su superficie. Todo esto, hace que las interacciones de Van der Waals que mantienen unidas las láminas de grafeno sean mucho más débiles, lo que facilita que moléculas de agua o de otros disolventes polares puedan intercalarse entre ellas, haciendo más sencilla la exfoliación del óxido de grafito a OG mediante técnicas como la centrifugación o la sonicación.^{35,76}

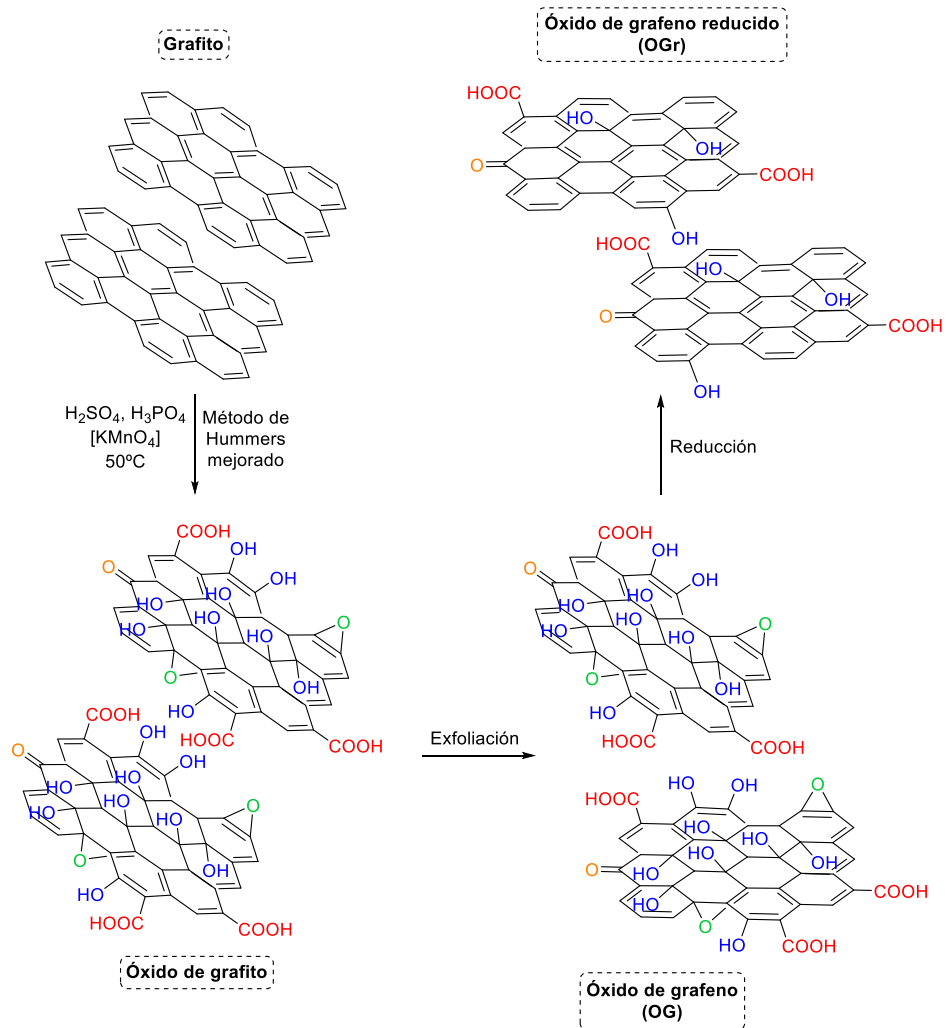


Figura 6. 4. Representación esquemática del proceso de síntesis de OGr a partir de grafito.

El primer método reportado en la bibliografía que abordaba la síntesis de OG mediante la oxidación del grafito fue el descrito por el Prof. Brodie en 1859, y se basaba en el uso de mezcla de clorato potásico y ácido nítrico como agentes oxidantes.⁷⁷ Desde la publicación de este trabajo, se han reportado otros métodos que permiten llevar a cabo la síntesis de este material a partir del grafito empleando mezclas de ácidos y oxidantes, pudiendo obtener OG con diferentes grados de oxidación y grupos funcionales en su estructura según el método empleado.⁷⁸ Los métodos más comúnmente utilizados son los descritos por Staudenmaier, que utiliza una mezcla de ácido nítrico fumante, ácido sulfúrico concentrado y clorato potásico,⁷⁹ Hofmann, que emplea una mezcla de ácido nítrico concentrado, ácido sulfúrico concentrado y clorato de potasio,⁸⁰ y Hummers.⁸¹ Este último protocolo es uno de los más empleados actualmente y se basa en una primera etapa de oxidación del grafito empleando una mezcla de ácido sulfúrico concentrado, NaNO_3 y KMnO_4 a baja temperatura, seguida de la adición a temperatura ambiente de H_2O_2 con el fin de eliminar el KMnO_4 que haya podido haber quedado sin reaccionar. Sin embargo, durante este proceso se producen gases tóxicos, como por ejemplo NO_2 o N_2O_4 . En este sentido, el método de Hummers mejorado aparece como una alternativa ventajosa frente al método tradicional al evitar el uso de nitrato sódico, lo que implica la no generación de estos gases tóxicos. En este método mejorado (Figura 6.4) la oxidación del grafito se lleva a cabo empleando una mezcla de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ (relación en volumen de 9/1) y KMnO_4 (relación en peso de grafito/ KMnO_4 de 1/6),⁷⁶ obteniendo un OG con menos defectos en su plano basal, con un mayor grado de oxidación y con mayor rendimiento en comparación con el método tradicional.

6.1.1.2.2. Reducción de OG a OGr

Según el procedimiento empleado para llevar a cabo la reducción del OG, se pueden obtener OGr con diferentes grados de reducción, propiedades, grupos funcionales y defectos en su estructura.^{73-75,82} De esta manera, se ha logrado llevar a cabo este proceso empleando métodos electroquímicos,⁸³ procedimientos asistidos por microondas,⁸⁴ métodos fotofísicos,⁸⁵ procedimientos hidrotermales⁸⁶ o solvotermales,⁸⁷ entre otros.⁸⁸ Dado que a lo largo de esta tesis se han utilizado la reducción química y térmica del OG como metodologías, a continuación se explicarán con un poco más de detalle ambas estrategias.

En el caso de la metodología de reducción química del OG, es importante destacar que generalmente es necesario llevar a cabo en primer lugar la dispersión del OG en un disolvente polar, como por ejemplo el agua. Esta dispersión está favorecida dada la presencia de grupos funcionales oxigenados en la estructura de este material. A

continuación, esta suspensión se trata con agentes reductores químicos, destacando, por ejemplo, el uso de hidracina y sus derivados,^{58,89,90} borohidruro sódico,⁹¹ urea,⁹² ácido ascórbico o vitamina C,⁹³ entre otros.^{94,95} De esta manera, la eliminación de los grupos funcionales oxigenados del OGr durante este proceso ocasiona que el OGr obtenido comience a aglomerarse y a precipitar en la suspensión, debido a la naturaleza hidrofóbica adquirida por el material reducido (Figura 6.4). Es importante tener en cuenta que, si se utiliza hidracina como agente reductor, el OGr resultante contendrá grupos funcionales nitrogenados en su estructura que pueden conferirle interesantes propiedades.

Por otra parte, la reducción térmica del óxido de grafito se produce cuando este material se calienta rápidamente bajo atmósfera inerte (N₂, Ar) o reductora (H₂, NH₃), lo que ocasiona su exfoliación debido a que la presión generada por el desprendimiento de gases, como el CO₂ o el CO, es superior a las fuerzas de Van der Waals que mantienen unidas las láminas de este material. Esto conlleva la pérdida de entre el 30 – 40% del peso del óxido de grafito de partida debido a la descomposición de sus grupos funcionales oxigenados y a la liberación de agua, pudiéndose obtener en un solo paso OGr.^{96–98} Sin embargo, al usar este procedimiento aparecen vacantes de átomos de carbono en el plano basal del OGr, generadas durante la eliminación de los grupos funcionales oxigenados, lo que implica que las láminas de OGr obtenidas sean arrugadas y de pequeño tamaño. Aunque los primeros estudios sobre la reducción térmica del óxido de grafito se llevaron a cabo empleando temperaturas de alrededor de 1000 °C, este procedimiento se ha optimizado hasta el punto de lograr eliminar la mayoría de sus funcionalidades oxigenadas utilizando temperaturas de entre 300 - 400 °C.⁹⁹

6.1.1.3. Uso del grafeno en catálisis

Como ya se ha comentado anteriormente, las características únicas del grafeno lo convierten en un material con una amplia variedad de aplicaciones, siendo su uso en catálisis una de las más interesantes, importantes y estudiadas. De entre todas estas características, destaca su elevada área superficial o su fácil dispersión en varios disolventes. Esta última característica implica que no sea necesaria la transferencia de masa entre las fases líquido - sólido cuando se emplea un material de tipo grafeno como catalizador. Además, los materiales grafénicos pueden interactuar con otras especies mediante interacciones de tipo π , lo cual también puede ser una ventaja en determinadas aplicaciones especialmente en el ámbito de la química orgánica. Todas estas propiedades convierten al grafeno en uno de los alótropos del carbono más usados en el ámbito la catálisis heterogénea.^{22,44,100–104}

De esta manera, en el campo de la catálisis heterogénea el grafeno se ha utilizado principalmente como carbocatalizador, como soporte de nanopartículas metálicas o como soporte de complejos metálicos. En lo referente a su uso como carbocatalizador, es importante tener en cuenta que el grafeno perfecto no suele ser activo catalíticamente, ya que la presencia de defectos en su estructura es lo que le confiere sus propiedades catalíticas.^{101,105,106} Estos defectos pueden ser debidos a la presencia de heteroátomos en su estructura (nitrógeno, oxígeno, boro, silicio, etc.),^{47,74,106-108} a la existencia de defectos causados por la presencia de anillos de cinco o siete miembros o a la presencia de vacantes de átomos de carbono.^{101,102,105} Los defectos bien pueden aparecer como consecuencia del proceso de síntesis empleado, o bien ser introducidos intencionadamente mediante reacciones de funcionalización. Así, se han podido diseñar materiales de tipo grafeno con las características estructurales adecuadas que les proporcionen propiedades rédox, ácido-base, etc., que han permitido utilizarlos como carbocatalizadores en reacciones fotoquímicas,¹⁰⁹ radicalarias,¹¹⁰ electroquímicas,¹¹¹ en la reducción quimioselectiva de olefinas,¹¹² en el uso de CO₂ como reactivo,¹¹³ en procesos de oxidación,¹¹⁴ en reacciones de acoplamiento,¹¹⁵ en reacciones de AD de *N*-heterociclos,¹¹⁶ en la producción de biodiesel,¹¹⁷ entre otros.^{118,119}

Por otra parte, el grafeno también se ha utilizado como soporte de nanopartículas metálicas, obteniendo materiales estables gracias a las interacciones de tipo π -*d* establecidas entre la nube π del grafeno y los orbitales *d* del metal, así como a las interacciones entre los defectos presentes en este soporte y las nanopartículas metálicas.^{120,121} De esta manera, se han descrito un gran número de trabajos en los que se ha utilizado este tipo de materiales como catalizadores, destacando su uso, por ejemplo, en reacciones fotoquímicas,¹²² de acoplamiento cruzado,¹²³ electrocatalíticas¹²⁴ o de hidrogenación de ácidos grasos,¹²⁵ entre muchas otras.^{73,121,126,127} En el contexto de esta estrategia, es interesante destacar el trabajo del grupo del Prof. Mata que ha descrito varios materiales de tipo grafeno en los que se han soportado nanopartículas metálicas estabilizadas mediante ligandos de tipo NHC (*N*-heterocyclic carbene). Estos materiales se han utilizado como catalizadores en numerosos procesos, entre los que destacan su uso en la reacción de hidrogenación,¹²⁸ hidratación^{129,130} o hidroaminación intramolecular de alquinos,¹³⁰ en la reacción de hidrogenación de diferentes compuestos orgánicos¹³¹ o en procesos de (des)hidrogenación de *N*-heterociclos.¹³²

Por último, como es bien sabido, los complejos metálicos tienen numerosas e interesantes propiedades y aplicaciones catalíticas,¹³³ sin embargo, su difícil

reutilización es uno de sus principales inconvenientes. Con el fin de solucionar este problema y al mismo tiempo poder aprovechar las propiedades que otorgan las matrices grafénicas, se han descrito varios trabajos en los que se han anclado complejos metálicos sobre este tipo de soportes mediante interacciones covalentes y no covalentes.^{73,134,135} Para el desarrollo de los materiales en los que los complejos metálicos se unen covalentemente al grafeno, generalmente se suele someter al soporte a una funcionalización previa con el fin de utilizar estas funcionalidades como puntos de anclaje del complejo en cuestión (Figura 6.5). Empleando esta estrategia, se han desarrollado materiales híbridos con aplicaciones catalíticas muy interesantes, destacando su uso en reacciones de acoplamiento cruzado,¹³⁶ inserción C-H de arenos,¹³⁷ hidrosililación de alquinos¹³⁸ o reducción fotoquímica del CO₂.¹³⁹

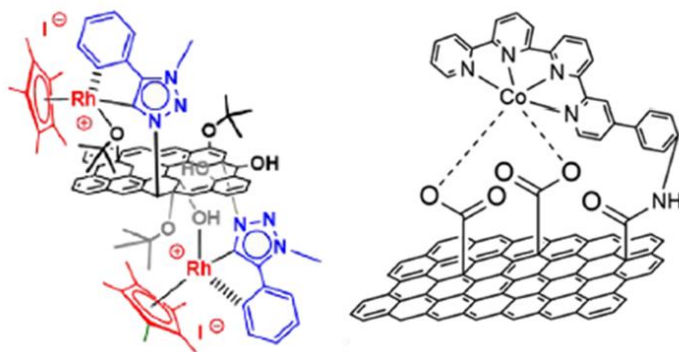


Figura 6. 5. Complejos de Rh¹³⁸ y de Co¹³⁹ unidos covalentemente a derivados del grafeno.

6.1.1.3.1. Funcionalización mediante interacciones no covalentes de materiales grafénicos con complejos metálicos y su uso en catálisis

En la presente tesis doctoral nos hemos interesado en el desarrollo de materiales derivados del grafeno en los que se han soportado complejos metálicos mediante interacciones no covalentes. Dada la naturaleza química de estos materiales, su uso en procesos catalíticos se puede englobar dentro del campo de la catálisis supramolecular.^{140,141} A continuación, se explicará con un poco más de detalle la naturaleza y las aplicaciones de este tipo de materiales.

Es importante considerar que las interacciones no covalentes son mucho más débiles que las covalentes, y, por tanto, la estabilidad de este tipo de materiales puede verse comprometida. Sin embargo, es importante considerar que cuando las interacciones no

covalentes se combinan a lo largo de superficies extendidas pueden llegar a competir con las interacciones covalentes, dando lugar a materiales considerablemente estables.¹⁴² Una de las principales estrategias para la funcionalización de materiales de tipo grafeno mediante interacciones no covalentes se basa en la adsorción a su superficie de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), siendo especialmente utilizado el pireno.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Las principales interacciones no covalentes que se establecen entre los materiales de tipo grafeno y los HAP son las de tipo π - π , también conocidas como interacciones π - π *stacking*, y se basan en la interacción atractiva entre las nubes electrónicas de dos sistemas π . Este tipo de interacciones son de dispersión cuando los sistemas aromáticos tienen una densidad electrónica parecida, o de tipo inductivo cuando uno de los sistemas aromáticos tiene mayor densidad electrónica que el otro.^{100,146,147} Como se observa en la Figura 6.6. a, las interacciones π - π que se dan entre el grafeno perfecto y los HAP pueden ser principalmente de dos tipos, las conocidas como interacciones cara-cara, consecuencia del apilamiento frontal entre anillos aromáticos, y las interacciones cara-borde o π -CH, que se derivan de la disposición perpendicular entre los anillos aromáticos dando lugar a estructuras en forma de T.^{100,142} Además, las interacciones de tipo π -catión, π -anión o π -CH son también de gran importancia a la hora de poder comprender el proceso de estabilización de compuestos orgánicos o de complejos metálicos sobre la superficie del grafeno.^{100,142}

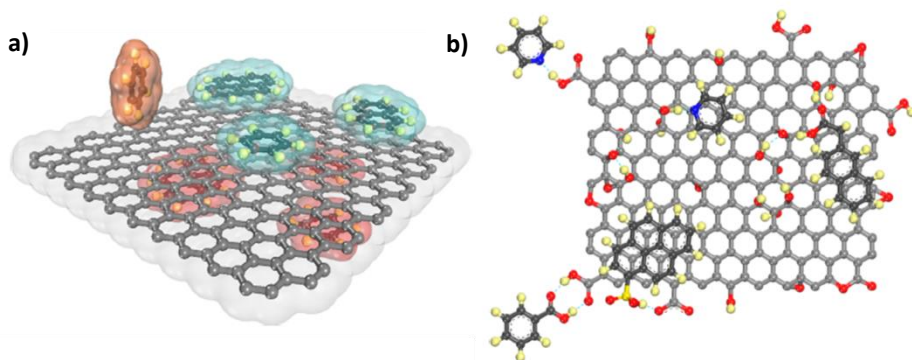


Figura 6. 6. a) Representación de las interacciones de tipo π - π y π -CH entre el grafeno perfecto y el benceno, naftaleno o pireno. b) Representación de las interacciones de tipo π - π y de enlace de hidrógeno entre el OG y diferentes moléculas aromáticas. En gris se representan los átomos de C, en rojo los de O, en azul los de N y en amarillo los de H.¹⁴²

Como se ha comentado a lo largo de este capítulo, el grafeno perfecto no suele usarse en el campo de la catálisis heterogénea, sino que normalmente se utilizan grafenos con

defectos en su estructura, siendo el OG y el OGr los más empleados. De esta manera, la estabilización de compuestos orgánicos o de complejos metálicos sobre estos dos materiales no es consecuencia únicamente de las interacciones de tipo π - π comentadas anteriormente, sino que también influyen otra clase de interacciones, como por ejemplo enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas, etc., establecidas entre los defectos presentes en la matriz gráfenica y el compuesto a estabilizar (Figura 6.6, b).¹⁴² Además, es importante considerar el hecho de que mientras los dímeros de benceno apilados frontalmente o en forma de T son isoenergéticos, en el caso de heterociclos nitrogenados las estructuras apiladas frontalmente están mucho más favorecidas.^{148,149} Por lo tanto, considerando todo lo expuesto anteriormente, se puede decir que la estabilización de compuestos aromáticos mediante interacciones no covalentes sobre materiales derivados del grafeno va a depender bastante de las características, defectos o del área superficial del soporte, pero también de la estructura y de las propiedades fisicoquímicas del compuesto a soportar, así como de las condiciones de pH o del disolvente que se utilice para llevar a cabo el proceso de soporte.¹⁴⁵

Una de las estrategias más exitosas en este campo ha sido la desarrollada por los grupos de los profesores Peris y Mata. Esta consiste en el desarrollo de materiales gráfenicos en los que se soportan complejos metálicos coordinados a ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NHC) en los cuales uno de los átomos de nitrógeno se encuentra enlazado a un HAP, generalmente pireno, a través de una cadena alquílica que actúa como espaciadora.^{73,134,135,145,150} Es de destacar que los complejos metálicos con ligandos NHC destacan por sus amplias aplicaciones en catálisis homogénea. Por tanto, esta estrategia ha dado lugar a un número considerable de materiales híbridos estables y reusables con interesantes aplicaciones catalíticas, tal y como se representa en la Figura 6.7.

El primer ejemplo de esta estrategia se reportó en 2014 y consistió en la estabilización de complejos de Pd y Ru sobre OGr. Estos materiales resultaron catalizadores activos en la reacción de hidrogenación de alquenos y de nitrocompuestos, así como en la reacción de oxidación de alcoholes.¹⁵¹ En este caso, el material basado en un complejo de Ru demostró ser altamente estable bajo las condiciones de reacción, mientras que en el caso del de Pd los resultados apuntaron a la formación de nanopartículas metálicas. Tomando este trabajo como referencia, se han logrado sintetizar diferentes materiales híbridos derivados de soportar complejos de tipo NHC sobre OGr basados principalmente en Pd¹⁵¹⁻¹⁵⁴ y Ru,^{151,152,155-158} aunque también se han descrito ejemplos de materiales basados en otros metales como Au,¹⁵⁹ Pt,¹⁶⁰ Rh,^{161,162} Ir,¹⁶³ Cu¹⁶⁴ o Cr.¹⁶⁵

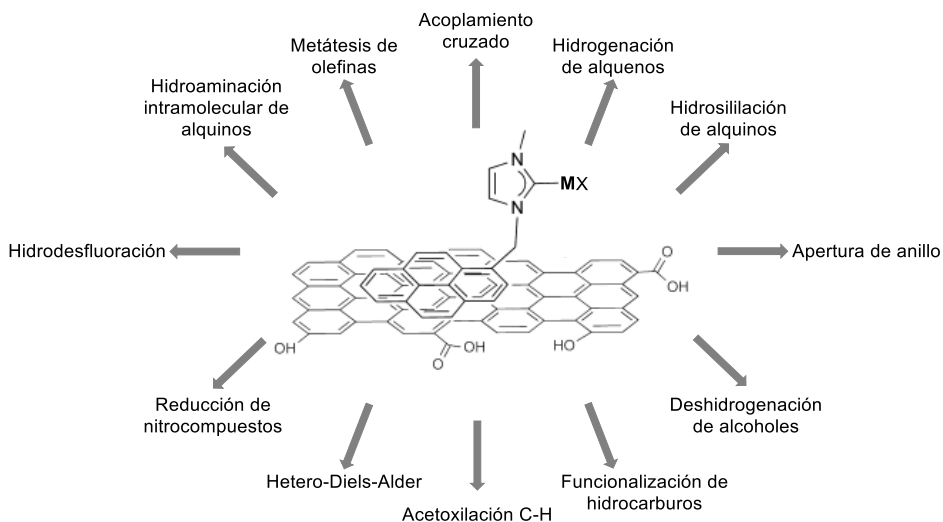


Figura 6. 7. Principales usos catalíticos de los materiales híbridos resultantes de soportar mediante interacciones de tipo π - π complejos metálicos de tipo NHC sobre derivados del grafeno empleando pireno como agente de unión.

Estos materiales han resultado ser catalizadores activos en varias reacciones (Figura 6.7), como por ejemplo en acoplamientos cruzados, hidrogenaciones, metátesis de olefinas, funcionalización de hidrocarburos, deshidrogenación de alcoholes, etc.,^{73,134,135,145,150,166} siendo necesaria la adición de aditivos de carácter básico o ácido en la mayoría de los casos para lograr alcanzar los mejores resultados catalíticos.

A pesar de que en la mayoría de los trabajos comentados anteriormente se pudo corroborar la naturaleza heterogénea de los materiales híbridos sintetizados y se pudieron reusar durante varios ciclos catalíticos, es conocido el hecho de que las interacciones de tipo π son acumulativas y más fuertes cuanto mayor superficie aromática se encuentre soportada.¹⁶⁷ En base a esto, el grupo de investigación del Prof. Peris demostró que un complejo de Rh soportado al OGr mediante dos unidades de pireno era más activo y estable que el correspondiente complejo que sólo poseía un pireno en su estructura, debido a que la lixiviación del material se reducía al añadir otro pireno como punto de anclaje al soporte.¹⁶¹

Como se verá más adelante en este capítulo, en esta tesis doctoral nos hemos interesado en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos para dar lugar a alquenos. Es importante comentar que hasta la fecha no se ha descrito ningún ejemplo en la bibliografía en el que se utilicen estos materiales como catalizadores de dicha reacción.

El trabajo que más se aproxima a esto es el reportado por el grupo del Prof. Mata en el año 2018,¹²⁸ en el que logran sintetizar un material híbrido derivado de anclar por interacciones π - π un complejo de Pd-NHC al OGr, el cual tras ser sometido a 1 atmósfera (atm.) de H_2 genera las correspondientes nanopartículas de Pd estabilizadas con el ligando NHC. Este material demostró ser catalíticamente activo en la reacción de hidrogenación de alquinos en presencia de Cs_2CO_3 , generando con buena selectividad el correspondiente alqueno si la reacción se detiene en el momento adecuado antes de su completa reducción a alcano.

Otra estrategia utilizada para soportar mediante interacciones de tipo π - π complejos metálicos sobre matrices grafénicas, se basa en el anclaje directo de complejos cuyos ligandos son un macrociclo aromático planar, como por ejemplo las metaloporfirinas o las metaloftalocianinas.^{142,166,168,169} Siguiendo esta aproximación, se han podido obtener algunos materiales con interesantes aplicaciones catalíticas, destacando a modo de ejemplo su uso en la oxidación del pirogalol,¹⁷⁰ en la reducción electroquímica del O_2 (Figura 6.8, a)¹⁷¹ o en la degradación foto-asistida del fenol (Figura 6.8, b).¹⁷²

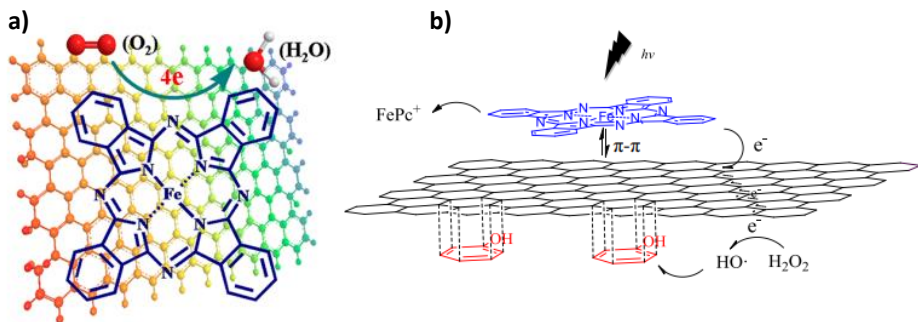


Figura 6.8. Materiales derivados de soportar por interacciones π - π metaloftalocianinas de Fe sobre OGr y que son activos como catalizadores en la reacción de a) reducción electroquímica del O_2 ¹⁷¹ y b) degradación foto-asistida del fenol.¹⁷²

Por último, otro tipo de complejos metálicos que se han utilizado para ser soportados sobre derivados del grafeno mediante interacciones de tipo π son los basados en ligandos de tipo fenantrolina (Phen). La fenantrolina es un derivado de tipo diazofenantreno con estructura planar y aromática.¹⁷³ En concreto, la 1,10-fenantrolina u *o*-fenantrolina se puede considerar como el isómero de la Phen más utilizado en química de coordinación, ya que tiene los dos átomos de nitrógeno en las posiciones idóneas para dar lugar a metalociclos de cinco miembros cuando se coordina con un

metal, generando de esta manera quelatos muy favorecidos. Como se representa en la Figura 6.9, se han sintetizado materiales híbridos derivados de soportar por interacciones de tipo π - π y π -catión complejos metálicos de este tipo sobre derivados del grafeno. En concreto, estos materiales se han descrito usando complejos de Rh,¹⁷⁴ Co,¹⁷⁵ Ni¹⁷⁶ o Cu.¹⁷⁷ En todos estos casos, los materiales obtenidos se han usado como electrocatalizadores en reacciones como la regeneración del cofactor de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH), la reducción de O₂ o la oxidación del etanol, o como sensores electroquímicos. Es importante destacar que en este tipo de estrategias no se han utilizado hasta la fecha complejos de Pd. Además, la naturaleza planar de estos complejos no se encuentra muy bien definida.

A la vista de lo expuesto anteriormente, se puede decir que los materiales obtenidos al soportar complejos metálicos sobre derivados del grafeno mediante interacciones no covalentes son de gran interés en el ámbito de la catálisis y de la química verde al poseer importantes aplicaciones catalíticas y al poder ser reciclados y reusados durante varios ciclos catalíticos.

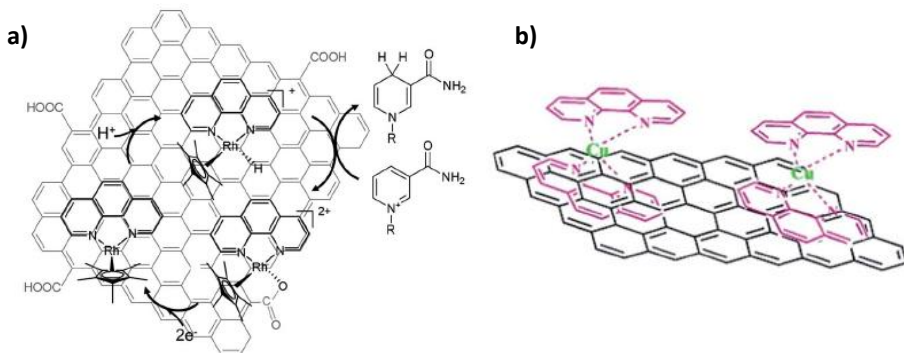


Figura 6. 9. Ejemplos de los complejos de Rh¹⁷⁴ y Cu¹⁷⁷ coordinados con Phen y soportados sobre derivados del grafeno.

6.1.2. Complejos metálicos de Pd con fenantrolina y dipiridofenazina

Como ya se ha comentado anteriormente, en este capítulo se han intentado inmovilizar complejos metálicos de Pd con geometría cuadrado plana sobre la superficie de

derivados del grafeno mediante interacciones no covalentes. Para ello, se han utilizado complejos en los que el ligando coordinado al metal es un compuesto aromático policíclico plano (Figura 6.10, a y b), con la intención de favorecer las interacciones de tipo π - π y π -catión entre el complejo y la matriz sólida para obtener un material híbrido estable. Esta aproximación implica que la parte aromática policíclica del complejo, responsable de las interacciones de tipo π - π con la matriz grafénica, está directamente unida al metal (Figura 6.10, c). Como se ha comentado anteriormente, hasta el momento se han descrito materiales basados en la inmovilización de complejos con el ligando planar Phen en materiales grafénicos. Sin embargo, en estos trabajos no se aclara la naturaleza planar de estos complejos y sus aplicaciones están enmarcadas en el campo de la electrocatálisis o los sensores electroquímicos. De manera que las posibles aplicaciones de estos materiales como catalizadores en reacciones de interés en química

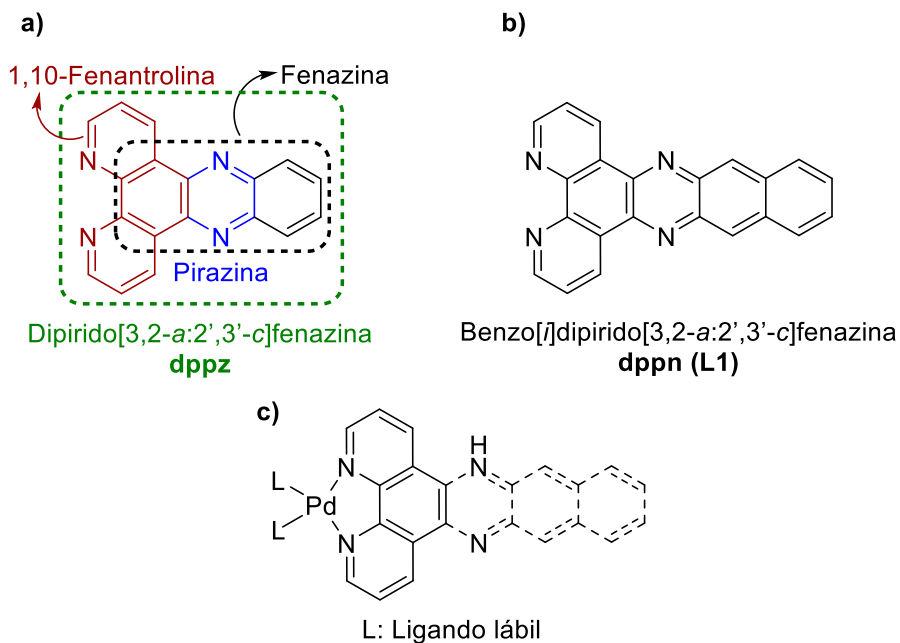


Figura 6. 10. Estructura de: a) dppz y de sus componentes estructurales, b) dppn (L1) y c) los complejos de Pd con Phen o con dppn (L1).

fina, tales como la semi-hidrogenación de alquinos, no se ha explorado.

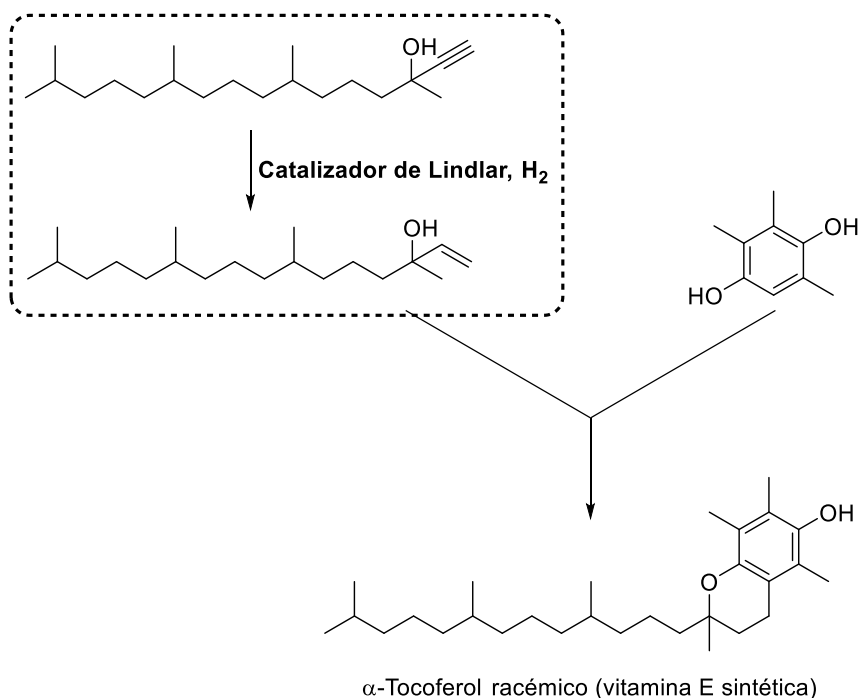
Así pues, el ligando más utilizado en el campo de la catálisis y que cumple con estas características de planaridad y capacidad de coordinación con centros metálicos es la 1-

10-fenantrolina (Phen)^{173,178} cuya estructura se representa en la Figura 6.10, a, y con la que se ha logrado sintetizar, por ejemplo, un complejo de Fe activo como catalizador en la reacción de hidrosililación de alquenos.¹⁷⁹ Por otra parte, como ya se ha comentado en los apartados anteriores, cuanto mayor superficie aromática tenga el compuesto a soportar sobre el derivado del grafeno, más fuerte será la interacción.¹⁶⁷ Teniendo esto en cuenta, se esperaría un anclaje óptimo sobre este tipo de soportes de complejos generados a partir de un ligando coordinado a un centro metálico por una unidad de Phen con una superficie aromática extendida gracias a la presencia de un anillo de pirazina fusionado a uno o a dos anillos aromáticos, como en el caso de dipirido[3,2- α :2',3'-c]fenazina, también conocido como dppz, o de benzo[*l*]dipirido[3,2- α :2',3'-c]fenazina, comúnmente conocido como dppn, (**L1**) (Figura 6.10). Las propiedades y aplicaciones de los complejos metálicos basados en estos dos ligandos se han estudiado en profundidad en los últimos años,^{180,181} destacando, a modo de ejemplo, el uso complejos basados en Re¹⁸² y Pd¹⁸³ en reacciones fotoquímicas o en la copolimerización del estireno, respectivamente. Además, considerando la necesidad de planaridad en los complejos a soportar, se eligió el Pd(II) como metal a coordinar con estos ligandos, debido a su conocida tendencia para formar complejos con geometría cuadrado plana¹⁸⁴ y a sus interesantes aplicaciones catalíticas, como ha quedado patente a lo largo de esta tesis doctoral (Figura 6.10, c). De esta manera, y como se representa en la Figura 6.10, c, el Pd(II) del complejo metálico se coordinaría por los dos nitrógenos de la unidad de Phen y también estaría coordinado a otros dos ligandos lábiles (L), para permitir su intercambio con reactivos.

6.1.3. Reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por Pd

La reacción de semi-hidrogenación de alquinos es un proceso de gran importancia a nivel industrial ya que permite obtener de una manera directa y sencilla alquenos. Los alquenos forman parte de productos de interés en química fina, como pueden ser las vitaminas, los productos nutraceúticos o las feromonas, o son intermedios en su síntesis.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ La relevancia de esta reacción queda patente poniendo como ejemplo la síntesis industrial de la vitamina E, ya que durante este proceso es necesario llevar a cabo una reacción de semi-hidrogenación de un alquino a su correspondiente alqueno (Esquema 6.1), demostrando la importancia que tiene para la industria el desarrollo de catalizadores eficientes y selectivos en esta reacción. Es de destacar que en el año 2019, se llegaron a producir más de 75000 toneladas de esta vitamina de manera sintética a nivel mundial.¹⁸⁸

En el 1952 se desarrolló el catalizador de Lindlar,¹⁸⁹ capaz de mediar esta importante reacción. Desde ese momento y hasta la actualidad, este catalizador ha sido el más utilizado a nivel industrial para llevar a cabo reacciones de semi-hidrogenación de alquinos.^{186,187} Generalmente, el catalizador de Lindlar está constituido por Pd (5% en peso) soportado sobre CaCO_3 y envenenado con un 1 - 5% en peso de Pb y quinolina, con el fin de aumentar la selectividad del proceso al inhibir la interacción del alqueno con la superficie del catalizador, lo que previene su sobre-reducción. Sin embargo, debido a los problemas de toxicidad del Pb, el uso de este catalizador puede verse comprometido, por lo que se han desarrollado otros catalizadores de Pd en los que el Pb se ha sustituido por metales como Ga,¹⁹⁰ In,¹⁹⁰ Zn,¹⁹⁰ o Au¹⁹¹ logrando obtener buenos resultados de selectividad en el proceso.



Esquema 6. 1. Síntesis industrial de la vitamina E destacando el proceso de semi-hidrogenación del alquino.

Otra alternativa para evitar reacciones secundarias sobre el alqueno durante este procedimiento se basa en el control del tamaño y de las propiedades electrónicas de las nanopartículas de Pd. Para ello, se han utilizado diferentes metodologías que permiten estabilizar estas nanopartículas metálicas, destacando por ejemplo su confinamiento en

estructuras de tipo núcleo-cápsula (*core-shell*),¹⁹² empleando líquidos iónicos¹⁹³ o matrices poliméricas.¹⁹⁴ También se ha reportado que el uso de soportes que contienen especies coordinantes puede controlar la selectividad de la reacción, destacando en este sentido el uso de nitruro de carbono,¹⁹⁵ nitruro de boro¹⁹⁶ o de carbonos porosos dopados con fósforo.¹⁹⁷

Gracias a que el Pd favorece la disociación del H₂ y a que es altamente activo en la semi-hidrogenación de alquinos bajo condiciones de reacción suaves,¹⁹⁸ se ha reportado la síntesis de varios materiales basados en este metal y libres de Pb con buenos resultados de selectividad, incluyendo ejemplos en los que la conversión del alquino de partida es completa y con una alta estereoselectividad para formar el diastereoisómero Z.^{199–201} También es importante destacar el gran esfuerzo hecho por la comunidad científica para desarrollar catalizadores heterogéneos activos en esta reacción basados en metales no nobles obteniendo muy buenos resultados y destacando, por ejemplo, el uso de Fe,²⁰² Co²⁰³ o Ni.²⁰⁴

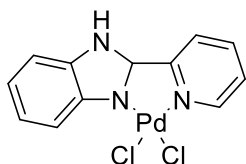
Dado nuestro gran interés en el estudio de esta reacción empleando como catalizadores complejos metálicos nitrogenados o especies metálicas soportadas sobre matrices grafénicas, a continuación se comentarán los principales trabajos que se han reportado en la bibliografía para llevar a cabo este proceso utilizando estas dos aproximaciones.

6.1.3.1. Uso de ligandos nitrogenados quelantes de metales como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos

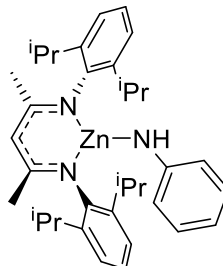
Uno de los principales inconvenientes derivados del uso de catalizadores homogéneos de Pd es su predisposición para formar agregados en forma de *Pd-black* como consecuencia de la descomposición del catalizador, lo que implica una pérdida considerable de su actividad catalítica. Una solución a este problema es el uso de ligandos nitrogenados que puedan quelar al Pd formando complejos estables que no descompongan en forma de *Pd-black*.²⁰⁵ En base a esto y como se puede observar en la Figura 6.11, en el año 2016 el Prof. Ojwach utilizó un complejo de Pd derivado del piridinil-benzimidazol como catalizador en la reacción de hidrogenación no selectiva de alquinos y alquenos a sus correspondientes alcanos.²⁰⁶

La estrategia de emplear ligandos nitrogenados se ha ampliado a otros metales y, más recientemente, en el año 2023 el grupo del Prof. Crimmin reportó un trabajo en el que por primera vez se utilizó un complejo nitrogenado de Zn como catalizador de esta reacción. Así, se hidrogenaron una amplia variedad de alquinos a sus correspondientes (Z)-alquenos con muy buenos resultados de actividad y selectividad.²⁰⁷

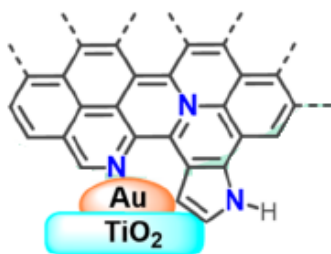
Ojwach (2016):
Hidrogenación de alquinos y alquenos a alcanos



Crimmin (2023):
Semi-hidrogenación de alquinos



Rossi (2018):
Semi-hidrogenación de alquinos



Tait (2022):
Semi-hidrogenación de acetileno

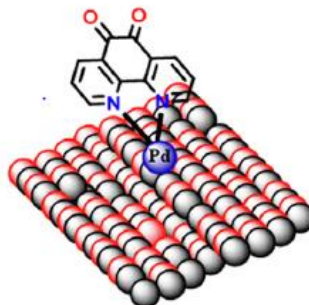


Figura 6. 11. Principales complejos y materiales nitrogenados utilizados como catalizadores en la reacción de (semi)-hidrogenación de alquinos.²⁰⁶⁻²⁰⁹

Por otra parte, con el fin de desarrollar protocolos más sostenibles y respetuosos con el medio ambiente, se ha hecho un gran esfuerzo por lograr sintetizar materiales heterogéneos activos en esta reacción. Además, se ha introducido la aproximación de introducir ligandos nitrogenados en este tipo de materiales para lograr favorecer el proceso o estabilizar las especies metálicas. De esta manera, en el año 2018 por el Prof. Rossi reportó la síntesis de un material constituido por nanopartículas de Au embebidas sobre carbono dopado con N y soportadas sobre TiO₂, que resultó ser altamente activo y selectivo como catalizador en la reacción de semi-reducción de alquinos terminales e internos, obteniendo en este último caso el isómero Z.²⁰⁹ Además, este catalizador se pudo reusar hasta en diez ciclos catalíticos sin observar pérdida en su actividad. Más adelante, en el año 2022 el grupo de investigación del Prof. Tait publicó un trabajo

basado en la síntesis de un material derivado de soportar átomos aislados de Pd coordinados con 1,10-fenantrolina-5,6-diona sobre una matriz de CeO₂ y que resultó ser altamente selectivo como catalizador en la reacción en flujo de semi-reducción del acetileno sin llegarse a formar nanoagregados de Pd en el material después de ser utilizado en la reacción.²⁰⁸ En este trabajo, también se observó que al utilizar como catalizador un material basado en nanopartículas de Pd soportadas sobre CeO₂ la reacción no era selectiva, obteniendo en este caso etano como producto. Es importante desatacar el hecho de que, aunque con los catalizadores comentados anteriormente se han logrado obtener muy buenos resultados en la reacción de semi-reducción de alquinos, en todos estos casos es necesario utilizar presiones de H₂ y/o temperaturas de reacción elevadas.

6.1.3.2. Materiales basados en matrices gráficas como catalizadores de la reacción de reducción de alquinos

Dadas las interesantes propiedades del grafeno, ya comentadas en el apartado 6.1.1.1., no es de extrañar que este material se haya utilizado como soporte en reacciones de semi-hidrogenación de alquinos. Además es importante considerar el hecho de que la superficie π extendida de este material puede promover la adsorción de ciertos reactivos a su superficie, especialmente los compuestos aromáticos, favoreciendo su reactividad.²¹⁰ Así por ejemplo, en el año 2016 el grupo del Prof. Balci desarrolló un material basado en nanopartículas de Ni-Pd soportadas sobre OGr y que fue altamente activo como catalizador de la reacción de hidrogenación no selectiva de alquinos y alquenos a sus correspondientes alcanos utilizando condiciones de reacción muy suaves (t. amb. y 1 atm. de H₂).²¹¹ Además, en el año 2022 el grupo del Prof. Ma desarrolló dos materiales basados en nanopartículas de Pd²¹⁰ y de Ni²¹² encapsuladas en grafeno dopado con nitrógeno, y los utilizó como catalizadores en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos, principalmente, aromáticos terminales derivados del fenilacetileno (**55**), pudiendo reusar ambos catalizadores hasta en cinco ciclos catalíticos sin observar una pérdida considerable de su actividad.

Por otra parte, también se han desarrollado materiales en los que se han podido estabilizar átomos aislados metálicos sobre matrices de tipo grafeno con actividad como catalizadores en este tipo de reacciones.²¹³ Destacan en este campo el uso de catalizadores basados en átomos aislados de Cu en la reacción de semi-reducción del acetileno con muy buenos resultados.^{214,215} Además, también se han desarrollado materiales de este tipo basados en átomos aislados de Pd que se han utilizado, por

ejemplo, en la hidrogenación selectiva del 1,3-butadieno a sus correspondientes butenos²¹⁶ o en la reducción del acetileno al etileno.²¹⁷

Por último, cabe recordar que, como ya se explicó en el apartado 6.1.1.3.1., que el grupo del Prof. Mata desarrolló un material derivado de soportar por interacciones π - π un complejo de Pd de tipo NHC sobre el OGr, que se utilizó como catalizador en la reacción de hidrogenación de alquinos, dando lugar a buenas selectividades hacia la formación de los correspondientes alquenos si la reacción se detenía en el momento adecuado.¹²⁸ En este trabajo determinaron que el complejo metálico formaba nanopartículas de Pd bajo las condiciones de reacción, siendo éstas la especie activa de la reacción.

A la vista de todos los resultados descritos en la bibliografía, queda patente que el desarrollo de un material basado en un complejo metálico de Pd con estructura plana y soportado mediante interacciones no covalentes sobre derivados del grafeno, podría ser una estrategia interesante para intentar estabilizar especies aisladas de Pd. Además, dado que se han descrito algunos ejemplos en los que este tipo de complejos se han utilizado como catalizadores en la reacción de reducción de alquinos (Figura 6.11), este proceso podría ser un buen punto de inicio para demostrar la capacidad catalítica del material híbrido desarrollado.

6.2. Objetivos

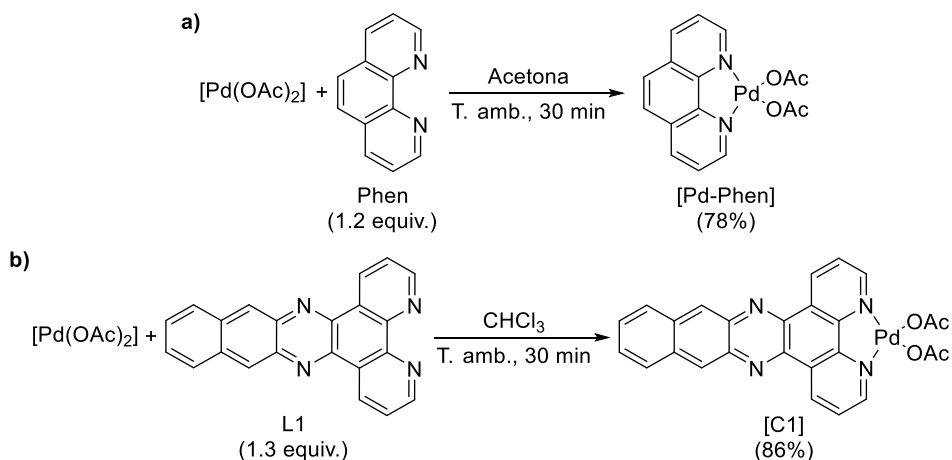
Tras comprobar el gran interés actual que tienen en el campo de la catálisis heterogénea los materiales híbridos derivados de soportar mediante interacciones no covalentes complejos metálicos sobre matrices grafénicas, los objetivos concretos de este capítulo de la tesis doctoral son:

- Sintetizar y caracterizar adecuadamente los complejos de Pd coordinados con los ligandos Phen o L1 y evaluar su actividad como catalizadores en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos.
- Sintetizar y caracterizar materiales de tipo OG y OGr.
- Inmovilizar los complejos de Pd sobre diferentes matrices grafénicas y caracterizar convenientemente los materiales híbridos resultantes. Determinar la influencia del tipo de soporte empleado en las propiedades y características de los materiales finales.
- Estudiar la actividad catalítica de estos materiales híbridos en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos y valorar el efecto que tienen los diferentes soportes grafénicos en la reacción.
- Llevar a cabo pruebas mecanísticas que ayuden a comprender como transcurre el proceso y cuál es la especie activa de la reacción.
- Evaluar si el material sintetizado es realmente estable bajo las condiciones de reacción y si estas afectan a las características del catalizador.
- Estudiar la generalidad de la reacción utilizando diferentes alquinos terminales e internos para determinar la aplicabilidad general del sistema catalítico desarrollado.

6.3. Resultados y discusión

6.3.1. Síntesis y caracterización de los complejos de [Pd-Phen] y [C1]

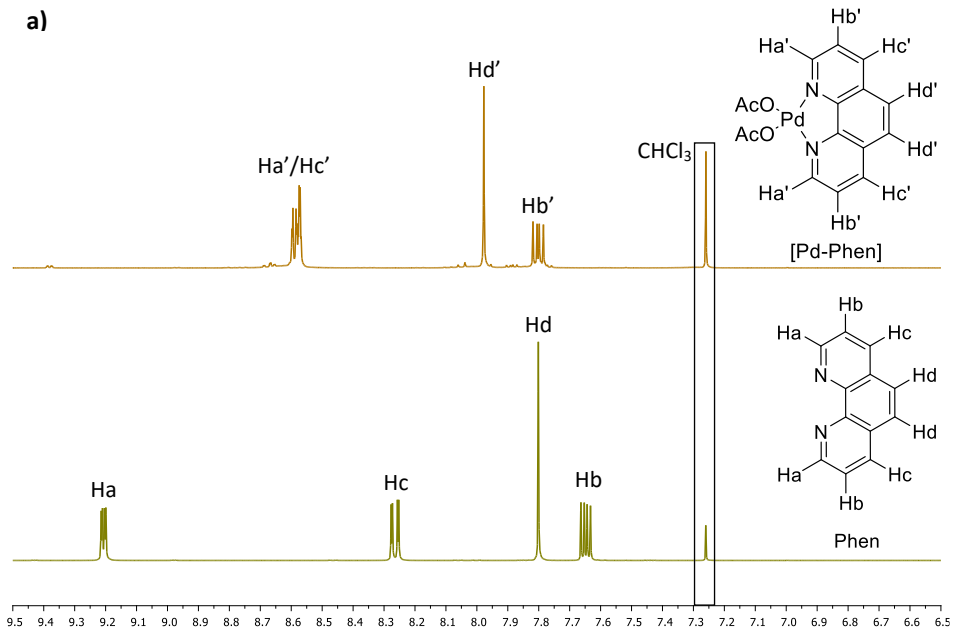
Como se ha comentado a lo largo de la introducción de este capítulo, dado que nuestro principal interés radica en la inmovilización de complejos metálicos con geometría cuadrado plana sobre superficies gráficas 2D mediante interacciones no covalentes,^{100,142} se pensó en utilizar ligandos con estructura aromática policíclica planar para favorecer estas interacciones entre el complejo y el soporte. Además, también se buscó que la parte aromática del complejo responsable de las interacciones π - π con el soporte, se coordinara directamente al metal con el fin de explorar el efecto de las posibles interacciones grafeno-metal en la actividad catalítica. Todas estas características las reúnen los ligandos Phen^{173,178} y L1, ya que, aparte de ser compuestos planos policíclicos aromáticos, tienen dos nitrógenos en las posiciones adecuadas para formar metalociclos de cinco miembros muy favorecidos cuando se coordinan a un metal. Como también se ha comentado, cuanto mayor superficie aromática tenga el complejo a inmovilizar sobre el grafeno, la interacción sería más fuerte,¹⁶⁷ por lo que se esperaba que el anclaje del complejo [C1] estuviera más favorecido que en el de [Pd-Phen]. Por otra parte, dado que el Pd(II) tiene una gran tendencia a formar complejos cuadrado planos cuando se compleja con este tipo de ligandos,¹⁸⁴ se decidió basar este estudio en el uso de este metal.



Esquema 6. 2. Procedimientos utilizados para la síntesis de los complejos metálicos de a) [Pd-Phen] y b) [C1]. Condiciones de reacción: a) $[Pd(OAc)_2]$ (224.5 mg, 1.0 mmol), Phen (216.3 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) y acetona (20 mL) a t. amb. durante 30 minutos. b) $[Pd(OAc)_2]$ (157.2 mg, 0.7 mmol), L1 (279.2 mg, 0.84 mmol, 1.3 equiv.) y cloroformo (45 mL) a 30 °C durante 30 minutos.

De esta manera, la síntesis de los complejos [Pd-Phen] y [C1] se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente en el bibliografía,²¹⁸ utilizando acetona o cloroformo como disolvente de la reacción en función de la solubilidad de cada uno de los ligandos (Esquema 6.2). Una vez sintetizados, estos complejos se caracterizaron mediante varias técnicas tales como RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopías IR, Raman y UV-Visible o espectrometría de masas de alta resolución, con el fin de confirmar su formación y analizar sus propiedades.

En la Figura 6.12 puede observarse una comparativa entre los espectros de RMN de ^1H de estos complejos y los de sus correspondientes ligandos de partida. Así, pueden observarse importantes diferencias en cuanto al desplazamiento químico de sus señales, siendo el más significativo el apantallamiento que sufre el doble doblete que aparece a 9.21 ppm en la Phen y a 9.23 ppm en el ligando L1, que se desplazan a 8.59 ppm y a 8.72 ppm en el caso de los complejos [Pd-Phen] y [C1], respectivamente. Estas señales corresponden a los hidrógenos Ha de los ligandos y Ha' de los complejos, en posición *orto* al nitrógeno piridínico del anillo fenantrólico, siendo, por tanto, los que más sufren la influencia de la coordinación al Pd, que en este caso es de tipo retrodonación electrónica desde el metal.^{218,219} En cuanto al resto de las señales de los complejos, se



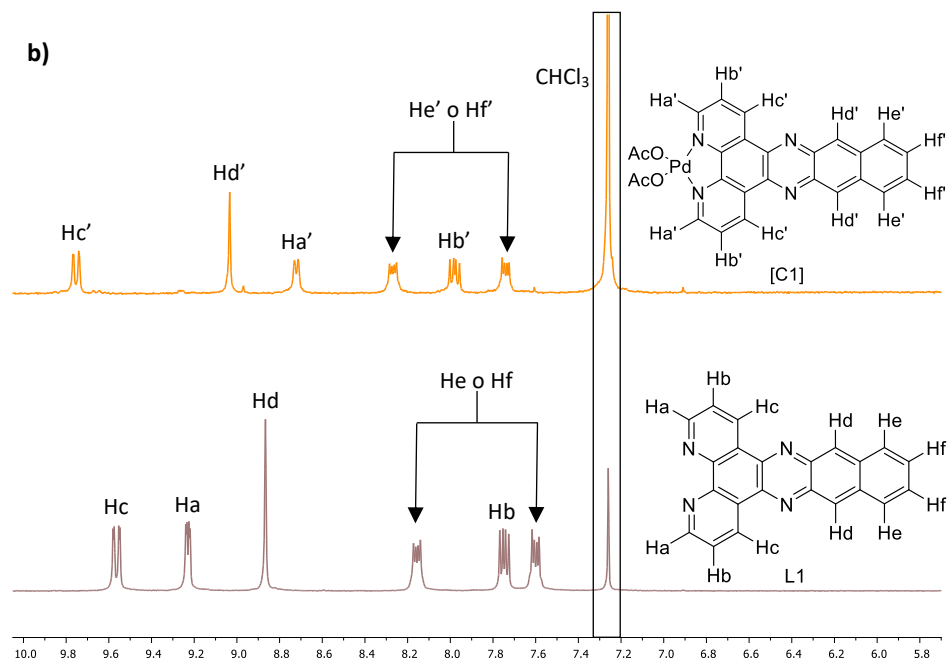


Figura 6. 12. Espectros de ^1H -RMN de a) Phen y [Pd-Phen] y b) L1 y [C1], en donde se muestra la región del espectro en donde aparecen los protones aromáticos.

observa que se desplazan hacia campo bajo en el espectro en comparación con las de los ligandos de partida,²¹⁸ sugiriendo la correcta formación de los complejos.

A continuación, tanto los ligandos Phen y L1 como los complejos metálicos [Pd-Phen] y [C1] se caracterizaron mediante espectroscopía Raman, FTIR y UV-Vis (Figuras 6.13 - 6.15). Como se puede observar en la Figura 6.13, a, el espectro de Raman del ligando Phen^{220,221} muestra diferencias significativas en cuanto al desplazamiento de las señales al compararlo con el del correspondiente complejo de Pd, tal y como se ha descrito que ocurre en este tipo de compuestos.²²¹ En general, la mayoría de bandas características de este ligando se desplazan a valores mayores. Concretamente, resultó bastante llamativo el cambio que sufre la banda que aparece a 410 cm^{-1} en la Phen y que se desplaza hasta 439 cm^{-1} en el caso del complejo de [Pd-Phen], así como la señal que aparece en el espectro de Phen a 1406 cm^{-1} que aparece desdoblada a 1434 y 1456 cm^{-1} en el espectro del complejo.²²¹ Por otra parte, en lo referente a L1 y [C1], no se observaron grandes diferencias en cuanto al desplazamiento de sus señales, aunque sí se apreciaron variaciones en su intensidad y forma, destacando por ejemplo que el pico

que aparece a 1268 cm^{-1} en el espectro de L1 se desdobra en dos en el caso de [C1] (1256 y 1278 cm^{-1}) (Figura 6.13, b).^{222,223}

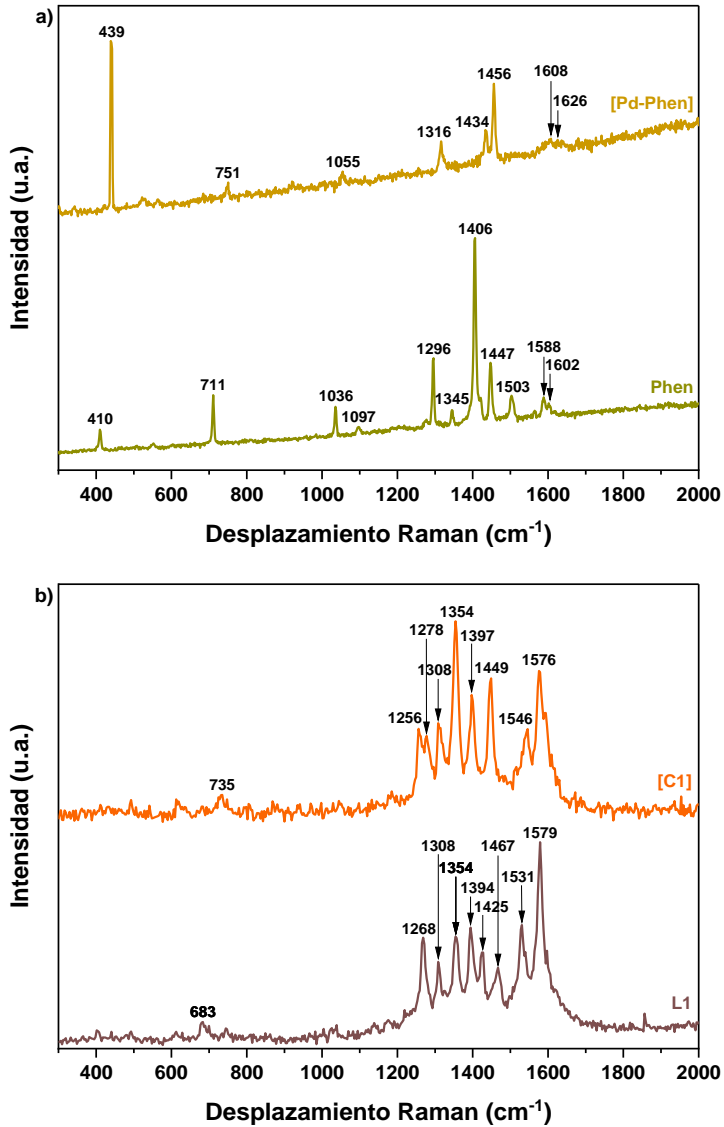


Figura 6. 13. Espectros de Raman de a) Phen y [Pd-Phen], y b) L1 y [C1] adquiridos con un láser de 514 nm y 325 nm, respectivamente.

Análogamente, en los espectros de FTIR (Figura 6.14) se detectaron diferencias en el desplazamiento de las señales de los complejos metálicos respecto a las de los correspondientes ligandos.^{224,225} Es de destacar que en los espectros de los complejos se detectó una banda de baja intensidad alrededor de 435 cm^{-1} , característica de la vibración del enlace Pd–N,^{226,227} así como una banda bastante intensa a 1568 cm^{-1} para [Pd-Phen] y a 1604 cm^{-1} para [C1] que se puede asociar al grupo COO– de los acetatos unidos al Pd,²²⁷ señales que no se detectaron en los espectros de los ligandos.

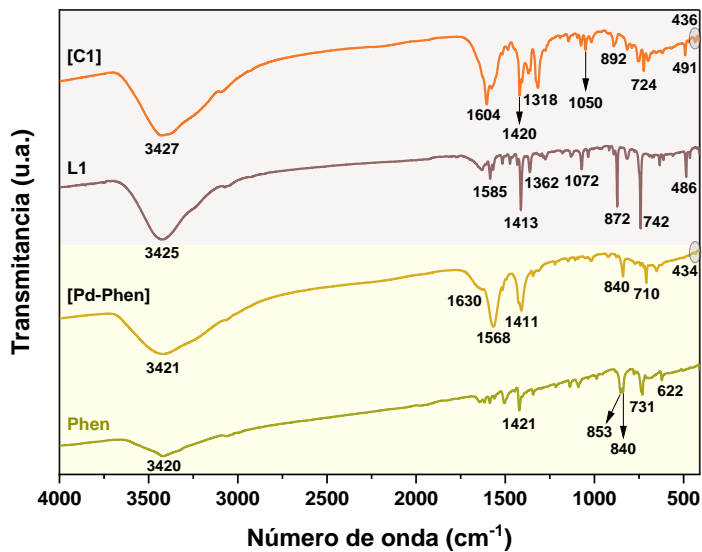


Figura 6. 14. Espectros de FTIR de Phen, [Pd-Phen], L1 y [C1].

A continuación, los ligandos y sus correspondientes complejos metálicos se analizaron mediante espectroscopía UV-Vis, tal y como se muestra en la Figura 6.15. De esta manera se pudo determinar que las señales de Phen y [Pd-Phen] aparecen a menor longitud de onda que las de L1 y [C1], debido a que estos dos últimos compuestos poseen un mayor número de anillos aromáticos en su estructura, lo que implica una mayor conjugación del sistema y hace que sus señales aparezcan a valores de mayor longitud de onda.^{228–230} Por otra parte, el hecho de que el Pd se compleje con los ligandos hace que las bandas de los complejos aparezcan a mayor longitud de onda que la de sus respectivos ligandos.^{230,231}

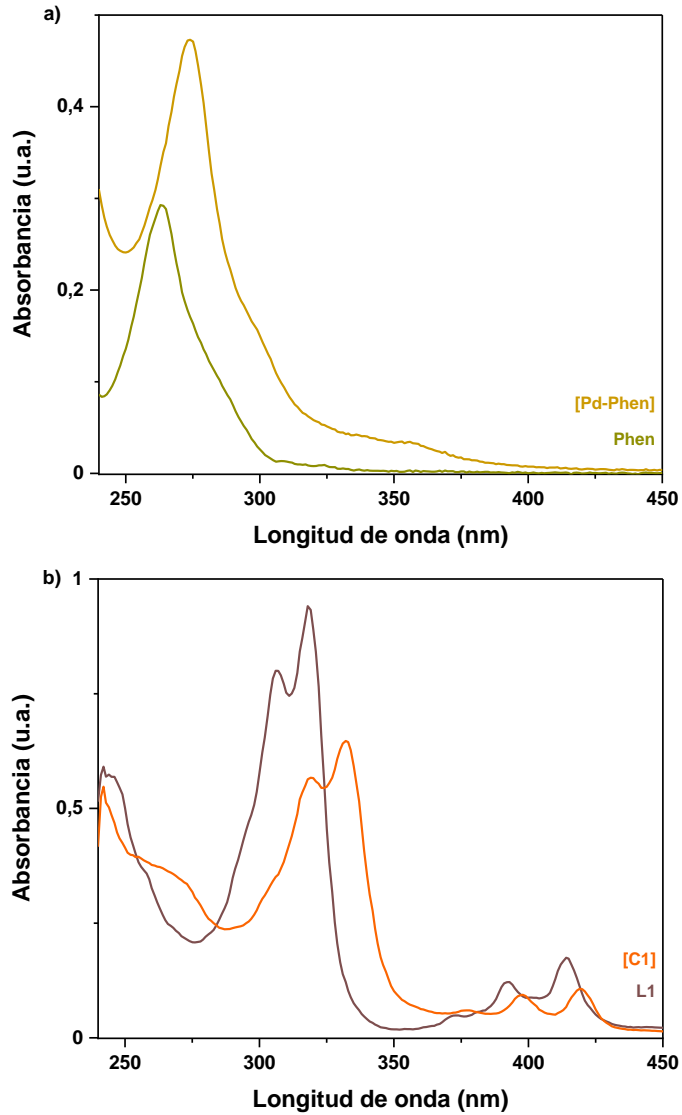


Figura 6. 15. Espectros de UV-Vis de a) Phen y [Pd-Phen], y b) L1 y [C1] medidos en metanol y cloroformo, respectivamente.

La estructura de los complejos [Pd-Phen] y [C1] se confirmó mediante espectrometría de masas de alta resolución, que logró detectar las especies $[M-OAc]^+$, generadas por la

pérdida de un grupo acetato de los complejos a causa de a su ionización durante el análisis (ver apartado 6.5.1.5 de la sección experimental).

Como nuestro principal interés radica en el desarrollo de un material híbrido derivado de soportar mediante interacciones no covalentes un complejo de Pd con geometría cuadrado plana sobre derivados del grafeno y, que además, sea activo como catalizador en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos, en este punto decidimos llevar a cabo la síntesis y caracterización de varias matrices grafénicas utilizadas como soportes y de sus correspondientes materiales híbridos derivados de anclar los complejos de Pd. Una vez sintetizados y caracterizados, estos materiales se probarán como potenciales catalizadores en la reacción que es de interés para nuestro estudio.

6.3.2. Síntesis y caracterización de los materiales de tipo grafeno

6.3.2.1 Síntesis y caracterización de OG y OGr

La síntesis del OG se llevó a cabo utilizando el método de Hummers mejorado⁷⁶ ya que, como se ha comentado en el apartado 6.1.1.2.1., este proceso presenta importantes ventajas respecto al método de Hummers tradicional,⁸¹ tales como la obtención del material en mayor rendimiento, con menos defectos en su plano basal y un mayor grado de oxidación. Además, este nuevo método evita la generación de gases tóxicos derivados del nitrógeno (NO_2 o N_2O_4).⁷⁸

Como se representa en la Figura 6.16 en este método se utiliza como agente oxidante el KMnO_4 , que finalmente se reduce a especies tales como MnO^{3+} (de color verde, observado en una de las etapas del proceso) o MnO (de color marrón, observado en la etapa final), en presencia de H_2SO_4 y H_3PO_4 . Así, una de las principales funciones del ácido sulfúrico es intercalarse entre las láminas de grafito, siendo el ácido fosfórico el responsable de aumentar la eficiencia de este proceso que facilita la oxidación.²³²⁻²³⁴ Por otra parte, se ha postulado que el oxidante real de este método es el heptaóxido de dimanganeso (Mn_2O_7), de color verde oscuro, en el que el Mn se encuentra en el mismo estado de oxidación que en el permanganato potásico (+7). Esta especie se formaría mediante la reacción entre el KMnO_4 y el H_2SO_4 , tal y como se representa en las ecuaciones 6.1 y 6.2.^{232,234} Una vez finalizada esta primera etapa, se obtiene una suspensión marrón oscura que se trata con una disolución acuosa de H_2O_2 (30%), con el fin de oxidar las especies reducidas de Mn generadas durante el proceso para poderlas solubilizar y posteriormente eliminar mediante filtración. A continuación, se realiza un

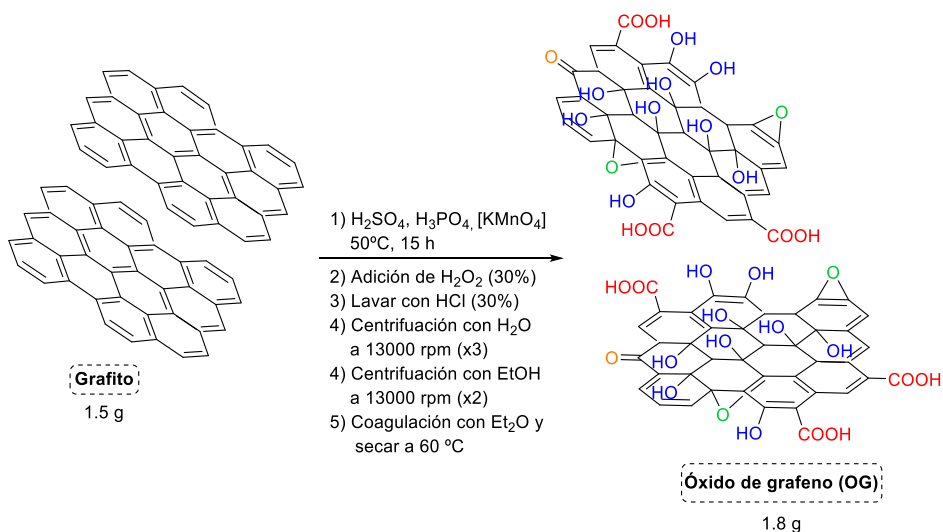
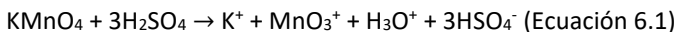


Figura 6. 16. Representación del proceso de síntesis de OG a partir de grafito mediante el método de Hummers mejorado.

lavado ácido para eliminar el resto de iones metálicos presentes en el medio de reacción, como por ejemplo los cationes K^+ y Mn^{2+} .²³⁴ Finalmente, mediante la centrifugación del óxido de grafeno se logran separar las diferentes láminas funcionalizadas con grupos oxigenados que constituyen este material, obteniendo finalmente óxido de grafeno, OG.⁷⁶ Una vez sintetizado, el OG se caracterizó mediante análisis elemental, DRX, espectroscopía Raman y FTIR pudiendo confirmar su correcta obtención (Tabla 6.1 y Figuras 6.18 - 6.20). Estos resultados se comentarán un poco más adelante para poder compararlos con los obtenidos tras analizar el OGr.



Dado que nuestro objetivo es anclar mediante interacciones de tipo π los complejos de $[\text{Pd-Phen}]$ y $[\text{C1}]$ sobre matrices de tipo grafeno, pensamos que para que ocurriera este fenómeno de manera eficiente, sería necesario utilizar un material con una gran superficie π y con pocos defectos en su estructura, por lo que decidimos reducir el OG a OGr. La reducción del OG se llevó a cabo utilizando dos metodologías diferentes: reducción química con hidrazina para dar lugar al material que pasaremos a denominar OGr- N_2H_4 , y reducción térmica para obtener OGr-t, tal y como representa en la Figura 6.17. De esta manera, la reducción química del OG se llevó a cabo dispersando primero

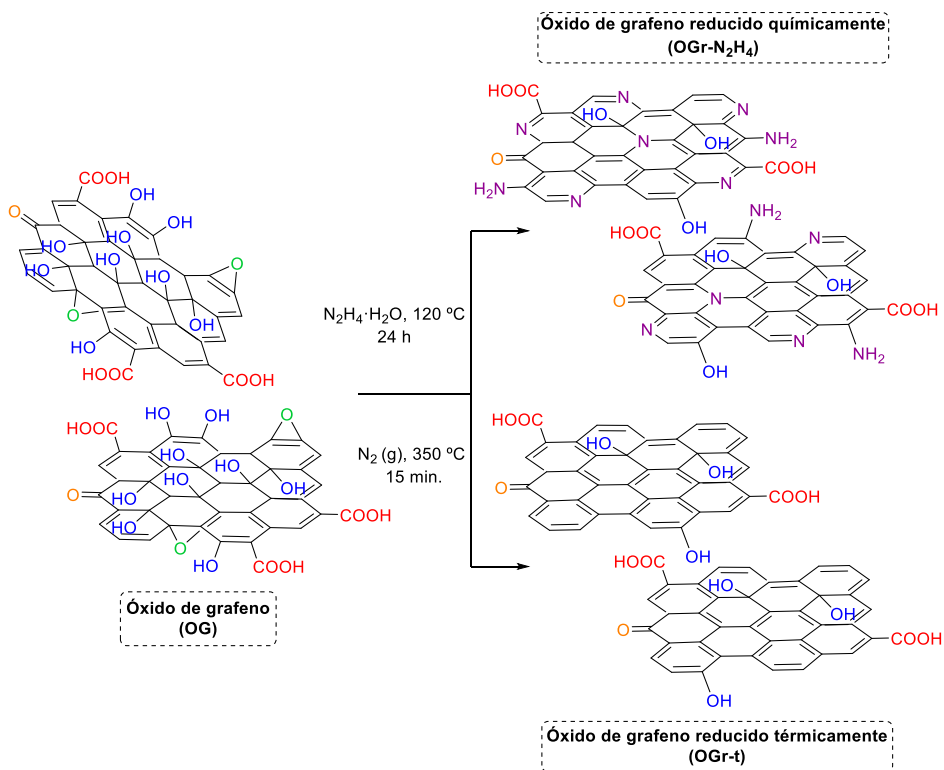


Figura 6. 17. Representación de la reducción química con hidrazina o térmica del OG para la síntesis de OGr-N₂H₂ y OGr-t.

el OG en agua mediante sonicación y adicionando posteriormente hidrazina, para finalmente mantener la mezcla de reacción a reflujo por 24 horas.⁵⁸ Es importante recordar que, al utilizar este agente reductor, se suele obtener OGr con grupos funcionales nitrogenados en su estructura. Por otra parte, el OGr-t se obtuvo tras calentar el OG bajo flujo de N₂ con una rampa de 5 °C/min hasta 350 °C durante 15 minutos.⁹⁹ En este caso, la reducción del OG ocurre en un solo paso sin ser necesaria su exfoliación previa, y suelen aparecer vacantes de átomos de carbono en el plano basal del OGr-t. Además, también se adquirió OGr comercial (OGr-C) de la empresa Merck, con el fin de incluir este material en nuestro estudio y poder comparar más adelante el comportamiento de diferentes soportes en el proceso de anclaje de los complejos de Pd.

Así, una vez sintetizados o adquiridos los diferentes materiales de tipo grafeno, se procedió a llevar a cabo su caracterización. Como se puede observar en la Tabla 6.1, los resultados de análisis elemental parecen indicar que la oxidación del grafito tuvo lugar satisfactoriamente, ya que el porcentaje de carbono en este material pasa de ser del >99.9%, debido a la ausencia de grupos funcionales en su estructura (Tabla 6.1, entrada 1), al 42.3% en el OG (Tabla 6.1, entrada 2), debido a la incorporación de grupos funcionales oxigenados en este material.¹¹⁴ Además, si se calcula el porcentaje teórico de oxígeno, en ausencia de impurezas, este pasa de ser del 0% en el grafito al 53.9% en el OG, apoyando esta idea. Por otra parte, el porcentaje de carbono en los OGr aumenta hasta el 62.2 - 80.2% (Tabla 6.1, entradas 3 - 5), confirmándose el éxito del proceso de reducción.¹¹⁴ De igual manera que antes, si se considera la ausencia de impurezas, el porcentaje de oxígeno en estos materiales reducidos baja hasta el 15.7 - 31.3%. Es importante observar que los materiales sintetizados o adquiridos presentan diferentes grados de reducción, siendo el OGr-C el material más reducido y el OGr-N₂H₄ el menos. También es importante hacer hincapié en que tanto el OGr-N₂H₂ como el OGr-C contienen en su estructura nitrógeno, un 5.4% en el caso de OGr-N₂H₂ y un 3.5% en el caso de OGr-C, debido al uso de hidrazina durante el proceso de reducción mediante el que se han obtenido estos materiales (Tabla 6.1, entradas 3 y 5). Finalmente, la presencia de azufre en el OG y en el OGr-t puede explicarse por la utilización de H₂SO₄ en el método de Hummers mejorado (Tabla 6.1, entrada 2 y 4).

Tabla 6. 1. Porcentaje de C, N, S e H de grafito, OG y de los diferentes OGr.

Entrada	Material	C (%) ^a	N (%) ^a	S (%) ^a	H (%) ^a
1	Grafito	>99.9	0.0	0.0	0.0
2	OG	42.3	0.0	1.3	2.5
3	OGr-N ₂ H ₄	62.2	5.4	0.0	1.1
4	OGr-t	72.7	0.0	0.4	0.6
5	OGr-C	80.2	3.5	0.0	0.6

^aResultados obtenidos tras analizar mediante análisis elemental el grafito y los diferentes materiales derivados del grafeno.

A continuación, estos materiales se analizaron mediante difracción de rayos X, tal y como se muestra en la Figura 6.18. Así, el difractograma de rayos X del grafito muestra la presencia de los patrones característicos a valores de 2θ de 26.6, 42.6, 44.6, 54.6, 77.6, 83.7 y 87.0° que se corresponden, respectivamente, con los planos (002), (100), (101), (004), (110), (112) y (006) (JCPDS n° 75-2078).²³⁵ La forma de estos picos era estrecha y de elevada intensidad, especialmente el que aparece a 2θ de 26.6°, lo que sugiere una elevada cristalinidad y orden en la estructura del grafito.²³⁶ Además, se pudo determinar a partir del pico a 2θ 26.6° que la distancia entre las diferentes láminas que conforman este material, d , es de 0.355 nm.²³³ Por otra parte, en el patrón de difracción del OG se observó la aparición de un pico ancho a 11.5° que se corresponde con el plano (001) del OG y a partir del cual se pudo determinar que la distancia interlamilar en este material es de 0.759 nm, lo cual encaja con la incorporación de funcionalidades oxigenadas a su estructura y la intercalación de moléculas de agua entre sus láminas, lo que conlleva a su separación.^{76,78,102} También se determinó que el plano característico del grafito a 26.6° no está presente en el patrón de difracción del OG, lo que sugiere que la oxidación del grafito de partida ha tenido lugar satisfactoriamente. Además, la forma del pico característico del OG es ancha y de menor intensidad, lo que estaría indicando que el OG tiene una estructura más amorfa y desordenada que el grafito.²³⁶

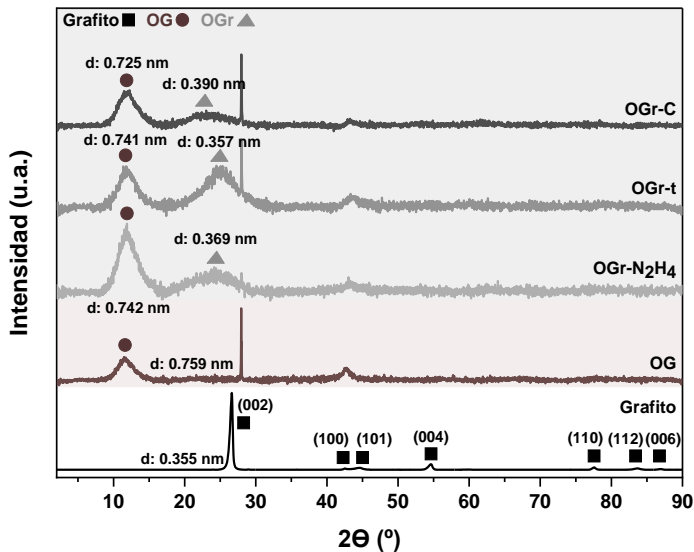


Figura 6. 18. Patrones de difracción de rayos X de grafito, OG, OGr-N₂H₄, OGr-t y OGr-C. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

Por otro lado, en los patrones de difracción de los OGr, aparece una señal a valores de 2θ de alrededor de 24° , a partir de la cual se ha calculado que la distancia interlaminar de estos materiales, d , se encuentra entre 0.357 y 0.390 nm. La aparición de esta señal indicaría que las láminas que conforman el OGr estarían dispuestas más cerca unas de las otras, aunque no tanto como en el grafito, debido a que aún siguen teniendo funcionalidades oxigenadas en su estructura que impiden que se vuelvan a apilar completamente.^{58,99,102} Además, la forma de esta señal fue bastante ancha y poco definida, especialmente en el OGr-N₂H₄ y OGr-C, lo que sugiere que la estructura en estos materiales es amorfa y poco ordenada.²³⁶ Es importante resaltar que en los difractogramas de los OGr se detectó la señal característica del OG que suele aparecer a 11.5° , aunque en estos casos desplazada hacia valores de ángulo mayor, lo que implica una disminución de la distancia entre las láminas de los materiales reducidos (0.741 - 0.725 nm) en comparación con el OG. Además, estas bandas resultaron ser más anchas que la del OG de referencia, lo que sugiere una estructura aún más amorfa y desordenada.²³⁶ Todo esta información confirma que el OG no se ha llegado a reducir completamente, por lo que las láminas de los materiales reducidos aún se encuentran bastante separadas entre sí, lo que implicaría que los OGr analizados están, en realidad, parcialmente reducidos.²³⁷ Finalmente, es importante resaltar que el pico observado a 28° en los difractogramas de rayos X del OG, y de los OGr, se debe a un artefacto experimental adquirido durante la realización del análisis.

Con el fin de estudiar con mayor profundidad las propiedades estructurales y electrónicas de estos materiales, se procedió a analizarlos mediante espectroscopía Raman, utilizando para ello un láser con una longitud de onda de excitación de 514 nm. Generalmente, en los espectros Raman de los materiales de tipo grafeno se observan dos bandas principales, denominadas D y G, que aparecen alrededor de 1350 y 1580 cm⁻¹, respectivamente, y otras dos de menor intensidad llamadas 2D y D+G que aparecen a valores aproximadamente de 2700 y 2950 cm⁻¹, respectivamente.^{238,239} La banda D está relacionada con el desorden o distorsión de la matriz grafénica, apareciendo únicamente en materiales que posean defectos en su estructura.^{78,102,238,239} Por otro lado, la banda G se asocia con la presencia de átomos de carbono con hibridación sp^2 y la banda 2D da información del número de capas que conforman el material así como de su desorden estructural.^{78,102,238,239} La banda D+G es debida a la combinación de las bandas D y G.^{232,239} Por otro lado, la relación entre la intensidad relativa de la banda D respecto a la G (I_D / I_G) se puede utilizar como un indicador para cuantificar el grado de desorden alcanzado en este tipo de materiales.^{101,102,106,237} Teniendo en cuenta todo esto, se esperaría que el espectro de Raman del grafeno perfecto, sin defectos en su estructura

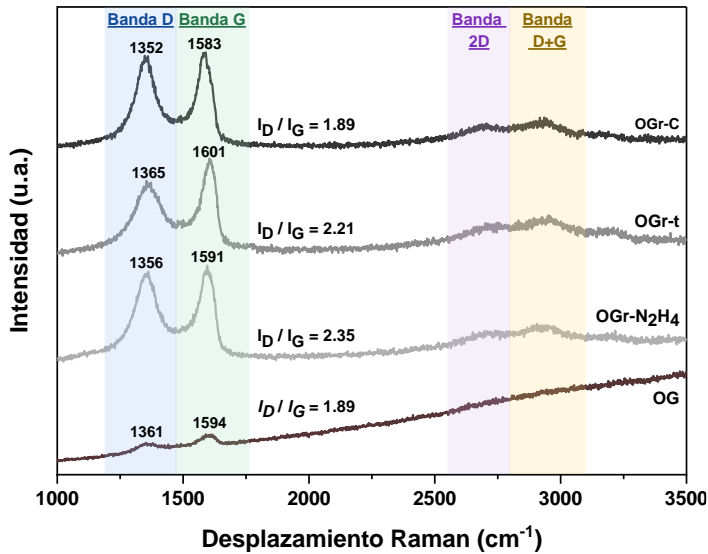


Figura 6. 19. Espectros de Raman de OG, OGr-N₂H₄, OGr-t y OGr-C en donde se destaca la presencia de las bandas características de este tipo de materiales. I_D / I_G hace referencia a la relación entre la intensidad relativa de la banda D respecto a la G como medida del grado de desorden alcanzado en cada material.

y perfectamente exfoliado, estuviera constituido únicamente la banda G y 2D. Como se puede observar en la Figura 6.19, en los espectros de Raman de las matrices gráficas analizadas se detectaron las bandas de D y G de elevada intensidad a valores de alrededor de 1359 y 1592 cm^{-1} , respectivamente, que indican la presencia de defectos y de átomos de carbono con hibridación sp^2 en estos materiales. Además, la banda 2D resultó ser ancha y de baja intensidad, llegando inclusive a no apreciarse en el caso del OG, lo que podría sugerir que estos materiales están constituidos por varias láminas y que además presentan defectos estructurales.¹⁰² Por último, a partir de la relación I_D / I_G se pudo determinar que el OGr-N₂H₄ ($I_D / I_G = 2.35$) fue el material con mayor grado de desorden en su estructura, a diferencia del OGr-C ($I_D / I_G = 1.89$) que resultó ser el menos desordenado de la serie.

A continuación, estos materiales se analizaron mediante FTIR, empleando para ello una pastilla de color negro obtenida tras mezclar el material a analizar con KBr, lo cual implica que las bandas obtenidas en los espectros son anchas y poco definidas, pudiéndose llegar a solapar unas con otras. Así, en el espectro del OG se detectó la presencia de una banda ancha a 3442 cm^{-1} que se corresponde con la vibración de los grupos hidroxilos presentes en el material, así como de las moléculas de agua que puede

haber en él (Figura 6.20).^{76,233,240} Además, también se observaron bandas de menor intensidad a 1816, 1742, 1627 y 1385 cm^{-1} que se pueden relacionar con la vibración de los enlaces C=O de cetonas, C=O de ácidos carboxílicos, C=C y C-O, respectivamente.^{76,233,240} Por otra parte, las bandas observadas en los espectros de los OGr resultaron ser muy poco intensas, impidiendo distinguirlas. Esto puede ser debido a la naturaleza de estos materiales que los hace inadecuados para ser analizados mediante esta técnica.¹⁰¹

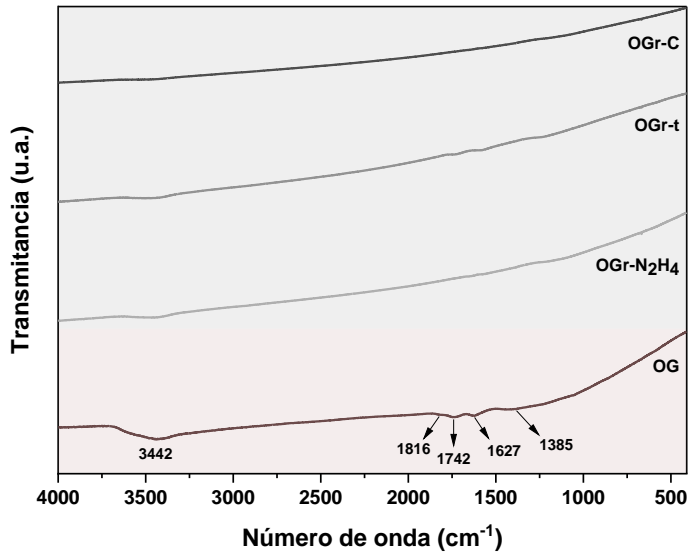


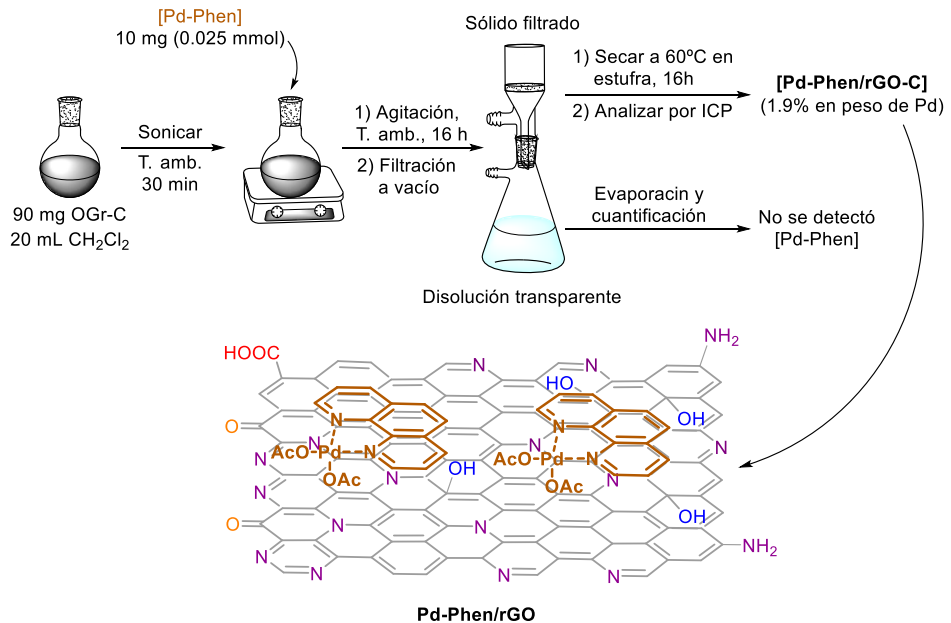
Figura 6. 20. Espectros de FTIR de OG, OGr-N₂H₄, OGr-t y OGr-C.

6.3.2.2. Síntesis y caracterización de los materiales híbridos obtenidos tras la inmovilización de complejos de Pd sobre matrices gráficas mediante interacciones no covalentes

6.3.2.2.1. Síntesis y caracterización de [Pd-Phen/OGr-C]

Una vez obtenidos y caracterizados adecuadamente los complejos de Pd y los soportes de tipo grafeno (apartados 6.3.1 y 6.3.2.1), se procedió a inmovilizar estos complejos sobre las matrices gráficas siguiendo un procedimiento experimental descrito en la bibliografía (apartado 6.5.2.2 de la sección experimental).¹⁵¹ Inicialmente, se sintetizó el material [Pd-Phen/OGr-C] obtenido tras soportar el complejo de [Pd-Phen] sobre el OGr-C, tal y como se representa en el Esquema 6.3. De esta manera, sobre una suspensión de OGr-C en diclorometano, previamente sonicada durante 30 minutos, se añadió el complejo de [Pd-Phen] y la suspensión oscura resultante se mantuvo en agitación

constante a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la suspensión se filtró a vacío obteniendo, por una parte, un sólido oscuro identificado como [Pd-Phen/OGr-C], que se secó, se disgregó y se analizó por ICP para conocer la cantidad exacta de Pd que contenía el material y, por otra, una disolución incolora que se evaporó y se pesó. Concretamente, los resultados de ICP mostraron que el material [Pd-Phen/OGr-C] contenía un 1.9% en peso de Pd. Por otra parte, es importante considerar que una disolución de [Pd-Phen] en diclorometano es de color amarilla, mientras que las aguas de filtración obtenidas después de la síntesis de este material fueron incoloras, lo que podría ser un primer indicativo de que la totalidad del complejo se incorporó al OGr-C. Igualmente, se procedió a evaporar estas aguas de filtración sin llegarse a obtener ningún tipo de residuo sólido, resultado indicativo de que todo el complejo [Pd-Phen] había sido soportado.



Esquema 6. 3. Procedimiento experimental utilizado para la síntesis del material de [Pd-Phen/OGr-C].

Dado que, como se verá más adelante en este capítulo, este material es el que se utilizó mayoritariamente para las pruebas catalíticas, y con el fin de evitar problemas de reproducibilidad, esta síntesis se repitió para 60 lotes de este material, que una vez sintetizados se juntaron para considerarlos como un único material de [Pd-Phen/OGr-C].

Tras haber completado la síntesis de [Pd-Phen/rGO-C], se procedió a caracterizar este material empleando diferentes técnicas analíticas. Como se puede observar en la Tabla 6.2, los resultados del análisis elemental mostraron que el contenido de carbono disminuyó un 2.9% en el material híbrido en comparación con el soporte, mientras que el porcentaje de nitrógeno e hidrógeno apenas aumentó. Como ya se comentó anteriormente, tras analizar el material funcionalizado con el complejo por ICP se determinó que su contenido en Pd es de un 1.9% en peso, aunque teóricamente se esperaría un 2.7%. Este desfase puede atribuirse al error experimental del propio de análisis o a la acumulación de pequeños errores producidos durante la síntesis de los 60 lotes que constituyen a [Pd-Phen/rGO-C]. Por otro lado, también se determinó que el área BET de [Pd-Phen/OGr-C] es considerablemente inferior a la del OGr de partida, tal y como han descrito otros autores que ocurre durante la síntesis de este tipo de materiales.^{151,153}

Tabla 6. 2. Porcentaje de C, N, S, H y Pd y área BET del OGr-C y de [Pd-Phen/OGr-C].

Entrada	Material	C (%) ^a	N (%) ^a	S (%) ^a	H (%) ^a	Pd (%) ^b	BET (m ² /g) ^c
1	OGr-C	80.2	3.5	0.0	0.6	-	363.6
2	[Pd-Phen/OGr-C]	77.3	3.8	0.0	0.8	1.9	208.3

^aResultados obtenidos tras analizar mediante análisis elemental los materiales grafénicos. ^bResultados obtenidos tras determinar el contenido de Pd en de [Pd-Phen/OGr-C] mediante ICP. ^cValores calculados a partir de la isoterma de adsorción de N₂ (método BET).

A continuación, el material [Pd-Phen/rGO-C] se analizó mediante difracción de rayos X, sin que se llegaran a detectar diferencias significativas cuando se comparó su patrón de difracción con el del del soporte de partida (Figura 6.21). Únicamente resultó llamativo que el espacio interlaminar del material híbrido disminuyó con respecto al de OGr-C, pudiendo esto ser un indicativo de que el complejo de geometría plana se encuentre estabilizado mediante interacciones de tipo $\pi - \pi$ con el soporte de tipo grafeno.¹⁵³ También es importante remarcar que no se detectaron señales características de nanopartículas de Pd de un tamaño superior a 4 - 5 nm en el material híbrido, por lo que en principio se podría descartar su presencia.

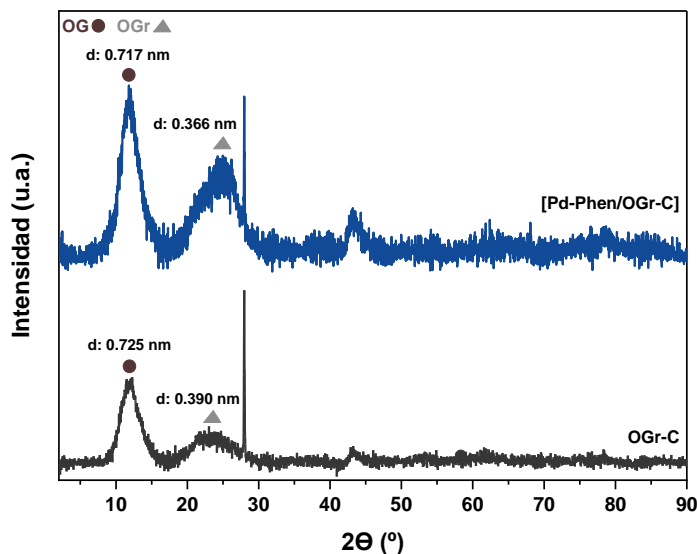


Figura 6. 21. Patrones de difracción de rayos X de OGr-C y [Pd-Phen/OGr-C]. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

En este punto, se decidió analizar el material funcionalizado mediante espectroscopía Raman, empleando en primer lugar un láser de excitación de 514 nm, tal y como se muestra en la Figura 6.22, a. De esta manera, en el espectro del material se observan las señales características del soporte (Figura 6.19), aunque los máximos de las bandas D y G se desplazan ligeramente hacia valores superiores, pudiendo ser esto debido a las interacciones de tipo π establecidas entre el complejo y el OGr.¹⁵¹ Por otra parte, la relación I_D / I_G es sutilmente superior en [Pd-Phen/OGr-C] en comparación con el soporte de partida (1.94 vs. 1.89, respectivamente), lo que sugiere que el material híbrido tiene un mayor grado de desorden que el OGr debido, probablemente, a su funcionalización con el complejo de Pd.¹²⁸ Por otra parte, tanto el OGr, el material híbrido y el complejo de [Pd-Phen] se analizaron de nuevo mediante esta técnica, pero empleando un láser de excitación de 325 nm. Como se puede observar en la Figura 6.22, b, aunque las señales características del complejo no se aprecian claramente en el [Pd-Phen/OGr-C], la señal característica de este complejo a 1453 cm^{-1} se puede observar en el material híbrido, lo que podría estar indicando el correcto anclaje de este complejo sobre el OGr-C.

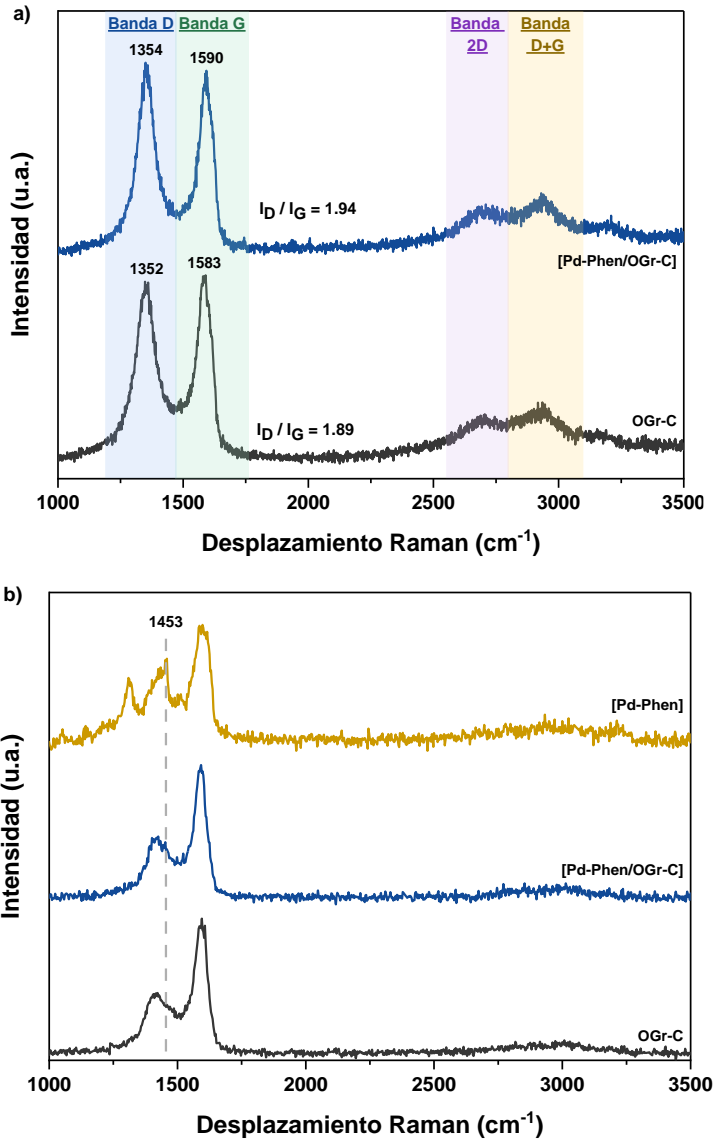


Figura 6. 22. Espectros de Raman de OGr-C, [Pd-Phen/OGr-C] y [Pd-Phen] adquiridos con un láser de a) 514 nm y b) 325 nm.

A continuación, el material [Pd-Phen/OGr-C] se analizó por espectroscopía IR, sin que se pudieran llegar a distinguir las señales del complejo en el material híbrido debido, probablemente, a la baja intensidad de estas señales en el material o a su propia

naturaleza, que lo hace inadecuado para ser analizado mediante esta técnica (Figura 6.23).^{101,151,153}

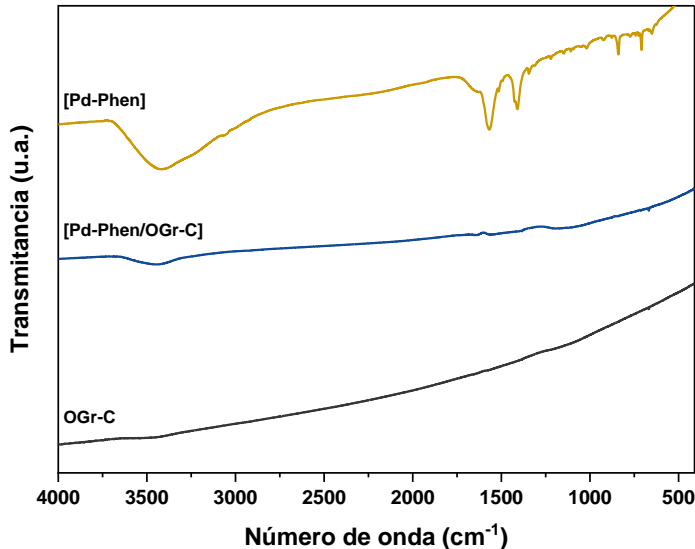


Figura 6. 23. Espectros de FTIR de OGr, [Pd-Phen/OGr-C] y [Pd-Phen].

Con el fin de caracterizar mediante otra técnica el material [Pd-Phen/OGr-C], se preparó una suspensión del mismo en metanol (10^{-5} M), que se sonicó durante 5 minutos y, posteriormente, se analizó mediante espectroscopía UV-Vis. Como se puede observar en la Figura 6.24, en el espectro del material híbrido se puede llegar a intuir la presencia de la banda característica del complejo de [Pd-Phen] que aparece alrededor de 274 nm, aunque no puede llegar a distinguirse claramente, a diferencia de lo que les ocurre a otros autores cuando analizan mediante esta técnica materiales similares al nuestro.^{128,151,153} Esto puede ser debido a que el complejo de [Pd-Phen] se encuentre muy bien estabilizado sobre el OGr-C y, por tanto, no llegue a pasar a disolución durante la preparación de la muestra antes del análisis. Este experimento también se llevó a cabo utilizando otros disolventes con propiedades fisicoquímicas diferentes como por ejemplo diclorometano, cloroformo o DMF, o manteniendo la muestra en sonicación durante diferentes tiempos, aunque en todos los casos se obtuvieron resultados similares a los comentados anteriormente.

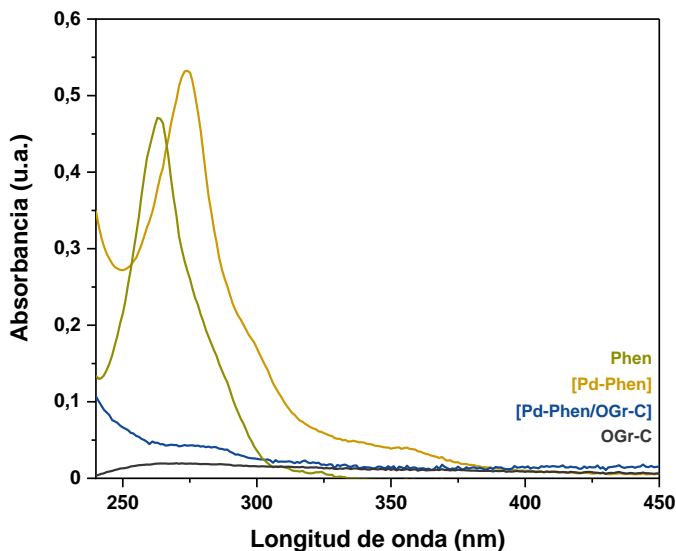


Figura 6. 24. Espectros de UV-Vis de OGr-C, [Pd-Phen/OGr-C], [Pd-Phen] y Phen hechos en metanol con una concentración de 10^{-5} M.

Para continuar con la caracterización de este nuevo material, se decidió llevar a cabo un análisis termogravimétrico en atmósfera de aire y compararlo con el mismo análisis de [Pd-Phen] y OGr. Como se muestra en la Figura 6.25, el OGr-C demostró ser estable hasta alrededor de 530 °C, momento en el que se detectó una importante pérdida de masa que se puede atribuir a la pérdida de los grupos funcionales oxigenados más estables y a los átomos de carbono con hibridación sp^2 dispuestos hexagonalmente en este material.²⁴¹ Además, la elevada estabilidad térmica del OGr-C puede ser atribuida al hecho de que este material se encuentra dopado con nitrógeno.^{241,242} Por otra parte, en el caso del complejo de [Pd-Phen] se observaron dos pérdidas de masa importantes a 240 y 275 °C que se pueden relacionar con la descomposición de los grupos acetato coordinados al Pd²⁴³ y de la fenantrolina,²⁴⁴ respectivamente. La señal observada alrededor de 800 °C se puede atribuir a la formación de Pd metálico a partir de PdO.^{128,243} Finalmente, el material híbrido [Pd-Phen/OGr-C] mostró un perfil de descomposición térmico diferente a los del complejo y soporte, demostrando una mayor estabilidad que la que tiene el complejo de [Pd-Phen] libre,¹⁵³ y una menor estabilidad que el soporte, lo cual confirmaría la formación del híbrido. Es importante comentar que las pérdidas de materia detectadas por debajo de 100 °C pueden ser explicadas por la pérdida del agua adsorbida a la superficie de estos compuestos.

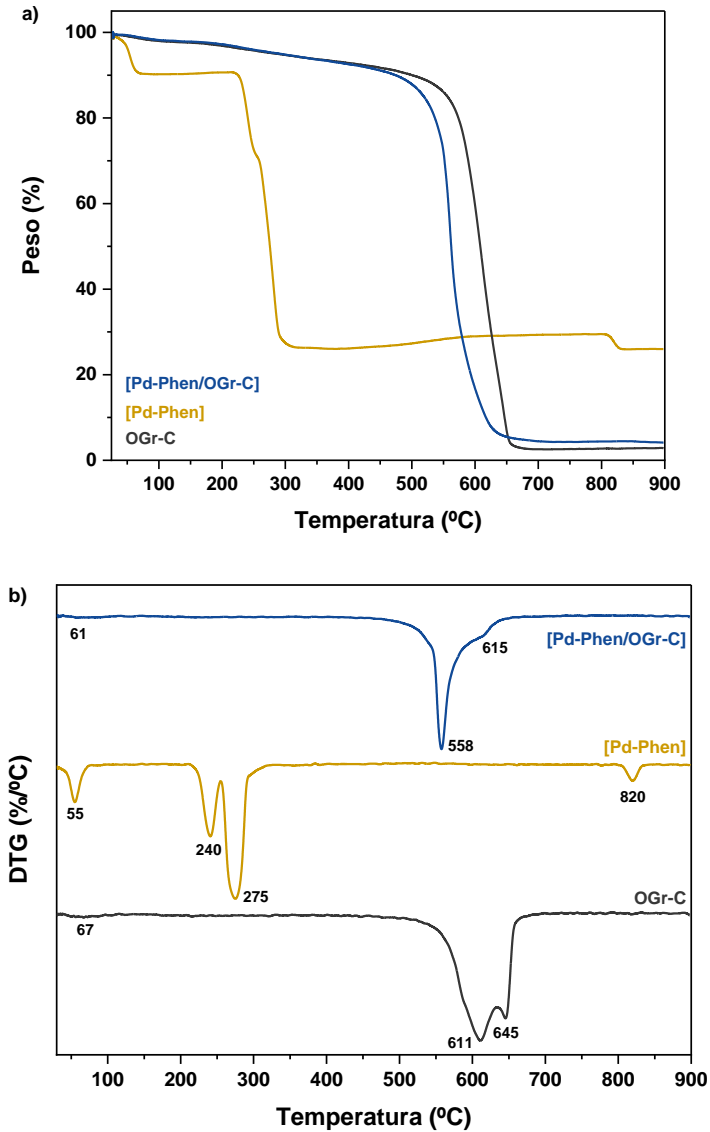
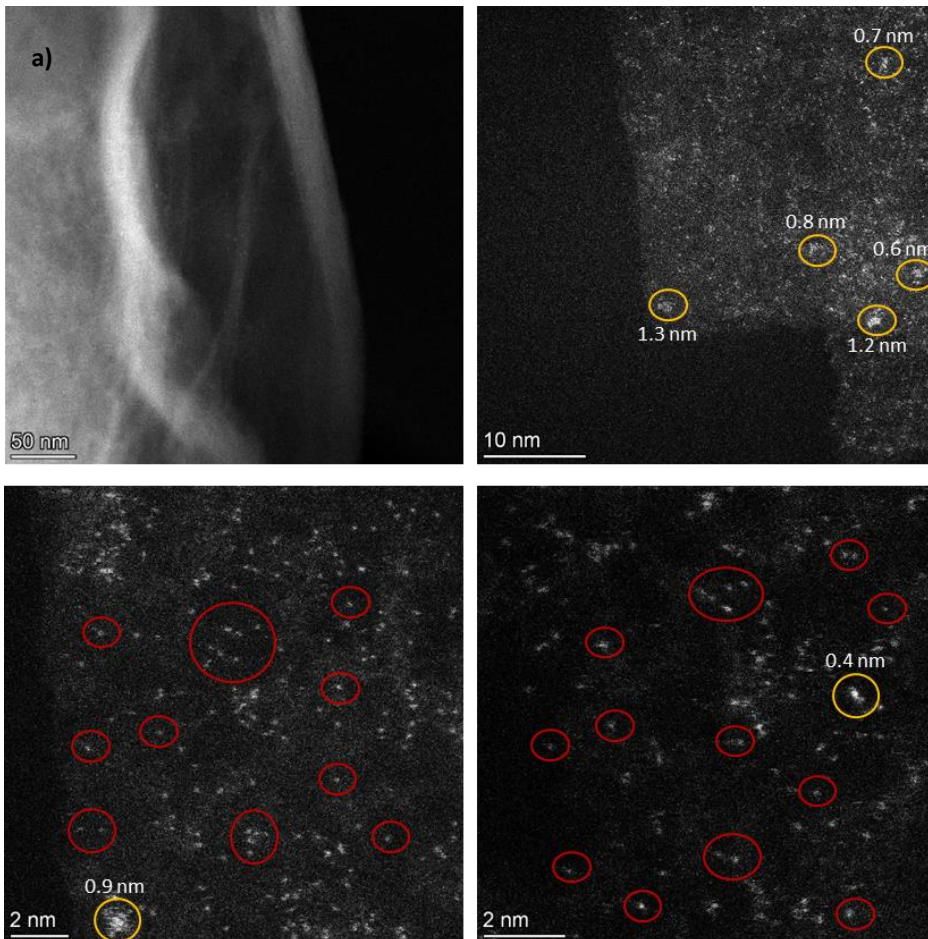


Figura 6. 25. Perfiles de a) TG y b) DTG del OGr, [Pd-Phen] y [Pd-Phen/OGr].

Hasta este punto se había confirmado que el material [Pd-Phen/OGr-C] contenía Pd en su estructura, y que algunas de sus propiedades tales como distancia interlaminar, espectro Raman o comportamiento termogravimétrico se habían alterado de una forma compatible con la presencia del complejo [Pd-Phen] estabilizado en la superficie del

soporte de tipo grafeno. Así, para confirmar la presencia de las especies de Pd como átomos aislados estabilizados por el ligando Phen en la superficie del OGr-C, se pensó en observar este material mediante HAADF-HRSTEM. Estas medidas fueron realizadas por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la Universidad de Cádiz utilizando el microscopio electrónico de transmisión TITAN3 THEMIS 60-300 de alta resolución. Como se puede observar en la Figura 6.26, a, el Pd en el material [Pd-Phen/OGr-C] se encuentra mayoritariamente en forma de átomos aislados (círculos rojos) coexistiendo, principalmente, con clústeres de Pd (círculos amarillos) de tamaño pequeño y mediano (< 1.5 nm) y con alguna nanopartícula de un tamaño superior a 1.5 nm (círculos azules).²⁴⁵ Además, el mapeo de STEM-EDX (Figura 6.26, b) confirmó que el Pd está



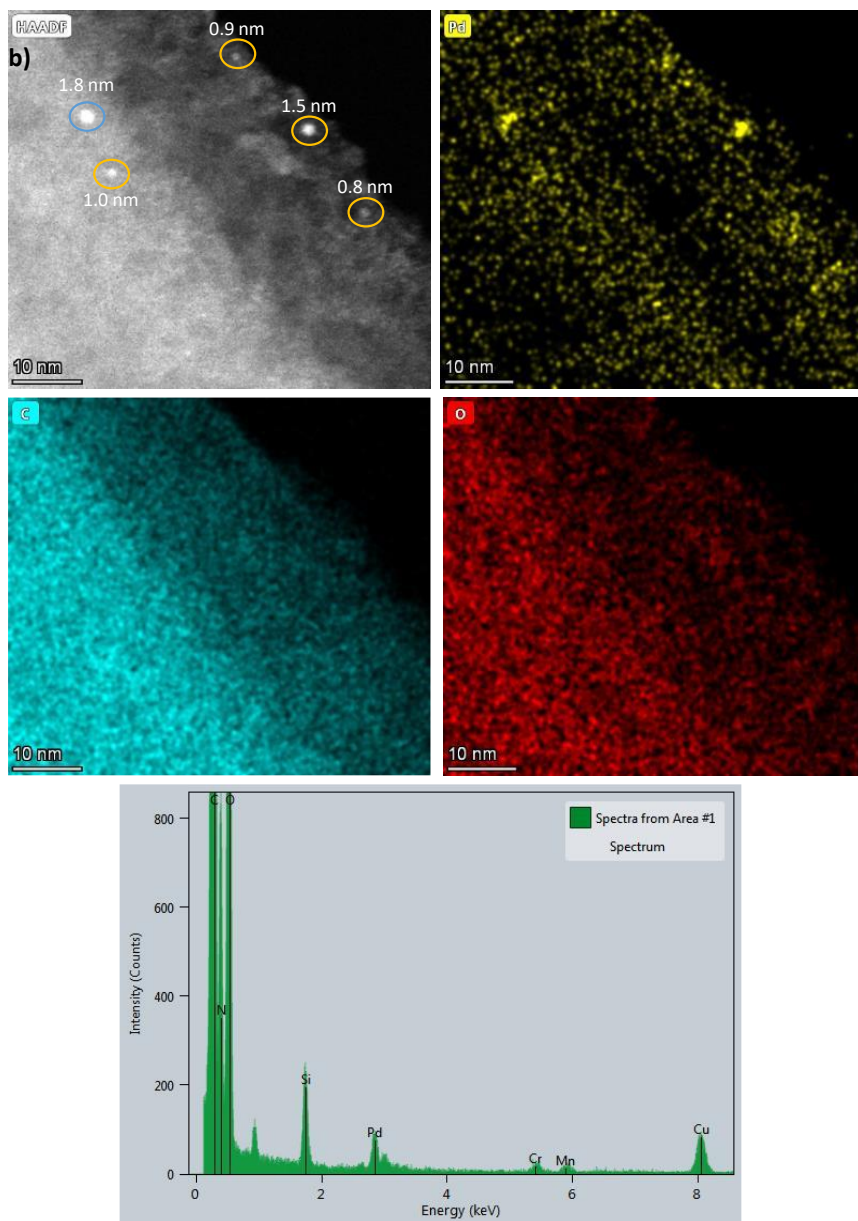


Figura 6. 26. a) Imágenes de HAADF-HRSTEM y b) mapa de STEM-EDX de Pd, C y O de [Pd-Phen/OGr-C]. Los cirulos rojos hacen referencia a los átomos aislados, los amarillos a los clústeres y los azules a las nanopartículas de Pd. Los análisis se han realizado por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

distribuido uniformemente a lo largo de la matriz de OGr-C. Es importante resaltar que la síntesis de materiales heterogéneos basados en metales en forma de átomos aislados soportados sobre matrices sólidas y con una carga metálica de alrededor del 2% es un reto,²⁴⁶ por lo que la obtención de este tipo de material mediante esta estrategia es interesante. Por otra parte, en la Figura 6.57 de la sección experimental, se muestran las imágenes de HAADF-HRSTEM del OGr-C así como su mapa de STEM-EDX, el cual muestra la presencia de Mn y Cr en la estructura de esta matriz, debido posiblemente a restos de estos metales que se han utilizado durante su síntesis.

Finalmente, con el fin de confirmar el estado de oxidación de las especies de Pd presentes en el material [Pd-Phen/OGr-C], se procedió a analizar tanto este material como el complejo [Pd-Phen] mediante XPS (Figura 6.27 y Figura 6.56, a, de la sección experimental). Así, en el espectro de XPS de Pd 3d del material [Pd-Phen/OGr-C] se detectó un doblete a 338.2 eV ($3d_{5/2}$) y 343.5 eV ($3d_{3/2}$), valores correspondientes al Pd(II), y muy similares a los obtenidos para el complejo [Pd-Phen], confirmando la correcta inmovilización del mismo sobre el OGr-C.^{128,153}

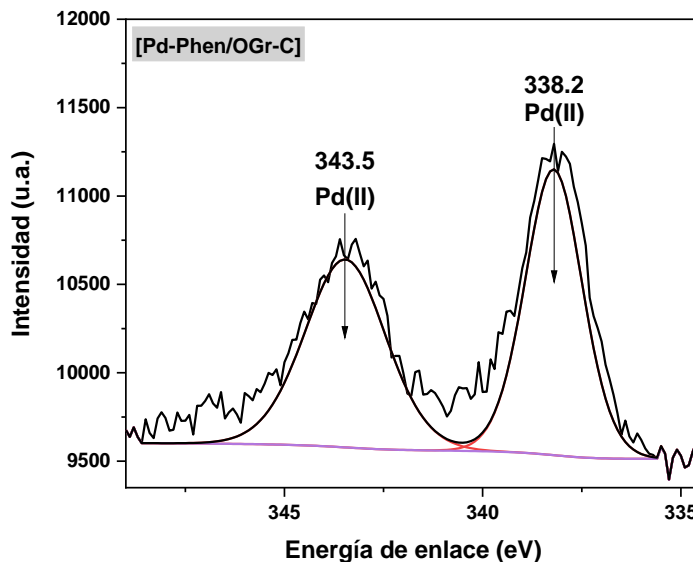


Figura 6. 27. Espectro de XPS de Pd 3d de [Pd-Phen/OGr-C].

6.3.2.2.2. Síntesis y caracterización de [C1/OGr-C]

Una vez obtenido y caracterizado adecuadamente el material híbrido de [Pd-Phen/OGr-C], se quiso estudiar la influencia del empleo de un complejo conteniendo un ligando

que coordinaba al Pd mediante la unidad de *o*-fenantrolina también, pero con una superficie π más extendida en la síntesis de este tipo de materiales. Con este fin se preparó el material de [C1/OGr-C] siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de [Pd-Phen/OGr-C] (Esquema 6.3), empleando también 0.025 mol (14 mg) de [C1]. En este caso las aguas de filtración obtenidas sí tenían cierto color anaranjado característico de las disoluciones de [C1], siendo este el primer indicio de que no todo el complejo se había soportado. Tras evaporar estas aguas de filtración, se obtuvieron 1.3 mg de un sólido naranja que se analizó por ^1H -RMN y se caracterizó como [C1]. Es importante comentar que en esta ocasión se prepararon cinco lotes diferentes del material heterogéneo y al final de su proceso de síntesis se juntaron para ser considerado el conjunto como un único material llamado [C1/OGr-C] y, así evitar problemas de reproducibilidad. Como se muestra en la Tabla 6.3, una vez sintetizado este material se analizó mediante análisis elemental e ICP, pudiendo determinarse que, como ocurre en el caso de [Pd-Phen/OGr-C] (Tabla 6.2), el porcentaje de carbono en el material híbrido disminuyó respecto al soporte, mientras que los porcentajes de nitrógeno e hidrógeno aumentaron. También se vio que la carga de Pd en este material resultó ser de 1.7% (Tabla 6.3, entrada 2), aunque teóricamente, considerando que se ha soportaron 12.7 mg de complejo, se esperaría un 2.7% de metal. Este desfase en los resultados se puede atribuir al error experimental de la técnica o a la acumulación de pequeños errores durante la síntesis de los cinco lotes de [C1/OGr-C].

Tabla 6. 3. Porcentaje de C, N, S, H y Pd del OGr-C y de [C1-Phen/OGr-C].

Entrada	Material	C (%) ^a	N (%) ^a	S (%) ^a	H (%) ^a	Pd (%) ^b
1	OGr-C	80.2	3.5	0.0	0.6	-
2	[C1/OGr-C]	77.1	4.2	0.0	0.8	1.7

^aResultados obtenidos tras analizar mediante análisis elemental los materiales grafénicos. ^bResultados obtenidos tras determinar el contenido de Pd en [C1/OGr-C] mediante ICP.

A continuación, este nuevo material se analizó mediante difracción de rayos X, sin apreciarse variaciones significativas en su patrón de difracción respecto al del soporte (Figura 6.44 de la sección experimental). En este caso tampoco se observaron las señales características de nanopartículas de Pd de un tamaño superior a 4 - 5 nm y la distancia interlamina del material híbrido fue menor en comparación con el soporte, pudiendo

ser esto indicativo de que en este material el complejo también se encuentra interaccionando con el soporte mediante interacciones $\pi - \pi$, tal y como ocurre en el caso de [Pd-Phen/OGr-C] (Figura 6.21).¹⁵³

Por otra parte, en la Figura 6.51 de la sección experimental se muestra el espectro Raman de [C1/OGr-C] adquirido con un láser de excitación de 514 nm. En este caso, el hecho de que las bandas D y G, características de matrices gráficas, aparezcan un poco desplazadas hacia valores de mayor desplazamiento Raman y que la relación I_D / I_G sea también ligeramente superior con respecto a la del OGr-C, puede ser indicativo de que el complejo [C1] se haya soportado mediante interacciones de tipo π sobre este derivado del grafeno, tal y como ya se ha explicado en la Figura 6.22, a.^{128,151}

De igual manera a como se hizo con [Pd-Phen/OGr-C], el material de [C1/OGr-C] también se analizó mediante esta técnica empleando un láser de 325 nm (Figura 6.28, a). En este caso, se ve como claramente las señales del complejo aparecen en el material híbrido, aunque un poco desplazadas por la posible interacción de éste con el soporte, lo que estaría indicando que este complejo se ha soportado adecuadamente sobre el OGr-C. El hecho de que en el material [C1/OGr-C] este efecto se observe con mayor claridad que para el caso de [Pd-Phen/OGr-C] (Figura 6.22, b), puede deberse a la mayor presencia de anillos aromáticos en [C1], ya que las señales correspondientes a las vibraciones de los enlaces C=C de estos grupos, que suelen aparecer entre 1200 y 1600 cm^{-1} ,²⁴⁷ son más importantes.

Además, como se representa en la Figura 6.53 de la sección experimental, [C1/OGr-C] se analizó mediante espectroscopía IR, aunque en este caso tampoco se pudieron llegar a detectar las señales del complejo en el material híbrido, al igual que ocurrió con [Pd-Phen/OGr-C] (Figura 6.23), debido posiblemente a la propia naturaleza del material.^{101,151,153}

En la Figura 6.28, b se representa el espectro de UV-Vis de [C1/OGr-C] obtenido tras analizar una suspensión previamente sonicada de este material en cloroformo (10^{-6} M), en comparación con los espectros UV-Vis del complejo, el ligando y el material [OGr-C]. En este caso sí se observó claramente la presencia de las señales características del complejo en el espectro del material híbrido, lo que apoyaría la idea de que este complejo se ha soportado adecuadamente sobre el OGr-C.^{128,151,153}

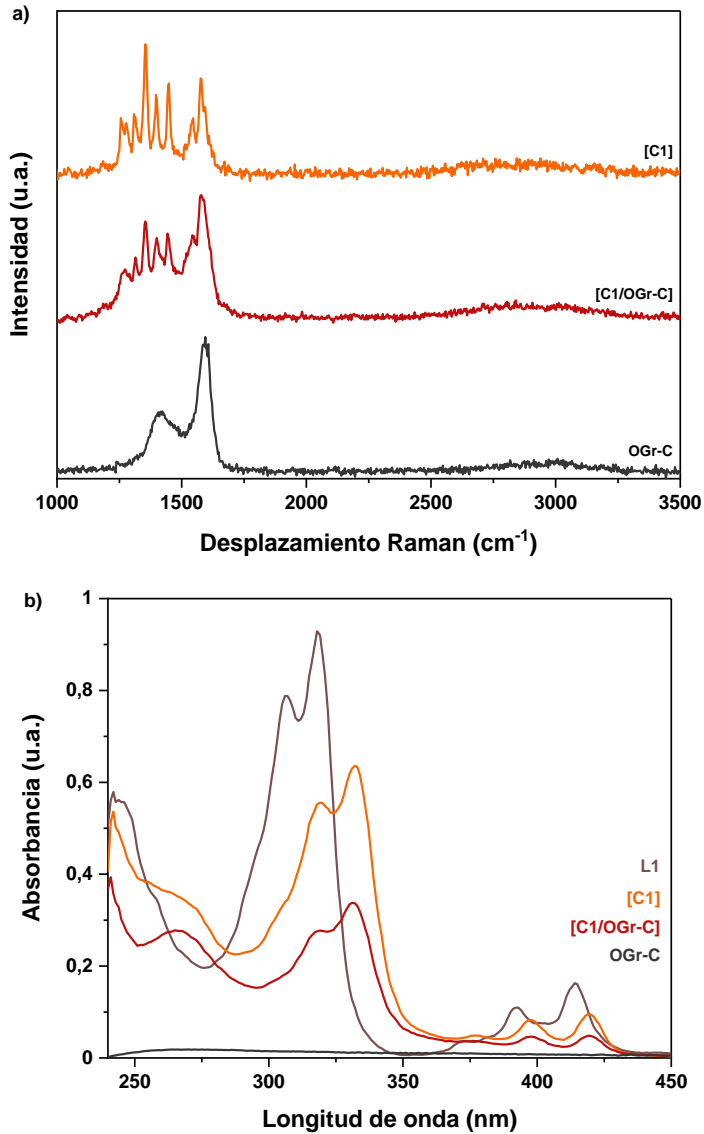


Figura 6. 28. a) Espectros de Raman de OGr-C, [C1/OGr-C] y [C1] adquiridos con un láser de 325. b) Espectros de UV-Vis de OGr-C, [C1/OGr-C], L1 y [C1] hechos en cloroformo con una concentración de 10^{-6} M.

En este punto se decidió analizar mediante TGA el material [C1/OGr-C] así como su correspondiente complejo de Pd, [C1], tal y como se representa en la Figura 6.55 de la sección experimental. El complejo [C1] mostró dos pérdidas de materia relevantes a 261

y 334 °C que se pueden asociar con la descomposición de los grupos acetato coordinados al Pd²⁴³ y del ligando L1, respectivamente.²⁴⁸ En este caso, también se observó una señal a 820 °C que se puede relacionar con la formación de Pd metálico a partir del PdO.^{128,243} Por otra parte, el material híbrido [C1/OGr-C] demostró tener un comportamiento parecido a [Pd-Phen/OGr-C], mostrando ser más estable térmicamente que el complejo pero ligeramente más inestable que el soporte, ya que su principal pérdida de masa se observó a 563 °C, de manera similar a lo ocurrido con con [Pd-Phen/OGr-C] (Figura 6.25).¹⁵³

Finalmente, en la Figura 6.58, a, de la sección experimental se muestran las imágenes de HAADF-HRSTEM de [C1/OGr-C] obtenidas en colaboración con el grupo del Prof. Calvino, que indican que el Pd en este material se encuentra distribuido en forma de átomos aislados acompañados de clústeres y nanopartículas de Pd de tamaños entre 0.7 - 1.5 nm y 1.7 - 3 nm, respectivamente. Tal y como se comentó para el material similar [Pd-Phen/OGr-C], la especie mayoritaria parecen ser los átomos aislados.²⁴⁵ Por otra parte, el mapeo de STEM-EDX (Figura 6.58, b, de la sección experimental) confirmó la distribución homogénea del Pd en el soporte grafénico, por lo que parece ser que el ligando L1 es capaz de estabilizar los átomos de Pd en [C1/OGr-C], de forma similar a como ocurre con [Pd-Phen/OGr-C] (Figura 6.26).

En base a los resultados de caracterización de [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C] obtenidos hasta este punto, se puede concluir que los complejos de [Pd-Phen] y [C1] se han logrado soportar adecuadamente sobre el OGr-C mediante interacciones de tipo π , aunque las imágenes de microscopía electrónica han mostrado la presencia algunas nanopartículas y clústeres de Pd acompañando a los átomos aislados de Pd, que parecen ser las especies mayoritarias de estos materiales. Por lo tanto, esto estaría indicando que los ligandos Phen y L1 son capaces de estabilizar a las especies aisladas de Pd sobre matrices grafénicas mediante un contacto íntimo del metal y el material de tipo grafeno.

6.3.2.2.3. Optimización de la síntesis de [Pd-Phen/OGr-C]

Como se comentará más adelante (apartado 6.3.3.2), el material híbrido [Pd-Phen/OGr-C] resultó ser catalíticamente más activo en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos en comparación con [C1/OGr-C]. Por este motivo, se decidió explorar la influencia de diferentes parámetros de síntesis en la estructura final de este tipo de material, tales como la cantidad de complejo a soportar o el tipo de soporte grafénico utilizado usando [Pd-Phen].

De esta manera, se llevó a cabo la síntesis de los materiales [Pd-Phen(5mg)/OGr-C] y [Pd-Phen(20mg)/OGr-C] en los que se intentaron soportar 5 mg (0.012 mmol) y 20 mg (0.05 mmol) de [Pd-Phen], respectivamente, sobre 90 mg de OGr-C, siguiendo el procedimiento general descrito para la síntesis de [Pd-Phen/OGr-C] (Esquema 6.3). Como se muestra en la entrada 1 de la Tabla 6.4, en el primer caso se logró soportar la totalidad del complejo en el OGr-C, obteniendo un porcentaje experimental de Pd medido por ICP del 1.1 %. Sin embargo, en el caso de [Pd-Phen(20mg)/OGr-C], tan solo se lograron soportar 10 mg del complejo, detectándose en las aguas de filtración la presencia de un sólido amarillo identificado por RMN de ^1H como el complejo [Pd-Phen] de partida.

Tabla 6. 4. Cantidades de [Pd-Phen] soportadas sobre OGr-C y porcentajes de Pd en los materiales híbridos.

Entrada	Material	[Pd-Phen] inicial (mg)	[Pd-Phen] Soportado (mg) ^a	Pd (%) teórico	Pd (%) real ^b
1	[Pd-Phen(5mg)/OGr-C]	5	5	1.3	1.1
2	[Pd-Phen/OGr-C]	10	10	2.7	1.9
3	[Pd-Phen(20mg)/OGr-C]	20	10	2.7	2.1

^aResultados obtenidos por diferencia entre la cantidad de [Pd-Phen] añadida al principio de la síntesis de cada material híbrido y la obtenida tras su filtración al cabo de 16 horas. ^bPorcentaje de Pd medido por ICP.

Una vez sintetizados, estos materiales se analizaron mediante difracción de rayos X, observándose para ambos materiales el mismo patrón de difracción que el del soporte (Figura 6.45 de la sección experimental). Es de destacar que para ambos materiales pudo calcularse una distancia interlamina similar a la de [Pd-Phen/OGr-C], es decir, ligeramente inferior a la del soporte. Además, en estos casos tampoco se llegaron a detectar las señales características de nanopartículas de Pd de tamaños superiores a 4 - 5 nm.

Para finalizar con la optimización de [Pd-Phen/OGr-C], se decidió estudiar la influencia de la matriz gráfenica empleada como soporte en la preparación de este material. De esta manera, se sintetizaron los materiales de [Pd-Phen/OG], [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] y [Pd-Phen/OGr-t] empleando para ello el procedimiento general descrito en el esquema 6.3, pero utilizando en cada caso el soporte correspondiente. Como se muestra en la Tabla 6.5, en el caso de [Pd-Phen/OG] y [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] se logró soportar la totalidad del

complejo inicial, mientras que en el caso de [Pd-Phen/OGr-t] tan solo se lograron anclar 3.8 mg de los 10 mg iniciales de [Pd-Phen]. Al analizar cada uno de estos materiales por ICP, se pudo determinar como el porcentaje de Pd en [Pd-Phen/OG] y [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] fue de alrededor del 2.2%, mientras que en [Pd-Phen/OGr-t] fue de tan solo un 0.9%.

Por otra parte, los resultados de análisis elemental de estos materiales muestran como en los dos soportes que no contenían nitrógeno en su estructura, OG y OG-t, aparece un porcentaje significativo de este elemento (Tabla 6.5, entradas 1 y 3). Esto se puede explicar por la estabilización en su superficie del complejo de [Pd-Phen]. Además, este porcentaje también aumenta ligeramente en [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] (Tabla 6.1, entrada 3 respecto a Tabla 6.5, entrada 2). El porcentaje de carbono también aumentó para [Pd-Phen/OG] y [Pd-Phen/OGr-N₂H₄], mientras que disminuyó para [Pd-Phen/OGr-t] (Tabla 6.1 en comparación con la Tabla 6.5).

Tabla 6. 5. Porcentaje de C, N, S, H y Pd de los materiales de [Pd-Phen/suporte].

Entrada	Material	[Pd-Phen] Soportado (mg) ^a	C (%) ^b	N (%) ^b	S (%) ^b	H (%) ^b	Pd (%) ^c
1	[Pd-Phen/OG]	10	43.6	0.9	1.1	2.5	2.3
2	[Pd-Phen/OGr-N ₂ H ₄]	10	69.2	5.9	0.0	1.0	2.1
3	[Pd-Phen/OGr-t]	3.8	67.6	0.3	0.6	0.9	0.9

^aResultados obtenidos por diferencia entre la cantidad de [Pd-Phen] añadida al principio de la síntesis de cada materia y la obtenida tras su filtración al cabo de 16 horas. ^bResultados obtenidos tras analizar mediante análisis elemental los materiales de [Pd-Phen/suporte]. ^cResultados obtenidos tras determinar el contenido de Pd en [Pd-Phen/suporte] mediante ICP.

Estos materiales con diferentes soportes también se caracterizaron mediante difracción de rayos X (Figuras 6.46 - 6.48 de la sección experimental), obteniendo en todos los casos patrones de difracción muy similares a los de los soportes de partida. Tal y como ocurría en los otros materiales, en todos los casos se calcularon distancias interlaminares inferiores a las de los soportes y en ningún caso se observaron las señales características de nanopartículas de tamaños superiores a 4 - 5 nm.

Por otra parte, todos estos materiales se analizaron mediante espectroscopía Raman empleando para ello un láser de excitación de 514 nm (Figura 6.52 de la sección

experimental). En estos espectros se confirmó la presencia de las bandas características D y G de estos materiales y se observó un ligero desplazamiento de las mismas a valores superiores. Esto puede interpretarse como un indicativo de las interacciones de tipo π establecidas entre el complejo y los soportes.¹⁵¹ Además, en todos los casos, a excepción del material de [Pd-Phen/OG], se vio como la relación I_D / I_G fue un poco superior en los materiales funcionalizados con respecto a los soportes, lo que implica que estos materiales híbridos tienen un mayor grado de desorden que sus correspondientes soportes, debido probablemente a su funcionalización con [Pd-Phen].¹²⁸ Hay que tener en cuenta que en los espectros de Raman del OG y [Pd-Phen/OG] (Figura 6.19 y Figura 6.52 de la sección experimental) presentaron fluorescencia, lo cual implica una menor intensidad de sus señales Raman.

A pesar de que en los otros materiales analizados no se había obtenido mucha información de sus espectros de FTIR, estos experimentos también se llevaron a cabo para los materiales con diferentes soportes (Figura 6.54 de la sección experimental). Así, en los casos de los materiales con OGr-N₂H₄ y OGr-t no se llegaron a apreciar las señales del complejo, sin embargo en el espectro de [Pd-Phen/OG] si se observaron algunas señales que se pueden asociar con el complejo, aunque de baja intensidad por la superposición con las señales del OG y un poco desplazadas por la posible interacción de [Pd-Phen] con el propio soporte.^{151,153}

Finalmente, para confirmar la presencia de especies de Pd(II) en estos materiales, se llevó a cabo su análisis mediante XPS. Como se muestra en la Figura 6.56 de la sección experimental, los espectros de Pd 3d de estos materiales mostraron un doblete a 338.1 - 338.3 eV (3d_{5/2}) y 343.4 - 343.6 eV (3d_{3/2}) característicos de Pd(II), confirmando de esta manera el anclaje del complejo de [Pd-Phen] a estos soportes.^{128,153}

Como se explicará más adelante, el material de [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] resultó ser bastante activo como catalizador en la reacción que ha sido de interés para nuestro estudio, por lo que de entre los materiales obtenidos con diferentes soportes se seleccionó este para analizarlo mediante HAADF-HRSTEM (Figura 6.59 de la sección experimental). Así, se pudo comprobar como en este material el Pd se encuentra en forma de átomos aislados junto con bastantes clústeres y algunas nanopartículas de entre 1.6 a 2.1 nm. Además, el mapeo de STEM-EDX reveló que el Pd se encuentra uniformemente distribuido sobre el OGr-N₂H₄, por lo que de nuevo parece ser que el ligando Phen es capaz de estabilizar las especies moleculares de Pd en este tipo de materiales. Por otra parte, en la Figura 6.60 de la sección experimental se muestran las imágenes de HAADF-HRSTEM del soporte OGr-N₂H₄ así como su mapa de STEM-EDX.

De toda esta serie de resultados podemos concluir que el complejo [Pd-Phen] es capaz de estabilizarse tanto en la superficie de materiales grafénicos de tipo OGr o OG, alcanzando un máximo de % en peso de Pd de alrededor del 2% para los OGr dopados con nitrógeno o el óxido de grafeno (OG). Si analizamos la naturaleza de los materiales de tipo OGr (% de C entre 62.2 y 80.2) respecto al OG (% de C de 42.3) podemos deducir que el tipo de interacciones que pueden establecer estos soportes con el complejo de [Pd-Phen] deben ser distintas, al menos parcialmente, dado que el material de tipo óxido de grafeno tiene un mayor número de grupos funcionales oxigenados que rompen la estructura aromática del sistema y pueden dar lugar a otro tipo de interacciones con el complejo. Para descartar que en el caso del material [Pd-Phen/OG] lo que esté ocurriendo no sea el soporte del ligando y la formación de nanopartículas o clústeres de Pd, se llevó a cabo un experimento de espectroscopía UV-Visible con este material. Se preparó una suspensión de este material en metanol (10^{-5} M) que previamente se sonicó durante 10 minutos, y como se muestra en la Figura 6.29, se pudo comprobar la presencia únicamente del complejo en este material híbrido sin llegar a observar las señales del ligando Phen. Esta prueba, aunque no aclara el tipo de interacciones que se pueden estar estableciendo, parece apuntar a que se preserve la naturaleza del complejo en el material. Además, cabe destacar que el hecho de que en este material el

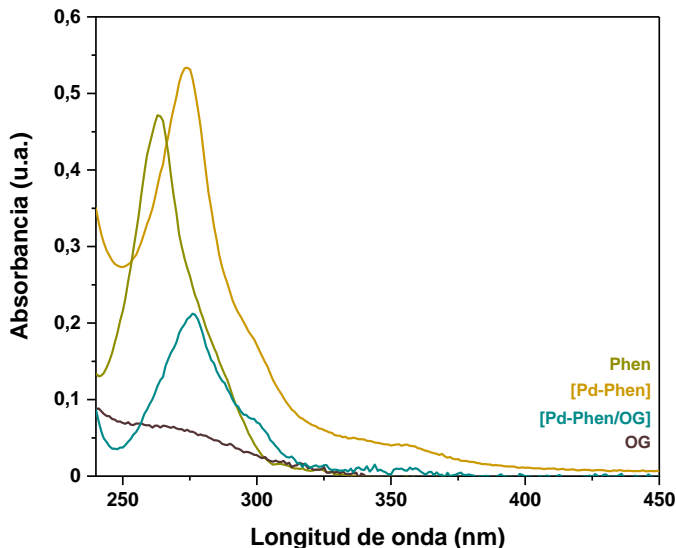


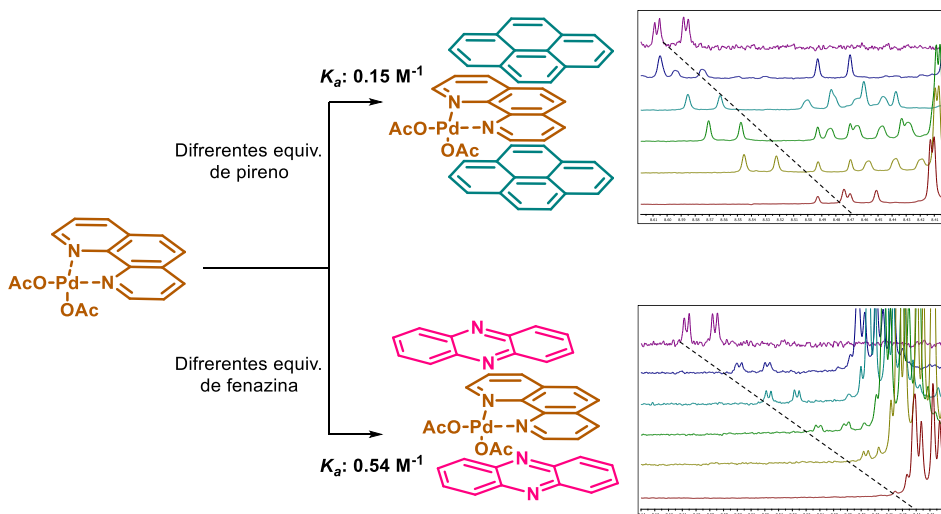
Figura 6. 29. Espectros de UV-Vis de OG, [Pd-Phen/OG], [Pd-Phen] y Phen hechos en metanol con una concentración de 10^{-5} M.

complejo [Pd-Phen] haya sido capaz de pasar a disolución después de sonicar, cosa que no ocurre con [Pd-Phen/OGr-C], indica que el tipo de estabilización del complejo en este caso es diferente y, probablemente, más lábil.

Otro de los resultados más interesantes y en el que detuvimos nuestra atención fue en el hecho de que el soporte OGr-t, que no contenía nitrógeno en su estructura, fuera capaz de estabilizar una cantidad de complejo significativamente menor. De hecho, tal y como se ha comentado anteriormente, tan solo un 38% del [Pd-Phen] inicial logró soportarse en OGr-t. Dado que el ligando *o*-fenantrolina que forma parte del complejo a estabilizar tiene dos átomos de nitrógeno en su estructura aromática, esto nos hizo pensar que se estaba dando un efecto por el cual nuestro complejo se estabilizaba mejor en superficies aromáticas que contuvieran nitrógeno en su estructura. Para comprobar esta hipótesis, se decidió calcular la constante de asociación (K_a) entre [Pd-Phen] y un compuesto modelo del OGr-t, como puede ser el pireno, y la constante correspondiente con un compuesto modelo de los OGr dopados con nitrógeno, como puede ser la fenazina. Esto se llevó a cabo empleando el tratamiento de Benesi - Hildebrand, el cual se puede aplicar a espectroscopía de RMN ^1H mediante la medida del cambio en el desplazamiento químico de las señales del complejo [Pd-Phen] al entrar en contacto con el aditivo a estudiar, según la ecuación 6.3:

$$1/\Delta\delta = 1/(K_a \times \Delta\delta_{\max} \times [\text{H}]) + 1/\Delta\delta_{\max} \text{ (Ecuación 6.3)}$$

En donde $\Delta\delta$ hace referencia a la variación en el desplazamiento químico de la señal de [Pd-Phen] tomada como referencia, [H] es la concentración del aditivo de π -stacking utilizado y K_a es la constante de asociación.^{249,250} El procedimiento experimental detallado seguido para llevar a cabo este estudio se explican en el apartado 6.5.4 de la sección experimental. Así, se pudo estimar que la K_a para los agregados formados entre [Pd-Phen] y pireno o fenazina fue de 0.15 y 0.54 M^{-1} respectivamente, lo que indicaría una mayor afinidad para establecer interacciones de tipo π - π -stacking entre [Pd-Phen] y fenazina (Esquema 6.4). Por lo tanto, en base a estos resultados se puede afirmar que como [Pd-Phen] tiene mayor afinidad para establecer interacciones de tipo π con compuestos aromáticos nitrogenados, algo similar podría ocurrir con los OGr, es decir, que el hecho de que este complejo se ancle cuantitativamente sobre el OGr-C y OGr- N_2H_4 puede ser debido de la presencia de nitrógeno en estos soportes, mientras que en el caso del OGr-t que no posee nitrógeno en su estructura, el complejo no se logra soportar cuantitativamente.



Esquema 6. 4. Representación de los agregados formados mediante interacciones de tipo π entre [Pd-Phen] (marrón) y pireno (verde) o fenazina (rosa), y los espectros de $^1\text{H-NMR}$ obtenidos de cada experimento que se han utilizados para el cálculo de la correspondiente K_a .

Una vez completada la síntesis y caracterización de los complejos de [Pd-Phen] y [C1] así como de los diferentes soportes de tipo grafeno y de los materiales híbridos derivados de inmovilizar los complejos de Pd sobre estas matrices gráficas, se procedió a evaluar su actividad catalítica en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos.

6.3.3. Estudio de la reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por materiales gráficas con complejos de Pd estabilizados en su superficie

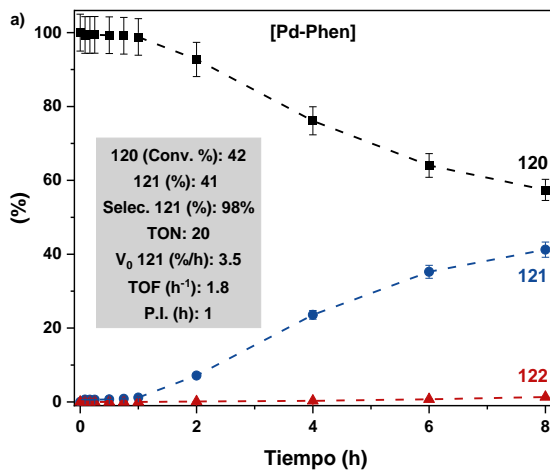
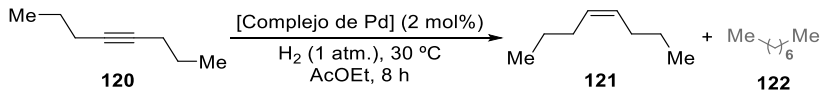
6.3.3.1. Evaluación de la actividad catalítica de los complejos de [Pd-Phen] y [C1]

Tal y como se ha explicado en la introducción de este capítulo, existen varios ejemplos en la literatura de procesos de semi-hidrogenación de alquinos catalizados por complejos metálicos coordinados a ligandos nitrogenados (Figura 6.11),^{206–208} así como por materiales de tipo grafeno.^{128,210,212–217} Por ello, pensamos que era buena idea probar nuestros materiales en esta reacción.

Con este fin, se decidió en primer lugar evaluar la actividad catalítica de los complejos de [Pd-Phen] y [C1] en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos. Como sustrato modelo se seleccionó el 4-octino **120** en presencia de un 2 mol% de catalizador, 1 atm. de H_2 , acetato de etilo (AcOEt) como disolvente y a 30 °C (Figura 6.30). Como se puede

observar en los perfiles cinéticos de estas reacciones, ambos complejos presentaron cierta actividad en el proceso, logrando obtener como producto de reacción 4-octeno **121** con muy buenas selectividades. Concretamente, en el caso del complejo [Pd-Phen] se obtuvo un 42% de conversión del alquino de partida **120**, un rendimiento del alqueno **121** del 41% (98% de selectividad) y únicamente un 1% de octano **122** como producto de sobre-hidrogenación al cabo de 8 horas (Figura 6.30. a). Por otro lado, el complejo [C1], dio lugar a una conversión de **120** y un rendimiento de **121** de tan solo un 8% (>99% de selectividad) y no se llegó a detectar la formación del alcano **122** tras 8 horas de reacción (Figura 6.30. b). Además, en ambos casos la selectividad del proceso respecto a la formación del isómero Z fue superior al 96%. Es interesante señalar que para ambos complejos se observó la existencia de un periodo de inducción (P.I.) que resultó ser de 1 hora en el caso de la reacción catalizada por [Pd-Phen] y de 2 horas al utilizar el complejo [C1].

Teniendo en cuenta que los complejos presentaron cierta actividad, decidimos evaluar los materiales [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C] como catalizadores de en esta misma reacción.



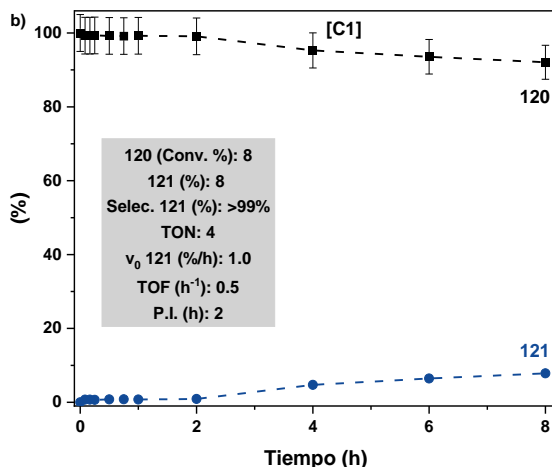


Figura 6. 30. Perfiles cinéticos de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** empleando como catalizadores los complejos de: a) [Pd-Phen] y b) [C1]. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), complejo de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

6.3.3.2. Evaluación de la actividad catalítica de [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C]

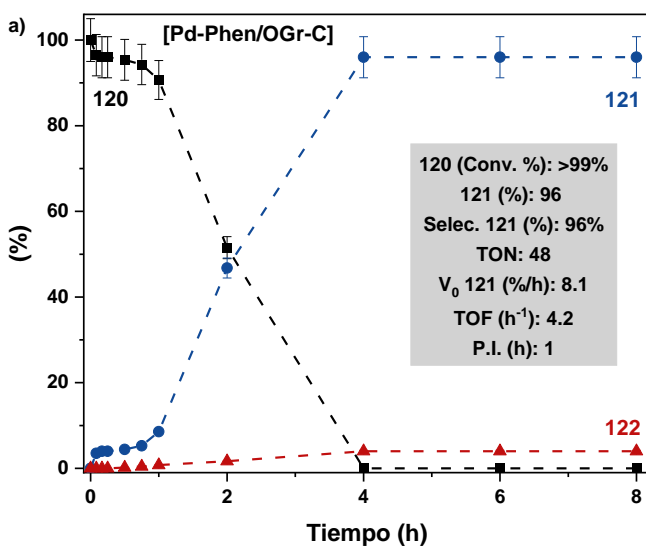
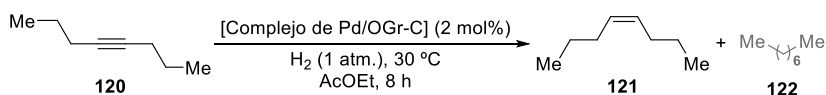
En la Figura 6.31 se muestran los perfiles cinéticos obtenidos al utilizar [Pd-Phen/OGr-C] y [C1/OGr-C] como catalizadores de la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino **120** en las mismas condiciones que las utilizadas para los complejos. Así, puede observarse que estos materiales son mucho más activos que los correspondientes catalizadores homogéneos (Figura 6.30). Concretamente, en el caso de la reacción mediada por [Pd-Phen/OGr-C] se logró alcanzar un 96% de rendimiento del alqueno **121** al cabo de 4 horas, detectándose únicamente un 4% del alcano **122** como subproducto del proceso y pudiéndose calcular unos valores de TON y TOF de más del doble que en la reacción hecha con el complejo homogéneo de [Pd-Phen]. En el caso del material C1/OGr-C (Figura 6.31, b), los resultados fueron similares (99% de conversión y selectividad con solo un 1% del subproducto **122** a las 6 horas de reacción) y el cambio fue todavía más espectacular con respecto a los resultados del complejo homogéneo [C1] como catalizador.

Estos resultados son muy interesantes ya que estarían sugiriendo que el soporte de tipo grafeno es capaz de cambiar las propiedades del complejo de manera que lo convierte

en un catalizador mucho más activo. Sin embargo, tampoco se puede descartar que este efecto venga influenciado por la presencia de algunos clústeres o nanopartículas pequeñas de Pd en el material.

También es importante destacar que para ambos materiales una vez se ha alcanzado una conversión completa del alquino **120**, no se observó un aumento del producto de sobre-hidrogenación **122** con el tiempo (Figura 6.31), lo cual indica su alta selectividad y puede ser una ventaja práctica. Al igual que ocurre con los complejos, ambos materiales presentan un periodo de inducción de 1 hora y son selectivos a la formación del isómero Z en un 90%.

Aunque ambos materiales son muy activos, si los comparamos, el catalizador [Pd-Phen/OGr-C] resultó ser más eficiente catalíticamente que el de [C1/OGr-C] en términos de velocidad inicial y de TOF, de hecho solo precisa de 4 horas para llegar al máximo rendimiento del producto **121**, mientras que el caso de [C1/OGr-C] se necesitan 6 horas.



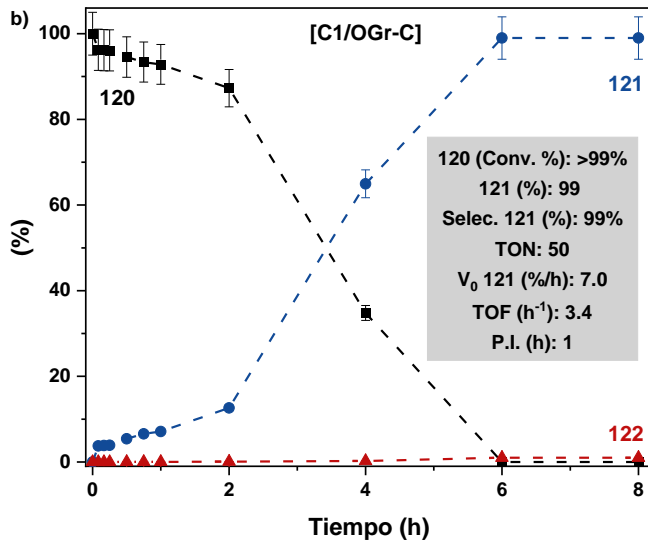
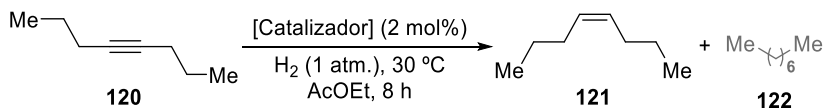


Figura 6. 31. Perfiles cinéticos de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** empleando como catalizadores los materiales híbridos de: a) [Pd-Phen/OGr-C] y b) [C1/OGr-C]. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), Catalizador de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. El TON y el TOF se han calculado considerando que todo el metal es igual de activo. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

En este punto, se quiso comprobar que el ligando Phen o el soporte de OGr-C no eran capaces de mediar este proceso. Los resultados de la Tabla 6.6 constatan que la presencia del Pd es necesaria para que la reacción pueda tener lugar (Tabla 6.6, entradas 4 y 5).

Tabla 6. 6. Experimentos control de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



Entrada ^a	Catalizador	Conv. 120 (%) ^c	Selec. 121 (%) ^c	v _o (%/h) ^c	TON ^d	TOF (h ⁻¹) ^e
1	-	2	>99	n.d.	n.d.	n.d.
2	Phen	2	>99	n.d.	n.d.	n.d.
3	OGr-C	4	>99	n.d.	n.d.	n.d.
4	[Pd-Phen]	42	98	3.5	20	1.8
5^b	[Pd-Phen/OGr-C]	>99	96	8.1	48	4.2

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), Phen (0.5 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%) o OGr-C (14.2 mg) o [Pd-Phen] (1 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%) o [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 4 horas. ^cLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. ^dRendimiento de **121** en función del mol% de Pd considerando que todo el metal es igual de activo. ^eVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd considerando que todo el metal es igual de activo. n.d. = no determinado.

6.3.3.2.1. Optimización de las condiciones de reacción con el material de [Pd-Phen/OGr-C]

Dada la superior actividad catalítica de [Pd-Phen/OGr-C], se decidió utilizar este material para llevar a cabo la optimización de las condiciones reacción. En primer lugar, se estudió cual era la concentración inicial óptima del alquino **120**. Como se muestra en la Figura 6.32, el proceso resultó ser muy dependiente de la concentración inicial del reactivo de partida, ya que cuando la reacción se hizo con una concentración inicial de **120** de 0.064 o 0.25 M, no se superó el 20% de conversión a las 8 horas de reacción, mientras que al usar una concentración inicial de 0.127 M se llegó a un 96% de rendimiento del alqueno **121**. Además, la velocidad inicial del proceso fue también considerablemente superior al usar la concentración inicial de **120** de 0.127 M, que dio lugar a un valor de velocidad inicial de 8.1 %/h, mientras que con las otras dos

concentraciones las velocidades determinadas fueron de 5 y 2.9 %/h. Por otra parte, la selectividad del proceso a la formación del alqueno **121** se mantuvo en las tres reacciones en valores superiores al 92%, detectándose el alcano **122** como único subproducto. También es importante destacar que en los tres casos se observó un periodo de inducción de una hora.

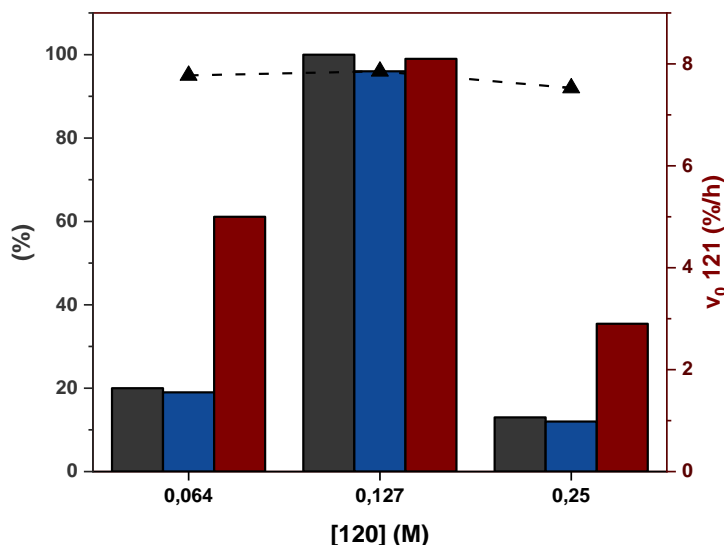
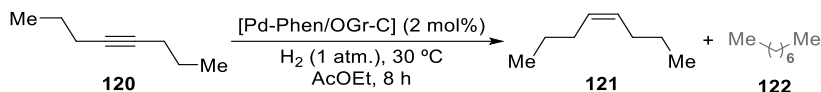
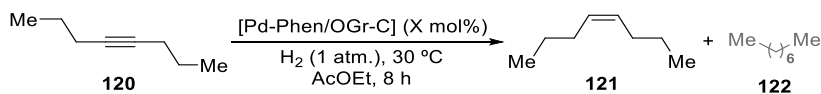


Figura 6. 32. Estudio de la influencia de la concentración inicial de **120** en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (0.064 - 0.25 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris aparece la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo la velocidad inicial de la reacción. Los triángulos unidos por la línea discontinua hacen referencia a las selectividades de las reacciones hacia la formación del producto **121**.

A continuación, se pasó estudiar cuál era la cantidad de Pd más adecuada para este proceso. Como se muestra en la entrada 2 de la Tabla 6.7, al usar una cantidad de Pd superior al 1 mol% se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos del alqueno **121**. Sin embargo, en el caso de la reacción con un 4 mol% de metal la selectividad hacia la formación de **121** fue menor, llegándose a detectar un 9% del alcano **122** (Tabla 6.7, entrada 4). Por otra parte, las reacciones llevadas a cabo con un 1 y un 2 mol% de Pd

dieron resultados muy similares (Tabla 6.7, entradas 2 y 3), siendo la velocidad inicial de la reacción con un 1 mol% de Pd algo mayor. En cambio, en la reacción usando un 2 mol % de Pd se alcanzaron resultados óptimos a un tiempo inferior de 4 horas frente a las 6 horas necesarias cuando se emplea un 1 mol% (a las 4 horas hay un 80% de rendimiento de **121**), por lo que se seleccionó una cantidad catalítica del 2 mol% de Pd como condición óptima. En todas estas reacciones se observó la existencia del periodo de inducción siendo este de 1 hora cuando se usó un mol% de Pd entre 0.5 y 2, y de 30 minutos cuando se empleó un 4 mol%.

Tabla 6. 7. Estudio de la influencia de la cantidad de [Pd-Phen/OGr-C] (mol%) en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



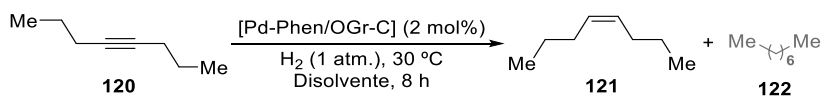
Entrada ^a	Pd (mol%)	Conv. 120 (%) ^d	Selec. 121 (%) ^d	v _o (%/h) ^d	TON ^e	TOF (h ⁻¹) ^f
1	0.5	17	>99	4.2	34	8.5
2^b	1	99	98	9.2	98	9.3
3^c	2	>99	96	8.1	48	4.2
4 ^c	4	>99	91	17.2	23	4.2

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (0.5 - 4 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 6 horas. ^cResultados obtenidos a las 4 horas. ^dLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. ^eRendimiento de **121** en función del mol% de Pd. ^fVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd.

También se quiso evaluar la influencia que tiene el disolvente en el proceso estudiado, pudiéndose determinar que se obtienen los mejores resultados cuando se emplea acetato de etilo (AcOEt) (>99% de conversión de **120** y 96% de selectividad de **121**, Tabla 6.8, entrada 1). Por otra parte, al utilizar 2-metiltetrahidrofurano (2-Me-THF) se logró una conversión completa del reactivo de partida **120** aunque con una menor selectividad con respecto a la formación del alqueno **121** (Tabla 6.8, entrada 2, 80%), mientras que al usar tolueno se logró alcanzar una buena selectividad al alqueno **121** (93%), pero sin alcanzar una conversión completa del alquino **120** a las 8 horas (89%, Tabla 6.8, entrada

3). Finalmente, el empleo de alcoholes implicó que la selectividad de la reacción fuera peor al alcanzar la conversión completa del alquino **120**, ya que en el caso del *iso*-propanol (*i*PrOH) la selectividad de **121** fue tal solo el 65% a las dos horas de reacción mientras que en el caso del metanol (MeOH) ésta fue del 34% cuando la reacción se mantuvo 8 horas (Tabla 6.8, entradas 4 y 5 respectivamente). Además, es importante recordar que, como ya se comentó en el capítulo 5 de la presente tesis doctoral, la guía de selección de disolventes para la industria farmacéutica desarrollada por la CHEM21, clasificó al AcOEt como un disolvente de uso “recomendado”.²⁵¹

Tabla 6. 8. Estudio de la influencia del disolvente en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



Entrada ^a	Disolvente	Conv. 120 (%) ^d	Selec. 121 (%) ^d
1^b	AcOEt	>99	96
2	2-Me-THF	>99	80
3	Tolueno	89	93
4 ^c	<i>i</i> PrOH	>99	65
5	MeOH	81 ^b / >99	95 ^b / 34

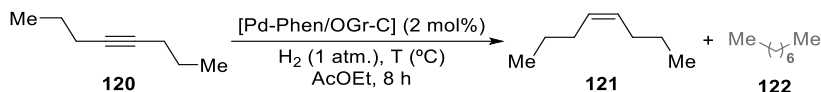
^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y disolvente (1 mL) a 30 °C durante 8 horas.

^bResultados obtenidos a las 4 horas. ^cResultados obtenidos a las 2 horas. ^dLa conversión de **120** y los rendimientos de **121** y **122** se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno.

Para finalizar con la optimización de las condiciones de reacción, se estudió el efecto de la temperatura. Como se puede observar en la Tabla 6.9, a medida que se incrementó la temperatura de reacción, se observó un aumento de la velocidad inicial, lo que también implica un aumento del TOF, alcanzando valores de hasta 28.8 h⁻¹ en el caso de la reacción a 60 °C (Tabla 6.9, entrada 4). También se observó que, al aumentar la temperatura, el periodo de inducción disminuyó paulatinamente, pasando de ser de 1 hora, en el caso de la reacción a 30 °C, hasta desaparecer en la reacción a 60 °C, y siendo de 30 y 10 minutos en las reacciones a 40 y 50 °C, respectivamente. Es de destacar que,

en todos los casos, una vez alcanzada la conversión completa del alquino de partida **120**, no se observó un aumento del subproducto de sobre-hidrogenación **122**, lo que indica la alta selectividad a la semi-hidrogenación de alquinos del sistema desarrollado.

Tabla 6. 9. Estudio de la influencia de la temperatura en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



Entrada ^a	Temperatura (°C)	Conv. 120 (%) ^e	Selec. 121 (%) ^e	v _o (%/h) ^e	TON ^f	TOF (h ⁻¹) ^g
1^b	30	>99	96	8.1	48	4.2
2^c	40	>99	96	21.8	48	10.7
3^d	50	>99	98	40.9	49	20.6
4^d	60	>99	98	56	49	28.8

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a diferentes temperaturas durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 4 horas. ^cResultados obtenidos a las 2 horas. ^dResultados obtenidos a 1 hora. ^eLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. ^fRendimiento de **121** en función del mol% de Pd. ^gVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd.

6.3.3.2.2. Cálculo de la energía de activación

En este punto, se pensó que sería interesante calcular la energía de activación de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por el material [Pd-Phen/OGr-C] y comparar esta energía con la correspondiente a el proceso catalizado por el complejo [Pd-Phen].

Para ello, como se muestra en la Tabla 6.14 de la sección experimental, también se estudió la influencia que tiene la temperatura en la reacción al usar el complejo de [Pd-Phen] como catalizador. De esta manera, se pudo determinar que para alcanzar una conversión casi completa del alquino **120** es necesario utilizar una temperatura de 60 °C (Tabla 6.14 de la sección experimental, entrada 4), aunque para todas las temperaturas se obtuvieron selectividades prácticamente del 99% a la formación del alqueno **121**. Además, el periodo de inducción fue de una hora para la reacción a 30 °C, de 45 minutos

al hacerla a 40 °C y se redujo hasta 30 minutos al llevar a cabo la reacción a 50 y 60 °C. Por otra parte, al aumentar la temperatura se observó un aumento de la velocidad inicial y el TOF de la reacción, alcanzando valores de 31.6 %/h y 16 h⁻¹, respectivamente, en el caso de las reacciones a 60 °C (Tabla 6.14 de la sección experimental, entrada 4). En todas estas reacciones, una vez alcanzada la conversión máxima del alquino de partida **120**, no se observó que aumentara la cantidad del alcano **122** con el tiempo.

Con todos estos datos (Tabla 6.9 y Tabla 6.14 de la sección experimental) y utilizando la ecuación 6.4, se pudieron calcular las energías de activación aparentes (Ea) para la reacción en función de que se utilice como catalizador el complejo [Pd-Phen] o el material de [Pd-Phen/OGr-C], obteniendo valores de 63.3 y 54.1 KJ/mol, respectivamente. Este resultado apunta a que el material híbrido de tipo grafeno es un catalizador más eficiente, aunque ambos sistemas tan solo se diferencian en 9.2 KJ/mol (Figura 6.33).

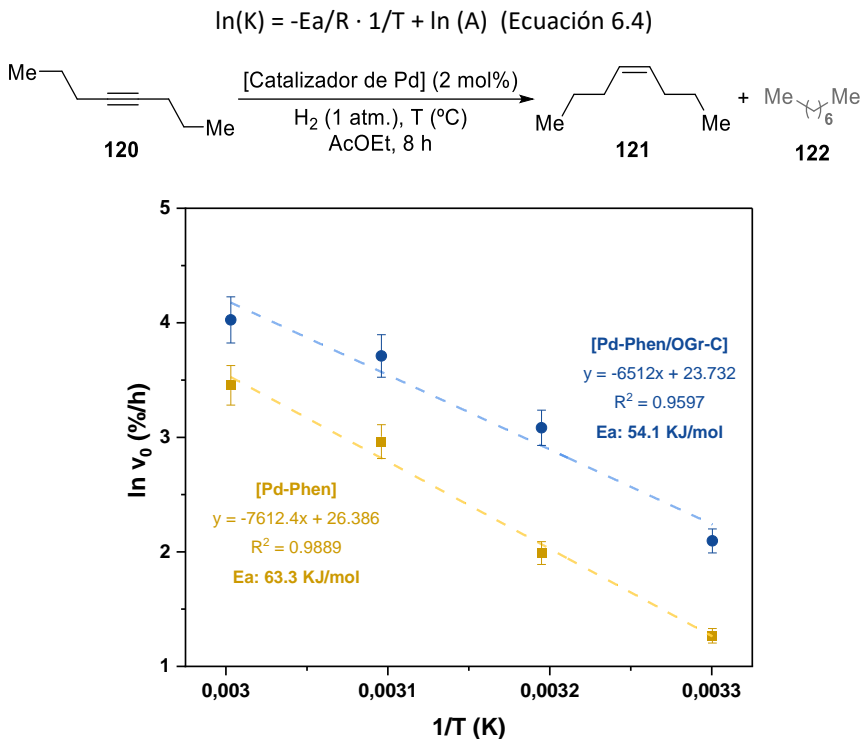


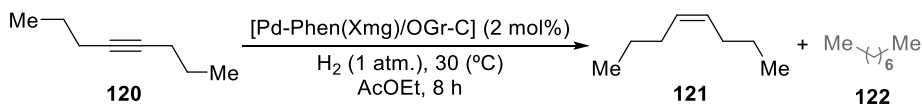
Figura 6. 33. Representación del ln de la velocidad inicial de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen] o [Pd-Phen/OGr-C] frente a 1/temperatura (K).

6.3.3.2.3. Estudio de la actividad catalítica de la serie de materiales de tipo grafeno con especies de [Pd-Phen] estabilizadas en su superficie

En este punto, se decidió evaluar el comportamiento catalítico de la serie de materiales grafénicos previamente sintetizados y caracterizados en los que se soportó [Pd-Phen] en diferentes condiciones de carga metálica o tipo de soporte. Este estudio puede tener interés desde un punto de vista práctico para encontrar materiales más activos, pero también desde un punto de vista teórico para conocer mejor las relaciones estructura - actividad de nuestro proceso.

En primer lugar, se ensayó el comportamiento como catalizadores de los materiales [Pd-Phen(Xmg)/OGr-C], en los que se había intentado soportar diferentes cantidades del complejo de Pd sobre la matriz grafénica OGr-C (Tabla 6.10). En este estudio, se comprobó que el material con mejor actividad catalítica era [Pd-Phen/OGr-C], mientras que [Pd-Phen(5mg)/OGr-C] y [Pd-Phen(20mg)/OGr-C] dieron lugar a peores resultados. En concreto, [Pd-Phen(5mg)/OGr-C], con una carga del 1 % en peso de Pd, solo dio lugar a un 7% de conversión de **120** (Tabla 6.10, entrada 1). En cambio, [Pd-Phen(20mg)/OGr-C] resultó ser mucho más activo dando lugar a un 75% de conversión del alquino tras 8 horas de reacción (Tabla 6.10, entrada 3). Es importante destacar que, en la síntesis de este material, aunque se intentó soportar una cantidad teórica del 5.4% en peso de Pd, solo se alcanzaron valores de carga de Pd en peso de alrededor del 2%, valor muy similar

Tabla 6. 10. Estudio de la actividad catalítica de los materiales de [Pd-Phen(Xmg)/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



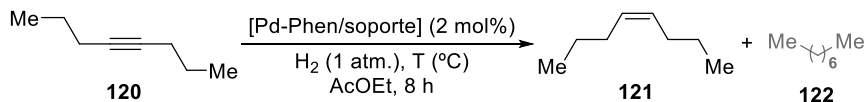
Entrada ^a	Catalizador	Conv. 120 (%) ^c	Selec. 121 (%) ^c	v _o (%/h) ^c
1	[Pd-Phen(5mg)/OGr-C]	7	>99	n.d.
2^b	[Pd-Phen/OGr-C]	>99	96	8.1
3	[Pd-Phen(20mg)/OGr-C]	75	99	3.2

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen(Xmg)/OGr-C] (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 4 horas. ^cLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. n.d. = no determinado.

al del material más estudiado [Pd-Phen/OGr-C]. Aun así, este material resultó menos activo que [Pd-Phen/OGr-C] ya que presenta menores valores de conversión y velocidad inicial, así como un periodo de inducción de 2 horas. Por lo que, a pesar de tener una carga de Pd similar, el proceso de síntesis partiendo de una mayor cantidad de complejo tiene un impacto negativo en las propiedades del material como catalizador.

A continuación, los materiales en los que se soportó el complejo [Pd-Phen] sobre diferentes matrices gráficas se probaron como catalizadores en la semi-hidrogenación del 4-octino **120**, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 6.11. De estos resultados se deduce que los materiales cuyo soporte ha sido sometido a un proceso de reducción, es decir es de tipo OGr, son los más activos. De hecho, [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] y [Pd-Phen/OGr-t] (Tabla 6.11, entradas 3 y 4) resultaron ser catalizadores más activos que el hasta ahora estudiado [Pd-Phen/OGr-C]. En concreto, con [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] se obtuvieron rendimientos excelentes del alqueno **121** en tan solo 2 horas, con una velocidad inicial del proceso de 27.7 %/h, un TOF de 13.5 h⁻¹ y un periodo de inducción de solo 15 minutos (Tabla 6.11, entrada 3). En el caso de [Pd-Phen/OGr-t], se obtuvieron

Tabla 6. 11. Estudio de la actividad catalítica de los materiales de [Pd-Phen/soporte] en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120**.



Entrada ^a	Catalizador	Conv. 120 (%) ^d	Selec. 121 (%) ^d	v _o (%/h) ^d	TON ^e	TOF (h ⁻¹) ^f
1	[Pd-Phen/OG]	16	>99	2	8	1
2 ^b	[Pd-Phen/OGr-C]	100	96	8.1	48	4.2
3 ^c	[Pd-Phen/OGr-N₂H₄]	>99	95	27.7	48	13.5
4 ^b	[Pd-Phen/OGr-t]	>99	98	13.8	49	7

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen/soporte] (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 4 horas. ^cResultados obtenidos a las 2 horas. ^dLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. ^eRendimiento de **121** en función del mol% de Pd. ^fVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd.

buenos rendimientos de **121** a las 4 horas, de forma comparable a lo que sucede con [Pd-Phen/OGr-C], pero con valores de velocidad inicial y TOF intermedios entre [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] y [Pd-Phen/OGr-C], así como un periodo de inducción de 30 minutos. Para ambos materiales comentados aquí, la selectividad a la formación del isómero Z fue del 90%, aunque al utilizar el catalizador de [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] la proporción del isómero E fue aumentando paulatinamente con el tiempo, llegando a alcanzar una relación E/Z de 67/33% a las 8 horas.

Por el contrario, el material de [Pd-Phen/OG] resultó ser el menos activo de la serie, alcanzando una velocidad inicial y un TOF de tan solo 2 %/h y 1 h⁻¹, respectivamente (Tabla 6.11, entrada 1).

De estos resultados se puede deducir que, aunque el óxido de grafeno (OG) es capaz de estabilizar al complejo [Pd-Phen] en su superficie, la naturaleza de las interacciones químicas que se establecen no son las adecuadas para dar lugar a un catalizador activo. Para explicar este fenómeno pueden formularse diferentes hipótesis, como por ejemplo que el centro metálico de Pd en este material coordine a algunos de los grupos funcionales oxigenados del soporte y por eso se bloquee su actividad o que los grupos funcionales del soporte dificulten la aproximación del sustrato por impedimento estérico. Además, el hecho de que los tres materiales cuyo soporte de tipo grafeno haya sido sometido a un proceso de reducción, bien química o térmica, sean los activos es también muy significativo. Tal y como se ha expuesto en apartados anteriores, todos los materiales conteniendo un soporte de tipo OGr presentan en su estructura regiones compuestas por un sistema aromático conjugado similar al grafeno, es decir, compuesto por una nube π electrónica por encima y por debajo de plano. Este tipo de estructura puede presentar interacciones tipo π con el complejo que lo estabilicen y confieran al mismo de las propiedades electrónicas adecuadas para mediar la semi-hidrogenación de alquinos. En concreto, la nube π electrónica podría tener un efecto de donación electrónica al Pd que facilitara su papel como catalizador de la hidrogenación.

Además, si comparamos los resultados entre los materiales con distintos OGr podemos ver que entre los dos materiales cuyo soporte contiene nitrógeno en su estructura, [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] con un porcentaje de nitrógeno mayor es mucho más activo. Esto podría deberse a que en estos materiales el mecanismo de activación del hidrógeno estuviera asistido por las funcionalidades nitrogenadas básicas. Este efecto sinérgico metal-nitrógeno para mediar la activación heterolítica de hidrógeno ha sido reportado previamente para materiales carbonáceos^{125,209} y es bien conocido en catálisis homogénea con complejos metálicos capaces de hidrogenar mediante un mecanismo

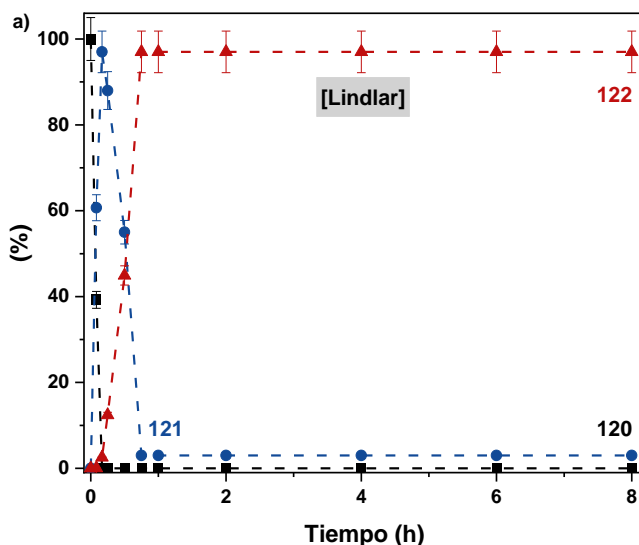
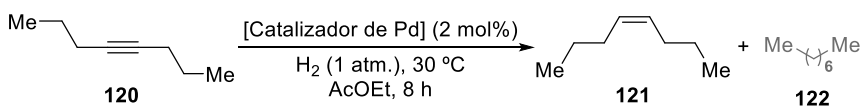
de cooperación metal-ligando.²⁵² Sin embargo, el hecho de que el material [Pd-Phen/OGr-t] presente una actividad intermedia entre los materiales con soportes OGr-N₂H₄ y OGr-C, quiere decir que este mecanismo cooperativo con los centros nitrogenados no es el único posible.

Aunque [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] fue el material más activo en el proceso (Tabla 6.11, entrada 3), por razones prácticas se continuó estudiando la reacción con el catalizador de [Pd-Phen/OGr-C], debido a la dificultad para obtener grandes cantidades de [Pd-Phen/OGr-N₂H₄].

6.3.3.2.4. Comparación de la actividad catalítica del material de [Pd-Phen/OGr-C] con otros catalizadores comerciales

Tras haber demostrado el potencial catalítico del material híbrido de [Pd-Phen/OGr-C] y conocer mejor estructura, se decidió comparar su actividad catalítica con la de otros catalizadores disponibles comercialmente. Para este estudio se utilizaron el catalizador de [Lindlar], dado a su amplio uso en la semi-hidrogenación de alquinos,^{186,187} y [Pd/C]-ca cargado al 1% en peso de Pd, por similitud con nuestro material de referencia.

Como se puede observar en la Figura 6.34, a, la reacción hecha con el catalizador de



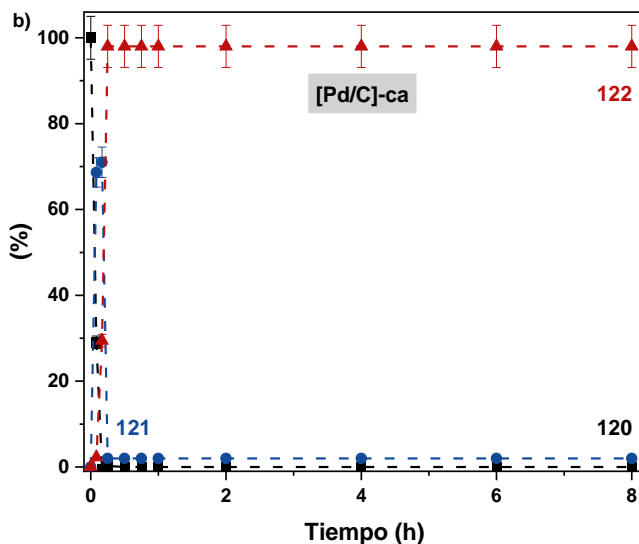


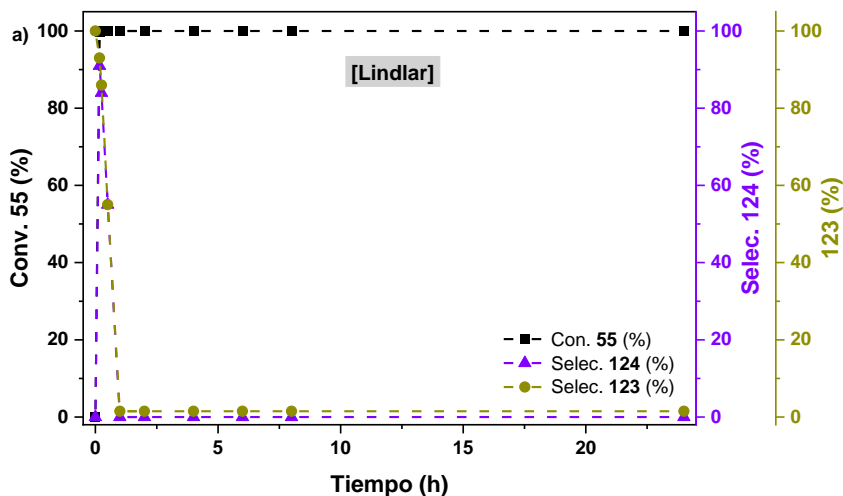
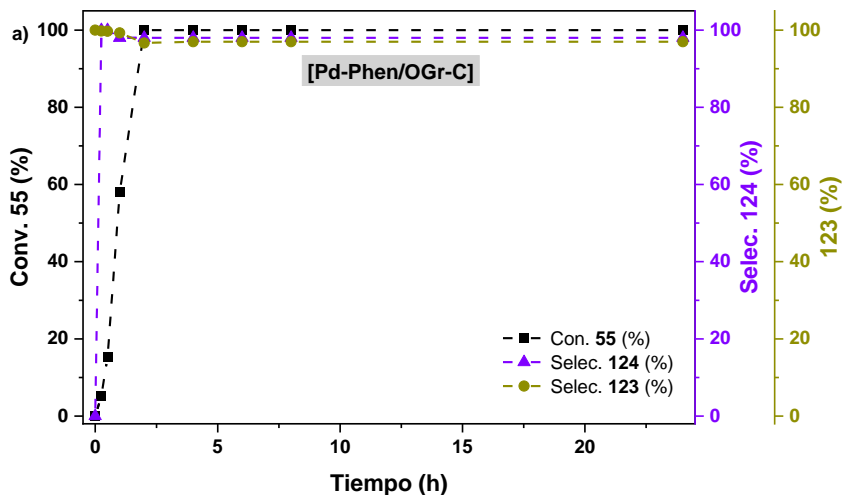
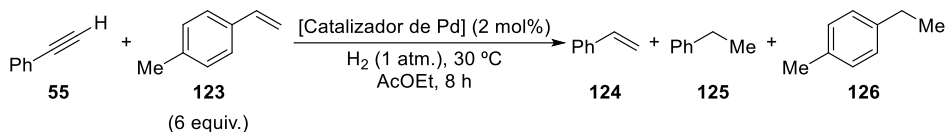
Figura 6. 34. Perfiles cinéticos de las reacciones de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizadas por: a) catalizador de [Lindlar] y b) [Pd/C]-ca. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), catalizador de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**. [Pd/C]-ca hace referencia a un catalizador de Pd/C disponible comercialmente con un 1% en peso de Pd.

[Lindlar] fue muy rápida, alcanzando una conversión completa del alquino **120** y una selectividad al alqueno **121** del 97% en tan solo 10 minutos. Sin embargo, a partir de ese momento se comenzó a formar rápidamente el alcano **122** como producto mayoritario del proceso, alcanzando un 97% de rendimiento de este producto de sobre-hidrogenación a los 45 minutos de reacción.

De forma similar, cuando la reacción se hizo con el catalizador [Pd/C]-ca se alcanzó una conversión completa de **120** con una selectividad al producto deseado **121** del 71% en tan solo 10 minutos, aunque a partir de ese momento el alcano **122** comenzó a ser el producto mayoritario, alcanzando un 98% de rendimiento a los 15 minutos de reacción (Figura 6.34, b). Por lo tanto, estos resultados parecen indicar que, aunque los dos catalizadores comerciales son capaces de mediar la reacción de hidrogenación del alquino **120**, lo hacen de manera selectiva solo a tiempos muy cortos. En ambos casos, una vez alcanzada la conversión completa del alquino de partida, se comienza a formar

rápidamente el alcano **122** como producto principal, a diferencia de lo que ocurre con nuestro sistema de [Pd-Phen/OGr-C].

Para demostrar la utilidad de nuestro material [Pd-Phen/OGr-C] como catalizador selectivo de la semi-hidrogenación de alquinos en presencia de alquenos, se decidió



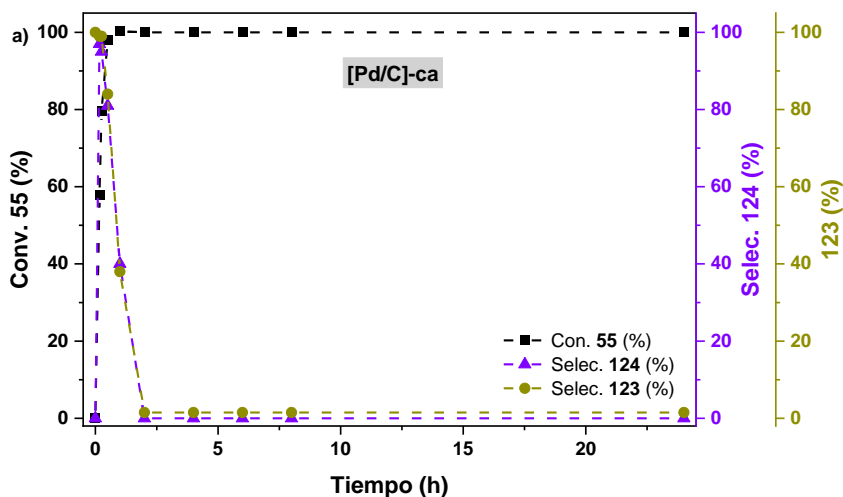


Figura 6. 35. Perfiles cinéticos de las reacciones de semi-hidrogenación del alquino **55** en presencia del alqueno **123** catalizadas por: a) [Pd-Phen/OGr-C], b) catalizador de [Lindlar] y c) [Pd/C]-ca. Condiciones de reacción estándar: fenilacetileno **55** (14 μ L, 0.127 mmol), 4-metilestireno **123** (100 μ L, 0.76 mmol, 6 equiv.), catalizador de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 24 hora. Las conversiones del alquino **55** y del alqueno **123** así como los rendimientos del alqueno **124** y de los alcanos **125** y **126** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En negro se representa la conversión del alquino **55**, en violeta la selectividad del alqueno **124** formado y en verde el % de alqueno **123** presente en el medio de reacción respecto a la cantidad inicial. En la reacción hecha con [Pd-Phen/OGr-C], los reactivos **55** y **123** se añadieron después de haber mantenido el catalizador bajo las condiciones de reacción durante una hora. [Pd/C]-ca hace referencia a un catalizador de Pd/C disponible comercialmente con un 1% en peso de Pd.

llevar a cabo la reacción de semi-reducción de fenilacetileno **55** en presencia un gran exceso de 4-metilestireno **123** (6 equiv.). Es importante tener en cuenta que para llevar a cabo este estudio con [Pd-Phen/OGr-C], primero se mantuvo el catalizador bajo las condiciones de reacción en presencia de H₂ (1 atm.) durante una hora y, a continuación, se añadieron los reactivos **55** y **123**, para así evitar así el periodo de inducción. En cambio, al utilizar el catalizador de [Lindlar] y el de [Pd-C]-ca los reactivos se añadieron desde el principio de proceso.

Así, al llevar a cabo este experimento usando como catalizador el material híbrido [Pd-Phen/OGr-C], se alcanzó una conversión total del alquino **55** con una selectividad a la formación del alqueno **124** del 98% a las 2 horas de reacción, manteniendo esta selectividad hasta el final del experimento a las 24 horas (Figura 6.35, a). Además, en este caso durante las 24 horas de reacción, no se observó hidrogenación del alqueno

123 y se detectó un 97% de la cantidad inicial de este compuesto hasta el final del proceso. Esto demuestra la gran selectividad del sistema desarrollado para catalizar selectivamente la semi-hidrogenación de alquinos a alquenos y abre la puerta a la utilización de este catalizador en moléculas más complejas que contengan ambos grupos funcionales, alqueno y alquino.

Por otra parte, como se puede observar en las Figura 6.35, b y c, aunque al utilizar los catalizadores comerciales de Pd la conversión del alquino de partida **55** fue más rápida, la selectividad con respecto al alqueno **124** fue muy baja a tiempos largos. Además **123** se hidrogenó cuantitativamente, detectándose una mezcla de los correspondientes alcanos **125** y **126** al cabo de 1 hora con el catalizador de [Lindlar] y de 2 horas con [Pd/C]-ca.

Por lo tanto, las reacciones llevadas a cabo en esta sección demuestran que el material [Pd-Phen/OGr-C], constituido por especies aisladas de Pd(II) estabilizadas por el ligando Phen, es altamente selectivo para catalizar la semi-hidrogenación de alquinos a sus correspondientes alquenos, mientras que los catalizadores comerciales de [Lindlar] y [Pd/C]-ca, constituidos por nanoagregados de Pd,^{201,253} demostraron catalizar la reacción de forma no selectiva.

6.3.3.2.5 Experimentos mecanísticos

Con el fin de entender mejor el mecanismo por el cual opera este proceso, llevamos a cabo una serie de experimentos. En primer lugar, quisimos investigar las razones por las cuales se detectó un periodo de inducción tanto cuando se utilizaron los complejos, [Pd-Phen] y [C1], como cuando se utilizaron los materiales híbridos. Además, también nos interesaba averiguar si era posible mitigarlo. Para ello, quisimos evaluar si este periodo de inducción se debía a una posible coordinación del alquino o del H₂ al Pd.

Así, llevamos a cabo un experimento que consistía en mantener una reacción en las condiciones habituales, utilizando [Pd-Phen/OGr-C] como catalizador, pero sin H₂. Transcurrido este tiempo, se puso un globo de este gas y se comenzó a monitorizar la reacción. Como se puede observar en la Figura 6.36, en este caso se alcanzó una conversión completa del alquino de partida **120** con una selectividad a la formación del alqueno **121** prácticamente total, aunque se mantuvo el periodo de inducción de una hora. Por tanto, se puede descartar que el periodo de inducción se deba a la coordinación del alquino.

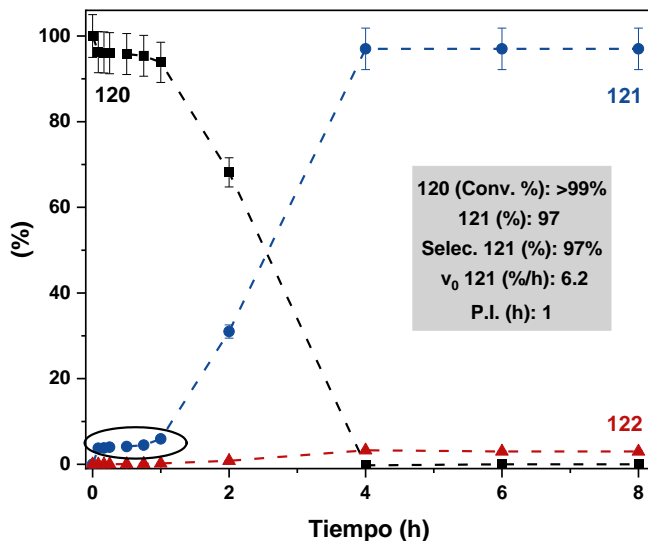
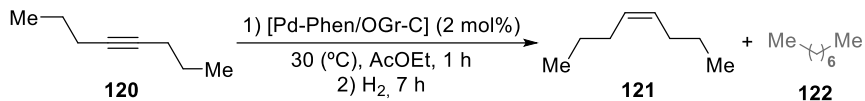


Figura 6. 36. Perfil cinético de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C] en la que se puso un globo de H₂ después de una hora del inicio del proceso. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se puso H₂ (1 atm.) y la mezcla de reacción se mantuvo bajo las condiciones estándar durante 7 horas más. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

Por otro lado, se realizó un experimento análogo para determinar si el periodo de inducción era debido a algún proceso de activación del H₂. Para ello, se mantuvo el catalizador [Pd-Phen/OGr-C] en AcOEt, bajo una atmósfera de H₂ a 30 °C, durante 30 o 60 minutos, posteriormente se añadió el alquino **120** y, a partir de ese momento, se comenzó a monitorizar cada reacción. Como se muestra en la Figura 6.37, cuando el alquino de partida **120** se adicionó después de media hora, el periodo de inducción pasó a ser de aproximadamente 15 minutos, con una velocidad inicial de reacción de 20 %/h. En el caso de la reacción en la que el alquino **120** se adicionó después de una hora, el periodo de inducción desapareció y la velocidad inicial del proceso aumentó hasta 62

%/h con un TOF de 31 h^{-1} . Por lo tanto, estos resultados parecen indicar que el periodo de inducción de la reacción es debido a algún proceso en el cual interviene el H_2 , probablemente un proceso de activación hidrogenativa del catalizador. Los perfiles cinéticos completos de las reacciones en las que el alquino **120** se adicionó tras 30 o 60 minutos se representan en las Figuras 6.67 y 6.68 de la sección experimental.

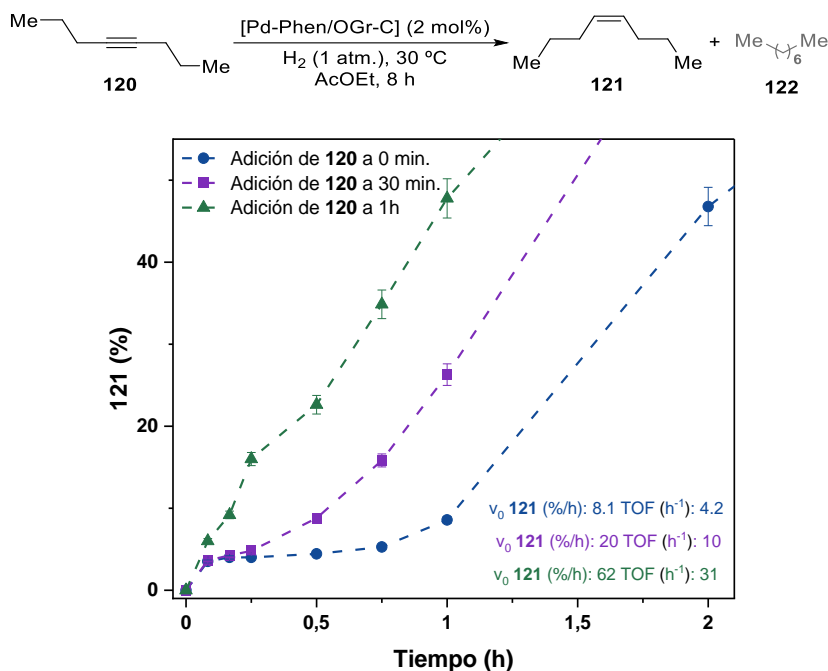


Figura 6. 37. Perfiles cinéticos de las reacciones de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizadas por [Pd-Phen/OGr-C] en las que el alquino **120** se adicionó a diferentes tiempos. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30°C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En azul se representan los rendimientos de **121** alcanzados en la reacción en la que el alquino **120** se adicionó desde el inicio de la reacción, en morado los correspondientes a la adición del alquino a los 30 minutos y en verde los correspondientes a la adición del alquino tras 1 hora.

Como ya se comentó en la introducción de este capítulo, el Prof. Mata reportó en el año 2018 un trabajo en el que un material híbrido derivado de soportar mediante interacciones tipo π un complejo de Pd-NHC sobre OGr, resultó ser activo en la reacción de reducción de alquinos.¹²⁸ En este trabajo, determinaron que, al exponer el material

a una atmósfera de H₂ bajo sus condiciones de reacción, el Pd se agregaba en forma de nanopartículas estabilizadas por el ligando, en las que el metal se encontraba en forma de Pd(II) y Pd(0). Por lo tanto, para intentar averiguar si en nuestro caso ocurría algo similar a lo reportado por el Prof. Mata y el periodo de inducción se debía a un proceso de agregación del Pd, lo primero que se hizo fue analizar mediante HAADF-HRSTEM el material de [Pd-Phen/OGr-C] después de haberlo mantenido bajo una atmósfera de H₂

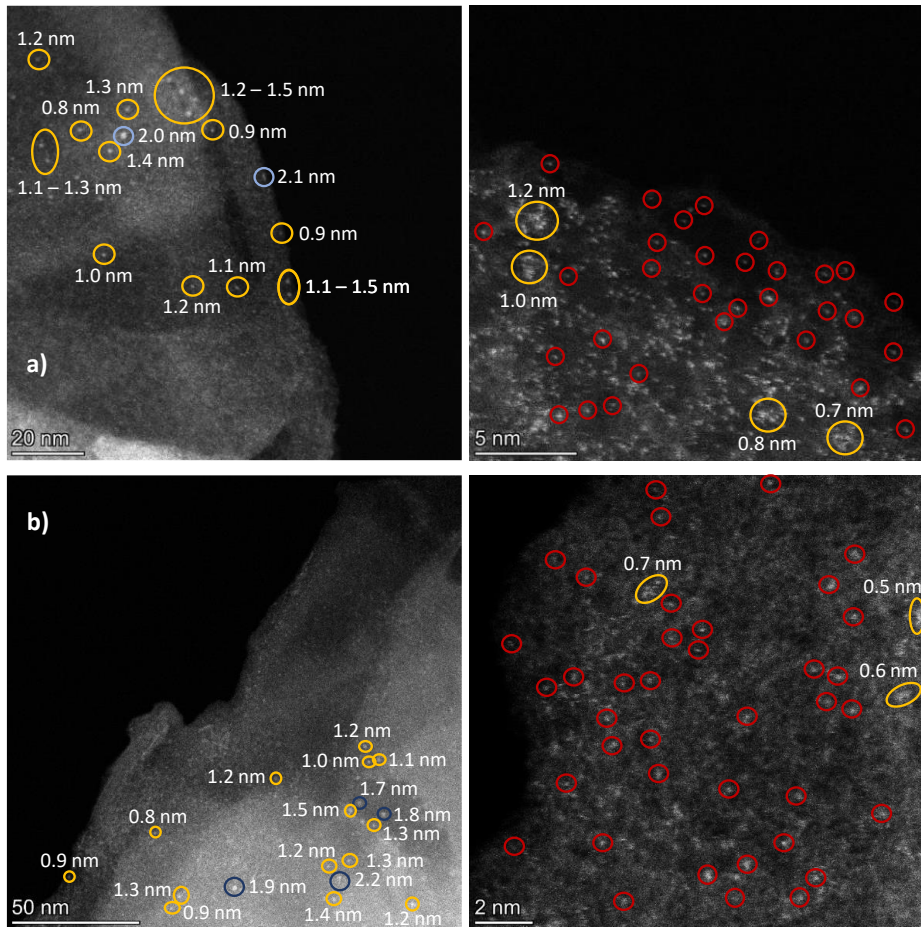


Figura 6. 38. Imágenes de HAADF-HRSTEM de: a) [Pd-Phen/OGr-C]-H₂ (material expuesto a H₂ (1 atm.) a 30 °C en AcOEt durante una hora) y b) [Pd-Phen/OGr-C] después de haber sido utilizado como catalizador en la reacción de semi-hidrogenación del alquinos. Los cirulos rojos hacen referencia a los átomos aislados, los amarillos a los clústeres y los azules a las nanopartículas de Pd. Los análisis han sido realizados por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

en AcOEt a 30 °C durante una hora, material denominado [Pd-Phen/OGr-C]-H₂. Se eligieron estas condiciones ya que son las adecuadas para que desaparezca el periodo de inducción (Figura 6.37). Como se puede observar en la Figura 6.38, a, los resultados mostraron la presencia de principalmente átomos aislados de Pd junto con alguna nanopartícula metálica de alrededor de 2 nm y clústeres de entre 0.7 y 1.5 nm, tal y como se había observado en el material [Pd-Phen/OGr-C]. A continuación, también se analizó mediante esta técnica el catalizador [Pd-Phen/OGr-C] después de haber sido utilizado en un ciclo catalítico, comprobando también que no existían diferencias significativas entre las imágenes observadas en este caso y en los anteriores (Figura 6.38, b). Teniendo en cuenta estos resultados y que también se observó un periodo de inducción de 1 hora cuando se utilizó [Pd-Phen] como catalizador, se puede interpretar que el material de [Pd-Phen/OGr-C] es, aparentemente, estable bajo las condiciones de reacción y el periodo de inducción no se debe a la agregación de los átomos de Pd.

Por otra parte, los patrones de difracción de rayos X de estos materiales no mostraron diferencias significativas en comparación con el catalizador de [Pd-Phen/OGr-C] recién sintetizado, descartando la presencia de nanopartículas de Pd de un tamaño superior a 4 - 5 nm (Figuras 6.49 y 6.50 de la sección experimental).

Con el fin de identificar algún posible cambio en el estado de oxidación del Pd en catalizador [Pd-Phen/OGr-C] tras el periodo de inducción, se registró el espectro XPS después de reducir este material *in situ* bajo flujo de H₂ a 30 °C durante una hora [Pd-Phen/OGr-C]-H₂-*in situ*), así como en el material después de ser utilizado como catalizador en un ciclo catalítico (Figura 6.39). En ambos espectros de Pd 3d aparece un doblete a 338.2 - 338.4 eV (3d_{5/2}) y 343.7 (3d_{3/2}) claramente asignable a Pd(II).^{128,153} Por lo tanto, no se puede afirmar que el periodo de inducción se deba a un cambio del estado de oxidación del Pd, aunque este cambio no sería del todo descartable ya que la reducción *in situ* no se pudo hacer en suspensión de AcOEt y el análisis del material usado se hace después de que este material se haya expuesto al aire.

Por lo tanto, estos resultados parecen estar indicando que el periodo de inducción de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C] no es debido a la formación de nanoagregados de Pd, si no que se puede atribuir a un proceso en el que interviene el H₂, no implicando necesariamente un cambio en el estado de oxidación del mismo. Además, parece ser que el complejo de [Pd-Phen] soportado sobre el OGr-C es bastante estable, evitando la aglomeración del metal.

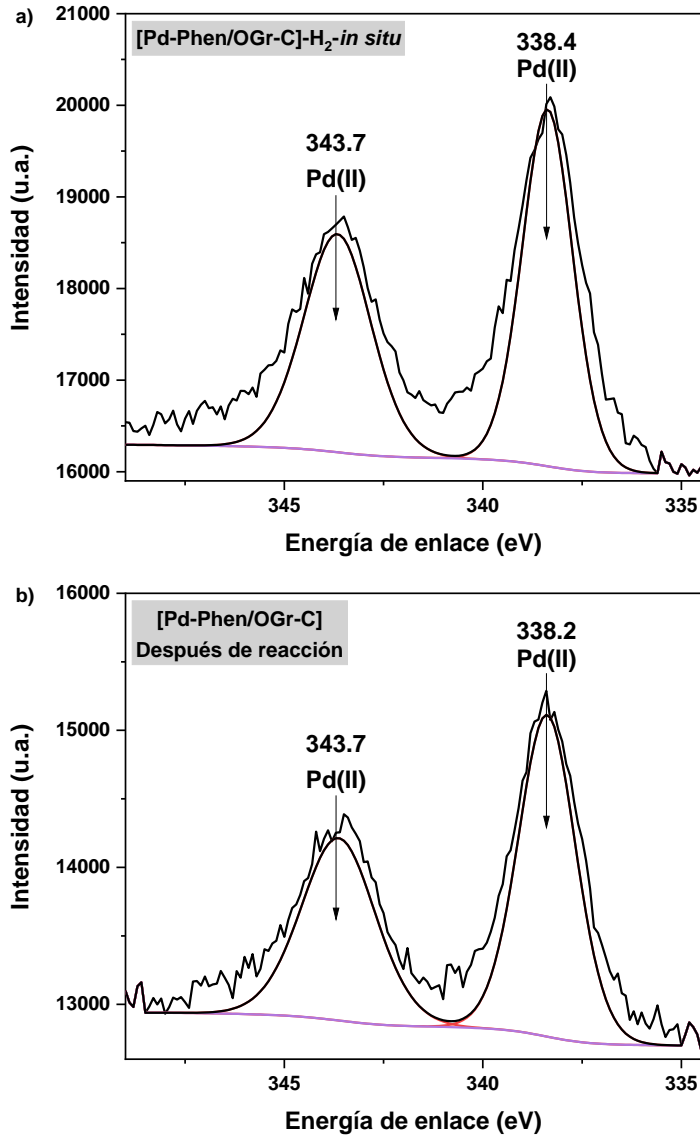


Figura 6. 39. Espectros de XPS de Pd 3d de: a) [Pd-Phen/OGGr-C]-H₂-in situ (material expuesto a un flujo de H₂ a 30 °C en AcOEt durante una hora y b) [Pd-Phen/OGGr-C] después de haber sido utilizado como catalizador en la reacción de semi-hidrogenación del alquinos.

Con el fin de profundizar en el mecanismo de este proceso y entender el papel de cada uno de los componentes del catalizador, se decidió estudiar la reacción en presencia de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] + \text{OGr-C}$, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] + \text{Phen}$ y $[\text{PdPhen}] + \text{OGr-C}$ (Figura 6.40).

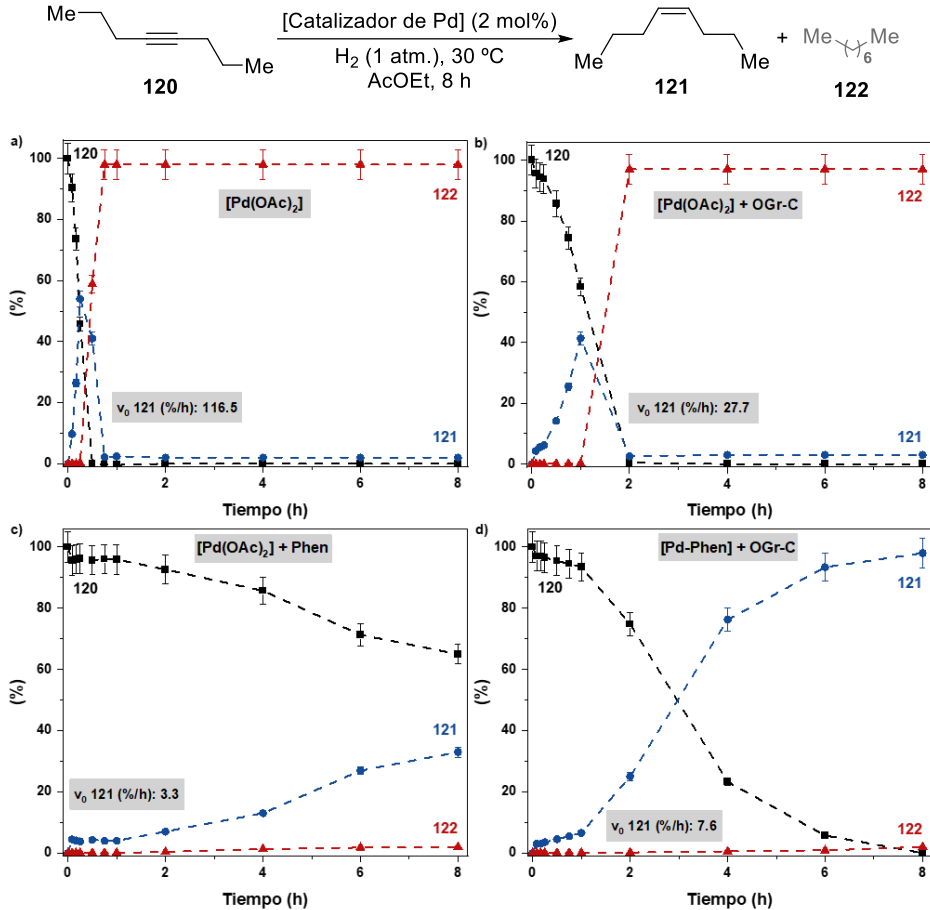


Figura 6. 40. Perfiles cinéticos de las reacciones de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizadas por: a) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, b) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ en presencia de OGr-C como aditivo, c) $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ junto con el ligando Phen y d) $[\text{Pd-phen}]$ en presencia del aditivo OGr-C. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), catalizador de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), OGr-C (14.2 mg) cuando se indique, Phen (0.46 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%) cuando se indique, *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30°C durante 8 hora. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

En estas experiencias se observó que al llevar a cabo la reacción utilizando como catalizador la sal de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, la velocidad inicial del proceso fue muy elevada (116.5 %/h) sin llegar a observar periodo de inducción (Figura 6.40, a). Sin embargo, la selectividad a la formación del alqueno **121** disminuyó drásticamente a partir de los 15 minutos de reacción (>99% de selectividad de **121** con una conversión de **120** del 54%), momento en el que el alcano **122** comenzó a ser el producto principal de la reacción, alcanzando un 98% de rendimiento a los 45 minutos. Es importante destacar que a los 30 minutos se observó la formación de un precipitado negro que podría corresponderse con *Pd-black*, lo que indicaría que esta especie reducida de Pd sería la responsable de la sobre-reducción del alquino **120** al alcano **122**. Con el fin de comprobar si el OGr-C era capaz de mitigar la baja selectividad observada en el proceso anterior, se llevó a cabo la reacción en presencia de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ y OGr-C como aditivo (Figura 6.40, b). En este caso, la velocidad inicial de la reacción fue menor (27.7 %/h), obteniendo también un rendimiento cuantitativo del alcano **122** a partir de las dos horas de reacción. En esta reacción no se pudo observar si se formaron agregados de *Pd-black* ya que estaba presente el OGr-C.

A continuación, como se muestra en la Figura 6.40, c, se hizo la reacción en presencia de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ y el ligando Phen, obteniendo resultados muy similares a los alcanzados al utilizar como catalizador el complejo de $[\text{Pd-Phen}]$ (Figura 6.30, a), llegando a obtener en este caso una selectividad a la formación de **121** del 94% con una conversión del 35% a las 8 horas de reacción. En este caso, se observó un periodo de inducción de una hora y la velocidad inicial del proceso fue de 3.3 %/h. Es importante destacar que no se observó la formación de ningún tipo de precipitado oscuro que se pudiera relacionar con *Pd-black*, lo que indicaría que, probablemente, se forme *in situ* el complejo de $[\text{Pd-Phen}]$, el cual parece ser estable bajo las condiciones de reacción. Por último, se hizo la reacción en presencia de una mezcla del complejo de $[\text{Pd-Phen}]$ y OGr-C, obteniendo resultados similares a los observados al utilizar el material híbrido $[\text{Pd-Phen/OGr-C}]$ como catalizador del proceso (Figura 6.31, a), aunque en este caso la velocidad fue un poco inferior (7.6 %/h) y se precisaron 8 horas para alcanzar una conversión completa del alquino de partida **120** con una selectividad al alcano **121** del 98% (Figura 6.40, d). Por lo tanto, estos resultados estarían indicando que el OGr-C potencia la actividad catalítica del complejo de $[\text{Pd-Phen}]$, aunque el material híbrido de $[\text{Pd-Phen/OGr-C}]$ es más activo que sus componentes por separado, debido posiblemente a que en el proceso de síntesis del material se lleva a cabo un primer paso de exfoliación del OGr-C que probablemente maximiza las interacciones de tipo π con el complejo y genera un material más estable que el generado *in situ*.

A la vista de estos resultados, se puede decir que parece ser que los nanoagregados de Pd-*black* catalizan de forma no selectiva la hidrogenación del alquino **120** al alcano **122**.²⁵³ Además, el ligando Phen es capaz de estabilizar las especies aisladas de Pd y evitar que se agreguen,²⁰⁵ siendo estas especies aisladas de Pd(II) las responsables de la elevada selectividad hacia la semi-hidrogenación del alquino **120** al alqueno **121**, incluso con conversiones completas del alquino y largos tiempos de reacción. También es muy destacable de esta serie de experimentos, que se demuestra la sinergia entre [Pd-Phen] y OGr-C, de manera que la presencia simultánea de ambas especies aumenta la actividad catalítica del complejo de forma notable.

Teniendo en cuenta todos los experimentos mecanísticos que se han llevado a cabo hasta el momento, sabemos que el H₂ tiene un papel fundamental para explicar el periodo de inducción de nuestro proceso, y el ligando Phen es muy relevante para estabilizar las especies aisladas de Pd y evitar la formación de Pd-*black*. Así, se pensó que sería muy interesante estudiar la actividad catalítica y el comportamiento cinético de un complejo de Pd(0) con el ligando Phen. Con este fin se sintetizó el complejo $(((\text{Phen})\text{Pd}(\text{dba})))$ ²⁵⁴ y se ensayó como catalizador bajo nuestras condiciones de reacción (Figura 6.41, a). Este estudio mostró que, aunque este catalizador no era muy activo, daba lugar a una conversión máxima del 22%, la velocidad inicial era mucho más alta que la determinada para [Pd-Phen] (22.4 %/h). Pero lo más llamativo de este experimento es que no se observó periodo de inducción y, a pesar de ser una especie de Pd(0), la selectividad a la formación del alqueno **121** fue del 91%, no observándose la formación de Pd-*black*. En cambio, cuando se llevó a cabo la reacción con $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3]$ (Figura 6.41, b), se observó un comportamiento catalítico parecido al de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ (Figura 6.40, a), es decir, una reacción rápida con evolución a la formación del alcano **122** a partir de los 15 minutos, observándose la formación de Pd-*black* a partir de los 30 minutos. En el caso de la reacción con $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3]$ y el ligando Phen (Figura 6.41, c), tan solo se alcanzó un 4% de conversión de **120**, detectando únicamente la formación del alqueno **121** como producto del proceso, lo que sugiere que en este caso la formación del complejo *in situ* no funciona bien.

Estos resultados sugieren que es posible que el catalizador activo formado *in situ* en las condiciones de reacción sea una especie de Pd(0) complejada con Phen de manera que este ligando estabiliza las especies aisladas de Pd y evita la formación de nanoagregados de Pd(0) que serían los responsables de la sobre-hidrogenación.

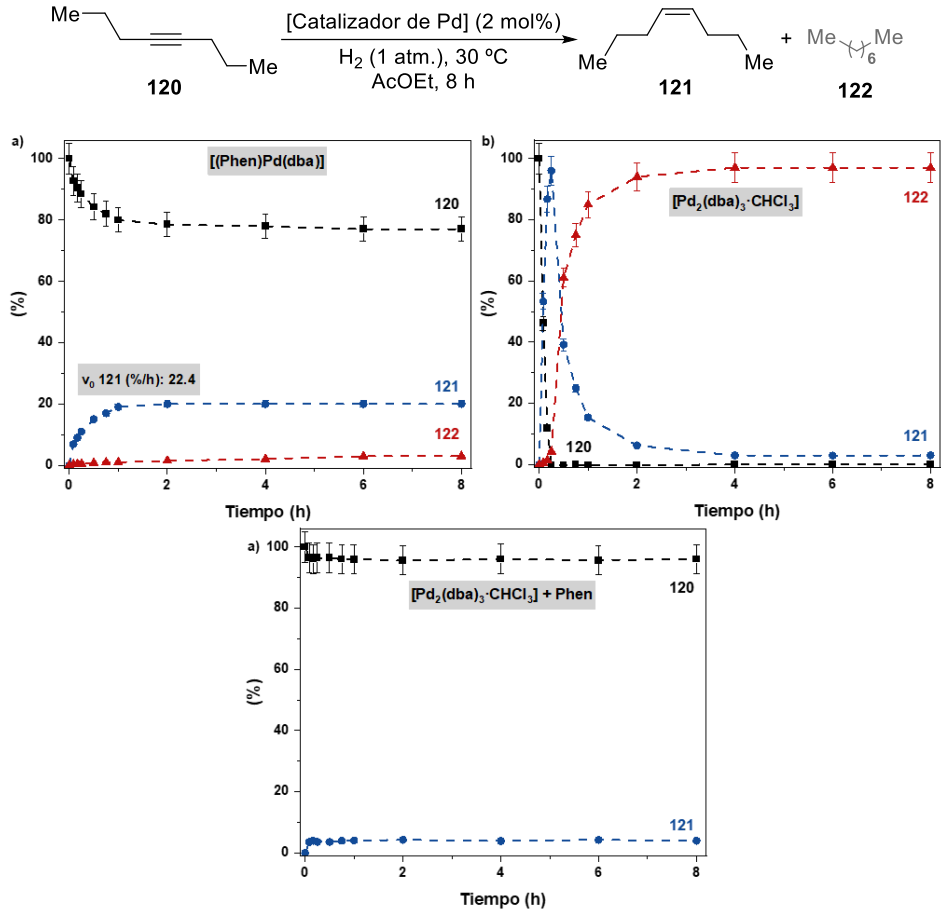


Figura 6. 41. Perfiles cinéticos de las reacciones de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizadas por: a) [(Phen)Pd(dba)], b) [Pd₂(dba)₃·CHCl₃] y c) [Pd₂(dba)₃·CHCl₃] junto con el ligando Phen. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), catalizador de Pd (0.0025 mmol, 2 mol%), Phen (0.46 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%) cuando se indique, *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

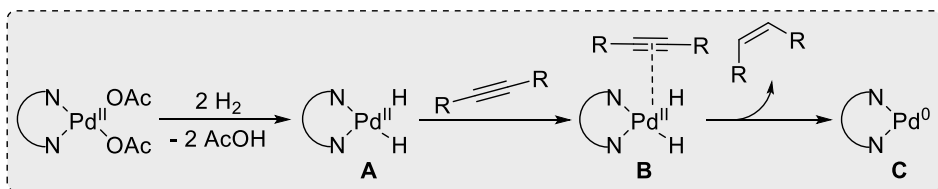
6.3.3.2.6. Mecanismo de reacción propuesto

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta este punto, se propone un mecanismo en el cual hay una primera etapa de activación del catalizador (Esquema 6.5, a), consistente en el intercambio de los dos ligandos acetato lábiles por dos hidruros

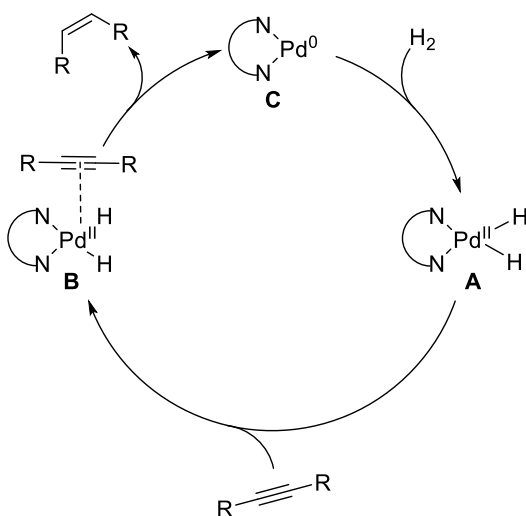
para dar lugar a una especie Pd-dihidruro **A**. Este intermedio puede coordinar al correspondiente alquino, formando **B**, y dar lugar a una eliminación reductiva para formar la especie **C** de Pd(0), activa para iniciar los siguientes ciclos catalíticos, junto con el correspondiente alqueno. Esta primera fase del mecanismo se propone en base a la existencia de un periodo de inducción que desaparece tras una pre-activación en presencia de hidrógeno. Además, se ha visto que este periodo de inducción no existe cuando se utiliza como catalizador el [(Phen)Pd(dba)], especie de Pd(0).

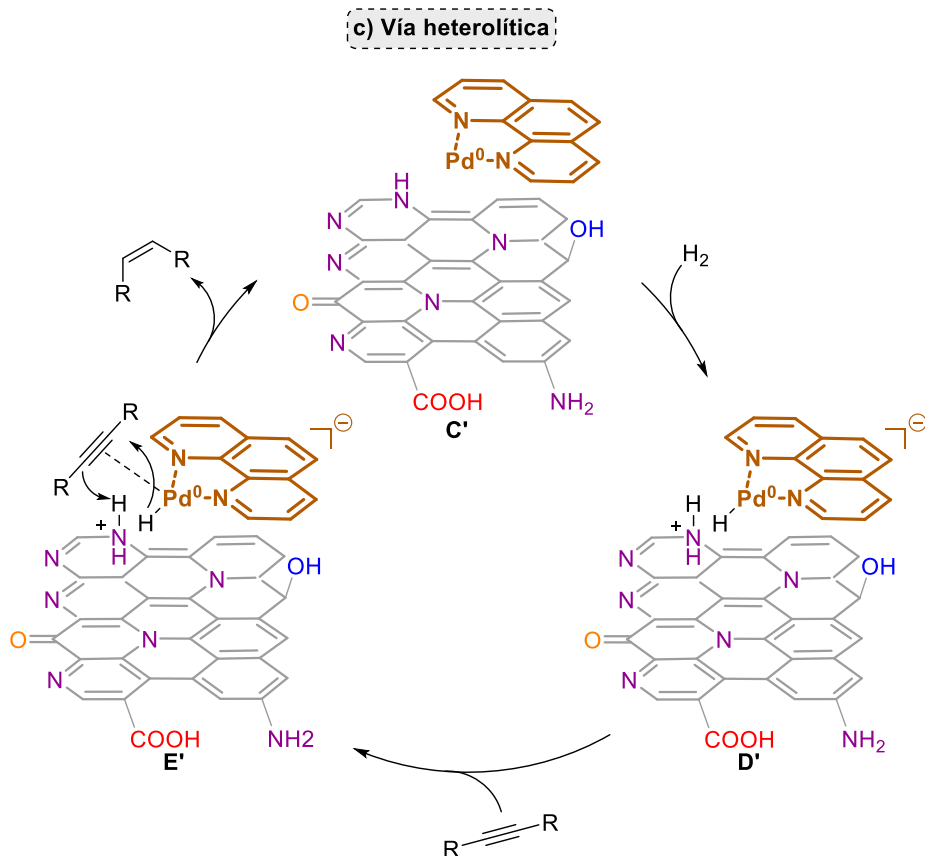
En anteriores trabajos en los que estudian complejos de Pd(II) con ligandos nitrogenados como catalizadores de esta reacción, se han propuesto o bien mecanismos basados únicamente en Pd(II)²⁵⁵ o bien en especies Pd(II)/(IV).²⁰⁶ Sin embargo, en el primero de ellos se propone la descoordinación del ligando nitrogenado, fenómeno que no parece probable en un ligando quelante como la fenantrolina. Por otro lado, tampoco parece lógico en el contexto de nuestros experimentos proponer la formación de Pd(IV), aunque no es totalmente descartable. Tal y como se ha expuesto a lo largo del capítulo,

a) Activación del catalizador



b) Vía homolítica





Esquema 6. 5. Mecanismo de reacción propuesto para la semi-hidrogenación de alquinos: a) activación del catalizador, b) vía homolítica, c) vía heterolítica.

el soporte de tipo OGr tiene un efecto muy marcado sobre la actividad catalítica del complejo [Pd-Phen], potenciándola. Esto puede deberse a un efecto de electrodonación del material gráfico al centro de Pd estabilizado directamente sobre su superficie, haciendo que este centro metálico tenga un carácter más reducido.

A continuación, para los complejos [Pd-Phen] y [C1] y los materiales híbridos sin nitrógeno en la estructura del soporte de tipo grafeno, podemos proponer un mecanismo de activación del hidrógeno vía homolítica (Esquema 6.5, b).²⁵⁶ Este consistiría en una adición oxidativa de H₂ a **C** para dar lugar a la especie de Pd(II) **A**, a la

cual se coordina el alquino para dar lugar a una eliminación reductiva, formar el alqueno y regenerar **C**.

En el caso de los materiales conteniendo centros nitrogenados en la estructura del soporte, aunque el mecanismo homolítico también se puede dar, podemos considerar también la vía heterolítica de activación del hidrógeno (Esquema 6.5, c).^{125,256} En este caso el H₂ se activaría heterolíticamente coordinando un hidruro al centro de Pd(0) y un H⁺ a un centro básico de nitrógeno para formar **D'**. Finalmente se produciría la coordinación del alquino al Pd y la transferencia de hidruro y protón para formar el alqueno y regenerar **C'**.

La existencia de este tipo de mecanismo heterolítico en el cual los nitrógenos del soporte actúan como centros básicos que cooperan en la hidrogenación, justificaría la mayor actividad de [Pd-Phen/OGr-N₂H₄] frente a [Pd-Phen/OGr-C], dada la mayor cantidad de nitrógeno en este material, lo cual puede aumentar la eficiencia de este mecanismo. Además, hay que considerar que el material [Pd-Phen/OGr-t], que no contiene nitrógeno en la estructura del soporte, es más activo en la semi-hidrogenación de alquinos que [Pd-Phen/OGr-C], aunque menos que [Pd-Phen/OGr-N₂H₄]. En este caso, se puede proponer que la reacción funcione mediante la vía homolítica o bien que la vía heterolítica se dé mediante la cooperación con funcionalidades de tipo hidroxilo presentes en el soporte.^{101,102} Además, los clústeres y pequeñas nanopartículas presentes en el material también podrían actuar como centros de Pd activos en combinación con los átomos aislados de Pd.

6.3.3.2.7. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del sistema de [Pd-Phen/OGr-C]

Una vez comprobado el potencial catalítico del material híbrido [Pd-Phen/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación de alquinos y tras demostrar su estabilidad estructural tras ser sometido a las condiciones de reacción mediante HAADF-STEM, XPS y DRX (Figuras 6.38, 6.39 y Figura 6.50 de la sección experimental), se quiso evaluar la heterogeneidad del catalizador utilizando la prueba de filtrado del material. Así, para evitar el periodo de inducción, el catalizador [Pd-Phen/OGr-C] se mantuvo en pre-activación durante una hora, a continuación se añadió el alquino **120** a la mezcla de reacción y transcurridos 15 minutos (cuando la conversión de **120** era del 16% y la selectividad al alqueno **121** era >99%) se separó del resto de la mezcla de reacción mediante filtración con un filtro nylon de 0.45 μm de diámetro de poro. Posteriormente, la mezcla de reacción se colocó dentro de un nuevo vial que se volvió a someter a las

condiciones de reacción hasta completar 8 horas. La cantidad de alquino **120** y de alcano **121** detectados por GC al final de proceso se correspondía exactamente con los valores detectados justo antes de llevar a cabo la separación del material híbrido, tal y como se muestra en la Figura 6.42. Es importante considerar que durante este experimento no se detectó la formación del producto de sobre-hidrogenación **122**.

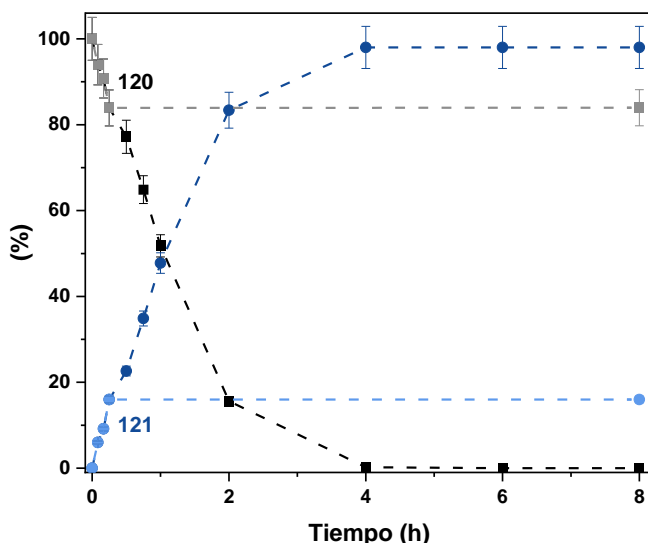
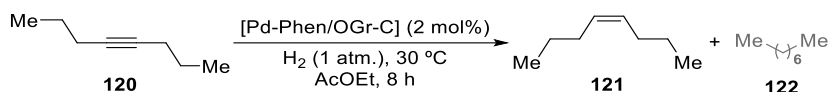


Figura 6. 42. Experimento de filtrado del catalizador para la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C]. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 hora. El alquino **120** se adicionó después de una hora. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120** y en azul oscuro el rendimiento del alqueno **121** alcanzados en la reacción en la que no se retiró el catalizador, mientras que en gris (conversión de **120**) y en azul claro (rendimiento de **121**) se representan los resultados alcanzados en la reacción en la que se retiró el catalizador al cabo de los 15 minutos.

Por otra parte, el análisis de ICP de la mezcla de reacción separada del material heterogéneo mostró que tan solo un 0.22% (0.0006 mg) del Pd total presente en el sistema había sufrido lixiviación. Además, tras una reacción típica de semi-hidrogenación del alquino **120** a las condiciones estándar, el catalizador [Pd-Phen/OGr-

C] se separó de la mezcla de reacción mediante filtración a vacío, a continuación se lavó adecuadamente con abundante AcOEt y se secó a vacío a 80 °C durante 16 horas antes de ser disgregado y analizado por ICP, obteniendo como resultado un contenido de Pd en este material del 1.52%, muy similar al 1.9% inicial presente en el material fresco. Esta disminución en el porcentaje de Pd puede atribuirse a la presencia de materia orgánica retenida en el material utilizado en la reacción. Por lo tanto, todos estos resultados estarían indicando que el catalizador híbrido desarrollado de [Pd-Phen/OGr-C] actúa como un catalizador heterogéneo en las condiciones de reacción desarrolladas.

El estudio de la reutilizabilidad del catalizador se comenzó escalando la reacción por un factor de 10, obteniendo en el primer ciclo catalítico una conversión completa del alquino **120** con una selectividad al alqueno **121** >99% a las 6 horas y con una velocidad inicial de 34.1 %/h (Figura 6.69 de la sección experimental). Una vez finalizada esta reacción, el catalizador se filtró, se lavó adecuadamente con abundante AcOEt y se secó a vacío a 60 °C durante 16 horas. A continuación, este material se volvió a utilizar en un nuevo ciclo catalítico, obteniendo tan solo un 3% de conversión de **120** a las 8 horas de reacción. Estos malos resultados se pueden interpretar como que las especies de Pd(II) detectadas al finalizar la reacción (Figura 6.39, b) no tienen las características estructurales adecuadas para ser un catalizador activo. Este aspecto se puede intentar trabajar en un futuro sometiendo al material después de un ciclo catalítico a diferentes procesos de activación.

Dado que se ha demostrado la gran capacidad de nuestro sistema para catalizar selectivamente la semi-hidrogenación de alquinos en presencia de grandes cantidades de alqueno (Figura 6.35, a) se decidió evaluar la reutilizabilidad del catalizador [Pd-Phen/OGr-C] mediante el experimento de adiciones múltiples. Por razones prácticas, este experimento se hizo a 50 °C, ya que de esta manera se puede alcanzar una conversión completa del alquino de partida **120** en tan solo una hora (Tabla 6.9, entrada 3). Una vez transcurrido este tiempo, se volvió a añadir más alquino **120** a la mezcla de reacción. De esta manera, como se muestra en la Figura 6.43, se pudo comprobar que el material híbrido es capaz de catalizar durante cuatro ciclos consecutivos la reacción con una selectividad constante hacia el producto **121** del 98%, alcanzando conversiones completas del alquino **120** durante los dos primeros ciclos catalíticos, que solo disminuyen al 90 y 85% en el tercer y cuarto ciclo, respectivamente. Las características estructurales del material tras ser utilizado en un ciclo catalítico fueron ya comentadas en el apartado 6.3.3.2.5, en donde se vio por varias técnicas de caracterización, que el sistema resultaba ser estable bajo las condiciones de reacción.

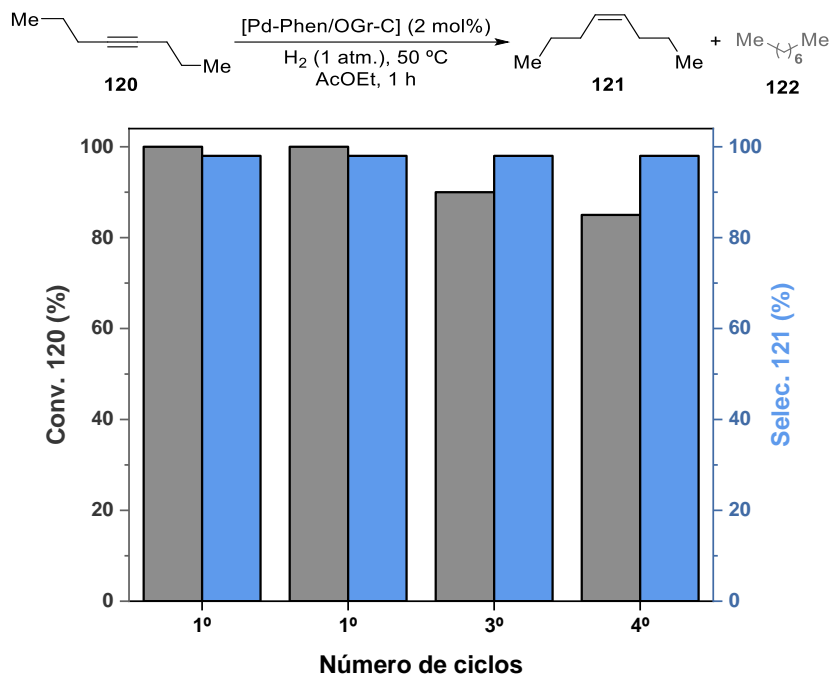


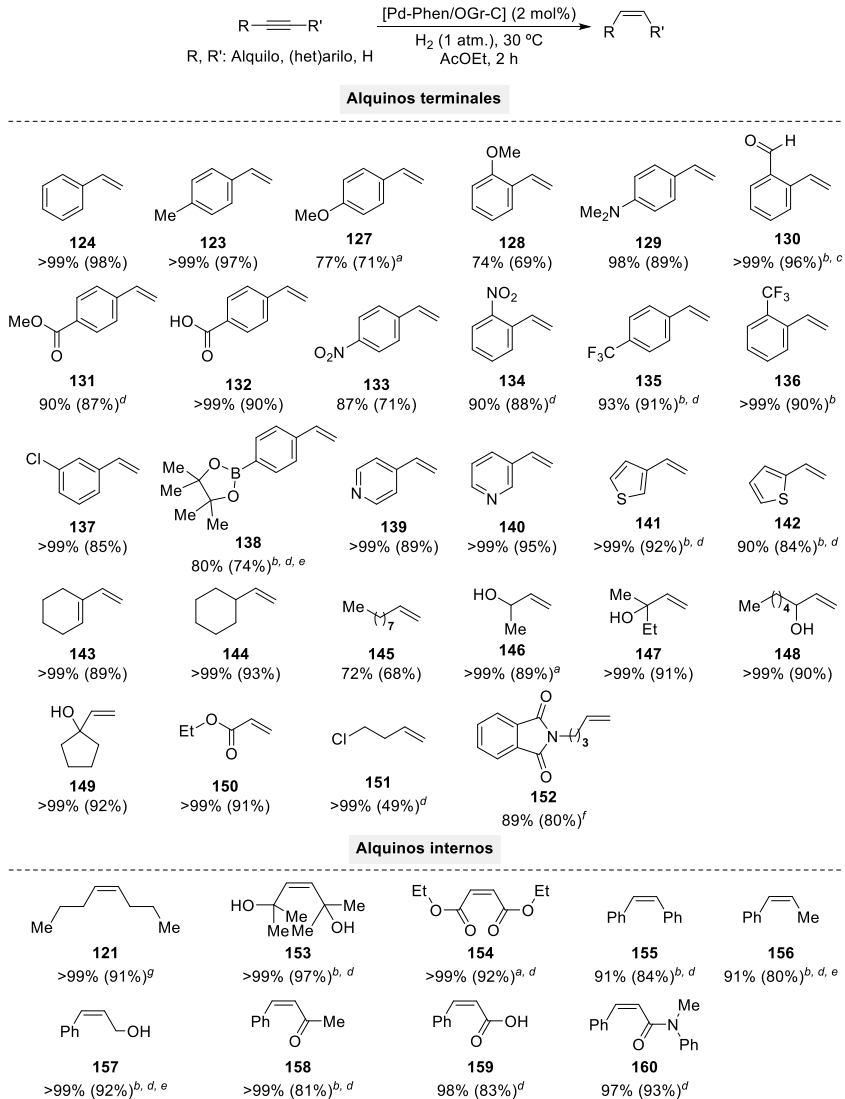
Figura 6. 43. Estudio de la reutilizabilidad del material de [Pd-Phen/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** mediante el experimento de adiciones múltiples. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 50 °C durante 1 hora. Después de cada hora, se añadió más 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol) a la mezcla de reacción. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. En gris se representa la conversión del alquino **120** y en azul la selectividad (selec.) hacia el alqueno **121** alcanzados después de una hora de reacción.

6.3.3.2.8. Estudio de la generalidad de la reacción

Tras haber demostrado la estabilidad y reutilizabilidad del material híbrido de Pd desarrollado durante este capítulo, se decidió investigar su rango de aplicabilidad para llevar a cabo la semi-hidrogenación de diferentes alquinos (Esquema 6.6). Así, mediante este protocolo se obtuvieron más de 35 alquenos diferentes con buenos rendimientos y selectividades a partir de una amplia gama de alquinos terminales e internos tanto aromáticos, como heteroaromáticos y alifáticos.

En primer lugar, se ensayó esta metodología en alquinos aromáticos terminales sustituidos en posición *orto*, *meta* o *para* del anillo de benceno con grupos funcionales tanto electrón-dadores como electrón-aceptores. Estos sustratos se pudieron

Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos



Esquema 6. 6. Rango de aplicabilidad de la reacción de semi-hidrogenación de alquinos catalizada por [Pd-Phen/OGr-C]. Condiciones de reacción estándar: alquino (0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), 1,3,5-trimetoxibenceno (TMB) (6 mg, 0.04 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 2 horas. Las conversiones de los alquinos de partida y los rendimientos de los alquenos (entre paréntesis) se han calculado por GC y ¹H-RMN utilizando TMB como patrón interno. ^aLa temperatura de reacción fue de 40 °C. ^bLa temperatura de reacción fue de 60 °C. ^cEl tiempo de reacción fue de 24 h. ^dEl tiempo de reacción fue de 6 h. ^eReacción hecha utilizando un 4 mol% de [Pd-Phen/OGr-C]. ^fLa temperatura de reacción fue de 50 °C. ^gEl tiempo de reacción fue de 4 h.

hidrogenar selectivamente a los correspondientes alquenos con una elevada quimioselectividad, produciendo, generalmente, tan solo pequeñas cantidades del correspondiente alcano como subproducto de sobre-hidrogenación (**123**, **124**, **127** - **138**). Resultó muy interesante el hecho de que diversos grupos funcionales presentes en el alquino tales como halógenos, trifluorometilo, ácido carboxílico o éster borónico, incluyendo grupos fácilmente reducibles como aldehído y nitro no se vieron comprometidos bajo nuestras condiciones de reacción. Es de destacar que la semi-hidrogenación de alquinos en presencia de grupos nitro es un reto complicado.²⁰³ Además, varios alquinos heteroaromáticos derivados de piridina y de tiofeno se redujeron selectivamente a los alquenos deseados **139** - **142** con muy buenos rendimientos (84 - 95%).

Por otra parte, este sistema también resultó efectivo para mediar la reacción a partir de alquinos terminales alifáticos, obteniendo los correspondientes alquenos **143** - **149** con rendimientos de entre el 68 - 93%. En el caso del alqueno **145**, se observó que, si la reacción se mantenía durante más tiempo, el doble enlace comenzaba a isomerizar a lo largo de la cadena alifática. Los buenos resultados obtenidos con los productos **146** - **149** fueron de gran interés ya que los alcoholes alílicos son productos de gran utilidad en la síntesis orgánica²⁵⁷ y su obtención es crucial para la producción de compuestos farmacéuticos, agroquímicos, fragancias, etc.^{203,258} Además, los alquenos **150** - **152**, que pueden ser utilizados como reactivos de partida para la síntesis de moléculas más sofisticadas, se obtuvieron con buenos resultados (49 - 91%). En el caso del compuesto **151**, tan solo se llegó a detectar un 4% del correspondiente alcano, por lo que es posible que el compuesto **151** se degraden bajo las condiciones de reacción.

Finalmente, se decidió estudiar la generalidad de la reacción partiendo de varios alquinos internos (Esquema 6.6), logrando obtener hasta nueve (Z)-alquenos con muy buenos resultados, considerando que la hidrogenación de alquinos internos es un reto más complicado en comparación con la de alquinos terminales.^{201,203} De esta manera, los alquinos alifáticos **121**, **153** y **154** se obtuvieron con rendimientos prácticamente cuantitativos (91 - 97%), siendo de gran interés la generación de los productos **153** y **154** por poseer grupos funcionales como dioles alílicos y ésteres que pueden ser utilizados como reactivos de partida para su posterior funcionalización.²⁵⁷ Además, se logró obtener con rendimientos de entre el 80 - 93% los alquenos internos **155** - **160** funcionalizados con sustituyentes aromáticos, alifáticos y derivados de ácidos carboxílicos, sin observarse alteraciones en estas funcionalidades, y tan solo llegándose a detectar pequeñas cantidades del correspondiente alcano o del isómero *E*.

Por lo tanto, estos resultados demuestran el enorme potencial del protocolo desarrollado, pudiendo llegar a competir con catalizadores comúnmente utilizados para mediar esta reacción, como por ejemplo el catalizador de Lindlar debido la gran selectividad de nuestro sistema incluso a tiempos largos de reacción.

6.4. Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en este capítulo de la tesis doctoral se puede concluir que:

- Se ha llevado a cabo la síntesis y caracterización de los complejos de geometría cuadrado plana [Pd-Phen] y [C1] y se ha demostrado que son catalizadores activos de la reacción de semi-hidrogenación de alquinos.
- Se ha sintetizado OG a partir de grafito utilizando el método de Hummers modificado. Este OG se ha reducido a OGr-N₂H₄ y OGr-t utilizando hidrazina o un tratamiento térmico como métodos de reducción. Todos estos materiales se han caracterizado adecuadamente mediante diferentes técnicas.
- Se ha llevado a cabo la inmovilización mediante interacciones no covalentes de los complejos de Pd sobre diferentes matrices grafénicas y los materiales resultantes se han caracterizado adecuadamente mediante diferentes técnicas, constatando la presencia, principalmente, de especies aisladas de Pd(II) en ellos, demostrando el papel estabilizante de los ligandos Phen y L1 al evitar la aglomeración del metal.
- Se ha comprobado que la presencia de nitrógeno en el soporte grafénico favorece las interacciones de tipo π con los complejos de Pd.
- Los materiales híbridos de tipo [complejo de Pd/matriz grafénica] han demostrado, en general, ser catalizadores altamente activos y selectivos para la reacción de semi-hidrogenación de alquinos, demostrando como este tipo de soportes potencian la actividad catalítica de los complejos metálicos sintetizados.
- Se ha llevado a cabo una profunda optimización de las condiciones de reacción consiguiendo un sistema catalítico altamente activo y selectivo empelando tan solo 30 °C, una atmósfera de H₂ y AcOEt como disolvente.
- Los estudios cinéticos y mecanísticos han permitido proponer que el proceso transcurre mediante una primera etapa de activación del catalizador en condiciones hidrogenativas de manera que se general intermedios de tipo Pd(II)(H₂) y Pd(0). Además, la cooperación Pd-soporte grafénico ha demostrado ser clave en la actividad catalítica.
- El material de [Pd-Phen/OGr-C] ha demostrado ser estable bajo las condiciones de reacción al no presentar problemas de lixiviación. Además, este material se ha podido utilizar durante cuatro ciclos catalíticos consecutivos mediante el método de adiciones sucesivas. Aunque la caracterización de [Pd-Phen/OGr-C]

después de haber sido utilizado como catalizador, constata la permanencia de los átomos aislados de Pd(II) su naturaleza parece cambiar al final de la reacción.

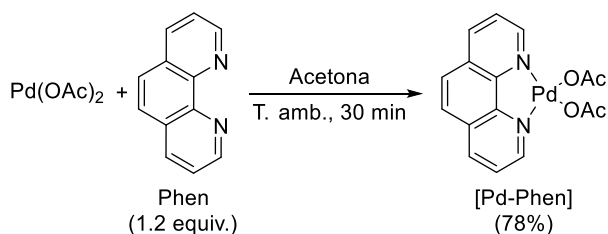
- El sistema catalítico desarrollado ha demostrado ser aplicable de manera general a un amplio rango de alquinos terminales e internos incluyendo sustituyentes alifáticos y (hetero)aromáticos. Además, este protocolo ha demostrado ser altamente quimioselectivo para catalizar la semi-hidrogenación de triples enlaces en presencia de otros grupos susceptibles de reducirse como, por ejemplo alquenos, aldehídos, nitros, etc.

6.5. Sección experimental

6.5.1. Síntesis y caracterización de los ligandos y complejos de Pd

6.5.1.1. Síntesis del complejo de [Pd-Phen]

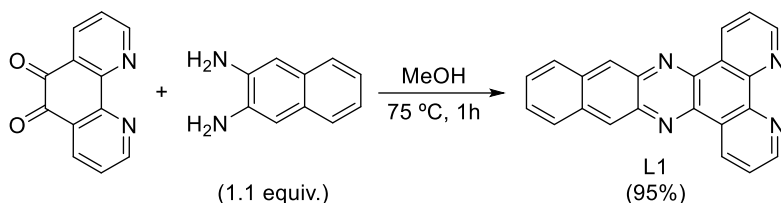
La síntesis del complejo de [Pd-Phen] se hizo siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.²¹⁸ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un imán agitador se disolvió la sal de Pd(OAc)₂ (224.5 mg, 1 mmol) en 20 mL de acetona y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente (T. amb.) durante media hora. Transcurrido este tiempo, se añadió sobre la mezcla de reacción el ligando 1,10-fenantrolina (Phen) (216.3 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos más. A continuación, la suspensión formada se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con acetona a 0 °C, obteniendo finalmente un sólido amarillo que se caracterizó como [Pd-Phen] (316 mg, 0.78 mmol, 78% de rendimiento). El rendimiento aislado se muestra entre paréntesis debajo del producto (Esquema 6.7).



Esquema 6. 7. Procedimiento para la obtención de [Pd-Phen].

6.5.1.2. Síntesis del ligando L1

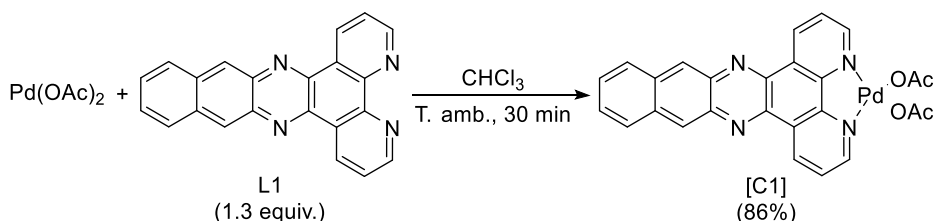
La síntesis del ligando L1 se hizo siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.²⁵⁹ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con un imán agitador se disolvió 1,10-fenantrolina-5,6-diona (1.2 g, 5.7 mmol) en 200 mL de metanol (MeOH). A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadió 2,3-diaminonaftaleno (1.0 g, 6.3 mmol, 1.1 equiv.) y la disolución marrón oscura resultante se calentó a reflujo a 75 °C en agitación continua durante una hora. Una vez atemperada, la suspensión formada se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con agua, metanol y éter dietílico en frío, obteniendo finalmente un sólido amarillo que se caracterizó como L1 (1.8 g, 5.4 mmol, 95% de rendimiento). El rendimiento aislado se muestra entre paréntesis debajo del producto (Esquema 6.8).



Esquema 6. 8. Procedimiento para la obtención de L1.

6.5.1.3. Síntesis del complejo [C1]

La síntesis del complejo de [C1] se hizo tomando como referencia un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.²¹⁸ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un imán agitador se disolvió el ligando L1 (285.1 mg, 0.9 mmol, 1.3 equiv.) en 30 mL de cloroformo (CHCl_3) y la mezcla se mantuvo en agitación a 30 °C durante 15 minutos. En otro matraz de 100 mL de fondo redondo equipado con un imán agitador se disolvió la sal de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (162.2 mg, 0.7 mmol) en 15 mL de cloroformo y también se mantuvo en agitación a 30 °C durante 15 minutos. A continuación, la disolución amarilla de L1 se añadió sobre la disolución de color rojo de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y todo se mantuvo en agitación constante durante 15 minutos a 30 °C y 15 minutos más a temperatura ambiente. A continuación, la disolución resultante se evaporó a presión reducida hasta sequedad y sobre el sólido naranja obtenido se añadieron 10 mL de etanol (EtOH) frío, formándose de inmediato una suspensión que se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con más etanol frío, obteniendo finalmente un sólido naranja que se caracterizó como [C1] (332.2 mg, 0.6 mmol, 86% de rendimiento). El rendimiento aislado se muestra entre paréntesis debajo del producto (Esquema 6.9).

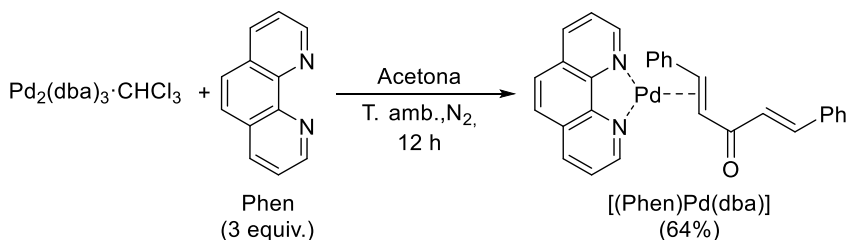


Esquema 6. 9. Procedimiento para la obtención de [C1].

6.5.1.4. Síntesis del complejo [(Phen)Pd(dba)]

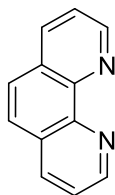
La síntesis del complejo de [(Phen)Pd(dba)] se hizo siguiendo un procedimiento previamente descrito en la bibliografía.²⁵⁴ Para ello, en un matraz de fondo redondo de 10 mL equipado con un imán agitador se disolvió el ligando Phen (135.2 mg, 0.75 mmol,

3 equiv.) en 5 mL de acetona y la disolución se guardó bajo atmósfera de N₂. En otro matraz de 20 mL de fondo redondo equipado con un imán agitador se pesó el aducto de Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (258.8 mg, 0.25 mmol) y también se guardó bajo atmósfera de N₂. A continuación, la disolución de Phen se añadió al matraz que contenía la sal de Pd(0) y todo se mantuvo en agitación constante bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la suspensión formada se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con acetona y éter dietílico en frío y se guardó a vacío protegido del aire, obteniendo finalmente un sólido naranja que se caracterizó como [(Phen)Pd(dba)] (83.3 mg, 0.16 mmol, 64% de rendimiento). El rendimiento aislado se muestra entre paréntesis debajo del producto (Esquema 6.10). Todo el material utilizado durante la síntesis de este complejo estaba seco.

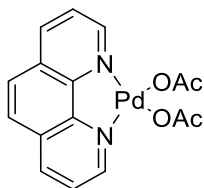


Esquema 6. 10. Procedimiento para la obtención de [(Phen)Pd(dba)].

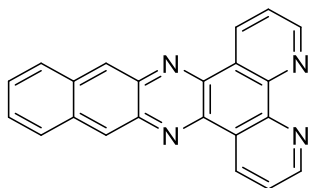
6.5.1.5. Caracterización de los ligandos y complejos de Pd



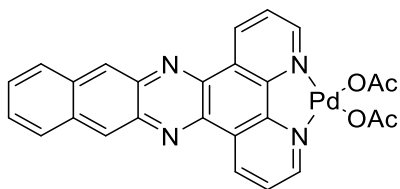
1,10-Fenantrolina (Phen).²⁶⁰ IR (KBr, cm⁻¹): 622, 731, 840, 853, 1090, 1137, 1216, 1345, 1421, 1427, 1504, 1560, 1586, 1616, 1640, 1644, 3420. (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.21 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.26 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.1, 4.4 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 150.87, 146.81, 136.51, 129.18, 127.06, 123.61.



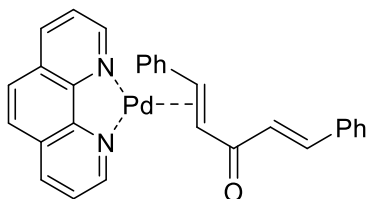
[Pd(1,10-fenantrolina)(OAc)₂] [Pd-Phen].²⁶¹ IR (KBr, cm⁻¹): 434, 652, 710, 774, 840, 1017, 1108, 1145, 1220, 1345, 1411, 1515, 1568, 1630, 3421. (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.59 (dd, *J* = 5.4, 1.3 Hz, 2H), 8.57 (m, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.1, 5.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.9, 150.8, 147.0, 138.7, 129.9, 127.3, 125.4, 23.49. HRMS (ESI+) [M-OAc⁺; calculado para C₁₄H₁₁N₂O₂Pd: 344.9855] encontrado *m/z* 344.9857.



Benzo[*i*]dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenazina (L1).²⁶² IR (KBr, cm⁻¹): 486, 634, 742, 816, 872, 1034, 1072, 1362, 1413, 1474, 1516, 1585, 1628, 3425. (Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.56 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 9.23 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.16 (dd, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 152.8, 149.0, 142.3, 138.9, 134.6, 134.0, 128.7, 128.0, 127.9, 127.2, 124.4.



[Pd(Benzo[*i*]dipirido[3,2-*a*:2',3'-*c*]fenacina)(OAc)₂] (C1). IR (KBr, cm⁻¹): 436, 491, 618, 654, 699, 724, 756, 816, 892, 1050, 1075, 1147, 1318, 1370, 1420, 1576, 1604, 3427. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.75 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H), 9.03 (s, 2H), 8.72 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 8.27 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.2, 5.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H). HRMS (ESI+) [M-OAc⁺, calculado para C₂₄H₁₅N₄O₂Pd: 497.0230] encontrado *m/z* 497.0239.



[Pd(1,10-fenantrolina)(dba)] [(Phen)Pd(dba)].²⁵⁴ (El espectro de ^1H -RMN están en concordancia con la literatura). ^1H RMN (40 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.63-7.60 (m, 5H), 7.42-7.40 (m, 5H), 7.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H). El espectro de RMN debe adquirirse rápidamente debido a la degradación del complejo. No se pudo hacer ninguna caracterización más de este complejo debido a su fácil degradación.

6.5.2. Síntesis y caracterización de los materiales

6.5.2.1. Síntesis de los materiales de tipo grafeno

6.5.2.1.1. Síntesis de OG

El OG se sintetizó siguiendo el método de Hummers mejorado.⁷⁶ Para ello, sobre una mezcla a 0°C de H_2SO_4 (180 mL) y H_3PO_4 (20 mL, relación en volumen de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ de 9/1) dispuesta dentro de un vaso de precipitados de 500 mL equipado con un imán agitador, se adicionaron a 0°C y poco a poco, grafito (1.5 g) y KMnO_4 (9 g, 57 mmol, relación en peso de grafito/ KMnO_4 de 1/6) y todo se mantuvo en agitación a 0°C durante 30 minutos. A continuación, la suspensión resultante de color verde oscura se mantuvo en agitación a 50°C durante 15 horas. Trascurrido este tiempo, la suspensión de color marrón oscura resultante se añadió sobre una mezcla de agua y hielo. Una vez atemperada, sobre esta suspensión se añadieron 1.5 mL de una disolución acuosa de H_2O_2 al 30%, observándose la formación de efervescencia y el cambio de color de la mezcla de reacción de marrón a naranja. Posteriormente, esta suspensión se diluyó con 2 L de agua, se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con 100 mL de una disolución acuosa de HCl al 30% y abundante agua hasta alcanzar un pH de 5. El sólido recuperado se centrifugó tres veces con 100 mL de agua a 13000 rpm durante 45 minutos y dos veces más con 100 mL de etanol. A continuación, el sólido resultante se coaguló con éter dietílico y la suspensión se filtró en a vacío utilizando un filtro de membrana PTFE (0.45 μm). Finalmente, tras secar el sólido en una estufa a 60°C durante 72 horas se obtuvo OG como un sólido de color marrón oscuro (1.8 g).

6.5.2.1.2. Síntesis de OGr-N₂H₄

El OGr-N₂H₄ se obtuvo mediante la reducción química del OG empleando hidrazina como agente reductor.⁵⁸ Para ello, una suspensión de OG (300 mg) y agua (300 mL) dispuesta en un matraz de fondo redondo de 500 mL, se sonicó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, sobre esta mezcla se adicionó N₂H₄·H₂O (3 mL, 61.8 mmol) y todo se calentó a reflujo a 120 °C en agitación continua durante 24 horas. Una vez atemperada, la suspensión se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó con agua (1.5 L) y metanol (1.5 L) obteniendo finalmente un sólido negro que se caracterizó como OGr-N₂H₄ (170 mg).

6.5.2.1.3. Síntesis de OGr-t

El OGr-t se obtuvo mediante la reducción térmica del OG.⁹⁹ Para ello, se añadió el OG (200 mg) en un reactor tubular vertical que se calentó a 350 °C durante 15 minutos bajo flujo de N₂ (100 mL/min) con una rampa de calentamiento de 5 °C/min. Una vez atemperado, se obtuvo un sólido oscuro que se caracterizó como OGr-t (69 mg).

6.5.2.2. Síntesis de los materiales [complejo de Pd/matriz grafénica]

El material [Pd-Phen/OGr-C] se preparó cargado al 1.9% en peso de Pd siguiendo un procedimiento reportado previamente.¹⁵¹ Para ello, una suspensión de OGr-C (90 mg) en diclorometano (20 mL) se sonicó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, sobre esta suspensión se añadió el complejo de [Pd-Phen] (10 mg, 0.025 mmol) y todo se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Posteriormente, la mezcla se filtró a vacío y el sólido recuperado se lavó dos veces con diclorometano (15 mL) y se secó en una estufa a 60 °C durante 16 horas, obteniendo finalmente el catalizador de [Pd-Phen/OGr-C]. Por otra parte, las aguas de filtración se evaporaron a presión reducida y el sólido recuperado se pesó para conocer la cantidad de complejo soportado sobre el OGr-C y a continuación, se analizó mediante ¹H-RMN para comprobar la presencia de [Pd-Phen]. La cantidad exacta de complejo soportado sobre el OGr-C se determinó mediante ICP.

El material de [C1/OGr-C] se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención de [Pd-Phen/OGr-C], pero utilizando [C1] (14 mg, 0.025 mmol) como complejo a soportar sobre el OGr-C. Por otra parte, los materiales [Pd-Phen(Xmg)/OGr-C], en donde Xmg hace referencia a la cantidad de [Pd-Phen] puesta a inmovilizar sobre el OGr-C (5 y 20 mg), se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para la obtención de [Pd-Phen/OGr-C], pero utilizando la cantidad indicada en cada caso

de [Pd-Phen]. De forma similar, los materiales [Pd-Phen/soporte], en los que se utilizaron diferentes matrices grafénicas como soporte, se sintetizaron siguiendo el procedimiento general descrito para la obtención de [Pd-Phen/OGr-C] pero cambiando el soporte OGr-C por OG, OGr-N₂H₄ y OGr-t.

6.5.2.3. Caracterización de los materiales

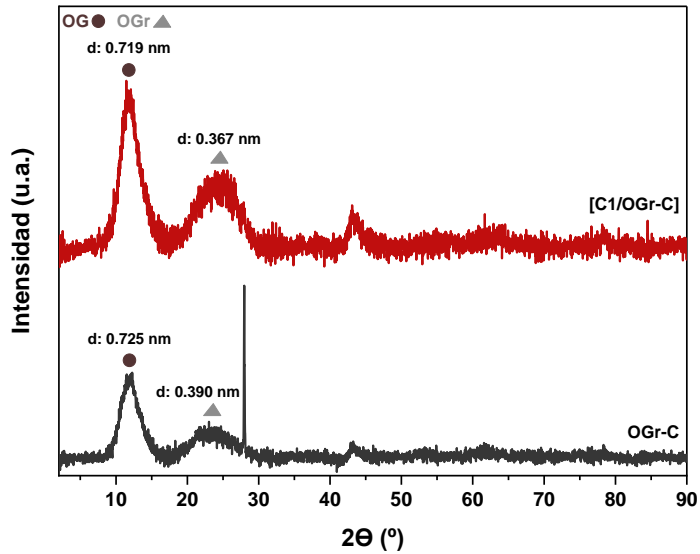


Figura 6. 44. Patrones de difracción de rayos X de OGr-C y de [C1/OGr-C]. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

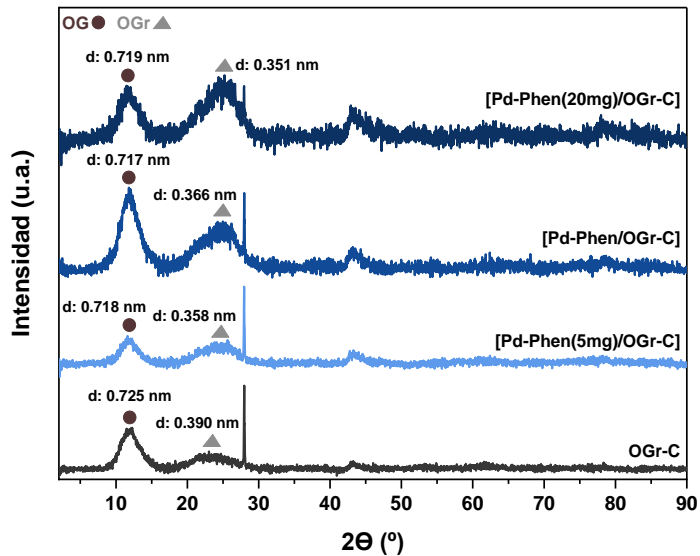


Figura 6. 45. Patrones de difracción de rayos X de OGr-C, [Pd-Phen(5mg)/OGr-C], [Pd-Phen/OGr-C] y [Pd-Phen(20mg)/OGr-C]. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

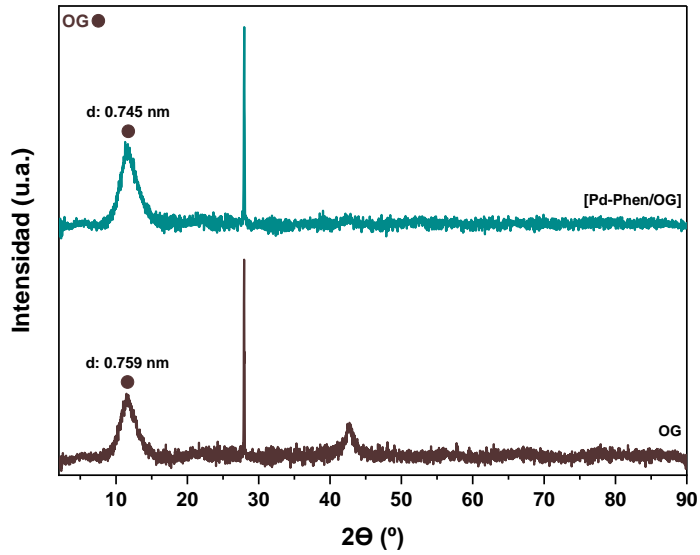


Figura 6. 46. Patrones de difracción de rayos X de OG y [Pd-Phen/OG]. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

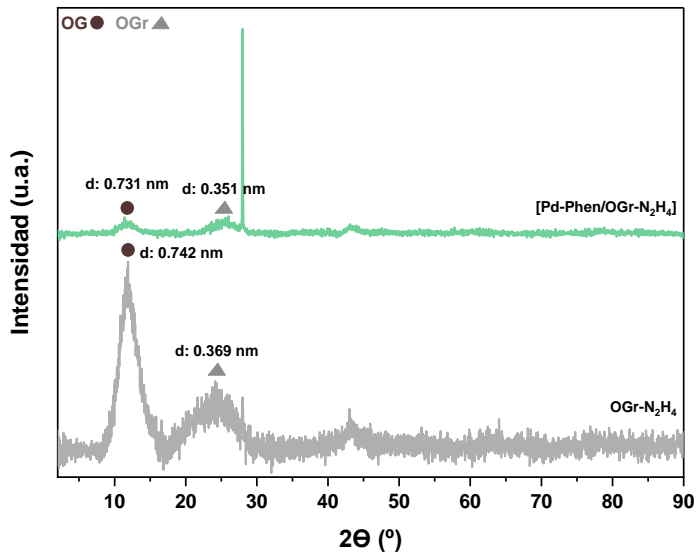


Figura 6. 47. Patrones de difracción de rayos X de OGr-N₂H₄ y [Pd-Phen/OGr-N₂H₄]. d hace referencia a la distancia interlamilar en cada uno de los materiales.

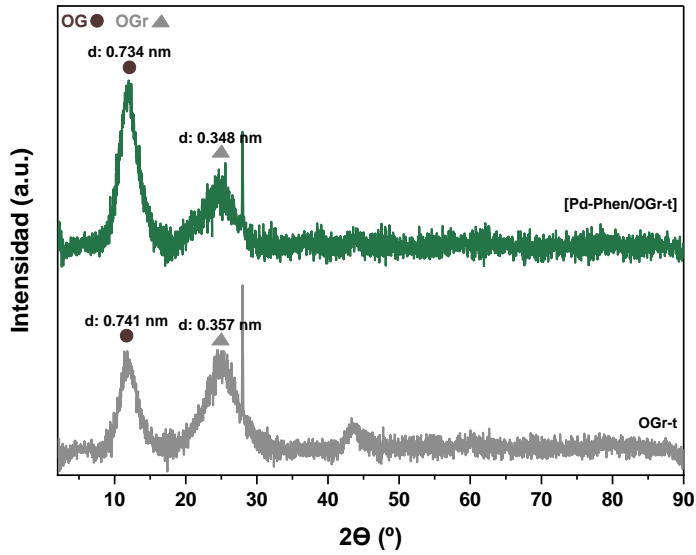


Figura 6. 48. Patrones de difracción de rayos X de OGr-t y [Pd-Phen/OGr-t]. d hace referencia a la distancia interlaminar en cada uno de los materiales.

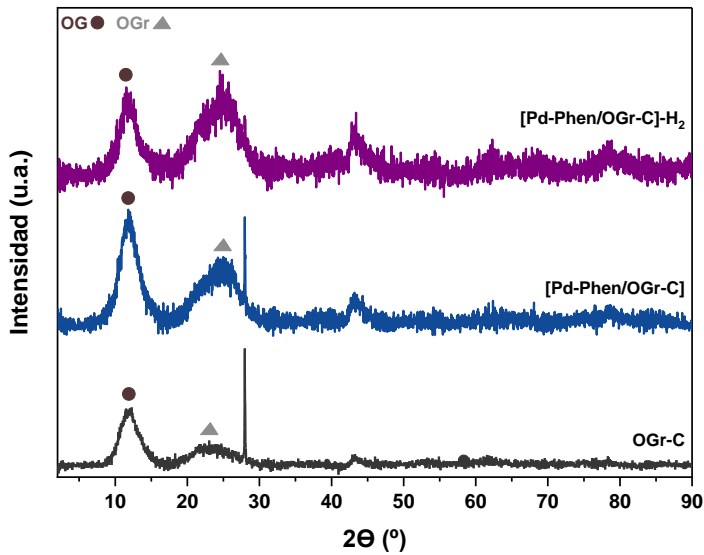


Figura 6. 49. Patrones de difracción de rayos X de OGr-C, [Pd-Phen/OGr-C] y [Pd-Phen/OGr-C]-H₂ (material expuesto a H₂ (1 atm.) a 30 °C en AcOEt durante una hora).

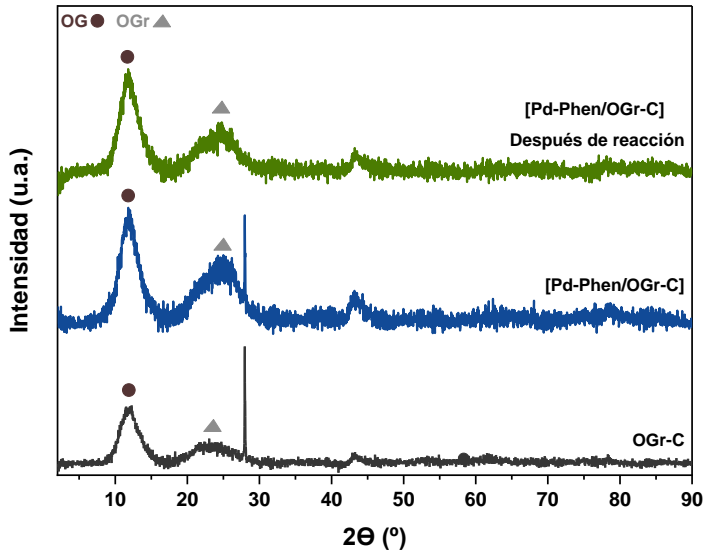


Figura 6. 50. Patrones de difracción de rayos X de OGr-C, [Pd-Phen/OGr-C] y [Pd-Phen/OGr-C] después de haber sido utilizado como catalizador en la reacción de semi-hidrogenación del alquinos.

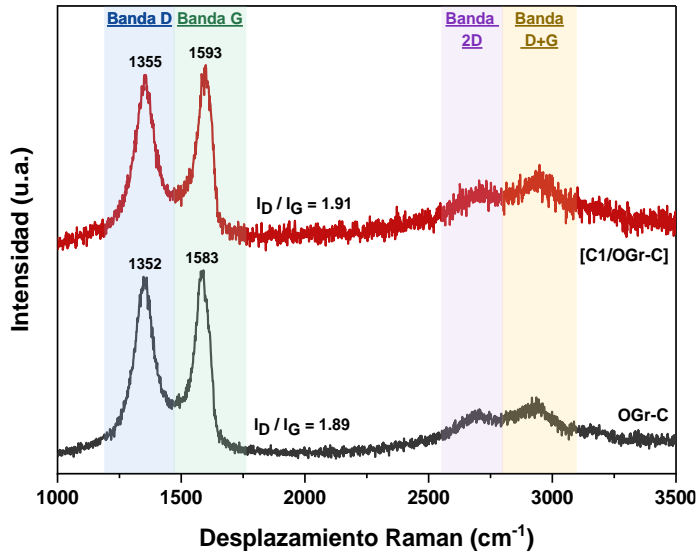


Figura 6. 51. Espectros de Raman de OGr-C y [C1/OGr-C] adquiridos con un láser de 514 nm en donde se destaca la presencia de las bandas características de este tipo de materiales. I_D / I_G hace referencia a la relación entre la intensidad relativa de la banda D respecto a la G.

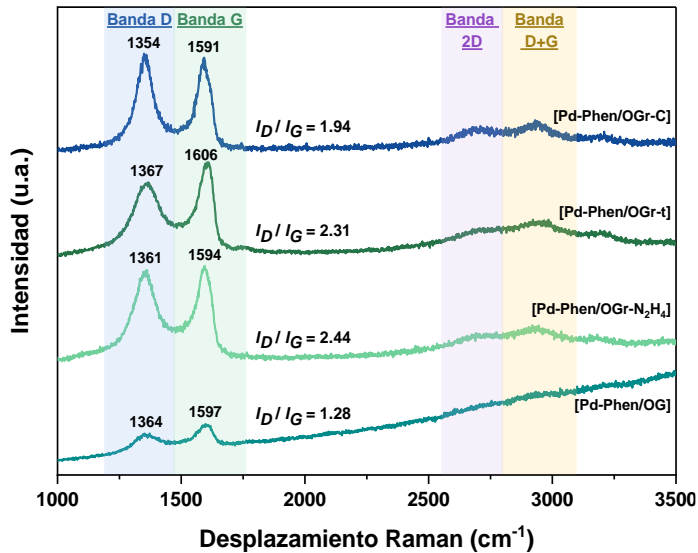


Figura 6. 52. Espectros de Raman de [Pd/OG], [Pd/OGr-N₂H₄], [Pd/OGr-t] y [Pd/OGr-C] adquiridos con un láser de 514 nm en donde se destaca la presencia de las bandas características de este tipo de materiales. I_D / I_G hace referencia a la relación entre la intensidad relativa de la banda D respecto a la G.

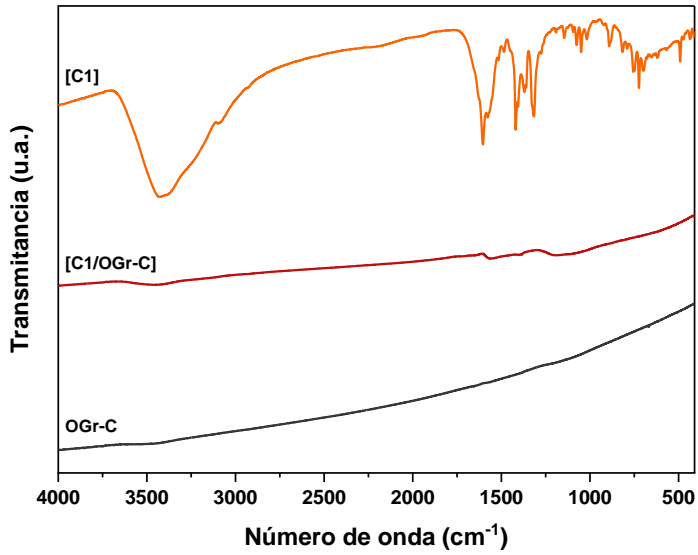


Figura 6. 53. Espectros de FTIR de OGr-C, [C1/OGr-C] y [C1].

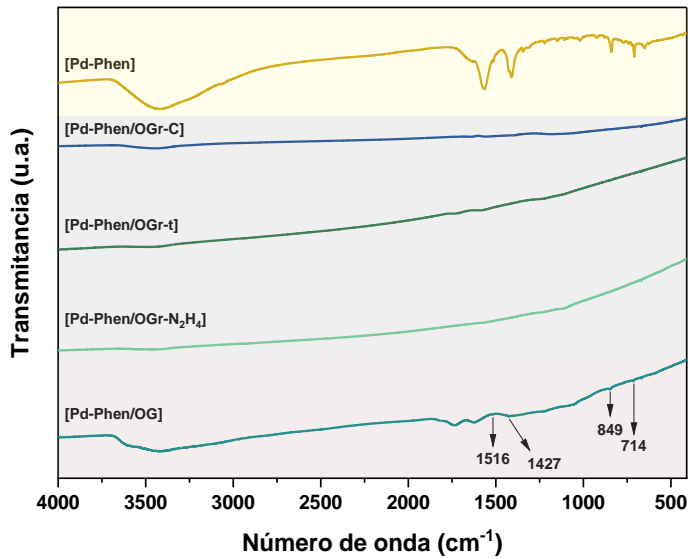


Figura 6. 54. Espectros de FTIR de [Pd-Phen/OG], [Pd-Phen/OG-N₂H₄], [Pd-Phen/OG-r], Pd-Phen/OG-C y [Pd-Phen].

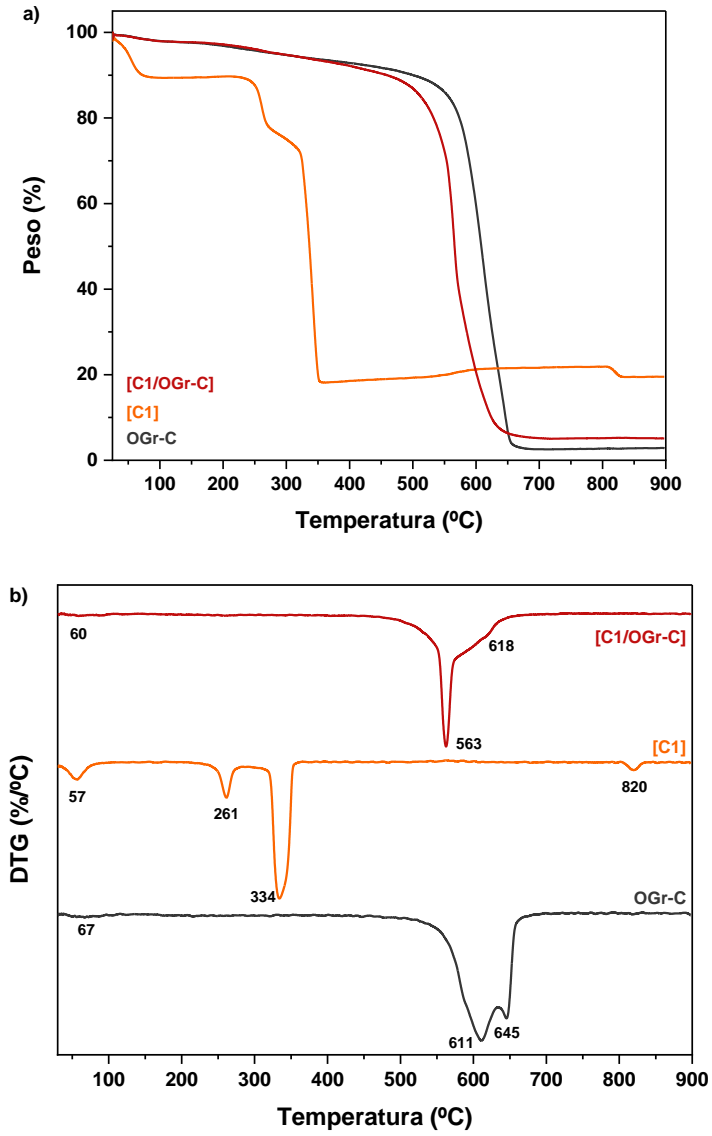
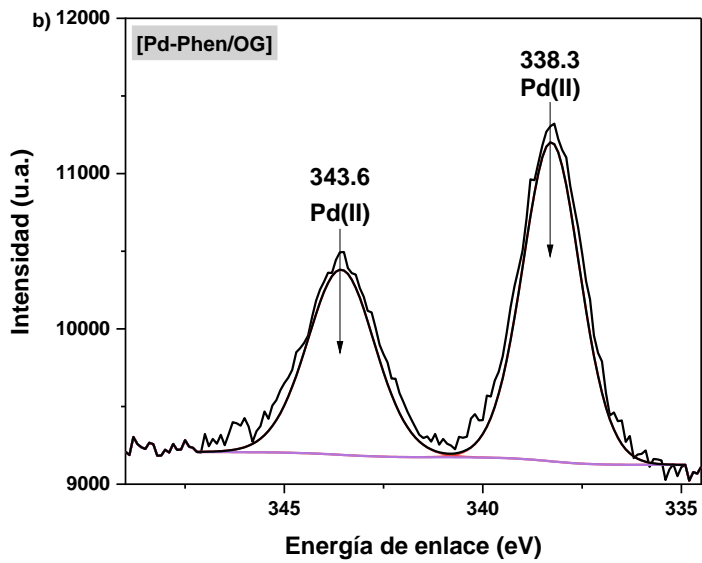
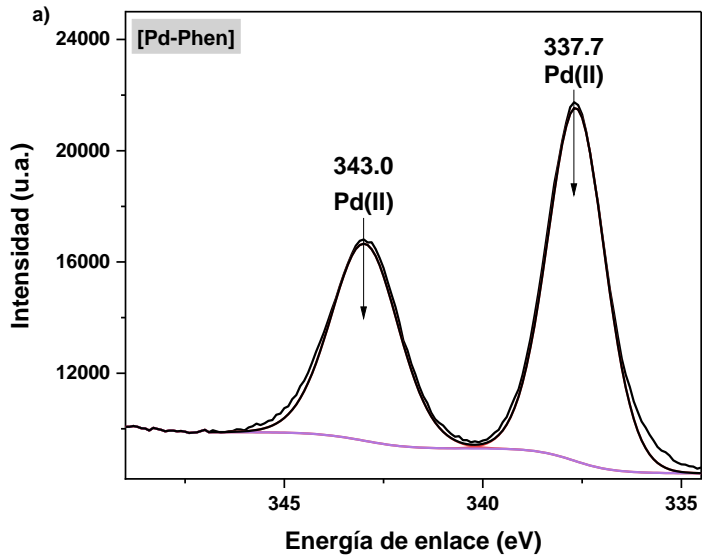


Figura 6. 55. Perfiles de a) TG y b) DTG del OGr, [C1] y [C1/OGr].



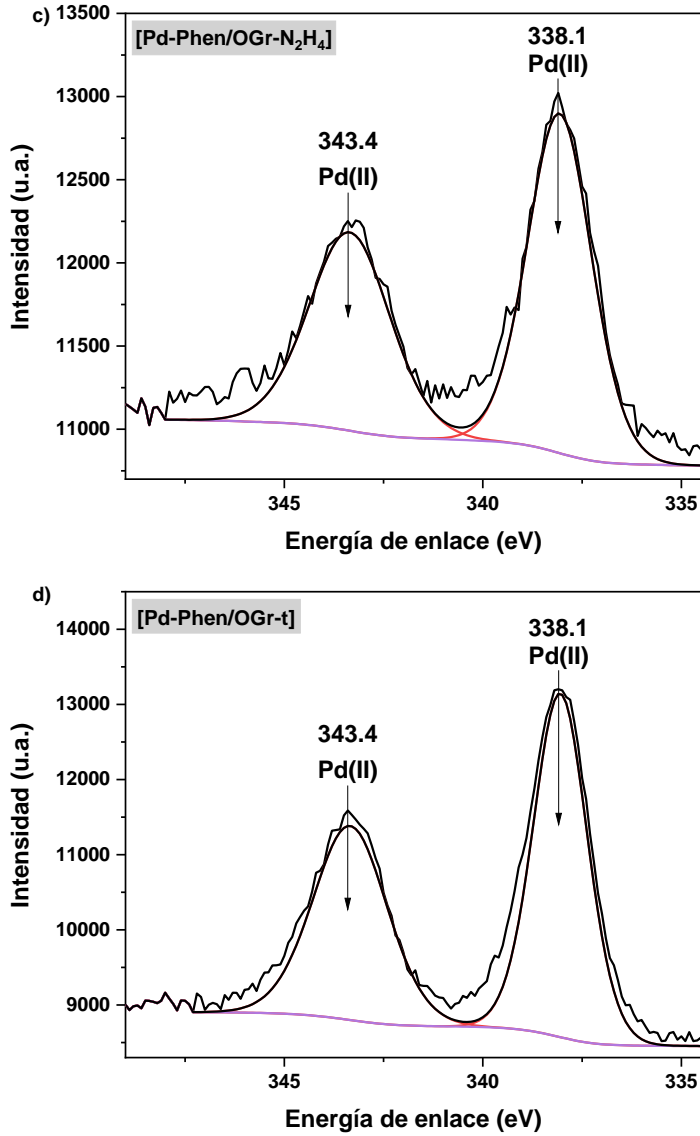


Figura 6. 56. Espectros de XPS de Pd 3d de: a) [Pd-Phen], b) [Pd-Phen/OG], c) [Pd-Phen/OG-N₂H₄] y d) [Pd-Phen/OG-t].

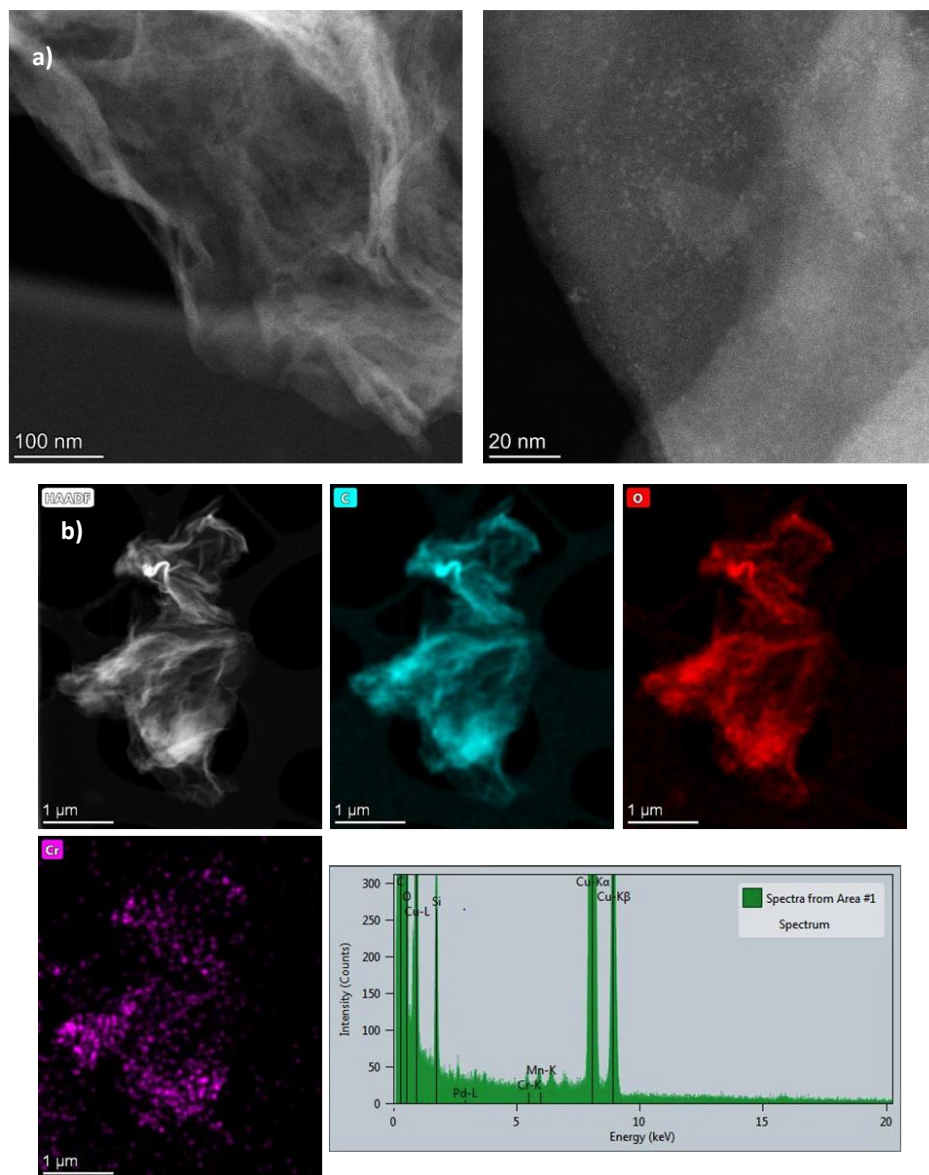
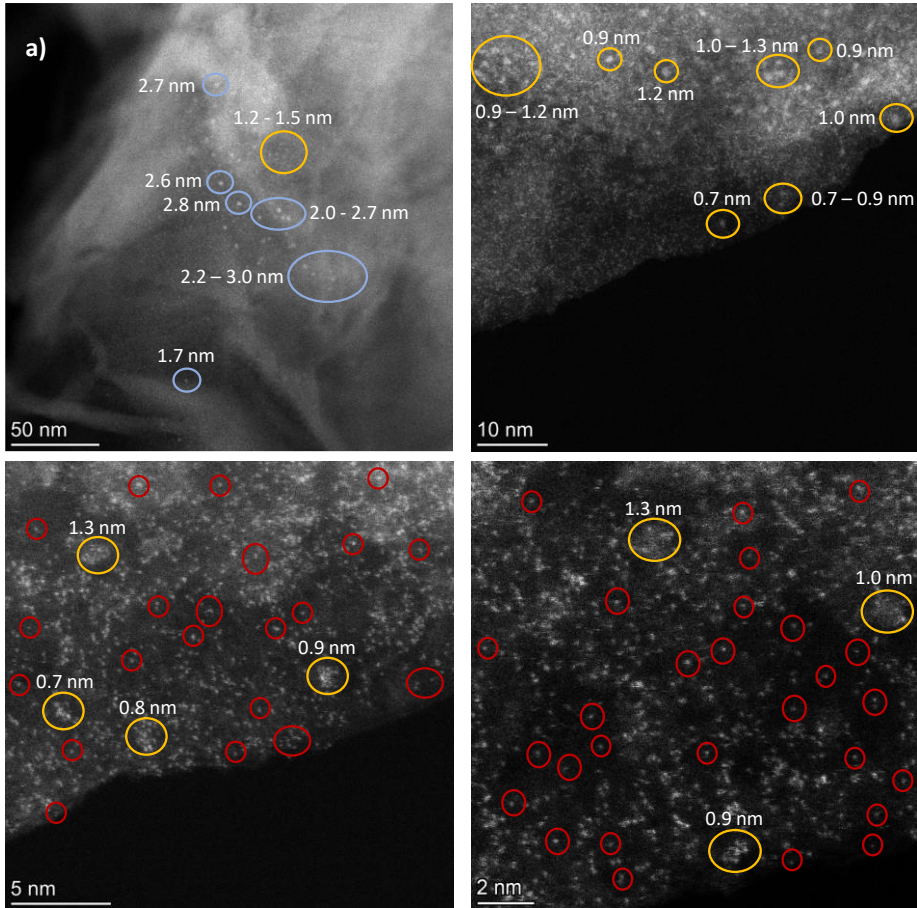


Figura 6. 57. a) Imágenes de HAADF-HRSTEM y b) mapa de STEM-EDX de C, O y Cr de OGr-C. Los análisis han sido realizados por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos



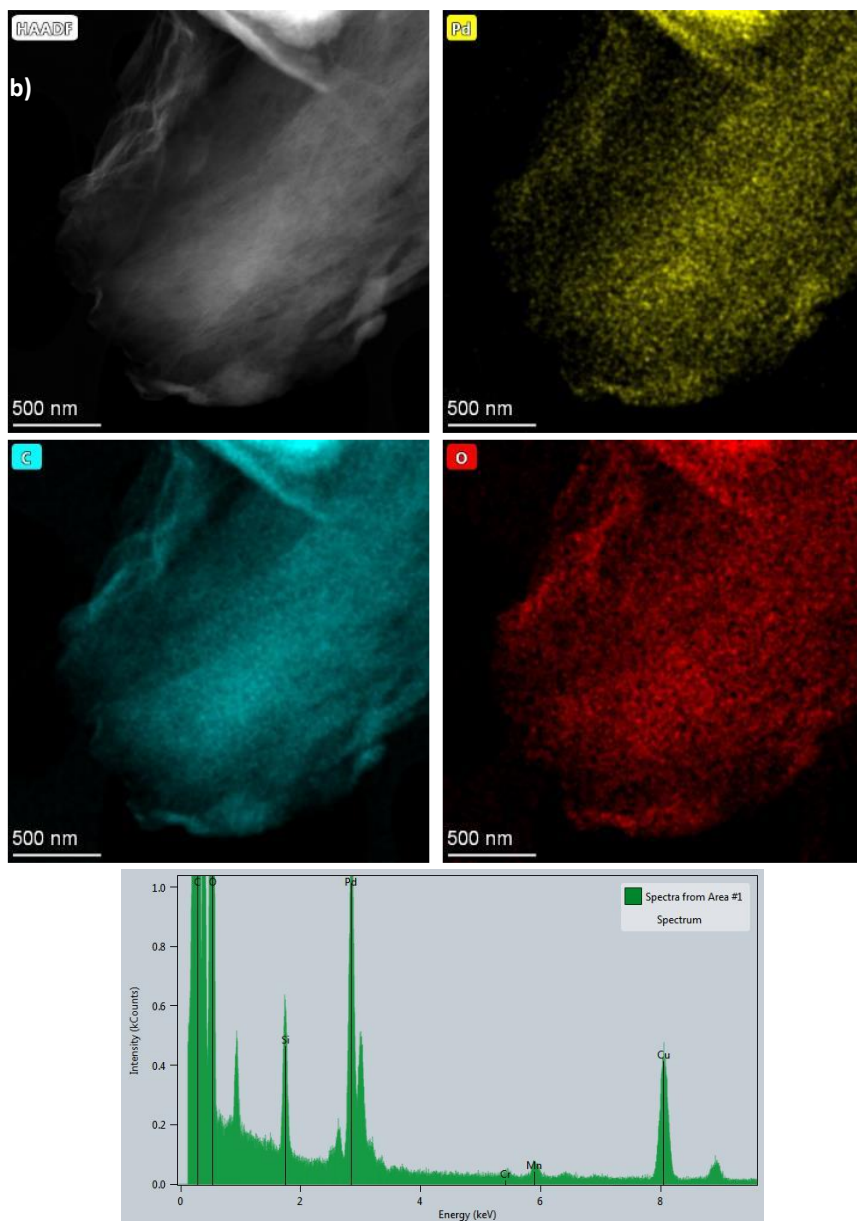
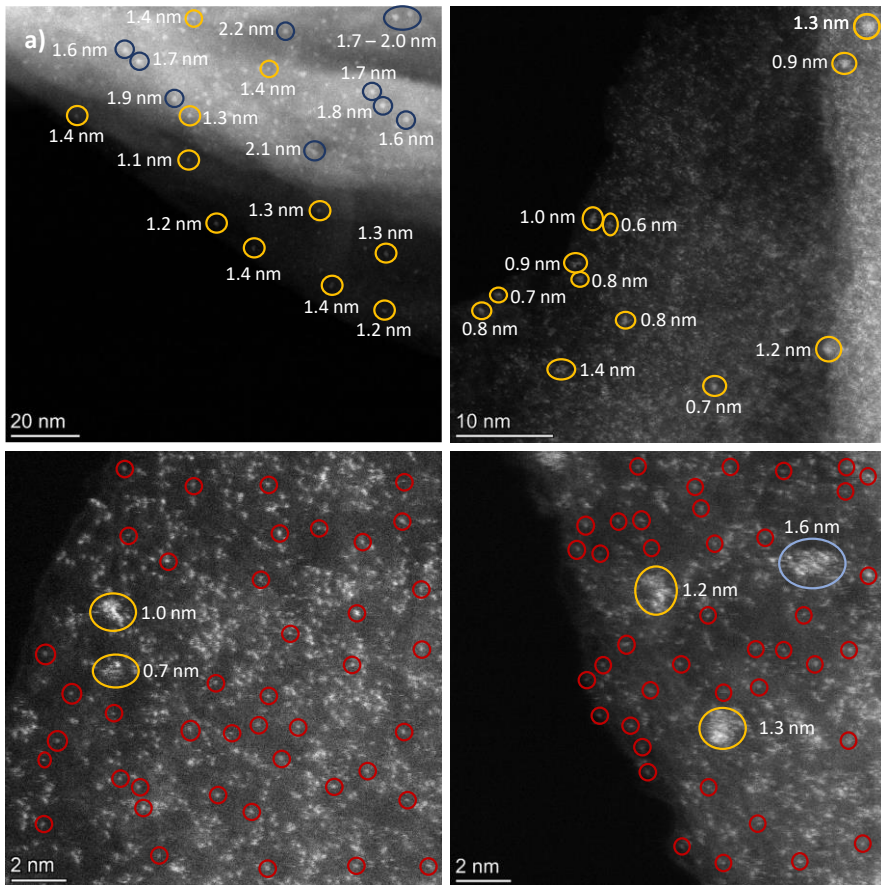


Figura 6. 58. a) Imágenes de HAADF-HRSTEM y b) mapa de STEM-EDX de Pd, C y O de [C1/OGr-C]. Los círculos rojos hacen referencia a los átomos aislados, los amarillos a los clústeres y los azules a las nanopartículas de Pd. Los análisis han sido realizados por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos



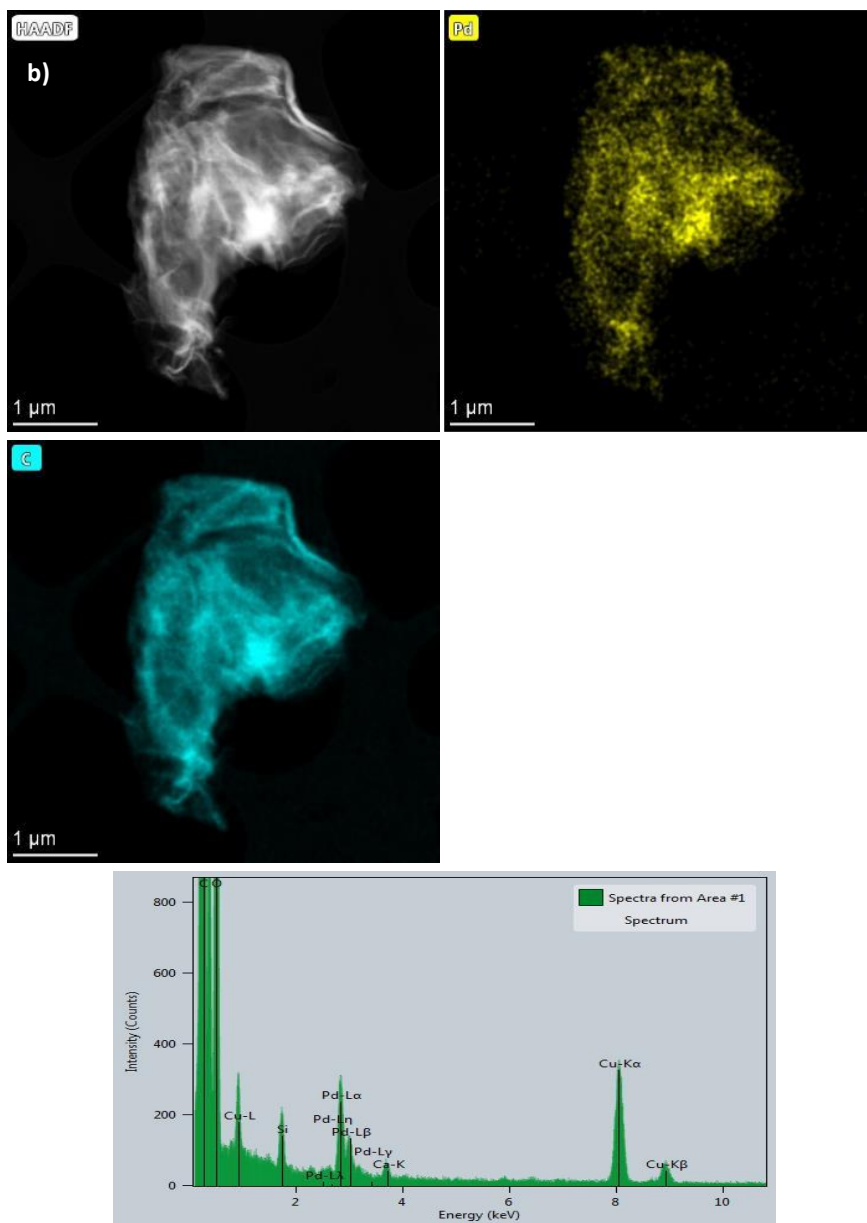


Figura 6. 59. a) Imágenes de HAADF-HRSTEM y b) mapa de STEM-EDX de Pd y C de [Pd-Phen/OGr-N₂H₄]. Los círculos rojos hacen referencia a los átomos aislados, los amarillos a los clústeres y los azules a las nanopartículas de Pd. Los análisis han sido realizados por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

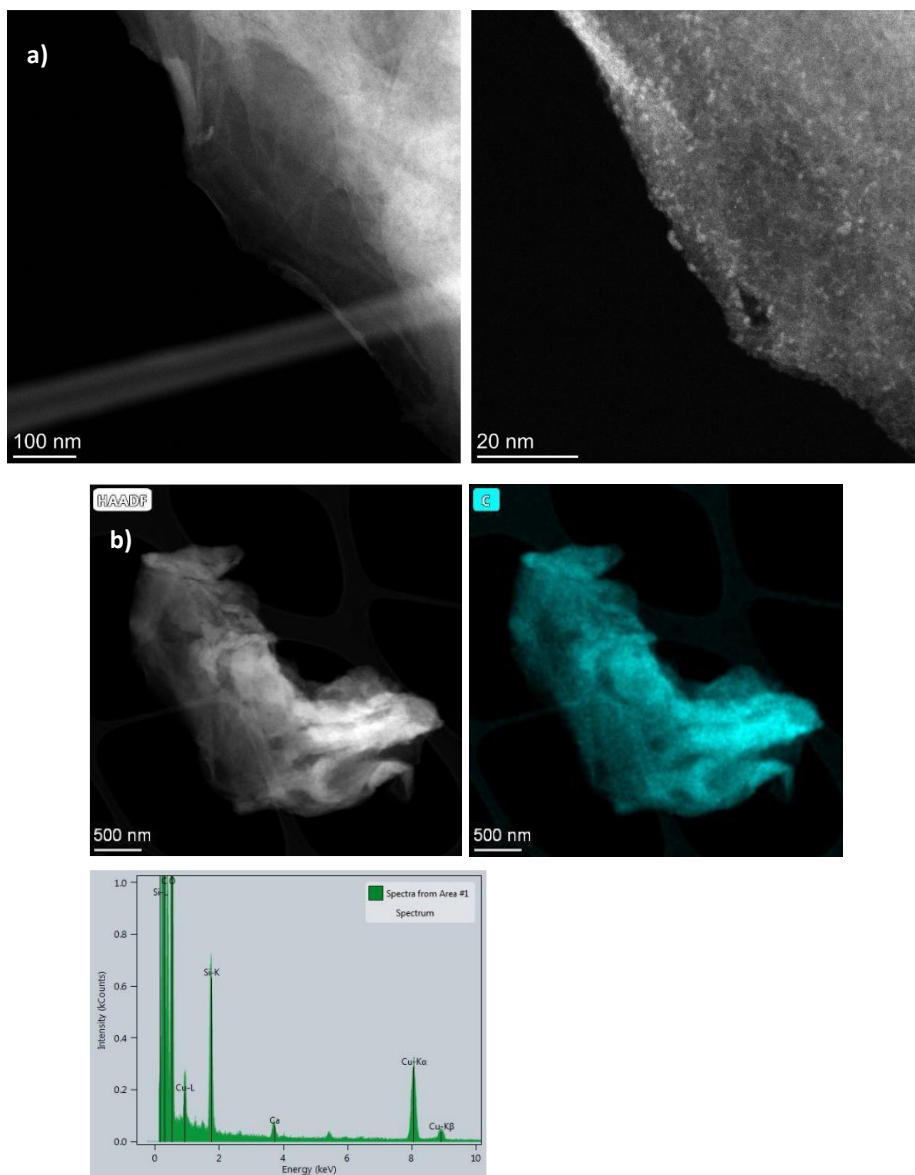


Figura 6. 60. a) Imágenes de HAADF-HRSTEM y b) mapa de STEM-EDX de C de OGr-N₂H₄. Los análisis han sido realizados por el grupo de investigación del Prof. Calvino en la universidad de Cádiz.

6.5.3. Procedimientos experimentales catalíticos

6.5.3.1. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el complejo de [Pd-Phen]

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen] (1 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) como patrón interno y AcOEt (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum, se purgo tres veces con H_2 , se dejó con un globo lleno de H_2 (1 atm.) y se introdujo en un bloque de aluminio precalentado a 30 °C. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 20 μL a diferentes tiempos de reacción, estas alícuotas se diluyeron con AcOEt (0.2 mL) y se analizaron mediante GC y GC-MS.

6.5.3.2. Procedimiento para llevar a cabo la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120) catalizada por el material de [Pd-Phen/OGr-C]

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) como patrón interno y AcOEt (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum, se purgo tres veces con H_2 , se dejó con un globo lleno de H_2 (1 atm.) y se introdujo en un bloque de aluminio precalentado a 30 °C. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 20 μL a diferentes tiempos de reacción, estas alícuotas se diluyeron con AcOEt (0.2 mL), se centrifugaron para eliminar el catalizador, y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS.

6.5.3.3. Procedimiento para llevar a cabo la reutilización del sistema [Pd-Phen/OGr-C] en la reacción de semi-hidrogenación de 4-octino (120)

En un vial de 7 mL equipado con un imán agitador se añadieron secuencialmente 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol) como patrón interno y AcOEt (1 mL) como disolvente. Posteriormente, el vial de reacción se cerró con un tapón septum, se purgo tres veces con H_2 , se dejó con un globo lleno de H_2 (1 atm.) y se introdujo en un bloque de aluminio precalentado a 50 °C. Transcurrida una hora, se extrajo una alícuota de 20 μL que se diluyó con AcOEt (0.2 mL), se centrifugó para eliminar el catalizador, y el sobrenadante se analizó mediante GC y GC-MS. Paralelamente, se volvió a añadir al vial de reacción más 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), repitiendo el mismo procedimiento hasta completar cuatro ciclos catalíticos.

6.5.4. Cálculo estimado de la K_a entre [Pd-Phen] y las moléculas test pireno y fenazina

Para llevar a cabo estos experimentos, en seis viales diferentes se añadieron 0.14 mL de una disolución $1.5 \cdot 10^{-3}$ M de [Pd-Phen] en $CDCl_3$ y la cantidad correspondiente del aditivo de π -stacking (pireno o fenazina), ajustando el volumen final de cada disolución a 0.6 mL. A continuación, cada una de las mezclas se analizó mediante 1H -RMN con el fin de evaluar el cambio en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) del complejo en función de la cantidad de aditivo añadido. En el caso del experimento hecho con pireno se utilizó como referencia el doble doblete de 8.60 ppm característico de [Pd-Phen], mientras que en el caso de la fenazina se utilizó como referencia únicamente el doblete más desapantallado de este doble doblete (8.61 ppm). El uso de un gran exceso de los aditivos de π -stacking es fundamental para poder utilizar el tratamiento de Benesi - Hildebrand y así poder determinar la constante de asociación estimada (K_a) entre cada uno de ellos y el complejo de [Pd-Phen].^{249,250}

A continuación, se muestran los resultados obtenidos al utilizar el pireno como aditivo de π -stacking.

Tabla 6. 12. Determinación de la K_a del complejo de [Pd-Phen] con pireno

Entrada	[Pd-Phen] (M)	[Pireno] (M)	Pireno (equiv.)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm) ^a	$1/\Delta\delta$ (ppm ⁻¹)	$1/[Pireno]$ (M ⁻¹)
1	3.5×10^{-4}	0	0	8.60	0	-	-
2	3.5×10^{-4}	0.05	143	8.58	0.02	50.0	20.0
2	3.5×10^{-4}	0.08	229	8.57	0.03	33.3	12.5
2	3.5×10^{-4}	0.13	371	8.56	0.04	25.0	7.7
2	3.5×10^{-4}	0.17	486	8.53	0.07	14.3	5.9
3	3.5×10^{-4}	0.22	629	8.46	0.14	7.1	4.5

^aResultados obtenidos por diferencia entre el desplazamiento químico de [Pd-Phen] en ausencia de pireno y en presencia de diferentes cantidades de este compuesto.

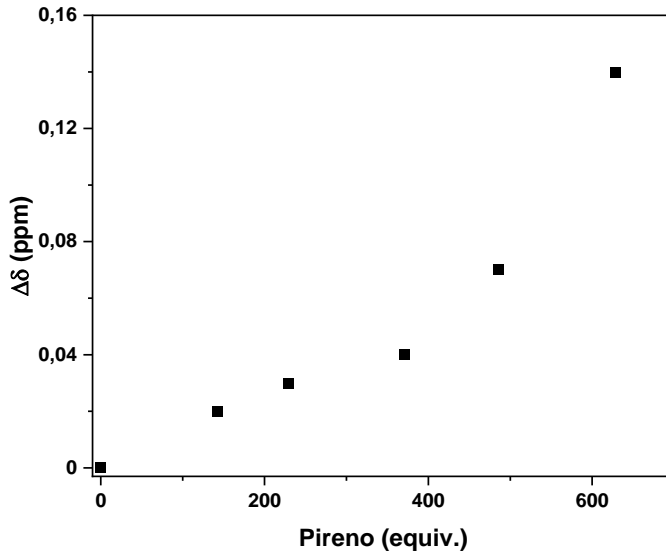


Figura 6. 61. Resultados obtenidos de la valoración hecha por RMN donde se muestra la relación existente entre el cambio en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de [Pd-Phen] en función de la cantidad de pireno añadida.

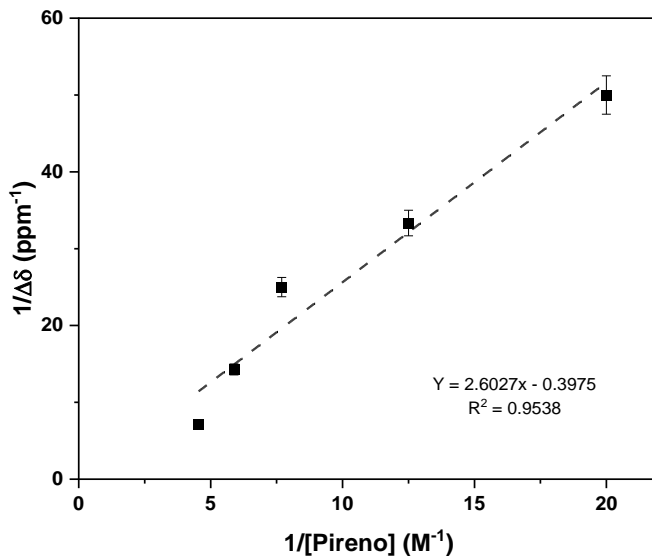


Figura 6. 62. Representación de $1/\Delta\delta$ frente a $1/[\text{pireno}]$ para el complejo de [Pd-Phen]. El tratamiento de Benesi - Hildebrand de los datos dio como resultado $\Delta\delta_{\text{max}}$: 2.52 ppm y K_a : 0.15 M^{-1} .

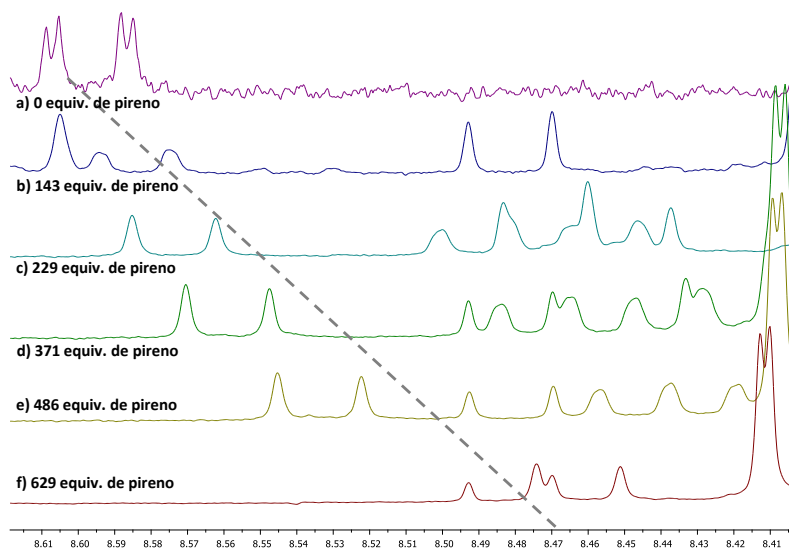


Figura 6. 63. Región aromática del espectro de ¹H-RMN de [Pd-Phen] tras la adición de diferentes equivalentes de pireno: a) 0, b) 143, c) 229, d) 371, e) 486, f) 629.

Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos

En lo referente a los resultados obtenidos al utilizar la fenazina como aditivo de π -stacking:

Tabla 6. 13. Determinación de la K_s del complejo de [Pd-Phen] con fenazina.

Entrada	[Pd-Phen] (M)	[Fenazina] (M)	Fenazina (equiv.)	δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm) ^a	$1/\Delta\delta$ (ppm ⁻¹)	$1/[Fenazina]$ (M ⁻¹)
1	3.5×10^{-4}	0	0	8.61	0	-	-
2	3.5×10^{-4}	0.05	145	8.57	0.04	25.0	20.0
2	3.5×10^{-4}	0.08	231	8.55	0.06	16.7	12.5
2	3.5×10^{-4}	0.13	375	8.51	0.10	10.0	7.7
2	3.5×10^{-4}	0.17	488	8.48	0.13	7.7	5.9
3	3.5×10^{-4}	0.22	640	8.45	0.16	6.2	4.5

^aResultados obtenidos por diferencia entre el desplazamiento químico de [Pd-Phen] en ausencia de fenazina y en presencia de diferentes cantidades de este compuesto.

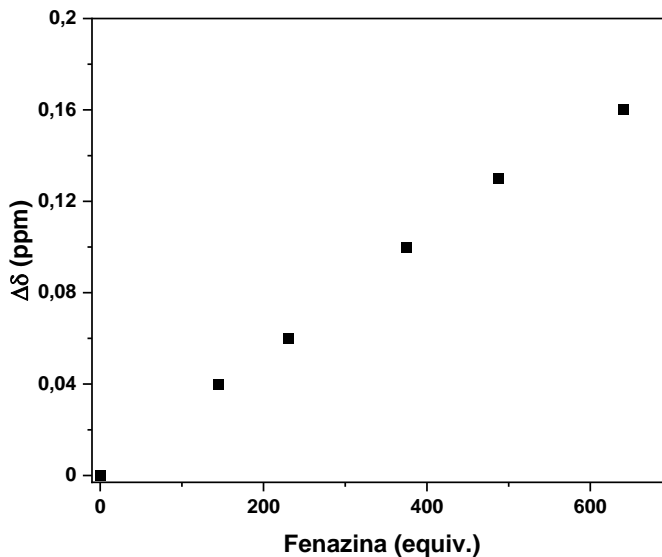


Figura 6. 64. Resultados obtenidos de la valoración hecha por RMN donde se muestra la relación existente entre el cambio en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) de [Pd-Phen] en función de la cantidad de fenazina añadida.

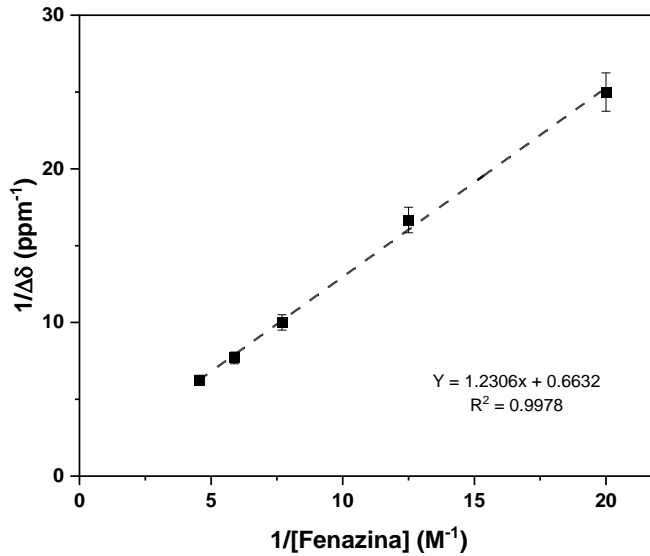


Figura 6. 65. Representación de $1/\Delta\delta$ frente a $1/[\text{fenazina}]$ para el complejo de $[\text{Pd-Phen}]$. El tratamiento de Benesi - Hildebrand de los datos dio como resultado $\Delta\delta_{\text{max}}$: 1.51 ppm y K_D : 0.54 M^{-1} .

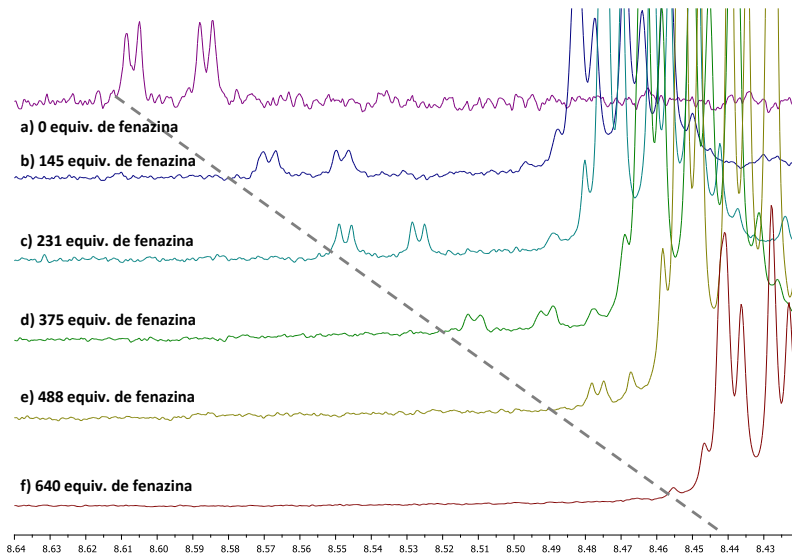
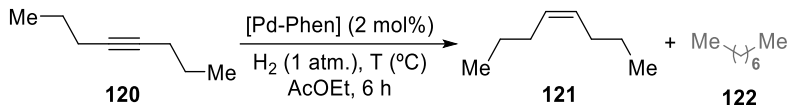


Figura 6. 66. Región aromática del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de $[\text{Pd-Phen}]$ tras la adición de diferentes equivalentes de fenazina: a) 0, b) 145, c) 231, d) 375, e) 488, f) 640.

6.5.5. Cálculo de la energía de activación aparente (Ea)

Tabla 6. 14. Evaluación de la influencia de la temperatura en la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-hen].



Entrada ^a	Temperatura (°C)	Conv. 120 (%) ^c	Selec. 121 (%) ^c	V _o (%/h) ^c	TON ^d	TOF (h ⁻¹) ^e
1	30	42	98	3.5	20	1.8
2	40	50	>99	7.3	25	3.7
3	50	80	99	19.4	40	9.7
4 ^b	60	96	99	31.6	49	16

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL, 0.127 mmol), [Pd-Phen] (1 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a diferentes temperaturas durante 8 horas. ^bResultados obtenidos a las 2 horas. ^cLa conversión de **120**, los rendimientos de **121** y **122** y la velocidad inicial de la reacción se calcularon por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno. ^dRendimiento de **121** en función del mol% de Pd. ^eVelocidad inicial de la reacción en función del mol% de Pd.

Capítulo 6. Inmovilización de complejos de Pd sobre materiales de tipo grafeno y estudio de su actividad catalítica en la semi-hidrogenación de alquinos

Tabla 6. 15. Comparativa de la velocidad inicial de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** al utilizar como catalizadores el complejo de [Pd-Phen] o el material de [Pd-Phen/OGr-C] a diferentes temperaturas.

Catalizador ^a	v_0 (%/h) ^b ; Temperatura (°C)			
	30	40	50	60
[Pd-Phen]	3.5	7.3	19.4	31.6
[Pd-Phen/OGr-C]	8.1	21.8	40.9	56

^aCondiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), [Pd-Phen] o [Pd-Phen/OGr-C] (0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a diferentes temperaturas durante 8 horas. ^bLa velocidad inicial de la reacción se ha calculado por GC empleando *n*-hexadecano como patrón interno.

T (°C)	T (K)	1/T (K)	ln v_0	
			[Pd-Phen]	[Pd-Phen/OGr-C]
30	303	0.0033	1.27	2.10
40	313	0.0032	1.99	3.08
50	323	0.0031	2.96	3.71
60	333	0.0030	3.45	4.03

Catalizador	Ea · -R	Ea (J/mol)	Ea (KJ/mol)
[Pd-Phen]	-7612.4	63289.49	63.28949
[Pd-Phen/OGr-C]	-6512	54140.77	54.14077

6.5.6. Perfiles cinéticos de la reacción

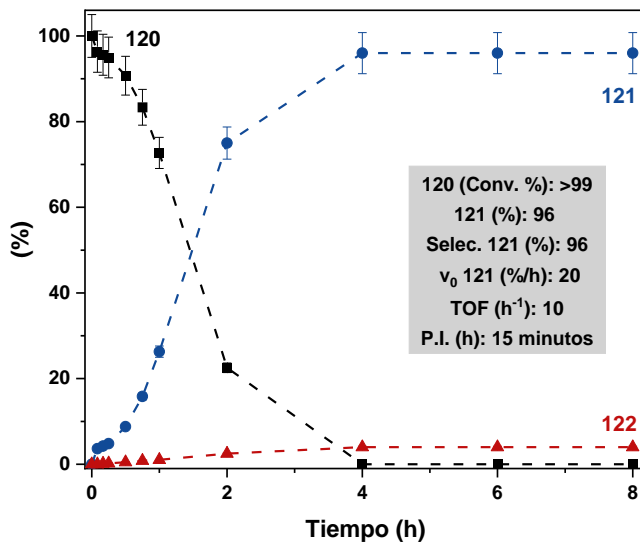
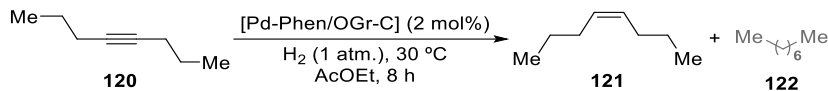


Figura 6. 67. Perfil cinético de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C] en la que el alquino **120** se adicionó a los 30 minutos. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μL , 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H_2 (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 $^\circ\text{C}$ durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

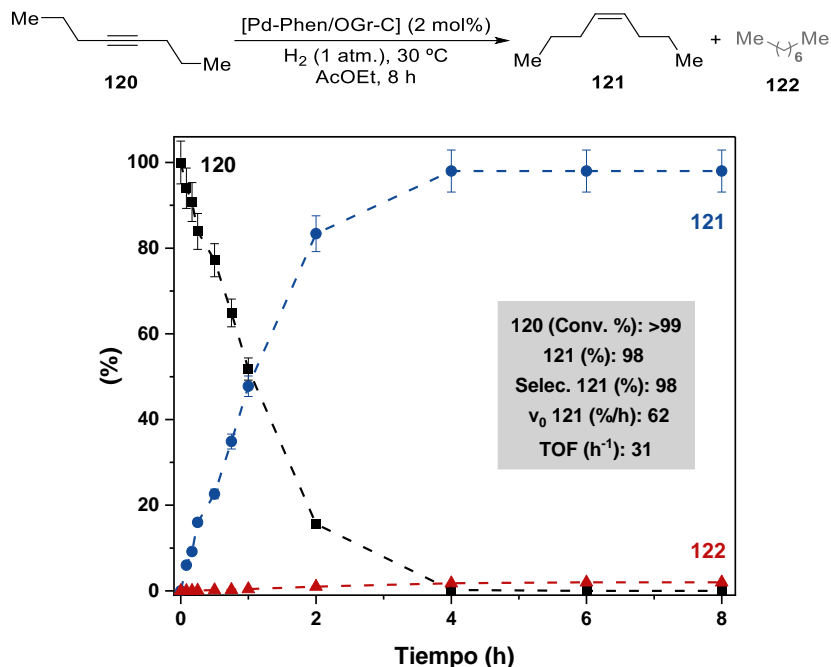


Figura 6. 68. Perfil cinético de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C] en la que el alquino **120** se adicionó a los 60 minutos. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (18.6 μ L, 0.127 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (14.2 mg, 0.0025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (19.3 mg, 0.09 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (1 mL) a 30 °C durante 8 horas. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

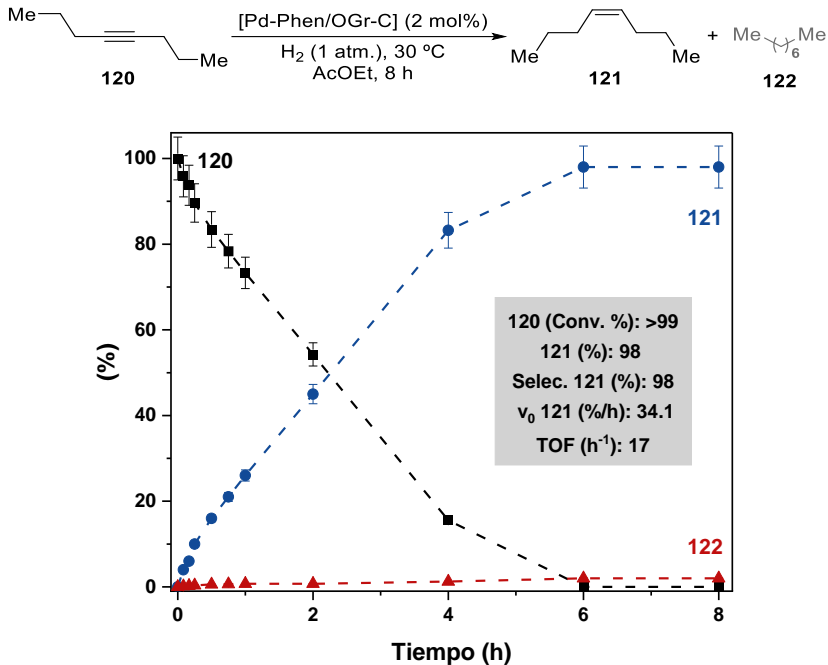


Figura 6. 69. Perfil cinético de la reacción de semi-hidrogenación del alquino **120** catalizada por [Pd-Phen/OGr-C] en la que el proceso se escaló por un factor de 10. Condiciones de reacción estándar: 4-octino **120** (186 μ L, 1.27 mmol), [Pd-Phen/OGr-C] (142 mg, 0.025 mmol, 2 mol%), *n*-hexadecano (193 mg, 0.9 mmol), H₂ (1 atm.) y AcOEt (10 mL) a 30 °C durante 8 hora. El alquino **120** se adicionó después de una hora. Las conversiones del alquino **120** y los rendimientos del alqueno **121** y del alcano **122** se han calculado por GC empleando el *n*-hexadecano como patrón interno. Las barras de error representan un 5% de incertidumbre. En negro se representa la conversión del alquino **120**, en azul el rendimiento del alqueno **121** y en rojo el del alcano **122**.

6.6. Bibliografía

- (1) Marth, J. D. A Unified Vision of the Building Blocks of Life. *Nat. Cell Biol.* **2008**, *10*, 1015–1015.
- (2) Kitadai, N.; Maruyama, S. Origins of Building Blocks of Life: A Review. *Geosci. Front.* **2018**, *9*, 1117–1153.
- (3) Anthonysamy, S. B. I.; Afandi, S. B.; Khavarian, M.; Mohamed, A. R. Bin. A Review of Carbon-Based and Non-Carbon-Based Catalyst Supports for the Selective Catalytic Reduction of Nitric Oxide. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2018**, *9*, 740–761.
- (4) Wu, N.; Hu, Q.; Wei, R.; Mai, X.; Naik, N.; Pan, D.; Guo, Z.; Shi, Z. Review on the Electromagnetic Interference Shielding Properties of Carbon Based Materials and Their Novel Composites: Recent Progress, Challenges and Prospects. *Carbon.* **2021**, *176*, 88–105.
- (5) Egbedina, A. O.; Bolade, O. P.; Ewuzie, U.; Lima, E. C. Emerging Trends in the Application of Carbon-Based Materials: A Review. *J. Environ. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 107260.
- (6) Panwar, N.; Soehartono, A. M.; Chan, K. K.; Zeng, S.; Xu, G.; Qu, J.; Coquet, P.; Yong, K. T.; Chen, X. Nanocarbons for Biology and Medicine: Sensing, Imaging, and Drug Delivery. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 9559–9656.
- (7) Islam, M.; Díaz Lantada, A.; Mager, D.; Korvink, J. G.; Islam, M.; Mager, D.; Korvink, J. G.; Lantada, A. D. Carbon-Based Materials for Articular Tissue Engineering: From Innovative Scaffolding Materials toward Engineered Living Carbon. *Adv. Healthc. Mater.* **2022**, *11*, 2101834.
- (8) Lam, E.; Luong, J. H. T. Carbon Materials as Catalyst Supports and Catalysts in the Transformation of Biomass to Fuels and Chemicals. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3393–3410.
- (9) Liu, X.; Dai, L. Carbon-Based Metal-Free Catalysts. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 16064.
- (10) Bahuguna, A.; Kumar, A.; Krishnan, V. Carbon-Support-Based Heterogeneous Nanocatalysts: Synthesis and Applications in Organic Reactions. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1263–1305.

- (11) Guo, J.; Huo, J.; Liu, Y.; Wu, W.; Wang, Y.; Wu, M.; Liu, H.; Wang, G. Nitrogen-Doped Porous Carbon Supported Nonprecious Metal Single-Atom Electrocatalysts: From Synthesis to Application. *Small Methods*. **2019**, *3*, 1900159.
- (12) Gerber, I. C.; Serp, P. A Theory/Experience Description of Support Effects in Carbon-Supported Catalysts. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1250–1349.
- (13) Hirsch, A. The Era of Carbon Allotropes. *Nat. Mat.* **2010**, *9*, 868–871.
- (14) Georgakilas, V.; Perman, J. A.; Tucek, J.; Zboril, R. Broad Family of Carbon Nanoallotropes: Classification, Chemistry, and Applications of Fullerenes, Carbon Dots, Nanotubes, Graphene, Nanodiamonds, and Combined Superstructures. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4744–4822.
- (15) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature*. **1985**, *318*, 162–163.
- (16) Iijima, S. Helical Microtubules of Graphitic Carbon. *Nature*. **1991**, *354*, 56–58.
- (17) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Zhang, Y.; Dubonos, S. V.; Grigorieva, I. V.; Firsov, A. A. Electric Field in Atomically Thin Carbon Films. *Science*. **2004**, *306*, 666–669.
- (18) Novoselov, K. S.; Geim, A. K.; Morozov, S. V.; Jiang, D.; Katsnelson, M. I.; Grigorieva, I. V.; Dubonos, S. V.; Firsov, A. A. Two-Dimensional Gas of Massless Dirac Fermions in Graphene. *Nature*. **2005**, *438*, 197–200.
- (19) Geim, A. K.; Novoselov, K. S. The Rise of Graphene. *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 183–191.
- (20) Geim, A. K. Graphene: Status and Prospects. *Science*. **2009**, *324*, 1530–1534.
- (21) Mokoloko, L. L.; Forbes, R. P.; Coville, N. J. The Transformation of 0-D Carbon Dots into 1-, 2- and 3-D Carbon Allotropes: A Minireview. *Nanomater.* **2022**, *12*, 2515.
- (22) Rao, C. N. R.; Sood, A. K.; Subrahmanyam, K. S.; Govindaraj, A. Graphene: The New Two-Dimensional Nanomaterial. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7752–7777.
- (23) Bianco, A.; Cheng, H. M.; Enoki, T.; Gogotsi, Y.; Hurt, R. H.; Koratkar, N.; Kyotani, T.; Monthieux, M.; Park, C. R.; Tascon, J. M. D.; Zhang, J. All in the Graphene

- Family - A Recommended Nomenclature for Two-Dimensional Carbon Materials. *Carbon*. **2013**, *65*, 1–6.
- (24) Boehm, H. P.; Setton, R.; Stumpp, E. Nomenclature and Terminology of Graphite Intercalation Compounds. *Carbon*. **1986**, *24*, 241–245.
- (25) Boehm, H. P.; Clauss, A.; Fischer, G. O.; Hofmann, U. Dünnsche Kohlenstoff-Folien. *Z. für Naturforsch. - B J. of Chem. Sci.* **1962**, *17*, 150–153.
- (26) Boehm, H.P.; Clauss, A.; Fischer, G.; Hofmann, U. Surface properties of extremely thin graphite lamellae, In: Proceedings of the Fifth Conference on Carbon; Pergamon, 1962, pp 73–80.
- (27) Dreyer, D. R.; Ruoff, R. S.; Bielawski, C. W. From Conception to Realization: An Historical Account of Graphene and Some Perspectives for Its Future. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9336–9344.
- (28) Ghany, N. A. A.; Elsherif, S. A.; Handal, H. T. Revolution of Graphene for Different Applications: State-of-the-Art. *Surf. Interfaces*. **2017**, *9*, 93–106.
- (29) Lee, C.; Wei, X.; Kysar, J. W.; Hone, J. Measurement of the Elastic Properties and Intrinsic Strength of Monolayer Graphene. *Science*. **2008**, *321*, 385–388.
- (30) Bolotin, K. I.; Sikes, K. J.; Jiang, Z.; Klima, M.; Fudenberg, G.; Hone, J.; Kim, P.; Stormer, H. L. Ultrahigh Electron Mobility in Suspended Graphene. *Solid State Commun.* **2008**, *146*, 351–355.
- (31) Castro Neto, A. H.; Guinea, F.; Peres, N. M. R.; Novoselov, K. S.; Geim, A. K. The Electronic Properties of Graphene. *Rev. Mod. Phys.* **2009**, *81*, 109–162.
- (32) Bae, S.; Kim, H.; Lee, Y.; Xu, X.; Park, J. S.; Zheng, Y.; Balakrishnan, J.; Lei, T.; Ri Kim, H.; Song, Y. Il; Kim, Y. J.; Kim, K. S.; Özyilmaz, B.; Ahn, J. H.; Hong, B. H.; Iijima, S. Roll-to-Roll Production of 30-Inch Graphene Films for Transparent Electrodes. *Nat. Nanotechnol.* **2010**, *5*, 574–578.
- (33) Yang, M.; Liu, Y.; Fan, T.; Zhang, D. Metal-Graphene Interfaces in Epitaxial and Bulk Systems: A Review. *Prog. Mater. Sci.* **2020**, *110*, 100652.
- (34) Balandin, A. A.; Ghosh, S.; Bao, W.; Calizo, I.; Teweldebrhan, D.; Miao, F.; Lau, C. N. Superior Thermal Conductivity of Single-Layer Graphene. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 902–907.

- (35) Park, S.; Ruoff, R. S. Chemical Methods for the Production of Graphenes. *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 217–224.
- (36) Zhang, F.; Yang, K.; Liu, G.; Chen, Y.; Wang, M.; Li, S.; Li, R. Recent Advances on Graphene: Synthesis, Properties and Applications. *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.* **2022**, *160*, 107051.
- (37) Brownson, D. A. C.; Banks, C. E. Introduction to Graphene. In *The Handbook of Graphene Electrochemistry*; Springer, London, 2014; pp 1–22.
- (38) Akashah, M. H. N.; Sahudin, M. R.; Rani, R. A.; Scully, P. J.; Makhsin, S. R. Chemical Properties of Graphene. In *Graphene, Nanotubes and Quantum Dots-Based Nanotechnology*; Woodhead Publishing, 2022; pp 43–67.
- (39) Hong, G.; Diao, S.; Antaris, A. L.; Dai, H. Carbon Nanomaterials for Biological Imaging and Nanomedicinal Therapy. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 10816–10906.
- (40) Wu, Q.; Xu, Y.; Yao, Z.; Liu, A.; Shi, G. Supercapacitors Based on Flexible Graphene/Polyaniline Nanofiber Composite Films. *ACS Nano.* **2010**, *4*, 1963–1970.
- (41) Kong, L.; Chen, W. Carbon Nanotube and Graphene-Based Bioinspired Electrochemical Actuators. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 1025–1043.
- (42) Carvalho, A. F.; Kulyk, B.; S Fernandes, A. J.; Fortunato, E.; Costa, F. M.; Carvalho, A. F.; Kulyk, B.; S Fernandes, A. J.; Costa, F. M.; Fortunato, E. A Review on the Applications of Graphene in Mechanical Transduction. *Adv. Mater.* **2022**, *34*, 2101326.
- (43) Zhou, G.; Li, F.; Cheng, H. M. Progress in Flexible Lithium Batteries and Future Prospects. *Energy Environ. Sci.* **2014**, *7*, 1307–1338.
- (44) Soldano, C.; Mahmood, A.; Dujardin, E. Production, Properties and Potential of Graphene. *Carbon.* **2010**, *48*, 2127–2150.
- (45) Zhu, Y.; Murali, S.; Cai, W.; Li, X.; Suk, J. W.; Potts, J. R.; Ruoff, R. S. Graphene and Graphene Oxide: Synthesis, Properties, and Applications. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3906–3924.
- (46) Quan, Q.; Lin, X.; Zhang, N.; Xu, Y. J. Graphene and Its Derivatives as Versatile Templates for Materials Synthesis and Functional Applications. *Nanoscale.* **2017**, *9*, 2398–2416.

- (47) Wang, X.; Li, X.; Zhang, L.; Yoon, Y.; Weber, P. K.; Wang, H.; Guo, J.; Dai, H. N-Doping of Graphene through Electrothermal Reactions with Ammonia. *Science*. **2009**, *324*, 768–771.
- (48) Singh, V.; Joung, D.; Zhai, L.; Das, S.; Khondaker, S. I.; Seal, S. Graphene Based Materials: Past, Present and Future. *Prog. Mater. Sci.* **2011**, *56*, 1178–1271.
- (49) Choi, S. H.; Yun, S. J.; Won, Y. S.; Oh, C. S.; Kim, S. M.; Kim, K. K.; Lee, Y. H. Large-Scale Synthesis of Graphene and Other 2D Materials towards Industrialization. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1–5.
- (50) Allen, M. J.; Tung, V. C.; Kaner, R. B. Honeycomb Carbon: A Review of Graphene. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 132–145.
- (51) Gao, E.; Lin, S. Z.; Qin, Z.; Buehler, M. J.; Feng, X. Q.; Xu, Z. Mechanical Exfoliation of Two-Dimensional Materials. *J. Mech. Phys. Solids*. **2018**, *115*, 248–262.
- (52) Gu, X.; Zhao, Y.; Sun, K.; Vieira, C. L. Z.; Jia, Z.; Cui, C.; Wang, Z.; Walsh, A.; Huang, S. Method of Ultrasound-Assisted Liquid-Phase Exfoliation to Prepare Graphene. *Ultrason Sonochem.* **2019**, *58*, 104630.
- (53) Zhang, Y.; Xu, Y.; Liu, R. Regulating Cations and Solvents of the Electrolyte for Ultra-Efficient Electrochemical Production of High-Quality Graphene. *Carbon*. **2021**, *176*, 157–167.
- (54) Dao, T. D.; Jeong, H. M. Graphene Prepared by Thermal Reduction–Exfoliation of Graphite Oxide: Effect of Raw Graphite Particle Size on the Properties of Graphite Oxide and Graphene. *Mater. Res. Bull.* **2015**, *70*, 651–657.
- (55) Nethravathi, C.; Rajamathi, M. Chemically Modified Graphene Sheets Produced by the Solvothermal Reduction of Colloidal Dispersions of Graphite Oxide. *Carbon*. **2008**, *46*, 1994–1998.
- (56) Zhou, T.; Chen, F.; Liu, K.; Deng, H.; Zhang, Q.; Feng, J.; Fu, Q. A Simple and Efficient Method to Prepare Graphene by Reduction of Graphite Oxide with sodium Hydrosulfite. *Nanotechnology*. **2010**, *22*, 045704.
- (57) Yuan, B.; Bao, C.; Qian, X.; Wen, P.; Xing, W.; Song, L.; Hu, Y. A Facile Approach to Prepare Graphene via Solvothermal Reduction of Graphite Oxide. *Mater. Res. Bull.* **2014**, *55*, 48–52.

- (58) Stankovich, S.; Dikin, D. A.; Piner, R. D.; Kohlhaas, K. A.; Kleinhammes, A.; Jia, Y.; Wu, Y.; Nguyen, S. B. T.; Ruoff, R. S. Synthesis of Graphene-Based Nanosheets via Chemical Reduction of Exfoliated Graphite Oxide. *Carbon*. **2007**, *45*, 1558–1565.
- (59) Su, Y.; Zhang, Y. Carbon Nanomaterials Synthesized by Arc Discharge Hot Plasma. *Carbon*. **2015**, *83*, 90–99.
- (60) Kim, K. S.; Zhao, Y.; Jang, H.; Lee, S. Y.; Kim, J. M.; Kim, K. S.; Ahn, J. H.; Kim, P.; Choi, J. Y.; Hong, B. H. Large-Scale Pattern Growth of Graphene Films for Stretchable Transparent Electrodes. *Nature*. **2009**, *457*, 706–710.
- (61) Young, K. T.; Smith, C.; Krentz, T. M.; Hitchcock, D. A.; Vogel, E. M. Graphene Synthesized by Chemical Vapor Deposition as a Hydrogen Isotope Permeation Barrier. *Carbon*. **2021**, *176*, 106–117.
- (62) Seah, C. M.; Chai, S. P.; Mohamed, A. R. Mechanisms of Graphene Growth by Chemical Vapour Deposition on Transition Metals. *Carbon*. **2014**, *70*, 1–21.
- (63) Xiong, W.; Zhou, Y. S.; Hou, W. J.; Jiang, L. J.; Gao, Y.; Fan, L. S.; Jiang, L.; Silvain, J. F.; Lu, Y. F. Direct Writing of Graphene Patterns on Insulating Substrates under Ambient Conditions. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 1–6.
- (64) Ye, R.; James, D. K.; Tour, J. M.; Ye, R.; James, D. K.; Tour, M. Laser-Induced Graphene: From Discovery to Translation. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1803621.
- (65) Mishra, N.; Boeckl, J.; Motta, N.; Iacopi, F. Graphene Growth on Silicon Carbide: A Review. *Phys. Status solidi A*. **2016**, *213*, 2277–2289.
- (66) Zhao, Y.; Wen, M.; He, C.; Liu, C.; Li, Z.; Liu, Y. Preparation of Graphene by Catalytic Pyrolysis of Lignin and Its Electrochemical Properties. *Mater. Lett.* **2020**, *274*, 128047.
- (67) Speyer, L.; Fontana, S.; Cahen, S.; Hérold, C. Simple Production of High-Quality Graphene Foams by Pyrolysis of Sodium Ethoxide. *Mater. Chem. Phys.* **2018**, *219*, 57–66.
- (68) Wyss, K. M.; Beckham, J. L.; Chen, W.; Luong, D. X.; Hundi, P.; Raghuraman, S.; Shahsavari, R.; Tour, J. M. Converting Plastic Waste Pyrolysis Ash into Flash Graphene. *Carbon*. **2021**, *174*, 430–438.

- (69) Chen, L.; Hernandez, Y.; Feng, X.; Müllen, K. From Nanographene and Graphene Nanoribbons to Graphene Sheets: Chemical Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7640–7654.
- (70) Narita, A.; Wang, X. Y.; Feng, X.; Müllen, K. New Advances in Nanographene Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6616–6643.
- (71) Yang, W.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Chalifoux, W. A. Bottom-Up Synthesis of Soluble and Narrow Graphene Nanoribbons Using Alkyne Benzannulations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9137–9144.
- (72) Kim, C. D.; Min, B. K.; Jung, W. S. Preparation of Graphene Sheets by the Reduction of Carbon Monoxide. *Carbon.* **2009**, *47*, 1610–1612.
- (73) Sachdeva, H. Recent Advances in the Catalytic Applications of GO/rGO for Green Organic Synthesis. *Green Process. Synth.* **2020**, *9*, 515–537.
- (74) Gao, W.; Alemany, L. B.; Ci, L.; Ajayan, P. M. New Insights into the Structure and Reduction of Graphite Oxide. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 403–408.
- (75) Tarcan, R.; Todor-Boer, O.; Petrovai, I.; Leordean, C.; Astilean, S.; Botiz, I. Reduced Graphene Oxide Today. *J. Mater. Chem. C.* **2020**, *8*, 1198–1224.
- (76) Marcano, D. C.; Kosynkin, D. V.; Berlin, J. M.; Sinitskii, A.; Sun, Z.; Slesarev, A.; Alemany, L. B.; Lu, W.; Tour, J. M. Improved Synthesis of Graphene Oxide. *ACS Nano.* **2010**, *4*, 4806–4814.
- (77) Brodie, B. C. XIII. On the Atomic Weight of Graphite. *Phil. Trans. R. Soc.* **1859**, *149*, 249–259.
- (78) Poh, H. L.; Šaněk, F.; Ambrosi, A.; Zhao, G.; Sofer, Z.; Pumera, M. Graphenes Prepared by Staudenmaier, Hofmann and Hummers Methods with Consequent Thermal Exfoliation Exhibit Very Different Electrochemical Properties. *Nanoscale.* **2012**, *4*, 3515–3522.
- (79) Staudenmaier, L. Verfahren Zur Darstellung Der Graphitsäure. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1481–1487.
- (80) Hofmann, U.; König, E. Untersuchungen Über Graphitoxyd. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1937**, *234*, 311–336.
- (81) Hummers, W. S.; Offeman, R. E. Preparation of Graphitic Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1339.

- (82) Pei, S.; Cheng, H. M. The Reduction of Graphene Oxide. *Carbon*. **2012**, *50*, 3210–3228.
- (83) An, S. J.; Zhu, Y.; Lee, S. H.; Stoller, M. D.; Emilsson, T.; Park, S.; Velamakanni, A.; An, J.; Ruoff, R. S. Thin Film Fabrication and Simultaneous Anodic Reduction of Deposited Graphene Oxide Platelets by Electrophoretic Deposition. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 1259–1263.
- (84) Iskandar, F.; Hikmah, U.; Stavila, E.; Aimon, A. H. Microwave-Assisted Reduction Method under Nitrogen Atmosphere for Synthesis and Electrical Conductivity Improvement of Reduced Graphene Oxide (rGO). *RSC Adv.* **2017**, *7*, 52391–52397.
- (85) Zhang, Y.; Guo, L.; Wei, S.; He, Y.; Xia, H.; Chen, Q.; Sun, H. B.; Xiao, F. S. Direct Imprinting of Microcircuits on Graphene Oxides Film by Femtosecond Laser Reduction. *Nano Today*. **2010**, *5*, 15–20.
- (86) Zhou, Y.; Bao, Q.; Tang, L. A. L.; Zhong, Y.; Loh, K. P. Hydrothermal Dehydration for the “Green” Reduction of Exfoliated Graphene Oxide to Graphene and Demonstration of Tunable Optical Limiting Properties. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 2950–2956.
- (87) Nethravathi, C.; Rajamathi, M. Chemically Modified Graphene Sheets Produced by the Solvothermal Reduction of Colloidal Dispersions of Graphite Oxide. *Carbon*. **2008**, *46*, 1994–1998.
- (88) Ma, R.; Tsukruk, V. V. Serigraphy-Guided Reduction of Graphene Oxide Biopapers for Wearable Sensory Electronics. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, *27*, 1604802.
- (89) Stankovich, S.; Dikin, D. A.; Dommett, G. H. B.; Kohlhaas, K. M.; Zimney, E. J.; Stach, E. A.; Piner, R. D.; Nguyen, S. B. T.; Ruoff, R. S. Graphene-Based Composite Materials. *Nature*. **2006**, *442*, 282–286.
- (90) Gao, X.; Jang, J.; Nagase, S. Hydrazine and Thermal Reduction of Graphene Oxide: Reaction Mechanisms, Product Structures, and Reaction Design. *J. Phys. Chem. C*. **2010**, *114*, 832–842.
- (91) Si, Y.; Samulski, E. T. Synthesis of Water Soluble Graphene. *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1679–1682.

- (92) Wakeland, S.; Martinez, R.; Grey, J. K.; Luhrs, C. C. Production of Graphene from Graphite Oxide Using Urea as Expansion–Reduction Agent. *Carbon*. **2010**, *48*, 3463–3470.
- (93) Zhang, J.; Yang, H.; Shen, G.; Cheng, P.; Zhang, J.; Guo, S. Reduction of Graphene Oxide Via L-Ascorbic Acid. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1112–1114.
- (94) Xiaobin Fan, B.; Peng, W.; Li, Y.; Li, X.; Wang, S.; Zhang, G.; Zhang, F.; Zhang, F.; Fan, X.; Peng, W.; Li, Y.; Li, X.; Wang, S.; Zhang, G. Deoxygenation of Exfoliated Graphite Oxide under Alkaline Conditions: A Green Route to Graphene Preparation. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4490–4493.
- (95) Amarnath, C. A.; Hong, C. E.; Kim, N. H.; Ku, B. C.; Kuila, T.; Lee, J. H. Efficient Synthesis of Graphene Sheets Using Pyrrole as a Reducing Agent. *Carbon*. **2011**, *49*, 3497–3502.
- (96) Lv, W.; Tang, D. M.; He, Y. B.; You, C. H.; Shi, Z. Q.; Chen, X. C.; Chen, C. M.; Hou, P. X.; Liu, C.; Yang, Q. H. Low-Temperature Exfoliated Graphenes: Vacuum-Promoted Exfoliation and Electrochemical Energy Storage. *ACS Nano*. **2009**, *3*, 3730–3736.
- (97) Li, X.; Wang, H.; Robinson, J. T.; Sanchez, H.; Diankov, G.; Dai, H. Simultaneous Nitrogen Doping and Reduction of Graphene Oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15939–15944.
- (98) Zhan, D.; Ni, Z.; Chen, W.; Sun, L.; Luo, Z.; Lai, L.; Yu, T.; Wee, A. T. S.; Shen, Z. Electronic Structure of Graphite Oxide and Thermally Reduced Graphite Oxide. *Carbon*. **2011**, *49*, 1362–1366.
- (99) Meng, L. Y.; Park, S. J. Synthesis of Graphene Nanosheets via Thermal Exfoliation of Pretreated Graphite at Low Temperature. *Adv. Mat. Res.* **2010**, *123–125*, 787–790.
- (100) Georgakilas, V.; Otyepka, M.; Bourlinos, A. B.; Chandra, V.; Kim, N.; Kemp, K. C.; Hobza, P.; Zboril, R.; Kim, K. S. Functionalization of Graphene: Covalent and Non-Covalent Approaches, Derivatives and Applications. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6156–6214.
- (101) Navalon, S.; Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. Carbocatalysis by Graphene-Based Materials. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6179–6212.

- (102) Navalón, S.; Herance, J. R.; Álvaro, M.; García, H. General Aspects in the Use of Graphenes in Catalysis. *Mater. Horiz.* **2018**, *5*, 363–378.
- (103) Kiang Chua, C.; Pumera, M. Covalent Chemistry on Graphene. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3222–3233.
- (104) Huang, X.; Qi, X.; Boey, F.; Zhang, H. Graphene-Based Composites. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 666–686.
- (105) Navalón, S.; Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Antonietti, M.; García, H. Active Sites on Graphene-Based Materials as Metal-Free Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4501–4529.
- (106) Albero, J.; Garcia, H. Doped Graphenes in Catalysis. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *408*, 296–309.
- (107) Wang, H.; Zhou, Y.; Wu, D.; Liao, L.; Zhao, S.; Peng, H.; Liu, Z. Synthesis of Boron-Doped Graphene Monolayers Using the Sole Solid Feedstock by Chemical Vapor Deposition. *Small.* **2013**, *9*, 1316–1320.
- (108) Tang, Y.; Liu, Z.; Dai, X.; Yang, Z.; Chen, W.; Ma, D.; Lu, Z. Theoretical Study on the Si-Doped Graphene as an Efficient Metal-Free Catalyst for CO Oxidation. *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *308*, 402–407.
- (109) Albero, J.; Mateo, D.; García, H. Graphene-Based Materials as Efficient Photocatalysts for Water Splitting. *Molecules.* **2019**, *24*, 906.
- (110) Sheka, E. F. Graphene Oxyhydride Catalysts in View of Spin Radical Chemistry. *Materials.* **2020**, *13*, 565.
- (111) Niu, J.; Domenech-Carbó, A.; Primo, A.; Garcia, H. Uniform Nanoporous Graphene Sponge from Natural Polysaccharides as a Metal-Free Electrocatalyst for Hydrogen Generation. *RSC Adv.* **2018**, *9*, 99–106.
- (112) Dhakshinamoorthy, A.; He, J.; Franconetti, A.; Asiri, A. M.; Primo, A.; Garcia, H. Defective Graphene as a Metal-Free Catalyst for Chemoselective Olefin Hydrogenation by Hydrazine. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 1589–1598.
- (113) Jurca, B.; Bucur, C.; Primo, A.; Concepción, P.; Parvulescu, V. I.; García, H. N-Doped Defective Graphene from Biomass as Catalyst for CO₂ Hydrogenation to Methane. *ChemCatChem.* **2019**, *11*, 985–990.

- (114) Espinosa, J. C.; Álvaro, M.; Dhakshinamoorthy, A.; Navalón, S.; García, H. Engineering Active Sites in Reduced Graphene Oxide: Tuning the Catalytic Activity for Aerobic Oxidation. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2019**, *7*, 15948–15956.
- (115) Candu, N.; Man, I.; Simion, A.; Cojocaru, B.; Coman, S. M.; Bucur, C.; Primo, A.; Garcia, H.; Parvulescu, V. I. Nitrogen-Doped Graphene as Metal Free Basic Catalyst for Coupling Reactions. *J. Catal.* **2019**, *376*, 238–247.
- (116) Mollar-Cuni, A.; Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; García, H.; Mata, J. A. Reduced Graphene Oxides as Carbocatalysts in Acceptorless Dehydrogenation of *N*-Heterocycles. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14688–14693.
- (117) Nazloo, E. K.; Moheimani, N. R.; Ennaceri, H. Graphene-Based Catalysts for Biodiesel Production: Characteristics and Performance. *Sci. Total Environ.* **2023**, *859*, 160000.
- (118) Su, C.; Loh, K. P. Carbocatalysts: Graphene Oxide and Its Derivatives. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2275–2285.
- (119) Navalón, S.; Ong, W. J.; Duan, X. Sustainable Catalytic Processes Driven by Graphene-Based Materials. *Processes.* **2020**, *8*, 672.
- (120) Gerber, I. C.; Serp, P. A Theory/Experience Description of Support Effects in Carbon-Supported Catalysts. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1250–1349.
- (121) Navalon, S.; Dhakshinamoorthy, A.; Alvaro, M.; Garcia, H. Metal Nanoparticles Supported on Two-Dimensional Graphenes as Heterogeneous Catalysts. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *312*, 99–148.
- (122) Mateo, D.; García-Mulero, A.; Albero, J.; García, H. N-Doped Defective Graphene Decorated by Strontium Titanate as Efficient Photocatalyst for Overall Water Splitting. *Appl. Catal. B.* **2019**, *252*, 111–119.
- (123) Blanco, M.; Mosconi, D.; Tubaro, C.; Biffis, A.; Badocco, D.; Pastore, P.; Otyepka, M.; Bakandritsos, A.; Liu, Z.; Ren, W.; Agnoli, S.; Granozzi, G. Palladium Nanoparticles Supported on Graphene Acid: A Stable and Eco-Friendly Bifunctional C–C Homo- and Cross-Coupling Catalyst. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5238–5247.
- (124) Mallón, L.; Cerezo-Navarrete, C.; Romero, N.; Puche, M.; García-Antón, J.; Bofill, R.; Philippot, K.; Martínez-Prieto, L. M.; Sala, X. Ru Nanoparticles Supported on

- Alginate-Derived Graphene as Hybrid Electrodes for the Hydrogen Evolution Reaction. *New J. Chem.* **2021**, *46*, 49–56.
- (125) Martínez-Prieto, L. M.; Puche, M.; Cerezo-Navarrete, C.; Chaudret, B. Uniform Ru Nanoparticles on N-Doped Graphene for Selective Hydrogenation of Fatty Acids to Alcohols. *J. Catal.* **2019**, *377*, 429–437.
- (126) Burkholder, M. B.; Rahman, F. B. A.; Chandler, E. H.; Regalbuto, J. R.; Gupton, B. F.; Tengco, J. M. M. Metal Supported Graphene Catalysis: A Review on the Benefits of Nanoparticulate Supported Specialty Sp² Carbon Catalysts on Enhancing the Activities of Multiple Chemical Transformations. *Carbon Trends.* **2022**, *9*, 100196.
- (127) Adil, S. F.; Ashraf, M.; Khan, M.; Assal, M. E.; Shaik, M. R.; Kuniyil, M.; Al-Warthan, A.; Siddiqui, M. R. H.; Tremel, W.; Tahir, M. N. Advances in Graphene/Inorganic Nanoparticle Composites for Catalytic Applications. *Chem. Rec.* **2022**, *22*.
- (128) Mollar-Cuni, A.; Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; Mayoral, Á.; Borja, P.; Mata, J. A. Stabilization of Nanoparticles Produced by Hydrogenation of Palladium-N-Heterocyclic Carbene Complexes on the Surface of Graphene and Implications in Catalysis. *ACS Omega.* **2018**, *3*, 15217–15228.
- (129) Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; Mata, J. A. The Non-Innocent Role of Graphene in the Formation/Immobilization of Ultra-Small Gold Nanoparticles Functionalized with N-Heterocyclic Carbene Ligands. *J. Catal.* **2019**, *375*, 419–426.
- (130) Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; García, H.; Mata, J. A. Ligand Effects in the Stabilization of Gold Nanoparticles Anchored on the Surface of Graphene: Implications in Catalysis. *J. Catal.* **2021**, *394*, 113–120.
- (131) García-Zaragoza, A.; Cerezo-Navarrete, C.; Mollar-Cuni, A.; Oña-Burgos, P.; Mata, J. A.; Corma, A.; Martínez-Prieto, L. M. Tailoring Graphene-Supported Ru Nanoparticles by Functionalization with Pyrene-Tagged N-Heterocyclic Carbenes. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1257–1270.
- (132) Mollar-Cuni, A.; Martín, S.; Guisado-Barrios, G.; Mata, J. A. Dual Role of Graphene as Support of Ligand-Stabilized Palladium Nanoparticles and Carbocatalyst for (de)Hydrogenation of N-Heterocycles. *Carbon.* **2023**, *206*, 314–324.

- (133) Takaya, J. Catalysis Using Transition Metal Complexes Featuring Main Group Metal and Metalloid Compounds as Supporting Ligands. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1964–1981.
- (134) Martínez-Laguna, J.; Caballero, A.; Pérez, P. J. Graphene-Supported, Well-Defined Metal-Based Catalysts for C–H Bond Functionalization and Related Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1740–1755.
- (135) Nandeshwar, M.; Mandal, S.; Kuppuswamy, S.; Prabusankar, G. A Sustainable Approach for Graphene Oxide-Supported Metal *N*-Heterocyclic Carbenes Catalysts. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202201138.
- (136) Fernández-García, L.; Blanco, M.; Blanco, C.; Álvarez, P.; Granda, M.; Santamaría, R.; Menéndez, R. Graphene Anchored Palladium Complex as Efficient and Recyclable Catalyst in the Heck Cross-Coupling Reaction. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *416*, 140–146.
- (137) Mosconi, D.; Blanco, M.; Gatti, T.; Calvillo, L.; Otyepka, M.; Bakandritsos, A.; Menna, E.; Agnoli, S.; Granozzi, G. Arene C-H Insertion Catalyzed by Ferrocene Covalently Heterogenized on Graphene Acid. *Carbon.* **2019**, *143*, 318–328.
- (138) Sánchez-Page, B.; Munarriz, J.; Jiménez, M. V.; Pérez-Torrente, J. J.; Blasco, J.; Subias, G.; Passarelli, V.; Álvarez, P. β -(Z) Selectivity Control by Cyclometalated Rhodium(III)-Triazolylidene Homogeneous and Heterogeneous Terminal Alkyne Hydrosilylation Catalysts. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13334–13351.
- (139) Ma, B.; Blanco, M.; Calvillo, L.; Chen, L.; Chen, G.; Lau, T. C.; Dražić, G.; Bonin, J.; Robert, M.; Granozzi, G. Hybridization of Molecular and Graphene Materials for CO₂ Photocatalytic Reduction with Selectivity Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8414–8425.
- (140) Lehn, J. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, 1995.
- (141) Steed, J. W.; Atwood, J. L.; Gale, P. A. Definition and Emergence of Supramolecular Chemistry. *Supramol. Chem.* **2012**, 1–5.
- (142) Georgakilas, V.; Tiwari, J. N.; Kemp, K. C.; Perman, J. A.; Bourlinos, A. B.; Kim, K. S.; Zboril, R. Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5464–5519.

- (143) Cao, M.; Fu, A.; Wang, Z.; Liu, J.; Kong, N.; Zong, X.; Liu, H.; Gooding, J. J. Electrochemical and Theoretical Study of π - π Stacking Interactions between Graphitic Surfaces and Pyrene Derivatives. *J. Phys. Chem. C*. **2014**, *118*, 2650–2659.
- (144) Axet, M. R.; Dechy-Cabaret, O.; Durand, J.; Gouygou, M.; Serp, P. Coordination Chemistry on Carbon Surfaces. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 236–345.
- (145) Parvulescu, V. I.; García, H. Heterogeneous Catalysis Based on Supramolecular Association. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 4834–4857.
- (146) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The Nature of π - π Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- (147) Pérez, E. M.; Martín, N. π - π Interactions in Carbon Nanostructures. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6425–6433.
- (148) Wang, W.; Hobza, P. Theoretical Study on the Complexes of Benzene with Isoelectronic Nitrogen-Containing Heterocycles. *ChemPhysChem*. **2008**, *9*, 1003–1009.
- (149) Geronimo, I.; Lee, E. C.; Singh, N. J.; Kim, K. S. How Different Are Electron-Rich and Electron-Deficient π Interactions? *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1931–1934.
- (150) Peris, E. Polyaromatic *N*-Heterocyclic Carbene Ligands and π -Stacking. Catalytic Consequences. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 5777–5787.
- (151) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. Catalyst Enhancement and Recyclability by Immobilization of Metal Complexes onto Graphene Surface by Noncovalent Interactions. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2038–2047.
- (152) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. Immobilization of Pyrene-Tagged Palladium and Ruthenium Complexes onto Reduced Graphene Oxide: An Efficient and Highly Recyclable Catalyst for Hydrodefluorination. *Organometallics*. **2015**, *34*, 1186–1190.
- (153) Karami, K.; Ramezanzpour, A.; Zakariazadeh, M.; Silvestru, C. Catalytic Activity and Facile Recovery of a Cyclometalated *N*-Heterocyclic Carbene Palladium(II) Complex Immobilized by Non-Covalent Interactions on Reduced Graphene Oxide. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4907.

- (154) Yuan, N.; Majeed, M. H.; Bajnóczi, É. G.; Persson, A. R.; Wallenberg, L. R.; Inge, A. K.; Heidenreich, N.; Stock, N.; Zou, X.; Wendt, O. F.; Persson, I. In Situ XAS Study of the Local Structure and Oxidation State Evolution of Palladium in a Reduced Graphene Oxide Supported Pd(II) Carbene Complex during an Undirected C–H Acetoxylation Reaction. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 2025–2031.
- (155) Nasrallah, H.; Germain, S.; Queval, P.; Bouvier, C.; Mauduit, M.; Crévisy, C.; Schulz, E. Non Covalent Immobilization of Pyrene-Tagged Ruthenium Complexes onto Graphene Surfaces for Recycling in Olefin Metathesis Reactions. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *425*, 136–146.
- (156) Ventura-Espinosa, D.; Vicent, C.; Baya, M.; Mata, J. A. Ruthenium Molecular Complexes Immobilized on Graphene as Active Catalysts for the Synthesis of Carboxylic Acids from Alcohol Dehydrogenation. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 8024–8035.
- (157) Ventura-Espinosa, D.; Carretero-Cerdán, A.; Baya, M.; García, H.; Mata, J. A. Catalytic Dehydrogenative Coupling of Hydrosilanes with Alcohols for the Production of Hydrogen On-Demand: Application of a Silane/Alcohol Pair as a Liquid Organic Hydrogen Carrier. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 10815–10821.
- (158) Porcar, R.; Mollar-Cuni, A.; Ventura-Espinosa, D.; Luis, S. V.; García-Verdugo, E.; Mata, J. A. A Simple, Safe and Robust System for Hydrogenation “without High-Pressure Gases” under Batch and Flow Conditions Using a Liquid Organic Hydrogen Carrier. *Green Chem.* **2022**, *24*, 2036–2043.
- (159) Ventura-Espinosa, D.; Sabater, S.; Mata, J. A. Enhancement of Gold Catalytic Activity and Stability by Immobilization on the Surface of Graphene. *J. Catal.* **2017**, *352*, 498–504.
- (160) Mollar-Cuni, A.; Borja, P.; Martin, S.; Guisado-Barrios, G.; Mata, J. A. A Platinum Molecular Complex Immobilised on the Surface of Graphene as Active Catalyst in Alkyne Hydrosilylation. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, *2020*, 4254–4262.
- (161) Ruiz-Botella, S.; Peris, E. Immobilization of Pyrene-Adorned *N*-Heterocyclic Carbene Complexes of Rhodium(I) on Reduced Graphene Oxide and Study of Their Catalytic Activity. *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 1874–1881.
- (162) Hao, E. J.; Li, G. X.; Lv, Z. Z.; Li, F. S.; Chen, Y. Q.; Lin, S. J.; Shi, C. Z.; Shi, L. “In Situ Immobilization” of a Multicomponent Chiral Catalyst (MCC) via Non-Covalent

- Interactions for Heterogeneous Asymmetric Hydrogenation Reactions. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 345–349.
- (163) Ventura-Espinosa, D.; Sabater, S.; Carretero-Cerdán, A.; Baya, M.; Mata, J. A. High Production of Hydrogen on Demand from Silanes Catalyzed by Iridium Complexes as a Versatile Hydrogen Storage System. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2558–2566.
- (164) Ballestin, P.; Ventura-Espinosa, D.; Martín, S.; Caballero, A.; Mata, J. A.; Pérez, P. J. Improving Catalyst Activity in Hydrocarbon Functionalization by Remote Pyrene-Graphene Stacking. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 9534–9539.
- (165) Abd El Sater, M.; Mellah, M.; Dragoe, D.; Kolodziej, E.; Jaber, N.; Schulz, E. Chiral Chromium Salen@rGO as Multipurpose and Recyclable Heterogeneous Catalyst. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 9454–9460.
- (166) Axet, M. R.; Durand, J.; Gouygou, M.; Serp, P. Surface Coordination Chemistry on Graphene and Two-Dimensional Carbon Materials for Well-Defined Single Atom Supported Catalysts. *Adv. Organomet. Chem.* **2019**, *71*, 53–174.
- (167) Rodríguez-Pérez, L.; Herranz, Á.; Martín, N. The Chemistry of Pristine Graphene. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3721–3735.
- (168) Calmeiro, J. M. D.; Tomé, J. P. C.; Lourenço, L. M. O. Supramolecular Graphene–Phthalocyanine Assemblies for Technological Breakthroughs. *J. Mater. Chem. C: Mater.* **2020**, *8*, 8344–8361.
- (169) Mahyari, M.; Hooshmand, S. E.; Sepahvand, H.; Gavgani, J. N.; Hosseini, S. G. Biomimetic Complexes-Graphene Composites for Redox Processes. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5540.
- (170) Xue, T.; Jiang, S.; Qu, Y.; Su, Q.; Cheng, R.; Dubin, S.; Chiu, C. Y.; Kaner, R.; Huang, Y.; Duan, X. Graphene-Supported Hemin as a Highly Active Biomimetic Oxidation Catalyst. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3822–3825.
- (171) Jiang, Y.; Lu, Y.; Lv, X.; Han, D.; Zhang, Q.; Niu, L.; Chen, W. Enhanced Catalytic Performance of Pt-Free Iron Phthalocyanine by Graphene Support for Efficient Oxygen Reduction Reaction. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1263–1271.
- (172) Wang, Q.; Li, H.; Yang, J. H.; Sun, Q.; Li, Q.; Yang, J. Iron Phthalocyanine-Graphene Donor-Acceptor Hybrids for Visible-Light-Assisted Degradation of Phenol in the Presence of H₂O₂. *Appl. Catal. B.* **2016**, *192*, 182–192.

- (173) Summers, L. A. The Phenanthrolines. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, *22*, 1–69.
- (174) Lee, J. S.; Lee, S. H.; Kim, J.; Park, C. B. Graphene-Rh-Complex Hydrogels for Boosting Redox Biocatalysis. *J. Mater. Chem. A.* **2012**, *1*, 1040–1044.
- (175) Ren, C.; Li, H.; Li, R.; Xu, S.; Wei, D.; Kang, W.; Wang, L.; Jia, L.; Yang, B.; Liu, J. Electrocatalytic Study of a 1,10-Phenanthroline–Cobalt(II) Metal Complex Catalyst Supported on Reduced Graphene Oxide towards Oxygen Reduction Reaction. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 33302–33307.
- (176) Santos, J. R. N.; Viégas, D. S. S.; Alves, I. C. B.; Rabelo, A. D.; Costa, W. M.; Marques, E. P.; Zhang, L.; Zhang, J.; Marques, A. L. B. Reduced Graphene Oxide-Supported Nickel(II)-Bis(1,10-Phenanthroline) Complex as a Highly Active Electrocatalyst for Ethanol Oxidation Reaction. *Electrocatalysis.* **2019**, *10*, 560–572.
- (177) Gou, H.; He, J.; Mo, Z.; Wei, X.; Hu, R.; Wang, Y. An Electrochemical Chiral Sensor for Tryptophan Enantiomers Based on Reduced Graphene Oxide/1,10-Phenanthroline Copper(II) Functional Composites. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 60638–60645.
- (178) Sammes, P. G.; Yahioglu, G. 1,10-Phenanthroline: A Versatile Ligand. *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 327–334.
- (179) Hu, M. Y.; He, Q.; Fan, S. J.; Wang, Z. C.; Liu, L. Y.; Mu, Y. J.; Peng, Q.; Zhu, S. F. Ligands with 1,10-Phenanthroline Scaffold for Highly Regioselective Iron-Catalyzed Alkene Hydrosilylation. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 221.
- (180) van der Salm, H.; Elliott, A. B. S.; Gordon, K. C. Substituent Effects on the Electronic Properties of Complexes with Dipyrrophenazine and Triazole Ligands: Electronically Connected and Disconnected Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *282–283*, 33–49.
- (181) Sadimenko, A. P.; Okoh, O. O. Organometallic Complexes of Polyazines. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Academic Press, 2019; Vol. 127, pp 315–390.
- (182) Aliyan, A.; Kirby, B.; Pennington, C.; Martí, A. A. Unprecedented Dual Light-Switching Response of a Metal Dipyrrophenazine Complex toward Amyloid- β Aggregation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8686–8689.

- (183) Villagra, D.; López, R.; Moya, S. A.; Claver, C.; Bastero, A. Dipyrrophenazine as Electronic Tunable Ligands for the Palladium-Catalyzed Synthesis of Polyketones. *Organometallics*. **2008**, *27*, 1019–1021.
- (184) Adrian, R. A.; Broker, G. A.; Tiekink, E. R. T.; Walmsley, J. A. Palladium(II) Complexes of 1,10-Phenanthroline: Synthesis and X-Ray Crystal Structure Determination. *Inorganica Chim. Acta*. **2008**, *361*, 1261–1266.
- (185) Bonrath, W.; Eggersdorfer, M.; Netscher, T. Catalysis in the Industrial Preparation of Vitamins and Nutraceuticals. *Catal. Today*. **2007**, *121*, 45–57.
- (186) Bonrath, W.; Medlock, J.; Schütz, J.; Wüstenberg, B.; Netscher, T.; Bonrath, W.; Medlock, J.; Schütz, J.; Wüstenberg, B.; Netscher, T. Hydrogenation in the Vitamins and Fine Chemicals Industry - An Overview. In *Hydrogenation*; IntechOpen, 2012; pp 69–90.
- (187) Bonrath, W.; Medlock, J. A.; Müller, M. A. Catalytic Reduction of Alkynes and Allenes. In *Catalytic Reduction in Organic Synthesis 1*; Georg Thieme Verlag, 2018; Vol. 2017, pp 195–228.
- (188) Bonrath, W.; Wyss, A.; Litta, G.; Baldenius, K.-U.; Bussche-Hünnefeld, L. von dem; Hilgemann, E.; Hoppe, P.; Stürmer, R.; Netscher, T. Vitamins, 4. Vitamin E (Tocopherols, Tocotrienols). In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2021; pp 1–24.
- (189) Lindlar, H. Ein Neuer Katalysator Für Selektive Hydrierungen. *Helv. Chim. Acta*. **1952**, *35*, 446–450.
- (190) Iwasa, N.; Yoshikawa, M.; Arai, M. Selective Hydrogenation of Acetonitrile to Ethylamine Using Palladium-Based Alloy Catalysts. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5414–5420.
- (191) Yan, X.; Bao, J.; Yuan, C.; Wheeler, J.; Lin, W. Y.; Li, R.; Jang, B. W. L. Gold on Carbon and Titanium Oxides Composites: Highly Efficient and Stable Acetylene Hydrogenation in Large Excess of Ethylene. *J. Catal.* **2016**, *344*, 194–201.
- (192) Mitsudome, T.; Takahashi, Y.; Ichikawa, S.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. Metal–Ligand Core-Shell Nanocomposite Catalysts for the Selective Semihydrogenation of Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1481–1485.
- (193) Venkatesan, R.; Prechtel, M. H. G.; Scholten, J. D.; Pezzi, R. P.; MacHado, G.; Dupont, J. Palladium Nanoparticle Catalysts in Ionic Liquids: Synthesis,

- Characterisation and Selective Partial Hydrogenation of Alkynes to Z-Alkenes. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 3030–3036.
- (194) Kuwahara, Y.; Kango, H.; Yamashita, H. Pd Nanoparticles and Aminopolymers Confined in Hollow Silica Spheres as Efficient and Reusable Heterogeneous Catalysts for Semihydrogenation of Alkynes. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1993–2006.
- (195) Vilé, G.; Albani, D.; Nachtegaal, M.; Chen, Z.; Dontsova, D.; Antonietti, M.; López, N.; Pérez-Ramírez, J. A Stable Single-Site Palladium Catalyst for Hydrogenations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11265–11269.
- (196) Büchele, S.; Chen, Z.; Fako, E.; Krumeich, F.; Hauert, R.; Safonova, O. V.; López, N.; Mitchell, S.; Pérez-Ramírez, J. Carrier-Induced Modification of Palladium Nanoparticles on Porous Boron Nitride for Alkyne Semi-Hydrogenation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19639–19644.
- (197) Yu, W.; Xin, Z.; Niu, S.; Lin, T. W.; Guo, W.; Xie, Y.; Wu, Y.; Ji, X.; Shao, L. Nanosized Palladium on Phosphorus-Incorporated Porous Carbon Frameworks for Enhanced Selective Phenylacetylene Hydrogenation. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4934–4939.
- (198) Delgado, J. A.; Godard, C. Progress in the Selective Semi-Hydrogenation of Alkynes by Nanocatalysis. In *Recent Advances in Nanoparticle Catalysis*; Springer, Cham, 2020; pp 303–344.
- (199) Vilé, G.; Almora-Barrios, N.; Mitchell, S.; López, N.; Pérez-Ramírez, J. From the Lindlar Catalyst to Supported Ligand-Modified Palladium Nanoparticles: Selectivity Patterns and Accessibility Constraints in the Continuous-Flow Three-Phase Hydrogenation of Acetylenic Compounds. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 5926–5937.
- (200) Miyazaki, M.; Ogasawara, K.; Nakao, T.; Sasase, M.; Kitano, M.; Hosono, H. Hexagonal BaTiO_(3-x)H_xOxyhydride as a Water-Durable Catalyst Support for Chemoselective Hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6453–6464.
- (201) Ballesteros-Soberanas, J.; Hernández-Garrido, J. C.; Cerón-Carrasco, J. P.; Leyva-Pérez, A. Selective Semi-Hydrogenation of Internal Alkynes Catalyzed by Pd–CaCO₃ Clusters. *J. Catal.* **2022**, *408*, 43–55.
- (202) Tejeda-Serrano, M.; Cabrero-Antonino, J. R.; Mainar-Ruiz, V.; López-Haro, M.; Hernández-Garrido, J. C.; Calvino, J. J.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. Synthesis of

- Supported Planar Iron Oxide Nanoparticles and Their Chemo- and Stereoselectivity for Hydrogenation of Alkynes. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3721–3729.
- (203) McNeice, P.; Müller, M. A.; Medlock, J.; Bonrath, W.; Rockstroh, N.; Bartling, S.; Lund, H.; Junge, K.; Beller, M. The Development of a Lead-Free Replacement for the Lindlar Catalyst for Alkyne Semi-Hydrogenation Using Silica Supported, N-Doped Carbon Modified Cobalt Nanoparticles. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6912–6922.
- (204) McNeice, P.; Müller, M. A.; Medlock, J.; Bonrath, W.; Rockstroh, N.; Bartling, S.; Lund, H.; Junge, K.; Beller, M. Designing a Green Replacement for the Lindlar Catalyst for Alkyne Semi-Hydrogenation Using Silica-Supported Nickel Nanoparticles Modified by N-Doped Carbon. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 9787–9797.
- (205) Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. Homogeneous Palladium Catalyst Suppressing Pd Black Formation in Air Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554–6555.
- (206) Ojwach, S. O.; Ogwenio, A. O.; Akerman, M. P. (Pyridyl)Benzoazole Palladium(II) Complexes as Homogeneous Catalysts in Hydrogenation of Alkenes and Alkynes. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5069–5078.
- (207) Baker, G. J.; White, A. J. P.; Casely, I. J.; Grainger, D.; Crimmin, M. R. Catalytic, Z-Selective, Semi-Hydrogenation of Alkynes with a Zinc-Anilide Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7667–7674.
- (208) Wasim, E.; Din, N. U.; Le, D.; Zhou, X.; Sterbinsky, G. E.; Pape, M. S.; Rahman, T. S.; Tait, S. L. Ligand-Coordination Effects on the Selective Hydrogenation of Acetylene in Single-Site Pd-Ligand Supported Catalysts. *J. Catal.* **2022**, *413*, 81–92.
- (209) Fiorio, J. L.; Gonçalves, R. V.; Teixeira-Neto, E.; Ortuño, M. A.; López, N.; Rossi, L. M. Accessing Frustrated Lewis Pair Chemistry through Robust Gold@N-Doped Carbon for Selective Hydrogenation of Alkynes. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3516–3524.
- (210) Liu, J.; Lin, S.; Sun, J.; Ma, L. In-Situ Facile Synthesis Novel N-Doped Thin Graphene Layer Encapsulated Pd@N/C Catalyst for Semi-Hydrogenation of Alkynes. *J. Catal.* **2022**, *405*, 553–560.

- (211) Çetinkaya, Y.; Metin, Ö.; Balci, M. Reduced Graphene Oxide Supported Nickel–Palladium Alloy Nanoparticles as a Superior Catalyst for the Hydrogenation of Alkenes and Alkynes under Ambient Conditions. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28538–28542.
- (212) Liu, J.; Sun, J.; Singh, T.; Lin, S.; Ma, L. Facile Synthesis of N-Doped Graphene Encapsulated Ni@N/C Catalyst and Its Catalysis for Highly Selective Semi-Hydrogenation of Alkynes. *Green Chem. Eng.* **2022**, *3*, 395–404.
- (213) Zhuo, H. Y.; Zhang, X.; Liang, J. X.; Yu, Q.; Xiao, H.; Li, J. Theoretical Understandings of Graphene-Based Metal Single-Atom Catalysts: Stability and Catalytic Performance. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12315–12341.
- (214) Huang, F.; Deng, Y.; Chen, Y.; Cai, X.; Peng, M.; Jia, Z.; Xie, J.; Xiao, D.; Wen, X.; Wang, N.; Jiang, Z.; Liu, H.; Ma, D. Anchoring Cu₁ Species over Nanodiamond-Graphene for Semi-Hydrogenation of Acetylene. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4431.
- (215) Huang, F.; Peng, M.; Chen, Y.; Gao, Z.; Cai, X.; Xie, J.; Xiao, D.; Jin, L.; Wang, G.; Wen, X.; Wang, N.; Zhou, W.; Liu, H.; Ma, D. Insight into the Activity of Atomically Dispersed Cu Catalysts for Semihydrogenation of Acetylene: Impact of Coordination Environments. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 48–57.
- (216) Yan, H.; Cheng, H.; Yi, H.; Lin, Y.; Yao, T.; Wang, C.; Li, J.; Wei, S.; Lu, J. Single-Atom Pd₁/Graphene Catalyst Achieved by Atomic Layer Deposition: Remarkable Performance in Selective Hydrogenation of 1,3-Butadiene. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10484–10487.
- (217) Huang, F.; Deng, Y.; Chen, Y.; Cai, X.; Peng, M.; Jia, Z.; Ren, P.; Xiao, D.; Wen, X.; Wang, N.; Liu, H.; Ma, D. Atomically Dispersed Pd on Nanodiamond/Graphene Hybrid for Selective Hydrogenation of Acetylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13142–13146.
- (218) Milani, B.; Alessio, E.; Mestroni, G.; Sommazzi, A.; Garbassi, F.; Zangrando, E.; Bresciani-Pahor, N.; Randaccio, L. Synthesis and Characterization of Monochelated Carboxylatopalladium(II) Complexes with Nitrogen-Donor Chelating Ligands. Crystal Structures of Diacetato(1,10-Phenanthroline)- and Diacetato(2,9-Dimethyl-1,10-Phenanthroline)-Palladium(II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, No. 13, 1903–1911.
- (219) Selbin, J.; Gutierrez, M. A. Cyclometallation : II. 1H NMR Studies of Palladium(II) and Rhodium(III) Mixed Ligand Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, 253–259.

- (220) Peng, Y.; Niu, Z.; Huang, W.; Chen, S.; Li, Z. Surface-Enhanced Raman Scattering Studies of 1,10-Phenanthroline Adsorption and Its Surface Complexes on a Gold Electrode. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*, 10880–10885.
- (221) Muniz-Miranda, M.; Pergolese, B.; Muniz-Miranda, F.; Caporali, S. SERS Effect from Pd Surfaces Coated with Thin Films of Ag Colloidal Nanoparticles. *J. Alloys Compd.* **2014**, *615*, S357–S360.
- (222) Chen, W.; Turro, C.; Friedman, L. A.; Barton, J. K.; Turro, N. J. Resonance Raman Investigation of Ru(Phen)₂(Dppz)²⁺ and Related Complexes in Water and in the Presence of DNA. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 6995–7000.
- (223) Kuhnt, C.; Tschierlei, S.; Karnahl, M.; Rau, S.; Dietzek, B.; Schmitt, M.; Popp, J. Investigation of Substitution Effects on Novel Ru–Dppz Complexes by Raman Spectroscopy in Combination with DFT Methods. *J. Raman Spectrosc.* **2010**, *41*, 922–932.
- (224) Ding, S. Y.; Gao, J.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Song, W. G.; Su, C. Y.; Wang, W. Construction of Covalent Organic Framework for Catalysis: Pd/COF-LZU1 in Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19816–19822.
- (225) Aguirre, P.; López, R.; Villagra, D.; Azocar-Guzman, I.; Pardey, A. J.; Moya, S. A. Synthesis of Ruthenium Complexes with Carbonyl and Polypyridyl Ligands Derived from Dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]Phenazine: Application to the Water Gas Shift Reaction. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, *17*, 36–41.
- (226) Durig, J. R.; Layton, R.; Sink, D. W.; Mitchell, B. R. Far Infrared Spectra of Palladium Compounds-I. The Influence of Ligands upon the Palladium Chloride Stretching Frequency. *Spectrochim. Acta.* **1965**, *21*, 1367–1378.
- (227) Soptrajanova, L.; Soptrajanov, B. Vibrational Studies of Palladium(II) Acetate Compounds II. Infrared Spectra of the Diethylamine Adduct of Palladium(II) Acetate. *Spectrosc. Lett.* **1992**, *25*, 1141–1151.
- (228) Funston, A. M.; Cullinane, C.; Ghiggino, K. P.; McFadyen, W. D.; Stylli, S. S.; Tregloan, P. A.; Funston, A. M.; Cullinane, C.; Ghiggino, K. P.; McFadyen, W. D.; Stylli, S. S.; Tregloan, P. A. Dipyridophenazine Complexes of Cobalt(III): DNA Photocleavage and Photobiology. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 206–212.
- (229) Foxon, S. P.; Alamiry, M. A. H.; Walker, M. G.; Meijer, A. J. H. M.; Sazanovich, I. V.; Weinstein, J. A.; Thomas, J. A. Photophysical Properties and Singlet Oxygen

- Production by Ruthenium(II) Complexes of Benzo[*j*]Dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]Phenazine: Spectroscopic and TD-DFT Study. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 12754–12762.
- (230) Gogoi, M.; Chattopadhyay, A. White Light Emission from Quantum Dot and a UV-Visible Emitting Pd-Complex on Its Surface. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 103095–103105.
- (231) Stoeffler, H. D.; Thorntor, N. B.; Temkin, S. L.; Schanze, K. S. Unusual Photophysics of a Rhenium(I) Dipyridophenazine Complex in Homogenous Solution and Bound to DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7119–7128.
- (232) Dimiev, A. M.; Tour, J. M. Mechanism of Graphene Oxide Formation. *ACS Nano.* **2014**, *8*, 3060–3068.
- (233) Yadav, N.; Kallur, V.; Chakraborty, D.; Johari, P.; Lochab, B. Control of Functionalities in GO: Effect of Bronsted Acids as Supported by Ab Initio Simulations and Experiments. *ACS Omega.* **2019**, *4*, 9407–9418.
- (234) Chen, X.; Qu, Z.; Liu, Z.; Ren, G. Mechanism of Oxidization of Graphite to Graphene Oxide by the Hummers Method. *ACS Omega.* **2022**, *7*, 23503–23510.
- (235) Maphiri, V. M.; Bakhoun, D. T.; Sarr, S.; Sylla, N. F.; Rutavi, G.; Manyala, N. Impact of Thermally Reducing Temperature on Graphene Oxide Thin Films and Microsupercapacitor Performance. *Nanomaterials.* **2022**, *12*, 2211.
- (236) Holder, C. F.; Schaak, R. E. Tutorial on Powder X-Ray Diffraction for Characterizing Nanoscale Materials. *ACS Nano.* **2019**, *13*, 7359–7365.
- (237) Huang, H. H.; De Silva, K. K. H.; Kumara, G. R. A.; Yoshimura, M. Structural Evolution of Hydrothermally Derived Reduced Graphene Oxide. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–9.
- (238) Malard, L. M.; Pimenta, M. A.; Dresselhaus, G.; Dresselhaus, M. S. Raman Spectroscopy in Graphene. *Phys. Rep.* **2009**, *473*, 51–87.
- (239) John, R.; Ashokreddy, A.; Vijayan, C.; Pradeep, T. Single- and Few-Layer Graphene Growth on Stainless Steel Substrates by Direct Thermal Vapor Deposition. *Nanotechnology.* **2011**, *22*, 165701.
- (240) Acik, M.; Lee, G.; Mattevi, C.; Pirkle, A.; Wallace, R. M.; Chhowalla, M.; Cho, K.; Chabal, Y. The Role of Oxygen during Thermal Reduction of Graphene Oxide

- Studied by Infrared Absorption Spectroscopy. *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 19761–19781.
- (241) Ngidi, N. P. D.; Ollengo, M. A.; Nyamori, V. O. Effect of Doping Temperatures and Nitrogen Precursors on the Physicochemical, Optical, and Electrical Conductivity Properties of Nitrogen-Doped Reduced Graphene Oxide. *Materials.* **2019**, *12*, 3376.
- (242) Porwal, J.; Karanwal, N.; Kaul, S.; Jain, S. L. Carbocatalysis: N-Doped Reduced Graphene Oxide Catalyzed Esterification of Fatty Acids with Long Chain Alcohols. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1547–1553.
- (243) Gallagher, P. K.; Gross, M. E. The Thermal Decomposition of Palladium Acetate. *J. Therm. Anal.* **1986**, *31*, 1231–1241.
- (244) Elshafie, H. S.; Sadeek, S. A.; Camele, I.; Mohamed, A. A. Biological and Spectroscopic Investigations of New Tenoxicam and 1.10-Phenthroline Metal Complexes. *Molecules.* **2020**, *25*, 1027.
- (245) 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. Active and Regioselective Ru Single-Site Heterogeneous Catalysts for Alpha-Olefin Hydroformylation. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4182–4193.
- (246) Hai, X.; Xi, S.; Mitchell, S.; Harrath, K.; Xu, H.; Akl, D. F.; Kong, D.; Li, J.; Li, Z.; Sun, T.; Yang, H.; Cui, Y.; Su, C.; Zhao, X.; Li, J.; Pérez-Ramírez, J.; Lu, J. Scalable Two-Step Annealing Method for Preparing Ultra-High-Density Single-Atom Catalyst Libraries. *Nat. Nanotechnol.* **2021**, *17*, 174–181.
- (247) Chen, J.; Huang, Y. W.; Zhao, Y. Characterization of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using Raman and Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *J. Raman Spectrosc.* **2015**, *46*, 64–69.
- (248) Shi, Y. J.; Chen, S. J.; Huang, B.; Chen, X. T.; Zhang, Y.; You, X. Z. The Preparation, Crystal Structure and Properties of a Mixed-Ligand Copper(II) Complex [Cu(PPh₃)(DPPZ)]·DMF. *J. Mol. Struct.* **2003**, *650*, 27–32.
- (249) Fielding, L. Determination of Association Constants (*K_a*) from Solution NMR Data. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 6151–6170.

- (250) Valdés, H.; Poyatos, M.; Peris, E. Postmodification of the Electronic Properties by Addition of π -Stacking Additives in N-Heterocyclic Carbene Complexes with Extended Polyaromatic Systems. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 3654–3659.
- (251) Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. CHEM21 Selection Guide of Classical- and Less Classical-Solvents. *Green Chem.* **2015**, *18*, 288–296.
- (252) Khusnutdinova, J. R.; Milstein, D.; Milstein, D.; Khusnutdinova, J. R. Metal-Ligand Cooperation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236–12273.
- (253) Ballesteros-Soberanas, J.; Carrasco, J. A.; Leyva-Pérez, A. Parts-Per-Million of Soluble Pd⁰ Catalyze the Semi-Hydrogenation Reaction of Alkynes to Alkenes. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 18–26.
- (254) Paul, F.; Moulin, S.; Piechaczyk, O.; Le Floch, P.; Osborn, J. A. Palladium(0)-Catalyzed Trimerization of Arylisocyanates into 1,3,5-Triarylisocyanurates in the Presence of Diimines: A Nonintuitive Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7294–7304.
- (255) Pelagatti, P.; Venturini, A.; Leporati, A.; Carcelli, M.; Costa, M.; Bacchi, A.; Pelizzi, G.; Pelizzi, C. Chemoselective Homogeneous Hydrogenation of Phenylacetylene Using Thiosemicarbazone and Thiobenzoylhydrazone Palladium(II) Complexes as Catalysts. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2715–2722.
- (256) Cano, I.; Martínez-Prieto, L. M.; van Leeuwen, P. W. N. M. Heterolytic Cleavage of Dihydrogen (HCD) in Metal Nanoparticle Catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 1157–1185.
- (257) Lumbroso, A.; Cooke, M. L.; Breit, B. Catalytic Asymmetric Synthesis of Allylic Alcohols and Derivatives and Their Applications in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890–1932.
- (258) Bu, J.; Chang, S.; Li, J.; Yang, S.; Ma, W.; Liu, Z.; An, S.; Wang, Y.; Li, Z.; Zhang, J. Highly Selective Electrocatalytic Alkynol Semi-Hydrogenation for Continuous Production of Alkenols. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 1533.
- (259) Foxon, S. P.; Green, C.; Walker, M. G.; Wragg, A.; Adams, H.; Weinstein, J. A.; Parker, S. C.; Meijer, A. J. H. M.; Thomas, J. A. Synthesis, Characterization, and DNA Binding Properties of Ruthenium(II) Complexes Containing the Redox

- Active Ligand Benzo[*i*]dipyrido[3,2-*a*:2',3'-*c*]Phenazine-11,16-Quinone. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 463–471.
- (260) Sun, X.-T.; Zhu, J.; Xia, Y.-T.; Wu, and Lei; Zhu, J.; Jiangsu, D.; Beijing, D. W. Palladium Nanoparticles Stabilized by Metal–Carbon Covalent Bonds as an Expedient Catalyst for the Oxidative Dehydrogenation of Nitrogen Heterocycles. *ChemCatChem.* **2017**, *9*, 2463–2466.
- (261) Qian, B.; Guo, S.; Shao, J.; Zhu, Q.; Yang, L.; Xia, C.; Huang, H. Palladium-Catalyzed Benzylic Addition of 2-Methyl Azaarenes to *N*-Sulfonyl Aldimines via C-H Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3650–3651.
- (262) Sahoo, P. K.; Giri, C.; Haldar, T. S.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Mal, P. Mechanochemical Synthesis, Photophysical Properties, and X-Ray Structures of *N*-Heteroacenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 1283–1291.

Capítulo 7

Conclusiones generales

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral, se pueden extraer las siguientes conclusiones generales:

1. Se han diseñado catalizadores heterogéneos multifuncionales basados en Pd altamente activos en procesos tales como la ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles, la aminocarbonilación oxidativa de alquinos con aminas en presencia de CO/O₂, o la semi-hidrogenación de alquinos, todos ellos de gran interés en química fina.
2. En lo referente a la ciclación deshidrogenativa entre ureas y 1,2-dioles para la síntesis de imidazol-2-onas, se ha desarrollado una amplia batería de materiales basados en nanoagregados de Pd soportados sobre óxidos metálicos, determinándose que el catalizador [Pd/Al₂O₃] es el sistema idóneo para mediar la reacción al partir de 1,2-dioles activados. En el caso de la reacción entre ureas y 1,2-dioles desactivados, la cooperatividad Pd-Zn es imprescindible para lograr el éxito del proceso, siendo el sistema [Pd/Al₂O₃]-ZnO el más adecuado.
3. Los sistemas [Pd/Al₂O₃] y [Pd/Al₂O₃]-ZnO han demostrado ser reusables y estables bajo las condiciones de reacción de síntesis deshidrogenativa de imidazolonas, al no presentar problemas de lixiviación. Además, los estudios cinéticos y mecanísticos han corroborado que la acidez aportada por el γ -Al₂O₃ es fundamental para mediar la etapa de deshidrogenación de los 1,2-dioles. Por otro lado, se ha demostrado que la etapa de condensación entre el cetoalcohol generado y la urea de partida, catalizada por γ -Al₂O₃, es la etapa lenta de la reacción.
4. Se ha podido constatar el gran potencial sintético del sistema catalítico desarrollado para la deshidrogenación sin aceptor, al haberse obtenido hasta 28 nuevas imidazol-2-onas con buenos resultados, partiendo de reactivos estables y fácilmente accesibles como las ureas y los 1,2-dioles.
5. Se han diseñado diferentes materiales nanoestructurados de Pd estabilizado sobre matrices básicas de tipo LDH, comprobando que [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) es el más activo para catalizar la síntesis de propiolamidas mediante la aminocarbonilación de alquinos terminales, aminas secundarias y CO. Este es el primer sistema catalítico reportado hasta la fecha capaz de mediar la reacción con aminas aromáticas, compuestos de baja nucleofilia y, por tanto, desactivados.

6. La temperatura de pirólisis de los materiales de tipo LDH resultó ser determinante en la actividad del catalizador, siendo 300 °C la temperatura de síntesis del material a la cual se consigue la formación de una matriz de tipo dh-LDH, que es la más adecuada para la reacción. Además, se ha determinado que el uso de una dh-LDH con una relación Mg/Al de 3, que estabilizaba especies de [PdI₂] generadas in situ, constituye el material [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) con las características ácido - base y rédox ideales para promover el proceso. También se ha comprobado que [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 y [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300(D) son estables bajo las condiciones de reacción al no presentar importantes problemas de lixiviación, y que el catalizador [Pd(0.75%)/Mg₃Al-LDH]-300 es reusable.
7. El uso de este protocolo catalítico de aminocarbonilación oxidativa ha permitido acceder a más de 60 propiolamidas diferentes con buenos resultados, incluyendo por primera vez el uso aminas *N*-aromáticas y *N*-heterocíclicas, demostrando así el enorme potencial sintético de la nueva metodología desarrollada.
8. Tras haber llevado a cabo la síntesis y caracterización de los complejos de geometría cuadrado plana [Pd-Phen] y [C1], y de diferentes matrices gráficas, estos complejos de Pd se han soportado mediante interacciones no covalentes sobre los soportes gráficas. Los resultados de caracterización de los materiales híbridos apuntan a la presencia, principalmente, de especies aisladas de Pd(II) en ellos, demostrando el papel estabilizante de los ligandos Phen y L1 al evitar la aglomeración de Pd en el material.
9. La actividad catalítica de estos materiales híbridos en la semi-hidrogenación de alquinos fue, en general, considerablemente superior a la de los complejos metálicos, demostrando una interesante sinergia complejo - grafeno que demuestra el potencial de este tipo de materiales. Además, se ha conseguido un sistema catalítico altamente activo y selectivo basado en [Pd-Phen/OGr-C] empleando tan solo 30 °C, una atmósfera de H₂ y AcOEt como disolvente.
10. El catalizador [Pd-Phen/OGr-C] ha demostrado ser reusable, mediante el método de adiciones sucesivas, y estable bajo las condiciones de reacción al no presentar problemas de lixiviación.
11. Se ha constatado que el protocolo catalítico desarrollado puede ser aplicado de manera general sobre una amplia variedad de alquinos terminales e internos. De igual manera, este sistema ha demostrado ser altamente quimioselectivo para mediar la semi-hidrogenación de alquinos en presencia

de otros grupos funcionales fácilmente reducibles, como por ejemplo, nitros, aldehídos, alquenos, etc.

