



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA
07/2011-06/2017
07/2017-06/2021
2023-2026



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Universitat Politècnica de València
Institut de Tecnologia Química (UPV-CSIC)

**Diseño de materiales multifuncionales
basados en Ag y/o Re para el desarrollo de
metodologías hidrogenativas de imidas cíclicas para la
obtención de lactamas**

Tesi doctoral

(Programa de doctorat en Química Sostenible)

Presentada per:

Carles Lluna Galán

Dirigida per:

Dra. Rosa Adam Ortiz

Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino

València, Juliol de 2024

La **Dra. Rosa Adam Ortiz**, investigadora Ramón i Cajal de la Universitat de València i el **Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino**, investigador Ramón i Cajal de l'Institut Universitari Mixt de Tecnologia Química (UPV-CSIC).

Certifiquen: Que la present tesi doctoral, titulada: “**Diseño de materiales multifuncionales basados en Ag y/o Re para el desarrollo de metodologías hidrogenativas de imidas cíclicas para la obtención de lactamas**”, ha sigut desenvolupada per **Carles Lluna Galán**, sota la seua supervisió, a l'Institut Universitari Mixt de Tecnologia Química de la Universitat Politècnica de València (UPV-CSIC).

Dra. RosaAdam Ortiz

Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino

A Nerea

Agraïments

Una vegada completada la part més laboriosa d'esta tesi doctoral, sembla impossible i egoista no donar una ullada per tractar d'agrair breument, i de la manera més sincera possible, a algunes de les persones sense les quals el camí no haguera sigut el mateix. Aquesta memòria és el resultat de la influència, directa o indirecta, de moltes persones que han contribuït a l'execució d'aquest projecte. Servisca també com a disculpa pels molts noms que no apareixeran, però m'agradaria que sabéreu que us estic infinitament agraït.

En primer lloc, he de donar gràcies als meus directors de tesi, la Dra. Rosa Adam Ortiz i el Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino. Us estaré eternament agraït per aquella telefonada en 2019 que em va donar l'oportunitat de treballar amb vosaltres. Des d'aleshores, he creat un entorn de treball motivador, en el qual sempre he escoltat i respectat de la manera més humil possible la meua opinió. Des del primer moment, la vostra implicació amb la meua tesi i formació acadèmica ha sigut màxima. Sempre us he tingut en tot allò que he necessitat, inclús paraules d'ànim i suport. Crec que la complementarietat de pensament dels tres ha fet que puga escriure que estic molt orgullós dels resultats científics mostrats a les pàgines següents, tot i que únicament reflectixen una xicoteta part del desgast i dedicació que suposa obrir un nou grup d'investigació per a investigadors joves. Us desitge el millor en tots els vostres projectes professionals i personals, estic molt segur que aconsegiu tot el que us proposeu.

A tots els que m'han inspirat per arribar ací. Des dels professors i professores dels primers nivells d'educació obligatoris, fins als últims estudis a la Universitat de València i la Universitat Politècnica de València. A Marc i Carlos per haver sigut les referències inicials ideals dins d'aquest àmbit. Especialment, a tot l'entorn de l'ITQ. Crec fermament que la contribució científica dels grups de recerca de l'institut és únicament una xicoteta proporció de tot el treball realitzat, la força del qual residix en gran manera en el personal d'ajuda a la investigació (seguretat, serveis de taller, caracterització, compres, administració...). Moltes gràcies per fer tot el treball invisible, ha estat realment fàcil i motivador treballar ací.

Als meus companys i companyes de l'institut. En aquest punt soc conscient que anomenar algunes persones i no altres és totalment injust. Simplement us tornaré a demanar disculpes, no puc expressar en poques línies tota la calidesa humana que he sentit durant més de quatre anys, us portaré sempre en el meu cor. A tot el grup del Dr. Marcelo Domine, per fer-me sentir un més des del primer dia, sempre he sentit la vostra preocupació per oferir-me el millor entorn de treball possible. A totes les persones que han perdut el seu temps de manera totalment desinteressada per ajudar a un químic orgànic a clavar el cap fins al punt més fons possible a la ciència dels materials (Daviel, Jaime, Javi, Jordan, Marcos, María, Míriam, Pablo, Sílvia, Wilson, ...).

Menció especial mereixen tots aquells amb qui he compartit temps fora del laboratori, ja que *la vida és més dolça quan es comparteix*. No és fàcil conèixer persones profundament en aquest entorn, però estic molt feliç de poder considerar amics a molts de vosaltres. Moltes gràcies per tot Bea, Camilo, Diego, Luis, Marcos, Matea, Míriam, Moriana, ... Miguel, vas arribar quasi al final, però vas ser una bocanada d'aire fresc. Sou responsables directes de poder haver arribat fins al final. També a altres, que tot i haver pasat menys temps junts sempre heu estat ahí. Gràcies, Álex, Ander, Arturo, Benji, Camille, Carlos, Carmen, Christian, Daviel, Fernando, Fran's, Francesco, Gonzalo, Hilario, Jordan, Jordi's, Juanan, Lucía, María, Marta, Nacho, Óscar, Rubén, Sandra, Sergio, Sílvia, Susi.

Especialment als meus companys de grup i pis, el nou Dr. Camilo Arango i al futur Dr. Luis Izquierdo. Heu fet que un grup xicotet siga enorme pel valor dels seus integrants. Seré molt afortunat si els meus pròxims companys tenen una xicoteta part de la vostra qualitat humana i científica. Podeu aconseguir tot el que us proposeu, i jo vuc disfrutar de com aneu arribant als vostres objectius. De veritat desitge que la vida us tracte com vosaltres heu fet amb mi. Sempre tindreu un amic per a tota la vida, i estic segur que és recíproc. Gràcies *per ser el vent que sap canviar de direcció*.

També als amics i amigues amb els quals vaig tindre l'oportunitat de compartir el grau de química i el màster en química orgànica a la Universitat de València. Armando, per ser com un germà major, no t'imagines l'orgullós que estic de tu. Als ja Drs. Borja, Jaume i Héctor, sempre heu marcat el camí d'exigència. Espere que les discussions inacabables que començaren jugant a les cartes per a arreglar el món funcionen, i el deixem millor que quan vam arribar. *Tot i que els camins ens porten lluny, tornarem a trobar-nos*.

A Héctor i Icíar per *cuidar-nos i contar-nos les misèries i fortunes amb formatge, pa i 'vi'*. A Jaume i Laura per hores de xarrades confidents i seguir lluitant junts lluny de casa, en un altre país, per un futur millor.

Als meus amics fora de l'àmbit científic. Iván i Pablo, per portar tota la vida al meu costat. A Mari i Òscar, per la manera més sincera que teniu d'estimar, perquè *quan estem junts tot tremola*.

A la meua família de Sagunt. A ma mare i mon pare per estar sempre al meu costat, m'heu donat molt més del que podíeu i, des de xicotet, m'heu acompanyat orgullosos en qualsevol projecte, i *encara us necessite per seguir caminant*. En totes les pedres de la vida, hem estat junts. A la meus iaies, tios i cosins. Perquè al vostre costat, res pot anar malament

A la meua família de L'Alcúdia, per ensenyar-me una nova manera d'estimar i per *abraçar el temps junts quant el món s'encalla, i somriure quan tot falla*.

A les quatre persones que em van veure començar aquest projecte i per desgràcia no podran llegir estes pàgines. Per vosaltres que no hi sou, i us porte a la memoria.

De tot cor, encara que no solc dir-ho molt, us estime a tots.

També a les entitats que hi han finançat el desenvolupament d'esta tesi doctoral, com les subvencions a l'excel·lència científica de júnors investigadors (SEJI/2019/006 i SEJI/2020/013) i el programa Prometeo (PROMETEO/2021/077) de la Generalitat Valenciana. També al programa Retos I+D+I del Ministeri de Ciència, Innovació i Universitats (PID2019-109656RA-I0/AEI/10.13039/501100011033) i al projecte Repsol.

Finalment, a Nerea. Amb tu, mai podria trobar ni la qualitat ni la quantitat de paraules suficients per agrair-te tot el que fas per mí des de fa més de 10 anys. Moltes gràcies per ser la multiplicadora d'alegries i il·lusions en tots els bons moments i reptes de la meua vida professional i personal, però també per disminuir l'efecte de tots els colps que ens arriben. No és senzill aguantar els mals moments durant aquests 5 anys, i sempre has lluitat al meu costat. Obviament aquest projecte també és teu. Per favor, segueix sent tan inconformista en tots els aspectes de la teua vida. *Seràs aquella que vas voler ser*, sempre *seré el teu fan número 1*, i continuaré pensant que el món mereix més gent com tu. Eres llum per a la gent que esta a prop de tu, i jo no vuic allunyar-me. T'estime moltíssim.

Abreviaturas

2-MeTHF	2-Metil tetrahidrofurano
α'	Parámetro Auger modificado
ΔG	Incremento de energía libre de Gibbs
ΔH	Incremento de entalpía
Ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de etilo
AE	Análisis elemental
anh.	Anhidro
BAS	De sus siglas en inglés <i>Brønsted acid sites</i>
BASF	Badische Anilin- und Soda-Fabrik
BCE	Boots Company of England
BE	De sus siglas en inglés <i>binding energy</i>
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BHC	Boots Hoechst Celanese
BINAP	De sus siglas en inglés <i>2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl</i>
BJH	Barrett-Joyner-Halenda
BMS	Bristol-Myers-Squibb
Bn	Bencilo
bs	De sus siglas en inglés <i>broad singlet</i>
Bu	Butilo
BuOH	Butanol
CG	Cromatografía de gases
COD	1,5-Ciclooctadieno
CO-FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier de CO

Conv.	Conversión
CPME	Ciclopentil metil éter
CPS	Cuentas por segundo
Crossf.	Abreviatura del término inglés <i>crossfield</i>
Cy	Abreviatura del término inglés <i>cyclohexyl</i>
d	Doblete
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
DEPT	De sus siglas en inglés <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DFT	De sus siglas en inglés <i>density functional theory</i>
DIPPE	De sus siglas en inglés <i>bis-diisopropylphosphino)ethane</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Doble cuadruplete
d.r.	Después de reacción
DRX	Difracción de rayos X en polvo
E	Factor másico
E_a	Energía de activación
EDX	De sus siglas en inglés <i>energy dispersive X-ray analysis</i>
e.g.	Del latín <i>exempli gratia</i>
EM	Espectrometría de masas
EQ	Factor medioambiental
Equiv.	Equivalentes
ESI	De sus siglas en inglés <i>electrospray ionization</i>
ET	Estado de transición

EXAFS	De sus siglas en inglés <i>extended X-ray absorption fine structure</i>
FDA	De sus siglas en inglés <i>Food and Drugs Agency</i>
FT	De sus siglas en inglés <i>Fourier transform</i>
HAADF	De sus siglas en inglés <i>high-angle-annular dark-field</i>
HAP	Hidroxiapatita
HBETA	Zeolita protónica de la clase BETA
HMBC	De sus siglas en inglés <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	De sus siglas en inglés <i>high-performance liquid chromatography</i>
HRMS	De sus siglas en inglés <i>high-resolution mass spectrometry</i>
HRSTEM	De sus siglas en inglés <i>high-resolution scanning transmission electron microscopy</i>
HSQC	De sus siglas en inglés <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
ICDD	International Center for Diffraction Data
ICP-AES	De sus siglas en inglés <i>inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy</i>
<i>i</i>-Pr	Isopropilo
<i>i</i>-PrOH	Isopropanol
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
JCPDS	Joint Committee on Powder Diffraction Standards
KE	De sus siglas en inglés <i>kinetic energy</i>
LAS	De sus siglas en inglés <i>Lewis acid sites</i>
LCA	De sus siglas en inglés <i>life cycle assessment</i>
LDH	De sus siglas en inglés <i>layered double hydroxides</i>
LOHC	De sus siglas en inglés <i>liquid organic hydrogen carrier</i>
m	Multiplete
<i>m</i>-	Sustituyente en la posición <i>meta</i> del anillo aromático

Me	Metilo
MeOH	Metanol
MOF	De sus siglas en inglés <i>metal-organic framework</i>
MR	De sus siglas en inglés <i>membered ring</i>
MS	De sus siglas en inglés <i>molecular sieves</i>
MSA	De sus siglas en inglés <i>methanesulfonic acid</i>
NaBETA	Zeolita de la clase BETA con cationes Na ⁺
NH₄BETA	Zeolita de la clase BETA con cationes NH ₄ ⁺
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
NPs	Nanopartículas
<i>o</i>-	Sustituyente en la posición <i>orto</i> del anillo aromático
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Presión
<i>p</i>-	Sustituyente en la posición <i>para</i> del anillo aromático
Ph	Fenilo
Pir-FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier de piridina
q	Cuadruplete
Q	Factor de sostenibilidad
RD	Reflectancia difusa
RMN	Resonancia magnética nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
s	Singulete
SAC	De sus siglas en inglés <i>single atom catalysis</i>
SEAr	Sustitución electrofílica aromática
Sel.	Selectividad

sext.	Sextuplete
t	Triplete
T	Temperatura
t-	<i>Terc-</i>
t-AmilOH	Alcohol <i>terc</i> -amílico
td	Triple doblete
TFA	De sus siglas en inglés <i>trifluoroacetic acid</i>
TFT	α,α,α -Trifluorotolueno
THF	Tetrahidrofurano
TPR	De sus siglas en inglés <i>temperature-programmed reduction</i>
Triphos	De sus siglas en inglés <i>1,1,1-tris(diphenylphosphinomethyl)ethane</i>
u.a.	Unidades arbitrarias
UV-Vis	Ultravioleta-visible
v_0	Constante de velocidad inicial
XANES	De sus siglas en inglés <i>X-ray absorption near edge structure</i>
XAS	De sus siglas en inglés <i>X-ray absorption spectroscopy</i>
XPS	De sus siglas en inglés <i>X-ray photoelectron spectroscopy</i>

Resúmenes

Esta tesis doctoral se sitúa dentro del ámbito de la química sostenible, área fundamental de la química moderna que tiene como principal objetivo el desarrollo de procesos químicos y tecnologías catalíticas con máximos niveles de sostenibilidad. En este contexto, el diseño de nuevos nanomateriales multifuncionales constituidos por los centros activos con las propiedades quimicofísicas idóneas para actuar como catalizadores altamente eficientes y estables en procesos exigentes enfocados a la síntesis de compuestos orgánicos de alto valor añadido juega un papel fundamental. Con todos los avances que a lo largo de las últimas décadas se han ido alcanzando relacionados con este aspecto, aún resulta limitado el número de sistemas sólidos multifuncionales que son eficientes catalíticamente para promover procesos complejos de química fina. Este hecho es aún más notable para aquellos procesos reductivos que hacen uso de derivados de ácido carboxílico como sustratos de partida, dado que estos compuestos son sustratos polares muy estables y fuertemente desactivados frente a su hidrogenación. Además, el uso de H_2 como agente reductor benigno en estos procesos también supone un reto. Por ello, considerando el amplio margen de mejora en este campo, en la presente tesis doctoral, nuestra atención se ha centrado principalmente en el diseño racional, síntesis, caracterización y evaluación catalítica de nanomateriales mono- y bimetalícos multifuncionales, con la estructura adecuada para promover con alta eficiencia procesos de activación hidrogenativa de imidas cíclicas, como derivados de ácido carboxílico fácilmente accesibles y con gran versatilidad sintética. El objetivo de estos procesos se centra en generar las correspondientes lactamas o derivados estructurales de las mismas con máxima efectividad.

Por un lado, se ha desarrollado un nanomaterial bimetalíco $[AgRe/Al_2O_3]$, constituido por nanoagregados de plata y renio en cantidad equimolar, que ha mostrado una alta eficiencia para promover la hidrodeshidrogenación de un gran número de imidas cíclicas a lactamas, mostrando además una excelente robustez y reusabilidad. Tras llevar a cabo un proceso exhaustivo de optimización fina de la composición metálica del material, la realización de estudios cinéticos y mecanísticos y el empleo de una gran diversidad de técnicas de caracterización de sistemas sólidos, se han podido encontrar correlaciones entre las propiedades catalíticas exhibidas por diversos materiales y su diferente composición metálica y estructura química. Para que el proceso catalítico tenga lugar con la mayor eficiencia posible, la formación efectiva de especies precatalíticas constituidas por nanoagregados de $AgReO_4$ soportados sobre la matriz de alúmina, los cuales, tras sufrir un tratamiento hidrogenativo bajo las condiciones de reacción, generan el verdadero material activo compuesto por nanopartículas de plata junto con clústeres nanométricos de ReO_x , juega un papel fundamental. La existencia de un efecto cooperativo debido a la presencia conjunta de ambas especies metálicas resulta clave para promover el proceso global de forma sinérgica. La gran aplicabilidad del protocolo sintético se ha demostrado con la obtención eficiente de más de 60 lactamas a partir de la hidrodeshidrogenación

selectiva de una gran variedad de imidas cíclicas (simétricas y asimétricas) promovida por el sistema [AgRe/Al₂O₃], generándose H₂O como único subproducto de reacción.

Así mismo, se ha diseñado el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃], basado en nanopartículas de Ag con un tamaño medio de 2.2 nm dispersas sobre la matriz de γ -Al₂O₃, y se ha demostrado su gran eficiencia para promover la monohidrogenación de ftalimidas a ω -hidroxilactamas. La evaluación de la influencia del grado de dispersión de los nanoagregados metálicos, las propiedades ácidas de Lewis junto con todos los resultados catalíticos obtenidos han permitido proponer que la existencia de centros activos fruto de la combinación cooperativa entre, especies de Ag⁰ con habilidad para adsorber y disociar H₂, y especies ácidas de Lewis de Al³⁺ encargadas de aumentar la electrofilia del enlace (C=O) de la imida, constituye el factor fundamental para alcanzar las mejores prestaciones catalíticas del sistema empleado. Bajo las condiciones de reacción optimizadas, se ha conseguido acceder a más de 15 ω -hidroxilactamas distintas a partir de la monohidrogenación selectiva de las correspondientes ftalimidas, lo que demuestra la buena generalización del protocolo. El sistema catalítico ha demostrado gran estabilidad y una buena reusabilidad frente a sucesivos ciclos de reacción.

Finalmente, se ha desarrollado con éxito un sistema sólido tipo composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] estable y reusable, resultado de la combinación física del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y una zeolita protónica con topología BEA y relación molar (Si/Al = 10.5) como aditivo, que muestra una excelente eficiencia para promover la funcionalización hidrogenativa one-pot de uno de los grupos carbonilo de la ftalimida generando las correspondientes isoindolinonas C3-funcionalizadas con excelentes rendimientos. En presencia de hidrógeno molecular y agentes nucleófilos de diversa naturaleza, tales como alcoholes, aminas, nitrobenzenos y sustratos aromáticos, se ha podido llevar a cabo hidrogenación parcial de uno de los carbonilos de una variedad de ftalimidas seguida de la formación selectiva de un nuevo enlace C-O, C-N o C-C conduciendo a la obtención de más de 30 derivados de isoindolinona funcionalizados en posición contigua al átomo de nitrógeno. Es muy destacable el empleo por primera vez, de nitrobenzenos directamente como pronucleófilos en este tipo de procesos hidrogenativos. Un análisis profundo de los resultados catalíticos ha permitido proponer la gran influencia de la estructura y composición de la zeolita empleada como aditivo sobre la selectividad del proceso. Además, la realización de estudios cinéticos para una variedad de zeolitas, y su relación con las propiedades ácidas y estructurales de las mismas, ha permitido demostrar que el proceso catalítico tiene lugar de una manera secuencial. Se ha visto que en la primera etapa de formación del intermedio ω -hidroxilactama, las propiedades ácidas de Lewis de los centros de Al³⁺ y los centros metálicos de Ag⁰ son fundamentales para activar la imida y adsorber disociativamente el H₂, y, por tanto, ambas funciones en el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃], son necesarias. En una segunda etapa, los sitios ácidos de Brønsted presentes en la zeolita [HBETA] son los

encargados de interactuar con el grupo -OH del intermedio ω -hidroxilactama, que tras sufrir protonación seguida de deshidratación, da lugar a la formación de iones *N*-aciliminio altamente electrofílicos que reaccionan, entonces, con el agente nucleófilo presente en el medio.

Aquesta tesi doctoral està emmarcada en l'àmbit de la química sostenible, àrea fonamental en la química moderna que té com a principal objectiu el desenvolupament de processos químics i tecnologies catalítiques amb la màxima sostenibilitat possible. En aquest context, el desenvolupament de nous materials multifuncionals constituïts per centres actius amb les propietats químiques i físiques idònies perquè puguen actuar com a catalitzadors eficients i estables en reaccions desafiantes des del punt de vista de la síntesi de molècules orgàniques complexes, és un punt fonamental. Tot i els importants avanços aconseguits en les últimes dècades en aquesta àrea, el nombre de sistemes catalítics sòlids multifuncionals útils en química fina encara és limitat. Aquest fet és encara més important quan es consideren els processos reductius que fan ús de derivats d'àcid carboxílic com a substrats de partida, ja que aquests són compostos polars molt estables i fortament desactivats davant de la seva hidrogenació. A més, l'ús d'hidrogen com a agent reductor benigne en aquests processos també suposa un repte. Per tant, considerant l'ampli marge de millora en aquesta àrea, en aquesta tesi doctoral, la nostra atenció s'ha centrat principalment en el disseny racional, síntesi, caracterització i avaluació catalítica de nanomaterials mono- i bimetal·lics multifuncionals, amb l'estructura adequada per promoure amb alta eficiència processos d'activació hidrogenativa d'imides cícliques, com a derivats d'àcid carboxílic fàcilment accessibles i amb gran versatilitat sintètica. L'objectiu d'aquests processos es centra en generar les corresponents lactames, o derivats estructurals, de les mateixes amb la màxima efectivitat.

En primer lloc, s'ha desenvolupat un nanomaterial bimetal·lic [AgRe/Al₂O₃], constituït per nanoagregats d'argent i reni en quantitats equimolars, el qual ha mostrat una gran eficiència per promoure la reacció d'hidrodessoxigenació d'un gran nombre d'imides cícliques per donar lloc a lactames amb gran estabilitat i reutilitzabilitat. En dur a terme un procés exhaustiu d'optimització fina de la composició metal·lica del material, la realització d'experiments cinètics i mecanístics, i l'ús d'un gran nombre de tècniques de caracterització de sòlids, s'ha pogut proposar l'existència de correlacions entre la composició dels sòlids, la seva estructura i les propietats catalítiques mostrades. Aquestes proves han revelat que el més important en aquest sistema és la formació d'una fase mixta i precatalítica de nanoagregats de AgReO₄ suportats sobre la superfície d'alúmina, els quals, després de patir una activació hidrogenativa a les condicions de reacció, generen el material actiu compost per nanopartícules d'argent juntament amb clústers subnanomètrics de ReO_x. L'existència d'un efecte cooperatiu degut a la presència conjunta d'ambdues espècies metal·liques és fonamental per promoure el procés global de forma sinèrgica. L'aplicabilitat del protocol sintètic emprant [AgRe/Al₂O₃] com a catalitzador s'ha demostrat mitjançant l'obtenció de més de 60 lactames a partir de les corresponents imides cícliques (simètriques i asimètriques), sent l'aigua l'únic subproducte de totes les reaccions.

Així mateix, s'ha dissenyat el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃], basat en nanopartícules d'argent de tamany mig de 2.2 nm suportades sobre la superfície de la γ -Al₂O₃ i s'ha demostrat la seua gran eficiència per catalitzar la reacció de monohidrogenació de ftalimides a ω -hidroxilactames. Mitjançant l'anàlisi de la influència de la dispersió dels nanoagregats metàl·lics, les propietats àcides de Lewis i els resultats catalítics, s'ha pogut proposar que l'existència cooperativa de centres actius de tipus espècies de Ag⁰, capaços d'adsorbir i dissociar H₂, i centres àcids de Lewis de tipus Al³⁺, que augmenten l'electrofilicitat de l'enllaç (C=O), ha estat el paràmetre clau per aconseguir les millors propietats catalítiques del sistema. A les condicions de reacció optimitzades, s'han aïllat del medi de reacció més de 15 ω -hidroxilactames diferents a partir de la monohidrogenació selectiva de les corresponents ftalimides. El sistema catalític ha demostrat una gran estabilitat i una bona reusabilitat.

Finalment, s'ha desenvolupat exitosament un sistema sòlid de tipus compòsit [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] estable i reutilitzable, resultat de la combinació física del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] i una zeolita protònica amb topologia BEA i relació Si/Al = 10.5 com a additiu, el qual ha demostrat una excel·lent eficiència per promoure la funcionalització hidrogenativa *one-pot* d'un dels grups carbonil de la ftalimida generant les corresponents isoindolinones C3-funcionalitzades amb rendiments excel·lents. En presència d'hidrogen molecular i agents nucleòfils de diversa naturalesa, com alcohols, amines, nitrobencens i substrats aromàtics, s'ha pogut dur a terme la hidrogenació parcial d'un dels carbonils d'una varietat de ftalimides seguida de la formació selectiva d'un nou enllaç C-O, C-N o C-C. D'aquesta manera s'han aconseguit obtenir més de 30 derivats de tipus isoindolinona funcionalitzats en la posició contigua a la de l'àtom de nitrogen. A més a més, per primera vegada s'han pogut usar nitrobencens com a pronucleòfils en aquest tipus de processos hidrogenatius. Una anàlisi profunda dels resultats catalítics ha permès proposar la gran influència de l'estructura i la composició de la zeolita emprada com a additiu en la selectivitat del procés. A més, la realització d'assajos cinètics duts a terme per a una varietat de zeolites, i la seua relació amb les propietats àcides i estructurals d'aquests materials, ha permès demostrar que el procés catalític té una naturalesa seqüencial. S'ha vist que les propietats àcides de Lewis dels centres de Al³⁺ i els centres metàl·lics de Ag⁰ del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] són fonamentals per activar la imida i adsorbir dissociativament H₂ en la primera etapa del procés. A continuació, els llocs àcids de Brønsted presents en la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) són els encarregats d'interaccionar amb el grup -OH de l'intermedi ω -hidroxilactama, que després de patir protonació seguida de deshidratació, dona lloc a la formació d'ions *N*-acilimini altament electrofílics que poden reaccionar amb el nucleòfil present en el medi de reacció.

This doctoral thesis is framed in the field of sustainable chemistry, a prominent area inside modern chemistry with the main aim of developing chemical processes and catalytic technologies with the highest sustainability levels. In this context, the development of novel and multifunctional materials with active centers presenting suitable features for being active and stable catalysts for promoting challenging organic reactions is a key goal. Despite the important advances that have occurred in this field in recent years, there are still only a few solid catalysts with utility in fine chemistry. This is specially difficult in the area of carboxylic acid derivatives reductive processes, due to the high stability of these compounds. Moreover, the use of H₂ as a benign reducing agent is also a big challenge. Therefore, in this work we have focused on the rational design, synthesis, characterization, and catalytic evaluation of mono- and bimetallic multifunctional nanomaterials with the ideal active sites to efficiently promote hydrogenative activation of cyclic imides, as easily accessible carboxylic acid derivatives, to efficiently obtain lactams or derived compounds.

Firstly, we have been able to design a bimetallic nanomaterial [AgRe/Al₂O₃], constituted by silver and rhenium nanoaggregates in an equimolar amount. This material has proved to be very efficient for promoting the hydrodeoxygenation of a high number of cyclic imides to lactams and showing excellent stability and reusability. The combination of an exhaustive process of fine optimization of material composition, mechanistic and kinetic experiments, and deep characterization of selected materials allowed us to find a correlation between the catalytic properties exhibited by the materials and their different composition and chemical nature. We have disclosed that the success of the system is based on the formation of precatalytic AgReO₄ nanoaggregates supported over an alumina matrix, that, under reaction conditions implying a hydrogenative atmosphere, generate the active phase constituted by Ag⁰ nanoparticles and ReO_x nanoclusters. The cooperative effect of Ag and Re species is key for the synergy of the process. The applicability of the synthetic protocol has been demonstrated by the synthesis and isolation of more than 60 lactams through the hydrodeoxygenation of cyclic imides (symmetrical and asymmetrical), with H₂O as the only byproduct.

Next, [Ag(12.5%)/Al₂O₃] system based on Ag nanoparticles with a 2.2 nm average size supported on γ -Al₂O₃ surface has been designed as an active catalyst for the hydrogenation of phthalimides to ω -hydroxylactams. The analysis of the influence of metallic nanoaggregates dispersion and Lewis acid properties of several materials, as well as the consideration of catalytic results, allowed us to propose the formation of a high density of active centers in the optimal material, composed by the cooperation of Ag⁰ species, able to adsorb and dissociate H₂, and Al³⁺ Lewis acid sites, in charge of increasing the electrophilicity of the (C=O) bond. This catalytic system resulted stable and reusable and allowed the synthesis and isolation of more than 15 ω -hydroxylactams from the corresponding phthalimide.

Finally, a composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] catalytic system based on the combination of [Ag(12.5%)/Al₂O₃] nanomaterial and a proton zeolite with BEA topology and Si/Al ratio = 10.5, has been developed as a reusable and stable system to perform the one-pot hydrogenative functionalization of one (C=O) bond of phthalimides to obtain the C3 substituted isoindolinones. Thus, in the presence of H₂ and a nucleophile such as an alcohol, amine, nitrobenzene, or an aromatic compound, it has been possible to perform the partial hydrogenation of one carbonyl group of a variety of phthalimide followed by the selective formation of a new C-O, C-N or C-C bond that allowed to obtain more than 30 isoindolinones functionalized in the α position to the N atom. Remarkably, for the first time, nitrobenzenes could be employed as pronucleophiles in these hydrogenative processes. An in-depth analysis of the catalytic results, allowed us to establish relationships between the influence of the zeolite structure and its composition in the reaction selectivity. Furthermore, the combination of kinetic studies and the characterization studies regarding zeolite structure and acidity, allowed us to conclude the sequential nature of the process. In this context, the first step is catalyzed by [Ag(12.5%)/Al₂O₃] nanomaterial, and involves the formation of the corresponding ω -hydroxylactam. This process implies as key structural features of the catalyst the Lewis acidic properties of Al³⁺ centers, required to activate the carbonyl of the imide, and the Ag⁰ centers, capable of activating H₂. On the other hand, the second step involves the [HBETA] zeolite Brønsted acid sites, responsible for interacting with the -OH group of the intermediate and promoting the formation of the corresponding *N*-acyliminium ion through protonation and dehydration. This reactive species can easily be trapped by a nucleophile present in the reaction medium.

ÍNDICE

Capítulo 1. Introducción.....	1
1. 1. El papel de la química en la situación medioambiental actual.....	5
1.2. Catálisis en procesos químicos	8
1.2.1. Contexto histórico	8
1.2.2. Concepto y fundamento.....	11
1.2.3. Clasificación de procesos catalíticos: catálisis homogénea, heterogénea y enzimática	13
1.2.3.1. El concepto de catálisis homogénea.....	13
1.2.3.2. El concepto de catálisis heterogénea.....	14
1.2.4. Materiales heterogéneos multifuncionales basados en especies metálicas soportadas sobre matrices sólidas.....	16
1.2.4.1. Efecto del tamaño de las especies metálicas: nanopartículas, clústeres y átomos aislados	16
1.2.4.2. Soportes no inocentes.....	18
1.2.4.3. Concepto de catálisis bimetálica	22
1.3. Procesos hidrogenativos de derivados de ácido carboxílico	23
1.3.1. Conceptualización: accesibilidad y reactividad.....	23
1.3.2. Procesos de hidrogenación simple y funcionalización hidrogenativa	25
1.3.3. Imidas cíclicas como sustratos de partida en procesos de hidrogenación catalítica	28
1.3.3.1. Formación de ω -hidroxilactamas mediante la hidrogenación parcial selectiva del enlace (C=O) de ftalimidas	31
1.3.3.2. Formación de isoindolinonas y aminas cíclicas mediante la hidrogenación desoxigenativa del enlace (C=O) de ftalimidas (ruptura C-O)..	34
1.3.3.3. Formación de derivados tipo alcohol-amida, amidas, dioles y aminas mediante la hidrogenólisis del enlace (C-N) de ftalimidas	37
1.3.3.4. Formación <i>one-pot</i> de isoindolinonas sustituidas en posición C3 mediante la funcionalización hidrodessoxigenativa en presencia de <i>O</i> - y <i>N</i> -nucleófilos.....	40
1.4. Diseño de sistemas heterogéneos multifuncionales para procesos de hidrogenación desoxigenativa de derivados de ácido carboxílico	42

1.4.1. Nanomateriales basados en Ag o Re para procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico	48
1.5. Bibliografía	54
Capítulo 2. Objetivos generales.....	71
Capítulo 3. Materiales y métodos.....	77
3.1. Consideraciones generales	81
3.1.1. Procedimiento general para la síntesis de materiales.....	81
3.1.2. Procedimientos experimentales de las reacciones de hidrogenación.....	81
3.2. Técnicas instrumentales.....	82
3.2.1. Técnicas de caracterización de materiales sólidos.....	82
3.2.2. Técnicas de monitorización de pruebas catalíticas y caracterización de compuestos orgánicos.....	86
3.3. Bibliografía	89
Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogdesoxigenación selectivo de imidas cíclicas a catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re	91
4.1. Introducción.....	95
4.2. Objetivos	98
4.3. Resultados y discusión.....	100
4.3.1. Optimización de los componentes del material nanoestructurado de tipo $[M^1M^2/Al_2O_3]$	100
4.3.1.1. Estudio de la combinación bimetálica en nanomateriales de tipo $[M^1M^2_x/Al_2O_3]$	101
4.3.1.2. Estudio del soporte en nanomateriales de tipo $[AgRe_x/\text{soporte}]$	105
4.3.2. Optimización de otros parámetros catalíticos	107
4.3.2.1. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del nanomaterial $[AgRe_{1,4}/Al_2O_3]$	107
4.3.2.2. Estudio del efecto del disolvente.....	111

4.3.2.3. Estudio de la carga metálica del nanomaterial [Ag _x Re _y /Al ₂ O ₃] manteniendo una relación molar teórica (y/x = 2)	112
4.3.3. Estudios de cooperatividad Ag-Re	114
4.3.4. Estudio de la influencia de la relación molar Ag/Re en la actividad catalítica de nanomateriales de tipo [AgRe _x /Al ₂ O ₃]	118
4.3.5. Caracterización extensiva del origen de la cooperatividad entre Ag y Re: discusión de relaciones composición-estructura-reactividad.....	127
4.3.5.1. Propiedades fisicoquímicas generales de nanomateriales seleccionados (acidez, área superficial y reducibilidad)	127
4.3.5.2. Componentes específicos constituyentes de los materiales, desde el interior a la superficie	134
4.3.6. Definición de los posibles sitios activos e inactivos en los nanomateriales [AgRe _x /Al ₂ O ₃]	183
4.3.7. Hipótesis mecanística para el proceso de hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) con el material [AgRe/Al ₂ O ₃].....	188
4.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del material nanoestructurado [AgRe/Al ₂ O ₃].....	189
4.3.9. Estudio comparativo de la actividad catalítica de nuestro material óptimo con otros sistemas nanoestructurados reportados como activos para procesos de hidrogenación de derivados de ácido	195
4.3.10. Estudio del alcance y limitaciones de la metodología de hidrogenación de imidas cíclicas con el sistema nanoestructurado [AgRe/Al ₂ O ₃]	198
4.3.10.1. Preparación de imidas cíclicas a partir de anhídridos y aminas	198
4.3.10.2. Hidrogenación de imidas cíclicas simétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al ₂ O ₃]	201
4.3.10.3. Hidrogenación de imidas cíclicas asimétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al ₂ O ₃]	207
4.4. Conclusiones	212
4.5. Sección experimental.....	215
4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales.....	215
4.5.1.1. Metodología general para la síntesis de los materiales	215
4.5.1.2. Metodologías específicas para la síntesis de los materiales	215
4.5.1.3. Metodología para la síntesis de materiales catalíticos seleccionados previamente descritos como selectivos para procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico.....	218
4.5.2. Procedimientos experimentales	219
4.5.2.1. Estudio catalítico de la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2).....	219

4.5.2.2. Estudio cinético de la reacción de hidredesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2)	220
4.5.2.3. Estudio de la heterogeneidad del material [AgRe/Al ₂ O ₃] en la hidredesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	220
4.5.2.4. Estudio de la reutilizabilidad del material [AgRe/Al ₂ O ₃] en la hidredesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	221
4.5.2.5 Síntesis de imidas cíclicas	222
4.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos	223
4.5.3.1. Imidas preparadas como sustratos de partida	223
4.5.3.2. Latamas obtenidas	234
4.6. Bibliografía	270
Capítulo 5. Obtención de ω-hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]	285
5.1. Introducción	289
5.2. Objetivos	295
5.3. Resultados y discusión	297
5.3.1. Optimización de las condiciones de reacción	297
5.3.2. Optimización de las propiedades catalíticas del sistema [M/soporte]	300
5.3.2.1. Estudio de la influencia de la naturaleza del metal en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [M(x%)/Al ₂ O ₃]	300
5.3.2.2. Estudio de la influencia de la naturaleza del soporte en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [Ag(x%)/soporte]	303
5.3.2.3. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del material en la actividad catalítica del sistema [Ag(4.2%)/Al ₂ O ₃]	306
5.3.2.4. Estudio de la influencia de la carga metálica en la actividad catalítica	317
5.3.3. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]	331
5.3.4. Estudio de la generalización de la metodología de hidrogenación de ftalimidias en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]	339
5.3.5. Hipótesis del mecanismo de reacción implicado	343
5.4. Conclusiones	347

5.5. Sección experimental.....	349
5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales.....	349
5.5.1.1. Proceso general de síntesis de los materiales	349
5.5.1.2. Proceso específico de síntesis de los materiales.....	349
5.5.2. Procedimientos experimentales de reacción.....	350
5.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [M(x%)/soporte].....	350
5.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [Ag(x%)/Al ₂ O ₃].....	351
5.5.2.3. Procedimiento general para el estudio de la heterogeneidad del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃] en la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	351
5.5.2.4. Procedimiento general para el estudio de la reusabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃] en la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	352
5.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos.....	352
5.6. Bibliografía	362
Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa <i>one-pot</i> de ftalimidias con <i>O</i>-, <i>N</i>- y <i>C</i>- nucleófilos catalizada por el sistema sólido [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]	369
6.1. Introducción.....	373
6.2. Objetivos	379
6.3. Resultados y discusión.....	382
6.3.1. Estudios para el desarrollo de un sistema catalítico composite tipo [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[Zeolita].....	382
6.3.1.1. Influencia de la naturaleza de la zeolita en la actividad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[Zeolita]	385
6.3.2. Estudio de la actividad catalítica de nanomateriales [Ag(x%)/zeolita]	392
6.3.3. Estudios cinéticos para el proceso de butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA].....	393
6.3.4. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	395
6.3.5. Estudio de la generalización de la reacción para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con diversos nucleófilos en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA].....	403

6.3.5.1. Alcoxilación hidrogenativa de ftalimidas empleando alcoholes como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-O)	403
6.3.5.2. Aminación hidrogenativa de ftalimidas empleando aminas (o nitrobenzenos) como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-N)	406
6.3.5.3. (Hetero)arilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) (tipo Friedel-Crafts) empleando sustratos (hetero)aromáticos como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-C)	409
6.3.6. Propuesta mecanística para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidas con nucleófilos en presencia del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	412
6.4. Conclusiones	414
6.5. Sección experimental.....	416
6.5.1. Síntesis de los materiales	416
6.5.2. Procedimientos experimentales de reacción	417
6.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	417
6.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	418
6.5.2.3. Procedimiento para el estudio de la heterogeneidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH	418
6.5.2.4. Procedimiento para el estudio de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH	419
6.5.2.5. Procedimiento general para el estudio de generalización de la reacción de funcionalización hidrogenativa de ftalimidas con diversos tipos de nucleófilos en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	419
6.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos	420
6.6. Bibliografía	438
Capítulo 7. Conclusiones generales.....	447

Capítulo 1

Introducción

ÍNDICE

1. 1. El papel de la química en la situación medioambiental actual.....	5
1.2. Catálisis en procesos químicos	8
1.2.1. Contexto histórico	8
1.2.2. Concepto y fundamento.....	11
1.2.3. Clasificación de procesos catalíticos: catálisis homogénea, heterogénea y enzimática	13
1.2.3.1. El concepto de catálisis homogénea.....	13
1.2.3.2. El concepto de catálisis heterogénea	14
1.2.4. Materiales heterogéneos multifuncionales basados en especies metálicas soportadas sobre matrices sólidas.....	16
1.2.4.1. Efecto del tamaño de las especies metálicas: nanopartículas, clústeres y átomos aislados	16
1.2.4.2. Soportes no inocentes.....	18
1.2.4.3. Concepto de catálisis bimetálica	22
1.3. Procesos hidrogenativos de derivados de ácido carboxílico	23
1.3.1. Conceptualización: accesibilidad y reactividad.....	23
1.3.2. Procesos de hidrogenación simple y funcionalización hidrogenativa	25
1.3.3. Imidas cíclicas como sustratos de partida en procesos de hidrogenación catalítica	28
1.3.3.1. Formación de ω -hidroxilactamas mediante la hidrogenación parcial selectiva del enlace (C=O) de ftalimidas	31
1.3.3.2. Formación de isoindolinonas y aminas cíclicas mediante la hidrogenación desoxigenativa del enlace (C=O) de ftalimidas (ruptura C-O)..	34
1.3.3.3. Formación de derivados tipo alcohol-amida, amidas, dioles y aminas mediante la hidrogenólisis del enlace (C-N) de ftalimidas	37
1.3.3.4. Formación <i>one-pot</i> de isoindolinonas sustituidas en posición C3 mediante la funcionalización hidrodeseoxigenativa en presencia de <i>O</i> - y <i>N</i> -nucleófilos.....	40
1.4. Diseño de sistemas heterogéneos multifuncionales para procesos de hidrogenación desoxigenativa de derivados de ácido carboxílico	42
1.4.1. Nanomateriales basados en Ag o Re para procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico	48
1.5. Bibliografía	54

1. 1. El papel de la química en la situación medioambiental actual

Históricamente, el avance de la civilización humana se ha guiado por un anhelo de desarrollo insaciable en términos tanto económicos, como industriales y sociales. Aunque este firme deseo ha sido el motor de auténticos hitos de la historia de la humanidad, se ha puesto de manifiesto el carácter devorador de los humanos frente a los recursos naturales de la Tierra. Como huéspedes, hemos superado la capacidad finita de la Tierra de sostener la sociedad actual. Esta situación sostenida de consumismo y sobreproducción voraz ha desembocado en consecuencias tan palpables como la perforación de la capa de ozono, el aumento de la temperatura terrestre o la disminución de la biodiversidad, entre muchos otros. De hecho, el cambio climático puede ser considerado el gran reto de la humanidad del siglo XXI.^{1,2}

Con la intención de poner solución a la creciente alarma climática, en la comunidad científica ha surgido una voluntad de deriva hacia tecnologías novedosas, mucho más respetuosas con el medio ambiente. Más concretamente, la industria química tiene el poder y el deber de ofrecer respuestas a la sociedad tanto para hacer frente a la crisis energética como para la obtención de productos químicos de manera sostenible.³ Así, el desarrollo de métodos eficaces de producción y transporte de energía, y de procesos eficientes de obtención de compuestos químicos, especialmente a partir de fuentes renovables y alternativas al petróleo en ambos casos, pueden considerarse dos de los grandes pilares a través de los cuales la química puede infundir sostenibilidad a la sociedad.⁴

Durante finales del siglo XX, empezó a surgir una creciente sensibilidad alrededor de la idea de que el fin no justifica los medios. Este concepto, aplicado al tema que nos ocupa, se podía formular como que la generación de la energía y los compuestos químicos necesarios para el correcto funcionamiento de la sociedad no justificaba la utilización de cualquier medio. Así, esta idea, aunque en primer lugar desarrollada mediante trabajos aparentemente inconexos, actuó como el caldo de cultivo perfecto para el inicio de una nueva corriente dirigida hacia la generación de compuestos químicos haciendo uso de procesos medioambientalmente sostenibles. Sin embargo, no fue hasta 1998 cuando Anastas, de la Agencia de Protección Medioambiental de los EE. UU. (EPA, del inglés *US Environmental Protection Agency*) acuñó por primera vez el concepto de química verde.⁵

Desde entonces, la química verde ha tratado de promover el diseño de nuevos procesos químicos más eficientes utilizando sus 12 principios como guía, poniendo en ello incluso más énfasis que en el propio tratamiento y gestión de cantidades ingentes de residuos.⁶ Con todo esto, podemos concluir que el objetivo principal de la química verde debe ser el de satisfacer las necesidades de la sociedad actual, sin poner en riesgo la capacidad de

las generaciones futuras de cubrir las suyas. En otras palabras, debe ser el vector (medio) que la industria química ofrezca a la sociedad para conseguir la sostenibilidad (fin).

Con el fin de cuantificar el grado de sostenibilidad de un proceso químico, se ha tratado de parametrizar ciertas características de tales procesos mediante la definición de parámetros o índices. Uno de los más conocidos puede ser el factor E propuesto por Sheldon.⁷ Este se define como la relación de masa entre los residuos totales generados durante la obtención del compuesto de interés (a excepción de corrientes de agua) y la cantidad de producto químico obtenido (**Ecuación 1.1.**). Es decir, el factor E ideal sería 0.

$$E = \frac{\text{masa total de residuos}}{\text{masa total de productos}} \quad (\text{Ecuación 1.1.})$$

Aunque puede ser muy interesante para tener una vista muy global de un determinado proceso químico, cabe destacar que no se tiene en cuenta de ninguna manera el impacto medioambiental que puedan tener tanto el uso de unas materias primas determinadas, como la producción de unos residuos u otros. Todos ellos son diferentes desde puntos de vista económicos y de sostenibilidad. Por ello, se ha tratado de implementar el cociente medioambiental (EQ), que multiplica el anteriormente mencionado factor másico E por otro de sostenibilidad Q.⁸ De esta manera, a un determinado proceso químico se le asigna un valor Q = 1 cuando se considera un impacto medioambiental mínimo. Sin embargo, es difícil de definir debido a la cantidad de factores que pueden ser considerados durante el proceso de obtención de materias primas y gestión de residuos.

En la **Tabla 1.1.** se muestran para diferentes sectores de la industria química, tanto el tonelaje de productos obtenidos como los índices E reportados por Sheldon en 2007.⁷ El principal aspecto que puede destacarse de estos datos es el aumento de la cantidad de desechos a medida que disminuye la escala de producción de los compuestos químicos. Este fenómeno puede ser atribuido a diferentes consideraciones. En primer lugar, en referencia a los procesos de refinado del crudo y obtención de productos químicos a gran escala, desde el principio, predominaron tecnologías basadas en catalizadores y sistemas de fácil separación. Además, a cada una de las diferentes fracciones del petróleo se les trató de buscar una utilidad. Sin embargo, la química fina y farmacéutica, estuvo enfocada a la síntesis de compuestos orgánicos relevantes a través de procesos de múltiples etapas. En estos casos no importó el uso de sales metálicas en cantidades estequiométricas, ya que habían demostrado ser robustas en metodologías sintéticas (por ejemplo, para procesos reductivos y oxidativos). En este tipo de procesos, suele ser necesario el procesado del crudo de reacción, típicamente con disoluciones de sales inorgánicas, con anterioridad a aislar el compuesto de interés, normalmente mediante el empleo de purificación por cromatografía de columna.

Tabla 1.1. Factor E de diferentes nichos de la industria química⁷

Entrada	Nicho	Tonelaje de productos ^a	kg desechos/kg producto ^b
1	Refinado del petróleo	$10^6 - 10^8$	< 0.1
2	Química a granel	$10^4 - 10^6$	< 1 - 5
3	Química fina	$10^2 - 10^4$	5 - > 50
4	Farmacéuticas	$10 - 10^3$	25 - > 100

^aVolumen de producción anual. ^bEl parámetro E se ha calculado teniendo en cuenta todos los residuos (sales inorgánicas, disolventes, etc.).

Hasta ahora se han presentado diferentes índices para estudiar el impacto medioambiental que la implementación de una tecnología química puede generar. Como ya hemos comentado, algunos de ellos como la economía atómica o el parámetro E únicamente dependen de la masa, dificultando así la consideración de otros factores en la sostenibilidad del proceso. En consecuencia, hoy en día el análisis de rutas de síntesis de productos químicos sigue siendo un campo de gran interés, relevancia y controversia en la industria química.⁹ Por ejemplo, la introducción de métricas multifactoriales ha supuesto un avance interesante en este campo. Entre ellas, la evaluación del ciclo de vida (LCA, de sus siglas en inglés *Life Cycle Assessment*) trata de cuantificar el impacto medioambiental total de la producción de un producto; es decir, desde la adquisición de las materias primas hasta el desecho después del uso. Utilizando esta estrategia, los Profs. Pérez-Ramírez y Guillén-Gosálbez,¹⁰ recientemente analizaron el proceso de obtención de 492 compuestos químicos, basándose en los límites planetarios introducidos por Röckstom.¹¹ Se entiende como límite planetario el ámbito de actividad seguro para que la Tierra pueda mantener sus capacidades de cara a albergar la vida con el tiempo de manera sostenida. En ellos se tienen en cuenta los principales componentes de esta (atmósfera, hidrosfera, geosfera, biosfera y criosfera). En dicho estudio se concluyó que el proceso de obtención del 99.4% de los compuestos químicos estudiados es insostenible medioambientalmente, ya que se transgrede al menos uno de los límites planetarios durante su preparación. Por lo tanto, aun considerando el gran esfuerzo y notable avance en cuanto a la mejora de este tipo de tecnologías aplicadas, actualmente estamos lejos de una situación ideal en cuanto a estándares de producción sostenible se refiere. Especialmente, en la producción de compuestos orgánicos relevantes a pequeña escala utilizados en la química fina y farmacéutica.

1.2. Catálisis en procesos químicos

Entre todas las posibles herramientas a nuestro alcance para el diseño de metodologías sostenibles dirigidas a la obtención de compuestos químicos, el uso de especies catalíticas puede considerarse una condición prácticamente obligatoria. Tal es así, que actualmente el 90% de los compuestos obtenidos industrialmente hacen uso de sistemas catalíticos.¹²

1.2.1. Contexto histórico

La catálisis es un área de la ciencia con carácter multidisciplinar y que ha tenido una gran influencia en el avance de la especie humana. Además, la catálisis juega un papel muy relevante dentro de la naturaleza, siendo la catálisis enzimática un elemento esencial en la formación y funcionamiento de los sistemas vivos. Es muy relevante destacar que el papel de la catálisis en la sociedad ha sido fundamental incluso antes de que se pudiera entender que determinados fenómenos observados se debían al efecto de un catalizador. Por ejemplo, los procesos de fermentación enzimática de azúcares para producir productos comestibles y almacenables, como el vino y el pan, pueden ser el origen de la sociedad sedentaria tal y como la conocemos. Adicionalmente, el uso de *Lactobacillus* se conoce en sociedades del Neolítico Temprano hace más de 10000 años. En este caso, las bacterias promueven la biosíntesis enzimática de ácido láctico ayudando a destruir microorganismos no deseados en lácteos.¹³

Las primeras observaciones científicas asociadas a fenómenos que hoy en día son entendidos como procesos catalíticos, fueron descritas como experimentos en los cuales la presencia de sustancias externas modificaba el transcurso de la reacción sin estar químicamente presentes en el producto final.¹⁴ Sin embargo, estos experimentos no se enmarcaban todavía dentro de un campo establecido. El primero en acuñar el término catálisis fue el químico sueco Jöns Jakobs Berzelius en 1835, de las palabras griegas *kata* (completamente) y *lyein* (dividir) y la definió de la siguiente manera:¹⁴

“Está, pues, demostrado que varios cuerpos simples o compuestos, solubles e insolubles, tienen la propiedad de ejercer sobre otros cuerpos una acción muy distinta de la afinidad química. Por medio de esta acción producen, en estos cuerpos, descomposiciones de sus elementos y diferentes recombinaciones de esos mismos elementos ante las cuales permanecen indiferentes”

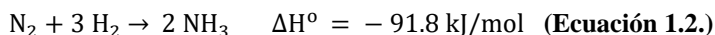
(Jöns Jakobs Berzelius, 1835)

Podemos ver que, incluso considerando las limitaciones de la época, esta percepción no varía en gran medida del concepto actual de catálisis e, incluso, recuperabilidad de los catalizadores al final de un proceso químico.

En cuanto a la obtención de compuestos químicos mediante procesos catalíticos, la preparación de H_2SO_4 es considerada la primera aplicación industrial desarrollada en

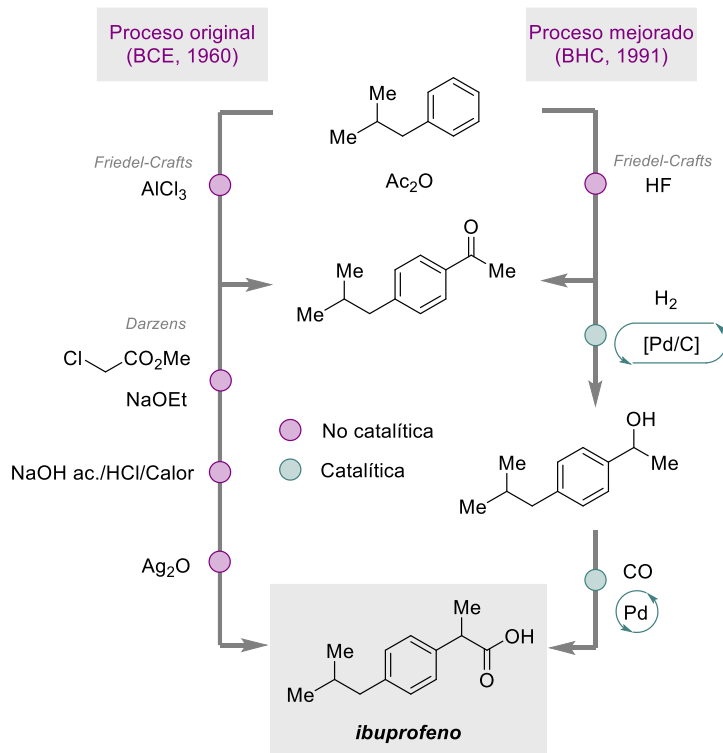
1831 mediante la oxidación catalítica de SO_2 a SO_3 en presencia de Pt; seguida de la oxidación de NH_3 a HNO_3 catalizada por Pt y Rh, en 1838.¹⁵ Desde entonces, se ha producido un aumento inestimable de conocimiento científico, y de cooperatividad entre la academia y la industria, lo que queda avalado con la consecución de varios Premios Nobel. Grandes científicos y científicas como: Ostwald, Sabatier, Haber, Bosch, Ziegler, Natta, Fischer, Wilkinson, Cornforth, Prelog, Knowles, Noyori, Sharpless, Grubbs, Schrock, Chauvin, Heck, Negishi, Suzuki, Arnold, List o McMillan, entre otros, han recibido dicha distinción proveniente de sus relevantes contribuciones catalíticas.

Sin embargo, si se tuviese que destacar un ejemplo de cómo el impacto de como la obtención de un compuesto químico, a través de una tecnología catalítica, cambió la manera de vivir de la sociedad, quizás deberíamos destacar la obtención del amoníaco a través de la fijación de nitrógeno (**Ecuación 1.2.**). Desde que Fritz Haber protegió su patente en octubre de 1908, y Carl Bosch desarrolló para *Badische Anilin-Und Soda Fabrik* (BASF) el proceso industrial para producir amoníaco en septiembre de 1913, la reducción catalítica de nitrógeno (conocido como proceso Haber-Bosch), ha liderado la producción de armas explosivas y, especialmente, fertilizantes que han permitido alimentar a la sociedad causando un incremento sin precedentes de la población mundial (1.7 billones en 1900 hasta los 7.9 billones actuales).¹⁶⁻¹⁸ El proceso de estudio requirió la preparación de más de 2500 materiales y la realización de 20000 experimentos para llegar al catalizador original basado en Fe_3O_4 , en presencia de promotores de Al_2O_3 , K_2O , CaO , y MgO . Hoy en día, se han estudiado distintas alternativas y comercialmente se explota un proceso catalizado por un nanomaterial basado en especies dispersadas de Ru.¹⁵



Así queda de manifiesto como el desarrollo inicial de procesos catalíticos estuvo reservado especialmente a la obtención de compuestos químicos a gran escala, que consistían principalmente en moléculas pequeñas o con poca riqueza estructural; es decir, con uno o dos grupos funcionales. Durante este tiempo, las industrias farmacéuticas y de química fina evolucionaron paralelamente a través de los químicos orgánicos sintéticos, que confiaban en los procesos estequiométricos establecidos históricamente y, por lo tanto, robustos para obtener moléculas orgánicas mucho más complejas estructuralmente. Alquilaciones de tipo Friedel-Crafts mediadas por ácidos de Lewis o reducciones y oxidaciones promovidas por sales metálicas, todos ellos usando cantidades sobreestequiométricas son algunos de los ejemplos más comunes y representativos. En este tipo de industrias, el tiempo de explotación de la patente es muy influyente a nivel económico, y un cambio de la ruta de obtención puede ser difícil de llevar a cabo a nivel administrativo.

Un ejemplo muy ilustrativo que muestra la evolución de la obtención de compuestos orgánicos en la industria farmacéutica puede ser el de la producción de ibuprofeno. Se trata de un antiinflamatorio no esteroideo utilizado para aliviar el dolor, y que quizás hoy en día, sea uno de los medicamentos más consumidos alrededor del mundo. Tal es su relevancia que está considerado un fármaco esencial según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El proceso de producción original del medicamento fue patentado por la *Boots Company of England* (BCE) en los años 60 del siglo pasado, y consistía en 4 etapas, ninguna de ellas catalítica.^{19, 20} Entre sus principales reacciones destacan una acilación de Friedel-Crafts, una epoxidación de Darzens y una oxidación; siendo requeridos para ello diversos reactivos metálicos (AlCl_3 , NaOEt , Ag_2O) en cantidades sobre-estequiométricas (**Esquema 1.1.**). No fue hasta que se acercaba el tiempo de finalización de explotación de la patente original, y se aprobó el uso sin receta del ibuprofeno por la *Food and Drugs Agency* (FDA), cuando surgió el interés de negocio de las demás farmacéuticas en establecer tecnologías de producción del ibuprofeno. Fue el caso por ejemplo de *Boots Hoechst Celanese* (BHC) en 1991,²¹ que fueron capaces de desarrollar una segunda ruta, en la que dos de las tres reacciones utilizadas fueron procesos catalíticos, siendo ácido acético el único subproducto de la secuencia. Además, las reacciones de hidrogenación y carbonilación catalítica utilizadas son consideradas medioambientalmente adecuadas, ya que toda la cantidad de reactivos es incorporada en el producto final. A modo de conclusión, se estima que el factor E del proceso original está alrededor del 40%. Es decir, durante más de 30 años, se estuvo produciendo más cantidad de residuos, en unidades de masa, que del propio principio activo.



Esquema 1.1. Comparativa del proceso original de obtención del ibuprofeno²⁰ con la síntesis mejorada patentada por BHC.²¹

1.2.2. Concepto y fundamento

La *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), en su Gold Book define la catálisis como la acción de un catalizador,²² al cual describen como una sustancia que aumenta la velocidad de reacción sin modificar la energía estándar de Gibbs del proceso global.²² Es este proceso, el que se conoce como catálisis. Además, añaden que un catalizador es tanto un reactivo como un producto de reacción. Vemos por tanto que esta última parte no dista mucho de la percepción de Berzelius en 1835.¹⁴

Es decir, la catálisis es un fenómeno cinético y no termodinámico. Se trata de acelerar el transcurso de la reacción de interés a través de la disminución de la energía de activación (E_a) del estado de transición (E.T.), y no a través de modificar la estabilidad de los sustratos de partida y producto final ya que es la misma, tal y como se ha comentado anteriormente (**Figura 1. 1.**). En un proceso en el cual son posibles diferentes productos de reacción, a través de dos mecanismos diferentes, es posible diseñar sistemas catalíticos

para obtener uno u otro de manera selectiva; ya que es conocida la posibilidad de dirigir el transcurso del proceso, favoreciendo la formación de unos intermedios (Int.) y estados de transición determinados. Probablemente esta es una de las mayores virtudes del empleo de sistemas catalíticos.

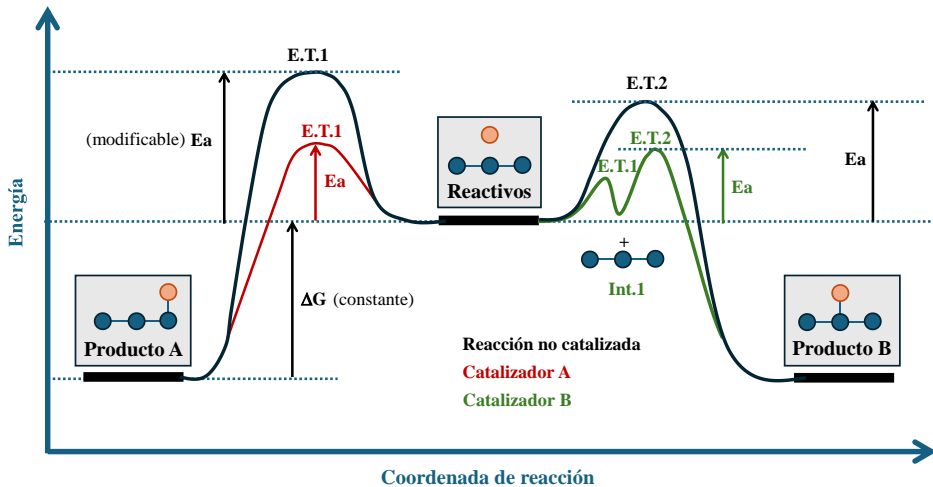


Figura 1. 1. Esquema general de la evolución de una reacción química en ausencia (negro) y presencia (rojo y verde) de una especie catalítica. La representación no hace referencia a ningún proceso químico concreto. E.T = Estado de transición. Int. = Intermedio. E_a = Energía de activación. ΔG = Incremento de energía libre de Gibbs.

Por lo tanto, en el desarrollo de sistemas catalíticos es imperativo tener un conocimiento adecuado de cómo ocurre la reacción de interés, y diseñar el catalizador acorde para que este pueda influir en la disminución del nivel de energía del estado de transición, de manera que, al estabilizarlo, el paso a través de él precise de un menor aporte energético. El efecto de la disminución de la E_a de la reacción en la velocidad a la cual ocurre el proceso, puede ser visualizado a través de la Ley de Arrhenius (**Ecuación 1.3.**). En ella, se ve como la constante de velocidad (k) de una determinada reacción depende exponencialmente de la E_a , donde v es el factor preexponencial o de frecuencia, R la constante de los gases ideales, y T la temperatura.

$$k = v \cdot e^{-\left(\frac{E_a}{R \cdot T}\right)} \quad \text{(Ecuación 1.3.)}$$

Un sistema catalítico puede ser entendido como un reactor a pequeña escala. El proceso catalítico implica la unión inicial del o de los sustratos de partida a los sitios activos del catalizador, aquellos por los cuales deben presentar afinidad. Seguidamente, a través de la activación de uno o más sustratos, se trata de guiar que ocurra la reacción de interés hacia el camino deseado, favoreciéndolo de alguna manera como puede ser estérica o

electrónicamente. Finalmente, los productos se separan del sitio catalíticamente activo, dejándolo coordinativamente accesible e intacto para participar en otro ciclo de reacción. Así se explica el concepto de que el catalizador es tanto un reactivo como un producto de la reacción. Es esta repetición de reacciones estequiométricas, lo que convierte al proceso en un ciclo catalítico.

1.2.3. Clasificación de procesos catalíticos: catálisis homogénea, heterogénea y enzimática

Existen varias maneras de clasificar las propiedades de los sistemas catalíticos. Por ejemplo, en función de la fuente de energía requerida para llevar a cabo su actividad, pueden diferenciarse en catálisis térmica (calor), electroquímica (electricidad), mediante microondas (ondas electromagnéticas), sonocatálisis (ondas mecánicas) y fotocatalisis (luz).

Una clasificación muy interesante, debido a la gran diferencia de propiedades que presentan unos sistemas catalíticos u otros, se fundamenta en el hecho de si los reactivos de partida y el catalizador se encuentran en la misma fase o no. Se entiende por catálisis homogénea aquella en la cual ambos están en la misma fase. Por el contrario, si la reacción se da en la interfaz entre diferentes estados de la materia, se define como heterogénea. También se puede destacar la catálisis enzimática, en la cual los sitios activos de la proteína suelen encontrarse en fase homogénea, sin embargo, tales procesos suelen diferenciarse considerándose como un tipo de catálisis con entidad propia debido a la gran diversidad de propiedades de las enzimas respecto a los sistemas homogéneos convencionales.

1.2.3.1. El concepto de catálisis homogénea

Tal y como se ha comentado, se entiende por catálisis homogénea aquella en la que se da un proceso en el cual los reactivos y el sistema catalítico se encuentran en la misma fase. Los catalizadores homogéneos suelen estar constituidos por complejos (organo)metálicos y/o moléculas orgánicas (organocatálisis).²³ Una de las ventajas más importantes de este tipo de tecnologías, es la posibilidad de controlar la estructura del centro activo durante el proceso de síntesis, pudiendo así tunear las propiedades estéricas y electrónicas de dichos centros activos. Utilizando este tipo de estrategias, se pueden conseguir metodologías en química orgánica sintética muy eficientes y selectivas.²⁴ Un claro ejemplo de selectividad catalítica sería la catálisis enantioselectiva, actualmente prácticamente reservada a procesos mediados por catalizadores homogéneos y enzimáticos.²⁵⁻²⁷ En estos casos, a través de la formación de estados de transición diastereotópicos, se consigue diferenciar entre grupos inicialmente enantiotópicos. Además, otra ventaja de la catálisis homogénea es que la totalidad de los sitios de unión entre el catalizador y los sustratos son accesibles ya que no hay problemas de difusión de los reactivos al centro activo. Sin embargo, los sistemas homogéneos presentan

problemas importantes especialmente cuando se tiene en cuenta tanto su posible escalado e implementación industrial. Esto se debe a la posible inestabilidad de los complejos metálicos empleados y a la compleja separación del sistema catalítico de la mezcla de reacción, lo que lleva normalmente asociados costes económicos elevados. Aunque quizás, la principal limitación cuando se piensa en la aplicabilidad industrial a gran escala de un sistema homogéneo está relacionada con la difícil reutilizabilidad de las especies catalíticas.²⁸

1.2.3.2. El concepto de catálisis heterogénea

A diferencia de los catalizadores homogéneos, los sistemas catalíticos heterogéneos suelen consistir en sólidos de diversas naturalezas químicas, estructurales y electrónicas. Entre los más típicos, se encuentran los óxidos metálicos (*e.g.* Al_2O_3 , SiO_2 , TiO_2 , ZrO_2 , CeO_2 , ...) ²⁹, los materiales híbridos metal-orgánico (*e.g.* redes metal-orgánicas, MOF del inglés *metal organic frameworks*), ³⁰ los materiales basados en carbono, como el grafito y el grafeno, ³¹ y sólidos con diferentes propiedades ácido-base; como las zeolitas ³² y las hidrotalcitas, ^{33, 34} respectivamente. ¹⁵ Cabe destacar, que esta es una mera clasificación y hoy en día el campo del diseño racional de nanomateriales con propiedades electrónicas diferentes sigue en constante crecimiento. Por ejemplo, los materiales basados de carbono modificados con nitrógeno ³⁵ o fósforo ³⁶, ofrecen nuevos entornos de coordinación metálica y propiedades electrónicas muy interesantes que están en continua investigación.

En su gran mayoría, los sistemas catalíticos heterogéneos presentan como principal característica, una gran robustez frente a condiciones de reacción tales como presiones y temperaturas elevadas. Puede decirse que son el corazón de la industria química, ya que se encuentran presentes en más del 80% de las tecnologías catalíticas industriales desarrolladas, ³⁷ principalmente para procesos tales como el refinado del petróleo, la obtención de compuestos químicos de valor añadido a gran/mediana escala, o aplicaciones medioambientales como la tecnología AdBlue de los motores diésel. ¹⁵

Sin embargo, la catálisis heterogénea también presenta diversas limitaciones. Por un lado, existe una necesidad y a la vez una gran dificultad en controlar los procesos de síntesis de los catalizadores heterogéneos para distribuir de manera precisa la localización de los sitios activos a lo largo de la matriz sólida. ^{38, 39} Por otro lado, la catálisis heterogénea requiere una gran conexión con otros campos de desarrollo científico, especialmente con la ciencia de materiales. Así, es importante en esta disciplina profundizar en las técnicas de caracterización, para poder asociar adecuadamente los resultados catalíticos con las propiedades estructurales de los materiales. De esta manera, es posible encontrar las relaciones estructura-reactividad adecuadas que permitan un diseño racional más adecuado para lograr la obtención de un sistema catalítico cada vez más eficaz. ¹⁵ Por ejemplo, el desarrollo del microscopio electrónico de transmisión (TEM, del inglés *Transmission Electron Microscopy*) permitió relacionar el tamaño de las especies

metálicas depositadas sobre una determinada matriz sólida con los resultados catalíticos observados.^{40, 41} También las técnicas que utilizan la luz de sincrotrón, como por ejemplo la espectroscopía de absorción de rayos X (XAS del inglés *X Ray Absorption Spectroscopy*), están a la vanguardia del estudio a nivel atómico de la naturaleza química, electrónica y de coordinación de los sitios activos que componen un determinado nanomaterial.⁴²

A modo de conclusión, cabe destacar que aquello realmente interesante es conocer las diferentes características de cada tipo de sistema catalítico, ya que estas marcan en gran medida su posible implantación en diferentes tipos de tecnologías de la manera más conveniente posible (**Tabla 1.2.** Comparativa de los aspectos generales entre catálisis en fase homogénea, heterogénea y biocatálisis). Sin embargo, podría remarcarse que, en un contexto en el que se pretende que la química se aplique de la manera más sostenible posible, existe una necesidad de hacer converger el campo de aplicación de la catálisis heterogénea con el de las metodologías altamente activas asociadas tradicionalmente a procesos estequiométricos y catalizadores homogéneos. Esto es especialmente interesante en el campo de la química fina para llevar a cabo la síntesis de compuestos orgánicos complejos con altos niveles de sostenibilidad.^{28, 43, 44} De esta manera, se trata de hacer converger los beneficios asociados a nivel de sostenibilidad medioambiental de la catálisis heterogénea, con las transformaciones que supongan un reto desde el punto de vista sintético. Por lo tanto, a partir de este punto de la tesis, nuestra discusión se centrará en comentar los aspectos clave para diseñar de manera racional nanomateriales sólidos multifuncionales, con las propiedades físicas y químicas necesarias, para promover de manera altamente selectiva procesos catalíticos complejos. Así, se pretende la formación de los productos deseados generando la menor cantidad de residuos posible, mediante el diseño de catalizadores heterogéneos que resulten de general aplicabilidad y gran robustez para tener potencial reutilizabilidad en el proceso deseado.

Como un ejemplo muy ilustrativo de esta urgencia, es interesante comentar la reacción de acoplamiento de haluros orgánicos y especies de boro, conocida como reacción de Suzuki-Miyaura, ya que es una de las principales herramientas para la formación de enlaces C-C entre sistemas aromáticos.⁴⁵ Esta transformación, tradicionalmente ha sido catalizada por especies de Pd. Sin embargo, recientemente, un grupo de investigación reportó la posibilidad de llevarla a cabo de manera organocatalítica y con aplicabilidad general, suponiendo un antes y un después en cuanto al entendimiento de la reacción.⁴⁶ Tal fue la revolución, que otros grupos científicos atribuyeron la actividad catalítica a trazas de Pd y P, presentes en el compuesto orgánico usado como catalizador, trazas las cuales había adquirido este compuesto durante su preparación.⁴⁷ Finalmente, los autores debieron retractarse posteriormente,⁴⁸ poniendo de manifiesto la dificultad para eliminar totalmente las cantidades de especies metálicas una vez finalizado el uso de catalizadores homogéneos.

Tabla 1.2. Comparativa de los aspectos generales entre catálisis en fase homogénea, heterogénea y biocatálisis.¹⁵

Ent.	Propiedad	Homogénea	Heterogénea	Biocatálisis
1	Catalizador	Molécula, complejo	Sólido	Enzima
2	Actividad	Alta	Variable	Muy alta
3	Selectividad	Alta	Variable	Muy alta
4	Tiempo de vida del catalizador	Variable	Muy alta	Variable
5	Separación productos	Problemática	Fácil	Problemática
6	Recuperación del catalizador	Cara	Barata	Variable
7	Comprensión mecanística	Alta	Moderada	Alta
8	Escala de aplicación	Pequeña	Grande	Baja y media
9	Aplicación	Química fina	Productos a granel	Química fina, alimentos
10	Tipo de procesos	<i>Batch</i>	<i>Batch</i> y lecho fijo	<i>Batch</i>

1.2.4. Materiales heterogéneos multifuncionales basados en especies metálicas soportadas sobre matrices sólidas

En la actualidad, de entre los distintos tipos de materiales heterogéneos diseñados con fines catalíticos aquellos basados en especies metálicas soportadas sobre la superficie de matrices sólidas de diversa naturaleza constituyen una parte muy relevante.⁴⁹ El diseño de este tipo de materiales se fundamenta principalmente en el hecho de poder introducir nuevas funcionalidades provenientes por parte del agregado mono-, bi- o polimetálico que se elija, para así complementar las propiedades per se de los sólidos matriz que los albergan como soporte. En este punto de la introducción de esta tesis, pasamos ahora a describir algunos de los parámetros más importantes a considerar durante el proceso de diseño/elección de un nanomaterial determinado para una aplicación tecnológica catalítica concreta.

1.2.4.1. Efecto del tamaño de las especies metálicas: nanopartículas, clústeres y átomos aislados

Una reacción heterogénea empieza con la adsorción de las moléculas reactantes por parte de los sitios catalíticamente activos del sólido. En este sentido, hay que tener en cuenta que la reacción es superficial; es decir, únicamente aquellas moléculas que logren llegar a dichos centros activos y accesibles serán los que sufran el proceso de reacción.

Consecuentemente, uno de los factores más influyentes en la actividad de un nanomaterial de este tipo, es el grado de dispersión de las especies metálicas a lo largo de la matriz sólida en la que se encuentran soportadas.⁴⁹ En principio, parece lógico pensar que, para

un menor tamaño de estas, una mayor cantidad de átomos quedan expuestos en la superficie y por tanto la densidad de centros catalíticamente relevantes resulta ser mayor (**Figura 1. 2.**). Además, a medida que disminuye el tamaño, aumenta la proporción de átomos metálicos en esquinas y bordes que, al estar más expuestos superficialmente en comparación a las caras, suelen considerarse más activos.⁵⁰

En función del tamaño de las especies metálicas soportadas pueden definirse diferentes estados de agregación. Se conoce la posibilidad tanto de estabilizar átomos metálicos (en su forma metálica o en forma de algún tipo de óxido) que pueden encontrarse completamente aislados alrededor de la matriz sólida, en forma de clústeres de entre 2 a unos 200 átomos (con un tamaño no mayor a 1.5-2 nm), o en forma de nanopartículas constituidas por >200 átomos con tamaños de agregado entre 2 y 100 nm (**Figura 1. 2.**).

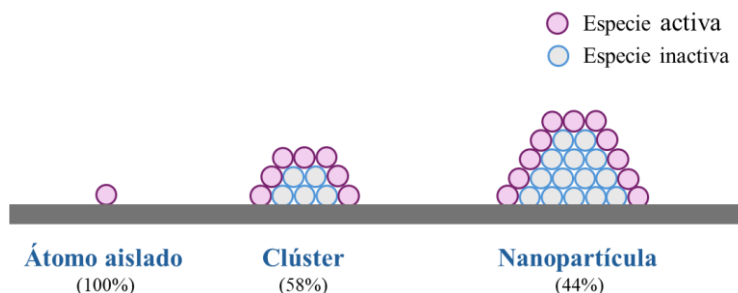


Figura 1. 2. Representación esquemática de los diferentes tipos de entidades metálicas según el grado de dispersión (átomos aislados, clústeres y nanopartículas), y el porcentaje de átomos expuestos a la superficie en cada caso.

Con el fin de conjugar la actividad y selectividad de la catálisis homogénea con la robustez y reusabilidad de la catálisis heterogénea, en los últimos años se ha investigado intensamente el uso catalítico de metales soportados sobre matrices sólidas en forma de especies metálicas asiladas (SAC del inglés *Single Atom Catalysis*).^{39, 49, 51} En estos materiales, los centros metálicos se encuentran totalmente accesibles, tal y como ocurre en los complejos moleculares, dando lugar a materiales muy activos catalíticamente. Sin embargo, al tratarse de un campo relativamente nuevo, existen ciertas limitaciones como son la naturaleza de metales y soportes que pueden ser empleados para evitar la sinterización de las especies metálicas cuando los materiales son sometidos a las condiciones de reacción del proceso catalítico buscado. Además, normalmente el proceso de síntesis de estos nanomateriales requiere la utilización de bajas cantidades de metal, dando lugar a sólidos con baja densidad metálica, en los cuales puede verse limitado el efecto de cooperatividad entre centros metálicos que se encuentran espacialmente lejanos. Adicionalmente, en los complejos moleculares puede conocerse con exactitud la estructura de los ligandos, en cambio en los materiales basados en especies metálicas

aisladas sobre la matriz sólida, elucidar y modificar el entorno de coordinación es mucho más difícil. Por todo ello, el desarrollo de nuevos procesos robustos de síntesis de materiales con cantidades considerables de este tipo de centros activos es un campo de investigación de gran relevancia actualmente.⁵²

Cuando los átomos metálicos que forman parte del sitio activo catalítico se encuentran formando pequeños clústeres metálicos (de hasta 1.5-2 nm de tamaño del agregado), se permite combinar la gran dispersión y actividad de los átomos aislados, junto con efectos sinérgicos entre especies metálicas cercanas, pudiendo resultar así en materiales con propiedades catalíticas realmente interesantes.

1.2.4.2. Soportes no inocentes

En el diseño y preparación de un material nanoestructurado constituido por especies metálicas soportadas sobre una determinada matriz sólida, no toda la atención debe recaer sobre la naturaleza de los centros metálicos que se pretenden soportar, sino que también, la selección de la matriz sólida adecuada resulta un parámetro crítico cuando se trata de desarrollar un nanomaterial eficiente con intención catalítica.

A las anteriormente comentadas propiedades de robustez, fácil separación y reutilización, que normalmente debe llevar por defecto asociado el empleo de materiales heterogéneos; hay que considerar prioritario la capacidad de dispersión de las especies metálicas en la manera requerida altamente influenciada por la naturaleza química del soporte. Por ejemplo, materiales basados en carbono estabilizan eficientemente átomos metálicos aislados.⁵³ Tales interacciones centro metálico-soporte han de ser lo suficientemente fuertes, para evitar el lixiviado de las especies metálicas al medio durante el transcurso de la reacción.

Hasta ahora, se han comentado los beneficios que conlleva la heterogeneización de especies metálicas tanto a nivel de robustez y reutilización, como de modificación electrónica de las mismas. Sin embargo, en muchos casos, son las propias especies intrínsecas de la matriz sólida las que intervienen directamente en alguna etapa del ciclo catalítico. De esta manera, debido a que los sitios metálicos catalíticamente relevantes y aquellos provenientes del soporte se encuentran espacialmente cercanos, pueden promoverse entre ambos procesos sinérgicos que aumenten la velocidad y selectividad de la reacción química de interés.^{54, 55}

Un gran número de procesos químicos son catalizados en presencia de especies ácidas o básicas. En este sentido, compuestos ácidos de Brønsted (*e.g.* HCl, H₂SO₄, HF, ...) y Lewis (*e.g.* AlCl₃, BF₃, ...), así como diversas bases (*e.g.* NaOH, LiAlH₄, KO^tBu, ...) son utilizadas en innumerables procesos de la industria química; especialmente en el área de química fina, incluso en cantidades (sobre)estequiometrias que requieren ser neutralizadas al acabar la reacción con la inherente generación de residuos al medio. Así,

haciendo uso de cantidades catalíticas de sólidos nanoestructurados, en principio fácilmente separables y reutilizables, con las propiedades químicas, electrónicas y estructurales adecuadas, podemos intentar reemplazar las especies comentadas anteriormente por tales materiales. Como claro ejemplo de ello, es conocido el empleo de óxidos metálicos básicos, principalmente MgO y CaO en procesos en los cuales alguna de las etapas requiere catálisis básica.⁵⁶

Por otro lado, en la bibliografía existe una gran librería de sólidos ácidos con actividad catalítica. Entre ellos, destacan las zeolitas como uno de los tipos de materiales más utilizados en procesos catalíticos en los cuales las especies ácidas juegan un papel clave. De hecho, las zeolitas son, hoy en día todavía, parte fundamental de tecnologías de valorización del petróleo debido a su gran actividad, selectividad y robustez estructural.^{32, 57} Se trata de aluminosilicatos cristalinos constituidos por especies tetraédricas de óxidos de Si^{4+} y Al^{3+} , que comparten átomos de O en sus vértices, formando poros, canales y cavidades (cajas) de diámetros de tamaños moleculares (0.2 a 2.0 nm). Normalmente, suelen clasificarse atendiendo al número de átomos diferentes al O (Si y Al, átomos T) situados en los poros que dan acceso a los canales o cajas. De esta manera, se pueden definir como zeolitas de poro pequeño, medio, grande o extragrande en función de que el número de átomos T sea de 8, 10, 12 o más de 12 átomos T, respectivamente.³² Un aspecto muy interesante de la estructura de las zeolitas es que son eléctricamente neutras en el caso de estar constituidas por átomos T de Si^{4+} , pero cuando se introducen en su estructura centros de Al^{3+} se genera una carga negativa que requiere de un catión extra red para mantener la electroneutralidad entre Si^{4+} y Al^{3+} . En consecuencia, si este catión es un protón, la zeolita presenta acidez de Brønsted. Por lo tanto, la cantidad de este tipo de especies ácidas de Brønsted aumenta con la cantidad de Al^{3+} en la red de la zeolita (**Figura 1. 3., a**). Sin embargo, la fuerza de éstas es mayor a medida que se incrementa la cantidad de especies de Si en la segunda esfera de coordinación; es decir, aumentando la relación Si/Al.⁵⁷ No obstante, cabe destacar que el material basado en pura sílice es menos ácido.^{15, 57} Por otro lado, en materiales con un contenido elevado de Al^{3+} , además de presentar una alta densidad de sitios ácidos de Brønsted más débiles, se tienden a formar especies de Al extra red con naturaleza ácida de Lewis. Es la combinación entre ambos tipos de centros ácidos (Brønsted y Lewis), la que promueve efectos sinérgicos en los cuales se generan especies super ácidas (**Figura 1. 3., b**).⁵⁷

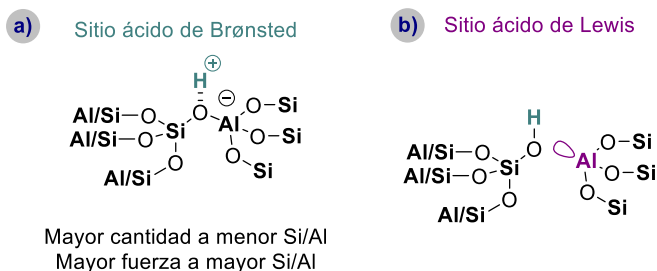


Figura 1. 3. Representación dos de los tipos motivos ácidos presentes en las zeolitas. Se muestran las especies ácidas de Brønsted (a) y sitios de Lewis correspondientes a Al (b).⁵⁷

Este tipo de aluminosilicatos también son clasificados en función de su topología estructural, la cual les confiere unas propiedades catalíticas únicas (**Figura 1. 4.**).³² De hecho, aparte de su alta robustez estructural, la principal característica de las zeolitas es su estructura cristalina porosa, la cual les confiere la habilidad para discriminar entre diferentes moléculas, simplemente por el tamaño y geometría de las mismas.^{15, 32} Este aspecto se conoce como selectividad de forma (selectividad de sustrato, de productos, y de estado de transición). Así, en el contexto de la obtención de compuestos orgánicos complejos, durante el proceso de síntesis de metilumbeliferona, un ingrediente de perfumería e intermedio de insecticidas, en presencia de la zeolita [HBETA] se ha logrado mejorar el efecto catalítico del H_2SO_4 en el proceso de esterificación, reacción de Friedel-Crafts y posterior deshidratación.¹⁵

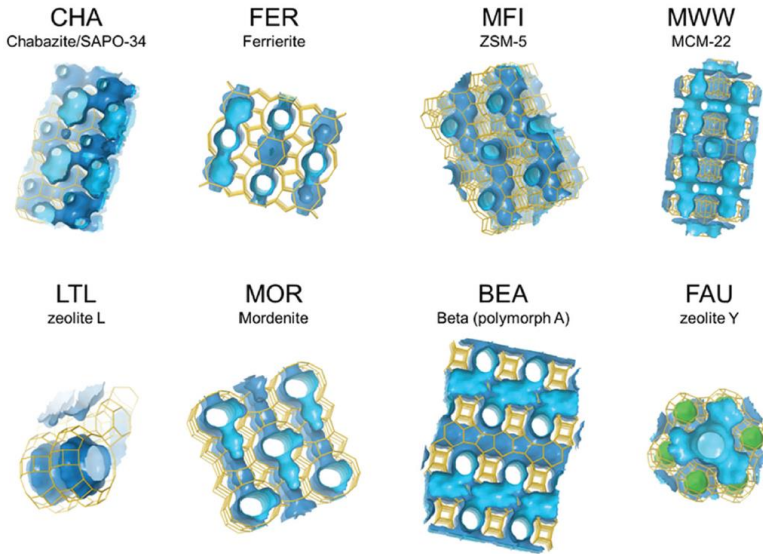


Figura 1. 4. Materiales cristalinos micro porosos utilizados como catalizadores en procesos comerciales.³²

Los óxidos metálicos son un tipo de materiales sólidos ampliamente estudiados con fines catalíticos. Entre ellos, la familia de polimorfos de óxido de Al^{3+} , Al_2O_3 , también conocida como alúmina, es uno de los más relevantes. De hecho, la preparación a gran escala, estudio fino de la estructura y propiedades de la superficie de los óxidos de tipo alúmina, han hecho que sean empleados masivamente en aplicaciones catalíticas académicas e industriales.⁵⁸ Los óxidos basados en aluminio, normalmente son preparados a través de la descomposición de los hidróxidos de Al^{3+} como precursores, o a través de transformaciones de fase entre sus polimorfos.⁵⁸ Uno de los métodos más importantes es la obtención de gibbsita $\gamma\text{-Al}(\text{OH})_3$ a partir de bauxita, haciendo uso del proceso Bayer.⁵⁹

Aunque, termodinámicamente el polimorfo más estable es el corindio $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$,⁶⁰ otras conocidas como alúminas de transición, entre ellas la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, presentan unas propiedades catalíticas realmente interesantes.⁶¹ Esta última por ejemplo, se obtiene a partir de la calcinación de bohemita $\gamma\text{-AlOOH}$, formando una estructura tipo espinela (AB_2O_3 , A^{2+} y B^{3+}) con defectos cúbicos (o no estequiométrica, debido a la trivalencia del Al^{3+}). Aun considerando que se trata de uno de los soportes más utilizados con finalidades catalíticas, la naturaleza real de estas vacantes sigue generando controversia.⁶²

Además de la elevada área superficial y gran robustez térmica y mecánica asociadas a las alúminas, las especies localizadas en superficie son las responsables de su prominente

actividad catalítica. En la γ - Al_2O_3 , se encuentran presentes una gran cantidad de grupos hidroxilo,⁶³ la naturaleza ácida o básica de los cuales depende de la naturaleza covalente o iónica, respectivamente, del enlace Al-(OH). De hecho, el hidróxido de aluminio se considera un material anfótero. En general, los estudios de caracterización realizados en diferentes alúminas apuntan a que superficialmente predomina el carácter covalente del enlace Al-(OH) y, por tanto, las propiedades de ácido débil Brønsted de estos materiales.⁵⁸ Además, los grupos hidroxilo de la alúmina pueden servir de sitios de anclaje ideal para formar entidades metálicas con un excelente grado de dispersión.⁶³ No obstante, las especies más relevantes con finalidad catalítica en las alúminas son los sitios ácidos de Lewis, atribuidos a la presencia de átomos de Al^{3+} de baja coordinación, que pueden ser de diversa fuerza y naturaleza.^{58, 61, 64, 65} Adicionalmente, ha sido reportado que un tratamiento a elevadas temperaturas puede dar lugar a una deshidroxilación parcial de la superficie generando sitios ácidos de Lewis.⁶⁴ Así mismo, estos centros ácidos de Lewis de Al^{3+} se unen a aniones óxido con carácter de base de Lewis y estos pares ácido-base pueden dar lugar a procesos de activación catalítica muy interesante. Es la combinación de los sitios de coordinación metálica, junto con la cantidad y variedad de sitios ácidos de Lewis; lo que hace que la superficie de la γ - Al_2O_3 sea un soporte para tener muy en cuenta cuando se desea diseñar y desarrollar nanomateriales para promover procesos que requieran este tipo de catálisis.^{66, 67}

Finalmente, es posible moldear las propiedades ácidas y/o básicas de los óxidos metálicos a través de la modificación de las especies químicas de su superficie. A modo de ejemplo, la Al_2O_3 puede convertirse en un súper ácido si se realiza un tratamiento con H_2SO_4 (pK_a menor al del propio H_2SO_4).⁶⁸ Por el contrario, la $[\text{KF}-\text{Al}_2\text{O}_3]$, es comercializada como una base sólida y ampliamente utilizada en procesos de química orgánica sintética.⁶⁹

1.2.4.3. Concepto de catálisis bimetálica

El último parámetro que discutiremos y que resulta también clave en el diseño de un material nanoestructurado multifuncional se centra en el proceso de deposición de las especies de varios metales sobre la matriz sólida que actúa como soporte.⁷⁰ Con ello, se pueden moldear y/o mejorar las propiedades catalíticas del material sólido final diseñado, mediante la acción combinada de los diferentes elementos, ya sean ambos metales soportados o los agregados bimetálicos y el propio soporte matriz. El objetivo final siempre va a ser poder aplicar el material diseñado como un sistema catalítico eficiente para procesos y tecnologías complejas. Ejemplos reales de procesos catalíticos de interés llevados a cabo con materiales bimetálicos son el reformado del petróleo con $[\text{PtRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$,⁷¹ o el sistema basado en la combinación Pd-Pb/ CaCO_3 del catalizador de Lindlar para promover hidrogenaciones selectivas de alquinos a alquenos.⁷²

Grosso modo, mediante la combinación de dos o más especies metálicas en forma de nanoaleaciones o entidades metálicas diferentes soportadas sobre una matriz sólida, se

han obtenido materiales con propiedades catalíticas diferentes a las que se les han encontrado distintas aplicaciones. Por ejemplo, se ha comprobado que los sitios activos metálicos pueden ser más eficientes incorporando especies complementarias que pueden participar en el mecanismo de reacción, de manera sinérgica o secuencial.⁷⁰ Por otro lado, se han podido evitar casos de envenenamiento de los sitios activos mediante la modificación del mecanismo de reacción.⁷³ También, en otras ocasiones se ha observado el efecto contrario, donde, lo que se busca es el envenenamiento de las especies catalíticamente relevantes.⁵⁰ En otros casos, a través del aumento de la dispersión de las especies metálicas y/o evitando su sinterización durante el transcurso de la reacción se pueden diseñar materiales catalíticos más activos.^{74, 75} A su vez, el cambio gradual de las propiedades electrónicas y/o estéricas del centro activo del otro metal puede favorecer la adsorción de los sustratos de una manera más efectiva.^{73, 76} En definitiva, con la inclusión de una segunda especie metálica, se ha buscado y conseguido, aumentar la actividad, selectividad y/o estabilidad del sistema catalítico; participando directamente en alguna etapa de las implicadas en el proceso catalítico, o de manera indirecta, mejorando la actividad catalítica del otro centro metálico.⁷⁰

Desde un punto de vista puramente sintético, el diseño racional de un determinado material con las propiedades químicas, electrónicas y estructurales para poder promover de manera eficaz el proceso catalítico deseado requiere de una buena estrategia dirigida a la distribución adecuada de sus centros activos.^{44, 52, 70} Además, el gran aumento de la complejidad estructural que supone el diseño de materiales bimetálicos, dificulta exponencialmente el conocimiento del mecanismo de reacción y la naturaleza de los sitios activos hasta el nivel más fundamental. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, debido a las grandes mejoras experimentales que supone su uso; los materiales basados en especies multimetálicas soportadas son bastante utilizados, aun y sin ser conocedores completamente de la naturaleza del fenómeno observado.

1.3. Procesos hidrogenativos de derivados de ácido carboxílico

1.3.1. Conceptualización: accesibilidad y reactividad

Considerando lo comentado hasta ahora, se ha puesto claramente de manifiesto el papel principal que los procesos catalíticos pueden jugar frente a la crisis medioambiental actual. Más concretamente, el desarrollo de nuevas tecnologías basadas en nanomateriales heterogéneos racionalmente diseñados para que resulten efectivos para la transformación deseada es una estrategia fundamental dirigida a la obtención de compuestos químicos de interés en las distintas áreas de la industria de química fina. Históricamente, estos compuestos se han producido mediante transformaciones catalizadas en fase homogénea y/o empleando reactivos (sobre)estequiométricos con el resultado inevitable de una baja eficiencia atómica del proceso global implicado.

Con respecto a los distintos tipos de reacción existentes para la preparación de compuestos químicos, los procesos reductivos son especialmente relevantes; tanto para tecnologías con fines energéticos (e.g. obtención de combustibles a partir de biomasa⁷⁷ y CO₂),⁷⁸ como para la síntesis de moléculas más complejas y sofisticadas.⁷⁹⁻⁸³ A diferencia de lo que ocurre con la química basada en el empleo de petróleo como fuente de partida, los compuestos químicos provenientes de la biomasa suelen encontrarse en un elevado estado de oxidación. Por ello, se espera que el interés por el desarrollo de procesos reductivos de este tipo de moléculas para obtener compuestos de gran valor añadido siga creciendo en el futuro.

En este contexto, los ácidos carboxílicos y sus derivados (amidas, anhídridos, imidas y ésteres), son sustratos de partida muy interesantes para para este tipo de transformaciones sintéticas, dada su gran disponibilidad (en ocasiones están presentes en la biomasa), alta estabilidad y fácil preparación de una librería de estructuras muy diversas de los mismos (**Figura 1. 5.**)⁷⁸⁻⁸³ En este punto, cabe resaltar la gran versatilidad química que presentan estos compuestos frente a procesos reductivos, pudiendo, mediante un control fino de la selectividad dar lugar a un gran número estructuras diferentes.^{79, 81-83} Sin embargo, debido a la gran estabilidad química (cinética y termodinámica) que les confiere el efecto mesomérico del heteroátomo directamente unido al átomo de carbono del carbonilo (C=O), son sustratos de partida fuertemente desactivados frente a su participación en procesos que requieran la adición de nucleófilos. En comparación con el uso de aldehídos y cetonas análogos, el interés en el empleo de los ácidos carboxílicos y sus derivados, aun considerando su gran resistencia química, reside en el hecho de que su gran estabilidad evita la ocurrencia de reacciones secundarias indeseadas (e.g. condensación aldólica, ...)

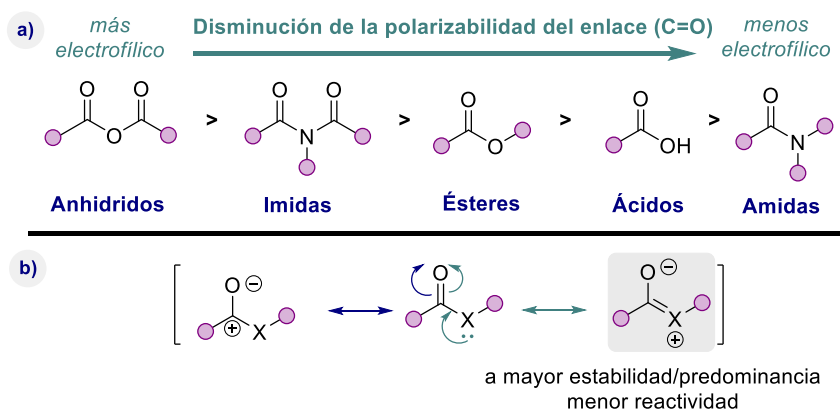


Figura 1. 5. Ácidos carboxílicos y sus derivados. Se representa la tendencia relativa de los mismos a participar en procesos que requieran la adición de nucleófilos (hidruro en el caso de una reducción) sobre el átomo de carbono del enlace (C=O), causada por la variación de la polarizabilidad de dicho enlace (a). También se muestran las posibles formas mesoméricas de su enlace (C=O) (b).

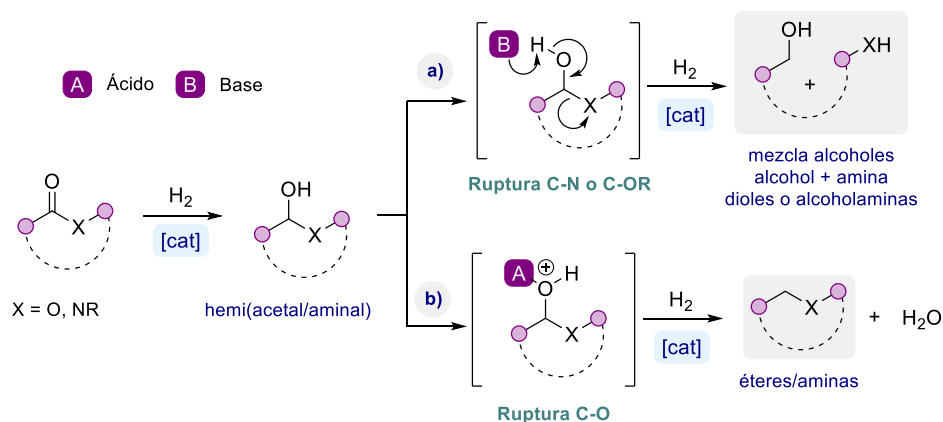
La reducción de este tipo de sustratos de partida tan fuertemente desactivados tradicionalmente se ha hecho mediante el uso de hidruros metálicos (*e.g.* LiAlH_4 , LiBH_4 , ${}^i\text{Bu}_2\text{AlH}$, ...) o metaloides tales como organosilanos u organoboranos (agentes reductores selectivos basados en Si y B, respectivamente),⁸² o metales disueltos en medio ácido (condiciones tipo Clemmensen), todos ellos añadidos en cantidades (sobre)estequiométricas.⁸⁴ Estos reactivos, suelen requerir, en general, condiciones experimentales muy específicas y/o llevar asociados problemas de selectividad frente a otros grupos funcionales (*e.g.* procesos indeseados de (sobre)reducción). Además, normalmente es necesario un proceso costoso de tratado de la mezcla de la reacción, ya que dan lugar a grandes cantidades de sales metálicas como residuo que deben ser separadas del producto de interés, disminuyendo en gran medida la eficiencia atómica de la metodología y la sostenibilidad de la misma.

Por otro lado, el hidrógeno molecular es considerado como el agente reductor más sostenible y benigno, ya que su adición no genera ningún subproducto, es decir, actúa con una eficiencia atómica del proceso del 100%.⁷⁸⁻⁸³ En procesos en los que tiene lugar además una desoxigenación, el agua es el único subproducto de reacción generado. Además, tiene un papel destacado como vector energético sostenible, por lo que su obtención mediante tecnologías de producción renovables se intensificará en los próximos años.⁸⁵ Sin embargo, se trata de un compuesto muy estable termodinámicamente, que requiere ser activado a través del uso de un catalizador (generalmente un centro metálico). De hecho, se han desarrollado un gran número de metodologías generales que han supuesto grandes avances en cuanto al uso de este agente reductor benigno, quedando avalado este hecho con la implementación industrial de procesos tan relevantes como la semihidrogenación selectiva de alquinos a alquenos con el catalizador de Lindlar; y de compuestos polares como ácidos carboxílicos a alcoholes o aldehídos o de grupos nitro a aminas primarias, entre otras muchas transformaciones relevantes.⁸⁶

1.3.2. Procesos de hidrogenación simple y funcionalización hidrogenativa

Dentro del área de la catálisis aplicada a metodologías orgánicas dirigidas a la obtención de compuestos de valor añadido, durante las últimas décadas, el diseño de procesos catalíticos para promover la activación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico ha sido un *hot topic*.⁷⁸⁻⁸³ Este esfuerzo, ha permitido establecer unas pautas en cuanto al desarrollo de sistemas catalíticos sólidos multifuncionales con las propiedades adecuadas para llevar a cabo tales procesos de la manera más eficiente posible. Para su diseño, el concepto clave general reside en la generación de entornos sinérgicos que promuevan, por un lado, la activación concomitante de H_2 y del fuertemente desactivado enlace ($\text{C}=\text{O}$) en estos derivados de ácido carboxílico, junto con un control fino de la selectividad del proceso a través de la presencia o no, de centros activos ácidos o básicos en la propia matriz soporte.

A modo de ejemplo, para la discusión en esta tesis, se considerará el mecanismo aceptado generalmente para la hidrogenación de amidas y ésteres (**Esquema 1. 1.**)^{79, 83} En ambos casos, el proceso catalítico empieza con la adición de la primera molécula de hidrógeno al grupo carbonilo (normalmente activado con especies ácidas), generando el intermedio tetraédrico; hemiaminal o hemiacetal, respectivamente. Este intermedio es altamente reactivo y, por tanto, se hidrogena en una segunda etapa, siendo esta clave cuando se desea controlar la selectividad del proceso. Por un lado, en presencia de especies básicas, se favorece la hidrogenólisis del enlace (C-N) o (C-OR), fragmentando la molécula (**Esquema 1. 1., a**). Por el contrario, si el grupo OH puede interaccionar con especies ácidas (Lewis o Brønsted), se aumenta su tendencia a actuar como grupo saliente, favoreciéndose en este caso la ruptura del enlace (C-O), dando lugar a éteres y aminas más complejas estructuralmente (**Esquema 1. 1., b**). Además, para el caso de la hidrogenación C-O de amidas se ha estudiado que el mecanismo también puede transcurrir mediante una hidrogenólisis C-N seguida por una reacción de préstamo de hidrógeno entre el alcohol y la amina generados para dar lugar al producto que se obtendría de una hidrogenación formal C-O.⁸⁷

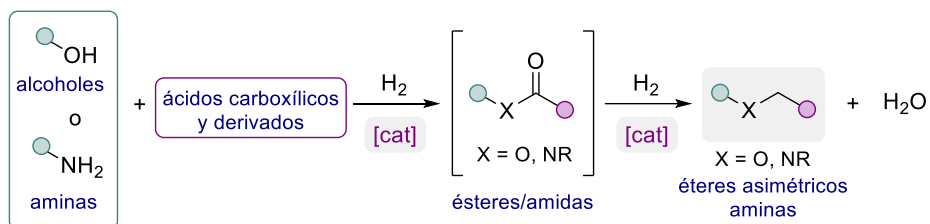


Esquema 1. 1. Mecanismo generalmente aceptado para la hidrogenación simple de amidas y ésteres. Además, se muestran los posibles productos en función de las características químicas del sistema catalítico.^{79, 83}

Con el objetivo de relacionar como las características del sistema catalítico diseñado influyen directamente en la distribución de los productos observados, pasaremos a comentar de forma breve algunos trabajos específicos de hidrogenación de amidas y ésteres. Es interesante relacionar estos ejemplos con las distintas vías mecanísticas anteriormente expuestas (**Esquema 1. 1.**). En el caso de la hidrogenación de amidas, el grupo del profesor Milstein demostró la posibilidad de promover la hidrogenólisis del enlace C-N de varias amidas a los correspondientes alcohol y amina en presencia de un

sistema catalítico de $[Ag/Al_2O_3]$ y $tBuOK$ como base.⁶⁶ En este ejemplo, la reacción ocurre de manera selectiva gracias a la sinergia entre las nanopartículas de Ag capaces de activar el hidrógeno molecular, las especies ácidas de Lewis de la Al_2O_3 y la basicidad aportada por la adición de una base fuerte como el $tBuOK$. Por el contrario, el grupo de Kaneda desarrolló recientemente el material nanoestructurado $[PtV/HAP]$ (HAP, hidroxiapatita), el cual es capaz de promover la hidredesoxigenación de la amida (mediante rotura del enlace (C-O) del hemiaminal intermedio) bajo condiciones relativamente suaves de reacción.⁸⁸ En este caso, la formación *in situ* de especies de V^{3+} , de naturaleza ácida de Lewis, asistida por la presencia de nanopartículas de Pt e hidrógeno molecular, resulta clave para guiar el transcurso de la reacción. Análogamente, materiales basados en la combinación de centros en su estado metálico junto con especies ácidas localizadas adecuadamente en los sitios activos del nanomaterial (e.g. $[PtMo/ZrO_2]$) han demostrado gran eficiencia y selectividad para obtener éteres asimétricos a partir de la hidrogenación de los correspondientes ésteres.^{89, 90}

Hasta el momento, en la discusión únicamente han sido considerados aquellos procesos en los cuales el producto de interés es obtenido directamente a través de la hidrogenación del sustrato de partida (**Esquema 1. 1.**). Sin embargo, la versatilidad de este tipo de metodologías puede ser de una mayor aplicación sintética cuando se lleva a cabo el desarrollo de procesos tándem o en cascada, en los cuales la etapa principal del proceso implica la hidrogenación directa de un derivado de ácido carboxílico (**Esquema 1. 2.**).^{79, 82, 83} Con esta finalidad, quizás sea remarcable el empleo de estos compuestos como agentes alquilantes de alcoholes y aminas, incluyendo el amoniaco, bajo condiciones reductivas.^{82, 83} Este tipo de procesos dan lugar a éteres asimétricos y aminas alquiladas estructuralmente complejas, siendo consideradas alternativas considerablemente más sostenibles cuando se comparan a procesos tradicionales como la síntesis de éteres de Williamson o la N-alkilación de aminas con haluros de alquilo. Cabe destacar que, en la mayor parte de los casos, la hidrogenación del correspondiente derivado de ácido (éster o amida) se propone como una de las etapas clave del proceso. Íntimamente relacionado con este tipo de reacciones, se han desarrollado procesos de valorización de dióxido de carbono. El CO_2 es una molécula con un carácter electrofílico del átomo de carbono comparable al grupo aldehído, pero que resulta altamente estable cinética y termodinámicamente debido a factores entrópicos. Su valorización bajo condiciones reductivas consiste en su hidrogenación en presencia de nucleófilos tales como alcoholes o aminas para dar lugar a la formación de ésteres o amidas, normalmente precedida de la formación de ácido fórmico o carbamatos de alquilamonio, respectivamente. Estas especies pueden ser hidrogenadas *in situ* en presencia de diversos sistemas catalíticos para dar lugar a aminas, éteres o alcoholes.^{82, 83, 91}



Esquema 1. 2. Esquema general del uso de ácidos carboxílicos, sus derivados, y CO₂ en procesos de alquilación hidrogenativa y desoxigenativa de alcoholes y aminas.^{79, 83}

1.3.3. Imidas cíclicas como sustratos de partida en procesos de hidrogenación catalítica

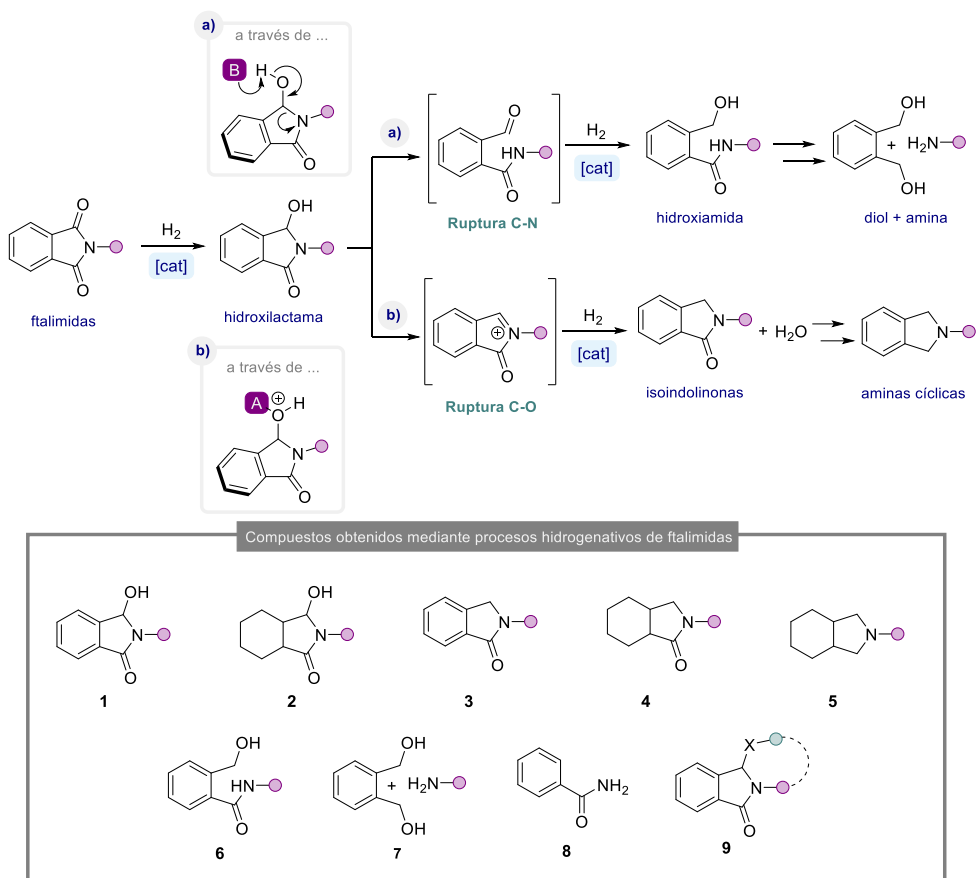
Las imidas cíclicas (principalmente succinimidas, itaconimidas, glutarimidas, naftalimidas y ftalimidas, entre otras) son un tipo muy relevante de derivados de ácido carboxílico en los cuales, tal y como se ha comentado anteriormente, un átomo de nitrógeno está directamente unido a dos grupos carbonilo [R-(O=C)-NR-(C=O)-R] (**Figura 1. 5**). Se trata de grupos funcionales muy interesantes con gran variedad de aplicaciones relevantes en diversos campos de la química. Concretamente las ftalimidas, compuestos bicíclicos constituidos por un anillo de benceno fusionado con un anillo de succinimida, están presentes en moléculas que muestran destacada actividad como fármacos, herbicidas, polímeros, o reactivos/intermedios en química orgánica.^{92, 93}

Una de las aplicaciones más interesantes de las imidas en general, y especialmente de las ftalimidas, sobre todo en el contexto de la presente tesis doctoral, es su empleo como sustratos de partida ideales para desarrollar procesos reductivos. A partir de estos procesos se pueden obtener una diversidad de moléculas con gran variedad estructural y destacada relevancia para la industria de la química orgánica y la química fina.^{79, 92} El gran interés de estas moléculas como productos de partida radica así en su gran potencial para generar diversos sustratos tras su reducción, pero también en su fácil accesibilidad mediante diferentes metodologías. La preparación de las ftalimidas implica la condensación directa entre ácidos o anhídridos ftálicos (provenientes directamente de fracciones de la biomasa) y aminas primarias, en presencia de disolventes orgánicos.⁹⁴⁻⁹⁶ Así mismo, los procesos de síntesis de imidas también se pueden llevar a cabo sin disolvente⁹⁷ o utilizando trietilendiamina como catalizador básico.⁹⁸ Otros procesos más sofisticados como la irradiación de microondas sin necesidad del uso de disolventes,⁹⁹ o el uso de Nb₂O₅ como catalizador heterogéneo reutilizable también son conocidos.^{100, 101} Además es interesante destacar el trabajo de Hailes *et al.* que en 2016, desarrollaron varias rutas sintéticas para sintetizar ftalimidas substituidas que partían de furfural o derivados estructurales, como moléculas plataforma que permiten la obtención de compuestos específicos a partir de la biomasa.¹⁰² Según los autores, esta metodología tiene lugar a

través de una reacción de tres pasos que consisten en la formación de un derivado de tipo hidrazona seguida de una cicloadición tipo Diels-Alder *in situ* con un dienófilo y posterior aromatización en *one-pot* y en presencia de agua como disolvente.

Por otro lado, las imidas contienen una gran información química en su estructura. Considerando el caso específico de las ftalimidas, la presencia de dos grupos carbonilo unidos a un átomo de nitrógeno junto con el anillo aromático, hace que estos compuestos presenten un gran potencial sintético, dada la diversidad de estructuras químicas accesibles tras su reducción selectiva.^{79, 92} No obstante, debido a la dificultad en el control de la selectividad en su reducción, estas reacciones han sido mucho menos exploradas que las correspondientes con amidas y ésteres.⁷⁹⁻⁸¹

La hidrogenación catalítica del grupo funcional imida en una ftalimida puede transcurrir mediante principalmente dos rutas mecanísticas (**Esquema 1. 3.**, arriba),⁷⁹ análogas a la hidrogenación de amidas (**Esquema 1. 1.**). En primer lugar, se ha propuesto la formación de un hemiaminal cíclico o ω -hidroxilactama, intermedio tetraédrico altamente reactivo cuya hidrogenación, en función de las características del sistema catalítico, puede ocurrir de dos maneras diferentes. Por un lado, puede darse la hidrogenólisis C-N, formando una hidroxiamida si solo se da una hidrogenólisis C-N o un diol y una amina, si se dan dos hidrogenólisis (**Esquema 1. 3.**, arriba, a). Ambos casos suponen la apertura del anillo de succinimida. Por el contrario, puede darse la hidrogenación del enlace (C-O) (hidrodesoxigenación), mediante la cual se obtiene una isoindolinona como producto final (**Esquema 1. 3.**, arriba, b). En el caso de producirse una segunda hidrogenación C-O de la isoindolinona, se formaría la correspondiente amina cíclica. Considerando lo anterior, se han desarrollado protocolos que han permitido obtener compuestos orgánicos con gran diversidad estructural a través de la activación hidrogenativa del enlace imida (**Esquema 1. 3.**, abajo). Así, a partir de este punto de la tesis doctoral, se discutirán las metodologías catalíticas reportadas para llevar a cabo reacciones de este tipo, haciendo hincapié en el diseño del sistema catalítico y las condiciones de reacción empleadas.



Esquema 1. 3. En la parte de arriba se muestra el mecanismo generalmente aceptado para la hidrogenación de ftalimidas, a través de la hidrogenólisis del enlace (C-N) (ruptura C-N) (a) o mediante hidrodesoxigenación (ruptura C-O) (b). Debajo están representados los productos obtenidos a partir de procesos de hidrogenativos de imidas mediante la activación del enlace (C=O) (1-8); tanto mediante hidrogenación simple como en protocolos de funcionalización desoxigenativa más compleja (9).⁷⁹

1.3.3.1. Formación de ω -hidroxilactamas mediante la hidrogenación parcial selectiva del enlace (C=O) de ftalimidas

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, la primera etapa de hidrogenación de ftalimidas da lugar a la formación de la correspondiente ω -hidroxilactama **1**. Estos compuestos son altamente reactivos, por lo que la dificultad de encontrar un sistema catalítico eficiente y selectivo para su formación es de gran dificultad. La síntesis ω -hidroxilactamas es muy interesante ya que se trata compuestos con gran utilidad como precursores de iones *N*-aciliminio, generados por la pérdida del grupo hidroxilo de estos compuestos en forma de agua en medio ácido. Los iones *N*-aciliminio son especies electrofílicas con aplicaciones muy interesantes en química orgánica.^{103, 104} Dada la gran reactividad de las ω -hidroxilactamas, encontrar sistemas catalíticos para su obtención mediante la monohidrogenación selectiva de ftalimidas es de gran dificultad (**Esquema 1. 4.**). Por ello, estos compuestos se han sintetizado mayoritariamente mediante la reducción de ftalimidas empleando cantidades (sobre)estequiométricas de hidroboranos¹⁰⁵ y/o hidrosilanos como agentes reductores^{106, 107}, metales disueltos¹⁰⁸⁻¹¹⁰, o recientemente, metodologías electroquímicas que requieren el uso de cantidades estequiométricas de compuestos próticos como agentes de sacrificio.^{111, 112}

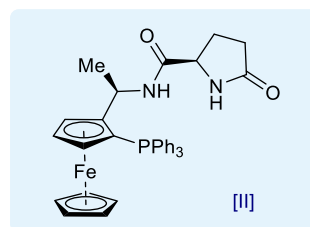
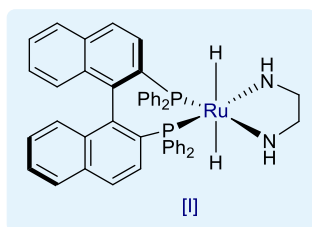
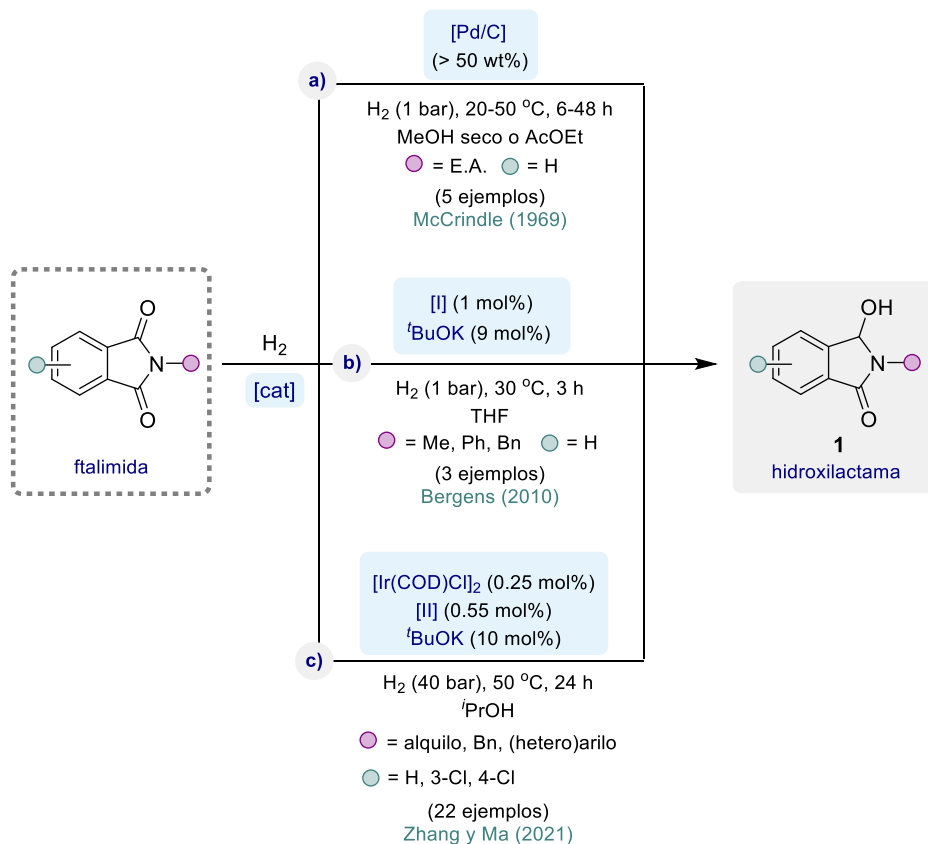
Actualmente solo existen en la literatura 4 sistemas catalíticos descritos para la hidrogenación de ftalimidas a ω -hidroxilactamas. El primero de ellos lo describieron McCrindle y colaboradores en 1969, y consistía en emplear [Pd/C] como catalizador. Con esta metodología consiguieron obtener 5 ω -hidroxilactamas siempre con grupos atrayentes de electrones unidos a el anillo de nitrógeno (N = CO₂Et, Ac, COCHMe₂, COCHMe₃, CO₂Me) (**Esquema 1. 4., a**). En ese mismo trabajo, los autores lograron llevar a cabo con el catalizador de Adams (PtO₂, empleando un 30 wt%) la monohidrogenación de ftalimidas a la correspondiente hidroxilactama cíclica alifática **2** pero produciéndose simultáneamente la hidrogenación concomitante del anillo aromático (ver **Esquema 1. 3.**). En este caso el sistema catalítico solo funcionó empleando imidas activadas electrónicamente con grupos electrón atrayentes unidos al átomo de N, de igual manera que con [Pd/C].¹¹³

Cuatro décadas más tarde, el grupo del Prof. Bergens describió en 2010 la primera metodología homogénea para promover la monohidrogenación de ftalimidas a ω -hidroxilactamas **1**. Es de destacar que esta metodología no precisa de sustituyentes atrayentes de electrones en el átomo de N (**Esquema 1. 4., b**).¹¹⁴ En presencia de cantidades catalíticas de un dihidruro de Ru tipo Noyori (1 mol%), en el que el centro metálico coordina a un ligando BINAP (del inglés (*2,2'*-bis(*diphenylphosphino*)-1,1'-*binaphthyl*)) y otro ligando diamina (catalizador **I**), en presencia de ^tBuOK como aditivo básico, se pudieron obtener las hidroxilactamas **1** con N = Me, Ph y Bn con rendimientos calculados por RMN de ¹H de moderados a buenos (66-76%). Sin embargo, la

selectividad del proceso era muy sensible a la temperatura, y un ligero aumento de la misma con objetivo de mejorar la conversión de la imida, llevaba asociada la formación de la hidroxiamida (**6**) correspondiente a la hidrogenólisis de un enlace (C-N).

Finalmente, en 2021, Zhang, Ma y colaboradores reportaron un sistema catalítico constituido por un complejo homogéneo de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, (COD, 1,5-ciclooctanodienilo) y un ligando tipo ferroceno (**II**), añadiendo $t\text{BuOK}$ como base.¹¹⁵ Bajo las condiciones óptimas de reacción, lograron preparar 22 hidroxilactamas (**1**) con diversos sustituyentes en el átomo de N (alifáticos, arílicos, bencílicos e incluso heteroaromáticos) con rendimientos de moderados a excelentes (28-98%) (**Esquema 1. 4., c**).

Cabe destacar, que ambos procesos son promovidos por sistemas catalíticos homogéneos basados en metales preciosos (Ru e Ir), no reutilizables y además requieren de la presencia de $t\text{BuOK}$ como aditivo básico en cantidades catalíticas.



Esquema 1. 4. Metodologías descritas para la hidrogenación de ftalimida a ω-hidroxilactamas. E.A. = Electrón aceptor. Bn = bencilo.

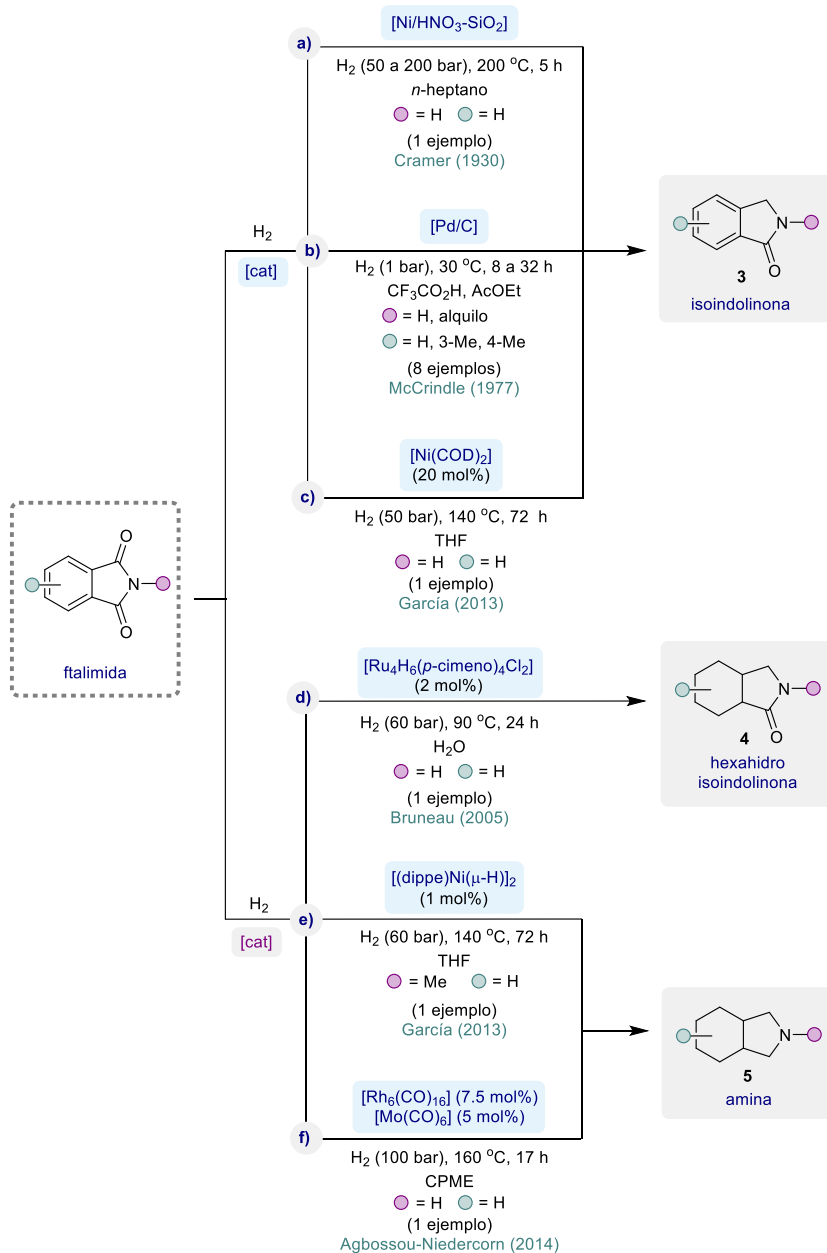
1.3.3.2. Formación de isoindolinonas y aminas cíclicas mediante la hidrogenación desoxigenativa del enlace (C=O) de ftalimidias (ruptura C-O)

Entre la gran variedad de moléculas que pueden derivarse de la hidrogenación de ftalimidias, las isoindolinonas (**3**, ver **Esquema 1.3.**) sean, quizás, las más interesantes. Este tipo de moléculas se obtienen a partir de un proceso selectivo de hidrogenación desoxigenativa de uno de los dos carbonilos (rotura C-O) del grupo imida. En esta reacción puede entenderse que la ftalimida actúa como biselectrófilo frente a la adición de dos hidruros (**Esquema 1.5.**).

El primer ejemplo de esta transformación lo publicó el grupo de Cramer en 1930 (**Esquema 1.5., a**).¹¹⁶ En este trabajo se muestra la actividad de un material heterogéneo basado en nanopartículas de Ni depositadas sobre SiO₂, previamente acidificado con HNO₃ [Ni/SiO₂-HNO₃], para hidrogenar únicamente la ftalimida a isoindolinona **3** bajo condiciones de reacción muy duras (200 bar H₂ y 200 °C). Décadas más tarde, en 1977, McCrindle y colaboradores desarrollaron un protocolo catalítico algo más general para la misma transformación, utilizando [Pd/C] y ácido trifluoroacético como co-disolvente, encargado de promover tanto la activación del carbonilo como la posterior protonación del grupo OH para su final eliminación en forma de agua (**Esquema 1.5., b**).¹¹⁷ Con este procedimiento se lograron obtener hasta 8 ejemplos de isoindolinonas **3**, bajo condiciones de reacción considerablemente más suaves. Además cabe resaltar que este sistema catalítico se ha empleado recientemente para la hidrogenación de imidas más complejas sin ser en ninguno de los casos de una aplicabilidad general.¹¹⁸⁻¹²⁰ Sin embargo, el uso de ácidos minerales tales como el ácido trifluoroacético como disolvente presenta grandes desventajas, como la probable corrosión de los reactores, o el favorecimiento de reacciones secundarias indeseadas a la hora de extender la metodología a sustratos más complejos. Por eso es de gran interés desarrollar catalizadores heterogéneos capaces de mediar esta transformación con mayor aplicabilidad. Finalmente, en 2013 el grupo del Prof. García describió la hidrogenación únicamente de ftalimida a isoindolinona **3**, obteniendo un 63% de rendimiento, en presencia de un 20 mol% del complejo [Ni(COD)₂] y condiciones relativamente fuertes de reacción (**Esquema 1.5., c**).¹²¹

Por otro lado, en los últimos años se ha desarrollado un creciente interés por desarrollar metodologías para la hidrogenación de arenos y heteroarenos, ya que estas reacciones ofrecen, frecuentemente, un acceso directo a sustratos complejos alifáticos con múltiples estereocentros con interesantes aplicaciones en química médica.^{122, 123} En este contexto, se han desarrollado metodologías catalíticas en las que se produce la simultánea hidrogenación de uno o los dos carbonilos de la ftalimida y la del anillo aromático (ver **Esquema 1.3.**). En 2005, el grupo de Bruneau reportó la obtención de varias lactamas alifáticas a partir de diversas imidas y sustratos relacionados.¹²⁴ En concreto, en el caso de la ftalimida como sustrato de partida, durante el proceso de hidrogenación tenía lugar de manera concomitante la reducción de uno de los grupos (C=O) junto con la del anillo

de benceno, haciendo uso de catálisis homogénea basada en un complejo organometálico de Ru (**Esquema 1. 5., d**). Años más tarde, en 2013 y 2014, los grupos de García¹²¹ y Agbossou-Niedercorn¹²⁵ respectivamente, lograron reportar un par de metodologías de forma independiente para la obtención de hexahidroisindolinona (amina alifática), a través de un proceso de hidrogenación catalítica total de la ftalimida. Mientras que el grupo de García empleó un complejo dimérico de Ni [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (dippe, del inglés *1,2-Bis(diisopropylphosphino)ethane*) (**Esquema 1. 5., e**), Abgossou-Niedercorn y colaboradores aplicaron un sistema bimetalico no soportado basado en el empleo de carbonilos metálicos tóxicos tales como [Rh₆(CO)₁₆] y [Mo(CO)₆] (**Esquema 1. 5., f**). Este sistema bimetalico también se aplicó a la obtención de otras aminas cíclicas a parte de la hexahidroisindolinona partiendo de otras tipos de imidas cíclicas. En cualquiera de los tres casos, ninguna de las metodologías puede considerarse de aplicabilidad general a un número variado de imidas de partida.



Esquema 1. 5. Metodologías reportadas para la hidrogenación de ftalimidas a lactamas o aminas cíclicas que implican la rotura de uno o dos enlaces (C-O) y/o reducción del anillo aromático.

1.3.3.3. Formación de derivados tipo alcohol-amida, amidas, dioles y aminas mediante la hidrogenólisis del enlace (C-N) de ftalimidias

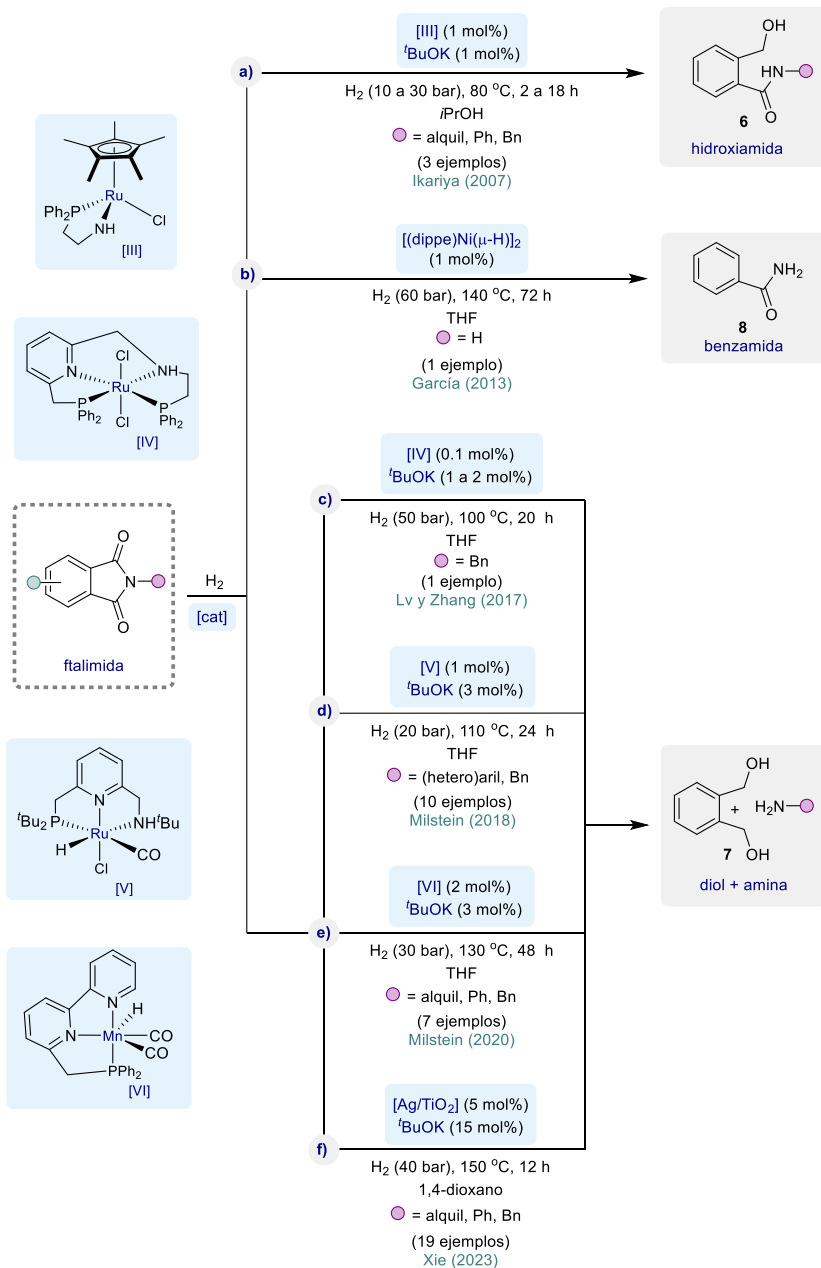
A parte del interés sintético derivado de la obtención de isoindolinonas mediante la hidredoxigenación selectiva de ftalimidias, el desarrollo de metodologías para la hidrogenólisis del enlace (C-N) de estas moléculas, especialmente si se alcanza un control en la hidrogenación de uno o ambos grupos tipo amida, es también muy relevante. Tal y como se ha detallado anteriormente (**Esquema 1.3.**) estas reacciones funcionan mediante un primera apertura del anillo de succinimida, vía la formación de la hidroxilactama, generándose en primer lugar una hidroxiamida **6** que puede seguir reaccionando hasta la obtención de un diol y una amina **7** (**Esquema 1. 6.**, ver también **Esquema 1.3.**).⁷⁹

La hidrogenólisis selectiva del enlace (C-N) en imidas para obtener las correspondientes hidroxiamidas fue descrita por primera vez por el grupo del Prof. Ikariya en 2007¹²⁶ y, posteriormente, en 2010.¹²⁷ En el primero de estos trabajos, los autores hicieron uso de un sistema catalítico homogéneo basado en un complejo de Ru (**III**), constituido por un ligando tipo amina no inocente, y ^tBuOK como base, para promover eficientemente la hidrogenación de diversas *N*-fenil y *N*-bencilftalimidias a los correspondientes derivados hidroxiamida (**6**) con rendimientos excelentes (**Esquema 1. 6., a**).¹²⁶ Adicionalmente, el sistema catalítico se aplicó a la desprotección de un derivado de *N*-ftaloilaminoácido, siendo una alternativa muy interesante a la síntesis de aminas primarias de Gabriel. En el segundo trabajo aplican el sistema catalítico a otros tipos de imida cíclica. Es también remarcable que, en ambos trabajos, con especial énfasis en el de 2010, los autores consiguieron la desimetrización selectiva de imidas cíclicas para dar lugar a hidroxilactamas (**6**) quirales con excesos enantioméricos excelentes. Además, en el trabajo desarrollado por el Prof. García en 2013, comentado anteriormente (ver **Esquema 1.5.**), se logra hidrogenar la ftalimida a benzamida (**8**) (**Esquema 1. 6., b**), utilizando el mismo complejo dimérico de Ni presentado previamente [(dippe)Ni(μ -H)]₂ para hidrogenar la *N*-metilftalimida a la correspondiente amina alifática.¹²¹

Más recientemente se han desarrollado diversas metodologías para obtener dioles y aminas a partir de imidas cíclicas. Así, los grupos de Zhang y Lv en 2017,¹²⁸ y de Milstein en 2018 y 2020,^{129, 130} reportaron de manera independiente protocolos catalíticos para llevar a cabo la hidrogenación de ftalimidias a las correspondientes mezclas de dioles y aminas (**7**) (**Esquema 1. 6., c, d, y e**). En ambos casos, los catalizadores se basaron en complejos moleculares bien definidos tipo pinza de Ru (**IV, V**) o Mn (**VI**), en presencia de cantidades catalíticas de ^tBuOK. En el primero de estos tres trabajos, descrito en 2017 por Zhang, Lv y colaboradores,¹²⁸ los autores se centraron principalmente en la hidrogenación de amidas (**Esquema 1. 6., c**), y únicamente aplicaron el sistema catalítico a la hidrogenación de *N*-bencilftalimida como imida (95% y 87% de rendimiento de diol y amina, respectivamente). Sin embargo, en los ejemplos posteriores del grupo de Milstein,^{129, 130} empleando complejos tipo pinza de Ru (**V**) o Mn (**VI**) se investigó

ampliamente la hidrogenación de imidas, obteniendo los correspondientes dioles y aminas con rendimientos excelentes (**Esquema 1. 6., d y e**). Es resaltable que, en el segundo de los trabajos del Prof. Milstein, por primera vez la reacción deseada se catalizó por un complejo basado en Mn, metal no noble, con las ventajas económicas que eso conlleva. En este punto, cabe resaltar que, en el primero de los ejemplos desarrollados, se mostró la aplicación del complejo de Ru (V) empleado, en el desarrollo de una estrategia de LOHC (del inglés *Liquid Organic Hydrogen Carrier*), donde la (bis)imida empleada actúa como compuesto orgánico que almacena H₂ (**Esquema 1. 6., d**).¹³⁰ En este caso específico, se acopla un proceso de hidrogenación de la (bis)imida cíclica con otro de acoplamiento deshidrogenativo, que genera H₂, del diol y la diamina, provenientes de la hidrogenación de la (bis)imida. Así, se describe una capacidad teórica de almacenamiento de hidrógeno del 6.66% en peso, tratándose de un gran ejemplo del potencial y la diversidad de aplicaciones de los procesos hidrogenativos de derivados imida en el campo de la energía y del transporte y almacenamiento de hidrógeno.

Finalmente, en 2023 el grupo de Xie reportó el primer ejemplo de hidrogenólisis del enlace C-N en imidas, centrado en el empleo de diversas ftalimidias *N*-sustituidas, catalizado heterogéneamente (**Esquema 1. 6., f**).⁶⁷ Haciendo uso de la sinergia entre un sólido reusable [Ag/Al₂O₃] y ^tBuOK como aditivo básico añadido en un 15 mol%, se obtuvieron más de 25 aminas **7** en forma de clorhidrato (19 a partir de ftalimidias), y el material fue usado en hasta 5 ciclos catalíticos sin pérdida aparente de actividad. Sin embargo, como dato negativo a destacar puede señalarse que, a diferencia de las metodologías homogéneas anteriormente citadas, en este ejemplo no obtienen el correspondiente diol con buenas selectividades, observándose siempre junto a la formación de la amina primaria, mezclas de la lactona precursora del diol y el propio diol, lo que quita cierta aplicabilidad al proceso. Este mismo sistema catalítico ya había sido aplicado para la hidrogenólisis C-N en amidas por el grupo Prof. Milstein cinco años antes.⁶⁶



Esquema 1. 6. Metodologías reportadas para la hidrogenación de ftalimidas que implican la hidrogenólisis del enlace (C-N).

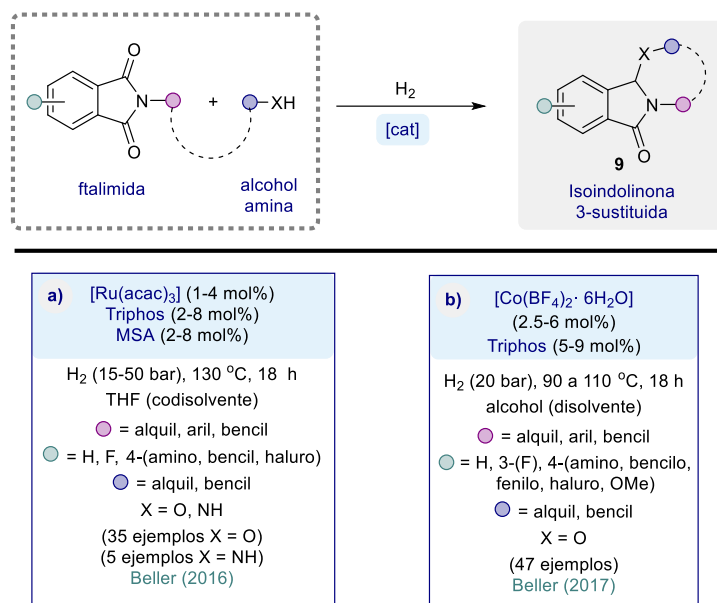
1.3.3.4. Formación *one-pot* de isoindolinonas sustituidas en posición C3 mediante la funcionalización hidroxigenativa en presencia de *O*- y *N*-nucleófilos

Hasta este punto, se han discutido las distintas metodologías hidrogenativas reportadas para catalizar la hidrogenación de ftalimidias para obtener distintos tipos de compuestos relevantes **1-8** (ver **Esquema 1.3**). Con el fin de dar un paso más allá en la complejidad estructural de la molécula orgánica final obtenida, es posible combinar dichos procesos de hidrogenación con otros procesos de adición al carbonilo de un nucleófilo (ver reacción general en el **Esquema 1.2**). Así, es posible diseñar procesos de funcionalización en cascada o *one-pot* para que, a partir de una imida, un nucleófilo, generalmente un alcohol o una amina, e hidrógeno se puedan obtener derivados de isoindolinona sustituidos en posición C3 de alta relevancia en química fina (compuestos de tipo **9** en el **Esquema 1.3** y **Esquema 1.7**). De hecho, mediante estas estrategias, puede incluso accederse a estructuras tricíclicas muy relevantes desarrollando la versión intramolecular de la reacción. Para llevar a cabo tales transformaciones en cascada, vuelve a estar implicada la naturaleza como biselectrófilo de los enlaces tipo carbonilo (C=O); sin embargo aquí la dificultad para controlar la selectividad es mucho mayor, ya que desde el principio existen dos nucleófilos diferentes, el propio hidruro generado en la rotura heterolítica del hidrógeno molecular y el alcohol o amina.

Con respecto a esta interesante estrategia sintética, únicamente se han publicado dos trabajos, ambos basados en catalizadores homogéneos y reportados por el grupo del Prof. Beller (**Esquema 1.7**).^{131, 132} En el primero de ellos, publicado en 2016, se describe la eterificación y aminación hidrogenativa de ftalimidias con alcoholes y aminas e hidrógeno catalizada de manera general por el sistema [Ru(acac)₃/Triphos/MSA] (acac, acetilacetato; Triphos, del inglés *1,1,1-Tris(diphenylphosphinomethyl)ethane*; MSA, del inglés *metanesulfonic acid*) (**Esquema 1.7, a**).¹³¹ La gran aplicabilidad de la metodología queda avalada por los 40 ejemplos de isoindolinonas C3-sustituidas (compuestos tipo **9** en el **Esquema 1.3**) obtenidos con rendimientos aislados de buenos a excelentes. En este trabajo, fue estudiado por primera vez el efecto de la sustitución no simétrica del anillo bencénico de las ftalimidias en la regioselectividad de la reacción de hidrogenación, ya que en esos casos los dos enlaces (C=O) son químicamente diferentes. Concretamente, las mejores selectividades para la eterificación reductiva se observaron empleando ftalimidias con sustituyentes de tipo amino en posición 4 del anillo, debido al efecto de coordinación de dichos grupos nitrogenados con el centro metálico del sistema catalítico que dirige la funcionalización hidrogenativa al carbonilo más cercano.

Un año más tarde, los mismos autores propusieron un protocolo alternativo empleando el sistema catalítico homogéneo [Co(BF₄)₂·6H₂O/Triphos] basado en un metal no noble, y sin la necesidad de un aditivo ácido adicional (**Esquema 1.7**). Mediante el empleo de este sistema se consiguieron obtener hasta 47 lactamas 3-alcoxisustituidas (compuestos tipo **9**, **Esquema 1.7, b**).¹³² Además, en dicha contribución se llevó a cabo también de

forma eficiente la formación de compuestos tricíclicos de tipo *N,O*-acetal, haciendo uso de imidas que presentan en el átomo de N una cadena alifática conteniendo un grupo alcohol en posición terminal. A través de un estudio mecanístico más completo, los autores proponen que la etapa lenta del proceso consiste en la monohidrogenación inicial de la imida al correspondiente hemiaminal intermedio (ω -hidroxilactama); mientras que la etapa de protonación del grupo OH del hemiaminal intermedio y posterior pérdida del mismo en forma de agua permite la entrada concomitante del nucleófilo alcohol.



Esquema 1. 7. Metodologías reportadas para procesos de funcionalización hidrogenativa y desoxigenativa de ftalimidas.

Una vez comentadas todas las metodologías catalíticas hidrogenativas que hacen uso de ftalimidas como sustratos de partida, puede comprobarse que se trata de entidades moleculares realmente interesantes debido a la gran variedad de estructuras orgánicas relevantes que pueden obtenerse de forma directa a partir de ellas. Sin embargo, el desarrollo de protocolos hidrogenativos que hagan uso de estos derivados de ácido carboxílico no resulta trivial debido a su baja reactividad química, y a la ya comentada dificultad que entraña el control de la selectividad del proceso hacia la formación de un producto de reacción u otro. Concretamente, considerando el caso concreto de las ftalimidas, cuando se emplean sistemas catalíticos heterogéneos basados en nanopartículas metálicas soportadas, el hecho de poder controlar que no tenga lugar la hidrogenación del anillo aromático supone un reto destacable. Por todo ello, estas transformaciones se conocen solamente utilizando como catalizadores o bien complejos

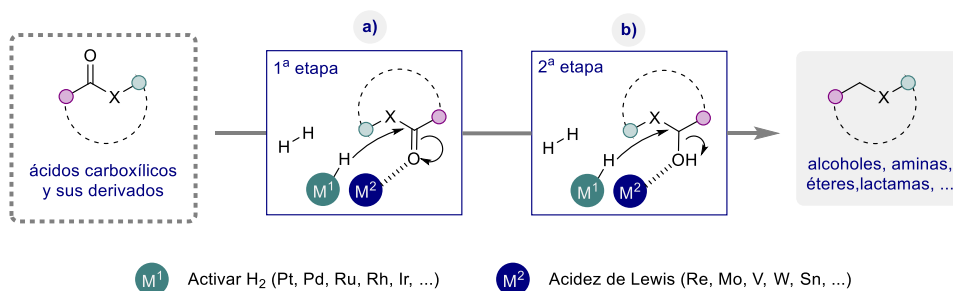
moleculares no reutilizables, o bien nanomateriales que necesitan de aditivos ácidos o básicos para dirigir la selectividad de la reacción deseada. Sin embargo, la utilización de catalizadores o aditivos homogéneos no es deseable desde el punto de vista de la sostenibilidad, y manifiesta claramente la dificultad existente en diseñar de forma eficaz nanomateriales multifuncionales con los centros activos con las propiedades estructurales, químicas y electrónicas adecuadas para ser catalizadores eficientes y estables para promover procesos multietapa en química fina.

1.4. Diseño de sistemas heterogéneos multifuncionales para procesos de hidrogenación desoxigenativa de derivados de ácido carboxílico

Coincidiendo con los grandes avances alcanzados en el campo de la nanociencia durante las últimas dos décadas, desde el área de catálisis heterogénea y la ciencia de materiales se han destinado notables esfuerzos dirigidos al diseño y preparación de nanomateriales novedosos. El objetivo final es que estos materiales estén constituidos por centros activos con las propiedades estructurales, químicas y electrónicas adecuadas que les permitan ser empleados como catalizadores eficientes en procesos químicos altamente exigentes. En este contexto, los procesos de activación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico, como los comentados hasta ahora para el caso de las imidas, constituyen un conjunto de transformaciones altamente demandantes y que a su vez presentan un gran interés en la industria farmacéutica y de la química fina. Esto se debe a la gran accesibilidad y estabilidad de los derivados de ácido carboxílico, así como a la relevancia de los productos obtenidos. Como se ha expuesto en los apartados anteriores, la mayor parte de los procesos catalíticos hidrogenativos que implican el uso de imidas cíclicas como reactivos de partida están principalmente basados en sistemas catalíticos homogéneos.⁷⁹⁻⁸² Por ello existe un gran potencial en aprovechar todos los conocimientos de reactividad y diseño de materiales para abordar este problema.

Está generalmente aceptado, que, para llevar a cabo este tipo de reacciones de hidrogenación o funcionalización hidrogenativa de ácidos carboxílicos o sus derivados, se necesitan catalizadores heterogéneos constituidos por centros activos de diversa naturaleza, cada uno de los cuales esté encargado de promover alguno de los procesos clave implicados. Por un lado, deben haber centros localizados a lo largo del soporte matriz con la capacidad de llevar a cabo la activación del hidrogeno molecular; y por otro, se necesitan especies ácidas de tipo Lewis y/o Brønsted tanto para activar el grupo carbonilo frente al ataque del nucleófilo (anión hidruro en el caso de una hidrogenación), como para favorecer la eliminación del grupo OH del intermedio tetraédrico, sobre todo cuando se desea dirigir la selectividad hacia la hidredesoxigenación.^{79, 83} En este contexto, se han desarrollado sistemas catalíticos bimetalicos como catalizadores activos para este tipo de procesos hidrogenativos.⁷⁹⁻⁸¹ Se trata de materiales en los que las especies bimetalicas o bien se encuentran soportadas sobre matrices sólidas de naturaleza diversa, o en su defecto, está estabilizadas en disolución sin estar soportadas.

En este tipo de sistemas sólidos nanoestructurados, conteniendo centros activos constituidos por dos especies metálicas de distinta naturaleza, el factor clave que explica su mejorada actividad catalítica proviene del efecto sinérgico entre ambas especies (**Esquema 1. 8.**). De esta manera, la acción conjunta de un metal de los grupos 8-10 de la tabla periódica, con conocida actividad para disociar el hidrógeno molecular ($M^1 = \text{Pt, Pd, Ru, Rh, Ir, ...}$); junto con otro con marcada oxofilia y/o naturaleza de ácido de Lewis ($M^2 = \text{Re, Mo, V, W, Sn...}$), que aumente la electrofilia del enlace (C=O) y dirija la selectividad del proceso hacia la rotura del enlace (C-OH) del intermedio tetraédrico, ha permitido obtener nanomateriales altamente eficientes, selectivos y reutilizables.^{79, 81} Es importante remarcar, que la selección adecuada y racional de la matriz sólida sobre la cual tendrá lugar la dispersión de dichas especies metálicas, en el caso de los sistemas soportados, resulta ser un factor crítico, ya esta puede jugar un papel clave en alguna de las etapas implicadas en el proceso global.



Esquema 1. 8. Estrategia bimetalica para el desarrollo de metodologías hidrogenativas y desoxigenativas de ácidos carboxílicos y sus derivados.

Uno de los primeros trabajos en los que se estudió el concepto de cooperatividad entre especies metálicas de diferente naturaleza para estos procesos, fue reportado por Narasimham en 1990 y estudió la hidrogenación del oleato de metilo mediada por el sistema $[\text{RuSnB}/\text{Al}_2\text{O}_3]$.^{133, 134} Los autores atribuyen la actividad catalítica de este material al efecto sinérgico entre especies superficiales de Ru^0 y Sn^{2+} o Sn^{4+} con carácter ácido de Lewis. Unos años más tarde, el grupo del Prof. Barrault describió que el proceso catalítico tenía lugar a través de centros bimetalicos de Ru y Sn, en los cuales el Ru era el encargado de activar el H_2 y el Sn actuaba como ácido de Lewis, confirmando las observaciones previas del grupo de Narasimham.¹³⁵ Siguiendo este concepto fundamental, en la bibliografía hay una variedad de sistemas heterogéneos multimetalicos capaces de promover procesos de hidrogenación de ácidos carboxílicos a alcoholes.^{80, 81} Cabe destacar además, que no son escasos los ejemplos de nanomateriales monometálicos en los cuales el soporte con propiedades de ácido de Lewis, juega un papel clave. Esto puede ser debido a que, en el caso de los ácidos carboxílicos la etapa limitante del proceso es el incremento de la electrofilia del carbonilo altamente desactivado (**Esquema 1. 8.**,

a); y la clave no se encuentra tanto en el control de la distribución de los productos de hidrogenólisis del intermedio (**Esquema 1. 8., b**), ya que, en este caso se trata de un diol geminal (hidrato), y los problemas de selectividad suelen estar exclusivamente asociados a (sobre)reducciones de los alcoholes formados a los correspondientes alcanos.¹³⁶

Debido a la analogía estructural de las imidas con las amidas, y considerando que la presente tesis doctoral se centra en el empleo de las primeras como sustratos de partida en procesos hidrogenativos, resulta idóneo en este punto tomar en consideración para nuestra discusión los avances tecnológicos relacionados específicamente con la activación hidrogenativa de las amidas.⁷⁹ Es importante remarcar que la activación hidrogenativa de amidas constituye un gran reto, ya que son los derivados de ácido carboxílico más desactivados frente a la adición de nucleófilos. Además, su hidrogenación implica una gran complejidad asociada al control de la selectividad por la que puede proceder la reacción desde el intermedio hemiaminal (rotura C-O vs rotura C-N) (**Esquema 1. 8., b**). Como consecuencia de esto, existe un menor número de ejemplos de nanomateriales capaces de hidrogenar amidas de forma selectiva,⁷⁹ en comparación con los sistemas que resultan activos para promover la hidrogenación de ácidos carboxílicos y ésteres.^{80, 81} Más concretamente, nos centraremos en incluir en nuestra discusión aquellos sistemas que se han desarrollado para la desoxigenación hidrogenativa de amidas (rotura C-O) y que han dado lugar a la amina de mayor complejidad estructural y, por tanto, con un mayor potencial sintético.

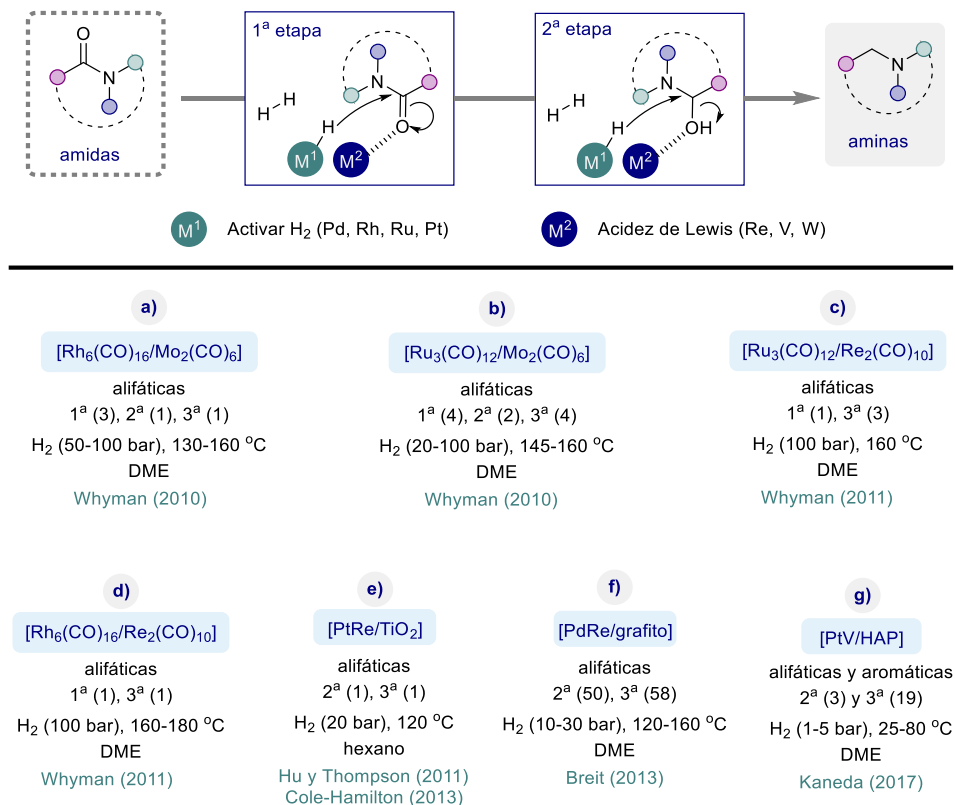
Originalmente, los primeros trabajos que trataron de ofrecer solución a esta importante transformación de amidas, a través del empleo de sólidos heterogéneos, surgieron a partir de la década de 1930. Estas metodologías empleaban cromita de cobre [Cu₂Cr₂O₅],¹³⁷ Ni Raney,¹³⁸ y Re metálico¹³⁹ como materiales catalíticos. Sin embargo, requerían condiciones extremadamente duras de reacción (alrededor de 250 °C y entre 200 y 300 bares de H₂), las cuales originaban problemas de selectividad y descomposición de las moléculas orgánicas presentes.

El primer ejemplo del empleo de un material nanoestructurado bimetalico como catalizador en una reacción de hidrogenación desoxigenativa de amidas fue patentado en 1988 por BP Chemicals basado en una formulación de [PdRe/grafito] con elevada área superficial y zeolita de 4Å.¹⁴⁰ Sin embargo no fue hasta 1996 cuando el grupo de Fuchikami estudió por primera vez de manera profunda, el efecto que la combinación de especies metálicas de los grupos 8-10 (Rh y Ru) y 6-7 (Re, Mo y W) podía tener en el proceso de hidrogenación de amidas.¹⁴¹ Allí, observaron que para la hidrogenación de la *N*-acetilpiperidina cualquiera de los precursores monometálicos por separado eran mucho menos activos que las combinaciones entre Rh o Ru y Re, Mo o W. Siguiendo estas investigaciones descritas previamente por Fuchikami en 1996, entre 2010 y 2011,¹⁴²⁻¹⁴⁴ el Prof. Whyman y sus colaboradores, estudiaron profundamente la reacción de hidrogenación desoxigenativa de amidas, principalmente alifáticas, utilizando este tipo

de catálisis bimetalica (combinaciones entre Rh o Ru con Re o Mo). En estos primeros ejemplos las especies metálicas no se encontraban soportadas sobre una matriz sólida, sino que eran generadas *in situ* a partir de los correspondientes complejos metal-carbonilo (**Esquema 1. 9., a, b, c y d**). Los autores, como consecuencia de la realización de una extensa caracterización, utilizando técnicas de difracción de rayos X, microscopía electrónica de transmisión y espectroscopia de rayos X de energía dispersiva, pudieron establecer la naturaleza heterogénea de los centros activos del sistema catalítico. En ellos, se requerían un contacto íntimo entre las especies superficiales responsables de la función hidrogenante (Rh⁰ o Ru⁰) junto con óxidos mixtos de Mo o Re encargados de aumentar la reactividad de las amidas mediante coordinación con la funcionalidad carbonilo de la misma.

Siguiendo los conceptos establecidos por los trabajos del Prof. Whyman, se han desarrollado numerosos materiales nanoestructurados principalmente bimetalicos, en los cuales las especies metálicas han sido soportadas sobre superficies sólidas de naturaleza diversa. Estos materiales han permitido llevar a cabo la reacción de una manera más eficiente, bajo condiciones de reacción relativamente suaves y han sido aplicables a un gran número de amidas secundarias y terciarias, principalmente (**Esquema 1. 9., e-g**).⁷⁹

En 2011, Hu, Thompson y colaboradores desarrollaron uno de los primeros ejemplos que permitió llevar a cabo la hidrogenación de amidas en condiciones relativamente suaves de reacción (120 °C y 20 bares de H₂). En ese trabajo, los autores muestran como la hidrogenación desoxigenativa de la *N*-metilpirrolidona puede catalizarse mediante el sistema bimetalico [PtRe/TiO₂] (**Esquema 1. 9., e**).¹⁴⁵ En esta contribución, a través de estudios cinéticos, junto con la realización de cálculos computacionales de DFT (del inglés *Density Functional Theory*), los autores proponen que el contacto íntimo entre especies de Pt y Re resulta decisivo para la elevada actividad y selectividad del proceso, en el cual el Re actúa como ácido de Lewis activando el grupo (C=O) y el Pt favorece los procesos de hidrogenación. Aunque los experimentos de reutilizabilidad del material no fueron satisfactorios en ese caso, dos años más tarde, el Prof. Cole-Hamilton desarrolló la primera metodología de hidrogenación desoxigenativa de amidas a aminas con el mismo sistema, bajo unas condiciones que sí permitieron reutilizarlo.¹⁴⁶ Ese mismo año, el Prof. Breit llevó a cabo el desarrollo de un nanomaterial bimetalico nanoestructurado, [PdRe/grafito], constituido por especies metálicas de 2 a 6 nm homogéneamente distribuidas sobre las capas de grafito de alta área superficial. Mediante el empleo de este sistema, consiguieron obtener un formidable número de >100 ejemplos de aminas secundarias y terciarias, a través de la hidrogenación de las amidas correspondientes (**Esquema 1. 9., f**).¹⁴⁷ Sin embargo, el sistema catalítico presentaba importantes limitaciones como la nula tolerancia a la presencia de anillos aromáticos, y cierta sensibilidad al impedimento estérico y longitud de la cadena alifática de la amida implicada.



Esquema 1. 9. Selección de sistemas catalíticos bimetalicos de naturaleza heterogénea (soportados o no) reportados para la hidrogenación de amidas a aminas. Adicionalmente se muestra el concepto de catálisis bimetalica.⁷⁹

Tal y como se ha visto hasta ahora, una de las principales limitaciones en el empleo de sólidos multifuncionales como catalizadores en procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico, es la falta de control respecto a la hidrogenación concomitante e indeseada de anillos aromáticos presentes en los sustratos de partida.¹⁴⁷ De hecho, todos los ejemplos discutidos hasta el momento se basan en el empleo de amidas alifáticas, o bien, dan lugar a la indeseada hidrogenación de anillos aromáticos presentes. Fue ya en 2017, cuando el grupo del Prof. Kaneda describió el primer ejemplo en el que se consigue llevar a cabo la hidrogenación de amidas mostrando tolerancia total a la hidrogenación de anillos aromáticos.⁸⁸ En esta relevante contribución, los autores desarrollan un material basado en nanopartículas de Pt de unos 2.2 nm de tamaño medio, decoradas por especies de V altamente dispersas sobre un soporte considerado inerte químicamente como la hidroxiapatita (HAP), $[PtV/HAP]$, capaz de operar a condiciones considerablemente

suaves de reacción (70-100 °C y 1-30 bares de H₂) (**Esquema 1. 9, g**).⁸⁸ Mediante la combinación de técnicas de caracterización fina de la estructura de sólidos, como la absorción de rayos X cerca de la estructura del borde (XANES, del inglés *X-ray Absorption Near-Edge Structure analysis*) y espectroscopia IR; junto con la realización cálculos teóricos DFT, los autores defienden que el ciclo catalítico implica la reducción de los centros de V⁵⁺ a V³⁺, a través de la actividad hidrogenante de las especies superficiales de Pt cercanas. Este tipo de especies de vanadio(III) son consideradas altamente oxofílicas, y por tanto capaces de aumentar la reactividad de las amidas mediante coordinación con las mismas. La presencia de estos centros bimetalicos resulta clave para la generación de los sitios activos adecuados para facilitar el proceso de activación hidrogenativa de la amida en cuestión.

Finalmente, el grupo del Prof. Shimizu ha demostrado la posibilidad de llevar a cabo este tipo de procesos catalíticos empleando materiales basados en agregados monometálicos de Pt o Re soportados que reúnen todas las funcionalidades necesarias para ello, aun siendo menos común el empleo de los mismos en este tipo de procesos tan exigentes.^{54, 148}. En el primero de los trabajos, reportado en 2016, la combinación de estudios cinéticos y de FTIR (*in situ* y *ex situ*) usando la acetamida como molécula sonda, atribuyen la mayor actividad catalítica del material [Pt/Nb₂O₅] a la naturaleza altamente ácida de Lewis del Nb. Sin embargo, su uso está limitado a amidas terciarias alifáticas.⁵⁴ Un año más tarde, el mismo grupo describe el empleo del material nanoestructurado [Re/TiO₂] en procesos hidrogenativos simples y complejos de derivados de ácido carboxílico, incluyendo la desoxigenación de amidas secundarias y terciarias. Interesantemente, en él se pone de manifiesto la baja tendencia de las especies de Re^{0, 3+ y 4+} (detectadas por espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS, del inglés *X-ray Photoelectron Spectroscopy*) para participar en reacciones de hidrogenación de anillos aromáticos presentes, incluso a 200 °C y 50 bares de H₂, y la naturaleza como ácido de Lewis de las mismas haciendo uso de FTIR de adsorción de piridina. Sin embargo, ambos protocolos requieren condiciones de reacción más duras que las que precisan alguno de los sistemas bimetalicos comentados anteriormente (180-200 °C, 50 bares de H₂, 24 a 36 h).

Llegados a este punto, y considerando la analogía estructural entre amidas e imidas, no resulta descabellado considerar que puede ser posible aplicar los conceptos expuestos anteriormente para el diseño y desarrollo de nanomateriales estructurados con las propiedades electrónicas, químicas y estructurales idóneas, que les aporten, un alto potencial de aplicación como catalizadores en procesos de activación hidrogenativa de imidas. La hidrogenación de las imidas, mucho menos estudiada que para el caso de las amidas, puede dar lugar a una diversidad de compuestos altamente relevantes. De hecho, el diseño racional de un material nanoestructurado conteniendo los centros activos adecuados con aplicación como catalizador en procesos hidroxigenativos de imidas para dar lugar a lactamas, tales como isoindolinonas a partir de ftalimidias es un tema de

alto interés. Así mismo, se podrían llevar a cabo estos procesos en presencia de nucleófilos externos (alcoholes, aminas, etc...) para conducir a sustratos orgánicos de mayor complejidad estructural mediante procesos en cascada (isoidolinonas funcionalizadas en posición C3 por ejemplo).

1.4.1. Nanomateriales basados en Ag o Re para procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico

En el contexto del diseño de materiales nanoestructurados basados en entidades metálicas soportadas sobre matrices sólidas, en esta tesis doctoral hemos centrado nuestro interés en el desarrollo de materiales con centros activos basados en especies de Ag o Re. Durante las últimas décadas se han desarrollado materiales con finalidades catalíticas remarcables cuyos sitios activos estaban basados en especies de uno de estos metales exclusivamente o de la combinación bimetálica de Ag o Re junto con otra entidad metálica. Por ello, se comentarán las principales características químicas y estructurales que han llevado a que sus aplicaciones tecnológicas hayan sido eficaces, especialmente aquellas que sean relevantes desde el punto de vista del desarrollo de procesos de activación hidrogenativa de compuestos orgánicos.

La gran conductividad térmica y eléctrica,^{149, 150} excelente brillo,¹⁵¹ y actividad antimicrobiana;¹⁵² han hecho que la síntesis controlada y aplicación de nanopartículas de Ag experimente un auge en campos tecnológicos tan diversos como la electrónica o la biomedicina. Sin embargo, entre los metales nobles, quizás las especies (sub)nanométricas de Ag, hayan sido mucho menos estudiadas con finalidades catalíticas en comparación con metales como Pd, Ru, Pt, Rh y/o Ir.¹⁵³ Estas propiedades específicas, junto a la menor toxicidad y relativo bajo precio de la plata en comparación a los anteriores, hacen que el diseño de sistemas catalíticos basados en el empleo de este metal para promover protocolos de síntesis orgánica haya aumentado en los últimos tiempos.^{154, 155}

De esta manera, sistemas constituidos por especies de Ag de atomicidad diversa, depositadas o no sobre superficies sólidas de distinta naturaleza, han resultado ser activos en reacciones de oxidación y deshidrogenación. Considerando por ejemplo procesos oxidativos promovidos por especies basadas en plata como centro activo, entre muchas otras, pueden destacar la formación de óxido de etileno y estireno,^{156, 157} síntesis de formaldehído,¹⁵⁸ oxidación de amoníaco,¹⁵⁹ oxidación de alcoholes,¹⁶⁰ acoplamiento oxidativo de metano,¹⁶¹ oxidación de dioles,¹⁶² oxidación de fenilsilanos a silanoles,¹⁶³ y oxidación de CO a CO₂.¹⁶⁴ Entre los procesos deshidrogenativos, se han desarrollado nanocatalizadores constituidos por agregados atómicos de Ag como parte esencial del sistema para promover metodologías sintéticas tanto de deshidrogenación de alcoholes a los correspondientes compuestos carbonílicos e hidrógeno,¹⁶⁵ como procesos en cascada donde el proceso de deshidrogenación del alcohol se acopla junto con otra transformación

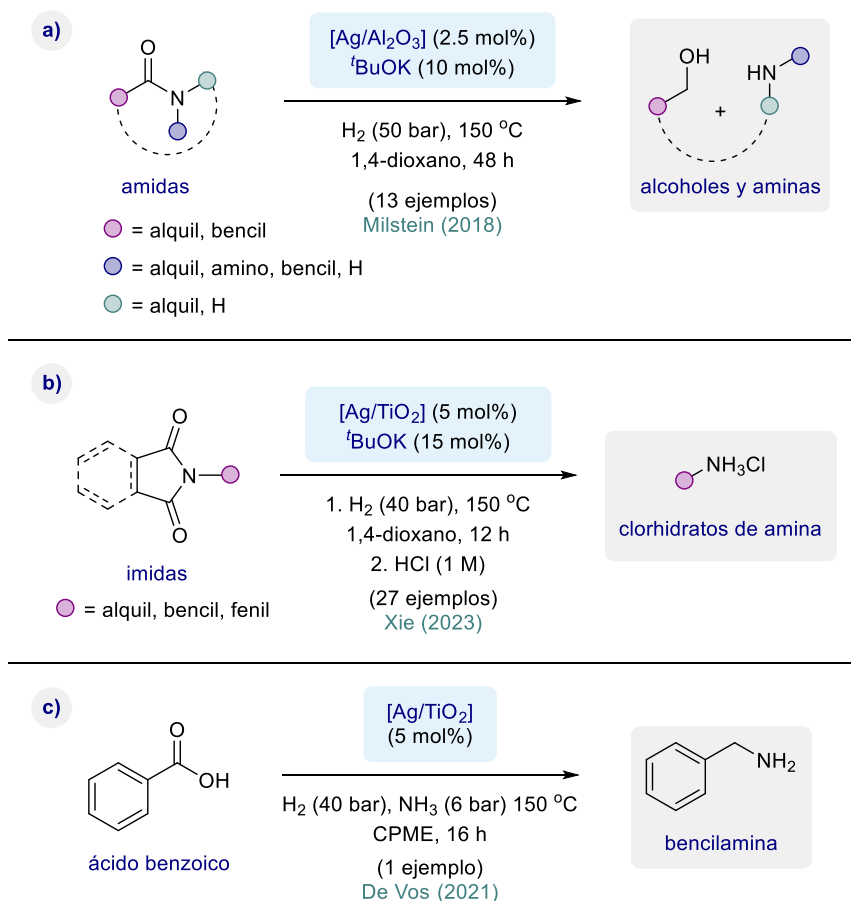
orgánica dando lugar a productos más complejos estructuralmente.^{166, 167} A modo de ejemplo, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado recientemente un protocolo de funcionalización en posición alfa de nitrilos, oxindoles y amidas activadas empleando alcoholes como agentes alquilantes.¹⁶⁸ En este trabajo, se muestra como la combinación de los sitios metálicos definidos por nanopartículas de Ag depositadas sobre la superficie de la LDH matriz, junto con los centros básicos y ácidos aportados por el propio soporte tipo hidrotalcita, resulta clave para obtener un material multifuncional activo en procesos de autotransferencia de hidrógeno de manera eficiente y general.

Por otro lado, y mucho más relacionado con el alcance de la presente tesis doctoral, distintos sistemas sólidos nanoestructurados basados en Ag como centro activo han demostrado una destacada y variada actividad en la hidrogenación de compuestos orgánicos polares. Entre ellos, son remarcables ejemplos de protocolos catalizados por plata para la reducción de nitrobenenos a anilinas (proceso muy interesante tanto a nivel industrial como académico),¹⁶⁹⁻¹⁷² hidrogenación de compuestos carbonílicos a alcoholes,¹⁷³⁻¹⁷⁷ hidrogenación desoxigenativa de epóxidos a alquenos,^{34, 178, 179} y la hidrogenólisis catalítica de glicerol a 1,2-propanodiol.¹⁸⁰⁻¹⁸² Es remarcable también, la posibilidad de catalizar eficientemente procesos más complejos, y que requieren un control fino de la selectividad, como las aminaciones hidrogenativas entre nitrobenenos y aldehídos,¹⁸³ y la hidrogenación selectiva de los grupos (C=O), incluso en sistemas α,β -insaturados.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Todos estos procesos ocurren con total tolerancia a la presencia de estructuras aromáticas, mostrando la nula afinidad de las nanopartículas de Ag por hidrogenar los anillos aromáticos presentes, lo que abre diversas posibilidades de aplicación sintética.

Más en concreto, considerando la implicación de especies de Ag en materiales nanoestructurados que promuevan procesos de activación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico (**Esquema 1. 10.**), en el momento inicial del desarrollo de la presente tesis doctoral era conocido el trabajo del grupo desarrollado por el Prof. Milstein en 2018 (**Esquema 1. 10., a**).⁶⁶ En él, se reporta la capacidad del sistema catalítico [Ag/Al₂O₃] para llevar a cabo la hidrogenólisis del enlace (C-N) de amidas para generar la mezcla equimolar de alcohol y amina correspondiente, siendo requeridas cantidades catalíticas de una base fuerte como ^tBuOK para dirigir la selectividad del proceso hacia la rotura del enlace (C-N) por parte de sistema catalítico en presencia de hidrógeno. Este trabajo, junto con el del Prof. Kaneda (ver **Esquema 1.9.**),⁸⁸ constituye uno de los pocos ejemplos en los cuales se tolera la presencia de anillos aromáticos bajo las condiciones de hidrogenación empleadas y con un catalizador heterogéneo. Recientemente, tal y como ya se comentó en el apartado 1.3.3.3. (**Esquema 1.6.**) Xie y colaboradores aplicaron de manera análoga una combinación de [Ag/TiO₂] como catalizador, junto con cantidades catalíticas de ^tBuOK, para dar lugar a la doble hidrogenólisis “formal” de los dos enlaces (C-N) de imidas cíclicas, especialmente ftalimidias. Así en este trabajo se obtuvieron las

correspondientes aminas primarias con buenos rendimientos y una mezcla de éster cíclico (ftalida) junto con el diol derivado de manera no selectiva (**Esquema 1. 10., b**).⁶⁷

Finalmente, el grupo del Prof. De Vos demostró en 2021, que las especies de Ag de 2.5 nm uniformemente dispersadas sobre un sólido con naturaleza ácida de Lewis como la titania (TiO_2), resultan activas para catalizar el proceso de aminación hidrogenativa de ácido benzoico y amoniaco para obtener bencilamina (**Esquema 1. 10., c**).¹⁸⁴ Sin embargo, después de un primer uso, se observó sinterización de los agregados metálicos hasta los 9 nm, con la consecuente disminución de actividad catalítica en el segundo ciclo de reacción, pasando a diseñarse en este trabajo un material análogo constituido por Au, más estable.



Esquema 1. 10. Metodologías de hidrogenación simple (a) y (b) y funcionalización hidrogenativa (c) de ácidos carboxílicos y derivados, catalizadas por nanomateriales basados en especies de Ag.

A diferencia de la Ag, el Re ha sido ampliamente estudiado en formulaciones de materiales con fines hidrogenativos y desoxigenativos.¹⁸⁵ Una de las principales razones, es que, al contrario que los metales típicamente utilizados en procesos reductivos (Pd, Pt, Ru, Ir, Rh), el Re presenta un gran abanico de estados de oxidación, desde 0 hasta 7+, además de su gran afinidad por el oxígeno. Los estados de oxidación del Re más estables, y, por lo tanto, catalíticamente relevantes, son su forma metálica (Re^0), y los estados de oxidación de entre 3+ a 7+, ambos inclusive. Esta gran diversidad de estados de oxidación le aportan al Re comportamientos catalíticos complementarios si varias de las especies coexisten en un mismo material y/o pueden ser generadas bajo unas condiciones de reacción determinadas. De manera general, se considera que las especies de renio con bajo estado de oxidación suelen mostrar afinidad por activar H_2 , mientras que las de elevado e.o. son responsables del carácter oxofílico y de ácido de Lewis tradicionalmente asociado a las especies superficiales de dicho metal.^{145, 185, 186} No obstante, es la combinación de ambas propiedades, la que hace que el Re sea considerado como un metal muy versátil en composiciones de sólidos nanoestructurados tipo [Re/soporte] y, sobre todo, [$\text{M}^1\text{Re}/\text{soporte}$] con excelente actividad catalítica en procesos hidrogenativos complejos como la valorización de moléculas plataforma derivadas de la biomasa, de CO_2 y de derivados de ácido carboxílico.¹⁸⁵ Todos estos sustratos mencionados, cuya hidrogenación resulta altamente interesante, presentan un elevado contenido de oxígeno, por lo que las propiedades ácidas de Lewis de las especies adecuadas de Re, son ideales para favorecer procesos de hidrogenólisis de los enlaces (C-O) implicados.¹⁸⁵

Sin embargo, la rica y variada química red-ox del Re, resulta ser la causa principal que dificulta asignar una determinada actividad catalítica a un estado de oxidación concreto. Entre otras cosas, debido a la inestabilidad que presentan las especies de renio en bajos estados de oxidación, que tienden a sufrir oxidación incluso con un mínimo contacto con el aire. Así, es difícil simular las condiciones de reacción exactas en los procesos de caracterización de sus especies *in situ*, siendo este un campo de avance científico muy interesante y relevante hoy en día.^{63, 187}

Tal y como se ha expuesto anteriormente, Toyao, Shimizu y colaboradores han estudiado profundamente la aplicación de nanomateriales tales como [Re/TiO₂] en procesos de activación hidrogenativa de ácidos carboxílicos y sus derivados.^{148, 188} En ellos, a través de cálculos DFT, XPS, y experimentos catalíticos, se pone de manifiesto que la combinación de especies de Re metálico, junto con otras de Re^{3+} y Re^{4+} , resultan clave para promover las reacciones eficientemente, y de manera totalmente selectiva hacia la activación hidrogenativa de enlaces (C=O) en presencia de anillos aromáticos, los cuales permanecen inalterados. Sin embargo, para que el tipo de materiales basados en renio desarrollados por el Prof. Shimizu y colaboradores resulte activo, suele llevar asociados inconvenientes prácticos, como por ejemplo en el caso del sistema [Re/TiO₂], la necesidad de realizar un proceso de activación previa *in situ* del sistema catalítico

mediante el tratamiento del mismo bajo H_2 a altas temperaturas (700 °C), y, por lo tanto, les confiere por defecto una baja estabilidad debido a la elevada sensibilidad a la oxidación de los estados de Re más reducidos.

Por ello, de manera general, los mejores resultados suelen obtenerse con combinaciones bimetalicas $[M^1Re/soporte]$ (donde $M^1 = Pd, Pt, Ni, Rh, Ir, \dots$),^{145, 147, 185} en los que se requiere un contacto íntimo entre ambos tipos de centros metálicos para generar los centros activos adecuados de manera eficiente. En estas formulaciones, normalmente la adsorción disociativa del H_2 tiene lugar en el otro metal, mientras que el Re aporta sus propiedades oxofílicas y de ácido de Lewis.^{189, 190} No obstante, no se puede obviar la propia habilidad de las entidades de Re para activar el H_2 , si se encuentran en el estado de oxidación adecuado.^{148, 185, 188} Otro aspecto realmente interesante, es la tendencia a sufrir procesos de reducción por parte de los óxidos de Re dispersos sobre la matriz sólida, incrementada por la presencia de entidades nanométricas de metal M^1 . En consecuencia, las temperaturas de reducción requeridas para alcanzar los estados de oxidación catalíticamente relevantes, disminuyen notablemente en esta situación de bimetallismo.^{185, 189, 190} Otro aspecto muy importante a controlar en estos materiales es la disposición de ambas especies a lo largo de la matriz sólida, ya que puede tener efectos drásticos sobre la actividad y selectividad catalíticas del material final sintetizado.¹⁸⁹

A modo de consideración final, teniendo en cuenta todo lo expuesto, el estudio de materiales $[M^1Re/soporte]$ presenta un gran potencial para llegar a diseñar catalizadores con las propiedades bifuncionales deseadas para los procesos hidroxigenativos de derivados de ácido carboxílico y, más en concreto, de imidas. Es importante considerar que aunque Toyao y Shimizu demostraron que los centros activos basados en Re muestran una gran selectividad por enlaces polares como el del carbonilo ($C=O$),^{148, 188} la selección de M^1 juega un papel fundamental para dirigir la selectividad deseada. Sin embargo, hasta el momento no se ha reportado un material basado en una combinación M^1Re con la selectividad y aplicabilidad idónea en reacciones de hidrogenación con sustratos orgánicos complejos. De hecho, todas las formulaciones bimetalicas reportadas hasta el momento de tipo $[M^1Re/soporte]$ con remarcable actividad para la hidroxigenación de enlaces de tipo amida o imida han dado lugar a problemas importantes de selectividad o aplicabilidad. Por ejemplo, en el caso del material $[PdRe/C]$ ¹⁴⁷ desarrollado por el Prof. Breit para la hidrogenación de amidas se observó la hidrogenación concomitante de los anillos aromáticos, o en el caso del material $[PtRe/TiO_2]$ desarrollado por el Prof. Thompson¹⁴⁵ para la hidrogenación de amidas y empleado también por la Prof. Palkovits¹⁸⁹ para la hidrogenación de únicamente una succinimida la generalidad de la reacción resultó prácticamente nula. Por tanto, el desarrollo de combinaciones de tipo $[AgRe/soporte]$ podría ser realmente interesante en el diseño de nanocatalizadores con actividad para hidrogenar enlaces ($C=O$) en imidas y, a su vez, demostrar una alta tolerancia a la presencia de anillos aromáticos, conceptos clave en el estudio de procesos

de hidrogenación de ftalimidas. En este tipo de formulaciones, las especies soportadas de plata deberían ser, a priori, las encargadas de activar el hidrógeno molecular en primera instancia, para así facilitar la reducción de los óxidos de Re; mientras que, las especies de renio, podrían actuar tanto como especies oxofílicas, como facilitando la adsorción disociativa del H_2 , en función de sus estados de oxidación. De cualquier manera, este concepto fundamental en su conjunto constituye el punto de partida idóneo para el desarrollo de la presente tesis doctoral.

1.5. Bibliografía

- (1) Hoping for better. *Nat. Clim. Change* **2024**, *14*, 1-1.
- (2) Voosen, P., The hottest year was even hotter than expected. *Science* **2024**, 383.
- (3) Zimmerman, J. B.; Anastas, P. T.; Erythropel, H. C.; Leitner, W., Designing for a green chemistry future. *Science* **2020**, *367*, 397-400.
- (4) Torrente-Murciano, L.; Dunn, J. B.; Christofides, P. D.; Keasling, J. D.; Glotzer, S. C.; Lee, S. Y.; Van Geem, K. M.; Tom, J.; He, G., The forefront of chemical engineering research. *Nat. Chem. Eng.* **2024**, *1*, 18-27.
- (5) Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green chemistry: theory and practice*. Oxford University Press: New York, 1998.
- (6) Anastas, P.; Eghbali, N., Green chemistry: principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.
- (7) Sheldon, R. A., The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1273-1283.
- (8) Wilson, K.; Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U., Introduction: Green chemistry and catalysis. In *Green Chemistry and Catalysis*, 2007; pp 1-47.
- (9) Jessop, P., Editorial: Evidence of a significant advance in green chemistry. *Green Chem.* **2020**, *22*, 13-15.
- (10) Tulus, V.; Pérez-Ramírez, J.; Guillén-Gosálbez, G., Planetary metrics for the absolute environmental sustainability assessment of chemicals. *Green Chem.* **2021**, *23*, 9881-9893.
- (11) Rockström, J.; Gupta, J.; Qin, D.; Lade, S. J.; Abrams, J. F.; Andersen, L. S.; Armstrong McKay, D. I.; Bai, X.; Bala, G.; Bunn, S. E.; Ciobanu, D.; DeClerck, F.; Ebi, K.; Gifford, L.; Gordon, C.; Hasan, S.; Kanie, N.; Lenton, T. M.; Loriani, S.; Liverman, D. M.; Mohamed, A.; Nakicenovic, N.; Obura, D.; Ospina, D.; Prodan, K.; Rammelt, C.; Sakschewski, B.; Scholtens, J.; Stewart-Koster, B.; Tharammal, T.; van Vuuren, D.; Verburg, P. H.; Winkelmann, R.; Zimm, C.; Bennett, E. M.; Bringezu, S.; Broadgate, W.; Green, P. A.; Huang, L.; Jacobson, L.; Ndehedehe, C.; Pedde, S.; Rocha, J.; Scheffer, M.; Schulte-Uebbing, L.; de Vries, W.; Xiao, C.; Xu, C.; Xu, X.; Zafra-Calvo, N.; Zhang, X., Safe and just Earth system boundaries. *Nature* **2023**, *619*, 102-111.
- (12) Zhou, Q.-L., Transition-metal catalysis and organocatalysis: where can progress be expected? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5352-5353.

- (13) Bull, M.; Plummer, S.; Marchesi, J.; Mahenthiralingam, E., The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success. *FEMS Microbiol. Lett.* **2013**, *349*, 77-87.
- (14) J, W., The history of catalysis. From the beginning to Nobel Prizes. *Educacion Quimica* **2010**, *21*, 60-69.
- (15) Hanefeld, U.; Lefferts, L., *Catalysis: an integrated textbook for students*. Wiley: 2017.
- (16) Smil, V., Detonator of the population explosion. *Nature* **1999**, *400*, 415-415.
- (17) Erisman, J. W.; Sutton, M. A.; Galloway, J.; Klimont, Z.; Winiwarer, W., How a century of ammonia synthesis changed the world. *Nat. Geosci.* **2008**, *1*, 636-639.
- (18) Leigh, G. J., Haber-Bosch and Other Industrial Processes. In *Catalysts for Nitrogen Fixation: Nitrogenases, Relevant Chemical Models and Commercial Processes*, Smith, B. E.; Richards, R. L.; Newton, W. E., Eds. Springer Netherlands: Dordrecht, 2004; pp 33-54.
- (19) Stuart, N. J.; Sanders, A. S. Phenyl propionic acids. US3385886A, 1963.
- (20) Nichol, K. J.; Allen, D. W., The medicinal chemistry of Ibuprofen. In *Ibuprofen*, 2015; pp 22-50.
- (21) Elango, V.; Murphy, M. A.; Smith, B. L.; Davenport, K. G.; Mott, G. N.; Zey, E. G.; Moss, G. L. Method for producing Ibuprofen. US4981995, 1990.
- (22) <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C00876> (accessed February 16, 2024).
- (23) MacMillan, D. W. C., The advent and development of organocatalysis. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- (24) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F., Recent advances in homogeneous nickel catalysis. *Nature* **2014**, *509*, 299-309.
- (25) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M., Enantioselective catalysis in fine chemicals production. *Appl. Catal. A-Gen.* **2001**, *221*, 119-143.
- (26) Fanourakis, A.; Docherty, P. J.; Chuentragool, P.; Phipps, R. J., Recent developments in enantioselective transition metal catalysis featuring attractive noncovalent interactions between ligand and substrate. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10672-10714.
- (27) Hall, M., Enzymatic strategies for asymmetric synthesis. *RSC Chem. Biol.* **2021**, *2*, 958-989.

- (28) Faust Akl, D.; Poier, D.; D'Angelo, S. C.; Araújo, T. P.; Tulus, V.; Safonova, O. V.; Mitchell, S.; Marti, R.; Guillén-Gosálbez, G.; Pérez-Ramírez, J., Assessing the environmental benefit of palladium-based single-atom heterogeneous catalysts for Sonogashira coupling. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6879-6888.
- (29) Védrine, J. C., Metal oxides in heterogeneous oxidation catalysis: state of the art and challenges for a more sustainable world. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 577-588.
- (30) Pascanu, V.; González Miera, G.; Inge, A. K.; Martín-Matute, B., Metal-organic frameworks as catalysts for organic synthesis: a critical perspective. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7223-7234.
- (31) Fan, X.; Zhang, G.; Zhang, F., Multiple roles of graphene in heterogeneous catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3023-3035.
- (32) del Campo, P.; Martínez, C.; Corma, A., Activation and conversion of alkanes in the confined space of zeolite-type materials. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8511-8595.
- (33) Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G., Exploring, tuning, and exploiting the basicity of hydrotalcite for applications in heterogeneous catalysis. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3920-3935.
- (34) Nishimura, S.; Takagaki, A.; Ebitani, K., Characterization, synthesis and catalysis of hydrotalcite-related materials for highly efficient materials transformations. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2026-2042.
- (35) Lv, Q.; Si, W.; He, J.; Sun, L.; Zhang, C.; Wang, N.; Yang, Z.; Li, X.; Wang, X.; Deng, W.; Long, Y.; Huang, C.; Li, Y., Selectively nitrogen-doped carbon materials as superior metal-free catalysts for oxygen reduction. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3376.
- (36) Gao, R.; Pan, L.; Wang, H.; Zhang, X.; Wang, L.; Zou, J.-J., Ultradispersed nickel phosphide on phosphorus-doped carbon with tailored d-band center for efficient and chemoselective hydrogenation of nitroarenes. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8420-8429.
- (37) de Jong, K. P., General aspects. In *Synthesis of Solid Catalysts*, 2009; pp 1-11.
- (38) de Jong, K. P., *Synthesis of solid catalysts*. Wiley: 2009.
- (39) Suvarna, M.; Vaucher, A. C.; Mitchell, S.; Laino, T.; Pérez-Ramírez, J., Language models and protocol standardization guidelines for accelerating synthesis planning in heterogeneous catalysis. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 7964.
- (40) Liu, L.; Lopez-Haro, M.; Perez-Omil, J. A.; Boronat, M.; Calvino, J. J.; Corma, A., Direct assessment of confinement effect in zeolite-encapsulated subnanometric metal species. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 821.

- (41) Liu, L.; Lopez-Haro, M.; Calvino, J. J.; Corma, A., Tutorial: structural characterization of isolated metal atoms and subnanometric metal clusters in zeolites. *Nat. Protoc.* **2021**, *16*, 1871-1906.
- (42) Chen, Y.; Rana, R.; Sours, T.; Vila, F. D.; Cao, S.; Blum, T.; Hong, J.; Hoffman, A. S.; Fang, C.-Y.; Huang, Z.; Shang, C.; Wang, C.; Zeng, J.; Chi, M.; Kronawitter, C. X.; Bare, S. R.; Gates, B. C.; Kulkarni, A. R., A theory-guided X-ray absorption spectroscopy approach for identifying active sites in atomically dispersed transition-metal catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20144-20156.
- (43) Chen, Z.; Vorobyeva, E.; Mitchell, S.; Fako, E.; Ortuño, M. A.; López, N.; Collins, S. M.; Midgley, P. A.; Richard, S.; Vilé, G.; Pérez-Ramírez, J., A heterogeneous single-atom palladium catalyst surpassing homogeneous systems for Suzuki coupling. *Nat. Nanotechnol.* **2018**, *13*, 702-707.
- (44) Hai, X.; Zheng, Y.; Yu, Q.; Guo, N.; Xi, S.; Zhao, X.; Mitchell, S.; Luo, X.; Tulus, V.; Wang, M.; Sheng, X.; Ren, L.; Long, X.; Li, J.; He, P.; Lin, H.; Cui, Y.; Peng, X.; Shi, J.; Wu, J.; Zhang, C.; Zou, R.; Guillén-Gosálbez, G.; Pérez-Ramírez, J.; Koh, M. J.; Zhu, Y.; Li, J.; Lu, J., Geminal-atom catalysis for cross-coupling. *Nature* **2023**, *622*, 754-760.
- (45) Martin, R.; Buchwald, S. L., Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461-1473.
- (46) Xu, L.; Liu, F.-Y.; Zhang, Q.; Chang, W.-J.; Liu, Z.-L.; Lv, Y.; Yu, H.-Z.; Xu, J.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J., Retracted article: The amine-catalysed Suzuki–Miyaura-type coupling of aryl halides and arylboronic acids. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 71-78.
- (47) Novák, Z.; Adamik, R.; Csenki, J. T.; Béke, F.; Gavaldik, R.; Varga, B.; Nagy, B.; May, Z.; Daru, J.; Gonda, Z.; Tolnai, G. L., Revisiting the amine-catalysed cross-coupling. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 991-993.
- (48) Xu, L.; Liu, F.-Y.; Zhang, Q.; Chang, W.-J.; Liu, Z.-L.; Lv, Y.; Yu, H.-Z.; Xu, J.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J., Retraction Note: The amine-catalysed Suzuki–Miyaura-type coupling of aryl halides and arylboronic acids. *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 1089-1089.
- (49) Liu, L.; Corma, A., Metal catalysts for heterogeneous catalysis: from single atoms to nanoclusters and nanoparticles. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4981-5079.
- (50) Cherkasov, N.; Murzin, D. Y.; Catlow, C. R. A.; Chutia, A., Selectivity of the Lindlar catalyst in alkyne semi-hydrogenation: a direct liquid-phase adsorption study. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 6205-6216.

- (51) Wang, A.; Li, J.; Zhang, T., Heterogeneous single-atom catalysis. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 65-81.
- (52) 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.* **2022**, *17*, 174-181.
- (53) 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.
- (54) Shimizu, K.-i.; Onodera, W.; Touchy, A. S.; Siddiki, S. M. A. H.; Toyao, T.; Kon, K., Lewis acid-promoted heterogeneous platinum catalysts for hydrogenation of amides to amines. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 736-740.
- (55) Corma, A.; Serna, P., Chemoselective hydrogenation of nitro compounds with supported gold catalysts. *Science* **2006**, *313*, 332-334.
- (56) Jayakumar, M.; Karmegam, N.; Gundupalli, M. P.; Bizuneh Gebeyehu, K.; Tessema Asfaw, B.; Chang, S. W.; Ravindran, B.; Kumar Awasthi, M., Heterogeneous base catalysts: Synthesis and application for biodiesel production – A review. *Bioresour. Technol.* **2021**, *331*, 125054.
- (57) Primo, A.; Garcia, H., Zeolites as catalysts in oil refining. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7548-7561.
- (58) Busca, G., Chapter three - Structural, surface, and catalytic properties of aluminas. In *Advances in Catalysis*, Jentoft, F. C., Ed. Academic Press: 2014; Vol. 57, pp 319-404.
- (59) Hind, A. R.; Bhargava, S. K.; Grocott, S. C., The surface chemistry of Bayer process solids: a review. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **1999**, *146*, 359-374.
- (60) Levin, I.; Brandon, D., Metastable alumina polymorphs: crystal structures and transition sequences. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *81*, 1995-2012.
- (61) Trueba, M.; Trasatti, S. P., γ -Alumina as a support for catalysts: a review of fundamental aspects. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 3393-3403.
- (62) Prins, R., Location of the spinel vacancies in γ -Al₂O₃. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15548-15552.

- (63) Lwin, S.; Keturakis, C.; Handzlik, J.; Sautet, P.; Li, Y.; Frenkel, A. I.; Wachs, I. E., Surface ReO_x sites on Al_2O_3 and their molecular structure–reactivity relationships for olefin metathesis. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1432-1444.
- (64) Ballinger, T. H.; Yates, J. T., Jr., IR spectroscopic detection of Lewis acid sites on alumina using adsorbed carbon monoxide. Correlation with aluminum-hydroxyl group removal. *Langmuir* **1991**, *7*, 3041-3045.
- (65) Jenness, G. R.; Christiansen, M. A.; Caratzoulas, S.; Vlachos, D. G.; Gorte, R. J., Site-dependent Lewis acidity of $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ and its impact on ethanol dehydration and etherification. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 12899-12907.
- (66) Xie, Y.; Hu, P.; Bendikov, T.; Milstein, D., Heterogeneously catalyzed selective hydrogenation of amides to alcohols and amines. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2784-2788.
- (67) Liu, X.; Wu, C.; Bai, P.; Miao, Y.; Hu, Y.; Xie, Y., Recyclable silver-catalyzed selective hydrogenation of imides to primary amines via dual C–N bond cleavage. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3066-3071.
- (68) Guzmán-Castillo, M. L.; López-Salinas, E.; Fripiat, J. J.; Sánchez-Valente, J.; Hernández-Beltrán, F.; Rodríguez-Hernández, A.; Navarrete-Bolaños, J., Active sulfated alumina catalysts obtained by hydrothermal treatment. *J. Catal.* **2003**, *220*, 317-325.
- (69) Das, B.; Ravikanth, B.; Kumar, A. S.; Kanth, B. S., An efficient procedure for the synthesis of substituted pyridines using $\text{KF}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1208-1212.
- (70) Liu, L.; Corma, A., Bimetallic sites for catalysis: from binuclear metal sites to bimetallic nanoclusters and nanoparticles. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 4855-4933.
- (71) Carter, J. L.; McVinker, G. B.; Weissman, W.; Kmak, M. S.; Sinfelt, J. H., Bimetallic catalysts; application in catalytic reforming. *Appl. Catal.* **1982**, *3*, 327-346.
- (72) Stachurski, J.; Thomas, J. M., Structural aspects of the Lindlar catalyst for selective hydrogenation. *Catal. Lett.* **1988**, *1*, 67-72.
- (73) Jia, C.; Zhong, W.; Deng, M.; Jiang, J., CO oxidation on Ru–Pt bimetallic nanoclusters supported on $\text{TiO}_2(101)$: the effect of charge polarization. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 124701.
- (74) Liu, K.; Pritchard, J.; Lu, L.; van Putten, R.; Verhoeven, M. W. G. M.; Schmitkamp, M.; Huang, X.; Lefort, L.; Kiely, C. J.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Supported nickel–rhenium catalysts for selective hydrogenation of methyl esters to alcohols. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9761-9764.

- (75) Macleod, N.; Keel, J. M.; Lambert, R. M., The effects of ageing a bimetallic catalyst under industrial conditions: a study of fresh and used Pd-Au-K/silica vinyl acetate synthesis catalysts. *Appl. Catal. A-Gen.* **2004**, *261*, 37-46.
- (76) Ferrari, P.; Molina, L. M.; Kaydashev, V. E.; Alonso, J. A.; Lievens, P.; Janssens, E., Controlling the adsorption of carbon monoxide on platinum clusters by dopant-induced electronic structure modification. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11059-11063.
- (77) Lahijani, P.; Mohammadi, M.; Mohamed, A. R.; Ismail, F.; Lee, K. T.; Amini, G., Upgrading biomass-derived pyrolysis bio-oil to bio-jet fuel through catalytic cracking and hydrodeoxygenation: A review of recent progress. *Energy Conv. Manag.* **2022**, *268*, 115956.
- (78) Jiang, X.; Nie, X.; Guo, X.; Song, C.; Chen, J. G., Recent advances in carbon dioxide hydrogenation to methanol via heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7984-8034.
- (79) 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.
- (80) Pritchard, J.; Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Heterogeneous and homogeneous catalysis for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives: history, advances and future directions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808-3833.
- (81) Qu, R.; Junge, K.; Beller, M., Hydrogenation of carboxylic acids, esters, and related compounds over heterogeneous catalysts: a step toward sustainable and carbon-neutral processes. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 1103-1165.
- (82) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Beller, M., Catalytic reductive N-alkylations using CO₂ and carboxylic Acid derivatives: recent progress and developments. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12820-12838.
- (83) Lluna-Galán, C.; Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Catalytic reductive alcohol etherifications with carbonyl-based compounds or CO₂ and related transformations for the synthesis of ether derivatives. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 3744-3784.
- (84) J., C.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. Second Edition ed.; Oxford University Press: New York, 2012.

- (85) Zainal, B. S.; Ker, P. J.; Mohamed, H.; Ong, H. C.; Fattah, I. M. R.; Rahman, S. M. A.; Nghiem, L. D.; Mahlia, T. M. I., Recent advancement and assessment of green hydrogen production technologies. *Renew. Sust. Energ. Rev.* **2024**, *189*, 113941.
- (86) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U., *Green chemistry and catalysis*. First Edition ed.; Wiley-VCH: 2007.
- (87) Cabrero-Antonino, J. R.; Alberico, E.; Junge, K.; Junge, H.; Beller, M., Towards a general ruthenium-catalyzed hydrogenation of secondary and tertiary amides to amines. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3432-3442.
- (88) Mitsudome, T.; Miyagawa, K.; Maeno, Z.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Yamasaki, J.; Kitagawa, Y.; Kaneda, K., Mild hydrogenation of amides to amines over a platinum-vanadium bimetallic catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9381-9385.
- (89) Sakoda, K.; Yamaguchi, S.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T., Selective hydrodeoxygenation of esters to unsymmetrical ethers over a zirconium oxide-supported Pt-Mo catalyst. *JACS Au* **2022**, *2*, 665-672.
- (90) Berdugo-Díaz, C. E.; Manetsch, M. T.; Sik Yun, Y.; Lee, J.; Luo, J.; Chen, X.; Flaherty, D. W., Ester reduction with H₂ on bifunctional metal-acid catalysts: implications of metal identity on rates and selectivities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202216165.
- (91) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M., Using carbon dioxide as a building block in organic synthesis. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933.
- (92) Yuan, Y.-C.; Bruneau, C.; Gramage-Doria, R., Merging transition-metal catalysis with Phthalimides: A new entry to useful building blocks. *Synthesis* **2018**, *50*, 4216-4228.
- (93) Yoon, U. C.; Mariano, P. S., The synthetic potential of phthalimide SET photochemistry. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 523-533.
- (94) Wan, L.; Sun, X.; Shi, S.; Zhang, J.; Li, X.; Li, Z.; Guo, K., An efficient synthesis of *N*-substituted phthalimides using SiO₂-tpy-Nb as heterogeneous and reusable catalyst. *Catal. Commun.* **2017**, *88*, 30-34.
- (95) Perry, C. J.; Parveen, Z., The cyclisation of substituted phthalanilic acids in acetic acid solution. A kinetic study of substituted *N*-phenylphthalimide formation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 512-521.
- (96) Sani, M.; Fossati, G.; Huguenot, F.; Zanda, M., Total synthesis of tubulysins U and V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3526-3529.

- (97) Abdel-Hafez, A. A.-M., Synthesis and anticonvulsant evaluation of N-substituted-isoindolinedione derivatives. *Arch. Pharmacol Res.* **2004**, *27*, 495-501.
- (98) Heravi, M. M.; Shoar, R. H.; Pedram, L., Synthesis of N-arylphthalimides catalyzed by 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane [DABCO] in solventless system. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 89-91.
- (99) Martin, B.; Sekljic, H.; Chassaing, C., Microwave-assisted solid-phase synthesis of phthalimides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1851-1853.
- (100) Ali, M. A.; Siddiki, S. M. A. H.; Kon, K.; Hasegawa, J.; Shimizu, K.-i., Versatile and sustainable synthesis of cyclic imides from dicarboxylic acids and amines by Nb₂O₅ as a base-tolerant heterogeneous Lewis acid catalyst. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14256-14260.
- (101) Ali, M. A.; Moromi, S. K.; Touchy, A. S.; Shimizu, K.-i., Direct synthesis of cyclic imides from carboxylic anhydrides and amines by Nb₂O₅ as a water-tolerant Lewis acid catalyst. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 891-894.
- (102) Higson, S.; Subrizi, F.; Sheppard, T. D.; Hailes, H. C., Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1855-1858.
- (103) Wu, P.; Nielsen, T. E., Scaffold diversity from N-acyliminium ions. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811-7856.
- (104) Basson, A. J.; McLaughlin, M. G., Recent advances in the catalytic generation of N-acyliminium ions and subsequent applications. *Tetrahedron* **2022**, *114*, 132764.
- (105) Maity, A. K.; Roy, S., Multimetallic iridium-tin (Ir-Sn₃) catalyst in N-acyliminium ion chemistry: synthesis of 3-substituted isoindolinones via intra- and intermolecular amidoalkylation reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2627-2642.
- (106) Ding, G.; Lu, B.; Li, Y.; Wan, J.; Zhang, Z.; Xie, X., Zinc-catalyzed selective reduction of cyclic imides with hydrosilanes: synthesis of ω-hydroxylactams. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1013-1021.
- (107) Ding, G.; Li, C.; Shen, Y.; Lu, B.; Zhang, Z.; Xie, X., Potassium hydroxide-catalyzed chemoselective reduction of cyclic imides with hydrosilanes: synthesis of ω-hydroxylactams and lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1241-1250.
- (108) Dyck, B.; Markison, S.; Zhao, L.; Tamiya, J.; Grey, J.; Rowbottom, M. W.; Zhang, M.; Vickers, T.; Sorensen, K.; Norton, C.; Wen, J.; Heise, C. E.; Saunders, J.; Conlon, P.; Madan, A.; Schwarz, D.; Goodfellow, V. S., A Thienopyridazinone-based

melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonist with potent in vivo anorectic properties. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3753-3756.

(109) Yuan, X. h.; Zhang, M. j.; Kang, C. q.; Guo, H. q.; Qiu, X. p.; Gao, L. x., Efficient synthesis of aryl hydroxylactams by reducing imides with activated zinc dust. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 435-444.

(110) Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D., Organocatalytic Michael addition of aldehydes to protected 2-Amino-1-nitroethenes: the practical syntheses of Oseltamivir (Tamiflu) and substituted 3-aminopyrrolidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656-4660.

(111) Kawamata, Y.; Hayashi, K.; Carlson, E.; Shaji, S.; Waldmann, D.; Simmons, B. J.; Edwards, J. T.; Zapf, C. W.; Saito, M.; Baran, P. S., Chemoselective electrocatalysis using rapid alternating polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16580-16588.

(112) Bai, Y.; Shi, L.; Zheng, L.; Ning, S.; Che, X.; Zhang, Z.; Xiang, J., Electroselective and controlled reduction of cyclic imides to hydroxylactams and lactams. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2298-2302.

(113) McAlees, A. J.; McCrindle, R., Catalytic hydrogenations of cyclic imides and ahydrides. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2425-2435.

(114) Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H., Desymmetrization of *meso*-cyclic imides via enantioselective monohydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832-12834.

(115) Wu, C.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhang, R.; Ma, B., Highly chemoselective hydrogenation of cyclic imides to ω -hydroxylactams or ω -hydroxyamides catalyzed by iridium catalysts. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6530-6534.

(116) Adkins, H.; Cramer, H. I., The use of nickel as a catalyst for hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4349-4358.

(117) McAlees, A. J.; McCrindle, R.; Sneddon, D. W., Promotion of the catalytic hydrogenation of phthalimide and substituted phthalimides over palladium. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2038-2040.

(118) Müller, A.; Polborn, K.; Wanner, K. T., Asymmetric alkylation of N-acylisoindolin-1-ones via α -bromoimides: A novel route to 1-substituted isoindolines. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 575-590.

(119) Tolmachova, N. A.; Dolovanyuk, V. G.; Gerus, I. I.; Kondratov, I. S.; Polovinko, V. V.; Bergander, K.; Haufe, G., Catalytic hydrogenation of 3-amino-6-

(trifluoromethyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-ones and its use in the synthesis of trifluoromethyl-containing mimetics of Ornithine and Thalidomide. *Synthesis* **2011**, 2011, 1149-1156.

(120) Meng, X.-B.; Li, H.; Lou, Q.-H.; Cai, M.-S.; Li, Z.-J., Unexpected reductions of glycosyl spacer-armed phthalimides. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1497-1501.

(121) Arévalo, A.; Ovando-Segovia, S.; Flores-Alamo, M.; García, J. J., Selective C=O reduction in phthalimide with nickel(0) compounds. *Organometallics* **2013**, 32, 2939-2943.

(122) Wiesenfeldt, M. P.; Nairoukh, Z.; Li, W.; Glorius, F., Hydrogenation of fluoroarenes: direct access to all-*cis*-(multi)fluorinated cycloalkanes. *Science* **2017**, 357, 908-912.

(123) Lückemeier, L.; Pierau, M.; Glorius, F., Asymmetric arene hydrogenation: towards sustainability and application. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52, 4996-5012.

(124) Aoun, R.; Renaud, J.-L.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C., Concomitant monoreduction and hydrogenation of unsaturated cyclic imides to lactams catalyzed by ruthenium compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2021-2023.

(125) Maj, A. M.; Suisse, I.; Pinault, N.; Robert, N.; Agbossou-Niedercorn, F., Efficient catalytic hydrogenation of N-unsubstituted cyclic imides to cyclic amines. *ChemCatChem* **2014**, 6, 2621-2625.

(126) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T., Chemoselective hydrogenation of imides catalyzed by Cp**Ru*(PN) complexes and its application to the asymmetric synthesis of Paroxetine. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 290-291.

(127) Ito, M.; Kobayashi, C.; Himizu, A.; Ikariya, T., Highly enantioselective hydrogenative desymmetrization of bicyclic imides leading to multiply functionalized chiral cyclic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11414-11415.

(128) Shi, L.; Tan, X.; Long, J.; Xiong, X.; Yang, S.; Xue, P.; Lv, H.; Zhang, X., Direct catalytic hydrogenation of simple amides: a highly efficient approach from amides to amines and alcohols. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 546-548.

(129) Das, U. K.; Janes, T.; Kumar, A.; Milstein, D., Manganese catalyzed selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines. *Green Chem.* **2020**, 22, 3079-3082.

(130) Kumar, A.; Janes, T.; Espinosa-Jalapa, N. A.; Milstein, D., Selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines and its application in the development of a liquid organic hydrogen carrier. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 7453-7457.

- (131) Cabrero-Antonino, J. R.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M., Selective ruthenium-catalyzed reductive alkoxylation and amination of cyclic imides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 387-391.
- (132) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Holsten, M.; Junge, K.; Beller, M., Unprecedented selective homogeneous cobalt-catalysed reductive alkoxylation of cyclic imides under mild conditions. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5536-5546.
- (133) Deshpande, V. M.; Patterson, W. R.; Narasimhan, C. S., Studies on ruthenium-tin boride catalysts I. Characterization. *J. Catal.* **1990**, *121*, 165-173.
- (134) Deshpande, V. M.; Ramnarayan, K.; Narasimhan, C. S., Studies on ruthenium-tin boride catalysts II. Hydrogenation of fatty acid esters to fatty alcohols. *J. Catal.* **1990**, *121*, 174-182.
- (135) Pouilloux, Y.; Autin, F.; Guimon, C.; Barrault, J., Hydrogenation of fatty esters over ruthenium-tin catalysts; characterization and identification of active centers. *J. Catal.* **1998**, *176*, 215-224.
- (136) Ullrich, J.; Breit, B., Selective hydrogenation of carboxylic acids to alcohols or alkanes employing a heterogeneous catalyst. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 785-789.
- (137) Adkins, H.; Wojcik, B., Hydrogenation of amides to amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 247-247.
- (138) Guyer, A.; Bieler, A.; Gerliczy, G., Über die katalytische Reduktion aliphatischer Carbonsäureamide. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1649-1654.
- (139) Broadbent, H. S.; Bartley, W. J., Rhenium catalysts. VII. Rhenium(VI) oxide. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2345-2347.
- (140) Dobson, I. D. Process for the production of amines. EP 0286280, 1988.
- (141) Hirosawa, C.; Wakasa, N.; Fuchikami, T., Hydrogenation of amides by the use of bimetallic catalysts consisting of group 8 to 10, and group 6 or 7 metals. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6749-6752.
- (142) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R., Selective hydrogenation of amides using bimetallic Ru/Re and Rh/Re catalysts. *J. Catal.* **2011**, *278*, 228-238.
- (143) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R., Selective hydrogenation of amides using ruthenium/molybdenum catalysts. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 869-883.

- (144) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R., Selective hydrogenation of amides using Rh/Mo catalysts. *J. Catal.* **2010**, *269*, 93-102.
- (145) Burch, R.; Paun, C.; Cao, X. M.; Crawford, P.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Hu, P.; McLaughlin, L.; Sá, J.; Thompson, J. M., Catalytic hydrogenation of tertiary amides at low temperatures and pressures using bimetallic Pt/Re-based catalysts. *J. Catal.* **2011**, *283*, 89-97.
- (146) Coetzee, J.; Manyar, H. G.; Hardacre, C.; Cole-Hamilton, D. J., The first continuous flow hydrogenation of amides to amines. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2843-2847.
- (147) Stein, M.; Breit, B., Catalytic hydrogenation of amides to amines under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2231-2234.
- (148) Toyao, T.; Siddiki, S. M. A. H.; Morita, Y.; Kamachi, T.; Touchy, A. S.; Onodera, W.; Kon, K.; Furukawa, S.; Ariga, H.; Asakura, K.; Yoshizawa, K.; Shimizu, K.-i., Rhenium-loaded TiO₂: a highly versatile and chemoselective catalyst for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives and the N-methylation of amines using H₂ and CO₂. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14848-14859.
- (149) Li, J.; Cheng, R.; Cheng, Z.; Duan, C.; Wang, B.; Zeng, J.; Xu, J.; Tian, X.; Chen, H.; Gao, W.; Chen, K., Silver-nanoparticle-embedded hybrid nanopaper with significant thermal conductivity enhancement. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 36171-36181.
- (150) Alshehri, A. H.; Jakubowska, M.; Młóżniak, A.; Horaczek, M.; Rudka, D.; Free, C.; Carey, J. D., Enhanced electrical conductivity of silver nanoparticles for high frequency electronic applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 7007-7010.
- (151) González, A. L.; Noguez, C.; Beránek, J.; Barnard, A. S., Size, shape, stability, and color of plasmonic silver nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 9128-9136.
- (152) Le Ouay, B.; Stellacci, F., Antibacterial activity of silver nanoparticles: a surface science insight. *Nano Today* **2015**, *10*, 339-354.
- (153) Rodrigues, T. S.; da Silva, A. G. M.; Camargo, P. H. C., Nanocatalysis by noble metal nanoparticles: controlled synthesis for the optimization and understanding of activities. *J. Mater. Chem. A* **2019**, *7*, 5857-5874.
- (154) Dong, X.-Y.; Gao, Z.-W.; Yang, K.-F.; Zhang, W.-Q.; Xu, L.-W., Nanosilver as a new generation of silver catalysts in organic transformations for efficient synthesis of fine chemicals. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2554-2574.

- (155) Sharma, R. K.; Yadav, S.; Dutta, S.; Kale, H. B.; Warkad, I. R.; Zbořil, R.; Varma, R. S.; Gawande, M. B., Silver nanomaterials: synthesis and (electro/photo) catalytic applications. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11293-11380.
- (156) Van Santen, R. A.; Kuipers, H. P. C. E., The mechanism of ethylene epoxidation. In *Adv. Catal.*, Eley, D. D.; Pines, H.; Weisz, P. B., Eds. Academic Press: 1987; Vol. 35, pp 265-321.
- (157) Purcar, V.; Donescu, D.; Petcu, C.; Luque, R.; Macquarrie, D. J., Efficient preparation of silver nanoparticles supported on hybrid films and their activity in the oxidation of styrene under microwave irradiation. *Appl. Catal. A-Gen.* **2009**, *363*, 122-128.
- (158) Dai, W.-L.; Cao, Y.; Ren, L.-P.; Yang, X.-L.; Xu, J.-H.; Li, H.-X.; He, H.-Y.; Fan, K.-N., Ag-SiO₂-Al₂O₃ composite as highly active catalyst for the formation of formaldehyde from the partial oxidation of methanol. *J. Catal.* **2004**, *228*, 80-91.
- (159) Zhang, L.; Zhang, C.; He, H., The role of silver species on Ag/Al₂O₃ catalysts for the selective catalytic oxidation of ammonia to nitrogen. *J. Catal.* **2009**, *261*, 101-109.
- (160) Yamamoto, R.; Sawayama, Y.-s.; Shibahara, H.; Ichihashi, Y.; Nishiyama, S.; Tsuruya, S., Promoted partial oxidation activity of supported Ag catalysts in the gas-phase catalytic oxidation of benzyl alcohol. *J. Catal.* **2005**, *234*, 308-317.
- (161) Nagy, A. J.; Mestl, G.; Schlögl, R., The role of subsurface oxygen in the silver-catalyzed, oxidative coupling of methane. *J. Catal.* **1999**, *188*, 58-68.
- (162) Magaev, O. V.; Knyazev, A. S.; Vodyankina, O. V.; Dorofeeva, N. V.; Salanov, A. N.; Boronin, A. I., Active surface formation and catalytic activity of phosphorous-promoted electrolytic silver in the selective oxidation of ethylene glycol to glyoxal. *Appl. Catal. A-Gen.* **2008**, *344*, 142-149.
- (163) Mitsudome, T.; Arita, S.; Mori, H.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Supported silver-nanoparticle-catalyzed highly efficient aqueous oxidation of phenylsilanes to silanols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7938-7940.
- (164) Xu, R.; Wang, X.; Wang, D.; Zhou, K.; Li, Y., Surface structure effects in nanocrystal MnO₂ and Ag/MnO₂ catalytic oxidation of CO. *J. Catal.* **2006**, *237*, 426-430.
- (165) Mitsudome, T.; Mikami, Y.; Funai, H.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Oxidant-free alcohol dehydrogenation using a reusable hydrotalcite-supported silver nanoparticle catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 138-141.

- (166) Shimizu, K.; Shimura, K.; Nishimura, M.; Satsuma, A., Direct synthesis of N-substituted anilines from nitroaromatics and alcohols under H₂ by alumina-supported silver cluster catalysts. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1755-1758.
- (167) 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.
- (168) Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Silver supported nanoparticles on [Mg₄Al-LDH] as an efficient catalyst for the α -alkylation of nitriles, oxindoles and other carboxylic acid derivatives with alcohols. *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202300818.
- (169) Shimizu, K.-i.; Miyamoto, Y.; Satsuma, A., Size- and support-dependent silver cluster catalysis for chemoselective hydrogenation of nitroaromatics. *J. Catal.* **2010**, *270*, 86-94.
- (170) Mikami, Y.; Noujima, A.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Highly chemoselective reduction of nitroaromatic compounds using a hydrotalcite-supported silver-nanoparticle catalyst under a CO atmosphere. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 223-225.
- (171) Rajesh, R.; Venkatesan, R., Encapsulation of silver nanoparticles into graphite grafted with hyperbranched poly(amidoamine) dendrimer and their catalytic activity towards reduction of nitro aromatics. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *359*, 88-96.
- (172) Gawande, M. B.; Guo, H.; Rathi, A. K.; Branco, P. S.; Chen, Y.; Varma, R. S.; Peng, D.-L., First application of core-shell Ag@Ni magnetic nanocatalyst for transfer hydrogenation reactions of aromatic nitro and carbonyl compounds. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1050-1054.
- (173) Mertens, P. G. N.; Cuypers, F.; Vandezande, P.; Ye, X.; Verpoort, F.; Vankelecom, I. F. J.; De Vos, D. E., Ag⁰ and Co⁰ nanocolloids as recyclable quasihomogeneous metal catalysts for the hydrogenation of α,β -unsaturated aldehydes to allylic alcohol fragrances. *Appl. Catal. A-Gen.* **2007**, *325*, 130-139.
- (174) Li, A. Y.; Kaushik, M.; Li, C.-J.; Moores, A., Microwave-assisted synthesis of magnetic carboxymethyl cellulose-embedded Ag-Fe₃O₄ nanocatalysts for selective carbonyl hydrogenation. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 965-973.
- (175) Mitsudome, T.; Matoba, M.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Core-shell AgNP@CeO₂ nanocomposite catalyst for highly chemoselective reductions of unsaturated aldehydes. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5255-5258.

- (176) Kaushik, M.; Li, A. Y.; Hudson, R.; Masnadi, M.; Li, C.-J.; Moores, A., Reversing aggregation: direct synthesis of nanocatalysts from bulk metal. Cellulose nanocrystals as active support to access efficient hydrogenation silver nanocatalysts. *Green Chem.* **2016**, *18*, 129-133.
- (177) Tian, L.; Yang, Q.; Jiang, Z.; Zhu, Y.; Pei, Y.; Qiao, M.; Fan, K., Highly chemoselective hydrogenation of crotonaldehyde over Ag–In/SBA-15 fabricated by a modified “two solvents” strategy. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6168-6170.
- (178) Kaneda, K.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K. Development of Heterogeneous Olympic Medal Metal Nanoparticle Catalysts for Environmentally Benign Molecular Transformations Based on the Surface Properties of Hydrotalcite *Molecules* [Online], 2010, p. 8988-9007.
- (179) Mitsudome, T.; Noujima, A.; Mikami, Y.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., Supported gold and silver nanoparticles for catalytic deoxygenation of epoxides into alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5545-5548.
- (180) Yadav, G. D.; Chandan, P. A.; Tekale, D. P., Hydrogenolysis of glycerol to 1,2-propanediol over nano-fibrous Ag-OMS-2 catalysts. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 1549-1562.
- (181) Sun, D.; Yamada, Y.; Sato, S., Effect of Ag loading on Cu/Al₂O₃ catalyst in the production of 1,2-propanediol from glycerol. *Appl. Catal. A-Gen.* **2014**, *475*, 63-68.
- (182) Rekha, V.; Raju, N.; Sumana, C.; Lingaiah, N., Continuous Hydrogenolysis of Glycerol to 1,2-Propanediol Over Bi-metallic Ni–Ag Supported on γ -Al₂O₃ Catalysts. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 1441-1452.
- (183) Li, L.; Niu, Z.; Cai, S.; Zhi, Y.; Li, H.; Rong, H.; Liu, L.; Liu, L.; He, W.; Li, Y., A PdAg bimetallic nanocatalyst for selective reductive amination of nitroarenes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6843-6845.
- (184) Coeck, R.; Meeprasert, J.; Li, G.; Altantzis, T.; Bals, S.; Pidko, E. A.; De Vos, D. E., Gold and silver-catalyzed reductive amination of aromatic carboxylic acids to benzylic amines. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7672-7684.
- (185) Gothe, M. L.; Silva, K. L. C.; Figueredo, A. L.; Fiorio, J. L.; Rozendo, J.; Manduca, B.; Simizu, V.; Freire, R. S.; Garcia, M. A. S.; Vidinha, P., Rhenium – a tuneable player in tailored hydrogenation catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 4043-4065.

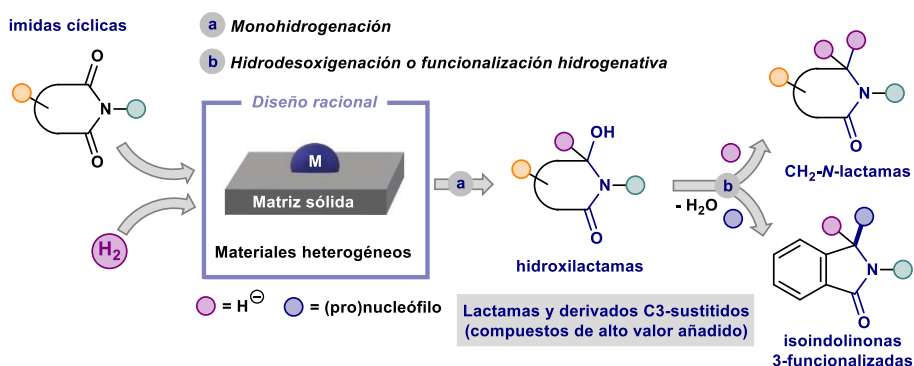
- (186) Tomishige, K.; Nakagawa, Y.; Tamura, M., Taming heterogeneous rhenium catalysis for the production of biomass-derived chemicals. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1071-1077.
- (187) Zhang, B.; Wachs, I. E., Identifying the catalytic active site for propylene metathesis by supported ReO_x catalysts. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1962-1976.
- (188) Toyao, T.; Ting, K. W.; Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Onodera, W.; Maeno, Z.; Ariga-Miwa, H.; Kanda, Y.; Asakura, K.; Shimizu, K.-i., Mechanistic study of the selective hydrogenation of carboxylic acid derivatives over supported rhenium catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5413-5424.
- (189) Haus, M. O.; Meledin, A.; Leiting, S.; Louven, Y.; Roubicek, N. C.; Moos, S.; Weidenthaler, C.; Weirich, T. E.; Palkovits, R., Correlating the synthesis, structure, and catalytic performance of Pt–Re/TiO₂ for the aqueous-phase hydrogenation of carboxylic acid derivatives. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5119-5134.
- (190) Keels, J. M.; Chen, X.; Karakalos, S.; Liang, C.; Monnier, J. R.; Regalbuto, J. R., Aqueous-phase hydrogenation of succinic acid using bimetallic Ir–Re/C catalysts prepared by strong electrostatic adsorption. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6486-6494.

Capítulo 2

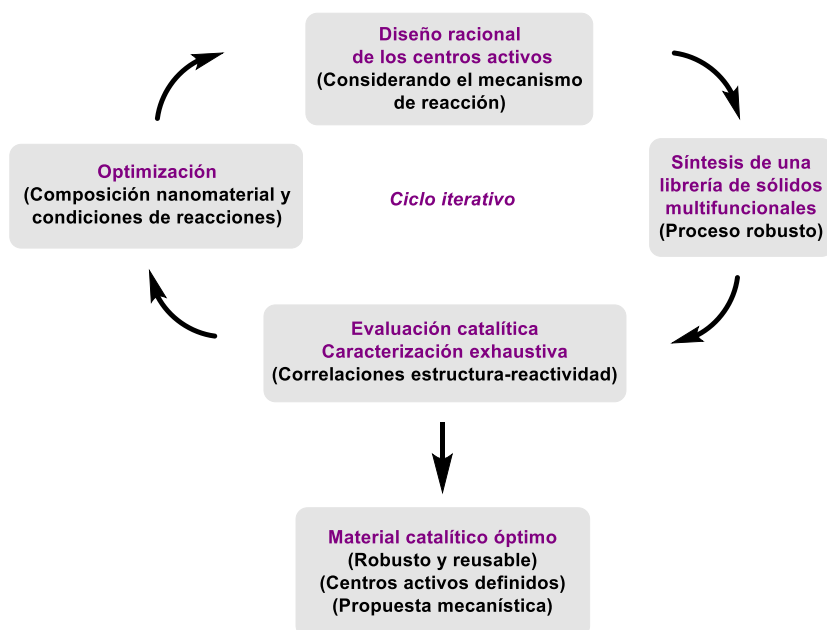
Objetivos generales

La mejora en los niveles de sostenibilidad y eficiencia en las transformaciones orgánicas diseñadas actualmente para la obtención de compuestos de alto valor añadido es uno de los objetivos más importantes de la química actual. En este contexto, el principal interés de la presente tesis doctoral se ha centrado en el diseño racional de materiales metálicos nanoestructurados constituidos por los centros activos idóneos para convertirlos en sistemas catalíticos multifuncionales que promuevan de manera eficiente protocolos de activación hidrogenativa de imidas cíclicas empleando H_2 como agente reductor benigno. Las imidas cíclicas son derivados de ácido carboxílico fácilmente accesibles y muy versátiles a nivel sintético que pueden dar lugar a multitud de productos de interés.

Así, el **objetivo general** de la presente tesis doctoral se centra en el desarrollo de nanomateriales multifuncionales, basados en nanoagregados mono- y bimetalícos soportados sobre matrices sólidas de naturaleza ácida, racionalmente diseñados para llevar a cabo distintos procesos de activación hidrogenativa de imidas cíclicas, especialmente ftalimididas, para dar lugar a la producción de lactamas y derivados funcionalizados de las mismas de manera eficiente. Por un lado, se estudiará el desarrollo de protocolos catalíticos heterogéneos centrados en promover la monohidrogenación selectiva de imidas cíclicas a las correspondientes **hidroxilactamas**, formadas tras la primera hidrogenación de un carbonilo de la imida, como también, a las correspondientes **lactamas** tras promover la hidrodeshidrogenación completa del enlace (C=O) de la imida de partida. Complementariamente, también se llevará a cabo el diseño de protocolos heterogéneos de funcionalización hidrogenativa en *one-pot* de uno de los enlaces (C=O) de imidas cíclicas en presencia de un nucleófilo externo ($Nu^1 = H^- \neq Nu^2$), con el fin de obtener **lactamas C3-sustituidas** mediante un control fino de la selectividad del proceso. La consecución exitosa de todos estos resultados deseados, ofrecerá nuevos protocolos catalíticos heterogéneos para la síntesis de lactamas y derivados sustituidos de una manera altamente eficiente y minimizando la generación de residuos lo que conducirá a una mayor sostenibilidad de los procesos.



Con la finalidad de proceder de la manera más estandarizada y sistemática posible, y tratar de obtener así los mejores resultados catalíticos, en esta tesis se plantea hacer uso de un proceso cíclico de iteración. En primer lugar, para cada una de las transformaciones orgánicas de interés planteadas se pretende estudiar el posible mecanismo de reacción en base a la literatura y, en base a este, plantear qué centros activos sería necesario encontrar en la superficie del catalizador para disminuir la energía de activación de las etapas clave o más limitantes de este proceso. Seguidamente, mediante metodologías de síntesis de materiales robustas, la idea es preparar una librería de sistemas sólidos, que posteriormente se evalúen como catalizadores en los procesos hidrogenativos de interés. La realización de estos experimentos catalíticos junto con un proceso de caracterización exhaustivo de los materiales diseñados, permitirá extraer correlaciones entre la estructura de los nanomateriales y la distribución de productos observados en las diversas pruebas catalíticas. A continuación, mediante un proceso cíclico de optimización fina de la composición de los nanomateriales y de las condiciones de reacción empleadas para cada transformación de interés, se pretende diseñar un material óptimo para cada proceso que además además de estable y reusable, pueda generalizarse a una gran cantidad de sustratos de partida. Finalmente, en todos los casos se pretende proponer un posible mecanismo para el proceso orgánico implicado el cual vendrá debidamente sustentado por las pruebas de control necesarias.



Para conseguir todos los avances propuestos, se proponen los siguientes objetivos específicos:

-En el **Capítulo 4** se estudiará el desarrollo de un protocolo catalítico heterogéneo para llevar a cabo un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas a lactamas, donde ($\text{Nu}^1 = \text{H}^- = \text{Nu}^2$), empleando para ello materiales bimetálicos de Ag y Re racionalmente diseñados con estructura general $[\text{M}^1\text{M}^2/\text{soporte}]$.

-En el **Capítulo 5** se estudiará el desarrollo de un protocolo catalítico heterogéneo para llevar a cabo la monohidrogenación selectiva de ftalimidas a ω -hidroxilactamas, generadas tras una única adición de anión H^- ($\text{Nu}^1 = \text{H}^-$), empleando para ello sistemas heterogéneos monometálicos de plata con estructura general $[\text{Ag}/\text{soporte}]$.

-En el **Capítulo 6** se estudiará el desarrollo de un proceso catalítico heterogéneo para llevar a cabo la funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidas a isoindolinonas C3-funcionalizadas, procedentes de la adición selectiva de dos nucleófilos diferentes sobre uno de los enlaces ($\text{C}=\text{O}$) de la ftalimida ($\text{Nu}^1 = \text{H}^- \neq \text{Nu}^2$), diseñando de manera racional el sistema catalítico empleado.

Capítulo 3

Materiales y métodos

ÍNDICE

3.1. Consideraciones generales	81
3.1.1. Procedimiento general para la síntesis de materiales.....	81
3.1.2. Procedimientos experimentales de las reacciones de hidrogenación.....	81
3.2. Técnicas instrumentales.....	82
3.2.1. Técnicas de caracterización de materiales sólidos.....	82
3.2.2. Técnicas de monitorización de pruebas catalíticas y caracterización de compuestos orgánicos.....	86
3.3. Bibliografía	89

3.1. Consideraciones generales

Todos los precursores metálicos, soportes sólidos, disolventes y compuestos orgánicos que han sido requeridos para el desarrollo de esta tesis doctoral han sido obtenidos directamente de casas comerciales (Merck, ABCR y BLD, principalmente). A no ser que se indique lo contrario, todos ellos han sido empleados sin llevar a cabo ningún tipo de purificación o tratamiento adicional. Por su parte, los nanomateriales y compuestos orgánicos preparados, aparecen debidamente caracterizados junto con el procedimiento experimental que se ha seguido para su preparación.

3.1.1. Procedimiento general para la síntesis de materiales

Todos los nanomateriales sintetizados con fines catalíticos, han sido preparados siguiendo una metodología de impregnación húmeda en acetona de los correspondientes precursores metálicos sobre el soporte en cuestión, seguida del correspondiente tratamiento térmico a altas temperaturas bajo unas condiciones específicas indicadas. De manera general, en un matraz de 100 mL de fondo plano se disolvió la cantidad deseada de precursor/es metálico/s en 50 mL de disolvente. Transcurridos 10 min, se añadió 1 g de soporte y, después de 4 h de impregnación bajo agitación magnética, el disolvente se eliminó con la ayuda de un rotavapor y el sólido fue homogeneizado con un mortero. A continuación, se aplicó un tratamiento térmico bajo las condiciones específicas indicadas en cada caso y finalmente se determinó la cantidad de porcentaje metálico real depositada haciendo uso de la técnica de espectroscopía atómica de emisión por plasma de inducción acoplada (ICP-AES). Dicho resultado ha sido empleado para etiquetar los nanomateriales mono- y bimetálicos como $[M^1(x\%)/\text{soporte}]$ o $[M^1M^2_y/\text{soporte}]$, donde “x” hace referencia al porcentaje en peso real de M^1 e “y” constituye la cantidad molar relativa de M^2 respecto a M^1 obtenida a partir de los porcentajes en peso reales medidos por ICP-AES. Para cada capítulo se describe de manera detallada y específica la síntesis de los materiales requeridos. A su vez, la metodología seguida para llevar a cabo la síntesis de sistemas sólidos catalíticos descritos en la bibliografía, sintetizados con el fin de comparar la actividad catalítica de los mismos frente a nuestros nanomateriales preparados en la tesis, se indica de forma detallada en cada capítulo.

3.1.2. Procedimientos experimentales de las reacciones de hidrogenación

Todas las pruebas de hidrogenación catalítica fueron llevadas a cabo en autoclaves de la marca PARR de 300 mL de capacidad. Más concretamente, la vasija del reactor contiene en su interior un carrusel de aluminio que permite albergar hasta 7 reacciones distintas en paralelo, cada una de ellas dentro de un vial cilíndrico de 8 mL equipado con un imán y sellado con un tapon de rosca con septum, al cual se le acopla una aguja para asegurar la entrada de hidrógeno en el interior del mismo.

Para la realización de experimentos cinéticos de las distintas reacciones estudiadas se han empleado autoclaves diseñados en el Instituto de Tecnología Química equipados con un cilindro de teflón de 25 mL y una válvula Swagelok, con la cual se ha podido extraer muestras de la reacción a distintos tiempos. Es importante remarcar que para cada metodología catalítica desarrollada se comprobó que los resultados eran reproducibles independientemente del tipo de autoclave empleado.

3.2. Técnicas instrumentales

3.2.1. Técnicas de caracterización de materiales sólidos

En este punto se describen las técnicas de caracterización empleadas a lo largo de la presente tesis doctoral con el fin de alcanzar un conocimiento lo más completo posible de las propiedades fisicoquímicas que constituyen los nanomateriales preparados.

Análisis elemental (AE): Esta técnica se ha utilizado para determinar el porcentaje en peso de C, H y N de los materiales mediante un proceso de combustión. Concretamente, en esta tesis doctoral, se ha analizado la posible incorporación de carbono procedente de materia orgánica en los sólidos después de ser empleados como catalizadores en los procesos de reacción. El análisis se llevó a cabo en un equipo EURO EA de Eurovector. Experimentalmente, las muestras se introdujeron en una cápsula de Sn en un horno a 1020 °C y se utilizó He como gas portador (140 mL/min).

Difracción de rayos X en polvo (DRX): Esta técnica ha sido utilizada para analizar la presencia de especies cristalinas en los nanomateriales. Todas las mediciones fueron realizadas en un difractómetro PANalytical CUBIX equipado con un detector X-Celerator usando radiación del Cu K α ($\lambda_1 = 1.5406 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1.5444 \text{ \AA}$, I₂/I₁ = 0.5). El voltaje y la intensidad del tubo aplicados fueron 40 kV y 35 mA, respectivamente, y la longitud del brazo del goniómetro de 200 mm, aplicando una hendidura de divergencia fija con una apertura de 1/8 °. El rango de escaneo ha sido de 3.5 ° a 90.0 ° (2 θ), con un incremento de 0.020 ° (2 θ) y un tiempo de adquisición de 35 segundos por escaneo. La medición de la muestra se realizó a 25 °C mientras se le aplicaba una rotación de 0.5 revoluciones por segundo.

Espectroscopía atómica de emisión por plasma de inducción acoplada (ICP-AES): Esta técnica ha sido utilizada para determinar el contenido metálico presente en cada uno de los nanomateriales preparados. Además, esta técnica de medida se ha utilizado para evaluar la estabilidad de los centros metálicos mediante el estudio del posible lixiviado de metales desde el sistema sólido hacia el medio de reacción durante el transcurso de la reacción, y de los materiales después de ser empleados en cada ciclo catalítico durante los experimentos de reusabilidad. Los análisis se han realizado en un equipo Varian 715-ES, después de disgregar las muestras sólidas en una mezcla 3:1 en volumen de HCl y HNO₃.

Espectroscopía de absorción de rayos X (XAS): Se trata de una técnica de vanguardia para estudiar el entorno químico local y el estado electrónico de los elementos de una muestra sólida. En la estación CLÆSS (BL22) del sincrotrón ALBA de Cerdanyola del Vallès (Barcelona), se adquirieron los espectros de absorción de rayos X en los bordes K de la Ag (255564 eV) y L₃ del Re (10585 eV) de una selección de materiales mono- y bimetalicos, y compuestos patrón comerciales como referencias. Entre estos últimos, se escogieron compuestos de gran pureza como la lámina de Ag (Sigma-Aldrich, 99.99%), Ag₂O (99%), ReCl₃ (Sigma-Aldrich), ReO₂ (Sigma-Aldrich, 99.7%), ReCl₅ (ABCR, 99.9%), ReO₃ (ABCR, 99.9%), Re₂O₇ (ABCR, 99.9%) y AgReO₄ (ABCR, 99.99%). Estos compuestos fueron prensados en forma de pélets de (S = 1.33 cm²) de una anchura optimizada después de su dilución en celulosa, y se midieron con el modo de transmisión. El estándar de polvo de Re (ABCR, 99.99%), fue mezclado con nitruro de boro en polvo y reducido *in situ* a 600 °C antes de su medida. Para asegurar la reproducibilidad y exactitud de los experimentos, en las medidas del borde K de la Ag se tomaron 5 espectros XAS, y 3 para el caso de los espectros para el borde L₃ del Re, y la media correspondiente se obtuvo utilizando el programa Athena.

Espectroscopía de absorción de rayos X acoplada a un proceso de reducción con temperatura programada (XAS-TPR): Mediante el empleo de esta novedosa técnica, se ha podido estudiar la evolución de las especies de Ag y/o Re presentes en los nanomateriales seleccionados en función de la temperatura y bajo una corriente de H₂, evaluando así, la evolución de las mismas bajo un ambiente reductor. Con este fin se han realizado experimentos de absorción de rayos X bajo flujo de H₂, monitoreando las posibles variaciones en el borde K de la Ag y L₃ del Re, a medida que se incrementaba la temperatura. Todas las mediciones se han realizado en modo de transmisión y para los materiales bimetalicos se prepararon dos pélets diferentes (S = 1.33 cm²) para medir por separado los bordes K de la Ag y L₃ del Re. Con la ayuda de un mortero, las muestras se prepararon mezclando la cantidad calculada de nanomaterial con nitruro de boro en polvo (100-150 mg en total), durante 1 h. Seguidamente, se introdujeron en una celda equipada con un sistema de dosificación de gas y un controlador de temperatura. Una vez sellada, la celda se purgó con He durante 5 min (500 mL/min) a temperatura ambiente y presión atmosférica. Para iniciar el experimento, se recogieron varios espectros como estados iniciales, 5 para mediciones de borde K de la Ag y 3 para el borde L₃ del Re. Una vez finalizado, el gas se cambió a H₂ (100 mL/min) y se adquirieron el mismo número de espectros con fines comparativos. Seguidamente, a todos los materiales se les aplicó una rampa térmica de calentamiento de 4 °C/min, desde 25 °C a 150 °C, y esta temperatura se mantuvo durante 90 min. Para el experimento con el material monometalico [Re/Al₂O₃], la temperatura final alcanzó hasta los 280 °C. Finalmente, las muestras se enfriaron bajo flujo de H₂ hasta los 25 °C, y se recolectaron 3 o 5 espectros XAS adicionales (para el borde L₃ del Re o el borde K de la Ag, respectivamente), que se usaron como estado final del material, etiquetado como [AgRe_x/Al₂O₃]-H₂-150 o [Re/Al₂O₃]-H₂-280. Durante todo

el experimento se adquirieron espectros XAS continuamente para poder seguir la evolución del proceso de manera adecuada.

Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS): Esta técnica ha sido utilizada para estudiar la composición de la superficie y el estado químico de las especies de Ag y de Re presente en los nanomateriales. Los espectros de fotoelectrones se han registrado con un analizador PHOIBOS 150 MCD 9 de SPECS y una energía de rayos X Al K α no monocromática de 1486.6 eV, en condiciones de alto vacío (10^{-9} mbar) y 25 °C. La energía de enlace se corrigió con referencia al componente Al 2p a 74.2 eV. La cuantificación relativa de Re 4f y Ag 3d, y el análisis de datos se ha realizado con el software CasaXPS (Casa Software Ltd) utilizando la biblioteca NIST. Para los catalizadores indicados, se ha llevado a cabo un proceso de reducción *in situ* a 150 °C o a 280 °C bajo 100 mL/min de H₂ durante 2 h. Para complementar el estudio, para cada sistema sólido con las propiedades catalíticas óptimas, se ha tomado la medida de un nuevo espectro después de reacción para analizar su efecto en el estado químico de los metales y la composición de la superficie. Debido a la excasa diferencia entre la energía de enlace de la componente Ag 3d de los diferentes estados de oxidación de la Ag, para determinar el estado de este metal en los nanomateriales, se recurrió al cálculo del parámetro Auger modificado (α' , eV). En este se considera la contribución de las señales más intensas tanto de la energía cinética (KE) de la transición Auger MNN (M₅N₄₅N₄₅) como de la energía de enlace de la componente Ag 3d (3d_{5/2}) (BE) (**Ecuación 3.1.**).

$$[\alpha'] = KE (M_5N_{45}N_{45}) + BE (3d_{5/2}) \quad (\text{eV}) \quad (\text{Ecuación 3.1.})$$

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier de CO (CO-FTIR): Esta técnica se ha empleado para estudiar en distintos materiales seleccionados la composición y naturaleza superficial. Los espectros infrarrojos de la tritación de CO se han registrado con un espectrómetro FTIR Nicolet iS50 equipado con un detector DTGS. Se ha utilizado una celda de transmisión con ventanas KRS-5 y una resolución de 4 cm⁻¹. Las muestras se prensaron hasta formar obleas autoportantes. Inicialmente, los materiales fueron medidos en su forma fresca, y posteriormente reducidos *in situ* bajo un flujo de H₂ (10 mL/min) a 150 °C (2 °C/min) durante 2 h. Después de la reducción, la celda se evacuó (10^{-4} mbar) a la misma temperatura durante 1.5 h bajo vacío. Finalmente, la celda se enfrió a -170 °C y se dosificó una corriente de CO. Además, se estudió la fuerza de unión del CO con los sitios de la superficie durante la evacuación de la celda. Los espectros se recogieron después de pasar cada dosis de CO y durante el proceso de evacuación. Para el procesamiento de espectros se ha empleado el software Omnic 9.1.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier de piridina (Pir-FTIR): Mediante esta técnica se ha estudiado la influencia de la composición metálica de materiales basados en nanopartículas de Ag y/o Re soportadas sobre la γ -Al₂O₃, en la densidad y naturaleza de los centros ácidos de tipo Lewis presentes. Adicionalmente, se han

cuantificado los centros ácidos de Brønsted y Lewis para distintas zeolitas. Para ello, se ha llevado a cabo la monitorización de los procesos de adsorción de la piridina sobre especies ácidas, ya que mediante espectroscopía infrarroja es posible diferenciar entre su unión a sitios ácidos de Brønsted (formación ion piridinio a $\lambda = 1550 \text{ cm}^{-1}$) y Lewis (banda a $\lambda = 1450 \text{ cm}^{-1}$). Haciendo uso de la metodología propuesta por Emeis y los coeficientes de extinción, fue posible calcular la densidad de centros ácidos de Lewis (LAS, **Ecuación 3.2.**) y Brønsted (BAS, **Ecuación 3.3.**).¹ Además, se ha podido analizar la distribución de la fuerza de los sitios ácidos detectados estudiando el proceso de desorción a diferentes temperaturas. De esta manera, las interacciones más fuertes entre la piridina y el sólido requieren una mayor temperatura para que las moléculas de esta sean desorbidas.

$$[\text{LAS}] = 1.42 \cdot A \cdot r^2 \cdot w^{-1} \quad (\text{mmol/g}) \quad (\text{Ecuación 3.2.})$$

$$[\text{BAS}] = 1.88 \cdot A \cdot r^2 \cdot w^{-1} \quad (\text{mmol/g}) \quad (\text{Ecuación 3.3.})$$

En las dos ecuaciones anteriores, A se define como el área integrada de las señales asociadas a la piridina en FTIR, r como el radio de la pastilla y w como la masa.

En nuestro caso, los experimentos FTIR han sido adquiridos en un espectrofotómetro Nicolet Is-10 Thermo FT-infrared. Experimentalmente, las pastillas autosoportadas que contenían la muestra a analizar se desgasificaron a 300 °C durante 12 h bajo vacío. Transcurrido ese tiempo, se insertó una corriente de piridina en la celda (650 Pa) y, una vez llegados al equilibrio, la celda se desgasificó a la temperatura deseada y se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente, momento en el cual se registró el experimento FTIR. Esta secuencia se repitió a 150 °C (sitios ácidos débiles), 250 °C (sitios ácidos medios) y 350 °C (sitios ácidos fuertes). En todos los casos, el espectro adquirido a vacío previamente a la adsorción de piridina fue utilizado como blanco, ya que se sustrajo a cada espectro, y finalmente se normalizó la absorbancia frente a la masa utilizada en cada experimento.

Espectroscopía Raman: Esta técnica se ha utilizado para obtener información sobre la vibración de enlaces químicos superficiales en los distintos materiales, obteniendo así conocimiento sobre la estructura local de sólidos cristalinos y amorfos, y haciendo posible, el análisis de las especies de Ag y Re en los mismos y el efecto de diversos parámetros como la variación en la composición metálica, tratamiento térmico o tipo de reacción en la misma. Los espectros se han adquirido en un espectrómetro Reinshaw equipado con un microscopio Leika DM LM y un láser de diodo HPNIR de 314, 514 y 785 nm como fuente de excitación. Se llevaron a cabo múltiples medidas entre 100 y 2500 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} .

Espectroscopía de absorción ultravioleta-visible reflectancia difusa (UV-Vis RD): Esta técnica se ha utilizado para obtener de manera rápida una información sobre los estados

de oxidación de la Ag y el Re en las capas más superficiales de los nanomateriales sintetizados. Los espectros se han adquirido en un instrumento Cary 5000 (Agilent) equipado con una celda Harrick “Praying Mantis”, utilizando BaSO₄ como referencia.

Estudios de reducción a temperatura programada bajo corriente de H₂ (TPR-H₂): Esta técnica ha sido empleada para estudiar el grado de reducibilidad de los centros metálicos de Ag y Re en materiales mono- y bimetalicos. Los experimentos han sido adquiridos en un equipo Micrometrics 2910 equipado con un detector de conductividad térmica. Experimentalmente, las medidas se llevaron a cabo analizando el consumo de H₂ para 50 mg de sólido conforme se incrementa la temperatura hasta los 800 °C, utilizando una rampa de 10 °C/min y una corriente de H₂/Ar (10 % en volumen de H₂) con un flujo de 50 mL/min.

Medidas de isothermas de adsorción y desorción de N₂: Esta técnica se ha empleado para determinar el área superficial de los materiales haciendo uso del método Brunauer-Emmet-Teller (BET). Los isothermas de adsorción de N₂ se han adquirido en un equipo ASAP 2420 (Micrometrics) a -196 °C. Antes del análisis, 200 mg de la muestra con un tamaño medio de partícula entre 200-400 nm habían sido desgasificados durante toda la noche a 400 °C y bajo alto vacío (5x10⁻⁶ bares). El área superficial específica y la distribución de tamaño de los poros de los sólidos fueron calculados aplicando la ecuaciones de Brunauer-Emmett-Teller (BET), y el método Barrett-Joyner-Halenda (BJH), respectivamente.²

Microscopía electrónica de transmisión de barrido de campo oscuro anular de alto ángulo (HAADF-HRSTEM) y análisis por energía dispersiva de rayos X (EDX): Estas técnicas han sido utilizadas para analizar la homogeneidad y el grado de dispersión obtenido de las nanopartículas metálicas soportadas en los nanomateriales sintetizados. Las muestras fueron preparadas mediante el contacto físico de una rejilla de cobre con el sólido a analizar, y se midieron en un equipo JEOL TEM 2100F a 200 kV del servicio de microscopía de la Universitat Politècnica de València y en un equipo 200KV TITAN Cubed Themis 60-300kV de la Universidad de Cádiz.

3.2.2. Técnicas de monitorización de pruebas catalíticas y caracterización de compuestos orgánicos

A continuación, se describen las técnicas que han sido empleadas para controlar el transcurso de las pruebas catalíticas realizadas y para llevar a cabo la caracterización adecuada de los compuestos orgánicos aislados.

Cromatografía de columna y de capa fina preparativa: Todas las lactamas y derivados relacionados de las mismas obtenidas como producto mayoritario en cada uno de los procesos hidrogenativos estudiados han sido purificadas empleando técnicas cromatográficas, utilizando como eluyentes mezclas *n*-hexano/AcOEt o DCM/MeOH.

Para la cromatografía de columna se usó sílice Silica Gel Merck 60 de Merck, con tamaño de partícula entre 0.04-0.06 nm (referencia 109385), y para la purificación por capa fina preparativa se utilizaron placas Uniplat_{TM} (20 x 20 cm) de Miles Scientific.

Cromatografía de gases (CG): Esta técnica se ha utilizado para monitorizar el transcurso de las pruebas catalíticas. Mediante la adición de un patron interno (*n*-dodecano) a la mezcla de reacción, ha sido posible calcular las conversiones de los productos de partida y los rendimientos de los productos detectados en los diversos procesos estudiados haciendo uso de los factores de respuesta correspondientes (obtenidos mediante previa calibración de los mismos). Todos los análisis fueron realizados en un equipo Burker 430-GC equipado con una columna capilar HP-5MS, de 25 m y cuya fase estacionaria está compuesta por un 5% de fenilmetilsilicona.

Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM): Esta técnica se ha utilizado con la finalidad de comprobar la estructura de las moléculas orgánicas obtenidas, así como determinar sus principales fragmentaciones estructurales. Los análisis de cada una de las muestras se han adquirido en un cromatógrafo de gases Agilent 6890 Network equipado con una columna HP-5MS de 30 m, acoplada a un detector selectivo de masas Agilent 5973 Network.

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS): Esta técnica se ha utilizado para obtener, con una elevada precisión (de hasta 0.0001 uma), la masa exacta de todos aquellos compuestos orgánicos aislados que no habían sido caracterizados previamente en la literatura. Las medidas se han llevado a cabo en 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): Se trata de la técnica de referencia para caracterizar moléculas orgánicas. En este trabajo, todas las imidas, y lactamas y derivados de las mismas obtenidas han sido caracterizadas adecuadamente mediante análisis RMN de ¹H, ¹³C (y ¹⁹F cuando corresponda) monodimensional y DEPT. Cuando ha sido necesario, también se han adquirido espectros bidimensionales (HSQC y HMBC) para poder asegurar la estructura de la molécula en cuestión. Los espectros de RMN se han registrado en un espectrómetro Bruker Avance de 300 o 400 MHz. Todos los valores de desplazamiento químico (δ) se definen en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en hercios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para la descripción de las señales detectadas en la caracterización de los productos por RMN han sido: bs, singulete ancho; d, doblete; dd, doblete doble; m, multiplete; q, cuadruplete; s, singulete; t, triplete. Todos los desplazamientos químicos han sido referenciados considerando las señales residuales de los disolventes deuterados presentes en cada experimento. En concreto, CDCl₃ (δ 7.26 ppm para ¹H RMN y δ 77 ppm para ¹³C RMN), CD₃CN (δ 2.13 ppm para

^1H RMN y δ 118.3 ppm para ^{13}C RMN), DMSO- d_6 (δ 2.50 ppm para ^1H RMN y δ 39.5 ppm para ^{13}C RMN) o MeOD (δ 4,9 ppm para ^1H RMN y δ 49 ppm para ^{13}C RMN).

3.3. Bibliografía

- (1) Emeis, C. A., Determination of Integrated Molar Extinction Coefficients for Infrared Absorption Bands of Pyridine Adsorbed on Solid Acid Catalysts. *J. Catal.* **1993**, *141*, 347-354.
- (2) Groen, J. C.; Peffer, L. A. A.; Pérez-Ramírez, J., Pore size determination in modified micro- and mesoporous materials. Pitfalls and limitations in gas adsorption data analysis. *Microporous Mesoporous Mater.* **2003**, *60*, 1-17.

Capítulo 4

**Síntesis de lactamas mediante un
proceso de hidroxilación
selectiva de imidas cíclicas catalizado
por un nanomaterial basado en Ag y Re**

ÍNDICE

4.1. Introducción.....	95
4.2. Objetivos	98
4.3. Resultados y discusión.....	100
4.3.1. Optimización de los componentes del material nanoestructurado de tipo [M ¹ M ² /soporte].....	100
4.3.1.1. Estudio de la combinación bimetálica en nanomateriales de tipo [M ¹ M ² _x /Al ₂ O ₃]	101
4.3.1.2. Estudio del soporte en nanomateriales de tipo [AgRe _x /soporte]	105
4.3.2. Optimización de otros parámetros catalíticos	107
4.3.2.1. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del nanomaterial [AgRe _{1.4} /Al ₂ O ₃]	107
4.3.2.2. Estudio del efecto del disolvente.....	111
4.3.2.3. Estudio de la carga metálica del nanomaterial [Ag _x Re _y /Al ₂ O ₃] manteniendo una relación molar teórica (y/x = 2)	112
4.3.3. Estudios de cooperatividad Ag-Re	114
4.3.4. Estudio de la influencia de la relación molar Ag/Re en la actividad catalítica de nanomateriales de tipo [AgRe _x /Al ₂ O ₃]	118
4.3.5. Caracterización extensiva del origen de la cooperatividad entre Ag y Re: discusión de relaciones composición-estructura-reactividad.....	127
4.3.5.1. Propiedades fisicoquímicas generales de nanomateriales seleccionados (acidez, área superficial y reducibilidad)	127
4.3.5.2. Componentes específicos constituyentes de los materiales, desde el interior a la superficie	134
4.3.6. Definición de los posibles sitios activos e inactivos en los nanomateriales [AgRe _x /Al ₂ O ₃].....	183
4.3.7. Hipótesis mecanística para el proceso de hidroxilación de <i>N</i> -metilftalimida (1) con el material [AgRe/Al ₂ O ₃].....	188
4.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del material nanoestructurado [AgRe/Al ₂ O ₃].....	189
4.3.9. Estudio comparativo de la actividad catalítica de nuestro material óptimo con otros sistemas nanoestructurados reportados como activos para procesos hidroxilativos de derivados de ácido	195
4.3.10. Estudio del alcance y limitaciones de la metodología de hidroxilación de imidas cíclicas con el sistema nanoestructurado [AgRe/Al ₂ O ₃]	198

4.3.10.1. Preparación de imidas cíclicas a partir de anhídridos y aminas	198
4.3.10.2. Hidrodesoxigenación de imidas cíclicas simétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al ₂ O ₃]	201
4.3.10.3. Hidrodesoxigenación de imidas cíclicas asimétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al ₂ O ₃]	207
4.4. Conclusiones	212
4.5. Sección experimental.....	215
4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales.....	215
4.5.1.1. Metodología general para la síntesis de los materiales	215
4.5.1.2. Metodologías específicas para la síntesis de los materiales	215
4.5.1.3. Metodología para la síntesis de materiales catalíticos seleccionados previamente descritos como selectivos para procesos de hidrodesoxigenación de derivados de ácido carboxílico.....	218
4.5.2. Procedimientos experimentales	219
4.5.2.1. Estudio catalítico de la hidrodesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2).....	219
4.5.2.2. Estudio cinético de la reacción de hidrodesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2)	220
4.5.2.3. Estudio de la heterogeneidad del material [AgRe/Al ₂ O ₃] en la hidrodesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	220
4.5.2.4. Estudio de la reutilizabilidad del material [AgRe/Al ₂ O ₃] en la hidrodesoxigenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	221
4.5.2.5. Síntesis de imidas cíclicas	222
4.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos.....	223
4.5.3.1. Imidas preparadas como sustratos de partida	223
4.5.3.2. Lactamas obtenidas	234
4.6. Bibliografía	270

4.1. Introducción

El diseño racional de nuevos materiales nanoestructurados que contengan los centros activos adecuados para actuar como catalizadores eficientes en procesos hidrogenativos de compuestos polares desactivados supone un gran reto hoy en día.¹⁻⁵ Como ya se ha discutido en la introducción general de esta tesis doctoral, durante la última década, se han logrado grandes avances en el desarrollo de metodologías hidrogenativas de ácidos carboxílicos, ésteres y amidas, promovidas por nanomateriales sólidos.²⁻⁵ De especial interés en esta tesis doctoral son los trabajos desarrollados en los que se han diseñado y aplicado en este tipo de catálisis materiales de tipo $[M^1M^2/\text{soporte}]$ constituidos por nanoagregados bimetalícos soportados sobre matrices sólidas de diversa naturaleza. Entre ellos, cabe destacar la hidrogenación de amidas a aminas catalizada por el sistema $[\text{PdRe}/\text{grafito}]$ desarrollado por el Prof. Breit⁶ o el sistema $[\text{PtV}/\text{HAP}]$ desarrollado por el Prof. Kaneda,⁷ siendo este último tolerante a la presencia de anillos aromáticos. Además, también es interesante mencionar la recientemente descrita hidrogenación de ésteres a éteres catalizada por el material $[\text{PtMo}/\text{ZrO}_2]$ desarrollado por el Prof. Mizugaki.⁸

En este contexto, la reducción selectiva de un grupo carbonilo (C=O) en imidas cíclicas a través de la hidrogenación de dicho grupo funcional (rotura C-O) en sustratos tales como ftalimidas, succinimidas o glutarimidas, es una transformación realmente interesante, ya que da acceso directo a lactamas con un CH₂ en posición contigua al átomo de N. Este tipo de amidas cíclicas constituyen un grupo de estructuras privilegiado en campos muy diversos de la industria química. De hecho, las amidas y las lactamas (amidas cíclicas) están consideradas como la funcionalidad con mayor presencia porcentual de entre todos aquellos grupos funcionales que forman parte de las moléculas biológicamente activas (**Figura 4. 1., a**).⁹ Como prueba de esto, entre los 10 fármacos más vendidos en 2022, se encuentran tres tipos diferentes de lactamas que presentan una unidad CH₂ directamente unida al átomo de N (**Figura 4. 1., b**).¹⁰ El primero de ellos es el Nirmatrelvir, que contiene un anillo de pirrolidona en su estructura y lo comercializa Pfizer junto al Ritonavir como una combinación de antivirales conocida como Paxlovid. Después de la crisis sanitaria mundial asociada a la COVID-19, esta combinación antiviral generó más de 18.900 millones de dólares, situándose su comercialización en cuarta posición en 2022. Por otro lado, el anticoagulante Apixabán, conteniendo en su estructura dos heterociclos de piperidona, fue el sexto fármaco más vendido de ese año, generando 18.269 millones de dólares. En décima posición, se encuentra el fármaco antineoplásico Lenalidomida,¹¹ empleado en el tratamiento del mieloma múltiple y la leucemia linfática crónica, el cual está constituido por un fragmento de isoindolinona y llegó a generar alrededor de 10.000 millones de dólares. A parte de las aplicaciones farmacéuticas, el grupo funcional lactama forma parte del esqueleto de moléculas que se utilizan ampliamente en otras áreas de la industria química, como es el caso del disolvente *N*-metilpirrolidona (NMP)¹² y el polímero polivinilpirrolidona.¹³ Además, estos

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

compuestos pueden servir como valiosos sustratos de partida para la síntesis de heterociclos de mayor complejidad.

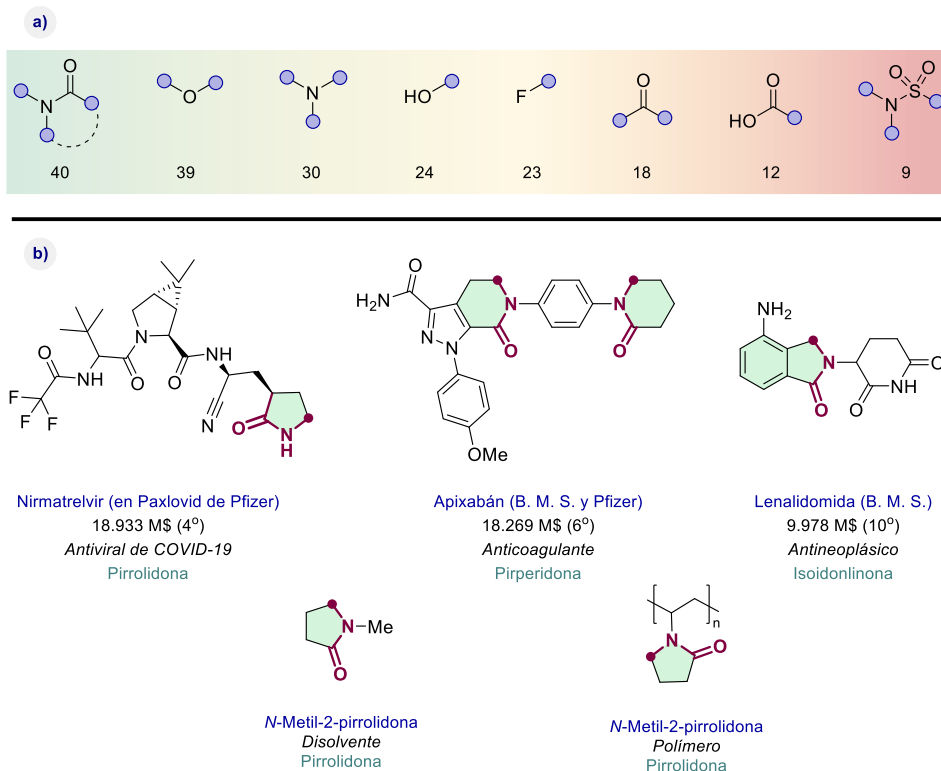


Figura 4. 1. (a) Presencia porcentual relativa de diversos grupos funcionales en moléculas biológicamente activas y (b) compuestos relevantes conteniendo la estructura de CH₂-N-lactama. B.M.S. hace referencia a Bristol-Myers Squibb.

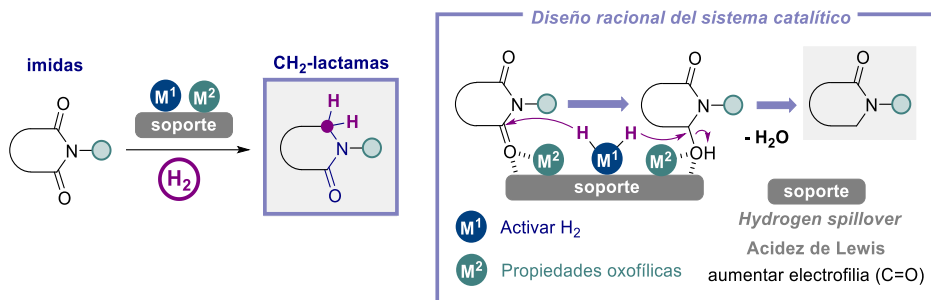
En consecuencia, estos compuestos han despertado un notable interés en la comunidad sintética y se han descrito varias estrategias para su obtención. En los últimos años se han desarrollado una destacada variedad de metodologías orgánicas que constan de varias etapas,¹⁴⁻¹⁷ o bien procedimientos que utilizan sustratos *ad hoc* para la síntesis de isoindolinonas.^{18, 19} En comparación con ellas, la obtención de lactamas mediante la reducción selectiva de uno de los dos grupos carbonilo (C=O) presentes en una imida, se considera una vía mucho más directa y atractiva considerando además la alta accesibilidad de las imidas cíclicas de partida. No obstante, para llevarla a cabo son requeridas cantidades (sobre)estequiométricas de metales como Zn o Sn en presencia de ácidos fuertes (condiciones tipo Clemmensen),²⁰⁻²² hidruros organometálicos o hidrosilanos,^{23, 24} que generan cantidades ingentes de residuos, lo que les convierte en

procedimientos menos aplicables desde el punto de vista de la sostenibilidad. Cabe destacar que recientemente se han desarrollado métodos electroquímicos para la reducción selectiva de imidas cíclicas para dar entre otros productos las citadas lactamas.^{25, 26} Si bien es cierto tales metodologías electroquímicas muestran gran versatilidad y selectividad hacia la reducción del enlace tipo amida (incluso en presencia de un grupo aldehído altamente reactivo), en estos casos se requieren también cantidades en exceso de sustancias que actúen como fuentes de protones tales como el ácido píválico o Pr_2NH (de 2 a 10 equiv.) lo que inherentemente limita su aplicabilidad.

En comparación con las estrategias anteriormente citadas para la obtención de lactamas, la hidrogenación directa de un grupo carbonilo en imidas cíclicas empleando hidrógeno molecular como agente reductor se considera una metodología sencilla, sostenible y directa en la que el agua es el único subproducto de la reacción. Sin embargo, tal y como se ha comentado en la introducción general de la presente tesis doctoral, hoy en día no existe ningún protocolo general y selectivo para promover la hidrogenación de imidas a lactamas, y especialmente ftalimidas a isoindolinonas, debido al gran reto que supone el control de la selectividad relacionada tanto con la posibilidad de reducir el segundo carbonilo de la imida o el anillo aromático, en el caso de ftalimidas. Cabe recordar en este punto que Adkins y Cramer en 1930, describieron por primera vez la hidrogenación de la ftalimida a isoindolinona haciendo uso de un catalizador heterogéneo de Ni, pero requerían condiciones de reacción muy duras (hasta 200 bares de presión de H_2 y 200 °C).²⁷ Casi 50 años más tarde, en 1977, McCrindle llevó a cabo la misma transformación haciendo uso del sistema catalítico [Pd/C] que precisaba del empleo de co-disolventes ácidos corrosivos, como es el trifluoroacético, para poder dirigir la selectividad hacia la lactama deseada.²⁸ Este sistema catalítico, que presenta la gran desventaja de requerir condiciones fuertemente ácidas, se ha aplicado posteriormente a la hidrogenación de imidas estructuralmente más complejas.²⁹⁻³¹ A parte de estos trabajos, cabe destacar que existen algunos ejemplos basados en el empleo de complejos homogéneos de Ru y Ni, reportados independientemente por los Prof. Bruneau³² y García³³ respectivamente, los cuales o bien llevan asociada la hidrogenación concomitante del anillo de benceno o están limitados al empleo de ftalimida como único sustrato de partida. Por otro lado, durante la realización de esta tesis doctoral, el grupo de la Prof. Palkovits describió la hidrodeshidrogenación selectiva de la *N*-(2-hidroxietil)succinimida a la correspondiente pirrolidona bajo condiciones duras de reacción (150 °C y 150 bares de H_2), empleando un nanomaterial basado en nanopartículas de Pt decoradas con clústeres de ReO_x [Pt-Re/TiO₂] como catalizador. Cabe destacar que en este trabajo no se describe la aplicación de este sistema a la hidrodeshidrogenación de una ftalimida, transformación que podría suponer un reto en cuanto a la preservación de anillos aromáticos en las condiciones de reacción.³⁴ La misma combinación bimetálica Pt-Re había sido ya previamente estudiada para la hidrodeshidrogenación de amidas por el grupo de Thompson.³⁵

4.2. Objetivos

Tomando en consideración todo lo discutido hasta este punto en la presente tesis doctoral, hemos visto como es conocida la estrategia de emplear catálisis bimetálica basada en el empleo de materiales tipo $[M^1M^2/\text{soporte}]$, donde M^1 presente propiedades de activar/disociar hidrógeno molecular y M^2 presente naturaleza ácida/oxofílica, para diseñar nanomateriales eficientes en reacciones de desoxigenación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto la importancia y necesidad de establecer una metodología heterogénea general para promover la hidredesoxigenación de imidas (rotura del enlace (C-O) de imidas) para obtener las correspondientes lactamas de manera eficiente y sostenible. Con todo ello, el **objetivo principal** del presente capítulo de esta tesis doctoral se centra en el diseño de un nanomaterial bimetálico de estructura general de tipo $[M^1M^2/\text{soporte}]$ constituido por los centros activos con las propiedades fisicoquímicas adecuadas que le permitan actuar como catalizador eficiente y general para promover la hidrogenación selectiva de imidas cíclicas, especialmente ftalimidas, a las correspondientes CH_2 -lactamas. Además, debido a la complejidad existente en sistemas bimetálicos de este tipo, será muy interesante identificar cuáles son las propiedades electrónicas, químicas y estructurales de los centros catalíticamente activos de ambas especies metálicas y la relación existente entre estas y el soporte matriz que las estabiliza, el cual también puede jugar un papel clave.



Para ello, se propone:

1. Diseño y preparación de materiales de tipo $[M^1M^2/\text{soporte}]$ y estudio de su actividad catalítica utilizando la hidrogenación de *N*-metilftalimida como reacción modelo, con el objetivo de obtener la isoindolinona correspondiente (2-metilisoindolin-1-ona) de manera eficiente.
2. Optimización fina de las condiciones de reacción (temperatura, presión de H_2 , disolvente) y de diversos parámetros implicados en la síntesis de los materiales (tratamiento térmico aplicado, carga metálica contenida).
3. Estudios catalíticos y cinéticos que permitan explicar el origen de la actividad catalítica de los nanomateriales sintetizados.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

4. Caracterización exhaustiva de los centros activos que constituyen los materiales tanto a nivel superficial como a nivel atómico (incluyendo tanto los más activos como los menos activos), para intentar proponer correlaciones estructura-reactividad, en base a los resultados catalíticos previos obtenidos.
5. Evaluación de la naturaleza heterogénea de los centros activos, llevando a cabo estudios de filtrado, lixiviado y reutilizabilidad del material óptimo.
6. Estudios comparativos de la actividad catalítica entre el material óptimo y otros nanomateriales reportados en la bibliografía con destacada actividad catalítica en la hidrogenación de amidas a aminas, y que generalmente, muestran tolerancia a la presencia de grupos aromáticos.
7. Estudio de la generalidad de la reacción, ampliando el estudio de la aplicabilidad de nuestro sistema catalítico óptimo a la hidrogenación de imidas cíclicas simétricas y asimétricas, conteniendo sustituyentes con propiedades electrónicas y estéricas muy variadas tanto en el átomo de nitrógeno como en el anillo de benceno (en el caso de ftalimidas).
8. Proponer un mecanismo de reacción que se apoye en todos los resultados experimentales obtenidos anteriormente.

4.3. Resultados y discusión

4.3.1. Optimización de los componentes del material nanoestructurado de tipo [M¹M²/soporte]

Tal y como se ha expuesto, el objetivo general de este capítulo es el desarrollo de un nanocatalizador bimetalico activo para promover de manera eficiente la hidrodeshidrogenación selectiva de imidas cíclicas a las correspondientes lactamas. Con el fin de llevar a cabo el diseño racional de este material nanoestructurado, se comenzó por estudiar secuencialmente la influencia de la naturaleza de los componentes M¹, M² y matriz soporte que constituían los materiales con estructura general de tipo [M¹M²_x/soporte]. Como reacción tipo test para evaluar la actividad catalítica de los materiales sintetizados se eligió la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) bajo unas condiciones de reacción específicas (más adelante definidas). Como se ha comentado a lo largo de esta tesis doctoral, en este tipo concreto de materiales constituidos por nanoagregados bimetalicos soportados y estabilizados sobre una superficie sólida de naturaleza diversa, a las especies de metal M¹ (Ag, Pd, Pt, Fe, Co, Ni, Cu y Mn).^{6, 7, 35-43}, se les atribuye la propiedad de ser eficientes en promover la activación/disociación del hidrógeno molecular. Por su parte, las especies metálicas M², que incluyen metales con características de ácido de Lewis y/o propiedades oxofílicas tales como V, Mo, W, Re, B, Sn y Ga.^{7, 8, 34, 35, 39, 44-46} tienen como principal la activación de la funcionalidad carbonilo fuertemente desactivada por su bajo carácter electrofílico en los derivados de ácido carboxílico. Como soporte para estabilizar las diversas combinaciones bimetalicas de M¹ y M², se eligió hacer uso de matrices sólidas de diversa naturaleza ácida y básica, incluyendo γ -Al₂O₃, TiO₂, SiO₂, ZrO₂, Nb₂O₅, zeolita H-BETA (Si/Al = 10.5), ZnO, CeO₂ y MgO.

De manera general, para llevar a cabo la síntesis de los diferentes materiales [M¹M²_x/soporte], se empleó una metodología de impregnación húmeda en la cual, los precursores metálicos de M¹ y M² seleccionados, se añadían de manera que se adicionaran 0.4 mmoles de metal M¹ y 0.8 mmoles de metal M² por cada gramo de soporte; es decir, manteniendo una relación molar teórica [M²/M¹ = 2]. Tras llevar a cabo dicha impregnación durante unas 4 h en ausencia total de luz, los sólidos se molturaron y posteriormente se calcinaron a 600 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min, para así poder establecer interacciones fuertes metal-soporte y eliminar la materia orgánica proveniente de los precursores metálicos empleados. Previamente a ser utilizados con finalidades catalíticas, el contenido metálico real de todos ellos se determinó haciendo uso de la técnica ICP-AES, y se etiquetaron como [M¹M²_x/soporte], en los cuales *x* hace referencia a la relación molar real entre M² y M¹ obtenida por dicha técnica. Para una información más específica sobre la preparación de materiales ver la Sección 4.5.1.2.

4.3.1.1. Estudio de la combinación bimetalica en nanomateriales de tipo $[M^1M^2_x/Al_2O_3]$

A finales de 2018, el grupo del Prof. Milstein describió un protocolo catalítico en el cual un nanomaterial basado en nanoagregados de plata metálica soportados sobre alúmina, $[Ag/Al_2O_3]$, en combinación con cantidades catalíticas de una base fuerte ($tBuOK$), resultaba activo para promover la hidrogenólisis de amidas (rotura del enlace C-N) generando las correspondientes mezclas de alcohol y amina. Uno de los resultados más destacables de este trabajo era el hecho de que el sistema catalítico descrito toleraba completamente la presencia de anillos aromáticos.³⁷ Motivados por estos resultados descritos en la bibliografía, y siendo conocedores del concepto bimetalico anteriormente comentado, en primer lugar, decidimos estudiar la actividad catalítica de una serie de materiales de tipo $[AgM^2_x/Al_2O_3]$ en la hidrogenación de la imida **1**. La intención de esta estrategia era la de explorar si las nanopartículas de Ag estabilizadas en un soporte de tipo alúmina y en presencia de especies de un segundo centro metálico M^2 , eran capaces de hidrogenar la imida **1** dirigiendo la selectividad hacia su hidrodesoxigenación para generar la correspondiente lactama objetivo. Cabe resaltar que el pasado año, el grupo de Xie demostró que la combinación del sistema $[Ag/TiO_2]$ y cantidades catalíticas de $tBuOK$ resultaba efectiva para obtener aminas primarias a partir de la doble hidrogenólisis formal del enlace (C-N) en imidas, aunque en esta reacción se obtenían además mezclas de lactonas y dioles de forma no controlada.⁴⁷

Así, mediante el anteriormente citado procedimiento general se preparó una pequeña librería de materiales de tipo $[AgM^2_x/Al_2O_3]$ constituidos por nanoagregados de especies de Ag junto con otro metal con propiedades de ácido de Lewis y/o carácter oxofílico como el V, Mo, W, Re, B, Sn y Ga (**Tabla 4. 1.**, entradas 1-7). Una vez sintetizados, los materiales fueron evaluados como catalizadores en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) a 90 °C y 40 bares de H_2 , utilizando *n*-heptano anhidro como disolvente y tamiz molecular de 4 Å como aditivo encargado de absorber el agua formada durante el proceso. Se decidió elegir a la *N*-metilftalimida (**1**) como sustrato de partida debido a su gran accesibilidad comercial y bajo precio, pero también al hecho de que la presencia del anillo de benceno suponía un desafío adicional en cuanto al control de la selectividad.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Tabla 4. 1. Contenido metálico real presente en los nanomateriales [M¹M²_x/Al₂O₃]

Entrada	[Material] ^a	Contenido metálico real ^b
1	[AgV _{1.7} /Al ₂ O ₃]	(3.9% Ag; 3.2% V)
2	[AgMo _{1.6} /Al ₂ O ₃]	(4.2% Ag; 5.8% Mo)
3	[AgW _{1.8} /Al ₂ O ₃]	(3.8% Ag; 11.7% W)
4	[AgRe _{1.4} /Al ₂ O ₃]	(4.1% Ag; 10.0% Re)
5	[AgB _{1.7} /Al ₂ O ₃]	(4.1% Ag; 0.7% B)
6	[AgSn _{1.7} /Al ₂ O ₃]	(3.6% Ag; 7.9% Sn)
7	[AgGa _{1.7} /Al ₂ O ₃]	(3.8% Ag; 4.9% Ga)
8	[PdRe _{1.6} /Al ₂ O ₃]	(3.3% Pd; 8.6% Re)
9	[PtRe _{1.6} /Al ₂ O ₃]	(5.8% Pt; 8.1% Re)
10	[FeRe _{1.3} /Al ₂ O ₃]	(1.9% Fe; 8.2% Re)
11	[CoRe _{1.2} /Al ₂ O ₃]	(3.5% Co; 13.5% Re)
12	[NiRe _{1.7} /Al ₂ O ₃]	(1.7% Ni; 8.2% Re)
13	[CuRe _{1.5} /Al ₂ O ₃]	(2.4% Cu; 9.7% Re)

^aLos materiales [M¹M²_x/Al₂O₃] han sido etiquetados acorde a la relación molar real determinada mediante ICP-AES. Todos los catalizadores fueron preparados con 0.4 mmoles de M¹, 0.8 mmoles de M² y 1 g de γ -Al₂O₃ soporte, calcinando a 600 °C durante 3 h bajo flujo de aire y con una rampa de 2 °C/min. ^bDeterminado por ICP-AES.

En estas condiciones y tras 4 h y 30 min de reacción, en general los materiales de tipo [AgM²_x/Al₂O₃] (M²_x = V_{1.7}, Mo_{1.6}, W_{1.8}, Re_{1.4}, B_{1.7}, Sn_{1.7} y Ga_{1.7}) mostraron de moderada a buena actividad para convertir la ftalimida **1**, y únicamente se detectaron como productos de reacción la hidroxilactama **2** y la isoindolinona **3** (**Figura 4. 2., a-g**). Así, los materiales bimetalicos [AgM²_x/Al₂O₃], con M² = V, B, Sn o Ga, no lograron generar isoindolinona **3** en ningún caso obteniéndose como producto el hemiaminal intermedio **2** (14 a 36% de rendimiento de CG de **2**); mientras que, materiales de tipo [AgM²_x/Al₂O₃], con M² = Mo, W y Re promovieron la formación de la isoindolinona **3** aunque con distintos rendimientos. En concreto, fue con el material [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] constituido por un (4.1% Ag y 10.0% Re, en peso), con el que se obtuvo un 61% de rendimiento de producto deseado **3** con un 95% de selectividad (medido por cromatografía de gases (CG) donde *n*-dodecano se empleó como patrón interno de la reacción). Por el contrario, los materiales [AgMo_{1.6}/Al₂O₃] (4.2% Ag y 5.8% Mo, en peso) y [AgW_{1.8}/Al₂O₃] (3.8% Ag y 11.7% W, en peso), dieron lugar únicamente a un 3 y 14% de **3**, respectivamente.

Siguiendo con el proceso de diseño de un material nanoestructurado de tipo [M¹M²/soporte] compuesto por los centros activos óptimos para llevar a cabo la

hidrodeshidrogenación de la imida **1**, el siguiente paso fue preparar distintos materiales de tipo $[M^1Re_x/Al_2O_3]$, en los cuales M^1 correspondía a especies metálicas con reportada naturaleza para activar/disociar hidrógeno molecular ($M^1 = Pd, Pt, Fe, Co, Ni$ y Cu , **Tabla 4. 1.**, entradas 8-13). La evaluación de la actividad catalítica de estos materiales en la reacción test (hidrogenación de la imida **1**) generó resultados dispares. Por un lado, los materiales basados en metales no nobles resultaron totalmente inactivos, mientras que el empleo de materiales bimetalicos constituidos por metales nobles junto con el Re , tales como el Pd y el Pt , aunque demostraron una gran conversión de la imida **1**, se observó una pérdida total de la selectividad hacia la reducción indeseada del anillo aromático presente (**Figura 4. 2., h e i**). En concreto, el material $[PdRe_{1.4}/Al_2O_3]$ (3.3% Pd y 8.6% Re , en peso) generó la isoindolinona **3** con un rendimiento del 53% junto con un 47% de la hexahidroftalimida **4**. Por su parte, en presencia del nanomaterial $[PtRe_{1.6}/Al_2O_3]$ (5.8% Pt y 8.1% Re , en peso), se observó una conversión total de la imida **1** pero todos los compuestos observados después de la reacción contenían el anillo de benceno de la ftalimida **1** de partida hidrogenado, siendo el producto mayoritario observado la hexahidroftalimida **4** (85%) y, detectándose en menor medida, la hexahidroisoindolinona **5**, generada en un 15% de rendimiento. De estos resultados preliminares se puede concluir que, tras evaluar la actividad catalítica de todos los nanomateriales preparados en la hidrogenación de la imida **1**, la combinación bimetalica de especies soportadas de Ag y Re , muestra un gran potencial de aplicación para promover de forma selectiva la hidrodeshidrogenación de imidas a lactamas. Cabe resaltar que el sistema catalítico muestra una selectividad total a la rotura del enlace (C-O) (siendo inexistente la hidrogenólisis C-N del grupo imida) y que, en todo momento, presenta una total tolerancia a la hidrogenación indeseada del anillo de benceno presente en la imida **1**. Hasta ahora, los sistemas sólidos nanoestructurados basados en especies soportadas de plata promovían exclusivamente la rotura del enlace (C-N) en amidas/imidas,^{37, 47} por lo que estos resultados, ofrecen ya un nuevo camino de investigación muy interesante como punto de partida de nuestro estudio.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

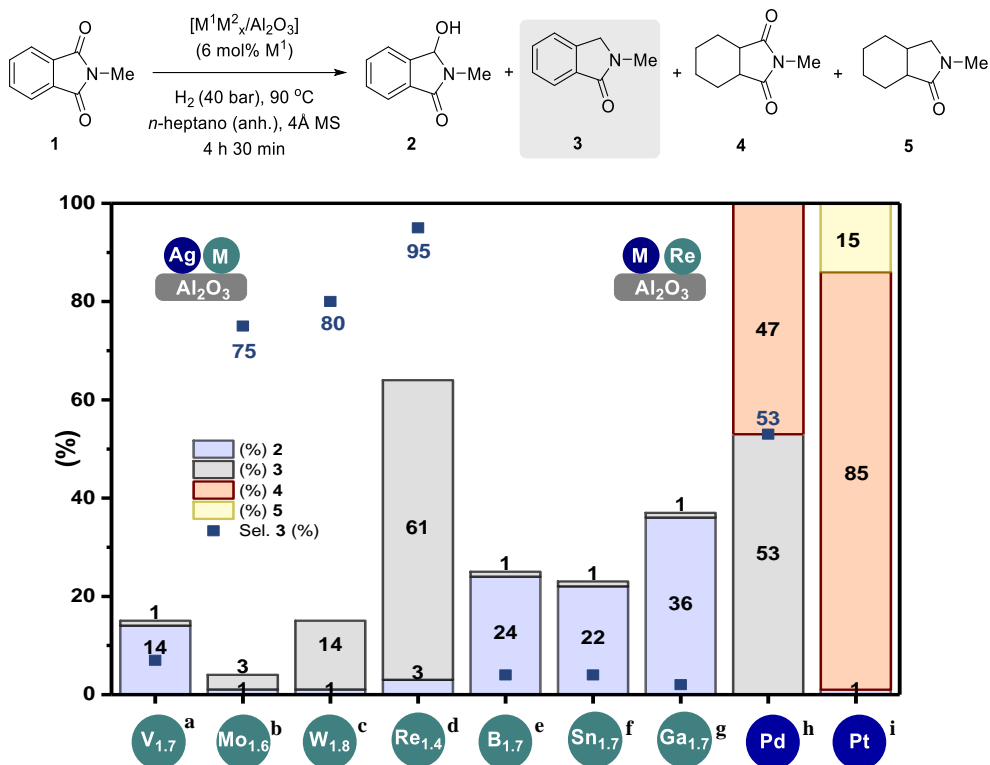


Figura 4. 2. Evaluación de la influencia de la combinación bimetalica M^1 - M^2 en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**), en presencia de nanomateriales de tipo $[M^1M^2_x/Al_2O_3]$, donde *x* representa la relación molar M^2/M^1 real calculada mediante ICP-AES. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), material $[M^1M^2_x/Al_2O_3]$ (6 mol% M^1), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg), y *n*-heptano anhidro como disolvente (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H_2 durante 4 h 30 min. La conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3**, **4** y **5**, y la selectividad de **3** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. A partir de ahora se da el contenido metal real de cada material, y la relación molar con la cual se etiquetan. ^a(3.9% Ag, 3.2% V), [AgV_{1.7}]. ^b(4.2% Ag, 5.8% Mo), [AgMo_{1.6}]. ^c(3.8% Ag, 11.7% W), [AgW_{1.8}]. ^d(4.1% Ag, 10.0% Re), [AgRe_{1.4}]. ^e(4.1% Ag, 0.7% B), [AgB_{1.7}]. ^f(3.6% Ag, 7.9% Sn), [AgSn_{1.7}]. ^g(3.8% Ag, 4.9% Ga), [AgGa_{1.7}]. ^h(3.3% Pd, 8.6% Re), [PdRe_{1.4}]. ⁱ(5.8% Pt, 8.1% Re), [PtRe_{1.6}].

4.3.1.2. Estudio del soporte en nanomateriales de tipo [AgRe_x/soporte]

Tras comprobar que la combinación bimetálica [Ag-Re] soportada sobre γ -Al₂O₃ mostraba una gran selectividad hacia la formación de la lactama **3** mediante una hidrogenación de la ftalimida **1**, quisimos estudiar el efecto que tendría sobre la actividad catalítica del material final la naturaleza de la matriz sólida empleada como soporte de los nanoagregados bimetálicos. La selección del soporte sólido encargado de albergar las entidades metálicas en superficie resulta un parámetro crítico a la hora de desarrollar un material estructurado adecuado para promover procesos hidrogenativos de derivados de ácido carboxílico y de otros compuestos polares en general. En primer lugar, resulta muy importante la capacidad del soporte para estabilizar los sitios activos metálicos requeridos. Adicionalmente, la matriz sólida debe facilitar el conocido como H₂ *spillover* a través de su superficie. Este fenómeno se basa en la migración de especies reactivas de hidrógeno molecular (H₂) desde el sitio activo, generalmente constituido por un centro metálico, donde ocurre la quimisorción y disociación del mismo, hacia otras zonas en las cuales no podría tener lugar dicho proceso, bajo condiciones de reacción específicas.⁴⁸ Este efecto resulta especialmente interesante en el tipo de materiales que nos ocupan en esta tesis, ya que en un contexto de bimetalismo la generación *in situ* de centros metálicos de bajo estado de oxidación mediante la cooperación entre ambos metales puede ser clave. En el caso de materiales de tipo [M¹Re/soporte], se ha determinado que las especies de Re combinadas con especies de otro metal capaz de disociar eficientemente el H₂ se reducen a menor temperatura que en ausencia de este metal y, por tanto, la generación de las especies de Re catalíticamente activas se encuentra favorecida.^{49, 50} Además, los soportes sólidos no suelen únicamente actuar como estabilizantes de los nanoagregados metálicos, sino que también, la naturaleza inherente de las propias especies superficiales presentes en los mismos puede jugar en ocasiones un papel clave. Por ejemplo, en procesos de activación hidrogenativa de enlaces tipo amida, se ha demostrado que la actividad del sistema catalítico puede ser directamente proporcional a la interacción de las especies ácidas del soporte con el enlace (C=O) de la amida.⁵¹ Análogamente, y considerando el mecanismo general propuesto para la hidrogenación de grupos imida, puede entenderse la necesidad de que el soporte incluya sitios ácidos definidos, tanto para promover la activación de la ftalimida **1**, como para guiar la selectividad del intermedio **2** a la lactama **3**.

Para ver el efecto que ejerce la matriz sólida que constituye el nanomaterial estudiado en la actividad catalítica relativa a la hidrogenación de la imida **1**, se prepararon una serie de nanomateriales basados en Ag y Re sobre matrices sólidas de diversa naturaleza, [AgRe_x/soporte], manteniendo siempre una relación molar teórica [Re/Ag = 2] (**Tabla 4. 2.**). Una vez determinado el contenido metálico real mediante la técnica de ICP-AES, se pudo establecer que, en general, para todos los materiales sintetizados se mantenía una relación molar real entre [AgRe_{0.9}] y [AgRe_{1.6}], la cual, debido a la volatilidad de las

especies oxidadas de renio generadas en ambiente oxidante a altas temperaturas resultaba imposible de controlar en el proceso de síntesis del material.

Una vez sintetizados, los materiales de tipo [AgRe_x/soporte] se evaluaron como catalizadores en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) bajo las condiciones de reacción previamente descritas (**Figura 4. 3.**). Tras 14 h de reacción, los mejores resultados se obtuvieron en presencia del material [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (**Figura 4. 3., a**) (89% de lactama **3** con una selectividad del 99%). Otros materiales constituidos por soportes inorgánicos considerados ácidos o anfóteros como TiO₂, SiO₂, ZrO₂, Nb₂O₅, zeolita H-BETA (Si/Al = 10.5), ZnO o CeO₂ dieron resultados moderados de lactama **3** (12-53% rendimiento, **Figura 4. 3., b-h**). La falta total de actividad catalítica en el caso del material [AgRe_{1.6}/MgO] (**Figura 4. 3., i**), confirmó que los sitios ácidos del soporte podrían estar jugando un papel clave en la activación de la imida **1** de cara a su hidrogenación. Cabe destacar que, en general, la selectividad mostrada hacia la formación de la lactama **3** fue excelente para todos los materiales [AgRe_x/soporte]. Estos resultados quizás podrían estar indicando que la matriz sólida soporte no participa de manera directa en la transformación hidrogenativa de la hidroxilactama **2** a la lactama **3**, dejando entrever, por tanto, que esta etapa sea una parte de un proceso que dependa de las especies [Ag-Re] estabilizadas sobre el mismo.

Tabla 4. 2. Contenido metálico en los nanomateriales [AgRe_x/soporte]

Ent.	[Material] ^a	Contenido metálico real ^b
1	[AgRe _{1.4} /Al ₂ O ₃]	(4.1% Ag; 10.0% Re)
2	[AgRe _{0.9} /TiO ₂]	(3.9% Ag; 6.7% Re)
3	[AgRe _{0.9} /SiO ₂]	(4.3% Ag; 6.6% Re)
4	[AgRe/ZrO ₂]	(4.3% Ag; 8.0% Re)
5	[AgRe _{0.7} /Nb ₂ O ₅] ^c	(3.2% Ag; 4.0% Re)
6	[AgRe _{1.2} /H-BETA] ^d	(4.1% Ag; 8.2% Re)
7	[AgRe/ZnO]	(4.3% Ag; 8.0% Re)
8	[AgRe _{0.9} /CeO ₂]	(4.3% Ag; 6.8% Re)
9	[AgRe _{1.6} /MgO]	(4.0% Ag; 10.6% Re)

^aLos materiales [AgRe_x/soporte] han sido nombrados acorde a la relación molar determinada mediante ICP-AES. Todos los catalizadores fueron preparados con 0.4 mmoles de [Ag(acac)], 0.8 mmoles de [NH₄ReO₄] y 1 g de γ-Al₂O₃, calcinando a 600 °C durante 3 h y con una rampa de 2 °C/min. ^bDeterminado por ICP-AES. ^cLa muestra debió de ser filtrada previamente a su medida. ^dSe utilizó una zeolita H-BETA con una relación Si/Al = 10.5.

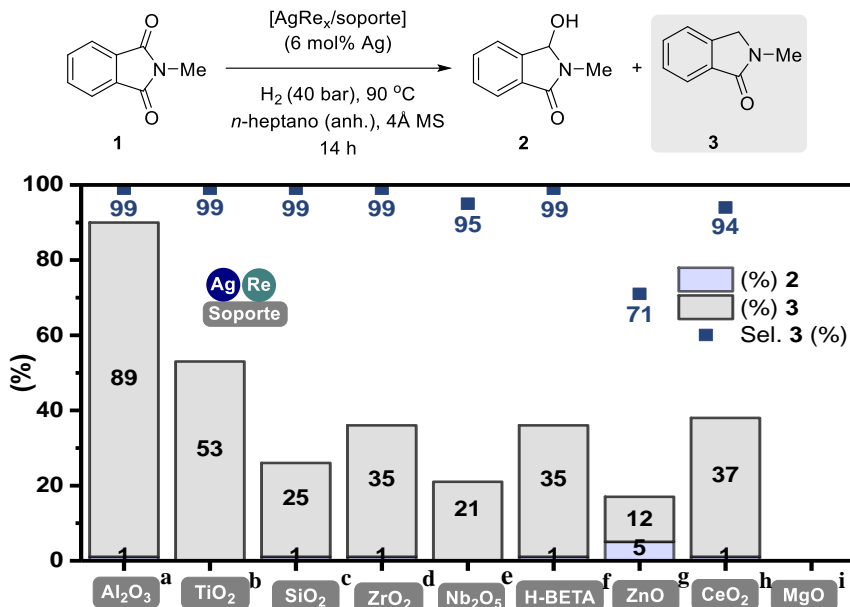


Figura 4. 3. Estudio de la influencia del soporte en la actividad catalítica mostrada por nanomateriales de tipo [AgRe_x/soporte] en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**), donde x representa la cantidad de metal real determinada mediante ICP-AES. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), material [AgRe_x/soporte] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg), y *n*-heptano anhidro como disolvente (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 14 h. La conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad de **3** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. A partir de ahora se da el contenido metal real de cada material, y la relación molar con la cual se nombra. ^a (4.1% Ag, 10.0% Re), [AgRe_{1.4}]. ^b (3.9% Ag, 6.7% Re), [AgRe_{0.9}]. ^c (4.3% Ag, 6.6% Re), [AgRe_{0.9}]. ^d (4.3% Ag, 8.0% Re), [AgRe]. ^e (3.2% Ag, 4.0% Re), [AgRe_{0.7}]. ^f (4.3% Ag, 8.2% Re), [AgRe_{1.2}]. Se utilizó una zeolita BETA en su forma protónica con una relación [Si/Al = 10.5]. ^g (4.3% Ag, 8.0% Re), [AgRe]. ^h (4.3% Ag, 6.8% Re), [AgRe_{0.9}]. ⁱ (4.0% Ag, 10.6% Re), [AgRe_{1.6}].

4.3.2. Optimización de otros parámetros catalíticos

4.3.2.1. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del nanomaterial [AgRe_{1.4}/Al₂O₃]

Una vez demostrado que [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (sintetizado mediante una etapa de calcinación en flujo de aire a 600 °C durante 3 h y una rampa térmica de 2 °C/min) era hasta ahora el material catalíticamente óptimo para llevar a cabo la hidrogenación de la imida **1** a la lactama **3**, nos interesamos en estudiar como influiría en la actividad catalítica de la reacción, el tratamiento térmico aplicado en la síntesis del material en cuestión. Cabe destacar que por norma general, un aumento de la temperatura aplicada en la etapa de tratamiento térmico de un determinado material (bien sea calcinación, pirólisis o

reducción) suele promover la sinterización de las especies de nanoagregados metálicos y provocar una disminución del área superficial.⁵² Adicionalmente, cambios sustanciales en dicha etapa de tratamiento térmico pueden modificar las propiedades de las especies superficiales tanto de los agregados metálicos soportados como de la propia matriz sólida. De hecho, después de someter un material a un proceso de calcinación suelen predominar los estados de oxidación de alta valencia. No obstante, si en dicho tratamiento térmico se sustituye el oxígeno por hidrógeno las especies metálicas del nanomaterial en un estado de valencia menor suelen ser las predominantes. Por ello, la selección del proceso térmico aplicado resulta de vital importancia para controlar y moldear las propiedades físico-químicas de los centros activos que constituyen la superficie del material para que lo conviertan en un catalizador eficiente frente a la reacción de interés.

Para el caso concreto que nos ocupa, cabe resaltar que está descrita la formación de especies soportadas y altamente dispersas de Re^{7+} bajo atmósfera de aire a elevadas temperaturas,⁵³⁻⁵⁵ pero también óxidos mixtos de Re e incluso especies de renio en fase metálica bajo corriente reductiva a temperaturas entre 300 y 700 °C.⁵⁵ Por otro lado, después de un proceso de calcinación a relativamente altas temperaturas, las especies de Ag suelen encontrarse en forma catiónica (Ag^+),^{37, 47} sin embargo, debido a su gran tendencia a la reducción, es conocida la formación de nanopartículas de Ag^0 en flujos de H_2 a temperaturas entre 50 y 150 °C,^{56, 57} e incluso fotoquímicamente a temperatura ambiente simplemente por exposición a la luz.⁵⁶ Adicionalmente, también se ha visto que el soporte sufre modificaciones frente a estos fenómenos. A modo de ejemplo, en el caso de la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ se ha observado que cuanto mayor es la temperatura de calcinación aplicada se genera un mayor número de sitios ácidos de Lewis tipo Al^{3+} debido a una deshidroxilación parcial de la superficie.⁵⁸

Con la finalidad de profundizar en cómo afectaría a la actividad de nuestro sistema catalítico [$\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3$], la etapa de tratamiento térmico aplicada en la síntesis, se estudió el efecto de diferentes tipos de tratamiento térmico y se evaluó la actividad de las diferentes versiones del material tipo [$\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3$] obtenidas en la hidrogenación de **1** (**Tabla 4.3.**). Es importante destacar que todos los tratamientos se llevaron a cabo sobre el material de forma *ex situ* bajo flujo de gases mediante el empleo de hornos tubulares, y que, para asegurar la reproducibilidad de los experimentos, estos estudios fueron realizados sobre el mismo *batch* de material.

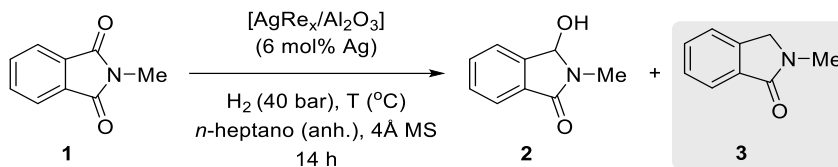
En primer lugar, se comprobó el efecto que tenía en la actividad catalítica del material, la sustitución del aire por nitrógeno o hidrógeno en la etapa de tratamiento térmico de su síntesis (**Tabla 4.3.**, entradas 1-4). Comparando con los resultados obtenidos con el material de Ag-Re sintetizado mediante calcinación en flujo de aire a 600 °C empleado hasta el momento (89% de rendimiento de **3** y 96% de selectividad) (**Tabla 4.3.**, entrada 1), la aplicación de un tratamiento térmico bajo atmósfera de nitrógeno (pirólisis) generó un material Ag-Re que mostró una pérdida de actividad considerable (70% de

rendimiento de **3**), aunque mantuvo intacta la selectividad hacia el producto deseado (**Tabla 4.3.**, entrada 2). De manera análoga, la aplicación en la síntesis de un proceso térmico en presencia de hidrógeno (a dos temperaturas diferentes de 450 °C y 150 °C), generó versiones del nanocatalizador con una actividad catalítica más pobre, 52 y 72% de **3**, respectivamente (**Tabla 4.3.**, entradas 3 y 4). La aplicación de diversas combinaciones de ambos procesos consecutivos de tratamiento térmico (calcinación/reducción o pirólisis/reducción) condujo también a materiales con menor actividad catalítica en comparación con la versión del material solo calcinado a 600 °C (**Tabla 4.3.**, entradas 5-8). Tras esto, el estudio de la hidrogenación de **1** a 70 °C y 40 bares de H₂ en presencia de versiones del material obtenidas bajo tratamiento de calcinación de entre 300 y 700 °C dio como información que el material calcinado a 500 °C generaba la mejor actividad y selectividad a **3**, decreciendo notablemente esta última a temperaturas de calcinación > 500 °C, y que, además, la rampa de calcinación de 2 °C/min empleada hasta ahora en la síntesis del material, resultaba óptima en comparación con las otras rampas de calcinación estudiadas (**Tabla 4.3.**, entradas 9-16).

Considerando todos los resultados obtenidos, el mejor tratamiento térmico del nanomaterial [AgRe_{1,4}/Al₂O₃] implica la calcinación en flujo de aire a 500 °C, con una rampa de 2 °C/min (**Tabla 4.3.**, entrada 11). Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, de ahora en adelante, para llevar a cabo la síntesis de todos los materiales catalíticos se han aplicado las citadas condiciones de tratamiento térmico.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Tabla 4. 3. Estudio de la influencia del tratamiento térmico de los nanomateriales tipo [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] en su actividad catalítica en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**).



Ent. ^a	Tratamiento	T (°C)	Conv. 1 (%) ^b	2 (%) ^b	3 (%) ^b	Sel. 3 (%) ^b
1	Calcinado a 600 °C ^c	90	91	1	89	99
2	Pirrolizado a 600 °C	90	72	2	70	97
3	Reducido a 450 °C	90	52	0	52	>99
4	Reducido a 150 °C	90	70	1	70	99
5	Ent. 1 + red. a 450 °C	90	51	4	51	92
6	Ent. 1 + red. a 150 °C	90	77	3	77	96
7	Ent. 2 + red. a 450 °C	90	48	4	48	92
8	Ent. 2 + red. a 150 °C	90	70	3	70	96
9	Calcinado a 300 °C ^d	70	54	4	54	93
10	Calcinado a 400 °C ^e	70	53	3	53	94
11	Calcinado a 500 °C	70	70	4	66	94
12	Calcinado a 600 °C ^f	70	71	20	51	72
13	Calcinado a 700 °C ^g	70	71	23	48	68
14	Calcinado a 500 °C ^h	70	56	2	56	96
15	Calcinado a 500 °C ⁱ	70	53	3	52	94
16	Calcinado a 500 °C ^j	70	52	2	52	96

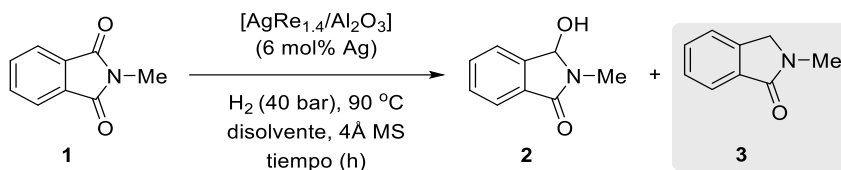
^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [AgRe_x/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (20 μL), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg) y *n*-heptano anhidro (1 mL) a 40 bares de H₂ y a la temperatura indicada durante 14 h. ^bLa conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad de **3** fueron calculados con CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. ^cResultado de ICP-AES [4.1% Ag, 9.4% Re], [AgRe_{1.3}]. ^dResultado de ICP [4.1% Ag, 9.4% Re], [AgRe_{1.3}]. ^eResultado de ICP-AES (4.1% Ag, 10% Re), [AgRe_{1.4}]. ^f(4.1% Ag, 9.4% Re), [AgRe_{1.3}]. ^g(4.0% Ag, 8.7% Re), [AgRe_{1.3}]. ^hRampa de calcinación de 1°C/min. ⁱRampa de calcinación de 5 °C/min. ^jRampa de calcinación de 10 °C/min.

4.3.2.2. Estudio del efecto del disolvente

Tras optimizar varios parámetros de la síntesis del material catalítico, en este punto quisimos llevar a cabo el estudio acerca del efecto que tendría el disolvente empleado en la actividad catalítica del material [AgRe_{1,4}/Al₂O₃] para la hidrogenación de la imida **1** (**Tabla 4. 4.**).

El estudio del efecto de disolventes fue realizado bajo las condiciones estándar de reacción (90 °C y 40 bares de H₂) (**Tabla 4. 4.**, entradas 1-8). Después de 5 h, el empleo de *n*-heptano (disolvente usado hasta ahora) generó la isoindolinona **3** con un rendimiento del 64% y una selectividad del 97% (**Tabla 4. 4.**, entrada 1). El empleo de disolventes polares apróticos tipo éter, generó resultados dispares. Mientras con el 1,4-dioxano únicamente se generó un < 5% de **3** (**Tabla 4. 4.**, entrada 2), otros éteres como el 2-MeTHF y el ciclopentilmetil éter (CPME) resultaron altamente eficientes para obtener la lactama **3** (51 y 68% de **3**, respectivamente), mejorando los resultados obtenidos en presencia de *n*-heptano (**Tabla 4. 4.**, entradas 3 y 4). En presencia de disolventes de naturaleza aromática, como el α,α,α -trifluorotolueno (TFT) y tolueno en ningún momento se observó una mejora sustancial respecto al empleo de *n*-heptano (**Tabla 4. 4.**, entradas 5 y 6). Cabe destacar que, el uso de un disolvente polar prótico como el MeOH, llevó consigo una pérdida total de la selectividad hacia la formación de la isoindolinona **3** además de una considerable baja actividad (**Tabla 4. 4.**, entrada 7). Este hecho podría ser atribuido a la estabilización de la ω -hidroxilactama intermedio **2** a través de enlaces de hidrógeno, pero principalmente, a la posibilidad de que los sitios activos altamente oxofílicos constituidos por óxidos de Re presentes en el nanomaterial [AgRe_{1,4}/Al₂O₃] se encuentren saturados, de manera que, se pueda estar impidiendo la coordinación del grupo OH del intermedio **2** a dichos centros específicos. Finalmente, los tres mejores disolventes (*n*-heptano, 2-MeTHF y CPME) se compararon a tiempos largos de reacción de 16 h (**Tabla 4. 4.**, entradas 8-10). Entre todos ellos, el CPME dio lugar a los mejores resultados (94% de **3** con un 99% de selectividad), por lo que se eligió este disolvente para experimentos catalíticos posteriores.

Tabla 4. 4. Estudio del efecto del disolvente en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) en presencia del nanomaterial [AgRe_{1.4}/Al₂O₃].



Entrada ^a	Disolvente	t (h)	Conv. 1 (%) ^b	2 (%) ^b	3 (%) ^b	Sel. 3 (%) ^b
1	<i>n</i> -Heptano (anh.)	5	66	2	64	97
2	1,4-Dioxano	5	7	3	4	75
3	2-MeTHF	5	58	7	51	88
4	CPME (anh.)	5	70	2	68	97
5	TFT	5	11	1	10	91
6	Tolueno (anh.)	5	49	3	46	94
7	MeOH (anh.) ^c	5	13	13	0	0
8	<i>n</i> -Heptano (anh.)	16	92	1	91	99
9	2-MeTHF	16	50	10	40	80
10	CPME (anh.)	16	95	1	94	99

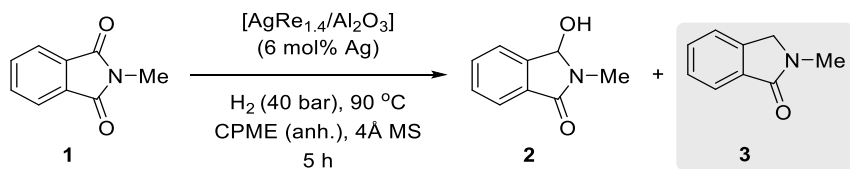
^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (20 μL), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg) y 1 mL del disolvente indicado a 40 bares de H₂ y 90 °C durante 5 o 16 h. ^bLa conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad de **3** fueron calculados con CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. ^cSe utilizó MeOH secado previamente con tamiz molecular de 4 Å. CPME = Ciclopentil metil éter. TFT = α, α, α-Trifluorotolueno (anh.).

4.3.2.3. Estudio de la carga metálica del nanomaterial [Ag_xRe_y/Al₂O₃] manteniendo una relación molar teórica (y/x = 2)

El porcentaje de carga metálica sobre la superficie de un material nanoestructurado puede resultar un parámetro crítico en la actividad catalítica del material final. Generalmente, un aumento de la misma suele llevar asociado un incremento del grado de agregación y, por tanto, un menor porcentaje de especies metálicas queda expuesto a la superficie, con la consiguiente pérdida de eficiencia metálica dado que existe una menor disponibilidad relativa de centros activos.⁵² Adicionalmente, debido a las interacciones metal-soporte, durante el proceso de anclaje se eliminan de la superficie del catalizador centros que pueden resultar catalíticamente imprescindibles. Este fenómeno es especialmente importante, cuando los soportes no son inertes, y tienen su propia función dentro del ciclo catalítico.⁵⁷

Por ello, en este punto del estudio de la optimización de nuestro material óptimo de Ag-Re, quisimos evaluar como influiría en la actividad catalítica para promover la hidrogenación de **1**, la variación en el porcentaje metálico en peso depositado sobre la superficie de la γ -Al₂O₃. Con esta finalidad, se prepararon dos materiales adicionales de tipo [Ag_xRe_y/Al₂O₃] en los cuales se mantuvo constante la relación molar teórica de los precursores de Ag y Re durante su síntesis ($[y/x] = 2$), compuestos por el doble y la mitad de contenido metálico total. Una vez preparados, se determinó el porcentaje metálico en peso de ambos mediante ICP-AES (Tabla 4. 5.). Cabe destacar que, si se compara con el material utilizado hasta el momento [AgRe_{1.4}/Al₂O₃], se observó una pequeña variación en la relación molar entre Ag y Re con las distintas cargas metálicas de los materiales. A medida que se aumentó el porcentaje en peso de especies metálicas en la superficie del material, se observó una disminución de la relación molar teórica Ag/Re, de manera que en el material menos cargado esta relación fue de 1.6 ([AgRe_{1.6}/Al₂O₃], 2.4% en peso de Ag, 5.9% en peso de Re) (Tabla 4. 5., entrada 1), mientras que disminuyó hasta 1.2 en el más cargado ([AgRe_{1.2}/Al₂O₃], 6.2% en peso de Ag, 13% en peso de Re) (Tabla 4. 5., entrada 2). Quizás esto puede atribuirse a la saturación de los sitios de anclaje de la γ -Al₂O₃, y, por lo tanto, a la formación de óxidos volátiles de Re⁷⁺ que provoquen una mayor pérdida de carga del mismo en el material final. El empleo de ambos materiales Ag-Re como catalizadores en la hidrogenación de **1** bajo condiciones estándar de reacción, generó peores resultados tanto de actividad como de selectividad en comparación con el material [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (cargado en un 4.1% en peso de Ag y 10% en peso de Re) que generaba un 68% de **3**, con una selectividad del 97% (Tabla 4. 5., entrada 3).

Tabla 4. 5. Estudio de la influencia de la carga metálica en materiales tipo [Ag_xRe_y/Al₂O₃], ($y/x = 2$) en su actividad catalítica en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**).



Entrada ^a	Nombre	Cont. metálico (%) ^b	Conv. 1 (%) ^c	2 (%) ^c	3 (%) ^c	Sel. 3 (%) ^c
1	[AgRe _{1.6} /Al ₂ O ₃]	[2.4% Ag, 5.9% Re]	56	8	48	86
2	[AgRe _{1.2} /Al ₂ O ₃]	[6.2% Ag, 13% Re]	26	3	23	88
3	[AgRe _{1.4} /Al ₂ O ₃]	[4.1% Ag, 10% Re]	70	2	68	97

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [AgRe_x/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (20 μ L), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg) y 1 mL de CPME a 40 bares de H₂ y 90 °C durante 5 h. ^bDeterminados mediante ICP-AES. ^cLa

conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad de **3** fueron calculados con CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

Hasta este punto, se ha demostrado que el material [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (con una relación molar teórica de [Re/Ag = 2], calcinado a 500 °C y 2 °C/min) resulta ser el sistema catalítico óptimo para llevar a cabo la hidrodesoxigenación de la imida **1** a la lactama **3**. A partir de ahora, nuestro interés se centrará en tratar de demostrar la existencia de algún tipo de cooperatividad entre ambos metales (Ag y Re) constituyentes del material, para así, tratar de explicar el funcionamiento del sistema catalítico al nivel más preciso posible entendiendo la potencial sinergia metálica existente (efecto cooperativo) y el papel que puede estar jugando cada uno de los metales por separado.

4.3.3. Estudios de cooperatividad Ag-Re

En este punto del estudio, quisimos evaluar la influencia de la presencia de ambos metales en el sistema óptimo y ver qué papel jugaba cada uno de ellos para llevar a cabo la hidrodesoxigenación de la imida **1**. Con esta finalidad, se prepararon los correspondientes sólidos monometálicos de Ag y Re con un porcentaje en peso similar al del sistema [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] (4.1% Ag, 10% Re). Mientras que el proceso de síntesis del material monometálico [Ag/Al₂O₃] transcurrió como se esperaba, siendo el porcentaje en peso de plata en el material final de 4.2%, en el caso del material de renio [Re/Al₂O₃], fue difícil controlar la cantidad de metal depositada tras el tratamiento de calcinación siendo esta de alrededor del 7.5% (según la técnica de ICP-AES). En presencia de plata, para una misma cantidad teórica de precursor de renio empleada en la síntesis, cabe recordar que permanece alrededor de un 10% de renio en el material final, indicando que la presencia de plata facilita que una mayor cantidad del renio se quede estabilizada sobre el soporte.

La evaluación catalítica de los sistemas [Ag/Al₂O₃] (4.2% Ag), [Re/Al₂O₃] (7.5% Re) y [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) se llevó a cabo bajo las condiciones estándar (90 °C y 40 bares de H₂) (**Figura 4. 4.**, parte de arriba). En estas reacciones se mantuvo fija la cantidad de metal total añadida en un 15 mol% de metal total (Ag-Re, Ag o Re) respecto a **1**, modificando para ello debidamente el peso de cada material añadido dado que en el material bimetálico [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] se ha añadido a lo largo de estudio al medio de reacción la cantidad adecuada para que exista un 6 mol% de Ag y un 9 mol% de Re respecto a la imida **1** de partida. Una vez transcurridas 4 h 30 min de reacción, en presencia de un 15 mol% del sistema [Ag/Al₂O₃] (4.2% Ag), se observó un 63% de conversión de **1**, siendo el producto principal de reacción, la ω -hidroxilactama intermedia **2** con un 41% de rendimiento. A parte, se formó un 21% de lactona **6** (ftalida) proveniente de la rotura del enlace (C-N) del hemiaminal intermedio **2**, seguida de ciclación con pérdida de la amina como grupo saliente. Este hecho, pone de manifiesto la ya conocida capacidad de la combinación [Ag-Al₂O₃] empleada para disociar H₂ y promover procesos que implican la activación hidrogenativa de amidas e

imidias, pero que no muestran selectividad alguna hacia la hidrodeseoxigenación del enlace tipo amida (rotura C-O).^{37, 47} En el caso de la reacción en presencia del material [Re(7.5%)/Al₂O₃] no se observó la formación de ningún producto. Dada la descrita habilidad de materiales constituidos por especies dispersadas de Re sobre matrices sólidas para participar en procesos de activación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico,^{55, 59} vimos interesante llevar a cabo un estudio adicional en cual el material monometálico de renio era activado antes de emplearlo en reacción mediante un tratamiento bajo flujo de H₂ *ex situ* a 150 °C, 280 °C y 600 °C. Aunque el material reducido *ex situ* a la menor temperatura (150 °C) continuó siendo inactivo, un aumento de la temperatura de reducción a la que fue sometido el sistema [Re/Al₂O₃] hasta 280 °C, originó un nuevo material que generó la lactama **3** con un 43% de rendimiento. Un tratamiento térmico de reducción del material hasta los 600 °C, llevo asociada una disminución en la actividad del mismo (34% de **3**). Cabe resaltar, que en las pruebas catalíticas en las que el material [Re/Al₂O₃] (7.5% Re) resultó moderadamente activo, la selectividad mostrada hacia **3** fue excelente (98% y 90%, respectivamente), manifestando la gran habilidad de los centros metálicos de Re para promover la hidrodeseoxigenación del enlace (C-O) del intermedio **2** (rotura del enlace C-O), una vez este se forma. La disminución de la actividad catalítica del material monometálico de renio reducido previamente a una mayor temperatura (600 °C vs 280 °C) podría ser atribuida entre otros factores a la necesidad de una existencia de cooperatividad entre especies de alta y baja valencia de Re, para aportar tanto propiedades de ácido de Lewis como de centro metálico activante de H₂, las cuales pueden no estar presentes al aplicar una temperatura de reducción *ex situ* demasiado extrema. A su vez, también es considerable el hecho de que al aplicar una mayor temperatura de reducción tenga lugar una mayor agregación de las especies metálicas presentes con el consiguiente empeoramiento de las propiedades catalíticas del material final. Finalmente, cuando la mezcla física de los materiales [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃], añadida en proporciones adecuadas para emular las cantidades de mol% empleadas con el sistema bimetálico [AgRe_{1.4}/Al₂O₃], fue utilizada como composite físico, se observó una actividad prácticamente idéntica a la observada con [Ag/Al₂O₃] (56% conversión de **1**). Sin embargo, la selectividad a la formación de la isoindolinona **3** fue mayor (40% de rendimiento). Esto confirmaría la actividad asociada a los materiales de Ag para activar la imida **1** frente a la hidrogenación inicial para dar el correspondiente intermedio **2**, y la gran influencia de las especies presentes de Re en conducir la selectividad de la reacción a la hidrogenación de **1** hacia la generación de la lactama **3**.

Análogamente, cuando se llevó a cabo el mismo estudio, pero empleando el hemiaminal **2** (intermedio para la formación de **3**) como sustrato de partida, se obtuvieron resultados similares (**Figura 4. 4.**, parte de abajo). La reacción de hidrogenación de **2**, en presencia del material monometálico [Ag/Al₂O₃], no generó compuesto **3** y únicamente se observó formación de lactona **6** (14%) y un 41% de imida **1**, cuya formación puede explicarse

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

según el principio de microreversibilidad de las reacciones químicas. Para el caso del material monometálico [Re/Al₂O₃] (reducido antes *ex situ* a 280 °C) se observó un 57% de lactama **3**, con una selectividad del 70%. Así, este sistema monometálico de Re resultó mucho menos eficiente para promover la formación de lactama **3** a partir de **2** que el sistema bimetalico [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] que generó, bajo las mismas condiciones, un 79% de **3** con una selectividad del 97%. De manera interesante, en presencia de la mezcla física de [Ag/Al₂O₃] y [Re(7.5%)/Al₂O₃] añadida en proporciones adecuadas, se observó como la eficiencia en promover el proceso de formación de la lactama **3** a partir de **2**, aunque transcurre con notable selectividad hacia **3** (82%), disminuye notablemente en comparación con el sistema bimetalico que integra ambas especies metálicas en su estructura (79% de rendimiento de **3** vs 27% de **3** en el caso del sistema en forma de mezcla física). Por lo tanto, tras este estudio se demuestra que nuestro sistema bimetalico [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] resulta mucho más eficiente para la formación de lactama **3**, en comparación con los otros sistemas relacionados estudiados, incluso habiendo aplicado a los mismos etapas previas de reducción *ex situ* a altas temperaturas o empleando cantidades absolutas en mol% de renio mayores (**Figura 4. 4.**). Adicionalmente, los notablemente peores resultados obtenidos para la obtención de la lactama **3** en presencia del composite [Ag/Al₂O₃]-[Re/Al₂O₃] resultan muy interesantes a nivel conceptual, ya que apuntan a un contacto íntimo entre las especies de Ag y Re para que pueda tener lugar un efecto cooperativo entre ambos más eficiente.

A la vista de estos resultados, en este punto es posible considerar varias hipótesis mecanísticas. La primera de ellas se basa en que, bajo atmósfera de H₂, mediante la adsorción disociativa del H₂ en centros activos de Ag, se podría estar promoviendo eficientemente la formación de las especies catalíticamente activas de Re, las cuales han mostrado ser relevantes para generar selectivamente la lactama **3** a partir de la hidrogenación de la ftalimida **1** cuando se lleva a cabo la reacción test en presencia del material [Re/Al₂O₃] previamente hidrogenado *ex situ*. A su vez, a raíz de los resultados obtenidos en presencia del material [Ag/Al₂O₃] o del composite [Ag/Al₂O₃]-[Re/Al₂O₃], otra de las hipótesis mecanísticas podría implicar la hidrogenación de **1** a **2** mediada por los centros activos de Ag, y una posterior evolución de **2** a **3** que podría ocurrir tanto de manera cooperativa entre ambos metales, o a través de especies reducidas de Re presentes. Cabe resaltar, que quizás, estén dándose una combinación de ambos escenarios. Todo esto, está en consonancia con los conceptos catalíticos comentados durante la introducción general, en cuanto al diseño racional de nanomateriales, en los cuales se intenta aprovechar las propiedades catalíticas de la Ag y el Re, para crear entornos sinérgicos en los cuales llevar a cabo procesos de activación hidredesoxigenativa de derivados de ácido carboxílico, en nuestro caso imidas.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

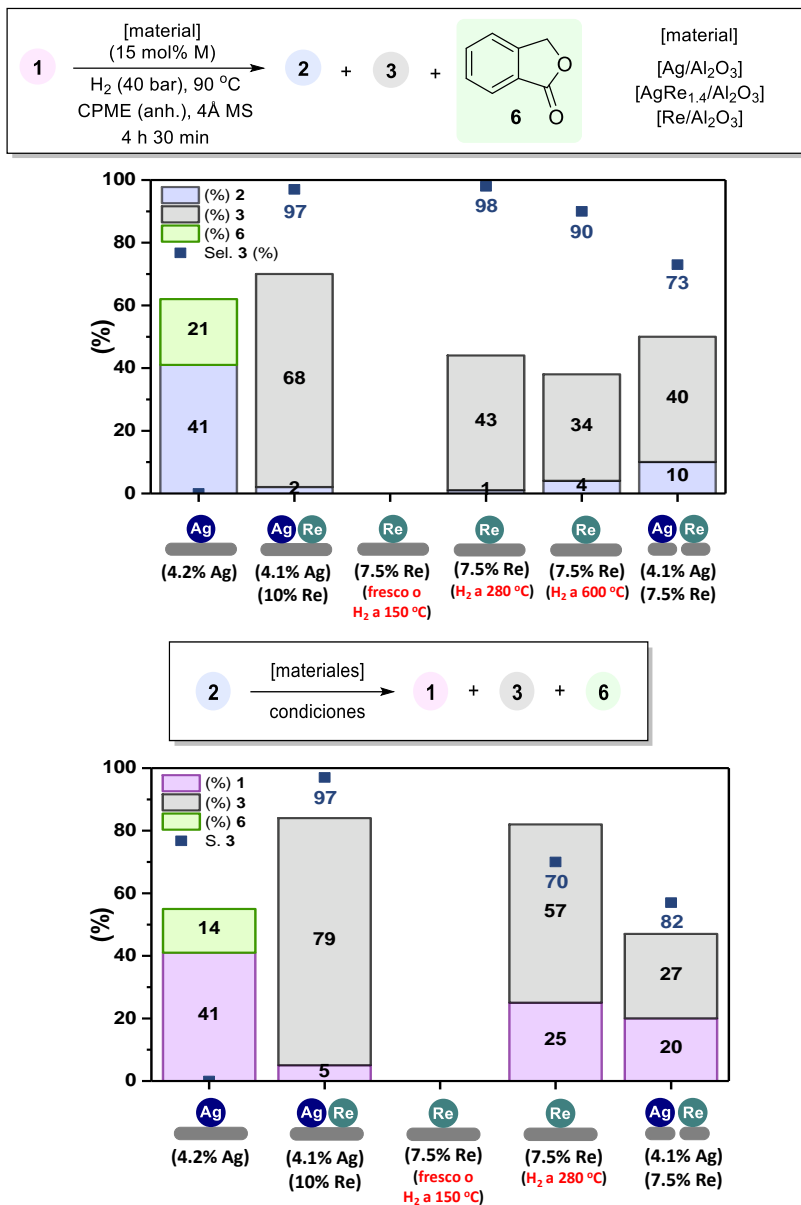


Figura 4. 4. Estudio de cooperatividad entre Ag y Re en la hidrogenación de *N*-metiltalimida (1) (arriba) o de 3-hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona (2) (abajo). Cuando se indica, el material monometálico [Re/Al₂O₃] fue hidrogenado *ex situ* bajo flujo de hidrógeno a distintas temperaturas (150, 280 y 600 °C). Debajo de cada representación de los materiales se indica el contenido metálico de los mismos medido por ICP-AES. Condiciones de reacción: 1 o 2 (0.25 mmol), catalizador (15

mol% de metal total), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg), y CPME anh. como disolvente (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 4 h 30 min. La conversión de **1** o **2**, los rendimientos de **1**, **2**, **3**, y **6**, y la selectividad de **3** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

4.3.4. Estudio de la influencia de la relación molar Ag/Re en la actividad catalítica de nanomateriales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃]

Como hemos podido demostrar, el material bimetalico [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] conteniendo de manera combinada las especies metálicas de plata y renio como constituyentes clave del mismo es un sistema sólido catalítico eficiente para promover la hidredesoxigenación de **1** a **3** de manera selectiva. En este punto del presente capítulo de tesis doctoral, nos resultó interesante estudiar en profundidad como influiría en la actividad catalítica del sistema, el cambio en la relación molar real Ag/Re del material final obtenido. Con dicha finalidad, se prepararon una serie de materiales [AgRe_x/Al₂O₃], en los cuales se mantuvo constante la cantidad de Ag (alrededor de 4-4.5% en peso), y se varió la cantidad en peso de Re depositada (entre 1.4-14.0%) (**Tabla 4. 6.**). Para determinar la cantidad de metal real en cada uno de los nuevos materiales se empleó la técnica de ICP-AES, y los sistemas se etiquetaron como [AgRe_x/Al₂O₃], en los cuales *x*, hace referencia a la relación molar real final entre el Re y la Ag depositada en el material final.

Tabla 4. 6. Contenido metálico en peso de los nanomateriales bimetalicos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] y los monometálicos [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃]

Entrada ^a	[Material] ^a	Cantidad de [NH ₄ ReO ₄] por síntesis (mmol) ^b	Contenido metálico real ^c
1	[Ag/Al ₂ O ₃]	0	(4.2% Ag)
2	[AgRe _{0.18} /Al ₂ O ₃]	0.1	(4.2% Ag, 1.4% Re)
3	[AgRe _{0.35} /Al ₂ O ₃]	0.2	(4.5% Ag, 2.7% Re)
4	[AgRe _{0.75} /Al ₂ O ₃]	0.4	(4.5% Ag, 5.8% Re)
5	[AgRe/Al ₂ O ₃]	0.6	(4.5% Ag, 7.5% Re)
6	[AgRe _{1.4} /Al ₂ O ₃]	0.8	(4.1% Ag, 10.0% Re)
7	[AgRe ₂ /Al ₂ O ₃]	3.2	(4.1% Ag, 14.0% Re)
8	[Re/Al ₂ O ₃]	0.8	(7.5% Re)

^a Los materiales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] han sido etiquetados considerando la relación molar real entre la Ag y el Re determinada mediante ICP-AES. ^b Todos los materiales fueron preparados mediante impregnación de 0.4 mmol de [Ag(acac)] y la cantidad indicada de [NH₄ReO₄] en 1 g de γ-Al₂O₃, y calcinados bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h, con una rampa térmica de 2 °C/min. ^c Determinado mediante ICP-AES.

Tras llevar a cabo el estudio catalítico comparativo de la serie de materiales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] para la reacción de interés, se encontró que la actividad para convertir la

imida **1**, y la selectividad hacia la formación de **3**, aumentaban linealmente con el aumento del contenido de Re en el material hasta alcanzar un máximo en la relación equimolar (1:1) entre Ag y Re, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (4.5% Ag y 7.5% Re). En presencia del citado sistema, a las 4 h y 30 min de reacción se obtuvo el mejor rendimiento de **3**, 74% vs el 68% obtenido con el sistema óptimo hasta ahora $[\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (Figura 4. 5., línea gris continua). Además, se determinó que la reacción transcurría con una selectividad del 97% a la formación de **3** (Figura 4. 5., línea azul continua). Cuando se exploraron relaciones molares con una proporción de Re mayor a la equimolar, se observaron valores elevados de selectividad para la formación de la lactama **3**, sin embargo, la actividad catalítica disminuyó drásticamente para el material $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (4.1% Ag, 14.0% Re), que dio lugar a **3** con tan solo un 20% de rendimiento (Figura 4. 5., línea gris continua).

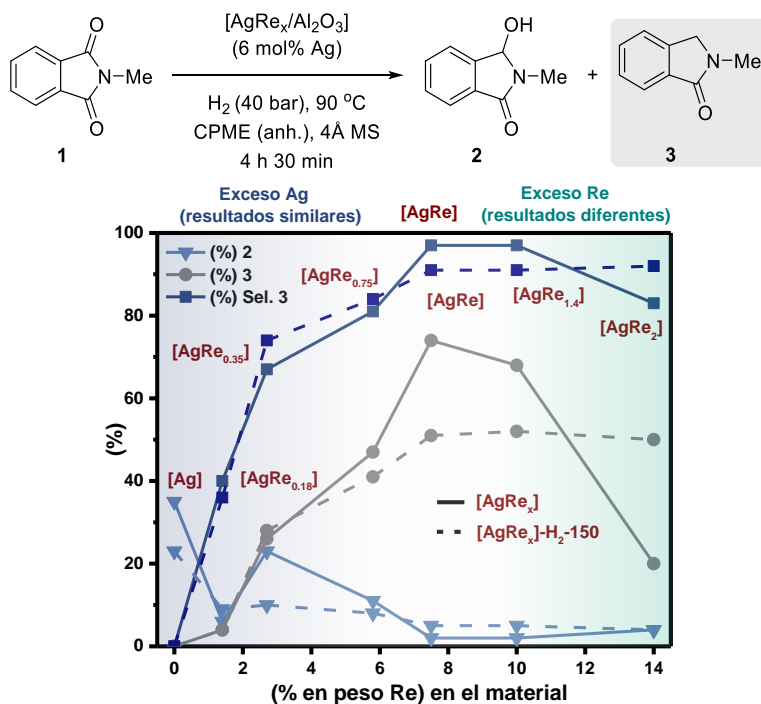


Figura 4. 5. Estudio de la influencia del contenido de Re (% en peso) en los nanomateriales de tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en la actividad/selectividad catalítica de la hidrogenación de **1** (líneas continuas). Estudio del efecto de la aplicación sobre cada material de un tratamiento *ex situ* previo bajo flujo de hidrógeno a 150 °C durante 2 h, utilizando una rampa de 2 °C/min antes de ser empleado en reacción (líneas discontinuas). En el eje x se muestra la cantidad real de Re determinada mediante la técnica de ICP-AES. Para cada material, en color rojo entre corchetes se da el nombre a la relación molar real entre el Ag y el Re. Condiciones de reacción: N-metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), catalizador tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

y 300 °C durante 3 h, 150 mg), y CPME anhidro como disolvente (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 4 h 30 min. La conversión de **1**, los rendimientos de **2** (triángulos azules) y **3** (círculos grises), y la selectividad de **3** (cuadrados azules oscuros) fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

En vista de los resultados representados por las líneas continuas de la **Figura 4. 5.**, se puede concluir que el material nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃] es el sistema de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] que muestra la mejor eficiencia catalítica en términos de actividad y selectividad para promover la hidredesoxigenación de la imida **1** a la lactama **3**. Para tener un conocimiento más profundo del comportamiento catalítico del sistema óptimo, se llevaron a cabo estudios cinéticos de la reacción a 90 °C y 40 bares de H₂ (condiciones estándar). Fue en este punto, cuando se observó la existencia de un periodo de inducción de 50 min, necesario para empezar a detectar conversión del producto de partida **1** (**Figura 4.6., a**). Este resultado sugería la posibilidad de que la etapa limitante del proceso podía implicar un proceso de activación hidrogenativa de los centros metálicos, el cual estuviese relacionado con la formación de las especies activas del material. Con el fin de evitar el periodo de inducción y comprobar esta hipótesis, se realizó un pretratamiento *ex situ* del material [AgRe/Al₂O₃] bajo flujo de H₂ a 150 °C durante 1 h (nombrado como [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150) y este material se evaluó cinéticamente en la reacción modelo. Es de destacar, que para este tratamiento reductivo se eligió una temperatura de 150 °C dado que en la bibliografía está descrita la reducción efectiva de especies de Ag⁺ incluso a temperaturas menores.^{56, 57} En cambio, la reducción de especies oxidadas de Re requiere de condiciones más fuertes,⁵⁵ de hecho, el material monometálico de renio reducido a 150 °C, nombrado como [Re/Al₂O₃]-H₂-150, no mostró actividad alguna. Sin embargo, hay que considerar un posible efecto cooperativo entre la Ag y el Re, que favorezca la formación de especies reducidas de Re a temperaturas menores (*e.g.* 150 °C) en los materiales [AgRe_x/Al₂O₃]-H₂-150 mediante un efecto de la Ag que genere una mayor reducibilidad de los centros de renio presentes.^{49, 50} Así, la evaluación cinética del material [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 en la hidrogenación de **1**, mostró la desaparición total del periodo de inducción, y además, el proceso tuvo lugar con una mayor velocidad inicial de formación de la isoindolinona **3** ($v_0 \mathbf{3} = 1.05\% \mathbf{3}/\text{min}$) en comparación con la obtenida con el material [AgRe/Al₂O₃] no reducido previamente a su empleo en reacción ($v_0 \mathbf{3} = 0.58\% \mathbf{3}/\text{min}$) (**Figura 4.6., b**).

Considerando que el periodo de inducción mostrado por el material [AgRe/Al₂O₃] en la hidrogenación de **1** desaparecería por completo al emplear el material reducido *ex situ* previamente [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, se decidió comparar de nuevo entre sí la actividad catalítica de todos los materiales [AgRe_x/Al₂O₃] habiendo sido estos previamente hidrogenados *ex situ* a 150 °C (**Figura 4. 5.**, líneas discontinuas). A partir de este punto, para hablar de los materiales sometidos a dicho proceso de hidrogenación *ex situ* los nombraremos como [AgRe_x/Al₂O₃]-H₂-150. Tras la evaluación catalítica de los mismos, se encontraron dos tendencias muy diferentes. De manera interesante, para relaciones

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

molares con exceso de plata [$\text{Ag} > \text{Re}$] (**Figura 4. 5.**, zona azul), se obtuvieron unos resultados prácticamente idénticos, tanto en actividad como en selectividad a la formación de **3** a los obtenidos en presencia de los materiales sin haber sido previamente hidrogenados, observándose mejores resultados a mayores proporciones de Re. Sin embargo, en el caso de materiales bimetalicos con una composición molar metálica equimolar o en exceso de renio [$\text{Ag} \leq \text{Re}$] (**Figura 4. 5.**, zona verde), los valores de rendimiento y selectividad de **3** se estabilizaron y no se observaron diferencias entre los distintos materiales, sugiriendo que la estructura y composición de los mismos es muy similar.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

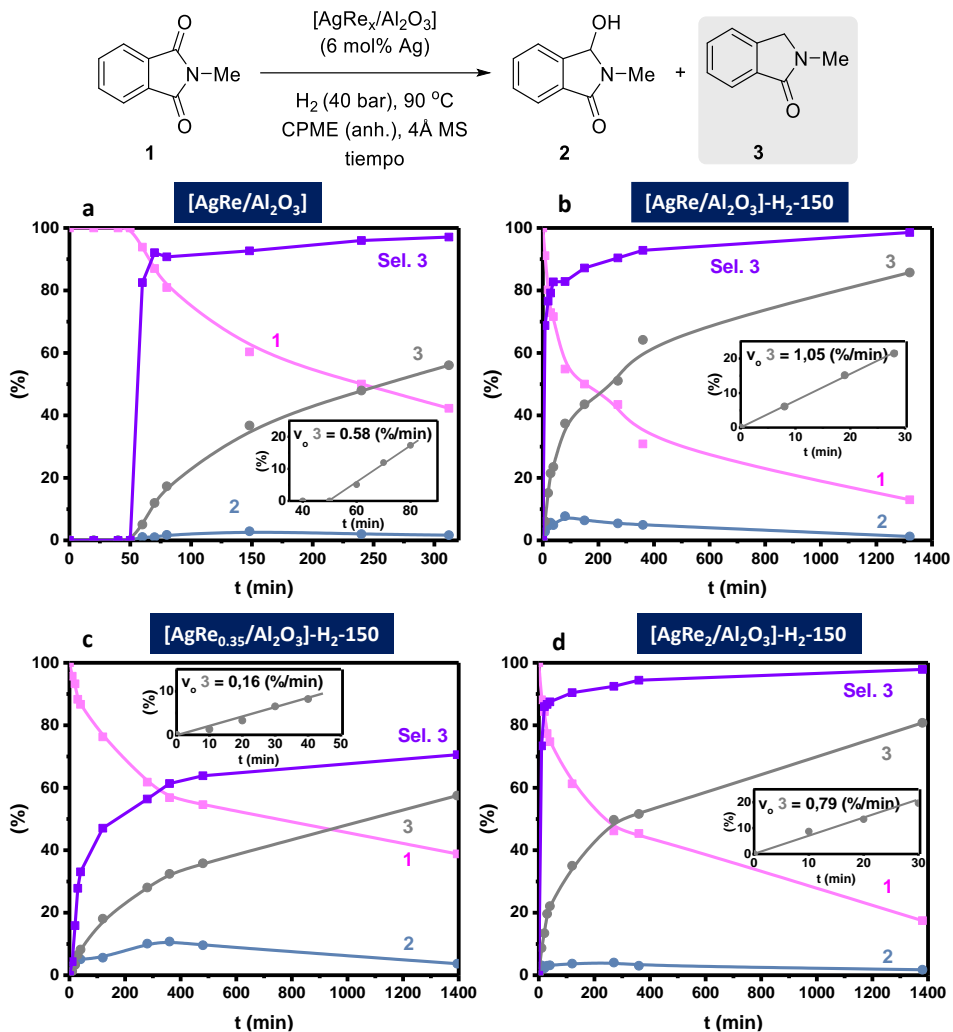


Figura 4. 6. Perfil cinético y cálculo de la velocidad inicial (*inset*) para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (1) a $90\text{ }^\circ\text{C}$ y 40 bares de H_2 en presencia del material $[AgRe/Al_2O_3]$ (a); y de materiales que previamente habían sido sometido a un proceso de hidrogenación *ex situ* a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h con una rampa de $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$: $[AgRe/Al_2O_3]-H_2-150$ (b), $[AgRe_{0.35}/Al_2O_3]-H_2-150$ (c) y $[AgRe_2/Al_2O_3]-H_2-150$ (d). Condiciones de reacción: *N*-metilftalimida (1) (0.75 mmol), catalizador, tamiz molecular de 4 \AA (previamente activado a vacío y $300\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, 150 mg), CPME anhidro (3 mL) a $90\text{ }^\circ\text{C}$ y 40 bares de H_2 . La conversión de 1 (cuadrados rosa), los rendimientos de 2 (círculos azules) y 3 (círculos grises), y la selectividad de 3 (cuadrados morados) fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. En todos los casos, para el cálculo de la velocidad inicial de formación de 3 se tuvieron en cuenta puntos con conversiones de 1 menores del 20%.

Con el objetivo de profundizar más en este fenómeno, se llevaron a cabo estudios cinéticos con toda la serie de materiales de tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$. A modo de ejemplo informativo, en la **Figura 4.6., c y d** se muestran los perfiles cinéticos completos obtenidos para la hidrogenación de **1** en presencia de $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ y $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, respectivamente, uno con una composición molar relativa de $[\text{Ag} > \text{Re}]$ y el otro con una relación molar $[\text{Ag} < \text{Re}]$. Los resultados obtenidos muestran la ausencia total de periodo de inducción, y, además, demuestran que la cantidad molar relativa de Re en el material tiene una gran influencia en el perfil cinético observado. La **Figura 4.7., a.** muestra resultados muy interesantes en este sentido. En ella, se representa la velocidad inicial de conversión de la imida **1** (v_0 **1**, cuadrados violeta), la velocidad inicial de formación de la isoindolinona **3** (v_0 **3**, círculos grises) y la selectividad cinética a **3** a bajas conversiones de **1**, definida como el cociente $[v_0$ **3** / v_0 **1**], vs el contenido de Re (% en peso) en el nanomaterial (incluido en el eje x) para la serie completa de nanomateriales bimetalicos $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ y los monometalicos seleccionados.

Para materiales sin Re, $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, o que contienen bajas cantidades del mismo en su formulación (e.g. 1.8% en peso de Re en $[\text{AgRe}_{0.18}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ o 2.7% en peso de Re en $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$) la eficiencia catalítica, tanto en actividad para convertir la imida **1** como en selectividad hacia el producto **3**, aumenta linealmente hasta llegar a un material con una relación Ag/Re equimolar, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (**Figura 4.7., a**, zona azul), como ya se ha visto anteriormente (**Figura 4.5.**). Estos resultados nos indican que, a bajas cantidades de Re en la composición del material, existe una gran diferencia entre las velocidades iniciales de conversión de la imida **1** (v_0 **1**) y de formación de la lactama **3** (v_0 **3**), lo que conduce a que la selectividad cinética al producto de interés **3** se encuentre en estos casos a valores de alrededor de 0.4-0.6 (**Figura 4.7., a**, zona azul, cuadrados azules). De estos resultados se podría deducir que las especies de Ag activas y accesibles superficialmente podrían estar implicadas en el paso de **1** a **2**, mientras que las especies de Re tendrían la función de convertir el intermedio tipo hemiaminal **2** en **3**.

Los resultados catalíticos obtenidos en presencia del sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y de materiales con mayor exceso relativo de renio respecto a la plata, dejaron patente que un aumento en la cantidad relativa de Re en el material más allá de la cantidad equimolar respecto a la plata no genera una mejora de los parámetros catalíticos (**Figura 4.7., a**, zona verde). De hecho, aunque la selectividad cinética hacia **3** sufre un ligero aumento desde el material Ag-Re equimolar hasta llegar al sistema $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (**Figura 4.7., a**, zona verde, cuadrados azules), probablemente debido a la presencia de más centros de Re que podrían ser causantes de promover la conversión de **2** a **3**, la actividad de dichos sistemas decrece (**Figura 4.7., a**, zona verde, cuadrados violeta). Esto podría atribuirse al hecho de que un exceso de centros inactivos de Re presentes en el material, hagan en cierto modo inaccesibles los centros de Ag encargados de la activación inicial del hidrógeno molecular y, adicionalmente, compitan con la coordinación de los sustratos.

Quizás esta pueda ser una explicación de la gran diferencia observada en las propiedades catalíticas que presentan los materiales de tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$, en función, tanto de la relación molar relativa entre ambos metales, como del tratamiento hidrogenativo *ex situ* a 150 °C.

Por otro lado, cuando se estudió el comportamiento cinético del material monometálico de Re hidrogenado *ex situ* a 280 °C, $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-280}$, este resultó ser más selectivo para hidrogenar **1** a **3**, en comparación con cualquier nanomaterial bimetalico $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$. Sin embargo, resultó ser mucho menos activo, incluso añadiendo un 12 mol% de Re (**Figura 4. 7., a**). En cuanto al comportamiento cinético de la mezcla física de $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}/[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ (**Figura 4. 7., a**), este composite generó la actividad más baja respecto a la conversión de la imida **1** de todos los estudiados, y fue el único sistema que, conteniendo Re, generó exclusivamente hidroxilactama **2** a tiempos cortos de reacción (< 50 min) como se puede observar en su perfil cinético (**Figura 4. 8.**). Estos resultados cinéticos ponen de manifiesto que no se alcanza una buena selectividad a la formación de **3** a tiempos iniciales del proceso, si no existe un contacto íntimo físico entre las especies de Ag y Re en el material.

Finalmente, la **Figura 4. 7., b** muestra el resultado de la hidrogenación de la imida **1** tras 14 h de reacción, bajo condiciones estándar, en presencia de cada uno de los materiales comentados previamente sometidos a un proceso de hidrogenación *ex situ*, incluyendo tanto los monometálicos, los bimetalicos como la mezcla composite. Como se observa, el sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ demostró ser el catalizador más eficiente para la obtención de **3** (86% de **3** con un 97% de selectividad). En referencia a la actividad catalítica para la conversión de **1**, esta volvió a aumentar hasta llegar a una relación equimolar de ambos metales en el material presente, sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ (**Figura 4. 7., b**, cuadrados violeta). Por su parte, la selectividad observada hacia la formación de **3** fue > 80% para todos los nanomateriales que contenían renio en su estructura, independientemente de la cantidad relativa presente del mismo, lo que podría servir para argumentar, que la formación de **3** desde **2** no sea el paso limitante del proceso (**Figura 4. 7., b**, cuadrados azules).

Llegados a este punto de la presente tesis doctoral, todos los estudios tanto de optimización de diseño del material como de evaluación catalítica nos han permitido demostrar como el material bimetalico $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ resulta ser el sistema catalítico más eficiente para llevar a cabo la hidrogenación selectiva de la imida **1** a la lactama **3**. Además, a la vista de los resultados catalíticos obtenidos empleando materiales con diversa composición metálica, se han podido plantear distintas hipótesis, aun sin estar sustentadas por estudios de caracterización de los sólidos empleados. Con el fin de encontrar correlaciones estructura-reactividad de distintos sistemas seleccionados, a continuación, se mostrarán y discutirán los resultados de las diferentes técnicas de caracterización estudiadas. Estos análisis nos han permitido obtener información

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

estructural muy valiosa de los diferentes sólidos preparados, que ha llevado a una mayor racionalización de los resultados obtenidos en catálisis en función de las propiedades fisicoquímicas de los centros catalíticos que componen cada uno de los materiales empleados.

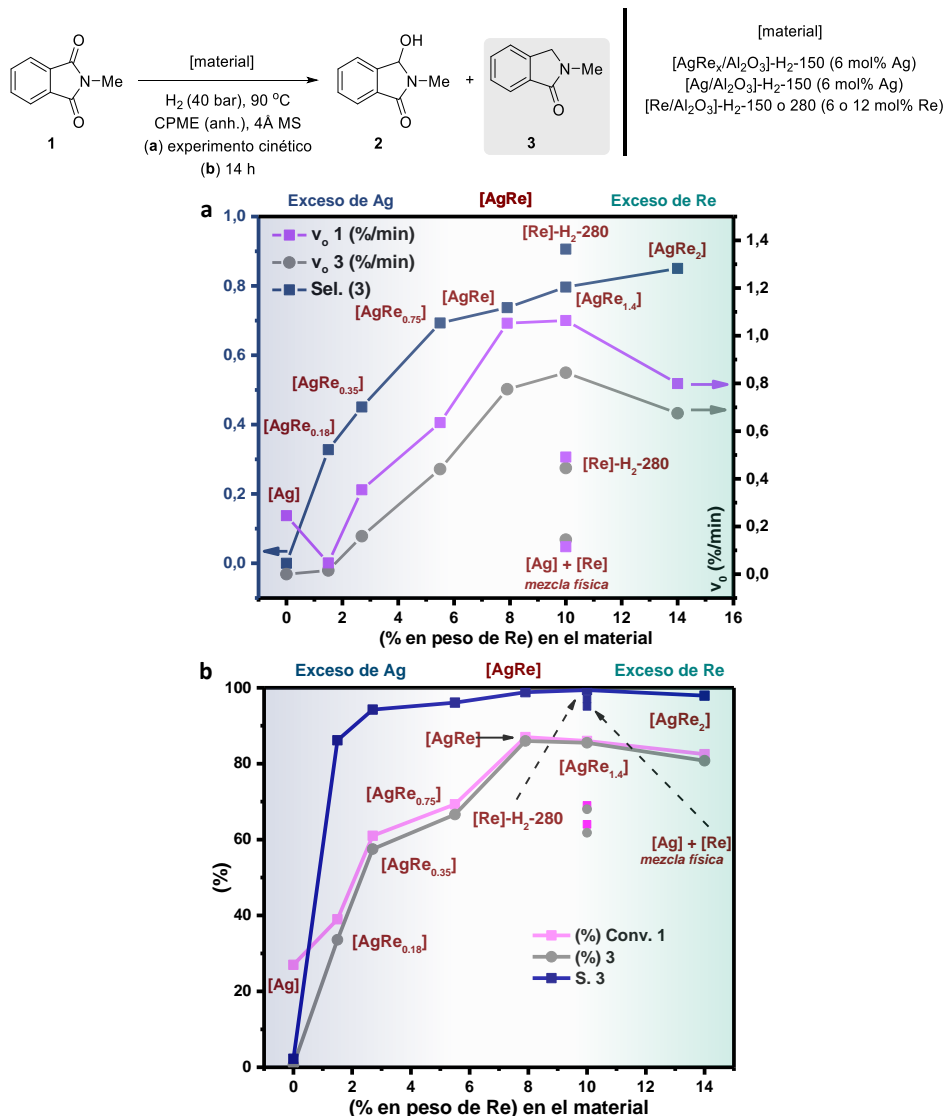


Figura 4. 7. Estudio catalítico cinético (a) y definido a un tiempo largo de reacción de 14 h (b) para evaluar la influencia del (% Re) presente en los materiales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃]-H₂-150 en la actividad catalítica para la hidrogenación de *N*-metiltalimida (1). En el estudio se incluyen también

los materiales monometálicos [Ag/Al₂O₃]-H₂-150, [Re/Al₂O₃]-H₂-150 y [Re/Al₂O₃]-H₂-280. Previamente a su empleo en reacción, cada uno de los materiales ha sido sometido a un tratamiento *ex situ* bajo flujo de hidrógeno: [AgRe_x/Al₂O₃], [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃] (para cuando se emplea como mezcla física junto con el material de plata) (150 °C durante 2 h, 2 °C/min, 100 mL/min); [Re/Al₂O₃] (280 °C durante 2 h, 2 °C/min, 100 mL/min). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), catalizador previamente reducido *ex situ* (6 mol% Ag y la cantidad por defecto de mol% de Re según la composición molar del material bimetalúco empleado, 6 o 12 mol% Re para el material monometalúco de Re), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 150 mg), CPME anhidro (3 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂. La velocidad inicial de conversión de **1** (cuadrados rosa), la velocidad de formación de **2** (círculos azules) y **3** (círculos grises), y la selectividad cinética de **3** (cuadrados morados) fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. La velocidad inicial de conversión de **1** y de formación de **3**, fueron calculadas a conversiones de **1** menores del 20%.

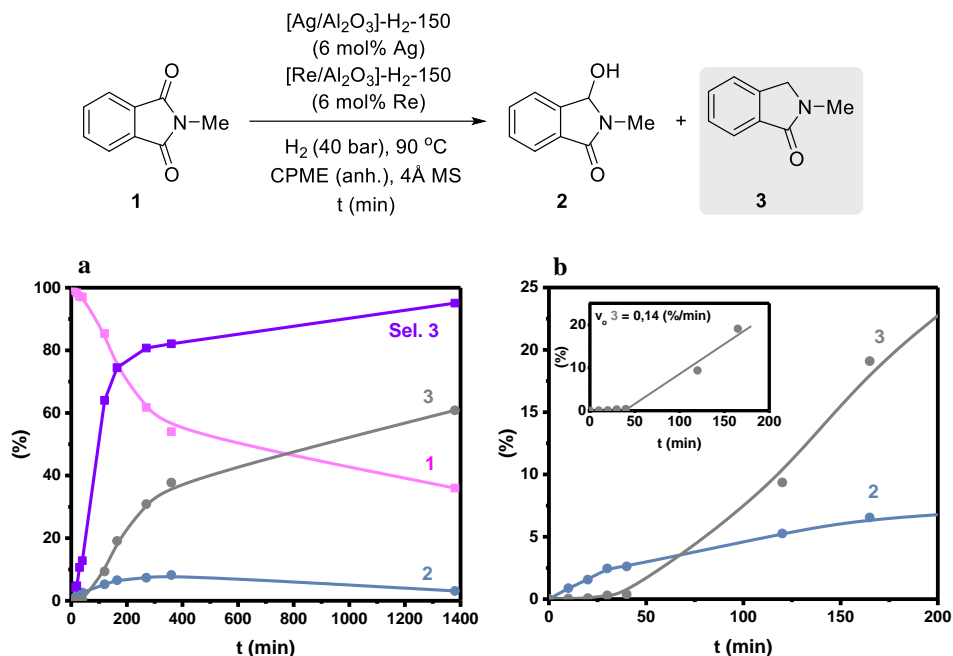


Figura 4. 8. Perfil cinético (a) y cálculo de la velocidad inicial de formación (*inset*) (b) para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) a 90 °C y 40 bares de H₂ en presencia de la mezcla física de los materiales monometalúcos [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃], que habían sido previamente sometidos a un proceso de hidrogenación *ex situ* a 150 °C durante 2 h y con una rampa de 2 °C/min. Condiciones de reacción: *N*-metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), catalizador (6 mol% Ag + 6 mol% Re), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 150 mg), CPME anhidro (3 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂. La conversión de **1** (cuadrados rosa), los rendimientos de **2** (círculos azules) y **3** (círculos grises), y la selectividad de **3** (cuadrados morados) fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. La velocidad inicial de formación de **3** fue calculada a conversiones de **1** menores del 20%.

4.3.5. Caracterización extensiva del origen de la cooperatividad entre Ag y Re: discusión de relaciones composición-estructura-reactividad

La combinación de especies metálicas soportadas de Ag y Re sobre una matriz de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ en proporciones molares adecuadas, nos ha permitido desarrollar el sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ como un nuevo nanomaterial que presenta una alta eficiencia para la hidrodeshidrogenación de la ftalimida **1** a la lactama **3**. Adicionalmente, se ha puesto de manifiesto que existe una gran dependencia entre la composición molar bimetalica de los materiales $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y los resultados catalíticos obtenidos en la hidrogenación de la imida **1**, en los cuales, la formación de especies metálicas de naturaleza reducida en el medio de reacción, parecen tener un papel clave como centros activos del sistema catalítico. Por tanto, en este apartado de la presente tesis, nos centramos en llevar a cabo una discusión razonada del extenso trabajo de caracterización que se ha llevado a cabo con los nanomateriales desarrollados. Entre algunos de los objetivos principales, intentaremos llegar a un nivel de conocimiento lo más profundo posible en cuanto al origen de la cooperatividad de la combinación bimetalica $[\text{Ag-Re}]$ se refiere, la cual no ha sido reportada previamente para procesos hidrogenativos. Para ello, se estudiarán y discutirán en profundidad, tanto las propiedades fisicoquímicas generales de los sólidos, como también los resultados obtenidos con aquellas técnicas que generen resultados específicos de las características de los centros activos superficiales presentes en el material. Todo ello, aplicado tanto a los materiales en su forma no reducida *ex situ* previamente $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (forma precatalítica) como a estos en su versión reducida *ex situ* previamente $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ (forma catalítica), nos llevará a poder conocer con la mayor exactitud posible la naturaleza de los centros catalíticamente activos en los materiales.

4.3.5.1. Propiedades fisicoquímicas generales de nanomateriales seleccionados (acidez, área superficial y reducibilidad)

Inicialmente, para diversos nanomateriales tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y otros materiales análogos derivados, se evaluaron propiedades texturales con relevancia desde el punto de vista de la catálisis. Así, se determinaron el número y fuerza de los sitios ácidos de Lewis accesibles, el área superficial, y el grado de reducibilidad de las especies metálicas componentes del sistema.

Tal y como se ha comentado a lo largo de este capítulo, el bajo carácter electrofílico del del carbono carbonílico en derivados de ácido carboxílico es la causa de su difícil activación frente al ataque de nucleófilos, incluyendo hidruros y, por tanto, de su carácter desactivado frente a la hidrogenación. Por esta razón, se han intentado diseñar materiales heterogéneos nanoestructurados constituidos por centros catalíticos con las propiedades idóneas para promover estos procesos de activación hidrogenativa. Una de las estrategias en este sentido ha sido diseñar materiales con una alta presencia de especies ácidas de

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Lewis en su superficie con el fin de aumentar la electrofilia del sustrato, y dirigir así la selectividad hacia procesos hidredesoxigenativos.^{7, 8, 51} En consecuencia, la mayoría de los materiales diseñados con esta finalidad, incorporan especies de carácter ácido Lewis y/o Brønsted en su composición, bien en el propio soporte o en forma de elementos metálicos dopantes incluidos en la red del mismo.

Como ya se ha descrito en el capítulo de *Materiales y Métodos*, la densidad y naturaleza de los centros ácidos presentes en la superficie de un material heterogéneo se suele estudiar monitorizando procesos de adsorción y desorción de piridina, utilizada como molécula sonda, de la superficie del correspondiente material. Esto se lleva a cabo haciendo uso de la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (Pir-FTIR). Esta técnica, permite discriminar tanto el tipo de acidez (Lewis o Brønsted), como también la fuerza ácida de los centros que componen el material, en función de los tipos de especies de piridina formadas y de la temperatura de desorción de las mismas, respectivamente. En nuestro caso, debido a la necesidad experimental de realizar una pastilla mixta con SiO₂ (50% en peso), únicamente fue posible analizar los sitios ácidos de Lewis, a través del estudio e integración de la banda correspondiente a aductos de tipo [piridina-ácido de Lewis] centrada alrededor de 1450-1550 cm⁻¹.⁶⁰ Para calcular la concentración de sitios ácidos de Lewis superficiales, definida como [μmol de piridina desorbida/gramo de material], ha sido empleada la metodología propuesta por Emeis en 1993.⁶¹

Más concretamente, haciendo uso de la citada técnica de caracterización Pyr-FTIR, se analizó el efecto de la incorporación de cada tipo de centro metálico (Ag y/o Re) sobre la acidez superficial de la γ -Al₂O₃, tanto en la distribución como en la fortaleza de las especies ácidas superficiales de los nanomateriales, estudiando para ello, la desorción de piridina a diferentes temperaturas (150 °C para sitios débiles, 250 °C para sitios intermedios y 350 °C para sitios fuertes). Para ello, se incluyeron en el estudio el soporte γ -Al₂O₃, los materiales monometálicos [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃], y el sistema bimetálico [AgRe/Al₂O₃], todos ellos calcinados previamente bajo flujo de aire a 500 °C (**Figura 4. 9.**). En comparación a los resultados obtenidos con el soporte γ -Al₂O₃, la incorporación de un único metal causó efectos diferentes en función de la naturaleza del mismo (**Figura 4. 9., a**). Mientras que la presencia de nanoagregados de Ag, generó una disminución de todos los tipos de sitios ácidos de la γ -Al₂O₃, probablemente debido al recubrimiento de la superficie ácida de la propia matriz de alúmina, la incorporación de especies de Re, tuvo el efecto opuesto, demostrando la naturaleza ácida tipo Lewis de este metal. Cabe resaltar que en el estudio del nanomaterial óptimo [AgRe/Al₂O₃], se observó un incremento de los sitios ácidos de Lewis equivalente al observado para el sistema [Re/Al₂O₃]. Estos resultados ponen de manifiesto la naturaleza diferente del sistema bimetálico y sugieren una complementariedad y sinergia derivada de la presencia de ambos tipos de centros metálicos en la superficie del sólido. Adicionalmente, se estudió también la naturaleza de los centros ácidos presentes en cada uno de los sistemas

seleccionados, considerando para ello el desplazamiento de la banda de interés, ya que su valor depende de la estabilidad del complejo entre el centro ácido y la base de Lewis (**Figura 4. 9., b**).⁶⁰ En comparación con el soporte γ -Al₂O₃ y el sistema [Ag/Al₂O₃] (1450 cm⁻¹), la banda se desplazó hacia valores de mayor número de longitud de onda al incorporar Re en los materiales, [Re/Al₂O₃] y [AgRe/Al₂O₃] (1455 cm⁻¹). En la literatura se ha asociado la señal de la piridina a menor valor de número de onda, con la presencia de interacciones piridina-centro ácido más débiles,⁶⁰ lo cual sugeriría la presencia de interacciones piridina-centro ácido más fuertes en el caso de los materiales que contienen Re. En definitiva, a través de la incorporación de Re, se consigue modificar tanto el número como el tipo de especies ácidas de Lewis localizadas en la superficie del material. Así mismo, estos resultados permiten relacionar la acidez aportada por el Re a las composiciones bimetalicas con la actividad catalítica mejorada de estos materiales, dada la gran eficiencia del sistema [AgRe/Al₂O₃] para llevar a cabo la hidrodeshidrogenación de **1** y, especialmente, para facilitar el proceso de rotura del enlace (C-O) en el intermedio **2**, etapa que como ya vimos en los estudios catalíticos previamente presentados, no tiene lugar en ausencia de renio en el sistema catalítico.

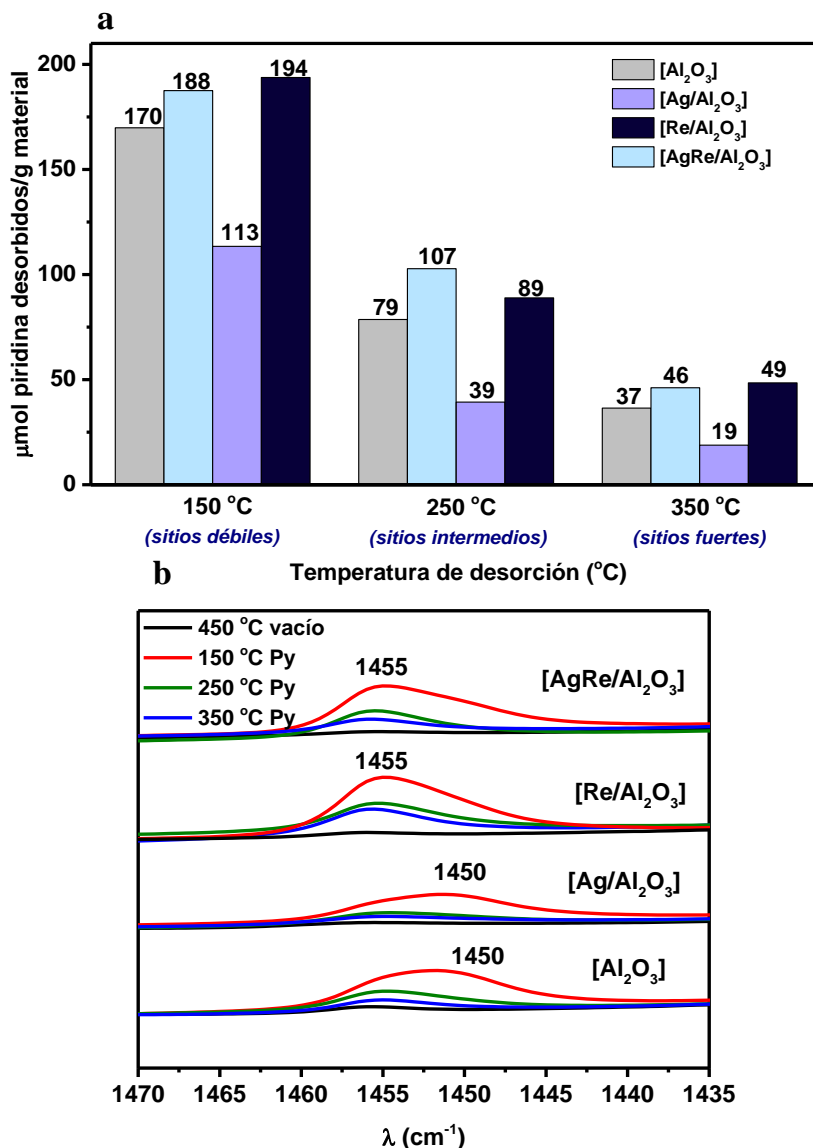


Figura 4. 9. Análisis de la cantidad medida en μmol de piridina desorbidos/gramo de material (a) y naturaleza (b) de los centros ácidos de Lewis de materiales seleccionados basados en $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ mediante FTIR utilizando piridina como molécula sonda. La concentración de los sitios ácidos de Lewis (μmol desorbidos de piridina/g material) resulta de la integración del espectro de IR de la piridina quimisorbida en sitios ácidos de Lewis, $\lambda = 1450\text{ cm}^{-1}$, a tres temperaturas diferentes (150, 250 y 350 °C) con el fin de determinar la fuerza relativa de los diferentes sitios ácidos de Lewis (débiles, intermedios y fuertes, respectivamente).

Maximizar la densidad de sitios activos expuestos y accesibles en la superficie de un material es uno de los parámetros clave durante el desarrollo de un sistema heterogéneo con finalidades catalíticas. Un mayor número de sitios activos accesibles a los reactivos generará un material más eficiente catalíticamente.⁶² De hecho, la preparación de matrices sólidas porosas como los MOF y las zeolitas, que presentan una extraordinaria área superficial, es hoy en día un campo de investigación científica de gran relevancia.⁶³ Por ello, es importante controlar y cuantificar esta propiedad textural de los sistemas sólidos. De entre las diferentes técnicas, el estudio de las isotermas de adsorción de N₂ a baja temperatura sea quizá el más robusto y relevante, ya que, permite calcular tanto el área superficial específica a través del método BET,⁶⁴ como el tamaño medio de poro haciendo uso del método BJH. En nuestro caso, mediante el empleo de la citada técnica se han determinado estos valores para una selección de materiales basados en γ -Al₂O₃ como matriz (**Tabla 4.7.**). En comparación con el soporte, que presentó un área superficial de 179.4 m²/g y un diámetro medio de poro de 119.8 Å (**Tabla 4.7.**, entrada 1), la deposición de metales sobre su superficie, en sistemas tales como [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] (175.4 m²/g, 113.7 Å), [AgRe/Al₂O₃] (166.3 m²/g, 110.4 Å) y [AgRe₂/Al₂O₃] (141.1 m²/g, Å), generó una disminución de ambos parámetros directamente proporcional a una mayor cantidad de porcentaje metálico total soportado (**Tabla 4.7.**, entradas 2-4).

Tabla 4.7. Propiedades texturales de una selección de los materiales basados en γ -Al₂O₃.

Entrada ^a	[Material] ^a	Área superficial específica (m ² /g) ^b	Diámetro medio de poro (Å) ^c
1	[γ -Al ₂ O ₃]	179.4	119.8
2	[AgRe _{0.35} /Al ₂ O ₃]	175.4	113.7
3	[AgRe/Al ₂ O ₃]	166.3	110.4
4	[AgRe ₂ /Al ₂ O ₃]	141.1	104.0

^aMedidas realizadas de los materiales no reducidos previamente. ^bValores experimentales calculados a partir de las isotermas de adsorción de N₂, basadas en el método Brunauer-Emmet-Teller (método BET). ^cValores experimentales del diámetro medio de poro basadas en el método Barret-Joiner-Halenda (BJH).

Por otro lado, está establecido que para materiales bimetalicos de tipo [M¹Re/soporte] (M¹ = Ir, Pd, Pt, Ru, ...) diseñados con finalidades catalíticas hidrogenativas, la reducibilidad de las especies de Re puede mejorar considerablemente debido al efecto de “*spillover* de H₂” desde los centros de un metal al otro, a través de la superficie del soporte, o mediante el contacto íntimo entre ambos metales, por ejemplo, en el caso de nanoagregados bimetalicos.^{49, 65-68} La formación de centros de renio de baja valencia en los nanomateriales bimetalicos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] puede ser altamente relevante, teniendo en cuenta la presencia de un periodo de inducción dependiente de un proceso hidrogenativo y la posibilidad de que las especies reducidas de Re puedan *per se*

promover la hidrogenación de **1**, tal y como ya vimos con el sistema [Re/Al₂O₃]-H₂-280. Por ello, el conocimiento de la reducibilidad tanto de las especies de Ag como de Re en sistemas bimetalicos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] resulta ser una información muy relevante.

Con esta finalidad, los materiales seleccionados fueron sometidos a un flujo de una mezcla gaseosa H₂/Ar, mientras se les aplicó un programa de incremento de temperatura controlado desde 50 °C hasta 400 °C en una técnica comúnmente conocida como *Temperature Programmed Reduction* (TPR-H₂). A través de la detección de la variación en la concentración de hidrógeno, se trató de determinar y asignar algunas propiedades interesantes de las especies metálicas que constituían los materiales, tales como la naturaleza y dispersión de las especies metálicas, siempre y cuando estas se encontrasen en un estado oxidado, prestando especial atención a una posible influencia de un centro metálico en las propiedades reductoras del otro.

Para el sistema [Ag/Al₂O₃], se detectaron dos picos de absorción de H₂ a 64 °C y 386 °C (**Figura 4. 10., a**). El primero de ellos se ha atribuido normalmente a la reducción de nanopartículas de Ag₂O, mientras que el segundo se ha relacionado con el consumo de hidrógeno en la reducción de clústeres de Ag₂O más dispersos, especies de Ag^{δ+} o al proceso de hidrogenación del propio soporte γ-Al₂O₃. La baja intensidad de los picos de consumo de H₂ en el análisis de este material es conocida para este tipo de sistemas, y puede atribuirse a que la reducción de las especies de Ag₂O tiene lugar a temperaturas < 50 °C, pero también a un posible fenómeno de descomposición de Ag₂O a Ag⁰ durante el proceso de calcinación a altas temperaturas.⁶⁹⁻⁷² Por su parte, el sistema [Re/Al₂O₃], mostró un pico estrecho que pudo ser deconvolucionado en dos componentes diferentes a 312 y 314 °C (**Figura 4. 10., b**), correspondiente, a la reducción en una etapa, de clústeres bien dispersos de óxidos de Re⁷⁺ con estructura de tipo perrenato (ReO₄).⁷³ Este resultado demuestra que es muy complicado reducir las especies de alta valencia de Re bajo nuestras condiciones de reacción, precisando de un proceso de activación hidrogenativo cercano a los 300 °C para que estos resulten catalíticamente activos.

En el caso de los estudios de TPR llevados a cabo con los materiales bimetalicos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃], los picos relacionados con el consumo de H₂ de las especies de Re, aparecieron a temperaturas remarcablemente menores a los detectados para el sistema [Re/Al₂O₃] (312 °C a 314 °C), siendo 195 °C para [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], y 254 °C para [AgRe₂/Al₂O₃] (**Figura 4. 10., b**). Estos resultados, pusieron claramente de manifiesto el aumento en la tendencia a la reducibilidad por parte de los centros de Re sobre la superficie de la γ-Al₂O₃ cuanto mayor proporción relativa de plata existe en el mismo. Además, el efecto fue proporcional a la relación existente entre la Ag y Re en las composiciones de los sólidos, manifestando que ambos metales podrían estar interaccionando fuertemente, y que fuera probable que, las propiedades electrónicas del Re estuvieran siendo modificadas por la presencia de las especies de Ag. Para el caso de las especies de plata, no resultó sencillo asignar una tendencia en cuanto a la disminución

de la temperatura de hidrogenación de la misma se refiere, debido al bajo consumo de hidrógeno detectado con especies de Ag^+ en comparación con las de Re^{7+} , e incluso en algunos de los materiales no se llegaron a detectar consumos relacionados con la reducción de especies de plata.

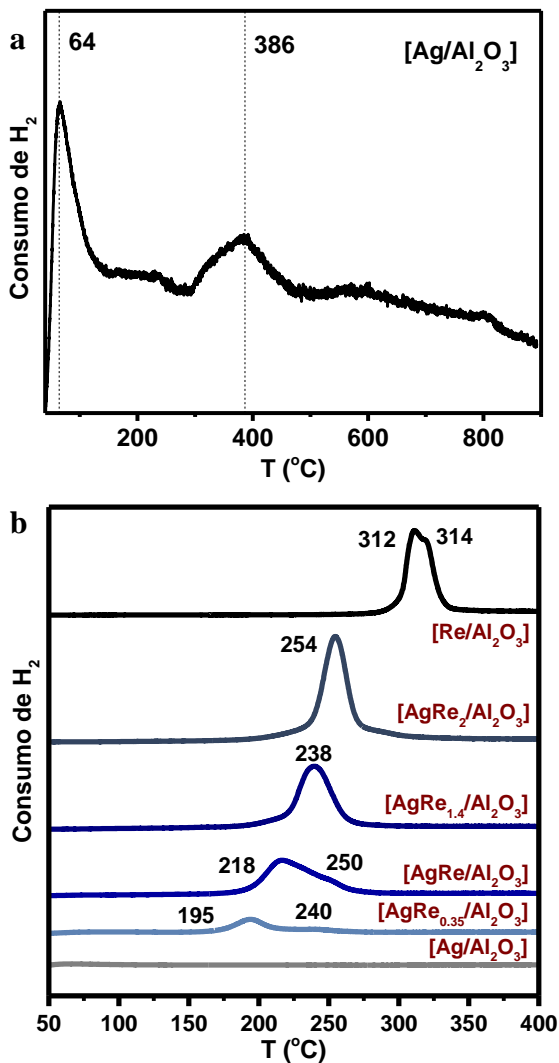


Figura 4. 10. Perfiles de análisis TPR- H_2 de los materiales $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (a) y (b) de arriba abajo: $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$.

4.3.5.2. Componentes específicos constituyentes de los materiales, desde el interior a la superficie

Además de las propiedades fisicoquímicas estudiadas, se decidió llevar a cabo una detallada caracterización de los sistemas sólidos enfocada a determinar la naturaleza química de los centros activos constituyentes de los mismos. El objetivo final de este estudio es el de poder establecer correlaciones estructura-reactividad, prestando especial atención a las diferencias químicas entre los materiales con diferentes composiciones molares relativas Ag-Re y al proceso de activación de hidrógeno molecular sobre los diferentes centros metálicos.

En primer lugar, se llevó a cabo el estudio de los materiales mediante difracción de rayos X (DRX) en polvo, técnica de referencia para detectar e identificar la presencia de especies cristalinas en sólidos,⁷⁴ la cual mostró resultados interesantes. Para materiales de tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en su versión no reducida, una incorporación de pequeñas cantidades de Re, tal y como ocurre en los sistemas $[\text{AgRe}_{0.18}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, dio lugar a difractogramas idénticos al de la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, indicando la formación de especies altamente dispersas de pequeño tamaño (**Figura 4. 11.**). Sin embargo, a medida que se aumentó la proporción de Re en el material (sistemas $[\text{AgRe}_{0.75}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$) se detectaron los patrones de difracción correspondientes a los planos cristalográficos de una fase mixta de AgReO_4 con estructura tipo scheelita (CaWO_4) (AgReO_4 referencia ICDDN No. 00-008-095).^{75, 76}

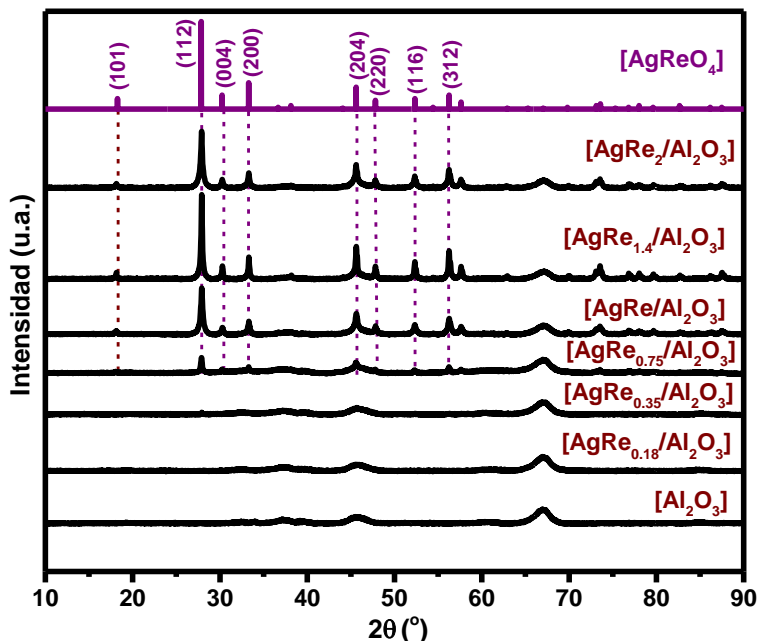


Figura 4. 11. Patrones de difracción de rayos X en polvo de los materiales bimetalicos [AgRe_x/Al₂O₃] frescos. También se añade el patrón de difracción de rayos X de la γ -Al₂O₃, y el estándar de [AgReO₄] con estructura tipo scheelita (CaWO₄) para facilitar la comparativa (ICDDN 00-008-095). Los índices de Miller de las difracciones más representativas de la estructura de [AgReO₄] se muestran entre paréntesis.^{75, 76}

Al detectar mediante DRX la presencia de nanoagregados de AgReO₄ en los sistemas bimetalicos [AgRe_{0.75}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃], consideramos necesario estudiar el posible papel de las especies de AgReO₄ en la actividad catalítica de los nanomateriales a la hora de promover la hidrogenación de **1**. El compuesto AgReO₄ es comercial y se presenta como un sólido blanco cristalino. Por un lado, se estudió tanto la actividad catalítica del sólido [AgReO₄], como aquella proveniente del sistema sólido [AgReO₄/Al₂O₃], el cual fue preparado, siguiendo un proceso análogo al empleado para la síntesis de los materiales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] (impregnación de 0.4 mmol de [AgReO₄] sobre 1 g de γ -Al₂O₃ seguida de una etapa de calcinación bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min). La **Figura 4. 12.** muestra que tras 14 h de reacción bajo condiciones estándar y en presencia de un 6 mol% de [AgReO₄], únicamente se detectaron trazas de la lactama **3** (< 5%). Sin embargo, cuando se ensayó el correspondiente composite formado por [γ -Al₂O₃] junto a [AgReO₄], se observó una mejora en la actividad catalítica, detectándose un 22% de lactama **3**. Con el fin de que el estudio comparativo fuera lo más correcto posible, en esta prueba, se intentaron mimetizar las condiciones de reacción empleadas con el sistema

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

[AgRe/Al₂O₃], por lo que la alúmina se calcinó antes en flujo a 500 °C y se añadió una cantidad de esta análoga a la utilizada cuando se emplea [AgRe/Al₂O₃] como material catalítico. Cuando se usó el sistema bimetálico [AgReO₄/Al₂O₃], se observó que este era un catalizador eficiente para la hidrogenación estudiada ya que dio lugar a la lactama **3** en un 74%. Sin embargo, se confirmó que el sistema [AgRe/Al₂O₃] sintetizado a partir de los precursores metálicos de cada metal por separado presentaba una mejor actividad catalítica (94% de rendimiento de **3**).

En este punto cabe destacar que se comprobó la función de tamiz molecular (4Å) como absorbente de las moléculas de agua generadas en el proceso hidredesoxigenativo de la imida **1** para dar la lactama **3**. De hecho, se vio que en ausencia de este, el rendimiento de **3** decae hasta un 30% (ver **Figura 4.12.**). Considerando los resultados obtenidos en la **Figura 4. 12.**, donde se muestra que los mejores resultados catalíticos se obtienen con el sistema [AgRe/Al₂O₃] en comparación a las otras variantes estudiadas, se justifica la importancia de dispersar los nanoagregados de AgReO₄ sobre la matriz de γ-Al₂O₃ en un único material, para obtener así, los mejores resultados catalíticos en la hidrogenación de **1**.

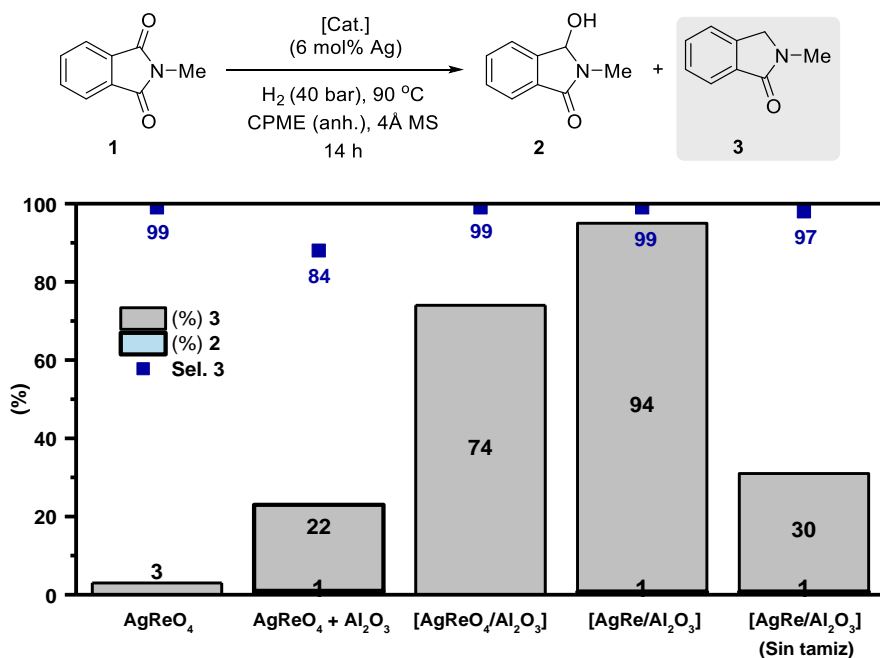


Figura 4. 12. Estudios comparativos de la actividad catalítica de varios sistemas basados en [AgReO₄] y el material bimetálico óptimo [AgRe/Al₂O₃]. Reacciones de condiciones estándar: N-Metilfthalimida (**1**) (0.25 mmol), catalizador (6 mol% Ag), *n*-dodecano (20 μL) como patrón interno,

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 50 mg) o no y CPME anhidro (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 14 h. En el caso de la prueba catalítica con el composite [AgReO₄]-[γ-Al₂O₃], la cantidad de soporte añadida fue la misma que la empleada en el sistema Ag-Re integrado.

A pesar de la mejor actividad catalítica de [AgRe/Al₂O₃] respecto [AgReO₄/Al₂O₃], consideramos necesario profundizar más en el comportamiento de este sistema por la información mecanística y de estructura-actividad que este estudio puede aportar. Así, se estudió la actividad catalítica del sistema [AgReO₄/Al₂O₃] a tiempos cortos de reacción (4 h 30 min), y se comprobó que en estas condiciones se obtenía la correspondiente lactama **3** en un 62%, rendimiento inferior al al 74% obtenido en presencia del sistema óptimo [AgRe/Al₂O₃] (ver **Figura 4.5.**), con una selectividad excelente hacia el producto de interés **3** en los dos casos. Cabe destacar, que ambos sistemas, [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 y [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, previamente sometidos a un proceso de activación *ex situ* bajo flujo de H₂ antes de ser empleados en reacción, generaron resultados análogos de lactama **3** (52% de rendimiento con una selectividad del 91%).

En este punto decidimos llevar a cabo también estudios cinéticos del sistema [AgReO₄/Al₂O₃] en la reacción de hidrogenación de la imida **1**. La versión fresca del material [AgReO₄/Al₂O₃] (sin reducir previamente) mostró un periodo de inducción de 10 min, bastante inferior si se compara con el periodo de inducción de 50 min detectado cuando se emplea [AgRe/Al₂O₃] como sistema catalítico. Una vez reducido bajo las condiciones estándar descritas anteriormente, sistema etiquetado como [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150, este mostró unas propiedades catalíticas considerablemente inferiores a las encontradas para el sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 (v_0 **1** = 0.38 %/min, v_0 **3** = 0.29 % **3** /min vs v_0 **1** = 1.05 %/min, v_0 **3** = 0.78 % **3**/min, respectivamente) (**Figura 4.13.**). Cabe destacar que, aunque a tiempos largos de reacción (14 h), los materiales reducidos [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 y [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, generaron resultados idénticos (86% de rendimiento de **3**, con una selectividad >99%), debido a las diferencias cinéticas tan significativas, se pudo concluir que el material bimetalico preparado a partir de [Ag(acac)] y [NH₄ReO₄] como precursores metálicos, constituía un sistema catalítico mucho más activo. Teniendo en cuenta estos resultados, se incluirá al sistema [AgReO₄/Al₂O₃] en la caracterización y discusión, con el fin de determinar su composición superficial y relacionarla con su actividad catalítica diferente a la del sistema [AgRe/Al₂O₃].

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

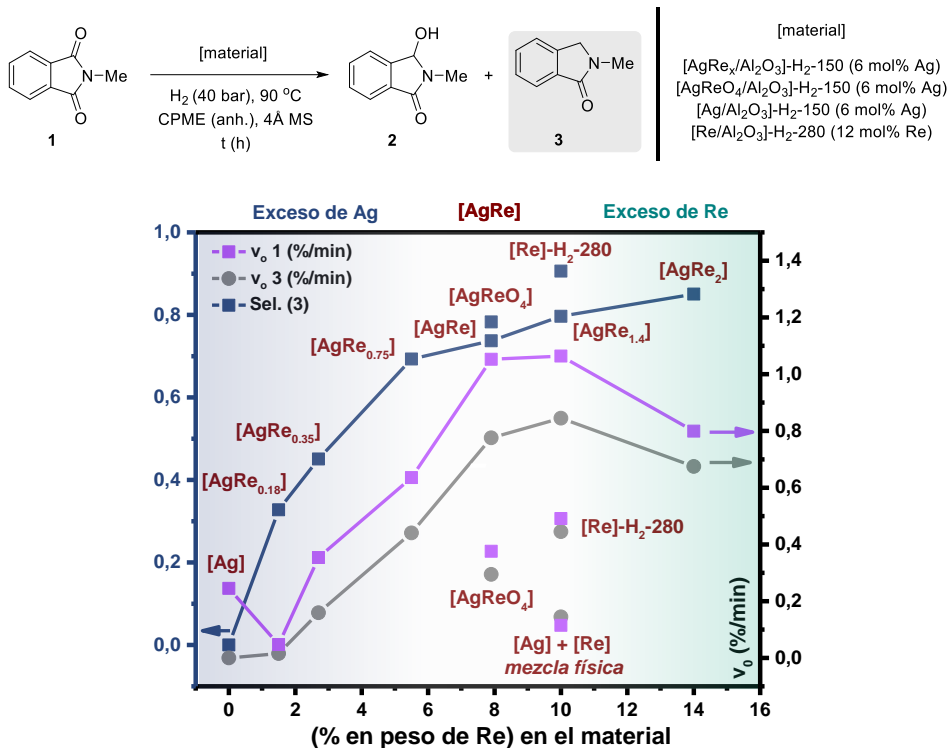


Figura 4. 13. Estudios cinéticos comparativos entre la actividad catalítica del sólido [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 respecto a otros materiales tipo [AgRe_x/Al₂O₃]-H₂-150, para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) en presencia de un 6 mol% Ag. Se muestran también los resultados obtenidos con los materiales monometálicos [Ag/Al₂O₃]-H₂-150 (6 mol%) y [Re/Al₂O₃]-H₂-280 (12 mol% Re). Todos los materiales fueron sometidos a un tratamiento en flujo de hidrógeno *ex situ*: [AgRe_x/Al₂O₃] y [Ag/Al₂O₃] (150 °C durante 2 h, 2 °C/min, 100 mL/min); [Re/Al₂O₃] (280 °C durante 2 h, 2 °C/min, 100 mL/min). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), catalizador previamente reducido *ex situ*, tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a vacío y 300 °C durante 3 h, 150 mg), CPME anhidro (3 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂. La velocidad inicial de conversión de **1** (cuadrados rosa), la velocidad de formación de **2** (círculos azules) y **3** (círculos grises), y la selectividad cinética de **3** (cuadrados morados) fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. La velocidad inicial de conversión de **1** y de formación de **3**, fueron calculadas a conversiones de **1** menores del 20%.

Uno de los principales objetivos durante todo el proceso de caracterización de las distintas muestras seleccionadas consistió en evaluar la posible modificación estructural de los nanomateriales después del proceso de activación, dado que considerábamos la hidrogenación de los materiales un proceso clave para su manifestar su actividad. Con el fin de indagar más sobre este aspecto, se analizó el efecto que tenía el paso de una corriente de H₂ a una determinada temperatura (150 o 280 °C) para los sistemas monometálicos [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃], y los bimetálicos [AgRe/Al₂O₃] y [AgReO₄/Al₂O₃], en la generación de especies cristalinas que fueran visibles por DRX (**Figura 4. 14.**). En el caso del sistema [Ag/Al₂O₃]-H₂-150, tras este tratamiento únicamente se identificaron los picos de difracción correspondientes a planos cristalográficos atribuibles a nanopartículas de Ag⁰ en fase cúbica con índices de Miller (111), (200), (220), (311) y (222) (**Figura 4. 14.**, cuadrados grises).^{77, 78} Para el material [Re/Al₂O₃] sin reducir previamente, se encontró un difractograma idéntico al de la alúmina soporte, manifestando una gran dispersión de las especies de Re estabilizadas sobre el mismo. Una reducción *ex situ* del sistema sólido a 150 °C, dio lugar a un material con un DRX análogo al observado para el material fresco sin reducir. No obstante, al llevar a cabo el tratamiento *ex situ* del sistema con una corriente de hidrógeno a 280 °C, se observaron los picos de difracción correspondientes a especies de Re metálico con empaquetamiento hexagonal compacto y/o cúbico centrado en las caras (**Figura 4. 14.**, cuadrados negros),⁶⁶ lo cual sugiere que el material [Re/Al₂O₃]-H₂-280 contiene especies reducidas de Re que podrían explicar la mayor actividad catalítica de este sistema en comparación a los sistemas obtenidos cuando el material fresco se reduce a temperaturas menores. En el caso de los sistemas bimetálicos [AgRe/Al₂O₃] y [AgReO₄/Al₂O₃] en su versión no reducida, para ambos materiales se observaron difractogramas idénticos, en los cuales la única especie cristalina detectada fue AgReO₄ (**Figura 4. 14.**, círculos morados). Estas señales correspondientes a especies de AgReO₄, desaparecieron completamente al someter dichos sistemas bimetálicos a un proceso de activación bajo flujo de H₂ *ex situ* a 150 °C, encontrándose para [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 picos de difracción correspondientes a los planos (220) y (311) de especies de Ag⁰ y señales análogas de Re metálico a las observadas en el sistema [Re/Al₂O₃]-H₂-280.⁶⁶

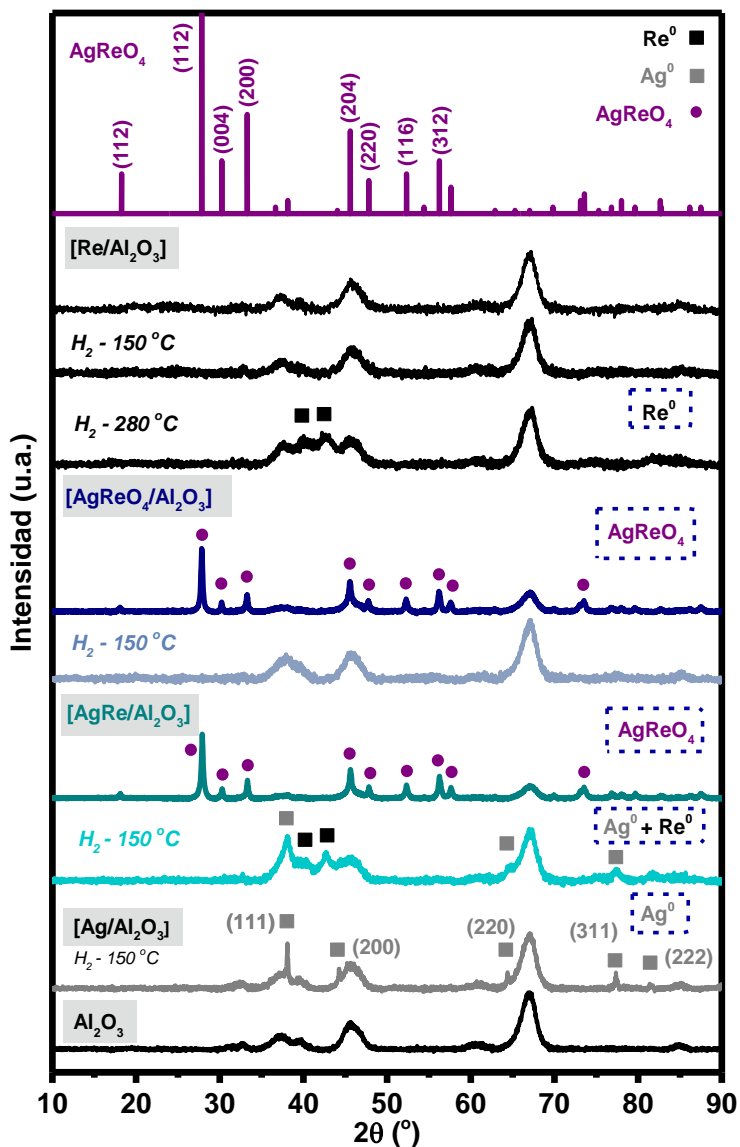


Figura 4. 14. Patrones DRX de los materiales bimetalicos $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (verde) y $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (azul), antes y después de ser sometidos a un tratamiento hidrogenativo *ex situ* a 150 °C durante 2 h. Para facilitar la comparativa y la identificación de las especies de interés, se muestran también los patrones de difracción de los materiales monometálicos $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ hidrogenado a 150 °C y $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en su versión fresca, e hidrogenado *ex situ* a 150 °C o 280 °C.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

La espectroscopia UV-Vis de reflectancia difusa es una técnica de caracterización empleada para estudiar estados de oxidación de especies metálicas soportadas en matrices sólidas. En concreto, para nanomateriales basados en Ag o Re, las bandas que aparecen entre valores de 200 a 330 nm pueden ser atribuidas a especies oxidadas de Ag^+ , $\text{Ag}^{\delta+}$ o Re^{7+} . En ambos casos, un proceso de reducción de dichas especies lleva asociado un desplazamiento de la señal hacia longitudes de onda más elevadas situadas en el intervalo entre 330 y 800 nm.^{53, 54, 56, 57, 79, 80} El análisis de los materiales monometálicos [$\text{M}/\text{Al}_2\text{O}_3$] ($\text{M} = \text{Ag}$ y Re) y bimetálicos [$\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$] mediante esta técnica, únicamente mostró una banda ancha entre 200 y 300 nm (**Figura 4. 15., a**). Tal y como se ha comentado, este tipo de bandas se atribuye a especies de Ag^+ y $\text{Ag}^{\delta+}$.^{56, 57, 80} Por otro lado, coincide también con la banda correspondiente a especies de Re^{7+} superficiales con estructura geométrica tipo perrenato [ReO_4] altamente dispersas, tales como [$\text{Al-O-Re(=O)}_2\text{-O-Al}$], o formando parte de la estructura AgReO_4 .⁵³ En ningún caso se observaron, bandas alrededor de 350-800 nm las cuales son típicamente asignadas a especies de Ag metálica o especies de Re de bajo estado de oxidación.

Visto lo anterior, en este punto decidimos investigar mediante UV-Vis RD la posible formación de especies de baja valencia en algunos sólidos seleccionados, después de aplicarles un proceso de activación hidrogenativa. Una vez realizada la activación *ex situ* bajo flujo de H_2 a 150 °C a los sistemas [$\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3$], [$\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3$] y [$\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$], en todos ellos se observó la aparición de un nuevo pico centrado a 430 nm, manifestando la posible generación de especies de Ag^0 en los materiales (**Figura 4. 15., b**).^{56, 57, 80} A su vez, la aparición de la misma banda fue observada para los sistemas [$\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3$] y [$\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$] después de que estos fueran sometidos a las condiciones de reacción estándar (90 °C y 40 bares de H_2 en CPME) durante 1 h. Sin embargo, para el sistema [$\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3$], incluso después de tratarlo *ex situ* bajo corriente de H_2 a 280 °C, no se detectó ninguna banda de Re con estado de oxidación menor a 7^+ , correspondiente a una transición d-d. No obstante, no se puede asumir con total certeza que no esté teniendo lugar la formación de especies de renio con bajo estado de oxidación durante el transcurso de la reacción, tanto por su gran tendencia para oxidarse en contacto con el oxígeno atmosférico (lo que puede alterar el resultado obtenido en la medida experimental), como por la posibilidad de que las especies de Ag presentes estén promoviendo la estabilización de este tipo de especies de renio reducidas.

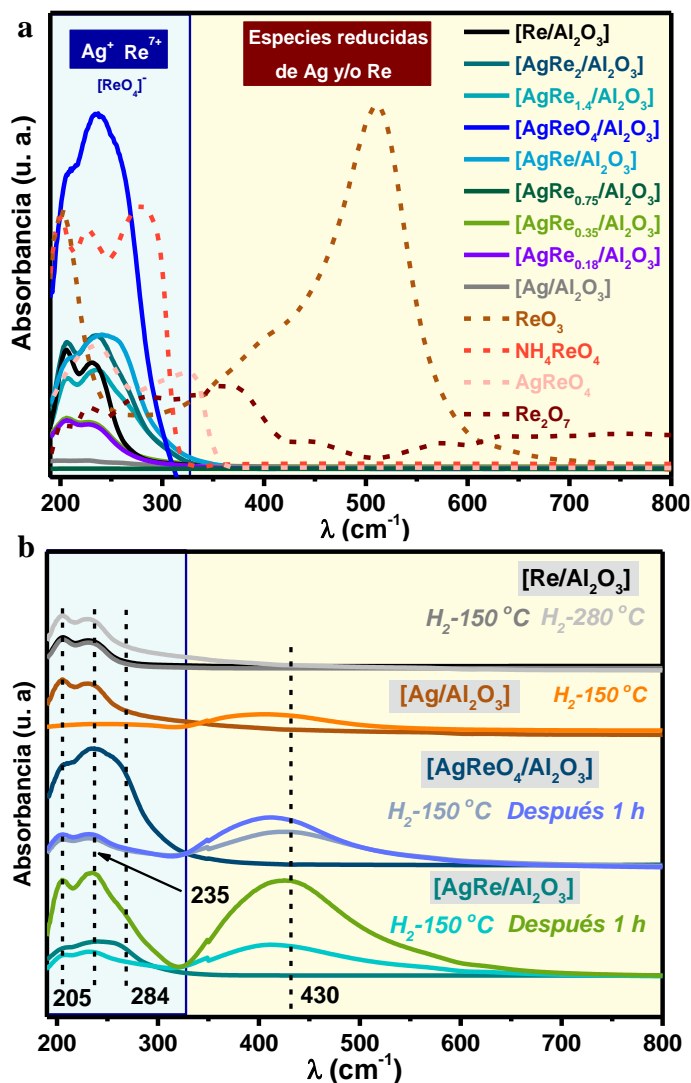


Figura 4. 15. Espectros de UV-Vis de reflectancia difusa de los materiales (a) [AgRe_x/Al₂O₃], [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃], todos en su versión fresca (líneas continuas) y (b) [AgRe/Al₂O₃] (verde) y [AgReO₄/Al₂O₃] (azul), frescos, después de ser sometidos *ex situ* a un tratamiento hidrogenativo a 150 °C durante 2 h, y después de someterse durante 1 h a las condiciones estándar de reacción (90 °C y 40 bares de H₂ en CPME). Para facilitar la comparativa y la identificación de las especies de interés, se incluyen los espectros de

los sistemas [Ag/Al₂O₃] fresco e hidrogenado a 150 °C y de [Re/Al₂O₃] en su versión fresca, e hidrogenada *ex situ* a 150 °C o 280 °C.

Tras el estudio de DRX y UV-Vis RD llevado a cabo para la caracterización de las especies constituyentes de nuestros nanomateriales, se realizó un estudio morfológico más profundo empleando la técnica de microscopía electrónica de transmisión de barrido de alta resolución (HRSTEM, de sus siglas en inglés *High Resolution Scanning Transmission Electron Microscopy*) que registra simultáneamente el campo oscuro anular de alto ángulo (HAADF, de sus siglas en inglés *High-Angle Annular Dark-Field*) y el análisis de mapeo de rayos X de energía dispersiva (EDX, de sus siglas en inglés *Energy-Dispersive X-ray spectroscopy*). Este estudio se hizo en colaboración con el grupo del Prof. Calvino de la Universidad de Cádiz. Con esta finalidad, se estudiaron los sistemas [AgRe_x/Al₂O₃] ($x = 0.35, 1$ y 2) y [AgReO₄/Al₂O₃] para ver la influencia de la composición de estos en la dispersión y localización de los sitios metálicos mediante la técnica de EDX, y se trató de encontrar, además, información estructural a nivel atómico mediante medidas de HAADF-HRSTEM.

Para empezar, el análisis de los materiales en su versión fresca mediante la técnica de EDX mostró que en todos los casos existía un contacto íntimo entre la Ag y el Re (**Figura 4. 16.**). En el caso del sistema con un defecto molar de renio, [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] las imágenes de mapeo EDX muestran un sólido constituido por especies muy dispersas a lo largo de toda la matriz (**Figura 4. 16., a**). Para los sistemas [AgRe/Al₂O₃] y [AgReO₄/Al₂O₃], sin embargo, aunque se sigue observando un contacto íntimo similar entre ambos tipos de centros metálicos, este se observa en forma de nanoagregados de mayor tamaño (**Figura 4. 16., b y c**). Finalmente, el sistema compuesto por un exceso molar de Re, [AgRe₂/Al₂O₃] (**Figura 4. 16., d**), muestra las mismas nanopartículas de Ag y Re, pero, además, se observan zonas con aglomeraciones de especies únicamente constituidas por Re. Una vez conocida la localización, quisimos tratar de conseguir información sobre la naturaleza de las entidades metálicas mediante las medidas de HAADF-HRSTEM obtenidas (**Figura 4. 17.**). Para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], se observan nanopartículas de Ag, probablemente debido a que las especies de Ag de este material a las condiciones de medida sufren una reducción dada la menor presencia de renio. Además, para este material también se observaron clústeres subnanométricos de ReO_x (**Figura 4. 17., a**). Para los materiales [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] cuya relación molar Re/Ag es ≥ 1 , se confirmó la presencia de especies cristalinas de AgReO₄ sobre los planos (010), (311) y (111), respectivamente (**Figura 4. 17., b, c y d**), apoyando los resultados obtenidos mediante otras técnicas de caracterización.

Posteriormente, estudiamos mediante la misma técnica, el efecto que el tratamiento *ex situ* bajo flujo de H₂ a 150 °C había tenido en la naturaleza de las nanopartículas, el tamaño y la distribución de las mismas para las muestras seleccionadas (**Figura 4. 18.** y **Figura**

4. 19.). El sistema $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ mostró características morfológicas prácticamente análogas al material no reducido (comparar **Figura 4.16., a** y **4.17., b** con **Figura 4. 18., a**, y **Figura 4. 19., a**). Cabe resaltar, que, tal y como se ha comentado anteriormente, la baja cantidad molar relativa de renio respecto a la plata probablemente impida evitar el proceso de reducción de las especies de plata, poniendo de manifiesto la elevada tendencia a la reducción de este metal. En el análisis HAADF-HRSTEM de esta muestra, se encontraron nanopartículas de Ag^0 de entre 2 y 10 nm y clústeres de Re de tamaños menores a 1.5 nm, dispersos homogéneamente a lo largo de la superficie de la alúmina. Sorprendentemente, en el caso del sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, el análisis mediante EDX mostró un nanomaterial que exhibía una alta dispersión, y un excelente grado de contacto entre las especies de Ag y Re (**Figura 4. 18., b**). A su vez, mediante la técnica de HAADF-HRSTEM se pudo obtener información atómica acerca de la formación de nanopartículas de Ag^0 de entre 3 y 30 nm junto con la presencia de clústeres de Re de tamaño menor a 1.5 nm, (**Figura 4. 19., b**). Estos resultados sugirieron un posible fenómeno cinético de dispersión y reorganización de ambas especies metálicas durante el efecto directo que tiene la presencia de hidrógeno molecular sobre las especies soportadas de AgReO_4 . En contraste, para el material $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, el efecto observado no fue el mismo, y las nanopartículas de Ag^0 detectadas se encontraban más agregadas en determinadas zonas (tamaños de 30 a 80 nm) (**Figura 4. 18., c** y **Figura 4. 19., c**). Un efecto similar se observó en el caso del sistema $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ (**Figura 4. 18., d** y **Figura 4. 19., d**). Aquí, la dispersión de las especies de Ag fue mucho mejor que en el caso del material $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, detectándose por EDX principalmente nanopartículas de Ag^0 de entre 12 y 33 nm, aunque no encontrándose tan dispersas como en sistemas con una cantidad relativa menor de Re. Esta observación se podría atribuir al hecho de que, en esta composición Ag-Re específica, el exceso de ReO_x dificulta de alguna forma el efecto que el hidrógeno molecular pueda generar sobre las especies de AgReO_4 presentes en el material de partida no reducido, y, por lo tanto, la reorganización de los centros metálicos a través de la matriz. Todos estos resultados en conjunto sugieren que la existencia del periodo de inducción observado al estudiar cinéticamente los materiales en la hidrogenación de la imida **1**, podría atribuirse al proceso de dispersión de los átomos de Ag y Re a través de la superficie de la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ matriz durante el proceso de hidrogenólisis de las especies precatalíticas de AgReO_4 . Fenómeno el cual, parece tener lugar de forma óptima para el sistema con una relación molar $\text{Ag}/\text{Re} = 1$, sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, y que se ve dificultado a medida que el contenido de Re en el sistema se incrementa.

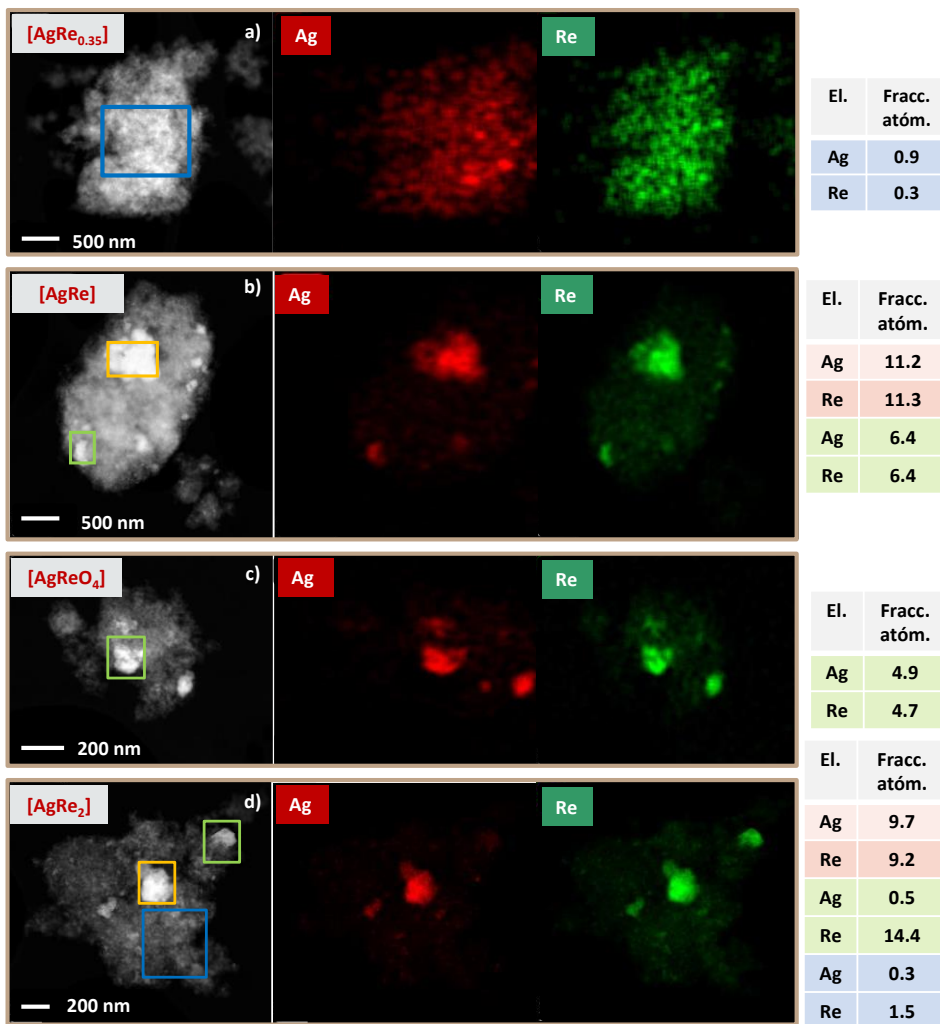


Figura 4. 16. Imágenes HAADF-HRSTEM y análisis EDX para una selección de materiales bimetalicos soportados sobre γ - Al_2O_3 en su versión fresca. (a) $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, (b) $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, (c) $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y (d) $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$. En la tabla de la derecha se muestran los resultados de análisis elemental para la zona remarcada en la imagen de la izquierda para cada fila.

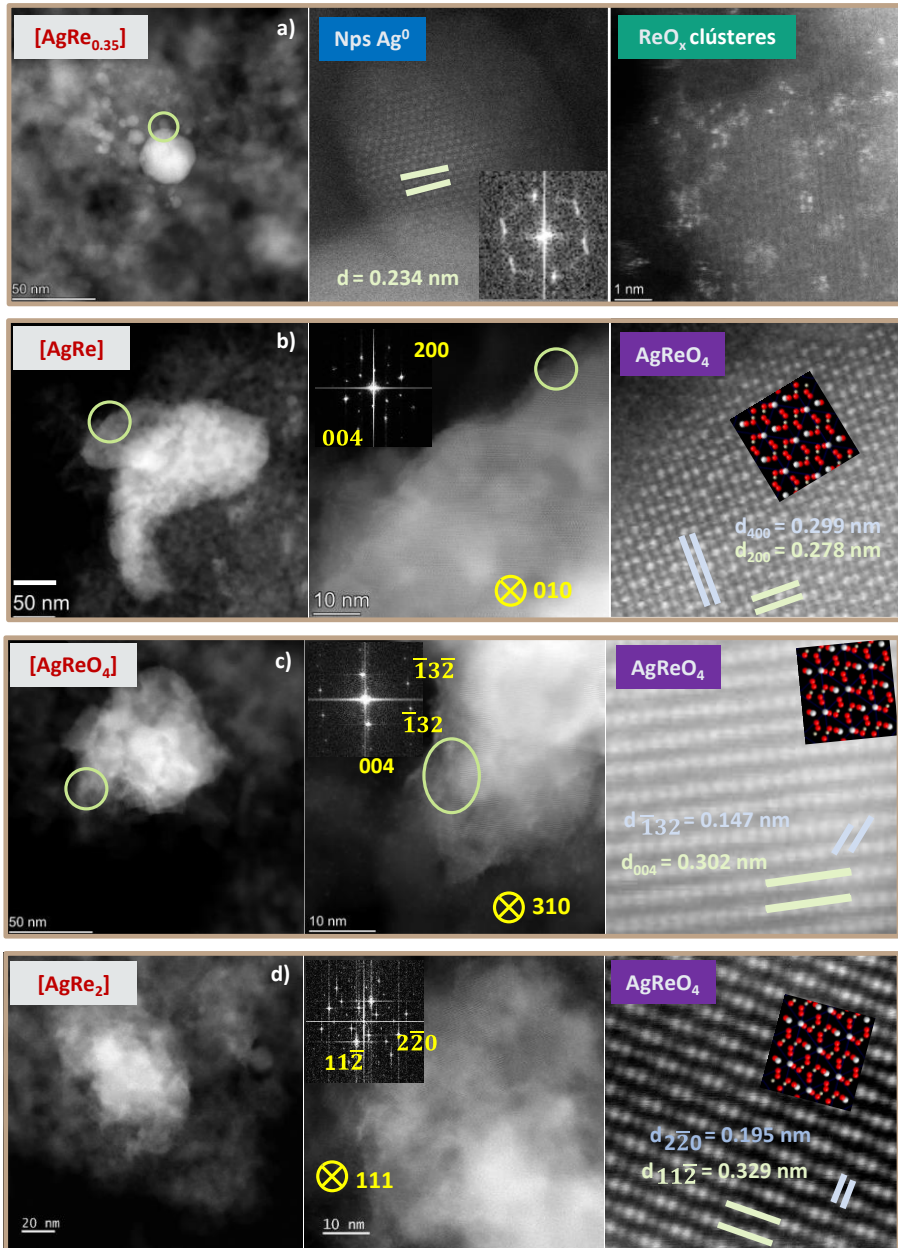


Figura 4. 17. Imágenes HAADF-HRSTEM, con especial interés en la información atómica, para una selección de materiales bimetalicos soportados sobre γ - Al_2O_3 en su versión fresca. (a) $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, (b) $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, (c) $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y (d) $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

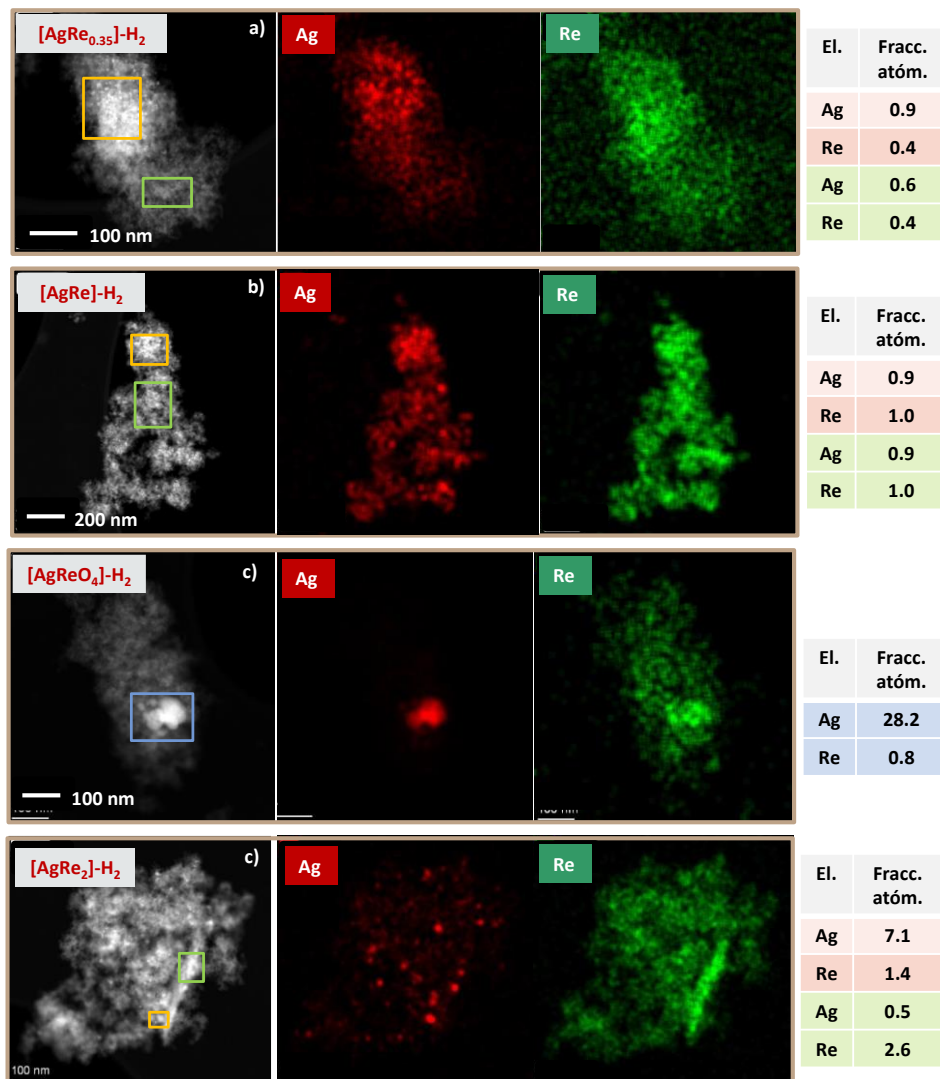


Figura 4. 18. Imágenes HAADF-HRSTEM y análisis EDX para una selección de materiales bimetalicos soportados sobre γ -Al₂O₃ en su versión reducida *ex situ* bajo flujo de H₂ a 150 °C durante 2 h. (a) [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150, (b) [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, (c) [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 y (d) [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150. En la tabla de la derecha se muestran los resultados de análisis elemental para la zona remarcada en la imagen de la izquierda para cada fila.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

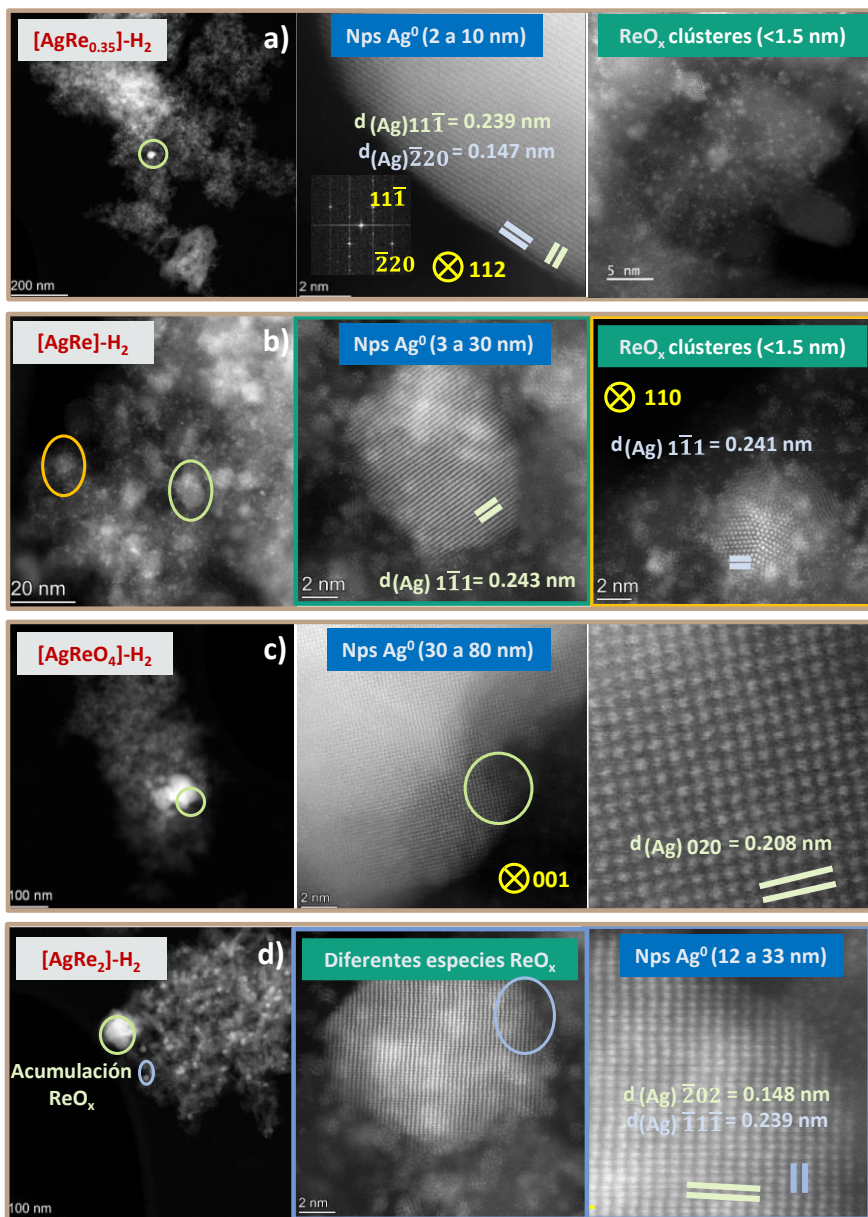


Figura 4. 19. Imágenes HAADF-HRSTEM, con especial interés en la información atómica, para una selección de materiales bimetalicos soportados sobre γ -Al₂O₃ en su versión reducida *ex situ* bajo flujo de H₂ a 150 °C durante 2 h. (a) [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150, (b) [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, (c) [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 y (d) [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150.

Hasta este momento, se ha demostrado que la composición molar relativa del sistema precatalítico [AgRe_x/Al₂O₃] juega un papel clave para controlar las especies superficiales que se forman en el material final tras el tratamiento bajo condiciones hidrogenativas. De hecho, resulta estratégica la formación adecuada de especies precatalíticas de AgReO₄ estabilizadas sobre la matriz de alúmina en el proceso de calcinación, ya que como hemos visto, es el nanomaterial [AgRe/Al₂O₃] el que conduce a los mejores resultados catalíticos. En este punto, nos pareció interesante profundizar en la estructura molecular específica de las especies ReO_x implicadas, y tratar de seguir su evolución tanto en función de la composición inicial de la serie de sólidos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃], como tras la reorganización en presencia de hidrógeno molecular. Con esta finalidad decidimos estudiar los materiales mediante espectroscopía Raman, ya que permite analizar los modos de vibración y rotación de los enlaces (Re=O) en sólidos de tipo [Re/Al₂O₃].^{53, 54, 79, 81} Además, en la literatura habían sido ya descritos los principales modos de vibración de la especie AgReO₄.^{76, 82}

La **Figura 4.20.** a muestra los resultados obtenidos en el análisis de espectroscopía Raman de los diferentes nanomateriales [Re/Al₂O₃] y [AgRe_x/Al₂O₃]. Principalmente, se pudieron distinguir dos tipos de bandas correspondientes a enlaces (Re=O) situadas a 941 cm⁻¹ y 966-972 cm⁻¹. La proporción relativa entre ellas, variaba en función de la composición molar relativa Ag-Re en el material. La banda localizada alrededor de 941 cm⁻¹, según la literatura está relacionada con especies de AgReO₄ y, consecuentemente, dicha banda únicamente se detectó en aquellos nanomateriales con una relación molar Re/Ag ≥ 1, (e.g. [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃], [AgRe_{1.4}/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃]) en los cuales la proporción molar de ambos metales permite la formación de estas especies.^{76, 82} Por otra parte, la banda centrada en el intervalo 966-971 cm⁻¹, aparece para todos aquellos materiales cuyas composiciones Ag-Re tienen una relación molar diferente a la estequiométrica, y se asocia, con especies de óxidos de Re⁷⁺ con geometría perrenato (ReO₄) ancladas a γ-Al₂O₃ bajo condiciones hidratadas.^{81, 83} A medida que se aumentaba el contenido de Re en los sólidos analizados, se observó un desplazamiento de la banda hacia valores ligeramente superiores: 966 cm⁻¹ para [AgRe_{0.18}/Al₂O₃], 969 cm⁻¹ para [AgRe_{0.75}/Al₂O₃], y 972 cm⁻¹ para [AgRe₂/Al₂O₃]. Este efecto pudo ser atribuido y asignado a la existencia de especies superficiales de ReO₄ ancladas a sitios ligeramente diferentes de la γ-Al₂O₃.^{53, 81} Cabe destacar que los resultados obtenidos a través de esta técnica fueron realmente relevantes, ya que, nos permiten diferenciar la existencia de distintos tipos de óxidos de Re sobre la superficie de la γ-Al₂O₃ en nuestros materiales evitando problemas de exclusión de tamaño como ocurre en la técnica de DRX, o de representatividad de la muestra en el caso de la microscopía electrónica.

Para profundizar en el conocimiento de las especies de Re implicadas, se decidió estudiar la evolución de la banda asociada a las especies de AgReO₄ precatalítico (941 cm⁻¹) en los sistemas [AgRe/Al₂O₃] y [AgReO₄/Al₂O₃], tras aplicar un tratamiento hidrogenativo

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

ex situ sobre los mismos (**Figura 4. 20., b**). Después de reducir *ex situ* el sistema [AgRe/Al₂O₃] a 150 °C, las señales atribuidas a especies soportadas de AgReO₄ desaparecieron totalmente, y se detectó la presencia de una nueva señal centrada a 966 cm⁻¹ en el sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150. El mismo efecto se observó para el material [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150 (con señal en máximo a 968 cm⁻¹) y para el material catalíticamente activo [Re/Al₂O₃]-H₂-280 (966 cm⁻¹). Sin embargo, el hecho de que el espectro Raman del sistema [Re/Al₂O₃]-H₂-150 muestre también una banda a valores de alrededor de 966 cm⁻¹ nos hizo no poder atribuir dicho pico a especies activas de ReO_x. Recordemos que el material [Re/Al₂O₃]-H₂-150 resulta ser un sistema catalíticamente inactivo para la hidrogenación de la imida **1**.

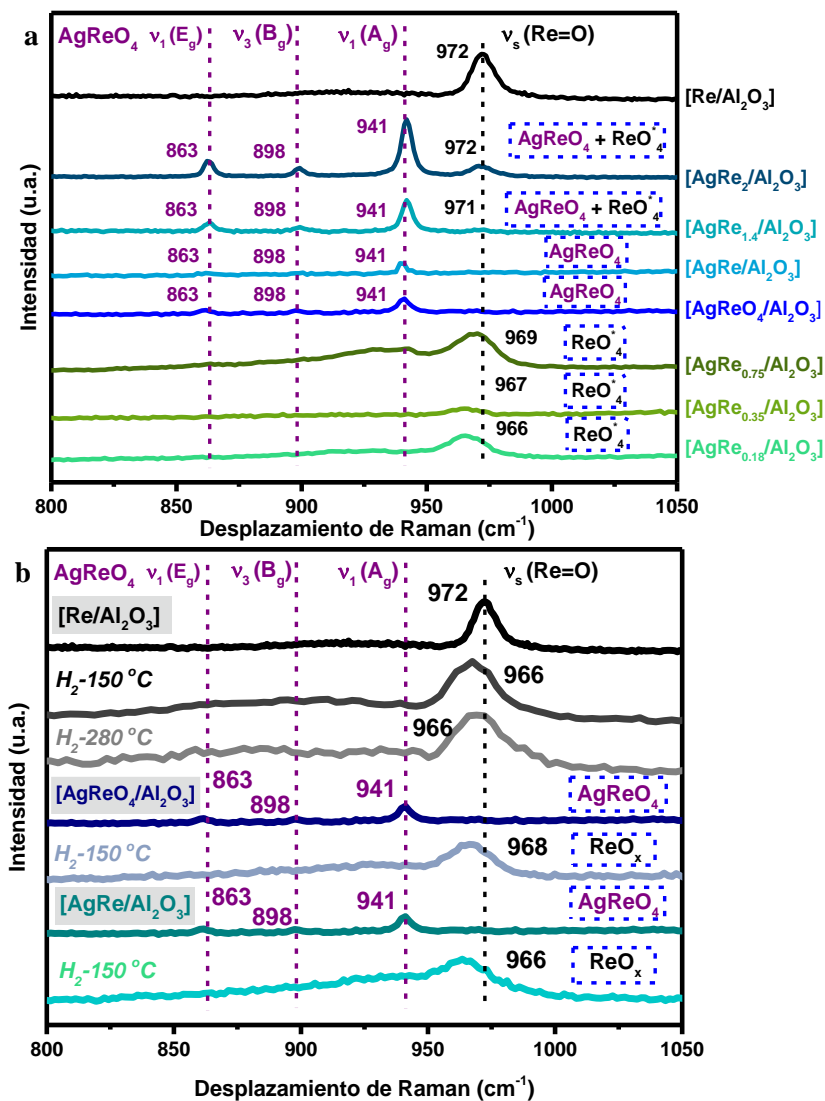


Figura 4. 20. Espectros de Raman de los materiales bimetalicos frescos $[AgRe_x/Al_2O_3]$, y $[Re/Al_2O_3]$ (a) y $[Re/Al_2O_3]$ (negro), $[AgReO_4/Al_2O_3]$ (azul) y $[AgRe/Al_2O_3]$ (verde) frescos, y después de ser sometidos ex situ a un tratamiento hidrogenativo a 150 °C durante 2 h. Para el caso del sólido $[Re/Al_2O_3]$ también se muestra el estudio a 280 °C. Además, se muestran los valores de los modos de vibración para las estructuras $AgReO_4$ (morado),⁸² y óxidos de Re^{7+} con estructura perrenato (negro).⁸¹ Para cada material, se muestran las posibles especies superficiales en el cuadro azul.

Considerando estos resultados, se decidió estudiar en mayor profundidad la composición superficial y los estados químicos tanto de Ag como de Re en estos materiales empleando la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS). En primer lugar, se comparó el resultado del análisis de XPS del material óptimo [AgRe/Al₂O₃] con el del sistema bimetalico [AgReO₄/Al₂O₃] y el de los materiales monometalicos [Re/Al₂O₃] y [Ag/Al₂O₃], tanto antes como después de aplicarles un proceso de reducción *in situ* a 150 °C. Además, también se registró el espectro XPS de [AgRe/Al₂O₃] tras ser utilizado en reacción. En la **Figura 4. 21.** se muestran los espectros de XPS de Re 4f (**a**) y Ag 3d (**b**) para las muestras comentadas.

La deconvolución de la región Re 4f_{5/2} y Re 4f_{7/2} permitió identificar las contribuciones de cada especie de Re a la señal general (**Figura 4. 21., a**), en la cual la interacción de los espín-órbita de Re 4f_{7/2} y Re 4f_{5/2} se fijó en un valor de 2.43 eV. En los materiales [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃] únicamente calcinados se encontró la presencia de un solo pico en 46.0 eV sobre la región Re 4f_{7/2} en todos ellos. Este hecho nos permite interpretar que las especies superficiales de Re se encuentran en su forma oxidada de Re⁷⁺, estando esta observación en consonancia con todas las técnicas de caracterización discutidas anteriormente y los resultados reportados en la bibliografía con respecto a la deposición de especies metálicas de Re.^{34, 84-87} Tras haber sido sometidos a un proceso de hidrogenación *in situ* a 150 °C, únicamente en los sistemas [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 y [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150, se detectó la formación de un nuevo pico aproximadamente a 43.4 eV y su doblete en 45.8 eV, señales correspondientes a especies de Re⁶⁺.^{34, 84-86} Interesantemente, para el material [AgRe/Al₂O₃] después de ser utilizado en la reacción de estudio, se pudieron identificar señales análogas de Re⁶⁺ a 43.1 y 45.5 eV, llegando a un estado superficial muy similar a la versión reducida a 150 °C del mismo, [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150.

La formación de este nuevo pico por XPS confirmó que parte del Re⁷⁺ sufre una reducción parcial tras ser sometido a condiciones hidrogenativas, no siendo así en el caso del sistema [Re/Al₂O₃]-H₂-150, el cual permanece inalterado frente al proceso de hidrogenación. Es remarcable que, como se observa en la **Figura 4. 22.**, un incremento de la temperatura en el proceso de hidrogenación *in situ* durante los experimentos de XPS del material [Re/Al₂O₃] hasta alcanzar los 280 °C sí genera la formación de especies de Re⁰ (Re 4f_{7/2}, BE = 40.5 eV),^{84, 85, 88} junto con contribuciones de especies de Re oxidadas como Re⁶⁺ (Re 4f_{7/2}, BE = 43.0) y Re⁷⁺ (Re 4f_{7/2}, BE = 46.0 eV). Además, bajo estas condiciones de tratamiento se promovió la detección de una pequeña fracción de especies altamente dispersas, probablemente dopando la estructura del soporte, dando lugar a la componente de Re 4f_{7/2} a 48.2 eV y su doblete a 50.3 eV. Considerando que el material [Re/Al₂O₃]-H₂-280 resultó ser el sistema más activo de entre los diversos nanomateriales monometalicos de Re estudiados para la hidrogenación de la imida **1**, se justifica aquí el papel clave que puede estar jugando la generación de entornos sinérgicos en la superficie

a través de la combinación de especies complementarias de Re de alta valencia, Re^{7+} y Re^{6+} , con naturaleza ácida de Lewis, y centros metálicos de Re^0 , propensos a promover la adsorción disociativa del hidrógeno molecular.

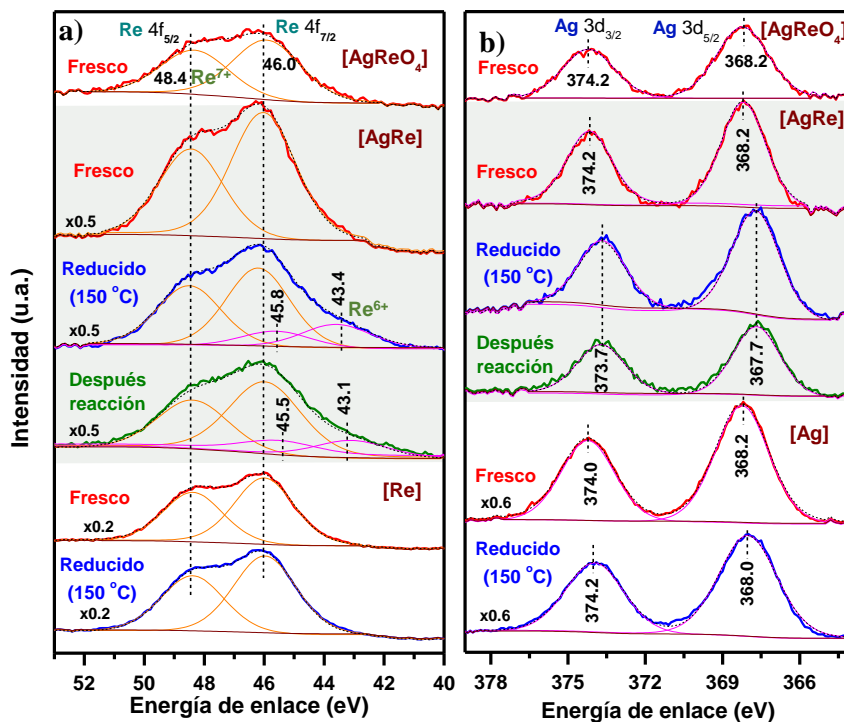


Figura 4. 21. Espectros de XPS de Re 4f (a) y Ag 3d (b) de los materiales [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃], [Re/Al₂O₃] o [Ag/Al₂O₃]). Para una mayor claridad, en la figura se ha omitido mostrar el soporte cuando se hace referencia a cada material. Todos los materiales fueron medidos en su forma fresca solo calcinados (rojo). A su vez, los sistemas [AgRe/Al₂O₃], [Re/Al₂O₃] y [Ag/Al₂O₃] fueron también medidos después de haber sido reducidos in situ a 150 °C durante 2 h (azul). El material [AgRe/Al₂O₃] también fue medido después de haber sido sometido a las condiciones de reacción estándar (verde).

Adicionalmente, se llevaron a cabo experimentos análogos de XPS para los sistemas [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] (**Figura 4. 23.**) En ambos casos, para los materiales únicamente calcinados se encontró la presencia de un solo pico en la zona Re 4f_{5/2} y Re 4f_{7/2}, correspondientes a especies superficiales de Re⁷⁺ (**Figura 4. 23., a**). Sin embargo, a diferencia del sistema óptimo hidrogenado [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, estos dos materiales, tras ser tratados bajo flujo de H₂ a 150 °C, mostraron una pequeña banda adicional en la región Re 4f_{7/2} aproximadamente alrededor de 40.3 eV que pudo ser asignada a especies

de Re^0 . Además, para ambos materiales reducidos se detectó la contribución asignable a especies oxidadas de Re^{6+} ($\text{Re } 4f_{7/2}$, BE = 43.0).

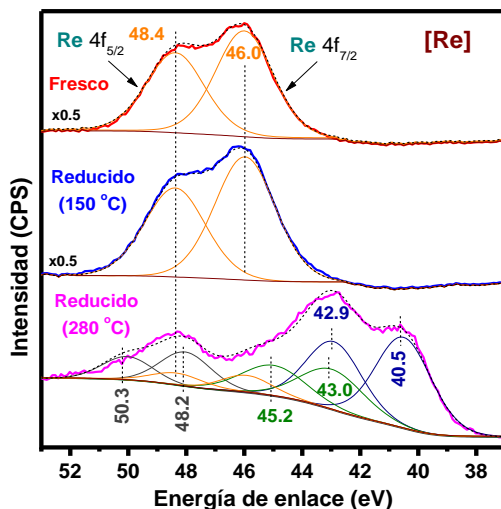


Figura 4. 22. Espectros de XPS de Re 4f del material $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en su versión fresca (rojo), y después de haber sido sometido a un proceso de hidrogenación *in situ* durante 2 h a 150 °C (azul) o 280 °C (rosa). Para una mayor claridad, en la figura se ha omitido mostrar el soporte cuando se hace referencia a cada material.

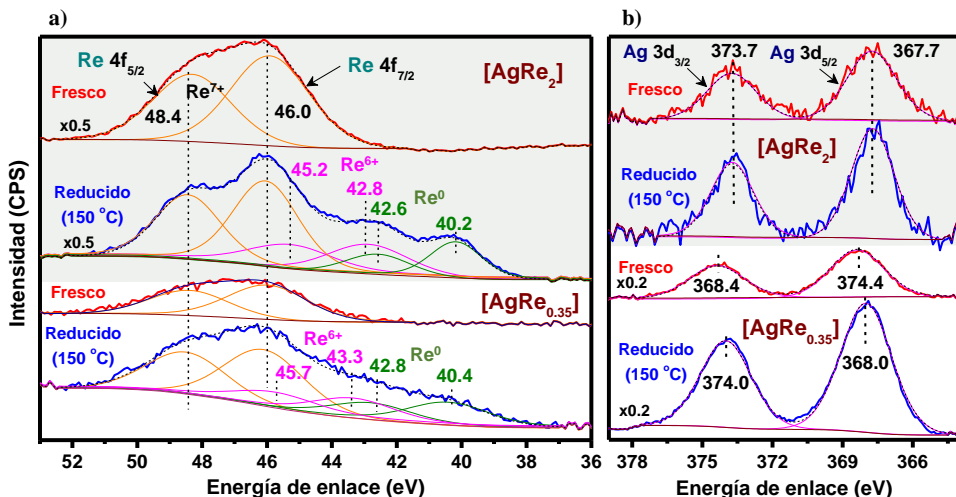


Figura 4. 23. Espectros de XPS de Re 4f (a) y Ag 3d (b) de los materiales $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Todos los materiales han sido medidos en su forma fresca (rojo) y tras haber sido

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

sometidos a un procesos de hidrogenación *in situ* a 150 °C durante 2 h (azul). Para una mayor claridad, en la figura se ha omitido mostrar el soporte cuando se hace referencia a cada material.

Hasta el momento se ha discutido acerca de las principales características de las especies superficiales de Re presentes en los materiales estudiados. La discusión de la naturaleza de las especies de Ag presentes según los experimentos de XPS ha sido obviada debido a que existe una gran incertidumbre en cuanto a la energía de enlace de Ag 3d en materiales basados en especies soportadas. Esto se debe principalmente al efecto de carga de un soporte aislante como la alúmina, así como a los posibles efectos del tamaño de nanopartícula de las especies de Ag, lo que hace muy difícil comparar los valores de BE de este trabajo con la literatura. En algunos estudios previos se ha informado de valores de BE de 368.2, 367.7, y 367.3 eV para especies de Ag⁰, Ag⁺ y Ag²⁺,⁸⁹⁻⁹³ respectivamente, mientras que, otros estudios han descrito valores de 366.4-367.0 y 367.7 eV para Ag⁰ y Ag⁺, respectivamente.^{87, 94} Con el fin de esclarecer algunos aspectos acerca del estado químico de las especies superficiales de Ag que constituyen nuestros materiales, se calculó el parámetro Auger modificado (α' , eV), lo que facilitó en cierto modo la identificación del estado de oxidación de las especies de plata presentes en los distintos materiales frescos y tras ser sometidos al tratamiento térmico indicado (**Tabla 4. 8.**). Así, para los materiales frescos no reducidos [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃] y [AgReO₄/Al₂O₃], pudo calcularse un parámetro Auger modificado de 718.3, 717.1, 718.0 y 717.3 eV respectivamente que se atribuyó la presencia de especies de Ag⁺. El sistema [AgRe₂/Al₂O₃] presentó un valor de BE de la Ag 3d_{5/2} de 367.7 eV, inferior al de los sistemas comentados anteriormente, lo que parecía apuntar a la existencia de especies de plata ligeramente más reducidas en este caso. No obstante, resultó imposible determinar el valor de KE (siglas en inglés del término *Kinetic Energy*) del pico Auger, y, por lo tanto, del parámetro α' , debido al bajo contenido de especies de Ag expuestas superficialmente, lo que impidió tener un espectro claro y confiable del AgM₅N₄₅N₄₅. Por esta razón, para el caso del nanomaterial [AgRe₂/Al₂O₃] se consideró que el valor de BE no era información suficiente para poder identificar el estado de valencia de la Ag en este sistema empleando la técnica de XPS. Sin embargo, teniendo en cuenta la información obtenida mediante el empleo de otras técnicas de caracterización como DRX, UV-Vis RD o HAADF-HRSTEM antes discutidas, no existe duda alguna de la presencia de especies de Ag⁺ también en dicho sistema, principalmente en forma de estructura tipo AgReO₄. Este resultado resulta interesante, ya que, los análisis de espectroscopía Raman y medidas HAADF-HRSTEM dieron información acerca de la existencia de dos tipos diferentes de especies de Re en el sistema bimetálico [AgRe₂/Al₂O₃]. Estas evidencias, parecen indicar que, a relaciones molares elevadas de Re, la superficie del AgReO₄ está cubierta por óxidos de Re que dificultan enormemente la activación de H₂. Esto explicaría que el material [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150 dé lugar a mejores resultados catalíticos que su análogo no hidrogenado previamente, dado que en el caso de este material la generación *in situ* de las especies reducidas es más difícil. Es de destacar que en los materiales en los

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

que la relación molar Ag/Re es cercana a 1 ([AgRe/Al₂O₃] y [AgRe_{1.4}/Al₂O₃]) ocurre lo contrario, se obtienen mejores rendimientos de **3** con los materiales reducidos *in situ*, lo cual sugiere que en estos materiales que principalmente están compuestos por especies de AgReO₄ la reducción en el medio de reacción de las mismas es más eficiente y da lugar a especies más activas.

Tras exponer los nanomateriales seleccionados al proceso de reducción bajo flujo de hidrógeno se observó una disminución del parámetro de BE, al mismo tiempo que el valor del parámetro α' sufrió un aumento hasta 719.3, 719.3 y 719.6 eV para [Ag/Al₂O₃]-H₂-150, [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150 y [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, respectivamente (**Tabla 4. 8.**). Estos nuevos valores obtenidos del parámetro α' en los materiales sometidos al tratamiento bajo hidrogeno se acercan al que se corresponde con especies de Ag⁰, demostrando que dichas especies, tal y como cabía esperar, habían sido reducidas.⁸⁴ Análogamente, en el material óptimo [AgRe/Al₂O₃] después de ser empleado en reacción, se encontró que el valor de BE de Ag 3d_{5/2} también disminuyó respecto al del material antes de reacción (367.7 eV), mientras que el parámetro α' aumentó a 720.3 eV, un valor que se atribuye a especies de Ag⁰, sugiriendo que, bajo las condiciones de reacción estándar tiene lugar la reducción de las especies de plata presentes.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Tabla 4. 8. Energía de enlace (Binding Energy, BE) de Ag 3d_{5/2}, energía cinética (Kinetic Energy, KE ± desviación estándar) de AgM₅N₄₅N₄₅, y el parámetro Auger modificado (α' = BE+KE) de los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃]. Para cada uno de ellos, se muestra la versión en la que se ha medido, bien en su versión fresca (solo calcinados), después de haber sido sometidos a un proceso de hidrogenación *in situ* a 150 °C durante 2 h, o para el caso del material óptimo [AgRe/Al₂O₃] también se muestran los valores obtenidos en su análisis tras ser empleado en reacción. Valores corregidos respecto a la componente 2p del Al.

Entrada	[Material]	Tratamiento	BE (eV) Ag 3d _{5/2}	KE (eV) AgM ₅ N ₄₅ N ₄₅	α' (eV) (BE + KE)	Especie
1	[Ag]	Calcinado	368.2	349.9 ± 0.4	718.3 ± 0.4	Ag ⁺
2		Reducido	368.0	351.3 ± 0.8	719.3 ± 0.8	Ag ⁰
3	[AgRe _{0.35}]	Calcinado	368.4	348.7 ± 0.5	717.1 ± 0.5	Ag ⁺
4		Reducido	368.0	351.3 ± 0.4	719.3 ± 0.5	Ag ⁰
5	[AgRe]	Calcinado	368.2	349.8 ± 0.7	718.0 ± 0.7	Ag ⁺
6		Reducido	367.7	351.9 ± 0.5	719.6 ± 0.5	Ag ⁰
7		Después reacción	367.7	352.6 ± 0.5	720.3 ± 0.5	Ag ⁰
8	[AgReO ₄]	Calcinado	368.2	349.1 ± 0.6	717.3 ± 0.6	Ag ⁺
9	[AgRe ₂]	Calcinado	367.7	n.d.	n.d.	-
10		Reducido	367.7	n.d.	n.d.	-

El potencial de la técnica de espectroscopia de XPS no reside únicamente en la asignación de los estados de oxidación de los elementos presentes, sino que también ofrece la posibilidad de estudiar la variación en la composición superficial de los sólidos, dotándola de una gran versatilidad. Esta característica resulta de especial interés cuando aparentemente hay un proceso dinámico bajo las condiciones hidrogenativas presentes, como es el caso en vista de la caracterización discutida a partir de los resultados obtenidos en las medidas de HAADF-HRSTEM y análisis EDX. Así, en función del porcentaje o fracción metálica detectadas antes y después del proceso, pueden tratar de estudiarse procesos de agregación y/o dispersión atómica. Cabe recordar, que se trata de una técnica que permite analizar completamente la muestra, por lo que se trata de un análisis totalmente representativo de las capas más superficiales del sólido estudiado.

Con este objetivo, en la **Tabla 4. 9.** se recogen los datos de composición superficial de los materiales seleccionados estudiados, y en la **Tabla 4. 10.** se muestran los resultados normalizados respecto al contenido de Al³⁺ en las muestras, para que puedan ser comparados adecuadamente. Por ello durante la discusión, haremos referencia sobre todo a la segunda de las tablas, para tratar de entender la composición superficial de los

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

materiales [Ag/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9.** y **4.10.**, entradas 1 y 2), [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9.** y **Tabla 4. 10.**, entradas 3 y 4), [AgRe/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9.** y **Tabla 4. 10.**, entradas 5 a 7), [AgReO₄/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9.** y **Tabla 4. 10.**, entrada 8) [AgRe₂/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9.** y **Tabla 4. 10.**, entradas 9 y 10) y [Re/Al₂O₃] (**Tabla 4. 9** y **Tabla 4. 10.**, entradas **11, 12** y **13**), en función del tratamiento que se le haya aplicado a cada uno antes de llevar a cabo el experimento de medida XPS. Todos los materiales fueron estudiados tanto después de ser calcinados, como después de ser sometidos adicionalmente a un proceso de reducción *in situ* bajo flujo de hidrógeno evitando totalmente el contacto con la atmósfera.

Tabla 4. 9. Composición atómica superficial de los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃], [AgRe₂/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃]. Para cada uno de ellos se muestra la versión en la que se ha medido, bien en su versión fresca (solo calcinado), después de haber sido sometidos a un proceso de hidrogenación *in situ* a 150 o 280 °C durante 2 h, o para el caso del material [AgRe/Al₂O₃] también se muestran los valores obtenidos en su análisis tras ser empleado en reacción.

Entrada ^a	[Material] ^a	Tratamiento	Composición superficial (%)			
			Re 4f _{7/2}	Ag 3d _{5/2}	Al 2p	O 1s
1	[Ag]	Calcinado	0.00	0.80	44.46	54.74
2		Reducido	0.00	0.76	45.03	54.21
3	[AgRe _{0.35}]	Calcinado	0.56	0.88	37.22	61.33
4		Reducido	0.68	0.94	44.50	53.88
5	[AgRe]	Calcinado	1.28	0.38	42.09	56.24
6		Reducido	1.06	0.34	43.03	55.57
7		Después reacción	1.47	0.32	39.87	58.34
8	[AgReO ₄]	Calcinado	0.84	0.58	40.16	58.42
9	[AgRe ₂]	Calcinado	2.45	0.20	37.38	59.98
10		Reducido	2.61	0.21	34.78	62.40
11	[Re]	Calcinado	2.50	0.00	42.55	54.95
12		Red.-150 °C	2.70	0.00	40.99	56.32
13		Red.-280 °C	1.72	0.00	45.48	52.81

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Tabla 4. 10. Ratio superficial atómico de los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃], [AgRe₂/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃]. Para cada uno de ellos se muestra la versión en la que se ha medido, bien en su versión fresca (solo calcinado), después de haber sido sometidos a un proceso de hidrogenación *in situ* a 150 o 280 °C durante 2 h, o para el caso del material [AgRe/Al₂O₃] también se muestran los valores obtenidos en su análisis tras ser empleado en reacción.

Entrada ^a	[Material] ^a	Tratamiento	Ratio superficial atómico (%)			
			Ag/Al	Re/Al	Re ⁷⁺ /Re ⁶⁺ /Re ⁰	Re/Ag
1	[Ag]	Calcinado	0.018	-	-	-
2		Reducido	0.017	-	-	-
3	[AgRe _{0.35}]	Calcinado	0.024	0.015	1.00/0.00/0.00	0.6
4		Reducido	0.021	0.015	0.58/0.20/0.22	0.7
5	[AgRe]	Calcinado	0.009	0.031	1.00/0.00/0.00	3.4
6		Reducido	0.008	0.034	0.88/0.12/0.00	4.3
7		Después reacción	0.008	0.035	0.94/0.06/0.00	4.6
8	[AgReO ₄]	Calcinado	0.014	0.021	1.00/0.00/0.00	1.5
9	[AgRe ₂]	Calcinado	0.005	0.065	1.00/0.00/0.00	13.0
10		Reducido	0.006	0.075	0.57/0.24/0.19	12.5
11	[Re]	Calcinado	-	0.059	1.00/0.00/0.00	-
12		Red.-150 °C	-	0.066	1.00/0.00/0.00	-
13		Red.-280 °C	-	0.038	0.08/0.25/0.50	-

Si en primer lugar consideramos como influyen el efecto de la composición metálica y el tratamiento térmico aplicado en la distribución atómica de la Ag, de los resultados obtenidos se desprende que, para los materiales bimetalicos frescos, a medida que disminuye el contenido de Re, se detecta una mayor proporción de especies de plata en superficie. De hecho, la mayor relación atómica superficial de Ag/Al entre se observa para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] (0.024% Ag/Al) (Tabla 4. 10., entrada 3). Un incremento en la cantidad del porcentaje en peso de renio conlleva una pérdida proporcional de especies de Ag accesibles superficialmente, desde los 0.009% Ag/Al para [AgRe/Al₂O₃] (Tabla 4. 10., entrada 5), hasta los 0.005% Ag/Al detectado para el material [AgRe₂/Al₂O₃] (Tabla 4. 10., entrada 9). Por su parte, el sistema [Ag/Al₂O₃] presenta una relación de Ag/Al = 0.018% (Tabla 4. 10., entrada 1), inferior a la calculada en el caso del material [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] (Tabla 4. 10., entrada 3), lo que quizás esté indicando que la presencia de pequeñas cantidades de Re favorece la dispersión de las especies de Ag. El proceso de reducción *in situ* a 150 °C bajo corriente de hidrógeno,

mostró un ligero descenso de la Ag detectada en la superficie para los sistemas [Ag/Al₂O₃] (**Tabla 4. 10.**, entrada 2), [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] (**Tabla 4. 10.**, entrada 4), y [AgRe/Al₂O₃] (**Tabla 4. 10.**, entrada 6), mientras que para [AgRe₂/Al₂O₃] aumentó mínimamente (**Tabla 4. 10.**, entrada 10). Sin embargo, considerando que los cambios no fueron extremadamente significativos se siguió observando la misma tendencia descrita anteriormente en cuanto a la relación Ag/Al de los materiales.

Por otro lado, se realizó un cálculo análogo para conocer la relación atómica superficial entre los átomos de Re y Al en los materiales seleccionados. En su versión fresca, a medida que aumenta la cantidad de renio en la composición, se detecta una mayor proporción del mismo en superficie. Así, mientras que para [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] se determinó el menor valor de ratio superficial atómico Re/Al = 0.015% (**Tabla 4. 10.**, entrada 3), este fue paulatinamente aumentando para [AgRe/Al₂O₃] (con un 0.031% de Re/Al) (**Tabla 4. 10.**, entrada 5), y [AgRe₂/Al₂O₃] (0.65% de Re/Al) (**Tabla 4. 10.**, entrada 9). Una vez sometidos los materiales al tratamiento de reducción bajo corriente de hidrógeno a 150 °C, mientras que para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] se mantuvo la relación superficial entre átomos de Re y Al, el contenido de Re aumentó para aquellos sistemas en los que tiene lugar la formación de especies soportadas de AgReO₄, es decir [AgRe/Al₂O₃] (0.034% de Re/Al) (**Tabla 4. 10.**, entrada 6) y [AgRe₂/Al₂O₃] (0.075% de Re/Al) (**Tabla 4. 10.**, entrada 10). Curiosamente, fue el sistema monometálico [Re/Al₂O₃] el único material en el cual el contenido superficial de Re disminuyó durante la formación de los sitios activos requeridos para la hidrogenación de la imida **1**, desde los 0.059% en su forma solo calcinada (**Tabla 4. 10.**, entrada 11) hasta llegar a un valor de 0.038% de Re/Al superficial cuando el material ha sido sometido a una temperatura de reducción bajo flujo de hidrógeno de 280 °C (**Tabla 4. 10.**, entrada 13). Con estos resultados puede decirse que la presencia de especies de Ag en los sistemas bimetálicos de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] previene la sinterización de las especies de Re, aumentando la dispersión de las mismas durante la formación de los centros activos.

Considerando todos los resultados en su conjunto, podemos afirmar que, bajo las condiciones hidrogenativas aplicadas, mientras que para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] no se detectan cambios significativos en su composición superficial tanto de especies de Ag como de Re, en el caso de los materiales [AgRe/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃], la posible formación de especies de AgReO₄ lleva consigo una mayor dispersión del Re tras el tratamiento hidrogenativo del precatalizador. A su vez, si se compara el valor de Ag/Al superficial atómico entre [AgRe/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] se observa una mayor cantidad de átomos de Ag accesibles para el primero, el cual tiene un exceso de renio relativo menor respecto a la plata. Estos resultados, no distan de la información obtenida en las medidas de HAADF-HRSTEM, en las cuales se demostró, que el tratamiento hidrogenativo parecía no alterar morfológicamente a las especies presentes en el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], y que en el caso del material [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150 se detectó un

mayor tamaño medio de nanopartículas de plata en comparación con las vistas en el material óptimo [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150.

Con el fin de profundizar en las características superficiales de nuestros materiales, en este punto se decidió caracterizarlos mediante espectroscopía IR de adsorción de CO en colaboración con el grupo de la Dr. Patricia Concepción del ITQ. La frecuencia y estabilidad del CO adsorbido pueden proporcionar información valiosa acerca del estado de oxidación y accesibilidad de los sitios superficiales presentes en un material. En la **Figura 4. 24.**, se muestran los resultados obtenidos tras el análisis de espectroscopía IR *in situ* con titración de CO a bajas temperaturas (-170 °C), de los sistemas [γ-Al₂O₃], [Re/Al₂O₃], [Ag/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃], [AgRe₂/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃] y [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] únicamente calcinados (a), habiendo sido además sometidos a un proceso de reducción *in situ* a 150 °C (b) o una vez reducidos medidos bajo una mayor cobertura de CO (c). Adicionalmente, en las **Figura 4. 25.-30.**, se muestra la evolución del proceso de adsorción (parte de arriba) y desorción (parte de abajo) de CO a través de IR, para cada uno de los materiales tanto únicamente calcinados, como después de haber sido además reducidos *in situ* a 150 °C o 280 °C, según se indique.

Con el fin de asignar las señales correspondientes a cada tipo de metal (Ag o Re) y a la propia matriz, se analizaron tanto el soporte γ-Al₂O₃, como los materiales monometálicos [Ag/Al₂O₃] y [Re/Al₂O₃]. Para la γ-Al₂O₃, se observó únicamente una banda situada a 2151 cm⁻¹ atribuible a la adsorción de CO por grupos OH superficiales débiles (**Figura 4. 24.** y **Figura 4. 25., a y b**).⁹⁵ En el caso el sistema [Ag/Al₂O₃], el pico de adsorción de CO a 2165 cm⁻¹ presente en el material fresco se asigna principalmente a moléculas de CO unidas linealmente por un enlace σ a iones Ag⁺, los cuales se forman durante el proceso de calcinación (**Figura 4. 24., a**).^{96,97} En la **Figura 4. 25.**, se muestra con detalle la evolución de los espectros de adsorción (c) y desorción (d) de CO en el material [Ag/Al₂O₃]. Como se observa, durante los primeros pulsos tiene lugar la adsorción preferencial en los centros de Ag⁺, y posteriormente emerge una nueva banda situada a 2151 cm⁻¹ que se identifica como una adsorción de CO sobre grupos OH débiles de la γ-Al₂O₃. Como era esperable, durante la evacuación de la celda (**Figura 4. 25., d**), el CO débilmente adsorbido sobre los grupos OH del soporte se desancló rápidamente mientras que el adsorbido linealmente en sitios de Ag⁺ permaneció estable, lo que confirmó la fortaleza del enlace CO con los sitios Ag⁺. Tras un proceso de reducción *in situ*, para el sistema [Ag/Al₂O₃]-H₂-150 se observó una pequeña adsorción de CO en los sitios Ag⁺ (**Figura 4. 24., b** y **Figura 4. 25., c**), lo que confirma que en su gran mayoría la Ag superficial se encuentra en forma metálica, aunque aún persisten algunas especies de Ag⁺, por lo que, la intensidad del pico a 2165 cm⁻¹ disminuye significativamente. Además de la banda a 2151 cm⁻¹, en el material [Ag/Al₂O₃]-H₂-150, se observan otros cuatro nuevos picos; 2344 y 2278 cm⁻¹ asociados con moléculas de CO₂ adsorbido sobre centros de Ag⁰ (Ag⁰-OCO) y su isótopo, respectivamente, mientras que, 1482 y 1395 cm⁻¹ son atribuibles

a vibraciones de estiramiento asimétrico [$\nu_{as}(\text{CO}_3^{2-})$] y simétrico [$\nu_s(\text{CO}_3^{2-})$] de carbonato monodentado en superficie, respectivamente (**Figura 4. 24., b** y **Figura 4. 25., c**).^{95, 98-101} La formación de CO_2 probablemente se deba a que, junto a las nanopartículas de Ag^0 , exista presente oxígeno debajo de la superficie, especies las cuales considerando el carácter oxofílico de la Ag^0 , tras la reducción emergen a la superficie del metal donde tiene lugar la reacción con moléculas de CO. Las moléculas de CO_2 que parecen estar adsorbidas en forma de especies $\text{Ag}^0\text{-OCO}$, pueden seguir reaccionando con la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ y/o con el ReO_x generando especies CO_3^{2-} , las cuales pueden también permanecer adsorbidas por centros de Ag^0 . Cordi y Falconer describieron un comportamiento similar en sistemas $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ ¹⁰² donde las especies de plata reducida no formaban ninguna banda asociada al CO en los años noventa del siglo pasado. Este comportamiento no resulta extraño, ya que, solo se forma un enlace débil de tipo π entre especies de Ag^0 y la molécula de CO.^{96, 103} Para el sistema $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, tanto en su versión solo calcinada (**Figura 4. 24., a**) como la versión además reducida *in situ* a 150 °C (**Figura 4. 24., b**), a bajas concentraciones de CO, se observó una banda muy débil centrada en 2160 cm^{-1} , que ha sido atribuida anteriormente en la literatura a la existencia de especies de Re^{7+} ,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ aunque también, se observa una contribución de grupos OH de la $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ (**Figura 4. 26.**). Tras aplicar el proceso de reducción *in situ* a 150 °C, se observa la aparición de un nuevo pico en la zona de bajas frecuencias (1448 cm^{-1}) que en la literatura ha sido asignado a iones CO_3^{2-} libres (**Figura 4. 24., b**).⁹⁶ Cuando el material $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ fue reducido *in situ* a una temperatura mayor (280 °C), se observó la aparición de nuevas bandas de adsorción de CO situadas en 2035 y 1960 cm^{-1} (**Figura 4. 26.**), correspondientes a especies de CO coordinadas con centros de Re metálico, probablemente como tricarbonilos $[\text{Re}(\text{CO})_3]$, lo que confirma la reducción parcial de los nanoagregados de renio presentes.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Además, la existencia y naturaleza de estas bandas había sido ya reportada en trabajos previos.^{34, 104, 107, 108}

Identificadas las principales contribuciones de las especies de Ag y de Re de forma independiente, en este punto se estudiaron los resultados obtenidos con los espectros IR-CO de los sistemas bimetalicos $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Obviamente, para las muestras solo calcinadas (**Figura 4. 24., a**), no se observó la formación de ningún pico en la región 2100-1850 cm^{-1} relacionado previamente con moléculas de CO adsorbido sobre centros de Re^0 . Sin embargo, en la zona de 2200-2100 cm^{-1} se detectó un pico de adsorción asignado principalmente a especies de tipo $\text{Ag}^+\text{-CO}$ que se desplazó hacia frecuencias mayores, al mismo tiempo que disminuía su intensidad, a medida que aumentaba la cantidad de Re presente en los materiales. Esto puede considerarse una prueba indirecta de la menor accesibilidad existente de las especies Ag^+ en superficie a medida que aumenta la proporción de Re presente en los materiales bimetalicos. Cabe resaltar que debido a la existencia concomitante de especies OH, Ag^+ y Re^{n+} , resulta difícil asignar los cambios en las señales en esta zona a un tipo de centro concreto, pero indudablemente, un incremento de

Re produce cambios en el entorno local de la Ag^+ superficial, lo que conduce a un cambio en el valor de frecuencia observada. Además, si se compara con el material $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$, se pudo comprobar como el contenido de Re es el responsable del desplazamiento del máximo de la frecuencia asociada a especies de tipo Ag^+-CO hacia valores más altos, ya que, el pico a 2171 cm^{-1} es similar al del material con la misma relación molar $\text{Ag}/\text{Re} = 1$, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (**Figura 4. 24., a**).

Los espectros CO-FTIR registrados de los materiales bimetalicos tras ser reducidos *in situ* a $150\text{ }^\circ\text{C}$ mostraron resultados diferentes (**Figura 4. 24., b**). En concreto, se observa la aparición de una banda débil que varía entre 2160 y 2151 cm^{-1} y puede asignarse a la contribución combinada de adsorción de CO por especies de Ag^+ , Re^{7+} y los grupos OH, aunque en una proporción muy baja. Por otro lado, a excepción del sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]-\text{H}_2-150$, en todos los otros sistemas aparecen dos bandas centradas en 2035 y 1960 cm^{-1} situadas dentro de la región $2100-1850\text{ cm}^{-1}$, idénticas a las que aparecieron en el sistema $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]-\text{H}_2-280$, y que fueron asignadas a especies de tipo $[\text{Re}(\text{CO})_3]$. Este resultado es totalmente coherente con los resultados obtenidos en XPS que ya indicaron que en los materiales bimetalicos, a excepción de $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]-\text{H}_2-150$, se detectaron especies de Re^0 al aplicar un tratamiento hidrogenativo a $150\text{ }^\circ\text{C}$, mientras que para el material $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ solo se alcanzó este bajo estado de oxidación al hidrogenar a $280\text{ }^\circ\text{C}$. Además, es interesante señalar que, a coberturas mayores de CO (**Figura 4. 24., c**), se detectaron señales a 2344 , 2278 , 1484 y 1395 cm^{-1} para todos los materiales bimetalicos a excepción de $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Estas señales se habían detectado muy similares para $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y, tal y como se ha comentado previamente, se asignan a la formación de especies $\text{Ag}^0\text{-OCO}$ y CO_3^{2-} . El hecho de que no se detecte la formación de estas especies para el material $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ sugiere que en este material las propiedades oxofílicas de la Ag son diferentes. Además, pudo identificarse otro elemento diferenciador del material $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ observando con detenimiento la región entre 2200 y 1800 cm^{-1} . En esta zona se puede dilucidar un hombro a 2100 cm^{-1} , presente únicamente en el sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (**Figura 4. 31.**). Para ese valor de frecuencia IR se han asignado especies de tipo $\text{Ag}^0\text{-CO}$, en las cuales la plata metálica se modifica electrónicamente. El conjunto de estos resultados sugiere que, en el material más activo catalíticamente, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, se combina la existencia de Ag^0 con un carácter menos oxofílico y especies de Re^{6+} claves para formar una interfaz activa.

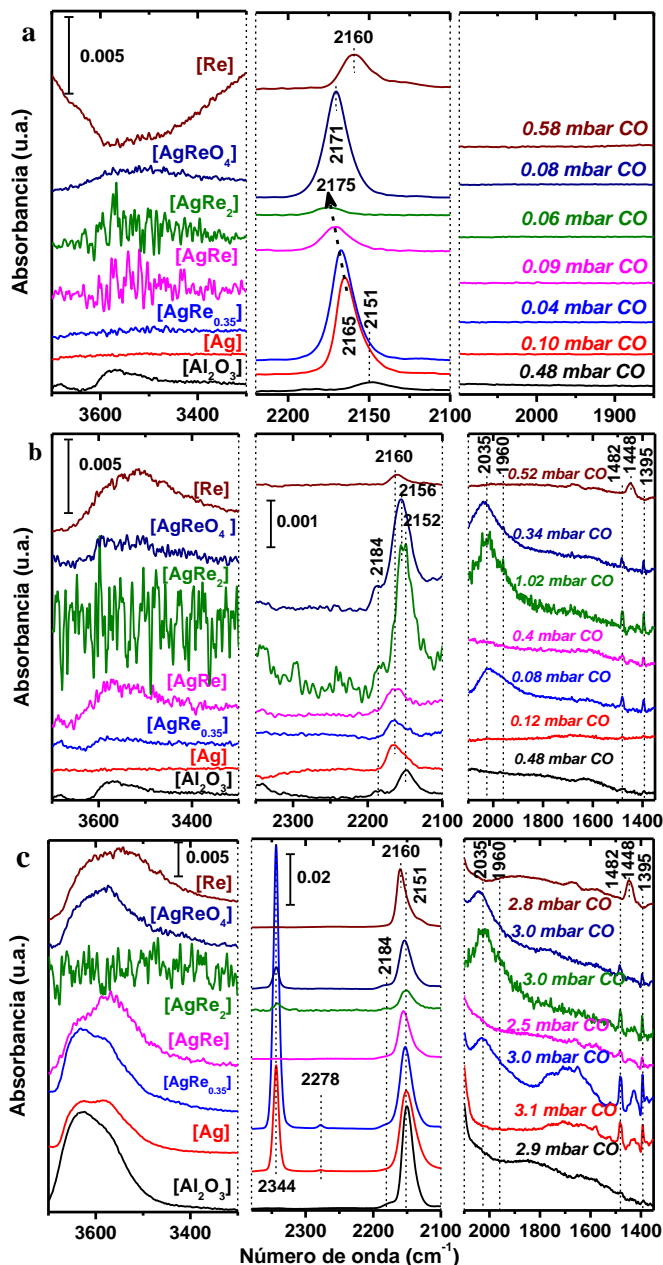


Figura 4. 24. Espectros de IR de adsorción de CO a -170 °C en materiales (a) frescos, (b) reducidos a 150 °C y (c) adsorción de 3 mbar de CO sobre los materiales reducidos. Condiciones de reducción *in situ*: 150 °C durante 2 h y una rampa de 2 °C/min.

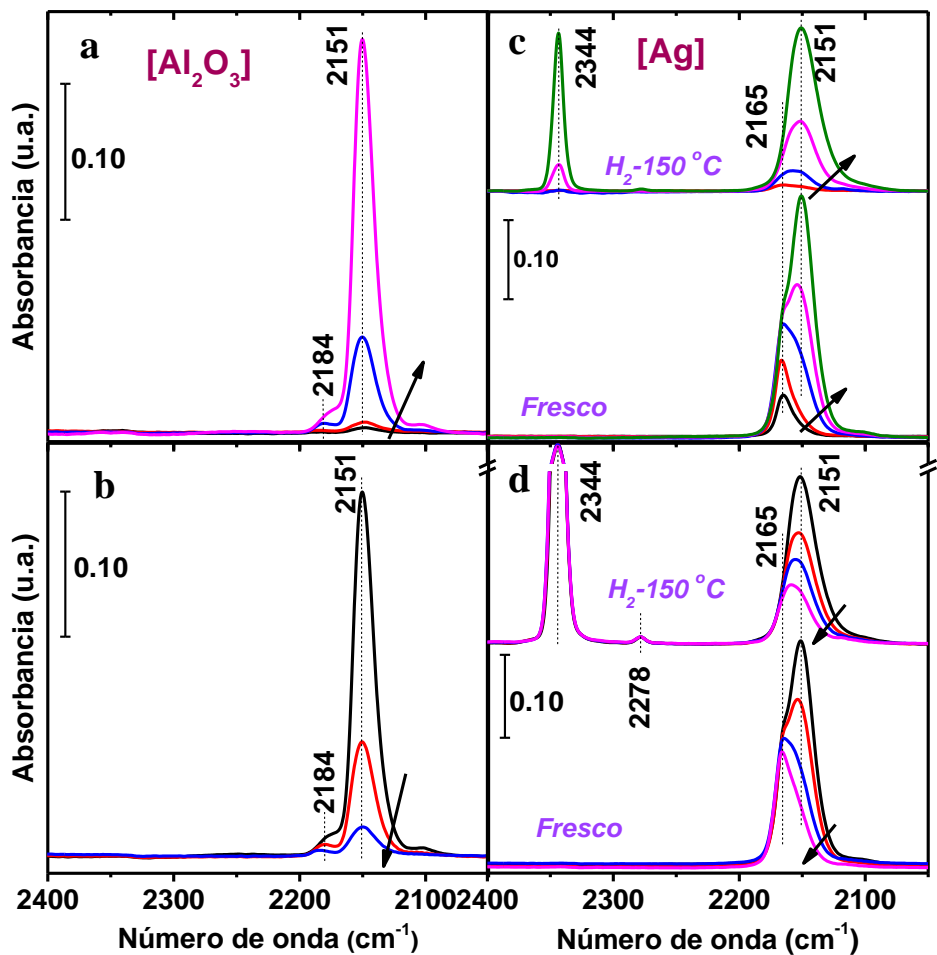


Figura 4. 25. Evolución de los espectros de IR de CO a -170 °C de adsorción (a y c) y desorción (b y d) de la γ -Al₂O₃ (a y b) y del material [Ag/Al₂O₃] fresco e hidrogenado *in situ* a 150 °C durante 2 h (c y d).

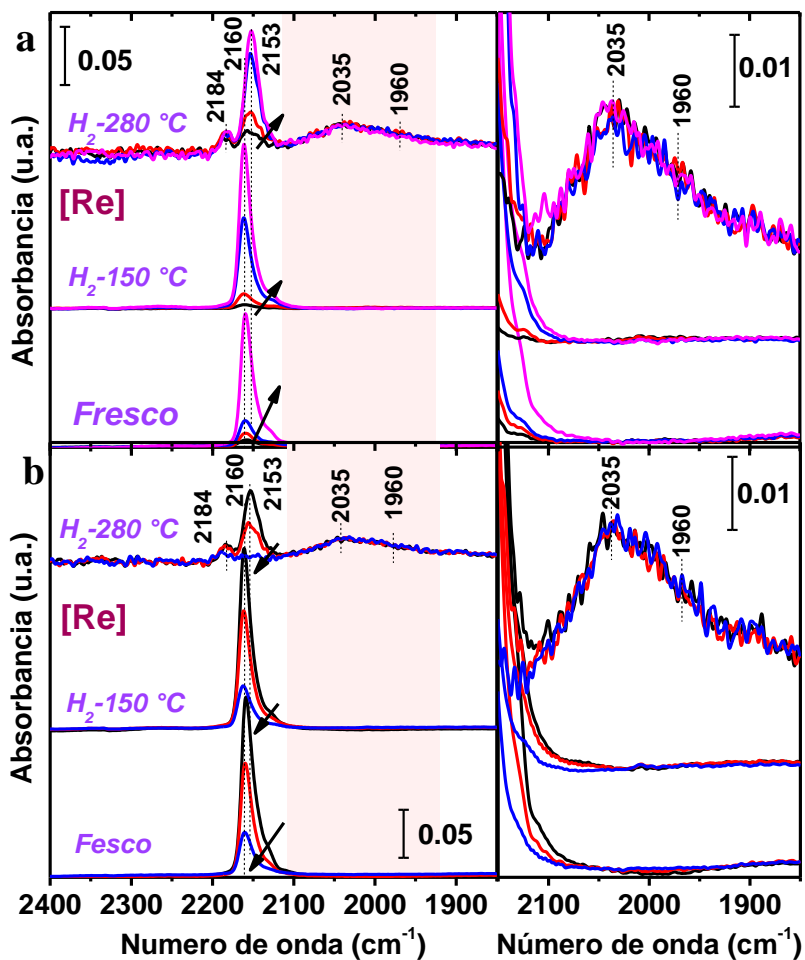


Figura 4. 26. Evolución de los espectros de IR de CO a -170 °C de adsorción (a) y desorción (b) del material [Re/Al₂O₃] fresco e hidrogenado *in situ* a 150 °C y 280 °C durante 2 h. A la derecha se muestra la ampliación correspondiente a la franja roja de la parte izquierda.

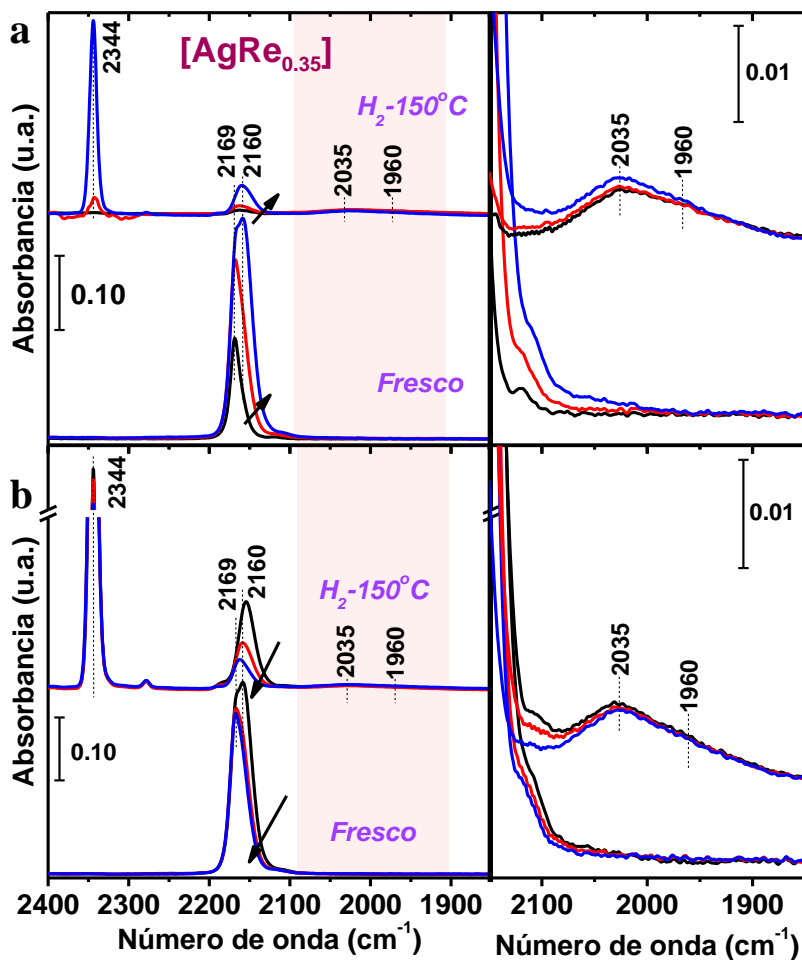


Figura 4. 27. Evolución de los espectros de IR de CO a -170 °C de adsorción (a) y desorción (b) del material $[AgRe_{0.35}/Al_2O_3]$ fresco e hidrogenado *in situ* a 150 °C durante 2 h. A la derecha se muestra la ampliación correspondiente a la franja roja de la parte izquierda.

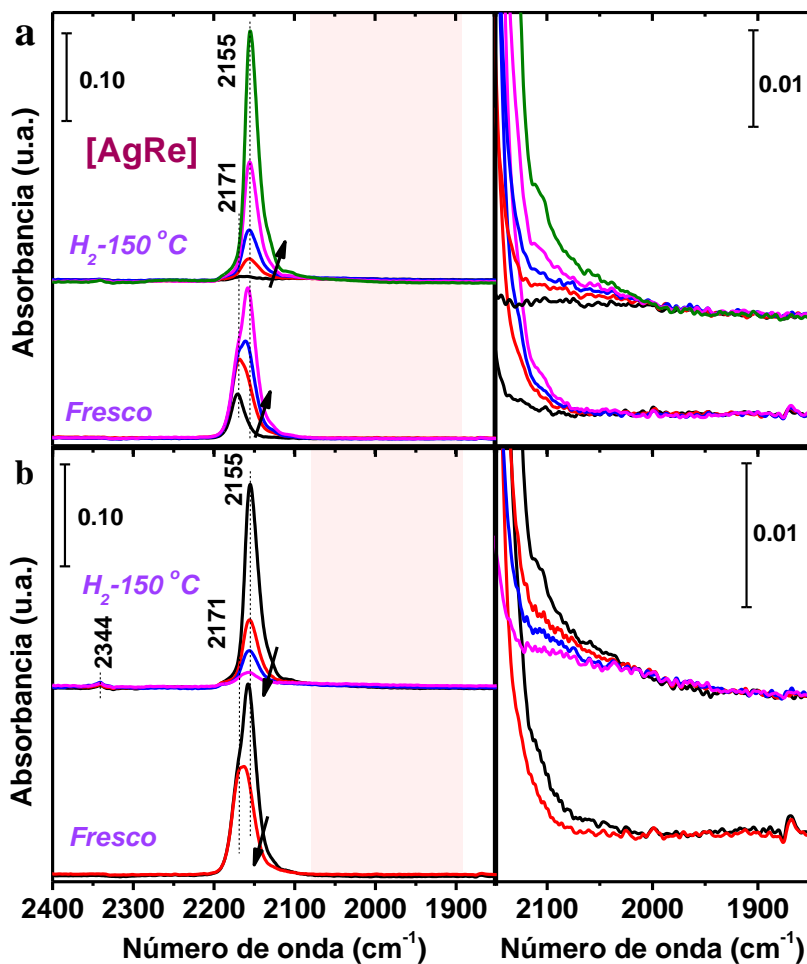


Figura 4. 28. Evolución de los espectros de IR de CO a $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ de adsorción (a) y desorción (b) del material $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ fresco e hidrogenado *in situ* a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. A la derecha se muestra la ampliación correspondiente a la franja roja de la parte izquierda.

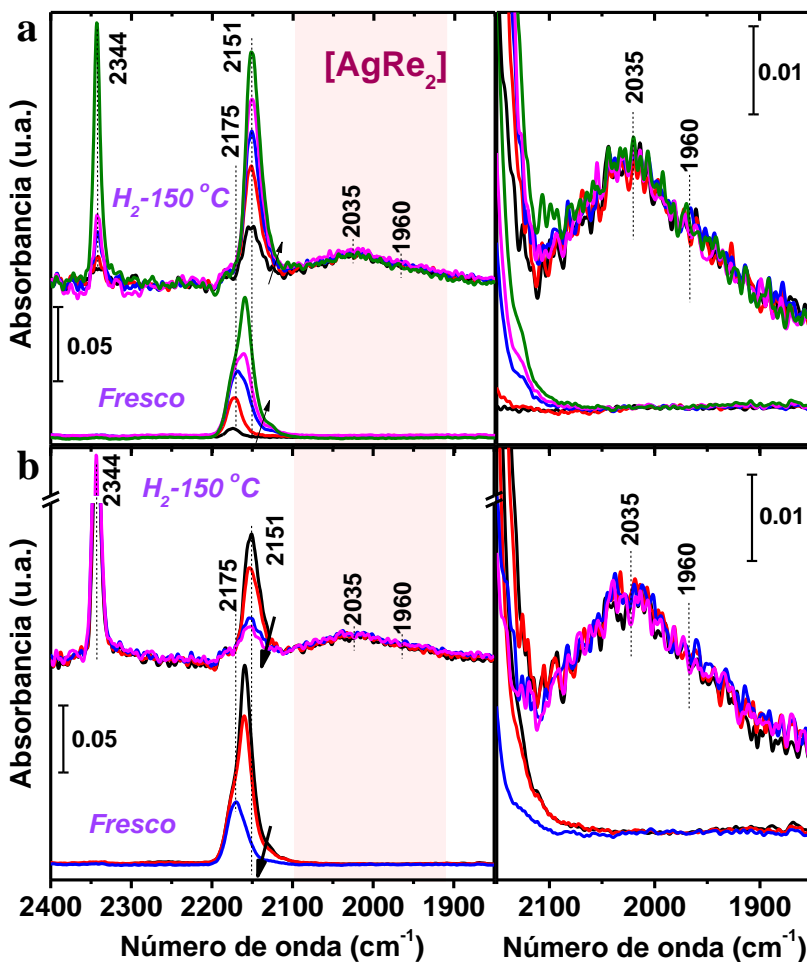


Figura 4. 29. Evolución de los espectros de IR de CO a $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ de adsorción (a) y desorción (b) del material $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ fresco e hidrogenado *in situ* a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h. A la derecha se muestra la ampliación correspondiente a la franja roja de la parte izquierda.

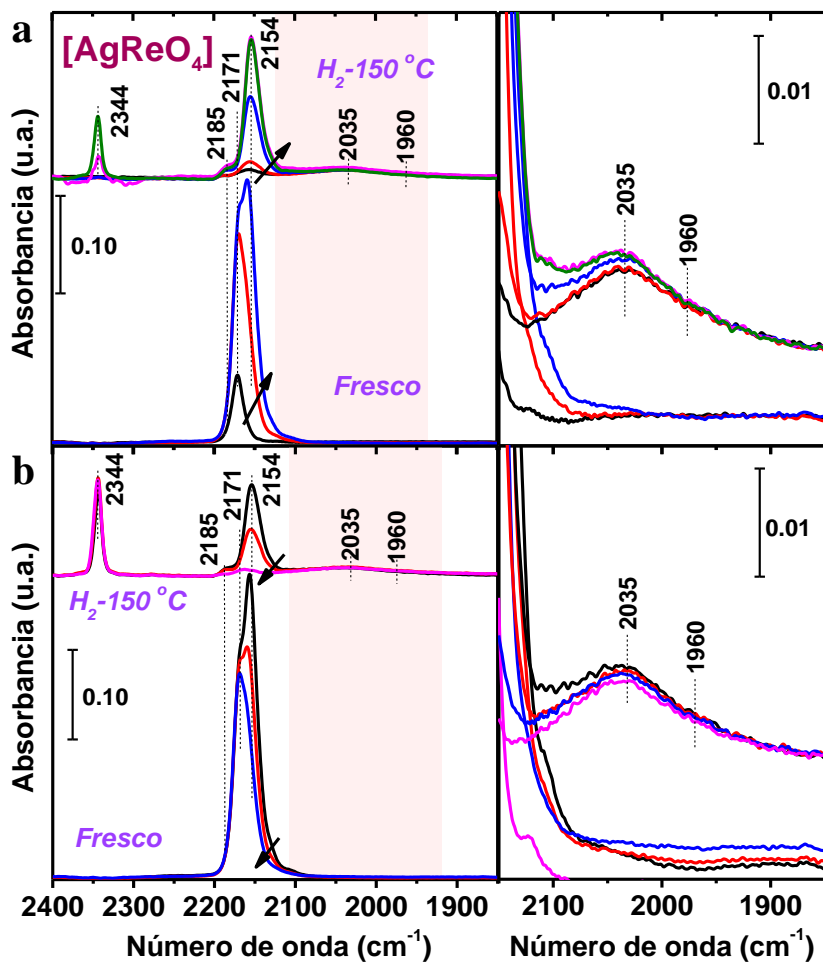


Figura 4. 30. Evolución de los espectros de IR de CO a -170 °C de adsorción (a) y desorción (b) del material [AgReO₄/Al₂O₃] fresco e hidrogenado *in situ* a 150 °C durante 2 h. A la derecha se muestra la ampliación correspondiente a la franja roja de la parte izquierda.

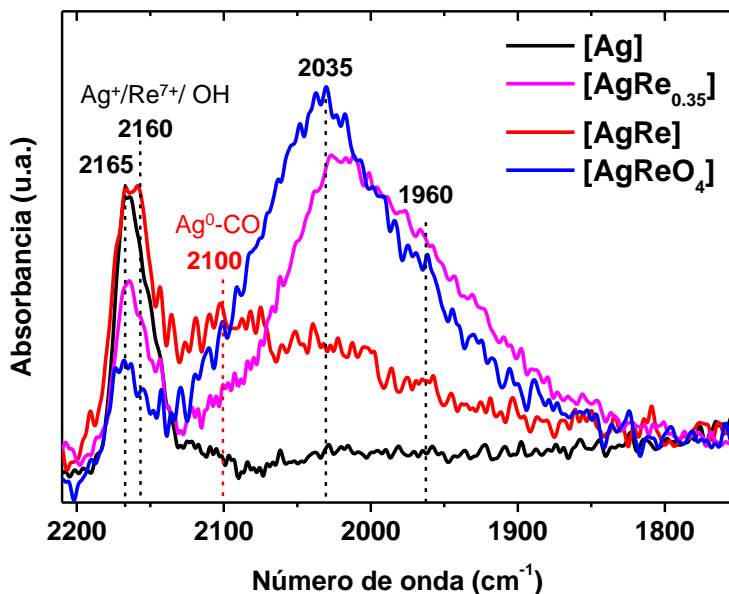


Figura 4. 31. Espectro de IR de CO a -170 °C correspondiente a la primera dosis de CO ($8 \cdot 10^{-2}$ mbar) en los sistemas [Ag/Al₂O₃]-H₂-150, [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150, [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150 y [AgReO₄/Al₂O₃]-H₂-150.

En este punto habíamos alcanzado un grado de conocimiento importante acerca de la naturaleza de las especies presentes en la superficie de los materiales tipo [AgRe_x/Al₂O₃]. Por lo visto hasta ahora, el proceso catalítico parece requerir de la activación de hidrógeno molecular en los centros de Ag, pero no teníamos aún pruebas robustas que nos dijese cómo transcurría el proceso, y por qué, la formación de una fase mixta de especies soportadas de AgReO₄ conducía a los mejores resultados catalíticos. Con la intención de abordar tales incógnitas y profundizar aún más en la naturaleza de los centros activos que constituyen los materiales de tipo [AgRe_x/Al₂O₃] y en el proceso hidrogenativo que tiene lugar, se llevaron a cabo estudios de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS de sus siglas en inglés *X ray Absorption Spectroscopy*) en el sincrotrón ALBA.

En la **Figura 4. 32.** se muestran los espectros de absorción de rayos X cerca de la estructura del borde (XANES de sus siglas en inglés *X-ray Absorption Near Edge Structure*) K de la Ag, obtenidos para los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_x/Al₂O₃] ($x = 0.35, 1$ y 2), y [AgReO₄/Al₂O₃], y los estándares comerciales de Ag⁰, Ag₂O y AgReO₄. Tal y como era de esperar, antes de ser sometidos al proceso de hidrogenación, [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] muestra un espectro XANES semejante al sistema [Ag/Al₂O₃], mientras

que, [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] muestran un espectro parecido al obtenido con la medida del patrón de AgReO₄ (**Figura 4. 32., a**). Además, en la primera derivada del XANES (**Figura 4. 33., a**), se observa un pequeño desplazamiento del máximo hacia valores más altos de energía a medida que aumenta el contenido de Re en el material. El resultado del análisis de las transformadas de Fourier de las oscilaciones EXAFS (FT-EXAFS) se muestran en la **Figura 4. 32., b**. En consonancia, el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] muestra una distancia de enlace (Ag-O) similar al obtenido con el patrón de Ag₂O (1.6 Å). En el caso de [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃], la distancia del enlace (Ag-O) claramente se asemeja a la detectada en el caso del patrón AgReO₄ (1.9 Å). Estas observaciones ponen de manifiesto que existe una modificación de las propiedades electrónicas y estructurales de las especies de Ag presentes en función de la cantidad de Re relativa que constituye el sistema. Después de someter los materiales a un proceso de hidrogenación *in situ* a 150 °C, se detectó la formación de especies Ag⁰ para todos los catalizadores bimetálicos tanto por XANES (**Figura 4. 32., c**) como por FT-EXAFS (**Figura 4. 32., d**). Una ampliación de la región entre 2 y 3.5 Å del espectro FT-EXAFS, permitió encontrar una modificación estructural en los estados finales de las nanopartículas de Ag⁰, ya que el material [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150 presenta los enlaces (Ag-Ag) más cortos, y [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150 los más largos (**Figura 4. 33., b**). En análisis FT-EXAFS, la intensidad del pico puede relacionarse con la dispersión de las especies metálicas en la superficie, indicando que cuanto mayor es la intensidad de este, mayor es la agregación de las especies.¹⁰⁹⁻¹¹² Según los resultados obtenidos, [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150 podría ser el sistema constituido por las nanopartículas de Ag más grandes, mientras que [AgRe_{0.35}/Al₂O₃]-H₂-150 sería el que tendría las más pequeñas. Estas observaciones, ajustarían perfectamente con las medidas HAADF-HRSTEM, donde la dispersión de las especies superficiales de Ag pareció disminuir a medida que se aumentó el contenido de Re. Además, en el análisis del sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, se detectó un pico correspondiente a enlace (Ag-O) (1.6 Å), mientras que [AgRe₂/Al₂O₃]-H₂-150, fue el único sistema que contenía una componente de enlace (Ag-O) atribuible al AgReO₄ (1.9 Å) tras reducción, indicando que no tiene lugar la reducción completa de las especies de AgReO₄ en el caso del material con relación Re/Ag de 2 (**Figura 4. 32., d**).

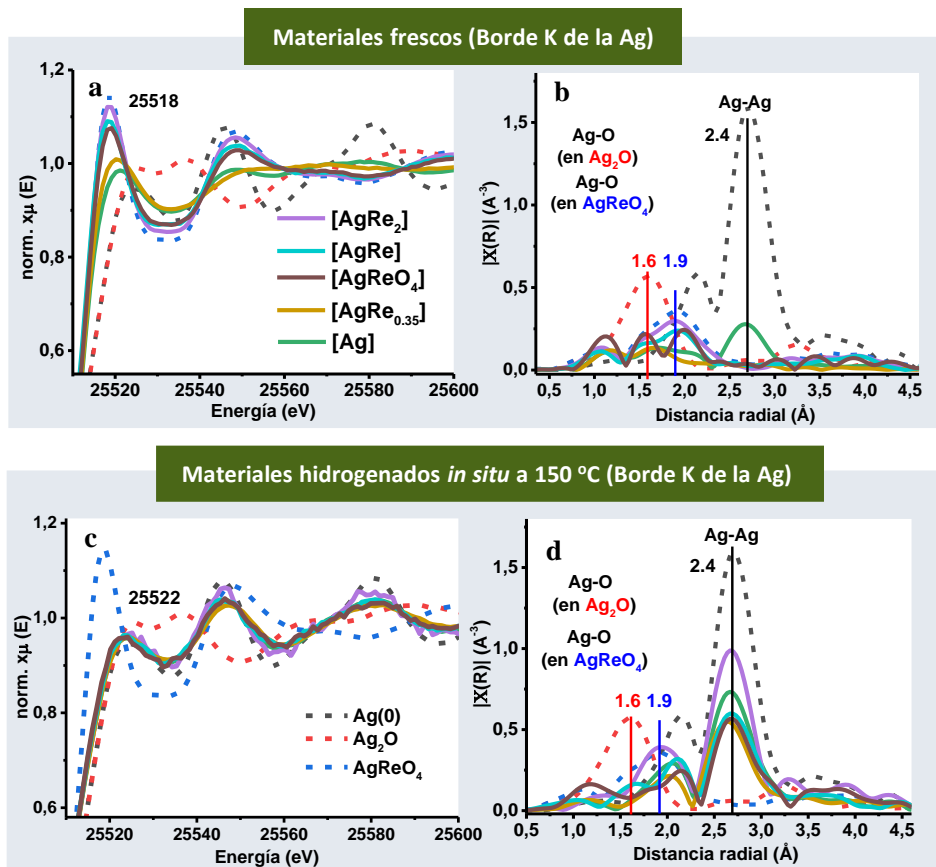


Figura 4. 32. Estudios de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS) en el borde K de la Ag, para los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃]. Se representan los resultados de XANES (a y c) y FT-EXAFS (b y d) para las versiones frescas de los materiales (a y b), y para la versión de los mismos después de haber sido sometidos a un proceso de reducción bajo flujo de H₂ (c y d).

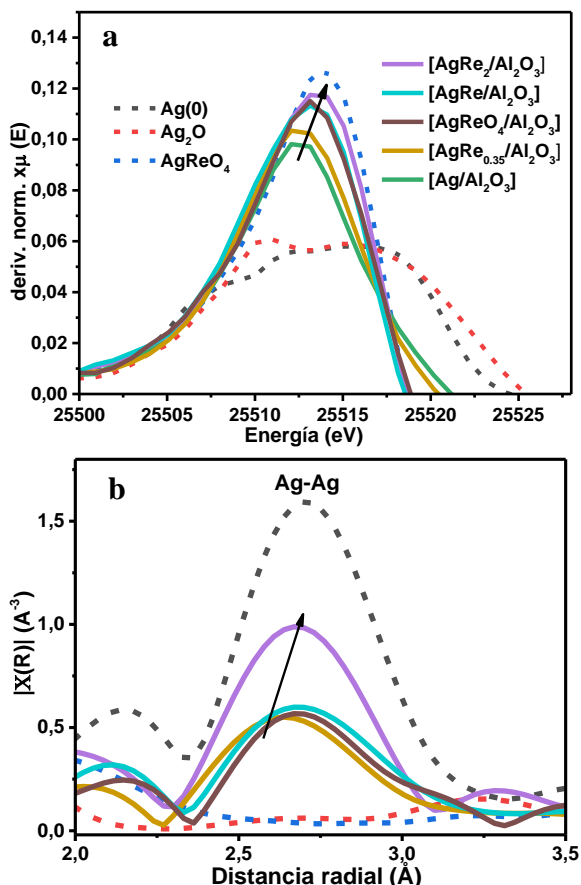


Figura 4. 33. Estudios de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS) en el borde K de la Ag, para los materiales [Ag/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] y sus versiones hidrogenadas a 150 °C, que muestran variaciones electrónicas y estructurales asociadas al contenido metálico de Re. Se muestra la representación de la primera derivada del XANES de los materiales frescos (a), como del FT-EXAFS de los materiales hidrogenados a 150 °C (b).

Análogamente se analizó el XANES en el borde L₃ del Re para los mismos materiales. En este estudio se incluyeron también los patrones comerciales de Re⁰, ReCl₃, ReO₂, ReCl₅, ReO₃, AgReO₄ y Re₂O₇ (**Figura 4. 34.**). Antes de ser sometidos al proceso de reducción bajo flujo de H₂, todos los sólidos analizados exhibieron una señal a 10542.5 eV, asignable a la presencia de especies de Re⁷⁺ como las detectadas en las medidas de los patrones AgReO₄ o Re₂O₇ (**Figura 4. 34., a**). Sin embargo, en la región entre 10550-10560 eV se detectó una señal normalmente asignada a una región de coordinación más

externa y en la cual sí se pudieron encontrar pequeñas diferencias entre los materiales (**Figura 4. 34., b**). Para aquellos nanomateriales en los cuales no se esperaba la formación de especies de AgReO_4 ($[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$) y el estándar de Re_2O_7 , esta señal muestra su máximo a 10553.5 eV. Sin embargo, para aquellos sistemas en los cuales se había detectado la presencia de especies de AgReO_4 mediante otras técnicas de caracterización, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{AgReO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3]$ el pico se desplazó hacia valores de energía ligeramente superiores, tal y como ocurre con el patrón AgReO_4 (10554.7 eV). A su vez, cuando se analizó la primera derivada del XANES del borde L_3 del Re, la banda se desplazó hacia mayores valores de energía a medida que el contenido de Ag aumentaba (**Figura 4. 35., a**). En el espectro del análisis de FT-EXAFS, para todos los sólidos se detectó únicamente una componente correspondiente a enlace ($\text{Re}^{7+}\text{-O}$) (1.37 Å), tal y como ocurre en los casos de AgReO_4 y Re_2O_7 (**Figura 4. 34., c**). Sin embargo, la **Figura 4. 35., b** muestra como a medida que la cantidad de Re disminuye en el sistema, el enlace (Re-O) se muestra más contraído.

Tras el tratamiento de hidrogenación aplicado *in situ* a 150 °C para los sistemas bimetalicos $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$, y a 280 °C para el sistema $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, la intensidad de la línea blanca del espectro XANES disminuyó y su máximo de energía se desplazó a valores inferiores (10540 eV) (**Figura 4. 34., d**). Además, es de destacar que la banda menos intensa que aparecía a valores de energía alrededor de 10553-10555 eV en los materiales sin reducir desapareció (**Figura 4. 34., d**). Por comparativa con los patrones de renio medidos, estos resultados se explican mediante un proceso de reducción de las especies de renio a un estado de oxidación cercano al Re^{3+} , el cual puede atribuirse a una combinación de especies de tipo ReO_2 y Re^0 , ya que los óxidos de Re^{3+} y Re^{2+} no son especies conocidas. Además, la pequeña variación detectada en las propiedades electrónicas en función de la composición metálica, que ya se había observado en el caso del Re para los materiales sin reducir (**Figura 4. 35., a**), se mantuvo en los materiales reducidos $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$. Se observó que el material $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ fue que presentó el mayor grado de reducción, mientras que para el sistema $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ se observaron las especies de renio menos reducidas (**Figura 4. 35., c**). En el espectro del análisis FT-EXAFS, el pico asignable a especies de Re^{7+} desapareció para todos los materiales, y se observó una mezcla compleja de enlaces (Re-O), atribuible a especies de tipo ReO_x con un estado de oxidación < 4 , si se compara con los estándares de renio empleados (**Figura 4. 34., e**). A medida que aumentó la relación molar de Ag en los materiales $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$, se encontró un estado final más reducido para las especies de renio presentes, ya que, se detectó una ligera componente de enlace (Re-Re) principalmente para $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$, y, por el contrario, $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ presenta una mayor contribución (Re-O). Para el sistema $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-280}$, se registró un estado final similar al de los materiales bimetalicos, aunque requiriendo temperaturas de reducción considerablemente mayores para llegar a la combinación metálica activa (**Figura 4. 34., e**).

Así, toda esta serie de experiencias de espectroscopía de absorción de rayos X han confirmado que el material fresco [AgRe_{0,35}/Al₂O₃] está compuesto por especies de tipo Ag₂O y ReO_x en un estado de oxidación Re⁷⁺, mientras que los materiales [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] están constituidos mayoritariamente por especies de AgReO₄ (**Figura 4.32., a y b** y **Figura 4.34., d y e**). Cuando estos materiales se someten a un proceso de hidrogenación a 150 °C, su naturaleza cambia y todos ellos están compuestos por nanopartículas de Ag⁰ y una diversidad de especies de Re, mayoritariamente constituidas por especies de ReO₂ y Re⁰ (**Figura 4.32., c y d** y **Figura 4.34., a, b y c**). Pero más allá de confirmar la naturaleza de estos materiales, estas experiencias también sugieren que la composición de los nanomateriales, entendida como la proporción molar de Ag y Re, modifica las propiedades electrónicas de ambos centros metálicos tanto en los materiales pre-hidrogenados como hidrogenados. Esto se puede observar para los materiales frescos en los sutiles cambios observados en la primera derivada XANES tanto del borde K de la Ag como del borde L₃ del Re (**Figura 4.33., a** y **Figura 4.35., a**) en función de la composición molar de ambos metales, así como en la diferencia observada en el FT-EXAFS del Re en cuanto a distancia de enlace Re-O para los diferentes materiales [AgRe_x/Al₂O₃] (**Figura 4.35., b**). En el caso de los materiales hidrogenados, se observa una variación en cuanto a la distancia de enlace Ag-Ag en el FT-EXAFS de este metal en función de la proporción de Re (**Figura 4.33., b**), así como cambios en el XANES del borde L₃ de Re para las diferentes proporciones de ambos metales (**Figura 4.35., c**).

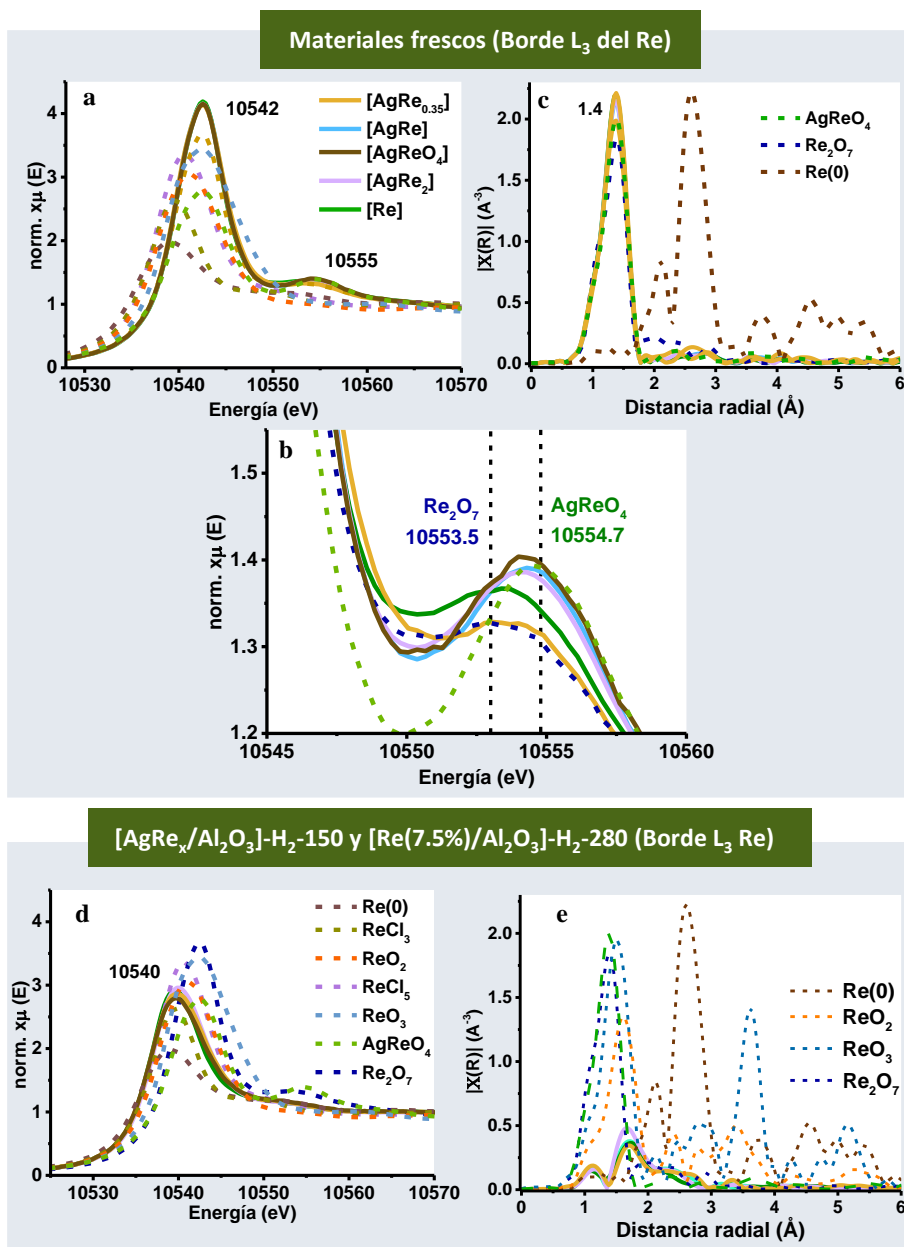


Figura 4. 34. Estudios de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS) en el borde L₃ del Re, para los materiales [Re/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃]. Se representan los resultados de XANES y FT-EXAFS para las versiones frescas

de los materiales (a, b y c), y para la versión de los mismos después de haber sido sometidos a un proceso de reducción bajo flujo de H₂ (d y e).

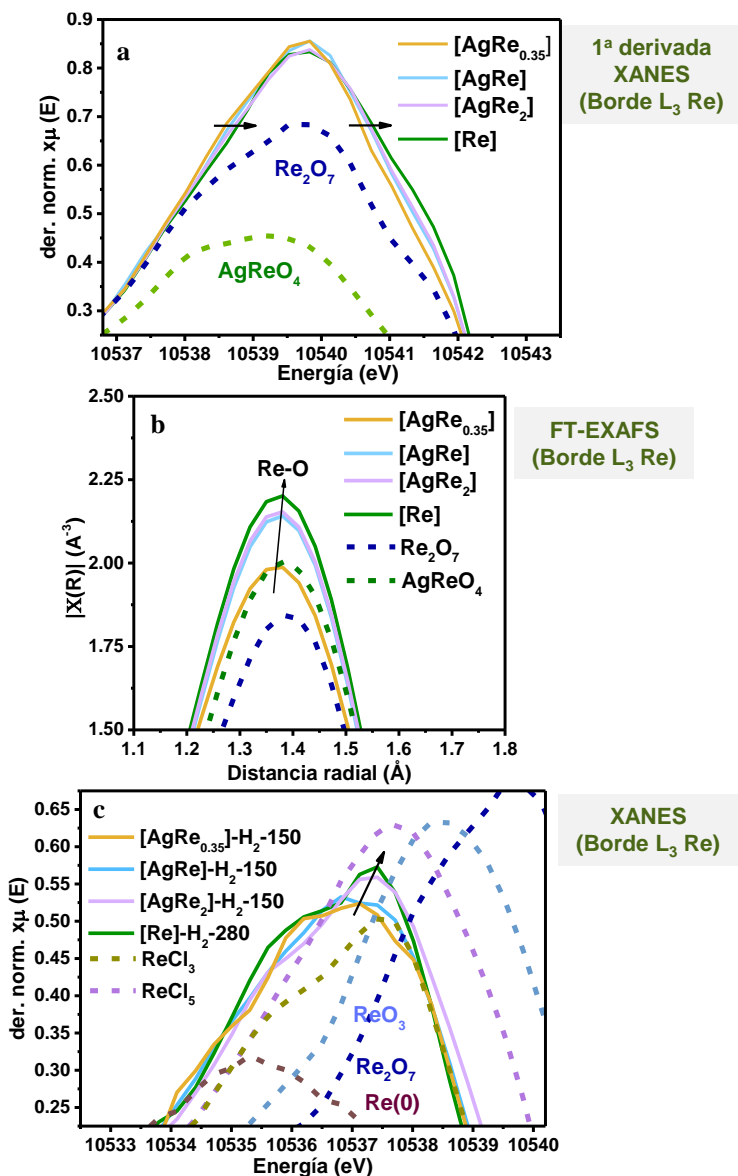


Figura 4. 35. Estudios de espectroscopía de absorción de rayos X (XAS) en el borde L₃ del Re, para los materiales [Re/Al₂O₃], [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], [AgRe/Al₂O₃], [AgReO₄/Al₂O₃] y

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

[AgRe₂/Al₂O₃], que muestran variaciones electrónicas y estructurales asociadas al contenido metálico.

Hasta este momento, hemos podido establecer que las propiedades electrónicas y estructurales de ambos centros metálicos (Ag y Re) son dependientes de la relación molar entre ellos presente en los materiales, tanto en su estado precatalítico, como en su forma activa tras tener lugar la participación del hidrógeno molecular. Sin embargo, aún no habíamos adquirido información robusta acerca del mecanismo implicado en la generación de los sitios activos requeridos para llevar a cabo la hidrogenación de la imida **1** a **3** en presencia de los materiales [AgRe_x/Al₂O₃]. Con la intención de indagar más en este aspecto, se llevó a cabo un estudio que combinaba la técnica de espectroscopía de absorción de rayos X y la reducción a temperatura programada de los materiales (XAS-TPR), de manera que, podíamos monitorizar la evolución de las especies metálicas presentes en el material en función de la temperatura de hidrogenación aplicada en el experimento. El objetivo de este análisis era el de intentar extraer la máxima información posible acerca de cómo afecta la relación molar de las composiciones bimetalicas Ag/Re a la naturaleza y el mecanismo de los procesos reductivos implicados.

En una primera aproximación, para cada uno de los materiales estudiados anteriormente, se analizó la evolución de los picos característicos de espectroscopía XANES tanto de la Ag (25518 eV) como del Re (10542 eV) en sus estados oxidados, a medida que aumentaba el tiempo y la temperatura de hidrogenación (**Figura 4. 36**). Tal y como se había comentado anteriormente, se observó una disminución de la banda del borde K para la Ag situada a un máximo de energía de 25518 eV, al aumentar la temperatura de hidrogenación. Sin embargo, lo más interesante de este estudio fue llevar a cabo una comparativa de la temperatura requerida para alcanzar la reducción total de la Ag entre los diferentes materiales. Así, se observó una clara disminución de esta temperatura, a medida que disminuía el contenido en Re del material, siendo necesario alcanzar 25 °C para [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], 56 °C para [AgRe/Al₂O₃] y 93 °C para [AgRe₂/Al₂O₃] (**Figura 4. 36, a**). Las tres temperaturas son inferiores a los 150 °C aplicados en el proceso de hidrogenación de los materiales bimetalicos *ex situ* en flujo realizado durante el estudio catalítico que comentamos al principio de este capítulo de tesis doctoral. Además, también es interesante considerar que la reacción de hidrogenación de la imida **1** con los materiales bimetalicos sin hidrogenar se lleva a cabo a 90 °C, por tanto, esta experiencia también apoya la hipótesis de que, al utilizar los materiales sin reducir como catalizadores, se da un periodo de inducción relacionado con la temperatura a la cual tiene lugar la adsorción de hidrógeno por parte de los sitios accesibles de Ag⁺, el cual parece ser el primer paso del mecanismo del proceso. Interesantemente, para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] únicamente se detectó una pendiente para los procesos estudiados mientras que en el caso de [AgRe/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] se observaron dos, manifestando la posible implicación de dos etapas hidrogenativas.

Cuando se realizó el análisis análogo, pero estudiando en este caso las modificaciones de la banda asociada a especies de Re^{7+} del borde L_3 del XANES localizadas a 10542.5 eV, tal y como se esperaba, se encontró el efecto opuesto. A mayor cantidad de Ag en el sistema, se observó como la intensidad de la banda comenzaba a disminuir a menores valores de temperatura (Figura 4. 36., b). De hecho, mientras que para observar cambios en el pico de absorción XANES para $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ se requería una temperatura de 92 °C, se precisaba llegar hasta los 118 °C para $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, y a los 142 °C para $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Además, se manifestó de nuevo el efecto promotor de las especies de Ag para aumentar el grado de reducibilidad de las especies de Re, ya que, se tuvieron que alcanzar temperaturas de hasta 189 °C para detectar las primeras variaciones en el experimento de medida con $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$. En todos los casos, el proceso parecía estar ocurriendo a través de una única etapa, y la velocidad del mismo también estaba relacionada con la relación Ag/Re, ya que, entre los distintos materiales bimetalicos, el sistema $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ mostró una mayor pendiente de reducción mientras que $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ presentó la menor.

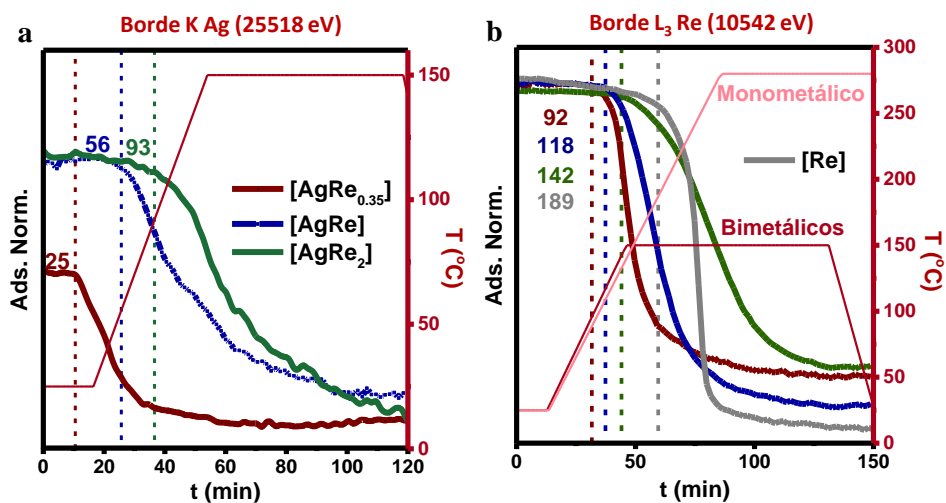


Figura 4. 36. Estudio *in situ* de XAS-TPR siguiendo la evolución de las bandas más características del borde K de la Ag (25518 eV) (a) y el borde L_3 del Re (10452 eV) (b) para los materiales $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{AgRe}_2]$ desde 25 hasta 150 °C. Cuando se considera necesario, también se muestra el resultado del análisis con el material $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, el cual fue estudiado hasta llegar a una temperatura de reducción de 280 °C.

Para concluir el estudio, se analizó conjuntamente la evolución de las especies más representativas del borde K de la Ag y L_3 del Re, tanto del análisis XANES y FT-EXAFS, para el material con la mayor actividad catalítica $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (Figura 4. 37., a), y para $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (Figura 4. 37., b), material en el cual no se generan especies de

AgReO₄, pero que muestra la mejor tendencia a la reducción tanto de las especies de Ag como de las de Re. Con la realización de dicho estudio comparativo, se intentan extraer relaciones estructura-actividad que permitan explicar las grandes diferencias observadas en cuanto al rendimiento catalítico observado para la obtención de **3** a partir de **1** en presencia de cada uno de los dos materiales.

En ambos sistemas, se determinó un periodo de inducción hasta que empezó la reducción de las especies de Ag (**Figura 4. 37., a y b, I**), siendo de 5 min para [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] y 18 min en el caso del sistema [AgRe/Al₂O₃]. A partir de este momento, se observó un rápido consumo de las especies de Ag⁺ el cual pudo seguirse mediante la desaparición de la banda a 25518 eV del borde K de la Ag, y la simultánea aparición de enlaces (Ag-Ag) (2.6 Å) en el espectro de FT-EXAFS (**Figura 4. 37., a y b, II**). Una vez formadas las nanopartículas de Ag⁰, se observan diferentes procesos para cada una de las dos composiciones estudiadas. En el material [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], a través del seguimiento del pico a 10542 eV en XANES del borde L₃ del Re y de 1.38 Å en FT-EXAFS, aparentemente, la naturaleza de las especies de Re⁷⁺ no se ve afectada hasta que no tiene lugar una reducción completa de las especies de Ag⁺, en forma de proceso secuencial (**Figura 4. 37., a, III**). De manera que se observa claramente que las especies de Re⁷⁺ empiezan a desaparecer cuando toda la Ag se ha reducido. Por el contrario, para el nanomaterial óptimo [AgRe/Al₂O₃], el resultado del análisis XAS-TPR muestra dos pendientes de reducción de la Ag y que la reducción de las especies de Re empieza a suceder cuando acaba la primera reducción de especies de Ag (**Figura 4. 37., b, III**). Además, este punto coincide con la detección en FT-EXAFS de especies constituidas por enlaces (Ag-O) (1.9 Å), y una disminución en la velocidad de formación de especies constituidas por enlaces (Ag-Ag) (2.6 Å) (**Figura 4. 37., b, III**). La combinación de ambos procesos ajusta perfectamente con la variación detectada en la pendiente de consumo de las especies de AgReO₄ de la señal a 25518 eV del borde K del XANES. Esto se puede explicar mediante un fenómeno en el cual, una vez se ha dado una primera etapa de reducción de Ag⁺ a Ag⁰, hay un proceso complementario de oxidación de la Ag⁰ *in situ* en la interfaz con el ReO_x, que promueve la reducción de este segundo centro metálico. Desde un punto de vista mecanístico, mientras que en [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], la hidrogenación de la Ag y el Re parece tener lugar mediante dos etapas claramente diferenciadas y secuenciales, en el material óptimo [AgRe/Al₂O₃], probablemente debido a la generación de especies de AgReO₄, existe una interacción directa entre las especies de Ag y Re durante el proceso de hidrogenación y, por tanto, este contacto íntimo entre ambos metales puede dar lugar a un fenómeno de reducción cooperativo que puede ser clave para explicar las propiedades catalíticas mejoradas de este material en la hidrogenación de la imida **1**.

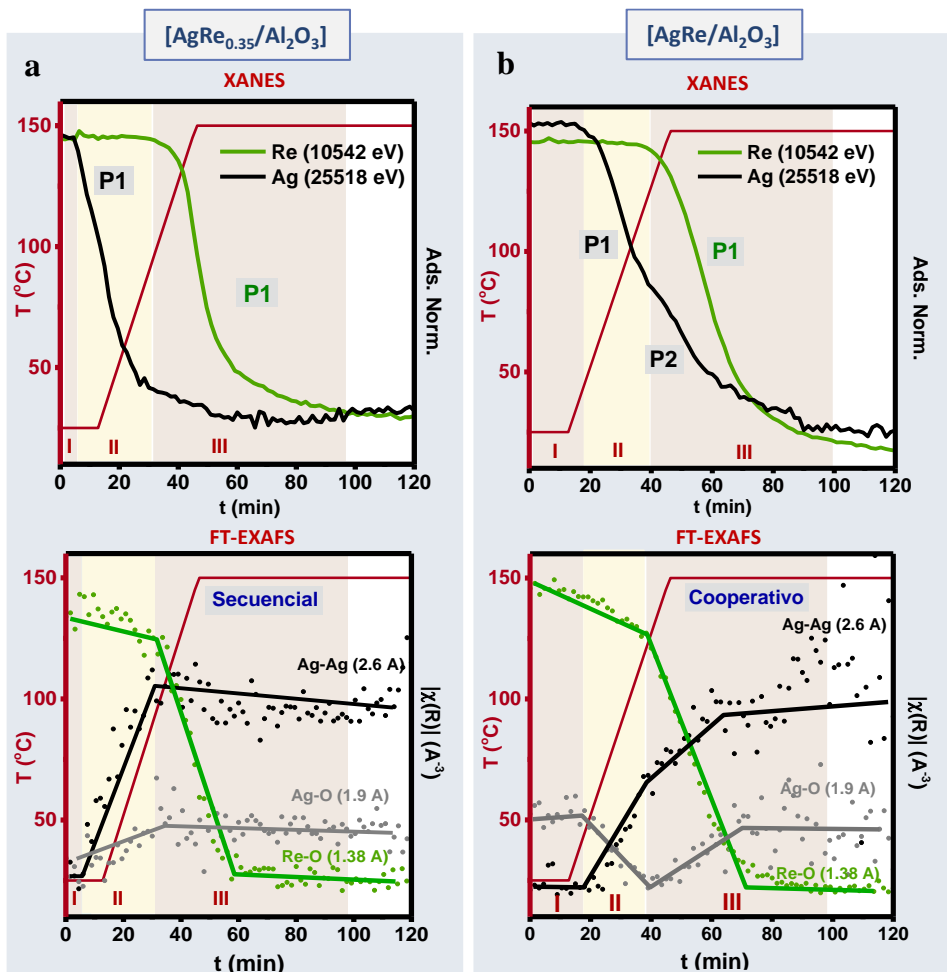


Figura 4. 37. Comparativa del estudio *in situ* de XAS-TPR para los materiales $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (a) y $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (b). Para cada uno de ellos se muestra la evolución de las especies más significativas de los espectros de XANES (arriba) y FT-EXAFS (abajo).

4.3.6. Definición de los posibles sitios activos e inactivos en los nanomateriales [AgRe_x/Al₂O₃]

Con todos los resultados obtenidos a lo largo de los distintos apartados de esta tesis doctoral, resulta interesante tratar de discutir en un único punto la relación entre los principales resultados catalíticos y las numerosas técnicas de caracterización discutidas extensamente hasta el momento, teniendo como principal finalidad, la de establecer relaciones estructura-actividad entre los diversos materiales nanoestructurados desarrollados.

En primer lugar, se pudieron considerar tres tipos de centros potencialmente activos en los nanomateriales [AgRe_x/Al₂O₃], los cuales resultarían ser relevantes para promover con eficiencia la hidrogenación de la ftalimida **1** a la lactama **3** (**Figura 4. 38., a**):

- **Sitio activo I:** Compuesto por nanopartículas de Ag⁰ estabilizadas sobre la matriz de γ -Al₂O₃ (**Figura 4. 38., a, I**). En nuestro estudio se ha demostrado que las nanopartículas de Ag⁰ estabilizadas sobre la matriz de γ -Al₂O₃, son capaces de promover catalíticamente la formación de la hidroxilactama intermedia **2** a partir de la imida **1**. De hecho, ya era conocida la habilidad de este tipo de combinación metal-soporte como sistemas eficientes para activar hidrogenativamente amidas e imidas, aunque siempre en presencia de especies básicas en disolución como aditivos necesarios para dirigir así la selectividad hacia el proceso de hidrogenólisis del enlace (C-N) del sustrato de partida.^{37, 47} Sin embargo, hasta ahora no había referencias de que el producto intermedio **2** se pudiera obtener en presencia de especies ácidas con este tipo de sistemas, lo que luego permitiera dirigir la selectividad del proceso global hacia la hidrodeshidrogenación y por tanto generando la lactama **3** deseada.
- **Sitio activo II:** Compuesto por la combinación de nanopartículas de Ag⁰ y especies de óxidos de Re (ReO_x) con diferentes estados de oxidación (*e.g.* Re⁰, Re⁴⁺ y Re^{6+,7+}) estabilizadas sobre γ -Al₂O₃ (**Figura 4. 38., a, II**). Estos sitios serían necesarios para la generación de la isoindolinona **3** a partir de la imida.
- **Sitio activo III:** Constituido por especies de Re con diferentes estados de oxidación (*e.g.* Re⁰, Re⁴⁺ y Re^{6+,7+}) estabilizadas sobre γ -Al₂O₃. (**Figura 4. 38., a, III**). Normalmente, las especies de renio con bajo estado de oxidación son consideradas capaces de adsorber disociativamente el hidrógeno molecular, mientras que, las especies de alto estado de oxidación muestran un elevado carácter oxofílico y de ácido de Lewis para llevar a cabo todas las funcionalidades implicadas en el mecanismo de reacción. Por lo que estos sitios podrían participar en todas las etapas del mecanismo de reacción.

Finalmente, se puede considerar un **sitio inactivo** constituido por especies soportadas tipo óxido de Re⁷⁺ que, tal y como se ha comentado, por sí mismas no son capaces de activar hidrógeno (**Figura 4. 38., b, IV**).

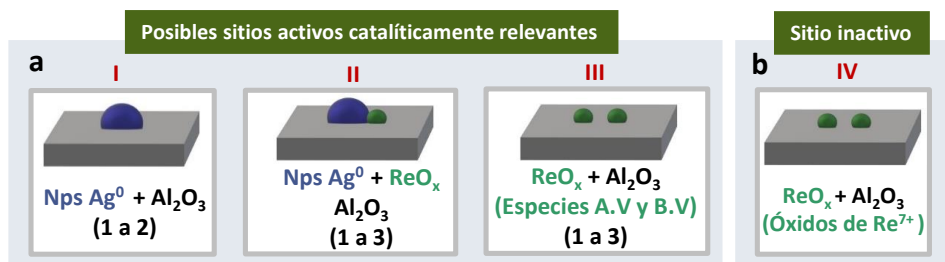


Figura 4. 38. Posibles sitios activos (a) e inactivos (b) en los nanomateriales basados en combinaciones de Ag y Re para llevar a cabo la hidrosesoxigenación de la ftalimida **1** a la lactama **3**. A.V. hace referencia especies de tipo ReO_x de alta valencia (Re⁴⁺, Re⁶⁺ y Re⁷⁺) y B.V. hace referencia a especies de Re⁰.

Combinando todo esto, con la caracterización exhaustiva previamente discutida de los materiales [AgRe_x/Al₂O₃], hemos podido relacionar la composición inicial de los sistemas con las principales características estructurales de los mismos, para tratar de entender así el mejor funcionamiento catalítico del material óptimo [AgRe/Al₂O₃], en comparación con [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] y [AgRe₂/Al₂O₃] (**Figura 4. 39.**). En su estado precatalítico (**Figura 4. 39.**, izquierda), se contemplaron tres posibilidades en función de la relación molar Ag/Re presente en cada una de las composiciones. Para el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], todas las técnicas de caracterización empleadas, especialmente XANES, DRX, Raman y HAADF-HRSTEM, muestran que no se formó una fase mixta tipo AgReO₄ y sugieren que este material está compuesto nanopartículas de Ag₂O fácilmente reducibles y óxidos de Re⁷⁺, situados a lo largo de la matriz de alúmina de manera muy dispersa y con geometría tipo perrenato (**Figura 4. 39.**, a). Por otro lado, para una relación metálica Ag/Re equimolar, como ocurre en el sistema [AgRe/Al₂O₃], únicamente tiene lugar la formación de especies AgReO₄, lo cual se demostró mediante el empleo de varias técnicas de caracterización de sólidos como la espectroscopia Raman, XAS, UV-Vis RD, DRX, HAADF-HRSTEM (**Figura 4. 39.**, b). Para el tercero de los posibles escenarios, sistema [AgRe₂/Al₂O₃] constituido por un exceso molar de Re de 2 a 1 respecto a la Ag, tiene lugar la generación concomitante de un nuevo tipo de óxidos de Re⁷⁺ junto a la formación de las especies AgReO₄, los cuales pudieron ser detectados mediante Raman, HAADF-HRSTEM y análisis EDX (**Figura 4. 39.**, c).

Tal y como se ha expuesto a lo largo de este capítulo, para que los sistemas bimetalicos diseñados aquí puedan ejercer su papel como catalizadores en la hidrogenación selectiva de imidas cíclicas a lactamas es necesario que sufran un proceso de activación hidrogenativa. Obviamente, si los materiales bimetalicos presentan composiciones y naturalezas diferentes, este proceso de activación hidrogenativa transcurrirá de maneras diferentes para cada uno de ellos y dará lugar a materiales bimetalicos de naturalezas distintas. Las diversas técnicas de caracterización, especialmente XAS-H₂-TPR, y los

experimentos catalíticos han revelado que, en todos los casos, el proceso de activación hidrogenativa de los materiales consiste en un primer paso de activación disociativa del hidrógeno molecular por parte de los centros metálicos de Ag^+ que se reducen a Ag^0 , seguido de la reducción de las especies de Re^{7+} de tipo perrenato a las correspondientes especies de ReO_x de menor estado de oxidación o, incluso, Re^0 . Mediante el empleo de la técnica espectroscópica XAS, se pudo determinar que existe una relación entre la ratio molar Ag/Re presente en el correspondiente material $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$, y la tendencia a promover la hidrogenación de los centros de Ag y Re y, por tanto, la generación de los correspondientes centros activos. Así, en el caso del sistema $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, se detectó que los centros de Ag se encuentran más accesibles, y que, por lo tanto, resultan más fácilmente reducibles. Mientras que en el sistema $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$, el gran exceso relativo de especies de renio presentes hace que las especies de plata sean mucho menos accesibles y se necesite llegar a mayores temperaturas para observar su reducción. En cuanto a la reducción de las especies de Re, se observó que en este caso la reducción del Re viene asistida por las especies de Ag^0 formadas y, por tanto, tiene lugar a menores temperaturas en el caso de $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$, mientras que se observaron las mayores temperaturas de reducción en el caso del material $[\text{AgRe}_2/\text{Al}_2\text{O}_3]$ con exceso de Re respecto a Ag. Sin embargo, es importante destacar que la tendencia a sufrir la activación hidrogenativa de Ag y Re, no es el único factor importante a la hora de definir el catalizador más activo, ya que si este fuera el caso el material $[\text{AgRe}_{0.35}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ sería el mejor catalizador. Es interesante señalar que el experimento XAS-TPR también dio información muy interesante acerca de cómo transcurre este proceso de hidrogenación de ambos metales, revelando que en el caso del material más activo, con presencia equimolar de Ag y Re, este proceso tiene lugar mediante un mecanismo cooperativo en el cual la reducción de Ag^+ a Ag^0 tiene lugar en dos fases acopladas con la reducción de Re^{7+} (**Figura 4. 37, b**), sugiriendo que este proceso puede dar lugar a especies de Ag y Re reducidas con un contacto más íntimo y, por tanto, con más opciones de establecer sinergias en catálisis. Así mismo, a lo largo de todos los estudios de caracterización de los materiales se han podido determinar otros elementos diferenciadores del sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ que podrían contribuir a justificar su mejor actividad catalítica. En cuanto a la naturaleza de los centros de Ag^0 , mediante espectroscopía IR-CO pudo determinarse que en el caso de $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-150}$ estos tenían una naturaleza más metálica o menos oxofílica. En cambio, tanto por XPS como por IR-CO no se detectaron en el caso de este material especies de Re^0 . Esta observación sugiere que los mayores niveles de eficiencia catalítica se alcanzan mediante la cooperación entre especies de Ag^0 y ReO_x ($< +7$), lo cual no entra en contradicción con el hecho de que esta catálisis también se pueda dar por la acción de especies de Re^0 en combinación con especies oxofílicas de Re, tal y como ocurre con $[\text{Re}/\text{Al}_2\text{O}_3]\text{-H}_2\text{-280}$, aunque con menores niveles de eficiencia.

Teniendo todo esto en consideración, se pueden definir los centros activos presentes en los materiales activados hidrogenativamente (**Figura 4. 39.**). Así, para el caso del sistema

catalíticamente óptimo [AgRe/Al₂O₃], se propone que la mayoría de los centros activos generados *in situ* sean de naturaleza tipo **II**, formados por nanopartículas de Ag⁰ en contacto íntimo con especies reducidas de ReO_x (ver **Figura 4. 38.**). Como se ha explicado anteriormente, el hecho de que en este material se parta de un precatizador formado únicamente por especies de AgReO₄ favorece que la reducción de ambos metales suceda cooperativamente y se dé la formación de este tipo de centros con mayor eficiencia. En el caso del sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃], en el cual la reducción de ambos metales está favorecida y transcurre mediante un proceso secuencial (ver **Figura 4. 36., b**), se propone la formación mayoritaria de centros activos **I**, dada la menor cantidad de Re, aunque también pueden encontrarse en menor medida centros tipo **II** y **III**, conteniendo especies de Re más reducidas (ver **Figura 4. 38**). Finalmente, para el material [AgRe₂/Al₂O₃], aunque se demuestra la formación de especies de AgReO₄ sobre la alúmina soporte tras la etapa de calcinación, el exceso de especies ReO_x estabilizadas en la matriz dificulta enormemente el proceso inicial de activación de H₂ en su superficie, así como la dispersión de la Ag durante la hidrogenólisis de las especies de AgReO₄ precatálíticas. De hecho, en las medidas de HAADF-HRSTEM de este sistema se observaron nanopartículas de Ag relativamente más grandes y el material resultó más eficiente catalíticamente cuando se hidrogenó *ex situ*. Por ello, proponemos que en este caso existen centros activos tipo **II** y **III** junto con centros inactivos y altamente oxofílicos de naturaleza tipo **IV** que podrían también competir con la coordinación de la imida **1**. En este caso parece poco probable la presencia de centros tipo **I**.

Los nanoagregados soportados de AgReO₄ generados eficientemente en el proceso de calcinación sobre la matriz de alúmina han demostrado ser un precatizador ideal y no inocente, ya que, permite estabilizar las especies de Re⁷⁺ para que estas puedan ofrecer su función catalítica de una manera robusta. Además, la interfaz bimetalica Ag-Re generada en el material [AgRe/Al₂O₃] bajo un ambiente hidrogenativo, resulta clave para ofrecer las mejores propiedades catalíticas, y como hemos visto, una modificación en la composición molar relativa de ambos metales que componen el sistema nanoestructurado lleva asociado un cambio drástico en la eficiencia catalítica del mismo para promover el proceso de hidrodesoxigenación de la imida **1**.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

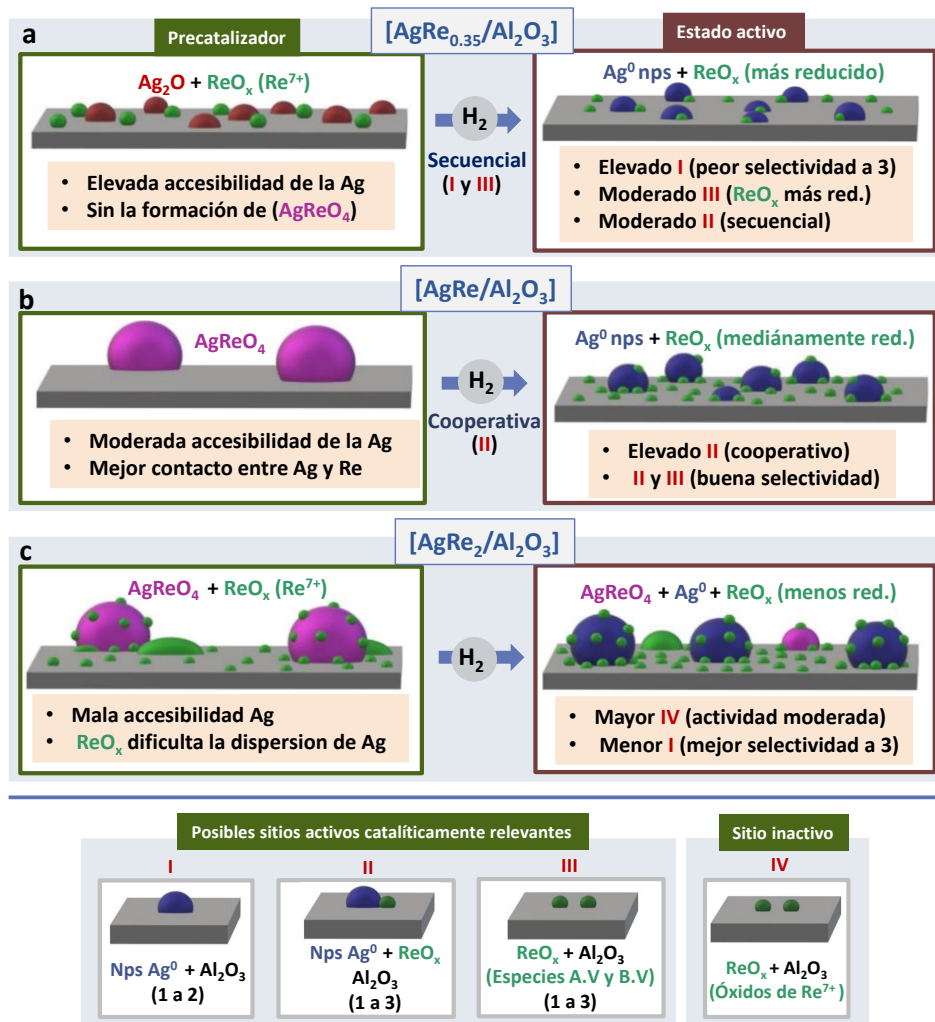


Figura 4. 39. Representación esquemática de la variación de la naturaleza de los sitios activos implicados frente a la composición bimetalica del material fresco, naturaleza de los centros activos generados tras el proceso hidrogenativo, y principales características estructurales de los materiales $[AgRe_{0.35}/Al_2O_3]$ (a), $[AgRe/Al_2O_3]$ (b) y $[AgRe_2/Al_2O_3]$ (c) (arriba). También se muestran los posibles sitios activos e inactivos (abajo)

4.3.7. Hipótesis mecanística para el proceso de hidrodesoxigenación de *N*-metilftalimida (1**) con el material [AgRe/Al₂O₃]**

Considerando todos los resultados catalíticos obtenidos y la extensa caracterización llevada a cabo para determinados materiales seleccionados, en este punto del desarrollo de tesis doctoral, vimos posible proponer un mecanismo de reacción plausible para el proceso de hidrodesoxigenación de la ftalimida **1** a la isoindolinona **3**, en presencia del nanomaterial óptimo [AgRe/Al₂O₃] (**Figura 4. 40.**). El primer paso consistiría en la adsorción disociativa de H₂ sobre los centros accesibles de Ag presentes en los nanoagregados soportados de AgReO₄ sobre la alúmina matriz, dando lugar *in situ* a especies de Ag⁰ y clústeres de óxidos mixtos de Re. Esta combinación específica de centros activos generada bajo un ambiente hidrogenativo en el sistema [AgRe/Al₂O₃], presentaría las propiedades adecuadas para promover eficientemente en su superficie la hidrogenación de la imida **1** al intermedio hidroxilactama **2** a través de dos potenciales formas distintas. Por un lado, las nanopartículas expuestas de Ag⁰, representadas en color azul, han demostrado ser capaces de llevar a cabo esta transformación en presencia de entidades ácidas como la propia superficie de la γ -Al₂O₃ matriz o de especies de ReO_x, representadas en color verde, ambas con la capacidad de aumentar la electrofilia del átomo de carbono del enlace (C=O) en la imida **1** (**I** y **II**, respectivamente). Por otro lado, una composición adecuada de especies de ReO_x generadas en superficie también podrían ofrecer las propiedades específicas adecuadas para promover la coordinación de la imida **1** y su posterior conversión al intermedio **2** (**III**). Es importante remarcar, que para el material óptimo [AgRe/Al₂O₃], se considera que la vía principal implica centros activos del tipo **I** y **II** en mayor medida.

Tras la generación del hemiaminal **2**, la reacción de rotura del enlace (C-OH) en presencia de hidrógeno molecular también podría tener lugar mediante dos rutas potenciales distintas, pero igualmente selectivas. La primera de ellas, y principal en el material [AgRe/Al₂O₃] sería una promovida por centros activos de naturaleza tipo **II**, los cuales presentan una combinación de nanopartículas de Ag⁰ y especies nanométricas de ReO_x que resultan ser altamente eficaces para producir **3**. Cabe destacar, que en este paso podría ser clave el papel que juega la acidez de Lewis aportada por las especies ReO_x presentes, ya que el material [Ag/Al₂O₃] no resulta capaz de generar producto lactama **3** en ningún caso. De hecho, estas observaciones indicarían que la influencia de la γ -Al₂O₃ soporte en este paso del mecanismo es prácticamente despreciable. Adicionalmente, la misma transformación puede ocurrir implicando únicamente la presencia de especies ReO_x, sin embargo, recordemos que la producción de **3** en presencia del sistema [Re/Al₂O₃] siempre resulta menos eficiente en comparación con el sistema óptimo [AgRe/Al₂O₃].

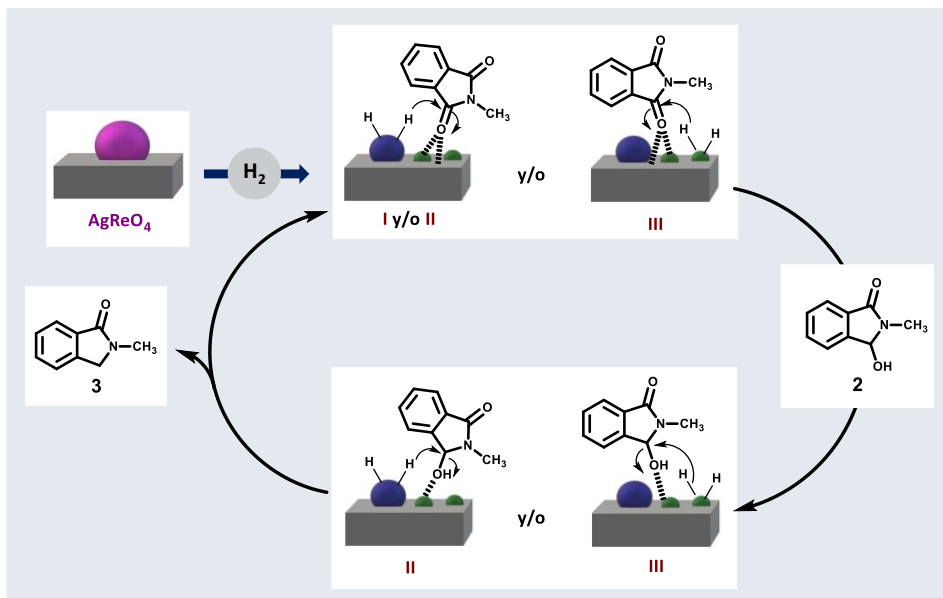


Figura 4. 40. Mecanismo propuesto para la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) a la isoindolinona **3** en presencia del nanomaterial [AgRe/Al₂O₃]. Las especies de Ag⁰ se representan como esferas azules y las de ReO_x o Re⁰ como esferas verdes.

4.3.8. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reutilizabilidad del material nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃]

En este punto del desarrollo de la presente tesis doctoral, llevamos a cabo un estudio de la estabilidad y posible reutilización del sistema catalítico óptimo [AgRe/Al₂O₃] para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**). Recientemente, el grupo del Prof. Pérez-Ramírez y colaboradores, estableció y cuantificó, que cuando se piensa en llevar a cabo una implementación tecnológica de un material heterogéneo en un proceso, la mejora en cuanto a niveles de sostenibilidad y aspectos económicos, en comparación con el empleo de un sistema homogéneo, reside especialmente en evitar el proceso de eliminación de trazas metálicas y, más aún, en conseguir una eficiente reutilizabilidad del sistema para ciclos catalíticos sucesivos.¹¹³

Primero que nada, llevamos a cabo un estudio de la naturaleza heterogénea del sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 durante el transcurso de la reacción para conocer si estaba existiendo alguna contribución homogénea en la catálisis del proceso proveniente del lixiviado de especies metálicas bajo las condiciones de reacción empleadas. Con esta finalidad, se realizó un experimento cinético de hidrogenación de **1** en las condiciones estándar (90 °C, y 40 bares de H₂). Transcurridos 20 min, el autoclave (provisto de una vasija de teflón) se enfrió y se despresurizó, para entonces retirar el sólido con la ayuda

de un proceso de separación por centrifugación. El sobrenadante se vertió en un nuevo autoclave y se dejó continuar la reacción hasta las 14 h bajo las condiciones estándar de presión y temperatura. Se decidió elegir 20 minutos como tiempo al que se llevó a cabo el filtrado del sólido, ya que, para aplicar esta prueba se recomienda que la separación del sólido catalítico y la mezcla de reacción se lleve a cabo a conversiones bajas de producto de partida (alrededor del 20%). Interesantemente, se pudo comprobar que en todos los puntos analizados a diversos tiempos de reacción tras retirar el sistema sólido [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, tanto la conversión de imida **1** como rendimiento de lactama **3** se mantuvieron intactos, indicando la naturaleza heterogénea del proceso (**Figura 4. 41.**).

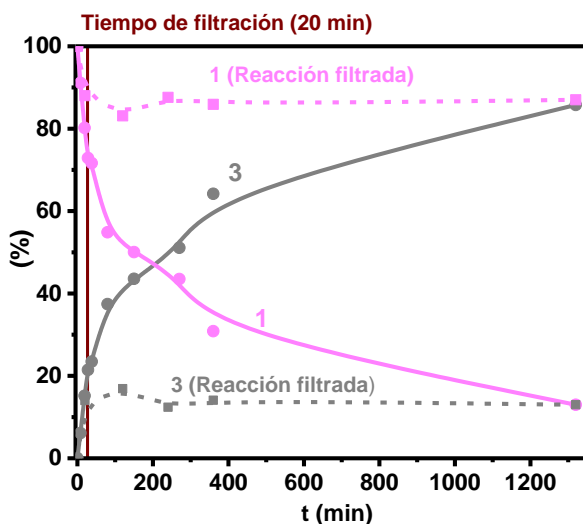
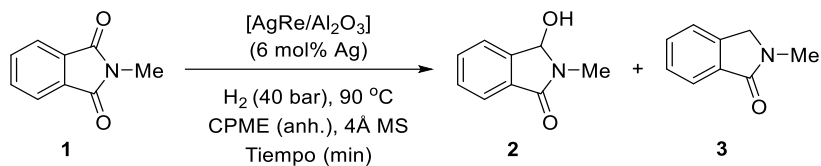


Figura 4. 41. Estudio de filtrado del sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150 de la mezcla de reacción de hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) a la isoindolinona **3**. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente reducido *ex situ* bajo flujo de H₂ durante 2 h, tamiz molecular de 4 Å (150 mg), *n*-dodecano (60 μL), y CPME anhidro (3 mL) a una presión de 40 bares de H₂ y 90 °C. Las líneas continuas representan el perfil cinético completo para la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**), y por su parte, las líneas discontinuas hacen referencia al proceso de reacción habiendo realizado el filtrado del catalizador sólido. En color rosa se muestra la cantidad de imida de partida **1** presente y en gris el rendimiento de isoindolinona **3**, calculados por CG usando *n*-dodecano como patrón interno.

Es necesario en este punto remarcar que los estudios de lixiviado se deben aplicar en caliente bajo las condiciones de temperatura empleadas en el proceso, para evitar así, el conocido efecto bumerán, en el cual, las especies metálicas de los centros activos de materiales heterogéneos lixivian hacia la disolución durante el transcurso de la reacción, para luego volver a ser anclados sobre la matriz sólida durante el enfriamiento, enmascarando la naturaleza homogénea real del proceso. Sin embargo, debido a la propia limitación experimental de montaje de los procesos con alta presión de hidrógeno no nos resultó posible realizar el experimento a la temperatura de reacción empleada. Cabe resaltar, que un procedimiento experimental similar ha sido empleado por el grupo de Palkovits durante el estudio de reutilizabilidad del sistema [PtRe/TiO₂] para la hidrogenación de *N*-hidroxiethylsuccinimida.³⁴

Adicionalmente a los resultados cinéticos obtenidos en el experimento de filtrado del sólido presentados en la **Figura 4.41.**, se realizó un estudio del contenido metálico presente en el material [AgRe/Al₂O₃] tras ser empleado durante 16 h bajo condiciones estándar de reacción. Mediante la técnica de ICP-AES, se detectó una cantidad ligeramente menor de ambos metales (4.0% de Ag y 7.0% de Re, frente a los 4.2% y 7.5% de Re iniciales), pero manteniéndose intacta la relación molar original entre la Ag y el Re. Utilizando la misma técnica de análisis, en la mezcla de reacción no se detectó ninguna traza metálica de Re, y únicamente se detectó un 0.12% de la Ag total presente en el sistema [AgRe/Al₂O₃] de partida. El análisis elemental del sólido recuperado tras llevar a cabo el experimento catalítico sirvió para detectar la presencia de un 3% en peso de C proveniente probablemente de los compuestos orgánicos implicados en el proceso de reacción.

Con lo comentado justo antes, se puede asumir la naturaleza totalmente heterogénea del proceso catalítico promovido por [AgRe/Al₂O₃]. Sin embargo, el hecho de que en la medida de análisis elemental detectáramos una pequeña cantidad de carbono en el material después de su empleo en reacción, estaría indicando que los compuestos orgánicos polares implicados en el proceso (sustrato de partida, intermedios, productos o disolvente) podrían estar interaccionando con sitios altamente oxofílicos asociados a especies de Re presentes en el sistema. Para evitar problemas asociados a ello, cuando se llevó a cabo el estudio de reutilizabilidad del sistema [AgRe/Al₂O₃] se decidió realizar un tratamiento de calcinación en flujo de aire a 300 °C durante 2 h, antes de emplear el material en cada nuevo ciclo de reacción, con la finalidad de eliminar materia orgánica de la superficie del sólido recuperado y regenerar las especies activas del catalizador (**Figura 4. 42.**). De esta forma, conseguimos demostrar que el material óptimo [AgRe/Al₂O₃] mantiene su eficiencia catalítica prácticamente intacta en hasta 5 ciclos de reacción consecutivos para promover la hidrodeshidrogenación de **1** a **3** (de un 79% de rendimiento de **3** varía hasta un 70% en el quinto ciclo). Cabe resaltar, que el estudio de reutilizabilidad del sistema catalítico se llevó a cabo escalando la reacción por un factor

de 15, lo que sirve a su vez para demostrar la potencial escalabilidad del proceso estudiado. Además, para el estudio de reutilización, decidimos escoger como condiciones de reacción: 100 °C y 50 bares de H₂ durante 5 h, debido a que bajo esas condiciones de reacción se obtenía alrededor de un 80% de rendimiento de lactama **3**, siendo este un valor adecuado para detectar posibles efectos negativos en la eficiencia del proceso.

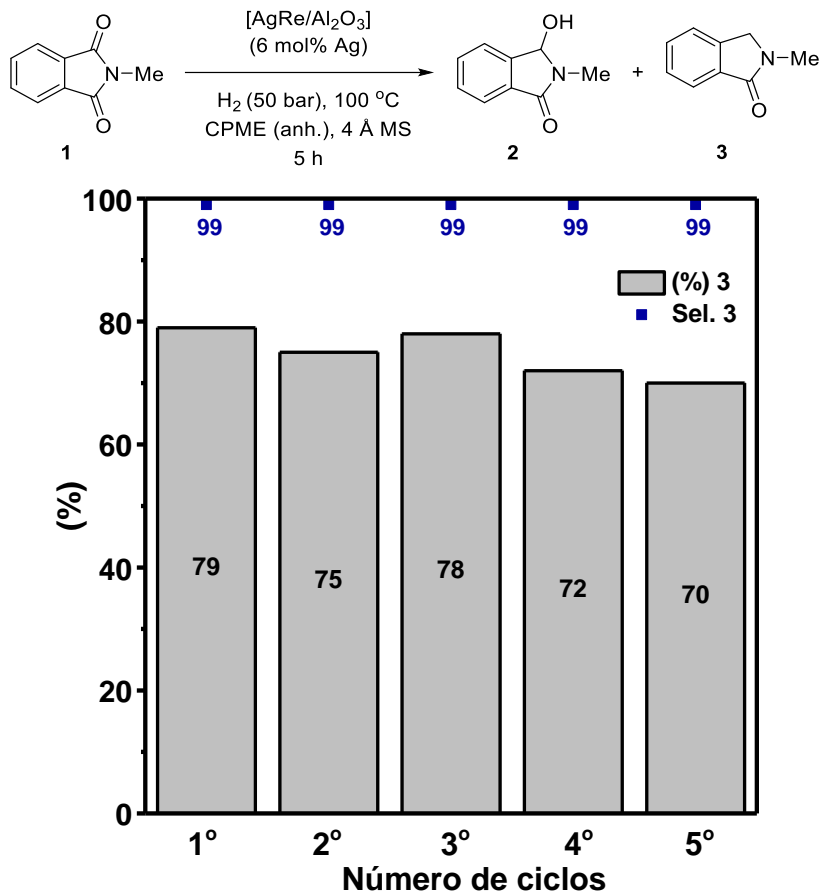


Figura 4. 42. Estudios de reutilizabilidad del sistema [AgRe/Al₂O₃] en la hidredesoxigenación de *N*-metilftalimida (**1**). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (603 mg, 3.75 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (600 mg), *n*-dodecano (60 µL), y CPME anhidro (15 mL) a una presión de 50 bares de H₂ y 100 °C durante 5 h. Antes de emplearse en un nuevo ciclo de reacción, el material usado fue activado mediante un proceso de calcinación en flujo de aire a 300 °C durante 3 h, y una rampa de 2 °C/min.

En este punto del trabajo quisimos estudiar el estado estructural y fisicoquímico en el que se encuentra el sistema [AgRe/Al₂O₃] tras ser empleado como catalizador en la hidrodesoxigenación de **1** a **3**. Más específicamente, llevamos a cabo un proceso de caracterización para tratar de estudiar la naturaleza de las especies metálicas presentes en el sistema catalítico después de la reacción, sistema que nombraremos como [AgRe/Al₂O₃]-d.r., y especialmente, también para averiguar el efecto que tiene la etapa de reactivación (tras calcinación en flujo de aire a 300 °C para su empleo en cada nuevo ciclo), material nombrado como [AgRe/Al₂O₃]-d.r.-300. Haciendo uso de la técnica de DRX en polvo (**Figura 4. 43., a**), se observa como en el sistema [AgRe/Al₂O₃]-d.r., las especies precatalíticas de nanoagregados de AgReO₄ soportados han desaparecido casi en su totalidad, y la única especie metálica cristalina adicional detectada corresponde a nanopartículas de Ag⁰, con planos cristalográficos de índices de Miller (111), (200), (220) y (311). Tras llevar a cabo el proceso de calcinación bajo flujo de aire a 300 °C, sistema [AgRe/Al₂O₃]-d.r.-300, este material muestra un difractograma muy similar al del sólido fresco [AgRe/Al₂O₃], lo que revela un posible fenómeno de regeneración de las especies precatalíticas de AgReO₄. Complementariamente, el análisis UV-Vis de reflectancia difusa del material usado [AgRe/Al₂O₃]-d.r, muestra una banda centrada a 430 nm asociada principalmente a nanopartículas de Ag⁰, mientras que, en el sistema [AgRe/Al₂O₃]-d.r.-300 solamente se observa la banda entre 200 y 300 nm atribuible a especies de Ag⁺ en este caso en forma de agregados bimetálicos AgReO₄ (**Figura 4. 43., b**). Finalmente, el análisis del nanomaterial [AgRe/Al₂O₃]-d.r. mediante la técnica de HAADF-HRSTEM y EDX, mostró una morfología de las especies metálicas muy similar a la del sistema [AgRe/Al₂O₃]-H₂-150, principalmente constituida por nanopartículas de Ag (de 3 a 10 nm), y especies subnanométricas de ReO_x homogéneamente dispersa a lo largo de la matriz alúmina soporte (< 1.5 nm) (**Figura 4. 44.**).

Es importante remarcar que estos resultados resultan especialmente relevantes si consideramos que no resulta nada sencillo reciclar los materiales heterogéneos constituidos por especies metálicas soportadas de Re, debido tanto a su elevada tendencia a lixiviar al medio de reacción en presencia de disolventes orgánicos polares, como a la formación de óxidos volátiles a elevadas temperaturas (*e.g.* Re₂O₇ sublima a 363 °C).⁵³ En este contexto, la formación de un especies soportadas de perrenato metálico altamente estables, en nuestro caso AgReO₄, estaría funcionando como una aproximación novedosa para evitar la desactivación catalítica de las especies de renio por estas vías, además de que se mejora su eficiencia a través del contacto íntimo entre ambos metales.

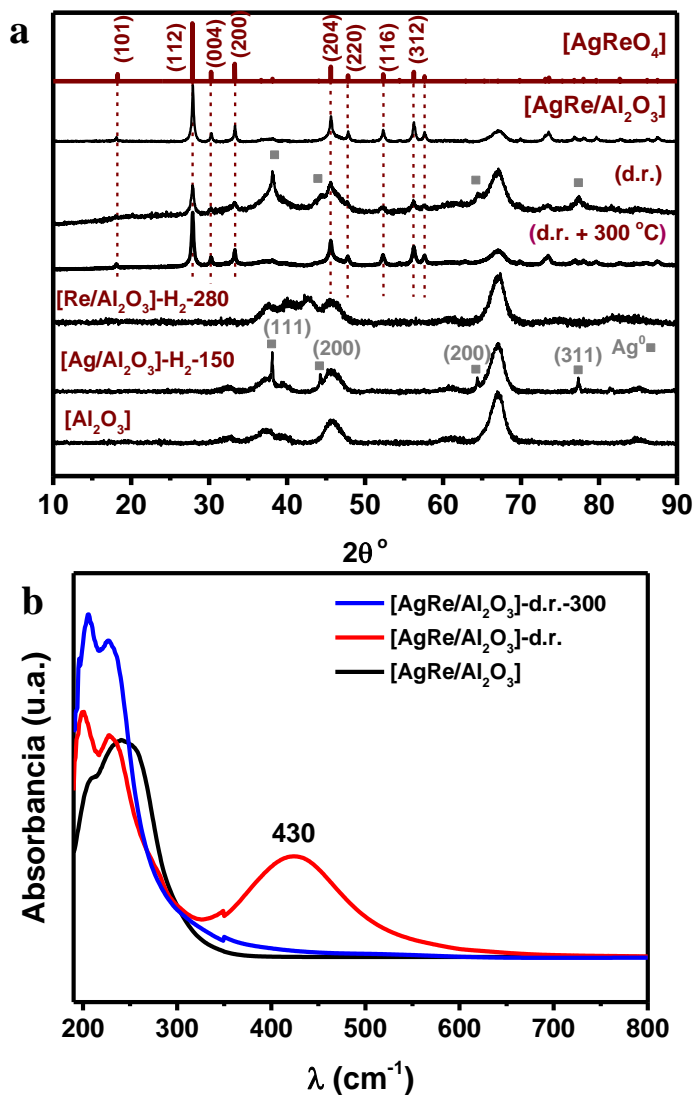


Figura 4. 43. Caracterización del sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ tras ser empleado en la hidrogenación de **1**, nombrado como $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]-\text{d.r.}$, y del material tras aplicarle un proceso de reactivación bajo flujo de aire a 300 °C, sistema $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]-\text{d.r.}-300$. Se muestran los difractogramas de rayos X en polvo (a) y los espectros de UV-Vis RD (b).

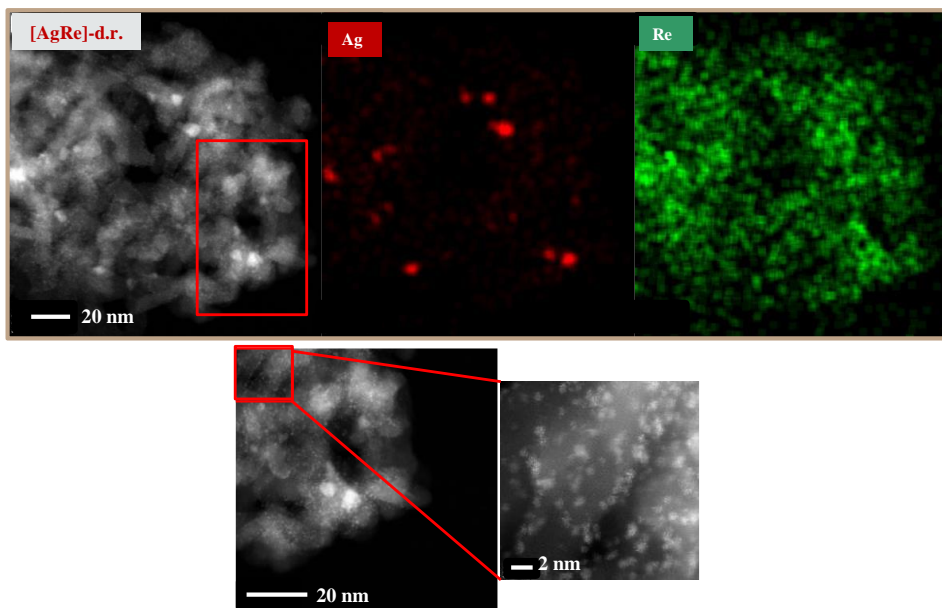


Figura 4. 44. Imágenes HAADF-HRSTEM y análisis EDX del material $[AgRe/Al_2O_3]$ después de ser empleado en la hidrogenación de **1**, sistema nombrado como $[AgRe/Al_2O_3]$ -d.r.

4.3.9. Estudio comparativo de la actividad catalítica de nuestro material óptimo con otros sistemas nanoestructurados reportados como activos para procesos hidredesoxigenativos de derivados de ácido

Vista la gran eficiencia catalítica del sistema bimetálico $[AgRe/Al_2O_3]$ desarrollado en la presente tesis doctoral para promover la hidredesoxigenación de la imida **1** a la isoindolinona **3**, decidimos preparar algunos de los materiales reportados previamente en la literatura que habían demostrado gran eficiencia para promover procesos de hidredesoxigenación de derivados de ácido carboxílico (rotura del enlace C-O) y comparar su eficiencia catalítica en la hidrogenación de **1** frente a la de nuestro sistema catalítico óptimo. Más específicamente, entre los materiales previamente descritos elegimos únicamente introducir en la comparativa aquellos sistemas heterogéneos que habían demostrado completa tolerancia a la reducción de anillos aromáticos como son el sistema $[PtV/HAP]$ desarrollado por el Prof. Kaneda,⁷ $[Re/TiO_2]$ desarrollado por el Prof. Shimizu,⁵⁹ y el material $[Au/TiO_2]$ descrito por el Prof. De Vos.⁴⁰ Adicionalmente a los tres sistemas anteriores, decidimos incluir también el sistema $[PtRe/TiO_2]$ aplicado por el grupo de la Prof. Palkovits para la hidrogenación de una sola succinimida, y donde en ningún momento se muestra si existe o no tolerancia a la presencia de anillos aromáticos como sería el caso de la hidrogenación de una ftalimida.³⁴ En la sección 4.5.1.3. de la tesis se muestra el procedimiento seguido, análogo al reportado, para sintetizar cada uno

de los cuatro materiales y cuyo contenido metálico determinado mediante la técnica ICP-AES se muestra en la **Tabla 4. 11.**

Los estudios comparativos de actividad catalítica para la hidrogenación de la imida **1** en presencia de cada uno de estos cuatro sistemas reportados y de nuestro material óptimo se llevó a cabo bajo las condiciones estándar (90 °C y 40 bares de H₂, 5 h) añadiendo en cada caso una cantidad de material correspondiente a un 10 mol% de metal total respecto a la imida de partida. Como se observa en la **Figura 4. 45.**, los materiales constituidos por combinaciones bimetálicas basadas en Pt, como [PtV/HAP] y [PtRe/TiO₂], generaron mezclas de hexahidroisoindolinona **4** (40% y 30%, respectivamente), y especialmente de hexahidroftalimida **5**, en la cual ambos grupos (C=O) de la imida de partida permanecen inalterados, como producto mayoritario de reacción (60% y 70%, respectivamente). Este hecho indica la gran afinidad por parte del platino para promover la indeseada hidrogenación concomitante de funcionalidades aromáticas en el caso de que el objetivo sea obtener como producto la isoindolinona **3**. Por otro lado, el sistema [Re/TiO₂] resultó ser el único material que mostró una selectividad hacia la lactama **3** comparable a la de nuestro material [AgRe/Al₂O₃] (97%). Sin embargo, cabe destacar que este sistema presentó una actividad mucho menor como se puede deducir de los resultados de rendimiento obtenido de **3**, 56% para [AgRe/Al₂O₃] frente a un 30% para [Re/TiO₂], incluso empleando el doble mol% de Re y requiriendo además un procedimiento de activación previa bajo flujo de H₂ a 700 °C en el caso del material desarrollado por Shimizu. Finalmente, el sistema [Au/TiO₂], aunque mostró tolerancia total a la presencia de anillos aromáticos, resultó ser no selectivo a ningún producto en concreto, generando una mezcla de hemiaminal **2** (18%), lactama **3** (21%) y ftalida **6** (13%). Estos resultados claramente manifiestan el comportamiento catalítico especial que nuestro sistema [AgRe/Al₂O₃] ofrece tanto en términos de actividad como selectividad hacia la generación de la lactama de interés **3** a partir de la hidredesoxigenación de la imida **1**, en comparación con otros sistemas sólidos que han sido previamente descritos por otros grupos para llevar a cabo procesos complejos de hidredesoxigenación de derivados de ácido carboxílico (ésteres o amidas) que incluso se encuentran más desactivados frente a su hidrogenación que las propias imidas.

Tabla 4. 11. Contenido metálico medido por ICP-AES en el sistema [AgRe/Al₂O₃] y en los otros sistemas catalíticos descritos incluidos en el estudio comparativo de actividad catalítica para la hidrogenación de **1**.

Entrada	[Material]	Contenido metálico real ^a
1	[AgRe/Al ₂ O ₃]	(4.5% Ag, 7.5% Re)
2	[PtV/HAP]	(4.9% Pt, 1.8% V)
3	[Re/TiO ₂]	(2.5% Re)
4	[PtRe/TiO ₂]	(4.4% Pt, 4.9% Re)
5	[Au/TiO ₂]	(0.7% Au)

^aDeterminado por ICP-AES.

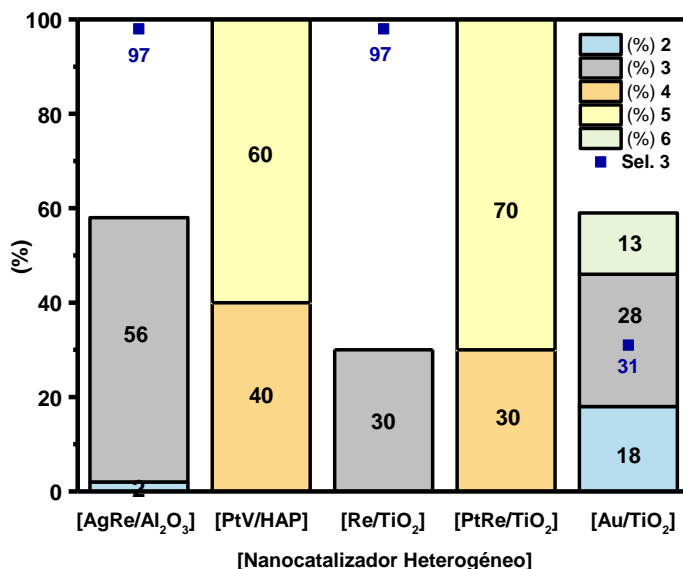
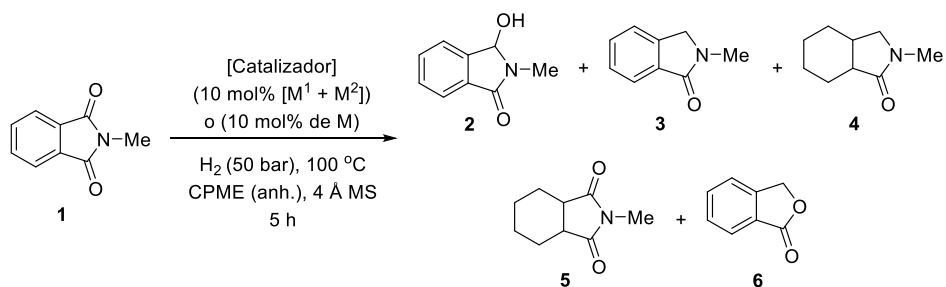


Figura 4. 45. Comparación de la actividad catalítica para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) entre el material [AgRe/Al₂O₃] y otros sistemas nanoestructurados reportados que han demostrado

gran eficiencia en la hidredesoxigenación de derivados de ácido carboxílico. Condiciones de reacción estándar: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), catalizador (10 mol% metal), tamiz molecular de 4 Å (50 mg), y CPME anhidro como disolvente (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 5 h. La conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3**, **4**, **5** y **6**, y la selectividad hacia **3** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

4.3.10. Estudio del alcance y limitaciones de la metodología de hidredesoxigenación de imidas cíclicas con el sistema nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃]

Una vez demostrada la naturaleza heterogénea, robustez y buena reutilizabilidad del sistema nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃] para la hidredesoxigenación selectiva de la imida **1** a la lactama **3**, quisimos evaluar la potencial aplicabilidad del sistema catalítico para promover la hidredesoxigenación de un gran número de imidas cíclicas. En el estudio del alcance y generalización del protocolo catalítico a otras imidas, se han incluido tanto sustratos simétricos, donde ambos enlaces (C=O) de la imida resultan químicamente equivalentes, como también, imidas asimétricas, en las cuales al no ser ambos grupos carbonilo químicamente iguales, pueden surgir dificultades en el control de la regioselectividad de la reacción, lo que convierte a esta versión de la reacción en una transformación de mayor interés. Las imidas cíclicas empleadas en el estudio como sustratos de partida han sido bien obtenidas de diversas fuentes comerciales, o en el caso de no ser accesibles de manera comercial, se han sintetizado en el laboratorio a partir de anhídridos y aminas mediante procedimientos orgánicos previamente reportados en la literatura.

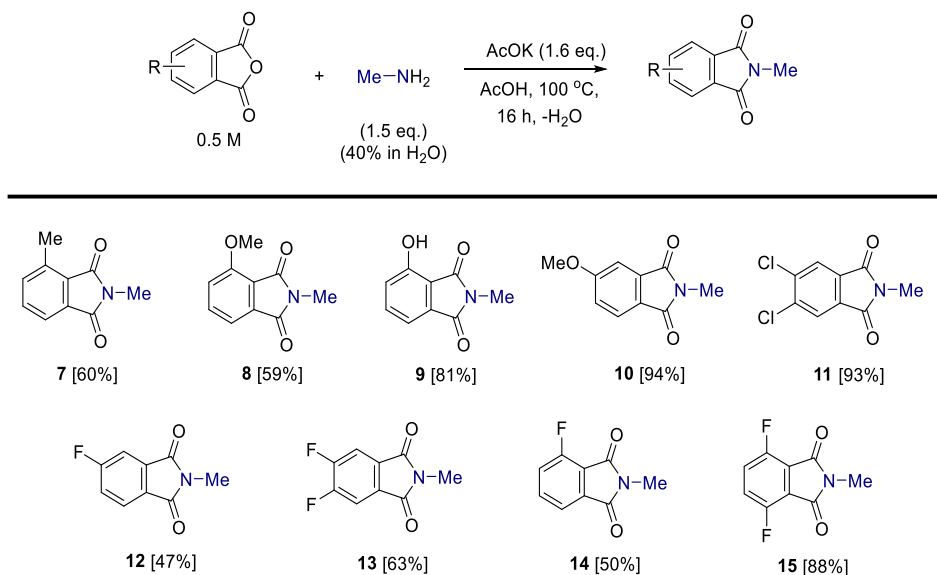
4.3.10.1. Preparación de imidas cíclicas a partir de anhídridos y aminas

Por un lado, con el fin de evaluar la influencia de la sustitución del anillo aromático de la ftalimida en el proceso de hidredesoxigenación estudiado en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃], se prepararon imidas cíclicas con diversa sustitución en el anillo de benceno mediante un proceso de condensación entre el anhídrido ftálico correspondiente y una disolución acuosa de metilamina al 40% en peso (**Esquema 4. 1.**), empleando ácido acético como disolvente y acetato potásico como base bajo reflujo.¹¹⁴ Aplicando esta estrategia, se obtuvieron hasta nueve *N*-metilftalimidias **7-15** conteniendo sustituyentes de distinta naturaleza en posiciones 3 y 4 del anillo, incluyendo el grupo Me, OMe, OH, Cl y F, con rendimientos de moderados a excelentes (47-94%). La metodología empleada resulta práctica dado que los productos deseados son obtenidos con una gran pureza tras precipitación al tratar la mezcla de reacción con agua.

A parte de las ftalimidias sintetizadas comentadas en el párrafo anterior, también se llevó a cabo la síntesis de imidas cíclicas (incluyendo principalmente ftalimidias, pero también homoftalimidias y succinimidias) donde se modificase la sustitución del átomo de N. Siguiendo un procedimiento análogo, mediante la condensación en ácido acético a reflujo del anhídrido ftálico y una gran diversidad de aminas, sin añadir en este caso acetato

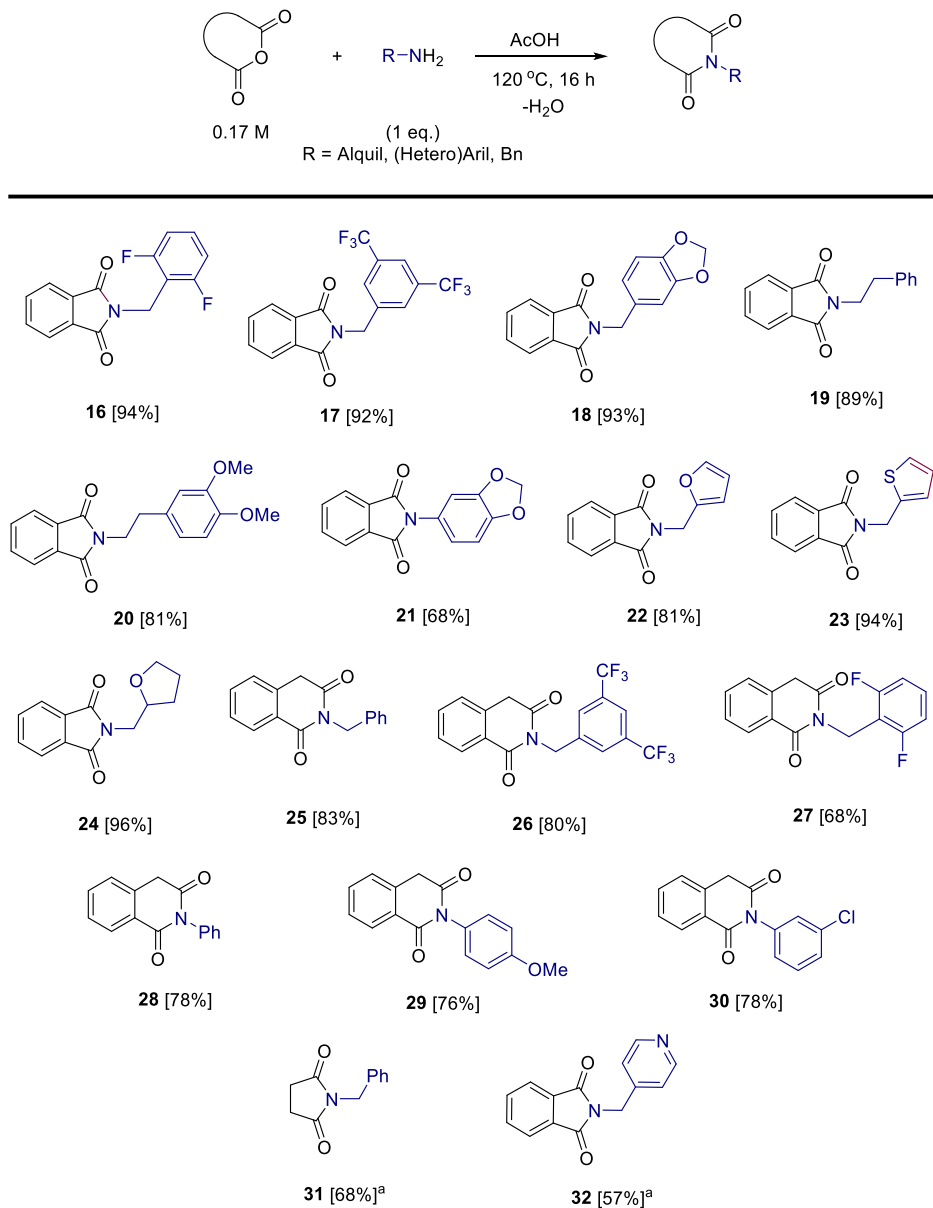
Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

potásico y bajo una concentración menor del anhídrido de partida, se obtuvieron las ftalimidas **16-24** con muy buenos rendimientos (68-96%, **Esquema 4. 2.**).¹¹⁵ Cabe destacar que, variando la naturaleza química de la amina de partida, se tuvo acceso a sustratos con propiedades estructurales muy diversas. Adicionalmente, mediante el empleo del mismo protocolo orgánico se prepararon diversas homoftalimidas (**25-30**) partiendo del anhídrido homoftálico y aminas bencílicas (**25-27**) o anilinas (**28-30**) con rendimientos elevados (68-83%, **Esquema 4. 2.**). Finalmente, mediante un procedimiento análogo, pero usando una mayor concentración del anhídrido, se obtuvieron con buenos rendimientos (68% y 57%, respectivamente) la succinimida **31** y la ftalimida **32**, esta última es especialmente interesante ya que presenta un heterociclo de piridina en el sustituyente del átomo de N.



Esquema 4. 1. Preparación de ftalimidas mediante condensación entre el anhídrido ftálico y metilamina en presencia de acetato potásico, empleando ácido acético como disolvente bajo reflujo.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



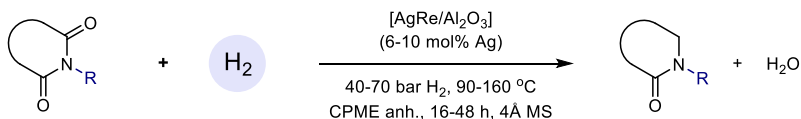
Esquema 4. 2. Preparación de imidas cíclicas a partir de la condensación entre el anhídrido ftálico u homoftálico y aminas en presencia de ácido acético como disolvente. ^aSe empleó una concentración inicial 0.5 M de anhídrido durante 6 h.

4.3.10.2. Hidrodeseoxigenación de imidas cíclicas simétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al₂O₃]

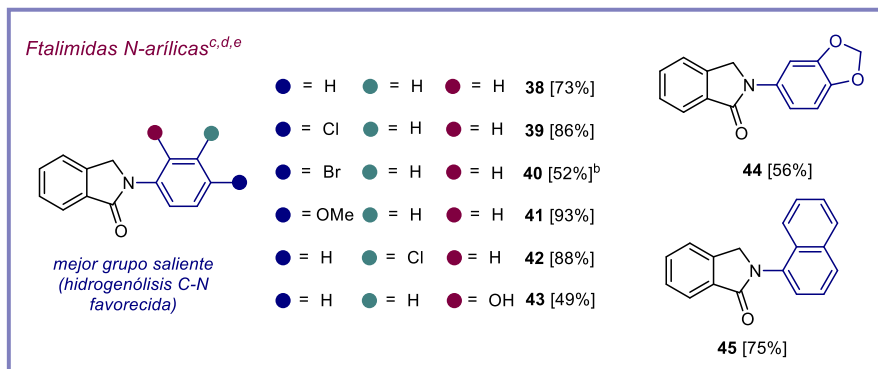
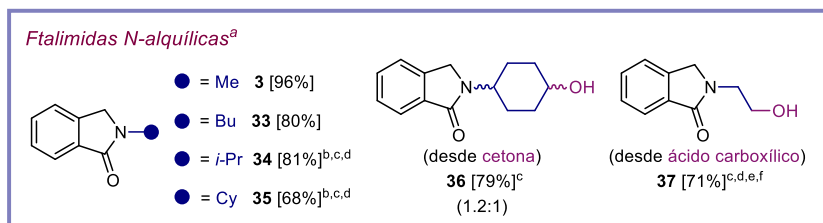
En general, para alcanzar el mejor rendimiento de la lactama objetivo a partir de la hidrodeseoxigenación selectiva de la correspondiente imida cíclica en presencia del sistema óptimo [AgRe/Al₂O₃], en los casos que resultó necesario, se modificaron algunos parámetros de reacción (temperatura, tiempo, mol% de catalizador, etc...). Además de la obtención de la *N*-metilisoindolinona **3** con un 96% de rendimiento aislado, mediante el empleo de nuestro protocolo catalítico mediado por el sistema bimetálico Ag-Re, también se obtuvieron otras *N*-alquilisoindolinonas (**33-37**) con buenos rendimientos a partir de las correspondientes imidas, conteniendo sustitución en el átomo de nitrógeno tanto de mayor longitud de cadena (producto **33**) como de un mayor impedimento estérico (lactamas **34** y **35**, **Esquema 4. 3.**). Adicionalmente, la presencia de grupos funcionales sensibles a procesos hidrogenativos en la cadena alifática, como un grupo cetona o ácido carboxílico, llevó a la obtención de las isoindolinonas **36** y **37** con buenos rendimientos aislados (79 y 71%, respectivamente), en donde ambas funcionalidades fueron concomitantemente reducidas al carbonilo del grupo imida. Cabe remarcar sin embargo que considerando los problemas de selectividad observados en presencia de enlaces (C=O) del grupo cetona o ácido carboxílico, nuestro nanomaterial resultó activo para promover dos procesos hidrogenativos en una única etapa, y, además, sin presentar pérdida aparente de actividad en presencia de un grupo alcohol como se demuestra en la obtención de la lactama **37** en buenos rendimientos.

Para continuar el estudio del alcance de nuestra metodología hidrogenativa, esta se aplicó sobre la propia *N*-fenilftalimida y distintas *N*-fenilftalimidias conteniendo sustituyentes de naturaleza química muy diferente (Cl, Br, OMe, Cl, OH) en las posiciones *orto*, *meta* y *para* del anillo unido al nitrógeno, dando acceso a las correspondientes isoindolinonas **38-43** con rendimientos de moderados a excelentes (49-93%, **Esquema 4. 3.**). Como era esperable, en el proceso de obtención de la lactama **40** se observó un pequeño grado de desbromación lo que hizo disminuir el rendimiento final del producto deseado hasta un 52%. Además, nuestro protocolo catalítico resultó también efectivo para promover la hidrodeseoxigenación selectiva de ftalimidias con estructuras más complejas unidas al átomo de nitrógeno, como un anillo de 1,3-bendodioxolano o de 1-naftilo, generando las lactamas **44** y **45** con rendimientos del 56 y 75%, respectivamente (**Esquema 4. 3.**). En este punto es significativo destacar que considerando la mayor tendencia de las *N*-arilftalimidias a sufrir procesos de hidrogenólisis del enlace (C-N), debido a que las anilinas son mejores grupos salientes que las aminas alifáticas, nuestro sistema catalítico fue capaz de promover perfectamente también en estos casos el proceso hidrodeseoxigenativo (ruptura del enlace C-O) de la imida con selectividades excelentes hacia la obtención de la lactama de interés.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



Imidas cíclicas simétricas



Esquema 4. 3. Estudio del alcance de la reacción en la hidredesoxigenación de ftalimidas *N*-sustituidas con grupos alquílicos y arílicos en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃]. ^aSi no se expresa nada más, condiciones de reacción: imida cíclica (0.25 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 4 h, 50 mg), CPME anhidro (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 16 h. Los rendimientos de los productos aislados se dan entre corchetes. ^bReacción a 120 °C. ^cReacción a 70 bares de H₂. ^dReacción durante 36 h. ^eReacción a 160 °C. ^fReacción con un 10 mol% de Ag. Para el compuesto **36** se indica el ratio de diastereoisómeros calculados mediante ¹H RMN.

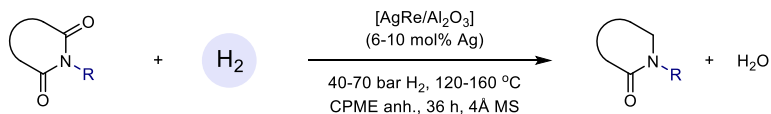
Adicionalmente, la aplicación del protocolo catalítico desarrollado en este capítulo de tesis doctoral sobre la *N*-bencilftalimida y derivados análogos mono- y disustituidos en el anillo de bencilamina tanto con sustituyentes atractores como dadores de electrones, generó las correspondientes lactamas **46-51** con rendimientos de moderados a excelentes (48-98%, **Esquema 4. 4**). Entre todos ellos, cabe resaltar la obtención de la lactama **48** con un 48% de rendimiento, el cual contiene una funcionalidad pinacolboronato en su estructura y, por lo tanto, ofrece una importante versatilidad sintética para llevar a cabo procesos de funcionalización orgánicos enfocados a la obtención de isoindolinonas de

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

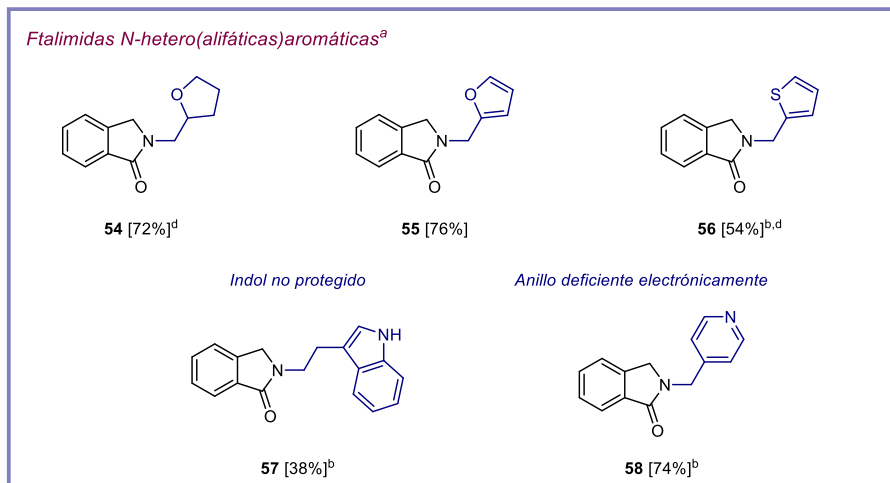
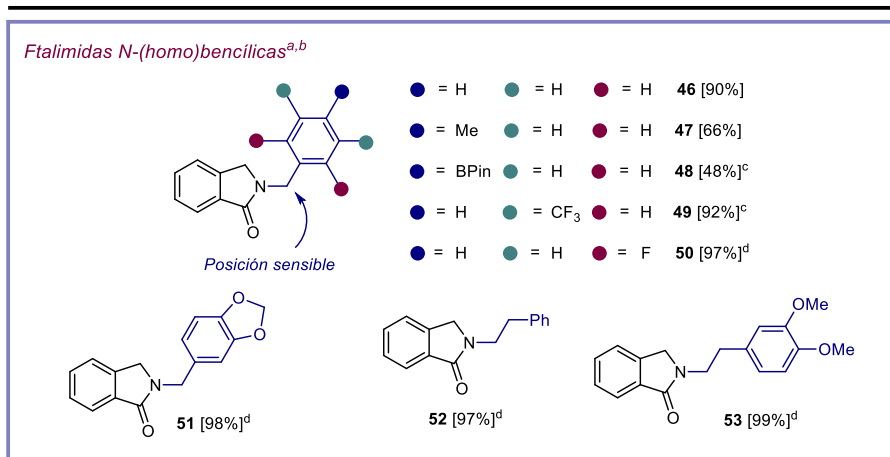
mayor complejidad estructural.¹¹⁶ A su vez, la lactama **51** basada en una estructura derivada del 1,3-benzodioxolano unido al átomo de nitrógeno, se obtuvo con un rendimiento cuantitativo (98%). Cabe destacar también que en ningún caso se observaron productos provenientes de la hidrogenólisis del enlace (C-N) de la posición bencílica sensible.¹¹⁷ Además, las isoindolinonas **52** y **53** conteniendo sustituyentes homobencílicos en el átomo de nitrógeno se consiguieron también aislar con rendimientos excelentes (97-99%).

Con la intención de expandir aún más la generalización de nuestro protocolo hidredesoxigenativo de imidas cíclicas, evaluamos el empleo del sistema catalítico [AgRe/Al₂O₃] sobre ftalimidias *N*-sustituídas conteniendo fragmentos heterocíclicos tales como el anillo de tetrahidrofurano, furano, tiofeno, indol y piridina. En todos los casos, se generaron las deseadas isoindolinonas **54-58** con rendimientos de moderados a muy buenos (50-76%) sin detectar ningún producto de degradación o sobreredución (**Esquema 4. 4.**). Es muy destacable el hecho de poder diseñar materiales heterogéneos capaces de promover procesos de hidrogenación selectiva de la funcionalidad de derivado de ácido carboxílico, imida cíclica en este caso, en presencia de un heterociclo susceptible de ser también hidrogenado, y que este, permanezca intacto bajo las condiciones de reacción empleadas.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



Imidas cíclicas simétricas

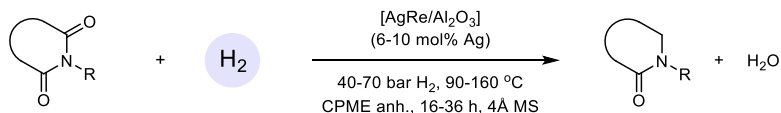


Esquema 4. 4. Estudio del alcance de la reacción en la hidredesoxigenación de ftalimidas *N*-sustituidas con grupos (homo)benzlicos y heterocíclicos en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃].
^aSi no se expresa nada más, condiciones de reacción: imida cíclica (0.25 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 4 h, 50 mg), CPME anhidro (1 mL) a 120 °C y 40 bares de H₂ durante 36 h. Los rendimientos de los productos aislados se dan entre corchetes. ^bReacción a 70 bares de H₂. ^cReacción a 160 °C. ^dReacción con un 10 mol% de Ag.

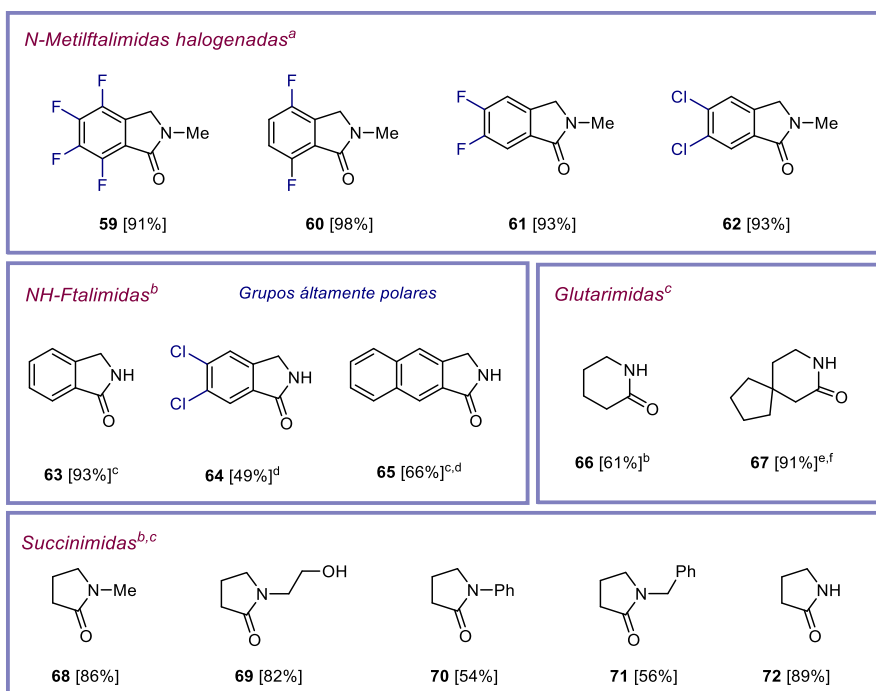
Tras demostrar la gran aplicabilidad de nuestro protocolo catalítico para promover la hidrogenación de imidas cíclicas conteniendo sustitución muy diversa en el átomo de nitrógeno, quisimos estudiar su aplicación en sustratos de tipo *N*-metilftalimida con sustitución simétrica en el anillo de benceno de la ftalimida, o bien sustratos con la posición NH libre (**Esquema 4. 5.**). Los derivados halogenados de *N*-metilftalimida (conteniendo varios átomos de F o Cl en el anillo) dieron lugar a las correspondientes isoindolinonas **59-62** de manera cuantitativa (91-98%) sin mostrar ni siquiera trazas de producto proveniente de deshalogenación. A su vez, la aplicación del protocolo hidrogenativo sobre varias imidas cíclicas con la posición del nitrógeno libre, dio acceso a las correspondientes isoindolinonas **63-65** con rendimientos de moderados a excelentes (49-93%, **Esquema 4. 5.**). Dentro de la gran relevancia de las isoindolinonas, aquellas sin sustitución en el nitrógeno de la funcionalidad lactama, son consideradas una familia privilegiada debido a su fácil funcionalización para obtener moléculas orgánicas más complejas. De hecho, *Fosum Farma* recientemente reportó como esencial la necesidad de producir la lactama **63** en escala de kg, como precursor de un compuesto estudiado con propiedades antitumorales.²¹ Sin embargo, debido a la ausencia de metodologías consideradas sostenibles, para llevar a cabo la síntesis de la isoindolinona **63** se suele emplear una reducción tipo Clemmensen de la correspondiente imida cíclica la cual hace uso de cantidades superiores a las estequiométricas de Zn metálico en medio ácido fuerte, generando alrededor de un 50% de rendimiento. Mediante el empleo de metodologías más modernas, la isoindolinona **63** ha sido también generada a partir de la correspondiente imida empleando catálisis homogénea sin posibilidad de reutilización,³³ sistemas heterogéneos que requieren condiciones de reacción muy duras,²⁷ o a través de estrategias electroquímicas.²⁶ Notablemente, empleando la metodología hidrogenativa desarrollada en la presente tesis doctoral, basada en el empleo del sistema [AgRe/Al₂O₃], resulta posible producir la lactama **63** con rendimiento prácticamente cuantitativo (93%). Además, por primera vez el derivado de 2,3-naftalencarboxidiimida puede ser hidrogenado de manera selectiva a la lactama **65** con un 66% de rendimiento.

Finalmente, a parte de los esfuerzos centrados en emplear el sistema [AgRe/Al₂O₃] para llevar a cabo procesos de hidrogenación selectiva de ftalimidias, otros tipos de imidas cíclicas tales como las succinimidias (anillo de 5 miembros) o las glutarimidias (anillo de 6 miembros) fueron también consideradas en el estudio de generalización del protocolo catalítico (**Esquema 4. 5.**). En concreto, tras una hidrogenación selectiva de la imida cíclica correspondiente, fue posible obtener las piperidonas **66** y **67** con un 61 y 91% de rendimiento, respectivamente, y las pirrolidonas **68-72**, incluyendo el sustrato con la posición NH libre **72**, con rendimientos del 54-89%, demostrando la gran aplicabilidad sintética de nuestra estrategia hidrogenativa.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



Imidas cíclicas simétricas



Esquema 4. 5. Estudio del alcance de la reacción en la hidrogenación de *N*-metilftalimidias halogenadas, *NH*-ftalimidias, glutarimidias y succinimidias en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃].
^aSi no se expresa nada más, condiciones de reacción: imida cíclica (0.25 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 4 h, 50 mg), CPME anhidro (1 mL) a 90 °C y 40 bares de H₂ durante 16 h. Los rendimientos de los productos aislados se dan entre corchetes. ^bReacción a 120 °C. ^cReacción a 70 bares de H₂. ^dReacción durante 36 h. ^eReacción a 160 °C. ^fReacción con un 10 mol% de Ag.

4.3.10.3. Hidrodeshidrogenación de imidas cíclicas asimétricas catalizada por el nanomaterial [AgRe/Al₂O₃]

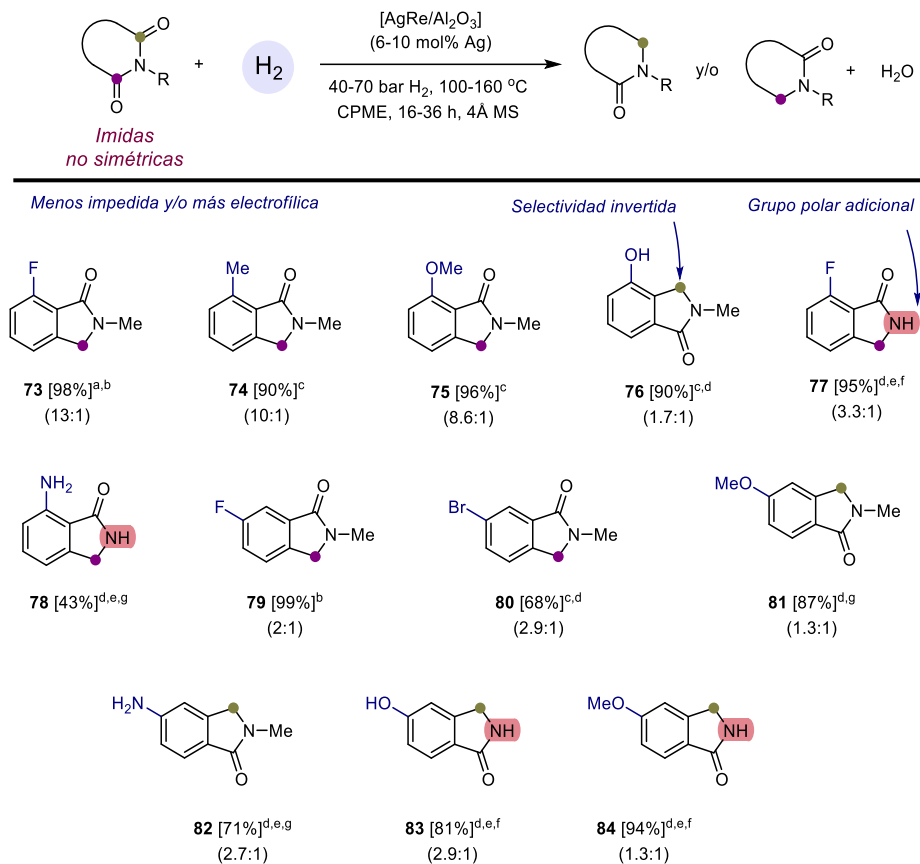
Tras comprobar la aplicación exitosa de nuestro sistema catalítico [AgRe/Al₂O₃] para promover la hidrodeshidrogenación selectiva de una gran variedad de imidas simétricas a las lactamas deseadas, quisimos evaluar la aplicación de nuestra metodología catalítica sobre imidas cíclicas no simétricas (principalmente *N*-Me o *NH*-ftalimidias con sustitución asimétrica en el anillo de benceno y homoftalimidias) para la producción de las correspondientes lactamas (**Esquema 4.6** y **Esquema 4.7.**). La hidrogenación selectiva de este tipo de derivados de ácido carboxílico constituye una transformación altamente desafiante debido a que resulta complicado poder controlar la regioselectividad de la reacción debido a que los dos grupos carbonilo son químicamente distintos. De hecho, los dos únicos protocolos que están reportados en la literatura y que implican procesos hidrogenativos sobre imidas no simétricas de este tipo, emplean catálisis metálica homogénea.^{41, 118} Por este motivo, pensamos que sería muy interesante estudiar la aplicabilidad de nuestro sistema catalítico heterogéneo para promover la hidrodeshidrogenación de imidas asimétricas, lo que resulta muy interesante desde un punto de vista sintético si el proceso se consigue llevar a cabo con alta regioselectividad.^{41, 118}

En primer lugar, el estudio de nuestra estrategia catalítica sobre diversas *N*-metilftalimidias o *NH*-ftalimidias conteniendo distintos tipos de sustituyentes en posición 3 del anillo (F, Me, OMe, OH y NH₂), mostró que la presencia de sustituyentes en esa posición del anillo de benceno de la ftalimida tiene en general un efecto notable en la regioselectividad del proceso dando lugar a las lactamas **73-78**, obtenidas generalmente, en forma de una mezcla de regioisómeros (**Esquema 4. 6.**). En presencia de grupos no coordinantes, pero con propiedades electrónicas diversas (F y Me), tuvo lugar la reducción del grupo carbonilo menos impedido, generando las lactamas **73** y **74** como producto mayoritario de mezclas regioisoméricas (13:1) y (10:1) con rendimientos aislados del 98 y 90%, respectivamente. En el caso de ftalimidias asimétricas conteniendo en la misma posición grupos con diferentes propiedades coordinantes (OMe y OH), se observó una excelente regioselectividad en el caso del sustituyente metoxi a la posición menos impedida y más electrofílica, obteniendo la lactama **75** como el regioisómero mayoritario de una mezcla (8.6:1) y con un rendimiento del 96%. En el caso del mismo sustrato, pero conteniendo un grupo hidroxilo en vez de metoxi, la regioselectividad observada fue invertida observándose la formación de la lactama **76** como regioisómero mayoritario de una mezcla regioisomérica de relación (1.7:1). El mayor carácter coordinante del grupo OH condujo a que el proceso de hidrodeshidrogenación transcurriese preferentemente por la posición carbonílica menos electrofílica y más impedida, a diferencia de lo observado para el metoxi. El resultado obtenido en el caso de imidas cíclicas asimétricas conteniendo el nitrógeno libre (*NH*), pone de manifiesto la influencia que ejerce la presencia de grupos polares en el resultado catalítico, ya que, de hecho, para obtener la lactama **77** como regioisómero mayoritario se requirieron condiciones de

reacción más duras, lo que inherentemente conlleva la pérdida parcial del control regioisomérico hasta llegar a una mezcla (3.3:1), en comparación con su derivado *N*-metilado **73** que pudo obtenerse con una regioselectividad de (13:1). La presencia de un grupo amina primario (NH₂) en posición 3 del anillo de la ftalimida de partida generó la lactama **78**, proveniente de la hidrogenación del grupo (C=O) menos impedido y más electrofílico, como único producto de reacción con un 49% de rendimiento aislado.

Como esperábamos, cuando el protocolo catalítico se aplicó sobre ftalimidias análogas conteniendo diversos tipos de sustitución en la posición 4 del anillo de benceno, la influencia del sustituyente en el transcurso de la regioselectividad del proceso resultó ser mucho menor. Las lactamas **79-84** fueron los regioisómeros mayoritarios obtenidos en mezclas regioisoméricas mucho menos selectivas (2.9-1.3:1). Estos resultados indican claramente que el efecto de la sustitución del anillo de benceno en la hidroxigenación de la ftalimida, es más notable a medida que el sustituyente en cuestión se acerca espacialmente al grupo carbonilo. Sin embargo, es interesante observar que en el caso de las imidas sustituidas en posición 4 el carácter coordinante y electrónico tuvo más influencia en determinar el regioisómero mayoritario. De esta manera, aquellos sustratos sustituidos en esta posición por grupos aceptores de electrones mediante efecto inductivo y no coordinantes como F o Br, se hidrogenaron mayoritariamente en el carbonilo menos impedido dando lugar a **79** y **80**. Por su parte, aquellas que presentaban grupos donadores de electrones y coordinantes (OMe, NH₂, OH) lo hicieron mayoritariamente en el carbonilo más electrofílico, ya que en este caso tiene importancia el efecto mesomérico que ejercen este tipo de sustituyentes sobre el grupo carbonilo no hidrogenado, formando las lactamas **81-84**.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



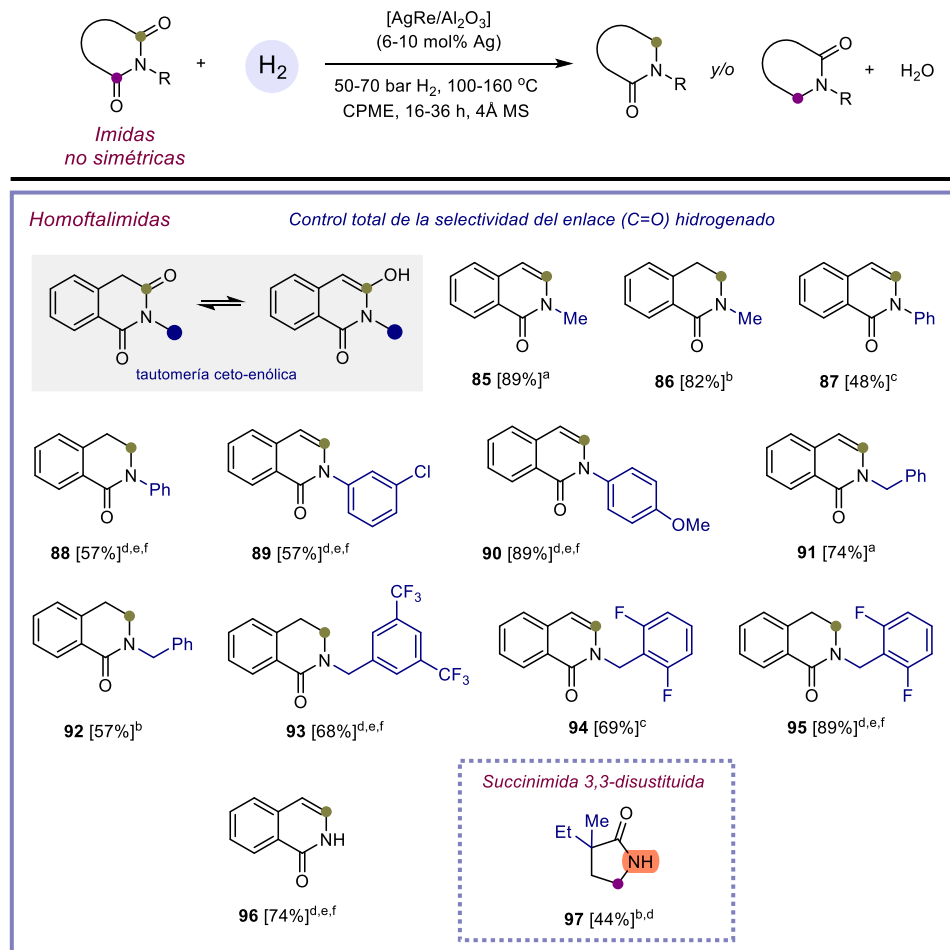
Esquema 4. 6. Estudio del alcance de la reacción en la hidredesoxigenación de *N*-metilftalimidias y *NH*-ftalimidias asimétricas en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃]. ^aSi no se expresa nada más, condiciones de reacción: imida cíclica (0.25 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 4 h, 50 mg), CPME anhidro (1 mL) a 100 °C y 40 bares de H₂ durante 16 h. Los rendimientos de los productos aislados se dan entre corchetes. A su vez, la relación de regioisómeros calculada mediante análisis de ¹H RMN se muestra entre paréntesis, siendo el compuesto dibujado el regioisómero mayoritario. ^bReacción a 50 bares de H₂. ^cReacción a 120 °C. ^dReacción durante 36 h. ^eReacción con un 10 mol% de Ag. ^fReacción a 140 °C. ^gReacción a 160 °C.

Finalmente, el último tipo de imidas cíclicas asimétricas que fue incluido en el estudio de alcance del proceso en presencia del nanomaterial [AgRe/Al₂O₃] son las homoftalimidias *N*-sustituidas y con el grupo *NH* libre (**Esquema 4. 7.**). Estos sustratos imida presentan por defecto dos grupos carbonilo químicamente diferentes en su estructura, lo que ofrece diferentes posibilidades en cuanto a la obtención de distintos regioisómeros. Sin embargo,

es importante señalar que el grupo carbonilo que se encuentra directamente unido a la posición metilénica suele ser con diferencia el más propenso a sufrir el proceso de hidrogenación. Esto se explica por la posibilidad de una tautomería ceto-enólica por parte de este carbonilo que favorece su hidrogenación así como porque en el proceso de su hidrodeshidrogenación puede formar un intermedio *N*-acilenamina estable. De hecho, en todas las homoftalimidas estudiadas únicamente hemos observado el regioisómero proveniente de la reducción del carbonilo unido al CH₂, bien en forma de lactama o *N*-acilenamina, siendo esta última un intermedio previo a la lactama, y no se ha detectado en ningún momento la reducción del otro grupo carbonilo directamente unido al anillo de benceno. Además, es de destacar la hidrodeshidrogenación del citado grupo carbonilo genera compuestos derivados de alcaloides de tipo isoquinolinona con una gran relevancia en química farmacéutica.^{119, 120}

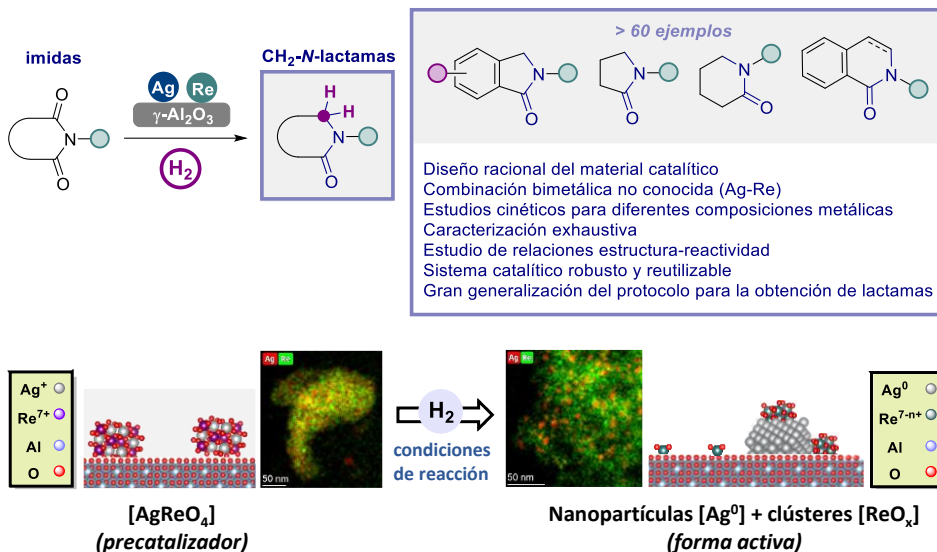
Cuando la *N*-metilhomoftalimida se sometió a las condiciones de reacción indicadas en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), fue posible obtener tanto la isoquinolinona **85** como el derivado iso(3,4-dihidro)isoquinolinona **86**, con excelentes rendimientos mediante un control fino de las condiciones de reacción. Análogamente, a partir de la *N*-fenilhomoftalimida pudimos también, mediante un control cuidadoso de las condiciones de reacción, optimizar la formación de ambas lactamas, **87** y **88**, con rendimientos moderados (48% y 57%, respectivamente). En el caso de una *N*-fenilhomoftalimida conteniendo en el anillo de benceno unido al nitrógeno un sustituyente Cl o OMe en posición *meta* o *para*, respectivamente, se pudo conseguir optimizar únicamente la formación de las correspondientes isoquinolonas **89** y **90** con un 57 y 89% de rendimiento. Posteriormente, se evaluaron también una variedad de sustratos de tipo *N*-bencilhomoftalimida. Tras someter la *N*-bencilhomoftalimida, al protocolo catalítico, bajo las condiciones de reacción indicadas en cada caso, se pudo optimizar tanto la formación de la isoquinolona **91**, como de su derivado iso(3,4-dihidro)quinolinona **92**, ambos aislados con buenos rendimientos (74 y 57%, respectivamente). En presencia de homoftalimidas conteniendo diversos sustituyentes en el anillo aromático del grupo *N*-bencilo, como 3,5-bis(trifluorometilo) o 2,6-difloro, se observó la formación de las lactamas deseadas **93** (iso(3,4-dihidro)quinolinona), **94** (isoquinolinona) y **95** (iso(3,4-dihidro)quinolinona) con un 68, 69 y 89% de rendimiento aislado, respectivamente. En el caso de la reacción empleando homoftalimida (con el grupo NH libre), se pudo obtener selectivamente la isoquinolinona **96** con un 74% de rendimiento aislado, ofreciendo una mejora sustancial frente a otras rutas sintéticas que requieren varias etapas para la formación del derivado **96**. Finalmente, el mismo concepto se demostró para una succinimida 3,3-disustituída, a partir de la cual, tras someterla a las condiciones de reacciones indicadas en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃], se obtuvo la pirrolidona **97** como único producto de reacción con un 44% de rendimiento aislado.¹²¹

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrosesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



Esquema 4. 7. Estudio del alcance de la reacción en la hidrosesoxigenación de imidas cíclicas asimétricas (principalmente homofalimidias) en presencia del sistema [AgRe/Al₂O₃]. ^aSi no se expresa nada más, condiciones de reacción: imida cíclica (0.25 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 4 h, 50 mg), CPME anhídrido (1 mL) a 100 °C y 50 bares de H₂ durante 16 h. Los rendimientos de los productos aislados se dan entre corchetes. ^bReacción a 120 °C. ^cReacción a 140 °C. ^dReacción durante 36 h. ^eReacción a 160 °C. ^fReacción con un 10 mol% de Ag.

4.4. Conclusiones



Teniendo en cuenta todos los resultados comentados en el presente capítulo de la tesis doctoral, podemos concluir que:

- Se ha conseguido desarrollar exitosamente un nuevo nanocatalizador [AgRe/Al₂O₃] basado en la combinación equimolar de especies de Ag y Re soportadas sobre una matriz de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, constituido por los centros activos con las características estructurales, químicas y electrónicas idóneas que lo convierten en un material catalítico altamente eficiente para promover la primera metodología general de hidredesoxigenación de imidas cíclicas a lactamas, generando H₂O como único subproducto de reacción y mostrando una excelente selectividad hacia la reducción del enlace (C=O), tolerando completamente la presencia de grupos aromáticos.
- La realización de los experimentos cinéticos junto con una caracterización exhaustiva de los materiales sintetizados empleando para ello una gran variedad de técnicas, ha permitido extraer correlaciones estructura-reactividad para la hidredesoxigenación de la imida **1** a la lactama **3** y conocer con detalle las características fisicoquímicas de los posibles centros implicados en el fenómeno catalítico. Hemos podido demostrar que el primer paso de todo el proceso catalítico se corresponde con la adsorción disociativa de hidrógeno molecular por parte de los centros accesibles de Ag, y que la presencia de especies ácidas de Lewis tipo ReO_x son las encargadas de guiar la selectividad del proceso hacia la hidredesoxigenación de la imida mediante la rotura del enlace (C-O) de la hidroxilactama intermedia.

- Se ha demostrado que la relación molar relativa [Ag:Re] constituyente del material juega un papel clave en el transcurso de la transformación deseada. Especialmente, debido a la formación de especies superficiales de distinta naturaleza que dan lugar a modificaciones muy relevantes en la forma activa de los materiales. De hecho, la relación equimolar Ag-Re, presente en el sistema óptimo [AgRe/Al₂O₃] resulta ser la más eficiente para el proceso de hidredesoxigenación, ya que, un defecto de Re en el material, como ocurre en el sistema [AgRe_{0.35}/Al₂O₃] conlleva una pérdida de actividad y selectividad, y un exceso relativo de renio respecto a la plata, sistema [AgRe₂/Al₂O₃], genera una notable disminución de la actividad catalítica del material sólido.
- Mediante el empleo de diversas técnicas de caracterización se ha podido determinar que en el sistema sólido catalíticamente óptimo [AgRe/Al₂O₃], el material únicamente calcinado se encuentra constituido por pequeños nanoagregados de AgReO₄ homogéneamente estabilizados sobre la matriz de alúmina. Tras sufrir un tratamiento hidrogenativo bajo las condiciones de reacción o bien aplicado de manera *ex situ*, se generan las especies catalíticamente activas las cuales se corresponden con nanopartículas de Ag⁰ (entre 3 y 30 nm), y clústeres de óxidos de Re (de tamaño < 1.5 nm). Haciendo uso de experimentos de espectroscopía de absorción de rayos X en sincrotrón, se ha determinado que este proceso podría tener lugar en la interfaz entre ambos metales (Ag y Re), implicando un proceso de reducción/oxidación secuencial que podría resultar clave para explicar la gran eficiencia de este material frente a los demás sistemas sólidos estudiados. Con todo ello, se ha podido establecer además un mecanismo de reacción factible para el proceso de hidredesoxigenación de la imida **1** a la lactama **3** donde el sustrato hemiaminal **2** actúa como intermedio clave del mismo.
- La realización de experimentos de filtrado y análisis de lixiviado de especies metálicas ha demostrado la naturaleza heterogénea y estabilidad de los centros activos bimetalicos de Ag-Re depositados sobre la matriz de γ -Al₂O₃ bajo las condiciones de reacción empleadas. De hecho, el material óptimo [AgRe/Al₂O₃] se ha podido reutilizar en hasta cinco ciclos de reacción consecutivos sin pérdida aparente de su eficiencia catalítica, siendo requerida únicamente la aplicación de un tratamiento térmico de calcinación en flujo al material antes de su empleo en un nuevo ciclo de reacción.
- El estudio comparativo de eficiencia catalítica para la reacción de hidrogenación de la imida **1** entre el sistema [AgRe/Al₂O₃] y la de otros materiales reportados en la bibliografía que han demostrado ser eficientes para promover procesos de hidredesoxigenación de derivados de ácido carboxílico (ésteres y amidas) tolerando la presencia de anillos aromáticos, ha manifestado la gran eficiencia de nuestro sistema [AgRe/Al₂O₃] para promover de manera efectiva la hidredesoxigenación de la *N*-metilftalimida (**1**) a la correspondiente isoindolinona **3**.
- La excelente aplicabilidad y versatilidad sintética del protocolo catalítico desarrollado en el presente capítulo de esta tesis doctoral se ha demostrado

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodeshidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

mediante la obtención de >65 lactamas a partir de la hidrodeshidrogenación de imidas cíclicas fácilmente accesibles (41 simétricas y 25 asimétricas, estas últimas obtenidas como mezclas regioisoméricas con distinto ratio de regioselectividad), conteniendo en su estructura grupos electrónicos y estéricos de naturaleza muy diversa. Por primera vez, se ha estudiado de forma extensa la influencia que ejerce la naturaleza química y posición de los sustituyentes presentes en el anillo aromático de ftalimidas sobre la regioselectividad observada durante el proceso de hidrodeshidrogenación empleando catálisis heterogénea. Se ha podido encontrar un claro efecto tanto de impedimento estérico, el cual conduce a que el grupo carbonilo que es hidrogenado en mayor extensión es aquel menos impedido y también se ha comprobado el efecto director de algunos grupos como el grupo OH que promueve en una mayor extensión relativa la hidrogenación del enlace carbonilo de la imida más cercano a dicho grupo. Además, el protocolo catalítico desarrollado en el presente capítulo se ha conseguido aplicar con éxito también a la hidrodeshidrogenación de homoftalimidas, para obtener en función de las condiciones de reacción empleadas, derivados de isoquinolinona o dihidroisoquinolinona, pudiendo controlar la formación mayoritaria de uno u otro derivado.

4.5. Sección experimental

4.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales

4.5.1.1. Metodología general para la síntesis de los materiales

Todos los materiales fueron preparados mediante el siguiente proceso de impregnación húmeda. En un matraz de boca ancha de 100 mL, se introdujeron secuencialmente los precursores metálicos deseados [Nota: M_1 se refiere a 0.4 mmol de Metal/g soporte, (ver procedimientos específicos en la sección 4.5.1.2 para más información)] y 50 mL de acetona. Después de un proceso de agitación de 10 min en atmósfera de aire y ausencia de luz, se añadió el soporte (1 g), y se mantuvo la agitación durante 4 h. Una vez completo el proceso de impregnación, el disolvente fue destilado en vacío con la ayuda de un rotavapor. Finalmente, el sólido se homogenizó, se dispersó con un mortero, y se aplicó el proceso térmico deseado. Cuando fue necesario reducir el catalizador, el proceso fue el siguiente: Un tubo de cuarzo que contenía el catalizador se introdujo en un horno tubular equipado con un controlador de temperatura y un sistema de flujo de gas. Una vez se montó el sistema, el horno fue programado para alcanzar la temperatura deseada mediante una rampa térmica también estipulada. Todo el proceso de calentamiento se realizó bajo flujo de un gas inerte (N_2 o Ar, 100 mL/min). Una vez alcanzado el máximo de temperatura, el gas se cambió a H_2 (100 mL/min), y el tratamiento hidrogenativo se mantuvo durante 2 h. Una vez transcurrido el tiempo indicado, se apagó el horno, y el catalizador se enfrió hasta temperatura ambiente bajo atmósfera de gas inerte (N_2 o Ar, 60 mL/min).

Después de cada síntesis, el contenido metálico real de cada nanomaterial fue determinado mediante ICP-AES, haciendo uso de una disolución ácida de agua regia (HCl:HNO₃, 3:1 en volumen). Este resultado fue el utilizado para nombrar a los materiales bimetálicos como [$M^1M^2_x$ /soporte], donde x hace referencia a la relación molar real relativa entre ambos metales. Por su parte, los materiales monometálicos de Ag y Re son referenciados como [Ag(x%)/Al₂O₃], donde x hace referencia al porcentaje en peso real medido del metal.

4.5.1.2. Metodologías específicas para la síntesis de los materiales

- Estudio de la naturaleza del **metal oxofílico M^2 en materiales de tipo [Ag M^2_x /soporte]**: Todos los materiales fueron preparados añadiendo 0.4 mmol de [Ag(acac)], 0.8 mmoles del precursor metálico de M^2 y 1 g de γ -Al₂O₃. Una vez finalizado el proceso de impregnación, fueron calcinados en flujo de aire a 600 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min. Los precursores metálicos utilizados como fuente de M^2 fueron: [Ag(acac)], [VO(acac)₂], [MoO₂(acac)₂], [(NH₄)₆H₂W₁₂O₄₀·xH₂O], [H₃BO₃], [Bu₄Sn] y [Ga(NO₃)₃·H₂O]. Para la preparación de los materiales monometálicos: se añadieron 0.4 mmol de [Ag(acac)] para la síntesis de [Ag(4.2%)/Al₂O₃] y 1.2 mmol [NH₄ReO₄] para la

síntesis de $[\text{Re}(7.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Para la síntesis del material monometálico de renio, debido a la tendencia de los óxidos de Re a sublimar a elevadas temperaturas bajo atmósfera de aire, en ausencia de plata, es necesario añadir una mayor cantidad aún de precursor de renio para que el porcentaje en peso de renio final en el material se asemeje al contenido metálico de renio en el material bimetálico frente al que se compara su actividad.

- Estudio de la naturaleza del **metal M^1 encargado de activar/disociar el hidrógeno molecular en materiales de tipo $[M^1\text{Re}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$** : Todos los materiales fueron preparados añadiendo 0.4 mmol de precursor metálico de M^1 , 0.8 mmol de $[\text{NH}_4\text{ReO}_4]$ y 1 g de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Una vez finalizado el proceso de impregnación, fueron calcinados en flujo de aire a 600 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min. Los precursores metálicos utilizados como fuente de M^1 fueron: $[\text{Ag}(\text{acac})]$, $[\text{Pd}(\text{acac})_2]$, $[\text{Pt}(\text{acac})_2]$, $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$, $[\text{Co}(\text{acac})_3]$, $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ y $[\text{Mn}(\text{acac})_3]$.

- Estudio de la naturaleza del **soporte en materiales de tipo $[\text{AgRe}_x/\text{soporte}]$** : Todos los materiales fueron preparados añadiendo 0.4 mmol de $[\text{Ag}(\text{acac})]$, 0.8 mmol de $[\text{NH}_4\text{ReO}_4]$ y 1 g de soporte. Una vez finalizado el proceso de impregnación, fueron calcinados en flujo de aire a 600 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min. Soportes utilizados (en algunos casos se realizó un proceso de activación previa): $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ nanocristalina, SiO_2 nanocristalina, ZrO_2 (activado a 240 °C bajo flujo de aire durante 2 h, 3 °C/min), ZnO nanocristalina, CeO_2 nanocristalina (activado a 500 °C bajo flujo de aire durante 2 h, 5 °C/min), MgO nanocristalina (activado a 500 °C bajo flujo de aire durante 2 h, 2 h), hidroxiapatita (HAP) nanocristalina, TiO_2 nanocristalina, zeolita H-BETA ($\text{Si}/\text{Al} = 10.5$, activada a 300 °C al vacío durante 3 h), Nb_2O_5 .

- Estudio del **tratamiento térmico del material $[\text{AgRe}_{1.4}/\text{Al}_2\text{O}_3]$** : En este proceso de optimización, y con tal de asegurar la reproducibilidad de los experimentos, todos los tratamientos térmicos se realizaron sobre el mismo batch de síntesis de catalizador (5 x 1 g de lote; *i. e.* 0.4 mmol de $[\text{Ag}(\text{acac})]$ y 0.8 mmol de $[\text{NH}_4\text{ReO}_4]$ por síntesis).

- Tratamiento general: El material fue calcinado bajo flujo de aire hasta 600 °C tal y como se ha descrito anteriormente. Además, se estudió el efecto de pirolizar o hidrogenar *ex situ* el material. El proceso de pirólisis se realizó de manera idéntica al proceso de calcinación en flujo, pero bajo atmósfera de N_2 [600 °C durante 3 h, 2 °C/min]. Para el proceso de activación *ex situ* bajo corriente de H_2 , se mantuvieron tanto la rampa de calentamiento (2 °C/min) como el tiempo del tratamiento (3 h), y se estudiaron dos temperaturas máximas distintas (150 °C y 450 °C). Además, se aplicaron algunas combinaciones de etapas de calcinación/pirólisis e hidrogenación, siendo los procedimientos generales idénticos en tales casos.

- Temperatura de calcinación: Después de determinar que el proceso de calcinación era el que generaba un material más activo catalíticamente, se estudiaron

diferentes temperaturas de tratamiento de calcinación (300, 400, 500, 600, y 700 °C). En todos los casos, se mantuvo la rampa de calentamiento de 2 °C/min y un tiempo de tratamiento de 3 h a la temperatura máxima indicada.

- **Rampa térmica de calcinación:** Finalmente, una vez establecido que el proceso de calcinación del material a una temperatura de 500 °C generaba el material más activo, se pasó a estudiar la rampa térmica del proceso (1 °C/min, 2 °C/min, 5 °C/min, y 10 °C/min). En todos los casos, se mantuvo una temperatura máxima de calcinación de 500 °C y un tiempo de tratamiento de 3 h a la citada temperatura.

- Estudio de la **carga metálica manteniendo constante la relación molar teórica Ag/Re en los materiales de tipo $[Ag_xRe_y/Al_2O_3]$; $y/x = 2$** : Para llevar a cabo este estudio, se prepararon dos materiales bimetálicos de Ag/Re manteniendo la relación molar teórica $[Re/Ag]$ ($y/x = 2$) (siendo x alrededor de 0.5 y 2), sometidos a un proceso de calcinación bajo flujo a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min [500 °C, 2 °C/min, 3 h]. Uno de los materiales se preparó empleando 0.2 mmol de $[Ag(acac)]$ y 0.4 mmol de $[NH_4ReO_4]$ y el otro se preparó empleando 0.8 mmol de $[Ag(acac)]$ y 1.6 mmol de $[NH_4ReO_4]$.

- Estudio de la **cooperatividad Ag/Re**: El material bimetálico $[AgRe_{1.4}/Al_2O_3]$ se preparó añadiendo 0.4 mmol de $[Ag(acac)]$ y 0.8 mmol de $[NH_4ReO_4]$. Para la preparación de los catalizadores monometálicos, se añadió 0.4 mmol de $[Ag(acac)]$ para la síntesis de $[Ag(4.2\%)/Al_2O_3]$ y 1.2 mmol NH_4ReO_4 para el caso de la obtención del material $[Re(7.5\%)/Al_2O_3]$. Como ya hemos indicado anteriormente, para la síntesis del material monometálico de renio, debido a la tendencia de los óxidos de Re a sublimar a elevadas temperaturas bajo atmósfera de aire, en ausencia de plata, es necesario añadir una mayor cantidad aún de precursor de renio para que el porcentaje en peso de renio final en el material se asemeje al contenido metálico de renio en el material bimetálico frente al que se compara su actividad. Todos los materiales fueron calcinados bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h, y una rampa de 2 °C/min [500 °C, 2 °C/min, 3 h]. Adicionalmente, cuando se indique, el material monometálico de Re fue reducido *ex situ* bajo flujo de H_2 (100 mL/min) a 150, 280 o 600 °C durante 2 h, con una rampa térmica de 2 °C/min.

- Estudio de la **relación molar Ag/Re óptima en materiales de tipo $[AgRe_x/Al_2O_3]$** : Todos los materiales bimetálicos fueron preparados manteniendo constante la cantidad de Ag (0.4 mmol $[Ag(acac)]/g \gamma-Al_2O_3$), mientras que se varió la cantidad de precursor de renio $[NH_4ReO_4]$ (ver a continuación). Los materiales monometálicos $[Ag(4.2\%)/Al_2O_3]$ y $[Re(7.5\%)/Al_2O_3]$ fueron preparados impregnando 0.4 mmol $[Ag(acac)]$ o 1.2 mmol $[NH_4ReO_4]$ en 1 g de $\gamma-Al_2O_3$, respectivamente. Todos los materiales fueron calcinados bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h, con una rampa de calentamiento de 2 °C/min. Adicionalmente, cuando se indique, el catalizador monometálico de Re fue reducido *ex situ* bajo flujo de H_2 (100 mL/min) a 280 °C durante

2 h, con una rampa de 2 °C/min. Después del proceso de síntesis, el contenido metálico real fue determinado mediante ICP-AES y empleados para determinar la relación molar real entre ambos metales. De esta manera, los catalizadores se nombran como $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$, donde x hace referencia a la relación molar real del Re respecto a la Ag.

A partir de ahora, se muestra la cantidad pesada inicialmente para llevar a cabo cada material tipo $[\text{AgRe}_x/\text{Al}_2\text{O}_3]$: ($[\text{AgRe}_{0.18}]$, 0.1 mmol); ($[\text{AgRe}_{0.25}]$, 0.2 mmol); ($[\text{AgRe}_{0.75}]$, 0.4 mmol); ($[\text{AgRe}]$, 0.6 mmol); ($[\text{AgRe}_{1.4}]$, 0.8 mmol); ($[\text{AgRe}_2]$, 3.2 mmol). El resultado de ICP-AES para cada nanomaterial después del proceso de calcinación se muestra en la **Tabla 4. 6.**

- Síntesis del **catalizador óptimo $[\text{AgRe}/\text{Al}_2\text{O}_3]$** : primero se disolvieron 0.4 mmol de $[\text{Ag}(\text{acac})]$ y 0.6 mmol de $[\text{NH}_4\text{ReO}_4]$ en 50 mL de acetona, la mezcla se mantuvo en agitación durante 10 minutos en ausencia de luz y se añadió 1 g de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Después del proceso de impregnación de los precursores metálicos sobre el soporte durante 4 h, el disolvente se destiló con la ayuda de un rotavapor. Finalmente, el sólido se dispersó con la ayuda de un mortero y se calcinó en flujo a 500 °C, durante 3 h, haciendo uso de una rampa de 2 °C/min.

4.5.1.3. Metodología para la síntesis de materiales catalíticos seleccionados previamente descritos como selectivos para procesos de hidrodesoxigenación de derivados de ácido carboxílico

Todos los materiales seleccionados frente a los que se comparó la actividad catalítica de nuestro material óptimo de Ag/Re fueron sintetizados, en la medida de lo posible, por procedimientos idénticos a los reportados por los propios autores. En todos los casos, la determinación del contenido metálico real se realizó mediante la técnica de ICP-AES.

- **$[\text{PtV}/\text{HAP}]$ (Kaneda *et al.*, 2017):⁷** Se siguió un procedimiento idéntico al descrito. En un matraz de 250 mL, se pesaron $[\text{Pt}(\text{acac})_2]$ (0.4 mmoles) y $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ (0.4 mmoles). A continuación, se añadieron 90 mL de acetona y se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo se añadió 1 g de HAP. Una vez pasadas 4 h, el disolvente se eliminó con la ayuda de un rotavapor, se secó durante 12 h en una estufa a 100 °C y el sólido se molturó haciendo uso de un mortero. Finalmente, se calcinó en flujo de oxígeno a 300 °C durante 3 h, con una rampa de 2 °C/min.

- **$[\text{Re}/\text{TiO}_2]$ (Shimizu *et al.*, 2017):⁵⁹** Se siguió un procedimiento idéntico al descrito, pero llevado a cabo a menor escala. A un matraz de 50 mL que contenía 11 mL de H_2O desionizada se añadió $[\text{NH}_4\text{ReO}_4]$ (0.28 mmoles) y se sonicó durante 1 min. Entonces, se añadió 1 g de TiO_2 y la disolución se mantuvo en agitación durante 15 min. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó con la ayuda de un rotavapor, se secó durante 12 h en una estufa a 90 °C y el sólido se molturó haciendo uso de un mortero. En primera instancia, se calcinó en flujo de oxígeno a 500 °C durante 3 h, con una rampa de 2 °C/min.

Finalmente, antes de emplear el material en la prueba catalítica, este se redujo en un horno tubular bajo flujo de H₂ (20 mL/min) a 700 °C durante 30 min, con una rampa de 5 °C/min.

- [PtRe/TiO₂] (Palkovits *et al.*, 2021):³⁴ Se siguió un procedimiento análogo al descrito, pero llevado a cabo a menor escala. A un matraz de 100 mL que contenía 50 mL de H₂O desionizada se añadió [NH₄ReO₄] (1.2 mmoles), 1.8 g de TiO₂ y la disolución se mantuvo en agitación durante 3 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó con la ayuda de un rotavapor, se secó durante 12 h en una estufa a 90 °C y el sólido se molturó haciendo uso de un mortero. En primera instancia, se pirolizó a 350 °C durante 30 min, con una rampa de 2 °C/min. El proceso de impregnación fue repetido entonces con [Pt(NH₃)₄(NO₃)₂] (0.54 mmoles). Después del secado, el sólido obtenido debió reducirse en un horno tubular bajo flujo de H₂ (100 mL/min) a 350 °C durante 2 h, con una rampa de 5 °C/min. El porcentaje en peso de renio determinado por ICP-AES se corresponde con justo la mitad del valor que los autores reportan que obtienen. De cara a incluir el material en el estudio catalítico comparativo de la reacción test de hidrogenación de la imida **1** se añadió la cantidad de material necesaria para que el mol% de Re vs imida **1** fuera el correcto.

- [Au/TiO₂] (De Vos *et al.*, 2021):⁴⁰ Se siguió un procedimiento análogo al descrito. A una disolución acuosa de 25 mL de [HAuCl₄·3H₂O] (0.0042 M, 0.12 mmoles), se añadieron TiO₂ (2 g) y urea (0.0042 M, 10.25 mmoles) y esta se mantuvo en agitación a 80 °C y en ausencia total de luz durante 16 h. Una vez finalizado el proceso de impregnación, el sólido fue centrifugado y lavado 3 veces con H₂O desionizada, secado durante 12 h en una estufa a 80 °C, y molturado haciendo uso de un mortero. Finalmente, el material fue calcinado en aire a 300 °C durante 4 h, utilizando una rampa de 3 °C/min.

4.5.2. Procedimientos experimentales

4.5.2.1. Estudio catalítico de la hidrodesoxigenación de *N*-metilftalimida (1**) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (**2**)**

A un vial cilíndrico de 8 mL provisto de un agitador magnético se añadieron secuencialmente, *N*-metilftalimida (**1**) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (**2**) (0.25 mmol), material mono- o bimetalico (pesando la cantidad adecuada de sólido en función del contenido metálico real, determinado mediante ICP-AES), *n*-dodecano (20 µL) como patrón interno, tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 3 h, 40-50 mg) y CPME anhidro (1 mL) como disolvente. Seguidamente, el vial de reacción fue sellado con un tapón de rosca con septum y puesto en un carrusel de aluminio, el cual puede albergar hasta siete viales de reacción distintos, y fue entonces introducido en un autoclave de acero inoxidable de 300 mL. A continuación, cada septum se perforó con una aguja, y el autoclave se cerró adecuadamente. Después de realizar tres purgas con N₂, se añadió la presión deseada de H₂, y el autoclave se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a la temperatura deseada, sobre una placa agitadora a 750 r.p.m.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el reactor se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, y cuidadosamente se despresurizó y se abrió. Finalmente, la mezcla de reacción de cada uno de los viales presentes se diluyó con AcOEt, se centrifugó y el sobrenadante se analizó mediante CG.

4.5.2.2. Estudio cinético de la reacción de hidrodeshidrogenación de *N*-metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2)

A un autoclave de 25 mL de acero inoxidable conteniendo un vaso de Teflón provisto de un agitador magnético en forma de X, se añadieron *N*-metilftalimida (1) o 3-hidroxi-2-metilisoindolinona (2) (0.75 mmol), el nanomaterial correspondiente (pesando la cantidad adecuada de sólido en función del contenido metálico real, determinado mediante ICP-AES), *n*-dodecano (60 μ L) como patrón interno, tamiz molecular de 4 Å (previamente activado a 300 °C y vacío durante 3 h, 150 mg) y CPME anhidro (3 mL) como disolvente. Seguidamente, el autoclave se cerró y tras llevar a cabo tres purgas con N₂, se añadió la presión deseada de H₂, y se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a la temperatura deseada, sobre una placa agitadora a 1000 r.p.m. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 50 μ L a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y se analizaron mediante CG.

Nota 1: Todos los materiales fueron calcinados bajo corriente de aire a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de calentamiento de 2 °C/min. Antes de cada experimento cinético, los materiales se redujeron con flujo de H₂ según el siguiente procedimiento: Los materiales fueron calentados a 150 °C (o 280 °C cuando se indique) bajo flujo de N₂ o Ar (100 mL/min) con una rampa de 2 °C/min. Una vez llegada a la temperatura deseada, el flujo de gas fue cambiado a H₂ durante 2 h (100 mL/min). Una vez transcurrido este tiempo, los materiales se enfriaron bajo corriente de N₂ o Ar (60 mL/min) durante toda la noche.

Nota 2: Antes de realizar estudios cinéticos, se comprobó que se obtenían resultados idénticos en ambos tipos de autoclave (300 mL y 25 mL).

4.5.2.3. Estudio de la heterogeneidad del material [AgRe/Al₂O₃] en la hidrodeshidrogenación de *N*-metilftalimida (1)

La naturaleza heterogénea de la reacción fue demostrada mediante la realización de pruebas de filtrado y lixiviado.

-La **prueba de filtrado** se realizó de manera idéntica a la comentada previamente para la realización de estudios cinéticos. Una vez comenzada la reacción, se extrajeron tres alícuotas a los 5 min, 10, min y 20 min para controlar la reacción. A continuación, el autoclave se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, cuidadosamente despresurizado y abierto. La mezcla de reacción se trasladó a un vial, se centrifugó y finalmente el

sobrenadante (sin coger el sólido) se transfirió a otro autoclave equipado con un agitador magnético y tamiz molecular de 4 Å (150 mg). Éste se cerró, y se repitió el proceso de purgado con N₂ y carga de H₂. Una vez presurizado, el autoclave se volvió a introducir en el bloque de aluminio precalentado a 90 °C. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 50 µL a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y se analizaron mediante CG. Para descartar, que el proceso de apertura del autoclave pudiera estar interfiriendo en el procedimiento, el mismo proceso de apertura y cerrado del autoclave se realizó en un proceso paralelo, en este caso, sin eliminar la parte líquida del vial de reacción, y la reacción continuó con un rendimiento similar al observado en la cinética normal de la reacción.

Un estudio similar al anterior se realizó en el autoclave de 300 mL provisto con el carrusel de aluminio y de los viales cilíndricos de vidrio con tapón los cuales contienen cada una de las pruebas catalíticas independientes. En concreto, se llevaron a cabo cuatro reacciones diferentes siguiendo el procedimiento estándar comentado anteriormente para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**). Después de 3 h, el autoclave se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente, y se abrió. De cada reacción se tomó una alícuota de 50 µL que fue diluida con AcOEt y analizada mediante CG. A continuación, el crudo de dos de las reacciones fue transferido a otro vial el cual se centrifugó y se decantó a otro vial provisto con un agitador magnético y tamiz molecular de 4 Å (50 mg). Seguidamente, los cuatro viales de reacción fueron de nuevo introducidos en el carrusel de aluminio y se metieron en el autoclave. Después de seguir el procedimiento estándar para cerrar y cargar el autoclave con H₂, la reacción se mantuvo durante 12 h adicionales. Finalmente, cada reacción fue diluida con AcOEt y estudiada por CG. Mediante la realización de estos experimentos, se observó que la reacción de hidrogenación de la imida **1** avanzó únicamente en las dos pruebas catalíticas en las cuales no se separó el material catalítico de la mezcla de reacción.

-Adicionalmente, se estudió también el posible **lixiviado** de las especies metálicas de Ag y Re a la mezcla de reacción. Para ello, se llevó a cabo una reacción de hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**), en presencia del material [AgRe/Al₂O₃], bajo las condiciones óptimas de reacción (90 °C y 40 bares de H₂). Transcurridas 16 h, el autoclave fue enfriado, despresurizado y abierto. A continuación, el crudo de reacción fue transvasado a un vial y centrifugado. El sobrenadante se decantó, y se analizó el contenido metálico tanto del sólido como del líquido mediante ICP-AES. Ambas muestras fueron disgregadas con agua regia (HCl:HNO₃, 3:1 en volumen).

4.5.2.4. Estudio de la reutilizabilidad del material [AgRe/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (1**)**

Para llevar a cabo el estudio de reutilizabilidad del sistema catalítico [AgRe/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**), los experimentos se llevaron a cabo

escalando el correspondiente procedimiento general de reacción anteriormente mencionado. En un vial de 25 mL provisto de un agitador magnético, se introdujeron secuencialmente *N*-metilftalimida (**1**) (603 mg, 3.75 mmol), [AgRe/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (300 µL) como patrón interno, y tamiz molecular de 4Å (activados previamente a 300 °C al vacío durante 3 h, 750 mg). Después, el vial de reacción se cerró con un tapón de rosca perforado con una aguja y se introdujo en el autoclave de 300 mL, que fue cerrado y presurizado con H₂. Después de purgar tres veces con N₂, el autoclave se presurizó con 50 bar de H₂ y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C. Transcurridas 5 h, se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. Para cuantificar el resultado de la reacción, se diluyó una alícuota de 50 µL de la mezcla de reacción con AcOEt, se centrifugó y el sobrenadante se analizó por CG. El catalizador utilizado se filtró a vacío, se lavó con AcOEt (200 mL) y acetona (50 mL) y se secó durante la noche en un horno a 100 °C. Finalmente, se calcinó en corriente de aire a 300 °C durante 3 h, utilizando una rampa de temperatura de 2 °C/min. En este punto, se determinó el contenido metálico del catalizador empleado mediante ICP-AES, disolviendo una cantidad conocida del mismo con agua regia (HCl:HNO₃, 3:1 en volumen). Una vez determinado el contenido metálico en el material después de reacción, el procedimiento fue el mismo durante los cinco ciclos catalíticos siguientes, recalculando en cada caso la cantidad de imida **1** a añadir en función del catalizador recuperado.

4.5.2.5. Síntesis de imidas cíclicas

- Síntesis de *N*-metilftalimidias:¹¹⁴

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético, se disolvieron el correspondiente anhídrido ftálico (concentración final 0.5 M) y acetato potásico (1.6 equiv.) en ácido acético. Entonces, la cantidad adecuada de una disolución acuosa de metilamina (40% en peso en H₂O, 1.5 equiv.) se añadió a temperatura ambiente manteniendo bajo agitación magnética la disolución. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió la misma sobre agua destilada. Finalmente, el precipitado formado se filtró a vacío con la ayuda de un embudo tipo Büchner, se lavó con agua fría y se secó, obteniendo la *N*-metilftalimida deseada.

- Síntesis de imidas cíclicas con sustitución en el átomo de *N* distinta al grupo metilo:¹¹⁵

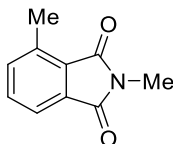
En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de un agitador magnético, se disolvieron el correspondiente anhídrido (ftálico o homoftálico, en una concentración final de 0.17 M) y la amina (1.0 equiv.) en ácido acético. La disolución se mantuvo en agitación a una temperatura de 120 °C durante 16 h. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió el contenido de la

misma en agua destilada. Finalmente, el precipitado formado se filtró a vacío con la ayuda de un embudo tipo Büchner, se lavó con agua fría y se secó, obteniendo la imida cíclica *N*-sustituída deseada.

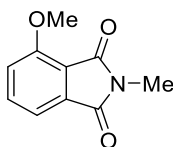
Cuando se utilizaron bien el anhídrido succínico o la piridin-4-ilmetanamina como reactivos de partida, se realizaron ligeras modificaciones experimentales respecto a la metodología anterior. En concreto, para estos casos la disolución inicial en ácido acético estaba constituida por una concentración 0.5 M y el tiempo de reacción fue de 6 h. Además, una vez enfriada la reacción, el disolvente fue destilado con la ayuda de un rotavapor y el residuo se vertió sobre agua fría destilada.

4.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos

4.5.3.1. Imidas preparadas como sustratos de partida

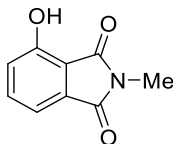


2,4-Dimetilisoidolin-1,3-diona (7).¹²² Rendimiento aislado: 60%. GC-MS (*m/z*, M^+ 175), principales picos encontrados: 175 (100%), 146 (19%), 131 (22%), 118 (60%), 89 (31%), 63 (22%), 39 (4%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 170.2 (C=O), 169.4 (C=O), 138.5 (C), 137.2 (CH), 134.5 (CH), 133.8 (C), 130.0 (C), 121.3 (CH), 24.0 (CH₃), 17.6 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

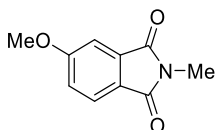


4-Metoxi-2-metilisoindolin-1,3-diona (8).¹²³ Rendimiento aislado: 59%. GC-MS (*m/z*, M^+ 191), principales picos encontrados: 191 (98%), 162 (100%), 146 (9%), 133 (28%), 118 (36%), 104 (42%), 91 (20%), 76 (67%), 61 (26%), 50 (7%), 28 (10%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.70 (dd, *J* = 8.5, 7, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.01 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 169.1 (C=O), 167.9 (C=O), 157.51 (C), 137.2 (CH), 135.6

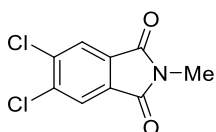
(C), 119.0 (CH), 115.7 (CH), 57.0 (CH₃), 24.0 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



4-Hidroxi-2-metilisoindolin-1,3-diona (9).¹²⁴ Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M⁺ 177), principales picos encontrados: 177 (100%), 149 (8%), 133 (24%), 120 (30%), 105 (26%), 92 (21%), 63 (15%), 39 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.59 (dd, J = 8.4, 7.2, 1H), 7.31 (dd, J = 7.2, 0.6, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 0.6, 1H), 3.03 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 170.0 (C=O), 169.1 (C=O), 155.1 (C), 137.1 (CH), 134.4 (C), 123.5 (CH), 116.3 (C), 116.0 (CH), 24.0 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

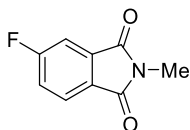


5-Metoxi-2-metilisoindolin-1,3-diona (10).¹²⁵ Rendimiento aislado: 94%. GC-MS (m/z, M⁺ 191), principales picos encontrados: 191 (100%), 163 (16%), 147 (53%), 134 (23%), 120 (14%), 106 (27%), 76(10%), 63 (30%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.71 (d, J = 8.3, 1H), 7.31 (d, J = 2.3, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.3, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 169.1 (C=O), 169.1 (C=O), 165.7 (C), 136.0 (C), 125.5 (CH), 125.3 (C), 120.1 (CH), 109.1 (CH), 57.0 (CH₃), 24.2 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

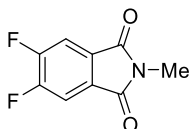


5,6-Dicloro-2-metilisoindolin-1,3-diona (11).¹²⁶ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M⁺ 229 para ³⁵Cl, 231 para ³⁵Cl y ³⁷Cl, 233 para ³⁷Cl), principales picos

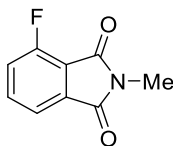
encontrados: 233 (11%), 231 (64%), 229 (100%), 205 (1%), 203 (8%), 201 (12%), 189 (4%), 187 (25%), 185 (38%), 176 (3%), 174 (22%), 172 (30%), 168 (8%), 166 (30%), 148 (7%), 146 (22%), 144 (32%), 111 (10%), 109 (34%), 74 (30%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.96 (s, 2H), 3.07 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 167.5 (2x $\text{C}=\text{O}$), 138.9 (2xC), 133.0 (2xC), 126.0 (2xCH), 24.6 (2x CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



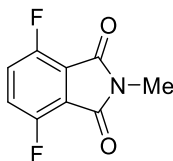
5-Fluoro-2-metilisoindolin-1,3-diona (12).¹²⁵ Rendimiento aislado: 47%. GC-MS (m/z, M^+ 179), principales picos encontrados: 179 (100%), 150 (24%), 135 (29%), 122 (63%), 94 (56%), 74 (18%), 50 (12%), 28 (2%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ : 7.85 – 7.81 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 3.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3CN) δ : 168.5 ($\text{C}=\text{O}$), 168.1 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.7$, $\text{C}=\text{O}$), 167.2 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 243.7$, C), 136.3 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 9.6$, C), 129.4 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.7$, C), 126.3 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 9.5$, CH), 121.7 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 24.0$, CH), 111.5 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 25.3$, CH), 24.4 (CH_3). ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3CN) δ : -105.27 – (-105.35) (m, 1F). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



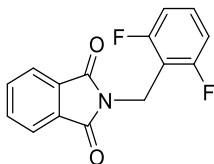
5,6-Difluoro-2-metilisoindolin-1,3-diona (13). Rendimiento aislado: 63%. GC-MS (m/z, M^+ 197), principales picos encontrados: 197 (100%), 168 (25%), 153 (26%), 140 (52%), 125 (7%), 112 (56%), 93 (5%), 84 (7%), 62 (14%), 28 (3%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ : 7.74 (t, $J = 7.7$, 2H), 3.06 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3CN) δ : 167.5 (2x $\text{C}=\text{O}$), 155.1 (dd, $J^1_{\text{C-F}} = 256.8$, $J^2_{\text{C-F}} = 15.0$, 2xC), 130.5 – 130.4 (m, 2xC), 114.1 – 113.6 (m, 2xCH), 24.7 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CD_3CN) δ : -129.66 – (-129.70) (m, 2F). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2\text{NO}_2$: 198.0361] encontrada m/z 198.0352.



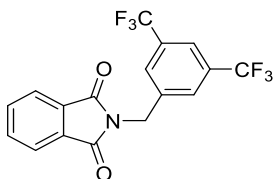
4-Fluoro-2-metilisoindolin-1,3-diona (14).¹²⁷ Rendimiento aislado: 50%. GC-MS (m/z, M⁺ 179), principales picos encontrados: 179 (100%), 151 (15%), 135 (37%), 122 (37%), 94 (51%), 75 (15%), 50 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 3.06 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 168.3 (d, J³_{C-F} = 2.9, C=O), 166.3 (C=O), 158.2 (d, J¹_{C-F} = 261.6, C), 137.9 (d, J³_{C-F} = 7.8 Hz, CH), 135.8 (d, J³_{C-F} = 1.5, C), 123.2 (d, J²_{C-F} = 20.0, CH), 120.2 (d, J⁴_{C-F} = 3.5, CH), 119.0 (d, J²_{C-F} = 12.8, C), 24.3 (CH₃). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -116.55-(-116.57) (m, 1F). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



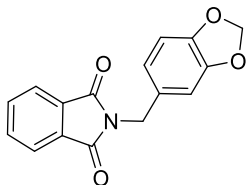
4,7-Difluoro-2-metilisoindolin-1,3-diona (15). Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 197), principales picos encontrados: 197 (100%), 169 (12%), 153 (35%), 140 (32%), 125 (7%), 112 (64%), 101 (7%), 84 (12%), 62 (14%), 28 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.50 – 7.47 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 165.3 (2xC=O), 154.4 (dd, J¹_{C-F} = 260.3, J⁴_{C-F} = 4.3, 2xC), 125.9 (dd, J²_{C-F} = 17.4, J³_{C-F} = 13.9 Hz, 2xCH), 120.1 (dd, J²_{C-F} = 9.9, J³_{C-F} = 6.6 Hz, 2xC), 24.5 (CH₃). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ: -121.12 – (-121.15) (m, 2F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₉H₆F₂NO₂: 198.0361] encontrada m/z 198.0361.



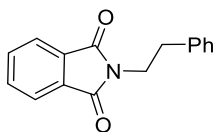
2-(2,6-Difluorobencil)isoindolin-1,3-diona (16).¹²⁸ Rendimiento aislado: 94%. GC-MS (m/z, M⁺ 273), principales picos encontrados: 273 (100%), 244 (22%), 216 (5%), 195 (4%), 140 (45%), 127 (15%), 105 (22%), 76 (23%), 50 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.83 – 7.75 (m, 4H), 7.34 (tt, $J = 8.4, 6.5$, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 4.87 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 168.5 (2xC=O), 162.6 (dd, $J^1_{C-F} = 248.6$, $J^3_{C-F} = 7.9$, 2xC), 135.3 (2xCH), 133.0 (2xC), 131.2 (t, $J^3_{C-F} = 10.6$, CH), 124.0 (2xCH), 113.1 (t, $J^2_{C-F} = 18.5$, C), 112.4 (dd, $J^2_{C-F} = 18.9$, $J^4_{C-F} = 6.4$, 2xCH), 30.8 (t, $J^3_{C-F} = 4.4$, CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ : -115.46 – (-115.60) (m, 2F). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



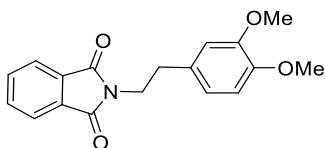
2-(3,5-Bis(trifluorometil)bencil)isoindolin-1,3-diona (17). Rendimiento aislado: 92%. GC-MS (m/z, M⁺ 373), principales picos encontrados: 373 (100%), 353 (36%), 345 (25%), 324 (6%), 316 (5%), 304 (13%), 276 (7%), 240 (22%), 213 (3%), 187 (2%), 160 (9%), 133 (8%), 105 (39%), 76 (25%), 50 (9%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.95 – 7.93 (m, 3H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 169.1 (2xC=O), 140.9 (2xC), 135.4 (2xCH), 133.2 (C), 132.2 (q, $J^2_{C-F} = 33.3$, 2xC), 129.8 – 129.8 (m, 2xCH), 124.5 (q, $J^1_{C-F} = 271.9$, 2xCF₃), 124.2 (2xCH), 122.6 (q, $J^3_{C-F} = 3.8$, CH), 41.4 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CD₃CN) δ : -63.39 (s, 6F, 2xCF₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₁₀F₆NO₂: 374.0610] encontrada m/z 374.0596.



2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)isoindolin-1,3-diona (18).¹²⁹ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M⁺ 281), principales picos encontrados: 281 (100%), 263 (24%), 252 (15%), 223 (8%), 195 (8%), 166 (4%), 148 (18%), 135 (12%), 130 (19%), 121 (10%), 104 (13%), 77 (22%), 63 (5%), 51 (9%), 28 (2%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.83 – 7.75 (m, 4H), 6.85 – 6.82 (m, 2H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.69 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 169.1 (2xC=O), 148.9 (C), 148.1 (C), 135.3 (2xCH), 133.2 (2xC), 131.8 (C), 124.0 (2xCH), 122.4 (CH), 109.4 (CH), 109.1 (CH), 102.4 (CH₂), 42.0 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



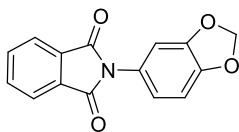
2-Fenilmetilisoindolin-1,3-diona (19).¹³⁰ Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z, M⁺ 251), principales picos encontrados: 251 (41%), 160 (100%), 133 (3%), 104 (64%), 89 (10%), 77 (21%), 65 (6%), 51 (6%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.81 – 7.73 (m, 4H), 7.28 – 7.15 (m, 5H), 3.85 (t, J = 7.2, 2H), 2.97 (t, J = 7.2, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 169.1 (2xC=O), 139.7 (C), 135.2 (2xCH), 133.1 (2xC), 129.9 (2xCH), 129.5 (2xCH), 127.5 (CH), 123.8 (2xCH), 40.1 (CH₂), 35.0 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



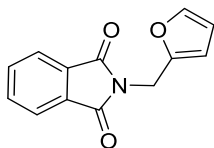
2(3,4-Dimetoxifenilmetil)isoindolin-1,3-diona (20).¹³¹ Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M⁺ 311), principales picos encontrados: 311 (41%), 164 (93%), 160 (17%), 151

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

(100%), 149 (12%), 107 (11%), 91 (6%), 77 (16%), 64 (6%), 51 (4%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.85 – 7.79 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.74 (d, $J = 1.9$, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.1$, 2.0, 1H), 3.79 (t, $J = 7.2$, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.2$, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.8 (2xC=O), 148.6 (C), 147.5 (C), 134.5 (2xCH), 131.5 (2xC), 130.7 (C), 123.1 (2xCH), 120.7 (CH), 112 (CH), 111.9 (CH), 55.5 (CH₃), 55.3 (CH₃), 39.0 (CH₂), 33.2 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



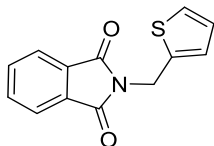
2-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)isoindolin-1,3-diona (21).¹³² Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z, M⁺ 267), principales picos encontrados: 267 (100%), 223 (8%), 193 (3%), 162 (4%), 120 (11%), 104 (27%), 76 (22%), 50 (7%). ^1H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.93 – 7.89 (m, 2H), 7.87 – 7.84 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 2H), 6.05 (s, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 168.6 (2xC=O), 149.0 (C), 148.6 (C), 135.5 (2xCH), 133.0 (2xC), 126.7 (C), 124.2 (2xCH), 122.2 (CH), 109.2 (CH), 109.0 (CH), 103.2 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



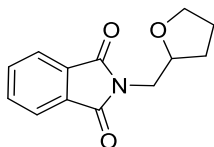
2-(Furan-2-ilmetil)isoindolin-1,3-diona (22).¹²⁹ Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M⁺ 227), principales picos encontrados: 227 (100%), 198 (42%), 170 (23%), 155 (3%), 144 (8%), 133 (16%), 119 (11%), 104 (33%), 76 (23%), 68 (7%), 50 (10%). ^1H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.85 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.77 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 1.8$, 0.9, 1H), 6.35 (dd, $J = 3.3$, 1.8, 1H), 6.34 (dd, $J = 3.2$, 0.7, 1H), 4.78 (s, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ : 168.7 (2xC=O), 150.9 (C), 143.5 (CH), 135.3 (2xCH), 133.1

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

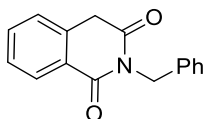
(2xC), 124.1 (2xCH), 111.6 (CH), 109.1 (CH), 35.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



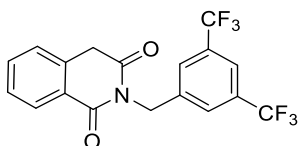
2-(Tiofen-2-ilmetil)isoindolin-1,3-diona (23).¹²⁹ Rendimiento aislado: 94%. GC-MS (m/z, M⁺ 243), principales picos encontrados: 243 (100%), 225 (9%), 214 (25%), 182 (9%), 160 (3%), 133 (10%), 96 (22%), 76 (23%), 51 (8%), 45 (7%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.84 – 7.76 (m, 4H), 7.29 (dd, $J = 5.1, 1.3, 1\text{H}$), 7.09 (ddd, $J = 3.4, 2.0, 0.8, 1\text{H}$), 6.95 (dd, $J = 5.1, 3.5, 1\text{H}$), 4.95 (d, $J = 0.7, 2\text{H}$). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 168.6 (2xC=O), 140.0 (C), 135.4 (2xCH), 133.1 (2xC), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 124.1 (2xCH), 36.7 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



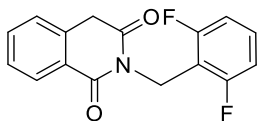
2-(Tetrahidrofuran-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (24).¹³³ Rendimiento aislado: 96%. GC-MS (m/z, M⁺ 231), principales picos encontrados: 231 (7%), 187 (7%), 160 (29%), 133 (8%), 104 (26%), 88 (15%), 76 (22%), 71 (100%), 43 (22%), 27 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.85 – 7.80 (m, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.58 (dd, $J = 13.9, 5.3, 1\text{H}$), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 169.3 (2xC=O), 135.2 (2xCH), 133.1 (2xC), 123.9 (2xCH), 77.0 (CH), 68.4 (CH₂), 42.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.0 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



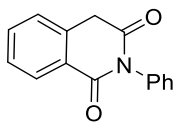
2-Bencilisoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (25).¹³⁴ Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z, M⁺ 251), principales picos encontrados: 251 (100%), 222 (38%), 208 (4%), 194 (5%), 178 (3%), 146 (11%), 132 (26%), 118 (64%), 105 (10%), 91 (62%), 76 (15%), 65 (15%), 51 (8%), 39 (7%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8.12 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.09 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 171.3 (C=O), 166.1 (C=O), 138.7 (C), 136.3 (C), 134.6 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (C), 43.9 (CH₂), 37.2 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



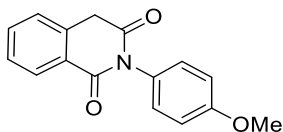
2-(3,5-Bis(trifluorometil)bencil)isoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (26). Rendimiento aislado: 80%. GC-MS (m/z, M⁺ 387), principales picos encontrados: 387 (57%), 368 (15%), 359 (6%), 330 (3%), 227 (7%), 177 (3%), 146 (9%), 118 (100%), 90 (31%), 63 (7%), 39 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.1 (C=O), 164.9 (C=O), 139.5 (C), 134.3 (CH), 134.1 (C), 131.9 (q, *J*_{C-F} = 33.3 Hz, 2xC), 129.7 – 129.6 (m, CH), 129.6 (CH), 128.1 (CH), 127.4 (CH), 125.0 (C), 123.4 (q, *J*_{C-F} = 270.8 Hz, 2xCF₃), 121.9 (q, *J*_{C-F} = 3.8 Hz, 2xCH), 42.7 (CH₂), 36.6 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -62.8 (s, 6F, CF₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₈H₁₂F₆NO₂: 388.0767] encontrada m/z 388.0753.



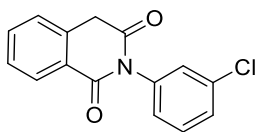
2-(2,6-Difluorobencil)isoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (27). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z, M⁺ 287), principales picos encontrados: 287 (81%), 259 (19%), 230 (11%), 168 (5%), 146 (7%), 127 (23%), 118 (100%), 104 (6%), 90 (36%), 77 (6%), 63 (12%), 39 (3%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (dd, *J* = 7.9, 0.9, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.5, 1.4, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 0.5, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.19 (tt, *J* = 8.4, 6.4, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.6 (C=O), 164.6 (C=O), 161.6 (dd, *J*_{C-F} = 249.7, *J*³_{C-F} = 8.0, 2xC), 134.2 (C), 133.9 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (t, *J*³_{C-F} = 10.5, CH), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 125.4 (C), 112.9 (t, *J*²_{C-F} = 17.5, C), 111.5 (dd, *J*²_{C-F} = 18.9, *J*⁴_{C-F} = 6.5, 2xCH), 36.6 (CH₂), 32.8 (t, *J*³_{C-F} = 3.7, CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ: -114.40 – (-114.46) (m, 2F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₂F₂NO₂: 288.0831] encontrada m/z 288.0833.



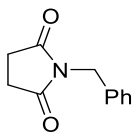
2-Fenilisoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (28).¹³⁴ Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (m/z, M⁺ 237), principales picos encontrados: 237 (100%), 209 (34%), 181 (26%), 145 (8%), 118 (56%), 89 (66%), 76 (12%), 63 (18%), 52 (9%), 39 (7%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.35 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 4.23 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.0 (C=O), 165.2 (C=O), 135.2 (C), 134.3 (C), 134.1 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (2xCH), 128.9 (CH), 128.6 (2xCH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (C), 37.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



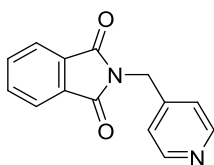
2-(4-Metoxifenil)isoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (29).¹³⁴ Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M⁺: 267), principales picos encontrados: 267 (100%), 239 (17%), 225 (6%), 211 (27%), 196 (17%), 167 (5%), 145 (14%), 118 (31%), 108 (19%), 90 (53%), 76 (7%), 63 (11%), 51 (5%), 39 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (dd, J = 7.9, 1.0, 1H), 7.64 (td, J = 7.5, 1.4, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.7, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 170.3 (C=O), 165.4 (C=O), 159.7 (C), 134.3 (C), 134.1 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (2xCH), 128.0 (CH), 127.6 (C), 127.4 (CH), 125.6 (C), 114.8 (2xCH), 55.6 (CH₃), 37.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



2-(3-Clorofenil)isoquinolin-1,3-(2H,4H)-diona (30).¹³⁴ Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (m/z, M⁺: 271 para ³⁵Cl y 273 para ³⁷Cl), principales picos encontrados: 273 (32%), 271 (96%), 245 (17%), 243 (52%), 219 (10%), 215 (30%), 180 (3%), 145 (15%), 118 (83%), 89 (100%), 76 (10%), 63 (29%), 52 (6%), 39 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (dd, J = 7.9, 0.9, 1H), 7.66 (td, J = 7.6, 1.4, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.7, 1H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 4.22 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.8 (C=O), 164.9 (C=O), 136.2 (C), 135.0 (C), 134.3 (CH), 134.2 (C), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (2xCH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.3 (C), 37.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

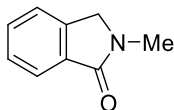


1-Bencilpirrolidin-2,5-diona (31).¹³⁵ Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z, M⁺189), principales picos encontrados: 189 (100%), 160 (63%), 146 (7%), 132 (44%), 119 (14%), 104 (61%), 91 (31%), 77 (24%), 65 (9%), 51 (8%), 28 (11%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 2.62 (s, 4H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 177.0 (2xC=O), 135.9 (C), 129.0 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.1 (CH), 42.5 (CH₂), 28.3 (2xCH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



2-Bencilpirrolidin-1,3-diona (32).¹²⁹ Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z, M⁺238), principales picos encontrados: 238 (100%), 220 (12%), 209 (14%), 181 (15%), 160 (15%), 133 (7%), 105 (30%), 76 (22%), 50 (12%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.49 (d, J = 6.0, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.23 (d, J = 6.0, 2H), 4.77 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.9 (2xC=O), 150.1 (2xCH), 145.1 (C), 134.4 (2xCH), 132.0 (2xC), 123.7 (2xCH), 123.1 (2xCH), 40.6 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

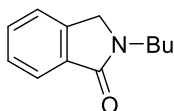
4.5.3.2. Lactamas obtenidas



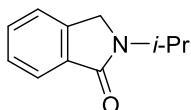
2-Metilisoidolin-1-ona (3).¹³⁶ Rendimiento aislado: 96%. GC-MS (m/z, M⁺ 147), principales picos encontrados: 147 (100%), 118 (79%), 91 (29%), 77 (13%), 63 (13%), 42 (13%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, J = 7.3, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.1, 6.3,

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

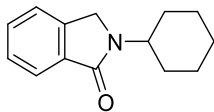
1.3, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.7 (C=O), 141.1 (C), 133.0 (C), 131.2 (CH), 128.1 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 52.1 (CH_2), 29.5 (CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



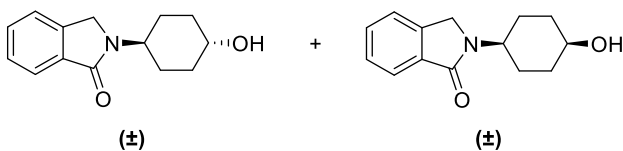
2-Butylisoindolin-1-ona (33).¹³⁷ Rendimiento aislado: 80%. GC-MS (m/z, M^+ 189), principales picos encontrados: 189 (34%), 167 (5%), 146 (100%), 118 (7%), 91 (18%), 77 (4%), 65 (4%), 41 (3%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (dd, $J = 6.9, 1.6$, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 7.3$, 2H), 1.67 – 1.59 (quintet, $J = 8.0$, 2H), 1.42 – 1.32 (sextet, $J = 12$, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.6 (C=O), 141.2 (C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 128.0 (CH), 123.7 (CH), 122.7 (CH), 50.0 (CH_2), 42.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 20.1 (CH_2), 13.0 (CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



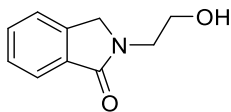
2-Isopropylisoindolin-1-ona (34).¹³⁷ Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M^+ 175), principales picos encontrados: 175 (8%), 160 (100%), 132 (15%), 119 (8%), 91 (9%), 77 (6%), 59 (4%), 27 (2%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 4.67 (septet, $J = 6.8$, 1H), 4.32 (s, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.9 (C=O), 141.2 (C), 133.4 (C), 131.0 (CH), 128.0 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 45.0 (CH_2), 42.6(CH), 20.8 (2x CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



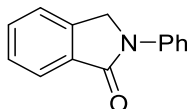
2-Ciclohexilisoindolin-1-ona (35).¹³⁸ Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z , M^+ 215), principales picos encontrados: 215 (100%), 133 (12%), 91 (7%), 83 (11%) 77 (10%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (dd, $J = 4.5, 3.7$, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.31 – 4.15 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 4H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 4H), 1.24 – 1.07 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.0 (C=O), 141.4 (C), 133.5 (C), 131.1 (CH), 128.0 (CH), 123.7 (CH), 122.8 (CH), 50.7 (CH), 46.2 (CH_2), 31.6 ($2\times\text{CH}_2$), 25.8 ($2\times\text{CH}_2$), 25.7 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



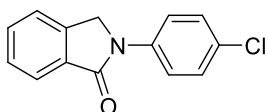
2-(4-Hidroxiciclohexil)isoindolin-1-ona (36). El compuesto fue aislado en forma de mezcla de diastereoisómeros: 79%. GC-MS (m/z , M^+ 231), principales picos encontrados: 231 (43%), 198 (3%), 172 (100%), 159 (25%), 134 (85%), 113 (11%), 89 (20%), 77 (7%), 63 (4%), 41 (7%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 4H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.27 – 4.07 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 8.8, 6.3$, 1H), 3.60 (tt, $J = 10.9, 4.3$, 1H), 2.37 – 0.94 (m, 16H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 170.4 (C=O), 170.2 (C=O), 143.5 (C), 143.5 (C), 133.7 (C), 133.7 (C), 132.8 (CH), 132.8 (CH), 129.1 ($2\times\text{CH}$), 124.3 (CH), 124.3 (CH), 124.0 ($2\times\text{CH}$), 70.4 (CH), 65.3 (CH), 52.1 (CH), 51.9 (CH), 47.7 (CH_2), 47.6 (CH_2), 35.3 ($2\times\text{CH}_2$), 32.7 ($2\times\text{CH}_2$), 29.9 ($2\times\text{CH}_2$), 25.8 ($2\times\text{CH}_2$). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 232.1332] encontrada m/z 232.1338.



2-(2-Hidroxietyl)isoindolin-1-ona (37).²⁵ Rendimiento aislado: 71%. GC-MS (m/z , M^+ 177), principales picos encontrados: 177 (22%), 162 (8%), 146 (100%), 118 (10%), 105 (5%), 91 (27%), 77 (5%), 63 (7%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (dd, $J = 5.6$, 4.8, 2H), 3.70 (t, $J = 5.1$, 2H), 3.66 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.6 (C=O), 141.6 (C), 132.5 (C), 131.4 (CH), 128.0 (CH), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 61.4 (CH_2), 51.7 (CH_2), 45.9 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



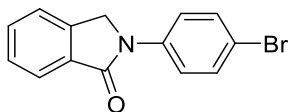
2-Fenilisoindolin-1-ona (38).²⁵ Rendimiento aislado: 73%. GC-MS (m/z , M^+ 209), principales picos encontrados: 209 (100%), 180 (48%), 152 (9%), 130 (2%), 104 (10%), 77 (16%), 51 (9%), 27 (2%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 1H), 4.86 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (C=O), 140.3 (C), 139.7 (C), 133.4 (C), 132.2 (CH), 129.3 (2xCH), 128.5 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 122.8 (CH), 119.7 (2xCH), 50.9 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



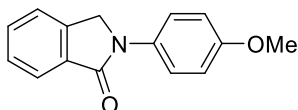
2-(4-Clorofenil)isoindolin-1-ona (39).¹³⁸ Rendimiento aislado: 86%. GC-MS (m/z , M^+ 243 para ^{35}Cl y 245 para ^{37}Cl), principales picos encontrados: 245 (33%), 243 (100%), 216 (16%), 214 (34%), 180 (6%), 178 (4%), 140 (5%), 138 (14%), 113 (3%), 111 (14%), 91 (14%), 89 (26%), 77 (16%), 63 (4%), 39 (2%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.29

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

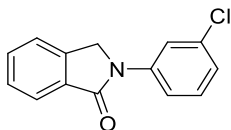
(m, 2H), 4.78 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.5 (C=O), 139.9 (C), 138.1 (C), 132.9 (C), 132.3 (CH), 129.5 (C), 129.1 (2xCH), 128.5 (CH), 124.2 (CH), 122.6 (CH), 120.4 (2xCH), 50.6 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



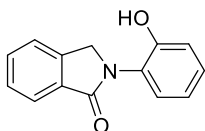
2-(4-Bromofenil)isoindolin-1-ona (40).¹³⁸ Rendimiento aislado: 52%. GC-MS (m/z, M^+ 287), principales picos encontrados: 289 (80%), 287 (100%), 260 (35%), 258 (30%), 207 (28%), 181 (15%), 178 (12%), 157 (20%), 155 (11%), 133 (6%), 104 (24%), 78 (18%), 76 (32%), 51 (6%), 28 (16%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 4H), 4.76 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (C=O), 140.0 (C), 138.8 (C), 133.1 (C), 132.5 (CH), 132.3 (2xCH), 128.7 (CH), 124.4 (CH), 122.8 (CH), 120.9 (2xCH), 117.4 (C), 50.7 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



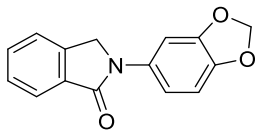
2-(4-Metoxifenil)isoindolin-1-ona (41).¹³⁸ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M^+ 239), principales picos encontrados: 239 (100%), 224 (80%), 196 (16%), 182 (2%), 167 (15%), 130 (4%), 115 (4%), 89 (15%), 77 (7%), 63 (7%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.20 (C=O), 156.53 (C), 140.18 (C), 133.22 (C), 132.63 (C), 131.79 (CH), 128.23 (CH), 123.86 (CH), 122.59 (CH), 121.31 (2xCH), 114.26 (2xCH), 55.43 (CH_3), 51.07 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



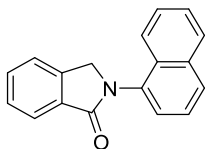
2-(3-Clorofenil)isoindolin-1-ona (42).¹³⁰ Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 243 para ³⁵Cl, 245 para ³⁷Cl), principales picos encontrados: 245 (33%), 243 (100%), 216 (19%), 214 (40%), 180 (4%), 178 (6%), 140 (5%), 138 (14%), 113 (3%), 111 (14%), 91 (14%), 89 (26%), 77 (16%), 63 (4%), 39 (2%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 2.2, 0.9, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.2, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.0, 2.0, 0.9, 1H), 4.84 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (C=O), 140.9 (C), 140.1 (C), 135.1 (C), 133.0 (C), 132.6 (CH), 130.3 (CH), 128.7 (CH), 124.5 (CH), 124.5 (CH), 122.8 (CH), 119.4 (CH), 117.3 (CH), 50.8 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



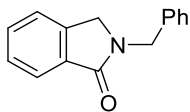
2-(2-Hidroxifenil)isoindolin-1-ona (43).¹³⁸ Rendimiento aislado: 49%. GC-MS (m/z, M⁺ 225), principales picos encontrados: 225 (100%), 211 (12%), 196 (58%), 181 (12%), 167 (21%), 151 (5%), 132 (88%), 104 (37%), 90 (29%), 76 (8%), 64 (17%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (bs, 1H), 7.94 (dd, J = 4.6, 3.8, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.23 (ddd, J = 5.9, 3.9, 2.4, 2H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.6, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 4.97 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1 (C=O), 150.9 (C), 142.0 (C), 132.6 (CH), 131.9 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (C), 124.5 (CH), 122.8 (CH), 122.5 (CH), 121.3 (CH), 121.1 (CH), 52.8 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



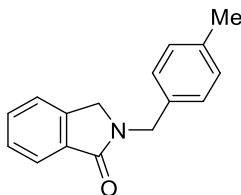
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)isoindolin-1-ona (44).¹³⁹ Rendimiento aislado: 56%. GC-MS (m/z, M⁺ 253), principales picos encontrados: 253 (100%), 224 (26%), 166 (6%), 139 (6%), 122 (14%), 118 (18%), 112 (7%), 90 (21%), 77 (5%), 63 (10%), 51 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 6.84 (d, J = 8.4, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.79 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.3 (C=O), 148.1 (C), 144.6 (C), 140.0 (C), 133.9 (C), 133.2 (C), 131.9 (CH), 128.4 (CH), 124.1 (CH), 122.5 (CH), 112.9 (CH), 108.2 (CH), 102.6 (CH), 101.4 (CH₂), 51.5 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



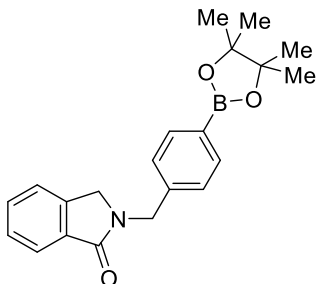
2-(Naftalen-1-il)isoindolin-1-ona (45).¹³⁹ Rendimiento aislado: 75%. GC-MS (m/z, M⁺ 259), principales picos encontrados: 259 (74%), 230 (26%), 216 (4%), 202 (9%), 154 (8%), 128 (100%), 114 (8%), 101 (7%), 89 (9%), 77 (7%), 63 (7%), 51 (3%), 39 (2%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, J = 7.5, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.66 (td, J = 7.4, 1.2, 1H), 7.59 (d, J = 7.6, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 5H), 4.89 (s, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.7 (C=O), 141.9 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 132.5 (C), 132.0 (CH), 130.5 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (2xCH), 124.6 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 54.3 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



2-Bencilisoindolin-1-ona (46).¹³⁷ Rendimiento aislado: 90%. GC-MS (m/z, M⁺ 223), principales picos encontrados: 223 (100%), 146 (13%), 134 (30%), 119 (53%), 91 (69%), 77 (10%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, J = 7.1, 1H), 7.46 (td, J = 7.4, 1.4, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 6H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.6 (C=O), 141.3 (C), 137.1 (C), 132.7 (C), 131.5 (CH), 128.9 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 49.6 (CH₂), 46.5 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

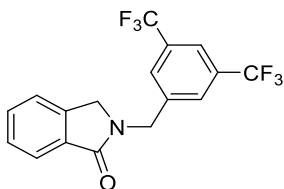


2-(4-Metilbencil)isoindolin-1-ona (47).²⁴ Rendimiento aislado: 66%. GC-MS (m/z, M⁺ 237), principales picos encontrados: 237 (100%), 222 (28%), 146 (13%), 132 (8%), 119 (49%), 105 (47%), 91 (36%), 77 (22%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 (d, J = 7.0, 1H), 7.50 (td, J = 7.4, 1.4, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.4, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.6 (C=O), 141.4 (C), 137.5 (C), 134.1 (C), 132.9 (C), 131.4 (CH), 129.6 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.1 (CH), 124.0 (CH), 122.8 (CH), 49.5 (CH₂), 46.3 (CH₂), 21.2 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



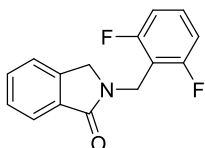
2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-il)encil)isoindolin-1-ona (48).²⁶

Rendimiento aislado: 48%. GC-MS (m/z, M⁺ 349), principales picos encontrados: 349 (100%), 290 (13%), 269 (8%), 248 (40%), 222 (21%), 219 (21%), 201 (5%) 172 (5%), 146 (22%), 136 (40%), 119 (50%), 117 (80%), 91 (40%), 65 (10%), 42 (11%), 41 (11%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, J = 7.1, 1H), 7.78 (d, J = 8.0, 2H), 7.51 (td, J = 7.4, 1.4, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.4, 1H), 7.30 (d, J = 8.0, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 1.33 (s, 12H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.7 (C=O), 141.4 (C), 140.3 (2xC), 135.4 (2xCH), 132.8 (C), 131.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (2xCH), 124.1 (CH), 122.9 (CH), 84.0 (2xC), 49.6 (CH₂), 46.7 (CH₂), 25.0 (4xCH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

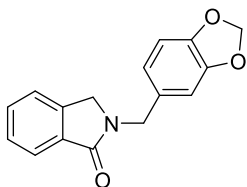


2-(3,5-Bis(trifluorometil)encil)isoindolin-1-ona (49). Rendimiento aislado: 92%. GC-MS (m/z, M⁺ 359), principales picos encontrados: 359 (100%), 340 (18%), 330 (10%), 320 (2%), 290 (8%), 227 (39%), 209 (8%), 187 (7%), 177 (10%), 146 (28%), 132 (33%), 119 (99%), 104 (5%), 91 (31%), 77 (15%), 77 (15%), 69 (3%), 51 (4%), 39 (2%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, J = 7.5, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 3H), 7.57 (td, J = 7.4, 1.1, 1H), 7.50 (t, J = 7.3, 1H), 7.43 (d, J = 7.5, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.33 (s, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.9 (s, C=O), 141.1 (C), 140.0 (C), 132.4 (q, J²_{C-F} = 33.5, 2xC),

132.0 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (d, $J^4_{C-F}=2.9$, 2xCH), 124.3 (CH), 123.3 (q, $J^1_{C-F}=273.7$, 2xCF₃), 123.1 (CH), 122.0 – 121.9 (m, CH), 49.8 (CH₂), 45.9 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ : -62.83 (s, 6F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₁₂F₆NO: 360.0818] encontrada m/z 360.0822.

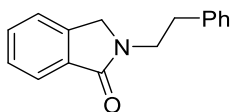


2-(2,6-Difluorobencil)isoindolin-1-ona (50). Rendimiento aislado: 97%. GC-MS (m/z, M⁺ 259), principales picos encontrados: 259 (100%), 240 (8%), 230 (8%), 207 (8%), 146 (12%), 127 (61%), 119 (82%), 105 (8%), 91 (27%), 77 (15%), 63 (9%), 51 (8%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.50 (td, $J = 7.4, 1.4$, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.09 (m, 1H), 6.98 – 6.84 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.30 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.1 (C=O), 161.9 (dd, $J^1_{C-F}=250.2$, $J^3_{C-F}=7.8$, 2xC-F), 141.3 (C), 132.5 (C), 131.5 (CH), 130.1 (t, $J^3_{C-F}=10.3$, CH), 128.2 (CH), 124.1 (CH), 122.8 (CH), 112.6 (t, $J^2_{C-F}=19.5$, C), 111.9 – 111.1 (m, 2xCH), 49.5 (CH₂), 33.8 (t, $J^3_{C-F}=3.8$, CH₂). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ : -113.95 – (-114.06) (m, 2F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₅H₁₂F₂NO: 260.0881] encontrada m/z 260.0875.

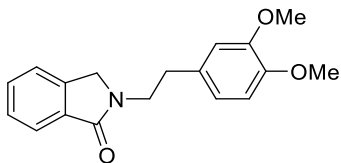


2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)isoindolin-1-ona (51).¹⁴⁰ Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (m/z, M⁺ 267), principales picos encontrados: 267 (63%), 253 (2%), 236 (4%), 221 (4%) (207 (3%), 180 (4%), 165 (5%), 135 (100%), 119 (49%), 105 (6%), 90 (19%), 77 (24%), 65 (6%), 51 (16%), 39 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (dd, $J = 6.6, 1.1$, 1H), 7.51 (td, $J = 7.4, 1.4$, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 6.86 – 6.68 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.25 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.5

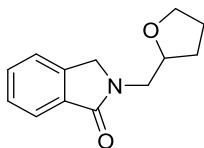
(C=O), 148.2 (C), 147.3 (C), 141.3 (C), 132.8 (C), 131.5 (CH), 131.1 (C), 128.1 (CH), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 121.6 (CH), 108.8 (CH), 108.4 (CH), 101.2 (CH₂), 49.4 (CH₂), 46.3 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



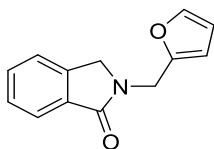
2-Fenetilisoindolin-1-ona (52).¹³⁷ Rendimiento aislado: 97%. GC-MS (*m/z*, *M*⁺ 237), principales picos encontrados: 237 (8%), 107 (2%), 179 (2%), 146 (100%), 118 (5%), 91 (11%), 65 (2%), 39 (2%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (dd, *J* = 6.7, 1.0, 1H), 7.51 (td, *J* = 7.3, 1.4, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 5H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 6, 2H), 3.01 (t, *J* = 6, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.6 (C=O), 141.3 (C), 138.9 (C), 133.0 (C), 131.3 (CH), 128.8 (2xCH), 128.8 (2xCH), 128.1 (CH), 126.6 (CH), 123.8 (CH), 122.7 (CH), 50.7 (CH₂), 44.24 (CH₂), 35.0 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



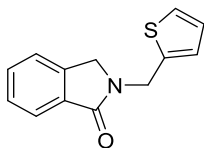
2-(3,4-Dimetoxifenetil)isoindolin-1-ona (53). Rendimiento aislado: 99%. GC-MS (*m/z*, *M*⁺ 297), principales picos encontrados: 297 (7%), 207 (2%), 164 (100%), 146 (46%), 121 (3%), 107 (5%), 91 (16%), 77 (5%), 65 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, *J* = 6.9, 1H), 7.50 (td, *J* = 7.4, 1.4, 1H), 7.43 (t, *J* = 6.8, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.3, 1H), 6.79 – 6.73 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.2, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 168.6 (C=O), 149.2 (C), 147.8 (C), 141.3 (C), 133.0 (C), 131.5 (C), 131.3 (CH), 128.1 (CH), 123.7 (CH), 122.7 (CH), 120.7 (CH), 112.0 (CH), 111.6 (CH), 56.0 (CH₃), 55.9 (CH₃), 50.8 (CH₂), 44.3 (CH₂), 34.4 (CH₂). HRMS (ESI+) [*M*+*H*⁺; calculada para C₁₈H₂₀NO₃: 298.1438] encontrada *m/z* 298.1443.



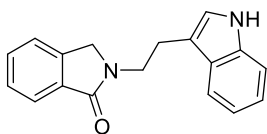
2-((Tetrahydrofuran-2-yl)methyl)indolin-1-ona (54). Rendimiento aislado: 72%. GC-MS (m/z, M^+ 217), principales picos encontrados: 217 (23%), 196 (4%), 172 (8%), 146 (100%), 119 (29%), 91 (29%), 65 (21%), 43 (12%), 18 (4%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.53 (td, $J = 7.5$, 1.2, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 55.1$, 17.4, 2H), 4.14 (ddd, $J = 14.3$, 7.0, 3.3, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 2H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 14.3$, 7.0, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 (C=O), 142.3 (C), 133.1 (C), 131.7 (CH), 128.3 (CH), 124.2 (CH), 123.1 (CH), 79.1 (CH), 68.6 (CH₂), 52.3 (CH₂), 46.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 26.1 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: 218.1176] encontrada m/z 218.1175.



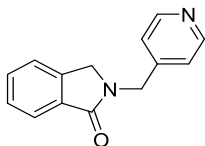
2-(Furan-2-ylmethyl)isoindolin-1-ona (55).¹³⁸ Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M^+ 213), principales picos encontrados: 213 (100%), 184 (30%), 156 (20%), 132 (24%), 90 (25%), 53 (18%), 27 (3%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.51 (td, $J = 7.4$, 1.4, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 1.7$, 1.0, 1H), 6.45 – 6.13 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.36 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.3 (C=O), 150.6 (C), 142.7 (CH), 141.4 (C), 132.6 (C), 131.5 (CH), 128.1 (CH), 124.0 (CH), 122.9 (CH), 110.6 (CH), 108.6 (CH), 49.9 (CH₂), 39.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



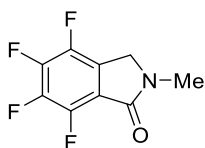
2-(Tiofen-2-ilmetil)isoindolin-1-ona (56).¹³⁸ Rendimiento aislado: 54%. GC-MS (m/z, M⁺ 229), principales picos encontrados: 229 (100%), 210 (3%), 196 (18%), 182 (3%), 168 (3%), 48 (10%), 132 (8%), 119 (41%), 97 (40%), 90 (25%), 85 (3%), 77 (6%), 69 (5%), 58 (5%), 51 (5%), 45 (10%), 39 (6%), 28 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (dd, *J* = 6.7, 0.9, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.4, 1.4, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.2, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 3.5, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.34 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.3 (C=O), 141.4 (C), 139.5 (C), 132.6 (C), 131.6 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.8 (CH), 124.1 (CH), 122.9 (CH), 49.4 (CH₂), 41.0 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



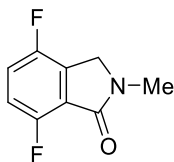
2-(2-(1H-Indol-3-il)etil)indolin-1-ona (57). Rendimiento aislado: 38%. GC-MS (m/z, M⁺ 276), principales picos encontrados: 276 (19%), 246 (2%), 207 (16%), 177 (1%), 143 (100%), 130 (46%), 115 (6%), 91 (18%), 77 (6%), 51 (4%), 28 (6%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.93 – 7.82 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.57 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.1, 2H), 3.18 (t, *J* = 7.1, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.8 (C=O), 141.4 (C), 136.5 (C), 133.2 (C), 131.3 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (C), 123.8 (CH), 122.8 (CH), 122.3 (CH), 122.1 (CH), 119.6 (CH), 118.8 (CH), 113.1 (C), 111.4 (CH), 50.6 (CH₂), 42.9 (CH₂), 24.4 (CH₂). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₈H₁₇N₂O: 277.1335] encontrada m/z 277.1330.



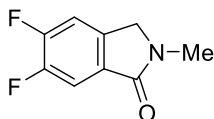
2-(Piridin-4-ilmetil)isoindolin-1-ona (58). Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (m/z, M^+ 224), principales picos encontrados: 224 (100%), 195 (2%), 146 (40%), 146 (41%), 119 (29%), 107 (2%), 91 (29%), 77 (5%), 65 (7%). ^1H RMN (401 MHz, CD_3CN) δ : 8.50 (d, $J = 6.0$, 2H), 7.77 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 6.0$, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.37 (s, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 169.3 (C=O), 151.0 (2xCH), 147.7 (C), 143.1 (C), 133.2 (C), 132.6 (CH), 129.0 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 123.5 (2xCH), 50.8 (CH_2), 45.8 (CH_2). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$: 225.1022] encontrada m/z 225.1023.



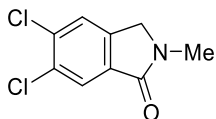
4,5,6,7-Tetrafluoro-2-metilisoindolin-1-ona (59). Rendimiento aislado: 91%. GC-MS (m/z, M^+ 219), principales picos encontrados: 219 (100%), 191 (46%), 163 (19%), 151 (18%), 117 (6%), 93 (6%), 69 (4%), 42 (18%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (s, 2H), 3.15 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 163.3 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 0.9$, C=O), 145.2 – 143.8 (m, C-F), 143.4 – 141.2 (m, 2xC-F), 140.9 – 139.3 (m, C-F), 122.9 (dt, $J^2_{\text{C-F}} = 16.7$, $J^3_{\text{C-F}} = 2.8$, C), 116.3 (dt, $J^2_{\text{C-F}} = 12.1$, $J^3_{\text{C-F}} = 2.9$, C), 48.3 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 2.2$, CH_2), 29.6 (s, CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -143.23 – (-143.65) (m, 1F), -143.69 – (-144.20) (m, 1F), -149.34 – (-149.87) (m, 1F), -153.55 – (-154.08) (m, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_4\text{NO}$: 220.0380] encontrada m/z 220.0375.



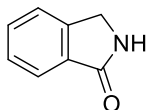
4,7-Difluoro-2-metilisoindolin-1-ona (60). Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (m/z , M^+ 183), principales picos encontrados: 183 (100%), 154 (41%), 127 (22%), 99 (3%), 77 (4%), 63 (22%), 42 (22%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 164.67 (s, C=O), 156.03 – 151.98 (m, 2xC-F), 128.89 (dd, $J^2_{\text{C-F}} = 21.0$, $J^3_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, C), 121.85 (dd, $J^2_{\text{C-F}} = 15.7$, $J^3_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz, C), 119.42 (dd, $J^2_{\text{C-F}} = 22.5$, $J^3_{\text{C-F}} = 7.9$ Hz, CH), 117.15 (dd, $J^2_{\text{C-F}} = 22.6$, $J^3_{\text{C-F}} = 6.8$ Hz, CH), 48.67 (s, CH_2), 29.50 (s, CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ - 123.98 – (-124.63) (m, 1F), -125.96 (d, $J = 23.5$ Hz, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}$: 184.0568] encontrada m/z 184.0572.



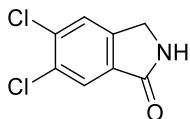
5,6-Difluoro-2-metilisoindolin-1-ona (61). Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z , M^+ 183), principales picos encontrados: 183 (100%), 154 (40%), 127 (24%), 99 (7%), 77 (6%), 63 (28%), 42 (19%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.01 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.8$, C=O), 154.3 – 149.2 (m, 2xC-F), 137.1 (dd, $J^3_{\text{C-F}} = 8.1$, $J^4_{\text{C-F}} = 3.1$, C), 129.3 (dd, $J^3_{\text{C-F}} = 6.6$, $J^4_{\text{C-F}} = 2.8$, C), 112.46 (dd, $J^2_{\text{C-F}} = 19.0$, $J^3_{\text{C-F}} = 1.1$, CH), 111.9 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 20.1$, CH), 51.5 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.1$, CH_2), 29.7 (s, CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -131.60 (d, $J = 19.4$, 1F), -136.62 (d, $J = 19.0$, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{NO}$: 184.0576] encontrada m/z 184.0581.



5,6-Dicloro-2-metilisoindolin-1-ona (62). Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z , M^+ 215 para ^{35}Cl , 217 para ^{35}Cl y ^{37}Cl , 219 para ^{37}Cl), principales picos encontrados: 219 (10%), 217 (59%), 215 (100%), 190 (19%), 188 (36%), 180 (100%), 159 (22%), 123 (33%), 97 (6%), 74 (11%), 42 (30%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 – 7.09 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 166.6 (C=O), 140.1 (C), 135.8 (C), 133.1 (C), 132.9 (C), 125.5 (CH), 124.9 (CH), 51.3 (CH_2), 29.7 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ (^{37}Cl): 219.9917] encontrada m/z 219.9912, [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ (^{37}Cl y ^{35}Cl): 217.9947] encontrada m/z 217.9942, [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ (^{35}Cl): 215.9977] encontrada m/z 215.9987.



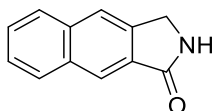
Isoindolin-1-ona (63).²⁶ Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z , M^+ 133), principales picos encontrados: 133 (100%), 104 (70%), 77 (30%), 51 (13%), 28 (4%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 4.47 (s, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 172.4 (C=O), 143.8 (C), 132.3 (C), 131.8 (CH), 128.1 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 45.9 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



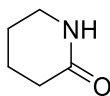
5,6-Dicloroisoindolin-1-ona (64). Rendimiento aislado: 49%. GC-MS (m/z , M^+ 201 para ^{35}Cl , 203 para ^{35}Cl y ^{37}Cl , 205 para ^{37}Cl), principales picos encontrados: 205 (8%),

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

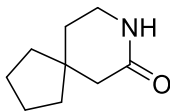
203 (62%), 201 (68%), 77 (14%), 75 (24%), 73 (50%), 168 (50%), 166 (100%), 147 (29%), 145 (30%), 125 (9%), 123 (30%), 113 (9%), 111 (20%), 109 (26%), 89 (10%), 87 (19%), 76 (26%), 74 (54%), 50 (21%), 28 (77%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 0.6$, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 171.3 (C=O), 145.4 (C), 137.2 (C), 133.7 (C), 133.6 (C), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 46.3 (CH₂). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para C₈H₆Cl₂NO (^{37}Cl): 205.9762] encontrada m/z 205.9758, [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para C₈H₆Cl₂NO (^{37}Cl y ^{35}Cl): 203.9792] encontrada m/z 203.9788, [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para C₈H₆Cl₂NO (^{35}Cl): 201.9821] encontrada m/z 201.9816.



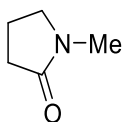
2,3-Dihidro-1H-benzo[f]isoindolin-1-ona (65).¹⁴¹ Rendimiento aislado: 66%. GC-MS (m/z, M^+ 183), principales picos encontrados: 182 (100%), 154 (72%), 127 (74%), 98 (10%), 77 (26%), 62 (26%), 44 (5%), 28 (27%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 8.36 (s, 1H), 8.21 – 7.87 (m, 3H), 7.80 – 7.36 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 173.4 (C=O), 140.2 (C), 136.9 (C), 134.3 (C), 131.3 (C), 130.5 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.5 (CH), 124.6 (CH), 123.4 (CH), 46.5 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



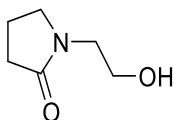
Piperidin-2-ona (66).¹⁴² Rendimiento aislado: 61%. GC-MS (m/z, M^+ 99), principales picos encontrados: 99 (100%), 70 (35%), 43 (69%), 18 (19%). ^1H RMN (401 MHz, MeOD) δ : 3.28 (t, $J = 5.7$, 2H), 2.31 (t, $J = 6.5$, 2H), 1.93 – 1.61 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 175.0 (C=O), 43.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 23.0 (CH₂), 21.7 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



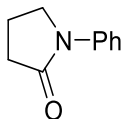
8-Azaespiro[4.5]decan-7-ona (67). Rendimiento aislado: 91%. GC-MS (m/z , M^+ 153), principales picos encontrados: 153 (84%), 124 (18%), 110 (33%), 96 (51%), 82 (49%), 67 (100%), 39 (40%), 30 (40%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 3.34 (t, $J = 6.3$, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 6H), 1.64 – 1.42 (m, 4H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 174.9 (C=O), 44.3 (CH_2), 41.9 (C), 40.4 (CH_2), 38.6 (2x CH_2), 33.6 (CH_2), 25.1 (2x CH_2). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 154.1226] encontrada m/z 154.1230.



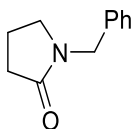
1-Metilpirroolidin-2-ona (68).¹⁴³ Rendimiento aislado: 86%. GC-MS (m/z , M^+ 99), principales picos encontrados: 98 (100%), 70 (18%), 44 (61%). ^1H RMN (401 MHz, CD_3CN) δ : 3.40 – 3.07 (t, $J = 6.8$, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 – 2.06 (m, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3CN) δ : 175.3 (C=O), 49.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 18.3 (CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



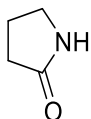
1-(2-Hidroxietil)pirroolidin-2-ona (69). Rendimiento aislado: 82%. GC-MS (m/z , M^+ 129), principales picos encontrados: 129 (16%), 98 (100%), 70 (47%), 41 (30%), 27 (21%), 15 (4%). ^1H RMN (401 MHz, MeOD) δ : 3.70 (t, $J = 5.6$, 2H), 3.57 (t, $J = 8.0$, 2H), 3.41 (t, $J = 5.6$, 2H), 2.41 (t, $J = 8.1$, 2H), 2.15 – 1.98 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 178.0 (C=O), 60.3 (CH_2), 49.6 (CH_2), 46.3 (CH_2), 32.0 (CH_2), 19.0 (CH_2). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 130.0863] encontrada m/z 130.0867.



1-Fenilpirroildin-2-ona (70).¹⁴⁴ Rendimiento aislado: 54%. GC-MS (m/z, M⁺ 161), principales picos encontrados: 161 (44%), 132 (3%), 106 (100%), 77 (27%), 51 (9%), 28 (5%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (dd, J = 8.7, 1.1, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 7.5, 2H), 7.20 – 7.00 (m, 1H), 3.87 (t, J = 7.0, 2H), 2.61 (t, J = 8.1, 2H), 2.32 – 2.07 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ: 174.4 (C=O), 139.5 (C), 128.9 (2xCH), 124.6 (CH), 120.1 (2xCH), 48.9 (CH₂), 32.9 (CH₂), 18.2 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

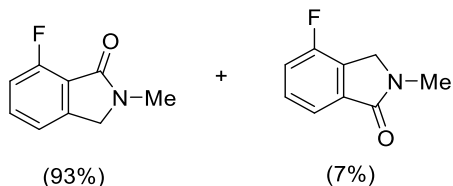


1-Bencilpirroildin-2-ona (71).¹⁴⁵ Rendimiento aislado: 56%. GC-MS (m/z, M⁺ 175), principales picos encontrados: 175 (100%), 146 (48%), 118 (21%), 105 (39%), 91 (91%), 65 (20%), 41 (11%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 – 6.91 (m, 5H), 4.46 (s, 2H), 3.23 (t, J = 7.5, 2H), 2.38 (t, J = 8.1, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ: 175.1 (C=O), 136.7 (C), 128.8 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.7 (CH), 46.8 (2xCH₂), 31.1 (CH₂), 17.9 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



Pirrolidin-2-ona (72).¹⁴⁶ Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z, M⁺ 85), principales picos encontrados: 85 (100%), 64 (6%), 42 (59%), 27 (47%), 18 (8%). ¹H RMN (401 MHz, MeOD) δ: 3.41 (t, J = 8.0, 2H), 2.30 (t, J = 7.9, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 2H). ¹³C RMN

(75 MHz, CDCl₃) δ : 181.6 (C=O), 43.6 (CH₂), 31.2 (CH₂), 21.7 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



7-Fluoro-2-metilisoindolin-1-ona y 4-fluoro-2-metilisoindolin-1-ona (73).

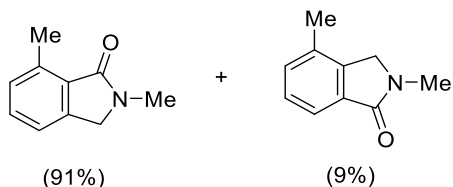
Rendimiento aislado: 98%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ¹H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M⁺ 165), principales picos encontrados: 165 (100%), 164 (9%), 146 (8%), 136 (52%), 109 (21%), 95 (12%), 74 (12%), 58 (3%), 43 (10%), 28 (10%), 13 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.45 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 4.7$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.14 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 165.6 (d, $J^3_{C-F} = 2.3$, C=O), 158.9 (d, $J^1_{C-F} = 259.6$, C), 143.9 (d, $J^2_{C-F} = 3.5$, C), 133.2 (d, $J^3_{C-F} = 7.6$, CH), 120.2 (d, $J^2_{C-F} = 13.5$, C), 118.7 (d, $J^4_{C-F} = 4.2$, CH), 115.4 (d, $J^2_{C-F} = 19.4$, CH), 51.8 (d, $J^4_{C-F} = 0.7$, CH₂), 29.4 (s, CH₃). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ : -118.57 (dd, $J^3_{H-F} = 9.4, J^4_{H-F} = 4.7$, 1F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₉H₉FNO: 166.0663] encontrada m/z 166.0658.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M⁺ 165), principales picos encontrados: 165 (100%), 164 (9%), 146 (8%), 136 (52%), 109 (21%), 95 (12%), 74 (12%), 58 (3%), 43 (10%), 28 (10%), 13 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.61 (d, $J = 7.5$, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). Dos señales correspondientes a señales aromáticas no fueron identificadas. ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.6 (C=O), 157.5 (d, $J^1_{C-F} = 250.0$, C), 130.3 (d, $J^3_{C-F} = 6.4$, CH), 127.0 (d, $J^2_{C-F} = 18.2$, C), 119.6 (d, $J^4_{C-F} = 3.7$, CH), 118.0 (d, $J^2_{C-F} = 19.7$, CH), 116.1 (d, $J^3_{C-F} =$

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

18.8, C), 48.9 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₃). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ: -120.57 (dd, $J^3_{\text{H-F}} = 8.9$, $J^4_{\text{H-F}} = 4.6$, 1F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₉H₉FNO: 166.0663] encontrada m/z 166.0658.

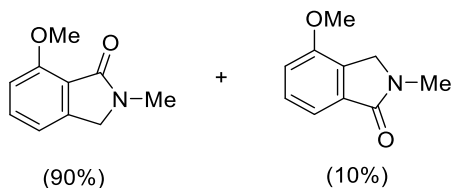


7-Metil-2-metilisoindolin-1-ona y 4-metil-2-metilisoindolin-1-ona (74). Rendimiento aislado: 90%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ¹H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M⁺ 161), principales picos encontrados: 161 (100%), 146 (65%), 142 (62%), 118 (14%), 105 (17%), 91 (17%), 77 (12%), 63 (13%), 52 (10%), 42 (17%), 28 (8%), 10 (4%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.6 (C=O), 141.6 (C), 137.6 (C), 132.2 (C), 130.8 (CH), 130.1 (CH), 120.1 (CH), 51.6 (CH₂), 29.4 (CH₃), 17.3 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada C₁₀H₁₂NO: 162.0913] encontrada m/z 162.0902.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M⁺ 161), principales picos encontrados: 161 (100%), 146 (65%), 142 (62%), 118 (14%), 105 (17%), 91 (17%), 77 (12%), 63 (13%), 52 (10%), 42 (17%), 28 (8%), 10 (4%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). Una señal de la zona aromática no pudo ser identificada. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 169.2 (C=O), 140.0 (C), 132.7 (C), 132.3 (CH), 131.6 (C), 128.4 (CH), 121.2 (CH), 51.4 (CH₂), 29.8 (CH₃), 17.6 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₀H₁₂NO: 162.0913] encontrada m/z 162.0911.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



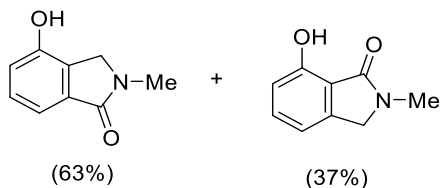
7-Metoxi-2-metilisoindolin-1-ona y 4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (75).

Rendimiento aislado: 96%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 177), principales picos encontrados: 177 (100%), 148 (94%), 133 (18%), 105 (16%), 94 (16%), 77 (16%), 63 (23%), 52 (18%), 42 (29%), 18 (7%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (dd, $J = 8.2, 7.6$, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.5, 0.7$, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.14 (s, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 167.6 (C=O), 157.4 (C), 144.0 (C), 132.9 (CH), 120.3 (C), 114.9 (CH), 110.3 (CH), 56.0 (CH_3), 51.7 (CH_2), 29.4 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 178.0863] encontrada m/z 178.0858.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 177), principales picos encontrados: 177 (100%), 148 (94%), 133 (18%), 105 (16%), 94 (16%), 77 (16%), 63 (23%), 52 (18%), 42 (29%), 18 (7%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). Las otras señales no fueron identificables. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 168.9 (C=O), 154.5 (C), 134.7 (C), 129.8 (CH), 129.2 (C), 115.9 (CH), 112.7 (CH), 55.6 (CH_3), 50.1 (CH_2), 31.1 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 178.0863] encontrada m/z 178.0858.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

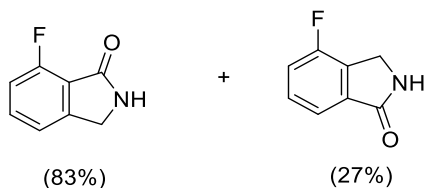


4-Hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona y 7-hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona (76).

Rendimiento aislado: 90%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 163), principales picos encontrados: 163 (100%), 134 (77%), 118 (10%), 106 (20%), 91 (10%), 78 (8%), 65 (9%), 51 (9%), 43 (21%), 28 (10%), 18 (3%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ : 9.99 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.08 (d, $J = 7.4$, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.9, 0.6$, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ : 167.5 (C=O), 152.3 (C), 134.3 (CH) 129.2 (C), 127.5 (CH), 117.6 (CH), 113.4 (CH), 49.3 (CH₂), 28.9 (CH₃). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₉H₁₀NO₂: 164.0706] encontrada m/z 164.0701.

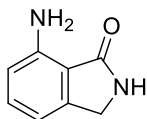
Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 163), principales picos encontrados: 163 (100%), 134 (77%), 118 (10%), 106 (20%), 91 (10%), 78 (8%), 65 (9%), 51 (9%), 43 (21%), 28 (10%), 18 (3%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ : 9.44 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.97 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ : 169.2 (C=O), 140.0 (C), 132.7 (C), 132.3 (CH), 131.6 (C), 128.4 (CH), 121.2 (CH), 51.4 (CH₂), 28.5 (CH₃). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₉H₁₀NO₂: 164.0706] encontrada m/z 164.0701.



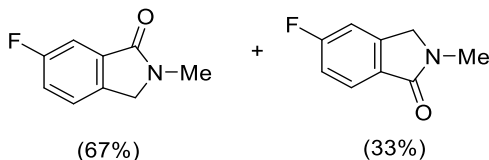
7-Fluoroisoindolin-1-ona y 4-fluoroisoindolin-1-ona (77). Rendimiento aislado: 95%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 151), principales picos encontrados: 151 (100%), 122 (64%), 95 (29%), 75 (27%), 50 (4%), 28 (14%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.62 (ddd, $J = 9.0, 7.9, 4.8$, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.15 (ddd, $J = 9.7, 8.3, 0.6$, 1H), 4.47 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 170.5 (C=O), 160.5 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 257.7$, C), 148.8 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 3.0$, C), 135.3 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 7.7$, CH), 120.8 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 4.3$, CH), 120.3 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 14.4$, C), 115.9 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 19.4$, CH), 46.6 (CH_2). ^{19}F RMN (282 MHz, MeOD) δ : -121.10 – (-121.69) (m, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{FNO}$: 152.0506] encontrada m/z 152.0510.

Para el isómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 151), principales picos encontrados: 151 (100%), 122 (64%), 95 (29%), 75 (27%), 50 (4%), 28 (14%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 4.52 (s, 1H). Una señal correspondiente a un protón aromático no se observó. ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 172.3 (C=O), 159.2 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 249.4$, C), 136.5 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 4.6$, C), 131.6 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 6.5$, CH), 131.3 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 18.9$, C), 120.5 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 3.8$, CH), 119.4 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 19.8$, CH), 43.53 (CH_2). ^{19}F RMN (282 MHz, MeOD) δ : -122.44 (dd, $J^3_{\text{H-F}} = 9.1$, $J^3_{\text{H-F}} = 4.5$, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{FNO}$: 152.0506] encontrada m/z 152.0510.



7-Aminoisindolin-1-ona (78). Rendimiento aislado: 43%. GC-MS (m/z , M^+ 148), principales picos encontrados: 148 (100%), 120 (31%), 92 (21%), 65 (24%), 28 (31%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.25 (dd, $J = 8.1, 7.4$, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.4, 0.8$, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.1, 0.7$, 1H), 4.32 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 175.4 (C=O), 148.4 (C), 146.8 (C), 134.3 (CH), 115.4 (C), 114.3 (CH), 111.9 (CH), 46.5 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₈H₉N₂O: 149.0709] encontrada m/z 149.0714.

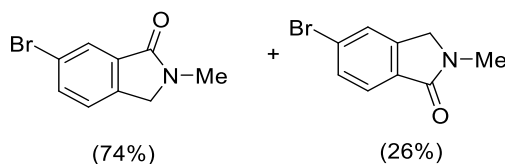


5-Fluoro-2-metilisoindolin-1-ona y 6-fluoro-2-metilisoindolin-1-ona (79). Rendimiento aislado: 99%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 165), principales picos encontrados: 165 (100%), 136 (75%), 109 (33%), 81 (7%), 42 (20%), 18 (2%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ : 7.51 (dd, $J^3_{\text{H-F}} = 7.7, J = 2.4$, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, J^4_{\text{H-F}} = 4.4$, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.20 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.8 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 3.4$, C=O), 163.0 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 246.9$, C), 143.4 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 10.2$, C), 136.4 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.4$, C), 124.1 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.4$, CH), 118.8 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 23.8$, CH), 110.6 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 23.5$, CH), 51.7 (CH₂), 29.8 (CH₃). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ : -110.54 – (-116.95) (m, 1F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₉H₉FNO: 166.0663] encontrada m/z 166.0668.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 165), principales picos encontrados: 165 (100%), 136 (75%), 109 (33%), 81 (7%), 42 (20%), 18 (2%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (dd, $J = 8.2$, $J^4_{\text{H-F}} = 5.1$, 1H), 7.23 – 7.09 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). Una señal correspondiente a un protón aromático no fue identificada. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.8 (C=O), 165.4 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 293.5$, C), 135.2 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.6$, C), 129.1 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 2.1$, C), 125.7 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 9.7$, CH), 115.9 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 23.5$, CH), 110.2 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 24.3$, CH), 51.8 (CH_2), 29.7 (CH_3). ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ : -108.27 (td, $J^3_{\text{H-F}} = 8.7$, $J^4_{\text{H-F}} = 5.1$, 1F). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{FNO}$: 166.0663] encontrada m/z 166.0668.



5-Bromo-2-metilisoindolin-1-ona y 6-bromo-2-metilisoindolin-1-ona (80).

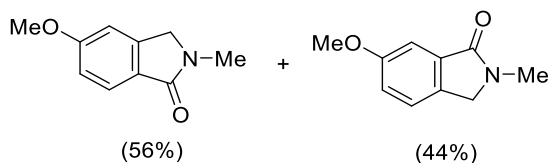
Rendimiento aislado: 68%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectaron dos picos mediante GC-MS (m/z , M^+ 225 para ^{79}Br y 227 para ^{81}Br), principales picos encontrados: 227 (45%), 225 (45%), 198 (25%), 196 (25%), 171 (9%), 146 (100%), 117 (9%), 89 (31%), 77 (19%), 63 (13%), 42 (21%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.0$, 1.8, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.3 (C=O), 139.7 (C), 135.1 (C), 134.3 (CH), 127.0 (CH), 124.3 (CH), 122.3 (C), 51.9 (CH_2), 29.7 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}$ (^{81}Br): 227.9862] encontrada m/z 227.9861, [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}$ (^{79}Br): 225.9862] encontrada m/z 225.9863.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectaron dos picos mediante GC-MS (m/z , M^+ 225 para ^{79}Br y 227 para ^{81}Br), principales picos encontrados: 227 (66%), 225

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

(70%), 199 (21%), 197(20%), 171 (12%), 169 (13%), 146 (100%), 117 (18%), 89 (47%), 63 (22%), 42 (22%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.18 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 167.8 (C=O), 142.9 (C), 132.0 (C), 131.6 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (C), 125.2 (CH), 51.6 (CH_2), 29.6 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}$ (^{81}Br): 227.9862] encontrada m/z 227.9861, [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}$ (^{79}Br): 225.9862] encontrada m/z 225.9863.



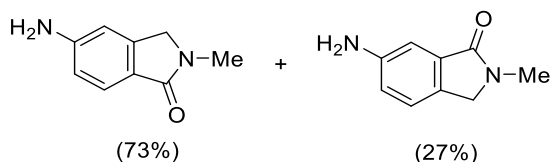
5-Metoxi-2-metilisoindolin-1-ona y 6-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (81).

Rendimiento aislado: 87%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M^+ 177), principales picos encontrados: 177 (100%), 148 (47%), 121 (9%), 74 (24%), 28 (42%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4$, 2.2, 1H), 6.86 (d, $J = 1.7$, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.10 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.6 (C=O), 162.6 (C), 143.3 (C), 133.2 (C), 124.8 (CH), 114.5 (CH), 107.7 (CH), 55.7 (CH_3), 51.9 (CH_2), 29.4 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 178.0863] encontrada m/z 178.0859.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z, M^+ 177), principales picos encontrados: 177 (100%), 148 (72%), 106 (21%), 77 (51%), 28 (44%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.3$, 2.5, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.13 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.7 (C=O), 160.0 (C), 134.3 (C), 125.6 (C), 123.4 (CH), 119.5 (CH), 106.6 (CH), 55.7 (CH_3), 51.7 (CH_2), 29.6 (CH_3). HRMS (ESI+) [$\text{M}+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 178.0863] encontrada m/z 178.0859.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re



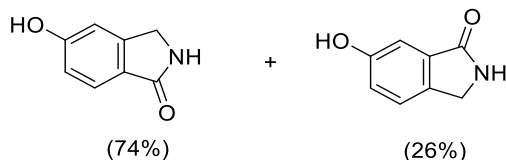
5-Amino-2-metilisoindolin-1-ona y 6-amino-2-metilisoindolin-1-ona (82).

Rendimiento aislado: 71%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 162), principales picos encontrados: 162 (100%), 133 (52%), 105 (15%), 77 (11%), 64 (11%), 28 (8%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J = 8.8$, 1H), 6.73 – 6.69 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.11 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.7 (C=O), 153.8 (C), 145.6 (C), 125.1 (CH), 121.7 (C), 115.5 (CH), 108.4 (CH), 53.1 (CH_2), 29.4 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$: 163.0866] encontrada m/z 163.0862.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 162), principales picos encontrados: 162 (100%), 133 (52%), 105 (15%), 77 (11%), 64 (11%), 28 (8%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (dd, $J = 8.1$, 0.6, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1$, 2.2, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.15 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.4 (C=O), 149.6 (C), 134.3 (C), 132.1 (C), 124.3 (CH), 120.4 (CH), 109.2 (CH), 53.0 (CH_2), 29.7 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+\text{H}^+$; calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$: 163.0866] encontrada m/z 163.0862.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

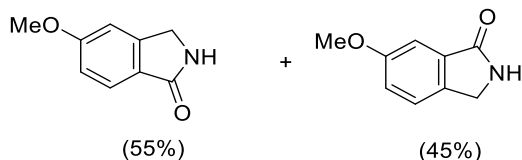


5-Metoxiisindolin-1-ona y 6-metoxiisindolin-1-ona (83). Rendimiento aislado: 81%.

Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 149), principales picos encontrados: 149 (100%), 133 (7%), 120 (51%), 93 (11%), 77 (10%), 65 (27%), 28 (12%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.62 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.93 – 6.88 (m, 2H), 4.37 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 174.04 (C=O), 162.9 (C), 148.4 (C), 136.4 (C), 125.8 (CH), 116.8 (CH), 110.7 (CH), 46.6 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$]; calculada para C₈H₈NO₂: 150.0550] encontrada m/z 150.0542.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 149), principales picos encontrados: 149 (100%), 133 (7%), 120 (51%), 93 (11%), 77 (10%), 65 (27%), 28 (12%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.38 (dd, $J = 8.2$, 0.6, 1H), 7.16 (d, $J = 2.3$, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2$, 2.4, 1H), 4.35 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 173.9 (C=O), 159.0 (C), 134.4 (C), 125.3 (CH), 124.3 (C), 121.2 (CH), 109.8 (CH), 46.3 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$]; calculada para C₈H₈NO₂: 150.0550] encontrada m/z 150.0542.

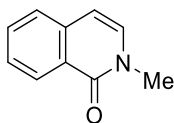


5-Metoxiisindolin-1-ona y 6-metoxiisindolin-1-ona (84). Rendimiento aislado: 94%.

Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ^1H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 163), principales picos encontrados: 163 (100%), 149 (22%), 134 (67%), 119 (16%), 107 (8%), 92 (6%), 77 (15%), 63 (21%), 50 (14%), 43 (5%), 28 (20%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.69 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.10 (d, $J = 1.7$, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.4$, 2.2, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 173.7 (C=O), 164.8 (C), 148.2 (C), 125.5 (CH), 125.5 (C), 116.2 (CH), 108.9 (CH), 56.2 (CH₃), 46.7 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₉H₁₀NO₂: 164.0706] encontrada m/z 164.0709.

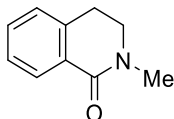
Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico mediante GC-MS (m/z , M^+ 163), principales picos encontrados: 163 (100%), 149 (12%), 134 (88%), 119 (16%), 107 (9%), 92 (17%), 77 (21%), 63 (22%), 50 (15%), 43 (7%), 28 (13%). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.45 (dd, $J = 8.4$, 0.4, 1H), 7.30 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4$, 2.5, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 173.6 (C=O), 161.5 (C), 137.7 (C), 134.4 (C), 125.4 (CH), 120.9 (CH), 107.4 (CH), 56.1 (CH₃), 46.3 (CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₉H₁₀NO₂: 164.0706] encontrada m/z 164.0709.



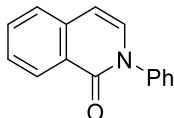
2-Metilisquinolin-1(2H)-ona (85).¹⁴⁷ Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z , M^+ 159), principales picos encontrados: 159 (100%), 130 (29%), 116 (23%), 103 (8%), 89 (19%), 77 (14%), 63 (11%), 51 (5%), 42 (5%), 28 (6%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ :

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidredesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

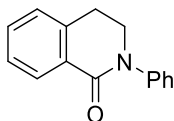
8.48 – 8.37 (m, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.8 (C=O), 137.3 (C), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (C), 125.9 (CH), 106.1 (CH), 37.1 (CH_3). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



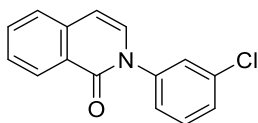
2-Metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (86).¹⁴⁷ Rendimiento aislado: 82%. GC-MS (m/z, M^+ 161), principales picos encontrados: 161 (79%), 147 (2%), 132 (5%), 118 (100%), 90 (51%), 77 (7%), 63 (6%), 42 (8%), 27 (4%), 14 (2%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.3$, 1H), 7.39 (td, $J = 7.4, 1.6$, 1H), 7.31 (ddd, $J = 7.5, 4.5, 1.1$, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.3, 0.7$, 1H), 3.55 (t, $J = 6.7, 2\text{H}$), 3.15 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 6.7, 2\text{H}$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.9 (C=O), 138.1 (C), 131.6 (CH), 129.5 (C), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 48.3 (CH_2), 35.3 (CH_3), 28.0 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



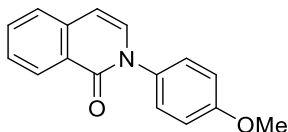
2-Fenilisoquinolin-1(2H)-ona (87).¹⁴⁸ Rendimiento aislado: 48%. GC-MS (m/z, M^+ 220), principales picos encontrados: 220 (100%), 192 (7%), 165 (9%), 116 (7%), 89 (18%), 77 (16%), 51 (10%), 28 (5%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 8.48 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 4H), 7.47 – 7.38 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.4$, 1H), 6.57 (d, $J = 7.4$, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.2 (C), 141.5 (C), 137.2 (C), 132.7 (CH), 132.3 (CH), 129.4 (2xCH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (2xCH), 126.7 (C), 126.1 (CH), 106.3 (CH). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



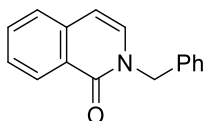
2-Fenil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (88).¹⁴⁹ Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z, M⁺ 223), principales picos encontrados: 223 (100%), 207 (4%), 192 (4%), 165 (4%), 118 (97%), 90 (53%), 76 (30%), 51 (7%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (dd, J = 7.7, 1.3, 1H), 7.47 (td, J = 7.4, 1.5, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 4.00 (t, J = 6.5, 2H), 3.15 (t, J = 6.5, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.4 (C=O), 143.3 (C), 138.4 (C), 132.2 (CH), 129.9 (C), 129.1 (2xCH), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (2xCH), 49.6 (CH₂), 28.8 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



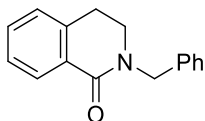
2-(3-Clorofenil)isoquinolin-1(2H)-ona (89).¹⁵⁰ Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z, M⁺ 255 para ³⁵Cl, 257 para ³⁷Cl), principales picos encontrados: 257 (25%), 256 (42%), 255 (71%), 254 (100%), 220 (3%), 191 (6%), 165 (7%), 118 (14%), 90 (15%), 89 (21%), 78 (5%), 77 (14%), 63 (8%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 8.58 – 8.37 (m, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (t, J = 1.8, 1H), 7.43 (d, J = 7.5, 1H), 7.40 (dt, J = 8.1, 1.7, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.4, 1H), 6.58 (d, J = 7.4, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.0 (C=O), 142.5 (C), 137.1 (C), 134.9 (C), 132.9 (CH), 131.7 (CH), 130.4 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 126.6 (C), 126.2 (CH), 125.3 (CH), 106.8 (CH). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



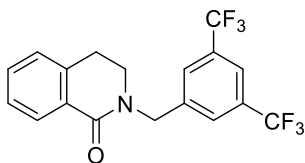
2-(4-Metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (90). Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z, M^+ 251), principales picos encontrados: 251 (100%), 238 (14%), 208 (11%), 180 (6%), 152 (8%), 128 (40%), 89 (10%), 63 (8%), 39 (2%). ^1H RMN (401 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (dd, $J = 7.5, 0.5, 1\text{H}$), 7.67 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.3, 1\text{H}$), 7.55 (d, $J = 7.8, 1\text{H}$), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.4, 1\text{H}$), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 7.4, 1\text{H}$), 3.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.4 (C), 159.3 (C), 137.3 (C), 134.5 (C), 132.7 (CH), 132.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (2xCH), 127.2 (CH), 126.7 (C), 126.0 (CH), 114.6 (2xCH), 106.1 (CH), 55.7 (CH_3). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 252.1019] encontrada m/z 252.1024.



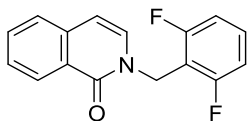
2-Bencilisoquinolin-1(2H)-ona (91).¹⁴⁷ Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (m/z, M^+ 235), principales picos encontrados: 235 (65%), 207 (10%), 148 (8%), 129 (15%), 118 (10%), 103 (4%), 91, (100%), 77 (14%), 65 (12%), 51 (10%), 39 (9%), 18 (8%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.45 – 8.34 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.60 – 6.2 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 7.4, 1\text{H}$), 6.42 (d, $J = 7.3, 1\text{H}$), 5.17 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.3 (C=O), 137.0 (C), 137.0 (C), 132.2 (CH), 131.3 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (C), 125.9 (CH), 106.4 (CH), 51.7 (CH_2). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



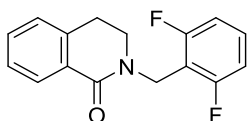
2-Benzil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (92).¹⁵¹ Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z , M^+ 237), principales picos encontrados: 237 (100%), 160 (13%), 146 (44%), 135 (44%), 118 (59%), 103 (10%), 91 (41%), 77 (14%), 65 (12%), 51 (10%), 39 (10%), 27 (1%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (dd, $J = 7.6, 1.6$, 1H), 7.35 (td, $J = 7.4, 1.7$, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.6, 1.3$, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 7.2$, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 6.7$, 2H), 2.87 (t, $J = 6.6$, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 164.6 (C=O), 138.1 (C), 137.5 (C), 131.7 (CH), 129.4 (C), 128.6 (2xCH), 128.5 (CH), 128.1 (2xCH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 50.5 (CH₂), 45.4 (CH₂), 28.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



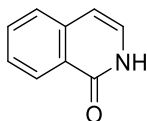
2-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (93). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z , M^+ 373), principales picos encontrados: 373 (100%), 358 (13%), 304 (3%), 227 (41%), 205 (8%), 177 (6%), 159 (7%), 159 (7%), 146 (15%), 118 (96%), 118 (96%), 90 (40%), 77 (9%), 63 (6%), 39 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (dd, $J = 7.7, 1.2$, 1H), 7.80 (s, 3H), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.5$, 1H), 7.38 (td, $J = 7.7, 1.2$, 1H), 7.20 (dd, $J = 7.5, 0.5$, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 6.6$, 2H), 3.00 (t, $J = 6.6$, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ : 165.0 (C=O), 140.5 (C), 138.1 (C), 132.3 (CH), 132.2 (q, $J^2_{C-F} = 33.4$ Hz, 2xC), 128.9 (C), 128.7 (CH), 128.1 – 128.1 (m, 2xCH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.8 – 118.6 (m, 2xC), 121.7 (sept., $J^3_{C-F} = 7.6$ Hz, CH), 50.2 (CH₂), 46.1 (CH₂), 28.2 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ : -62.83 (s, 6F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₁₈H₁₄F₆NO: 374.0974] encontrada m/z 374.0969.



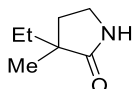
2-(2,6-Difluorobencil)isoquinolin-1(2H)-ona (94). Rendimiento aislado: 69%. GC-MS (m/z, M⁺ 271), principales picos encontrados: 271 (69%), 250 (5%), 222 (2%), 194 (1%), 158 (2%), 127 (100%), 101 (9%), 89 (9%), 77 (6%), 63 (7%), 39 (3%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 8.43 (d, J = 8.1, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.3, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.5, 1H), 7.04 – 6.75 (m, 2H), 6.47 (d, J = 7.4, 1H), 5.28 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.1 (C=O), 162.0 (dd, J¹_{C-F} = 250.7, J³_{C-F} = 7.6, 2xC), 137.1 (C), 132.4 (CH), 131.4 (CH), 130.4 (t, J³_{C-F} = 10.4 Hz, CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (C), 126.0 (CH), 112.6 (t, J²_{C-F} = 18.7 Hz, C) 112.2 – 110.5 (m, 2xCH), 106.4 (CH), 48.3 (CH₂). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ: -109.47 – (-120.95) (m, 2F). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₂F₂NO: 272.0881] encontrada m/z 272.0880.



2-(2,6-Difluorobencil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (95). Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z, M⁺ 273), principales picos encontrados: 273 (100%), 160 (5%), 139 (25%), 136 (40%), 118 (90%), 90 (38%), 77 (11%), 63 (7%), 39 (2%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (dd, J = 7.7, 1.1, 1H), 7.39 (td, J = 7.4, 1.5, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (ddd, J = 8.4, 5.4, 2.1, 1H), 7.14 (dd, J = 7.4, 0.6, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.6, 2H), 2.93 (t, J = 6.6, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 164.3 (C=O), 162.1 (dd, J¹_{C-F} = 249.9, J³_{C-F} = 8.1, 2xC), 138.2 (C), 131.8 (CH), 129.7 (t, J³_{C-F} = 10.4, CH), 129.5 (C), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH) 113.1 (t, J²_{C-F} = 19.0, C), 112.23 – 109.23 (m, 2xCH), 45.63 (CH₂), 38.60 (t, J⁴_{C-F} = 3.3, CH₂), 28.26 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ -62.83 (s, 2F). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₄F₂NO: 274.1038] encontrada m/z 274.1031.



Isoquinolin-1(2H)-ona (96).¹⁵² Rendimiento aislado: 74%. GC-MS (m/z, M⁺ 145), principales picos encontrados: 145 (100%), 118 (64%), 90 (80%), 75 (13%), 63 (21%), 39 (2%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 8.37 – 8.19 (m, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.1$, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.4$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$, 1H), 6.69 (d, $J = 6.9$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 165.0 (C=O), 139.9 (CH), 133.9 (C), 128.9 (C), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 107.9 (CH). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



3-Etil-3-metilpirroolidin-2-ona (97).¹⁵³ Rendimiento aislado: 44%. GC-MS (m/z, M⁺ 127), principales picos encontrados: 127 (100%), 111 (20%), 84 (31%), 29 (15%), 15 (12%). ¹H RMN (401 MHz, MeOD) δ : 3.49 – 2.71 (m, 2H), 2.04 – 1.74 (m, 2H), 1.59 – 1.19 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 7.5$, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 185.1 (C=O), 45.1 (C), 40.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 31.2 (CH₂), 23.0 (CH₃), 9.0 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

4.6. Bibliografía

- (1) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Beller, M., Catalytic reductive N-alkylations using CO₂ and carboxylic Acid derivatives: recent progress and developments. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12820-12838.
- (2) 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.
- (3) Qu, R.; Junge, K.; Beller, M., Hydrogenation of carboxylic acids, esters, and related compounds over heterogeneous catalysts: a step toward sustainable and carbon-neutral processes. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 1103-1165.
- (4) Pritchard, J.; Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Heterogeneous and homogeneous catalysis for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives: history, advances and future directions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808-3833.
- (5) Lluna-Galán, C.; Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Catalytic reductive alcohol etherifications with carbonyl-based compounds or CO₂ and related transformations for the synthesis of ether derivatives. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 3744-3784.
- (6) Stein, M.; Breit, B., Catalytic hydrogenation of amides to amines under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2231-2234.
- (7) Mitsudome, T.; Miyagawa, K.; Maeno, Z.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Yamasaki, J.; Kitagawa, Y.; Kaneda, K., Mild hydrogenation of amides to amines over a platinum-vanadium bimetallic catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9381-9385.
- (8) Sakoda, K.; Yamaguchi, S.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T., Selective hydrodeoxygenation of esters to unsymmetrical ethers over a zirconium oxide-supported Pt–Mo catalyst. *JACS Au* **2022**, *2*, 665-672.
- (9) Ertl, P.; Altmann, E.; McKenna, J. M., The most common functional groups in bioactive molecules and how their popularity has evolved over time. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8408-8418.
- (10) Buntz, B. The 50 best-selling pharmaceuticals of 2022: COVID-vaccines poised to take a step back. <https://www.drugdiscoverytrends.com/50-of-2022s-best-selling-pharmaceuticals> (accessed February 16, 2024).

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

- (11) Kotla, V.; Goel, S.; Nischal, S.; Heuck, C.; Vivek, K.; Das, B.; Verma, A., Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J. Hematol. Oncol.* **2009**, *2*, 36.
- (12) Roche-Molina, M.; Hardwick, B.; Sanchez-Ramos, C.; Sanz-Rosa, D.; Gewert, D.; Cruz, F. M.; Gonzalez-Guerra, A.; Andres, V.; Palma, J. A.; Ibanez, B.; McKenzie, G.; Bernal, J. A., The pharmaceutical solvent N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) attenuates inflammation through Krüppel-like factor 2 activation to reduce atherogenesis. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 11636.
- (13) Haaf, F.; Sanner, A.; Straub, F., Polymers of *N*-vinylpyrrolidone: synthesis, characterization and uses. *Polym. J.* **1985**, *17*, 143-152.
- (14) Lawrence, N. J.; Liddle, J.; Bushell, S. M.; Jackson, D. A., A three-component coupling process based on vicarious Nucleophilic substitution (VNS_{AR})–alkylation reactions: an approach to Indoprofen and derivatives. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 457-464.
- (15) Comins, D. L.; Schilling, S.; Zhang, Y., Asymmetric synthesis of 3-substituted Isoindolinones: application to the total synthesis of (+)-Lennoxamine. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 95-98.
- (16) Foster, R. W.; Tame, C. J.; Hailes, H. C.; Sheppard, T. D., Highly regioselective synthesis of substituted isoindolinones via ruthenium-catalyzed alkyne cyclotrimerizations. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2353-2360.
- (17) Gao, W.; Chen, M.-w.; Ding, Q.; Peng, Y., Catalytic asymmetric synthesis of isoindolinones. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 1306-1322.
- (18) Kuninobu, Y.; Tokunaga, Y.; Kawata, A.; Takai, K., Insertion of polar and nonpolar unsaturated molecules into carbon–rhenium bonds generated by C–H bond activation: synthesis of phthalimidine and indene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202-209.
- (19) Mancuso, R.; Ziccarelli, 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.
- (20) Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C., Effect of linking bridge modifications on the antipsychotic profile of some phthalimide and isoindolinone derivatives. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149-157.

- (21) Hao, L.; Guo, L.; Chen, X.; Mo, F.; Tian, S.; Liu, X., Development of kilogram-scale synthesis of EGFR inhibitor EAI045. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 397-402.
- (22) Arizpe, A.; Sayago, F. J.; Jiménez, A. I.; Ordóñez, M.; Cativiela, C., Synthesis of phosphoprolin derivatives with an octahydroisoindole structure. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6732-6738.
- (23) Das, S.; Addis, D.; Knöpke, L. R.; Bentrup, U.; Junge, K.; Brückner, A.; Beller, M., Selective catalytic monoreduction of phthalimides and imidazolidine-2,4-diones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9180-9184.
- (24) Ding, G.; Li, C.; Shen, Y.; Lu, B.; Zhang, Z.; Xie, X., Potassium hydroxide-catalyzed chemoselective reduction of cyclic imides with hydrosilanes: synthesis of ω -hydroxylactams and lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1241-1250.
- (25) Bai, Y.; Shi, L.; Zheng, L.; Ning, S.; Che, X.; Zhang, Z.; Xiang, J., Electroselective and controlled reduction of cyclic imides to hydroxylactams and lactams. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2298-2302.
- (26) Kawamata, Y.; Hayashi, K.; Carlson, E.; Shaji, S.; Waldmann, D.; Simmons, B. J.; Edwards, J. T.; Zapf, C. W.; Saito, M.; Baran, P. S., Chemoselective electrosynthesis using rapid alternating polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16580-16588.
- (27) Adkins, H.; Cramer, H. I., The use of nickel as a catalyst for hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4349-4358.
- (28) McAlees, A. J.; McCrindle, R.; Sneddon, D. W., Promotion of the catalytic hydrogenation of phthalimide and substituted phthalimides over palladium. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2038-2040.
- (29) Müller, A.; Polborn, K.; Wanner, K. T., Asymmetric alkylation of N-acylisoindolin-1-ones via α -bromoimides: A novel route to 1-substituted isoindolines. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 575-590.
- (30) Tolmachova, N. A.; Dolovanyuk, V. G.; Gerus, I. I.; Kondratov, I. S.; Polovinko, V. V.; Bergander, K.; Haufe, G., Catalytic hydrogenation of 3-amino-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones and its use in the synthesis of trifluoromethyl-containing mimetics of Ornithine and Thalidomide. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1149-1156.
- (31) Meng, X.-B.; Li, H.; Lou, Q.-H.; Cai, M.-S.; Li, Z.-J., Unexpected reductions of glycosyl spacer-armed phthalimides. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1497-1501.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

- (32) Aoun, R.; Renaud, J.-L.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C., Concomitant monoreduction and hydrogenation of unsaturated cyclic imides to lactams catalyzed by ruthenium compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2021-2023.
- (33) Arévalo, A.; Ovando-Segovia, S.; Flores-Alamo, M.; García, J. J., Selective C=O reduction in phthalimide with nickel(0) compounds. *Organometallics* **2013**, *32*, 2939-2943.
- (34) Haus, M. O.; Meledin, A.; Leiting, S.; Louven, Y.; Roubicek, N. C.; Moos, S.; Weidenthaler, C.; Weirich, T. E.; Palkovits, R., Correlating the synthesis, structure, and catalytic performance of Pt-Re/TiO₂ for the aqueous-phase hydrogenation of carboxylic acid derivatives. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5119-5134.
- (35) Burch, R.; Paun, C.; Cao, X. M.; Crawford, P.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Hu, P.; McLaughlin, L.; Sá, J.; Thompson, J. M., Catalytic hydrogenation of tertiary amides at low temperatures and pressures using bimetallic Pt/Re-based catalysts. *J. Catal.* **2011**, *283*, 89-97.
- (36) Kumar, A.; Janes, T.; Espinosa-Jalapa, N. A.; Milstein, D., Selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines and its application in the development of a liquid organic hydrogen carrier. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7453-7457.
- (37) Xie, Y.; Hu, P.; Bendikov, T.; Milstein, D., Heterogeneously catalyzed selective hydrogenation of amides to alcohols and amines. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2784-2788.
- (38) Das, U. K.; Janes, T.; Kumar, A.; Milstein, D., Manganese catalyzed selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3079-3082.
- (39) Liu, K.; Pritchard, J.; Lu, L.; van Putten, R.; Verhoeven, M. W. G. M.; Schmitkamp, M.; Huang, X.; Lefort, L.; Kiely, C. J.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Supported nickel-rhenium catalysts for selective hydrogenation of methyl esters to alcohols. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9761-9764.
- (40) Coeck, R.; Meeprasert, J.; Li, G.; Altantzis, T.; Bals, S.; Pidko, E. A.; De Vos, D. E., Gold and silver-catalyzed reductive amination of aromatic carboxylic acids to benzylic amines. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7672-7684.
- (41) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Holsten, M.; Junge, K.; Beller, M., Unprecedented selective homogeneous cobalt-catalysed reductive alkoxylation of cyclic imides under mild conditions. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5536-5546.
- (42) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M., Hydrogenation of esters to alcohols with a well-defined iron complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8722-8726.

- (43) Putrakumar, B.; Seelam, P. K.; Rao, G. S.; Pethan Rajan, N.; Bhanuchander, P.; Raveendra, G.; Vijayanand, P.; Lassi, U.; Bakhsh, E. M.; Khan, S. B.; Kim, S., Copper nanoparticles encapsulated in a nanoporous carbon-based catalyst in the upgradation of γ -valerolactone to 1,4-pentanediol by selective hydrogenation. *Mater. Today Sustain.* **2023**, *22*, 100406.
- (44) Coeck, R.; Berden, S.; De Vos, D. E., Sustainable hydrogenation of aliphatic acyclic primary amides to primary amines with recyclable heterogeneous ruthenium–tungsten catalysts. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5326-5335.
- (45) Pouilloux, Y.; Autin, F.; Guimon, C.; Barrault, J., Hydrogenation of fatty esters over ruthenium–tin catalysts; characterization and identification of active centers. *J. Catal.* **1998**, *176*, 215-224.
- (46) Liu, C.; Kang, J.; Huang, Z.-Q.; Song, Y.-H.; Xiao, Y.-S.; Song, J.; He, J.-X.; Chang, C.-R.; Ge, H.-Q.; Wang, Y.; Liu, Z.-T.; Liu, Z.-W., Gallium nitride catalyzed the direct hydrogenation of carbon dioxide to dimethyl ether as primary product. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2305.
- (47) Liu, X.; Wu, C.; Bai, P.; Miao, Y.; Hu, Y.; Xie, Y., Recyclable silver-catalyzed selective hydrogenation of imides to primary amines via dual C–N bond cleavage. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3066-3071.
- (48) Prins, R., Hydrogen spillover. Facts and fiction. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2714-2738.
- (49) Gothe, M. L.; Silva, K. L. C.; Figueredo, A. L.; Fiorio, J. L.; Rozendo, J.; Manduca, B.; Simizu, V.; Freire, R. S.; Garcia, M. A. S.; Vidinha, P., Rhenium – a tuneable player in tailored hydrogenation catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *2021*, 4043-4065.
- (50) Keels, J. M.; Chen, X.; Karakalos, S.; Liang, C.; Monnier, J. R.; Regalbuto, J. R., Aqueous-phase hydrogenation of succinic acid using bimetallic Ir–Re/C catalysts prepared by strong electrostatic adsorption. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6486-6494.
- (51) Shimizu, K.-i.; Onodera, W.; Touchy, A. S.; Siddiki, S. M. A. H.; Toyao, T.; Kon, K., Lewis acid-promoted heterogeneous platinum catalysts for hydrogenation of amides to amines. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 736-740.
- (52) Arango-Daza, J. C.; Lluna-Galán, C.; Izquierdo-Aranda, L.; Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R., Heterogeneous Pd-catalyzed efficient synthesis of imidazolones via dehydrogenative condensation between ureas and 1,2-diols. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6906-6922.

- (53) Lwin, S.; Keturakis, C.; Handzlik, J.; Sautet, P.; Li, Y.; Frenkel, A. I.; Wachs, I. E., Surface ReO_x sites on Al_2O_3 and their molecular structure–reactivity relationships for olefin metathesis. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1432-1444.
- (54) Zhang, B.; Wachs, I. E., Identifying the catalytic active site for propylene metathesis by supported ReO_x catalysts. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1962-1976.
- (55) Toyao, T.; Ting, K. W.; Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Onodera, W.; Maeno, Z.; Ariga-Miwa, H.; Kanda, Y.; Asakura, K.; Shimizu, K.-i., Mechanistic study of the selective hydrogenation of carboxylic acid derivatives over supported rhenium catalysts. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5413-5424.
- (56) López-Hernández, I.; García, C.; Truttmann, V.; Pollitt, S.; Barrabés, N.; Rupprechter, G.; Rey, F.; Palomares, A. E., Evaluation of the silver species nature in Ag-ITQ2 zeolites by the CO oxidation reaction. *Catal. Today* **2020**, *345*, 22-26.
- (57) Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Silver supported nanoparticles on $[\text{Mg}_4\text{Al-LDH}]$ as an efficient catalyst for the α -alkylation of nitriles, oxindoles and other carboxylic acid derivatives with alcohols. *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202300818.
- (58) Ballinger, T. H.; Yates, J. T., Jr., IR spectroscopic detection of Lewis acid sites on alumina using adsorbed carbon monoxide. Correlation with aluminum-hydroxyl group removal. *Langmuir* **1991**, *7*, 3041-3045.
- (59) Toyao, T.; Siddiki, S. M. A. H.; Morita, Y.; Kamachi, T.; Touchy, A. S.; Onodera, W.; Kon, K.; Furukawa, S.; Ariga, H.; Asakura, K.; Yoshizawa, K.; Shimizu, K.-i., Rhenium-loaded TiO_2 : a highly versatile and chemoselective catalyst for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives and the N-methylation of amines using H_2 and CO_2 . *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14848-14859.
- (60) Parry, E. P., An infrared study of pyridine adsorbed on acidic solids. Characterization of surface acidity. *J. Catal.* **1963**, *2*, 371-379.
- (61) Emeis, C. A., Determination of integrated molar extinction coefficients for infrared absorption bands of pyridine adsorbed on solid acid catalysts. *J. Catal.* **1993**, *141*, 347-354.
- (62) Bernard, P.; Stelmachowski, P.; Broś, P.; Makowski, W.; Kotarba, A., Demonstration of the influence of specific surface area on reaction rate in heterogeneous catalysis. *J. Chem. Edu.* **2021**, *98*, 935-940.

- (63) Chen, G.; Liu, G.; Pan, Y.; Liu, G.; Gu, X.; Jin, W.; Xu, N., Zeolites and metal–organic frameworks for gas separation: the possibility of translating adsorbents into membranes. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 4586-4602.
- (64) Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E., Adsorption of gases in multimolecular layers. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309-319.
- (65) Li, X.; Zhang, B.; Pan, X.; Ji, J.; Ren, Y.; Wang, H.; Ji, N.; Liu, Q.; Li, C., One-pot conversion of lignin into naphthenes catalyzed by a heterogeneous rhenium oxide-modified iridium compound. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 4409-4419.
- (66) Takeda, Y.; Tamura, M.; Nakagawa, Y.; Okumura, K.; Tomishige, K., Characterization of Re–Pd/SiO₂ catalysts for hydrogenation of stearic acid. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7034-7047.
- (67) Ebashi, T.; Ishida, Y.; Nakagawa, Y.; Ito, S.-i.; Kubota, T.; Tomishige, K., Preferential CO oxidation in a H₂-rich stream on Pt–ReO_x/SiO₂: catalyst structure and reaction mechanism. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 6518-6526.
- (68) Liu, B.; Sekine, N.; Nakagawa, Y.; Tamura, M.; Yabushita, M.; Tomishige, K., Synthesis of secondary monoalcohols from terminal vicinal alcohols over silica-supported rhenium-modified ruthenium catalyst. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 1220-1231.
- (69) Son, I. H.; Kim, M. C.; Koh, H. L.; Kim, K.-L., On the promotion of Ag/ γ -Al₂O₃ by Cs for the SCR of NO by C₃H₆. *Catal. Lett.* **2001**, *75*, 191-197.
- (70) Ngamsom, B.; Bogdanchikova, N.; Avalos Borja, M.; Praserthdam, P., Characterisations of Pd–Ag/Al₂O₃ catalysts for selective acetylene hydrogenation: effect of pretreatment with NO and N₂O. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 243-248.
- (71) Wang, F.; Ma, J.; He, G.; Chen, M.; Zhang, C.; He, H., Nanosize effect of Al₂O₃ in Ag/Al₂O₃ catalyst for the selective catalytic oxidation of ammonia. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2670-2682.
- (72) Chanerika, R.; Shoji, M. L.; Friedrich, H. B., Synthesis and characterization of Ag/Al₂O₃ catalysts for the hydrogenation of 1-octyne and the preferential hydrogenation of 1-octyne vs 1-octene. *ACS Omega* **2022**, *7*, 4026-4040.
- (73) Thompson, S. T.; Lamb, H. H., Palladium–rhenium catalysts for selective hydrogenation of furfural: evidence for an optimum surface composition. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7438-7447.
- (74) Holder, C. F.; Schaak, R. E., Tutorial on powder X-ray diffraction for characterizing nanoscale materials. *ACS Nano* **2019**, *13*, 7359-7365.

- (75) Brüttsch, L.; Feldmann, C., Synthesis and morphology of AgReO₄ plates, rods, and stars. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2017**, *643*, 789-792.
- (76) Wang, J.; Li, T.; Yan, T.; Wei, X.; Qu, X.; Yuan, S., Friction behavior of silver perhenate in oil as lubricating additive for use at elevated temperatures. *Materials* **2019**, *12*, 2199.
- (77) Goudarzi, M.; Mir, N.; Mousavi-Kamazani, M.; Bagheri, S.; Salavati-Niasari, M., Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles prepared from two novel natural precursors by facile thermal decomposition methods. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 32539.
- (78) Ali, M. H.; Azad, M. A. K.; Khan, K. A.; Rahman, M. O.; Chakma, U.; Kumer, A., Analysis of crystallographic structures and properties of silver nanoparticles synthesized using PKL extract and nanoscale characterization techniques. *ACS Omega* **2023**, *8*, 28133-28142.
- (79) Zhang, B.; Lwin, S.; Xiang, S.; Frenkel, A. I.; Wachs, I. E., Tuning the number of active sites and turnover frequencies by surface modification of supported ReO₄/(SiO₂-Al₂O₃) catalysts for olefin metathesis. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 2412-2421.
- (80) Yang, X.; Wang, A.; Guo, J.; Guo, Y.; Guo, Y.; Wang, L.; Zhan, W., γ -Al₂O₃ supported silver nanoparticle applied in C₃H₈-SCR: Nanosphere and nanoflake. *Catal. Commun.* **2023**, *176*, 106634.
- (81) Vuurman, M. A.; Stufkens, D. J.; Oskam, A.; Wachs, I. E., Structural determination of surface rhenium oxide on various oxide supports (Al₂O₃, ZrO₂, TiO₂ and SiO₂). *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 263-285.
- (82) Otto, J. W.; Vassiliou, J. K.; Porter, R. F.; Ruoff, A. L., Raman study of AgReO₄ in the scheelite structure under pressure. *Phys. Rev. B* **1991**, *44*, 9223-9227.
- (83) Okal, J.; Kępiński, L.; Krajczyk, L.; Tylus, W., Oxidation and redispersion of a low-loaded Re/ γ -Al₂O₃ catalyst. *J. Catal.* **2003**, *219*, 362-371.
- (84) NIST NIST, X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) Database, Version 3.5. <https://srdata.nist.gov/xps/Default.aspx> (accessed February 6, 2023).
- (85) Greiner, M. T.; Rocha, T. C. R.; Johnson, B.; Klyushin, A.; Knop-Gericke, A.; Schlögl, R., The oxidation of rhenium and identification of rhenium oxides during catalytic partial oxidation of ethylene: an in-situ XPS study. *Z. Phys. Chem.* **2014**, *228*, 521-541.
- (86) Yuan, Y.; Iwasawa, Y., Performance and characterization of supported rhenium oxide catalysts for selective oxidation of methanol to methylal. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 4441-4449.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

- (87) Diao, W.; DiGiulio, C. D.; Schaal, M. T.; Ma, S.; Monnier, J. R., An investigation on the role of Re as a promoter in AgCsRe/ α -Al₂O₃ high-selectivity, ethylene epoxidation catalysts. *J. Catal.* **2015**, *322*, 14-23.
- (88) Morant, C.; Galán, L.; Sanz, J. M., X-ray photoelectron spectroscopic study of the oxidation of polycrystalline rhenium by exposure to O₂ and low energy O₂⁺ ions. *Anal. Chim. Acta* **1994**, *297*, 179-186.
- (89) Hoflund, G. B.; Minahan, D. M., Study of Cs-promoted, α -alumina-supported silver, ethylene-epoxidation catalysts: II. Effects of Aging. *J. Catal.* **1996**, *162*, 48-53.
- (90) Kaushik, V. K., XPS core level spectra and Auger parameters for some silver compounds. *J. Electron Spectros. Relat. Phenomena* **1991**, *56*, 273-277.
- (91) Hammond, J. S. S.; Gaarenstroom, S. W.; Winograd, N., X-Ray photoelectron spectroscopic studies of cadmium- and silver-oxygen surfaces. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2193-2199.
- (92) Weightman, P.; Andrews, P. T., The influence of the 4d bandwidth on the M_{4,5}N_{4,5}N_{4,5} Auger spectra of Ag in MgAg and AlAg alloys. *J. Phys. C Solid State Phys.* **1980**, *13*, 3529.
- (93) Seah, M. P.; Gilmore, I. S.; Beamson, G., XPS: binding energy calibration of electron spectrometers 5—re-evaluation of the reference energies. *Surf. Interface Anal.* **1998**, *26*, 642-649.
- (94) Wodiunig, S.; Keel, J. M.; Wilson, T. S. E.; Zemichael, F. W.; Lambert, R. M., AFM and XPS study of the sintering of realistic Ag/{0001} α -Al₂O₃ model catalysts under conditions of ethene epoxidation. *Catal. Lett.* **2003**, *87*, 1-5.
- (95) Hadjiivanov, K. I.; Vayssilov, G. N., Characterization of oxide surfaces and zeolites by carbon monoxide as an IR probe molecule. In *Adv. Catal.*, Academic Press: 2002; Vol. 47, pp 307-511.
- (96) Hadjiivanov, K.; Knözinger, H., Low-temperature CO adsorption on Ag⁺/SiO₂ and Ag-ZSM-5: an FTIR study. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 10936-10940.
- (97) Gravejat, P.; Derrouiche, S.; Farrussengn, D.; Lombaert, K.; Mirodatos, C.; Bianchi, D., Heats of adsorption of linear and bridged CO species adsorbed on a 3% Ag/Al₂O₃ catalyst using in situ FTIR spectroscopy under adsorption equilibrium. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 9496-9503.
- (98) Clarke, D. B.; Suzuki, I.; Bell, A. T., An infrared study of the interactions of CO and CO₂ with Cu/SiO₂. *J. Catal.* **1993**, *142*, 27-36.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrodesoxigenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

- (99) Force, E. L.; Bell, A. T., Infrared spectra of adsorbed species present during the oxidation of ethylene over silver. *J. Catal.* **1975**, *38*, 440-460.
- (100) Yamamoto, M.; Yoshida, T.; Yamamoto, N.; Nomoto, T.; Yamamoto, Y.; Yagi, S.; Yoshida, H., Photocatalytic reduction of CO₂ with water promoted by Ag clusters in Ag/Ga₂O₃ photocatalysts. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 16810-16816.
- (101) Volbeda, A.; Fontecilla-Camps, J. C., Structural bases for the catalytic mechanism of Ni-containing carbon monoxide dehydrogenases. *Dalton Trans.* **2005**, 3443-3450.
- (102) Cordi, E. M.; Falconer, J. L., Oxidation of volatile organic compounds on a Ag/Al₂O₃ catalyst. *Appl. Catal. A-Gen.* **1997**, *151*, 179-191.
- (103) Hadjiivanov, K. I., IR study of CO and NO_x sorption on Ag-ZSM-5. *Microporous Mesoporous Mater.* **1998**, *24*, 41-49.
- (104) Anderson, J. A.; Chong, F. K.; Rochester, C. H., IR study of CO adsorption on Pt, Re and Pt-Re/Al₂O₃ catalysts before and after coking. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1999**, *140*, 65-80.
- (105) Chong, F. K.; Anderson, J. A.; Rochester, C. H., Effects of oxidation/reduction and oxychlorination/reduction cycles on CO adsorption by Pt-Re/Al₂O₃ catalysts. *J. Catal.* **2000**, *190*, 327-337.
- (106) McKenna, W. P.; Higgins, B. E.; Eyring, E. M., Ftir photoacoustic investigation of the surface species resulting from the photochemical reaction of Re₂(CO)₁₀ with silica and alumina. *J. Mol. Catal.* **1985**, *31*, 199-206.
- (107) Solymosi, F.; Bansagi, T., Carbon monoxide induced changes in structure of supported rhenium. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1349-1355.
- (108) Rygh, L. E. S.; Nielsen, C. J., Infrared study of CO adsorbed on a Co/Re/ γ -Al₂O₃-based Fischer-Tropsch catalyst. *J. Catal.* **2000**, *194*, 401-409.
- (109) Koizumi, N.; Suzuki, S.; Ibi, Y.; Hayasaka, Y.; Ha, a. Y.; T., S.; Yamada, M., Mechanism for enhancing dispersion of Co₃O₄ nanoparticles in Co/SiO₂ Fischer-Tropsch synthesis catalyst by adding glycol to impregnating solution: a quick-XAFS study. *J. Synchrotron Rad.* **2012**, *19*, 74-83.
- (110) Srabionyan, V. V.; Bugaev, A. L.; Pryadchenko, V. V.; Avakyan, L. A.; van Bokhoven, J. A.; Bugaev, L. A., EXAFS study of size dependence of atomic structure in palladium nanoparticles. *J. Phys. Chem. Solids* **2014**, *75*, 470-476.

- (111) Padmos, J. D.; Boudreau, R. T. M.; Weaver, D. F.; Zhang, P., Impact of protecting ligands on surface structure and antibacterial activity of silver nanoparticles. *Langmuir* **2015**, *31*, 3745-3752.
- (112) Figueroa, A. I.; Bartolomé, J.; García, L. M.; Bartolomé, F.; Bunău, O.; Stankiewicz, J.; Ruiz, L.; González-Calbet, J. M.; Petroff, F.; Deranlot, C.; Pascarelli, S.; Bencok, P.; Brookes, N. B.; Wilhelm, F.; Smekhova, A.; Rogalev, A., Structural and magnetic properties of granular Co-Pt multilayers with perpendicular magnetic anisotropy. *Phys. Rev. B* **2014**, *90*, 174421.
- (113) Faust Akl, D.; Poier, D.; D'Angelo, S. C.; Araújo, T. P.; Tulus, V.; Safonova, O. V.; Mitchell, S.; Marti, R.; Guillén-Gosálbez, G.; Pérez-Ramírez, J., Assessing the environmental benefit of palladium-based single-atom heterogeneous catalysts for Sonogashira coupling. *Green Chem.* **2022**, *24*, 6879-6888.
- (114) Li, Z.; Powell, C. E.; Groendyke, B. J.; Gero, T. W.; Feru, F.; Feutrill, J.; Chen, B.; Li, B.; Szabo, H.; Gray, N. S.; Scott, D. A., Discovery of a series of benzopyrimidodiazepinone TNK2 inhibitors via scaffold morphing. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127456.
- (115) Yuan, Y.-C.; Kamaraj, R.; Bruneau, C.; Labasque, T.; Roisnel, T.; Gramage-Doria, R., Unmasking amides: ruthenium-catalyzed protodecarbonylation of N-substituted phthalimide derivatives. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6404-6407.
- (116) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412-443.
- (117) Yamamoto, Y.; Shimizu, E.; Ban, K.; Wada, Y.; Mizusaki, T.; Yoshimura, M.; Takagi, Y.; Sawama, Y.; Sajiki, H., Facile hydrogenative deprotection of *N*-benzyl groups using a mixed catalyst of palladium and niobic acid-on-carbon. *ACS Omega* **2020**, *5*, 2699-2709.
- (118) Cabrero-Antonino, J. R.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M., Selective ruthenium-catalyzed reductive alkoxylation and amination of cyclic imides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 387-391.
- (119) Nishiyama, T.; Hironaka, M.; Taketomi, M.; Taguchi, E.; Kotouge, R.; Shigemori, Y.; Hatae, N.; Ishikura, M.; Choshi, T., Total synthesis of two 8-oxoprotoberberine alkaloids: Alangiumkaloids A and B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 673-678.
- (120) Shang, X.-F.; Yang, C.-J.; Morris-Natschke, S. L.; Li, J.-C.; Yin, X.-D.; Liu, Y.-Q.; Guo, X.; Peng, J.-W.; Goto, M.; Zhang, J.-Y.; Lee, K.-H., Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014–2018. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40*, 2212-2289.

- (121) Jangir, R.; Gadre, S. R.; Argade, N. P., Facile synthesis of the isoquinoline alkaloids Doryanine and Oxyhydrastinine. *Synthesis* **2014**, *46*, 1954-1956.
- (122) Mangani, S.; Cancian, L.; Leone, R.; Pozzi, C.; Lazzari, S.; Luciani, R.; Ferrari, S.; Costi, M. P., Identification of the binding modes of *N*-phenylphthalimides inhibiting bacterial thymidylate synthase through X-ray crystallography screening. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5454-5467.
- (123) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Fraile, J. M.; Gómez, M. V.; Mayoral, J. A.; Moreno, A.; Saiz, A.; Vázquez, E., Synergy between Heterogeneous catalysis and microwave irradiation in an efficient one-pot synthesis of benzene derivatives via ring-opening of Diels-Alder cycloadducts of substituted furans. *Synlett* **2001**, *2001*, 0753-0756.
- (124) Xia, X.; Liu, S.; Liu, W.; Xu, Q.; Xu, X.; Liu, F.; Deng, T., Probe and dye design through copper-mediated reactions of *N*-arylhydroxylamines. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9234-9240.
- (125) Lai, H.; Xu, J.; Lin, J.; Su, B.; Zha, D., Chemo-selective control of Ritter-type reaction by coordinatively unsaturated inorganic salt hydrates. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1541-1549.
- (126) Mazzocchi, P. H.; Wilson, P.; Khachik, F.; Klingler, L.; Minamikawa, S., Photochemical additions of alkenes to phthalimides. Mechanistic investigations on the stereochemistry of alkene additions and the effect of aryl substituents on the regiochemistry of alkene additions. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2981-2989.
- (127) Caswell, L. R.; Goldsmith, M. E., Cyclic imides. 14. Kinetics of the reaction of 3-fluoro-*N*-methylphthalimide with secondary amines. An example of imide-activated aromatic nucleophilic substitution. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5101-5104.
- (128) Vasilevskaya, T. N.; Yakovleva, O. D.; Kobrin, V. S., Gabriel reaction in the synthesis of 2,6-difluorobenzyl amine. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 201-205.
- (129) Wen, X.; Liu, X.; Yang, Z.; Xie, M.; Liu, Y.; Long, L.; Chen, Z., "On water" nano-Cu₂O-catalyzed CO-free one-pot multicomponent cascade cyanation-annulation-aminolysis reaction toward phthalimides. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1738-1743.
- (130) Ram, S.; Mehara, P.; Kumar, A.; Sharma, A. K.; Chauhan, A. S.; Kumar, A.; Das, P., Supported-Pd catalyzed carbonylative synthesis of phthalimides and isoindolinones using Oxalic acid as *in situ* CO surrogate with 2-iodobenzamides and 2-iodobenzylanilines in ppm-level catalyst loading. *Mol. Catal.* **2022**, *530*, 112606.

- (131) Andrade-Jorge, E.; Sánchez-Labastida, L. A.; Soriano-Ursúa, M. A.; Guevara-Salazar, J. A.; Trujillo-Ferrara, J. G., Isoindolines/isoindoline-1,3-diones as AChE inhibitors against Alzheimer's disease, evaluated by an improved ultra-micro assay. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 2187-2198.
- (132) Pan, Z.; Chen, B.; Fang, J.; Liu, T.; Fang, J.; Ma, Y., Photocatalytic C–H activation and amination of arenes with nonactivated *N*-hydroxyphthalimides involving phosphine-mediated N–O bond scission. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 14588-14595.
- (133) Ji, F.; Li, J.; Li, X.; Guo, W.; Wu, W.; Jiang, H., Carbonylation access to phthalimides using self-sufficient directing group and nucleophile. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 104-112.
- (134) Kennedy, S. H.; Schaeff, M. N.; Klumpp, D. A., Superelectrophiles in synthesis: preparation of aromatic imides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14133-14140.
- (135) Wu, C.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhang, R.; Ma, B., Highly chemoselective hydrogenation of cyclic imides to ω -hydroxylactams or ω -hydroxyamides catalyzed by iridium catalysts. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6530-6534.
- (136) De La Cruz, L. K.; Bauer, N.; Cachuela, A.; Tam, W. S.; Tripathi, R.; Yang, X.; Wang, B., Light-activated CO donor as a universal CO surrogate for Pd-catalyzed and light-mediated carbonylation. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4902-4907.
- (137) Wang, H.; Xie, Z.; Lu, B.; Zhong, K.; Lu, J.; Liu, J., One-pot method to construct isoindolinones and its application to the synthesis of DWP205109 and intermediate of Lenalidomide. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153152.
- (138) Zou, Z.; Cai, G.; Chen, W.; Zou, C.; Li, Y.; Wu, H.; Chen, L.; Hu, J.; Li, Y.; Huang, Y., Metal-free cascade formation of intermolecular C–N bonds accessing substituted isoindolinones under cathodic reduction. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 15777-15784.
- (139) Verma, A.; Patel, S.; Meenakshi; Kumar, A.; Yadav, A.; Kumar, S.; Jana, S.; Sharma, S.; Prasad, C. D.; Kumar, S., Transition metal free intramolecular selective oxidative C(sp³)–N coupling: synthesis of *N*-aryl-isoindolinones from 2-alkylbenzamides. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1371-1374.
- (140) Chahdoura, F.; Mallet-Ladeira, S.; Gómez, M., Palladium nanoparticles in glycerol: a clear-cut catalyst for one-pot multi-step processes applied in the synthesis of heterocyclic compounds. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 312-318.

- (141) Liu, Y.-J.; Xu, H.; Kong, W.-J.; Shang, M.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., Overcoming the limitations of directed C–H functionalizations of heterocycles. *Nature* **2014**, *515*, 389-393.
- (142) Brzęczek-Szafran, A.; Erfurt, K.; Swadźba-Kwaśny, M.; Piotrowski, T.; Chrobok, A., Beckmann rearrangement with improved atom economy, catalyzed by inexpensive, reusable, Brønsted acidic ionic liquid. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 13568-13575.
- (143) Usula, M.; Porcedda, S.; Mocci, F.; Gontrani, L.; Caminiti, R.; Cesare Marincola, F., NMR, calorimetry, and computational studies of aqueous solutions of *N*-methyl-2-pyrrolidone. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 10493-10502.
- (144) Banjare, S. K.; Saxena, A.; Nanda, T.; Prusty, N.; Joshi, S.; Ravikumar, P. C., Weak-chelation assisted cobalt-catalyzed C–H bond activation: an approach toward regioselective ethynylation of *N*-aryl γ -lactam. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 251-255.
- (145) Thai, K.; Wang, L.; Dudding, T.; Bilodeau, F.; Gravel, M., NHC-Catalyzed intramolecular redox amidation for the synthesis of functionalized lactams. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5708-5711.
- (146) Yamano, N.; Kawasaki, N.; Takeda, S.; Nakayama, A., Production of 2-Pyrrolidone from Biobased Glutamate by Using *Escherichia coli*. *J. Polym. Environ.* **2013**, *21*, 528-533.
- (147) Bansode, A. H.; Suryavanshi, G., Visible-light-induced controlled oxidation of *N*-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines for the synthesis of 3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones and isoquinolin-1(2*H*)-ones. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1390-1400.
- (148) Bera, S.; Sarkar, S.; Pal, J.; Samanta, R., Rh(III)-Catalyzed weakly coordinating 2-pyridone-directed oxidative annulation using internal alkynes: a reversal in selectivity. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8470-8475.
- (149) Zhu, S.-S.; Liu, Y.; Chen, X.-L.; Qu, L.-B.; Yu, B., Polymerization-enhanced photocatalysis for the functionalization of C(sp³)–H bonds. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 126-134.
- (150) Lee, J.; Kim, H. Y.; Oh, K., Tandem reaction approaches to isoquinolones from 2-vinylbenzaldehydes and anilines via imine formation–6 π -electrocyclization–aerobic oxidation sequence. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 474-478.
- (151) Gan, S.; Zeng, Y.; Liu, J.; Nie, J.; Lu, C.; Ma, C.; Wang, F.; Yang, G., Click-based conjugated microporous polymers as efficient heterogeneous photocatalysts for organic transformations. *Catal. Sci. Technol.* **2022**, *12*, 1202-1210.

Capítulo 4. Síntesis de lactamas mediante un proceso de hidrogenación selectiva de imidas cíclicas catalizado por un nanomaterial basado en Ag y Re

(152) Zhou, M.-J.; Zhang, L.; Liu, G.; Xu, C.; Huang, Z., Site-selective acceptorless dehydrogenation of aliphatics enabled by organophotoredox/cobalt dual catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16470-16485.

(153) Reddy, P. A.; Hsiang, B. C. H.; Latifi, T. N.; Hill, M. W.; Woodward, K. E.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F., 3,3-Dialkyl- and 3-alkyl-3-benzyl-substituted 2-pyrrolidinones: a new class of anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1898-1906.

Capítulo 5

**Obtención de ω -hidroxilactamas
mediante un proceso de hidrogenación
selectivo de ftalimidas catalizado por el
sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]**

ÍNDICE

5.1. Introducción.....	289
5.2. Objetivos	295
5.3. Resultados y discusión.....	297
5.3.1. Optimización de las condiciones de reacción	297
5.3.2. Optimización de las propiedades catalíticas del sistema [M/soporte]	300
5.3.2.1. Estudio de la influencia de la naturaleza del metal en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [M(x%)/Al ₂ O ₃]	300
5.3.2.2. Estudio de la influencia de la naturaleza del soporte en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [Ag(x%)/soporte]	303
5.3.2.3. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del material en la actividad catalítica del sistema [Ag(4.2%)/Al ₂ O ₃]	306
5.3.2.4. Estudio de la influencia de la carga metálica en la actividad catalítica de los materiales de tipo [Ag(x%)/Al ₂ O ₃].....	317
5.3.3. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃].....	331
5.3.4. Estudio de la generalización de la metodología de hidrogenación de ftalimidias en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃].....	339
5.3.5. Hipótesis del mecanismo de reacción implicado.....	343
5.4. Conclusiones	347
5.5. Sección experimental.....	349
5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales.....	349
5.5.1.1. Proceso general de síntesis de los materiales	349
5.5.1.2. Proceso específico de síntesis de los materiales	349
5.5.2. Procedimientos experimentales de reacción	350
5.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [M(x%)/soporte].....	350
5.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de reacción de hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [Ag(x%)/Al ₂ O ₃]	351
5.5.2.3. Procedimiento general para el estudio de la heterogeneidad del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃] en la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1)	351
5.5.2.4. Procedimiento general para el estudio de la reusabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃] en la hidrogenación de <i>N</i> -metilftalimida (1).	352
5.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos.....	352
5.6. Bibliografía	362

5.1. Introducción

En el Capítulo 4 de la presente tesis doctoral, se ha presentado con detalle el desarrollo exitoso de una metodología catalítica altamente eficiente para la hidredesoxigenación de imidas cíclicas a lactamas en presencia del material bimetalico nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃] (4.2% Ag y 10% Re). En la parte inicial del estudio catalítico discutido en dicho capítulo de tesis, se dejó entrever ya la gran selectividad mostrada por el sistema monometalico [Ag(4.2%)/Al₂O₃] hacia la formación de la ω -hidroxilactama **2** (ver **Figura 4.4.**, **Figura 4.5.** y **Figura 4.7.**). Dicho intermedio/producto de reacción proviene de una monohidrogenación selectiva del enlace (C=O) de la *N*-metilftalimida **1**, y en presencia de este sistema catalítico, se pudo comprobar cinéticamente como tenía lugar la formación exclusiva de **2** a bajas conversiones de imida **1**. En las condiciones de reacción allí estudiadas, tiempos de reacción más largos mostraban la presencia de pequeñas cantidades de la lactona **6** (ftalida), proveniente de la hidrogenólisis del enlace C-N del intermedio hidroxilactama **2** (ver **Figura 4.4.**).

Tal y como se ha comentado en apartados anteriores de esta tesis, en los procesos de activación hidrogenativa de los derivados de ácido carboxílico, dada la desactivación de estos compuestos, es fundamental incrementar el carácter electrofílico del carbonilo para formar el correspondiente intermedio tetraédrico después de la primera adición de hidruro. Este intermedio tetraédrico en el caso de las imidas cíclicas, equivaldría a la ω -hidroxilactama **2** detectada en el caso de la ftalimida **1**. A partir de este intermedio, la dificultad reside en dirigir la selectividad de su posterior reacción hacia el producto deseado, lo cual se consigue mediante un control fino de las condiciones de reacción, y/o modulando las propiedades del sistema catalítico.¹⁻⁴ Sin embargo, la etapa limitante de todo el proceso es habitualmente la primera monohidrogenación que da lugar al citado intermedio tetrahédrico. Por lo tanto, detener el proceso de reacción en ese punto y aislar este intermedio es enormemente difícil. Más especialmente si cabe, cuando se emplea hidrógeno molecular como agente reductor sostenible, ya que en este caso suele precisarse de sistemas catalíticos muy activos y elevadas presiones y temperaturas de reacción.

Si consideramos el caso específico del empleo de ftalimidas como sustratos de partida en procesos hidrogenativos, en los cuales tenga lugar al menos la activación hidrogenativa de uno de los enlaces (C=O), en las últimas décadas se han desarrollado diversos protocolos catalíticos eficientes para la preparación de estructuras altamente interesantes como (hexahidro)isoindolinonas,⁵ hidroxiamidas,^{6, 7} dioles y aminas,⁸⁻¹⁰ o aminas alifáticas¹¹ (**Figura 5. 1., a**). Cabe resaltar, que todos estos ejemplos descritos tienen como potencial intermedio común de reacción a la ω -hidroxilactama correspondiente, molécula la cual contiene un grupo hidroxilo unido al átomo de carbono contiguo al nitrógeno de la imida de partida.²

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

Las ω -hidroxilactamas y sus derivados constituyen estructuras con propiedades biológicas muy relevantes (Figura 5. 1., b). Por ejemplo, la clorotalidona es un medicamento diurético tiazídico ampliamente empleado para tratar la hipertensión que se comercializa bajo el nombre Hygroton.¹² Adicionalmente, otras estructuras conteniendo el fragmento de ω -hidroxilactama tales como la 7-hidroxi estaurosporina (UCN-01),¹³⁻¹⁵ y BMS-9008662 (XL-281),¹⁶ han demostrado una remarcable actividad antitumoral y como inhibidores de quinasas, encontrándose alguno de ellos en fase clínica avanzada.

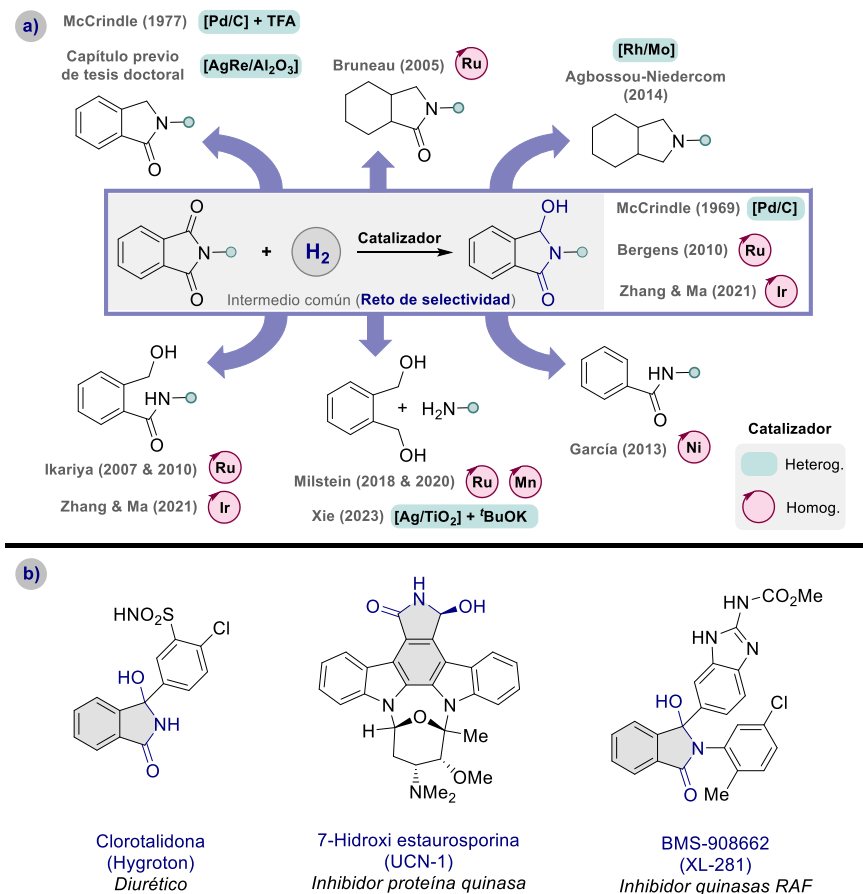


Figura 5. 1. Tipos de productos que pueden obtenerse mediante procesos de activación hidrogenativa del enlace (C=O) en ftalimidias y compuestos biológicamente relevantes conteniendo un fragmento de ω -hidroxilactama en su estructura (b). TFA = Ácido trifluoroacético.

A parte de su relevante actividad biológica, una de las aplicaciones más importantes de este tipo de derivados es su empleo como productos de partida en estrategias sintéticas dirigidas a la obtención de productos orgánicos de gran complejidad estructural. En concreto, a partir de estos compuestos se puede acceder a lactamas funcionalizadas en posición C3 via la formación de un ión *N*-aciliminio intermedio. Para ello, se requiere la activación del grupo hidroxilo con un agente adecuado para convertirlo en un buen grupo saliente, dando lugar a la generación de un ion *N*-aciliminio (NAI, de sus siglas en inglés *N-Acyliminium Ions*) que puede ser atrapado por un nucleófilo presente en el medio para formar una lactama funcionalizada en posición C3 (átomo de carbono contiguo al de nitrógeno) con una diversidad estructural muy variada (**Figura 5. 2**).¹⁷⁻²⁶ Este tipo de procesos son denominados también como reacciones de amidoalquilación de nucleófilos. A su vez, cabe destacar que, si el proceso tiene lugar en su versión intramolecular, estos intermedios pueden actuar como sintones relevantes en la síntesis de alcaloides policíclicos de gran importancia.^{17-22, 24}

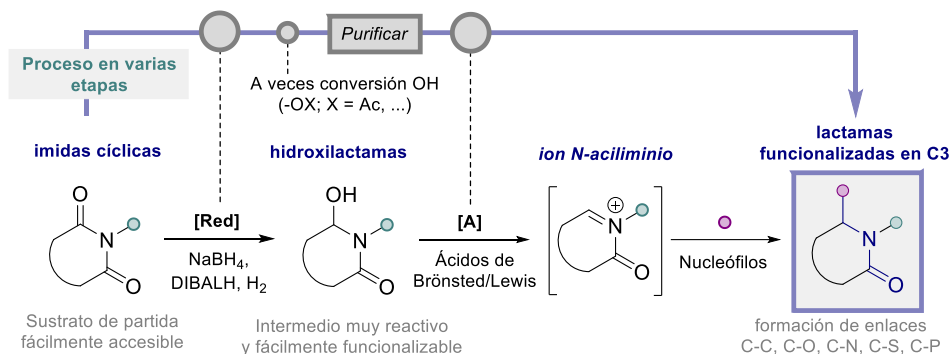


Figura 5. 2. Uso de imidas cíclicas como precursores de iones *N*-aciliminio para la obtención de lactamas funcionalizadas en el carbono C3 (posición α al átomo de nitrógeno), también conocidos como procesos de amidoalquilación de nucleófilos.

Así, dada la importancia de los derivados de tipo ω -hidroxilactama y, en consonancia con la intensificación creciente en el desarrollo de metodologías de activación reductiva de derivados de ácido carboxílico, se han descrito diversos protocolos de reducción directa del enlace (C=O) de ftalimidias para preparar ω -hidroxilactamas. Sin embargo, los procesos reportados suelen requerir el empleo de agentes reductores en cantidades (sobre)estequiométricas, lo cual va en contra de los principios de la química verde. Para llevar a cabo esta monoreducción de imidas cíclicas al correspondiente hemiaminal se han utilizado metodologías tradicionales como la reducción tipo Clemmensen,^{27, 28} que implica el uso de Zn en medio ácido, o el empleo de hidruros metálicos como NaBH₄,^{26, 29, 30} LiEt₃BH,³¹ LiAlH₄,³² o DIBALH que resultan tóxicos, difíciles de manipular, dan problemas de sobrerreducción y generan una gran cantidad de residuos.³³ Más

recientemente, se han desarrollado metodologías catalíticas para el mismo fin basadas en el empleo de hidrosilanos, considerados hidruros menos reactivos y más quimioselectivos. Estos ejemplos, descritos por el grupo de Xie en 2015 y 2016,^{34, 35} siguen presentando un factor de economía atómica muy bajo, dado que precisan de cantidades en exceso del correspondiente hidruro y generan una gran cantidad de residuos al medio debido al postratamiento de reacción necesario para destruir el exceso de agente reductor. A parte de estas estrategias de reducción más convencionales, cabe destacar que, los grupos de Xiang,³⁶ Baran,³⁷ y Wang,³⁸ han desarrollado recientemente metodologías electroquímicas muy selectivas y que muestran una gran generalidad del protocolo; que, si bien ponen de manifiesto el gran interés actual por la formación de ω -hidroxilactamas a partir de imidas cíclicas, siguen requiriendo de la adición de una variedad de aditivos químicos en cantidades (sobre)estequiométricas lo que limita, desde una perspectiva sostenible, la aplicabilidad general del proceso.

De entre las diversas aproximaciones sintéticas posibles para obtener ω -hidroxilactamas a partir de imidas cíclicas, la hidrogenación selectiva del enlace (C=O) empleando hidrógeno molecular como agente reductor benigno, constituye la ruta más respetuosa en términos medioambientales. Si, además, dicho proceso se consigue llevar a cabo empleando un material heterogéneo robusto y reusable como sistema catalítico que no precise de la presencia de aditivos externos, resulta aún más atractivo. Para ello, será clave diseñar un material nanoestructurado que esté constituido por un entorno sinérgico sobre el cual, sea posible activar el reactivo y el hidrógeno molecular, y nos permita, además, guiar la reacción hacia la formación del producto de interés. Hay que considerar que en este caso pretendemos obtener una ω -hidroxilactama, compuesto fácilmente funcionalizable, lo cual supone una dificultad añadida en cuanto al control de la selectividad del proceso.

Tal y como se comentó en la *introducción general* de la presente tesis doctoral, el primer ejemplo para llevar a cabo la monohidrogenación de ftalimidas a ω -hidroxilactamas fue descrito por McCrindle en 1969 (ver también **Figura 5.1., a**).³⁹ En ese trabajo se muestra como el sistema sólido comercial [Pd/C] es capaz de promover la monohidrogenación selectiva de una pequeña variedad de ftalimidas para generar las correspondientes ω -hidroxilactamas con tolerancia a la presencia de anillos aromáticos, a temperaturas de alrededor de 50 °C y 1 bar de presión de H₂. Sin embargo, el trabajo muestra grandes limitaciones como la inexistencia de un estudio de reusabilidad del material catalítico y el requerimiento de que en la imida de partida existan grupos electroatrayentes tales como CO₂Me, CO₂Et, Ac, (C=O)CHMe₂ y (C=O)CMe₃ unidos directamente al átomo de nitrógeno, para así, generar un grupo carbonilo más fácilmente reducible. Esto limita claramente la aplicabilidad general de la metodología. Cabe destacar, como ya comentamos en el capítulo anterior, que estas investigaciones fueron las que más tarde dieron lugar al trabajo descrito por el mismo grupo en 1977 referente a la obtención de

una pequeña variedad de isoindolinonas mediante reducción total del grupo carbonilo en presencia del mismo material catalítico [Pd/C] y un ácido de Brønsted, como es el trifluoroacético, en cantidades (sobre)estequiométricas (ver también **Figura 5.1, a**).⁴⁰

Tras este primer protocolo catalítico heterogéneo desarrollado por McCrindle en 1969 limitado a llevar a cabo la transformación sobre imidas activadas, no fue hasta 2010, cuando el grupo del Prof. Bergens,⁴¹ demostró que cantidades catalíticas (1 mol%) de un sistema homogéneo de rutenio eran capaces de catalizar este proceso para obtener tres ω -hidroxilactamas distintas (rendimientos de 66-76% calculados por RMN de ¹H) provenientes de la monohidrogenación de ftalimidias conteniendo sustituyentes en el átomo de nitrógeno sin un marcado carácter electrónico (Me, Ph y Bn) (**Figura 5.1, a**). En concreto, en este trabajo se utilizó un dihidruro de rutenio tipo Noyori en presencia de un ligando tipo BINAP y otro ligando diamina, empleando ^tBuOK como aditivo básico. Desgraciadamente, como ya se indicó en la introducción general de la tesis, un ligero aumento de la temperatura de reacción provocaba una pérdida de la selectividad del proceso, dado que, en estas condiciones, incrementaba la formación de la correspondiente hidroxiamida proveniente de la hidrogenólisis del enlace C-N de la ω -hidroxilactama. Finalmente, en 2021, Zhang, Ma y colaboradores,⁷ reportaron un sistema catalítico homogéneo constituido por el complejo [Ir(COD)Cl]₂, un ligando tipo ferroceno y ^tBuOK como base, que muestra gran aplicabilidad para la obtención de hasta 22 ω -hidroxilactamas distintas, con rendimientos de moderados a excelentes (28-98%), conteniendo sustituyentes de diversa naturaleza sobre el átomo de N (**Figura 5.1, a**).

A la luz de todo lo comentado, todavía hay un gran margen de mejora en este campo y es deseable seguir investigando para desarrollar sistemas catalíticos eficientes y sostenibles para promover la obtención de ω -hidroxilactamas mediante la monohidrogenación selectiva de ftalimidias, de manera que se consiga un sistema catalítico reusable, aplicable y que no requiera aditivos. Por tales motivos, y por la aplicación tan relevante que muestran este tipo de derivados de hidroxilactama en diversas áreas, nos pareció interesante centrar nuestros esfuerzos en diseñar un material sólido nanoestructurado que estuviera constituido por los centros activos adecuados para llevar a cabo con eficiencia esta reacción. El hecho de que en este caso el producto deseado presente un estado de oxidación que puede considerarse intermedio, en el sentido de que es fácilmente reducible (tipo aldehído), hace que este objetivo pueda ser considerado un reto especialmente difícil.

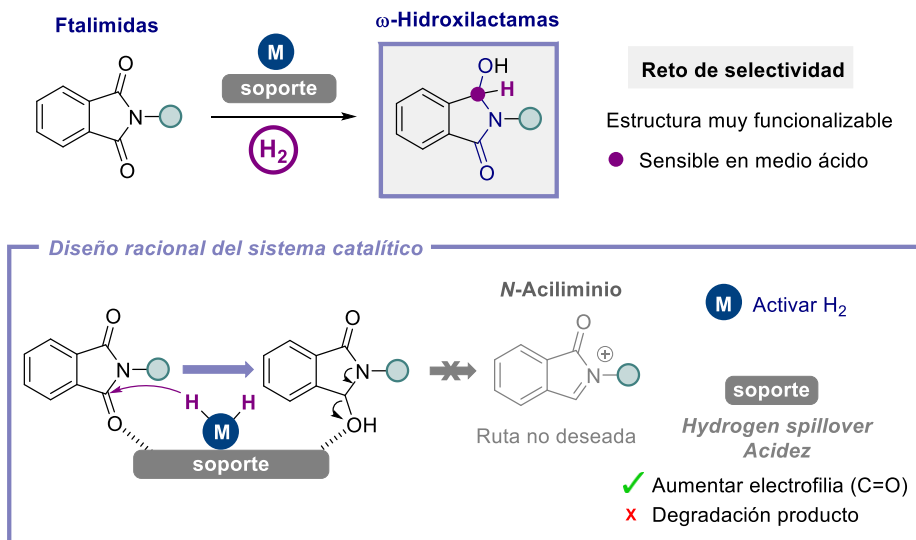
Para concluir, tal y como se ha remarcado anteriormente, durante el desarrollo del presente capítulo de tesis doctoral, era ya conocido el trabajo descrito por el Prof. Milstein en 2018⁴² en el cual se desarrolló un protocolo eficiente para promover la hidrogenólisis C-N de amidas a alcoholes y aminas en presencia del sistema catalítico [Ag/Al₂O₃] junto con la adición de ^tBuOK como aditivo básico. Además, en paralelo a nuestro trabajo de

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

investigación en esta tesis doctoral, en 2023, Xie y colaboradores describieron un sistema catalítico activo para la hidrogenólisis C-N de imidas para generar aminas primarias y mezclas no selectivas de dioles y lactonas,¹⁰ empleando el sistema [Ag/TiO₂] y ^tBuOK como sistema catalítico reutilizable. Estos dos trabajos, junto con los resultados obtenidos en el desarrollo del capítulo anterior con el material [Ag/Al₂O₃] (4.2% Ag), definieron un punto de partida robusto e interesante para llevar a cabo el desarrollo de un protocolo catalítico heterogéneo eficiente para la obtención de ω -hidroxilactamas a partir de la monohidrogenación selectiva de ftalimidas en presencia de un material constituido por nanoagregados metálicos estabilizados sobre una matriz sólida tipo óxido inorgánico.

5.2. Objetivos

El **objetivo principal** del presente capítulo de tesis doctoral se centra en el diseño racional de un material nanoestructurado con las características químicas, estructurales y electrónicas adecuadas para ser un sistema catalítico eficiente, reusable y de aplicabilidad general para promover la monohidrogenación selectiva de ftalimidias a las correspondientes ω -hidroxilactamas. Este tipo de compuesto orgánico se considera el intermedio común de todos los procesos reductivos que implican la activación de al menos uno de los enlaces (C=O) en imidas. Por lo tanto, el diseño de un protocolo catalítico que promueva la obtención selectiva de ω -hidroxilactamas resulta especialmente interesante por diferentes razones. Por un lado, se han descrito compuestos con estructura de ω -hidroxilactama que presentan actividades biológicas relevantes. Además, estos compuestos pueden actuar como intermediarios sintéticos para llevar a cabo transformaciones posteriores que generen compuestos orgánicos de mayor complejidad estructural. Por último, el diseño de un nanomaterial con las propiedades fisicoquímicas adecuadas que permitan el control de la selectividad del proceso hacia la formación de un derivado cíclico con un estado de oxidación intermedio tipo aldehído supone un reto muy interesante.



Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

Para ello se propone:

1. Estudio de optimización de las condiciones de reacción para la formación de la ω -hidroxilactama **2** a partir de la hidrogenación selectiva de *N*-metilftalimida (**1**), en presencia del nanomaterial [Ag(4.2%)/Al₂O₃].
2. Síntesis de materiales de tipo [M(x%)/soporte] y evaluación de su actividad catalítica en la obtención de **2** a partir de la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).
3. Evaluación de la influencia de las propiedades fisicoquímicas del material [M(x%)/soporte] óptimo en su actividad catalítica para la formación de **2** a partir de la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).
4. Búsqueda de correlaciones estructura-reactividad a partir de la caracterización exhaustiva de los materiales sintetizados y la evaluación de su actividad catalítica en la reacción de interés.
5. Evaluación de la naturaleza heterogénea de los centros activos que constituyen el material óptimo mediante estudios de filtrado, lixiviado y reusabilidad.
6. Estudio de la generalidad de la reacción de monohidrogenación para una variedad de ftalimidias *N*-sustituidas conteniendo sustituyentes de naturaleza química diversa.
7. Propuesta de un mecanismo de reacción plausible para la monohidrogenación de **1** a **2** en base a todos los resultados obtenidos a lo largo de este capítulo.

5.3. Resultados y discusión

5.3.1. Optimización de las condiciones de reacción

Con el fin de desarrollar una metodología heterogénea eficiente para la monohidrogenación catalítica de ftalimidias a ω -hidroxilactamas, decidimos continuar empleando la *N*-metilftalimida (**1**) como sustrato de partida, y comenzamos por evaluar la actividad catalítica del material [Ag(4.2%)/Al₂O₃] en la reacción. El material monometálico de plata con el que iniciamos el estudio de la optimización de las condiciones de reacción fue preparado impregnando 0.4 mmoles de [Ag(acac)] en 1 g de γ -Al₂O₃ a través de la metodología de impregnación húmeda descrita en el capítulo anterior. Una vez finalizado el proceso de impregnación, el sólido se calcinó bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de temperatura de 2 °C/min. En este punto, teniendo en cuenta el conocimiento adquirido previamente en el capítulo anterior enfocado a la obtención de lactamas, se empezó estudiando como afectaban las diversas condiciones de reacción empleadas, tales como disolvente, presión y temperatura, a la conversión de **1** y, especialmente, a la formación selectiva de hidroxilactama **2**.

Para comenzar el estudio de optimización de las condiciones de reacción, el sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] se evaluó empleando un 6 mol% de Ag, a 90 °C y 40 bares de H₂, usando tamiz molecular de 4 Å. En primer lugar, se estudió el efecto del empleo de diversos disolventes anhidros en el resultado de la reacción (**Tabla 5. 1.**, entradas 1-6). Como ya vimos en el capítulo anterior, tras 14 h de reacción, con el empleo de CPME como disolvente se obtuvo un 29% de conversión de imida **1**, con una excelente selectividad al producto **2** (> 99%) (**Tabla 5. 1.**, entrada 1 y **Figura 4.7.**). Otros disolventes tipo éter, como THF y 1,4-dioxano, dieron peores rendimientos del producto **2** deseado, aunque manteniendo una excelente selectividad (**Tabla 5. 1.**, entradas 2 y 3). Un disolvente apolar y aprótico, como el *n*-heptano, mejoró el rendimiento de hidroxilactama **2** hasta un 43% con una selectividad del 98% (**Tabla 5. 1.**, entrada 4). Sin embargo, el empleo de tolueno disminuyó enormemente la eficiencia de la reacción generando tan solo un 14% de **2**, con una selectividad del 88% (**Tabla 5. 1.**, entrada 5). Finalmente, el uso de MeOH, disolvente polar prótico, proporcionó unos resultados notablemente mejorados alcanzando un rendimiento de **2** del 76% con una selectividad completa (**Tabla 5. 1.**, entrada 6). La ausencia de tamiz molecular, mejoró aún más el resultado previo obtenido con metanol (89% de **2**, **Tabla 5. 1.**, entrada 7), hecho por el cual, a partir de este punto todas las pruebas catalíticas han sido realizadas en ausencia del mismo. El empleo como disolvente de MeOH no anhidro, pero previamente tratado con tamiz molecular de 4 Å, mejoró los resultados obtenidos hasta alcanzar un 92% de rendimiento de **2** con una selectividad total (**Tabla 5. 1.**, entrada 8). El mismo MeOH no anhidro, empleado en este caso sin haber sido antes sometido al tratamiento de secado con tamiz molecular, llevó a peores rendimientos de producto deseado **2** (85% de rendimiento, **Tabla 5. 1.**, entrada 9). Finalmente, en presencia de otros disolventes polares

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

prácticos como el ⁱPrOH o el alcohol *terc*-amílico se obtuvieron peores rendimientos de hidroxilactama **2** en comparación con el MeOH (83% y 69% de **2**, respectivamente vs 92% con MeOH) (Tabla 5. 1., entradas 10 y 11 vs entrada 8).

Tabla 5. 1. Estudio de la influencia del disolvente en la actividad catalítica del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] para la hidrogenación de *N*-metilftalimida **1**.

Entrada ^a	Disolvente	Conv. 1 (%) ^b	2 (%) ^b	3 (%) ^b	Sel. 2 (%) ^b
1	CPME ^c	29	29	-	>99
2	THF ^c	20	18	-	90
3	1,4-Dioxano ^c	14	13	-	93
4	<i>n</i> -Heptano ^c	44	43	1	98
5	Tolueno ^c	16	14	2	88
6	MeOH ^c	77	76	-	99
7	MeOH ^{c,d}	89	89	-	>99
8	MeOH^{d,e}	92	92	-	>99
9	MeOH ^{d,f}	85	85	-	>99
10	ⁱ PrOH ^{d,e}	83	83	-	>99
11	^t AmilOH ^{d,e}	69	69	-	>99

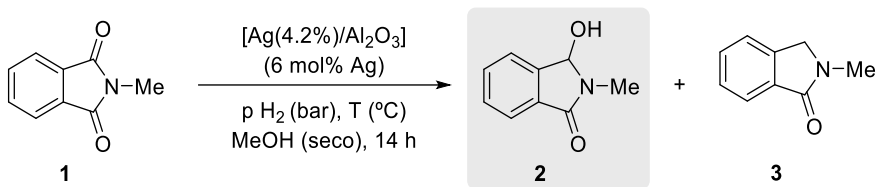
^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μ L), disolvente (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 14 h. ^bLa conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad a **2** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. ^cDisolvente anhidro. ^dReacción sin tamiz molecular de 4 Å. ^eSe utilizó un disolvente no anhidro, pero previamente secado durante 4 h utilizando tamiz molecular de 4 Å. ^fDisolvente no anhidro, grado HPLC.

De los experimentos de la tabla anterior, podemos concluir que los disolventes polares prácticos, y en especial el MeOH tratado previamente con tamiz molecular de 4 Å, resulta ser el medio de reacción más adecuado para promover con eficiencia la monohidrogenación selectiva de la imida **1** a la ω -hidroxilactama **2**. No obstante, cabe destacar que, en presencia de cualquiera de los disolventes evaluados la selectividad observada hacia la formación de **2** fue excelente, poniendo de manifiesto la eficiencia del sistema catalítico basado en nanoagregados de plata soportados sobre una matriz de

alúmina, [Ag(4.2%)/Al₂O₃], para promover la formación de **2**. Es interesante señalar que, a pesar de utilizar alcoholes como disolventes, en ningún caso se obtuvo el producto correspondiente a la alcoxilación de la posición C3 de la lactama. La formación de este tipo de productos se había optimizado y generalizado en dos trabajos publicados por el grupo de Prof. Beller en los años 2016 y 2017.^{43,44} En concreto en estas publicaciones se reporta el desarrollo de dos protocolos catalíticos basados en el empleo de sistemas metálicos homogéneos con carácter ácido para llevar a cabo la funcionalización reductiva de imidas cíclicas, en los cuales se emplea MeOH u otros alcoholes como nucleófilos para obtener el producto funcionalizado en posición C3 de la lactama. Curiosamente, en nuestro caso, el sistema catalítico heterogéneo, [Ag(4.2%)/Al₂O₃], constituido por nanoagregados de Ag estabilizados sobre una superficie de alúmina en la cual los centros de Al³⁺ presentes tienen carácter de ácido Lewis, es capaz de generar selectivamente la ω -hidroxilactama **2**, con un estado de oxidación tipo aldehído, empleando metanol como disolvente.

Tras comprobar que el sistema catalítico [Ag(4.2%)/Al₂O₃], empleando metanol como disolvente, generaba excelentes rendimientos de hidroxilactama **2** a 90 °C y 40 bares de H₂ con una selectividad total (ver **Tabla 5.1.**, entrada 8), quisimos estudiar la influencia que tenían la temperatura de reacción y la presión de hidrógeno empleadas en la actividad catalítica del nanomaterial (**Tabla 5. 2.**). Manteniendo una presión de hidrógeno de 40 bares, una disminución de la temperatura de reacción hasta los 70 °C generó una caída en el rendimiento de **2** hasta el 66% en comparación con el 92% obtenido a 90 °C (**Tabla 5. 2.**, entrada 2, comparar con entrada 1). Análogamente, una disminución de la presión de hidrógeno a 30 y 20 bares, manteniendo fija la temperatura de reacción en 90 °C, generó también un claro descenso en el rendimiento de **2** obtenido (75% y 65%, respectivamente, **Tabla 5. 2.**, entradas 3 y 4). Por lo tanto, pudo establecerse que el sistema catalítico [Ag(4.2%)/Al₂O₃] genera el mejor rendimiento de ω -hidroxilactama **2** a partir de la hidrogenación de **1** empleando 90 °C y 40 bares de H₂.

Tabla 5. 2. Estudio de la influencia de la presión y temperatura de reacción en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) en presencia del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃].



Entrada ^a	p H ₂ (bar)	T (°C)	Conv. 1 (%) ^b	2 (%) ^b	3 (%) ^b	Sel. 2 (%) ^b
1	40	90	92	92	-	>99
2	40	70	66	66	-	>99
3	30	90	75	75	-	>99
4	20	90	65	65	-	>99

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μ L), y MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 14 h. ^bLa conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **3**, y la selectividad a **2** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

5.3.2. Optimización de las propiedades catalíticas del sistema [M/soporte]

Tras evaluar las distintas condiciones de reacción empleadas para la hidrogenación de la imida **1** a la hidroxilactama **2** en presencia del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃], en este punto de la tesis doctoral, quisimos estudiar de forma sistemática la influencia que tendría la composición del sistema [M/soporte], tanto variando la naturaleza del metal y del soporte, el tratamiento térmico aplicado en la síntesis o la carga metálica presente, en la obtención de **2** a partir de la monohidrogenación de **1**. Junto a los experimentos catalíticos, se llevó a cabo un proceso de caracterización exhaustivo de los materiales, que, junto con la realización de estudios cinéticos, sirvieron para tratar de comprender el proceso de la manera más fundamental posible. Para una información más específica acerca de la síntesis de los distintos materiales [M/soporte] incluidos en el estudio consultar la Sección 5.5.1.2.

5.3.2.1. Estudio de la influencia de la naturaleza del metal en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [M(x%)/Al₂O₃]

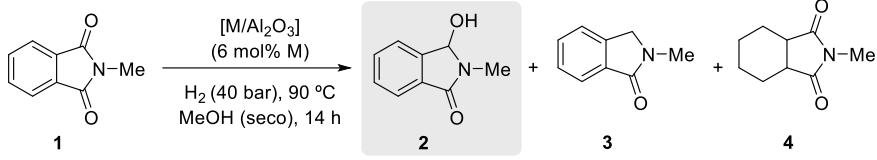
En este subapartado de la tesis, quisimos comprobar como afectaba la naturaleza del metal constituyente del sistema [M(x%)/Al₂O₃] en la reacción de hidrogenación de **1**. Con este fin, a parte del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] ya presentado, se prepararon diversos materiales de tipo [M(x%)/Al₂O₃] basados en nanoagregados metálicos estabilizados sobre una matriz de alúmina, en los cuales M era un metal con conocida tendencia para

promover la activación de hidrógeno molecular (M = Pd, Pt, Fe, Co, Ni y Cu).^{10, 42, 44-50} Todos los materiales se sintetizaron haciendo uso de la metodología de impregnación húmeda descrita en el capítulo anterior. En concreto, se impregnaron 0.4 mmoles de precursor metálico en 1 g de γ -Al₂O₃, utilizando 50 mL de acetona. Una vez finalizada la etapa de impregnación, el sólido resultante fue molturado y calcinado bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min. Previamente a su evaluación como catalizadores en la hidrogenación de **1**, el contenido metálico real de cada uno de los materiales se determinó mediante la técnica de ICP-AES.

La **Tabla 5.3.** muestra el porcentaje en peso metálico teórico y real, medido por ICP-AES, para cada uno de los materiales [M(x%)/Al₂O₃] preparados y los resultados catalíticos obtenidos en la reacción de hidrogenación de **1** bajo las condiciones de reacción optimizadas previamente para el sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (6 mol% metal, 90 °C, 40 bares de H₂). Es importante remarcar que, en todos los casos, el contenido metálico real determinado por ICP-AES resultó muy similar al teórico esperado, lo que confirma la robustez del método de síntesis empleado. Como se observa en la tabla, tras 14 h de reacción, la hidrogenación de **1** en presencia de los sistemas [M(x%)/Al₂O₃] siendo M = Pt y Pd (metales nobles), mostró una pérdida notable tanto de la actividad como de la selectividad hacia la formación de **2** en comparación con el sistema de plata (**Tabla 5.3.**, entradas 2 y 3 vs entrada 1). Cabe resaltar que, con el empleo de los materiales [Pt(7.2%)/Al₂O₃] y [Pd(4.1%)/Al₂O₃], el producto principal de reacción obtenido en la hidrogenación de **1** fue la hexahidroftalimida **4**, mostrando por tanto, una baja selectividad hacia la activación del enlace (C=O) en presencia del anillo aromático de la ftalimida **1**. Finalmente, en presencia de nanomateriales [M(x%)/Al₂O₃] basados en metales no nobles como Fe, Co, Ni y Cu, la hidrogenación de **1** no dio lugar a la formación de ningún producto (**Tabla 5.3.**, entradas 4-7)

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

Tabla 5. 3. Estudio de la influencia del metal en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [M(x%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).



Entrada ^a	[M]	M (%) teórico	M (%) ^b real	Conv. 1 (%) ^d	2 (%) ^d	3 (%) ^d	4 (%) ^d	Sel. 2 (%) ^d
1	Ag	4.1	4.2	92	92	-	-	>99
2	Pt	7.2	6.7	36	-	4	32	-
3	Pd	4.1	3.6	78	38	-	40	49
4	Fe	2.2	2.2	-	-	-	-	-
5	Co	2.3	2.6	-	-	-	-	-
6	Ni	2.3	2.2	-	-	-	-	-
7	Cu	2.5	1.8	-	-	-	-	-

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [M(x%)/Al₂O₃] (6 mol% M), *n*-dodecano (20 μ L), y MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 14 h. ^bEl contenido metálico del nanomaterial después del proceso de calcinación en flujo fue determinado mediante ICP-AES. ^cLa conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3** y **4**, y la selectividad a **2** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

El análisis de rayos X en polvo de los distintos materiales [M(x%)/Al₂O₃] y del soporte alúmina se muestra en la **Figura 5. 3**. Curiosamente, el sistema más activo y selectivo para promover la formación de **2** a partir de la hidrogenación de **1**, [Ag(4.2%)/Al₂O₃], es el único material que muestra picos de difracción distintos a los del propio soporte. Esto podría estar indicando que tras el tratamiento de calcinación bajo flujo de aire a 500 °C todos los demás sistemas contienen especies metálicas altamente dispersas y de un tamaño de partícula cristalina < 5 nm. En el caso de [Ag(4.2%)/Al₂O₃], se observan picos de difracción correspondientes a planos cristalográficos atribuibles a nanopartículas de Ag⁰ en empaquetamiento cúbico centrado a las caras e índices de Miller de (111) a 38 °, (200) a 44 °, (220) a 64 °, y (222) a 81 ° (JCPDS No. 04-0783).⁵¹⁻⁵³ Adicionalmente, aplicando la ecuación de Scherrer se pudo determinar para este sistema un tamaño de cristal cercano a los 33 nm.

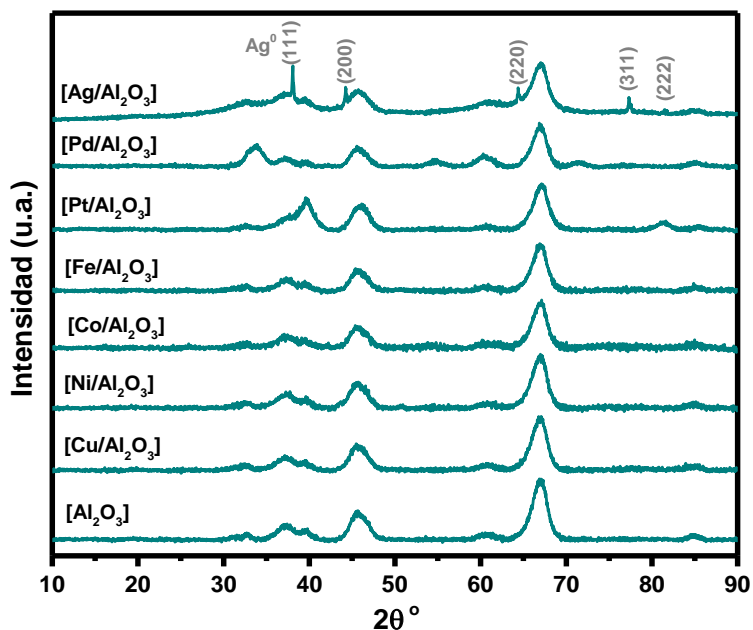


Figura 5. 3. Patrones de difracción de rayos X de los materiales [M(x%)/Al₂O₃] (M = Ag, Pd, Pt, Fe, Co, Ni y Cu). Se detecta la presencia de los planos cristalinos con índices de Miller (111), (200), (220), (311) y (222) atribuibles a especies de Ag metálica (JCPDS No. 04-0783).⁵¹⁻⁵³

5.3.2.2. Estudio de la influencia de la naturaleza del soporte en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [Ag(x%)/soporte]

Tras comprobar la mayor eficiencia del sistema [Ag/Al₂O₃] para promover la formación de **2** a partir de la hidrogenación de **1** en comparación a los otros materiales [M(x%)/Al₂O₃] evaluados, decidimos estudiar el efecto que tendría sobre la actividad catalítica del sistema la naturaleza del soporte empleado. Con esta finalidad, siguiendo el mismo procedimiento de síntesis empleado hasta ahora, se preparó una serie de materiales de tipo [Ag/soporte] constituidos por especies de Ag estabilizadas sobre soportes sólidos con propiedades superficiales diversas. El análisis del contenido real de plata medido por la técnica ICP-AES (**Tabla 5. 4.**), mostró que en todos los casos el porcentaje de plata presente se situaba alrededor de entre un 4 y 5%, siendo por tanto muy próximo al esperado teóricamente.

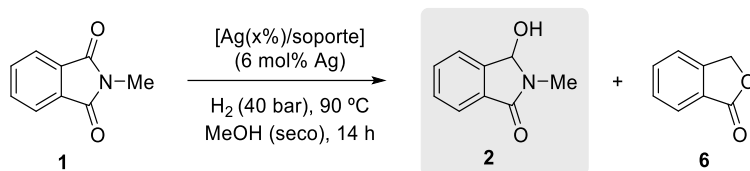
A continuación, se evaluaron catalíticamente estos materiales y, una vez transcurridas las 14 h de reacción (a 90 °C y 40 bar de H₂), se comprobó que el empleo de sistemas heterogéneos de plata basados en óxidos metálicos con entidades superficiales de diversa acidez como TiO₂, SiO₂ y Nb₂O₅ generaba peores resultados catalíticos en comparación con los obtenidos con el sistema basado en alúmina (**Tabla 5. 4.**, comparar entrada 1 con

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

entradas 2-4). Entre ellos, cabe resaltar que el material [Ag(4.8%)/TiO₂] dio lugar a una elevada conversión de **1** (85%), pero con una selectividad hacia **2** del 89%, ya que se detectaron pequeñas cantidades de ftalida **6** proveniente de una rotura C-N seguida de ciclación (9%, **Tabla 5. 4.**, entrada 2),¹⁰ mientras que los materiales basados en SiO₂ y Nb₂O₅ no resultaron activos o dieron lugar a conversiones bajas. Por otro lado, la hidrogenación de la imida **1** en presencia de materiales de plata depositada sobre óxidos de naturaleza anfótera tales como el ZrO₂, ZnO y CeO₂ (**Tabla 5. 4.**, entradas 5-7) mostró conversiones pobres para los dos primeros (21% y 23%, respectivamente), aunque con una completa selectividad hacia la generación de la ω -hidroxilactama **2** (**Tabla 5. 4.**, entradas 5 y 6). En el caso del sistema basado en CeO₂ como matriz, no se observó actividad alguna (**Tabla 5. 4.**, entrada 7). Finalmente, el empleo de un soporte de naturaleza inerte como la hidroxiapatita (HAP) generó un sistema de plata totalmente inactivo para la hidrogenación de la imida **1** (**Tabla 5. 4.**, entrada 8).

A la vista de los resultados observados al modificar la naturaleza de la matriz sólida que constituye el sistema de plata soportado, pudimos concluir que las propiedades fisicoquímicas del soporte ejercen una gran influencia sobre las propiedades catalíticas del sistema. Entre todos los materiales [Ag/soporte] evaluados, ninguno de ellos mejoró los resultados obtenidos con el sistema [Ag/Al₂O₃] para la formación de **2** a partir de la hidrogenación de **1**, lo que es coherente con los resultados discutidos en el capítulo anterior en los que la alúmina también era la matriz sólida idónea.

Tabla 5. 4. Estudio de la influencia del soporte en la actividad catalítica: evaluación de sistemas de tipo [Ag(x%)/soporte] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).



Entrada ^a	[soporte]	Ag (%) real ^b	Conv. 1 (%) ^c	2 (%) ^c	6 (%) ^c	Sel. 2 (%) ^c
1	Al ₂ O ₃	4.2	92	92	-	>99
2	TiO ₂	4.8	85	76	9	89
3	SiO ₂	4	5	5	-	>99
4	Nb ₂ O ₅	4	-	-	-	-
5	ZrO ₂ ^d	4.4	21	21	-	>99
6	ZnO	5	23	23	-	>99
7	CeO ₂ ^e	4.9	-	-	-	-
8	HAP	5.1	-	-	-	-

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [Ag(x%)/soporte] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 500 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μ L), y MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 14 h. ^bEl contenido metálico del nanomaterial después del proceso de calcinación en flujo fue determinado mediante ICP-AES. ^cLa conversión de **1**, los rendimientos de **2** y **6**, y la selectividad a **2** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. ^dEl óxido metálico fue activado mediante un proceso de calcinación en flujo a 300 °C durante 5 h, con una rampa de 5 °C/min. ^eEl óxido metálico fue activado mediante un proceso de calcinación en flujo a 500 °C durante 5 h, con una rampa de 5 °C/min.

El análisis de rayos X en polvo de los nanomateriales [Ag/soporte] preparados, mostró la formación de especies cristalinas de Ag⁰ con empaquetamiento cúbico centrada en las caras para todos los soportes, excepto para el caso de SiO₂ y TiO₂, en los cuales no fue posible detectar alguna señal distinta de las correspondientes al propio soporte (**Figura 5. 4**). Mediante la aplicación de la ecuación de Scherrer, se pudieron calcular los tamaños medios de las nanopartícula de Ag⁰ presentes en cada uno de los sistemas, siendo de 33 nm para [Ag(4.2%)/Al₂O₃], 29 nm para [Ag(4.8%)/ZrO₂], 55 nm para [Ag(4%)/Nb₂O₅], 35 nm para [Ag(5%)/ZnO], 38 nm para [Ag(4.9%)/CeO₂] y 49 nm en el caso del material [Ag(5.1%)/HAP]. Como se deduce de los resultados obtenidos, el tamaño de nanopartícula metálica de plata determinado a partir del DRX en los distintos sistemas varía en función del soporte empleado, pero no podemos obtener una correlación directa entre la actividad catalítica exhibida por un determinado sólido y su tamaño de nanopartícula medio. Por ejemplo, en el caso del sistema [Ag(4%)/SiO₂], cuyo

difractograma de RX no muestra la presencia de nanopartículas de plata y, por lo tanto, nos indica que los centros metálicos de Ag se encuentran altamente dispersos (con tamaños < 5 nm) sobre la superficie, apenas mostró actividad en la reacción de hidrogenación de la imida **1** estudiada.

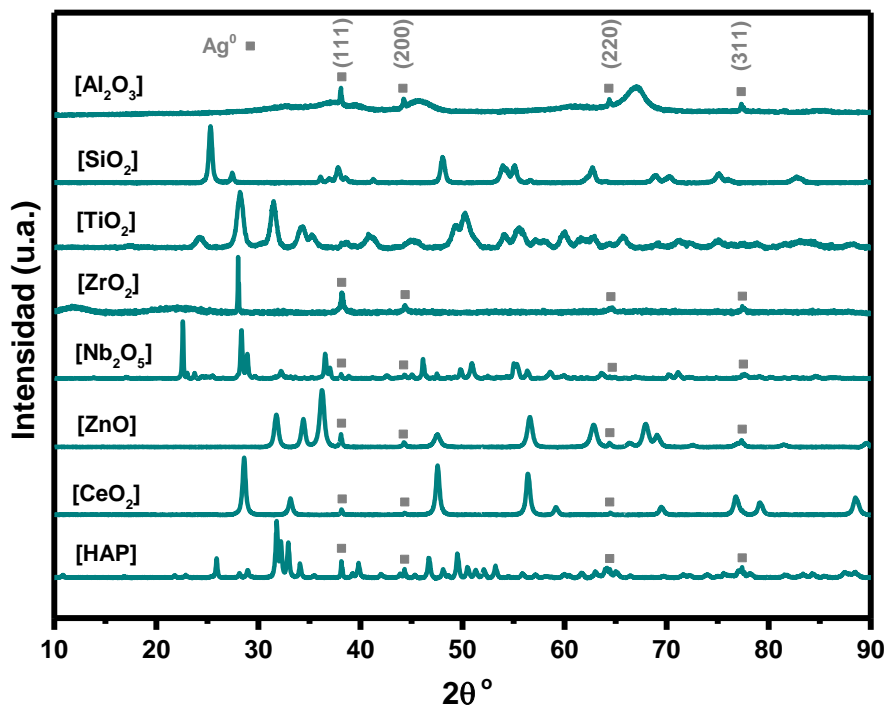


Figura 5. 4. Patrones de difracción de rayos X de los materiales [Ag/soporte]. Se observa la presencia de los planos cristalinos con índices de Miller (111), (200), (220) y (311) atribuibles a especies de Ag metálica (JCPDS No. 04-0783) (cuadrados grises).⁵¹⁻⁵³

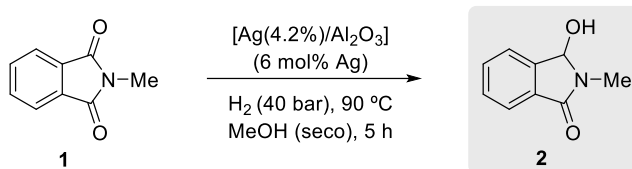
5.3.2.3. Estudio de la influencia del tratamiento térmico aplicado en la síntesis del material en la actividad catalítica del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃]

Habiendo demostrado hasta aquí que el sistema catalítico constituido por nanopartículas de Ag estabilizadas sobre una matriz de γ -Al₂O₃ resulta ser el más eficiente de entre todos los sólidos estudiados para promover la síntesis selectiva de **2** a partir de la monohidrogenación de la imida **1**, se quiso estudiar como influía en la actividad catalítica del material, la temperatura de calcinación que se aplicaba al mismo una vez finalizado el proceso de impregnación. Esta parte del proceso de síntesis en este tipo de sistemas sólidos resulta realmente importante ya que puede determinar la naturaleza de las especies expuestas en la superficie del sólido, y por lo tanto, ejercer una influencia directa en las propiedades catalíticas del mismo.⁵⁴

La **Tabla 5.5.** muestra la actividad catalítica del sistema [Ag/Al₂O₃] (4.2% Ag) en la hidrogenación de la imida **1** tras haber sido sometido a un proceso térmico de calcinación a distintas temperaturas (300, 400, 500, 600 y 700 °C). Para asegurar la reproducibilidad de dicho estudio, el *batch* de catalizador sobre el que se aplicó dicho proceso de calcinación, fue el mismo en todos los casos. Con el fin de encontrar diferencias significativas, los experimentos catalíticos comparativos realizados entre las distintas versiones del material calcinado a varias temperaturas se estudiaron a un tiempo de 5 h. Como se observa en la tabla, tras ese tiempo de reacción más corto, la actividad catalítica del sistema [Ag/Al₂O₃] aumenta ligeramente a medida que se incrementa la temperatura a la cual había sido sometido el sólido en su proceso de calcinación. Por ejemplo, cuando la temperatura de calcinación aplicada sobre el material impregnado fue de 300 °C, este generó un rendimiento de **2** del 78%, mientras que, para el caso de una temperatura de calcinación aplicada de 700 °C se pudo alcanzar hasta un 91% de hidroxilactama **2**, con una selectividad total al producto de interés en todos los casos. Considerando que la versión del material calcinado a 700 °C, generaba los mejores resultados catalíticos en la reacción de hidrogenación estudiada a 5 h, pero aún no teníamos una conversión completa de la imida **1**, intentamos expandir el estudio a temperaturas de calcinación aplicadas más altas, pero, debido a limitaciones instrumentales del horno empleado no pudo llevarse a cabo. Por lo tanto, a partir de este punto, el sistema de [Ag/Al₂O₃] seleccionado para llevar a cabo todos los estudios catalíticos posteriores fue aquel sometido a un proceso de calcinación de 700 °C en lugar de los 500 °C aplicados hasta este punto.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

Tabla 5. 5. Estudio de la influencia de la temperatura de calcinación del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] en su actividad catalítica para la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).



Entrada ^a	T. de calcinación (°C)	Conv. 1 (%) ^b	2 (%) ^b	Sel. 2 (%) ^b
1	300	78	78	>99
2	400	81	81	>99
3	500	85	85	>99
4	600	89	89	>99
5	700	91	91	>99

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a diferentes temperaturas durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μ L), y MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 5 h. ^bLa conversión de **1**, el rendimiento de **2** y la selectividad a **2** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

Una vez demostrado que un incremento en la temperatura de calcinación del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] resultaba beneficioso para sus propiedades catalíticas en la hidrogenación de **1** a **2**, quisimos realizar un proceso de caracterización extenso de diversos materiales basados en la combinación [Ag/Al₂O₃] con el fin de encontrar correlaciones entre la naturaleza de las especies superficiales presentes en el sistema y las propiedades catalíticas exhibidas por el mismo. Decidimos empezar considerando el efecto que tenía la variación en la temperatura de calcinación aplicada sobre el sistema sólido en sus propiedades texturales tales como la acidez de Lewis, haciendo uso de espectroscopia de IR usando piridina como molécula sonda, o el área superficial específica, en este caso a partir del estudio de las isotermas de adsorción de N₂. Ambos parámetros son especialmente interesantes en el contexto de una aplicación catalítica heterogénea en la cual las especies superficiales que componen el sistema influyen directamente en la actividad catalítica sobre el proceso estudiado.

En el capítulo anterior, pudo comprobarse como la deposición de nanoagregados de Ag sobre la superficie de la γ -Al₂O₃, se traduce en una disminución de la acidez de Lewis del nanomaterial en comparación con la acidez de la propia matriz soporte. Probablemente esto se deba a la formación de algún enlace (Ag-O-Al) entre los átomos de plata y los sitios Al³⁺ expuestos. Tal y como se señaló en el capítulo anterior, la interacción entre los centros de Lewis presentes en la superficie del sólido y el grupo (C=O) de la imida, es un

factor importante en el proceso de hidrogenación estudiado. Sin embargo, cuando se estudió la acidez de Lewis superficial de los nanomateriales [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinados a 300, 500 y 700 °C, a través del análisis de los procesos de adsorción/desorción de piridina mediante espectroscopia de IR (Pir-FTIR) (μmol de piridina desorbidos/g de material), no se pudo encontrar una correlación directa entre la temperatura de tratamiento térmico aplicado en el proceso de calcinación del sistema, y la naturaleza y/o densidad de los centros ácidos presentes (**Figura 5. 5**). El sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinado a 300 °C, muestra una densidad de sitios débiles, medios, fuertes y totales (113, 14, 10 y 137 μmoles piridina/g respectivamente), menores que la versión del material calcinado a 500 °C (113, 39, 19 y 171 μmoles piridina/g) pero a la vez superiores a los medidos en el sistema calcinado a 700 °C (94, 29, 13 y 135 μmoles piridina/g). Cabría esperar que los materiales calcinados a mayor temperatura presentaran una mayor acidez de Lewis superficial causada por una mayor deshidroxilación superficial. Sin embargo, el material calcinado a 700 °C, que fue el sistema que mostró las mejores propiedades catalíticas para la hidrogenación de **1** a **2**, mostró el menor número de centros ácidos totales. De hecho, cuando la acidez superficial detectada en el material [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinado a 700 °C se compara con aquella obtenida tras someter el soporte γ -Al₂O₃ (sin contener plata) a la misma temperatura, se puede observar como la impregnación de Ag sobre la γ -Al₂O₃ provoca una disminución de todo tipo de centros ácidos (débiles, medios y fuertes), manifestando la gran influencia que tiene la deposición de los centros de plata en la disminución de los sitios ácidos del soporte componente del sistema. Estas observaciones indican que el factor clave que explica la alta eficiencia catalítica de este material respecto a los calcinados a otras temperaturas no es su acidez.

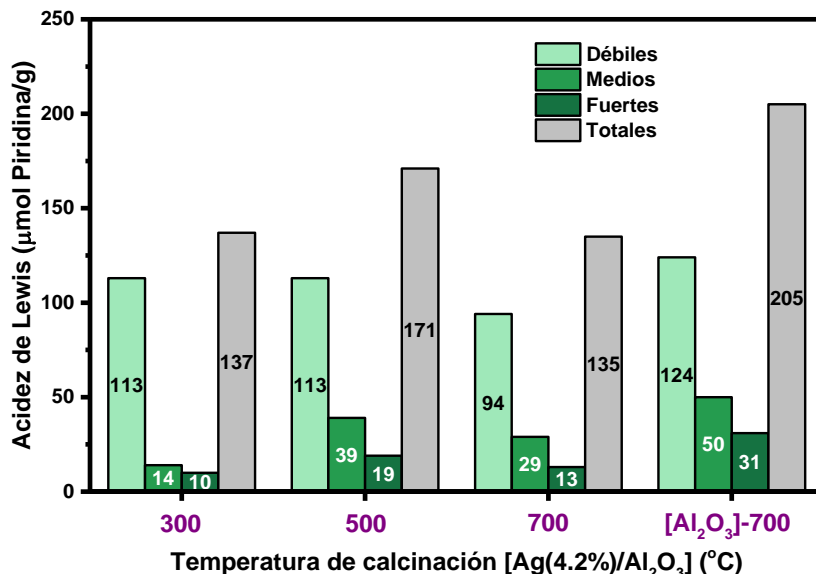


Figura 5. 5. Análisis de la densidad y naturaleza de los sitios ácidos de Lewis presentes en los materiales de tipo $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinados a diferente temperatura (300, 500 y 700 $^{\circ}\text{C}$). También se muestran los resultados de la γ - Al_2O_3 soporte calcinada a 700 $^{\circ}\text{C}$. Los datos han sido obtenidos mediante el estudio de IR de la región de piridina quimisorbida sobre centros ácidos de Lewis (1445 cm^{-1}) siguiendo ciclos de adsorción y desorción de piridina a diferentes temperaturas. En función de la temperatura a la cual se desorbe la piridina la fuerza del centro de Lewis se clasifica: 150 $^{\circ}\text{C}$ (sitios débiles), 250 $^{\circ}\text{C}$ (sitios medios) y 350 $^{\circ}\text{C}$ (sitios fuertes). También se representa el total de centros ácidos de Lewis como suma de las tres contribuciones.

Adicionalmente, mediante el estudio de las isotermas de adsorción de N_2 a baja temperatura se obtuvo el área superficial específica a partir del método BET, así como el tamaño de poro empleando el método BJH, para los materiales de tipo $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinados a 300, 500 y 700 $^{\circ}\text{C}$ (Tabla 5. 6., entradas 1-3). Los distintos materiales mostraron valores similares de área BET (entre 168 y 175 m^2/g) y diámetro de poro medio (entre 105 y 110 Å), por lo que no pudimos considerarlo un factor determinante en las propiedades catalíticas exhibidas por cada sistema. Además, el área superficial específica medida para la γ - Al_2O_3 calcinada a 500 $^{\circ}\text{C}$ (179.4 m^2/g) disminuyó hasta los 174.7 m^2/g para el material $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinado a la misma temperatura debido a la presencia de los centros de plata soportados en la matriz (Tabla 5. 6., comparar entradas 4 con 2).

Tabla 5. 6. Propiedades fisicoquímicas de los materiales tipo [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinados a diferentes temperaturas.

Entrada	T. de calcinación (°C)	BET (m ² /g) ^a	Diámetro medio de poro (Å) ^b
1	300	170.54	105.1
2	500	174.7	109.7
3	700	168.01	106.8
4	500-Al ₂ O ₃	179.4	119.8

^aValores experimentales calculados a partir de las isotermas de adsorción de N₂, basadas en el método Brunauer-Emmet-Teller (método BET). ^bValores experimentales del diámetro medio de poro basadas en Barret-Joiner-Halenda (BJH).

El estudio de difracción de rayos X en polvo para los sistemas [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinados a 300, 500, 600 y 700 °C se muestra en la **Figura 5. 6.** Como se puede observar, para los sistemas calcinados a 300, 500 y 600 °C fue posible discernir la existencia de nanopartículas cristalinas de Ag⁰ soportadas en la superficie de la γ -Al₂O₃ matriz (**Figura 5. 6.**, cuadrados grises).⁵¹⁻⁵³ Mediante el empleo de la ecuación de Scherrer, se pudo determinar que para el material calcinado a 300 °C las nanopartículas cristalinas de plata presentaban un tamaño medio de 44 nm, mientras que para el material calcinado a 500 °C su tamaño medio era de 33 nm y para el material tratado a 600 °C, aunque se detectó la presencia de nanopartículas de plata metálica, no fue posible calcular adecuadamente su tamaño. Es muy interesante que el sistema más activo, calcinado a 700 °C, dio lugar al patrón de difracción de rayos X de la γ -Al₂O₃ soporte, indicando la no existencia de nanopartículas de plata mayores a los 5 nm, y por tanto, confirmando una gran dispersión de dichos centros a lo largo del soporte. Estos experimentos nos hicieron considerar que la mayor actividad catalítica mostrada por el material [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinado a 700 °C pueda ser atribuida tanto a la presencia de una mayor densidad de sitios metálicos de Ag dispuestos a lo largo de superficie (gran dispersión), como a una menor cantidad de sitios Al³⁺ accesibles, que den lugar a una menor acidez superficial de Lewis. Cabe destacar aquí que, generalmente, durante el proceso de síntesis de sólidos nanoestructurados de este tipo, un aumento de la temperatura del proceso térmico aplicado suele ir asociada a un incremento del tamaño de las nanopartículas metálicas que componen el sistema. En nuestro caso, estamos observando justamente la tendencia contraria.

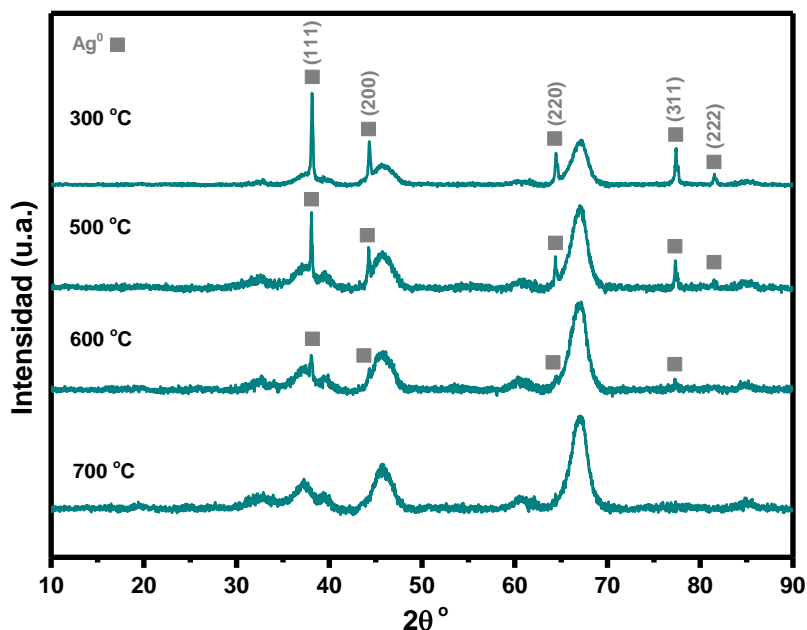


Figura 5. 6. Patrones de difracción de rayos X de los materiales [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinados a diferentes temperaturas. Se detecta la presencia de los planos cristalinos con índices de Miller (111), (200), (220), (311) y (222) atribuibles a especies de Ag metálica (JCPDS No. 04-0783).⁵¹⁻⁵³

La espectroscopia UV-Vis de reflectancia difusa constituye una técnica muy interesante para obtener información rápida y valiosa acerca de la naturaleza de los estados de oxidación de las especies superficiales de Ag y el grado de dispersión de las mismas en materiales sólidos.⁵⁵⁻⁵⁷ En la literatura, se diferencian entre tres y cuatro tipos de especies de Ag en función de la longitud de onda a la cual se observa la señal de absorbancia en UV. Cuando únicamente se consideran tres tipos de entidades, la primera de ellas corresponde a especies de Ag⁺, en las cuales, se detecta la transición de transferencia de carga de O²⁻ a la Ag⁺ y aparece a valores < 250 nm. Entre 250 y 390 nm, suelen identificarse clústeres de Ag_n^{δ+} (n ≤ 8), de diferentes tamaños y estados de oxidación, y finalmente, la presencia de señales a longitudes de onda > 390 nm suele atribuirse a la absorción de resonancia plasmónica superficial característica de nanopartículas de Ag⁰. En algunos casos, los autores diferencian entre especies de Ag⁰ de diferentes tamaños en esta región, ya que, mientras que los clústeres dispersos de Ag⁰ (Ag_n⁰) se sitúan en el rango de 350-400 nm, la presencia de señales de absorción a valores de longitud de onda > 400 nm se atribuye a la presencia de nanopartículas de Ag⁰ más agregadas.⁵⁸

La **Figura 5. 7.** muestra los resultados obtenidos en el análisis de espectroscopia UV-Vis reflectancia difusa de los materiales de [Ag(4.2%)/Al₂O₃] calcinados a las temperaturas

de 300, 500 y 700 °C. En todos ellos, se observa una banda con picos atribuibles a especies superficiales de Ag⁺, Ag_n^{δ+} y Ag_n⁰, pero en ningún caso se observan señales características de nanopartículas de Ag⁰. Mientras que el sólido de plata calcinado a 300 °C mostró una banda entre 200 y 300 nm sin ningún máximo claramente discernible, los sistemas calcinados a mayores temperaturas (500 y 700 °C) mostraron picos a 215, 228, 259 y 380 nm. Es interesante remarcar que se observó un aumento en la intensidad de la señal registrada a medida que se incrementaba la temperatura del tratamiento de calcinación del sistema. Si se relacionan estos resultados con los comentados previamente a partir de la técnica de DRX en polvo, puede proponerse que a medida que se aumenta la temperatura de calcinación del sistema desde los 300 °C hasta los 700 °C, se favorece la dispersión de los centros activos de Ag a lo largo de la γ -Al₂O₃. De hecho, como ya vimos en el análisis DRX de los materiales calcinados a distintas temperaturas no se pudieron detectar especies cristalinas de plata metálica en el material calcinado a 700 °C (ver **Figura 5.6.**), y en su análisis de espectroscopía UV-Vis reflectancia difusa, se observa un aumento de la cantidad de centros metálicos de Ag⁺ superficiales. Aquí es relevante remarcar que la técnica de espectroscopía UV-Vis RD y la técnica de DRX, nos están proporcionando información complementaria sobre la caracterización de nuestros nanomateriales. Mientras que con el empleo de la primera, se alcanzan las capas más superficiales de la muestra llegando a una profundidad máxima de 10-20 nm (aproximadamente 50 capas atómicas), la difracción de rayos X en polvo llega a profundidades del material mucho mayores (entre 1 y 5 μ m) y únicamente ofrece información acerca de la existencia de especies cristalinas > 3-4 nm.⁵⁹ Con todos estos resultados, podríamos proponer que en nuestros materiales basados en especies de plata depositadas sobre una matriz de alúmina, entidades tipo clúster metálico de plata con diferentes estados de oxidación tal vez se encuentren rodeando nanopartículas más grandes de Ag⁰, las cuales disminuyen en tamaño al aumentar la temperatura de tratamiento en la etapa de calcinación del sistema.

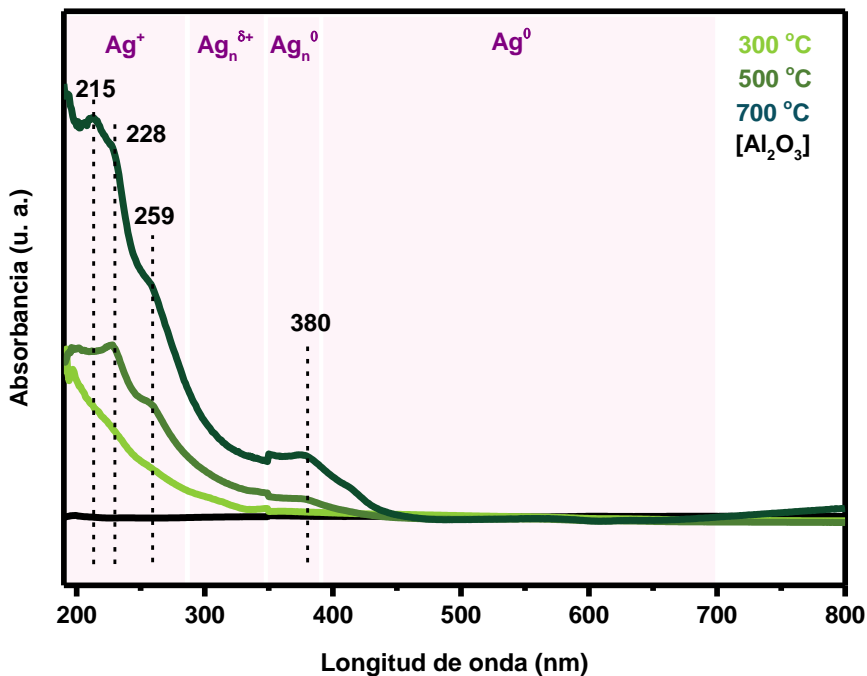


Figura 5. 7. Espectros de UV-Vis reflectancia difusa de los materiales tipo $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinados a diferentes temperaturas (300, 500 y 700 °C). La línea negra hace referencia a la γ - Al_2O_3 calcinada a 700 °C.

En este punto, pasamos a estudiar la naturaleza estructural y morfológica de los sistemas de tipo $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinados a diferentes temperaturas (300, 500 y 700 °C) empleando la técnica de microscopía electrónica de transmisión de barrido de alta resolución de campo oscuro anular de alto barrido (HAADF-HRSTEM). En el análisis mediante microscopio electrónico de las muestras calcinadas a distintas temperaturas, se detectaron nanoagregados de plata de entre 1 y 10 nm indicando un alto grado de dispersión en todos ellos (**Figura 5. 8.**). En los tres materiales estudiados se observó un tamaño medio de nanopartícula muy similar de alrededor 2.1 nm (tras considerar más de 200 medidas distintas y ajustar los resultados a una distribución Gaussiana). No obstante, tras llevar a cabo un análisis más detallado de las nanopartículas detectadas con tamaños > 4 nm, pudo correlacionarse que un incremento en la temperatura de calcinación del material $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ origina una distribución más estrecha en el tamaño de las especies metálicas medidas (centrada en 2.2 nm), siendo el material calcinado a 700 °C, aquel que muestra una menor contribución de nanopartículas de tamaño superior a 4 nm.

Por lo tanto, como conclusión hasta este punto podemos decir que un aumento de la temperatura de calcinación del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] hasta los 700 °C, genera un nanomaterial constituido por centros activos de Ag (< 4 nm y de un tamaño medio de 2.2 nm) altamente dispersos sobre la superficie de la γ -Al₂O₃, lo que puede justificar los mejores resultados catalíticos obtenidos con dicho sistema para la hidrogenación de **1** a **2**. Cabe recordar, como ya vimos, que la excelente distribución de las especies metálicas depositadas a lo largo de la matriz de alúmina en el caso del sistema tratado a 700 °C, puede ser la razón de la disminución en el valor de la acidez de Lewis superficial medida (ver **Figura 5.5.**). En principio, cuando se diseña un material nanoestructurado con la finalidad de ser empleado como catalizador eficiente en procesos de activación hidrogenativa de derivados de ácido carboxílico, una mayor acidez superficial y área externa contribuyen a generar un material más activo. Sin embargo, el hecho de que en nuestro caso el material que muestra una mayor actividad catalítica para el proceso de hidrogenación de la imida **1** a la hidroxilactama **2** no sea el que tiene la mayor acidez superficial y/o área externa podría estar indicándonos que la etapa limitante del proceso sea la activación del H₂ sobre los sitios accesibles de Ag, y que la activación del (C=O) de la imida sobre la superficie de los nanomateriales no forme parte de la etapa lenta del mecanismo.

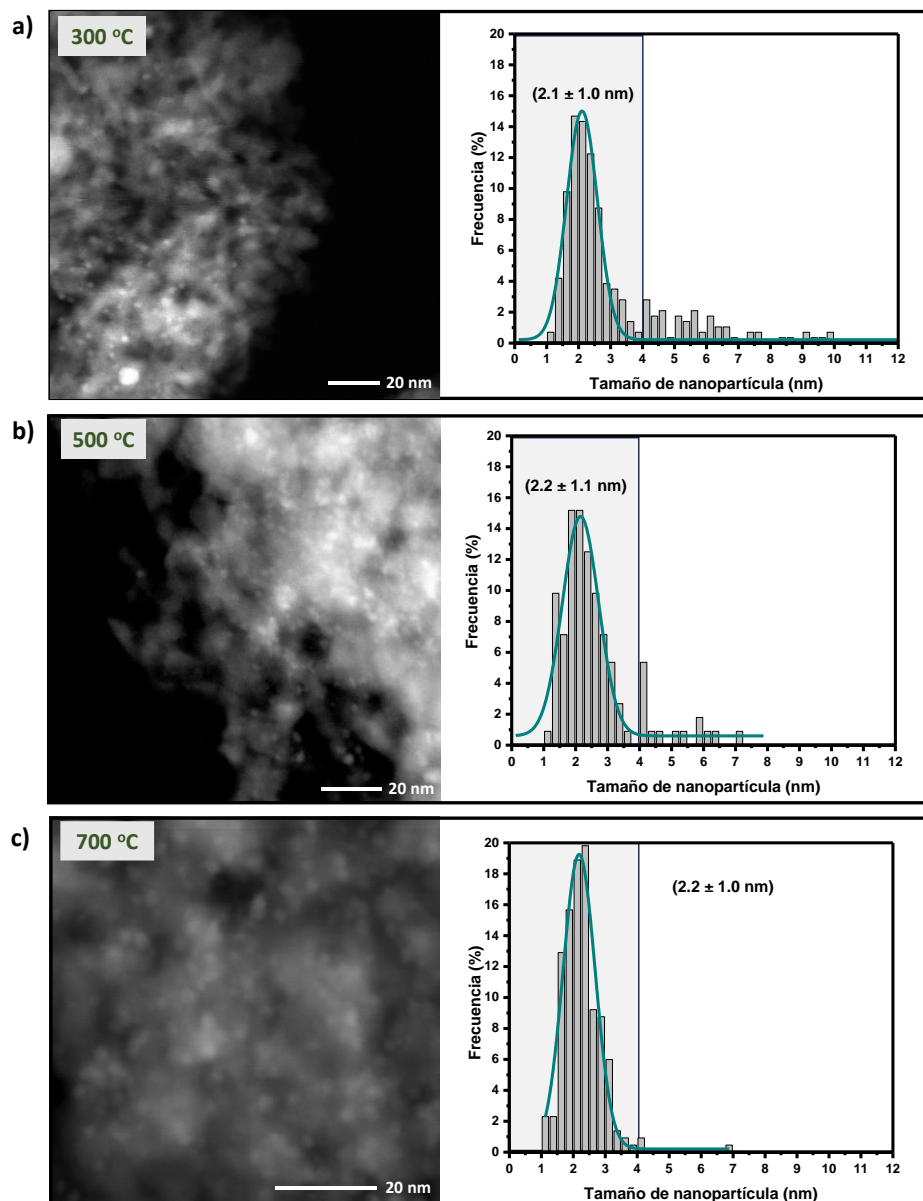


Figura 5. 8. Imágenes de HAADF-HRSTEM (izquierda) e histograma de la distribución del tamaño de nanopartículas (derecha) para los materiales de tipo $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ calcinados a diferentes temperaturas: a) 300 °C, b) 500 °C y c) 700 °C. Para la realización del histograma se analizaron más de 200 nanopartículas distintas y se ajustaron a una distribución tipo Gaussiana con el software ImageJ.

5.3.2.4. Estudio de la influencia de la carga metálica en la actividad catalítica de los materiales de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃]

Llegados a este punto del estudio, quisimos evaluar como influiría en la actividad catalítica del sistema [Ag/Al₂O₃], la variación en la carga metálica porcentual de plata que constituye el material. Con el fin de llevar a cabo este estudio se prepararon una serie de nanomateriales del tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] donde el porcentaje de plata depositado sobre la alúmina variara desde alrededor de un 1% en peso hasta un 20% en peso. Recordemos que hasta ahora habíamos estado trabajando con el sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] como material óptimo. Tras realizar el proceso de impregnación de 1 g de alúmina soporte empleando la cantidad adecuada de precursor [Ag(acac)] (en concreto 0.1, 0.2, 0.8, 1.2, 1.6 y 2.0 mmoles) y posteriormente aplicar la etapa de calcinación a 700 °C durante 3 h con una rampa de 2 °C/min, obtuvimos los materiales [Ag(x%)/Al₂O₃] con (x = 1.1, 2.4, 8.9, 12.5, 16 y 20.3) porcentajes medidos según la técnica ICP-AES. Tras sintetizar los materiales, pasamos a comparar la actividad catalítica de todos ellos junto a la del sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de la imida **1** empleando condiciones de reacción de 90 °C, 20 bares de H₂, MeOH como disolvente y manteniendo constante una cantidad de 6 mol% de Ag en todos los experimentos (**Figura 5. 9.**). Tras 16 h de reacción, los materiales [Ag(1.1%)/Al₂O₃] y [Ag(2.4%)/Al₂O₃] dieron lugar a rendimientos de **2** (76% y 75%, respectivamente), ligeramente inferiores a los obtenidos con el material [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (80% de **2**) (**Figura 5. 9.**, círculos morados). Mientras que, para los sistemas de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] siendo (x = 8.9, 12.5, 16 y 20.3), se obtuvieron rendimientos del producto **2** ligeramente superiores al obtenido con el sistema cargado al 4.2% en Ag (85, 91, 89 y 88% de **2** vs 80% de **2**) aunque sin ser diferencias demasiado significativas entre ellos. Para encontrar mayores diferencias, todos los sistemas de plata fueron de nuevo estudiados en la reacción pero a 4 h (**Figura 5. 9.**, cuadrados violeta). A estos tiempos cortos de reacción, se pudo confirmar la misma tendencia observada a 16 h, es decir, un aumento de la carga metálica de plata en el material desde 1.1% hasta 12.5% genera un incremento del rendimiento de **2** obtenido, y a partir de ese valor de carga metálica en el sistema, el rendimiento de **2** comienza a bajar de nuevo. Además, pudimos comprobar que el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] es el sistema que da lugar a los rendimientos más altos de hidroxilactama **2** tanto a 4 como a 16 h. Cabe destacar que, en todas las pruebas catalíticas, la selectividad al producto **2** fue excelente en todos los casos y no se observó ningún otro producto de reacción.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$

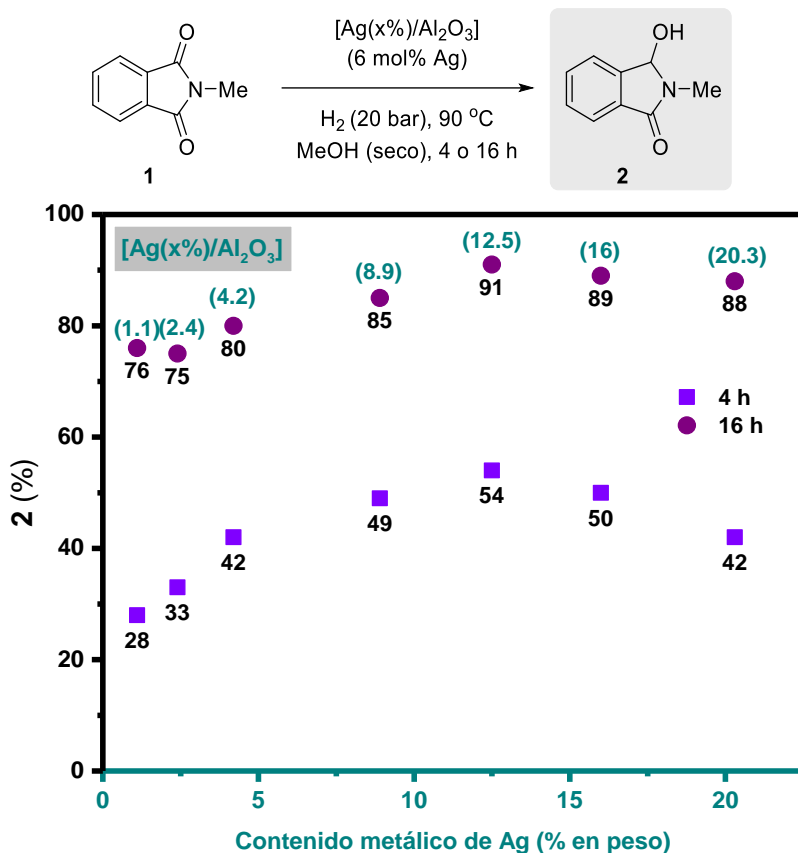


Figura 5. 9. Estudio de la influencia del contenido metálico de Ag en sistemas de tipo $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en la actividad catalítica para la hidrogenación de **1**. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), material $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (6 mol% Ag) previamente calcinado a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μL), MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 20 bar de H_2 y 90 °C durante 4 h (cuadrados violetas) o 16 h (círculos morados).

Adicionalmente, para confirmar las tendencias observadas en cuanto a la eficiencia catalítica para promover la hidrogenación de **1** a **2** llevamos a cabo también estudios cinéticos con los distintos materiales de tipo $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Tras determinar la velocidad inicial de formación de **2** (v_0 **2**) a 90 °C, 40 bares de H_2 y un 6 mol% de Ag para toda la serie de materiales $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ ($x = 2.4, 4.2, 8.9, 12.5, 16$ y 20.3) pudo corroborarse que la v_0 **2** (% **2**/min) aumentaba linealmente a medida que se incrementaba la cantidad porcentual de Ag contenida en el sistema, desde un 2.4% en peso, $[\text{Ag}(2.4\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, v_0 **2** = 0.399 %/min, hasta llegar a un valor máximo de 0.5264 %

2/min, en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (**Figura 5. 10.**, círculos morados). A partir de este porcentaje de carga en el material, un incremento del mismo hasta 16 y 20.3% (materiales [Ag(16.3%)/Al₂O₃] y [Ag(20.3%)/Al₂O₃]) dieron lugar a una disminución del valor de v_0 **2** hasta los 0.4786 y 0.4612, respectivamente. La realización de estudios cinéticos en presencia de tres materiales seleccionados ([Ag(2.4%)/Al₂O₃], [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y [Ag(20.3%)/Al₂O₃]), bajo condiciones más suaves de reacción (20 bares de H₂), confirmó la tendencia observada previamente (**Figura 5. 10.**, cuadrados violetas). Con todos los resultados catalíticos obtenidos (ver **Figuras 5.9.** y **5.10.**), podemos concluir que el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] constituye el material más eficiente para promover la hidrogenación de la imida **1** a la ω -hidroxilactama **2**.

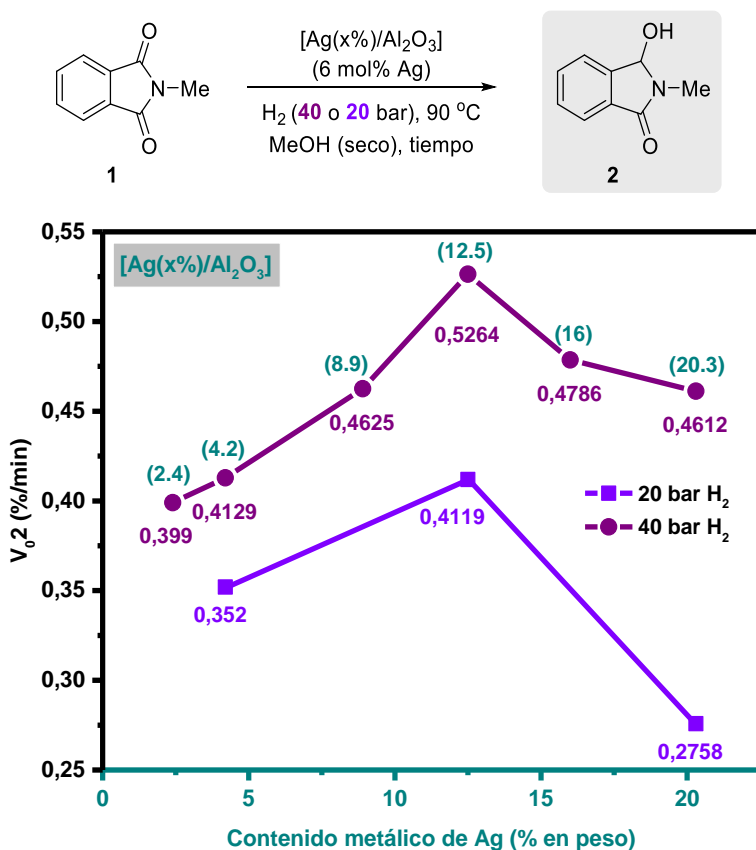


Figura 5. 10. Estudio de la influencia del contenido metálico de Ag en nanomateriales de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] en la velocidad inicial de formación de **2** a partir de la hidrogenación de **1**. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), [Ag(x%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

(60 μ L), MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (3 mL), 20 bares de H₂ (cuadros violetas) o 40 bares de H₂ (círculos morados) y 90 °C. La velocidad inicial de formación de **2**, fue calculada tomando puntos situados a conversiones de **1** por debajo del 20%.

Una vez visto que el porcentaje de carga metálica contenido en el sistema [Ag(x%)/Al₂O₃] constituía una variable con gran influencia sobre los resultados catalíticos obtenidos, en este punto, llevamos a cabo un profundo estudio de caracterización de materiales tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] seleccionados, empleando técnicas de IR-piridina, reducción con temperatura programada, difracción de RX, UV-Vis reflectancia difusa y medidas de microscopía electrónica de alta resolución con el fin de encontrar diferencias en la composición superficial de los materiales que expliquen el origen de las diferencias catalíticas observadas.

Para comenzar, la densidad y naturaleza de los centros ácidos superficiales tipo Lewis presentes en los materiales [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 0, 2.4, 4.2, 12.5 y 20.3) calcinados previamente a 700 °C, fue calculada mediante espectroscopía de IR empleando piridina como molécula sonda (**Figura 5. 11.**). Como era esperable, se observa una relación entre la cantidad de plata depositada en el material y la cantidad y naturaleza de sitios ácidos de Lewis totales cuantificados empleando esta técnica. Entre todos los materiales estudiados, el soporte γ -Al₂O₃ calcinado a 700 °C es el que muestra la mayor acidez superficial tanto en densidad de sitios ácidos totales (205 μ moles piridina/g) como en número de sitios ácidos de carácter fuerte (31 μ moles piridina/g). El sistema [Ag(2.4%)/Al₂O₃], que contiene una pequeña cantidad de Ag depositada en la matriz soporte, muestra ya una ligera disminución en la densidad de centros ácidos medida, dando un valor de 179 μ moles piridina/g, en referencia al número de centros ácidos totales. Por su parte, en el análisis del sólido que muestra las mejores propiedades catalíticas, [Ag(12.5%)/Al₂O₃], se cuantifica un efecto de disminución de centros ácidos aún más significativo, con una cantidad de centros ácidos totales correspondiente a 151 μ moles piridina/g de material. Consecuentemente, en el material [Ag(20.3%)/Al₂O₃], que es el sólido con una mayor cantidad de metal depositado sobre la γ -Al₂O₃, se detectó el menor valor de cantidad de sitios ácidos superficiales totales correspondientes a un valor de 134 μ moles piridina desorbidos/gramo de material.

Además es muy interesante analizar la cantidad de centros ácidos de carácter fuerte medidos para los sistemas [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 4.2, 12.5 y 20.3) ya que se observa un valor máximo de piridina desorbida para el caso del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en comparación con los otros dos materiales. Esta medida podría explicar que la mayor eficiencia catalítica mostrada por este material frente a los otros dos se deba, al menos en parte, a que contiene unas propiedades ácidas idóneas para promover la hidrogenación de **1** a **2**.

En este punto también se estudió el efecto de la cantidad de Ag en las formulaciones en el área superficial específica obtenida por el método BET, y el tamaño medio de poro por el cálculo BJH. Se observó, que el nanomaterial [Ag(4.2%)/Al₂O₃] presentó un área BET de 168.01 m²/g, ligeramente mayor a los 152.5 m²/g del sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃]. Por su parte, para el primero de los sólidos se determinó un tamaño medio de poro de 106.8 Å, mientras que para [Ag(12.5%)/Al₂O₃] se determinó un tamaño de 113.8 Å.

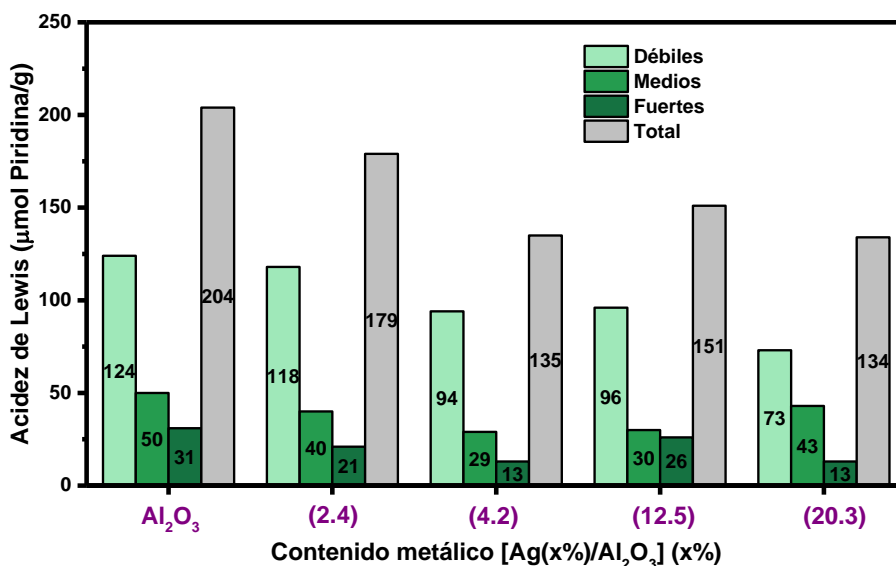


Figura 5. 11. Análisis de la densidad y naturaleza de los sitios ácidos de Lewis presentes en los materiales tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 2.4, 4.2, 12.5 y 20.3) y en la alúmina soporte, calcinados a 700 °C. El valor (x%) hace referencia al porcentaje en peso de Ag determinado mediante ICP-AES. Los datos han sido obtenidos mediante el estudio de IR de la región de piridina quimisorbida sobre centros ácidos de Lewis (1445 cm⁻¹) siguiendo ciclos de adsorción y desorción de piridina a diferentes temperaturas. En función de la temperatura a la cual la piridina es desorbida se clasifica la fuerza del centro de Lewis: 150 °C (sitios débiles), 250 °C (sitios medios) y 350 °C (sitios fuertes). También se representa el total de centros ácidos de Lewis como suma de las tres contribuciones.

Considerando lo comentado a lo largo del capítulo en relación a que la activación de hidrógeno molecular sobre los centros de plata superficiales del material pueda constituir la etapa clave del proceso estudiado, se analizaron mediante la técnica de reducción con temperatura programada el consumo de H₂ en los sistemas [Ag(4.2%)/Al₂O₃] y [Ag(12.5%)/Al₂O₃] a medida que se incrementaba la temperatura (**Figura 5. 12.**). Ambos materiales mostraron picos de consumo positivos atribuibles a la presencia de especies oxidadas de plata. Para el sistema [Ag(4.2%)/Al₂O₃] se detectaron señales de consumo de hidrógeno con máximos a 76 y 117 °C, lo que puede estar relacionado con la reducción

de oxígeno superficial en la plata, o de clústeres grandes de Ag₂O.^{58, 60} Por otro lado, en el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃], la señal detectada por esta técnica se estrechó, y únicamente se observa un pico a 80 °C. Además, en dicho material, también se detectaron consumos de H₂ a temperaturas de alrededor de 300 °C, que se atribuyen con la reducción de clústeres pequeños y bien definidos de Ag₂O, en los cuales, la gran interacción entre ellos y el propio soporte hace que sea requerida una temperatura mayor de reducción.^{58, 60}

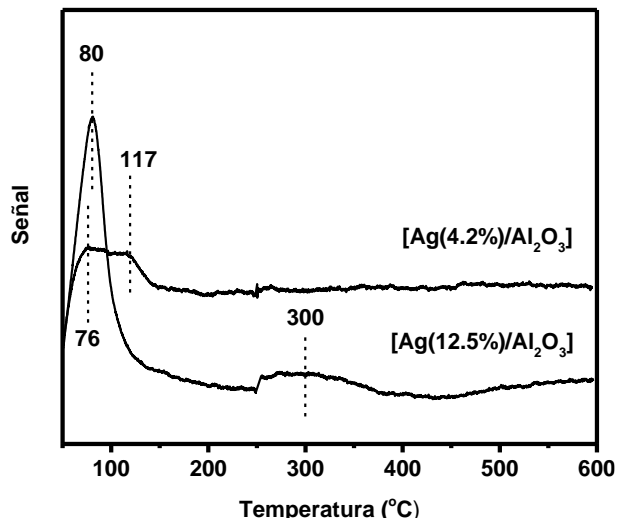


Figura 5. 12. Análisis de TPR-H₂ de los sistemas [Ag(4.2%)/Al₂O₃] y [Ag(12.5%)/Al₂O₃].

Por lo tanto, los resultados obtenidos para los sistemas [Ag(4.2%)/Al₂O₃] y [Ag(12.5%)/Al₂O₃] mediante la técnica de TPR-H₂, permiten discernir acerca de la existencia de un diferente grado de agregación de las entidades metálicas en cada uno de los materiales, lo que se desprende de las diferencias observadas en la adsorción superficial de H₂.

Para seguir con la caracterización de los sistemas tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 2.4, 4.2, 12.5, 16 y 20.3), los materiales seleccionados se estudiaron también mediante la técnica de difracción de rayos X en polvo (**Figura 5. 13.**). Como se observa en la figura, los sólidos con porcentajes de plata < 5%, [Ag(2.4%)/Al₂O₃] y [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (ver también **Figura 5.6.**), no mostraron ninguna señal adicional a la de la propia γ -Al₂O₃ soporte, indicando una alta dispersión de las especies de Ag a lo largo de la matriz. No obstante, un aumento del porcentaje de carga metálico en el material, sistemas [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 12.5, 16 y 20.3), generó la aparición de picos de difracción atribuibles a los planos cristalográficos (111), (200), (220), (311) y (222) de nanopartículas de Ag⁰ metálicas con

empaquetamiento cúbico centrado a las caras (Figura 5. 13., cuadrados grises).⁵¹⁻⁵³ Mediante el empleo de la ecuación de Scherrer, se pudo calcular un tamaño medio de las nanopartículas de plata detectables por DRX de alrededor de 34, 47 y 48 nm para los sistemas [Ag(12.5%)/Al₂O₃], [Ag(16%)/Al₂O₃] y [Ag(20.3%)/Al₂O₃], respectivamente. En los difractogramas de estos materiales aparecieron también un segundo tipo de señales atribuibles a la difracción de planos cristalográficos de especies AgAlO₂ con índices de Miller (011), (110), (121), (211) y (112) con estructura de fospita (JCPDS 21-1070) (Figura 5. 13., círculos morados).⁶¹ La formación de especies AgAlO₂ ha sido descrita en materiales con porcentajes de carga metálica de Ag >5% sobre la matriz de γ -Al₂O₃. Los autores atribuyen la presencia de estas especies cristalinas, a centros altamente dispersos en la interfaz entre las nanopartículas de Ag y la superficie de la γ -Al₂O₃, favoreciendo el anclaje de los centros metálicos de Ag, mediante el aumento de la eficiencia de las interacciones Ag-O-Al.^{62, 63}

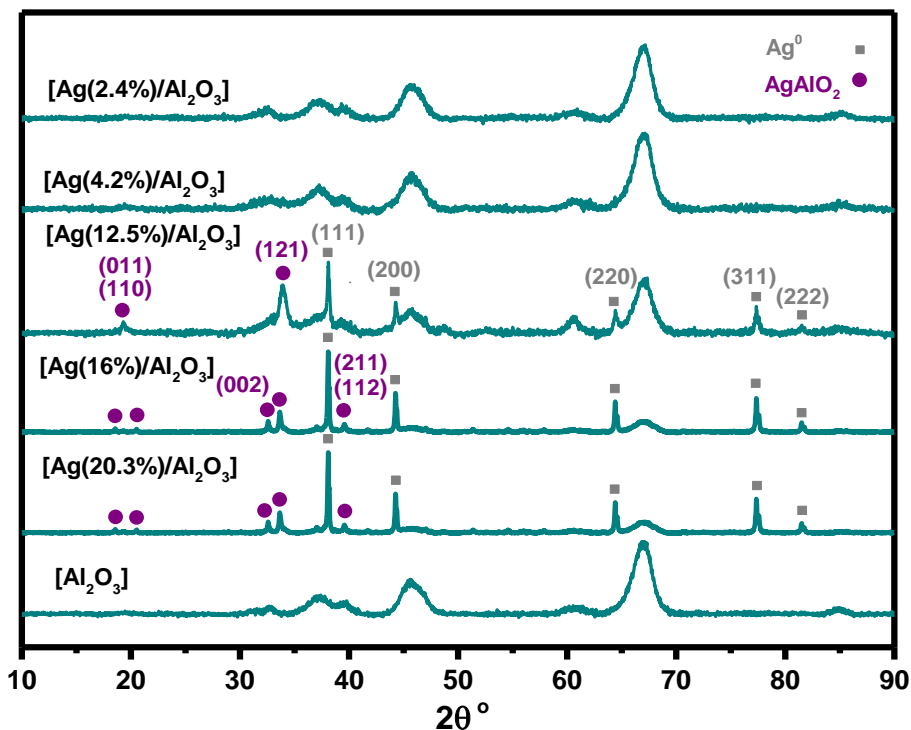


Figura 5. 13. Patrones de difracción de rayos X de los materiales [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 2.4, 4.2, 12.5, 16 y 20.3) y de la alúmina soporte, calcinados a 700 °C. Se detecta la presencia de los planos cristalinos (111), (200), (220), (311) y (222) atribuibles a especies de Ag metálica (cuadrados grises) (JCPDS No. 04-0783);⁵¹⁻⁵³ y (011), (110), (121), (002), (211) y (112) atribuibles a especies AgAlO₂ (JCPDS 21-1070).⁶¹

Con la finalidad de obtener información complementaria acerca de los estados de oxidación de las especies superficiales de Ag e intentar comprender cómo variaba la naturaleza de dichas especies en función de la composición de los nanomateriales, se llevó a cabo el estudio de espectroscopia de UV-Vis reflectancia difusa de los sólidos [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 2.4, 4.2, 12.5, 16 y 20.3, **Figura 5. 14.**). Todos los sistemas estudiados presentaron la misma banda desde 200 hasta 400 nm, con picos idénticos a los comentados con anterioridad a valores de 212, 228, 259 y 380 nm (ver también **Figura 5.7.**), indicando la presencia en superficie de entidades atómicas de Ag⁺ y clústeres con estados de oxidación y tamaños diversos, como Ag_n^{δ+} y Ag_n⁰. Resultó interesante comprobar la variación de la intensidad de la señal asociada a estas especies y su relación con lo observado en el análisis de DRX para los mismos sólidos. Para los sistemas [Ag(x%)/Al₂O₃] (x = 2.4, 4.2 y 12.5) se observó un aumento de la absorbancia de los sólidos. Sin embargo, para materiales constituidos por porcentajes de carga metálica >12.5%, sistemas [Ag(16%)/Al₂O₃] y [Ag(20.3%)/Al₂O₃], se detectó una disminución del valor de absorbancia en esta región siendo además dependiente de la cantidad de Ag depositada. Estas observaciones podrían estar relacionadas con la variación en la cantidad de centros de Ag⁺ superficiales accesibles por la luz, y por lo tanto, con la mayor agregación de las especies de Ag en materiales con mayor porcentaje de carga metálica que la del sistema óptimo [Ag(12.5%)/Al₂O₃].⁵⁸ Finalmente, la ausencia de señales a longitudes de onda > 390 nm en todos los sistemas, confirmó la ausencia de nanopartículas de Ag⁰ accesibles por la luz en la superficie de los sistemas estudiados.

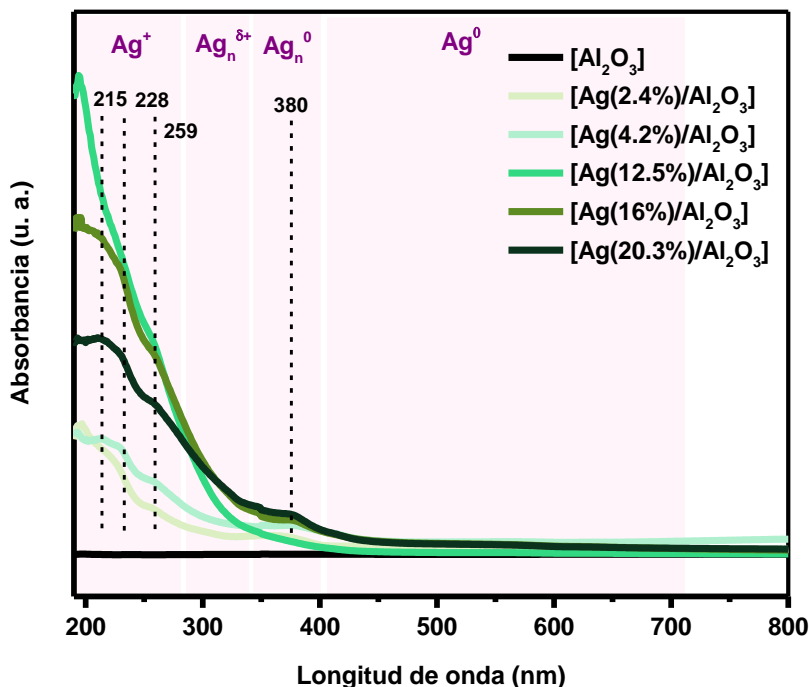


Figura 5. 14. Espectros de UV-Vis reflectancia difusa de los materiales tipo $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ ($x = 2.4, 4.2, 12.5, 16$ y 20.3) y de la alúmina soporte, calcinados a 700°C .

Las **Figuras 5.15.** y **5.16.** muestran las imágenes de microscopio electrónico obtenidas tras estudiar los sistemas $[\text{Ag}(x\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ ($x = 1.1, 2.4, 4.2, 12.5, 16$ y 20.3) mediante la técnica HAADF-HRSTEM. Para imágenes tomadas a bajos aumentos (**Figura 5. 15.**), en sistemas conteniendo bajos valores de carga porcentual de Ag, sólidos $[\text{Ag}(1.1\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{Ag}(2.4\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, se observó una alta dispersión de las entidades metálicas de plata (**Figura 5. 15.**, a-c). En el análisis de muestras con mayor contenido metálico, tales como los materiales $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, $[\text{Ag}(16\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{Ag}(20.3\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ fue posible identificar nanopartículas metálicas de Ag, cuyo tamaño y frecuencia parecía aumentar proporcionalmente con el porcentaje de carga metálica presente (**Figura 5. 15.**, d-f). De hecho, mientras que en el material $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ se observó un pequeño número de agregaciones metálicas de gran tamaño (**Figura 5. 15.**, d), en los sistemas $[\text{Ag}(16\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ y $[\text{Ag}(20.3\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ la existencia de agregados metálicos de gran tamaño fue más notable (**Figura 5. 15.**, e-f), lo que podría estar teniendo una gran relevancia en las propiedades catalíticas de los nanomateriales analizados. Aunque esta información obtenida mediante medidas de microscopio electrónico ajustaba perfectamente con las obtenidas por análisis DRX, las imágenes tomadas en el

microscopio electrónico con una mayor magnificación revelaron la presencia de una gran cantidad de nanopartículas metálicas más pequeñas y de un tamaño similar, independientemente de la cantidad de Ag presente en el material (**Figura 5. 16.**). Tras emplear el programa ImageJ y ajustar los datos de más de 200 medidas a un modelo gaussiano, en todas las muestras analizadas se pudo calcular un tamaño medio de nanopartícula entre 2.1 y 2.3 nm, a excepción del sistema más cargado en plata, [Ag(20.3%)/Al₂O₃], en el cual se observó un ligero aumento del tamaño medio de nanopartícula hasta los 2.6 nm (**Figura 5. 17.**).

Tras la interpretación de todos los datos obtenidos en la caracterización de los materiales de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] y de las propiedades catalíticas vistas para cada uno de ellos en la reacción de interés, a modo de conclusión, podríamos afirmar que el proceso de hidrogenación de **1** a **2** está sustentado por dos fenómenos principales: (1) la disociación del hidrógeno molecular promovida por los centros metálicos de Ag expuestos en superficie y (2) el incremento de la electrofilia del enlace (C=O) de la imida mediante su interacción con centros ácidos de Lewis correspondientes a átomos de Al³⁺ que forman parte de la matriz sólida. Cabe destacar además que, el hecho de que ambos tipos de centros se encuentren próximos espacialmente puede resultar clave, ya que, se trata posiblemente de un proceso que está ocurriendo de forma sinérgica en una única etapa. Entre todos los materiales [Ag(x%)/Al₂O₃] estudiados, el sistema constituido por un 12.5% en peso de Ag es el que muestra la mayor eficiencia catalítica para promover de manera efectiva la hidrogenación de la imida **1** a la ω -hidroxilactama **2**. En materiales constituidos por menores porcentajes de carga metálica, se pudo encontrar una tendencia inversa entre la acidez de Lewis de los mismos y las propiedades catalíticas observadas, manifestando que quizás la acidez Lewis del material no fuera la propiedad que juega un papel clave en cuanto al diseño de un catalizador con máxima eficiencia, siendo el proceso de activación/disociación de H₂ sobre los centros activos de Ag una etapa más determinante del proceso.

Para terminar con la discusión de este punto, cabe hacer hincapié en que una diferencia en la densidad de centros metálicos presentes en el sistema [Ag(x%)/Al₂O₃] conforme varía el valor de carga metálica depositada puede tener efectos drásticos en los resultados observados.⁵⁴ Aunque en sistemas con bajas cantidades de carga metálica de Ag exista una mayor cantidad de centros ácidos de Lewis Al³⁺, si estos se encuentran espacialmente demasiado lejos de las especies de Ag, la creación del entorno sinérgico requerido podría verse afectada y por tanto la eficiencia del sólido se vería afectada. Dicho fenómeno fue más notable a medida que disminuyó la cantidad de Ag depositada en el material [Ag(x%)/Al₂O₃], lo que explica la tendencia observada. Para sistemas tipo [Ag(x%)/Al₂O₃] constituidos por cargas relativamente altas de plata, puede ser considerado un razonamiento contrario, donde se defiende que, un exceso de centros de Ag que cubra demasiados sitios ácidos provenientes de la matriz soporte puede dar lugar

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

a materiales sin la suficiente acidez para promover el proceso de interés. Adicionalmente, como ya hemos visto por análisis DRX y HAADF-HRSTEM, se ha observado la existencia de una agregación considerable de los centros de plata en los nanomateriales [Ag(16%)/Al₂O₃] y [Ag(20.3%)/Al₂O₃], lo que puede ser otra posible causa de la disminución de sus propiedades catalíticas.

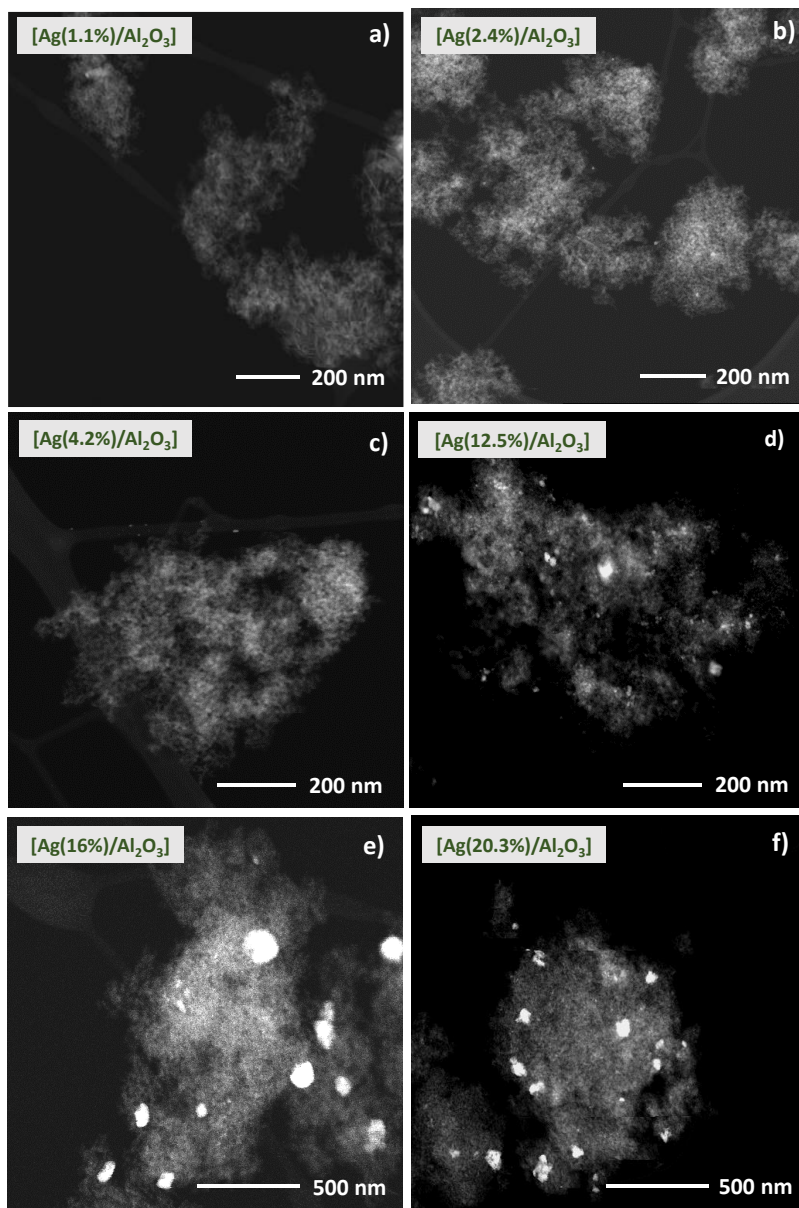


Figura 5. 15. Imágenes de HAADF-HRSTEM, entre 200 y 500 nm, para los materiales [Ag(1.1%)/Al₂O₃] (a), [Ag(2.4%)/Al₂O₃] (b), [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (c), [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (d), [Ag(16%)/Al₂O₃] (e) y [Ag(20.3%)/Al₂O₃] (f).

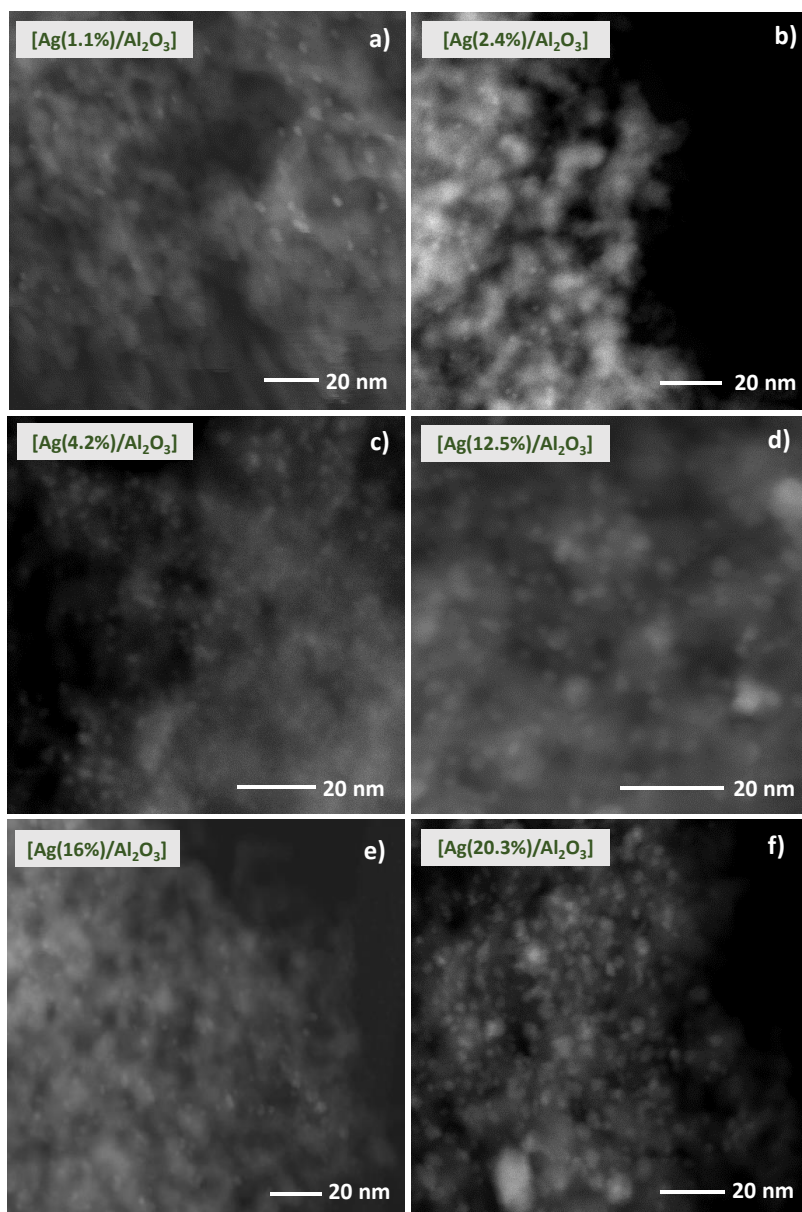


Figura 5. 16. Imágenes de HAADF-HRSTEM a 20 nm, para los materiales [Ag(1.1%)/Al₂O₃] (a), [Ag(2.4%)/Al₂O₃] (b), [Ag(4.2%)/Al₂O₃] (c), [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (d), [Ag(16%)/Al₂O₃] (e) y [Ag(20.3%)/Al₂O₃] (f).

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$

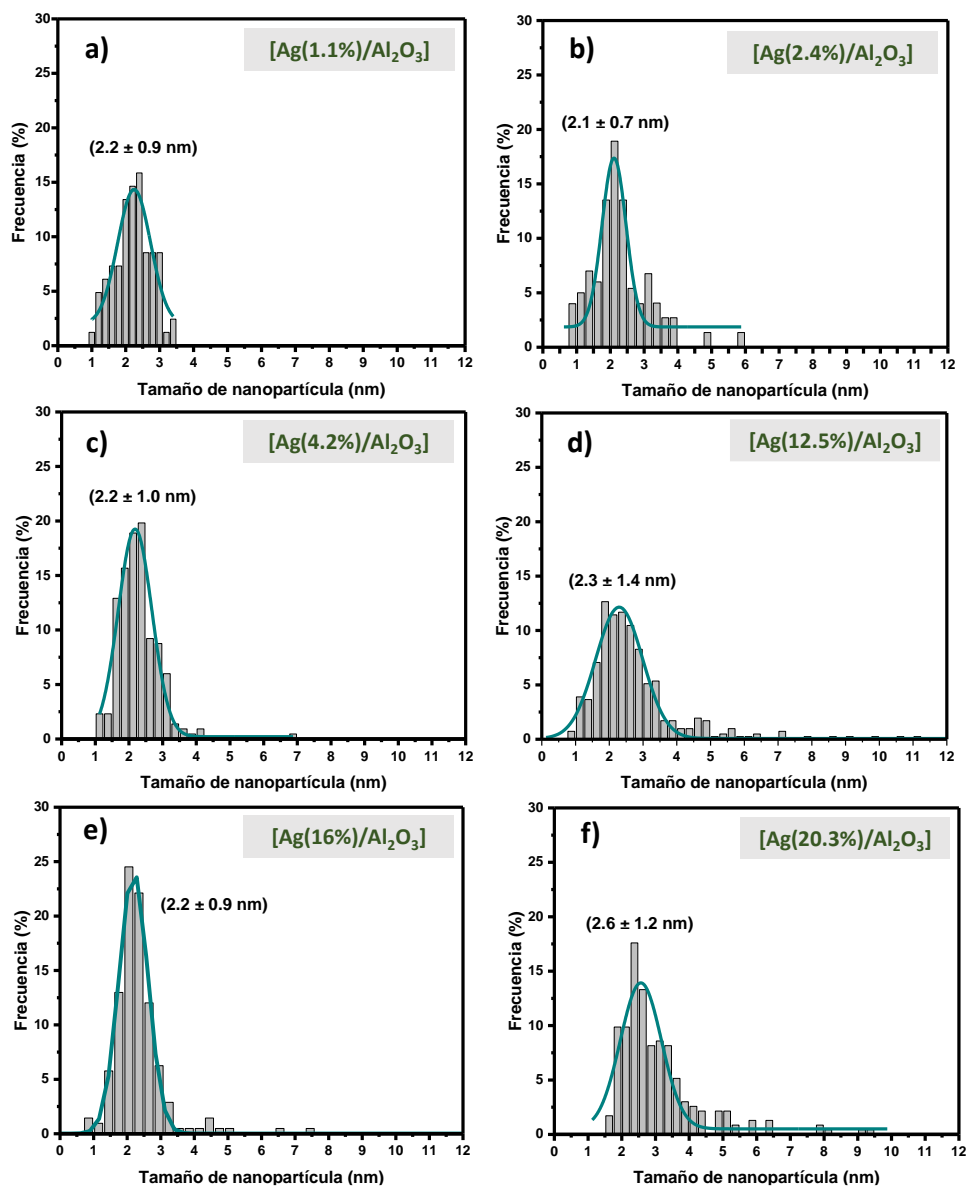


Figura 5. 17. Histogramas de la distribución de tamaños de las nanopartículas obtenidos a partir del análisis de las imágenes de HAADF-HRSTEM para los materiales $[\text{Ag}(1.1\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (a), $[\text{Ag}(2.4\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (b), $[\text{Ag}(4.2\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (c), $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (d), $[\text{Ag}(16\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (e) y $[\text{Ag}(20.3\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (f). Para la realización del histograma se analizaron más de 200 nanopartículas con el software ImageJ.

5.3.3. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]

Llegados a este punto del presente capítulo, hemos podido demostrar y racionalizar en la medida de lo posible, que el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] constituye el sistema catalítico más eficiente para llevar a cabo la hidrogenación selectiva de la imida **1** a la ω -hidroxilactama **2**. Por lo tanto, ahora estábamos interesados en estudiar la naturaleza heterogénea del sistema catalítico y evaluar la posible reusabilidad del mismo frente a varios ciclos de reacción. Para comprobar si el sistema catalítico actuaba realmente con naturaleza heterogénea, se llevó a cabo un experimento cinético para la hidrogenación de **1** en las condiciones estándar (90 °C, 40 bares de H₂ y 6 mol% de Ag), el cual se detuvo a los 30 min de reacción (controlando mediante la extracción de alícuotas a tiempos cortos de reacción y viendo que los resultados eran reproducibles respecto a los obtenidos en los experimentos cinéticos previos). Se eligió detener la reacción a 30 min dado que, según los resultados, a este tiempo de reacción, nos encontramos a conversiones de **1** inferiores al 20%, que es lo aconsejable para llevar a cabo este tipo de estudios catalíticos (**Figura 5. 18.**). Una vez alcanzado el tiempo de reacción y habiendo antes enfriado el autoclave que contenía la mezcla de reacción, esta fue transvasada a un nuevo vial, habiendo separado el sólido mediante centrifugación. A continuación, la mezcla de reacción se volvió a introducir en el autoclave y la reacción se dejó proseguir bajo las mismas condiciones hasta un tiempo de reacción total de 5 h (300 min). Como se observa en la figura, en el análisis de las muestras de reacción (sin la presencia de material catalítico) tomadas a diversos tiempos (40, 50, 120 y 300 min), no se detectó ningún aumento ni en la conversión de la imida **1** ni el rendimiento del producto **2** respecto al alcanzado a los 30 min en presencia de nuestro material (como comparativa, se añade también el perfil cinético de la reacción de hidrogenación de **1** sin haber sido filtrado el material). Con estos resultados se pudo demostrar que, efectivamente, la actividad catalítica del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] puede atribuirse a una naturaleza completamente heterogénea. Para complementar los resultados positivos obtenidos en el experimento cinético de filtrado, se estudió también el posible lixiviado de especies de plata al medio de reacción durante el proceso. Para ello, se determinó mediante la técnica de ICP-AES el contenido metálico de Ag tanto en el sólido después de ser empleado en reacción, etiquetado como [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-d.r., como en la propia mezcla de reacción. En el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-d.r. se pudo detectar alrededor de un 11.9% de plata y en el líquido proveniente de la mezcla de reacción únicamente se detectó la presencia de un 0.15% de la plata inicialmente presente en el material catalítico. Además, el análisis del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-d.r. mediante la técnica de análisis elemental informó acerca de la presencia de un 2.1% de contenido en carbono (proveniente de restos de materia orgánica), lo que podría ser una de las principales causas de la pequeña disminución observada en el porcentaje metálico del sistema catalítico después de haber sido empleado en la reacción. Estos resultados permitieron confirmar que, bajo las condiciones de

reacción empleadas, el lixiviado de las especies metálicas desde el material sólido al medio de reacción era prácticamente inexistente.

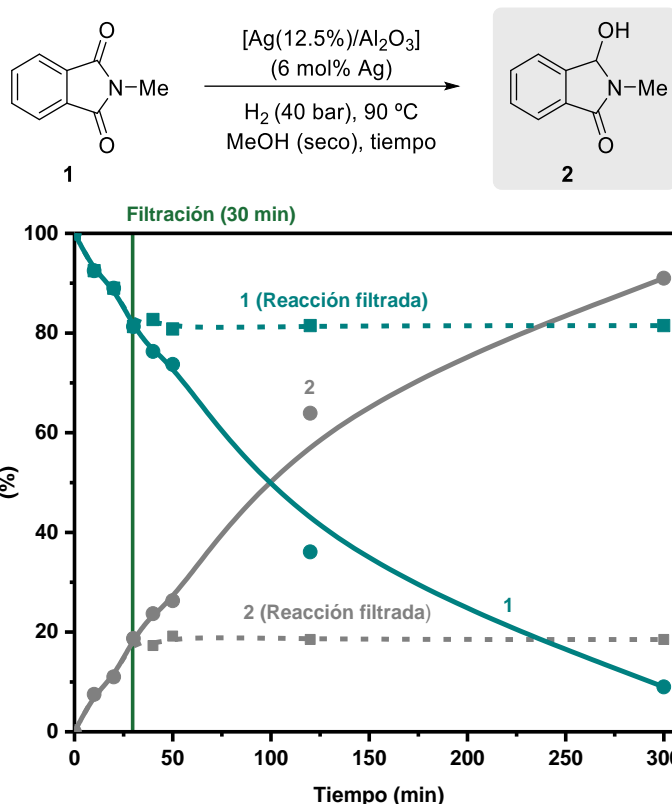


Figura 5. 18. Estudio cinético de filtrado del nanomaterial $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (1) a la hidroxilactama 2. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (1) (0.75 mmol), $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ (6 mol% Ag), *n*-dodecano (60 μL), MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (3 mL), 40 bares de H_2 y 90 °C. En línea continua se representa el perfil cinético completo para la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (1), mientras que las líneas discontinuas muestran el perfil cinético cuando ha tenido lugar el proceso de filtrado del material catalítico. En color verde se muestra la cantidad de imida de partida 1 restante y en gris el rendimiento de hidroxilactama 2, ambos valores calculados por CG empleando *n*-dodecano como patrón interno.

Tras comprobar exitosamente la naturaleza heterogénea y la ausencia de lixiviado de especies metálicas en nuestro sistema catalítico óptimo, quisimos llevar a cabo un estudio de reusabilidad del sistema $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$. Con este fin, la hidrogenación de 1 se realizó en las condiciones establecidas anteriormente (90 °C, 40 bares de H_2 y 5 h) pero escalada por un factor de 10 (empleando 2.5 mmoles de imida de partida 1). Como se

observa en la **Figura 5. 19.**, nuestro sistema catalítico óptimo pudo ser usado hasta en 5 ciclos de reacción consecutivos sin una pérdida notable de su eficiencia catalítica. Tanto el rendimiento de **2** como la selectividad a dicho producto se mantuvieron intactas hasta el tercer uso (91% de **2** con una selectividad > 99%), y fue en el cuarto y quinto uso cuando el material sufrió un ligero descenso de su eficiencia catalítica (84% y 78% de **2**, respectivamente, manteniendo la selectividad a la formación de **2** intacta). Experimentalmente, tras cada uso en reacción bajo las condiciones indicadas, el material sólido fue separado de la mezcla de reacción, lavado con AcOEt y acetona, y calcinado a 300 °C durante 3 h, con una rampa de 2 °C/min. Una vez finalizado el tratamiento térmico y antes de su uso en un nuevo ciclo de reacción, se calculó el contenido metálico de plata en el nanomaterial mediante ICP-AES, para asegurar que la cantidad de plata presente se mantenía relativamente constante a lo largo de los usos sucesivos. En el caso de que el contenido en carbono en el material proveniente de restos de materia orgánica generara una modificación en el porcentaje de plata detectado, se recalculaba la cantidad de material añadida para así mantener siempre un 6 mol% Ag respecto a la imida **1** en cada experimento.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

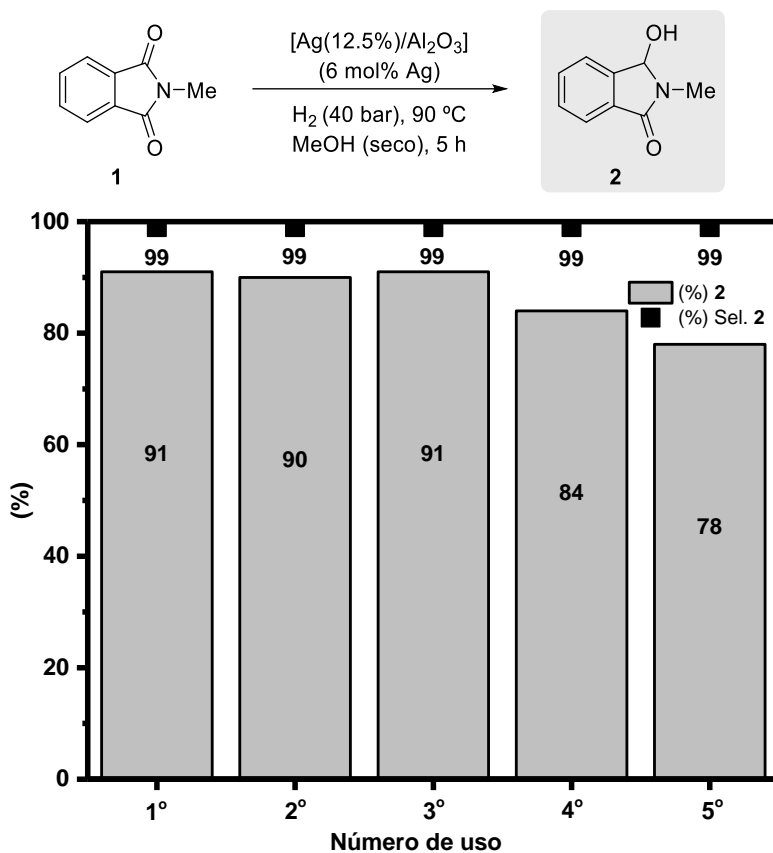


Figura 5. 19. Estudio de reusabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (1). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (1) (2.5 mmol), [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (500 μ L), MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (10 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C. Una vez separado de la mezcla de reacción, antes de un nuevo uso el material fue calcinado en flujo de aire a 300 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min. El rendimiento y selectividad a 2 fueron calculados mediante CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

Una vez demostrada de manera exitosa la robustez y estabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en el estudio de reusabilidad para la hidrogenación de la imida 1 (el cual mantiene su eficiencia en hasta 5 ciclos de reacción), nos pareció relevante estudiar el efecto que las condiciones de reacción empleadas podrían estar teniendo sobre las propiedades estructurales y químicas del material catalítico. Primero, mediante el empleo de la técnica de DRX en polvo, se analizó la evolución de las especies cristalinas del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] después del primer y quinto uso en reacción, así como el efecto que tenía sobre el mismo el proceso de activación por calcinación a 300 °C. En

comparación con la versión fresca del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃], el análisis de DRX del mismo tras ser empleado en un primer ciclo catalítico, mostró la desaparición de las señales correspondientes a especies de AgAlO₂, y donde además, tras aplicar la ecuación de Scherrer, pudo calcularse que el tamaño de nanopartículas cristalinas detectables por esta técnica aumentó ligeramente desde los 34 nm hasta los 41 nm. Después de aplicar un tratamiento térmico de calcinación a 300 °C sobre el sistema catalítico usado, se obtuvo un material con unos patrones de DRX muy similares a la versión fresca del mismo, con un tamaño de las especies de Ag detectadas de alrededor de 50 nm. Tras el 5º uso del material catalítico, se encontró un patrón de DRX que contenía señales asignables a las mismas especies cristalinas de Ag⁰ pero debido a su baja cristalinidad no fue posible determinar su tamaño.

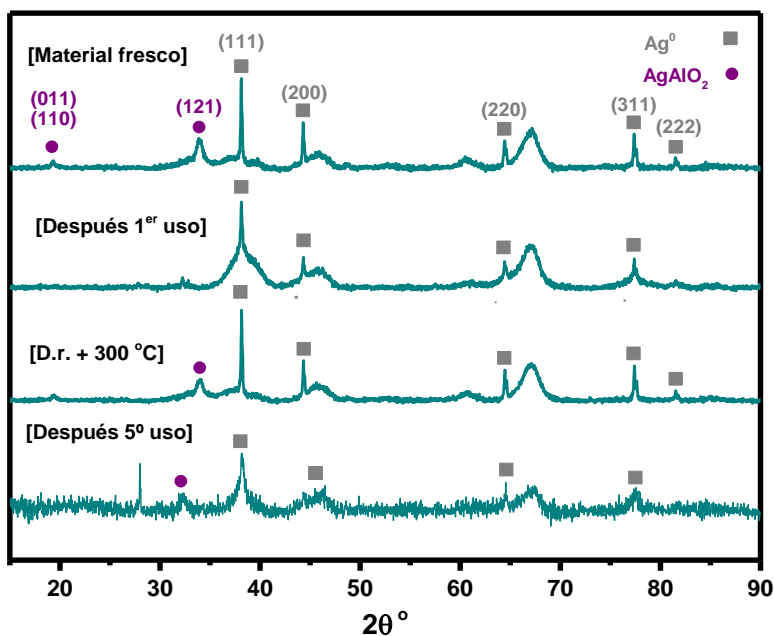


Figura 5. 20. Patrones de difracción de rayos X del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco, tras su empleo como catalizador en el primer uso, después de su empleo en el primer uso y tras ser activado mediante calcinación en flujo a 300 °C durante 3 h, y después del quinto uso. Se detecta la presencia de los planos cristalinos (111), (200), (220), (311) y (222) de especies de Ag metálica (cuadrados grises) (JCPDS No. 04-0783);⁵¹⁻⁵³ y (011), (110), (121), (002), (211) y (112) atribuibles a especies de AgAlO₂ (JCPDS 21-1070).⁶¹

Adicionalmente al estudio de análisis de DRX, se llevó a cabo también el estudio de las mismas muestras mediante microscopía electrónica HAADF-HRSTEM (**Figura 5. 21.**) y análisis de mapeo de energía dispersiva de rayos X (EDX) (**Figura 5. 22.**). El análisis por microscopio electrónico del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] tras ser empleado en un ciclo de

reacción muestra unas imágenes de HAADF-HRSTEM y EDX muy similares a las de su versión fresca. Como era esperable, el estudio de microscopía electrónica del sólido recuperado tras su uso en cinco ciclos catalíticos consecutivos muestra una mayor aglomeración de las nanopartículas metálicas existentes. De hecho, el cálculo del tamaño medio de nanopartícula para cada una de las muestras estudiadas mediante el análisis de las imágenes adquiridas a través de HAADF-HRSTEM, mostró un aumento paulatino del tamaño los centros metálicos de Ag sobre la γ -Al₂O₃ (**Figura 5. 23.**). Mientras que para el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco se determinó un tamaño medio de 2.2 nm, en el caso del material usado en un ciclo catalítico este aumentó hasta 3.4 nm, y hasta 7.4 nm, para el caso del sistema empleado en los cinco usos de reacción consecutivos. Como estamos discutiendo aquí, cabe resaltar que en las medidas del material usado en cinco ciclos de reacción consecutivos, se encontró una cantidad considerable de nanopartículas de plata de alrededor de 20 nm, motivo el cual podría justificar en parte, la menor eficiencia catalítica mostrada por el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] a partir del cuarto uso de reacción (ver **Figura 5.19.**).

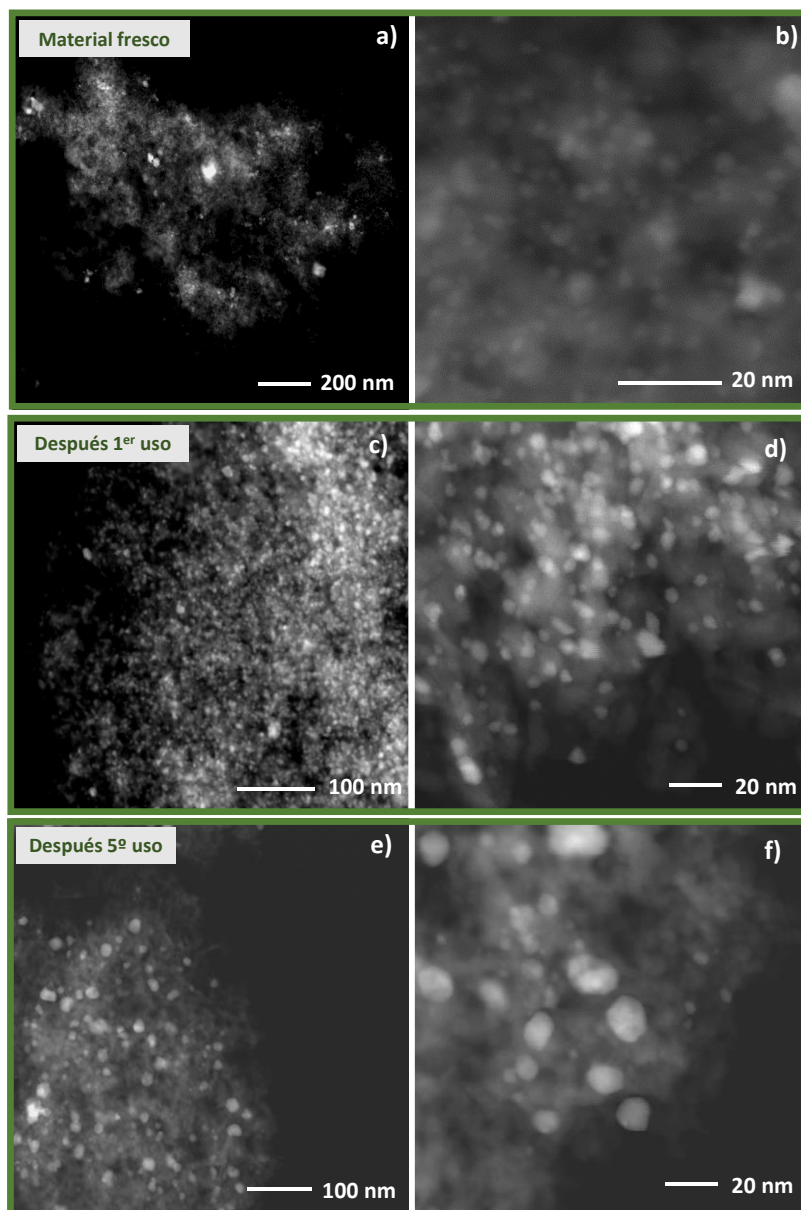


Figura 5. 21. Imágenes de HAADF-HRSTEM para los sistemas [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (a y b), después del primer uso en reacción (c y d), y después del quinto uso en reacción (e y f).

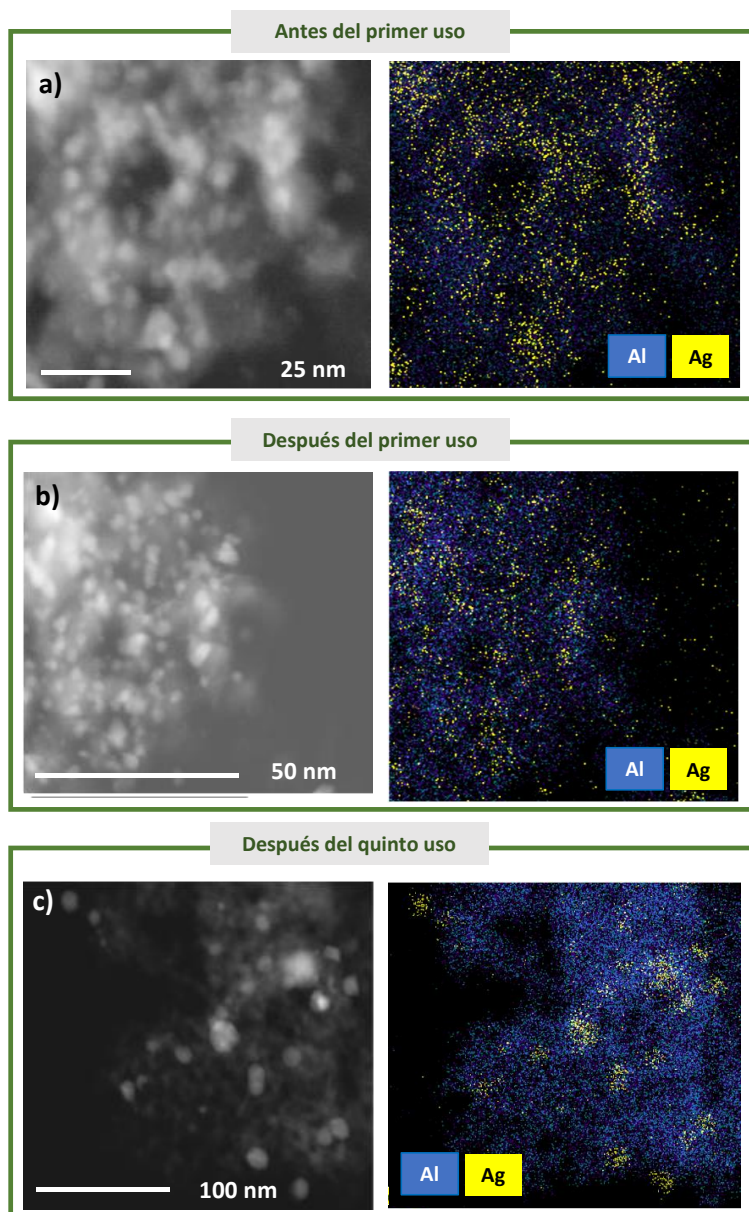


Figura 5. 22. Imágenes de HAADF-HRSTEM (izquierda) y análisis EDX (derecha) del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (a), después del primer uso en reacción (b) y después del quinto uso en reacción (c).

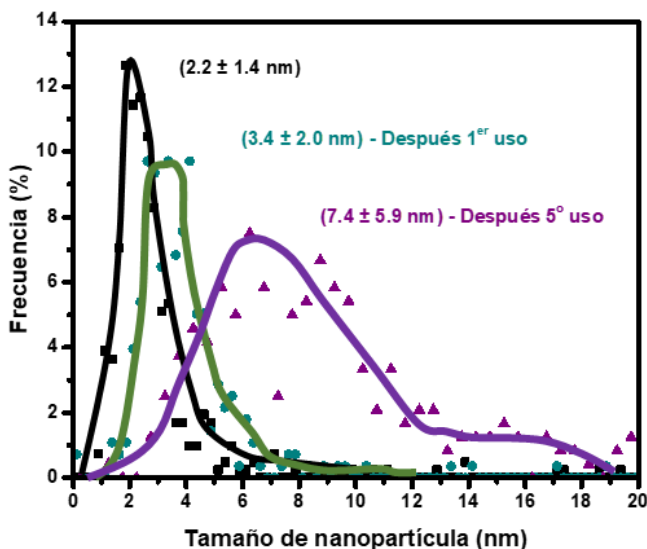


Figura 5. 23. Histogramas de la distribución de tamaños de las nanopartículas de las imágenes de HAADF-HRSTEM para el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (cuadrados negros), después del primer uso en reacción (círculos verdes), y después del quinto uso en reacción (triángulos morados). Para la realización del correspondiente histograma fueron analizadas más de 200 nanopartículas con el software ImageJ.

5.3.4. Estudio de la generalización de la metodología de hidrogenación de ftalimidas en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃]

Considerando la óptima eficiencia catalítica, robustez y estabilidad demostrada por el sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de la imida **1** para generar **2**, en este punto del trabajo quisimos estudiar la potencial aplicabilidad de nuestro protocolo catalítico para promover la hidrogenación de una variedad de ftalimidas *N*-sustituidas (principalmente simétricas), con el fin de obtener una diversidad de ω -hidroxilactamas con cierta versatilidad estructural. En el estudio de generalización del protocolo, se han incluido ftalimidas simétricas sustituidas en el átomo de nitrógeno con cadenas (hetero)alifáticas de diferente tamaño e impedimento estérico, arílicas y (hetero)bencílicas con grupos de naturaleza electrónica diversa, así como un par de *N*-metilftalimidas sustituidas en posición 3 del anillo de benceno. Inicialmente, se emplearon las condiciones de reacción previamente descritas (90 °C, 40 bares de H₂, 6 mol% Ag), aunque con el fin de optimizar el rendimiento obtenido de ω -hidroxilactama en algunos casos, fue necesario aplicar modificaciones tales como un aumento de presión, temperatura y/o mol% de Ag (**Esquema 5. 1**).

En primer lugar, la ω -hidroxilactama **2** se pudo obtener con un 91% de rendimiento aislado tras 20 h de reacción. A continuación, se pudieron obtener las ω -hidroxilactamas **98** y **99** con buenos rendimientos (78% y 67%, respectivamente) empleando para ello una presión de 60 bares de hidrógeno, lo cual sugiere que el protocolo catalítico es sensible tanto a un incremento de la longitud de la cadena alifática como al mayor impedimento estérico sobre el átomo de nitrógeno de la ftalimida de partida. Empleando 60 bares de H₂ y un 10 mol% de Ag, a partir de una ftalimida sustituida con un anillo de tetrahidrofurano en su estructura, se pudo obtener el compuesto **100**, aislado con un 92% de rendimiento en forma de mezcla de diastereoisómeros con una relación de (1.3:1), calculada mediante análisis de RMN de ¹H.

A continuación, se estudiaron ftalimidias con sustituyentes arílicos. Este tipo de sustratos de partida suponen un reto en cuanto a selectividad, ya que son más propensos a sufrir hidrogenólisis a través de un mecanismo C-N debido a la mayor tendencia de las anilinas a actuar como grupo saliente. Sin embargo, nuestro protocolo demostró ser aplicable y selectivo también en estos compuestos y se lograron obtener con buenos rendimientos aislados tanto la ω -hidroxilactama **101** con un grupo fenilo (92%), como la **102** (86%) en la cual los dos grupos -CF₃ en posición *meta*- podrían haber aumentado la inestabilidad del producto de interés.

En este punto, se decidió explorar la posibilidad de obtener las correspondientes ω -hidroxilactamas a partir de las ftalimidias sustituidas con un grupo bencilo en el nitrógeno, funcionalidad sensible a las condiciones de hidrogenación empleadas.⁶⁴ Así, nuestra metodología resultó útil también para estos sustratos y se lograron obtener los productos deseados **103**, **104** (*m,m'*-CF₃) y **105** (*o,o'*-F), con unos rendimientos de elevados a excelentes (79% a 95%). A la vista de estos resultados, se decidió ensayar nuestro protocolo con otros sustratos con el fragmento *N*-bencilo que incorporan grupos dadores de densidad electrónica como sustituyentes. Estos compuestos pueden dar problemas de selectividad, ya que existe la posibilidad de que, en las condiciones empleadas, se dé la formación de un intermedio de tipo *N*-aciliminio que dé lugar a una reacción intramolecular de tipo Friedel-Crafts generando estructuras tricíclicas.^{22, 24} Sin embargo, cuando se aplicó la metodología desarrollada se pudo aislar el compuesto **106**, con un grupo dioxolano, como único producto de reacción en un rendimiento elevado (71%). Esta observación muestra la gran selectividad del sistema desarrollado a la formación de la ω -hidroxilactama, incluso en presencia de un nucleófilo intramolecular. También es importante destacar que en las condiciones de reacción optimizadas se está empleando como disolvente metanol, compuesto con carácter de nucleófilo, sin que tenga esto un efecto negativo en cuanto a la selectividad a la obtención de la correspondiente ω -hidroxilactama.^{43, 44} Otras lactamas sustituidas en el nitrógeno con heterociclos ricos electrónicamente, tales como el furano, tiofeno e incluso el indol sin proteger en el átomo de N, se obtuvieron con buenas selectividades y rendimientos (**107**, **108** y **109** con un

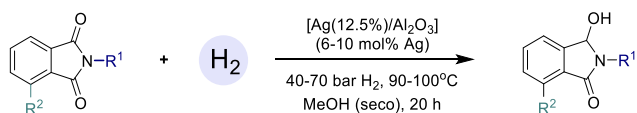
Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

89%, 84% y 68%, respectivamente). Para concluir con las imidas simétricas, se incluyó en el estudio una ftalimida sustituida en el nitrógeno con un heterociclo pobre en densidad electrónica, como es la piridina. La correspondiente ω -hidroxilactama **110** se aisló en buenos rendimientos (87%) y no se observó producto derivado de la hidrogenación de la piridina.

Finalmente, se evaluó nuestra metodología frente a la hidrogenación de *N*-metilftalimidas sustituidas en la posición 4 del anillo bencénico, ya que en el capítulo anterior se había comprobado que esta posición tenía una mayor influencia en la dirección de la selectividad hacia un enlace (C=O) u otro. De esta manera, se obtuvieron los compuestos **111** y **112**, sustituidos con un grupo -Me o -OMe en esta posición, en rendimientos muy elevados (87% y 73%, respectivamente) como una mezcla de isómeros. En ambos casos, se comprobó mediante RMN que el producto mayoritario era aquel en el cual el grupo (C=O) estaba menos impedido. Además, las mejores regioselectividades se obtuvieron en el caso del sustituyente -OMe (2.8:1 para **112**), quizás debido a su mayor carácter dador de densidad electrónica que puede influir en la diferencia de carácter electrofílico de ambos carbonilos.

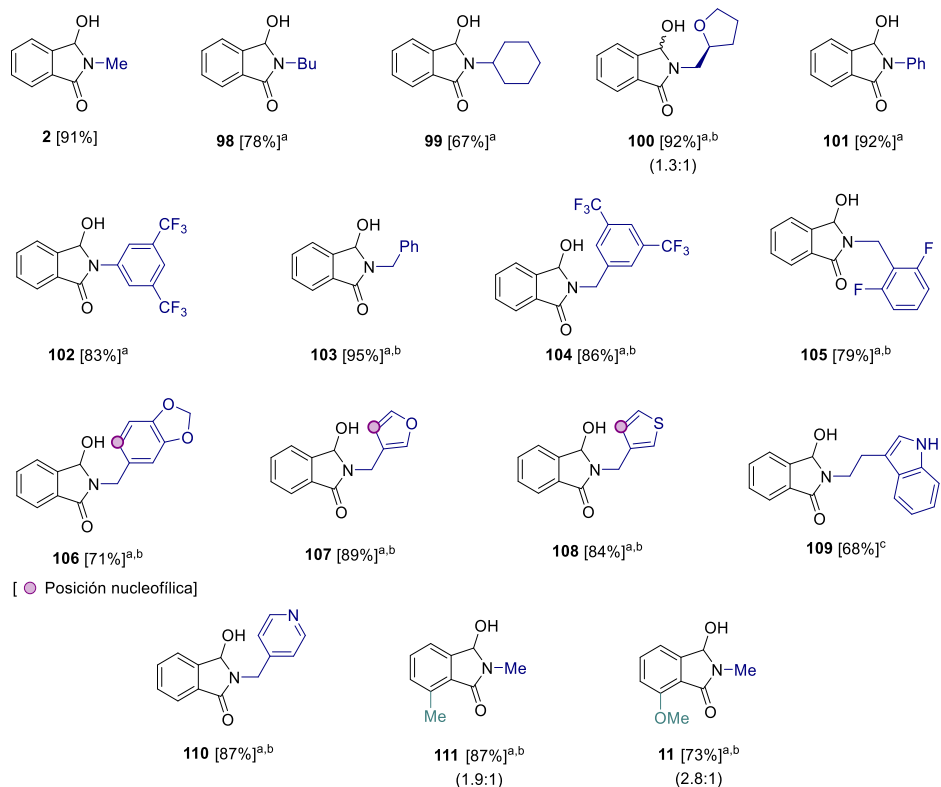
Por lo tanto, el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] desarrollado en el presente capítulo, demostró tener las propiedades superficiales adecuadas para poder ser considerado general en cuanto a la obtención de ω -hidroxilactamas a partir de la hidrogenación selectiva de un enlace (C=O) de ftalimidas estructuralmente diversas, ya que se han aislado 16 productos. Además, es clave es que en ningún caso se han observado productos secundarios derivados de la hirogenólisis C-N o la funcionalización vía la formación del correspondiente *N*-aciliminio, que podrían haber limitado la selectividad del proceso.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]



ftalimidias
 R¹ = alquilo, arilo, benzilo o heterociclo
 R² = H, Me o OMe

ω -hidroxilactamas
 16 ejemplos
 (rendimientos de 67-95%)



Esquema 5. 1. Estudio de la generalización de la metodología de hidrogenación de ftalimidias en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃]. Condiciones de reacción: imida (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag), MeOH previamente secado con tamiz molecular de 4 Å (1 mL), 40 bares de H₂ y 90 °C durante 20 h. Entre paréntesis se muestran los rendimientos de los productos aislados tras su purificación mediante cromatografía en columna. Para el compuesto **100** la ratio que se muestra hace referencia a la mezcla diastereoisomérica calculada por RMN ¹H. Para las ftalimidias asimétricas, la ratio de regioisómeros obtenido calculado mediante análisis de RMN de ¹H se muestra entre paréntesis. ^aReacción a 60 bares de H₂. ^bReacción con 10 mol% de Ag. ^cReacción a 100 °C y 70 bares de H₂.

5.3.5. Hipótesis del mecanismo de reacción implicado

Tal y como se ha expuesto, en este capítulo se ha desarrollado un material basado en especies nanométricas de Ag sobre la superficie de la γ -Al₂O₃, de tamaño medio de 2.2 nm y con remarcable actividad para hidrogenar ftalimidas a ω -hidroxilactamas de manera selectiva. Mientras que por difracción de rayos X se determinaron especies cristalinas de Ag⁰ y AgAlO₂ en el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] óptimo, la espectroscopía de reflectancia difusa UV-Vis indicó que la superficie del nanomaterial principalmente estaba compuesta por iones Ag⁺, y en menor proporción, clústeres con estados de oxidación diversos (Ag_n ^{δ +} y Ag_n⁰). La complementariedad de ambas técnicas da una valiosa información sobre la disposición de las diferentes especies de Ag. Una posible interpretación implicaría la formación de nanopartículas de Ag⁰, en las cuales los óxidos de Ag podrían cubrir su superficie. Sin embargo, no teníamos una información fidedigna a cerca de la naturaleza de los centros metálicos de Ag que conforman los sitios activos para la reacción de hidrogenación de **1**.

Por esta razón, tratamos de estudiar el efecto de las condiciones de reacción en la naturaleza de los centros metálicos de Ag en la superficie de la γ -Al₂O₃. En una primera aproximación, se analizó mediante espectroscopía de UV-Vis de reflectancia difusa el sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃] después de ser usado como catalizador en el proceso estudiado ([Ag(12.5%)/Al₂O₃]-d.r.), y, por primera vez, se encontró una banda centrada a 402 nm, atribuible a nanopartículas de Ag⁰ como especie expuesta principal. Por tanto, esto muestra la relevancia que pueden tener este tipo de entidades en el fenómeno catalítico de interés (**Figura 5. 24**).⁵⁵⁻⁵⁸ Para complementar el estudio, también se analizó el efecto del proceso de calcinación a 300 °C del sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-d.r., requerido para poder ser reusado, en las especies superficiales de Ag. Interesantemente, la banda fue desplazada a valores de longitudes de onda menores, hasta 300 nm, volviendo a ser asociable a una superficie formada iones Ag⁺ y clústeres de Ag_n ^{δ +} y Ag_n⁰ (**Figura 5. 24**). De hecho, este fenómeno de oxidación y reducción de las especies de Ag depositadas sobre γ -Al₂O₃ en función de las condiciones del medio, era ampliamente conocido.⁵⁵

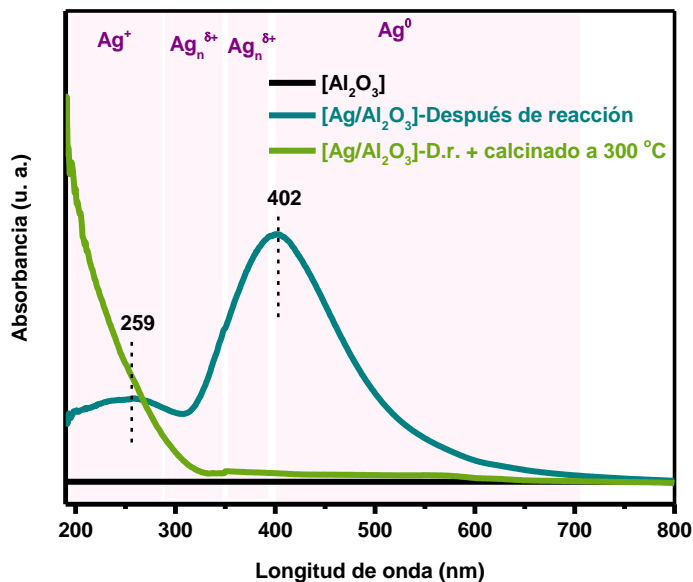


Figura 5. 24. Espectros de UV-Vis reflectancia difusa del material $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ tras ser usado en la hidrogenación de **1**, y del mismo sólido pero que luego fue activado bajo tratamiento de calcinación a $300\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, usando una rampa de $2\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

Complementariamente, se acudió a la XPS para indagar más a cerca de los estados de oxidación de los centros metálicos de Ag en las capas atómicas más expuestas. No obstante, tal y como fue discutido en el capítulo anterior, para el caso específico de la Ag, no hay mucha diferencia entre los valores de energía de enlace (eV) entre sus diferentes estados de oxidación (**Figura 5. 25**).⁶⁵⁻⁷² Por ello, se requirió un análisis más completo, en el cual se hizo uso del parámetro Auger modificado (α' , eV), en el que se consideraron las contribuciones de la energía de enlace (BE) de Ag $3d_{5/2}$ y la energía cinética (KE) del Auger de Ag $M_5N_{45}N_{45}$ ($\alpha' = \text{BE} + \text{KE}$) (**Tabla 5. 7**). En su versión fresca, el material $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, presentó unos valores de BE de Ag $3d_{5/2}$ y Ag $M_5N_{45}N_{45}$ de 368.4 y 349.5 eV, respectivamente, dando lugar a un parámetro Auger de 717.9 eV, que pudo ser atribuido a centros metálicos de Ag^+ (**Tabla 5. 7**, entrada 1).⁷² Una vez sometido el sólido al proceso reductivo estudiado, la energía de enlace detectada para Ag $3d_{5/2}$ disminuyó ligeramente a 368.2 eV, y el valor de KE de Ag $M_5N_{45}N_{45}$ se incrementó hasta los 351.3 eV. En conjunto, el parámetro Auger aumentó hasta los 719.5 eV, estando en consonancia con una reducción de las especies de Ag superficiales (**Tabla 5. 7**, entrada 2).⁷² De esta manera, se volvió a comprobar que, mientras que la superficie de $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ estaba compuesta principalmente por especies oxidadas, la formación de sitios activos constituidos por centros metálicos de Ag^0 parecía parte esencial.

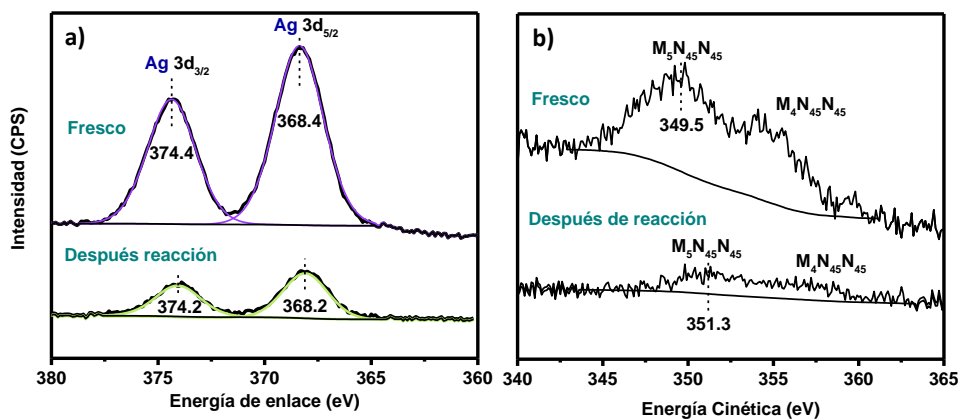


Figura 5. 25. Espectros de XPS de la región Ag 3d (a) y la zona Auger M_{4,5}N_{4,5}N_{4,5} (b) en la versión fresca del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃], y después de haber sido sometido a las condiciones de reacción para la hidrogenación de **1**.

Tabla 5. 7. Energía de enlace (BE) de Ag 3d_{5/2}, energía cinética (KE \pm desviación estándar) de AgM₅N_{4,5}N_{4,5}, y el parámetro Auger modificado (α' =BE+KE) de los materiales [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco y después de ser utilizado en la reacción de estudio. Corregido respecto a la componente 2p del Al.

Ent.	Tratamiento	BE (eV)	KE (eV)	α' (eV)	Especie
		Ag 3d _{5/2}	Ag M ₅ N _{4,5} N _{4,5}	(BE + KE)	
1	Fresco	368.4	349.5 \pm 0.2	717.9 \pm 0.2	Ag ⁺
2	Después de reacción	368.2	351.3 \pm 0.2	719.5 \pm 0.2	Ag ⁰

En este punto, fue posible proponer un mecanismo de reacción tentativo para la hidrogenación de imidas a ω -hidroxilactamas en presencia del nanocatalizador [Ag(12.5%)/Al₂O₃], gracias a la información de caracterización de sólidos que permitió relacionar la estructura de la superficie de los materiales preparados con los resultados catalíticos (**Figura 5. 26.**).

Como se ha podido comprobar durante la discusión anterior, todos los resultados obtenidos apuntaron a la combinación de dos procesos catalíticos en una única etapa, posiblemente implicando un estado de transición en el que fuese requerido un entorno sinérgico para lograr la mejor cooperatividad entre los centros metálicos de la Ag⁰, principalmente encargados de adsorber disociativamente el H₂, y sitios ácidos de Lewis accesibles de la matriz de γ -Al₂O₃, en los cuales se debió incrementar la electrofilia del enlace (C=O) (**Figura 5. 26., I**). Una vez dispuestos los reactivos, la adición de un hidruro de Ag⁰ al carbonilo de la imida, daría lugar al producto deseado.¹⁰

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

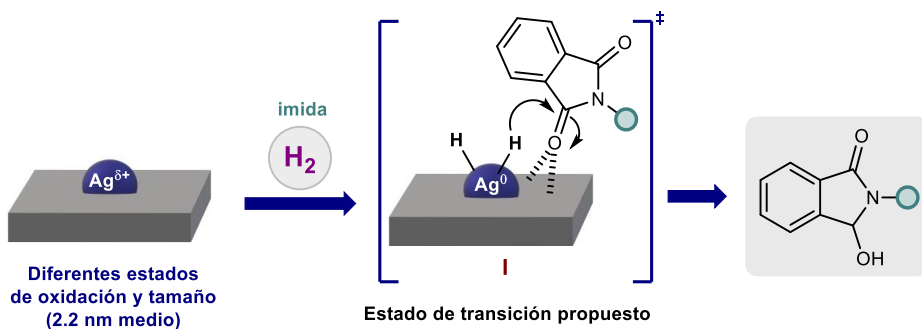
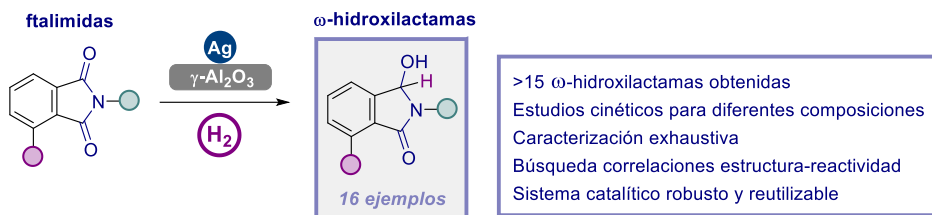


Figura 5. 26. Mecanismo propuesto para la obtención de ω -hidroxilactamas a partir de la hidrogenación selectiva de ftalimidias en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃].

5.4. Conclusiones



Teniendo en cuenta todos los resultados comentados en el presente capítulo de la tesis doctoral, podemos concluir que:

- Se ha diseñado un nuevo sistema catalítico nanoestructurado constituido por especies catalíticas de Ag soportadas sobre una matriz de γ -Al₂O₃ con las propiedades ácidas adecuadas, que resulta altamente eficiente para llevar a cabo la primera metodología heterogénea y general de hidrogenación de ftalimidias a ω -hidroxilactamas, mostrando una excelente selectividad hacia la monohidrogenación del enlace (C=O) y sin generar ningún tipo de subproducto de reacción.
- La realización de experimentos cinéticos, junto con una caracterización fina de los materiales sintetizados, nos ha permitido extraer correlaciones robustas entre su actividad en la reacción de interés y la naturaleza de los posibles centros implicados en el proceso catalítico. Pudiendo con ello, definir que, el primer paso del proceso se basa en la adsorción disociativa de H₂ en los sitios accesibles de Ag⁰, donde la cercanía de especies ácidas de Lewis de Al³⁺ presentes en la matriz soporte resultan clave para aumentar la electrofilia del enlace (C=O).
- Se ha demostrado que el grado de dispersión de los centros metálicos de Ag en el material, limita directamente sus propiedades catalíticas, dado que, tanto un exceso como un defecto de sitios ácidos de Lewis superficiales, genera nanomateriales menos activos catalíticamente. Se ha podido concluir que, para una gran cantidad de centros de coordinación de Al³⁺ accesibles en el material, la probabilidad de interacción entre la ftalimida y los centros activos bifuncionales disminuye, y que, un defecto de los mismos en el sistema nanoestructurado, puede resultar insuficiente para promover de manera eficiente la activación del enlace (C=O).
- Se ha demostrado que, tanto la temperatura a la que se lleva a cabo el proceso de calcinación bajo flujo de aire para obtener el sistema [Ag/Al₂O₃], como el porcentaje de carga metálica presente en los materiales, resultan parámetros críticos que determinan la eficiencia del proceso. En concreto, se ha visto que el material obtenido a partir de un tratamiento térmico de calcinación a 700 °C conteniendo alrededor de un 12.5% en peso de plata, es el sistema que ofrece las mejores propiedades catalíticas para la reacción de interés. Este material, está constituido en su superficie por una mezcla de especies metálicas de Ag (Ag⁺,

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

Ag_n^{δ+} y Ag_n⁰) de tamaño medio de aproximadamente 2.2 nm, las cuales una vez reducidas completamente a especies de Ag⁰ en el medio de reacción, muestran las mejores propiedades catalíticas.

- Mediante la realización de experimentos de filtrado y análisis de lixiviado, se ha podido demostrar la naturaleza heterogénea, estabilidad y robustez del sistema óptimo [Ag(12.5%)/Al₂O₃] bajo las condiciones de reacción empleadas. Consecuentemente, dicho material catalítico ha sido empleado en hasta cinco ciclos catalíticos de reacción consecutivos sin mostrar una pérdida notable de la actividad catalítica. Con el fin de obtener los mejores resultados de reusabilidad, entre uso y uso, ha sido requerida la aplicación de un tratamiento térmico de calcinación bajo flujo de aire para asegurar la eliminación de materia orgánica.
- Finalmente, se ha demostrado la gran aplicabilidad sintética del protocolo catalítico desarrollado mediante la obtención de hasta 16 ω -hidroxilactamas a partir de la monohidrogenación selectiva de una serie de ftalimidas conteniendo grupos de naturaleza electrónica y estérica muy diversa tanto sobre el átomo de nitrógeno como en el anillo de benceno de la ftalimida. Cabe destacar la alta selectividad obtenida hacia la ω -hidroxilactama de interés en el caso de sustratos de partida conteniendo posiciones altamente nucleofílicas, las cuales, hubieran podido llevar consigo la pérdida de selectividad debido a la formación de productos de ciclación indeseados en este contexto debido a la presencia del grupo hidroxilo en el compuesto final obtenido.

5.5. Sección experimental

5.5.1. Síntesis y caracterización de los materiales

5.5.1.1. Proceso general de síntesis de los materiales

Todos los materiales se prepararon mediante el siguiente proceso de impregnación húmeda: en un matraz de 100 mL de fondo redondo y boca ancha, se introdujeron secuencialmente el precursor metálico deseado y 50 mL de acetona. Tras un proceso de agitación de 10 min bajo atmósfera de aire y en oscuridad, se añadió el soporte (1 g), y la agitación se mantuvo durante 4 h más. Una vez completo el proceso de impregnación, el disolvente se destiló bajo vacío con la ayuda de un rotavapor. Finalmente, el sólido se homogenizó y se dispersó con un mortero, y se le aplicó el proceso térmico que se indique para así obtener el material heterogéneo deseado. Después de llevar a cabo la síntesis, el contenido metálico real de cada nanomaterial fue determinado mediante la técnica de ICP-AES. Este resultado fue tenido en cuenta para nombrar a los sistemas obtenidos como [M(x%)/soporte], donde x representa el porcentaje en peso real del metal determinado por dicha técnica.

5.5.1.2. Proceso específico de síntesis de los materiales

- Estudio de la influencia de la naturaleza del metal soportado en la actividad catalítica; síntesis de materiales de tipo [M(x%)/soporte]: Todos los materiales se prepararon añadiendo 0.4 mmol del precursor metálico deseado y 1 g de γ -Al₂O₃ como soporte. Una vez finalizado el proceso de impregnación, los materiales se calcinaron bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h (aplicando una rampa de 2 °C/min). Los precursores metálicos utilizados en cada caso fueron: [Ag(acac)], [Pd(acac)₂], [Pt(acac)₂], [Ni(acac)₂], [Fe(acac)₃], [Ni(acac)₂], [Co(acac)₃], [Cu(acac)₂] and [Mn(acac)₃].

- Estudio de la influencia de la naturaleza del soporte en la actividad catalítica; síntesis de materiales de tipo [Ag(x%)/soporte]: Todos los materiales se prepararon añadiendo 0.4 mmol de [Ag(acac)] y 1 g del soporte deseado. Una vez finalizado el proceso de impregnación, los materiales se calcinaron bajo flujo de aire a 500 °C durante 3 h (aplicando una rampa de 2 °C/min). Los soportes sólidos utilizados fueron (para algunos soportes fue requerido realizar un proceso de activación previa): γ -Al₂O₃ nanocristalina, SiO₂ nanocristalina, ZrO₂ (activada a 240 °C bajo flujo de aire durante 2 h, con una rampa de 3 °C/min), ZnO nanocristalina, CeO₂ nanocristalina (activada a 500 °C bajo flujo de aire durante 2 h, con una rampa de 5 °C/min), HAP nanocristalina, TiO₂ nanocristalina, zeolita H-BETA (Si/Al = 10.5, activada a 300 °C durante 3 h bajo vacío), Nb₂O₅.

- Estudio de la influencia en la actividad catalítica del tratamiento térmico aplicado sobre el material [Ag(4.2%)/Al₂O₃]: En esta etapa del proceso de optimización, con la finalidad de evitar problemas de optimización, todos los tratamientos térmicos fueron

aplicados sobre el mismo lote de catalizador (5 x 1 g [Ag(4.2%)/Al₂O₃]). Después del proceso de impregnación, el material sólido obtenido se calcinó bajo flujo de aire a diferentes temperaturas (300, 400, 500, 600 y 700 °C). En todos los casos, el tiempo de calcinación a la temperatura máxima fue de 3 h y la rampa de temperatura aplicada fue de 2 °C/min.

- **Estudio de la influencia en la actividad catalítica de la carga metálica; síntesis de materiales de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃]:** En esta etapa del proceso de optimización, se impregnaron diferentes cantidades de [Ag(acac)] (0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.2, 1.6 y 2 mmol) en 1 g de γ -Al₂O₃ siguiendo el procedimiento de impregnación previamente descrito. En todos los casos, los catalizadores fueron calcinados a 700 °C durante 3 h, con una rampa de temperatura de 2 °C/min.

- **Síntesis del sistema sólido óptimo [Ag(12.5%)/Al₂O₃]:** Primero, se disolvieron 1.2 mmol de [Ag(acac)] en 50 mL de acetona y la disolución se mantuvo en agitación durante 10 min bajo oscuridad. Pasado este tiempo, se añadió 1 g de γ -Al₂O₃, y se llevó a cabo un proceso de impregnación a temperatura ambiente de 4 h. Posteriormente, el disolvente se eliminó con la ayuda de un rotavapor. Finalmente, el sólido se molturó y se calcinó a 700 °C durante 3 h, aplicando una rampa de 2 °C/min.

5.5.2. Procedimientos experimentales de reacción

5.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la hidrogenación de *N*-metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [M(x%)/soporte]

A un vial de 8 mL provisto de un imán, se añadió secuencialmente *N*-metilftalimida (1) (0.25 mmol), la cantidad adecuada de material catalítico [M(x%)/soporte] teniendo en cuenta el contenido metálico medido por ICP-AES, *n*-dodecano (20 μ L) como patrón interno y 1 mL del disolvente deseado. Seguidamente, el vial de reacción se selló con un tapón de rosca con septum y se introdujo en un autoclave de acero inoxidable de 300 mL provisto de un carrusel de aluminio que puede albergar hasta siete viales de reacción distintos. A continuación, cada vial de reacción fue perforado con una aguja, y el autoclave se cerró y se purgó tres veces con N₂. Posteriormente, el autoclave se presurizó a la presión deseada de H₂ y este se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a la temperatura deseada, sobre una placa agitadora a 750 r.p.m. Una vez transcurrido el tiempo de reacción indicado, el reactor se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. Cada uno de los viales de reacción se diluyó con AcOEt, se centrifugó y el sobrenadante se analizó mediante CG.

5.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de reacción de hidrogenación de *N*-metilftalimida (1) en presencia de materiales de tipo [Ag(x%)/Al₂O₃]

A un autoclave de 25 mL recubierto con Teflón provisto de un agitador magnético en forma de X, se añadieron *N*-metilftalimida (1) (0.75 mmol), la cantidad adecuada de material catalítico [Ag(x%)/Al₂O₃] teniendo en cuenta el contenido metálico medido por ICP-AES, *n*-dodecano (60 μ L) como patrón interno y 3 mL de MeOH, previamente secado con tamiz molecular de 4 Å. Seguidamente, el autoclave se cerró y se purgó tres veces con N₂ y se presurizó la presión deseada de H₂. Posteriormente, el autoclave se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a la temperatura deseada sobre una placa agitadora a 1000 r.p.m. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de la mezcla de reacción de 50 μ L a diferentes tiempos, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y analizaron mediante CG.

5.5.2.3. Procedimiento general para el estudio de la heterogeneidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (1)

La naturaleza heterogénea del sistema catalítico óptimo [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fue demostrada mediante la realización de pruebas de filtrado y lixiviado.

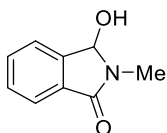
-La **prueba de filtrado** se realizó de manera idéntica a la comentada previamente para la realización de estudios cinéticos. Una vez empezada la reacción, se extrajeron tres alícuotas a los 5, 15 y 30 min para controlar la reacción. A continuación, el autoclave se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. La mezcla de reacción fue transferida a un vial, centrifugada y finalmente transferida a otro autoclave equipado con un agitador magnético. El autoclave se cerró, y se repitió el proceso de purgado con N₂ y carga de H₂ a la presión deseada. Una vez presurizado, el autoclave se volvió a introducir en el bloque de aluminio precalentado. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 50 μ L a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y se analizaron mediante CG.

-Adicionalmente, se estudió el posible **lixiviado** de las especies metálicas de Ag contenidas en el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] a la mezcla de reacción. Para ello, se montó una reacción de hidrogenación de *N*-metilftalimida (1), en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃], bajo las condiciones óptimas de reacción: 90 °C y 40 bares de H₂. Transcurridas 16 h, el autoclave se enfrió, se despresurizó y se abrió. A continuación, el crudo de reacción fue transvasado a un vial y se centrifugó. El sobrenadante se decantó, y se analizó el contenido metálico tanto del sólido como del líquido mediante la técnica de ICP-AES. Ambas muestras fueron disgregadas con agua regia (HCl:HNO₃, 3:1 en volumen).

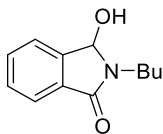
5.5.2.4. Procedimiento general para el estudio de la reusabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**).

Los experimentos de estudio de la reusabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en la hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) se llevaron a cabo escalando el correspondiente procedimiento general de reacción mencionado anteriormente. En un vial de 25 mL que contenía una imán agitador, se introdujeron secuencialmente *N*-metilftalimida (**1**) (2.5 mmol), [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (300 μ L) como patrón interno, y 15 mL de MeOH, secado en tamiz molecular de 4 Å. Después, el vial de reacción se cerró con un tapón de rosca perforado con una aguja y se introdujo en el autoclave de 300 mL. A continuación, después de tres purgas con N₂, se presurizó con 40 bar de H₂ y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 90 °C. Tras 5 h de reacción, el autoclave se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. Para cuantificar el resultado de la reacción, se diluyó una alícuota de 50 μ l de la mezcla de reacción con AcOEt, se centrifugó y el sobrenadante se analizó por CG. El material sólido recuperado se filtró a vacío, se lavó con AcOEt (200 mL) y acetona (50 mL) y se secó durante la noche en un horno a 100 °C. Finalmente, antes de su empleo en un nuevo uso de reacción, el material se calcinó bajo corriente de aire a 300 °C durante 3 h. En este punto, se determinó el contenido metálico del catalizador usado mediante la técnica de ICP-AES, disolviendo una cantidad conocida del mismo con agua regia (HCl:HNO₃, 3:1 en volumen). Una vez conocido, el procedimiento fue el mismo durante los cinco ciclos catalíticos, recalculando la cantidad de todos los componentes de la reacción en función de la cantidad de material recuperado y del porcentaje de carga metálica presente.

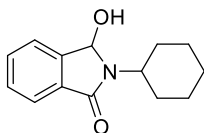
5.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos



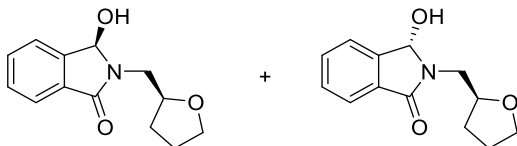
3-Hidroxi-2-metilisoindolin-1-ona (2).³⁶ Rendimiento aislado: 91%. GC-MS (m/z, M⁺ 163), principales picos encontrados: 163 (100%), 146 (32%), 131 (28%), 77 (23%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 7.4, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.82 (bs, 1H), 2.90 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, MeOD) δ : 169.4 (C=O), 145.8 (C), 133.4 (CH), 132.7 (C), 130.7 (CH), 124.5 (CH), 123.6 (CH), 84.3 (CH), 26.31 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



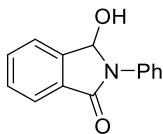
2-Butil-3-hidroxiisoindolin-1-ona (98).³⁶ Rendimiento aislado: 78%. GC-MS (m/z, M⁺ 205), principales picos encontrados: 205 (39%), 162 (34%), 133 (100%), 105 (26%), 77 (25%), 51 (20%), 28 (18%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.72 (dt, $J = 7.4$, 0.9, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 1H), 3.44 (ddd, $J = 13.9$, 8.0, 6.0, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.3$, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.3 (C=O), 146.1 (C), 133.4 (CH), 132.9 (C), 130.7 (CH), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 82.9 (CH), 40.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 21.3 (CH₂), 14.1 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



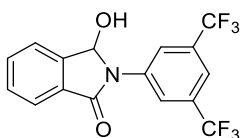
2-Ciclohexil-3-hidroxiisoindolin-1-ona (99). Rendimiento aislado: 67%. GC-MS (m/z, M⁺ 231), principales picos encontrados: 231 (3%), 215 (18%), 193 (3%), 172 (16%), 134 (100%), 105 (54%), 77 (49%), 56 (50%), 28 (16%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ : 7.70 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (td, $J = 7.3$, 1.4, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 2.06 – 1.84 (m, 6H), 1.74 – 1.71 (m, 1H), 1.51 – 1.09 (m, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.1 (C=O), 146.3 (C), 133.4 (CH), 133.0 (C), 130.6 (CH), 124.3 (CH), 123.6 (CH), 82.7 (CH), 53.7 (CH), 33.0 (CH₂), 31.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.7 (CH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculado para C₁₄H₁₈NO₂: 232.1332] encontrado m/z 232.1331.



3-Hidroxi-2-((tetrahydrofuran-2-il)metil)isoindolin-1-ona (100). Rendimiento aislado: 92%. El compuesto fue aislado en forma de mezcla de diastereoisómeros. Dos picos diferentes con las mismas fragmentaciones fueron detectados por GC-MS (m/z , M^+ 233), principales picos encontrados: 233 (7%), 215 (7%), 189 (15%), 163 (52%), 105 (100%), 89 (33%), 83 (10%), 77 (21%), 71 (73%), 43 (32%), 27 (15%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD, ratio de diastereoisómeros mayoritario/minoritario 1/0.8). Para el diastereoisómero mayoritario δ : 7.75 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.22 (dddd, $J = 11.0$, 8.5, 6.7, 3.0, 1H), 4.00 – 3.72 (m, 3H), 3.41 (dd, $J = 14.2$, 8.6, 1H), 2.24 – 1.86 (m, 3H), 1.83 – 1.63 (m, 1H). Para el diastereoisómero minoritario δ : 7.75 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.22 (dddd, $J = 11.0$, 8.5, 6.7, 3.0, 1H), 4.03 – 3.69 (m, 3H), 3.57 (dd, $J = 14.3$, 4.5, 1H), 2.17 – 1.87 (m, 3H), 1.79 – 1.63 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.8 (C=O), 169.4 (C=O), 146.4 (C), 146.2 (C), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.6 (C), 132.6 (C), 130.7 (CH), 130.7 (CH), 124.6 (2xCH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 83.8 (diastereoisómero mayoritario, CH), 83.4 (CH), 79.3 (diastereoisómero mayoritario, CH), 78.5 (diastereoisómero minoritario, CH), 69.0 (diastereoisómero mayoritario, CH₂), 69.0 (diastereoisómero minoritario, CH₂), 44.5 (diastereoisómero mayoritario, CH₂), 43.7 (diastereoisómero minoritario, CH₂), 30.3 (diastereoisómero mayoritario, CH₂), 29.9 (diastereoisómero minoritario, CH₂), 26.6 (diastereoisómero minoritario, CH₂), 26.4 (diastereoisómero mayoritario, CH₂). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculado para C₁₃H₁₆NO₃: 234.1125] encontrado m/z 234.1122.

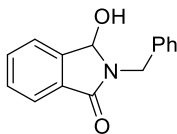


3-Hidroxi-2-fenilisoindolin-1-ona (101).³⁶ Rendimiento aislado: 92%. GC-MS (m/z, M⁺ 225), principales picos encontrados: 225 (71%), 209 (21%), 180 (31%), 154 (10%), 133 (53%), 105 (100%), 77 (70%), 51 (27%), 28 (4%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.80 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.75 – 7.65 (m, 4H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.43 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 168.5 (C=O), 145.7 (C), 138.3 (C), 134.1 (CH), 132.7 (C), 131.0 (CH), 130.0 (2xCH), 127.9 (CH), 124.9 (2xCH), 124.7 (CH), 124.2 (CH), 84.3 (CH). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

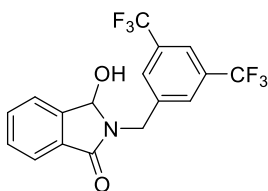


2-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-3-hidroxisoindolin-1-ona (102). Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z, M⁺ 361), principales picos encontrados: 361 (41%), 342 (19%), 316 (19%), 294 (3%), 269 (3%), 246 (3%), 213 (8%), 194 (3%), 163 (7%), 133 (64%), 105 (100%), 77 (36%), 51 (12%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 8.58 (s, 2H), 7.88 (dd, $J = 7.6, 0.9$, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 3H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 6.63 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 168.6 (C=O), 145.5 (C), 141.1 (C), 134.9 (CH), 133.2 (q, $J^{C-F} = 33.3$ Hz, 2xC), 132.0 (C), 131.3 (CH), 124.8 (CH), 124.8 (q, $J^{C-F} = 272.2$, 2xC), 124. (CH), 122.3 – 122.2 (m, 2xCH), 119.4 – 118.4 (m, CH), 84.0 (CH). ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ : -64.4 (s, 6F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₀F₆NO₂: 362.0610] encontrada m/z 362.0613.

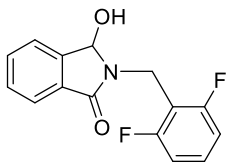
Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]



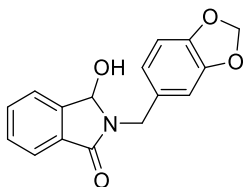
2-Bencil-3-hidroxiisoindolin-1-ona (103).³⁶ Rendimiento aislado: 95%. GC-MS (m/z, M⁺ 239), principales picos encontrados: 239 (14%), 192 (2%), 160 (5%), 133 (14%), 106 (100%), 92 (30%), 77 (21%), 51 (10%), 28 (2%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.77 (d, $J = 7.4$, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 3H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 5.67 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 15.1$, 1H), 4.43 (d, $J = 15.1$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.3 (C=O), 146.1 (C), 138.5 (C), 133.7 (CH), 132.6 (C), 130.8 (CH), 129.7 (2xCH), 129.1 (2xCH), 128.6 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 82.1 (CH), 43.7 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



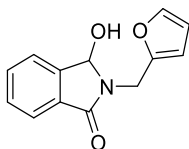
2-(3,5-Bis(trifluorometil)bencil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (104). Rendimiento aislado: 86%. GC-MS (m/z, M⁺ 375), principales picos encontrados: 375 (12%), 358 (10%), 329 (4%), 242 (100%), 227 (55%), 207 (5%), 177 (16%), 160 (12%), 134 (71%), 105 (75%), 77 (37%), 51 (14%), 28 (3%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 8.00 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.91 (dd, $J = 53.6, 15.7$, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.7 (C=O), 146.2 (C), 142.5 (C), 133.9 (CH), 132.9 (q, $J^2_{C-F} = 33.3$, 2xC), 132.2 (C), 130.9 (CH), 129.8 – 129.8 (m, 2xCH), 124.8 (q, $J^1_{C-F} = 271.9$, 2xC), 124.8 (CH), 122.4 – 122.1 (m, CH), 124.1 (CH), 83.4 (CH), 44.0 (CH₂). ¹⁹F RMN (282 MHz, MeOD) δ : -64.33 (s, 6F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₁₂F₆NO₂: 376.0767] encontrada m/z 376.0769.



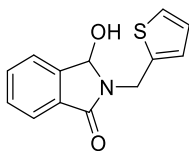
2-(2,6-Difluorobenzil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (105). Rendimiento aislado: 79%. GC-MS (m/z, M⁺ 275), principales picos encontrados: 275 (21%), 258 (17%), 142 (100%), 127 (81%), 105 (35%), 77 (35%), 51 (17%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (tt, $J = 8.3, 6.5$, 1H), 6.92 (t, $J = 8.2$, 2H), 5.63 (d, $J = 9.9$, 1H), 4.93 (d, $J = 14.8$, 1H), 4.56 (d, $J = 14.9$, 1H), 4.19 (d, $J = 9.9$, 1H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃CN) δ : -115.51 (t, $J = 6.9$, 2F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₅H₁₂F₂NO₂: 276.0831] encontrada m/z 276.0832.



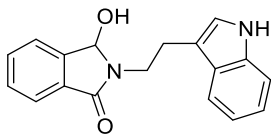
2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (106).⁷³ Rendimiento aislado: 71%. GC-MS (m/z, M⁺ 283), principales picos encontrados: 283 (100%), 267 (49%), 207 (77%), 151 (42%), 135 (100%), 118 (32%), 91 (32%), 77 (27%), 51 (36%), 28 (55%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.77 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.61 (dd, $J = 6.8, 0.2$, 1H), 7.56 (td, $J = 7.3, 1.4$, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.3$, 1H), 5.92 (dd, $J = 3.6, 1.1$, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 14.9$, 1H), 4.32 (d, $J = 14.9$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.2 (C=O), 149.5 (C), 148.6 (C), 146.1 (C), 133.7 (CH), 132.6 (C), 132.3 (C), 130.8 (CH), 124.7 (CH), 123.9 (CH), 122.7 (CH), 109.5 (CH), 109.2 (CH), 102.4 (CH₂), 82.0 (CH), 43.5 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



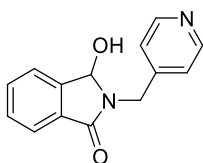
2-(Furan-2-ilmetil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (107).⁷⁴ Rendimiento aislado: 89%. GC-MS (m/z, M⁺ 229), principales picos encontrados: 229 (100%), 182 (2%), 154 (8%), 133 (16%), 104 (40%), 96 (100%), 81 (21%), 77 (21%), 53 (15%), 27 (4%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.73 (dt, $J = 7.4, 0.9$, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 6.36 – 6.35 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 15.7$, 1H), 4.45 (d, $J = 15.7$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 168.9 (C=O), 151.8 (C), 146.1 (C), 143.7 (CH), 133.7 (CH), 132.4 (C), 130.8 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 111.4 (CH), 109.2 (CH), 82.4 (CH), 36.5 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



3-Hidroxi-2-(tiofen-2-ilmetil)isoindolin-1-ona (108).⁷⁵ Rendimiento aislado: 84%. GC-MS (m/z, M⁺ 245), principales picos encontrados: 245 (16%), 228 (3%), 198 (5%), 171 (4%), 134 (15%), 112 (100%), 109 (37%), 97 (37%), 77 (22%), 45 (11%), 28 (8%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.76 (dt, $J = 7.4, 0.8$, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 5.1, 1.2$, 1H), 7.10 (dd, $J = 3.4, 0.6$, 1H), 6.97 (dd, $J = 5.1, 3.5$, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 15.5$, 1H), 4.66 (d, $J = 15.5$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 168.8 (C=O), 146.1 (C), 140.7 (C), 133.8 (CH), 132.4 (C), 130.8 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 81.9 (CH), 38.1 (CH₂). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

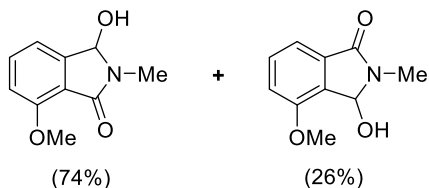


2-(2-(1H-Indol-3-yl)etil)-3-hidroxiisoindolin-1-ona (109). Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z, M⁺ 292), principales picos encontrados: 292 (3%), 270 (100%), 241 (17%), 214 (8%), 188 (3%), 164 (2%), 143 (2%), 121 (5%), 94 (4%), 77 (3%), 63 (2%), 39 (2%). ¹H RMN (401 MHz, MeOD) δ : 7.73 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.67 – 7.43 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 7.01 – 6.84 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 13.7, 8.9, 6.7, 1H), 3.26 – 3.01 (m, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, MeOD) δ : 169.4 (C=O), 146.2 (C), 138.1 (C), 133.37 (CH), 132.9 (C), 130.6 (CH), 128.7 (C), 124.5 (CH), 123.7 (CH), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 119.7 (CH), 119.3 (CH), 113.1 (C), 112.2 (CH), 83.2 (CH), 41.5 (CH₂), 25.2 (CH₂). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₈H₁₇N₂O₂: 293.1285] encontrada m/z 293.1282.



3-Hidroxi-2-(piridin-4-ilmetil)isoindolin-1-ona (110). Rendimiento aislado: 87%. GC-MS (m/z, M⁺ 240), principales picos encontrados: 240 (42%), 222 (11%), 193 (4%), 160 (4%), 133 (4%), 107 (100%), 77 (3%), 51 (2%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 8.48 (dd, *J* = 4.6, 1.5, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 4.6, 1.6, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 16.3, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.3, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.6 (C=O), 150.3 (2xCH), 149.5 (C), 146.3 (C), 133.9 (C), 132.2 (CH), 130.9 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (2xCH), 124.1 (CH), 83.2 (CH), 43.3 (CH₂). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₄H₁₃N₂O₂: 241.0972] encontrada m/z 241.0975.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

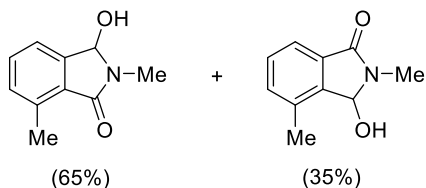


3-Hidroxi-7-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona y 3-hidroxi-4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (111). Rendimiento aislado: 73%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla de regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ¹H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico por GC-MS (m/z, M⁺ 192), principales picos encontrados: 192 (71%), 176 (61%), 160 (16%), 133 (19%), 121 (13%), 105 (10%), 76 (14%), 51 (6%), 28 (6%), 11 (2%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 0.6, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.2 (C=O), 157.0 (C), 135.3 (C), 132.7 (C), 132.4 (CH), 116.0 (CH), 115.7 (CH), 82.9 (CH), 56.2 (CH₃), 26.2 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₀H₁₂NO₃: 194.0812] encontrada m/z 194.0809.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico por GC-MS (m/z, M⁺ 192), principales picos encontrados: 192 (71%), 176 (61%), 160 (16%), 133 (19%), 121 (13%), 105 (10%), 76 (14%), 51 (6%), 28 (6%), 11 (2%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.58 (dd, *J* = 8.3, 7.5, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 168.3 (C=O), 158.1 (C), 148.6 (C), 134.7 (CH), 119.3 (C), 116.5 (CH), 113.3 (CH), 83.6 (CH), 56.2 (CH₃), 26.1 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₀H₁₂NO₃: 194.0812] encontrada m/z 194.0809.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]



3-Hidroxi-2,7-dimetilisindolin-1-ona y 3-hidroxi-2,4-dimetilisindolin-1-ona (112).

Rendimiento aislado: 87%. Ambos compuestos fueron aislados como mezcla regioisómeros, y el porcentaje relativo de cada uno de ellos fue calculado mediante ¹H RMN.

Para el regioisómero mayoritario: únicamente se detectó un pico por GC-MS (m/z, M⁺ 177), principales picos encontrados: 177 (73%), 160 (100%), 119 (39%), 91 (38%), 77 (8%), 63 (27%), 32 (15%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.56 – 7.39 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 169.6 (C=O), 143.6 (C), 135.9 (C), 134.9 (CH), 132.8 (C), 130.5 (CH), 120.8 (CH), 83.8 (CH), 25.9 (CH₃), 17.1 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₀H₁₂NO₂: 178.0863] encontrada m/z 178.0863.

Para el regioisómero minoritario: únicamente se detectó un pico por GC-MS (m/z, M⁺ 177), principales picos encontrados: 177 (73%), 160 (100%), 119 (39%), 91 (38%), 77 (8%), 63 (27%), 32 (15%). ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ : 7.57 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.4, 1H), 5.7 (s, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.6 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 170.0 (C=O), 146.5 (C), 137.9 (C), 132.8 (CH), 132.3 (CH), 129.7 (C), 121.6 (CH), 83.3 (CH), 25.8 (CH₃), 17.1 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₀H₁₂NO₂: 178.0863] encontrada m/z 178.0863.

5.6. Bibliografía

- (1) Pritchard, J.; Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Heterogeneous and homogeneous catalysis for the hydrogenation of carboxylic acid derivatives: history, advances and future directions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808-3833.
- (2) 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.
- (3) Lluna-Galán, C.; Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Catalytic reductive alcohol etherifications with carbonyl-based compounds or CO₂ and related transformations for the synthesis of ether derivatives. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 3744-3784.
- (4) Qu, R.; Junge, K.; Beller, M., Hydrogenation of carboxylic acids, esters, and related compounds over heterogeneous catalysts: a step toward sustainable and carbon-neutral processes. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 1103-1165.
- (5) Aoun, R.; Renaud, J.-L.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C., Concomitant monoreduction and hydrogenation of unsaturated cyclic imides to lactams catalyzed by ruthenium compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2021-2023.
- (6) Ito, M.; Sakaguchi, A.; Kobayashi, C.; Ikariya, T., Chemoselective hydrogenation of imides catalyzed by Cp*Ru(PN) complexes and its application to the asymmetric synthesis of Paroxetine. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 290-291.
- (7) Wu, C.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhang, R.; Ma, B., Highly chemoselective hydrogenation of cyclic imides to ω -hydroxylactams or ω -hydroxyamides catalyzed by iridium catalysts. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6530-6534.
- (8) Kumar, A.; Janes, T.; Espinosa-Jalapa, N. A.; Milstein, D., Selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines and its application in the development of a liquid organic hydrogen carrier. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7453-7457.
- (9) Das, U. K.; Janes, T.; Kumar, A.; Milstein, D., Manganese catalyzed selective hydrogenation of cyclic imides to diols and amines. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3079-3082.
- (10) Liu, X.; Wu, C.; Bai, P.; Miao, Y.; Hu, Y.; Xie, Y., Recyclable silver-catalyzed selective hydrogenation of imides to primary amines via dual C–N bond cleavage. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3066-3071.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

- (11) Maj, A. M.; Suisse, I.; Pinault, N.; Robert, N.; Agbossou-Niedercorn, F., Efficient catalytic hydrogenation of N-unsubstituted cyclic imides to cyclic amines. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2621-2625.
- (12) Ernst, M. E.; Fravel, M. A., Thiazide and the thiazide-like diuretics: review of hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and indapamide. *Am. J. Hypertens.* **2022**, *35*, 573-586.
- (13) Kitada, S.; Zapata, J. M.; Andreeff, M.; Reed, J. C., Protein kinase inhibitors flavopiridol and 7-hydroxy-staurosporine down-regulate antiapoptosis proteins in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **2000**, *96*, 393-397.
- (14) Kawakami, K.; Futami, H.; Takahara, J.; Yamaguchi, K., UCN-01, 7-hydroxyl-staurosporine, inhibits kinase activity of cyclin-dependent kinases and reduces the phosphorylation of the retinoblastoma susceptibility gene product in A549 human lung cancer cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *219*, 778-783.
- (15) Lien, W.-C.; Chen, T.-Y.; Sheu, S.-Y.; Lin, T.-C.; Kang, F.-C.; Yu, C.-H.; Kuan, T.-S.; Huang, B.-M.; Wang, C.-Y., 7-Hydroxy-staurosporine, UCN-01, induces DNA damage response, and autophagy in human osteosarcoma U2-OS cells. *J. Cell. Biochem.* **2018**, *119*, 4729-4741.
- (16) Dickson, M. A.; Gordon, M. S.; Edelman, G.; Bendell, J. C.; Kudchadkar, R. R.; LoRusso, P. M.; Johnston, S. H.; Clary, D. O.; Schwartz, G. K., Phase I study of XL281 (BMS-908662), a potent oral RAF kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drugs* **2015**, *33*, 349-356.
- (17) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J., New developments in the chemistry of N-acyliminium ions and related intermediates. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
- (18) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A., Cyclizations of N-acyliminium Ions. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.
- (19) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L., Chiral heterocycles by iminium ion cyclization. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
- (20) Martínez-Estibalez, U.; Gómez-SanJuan, A.; García-Calvo, O.; Aranzamendi, E.; Lete, E.; Sotomayor, N., Strategies based on aryllithium and N-acyliminium Ion cyclizations for the stereocontrolled synthesis of alkaloids and related systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3610-3633.
- (21) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U., Catalytic asymmetric reactions with N,O-aminals. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747-5763.

- (22) Wu, P.; Nielsen, T. E., Scaffold diversity from *N*-acyliminium ions. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811-7856.
- (23) Basson, A. J.; McLaughlin, M. G., Recent advances in the catalytic generation of *N*-acyliminium ions and subsequent applications. *Tetrahedron* **2022**, *114*, 132764.
- (24) Quevedo-Acosta, Y.; Jurberg, I. D.; Gamba-Sánchez, D., Cyclization strategies using imide derivatives for the synthesis of polycyclic nitrogen-containing compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200432.
- (25) Ben Othman, R.; Affani, R.; Tranchant, M.-J.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E., *N*-Acylium ion chemistry: highly efficient and versatile carbon-carbon bond formation by nucleophilic substitution of hydroxy groups catalyzed by Sn(NTf₂)₄. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776-780.
- (26) Maity, A. K.; Roy, S., Multimetallic iridium-tin (Ir-Sn₃) catalyst in *N*-acylium ion chemistry. Synthesis of 3-substituted isoindolinones *via* intra- and intermolecular amidoalkylation reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2627-2642.
- (27) Yuan, X.-h.; Zhang, M.-j.; Kang, C.-q.; Guo, H.-q.; Qiu, X.-p.; Gao, L.-x., Efficient synthesis of aryl hydroxylactams by reducing imides with activated zinc dust. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 435-444.
- (28) Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D., Organocatalytic Michael addition of aldehydes to protected 2-amino-1-nitroethenes: the practical syntheses of oseltamivir (Tamiflu) and substituted 3-aminopyrrolidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656.
- (29) Horii, Z.-I.; Iwata, C.; Tamura, Y., Reduction of phthalimides with sodium borohydride. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2273-2276.
- (30) Andna, L.; Miesch, L., Trapping of *N*-acylium ions with enamides: an approach to medium-sized diaza-heterocycles. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3430-3433.
- (31) Szemes, F., Jr.; Fousse, A.; Ben Othman, R.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V., Towards simplifying the chemistry of *N*-acylium ions: a one-pot protocol for the preparation of 5-acetoxypyrrolidin-2-ones and 2-acetoxy-*N*-alkoxycarbonylpyrrolidines from imides. *Synthesis* **2006**, 875-879.
- (32) Conchon, E.; Anizon, F.; Aboab, B.; Prudhomme, M., Synthesis of new hydroxybenzo[*a*]carbazoles. *Synthesis* **2008**, 2569-2574.
- (33) Luo, S.; Zifcsak, C. A.; Hsung, R. P., Intramolecular formal aza-[3 + 3] cycloaddition approach to indoloquinolizidine alkaloids. A stereoselective total synthesis of (±)-Tangutorine. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4709-4712.

- (34) Ding, G.; Lu, B.; Li, Y.; Wan, J.; Zhang, Z.; Xie, X., Zinc-catalyzed selective reduction of cyclic imides with hydrosilanes: synthesis of ω-hydroxylactams. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1013-1021.
- (35) Ding, G.; Li, C.; Shen, Y.; Lu, B.; Zhang, Z.; Xie, X., Potassium hydroxide-catalyzed chemoselective reduction of cyclic imides with hydrosilanes: synthesis of ω-hydroxylactams and lactams. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1241-1250.
- (36) Bai, Y.; Shi, L.; Zheng, L.; Ning, S.; Che, X.; Zhang, Z.; Xiang, J., Electroselective and controlled reduction of cyclic imides to hydroxylactams and lactams. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2298-2302.
- (37) Kawamata, Y.; Hayashi, K.; Carlson, E.; Shaji, S.; Waldmann, D.; Simmons, B. J.; Edwards, J. T.; Zapf, C. W.; Saito, M.; Baran, P. S., Chemoselective Electrosynthesis Using Rapid Alternating Polarity. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16580-16588.
- (38) Wang, Y.; Zhao, J.; Qiao, T.; Zhang, J.; Chen, G., Tunable system for electrochemical reduction of ketones and phthalimides. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3297-3302.
- (39) McAlees, A. J.; McCrindle, R., Catalytic hydrogenations of cyclic imides and ahydrides. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2425-2435.
- (40) McAlees, A. J.; McCrindle, R.; Sneddon, D. W., Promotion of the catalytic hydrogenation of phthalimide and substituted phthalimides over palladium. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 2038-2040.
- (41) Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H., Desymmetrization of *meso*-cyclic imides via enantioselective monohydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832-12834.
- (42) Xie, Y.; Hu, P.; Bendikov, T.; Milstein, D., Heterogeneously catalyzed selective hydrogenation of amides to alcohols and amines. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2784-2788.
- (43) Cabrero-Antonino, J. R.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M., Selective ruthenium-catalyzed reductive alkoxylation and amination of cyclic imides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 387-391.
- (44) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Holsten, M.; Junge, K.; Beller, M., Unprecedented selective homogeneous cobalt-catalysed reductive alkoxylation of cyclic imides under mild conditions. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5536-5546.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidias catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

- (45) Coeck, R.; Meeprasert, J.; Li, G.; Altantzis, T.; Bals, S.; Pidko, E. A.; De Vos, D. E., Gold and silver-catalyzed reductive amination of aromatic carboxylic acids to benzylic amines. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7672-7684.
- (46) Stein, M.; Breit, B., Catalytic hydrogenation of amides to amines under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2231-2234.
- (47) Shimizu, K.-i.; Onodera, W.; Touchy, A. S.; Siddiki, S. M. A. H.; Toyao, T.; Kon, K., Lewis acid-promoted heterogeneous platinum catalysts for hydrogenation of amides to amines. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 736-740.
- (48) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M., Hydrogenation of esters to alcohols with a well-defined iron complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8722-8726.
- (49) Liu, K.; Pritchard, J.; Lu, L.; van Putten, R.; Verhoeven, M. W. G. M.; Schmitkamp, M.; Huang, X.; Lefort, L.; Kiely, C. J.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A., Supported nickel-rhenium catalysts for selective hydrogenation of methyl esters to alcohols. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9761-9764.
- (50) Putrakumar, B.; Seelam, P. K.; Rao, G. S.; Pethan Rajan, N.; Bhanuchander, P.; Raveendra, G.; Vijayanand, P.; Lassi, U.; Bakhsh, E. M.; Khan, S. B.; Kim, S., Copper nanoparticles encapsulated in a nanoporous carbon-based catalyst in the upgradation of γ -valerolactone to 1,4-pentanediol by selective hydrogenation. *Mater. Today Sustain.* **2023**, *22*, 100406.
- (51) Bogdanchikova, N.; Meunier, F. C.; Avalos-Borja, M.; Breen, J. P.; Pestryakov, A., On the nature of the silver phases of Ag/Al₂O₃ catalysts for reactions involving nitric oxide. *Appl. Catal. B-Environ.* **2002**, *36*, 287-297.
- (52) Lanje, A. S.; Sharma, S. J.; Ramch; Pode, R., Synthesis of silver nanoparticles: a safer alternative to conventional antimicrobial and antibacterial agents. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, *2*.
- (53) Ali, M. H.; Azad, M. A. K.; Khan, K. A.; Rahman, M. O.; Chakma, U.; Kumer, A., Analysis of crystallographic structures and properties of silver nanoparticles synthesized using PKL extract and nanoscale characterization techniques. *ACS Omega* **2023**, *8*, 28133-28142.
- (54) Arango-Daza, J. C.; Lluna-Galán, C.; Izquierdo-Aranda, L.; Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R., Heterogeneous Pd-catalyzed efficient synthesis of imidazolones via dehydrogenative condensation between ureas and 1,2-diols. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6906-6922.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

- (55) Inceesungvorn, B.; López-Castro, J.; Calvino, J. J.; Bernal, S.; Meunier, F. C.; Hardacre, C.; Griffin, K.; Delgado, J. J., Nano-structural investigation of Ag/Al₂O₃ catalyst for selective removal of O₂ with excess H₂ in the presence of C₂H₄. *Appl. Catal. A-Gen.* **2011**, *391*, 187-193.
- (56) López-Hernández, I.; García, C.; Truttmann, V.; Pollitt, S.; Barrabés, N.; Rupprechter, G.; Rey, F.; Palomares, A. E., Evaluation of the silver species nature in Ag-ITQ2 zeolites by the CO oxidation reaction. *Catal. Today* **2020**, *345*, 22-26.
- (57) Izquierdo-Aranda, L.; Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R., Silver supported nanoparticles on [Mg₄Al-LDH] as an efficient catalyst for the α -alkylation of nitriles, oxindoles and other carboxylic acid derivatives with alcohols. *ChemSusChem* **2023**, *16*, e202300818.
- (58) Wang, F.; Ma, J.; He, G.; Chen, M.; Zhang, C.; He, H., Nanosize effect of Al₂O₃ in Ag/Al₂O₃ catalyst for the selective catalytic oxidation of ammonia. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2670-2682.
- (59) Hummel, R. E.; Dubroca, T., Differential reflectance spectroscopy in analysis of surfaces. In *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 2014; pp 1-25.
- (60) Chanerika, R.; Shoji, M. L.; Friedrich, H. B., Synthesis and characterization of Ag/Al₂O₃ catalysts for the hydrogenation of 1-octyne and the preferential hydrogenation of 1-octyne vs 1-octene. *ACS Omega* **2022**, *7*, 4026-4040.
- (61) Ouyang, S.; Li, Z.; Ouyang, Z.; Yu, T.; Ye, J.; Zou, Z., Correlation of crystal structures, electronic structures, and photocatalytic properties in a series of Ag-based oxides: AgAlO₂, AgCrO₂, and Ag₂CrO₄. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 3134-3141.
- (62) Hinokuma, S.; Kawabata, Y.; Matsuki, S.; Shimano, H.; Kiritoshi, S.; Machida, M., Local structures and catalytic ammonia combustion properties of copper oxides and silver supported on aluminum oxides. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 4188-4196.
- (63) Hinokuma, S.; Shimano, H.; Kawabata, Y.; Matsuki, S.; Kiritoshi, S.; Machida, M., Effects of support materials and silver loading on catalytic ammonia combustion properties. *Catal. Today* **2018**, *303*, 2-7.
- (64) Yamamoto, Y.; Shimizu, E.; Ban, K.; Wada, Y.; Mizusaki, T.; Yoshimura, M.; Takagi, Y.; Sawama, Y.; Sajiki, H., Facile hydrogenative deprotection of *N*-benzyl groups using a mixed catalyst of palladium and niobic acid-on-carbon. *ACS Omega* **2020**, *5*, 2699-2709.

Capítulo 5. Obtención de ω -hidroxilactamas mediante un proceso de hidrogenación selectivo de ftalimidas catalizado por el sistema nanoestructurado [Ag/Al₂O₃]

- (65) Hammond, J. S.; Gaarenstroom, S. W.; Winograd, N., X-Ray photoelectron spectroscopic studies of cadmium- and silver-oxygen surfaces. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2193-2199.
- (66) Weightman, P.; Andrews, P. T., The influence of the 4d bandwidth on the M_{4,5}N_{4,5}N_{4,5} Auger spectra of Ag in MgAg and AlAg alloys. *J. Phys. C Solid State Phys.* **1980**, *13*, 3529.
- (67) Kaushik, V. K., XPS core level spectra and Auger parameters for some silver compounds. *J. Electron Spectros. Relat. Phenomena* **1991**, *56*, 273-277.
- (68) Hoflund, G. B.; Minahan, D. M., Study of Cs-promoted, α -alumina-supported silver, ethylene-epoxidation catalysts: II. Effects of Aging. *J. Catal.* **1996**, *162*, 48-53.
- (69) Seah, M. P.; Gilmore, I. S.; Beamson, G., XPS: binding energy calibration of electron spectrometers 5—re-evaluation of the reference energies. *Surf. Interface Anal.* **1998**, *26*, 642-649.
- (70) Wodiunig, S.; Keel, J. M.; Wilson, T. S. E.; Zemichael, F. W.; Lambert, R. M., AFM and XPS study of the sintering of realistic Ag/{0001} α -Al₂O₃ model catalysts under conditions of ethene epoxidation. *Catal. Lett.* **2003**, *87*, 1-5.
- (71) Diao, W.; DiGiulio, C. D.; Schaal, M. T.; Ma, S.; Monnier, J. R., An investigation on the role of Re as a promoter in AgCsRe/ α -Al₂O₃ high-selectivity, ethylene epoxidation catalysts. *J. Catal.* **2015**, *322*, 14-23.
- (72) NIST NIST, X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) Database, Version 3.5. <https://srdata.nist.gov/xps/Default.aspx> (accessed February 6, 2023).
- (73) Abdallahi, S. M.; Ewies, E. F.; El-Shazly, M.; Ould Elemine, B.; Hadou, A.; Moncol, J.; Lawson, A. M.; Daich, A.; Othman, M., Autotandem catalysis: inexpensive and green access to functionalized ketones by intermolecular iron-catalyzed amidoalkynylation/hydration cascade reaction via *N*-acyliminium ion chemistry. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15440-15449.
- (74) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, Š.; Daïch, A., Intermolecular and intramolecular α -amidoalkylation reactions using bismuth triflate as the catalyst. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.
- (75) Pigeon, P.; Decroix, B., Synthesis of thieno[2',3'(3',4' or 3',2'):5,6]azepino[2,1-*a*]isoindoleiones from *N*-thienyl-2(3)-ylmethylphthalimides. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 129-135.

Capítulo 6

Funcionalización hidrogenativa *one-pot* de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema sólido [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

ÍNDICE

6.1. Introducción	373
6.2. Objetivos	379
6.3. Resultados y discusión	382
6.3.1. Estudios para el desarrollo de un sistema catalítico composite tipo [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[Zeolita]	382
6.3.1.1. Influencia de la naturaleza de la zeolita en la actividad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[Zeolita].....	385
6.3.2. Estudio de la actividad catalítica de nanomateriales [Ag(x%)/zeolita]	392
6.3.3. Estudios cinéticos para el proceso de butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> - metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	393
6.3.4. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	395
6.3.5. Estudio de la generalización de la reacción para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con diversos nucleófilos en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	403
6.3.5.1. Alcoxilación hidrogenativa de ftalimidias empleando alcoholes como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-O)	403
6.3.5.2. Aminación hidrogenativa de ftalimidias empleando aminas (o nitrobenzenos) como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-N).....	406
6.3.5.3. (Hetero)arilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) (tipo Friedel- Crafts) empleando sustratos (hetero)aromáticos como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-C).....	409
6.3.6. Propuesta mecanística para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con nucleófilos en presencia del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]- [HBETA].....	412
6.4. Conclusiones	414
6.5. Sección experimental	416
6.5.1. Síntesis de los materiales.....	416
6.5.2. Procedimientos experimentales de reacción.....	417
6.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[zeolita]	417

6.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> -metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	418
6.5.2.3. Procedimiento para el estudio de la heterogeneidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> - metilftalimida (1) con BuOH	418
6.5.2.4. Procedimiento para el estudio de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de <i>N</i> - metilftalimida (1) con BuOH	419
6.5.2.5. Procedimiento general para el estudio de generalización de la reacción de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con diversos tipos de nucleófilos en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al ₂ O ₃]-[HBETA]	419
6.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos	420
6.6. Bibliografía.....	438

6.1. Introducción

En el capítulo anterior de la presente tesis doctoral se ha presentado el diseño de un sistema sólido nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] con actividad catalítica en la formación de una amplia variedad de ω-hidroxiactamas a partir de la monohidrogenación de ftalimidias. Como ya comentamos previamente, la clave de que el proceso estudiado transcurra con éxito reside en que el material catalítico óptimo desarrollado está constituido por las propiedades superficiales ácidas idóneas para activar el enlace (C=O) de la ftalimida, sin promover reacciones secundarias no deseadas, incluso bajo el empleo de elevadas presiones de H₂ y en presencia de un disolvente polar prótico y con carácter nucleófilo como es el MeOH. El protocolo catalítico se ha podido generalizar, incluso, para la monohidrogenación de ftalimidias conteniendo grupos de carácter nucleofílico unidos al átomo de nitrógeno, obteniendo las deseadas ω-hidroxiactamas con excelentes selectividades en todos los casos.

En este punto del desarrollo de la presente tesis doctoral, nos planteamos como un desafío de gran relevancia poder emplear nuestro nanocatalizador diseñado en el capítulo anterior para llevar a cabo procesos de difuncionalización geminal del enlace (C=O) de imidas en presencia de dos nucleófilos distintos (Nu¹ y Nu²).¹⁻⁶ En este tipo de transformaciones el derivado de ácido carboxílico correspondiente, en nuestro caso la imida cíclica, estaría actuando como un agente biselectrófilo. Más concretamente, para el caso de las imidas cíclicas como sustratos de partida en procesos reductivos de este tipo, existen principalmente dos posibilidades (**Esquema 6. 1., a**). En primer lugar, cuando [Nu¹ = H⁻ = Nu²], nos encontramos en procesos donde una lactama (isoindolinona si partimos de una ftalimida) se obtiene como producto mayoritario de reacción tras una hidredoxigenación de uno de los enlaces (C=O) de la imida, como ya se demostró en el capítulo 4 de la presente tesis, con el desarrollo y posterior aplicación catalítica del sistema nanoestructurado [AgRe/Al₂O₃]. Por otro lado, si [Nu¹ = H⁻ ≠ Nu²], nos encontramos entonces ante procesos *one-pot* de funcionalización reductiva de imidas cuyo potencial sintético y versatilidad se expande de manera notable, dado que, en este caso, puede tener lugar la generación de lactamas funcionalizadas en posición C3 (situada en α al átomo de N) con gran diversidad estructural. Sin embargo, desde el punto de vista del control de la selectividad del proceso global hacia la formación eficiente de la lactama C3-funcionalizada, dado que, generalmente se requieren grandes presiones de H₂ para promover la primera monohidrogenación de la imida, este hecho convierte la posible discriminación entre Nu¹ = H⁻ y Nu² en un reto. Además, la posible obtención de otros productos tales como aquellos provenientes de la entrada de dos nucleófilos (Nu²) idénticos sobre la imida de partida aporta una dificultad añadida al control de la selectividad en estos procesos.

Como está generalmente aceptado en la literatura, los procesos de funcionalización desoxigenativa de imidas tienen lugar a través de la formación de un ion *N*-aciliminio

como intermedio electrófilo, el cual se considera un sintón privilegiado en química orgánica sintética, especialmente implicado en la preparación de alcaloides de gran complejidad estructural a través de procesos intramoleculares.⁷⁻¹³ Cabe destacar también la implicación del mismo en procesos intermoleculares como por ejemplo en la síntesis de la (+)-biotina descrita por el Prof. Corey en 1988.¹⁴ Más relacionado aún con el alcance de la presente tesis doctoral, existen productos naturales constituidos por un fragmento orgánico de isoindolinona cuya posición C3 se encuentra funcionalizada con diversos tipos de sustitución tales como un enlace (C-O), como es el caso de la 8-metoxicichorina,¹⁵ un enlace C-N en moléculas como hipercoleptopina y dactilina,¹⁶ o enlaces (C-C) como ocurre en el caso de la entonalactama A (**Figura 6. 1, b**).¹⁷ Por lo tanto, el desarrollo de protocolos catalíticos generales y eficientes que permitan acceder a la preparación de isoindolinonas C3-funcionalizadas de una manera directa y sostenible, constituye hoy en día un gran reto para la comunidad científica.

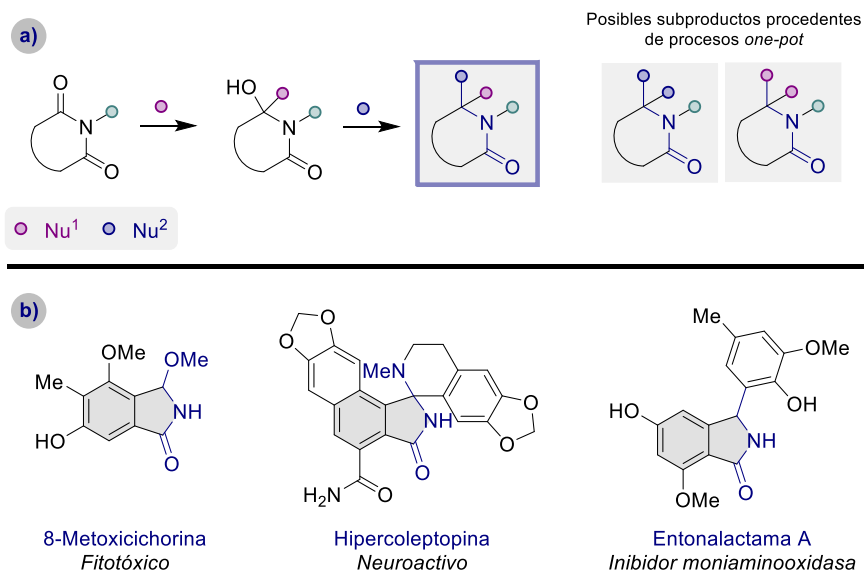


Figura 6. 1. Empleo de imidas cíclicas en protocolos de difuncionalización geminal desoxigenativa del enlace (C=O) y principales productos asociados (a); productos naturales que presentan enlaces (C-O, C-N y C-C) en la posición C3 del fragmento de isoindolinona.

Una de las estrategias sintéticas más comúnmente empleada para preparar este tipo de compuestos con estructura de lactama funcionalizada en el carbono contiguo al nitrógeno, se basa en procesos multietapa, en los que la reducción de la ftalimida a la correspondiente ω-hidroxilactama utilizando cantidades (sobre)estequiométricas de un reductor orgánico (e.g. NaBH₄) constituye el primer paso. Una vez obtenida la hidroxilactama, en presencia de cantidades (sobre)estequiométricas o catalíticas de un ácido de Lewis y/o Brønsted, se

promueve la eliminación del grupo hidroxilo de la misma en forma de H₂O, si se emplea un ácido Brønsted, lo que lleva consigo la generación in situ del ion *N*-aciliminio como intermedio electrófilo. En algunos casos, se requiere de una etapa de conversión del grupo alcohol del hemiaminal cíclico en un buen grupo saliente, por ejemplo un éster, lo que aumenta el número de pasos del proceso global. Este intermedio puede entonces, ser atrapado con una gran variedad de nucleófilos presentes en el medio, dando lugar a la formación de nuevos enlaces (C-C), (C-O), (C-N), (C-S) y (C-P) (tanto inter- como intramolecularmente), lo que convierte al proceso en su conjunto, en una herramienta sintética muy versátil (**Figura 6. 2., a**).¹⁸⁻⁴⁸ Dicho proceso orgánico también recibe comúnmente el nombre de reacción de amidoalquilación. Relacionado con este tipo de procesos orgánicos tan relevantes, Pratihari y Subramanian han descrito recientemente la formación de este tipo de iones *N*-aciliminio, especies altamente electrofílicas, a partir de ω-hidroxi-lactamas (previamente sintetizadas en un paso independiente), empleando una resina ácida de intercambio catiónico conocida como INDION-130 como catalizador heterogéneo.⁴⁷ En dicha contribución, los autores demuestran como una vez formado *in situ* el correspondiente catión *N*-aciliminio intermedio, consiguen llevar a cabo procesos de formación de nuevos enlaces (C-C), (C-O), (C-N) y (C-S), mediante el empleo de agentes nucleófilos tales como sustratos (hetero)aromáticos ricos en densidad electrónica, alcoholes, aminas y tiofenoles activados, respectivamente. Sin embargo, el estudio de reusabilidad del sistema catalítico muestra que la resina ácida empleada sufre una pérdida considerable de su eficiencia tras ser empleada en ciclos catalíticos consecutivos.⁴⁷

Como estamos discutiendo a lo largo de esta introducción, la generación de iones *N*-aciliminio a partir de ω-hidroxi-lactamas nos ofrece una gran versatilidad sintética dado que nos permite obtener moléculas estructuralmente complejas conteniendo un fragmento orgánico tan relevante en su estructura como es el fragmento de isoindolinona. Como es obvio pensar, el desarrollo de una estrategia catalítica sintética basada en la activación hidrogenativa de imidas que nos permita obtener tales derivados de tipo isoindolinona funcionalizadas en posición C3 de una manera directa desde la ftalimida (mediante un proceso en cascada) constituiría una aproximación mucho más interesante (**Figura 6. 2., b**). Sin embargo, no resulta una tarea sencilla llevar a cabo con éxito el diseño de un sistema catalítico heterogéneo constituido por los centros activos adecuados que sean capaces de promover con eficiencia, por un lado, tanto la activación del enlace (C=O) de la imida como del hidrógeno molecular, y que además presenten robustez y estabilidad frente a la presencia de nucleófilos generalmente polares que pueden dar lugar a procesos competitivos sobre los sitios activos del catalizador. A parte de lo citado anteriormente, en comparación con la estrategia tradicional basada en varios pasos de reacción independientes, en el caso de una metodología *one-pot* para la obtención directa de lactamas C3-funcionalizadas se requiere además que el sistema catalítico empleado sea capaz de discriminar entre los dos nucleófilos presentes en el medio de reacción (Nu¹ = H⁻ proveniente de la disociación heterolítica de H₂ y Nu² constituido por un agente

nucleófilo externo presente en el medio), lo que supone una dificultad añadida en cuanto al control de la selectividad del protocolo.

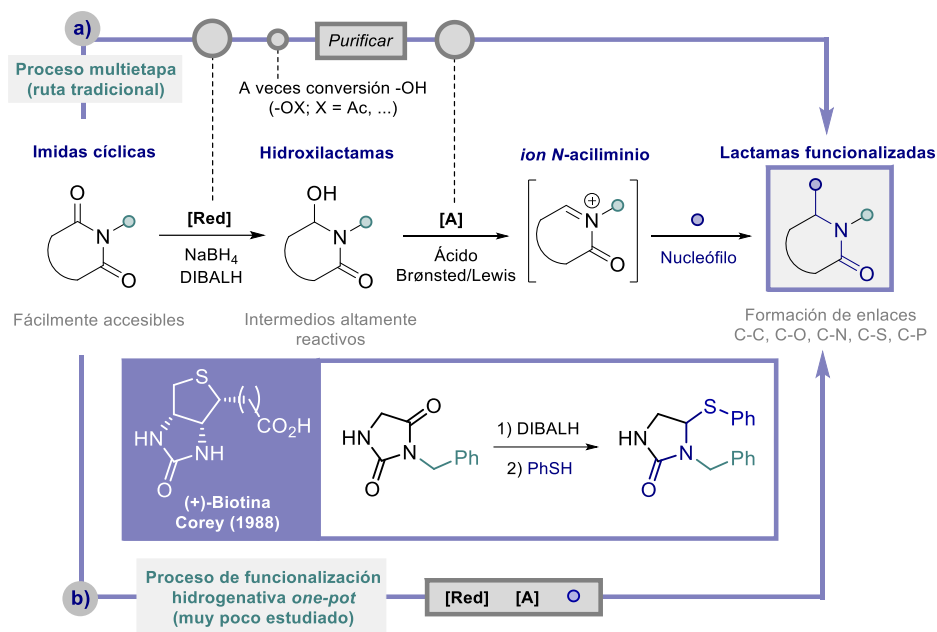


Figura 6. 2. Empleo de imidas cíclicas en protocolos de difuncionalización geminal desoxigenativa del enlace (C=O) mediante un proceso de varias etapas (a) y en procesos de funcionalización hidrogenativa one-pot (b).

En este punto de la discusión cabe destacar el ejemplo descrito por el Prof. Uhle en 1961, donde, aunque no se trata de un protocolo catalítico y además se emplea NaBH₄ como agente reductor, se muestra como en el proceso de reducción de la N-bencilftalimida en *i*PrOH como disolvente, se pudo aislar por primera vez el producto de alcoxilación hidrogenativa correspondiente con un 25% de rendimiento.⁴⁹ Empleando el mismo agente reductor, en 2021 Zhou y Zhang reportaron un único ejemplo de reacción intramolecular partiendo de una N-fenilftalimida conteniendo un grupo aldehído en la posición *orto* al átomo de nitrógeno. En dicha contribución, en presencia de un sistema catalítico de rutenio(II) tiene lugar inicialmente la reducción del grupo (C=O) más electrofílico (grupo aldehído), la cual genera un alcohol bencílico que posteriormente actúa como nucleófilo generando finalmente una isoindolinona fusionada.⁵⁰

Relacionado con estos procesos sintéticos, también se han desarrollado otros electroquímicos de funcionalización desoxigenativa de imidas. En estos protocolos generalmente se requiere del empleo de aditivos externos en cantidades no catalíticas,

limitando enormemente la sostenibilidad del proceso. En este contexto, el grupo de Wang reportó en 2021 una metodología para la reducción electroquímica de ftalimidias a ω -hidroxilactamas utilizando cantidades estequiométricas de NaN₃ y 20 equivalentes de ácido acético.⁵¹ Tras una modificación de las condiciones estándar, empleando ácido fórmico como disolvente, fue posible obtener diversas isoindolinonas funcionalizadas en posición C3 mediante la formación de enlaces (C-C) usando de compuestos insaturados o aromáticos como nucleófilos. Además también pudo obtenerse un *N,O*-acetal cíclico llevando a cabo la versión intramolecular del proceso con *N*-(2-hidroxietyl)ftalimida como sustrato de partida. Un año más tarde, Mellah desarrolló un protocolo electrocatalítico general para la alcoxilación reductiva de ftalimidias con alcoholes en presencia de Sm(II), obteniendo hasta 50 isoindolinonas C3-funcionalizadas.⁵² Sin embargo, en este caso se requirió el empleo de cantidades (sobre)estequiométricas de TMSCl como ácido de Lewis y cantidades de 40 mol% de ⁿBu₄NPF₆ como aditivo.

En los dos ejemplos electrocatalíticos descritos en el párrafo anterior para la funcionalización reductiva de ftalimidias, se precisa del uso de diversos aditivos y/o agentes de reducción orgánicos en exceso. Esto se traduce en la producción de grandes cantidades de residuos, disminuyendo así la sostenibilidad del proceso y limitando en gran medida su aplicación a mayor escala. En comparación con estos ejemplos descritos, el desarrollo de metodologías *one-pot* de funcionalización reductiva de ftalimidias empleando hidrógeno molecular como agente reductor benigno, que únicamente genera agua como subproducto de reacción, constituye un avance muy relevante desde una perspectiva sostenible. En este contexto, cabe resaltar que, en los años 2016 y 2017, el grupo del Prof. Beller desarrolló dos protocolos catalíticos para llevar a cabo de manera eficiente la funcionalización, de tipo alcoxilación y aminación, hidrogenativa *one-pot* de imidas cíclicas empleando hidrógeno molecular y sistemas homogéneos de [Ru] y [Co], respectivamente.^{2,3}

En el primero de los dos ejemplos descritos por el Prof. Beller, se demuestra que el sistema homogéneo [Ru(acac)₃/Triphos/MSA] es eficiente para promover la eterificación y aminación hidrogenativa de imidas cíclicas a las correspondientes lactamas C3-funcionalizadas mediante un proceso *one-pot*.² En este trabajo se demuestra la gran generabilidad del protocolo catalítico desarrollado mediante la obtención eficiente de alrededor de 40 lactamas funcionalizadas, alcoxiladas y aminadas, en posición α al átomo de nitrógeno.

En el segundo de los trabajos descritos por el mismo grupo, los autores hacen uso de un sistema catalítico homogéneo alternativo basado en un metal no noble [Co(BF₄)₂·6H₂O/Triphos], el cual no precisa del empleo de un aditivo ácido, para llevar a cabo la obtención de > 45 lactamas 3-alcoxisustituídas.³ En esta misma contribución, mediante el desarrollo de la versión intramolecular del proceso partiendo de imidas que contienen en el átomo de nitrógeno una cadena alifática con un grupo alcohol terminal,

se muestra la obtención eficiente de varios compuestos tricíclicos de tipo *N,O*-acetal. La realización de estudios mecanísticos puso de manifiesto que la etapa limitante del proceso se correspondía con la primera monohidrogenación del enlace (C=O) de la imida para generar la correspondiente ω -hidroxilactama (intermedio hemiaminal), mientras que, la etapa de protonación y eliminación del grupo OH seguida de la adición nucleofílica del alcohol no presentaban influencia directa en la velocidad del proceso global.

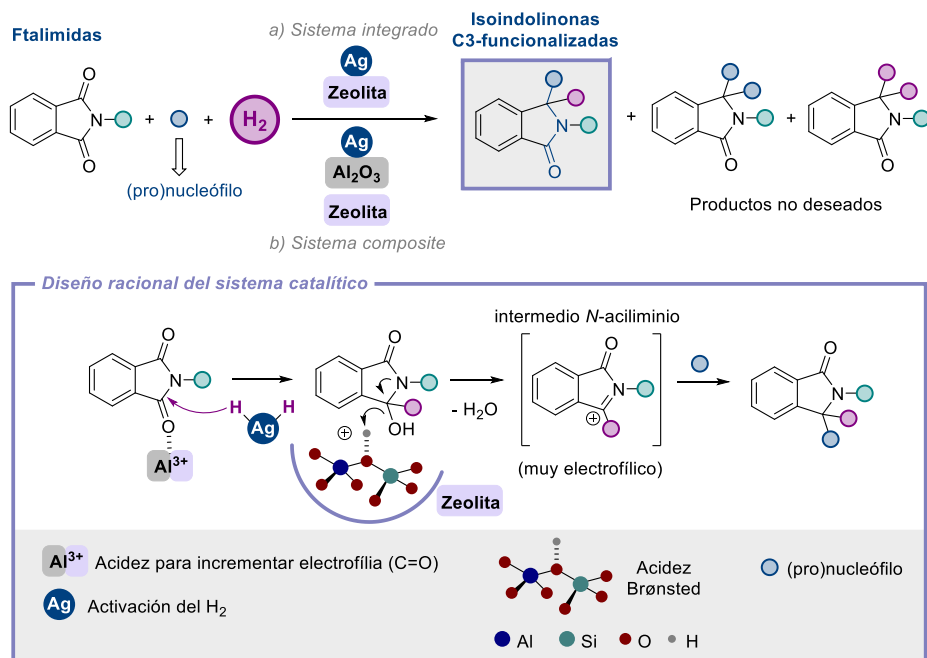
Considerando todo lo comentado hasta el momento, en este punto de la presente tesis doctoral consideramos que sería de gran relevancia desarrollar por primera vez una metodología catalítica heterogénea para llevar a cabo la funcionalización hidrogenativa *one-pot* de ftalimidas. Con este objetivo, se pretende racionalizar el diseño de un sistema catalítico nanoestructurado que nos permita llevar a cabo un control fino de la selectividad del proceso de funcionalización hidrogenativa de ftalimidas en presencia de dos nucleófilos distintos: Nu¹ = H⁻ proveniente de la rotura heterolítica de la molécula de H₂ y Nu² = nucleófilo externo tipo alcohol, amina o sustrato aromático. Este proceso pretende dar acceso a la formación de nuevos enlaces (C-O), (C-N) y (C-C) en la posición C3 de la isoindolinona final mediante procesos de eterificación, aminación y arilación tipo Friedel-Crafts hidrogenativos.

6.2. Objetivos

Como vimos en el capítulo anterior, el sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃], muestra una gran eficiencia para promover la monohidrogenación selectiva de uno de los enlaces (C=O) de ftalimidias generando las correspondientes ω-hidroxiactamas, incluso empleando metanol como disolvente. Además, en el capítulo 4 de esta tesis vimos como el sistema catalítico [AgRe/Al₂O₃] es muy eficiente para llevar a cabo la obtención de lactamas a partir de la hidrodeshidrogenación selectiva de un enlace (C=O) en imidas cíclicas y, en presencia de MeOH, no da lugar al producto correspondiente a la funcionalización hidrogenativa. Probablemente, esto se debe a la competitividad existente entre el grupo OH del intermedio tetraédrico y el propio MeOH por interactuar con los centros superficiales oxofílicos de ReO_x.

En este punto, planteamos como **objetivo principal** del presente capítulo la racionalización del diseño de un sistema catalítico heterogéneo adecuado para llevar a cabo la funcionalización hidrogenativa *one-pot* de ftalimidias en presencia de hidrógeno y un nucleófilo para generar las correspondientes isoindolinonas C3-sustituidas. Para ello consideramos que sería necesario utilizar un material nanoestructurado que, o bien en forma de material integrado o en forma de composite, tuviera los centros metálicos adecuados y estuviera constituido por una zeolita como soporte sólido de las nanopartículas metálicas y/o como aditivo ácido de Brønsted. Las zeolitas son aluminosilicatos microporosos con estructura cristalina y con propiedades ácidas superficiales que pueden ofrecer interesantes aplicaciones para protocolos hidrogenativos del tipo que nos ocupa donde la acidez del material en su conjunto puede jugar un papel fundamental.⁵³ Considerando los resultados previamente descritos a lo largo de esta tesis doctoral, una de las principales aproximaciones que se ha seguido para obtener el nanocatalizador óptimo, ha sido el desarrollo de un sistema sólido tipo composite, constituido por el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃], el cual demostró una alta eficiencia en la preparación selectiva de ω-hidroxiactamas, junto con una zeolita como aditivo sólido ácido. Así se puede obtener el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Zeolita], para generar las lactamas C3-funcionalizadas de manera eficiente mediante la combinación de las propiedades catalíticas de ambos constituyentes principales del composite. Complementariamente, una parte de nuestros esfuerzos se ha centrado también en diseñar un nanomaterial tipo [Ag/Zeolita] que integre las propiedades clave provenientes de cada uno de los componentes principales del sistema composite sólido para evaluar su posible actividad catalítica en la reacción hidrogenativa de interés.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con O-, N- y C-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]



Para cumplir el objetivo de este capítulo se proponen los siguientes puntos:

1. Estudio de optimización de las condiciones de la reacción de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH en presencia del sistema sólido composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (relación molar Si/Al = 10.5) como catalizador.
2. Evaluación de la influencia sobre la actividad catalítica del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Zeolita] en la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH de la cantidad de zeolita empleada como aditivo ácido, de la topología y la relación molar Si/Al de la misma y del catión compensador de la carga en la zeolita.
3. Estudio de las propiedades ácidas de diversas zeolitas mediante medidas de espectroscopia de Pir-FTIR para intentar encontrar correlaciones acidez-reactividad de sistemas composite constituidos por distintos tipos de zeolita.
4. Diseño de un material nanoestructurado integrado de tipo [Ag(x%)/zeolita], constituido por centros metálicos de Ag dispersos sobre la zeolita como soporte sólido ácido y evaluación de su actividad catalítica en el proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH.
5. Estudio de los perfiles cinéticos de reacción en la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH con el fin de profundizar sobre el mecanismo de reacción implicado en el proceso.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con O-, N- y C-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

6. Evaluación de la naturaleza heterogénea de los centros activos que constituyen el sistema catalítico óptimo, llevando a cabo estudios de filtrado, lixiviado y reusabilidad del sistema catalítico en la reacción test.
7. Estudio de generalización de la reacción para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con diversos tipos de nucleófilos. Para ello, se tratará de estudiar el protocolo catalítico para llevar a cabo la formación de nuevos enlaces (C-O), (C-N) y (C-C) en posición C3 de la isoindolinona obtenida, mediante procesos de eterificación, aminación y arilación (tipo Friedel-Crafts) hidrogenativa, respectivamente.
8. Propuesta de un posible mecanismo de reacción para la transformación hidrogenativa de interés en base a todos los resultados catalíticos y de caracterización de los diversos materiales seleccionados obtenidos.

6.3. Resultados y discusión

6.3.1. Estudios para el desarrollo de un sistema catalítico composite tipo [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Zeolita]

Como punto inicial del trabajo experimental para llevar a cabo este proyecto, decidimos evaluar la actividad catalítica de sistemas sólidos formados por la combinación del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y una zeolita [HBETA] como aditivo ácido, en la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH. Decidimos comenzar los estudios catalíticos empleando el sistema composite formado por el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y la zeolita [HBETA] en su forma protónica y con una relación molar Si/Al = 10.5 para maximizar así la cantidad de protones presentes en la misma, como componentes principales. Seleccionamos estos componentes debido a la gran eficacia del material de plata en promover la formación catalítica de la ω-hidroxilactama **2**, y a las propiedades ácidas de Lewis y Brønsted de las zeolitas, las cuales podrían jugar un papel clave en el proceso de funcionalización hidrogenativa *one-pot* de la imida. Las zeolitas con topología BEA, y en concreto las de tipo BETA, presentan cristales nanométricos que podrían favorecer la difusión de las moléculas orgánicas hacia el interior de sus poros tridimensionales, los cuales están constituidos por un tamaño de 12 anillos interconectados. Esta naturaleza estructural específica encontrada en esta clase de zeolitas, junto con la presencia de centros ácidos de Lewis y Brønsted a lo largo de su estructura, nos hizo considerar a dichos sistemas sólidos como prometedores aditivos ácidos candidatos a promover eficientemente la formación del ion *N*-aciliminio, intermedio clave del proceso de funcionalización reductiva de la imida. A su vez, el grupo del Prof. Kaneda había demostrado ya en 2016 el empleo de la zeolita HBETA como soporte de nanoagregados bimetálicos de Pt-Mo para dar lugar al sistema catalítico [Pt-Mo/HBETA], el cual promueve eficientemente un proceso intramolecular de eterificación hidrogenativa de ácido levulínico a 2-metiltetrahidrofurano pasando a través de 1,4-pentanodiol como intermedio clave.⁵⁴

Primero, se analizó el efecto que tenía la adición de diferentes cantidades en peso de [HBETA] (Si/Al = 10.5) sobre la actividad catalítica en la butoxilación hidrogenativa de la ftalimida **1** en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃]. Las condiciones de reacción empleadas fueron 40 bares de H₂, 6 mol% Ag y se trabajó bajo dos temperaturas diferentes (140 °C y 100 °C, **Figura 6. 3.**). Por motivos prácticos, para llevar a cabo todos los estudios catalíticos de este capítulo decidimos emplear BuOH como disolvente/agente nucleófilo de la reacción, en vez de MeOH, ya que nos haría más fácil la detección y cuantificación por CG del posible producto de alcoxilación hidrogenativa en comparación con la imida de partida.

En los primeros experimentos catalíticos realizados a 140 °C, tras 14 h de reacción, la isoindolinona C3-butoxilada **113** fue detectada por CG como el producto mayoritario de

reacción independientemente de la cantidad de zeolita [HBETA] empleada como aditivo (**Figura 6. 3., a**). De los mismos resultados se desprende que la cantidad de zeolita presente no tiene prácticamente influencia en la conversión de la imida **1**, siendo en todos los casos > 80%. Sin embargo, sí se observa una influencia notable de la cantidad de zeolita presente en la selectividad a los distintos productos obtenidos. La selectividad al producto alcoxilado de interés **113** aumentó a medida que disminuyó la cantidad de zeolita HBETA empleada. Mientras que en presencia de 25 mg de [HBETA] la selectividad a la generación del producto alcoxilado **113** es de un 68%, se alcanza una selectividad del 92% cuando se emplean únicamente 5 mg de zeolita. Es interesante destacar que en el caso de la reacción con 25 mg de [HBETA] se observa la formación de la isoindolinona **3** en un 29% de rendimiento. Estos resultados estarían indicando que tras la primera adición nucleofílica del anión H⁻ proveniente de la rotura heterolítica del hidrógeno molecular, la formación del catión *N*-aciliminio tiene lugar gracias a la presencia de la zeolita como aditivo pero que, con esa cantidad de zeolita, no se consigue discriminar adecuadamente entre la adición de otro átomo de hidrógeno o de BuOH sobre el intermedio. Cabe destacar, que, en presencia de 2 mg de zeolita, la más pequeña de las cantidades de aditivo estudiadas, se pudo detectar la formación de la ω -hidroxilactama **2** en un 17% de rendimiento junto con un 59% de **113**. Esto puede considerarse una prueba adicional de la implicación de la zeolita en la conversión de la ω -hidroxilactama **2** intermedia en el producto butoxilado **113**.

Con el objetivo de mejorar la selectividad del proceso global a la formación del producto de butoxilación hidrogenativa **113**, se llevó a cabo el mismo estudio catalítico, pero trabajando en este caso a 100 °C (**Figura 6. 3., b**). Resulta interesante como una disminución de la temperatura de reacción de 140 °C a 100 °C no mermó la actividad catalítica del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5), mostrando conversiones de la imida **1** > 90% en presencia de las distintas cantidades de zeolita estudiadas. A su vez, la selectividad a **113** fue excelente (99%) cuando se emplearon 5, 10 y 25 mg de zeolita, obteniéndose un rendimiento del 96% de **113** en presencia de 5 mg de zeolita. Al emplear cantidades menores de aditivo ácido (1 y 2 mg), se detectaron cantidades crecientes de ω -hidroxilactama **2**, lo que nos volvía a indicar la habilidad de la zeolita para convertir el intermedio **2** en el producto deseado **113**. De hecho, cuando la transformación se llevó a cabo con el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en ausencia de zeolita, únicamente se detectó la formación de la hidroxilactama **2** (84% de rendimiento). En todos los casos, la conversión de la imida **1** se mantuvo por encima del 80%. En este punto cabe resaltar que habíamos conseguido encontrar unas condiciones realmente interesantes en las cuales nuestro sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) es capaz de promover la formación del producto alcoxilado de interés **113** con máxima eficiencia evitando además la formación de la lactama **3**, producto no deseado en este caso. Estos resultados nos indican que nuestro sistema catalítico, bajo las condiciones de reacción empleadas, es capaz de discriminar totalmente

entre dos nucleófilos diferentes (H⁻ y BuOH) durante el proceso de funcionalización hidrogenativa del enlace (C=O) de la *N*-metilftalimida (**1**).

Todos estos resultados, nos muestran ciertos indicios de que los centros catalíticamente activos de la zeolita [HBETA] no tienen mucha influencia en la conversión de la imida **1**, mientras que sí que son relevantes para dirigir la selectividad hacia la formación del producto **113** a partir de **2** a través de la formación del ion *N*-aciliminio. Además, también se comprobó que a temperaturas de reacción elevadas (140 °C), la discriminación entre los dos tipos de nucleófilos (H⁻ y BuOH) empeora.

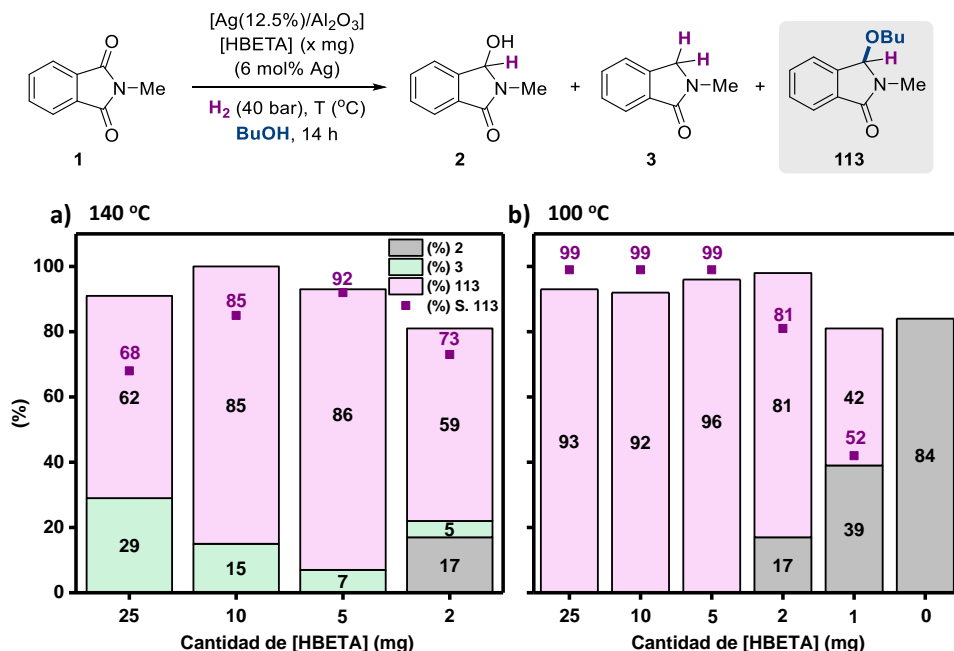


Figura 6. 3. Estudio de la influencia de la cantidad de zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) añadida como aditivo en la reacción de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH en presencia del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] a dos temperaturas distintas (a) 140 °C y (b) 100 °C. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5, previamente activada a 300 °C y vacío durante 3 h), *n*-dodecano (20 µL), y BuOH (1 mL), 40 bares de H₂, durante 14 h a la temperatura indicada. La conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3** y **113**, y la selectividad a **113** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

6.3.1.1. Influencia de la naturaleza de la zeolita en la actividad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Zeolita]

Tras demostrar que el sistema catalítico tipo composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] promueve la formación selectiva del producto butoxilado **113** a partir de la imida **1** y butanol de manera muy eficiente a 100 °C, quisimos estudiar en mayor profundidad la naturaleza del aditivo ácido. En concreto, se quiso evaluar como afectaban a la actividad catalítica del sistema composite, la morfología y la composición (relación molar Si/Al y catión compensador de carga) de diversas zeolitas incluidas en el estudio. Tales parámetros suelen ser los más determinantes cuando se considera el empleo de zeolitas como integrantes de sistemas catalíticos en aplicaciones de síntesis orgánica compleja, dada la influencia que estos factores pueden tener en la difusión de los compuestos orgánicos desde/a los sitios activos y la cantidad de sitios ácidos de Brønsted presentes, respectivamente.⁵³

En el año 2015 eran conocidas más de 220 estructuras zeolíticas distintas, y de entre ellas, únicamente 5 se producen en cantidades suficientemente grandes como para que pueda ser considerada viable su aplicabilidad en tecnologías catalíticas, las cuales constituyen el grupo conocido como el “*Big-Five*” (**Figura 6. 4.**)⁵⁵ De entre las clases de zeolitas que constituyen este exclusivo grupo, se puede hacer una diferenciación en función del tamaño de poro de su estructura. El tamaño de poro en las zeolitas se caracteriza por el número de átomos tetraédricos (átomos T) que constituyen el anillo que circunscribe el poro. Por un lado, dentro de las zeolitas constituidas por un tamaño de poro medio, cuyos anillos están formados por 10 átomos T (10 MR), se incluyen tanto la topología MFI (serie ZSM-5), caracterizada por la presencia de canales sinusoidales interconectados mediante poros y las FER (serie ferrierita). Por otro lado, se encuentran las estructuras tipo BEA (serie BETA) y FAU (series faujasita de tipo X e Y), en las cuales el tamaño de los poros alcanza los 12 átomos T (12 MR). Mientras que las zeolitas con topología BEA presentan un entramado 3D de canales unidireccionales conectados por poros, en la estructura tipo FAU su principal característica estructural reside en la organización 3D de cajas de tipo sodalita, que dan lugar tanto a poros de tamaño grande (12 MR) como a la formación de súper cajas de 12 Å.

De entre las distintas clases de zeolitas que constituyen este selecto grupo, para el desarrollo del estudio del presente capítulo de tesis doctoral, se han incluido en el mismo únicamente zeolitas tipo BETA (topología BEA), zeolitas Y e Y ultraestabilizadas (USY) (topología FAU), y ZSM-5 (topología MFI). Estos tres tipos de zeolitas son, dentro de este grupo de cinco, las que se encuentran más accesibles comercialmente además de que existe una mayor variedad de las mismas en cuanto a diferentes relaciones molares Si/Al de manera comercial, lo que nos da mucho juego en lo que más nos interesaba estudiar acerca de la influencia que tenía la cantidad de sitios ácidos de Brønsted presentes en cada

clase de zeolita con los resultados del sistema catalítico obtenidos en el proceso hidrogenativo de interés.

Más concretamente, para el estudio de evaluación catalítica del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Zeolita] en la butoxilación hidrogenativa de la imida **1**, se han incluido las zeolitas [BETA] con relación molar Si/Al = 10.5 y 19, zeolitas [Y/USY] con relación molar Si/Al = 2.5, 15 y 30, y zeolitas [ZSM-5] con relación molar Si/Al = 11.5 y 140, las cuales se encuentran comercialmente disponibles bien en su forma protónica o amónica. Por esta razón, y con la intención de poder comparar sus características catalíticas adecuadamente, en el caso de las zeolitas que se comercializan en su forma amónica, antes de emplearlas como parte del sistema catalítico composite, se llevó a cabo un proceso de intercambio catiónico de los NH₄⁺ por H⁺, mediante una etapa de calcinación en flujo de aire a 550 °C durante 5 h, con una rampa de 10 °C/min.⁵⁶ Estos sólidos, junto con aquellos que se comercializan en su forma protónica, han sido etiquetados como [HZSM-5], [HY/USY] y [HBETA]. Además, con el fin de complementar el estudio del aditivo constituyente del composite catalítico y ver su influencia en la actividad catalítica del sistema sobre el proceso hidrogenativo, en el estudio se han incluido también las conocidas comercialmente como mezclas *crossfield* (combinaciones de [SiO₂-Al₂O₃] amorfa con porcentajes en peso de Al₂O₃ de 13 y 25%), las cuales presentan propiedades ácidas de Brønsted y Lewis pero no aportan el efecto de confinamiento ni la cristalinidad característica de las zeolitas.

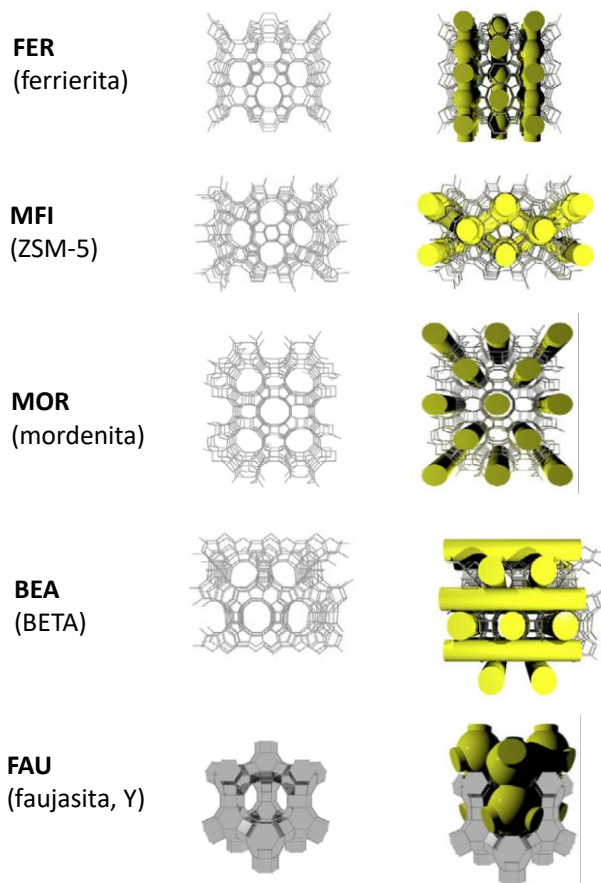


Figura 6. 4. Representación gráfica de la morfología de los cinco grandes grupos de zeolitas accesibles comercialmente.⁵⁵

La **Figura 6.5.** muestra los resultados catalíticos obtenidos en el proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) empleando el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] junto con 1 mg de un aditivo sólido ácido (zeolita o mezcla *crossfield*), a 100 °C y 40 bares de H₂ durante 14 h de reacción. Se decidió llevar a cabo la reacción con tan solo 1 mg de aditivo ácido con el fin de encontrar diferencias significativas entre los diferentes aditivos. En primer lugar, quisimos comprobar el efecto que tenía sobre la actividad catalítica del sistema composite una modificación en la relación molar Si/Al (10.5 y 19) de la zeolita de topología BEA empleada en su forma protónica [HBETA] como aditivo (**Figura 6. 5., a**). Mientras que la conversión de la imida **1** no se vio prácticamente afectada por el cambio en la relación molar Si/Al que constituye la zeolita empleada como aditivo, siendo análoga incluso en ausencia del mismo, el aditivo sólido ácido con la menor relación

molar (Si/Al), y por lo tanto el más ácido, mostró una mayor eficiencia en la generación del producto de butoxilación hidrogenativa **113** (42 y 38% de **113** para Si/Al = 10.5 y 19, respectivamente). Estos resultados obtenidos pueden justificarse teniendo en cuenta que una relación Si/Al menor implica una mayor presencia de protones en la estructura de la zeolita, necesarios para compensar la carga que asociada a la sustitución de cationes Si⁴⁺ por Al³⁺.

En este punto, se quiso estudiar si la presencia de protones como cationes compensadores de la carga en las zeolitas tipo BETA con una relación Si/Al baja, era importante para mantener la selectividad, o bien otras especies catiónicas de diferente naturaleza podían desarrollar este papel. Para ello, se evaluó la actividad catalítica del sistema compuesto por [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y las zeolitas, con relación molar Si/Al = 19, [NH₄BETA] y [NaBETA] en el proceso de butoxilación de **1** con BuOH en presencia del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃]. Mientras que [NH₄BETA] es accesible comercialmente,⁵⁶ [NaBETA] se obtuvo mediante un tratamiento a reflujo de [NH₄BETA] con una disolución 0.1 M de NaNO₃ en la cual se logró incorporar un 2.5% en peso de iones Na⁺, determinado por ICP-AES.⁵⁷ Empleando cada uno de los aditivos ácidos por separado junto con el sistema de plata, se observó una pérdida total de la selectividad al producto de butoxilación hidrogenativa **113**, demostrando que debido a la ausencia de protones como cationes compensadores de carga en dichas versiones de la zeolita, se imposibilitaba la evolución de la ω-hidroxilactama **2** hacia la formación de **113**, etapa la cual precisa de catálisis ácida de Brønsted para poder tener lugar (**Figura 6. 5., a**).

A continuación, pasamos a estudiar el proceso catalítico de interés en presencia de zeolitas protónicas con morfología tipo FAU (en concreto zeolitas de la serie Y y USY con diferentes relaciones molares Si/Al = 30, 15 y 2.5) en las cuales, se mantiene el tamaño del anillo de poro de 12 miembros. En este caso, los canales están conectados a través de cavidades conocidas como súper cajas de tamaños que pueden alcanzar hasta 12 Å, lo que puede favorecer el proceso de difusión de los compuestos orgánicos a lo largo de su estructura porosa. Como se observa en la **Figura 6. 5., b**, independientemente del tipo de zeolita [HY/HUSY] empleada como aditivo sólido ácido junto con el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] se obtuvo una conversión de la imida **1** de alrededor del 85%. Respecto a la selectividad obtenida a la formación del producto C3-funcionalizado **113**, esta se incrementó proporcionalmente conforme disminuyó la relación molar Si/Al, lo que implica la presencia de una mayor cantidad de H⁺ en la estructura de la zeolita como catión compensador de carga, y por lo tanto, una mayor acidez de Brønsted. No obstante, en presencia de las zeolitas [HY/HUSY] como aditivo, no se consiguió alcanzar el grado de eficiencia para la formación de **113** obtenido con las zeolitas protónicas con topología BEA [HBETA], quizás debido, a la menor interacción entre los sitios ácidos de la zeolitas tipo FAU y el grupo OH de **2** en las cavidades grandes de 12 Å, en las cuales, podría verse

comprometido el efecto de confinamiento en comparación con las zeolitas con morfología BEA constituidas por canales rectos unidireccionales.

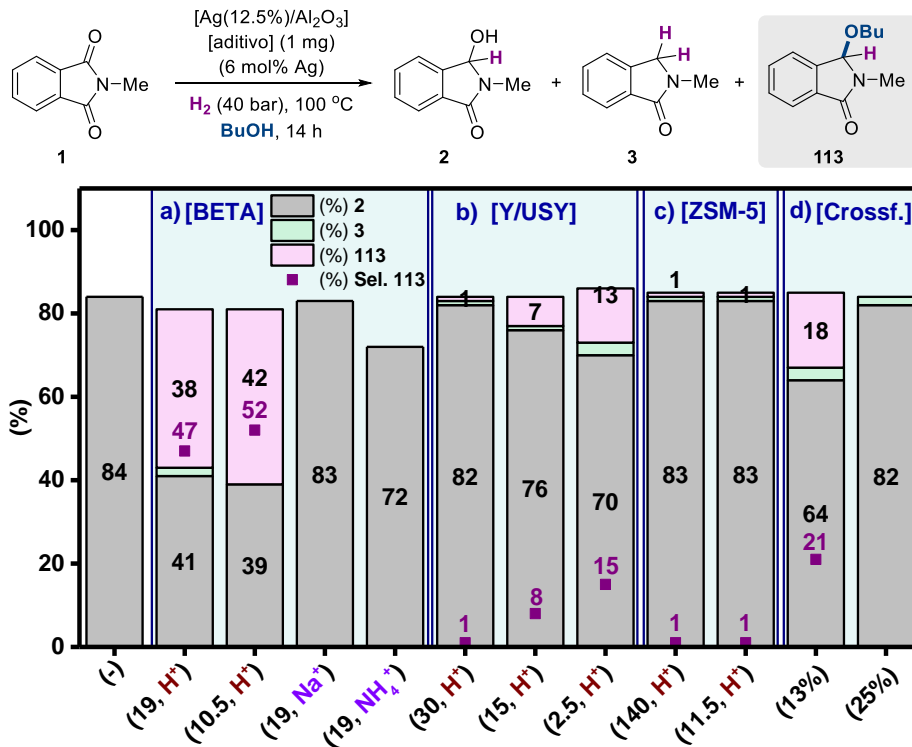


Figura 6.5. Estudio de la influencia del aditivo ácido empleado en la actividad catalítica del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] para el proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (1) con BuOH. Entre paréntesis se muestra la relación molar [Si/Al] y el catión compensador de carga que constituye la zeolita en cuestión, o en su caso, el (%) en peso de Al₂O₃ para las mezclas *crossfield*. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (1) (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado en flujo de aire a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, aditivo sólido ácido (1 mg, previamente activado a 300 °C y vacío durante 3 h), *n*-dodecano (20 μL), BuOH (1 mL), 40 bares de H₂ y 100 °C durante 14 h. La conversión de 1, los rendimientos de 2, 3 y 113, y la selectividad a 113 fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

El último tipo de zeolita estudiada como aditivo ácido en la transformación de funcionalización hidrogenativa de interés fueron zeolitas de la serie [HZSM-5] con topología FAU, caracterizadas por tener un tamaño de poro de 10 átomos T (10-MR). Este tamaño de poro puede resultar relativamente pequeño para aplicaciones que impliquen moléculas orgánicas con un tamaño considerable generando problemas en la

difusión de las mismas a través de la estructura porosa de la zeolita en cuestión. Como se observa en la **Figura 6. 5., c**, en presencia de las zeolitas [HSZM-5] con dos relaciones molares Si/Al diferentes de 11.5 y 140 como aditivo ácido, el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] generó únicamente como producto de reacción la ω-hidroxiactama **2**, manifestando la posible dificultad para acceder por parte del intermedio **2** a los centros activos requeridos para ser convertido en **113**.

Finalmente, se evaluó el papel de dos mezclas comerciales de [SiO₂-Al₂O₃] no cristalinas (mezclas *crossfield*), con un 13 y 25% en peso de Al₂O₃, como aditivos ácidos del composite catalítico formado junto con el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (**Figura 6. 5., d**). Para ambos sistemas, se encontró una conversión de **1** alrededor del 84% siendo la hidroxiactama **2** el compuesto mayoritario y detectándose únicamente un 18% de rendimiento de **113** en presencia del sistema composite constituido por la mezcla que contiene una menor cantidad de % en peso de Al₂O₃. El bajo rendimiento obtenido del producto de interés **113** en presencia de estas mezclas *crossfield* como aditivo ácido constituyente del sistema composite, si se compara con el resultado obtenido por ejemplo en presencia de zeolitas en forma protónica con morfología BEA [HBETA] (**Figura 6. 5., a**), nos estaría indicando la potencial importancia del papel que juega el entramado poroso tridimensional de la zeolita, totalmente inexistente en el caso de las mezclas *crossfield*.

Todos estos resultados volvieron a reafirmar que la etapa de monohidrogenación inicial de la imida **1** para generar la ω-hidroxiactama **2**, depende mayoritariamente de la habilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en promover, por un lado, la activación del enlace (C=O) por parte de la matriz de alúmina, y de la adsorción y disociación del H₂ en su superficie por parte de los centros activos de plata accesibles. Por su parte, la presencia de la zeolita como constituyente ácido del sistema composite sólido tiene como funcionalidad exclusiva la transformación de **2** en **113** (vía protonación del grupo hidroxilo y formación del ion N-aciliminio), etapa en la cual, tanto las propiedades ácidas como la estructura tridimensional que constituyen la zeolita en cuestión tienen una gran relevancia en el grado de actividad catalítica ofrecido por el sistema composite en su conjunto.

Con el fin de encontrar algún tipo de correlación entre la selectividad observada hacia la formación del producto de interés **113** y las especies ácidas presentes en el aditivo constituyente del sistema composite, se llevó a cabo un estudio de espectroscopía FTIR empleando piridina como molécula sonda de los distintos aditivos tipo zeolita (en su forma protónica) (Pir-FTIR), para obtener información acerca de la densidad y naturaleza de los centros ácidos Lewis y Brønsted que constituyen cada uno de los mismos (**Figura 6. 6.**). En concreto, se analizó la densidad de centros ácidos de Brønsted y de Lewis (**Figura 6. 6.**, cuadrados grises y círculos negros, respectivamente) de diversas zeolitas [HBETA] (Si/Al = 10.5 y 19), [HY/USY] (Si/Al = 2.5, 15 y 30) y [HZSM-5] (Si/Al =

11.5 y 140). En todas ellas se detectó una densidad de centros ácidos totales (Lewis y Brønsted) muy superior a la encontrada en el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (**Figura 6. 6.**, triángulos azules), manifestando el gran potencial del empleo de las zeolitas en procesos que requieren catálisis ácida general. Como era esperable, para zeolitas pertenecientes a la misma topología se encontró que a medida que disminuía la relación Si/Al de la misma, se detectaba una mayor densidad de sitios ácidos tanto de Lewis como de Brønsted, como consecuencia del incremento de los sitios Al³⁺, y de los cationes H⁺ requeridos para compensar la carga a lo largo de la red de la zeolita.

Cabe destacar, que pese a las grandes diferencias catalíticas observadas en cuanto a selectividad a la formación de **113** a partir de la imida **1** entre el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y el composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 19), la acidez de Lewis detectada tanto para el sistema de plata como para la zeolita por separado resultó ser muy similar (**Figura 6. 6.**, círculos negros). Estos resultados estarían indicando que este tipo de sitios ácidos de Lewis tienen una influencia muy pequeña en el fenómeno catalítico. A su vez, para distintas zeolitas de una misma topología se observó una tendencia directamente proporcional entre la composición (Si/Al), la acidez (Brønsted, Lewis y total) medida y la selectividad hacia el producto **113**, de tal forma que, se observa una mayor selectividad hacia la formación de **113** cuanto mayor es la acidez total detectada, la cual viene relacionada con el menor valor de ratio molar (Si/Al). Sin embargo, cuando la selectividad obtenida a la formación del producto **113** y la acidez medida se compara para zeolitas de diferentes topologías, la falta de correlación en los resultados encontrados nos estaría indicando la coexistencia de otras contribuciones que dirigen el proceso catalítico, como pueda ser, el grado de interacción existente entre los reactivos y los sitios activos de la estructura tridimensional de la zeolita. De hecho, en presencia de la zeolita [HZSM-5] (Si/Al = 11.5), que muestra la mayor densidad de sitios ácidos de Brønsted de entre los distintos materiales estudiados por FTIR-piridina, el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] no genera prácticamente formación alguna del producto **113** (ver **Figura 6.5.**, c), lo que podría atribuirse a una limitación en el proceso de difusión de los reactivos a lo largo de la estructura tridimensional de la zeolita constituida por cavidades más pequeñas. En total contraposición a estas observaciones, si se compara la selectividad hacia el producto **113** en relación con la acidez medida para el caso de las zeolitas [HBETA] y [HY/USY], con un tamaño de poro 12 MR y una acidez comparable a la de la zeolita [HZSM-5] (Si/Al = 11.5), se pone de manifiesto que la topología, tiene una mayor influencia en las propiedades catalíticas requeridas para transformar el intermedio **2** en el producto butoxilado **113**.

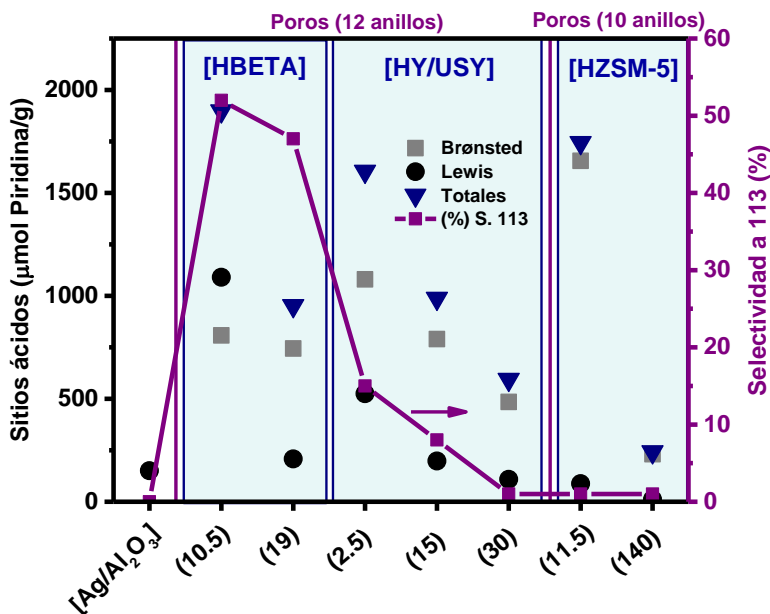


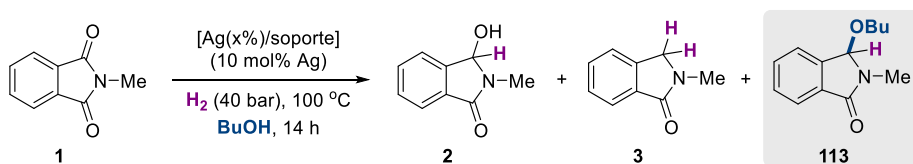
Figura 6. 6. Análisis de la cantidad y naturaleza de los sitios ácidos de Brønsted (cuadrados grises) y Lewis (círculos negros), y la suma de ambos tipos de centros ácidos (triángulos azules), de los materiales $[Ag(12.5\%)/Al_2O_3]$, [HBETA] (Si/Al = 10.5 y 18), [HY/USY] (Si/Al = 2.5, 15 y 30) y [HZSM-5] (Si/Al = 11.5 y 130) mediante espectroscopía FTIR utilizando piridina como molécula sonda. La densidad de sitios ácidos (μmol desorbidos de piridina/g de material) ha sido calculada a partir de la integración del espectro de IR de la cantidad de piridina quimisorbida sobre sitios ácidos de Lewis (1450 cm^{-1}) y de Brønsted (1550 cm^{-1}), a tres temperaturas diferentes ($150, 250$ y $350\text{ }^\circ\text{C}$).

6.3.2. Estudio de la actividad catalítica de nanomateriales $[Ag(x\%)/zeolita]$

Tras comprobar durante el desarrollo del apartado anterior, que las zeolitas [HBETA] (topología BEA) ofrecen las propiedades ácidas idóneas para participar como aditivo del sistema composite $[Ag(12.5\%)/Al_2O_3]$ -[Zeolita] y promover con eficiencia el proceso de butoxilación hidrogenativa de **1**, quisimos tratar de diseñar racionalmente un material sólido tipo $[Ag(x\%)/zeolita]$ tratando de integrar en un solo sistema nanoestructurado las prestaciones catalíticas procedentes de cada uno de los componentes del sistema composite por separado. Con este fin, se prepararon diversos materiales de tipo $[Ag(x\%)/zeolita]$ basados en la deposición de nanopartículas de Ag (con % en peso de alrededor de 4 y 12% de metal) directamente sobre la matriz de zeolitas tipo [HBETA] con relación molar Si/Al = 10.5 y 19. Para eliminar la influencia relacionada con una posible limitación de la difusión de los reactivos a través de la estructura porosa de la zeolita, se prepararon también nanomateriales de plata análogos empleando como matriz sólida la ITQ-2 (Si/Al = 50), zeolita protónica deslaminada de gran superficie externa

proporcionada por el grupo del Dr. Urbano Díaz. En todos los casos, ninguno de los materiales nanoestructurados [Ag(x%)/zeolita] preparados generó conversión alguna de la imida **1** de partida, independientemente de la cantidad de Ag depositada en el material, de la topología de la zeolita empleada como soporte o de la relación molar Si/Al de la misma (Tabla 6. 1., entradas 1-6). Estos resultados manifiestan claramente que la combinación entre el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) presente como aditivo dan lugar a un sistema sólido composite con unas prestaciones catalíticas para promover la conversión de **1** en **113** que resultan inalcanzables con el empleo del sistema integrado de tipo [Ag/HBETA].

Tabla 6. 1. Estudio de la actividad catalítica de nanomateriales de tipo [Ag(x%)/zeolita] en el proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH.



Entrada ^a	[Nanomaterial] ^b	Relación molar (Si/Al)	Conv. 1 (%) ^c
1	[Ag(4.2%)/HBETA]	10.5	-
2	[Ag(12.5%)/HBETA]	10.5	-
3	[Ag(4.1%)/HBETA]	19	-
4	[Ag(13%)/HBETA]	19	-
5	[Ag(4.1%)/ITQ-2]	50	-
6	[Ag(13%)/ITQ-2]	50	-

^aCondiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), material [Ag(x%)/zeolita] (10 mol% Ag) previamente calcinado bajo flujo de aire a 700 °C durante 3 h y con una rampa de 2 °C/min, *n*-dodecano (20 μL), 1 mL de BuOH, 40 bares de H₂ y 100 °C durante 14 h. ^bEl contenido metálico de Ag para cada material fue determinado mediante ICP-AES. ^cLa conversión de **1** fue calculada por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

6.3.3. Estudios cinéticos para el proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]

Hasta este punto hemos podido demostrar que la combinación de los centros activos presentes en el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃], constituido por centros metálicos de Ag⁰ y especies de Al³⁺ con carácter ácido de Lewis, junto con una zeolita protónica con topología BEA como aditivo ácido, resulta indispensable para promover de manera eficiente el proceso *one-pot* de butoxilación hidrogenativa de la imida **1**. A su vez, de la

información extraída tras llevar a cabo el estudio de la influencia de la cantidad y tipo de zeolita empleada como aditivo en la distribución de productos obtenida, se puede deducir que el proceso de alcoxilación hidrogenativa de la imida tiene lugar mediante dos etapas catalíticas secuenciales. Esta hipótesis se reafirma teniendo en cuenta que la conversión de **1** en presencia del composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] es muy similar a la del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] en ausencia de zeolita, mientras que, la formación del producto alcoxlado **113** solo tiene lugar en presencia de la zeolita como aditivo ácido, lo que estaría indicando que la interacción del grupo OH de la ω-hidroxiactama **2** (producto intermedio que se forma sin necesidad de la zeolita en el medio) con los centros ácidos de Brønsted de la zeolita constituye la etapa clave para dar lugar a la formación del ion N-aciliminio y finalmente producir el compuesto C3-alcoxlado **113**.

En este punto del presente capítulo, quisimos estudiar como influía en el perfil cinético del proceso de funcionalización hidrogenativa de **1** promovido por el sistema sólido de plata, la presencia o no de la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) como aditivo ácido. Se llevaron a cabo dos experimentos cinéticos empleando 0.75 mmol de **1**, el sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% de Ag) en BuOH a 100 °C y 40 bares de H₂ (**Figura 6. 7.**). Como era esperable, en ausencia de la zeolita [HBETA] únicamente se detectó la formación de la ω-hidroxiactama **2** obteniéndose una velocidad inicial de formación de **2** (v_0 **2**) de 0.633 %/min (**Figura 6. 7., a**). En presencia de 15 mg de zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) como aditivo, a tiempos muy iniciales de reacción se observó ya un cambio drástico en la distribución de productos, dado que la selectividad hacia el producto butoxilado **113** era prácticamente total a valores de conversión bajos del sustrato de partida **1** (**Figura 6. 7., b**). De hecho, la velocidad inicial de formación de **113** medida en esta segunda cinética fue de 0.619 %/min, muy similar a la determinada para **2** en ausencia de la zeolita. Por lo tanto, esto indica que se está dando un fenómeno catalítico constituido por dos etapas secuenciales claramente diferenciadas: una primera etapa lenta limitante de la velocidad inicial global e influida por la capacidad del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] para disociar H₂ y activar el (C=O) de la imida **1** para formar **2**, seguida de una segunda etapa rápida en la que se da la interacción de **2** con los sitios ácidos de Brønsted de la zeolita para formar el ion N-aciliminio y la subsiguiente adición nucleofílica de BuOH. Esto explicaría la selectividad total hacia el producto funcionalizado **113** en presencia del aditivo ácido.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

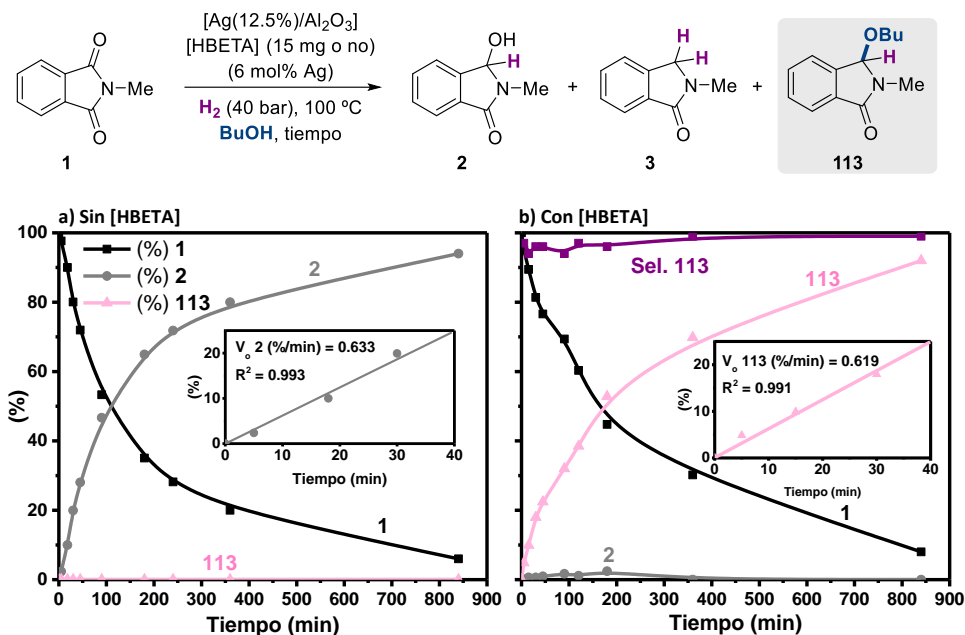


Figura 6. 7. Perfil cinético del proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH en presencia (a) del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] o (b) de la combinación [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado bajo flujo de aire a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5, 15 mg, previamente activada a 300 °C y vacío durante 3 h) o no, *n*-dodecano (60 µL), BuOH (3 mL), 40 bares de H₂ y 100 °C. La conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3** y **113**, y la selectividad a **113** fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno. En las ampliaciones se muestran el cálculo de las velocidades iniciales de formación del producto mayoritario de reacción en cada uno de los experimentos cinéticos (**2** y **113**) (%/min).

6.3.4. Estudio de la naturaleza heterogénea y de la reusabilidad del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]

Considerando que el sistema catalítico óptimo para llevar a cabo la producción eficiente de **113** a partir de la butoxilación hidrogenativa de **1** está constituido por la combinación de dos materiales sólidos, uno, el sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y el otro la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) como aditivo, en este punto, nos pareció imperativo demostrar que el sistema composite constituido por ambos podía ser reutilizado frente a sucesivos ciclos de reacción y que la naturaleza del sistema catalítico empleado era totalmente heterogénea.⁵⁸ Para demostrar ambos aspectos del sistema, se llevaron a cabo estudios del posible lixiviado de las especies metálicas y de la reusabilidad del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA].

Inicialmente, se analizó el efecto que tenía la eliminación del sólido catalítico composite a un tiempo inicial de reacción, en el transcurso del proceso de butoxilación hidrogenativa de **1** con BuOH. Para ello, se llevó a cabo un experimento cinético en las condiciones estandarizadas previamente (100 °C y 40 bar de H₂) y en presencia del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]. Una vez comprobado que, a tiempos de 5, 15 y 30 min se obtenía una composición de la mezcla de reacción idéntica a la original (5, 10 y 18% de **113**, respectivamente), el reactor que contenía la mezcla de reacción se enfrió y se despresurizó. A continuación, el sobrenadante se separó de la mezcla de reacción mediante centrifugación, y la disolución fue introducida en un nuevo autoclave, el cual se cerró, se presurizó con H₂ a 40 bar y se llevó a una temperatura de 100 °C. El posible avance de la reacción (sin contener sistema sólido composite) fue controlado mediante la extracción de diversas alícuotas de la mezcla de reacción hasta alcanzar un tiempo total de 14 h. Como se muestra en la **Figura 6. 8.**, tras realizar el filtrado del sólido composite de la mezcla de reacción, en ningún momento se detectó un aumento en la cantidad de producto **113** respecto a la detectada a los 30 min (justo antes de separar el sólido composite de la mezcla de reacción), justificando así que la actividad catalítica del sistema se debe a una naturaleza totalmente heterogénea. Para asegurar esta afirmación, mediante ICP-AES se comprobó que el porcentaje en peso de Ag en el sólido composite recuperado después de 14 h de reacción (8.5% de Ag), era muy similar al presente en el sistema composite fresco (9% de Ag). Además, en el análisis de la disolución de la mezcla de reacción únicamente se detectó un 0.6% del metal inicial presente en el sistema catalítico composite.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

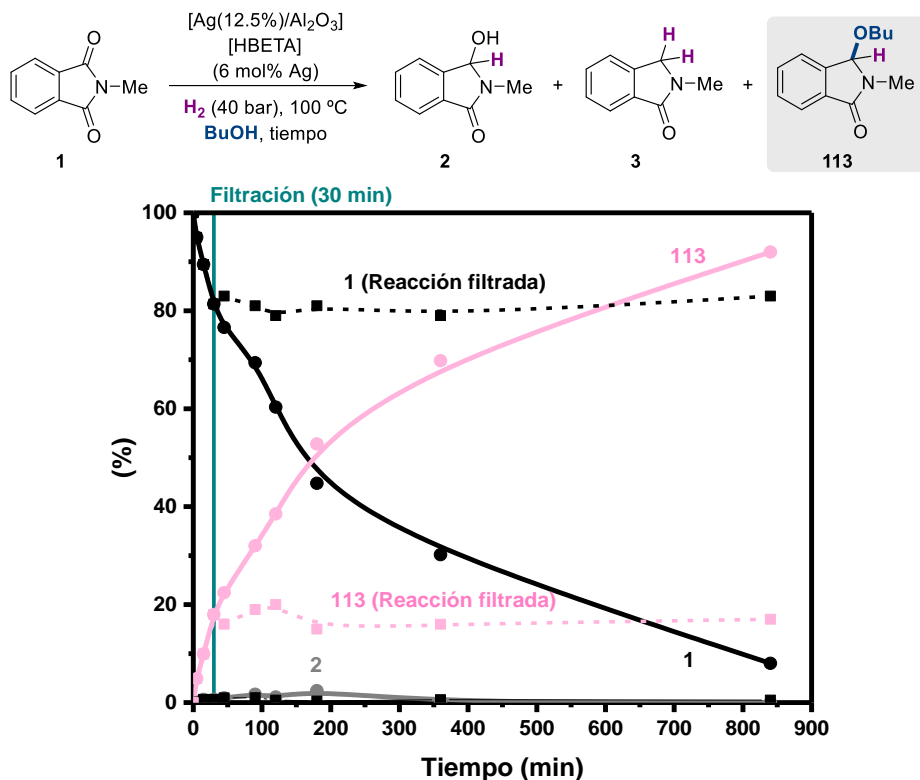


Figura 6. 8. Estudio del efecto del filtrado del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en el transcurso del proceso de butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.75 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado bajo flujo de aire a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, [HBETA] (Si/Al = 10.5, 15 mg, previamente activada a 300 °C bajo vacío durante 3 h), *n*-dodecano (60 µL), BuOH (3 mL), 40 bares de H₂ y 100 °C. La conversión de **1**, los rendimientos de **2**, **3** y **113**, fueron calculados por CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

Estos resultados nos indican claramente que los centros metálicos de plata depositados sobre la superficie de la γ -Al₂O₃ resultan estables durante el proceso de funcionalización hidrogenativa de **1**, incluso en presencia de un disolvente altamente polar como el BuOH. Tras comprobar la inexistencia de lixiviado de especies metálicas al medio de reacción pasamos estudiar la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en la transformación de interés. Para ello, la reacción se escaló por un factor de 10 (403 mg, 2.5 mmol de **1**), y tras llevar a cabo el proceso de reacción a 100 °C y 70 bar de H₂ durante 5 h, se pudo cuantificar un 50% de rendimiento de **113** junto con una selectividad prácticamente total al producto deseado. Se eligió llevar a cabo los estudios de reusabilidad del sistema catalítico bajo estas condiciones de reacción con el fin de poder

encontrar posibles ligeros cambios en la eficiencia catalítica del sistema. Aplicando un proceso de calcinación bajo flujo de aire a 300 °C sobre el sistema composite antes de emplearlo en cada nuevo ciclo, fue posible utilizar el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en hasta cuatro ciclos catalíticos consecutivos sin mostrar una notable pérdida de la eficiencia catalítica del mismo tras su empleo en los sucesivos ciclos de reacción (50% de **113** para el primer uso y 45% de **113** para el cuarto uso de reacción, **Figura 6. 9.**).

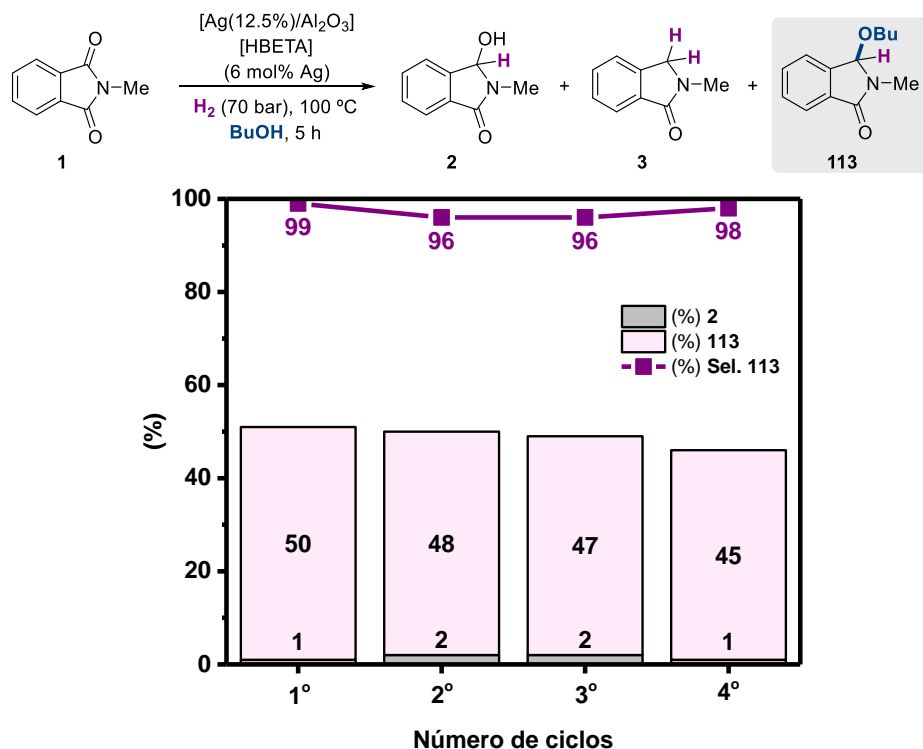


Figura 6. 9. Estudio de reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH. Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (2.5 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag) previamente calcinado bajo flujo de aire a 700 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min, zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5, 50 mg, previamente activada a 300 °C bajo vacío durante 3 h), *n*-dodecano (500 µL), BuOH (10 mL), 70 bares de H₂ y 100 °C durante 5 h. Una vez separado de la mezcla de reacción, el sistema composite fue calcinado bajo flujo de aire a 300 °C durante 3 h, utilizando una rampa de 2 °C/min. El rendimiento de **2** y **113**, y la selectividad a **113** fueron calculados mediante CG utilizando *n*-dodecano como patrón interno.

Para ver el efecto que tenía sobre la naturaleza fisicoquímica del composite sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA], especialmente de cara a la posible modificación estructural de los centros metálicos de Ag dispersados sobre la γ -Al₂O₃, la aplicación de las condiciones de reacción del proceso de butoxilación hidrogenativa de **1** para dar **113**, se realizó un proceso de caracterización mediante el empleo de análisis DRX y técnicas de microscopio electrónico de alta resolución (HAADF-HRSTEM y EDX) de una selección de sólidos. Mediante análisis de DRX en polvo, se pudo comprobar como el tamaño de las nanopartículas cristalinas detectadas de Ag⁰ con empaquetamiento cúbico centrado a las caras visibles por esta técnica, aumentaba desde los 34 nm en el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco, hasta los 38 nm después del primer uso de reacción y hasta 40 nm para el caso del material usado en cuatro ciclos de reacción consecutivos (Figura 6. 10., cuadrados grises). Adicionalmente, en el sistema sólido composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] empleado en el proceso catalítico (tanto en el primero como el cuarto uso de reacción), las señales de difracción RX correspondientes a la fase mixta AgAlO₂, presentes en el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco, desaparecieron (Figura 6. 10., círculos morados). A su vez, se observó la aparición de señales a valores 2 θ de 8 °, 22 °, 25 ° y 27 °, atribuibles a la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) de partida (Figura 6. 10., cruces violetas).

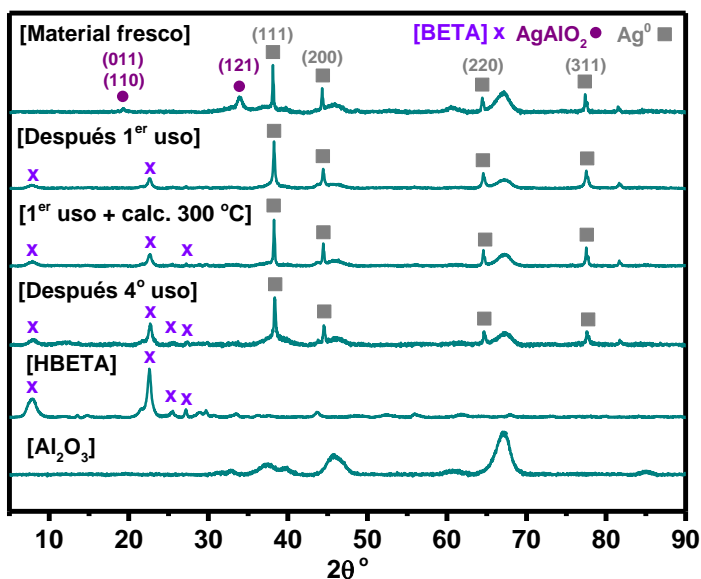


Figura 6. 10. Representación de los patrones de difracción de rayos X (desde arriba hacia abajo) del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco, del sistema composite [Ag(12.5%)-[HBETA] (Si/Al = 10.5) después del primer uso de reacción, del sistema composite [Ag(12.5%)-[HBETA] (Si/Al = 10.5) después de ser sometido a un proceso de activación mediante calcinación en flujo a 300 °C tras haber sido empleado en reacción, y finalmente, del sistema composite después de haber sido

empleado en cuatro ciclos de reacción consecutivos. Se muestran también los patrones de difracción de rayos X de la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) y de la [Al₂O₃]. Se detecta la presencia de los planos cristalinos (111), (200), (220) y (311) atribuibles a especies de Ag metálica (cuadrados grises) (JCPDS No. 04-0783)⁵⁹⁻⁶¹ y (011), (110), (121), (002), (211) y (112) atribuibles a especies AgAlO₂ (círculos morados) (JCPDS 21-1070).⁶² También se muestran las principales señales correspondientes a la zeolita [HBETA] (cruces violetas).

En la **Figura 6. 11.** y **Figura 6. 12.** se muestran respectivamente, los resultados obtenidos en las medidas de microscopio electrónico de alta resolución empleando la técnica HAADF-HRSTEM y el análisis de mapeo EDX para varias muestras seleccionadas. En comparación con la elevada dispersión observada de las entidades metálicas en el nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (**Figura 6. 11., a y b** y **Figura 6. 12., a**), después del primer uso de reacción, el análisis del composite sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] mediante HAADF-HRSTEM (**Figura 6. 11., c y d**), como EDX (**Figura 6. 12., b**), muestra unas imágenes con una distribución de las nanopartículas muy similar al sistema de partida (sin la presencia de zeolita). Por otro lado, tras su empleo en cuatro ciclos sucesivos de reacción, la imágenes de microscopio electrónico del sólido composite [Ag(4.2)/Al₂O₃]-[HBETA] y el análisis EDX del mismo muestran que está compuesto principalmente por nanopartículas metálicas de Ag bien dispersas aunque presentan un mayor estado de agregación respecto al material nanoestructurado de plata original (**Figura 6. 11., e y f** y **Figura 6. 12., c**). El cálculo del tamaño medio de las nanopartículas de plata medidas para las distintas muestras seleccionadas (tras tratamiento con ajuste gaussiano de más de 200 medidas distintas) informó que el sistema sólido composite, después de haber sido empleado en el primer uso de reacción, mantenía un tamaño de alrededor de 1.8 nm (respecto a los 2.2 nm detectados para el caso del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco). Tras ser empleado en cuatro ciclos de reacción consecutivos, se observó que el tamaño medio de las nanopartículas de plata presentes en el sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] aumentó hasta los 2.7 nm (**Figura 6. 13.**).

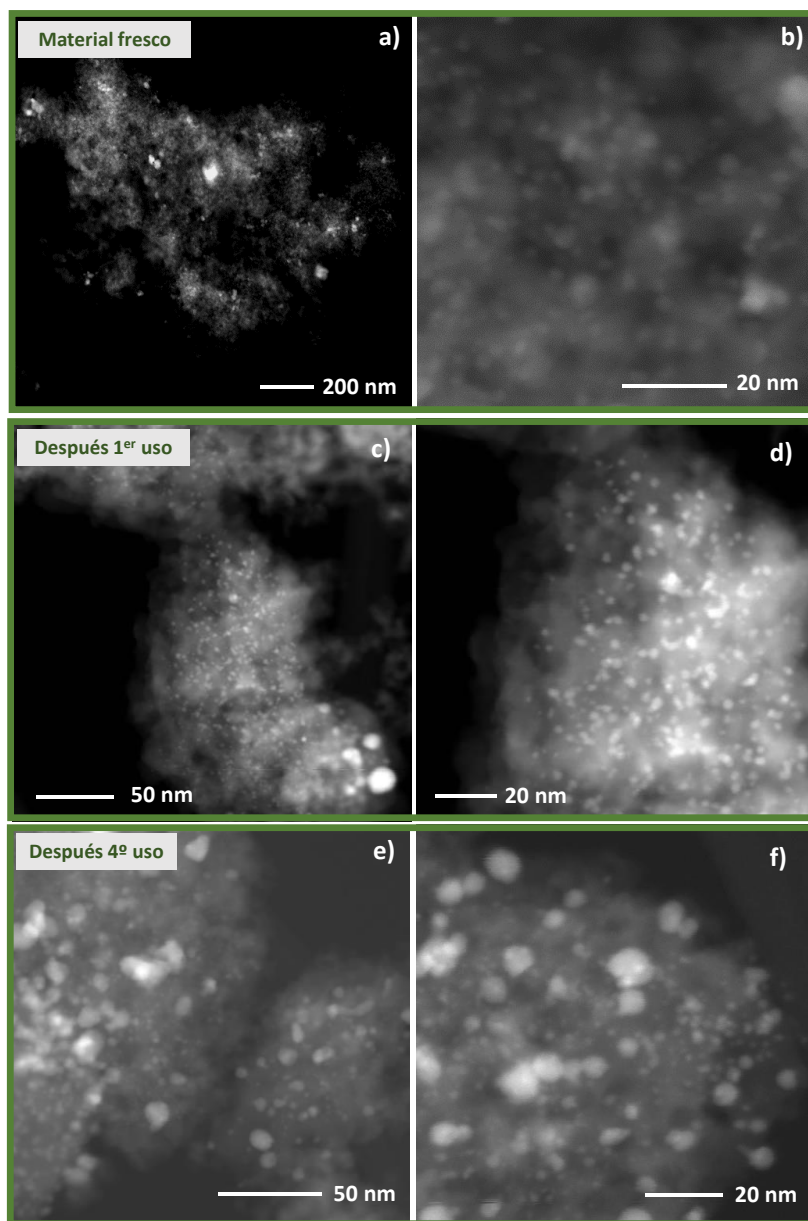


Figura 6. 11. Imágenes de HAADF-HRSTEM del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (a y b), del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) tras ser empleado en el primer uso de reacción de butoxilación hidrogenativa de **1** con BuOH (c y d) y del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) tras ser empleado en cuatro usos de reacción (e y f).

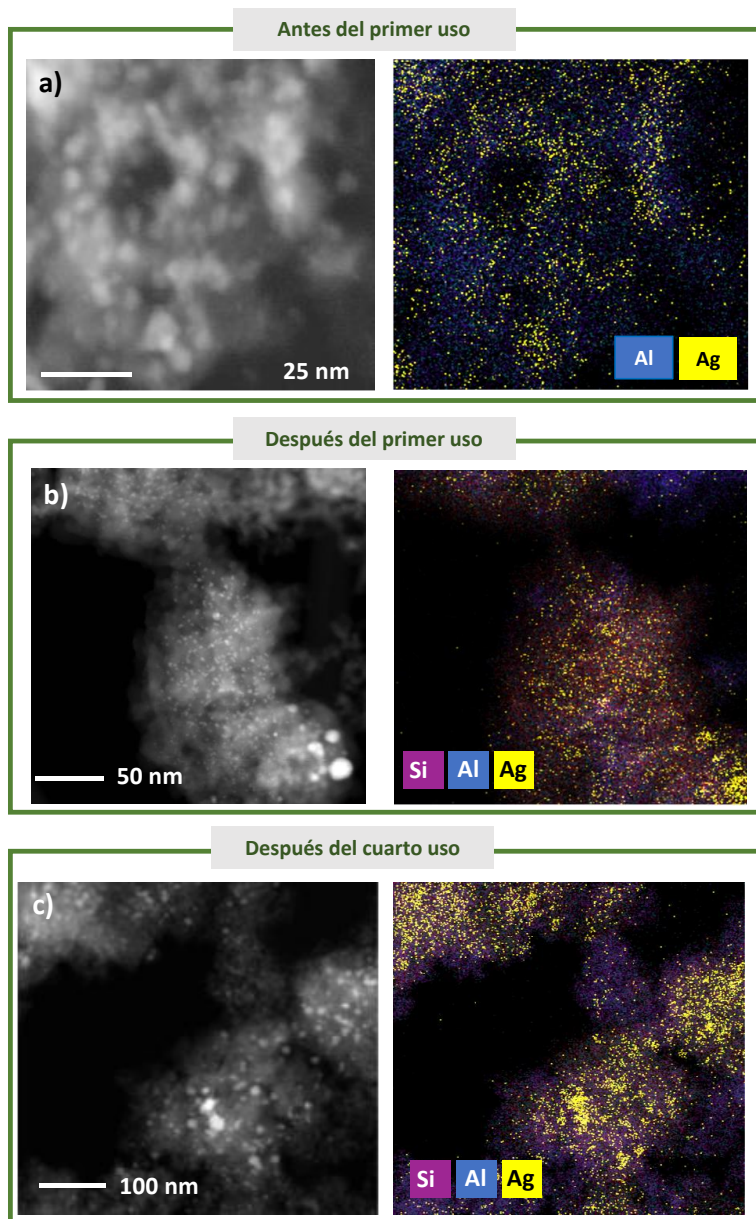


Figura 6. 12. Imágenes de HAADF-HRSTEM (izquierda) y análisis de EDX (derecha) del material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (a), del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] tras ser empleado en el primer uso de reacción de butoxilación hidrogenativa de **1** con BuOH (b) y del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] tras ser empleado en cuatro usos de reacción (c).

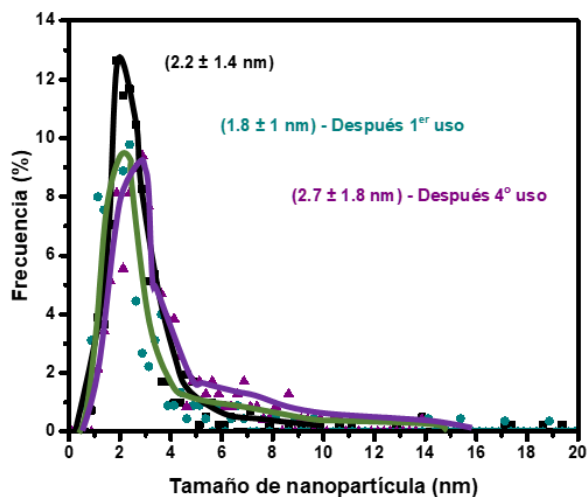


Figura 6. 13. Histogramas de la distribución del tamaño de nanopartícula obtenido a partir del análisis de las imágenes de HAADF-HRSTEM para el material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] fresco (cuadrados negros), del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] después del primer uso de reacción (círculos verdes) y después del cuarto uso (triángulos morados). Para la realización de los correspondientes histogramas se analizaron más de 200 nanopartículas con el software ImageJ.

6.3.5. Estudio de la generalización de la reacción para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidas con diversos nucleófilos en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]

6.3.5.1. Alcoxilación hidrogenativa de ftalimidas empleando alcoholes como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-O)

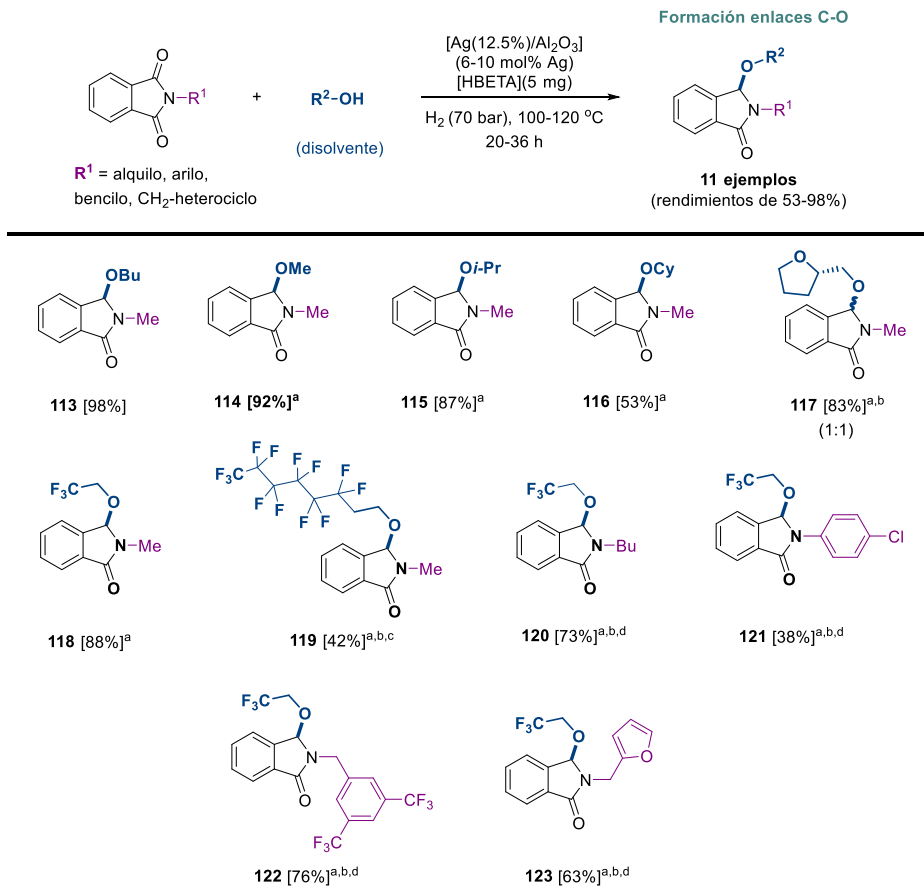
Una vez estudiada la actividad catalítica del composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] para promover la butoxilación hidrogenativa de la imida **1** y su estabilidad y robustez frente a sucesivos ciclos catalíticos, quisimos pasar a estudiar la posible generalización del protocolo catalítico frente al uso de diversos alcoholes como agentes nucleófilos. Interesados en llevar a cabo la obtención de diversas isoindolinonas *O*-funcionalizadas en posición C3, en este primer subapartado del estudio de generalización del protocolo catalítico quisimos evaluar la funcionalización hidrogenativa de una diversidad de ftalimidas empleando distintos alcoholes como disolventes/nucleófilos (**Esquema 6. 1.**). Tras llevar a cabo la butoxilación hidrogenativa *one-pot* de **1** a 100 °C, 70 bar de H₂ y con un 6 mol% Ag (junto con 5 mg de aditivo [HBETA]), la isoindolinona C3-butoxilada **113** pudo ser aislada con un rendimiento del 98%. Empleando la *N*-metilftalimida (**1**) junto con alcoholes alifáticos de naturaleza diversa tales como MeOH, *i*-PrOH y ciclohexanol, bajo una temperatura de reacción ligeramente mayor (120 °C), fue posible obtener los productos C3-alcoxilados **114-116**, con rendimientos de moderados a excelentes (53-

92%). Utilizando las mismas condiciones de reacción, pero empleando un 10 mol% de Ag, el compuesto **117** (derivado de isoindolinona que contiene un fragmento de tetrahidrofurano en su estructura) pudo ser aislado con un rendimiento del 83%.

En las últimas décadas, los compuestos organofluorados han demostrado grandes aplicaciones en la industria química, especialmente en el área del desarrollo de nuevos fármacos.⁶³ En este contexto, el grupo trifluoroetoxilo (CF₃CH₂O-) constituye un fragmento clave de fármacos comercializados como la flecainida, el lansoprazol o la silodosina. Dada la gran relevancia química de este grupo orgánico, en los últimos años se ha intensificado el desarrollo de metodologías eficientes que permitan introducirlo en moléculas orgánicas estructuralmente más complejas.⁶⁴⁻⁶⁶ Teniendo esto en consideración, llevamos a cabo la aplicación de nuestro protocolo catalítico para promover la alcoxilación hidrogenativa de la imida **1** con trifluoroetanol como nucleófilo/disolvente. A una temperatura de 120 °C y en presencia de un 6 mol% de Ag, se pudo acceder al producto trifluoroetoxilado **118** con un rendimiento del 88%. Para promover la funcionalización hidrogenativa de **1** empleando en este caso un alcohol más complejo estructuralmente, como es el tridecafluorooctanol, se empleó CPME (anh.) como disolvente y 5 equivalentes del alcohol, obteniéndose el derivado de isoindolinona **119** con un rendimiento aislado del 42%, derivado el cual contiene en posición C3 una cadena alifática perfluorada.

A parte de la excelente producción del compuesto trifluoroetoxilado **118** a partir de la imida **1** y trifluoroetanol como disolvente, cuatro ftalimidias *N*-sustituidas adicionales (conteniendo sustituyentes alquílicos, arílicos y bencílicos con diversa naturaleza electrónica) pudieron ser trifluoroetoxiladas para generar las correspondientes lactamas **120-123** con rendimientos aislados de moderados a muy buenos (38-76%) en presencia de un 10 mol% de Ag y tras 36 h de reacción. Cabe destacar que en el caso de la obtención de la lactama C3-funcionalizada **123**, que contiene un fragmento de furano en su estructura, no se detectó el compuesto cíclico proveniente de la reacción de Friedel-Crafts intramolecular entre la posición C3 del anillo de furano y la posición trifluoroetoxilada del compuesto obtenido.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]



Esquema 6. 1. Generalización de la reacción para la alcoxilación hidrogenativa de ftalimidias *N*-sustituidas con diversos alcoholes como nucleófilos en presencia del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5). Condiciones de reacción: Ftalimida (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag), zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5), (5 mg, activada previamente a 300 °C bajo vacío durante 3 h), 1 mL del alcohol correspondiente, 70 bares de H₂ y 100 °C durante 20 h. Entre corchetes se muestran los rendimientos de los productos aislados después de su purificación mediante cromatografía en columna. Para el compuesto **117**, aislado en forma de mezcla de diastereoisómeros, el ratio obtenido calculado mediante análisis de RMN de ¹H se muestra entre paréntesis ^a120 °C. ^b10 mol% de Ag. ^cCPME anh. como disolvente y 5 equiv. de alcohol. ^d36 h.

6.3.5.2. Aminación hidrogenativa de ftalimidias empleando aminas (o nitrobenzenos) como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-N)

Las aminas secundarias y terciarias son compuestos privilegiados en la industria de la química fina actual, principalmente debido a su presencia predominante en un gran número de fármacos y agroquímicos, entre muchos otros compuestos de interés.⁶⁷ Por esta razón, en los últimos años ha habido un gran interés en el desarrollo de metodologías sostenibles y generales que permitan la alquilación de aminas más simples estructuralmente. Entre las metodologías más ampliamente estudiadas recientemente destacan las reacciones de autotransferencia de hidrógeno,⁶⁸ o las reacciones de aminación hidrogenativa utilizando aldehídos, cetonas y derivados de ácido carboxílico como agentes alquilantes.^{69, 70}

En este contexto, se decidió estudiar la aplicabilidad del protocolo de difuncionalización geminal del enlace (C=O) de ftalimidias con el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5), utilizando aminas como nucleófilos, con el fin de obtener aminas *N*-alquiladas unidas a la posición 3 de una estructura de isoindolinona (**Esquema 6. 2.**).

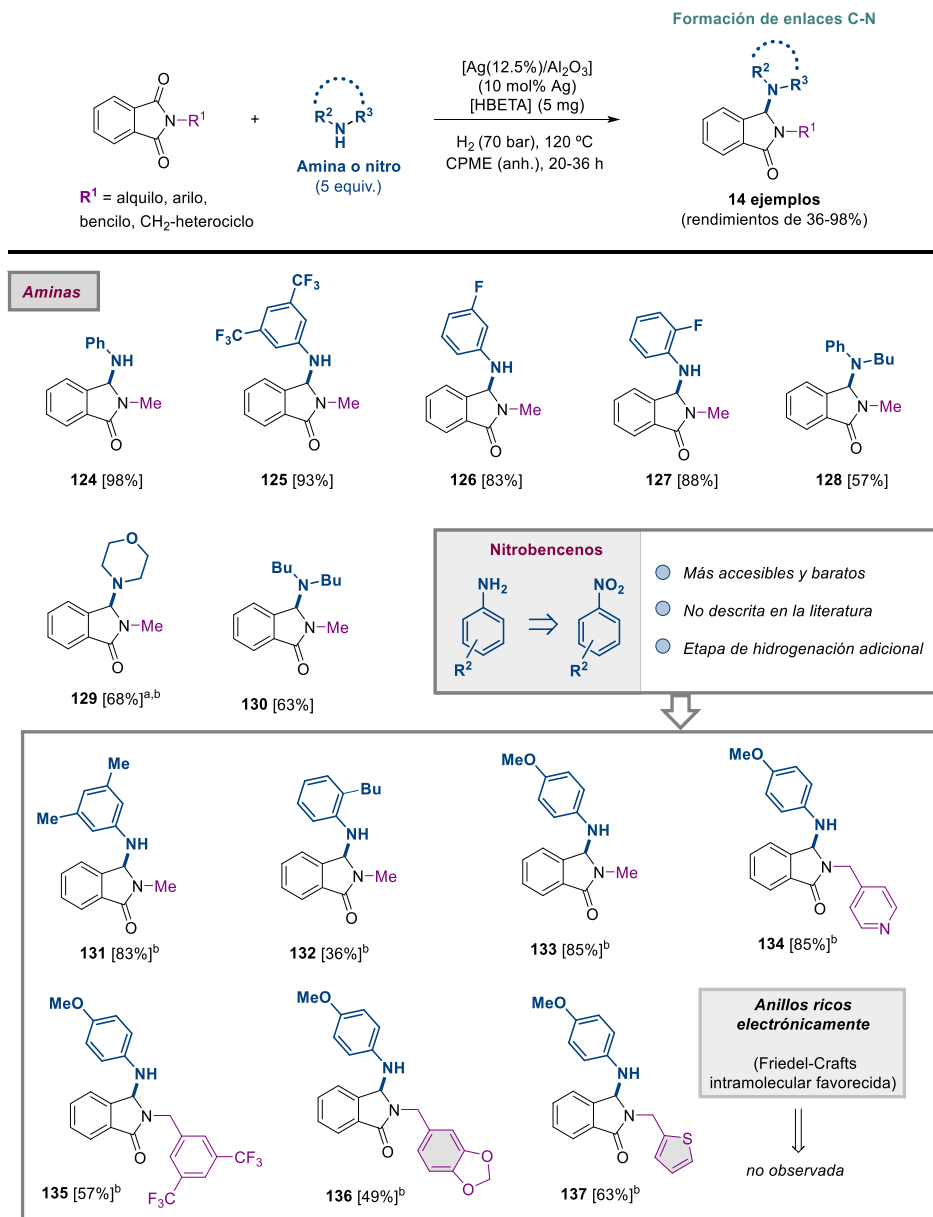
Como punto inicial del desarrollo, para evitar el uso aminas como disolventes, se realizó una pequeña optimización de la reacción de aminación hidredesoxigenativa entre *N*-metilftalimida (**1**) y anilina, una amina primaria y aromática de moderada nucleofilia. A 120 °C y 70 bares de H₂, en presencia de un 10 mol% de Ag, usando CPME anhidro como disolvente y 5 equivalentes de anilina, se pudo aislar el compuesto **124** como único producto de reacción después de 20 h, y con un rendimiento prácticamente cuantitativo (98%). Las mismas condiciones de reacción se aplicaron a una variedad de anilinas primarias sustituidas con grupos de carácter electrón atractor tales como *m,m'*-CF₃, *m*-F y *o*-F, y, por tanto, menos reactivas dando lugar esta metodología a los compuestos **125-127**, aislados con rendimientos entre muy buenos y excelentes (93, 83 y 88%, respectivamente). Además, se ensayó el protocolo con una anilina secundaria como es la *N*-butilanilina, y se pudo aislar el compuesto de interés **128** como el producto mayoritario de la reacción con un rendimiento moderado (57%). Adicionalmente, se usaron como nucleófilos las aminas alifáticas secundarias morfolina y dibutilamina, dando lugar a los compuestos **129** y **130** con rendimientos buenos (68 y 63%, respectivamente).

Por norma general, las anilinas son obtenidas industrialmente a partir de la hidrogenación de nitrobenzenos, mucho más accesibles y baratos.⁷¹ Con la intención de mostrar la gran versatilidad que pueden ofrecer los procesos hidrogenativos en general y la buena aplicabilidad de nuestra metodología en particular, decidimos estudiar la posibilidad de utilizar los nitrocompuestos como pronucleófilos en nuestra reacción. Para que este proceso tuviera éxito, debería de darse la hidrogenación *in situ* tanto de la correspondiente imida a hidroxilactama como del nitrocompuesto a anilina, seguida por la reacción de ambos para dar lugar a la isoindolinona funcionalizada, lo cual supone un reto en cuanto

a control de la selectividad. De hecho, hasta el momento, no se tenía constancia de que esta transformación hubiese sido reportada previamente.

Cuando se hizo reaccionar *m,m'*-dimetilnitrobenzoceno con la *N*-metilftalimida (**1**) en las condiciones optimizadas, pero a un tiempo de reacción más prolongado (36 h), se consiguió aislar el producto **131** funcionalizado en la posición α al átomo de N con un rendimiento muy elevado (83%). Estas mismas condiciones pudieron aplicarse a una variedad estructural de nitrobenzocenos y ftalimidas con diversos sustituyentes en el átomo de N, logrando aislar las estructuras **132-137** con rendimientos de moderados a muy buenos (36 a 85%). Concretamente, se pudo obtener el compuesto **132** en un rendimiento moderado (36%), haciendo reaccionar un nitrobenzoceno sustituido con un butilo en posición *orto* y, por lo tanto, con cierto impedimento estérico, con *N*-metilftalimida (**1**). Así mismo, se estudió la reactividad del nitrobenzoceno sustituido en posición *para* con un grupo metoxi con la *N*-metilftalimida (**1**). A pesar de que este nitrobenzoceno se encuentra desactivado frente a su hidrogenación, se obtuvo el correspondiente compuesto **133** con un rendimiento muy bueno del 85%. Además, esta metodología de aminación hidroxigenativa entre nitrobenzocenos y ftalimidas, se generalizó para una gran variedad de ftalimidas con sustitución variada en el átomo de N, permitiendo la obtención de los correspondientes *N,N*-acetales **134-137**, con rendimientos entre moderados y muy buenos (49 a 85%) a partir de la correspondiente ftalimida y *p*-metoxi nitrobenzoceno. En el caso de ftalimidas con sustituyentes en el nitrógeno con una marcada deficiencia electrónica, se pudieron obtener los compuestos **134** con una piridina y **135** con dos sustituyentes de tipo -CF₃ en buenos o moderados rendimientos (85 y 57% respectivamente). También es interesante destacar que el protocolo catalítico resultó efectivo para obtener los compuestos **136**, con un acetal de tipo catecol, y **137**, con un tiofeno, como sustituyentes de átomo de nitrógeno con rendimientos de buenos a moderados (49 y 63%, respectivamente). En estos ejemplos es relevante que los sustituyentes aromáticos en el átomo de nitrógeno de la ftalimida son ricos en electrones y pueden actuar potencialmente como nucleófilos de forma intramolecular, por lo que el hecho de que se dé selectivamente bifuncionalización intermolecular de la posición 3 y se evite la alquilación Friedel-Crafts intramolecular muestra la selectividad de nuestro sistema, incluso partiendo de nitrocompuestos.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]



Esquema 6. 2. Generalización de la reacción para la aminación hidrogenativa de ftalimidias con diversas aminas (o nitrobenzenos) como nucleófilos en presencia del sistema composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5). Condiciones de reacción: Ftalimida (0.25 mmol), amina o nitrobenzeno (5 equiv., 1.25 mmol), [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (10 mol% Ag), zeolita [HBETA]

(Si/Al = 10.5), (5 mg, activada previamente a 300 °C bajo vacío durante 3 h), 1 mL de CPME anh., 70 bares de H₂ y 120 °C durante 20 h. Entre paréntesis se muestran los rendimientos de los productos aislados después de su purificación mediante cromatografía en columna. ^aTolueno como disolvente. ^b36 h.

6.3.5.3. (Hetero)arilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) (tipo Friedel-Crafts) empleando sustratos (hetero)aromáticos como nucleófilos (formación de nuevos enlaces C-C)

Finalmente, después de demostrar la aplicabilidad del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) para catalizar selectiva y eficientemente procedimientos de eterificación y aminación hidrodeshidrogenativa del enlace (C=O) de ftalimidias, nos centramos en tratar de expandir la generalidad del proceso a la formación de enlaces C-C. La formación de nuevos enlaces C-C tiene una gran importancia en los procesos de síntesis orgánica, destacando en este sentido protocolos tan relevantes como las reacciones de acoplamiento cruzado,⁷² la adición de reactivos organometálicos a electrófilos,⁷³ o las reacciones de alquilación/acilación de Friedel-Crafts.⁷⁴

En el contexto de la presente tesis doctoral, es importante destacar la primera y única transformación de Friedel-Crafts hidrodeshidrogenativa de cetonas reportada en 2021 por el grupo del Prof. Albrecht.⁷⁵ En este ejemplo, los autores diseñaron un sistema catalítico homogéneo basado en un complejo de [Ir] y ácido trifluorometansulfónico, poniendo de manifiesto la posibilidad de utilizar compuestos carbonílicos, tales como alhídos y cetonas, como biselectrófilos capaces de, en presencia de H₂, reducirse al correspondiente alcohol que selectivamente reacciona con el carbonucleófilo aromático. No obstante, no hay ningún ejemplo descrito en la literatura de este tipo de proceso usando derivados de ácido carboxílico, seguramente debido a la menor electrofílica del enlace (C=O), que limita su reactividad y dificulta la selectividad del proceso.

Así, la formación de enlaces C-C mediante un proceso de hidrodeshidrogenación de ftalimidias en presencia de H₂ y un carbonucleófilo para dar lugar a isoindolinonas funcionalizadas era una reacción desconocida hasta el momento. Este proceso debe implicar la formación de una especie electrofílica, de tipo *N*-aciliminio, en el medio de reacción y su reacción con el carbonucleófilo correspondiente. Por ello, nos planteamos, estudiar si era posible llevar a cabo este tipo de reacción de Friedel-Crafts hidrodeshidrogenativa de ftalimidias, a través de un mecanismo tipo sustitución electrofílica aromática (S_EAr) utilizando como carbonucleófilos sustancias aromáticas ricas en densidad electrónica.

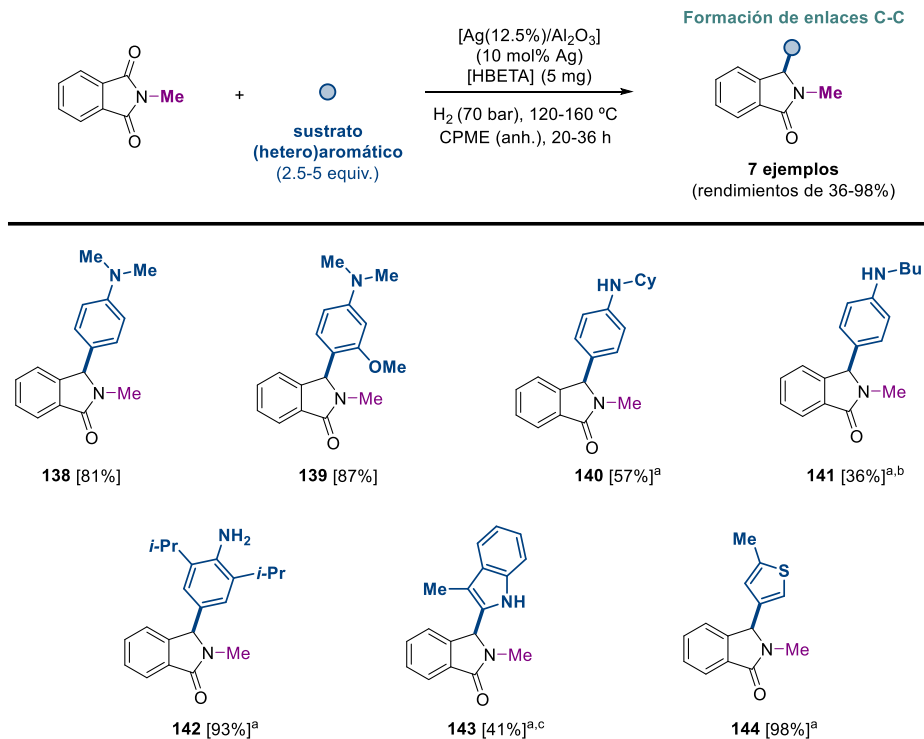
Para estudiar este proceso, se eligió como reacción modelo la funcionalización de la *N*-metilftalimida (**1**) con *N,N*-dimetilnilina, compuesto aromático rico en densidad electrónica. Se llevó a cabo un proceso de optimización inicial y se observó que utilizando 160 °C, 70 bares de H₂, un exceso de 5 equivalentes de nucleófilo y CPME anhidro como

disolvente, se obtuvo el producto **138** con un rendimiento elevado del 81% (**Esquema 6. 3.**). En las mismas condiciones, se hizo reaccionar la *N,N*-dimetilainilina, con un grupo metoxilo en la posición *meta*, dando lugar al correspondiente aducto de Friedel-Crafts **139** con un rendimiento similar (87%). Además, la aplicabilidad de esta metodología se pudo extender a aminas tanto secundarias como primarias con cierto impedimento estérico en la proximidad del átomo de N, para evitar la competencia con la posición NH libre. De esta manera, cuando se hizo reaccionar la *N*-ciclohexilainilina a 120 °C, únicamente se aisló el compuesto **140**, resultante de la reacción tipo S_EAr, con un rendimiento del 57%. En el caso de la *N*-butilainilina, con un sustituyente menos voluminoso en el átomo de N, la discriminación entre el producto de aminación hidrodeseoxigenativa y el aducto de Friedel-Crafts empeoró, ya que, en este caso, se obtuvo una mezcla del compuesto **128** (aislado con un 57% de rendimiento) proveniente de la reacción de aminación y descrito anteriormente y el compuesto derivado de la S_EAr, **141**, que se obtuvo con un 36% de rendimiento. A la vista de estos resultados, decidimos ensayar como amina primaria la *o,o'*-diisopropilainilina dado el gran impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno que presenta este compuesto. En este caso únicamente se aisló el compuesto de tipo Friedel-Crafts **142** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. Estos ejemplos, manifestaron la posibilidad de llevar a cabo reacciones en las cuales, anilinas primarias, secundarias y terciarias actuaron como carbonucleófilos. La clave del éxito de las mismas ha sido la modulación del impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno.

Finalmente se estudiaron como último tipo de nucleófilos, heterociclos aromáticos y π -excedentes como indol y tiofeno. Así, estos compuestos mostraron ser carbonucleófilos excelentes en la reacción hidrodeseoxigenativa de Friedel-Crafts, ya que pudieron aislarse los compuestos **143**, en el cual no se requirió la protección del átomo de N del indol de marcada nucleofilia, en un 41% de rendimiento, y **144** que se obtuvo cuantitativamente.

A modo de conclusión general referente a la aplicabilidad del sistema catalítico desarrollado aquí, se puede afirmar que el potencial sintético de estos procesos de funcionalización hidrodeseoxigenativa de imidas cíclicas se ha podido demostrar. Concretamente, mediante la implementación de protocolos de eterificación, aminación y reacciones de tipo Friedel-Crafts hidrodeseoxigenativas se ha logrado la incorporación de la estructura isoindolinona en más de 30 nucleófilos diferentes, incluso con pronucleófilos como los nitrobenzenos, dando lugar a tres tipos de enlaces tan relevantes y versátiles como son C-O, C-N y C-C.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]



Esquema 6. 3. Generalización de la reacción para la (hetero)arilación hidrogenativa (tipo Friedel-Crafts) de *N*-metilftalimida (**1**) con diversos sustratos (hetero)aromáticos como carbonucleófilos en presencia del sistema compuesto [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5). Condiciones de reacción: *N*-Metilftalimida (**1**) (0.25 mmol), (hetero)ciclo aromático (5 equiv., 1.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (10 mol% Ag), zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5), (5 mg, activada previamente a 300 °C bajo vacío durante 3 h), 1 mL de CPME anh., 70 bares de H₂ y 120 °C durante 36 h. Entre paréntesis se muestran los rendimientos de los productos aislados después de su purificación mediante cromatografía en columna. ^a120 °C y 20 h. ^bEl compuesto **128** y **141** fueron aislados de la misma prueba catalítica. ^c2.5 equiv. de 3-metilindol.

6.3.6. Propuesta mecanística para la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con nucleófilos en presencia del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA].

Finalmente, con el fin de relacionar de la forma más fundamental posible los resultados catalíticos obtenidos y la influencia sobre los mismos de las propiedades ácidas y estructurales de la zeolita empleada como aditivo, en este último punto del capítulo quisimos proponer un posible mecanismo general de reacción para el proceso *one-pot* de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con agentes nucleófilos de diversa naturaleza en presencia del sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] y la zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) como aditivo ácido (**Figura 6. 14.**).

Como ya vimos, la realización de experimentos cinéticos permitió corroborar que el proceso global de reacción está compuesto por dos etapas bien diferenciadas, las cuales, deben ocurrir de manera secuencial y, a su vez, cada una de ellas es promovida por cada uno de los componentes del sistema composite de manera independiente. Mientras que el sólido [Ag(12.5%)/Al₂O₃] es el encargado de generar la correspondiente ω -hidroxilactama intermedia, tras activación del enlace (C=O) de la imida y disociación del hidrógeno molecular, la presencia de la zeolita como aditivo ácido de Brønsted, promueve la formación de las correspondientes isoindolinonas C3-funcionalizadas vía generación del catión *N*-aciliminio (tras protonación y deshidratación de la hidroxilactama) y el subsiguiente ataque nucleófilo sufrido por este por parte del agente externo presente en el medio de reacción.

En el capítulo anterior, la eficiencia catalítica del nanomaterial [Ag(12.5%)/Al₂O₃] para promover la monohidrogenación de ftalimidias a ω -hidroxilactamas se pudo atribuir a la presencia de centros activos, en los cuales se combinaba, por un lado la actividad para activar/disociar H₂ por parte de las nanopartículas de Ag⁰, y por otro, la participación de los sitios ácidos de Lewis de la superficie de la γ -Al₂O₃ en la activación del enlace (C=O) de la imida (**Figura 6. 14., I**). Una vez tiene lugar la adición nucleofílica del hidruro al enlace (C=O), la cual constituye la etapa limitante de la velocidad del proceso, la interacción de los grupos -OH del producto intermedio con los sitios ácidos de Brønsted aportados por la zeolita conduce a la formación instantánea de iones *N*-aciliminio tras un proceso de protonación seguido de pérdida de una molécula de agua (**Figura 6. 14., II**). Finalmente, la adición del agente nucleófilo presente en el medio (incluyendo alcoholes, aminas, nitrobenenos y sustratos (hetero)aromáticos) sobre el electrófilo generado *in situ* (catión *N*-aciliminio), genera las correspondientes isoindolinonas C3-funcionalizadas (tras formación de nuevos enlaces C-O, C-N y C-C) donde, de manera selectiva, ha tenido lugar la adición selectiva de dos nucleófilos diferentes (anión hidruro y agente nucleófilo externo) sobre uno de los enlaces carbonilo de la ftalimida de partida (**Figura 6. 14., III**).

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa *one-pot* de ftalimidias con *O*-, *N*- y *C*-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

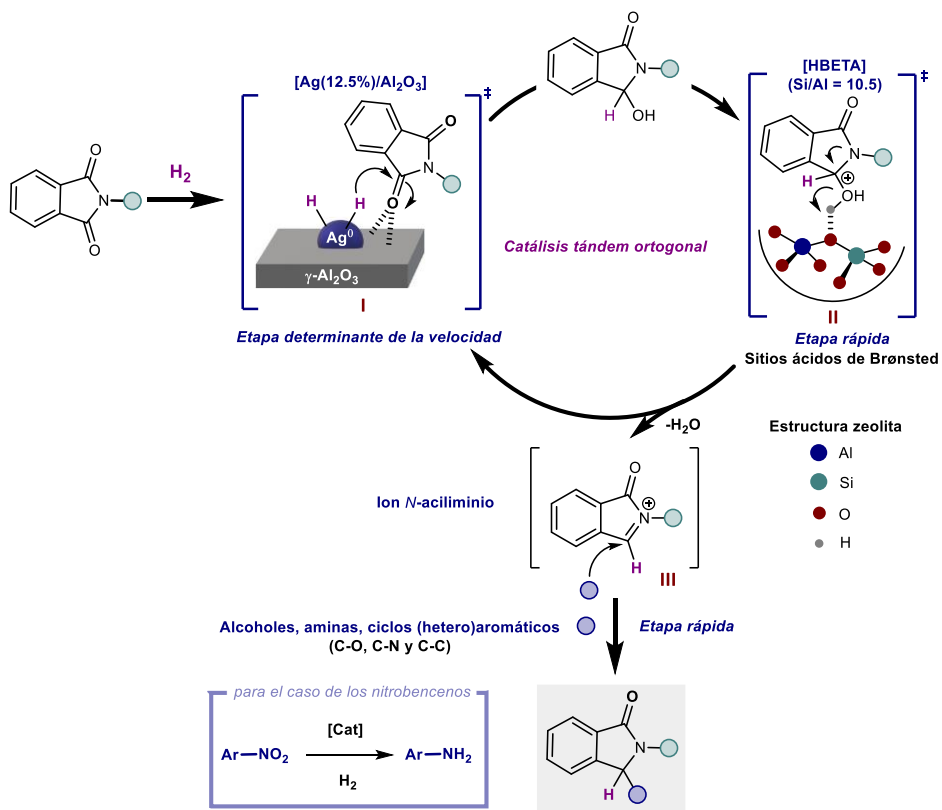
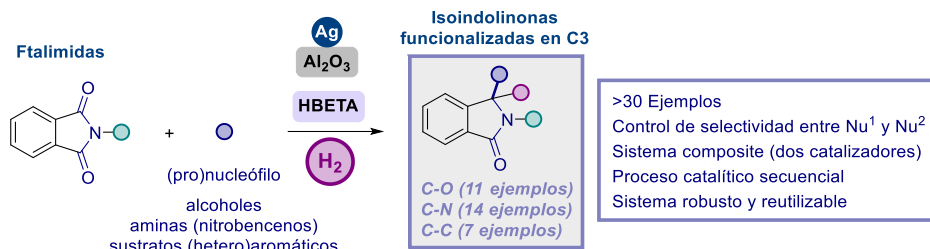


Figura 6. 14. Mecanismo propuesto para el proceso *one-pot* de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias en presencia de nucleófilos externos para obtener isoindolinonas C3-sustituidas promovido por el sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5).

6.4. Conclusiones



Teniendo en cuenta todos los resultados comentados en el presente capítulo de la tesis doctoral, podemos concluir que:

- Se ha diseñado un nuevo sistema catalítico composite, constituido por la combinación del material [Ag/ γ -Al₂O₃] y la zeolita H-BETA (topología BEA y relación molar Si/Al = 10.5), el cual muestra una notable eficiencia para promover procesos *one-pot* de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias en presencia de O-, N- y C-nucleófilos, dando lugar a las correspondientes isoindolinonas C3-sustituidas.
- En el estudio realizado para evaluar la influencia de la naturaleza de la zeolita en el proceso catalítico estudiado, se ha encontrado que la morfología de la misma constituye la principal característica que determina el grado de selectividad hacia la formación del producto C3-funcionalizado de interés. En concreto, la estructura tridimensional con canales unidireccionales en las zeolitas con morfología tipo BEA (BETA) y sus poros constituidos por anillos de 12 MR, parece reunir las condiciones óptimas para favorecer la difusión de los reactivos hacia los centros ácidos del aluminosilicato. El deficiente resultado obtenido para el proceso hidrogenativo de interés con el empleo como aditivo ácido de otras zeolitas con distinta topología, tales como las FAU (Y/USY) o las MFI (ZSM-5), nos estaría indicando que el proceso global de funcionalización hidrogenativa puede verse entorpecido por la existencia de súper cajas (en el caso de las zeolitas tipo FAU) o por la existencia de poros de menor tamaño (como ocurre en el caso de las zeolitas tipo MFI).
- El estudio de la densidad y naturaleza de los sitios ácidos presentes en los distintos aditivos empleados mediante análisis de espectroscopia de FTIR de piridina, junto con el estudio catalítico de los correspondientes sistemas composite, ha permitido demostrar que los centros ácidos Brønsted presentes en la matriz de la zeolita empleada como aditivo resultan clave para promover el proceso catalítico de interés junto con el sistema de [Ag(12.5%)/Al₂O₃].
- Mediante la realización de experimentos catalíticos, se comprobó como una variación del catión compensador de carga en la zeolita [BETA] (Si/Al = 19), empleando la misma en su forma amónica [NH₄BETA] o sódica [NaBETA] en vez de en su forma protónica [HBETA], no afecta a la actividad del sistema

catalítico composite pero sí lleva asociada la pérdida total de la selectividad a la formación del compuesto C3-funcionalizado, indicando que es imperativa, la presencia de acidez de Brønsted en el aditivo zeolita empleado para dar lugar a la formación del compuesto deseado.

- Se ha podido establecer la naturaleza secuencial del mecanismo de reacción implicado en la funcionalización hidrogenativa de ftalimidias catalizada por el sistema sólido composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5). El primer paso del proceso, el cual constituye la etapa limitante de la velocidad, implica la adsorción disociativa de H₂ por parte de los sitios accesibles de Ag⁰ junto con la activación del enlace (C=O) por parte de las especies ácidas de Lewis (Al³⁺) del soporte, generando así la ω-hidroxiactama intermedia después de la adición de un H⁺. A continuación, los sitios ácidos de Brønsted de la matriz de la zeolita [HBETA] promueven, tras protonación del grupo -OH de la hidroxiactama y posterior deshidratación, la formación del intermedio catiónico *N*-aciliminio, el cual es atacado de manera instantánea por parte del agente nucleófilo presente en el medio de reacción.
- Tras la realización de experimentos de filtrado y análisis de lixiviado se ha demostrado la naturaleza totalmente heterogénea del sistema catalítico composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5). Además, el estudio de reusabilidad llevado a cabo con el sistema composite óptimo ha confirmado la estabilidad del mismo tras ser sometido a las condiciones de reacción, el cual, ha podido ser empleado en hasta cuatro ciclos de reacción consecutivos sin mostrar una pérdida notable de su eficiencia catalítica.
- El protocolo catalítico aquí desarrollado se ha podido generalizar para promover de forma eficiente la funcionalización *one-pot* hidrogenativa de una gran variedad de ftalimidias empleando distintos *O*-, *N*-, y *C*-nucleófilos. Esto nos ha permitido obtener >30 ejemplos de isoindolinonas C3-sustituídas conteniendo nuevos enlaces C-O, C-N y C-C a partir de las imidas cíclicas correspondientes. Por primera vez, se ha demostrado con éxito el empleo directo de nitrobenenos como agentes pronucleófilos en este tipo de funcionalización *one-pot* hidrogenativa de imidas, los cuales, mediante un proceso de hidrogenación generan inicialmente la anilina correspondiente que actúa como nucleófilo para promover procesos de formación de nuevos enlaces C-N generando las lactamas C3-funcionalizadas deseadas.

6.5. Sección experimental

6.5.1. Síntesis de los materiales

-Materiales sólidos tipo composite [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Sólido]: Para el desarrollo del presente capítulo, el sistema nanoestructurado [Ag(12.5%)/Al₂O₃] se ha preparado tal y como se describió en el anterior capítulo de tesis doctoral.

Por otra parte, los materiales ácidos empleados para constituir el sistema compuesto [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Sólido] se muestran en la **Tabla 6. 2.** Todas las zeolitas [BETA], [Y o USY] y [ZSM-5] empleadas provienen de la empresa Zeolyst (**Tabla 6. 2.**, entradas 1-9). Aquellas zeolitas que se comercializan en su forma amónica [NH₄Zeolita], antes de su uso se calcinaron previamente bajo flujo de aire a 550 °C durante 5 h, utilizando una rampa de 10 °C/min, para obtenerlas en su forma protónica [HZeolita].⁵⁶ En todos los casos, antes de emplear las zeolitas en los diversos estudios catalíticos, estas previamente se activaron a 300 °C bajo vacío durante 3 h.

Por otro lado, con la zeolita [BETA] (Si/Al = 19) (**Tabla 6. 2.**, entradas 3 y 4), se llevaron a cabo estudios catalíticos tanto en su forma amónica [NH₄BETA] como sódica [NaBETA]. Para el empleo de la forma amónica [NH₄BETA], se utilizó el sólido adquirido comercialmente sin aplicar ninguna modificación adicional, salvo la activación a 300 °C bajo vacío durante 3 h (**Tabla 6. 2.**, entrada 3). Por su parte, para obtener la zeolita en su forma sódica [NaBETA], la zeolita en su forma amónica de partida comercial [NH₄BETA] (Si/Al = 19) fue calcinada a 550 °C durante 5 h, con una rampa de 10 °C/min. Seguidamente, 2 g del material fueron agitados durante 12 h a reflujo en 200 mL de una disolución 0.1 M de NaNO₃. Transcurrido el tiempo de tratamiento, el sólido se lavó con agua ultrapura y se secó en una estufa a 80 °C. Finalmente, la zeolita se volvió a calcinar a las mismas condiciones, y mediante la técnica de ICP-AES se determinó un 2.5% de Na en el nuevo sólido (**Tabla 6. 2.**, entrada 4).⁵⁷

-Materiales sólidos tipo [Ag(x%)/zeolita]: Todos los materiales fueron preparados impregnando [Ag(acac)] (0.4 o 1.2 mmol de Ag) en 1 g del soporte deseado. Para ello, se disolvió la cantidad correspondiente de [Ag(acac)] en 50 mL de acetona y tras 10 min en agitación se añadió el soporte zeolítico. En todos los casos la zeolita soporte fue activada previamente a 300 °C bajo vacío durante 3 h. Después de llevar a cabo una etapa de impregnación durante 4 h, el disolvente se eliminó mediante la ayuda de un rotavapor, y el sólido obtenido se molturó con un mortero. Finalmente, los materiales obtenidos se calcinaron a 700 °C con una rampa térmica de 2 °C/min y la temperatura máxima se mantuvo durante 3 h.

La zeolita [ITQ-2] (Si/Al = 50) fue preparada por el grupo del Dr. Urbano Díaz a partir de un proceso de deslaminización de MCM-22.^{76, 77}

Tabla 6. 2. Materiales sólidos ácidos empleados en el estudio de optimización del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[Sólido].

Entrada	[Sólido ácido]	Referencia (Zeolyst)	Relación molar (Si/Al)	Catión inicial	Catión final ^a
1		CP811C	10.5	H ⁺	H ⁺
2	[BETA]			NH ₄ ⁺	H ⁺
3		CP814C*	19	NH ₄ ⁺	NH ₄ ⁺
4				NH ₄ ⁺	Na ⁺
5	[Y]	CBV-400	2.5	H ⁺	H ⁺
6		CBV-720	15	H ⁺	H ⁺
7	[USY]	CBV-760	30	H ⁺	H ⁺
8	[HZSM-5]	CBV-2314	11.5	NH ₄ ⁺	H ⁺
9		CBV-28014	140	NH ₄ ⁺	H ⁺
10	[SiO ₂ -Al ₂ O ₃]	-	13% ^b	-	-
11		-	25% ^b	-	-

^aCuando se indica, las zeolitas que se comercializan en forma amónica [NH₄Zeolita], previamente fueron calcinadas bajo flujo de aire a 550 °C durante 5 h, con una rampa de 10 °C/min para obtener la forma protónica [HZeolita]. ^bPorcentaje en peso de Al₂O₃ contenido en la mezcla SiO₂-Al₂O₃ *crossfield*.

6.5.2. Procedimientos experimentales de reacción

6.5.2.1. Procedimiento general para el estudio catalítico de la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (1) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[zeolita]

En un vial de vidrio de 8 mL provisto de un imán agitador, se añadieron secuencialmente *N*-metilftalimida **1** (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃], la cantidad indicada de zeolita (previamente activada a 300 °C bajo vacío durante 3 h), *n*-dodecano (20 µL) como patrón interno, y 1 mL de BuOH. Seguidamente, el vial de reacción se selló con un tapón de rosca con septum y se introdujo en un autoclave de acero inoxidable de 300 mL provisto de un carrusel de aluminio que puede albergar hasta siete viales de reacción distintos. A continuación, cada vial de reacción fue perforado con una aguja, y el autoclave se cerró y se purgó tres veces con N₂. Posteriormente, el autoclave se presurizó a la presión deseada de H₂ y este se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a la temperatura deseada, sobre una placa agitadora a 750 r.p.m. Una vez transcurrido el tiempo de reacción indicado, el reactor se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. Cada uno de los viales de reacción se diluyó con AcOEt, se centrifugó y el sobrenadante se analizó mediante CG.

6.5.2.2. Procedimiento general para el estudio cinético de la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]

A un autoclave de 25 mL recubierto con Teflón provisto de un agitador magnético en forma de X, se añadieron secuencialmente *N*-metilftalimida **1** (0.75 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag), *n*-dodecano (60 µL) como patrón interno, zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) (15 mg) después de ser activada a 300 °C bajo vacío durante 3 h) y 3 mL de BuOH. Seguidamente, el autoclave se cerró y se purgó tres veces con N₂ y se presurizó la presión deseada de H₂. Posteriormente, el autoclave se depositó en un bloque de aluminio, previamente calentado a 100 °C sobre una placa agitadora a 1000 r.p.m. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de la mezcla de reacción de 50 µL a diferentes tiempos, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y analizaron mediante CG. Análogamente, se llevó a cabo un proceso idéntico al descrito, con la única modificación de que no se añadió zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) al medio de reacción.

6.5.2.3. Procedimiento para el estudio de la heterogeneidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de *N*-metilftalimida (**1**) con BuOH

La naturaleza heterogénea de la reacción fue demostrada mediante la realización de pruebas de filtrado y estudio del lixiviado.

-La **prueba de filtrado** fue llevada a cabo tal y como se ha comentado previamente para la realización de estudios cinéticos. Una vez comenzada la reacción, se extrajeron diferentes alícuotas a los 5, 15 y 30 min de reacción para controlar su avance. A continuación, el autoclave se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. La mezcla de reacción se transfirió a un vial, se centrifugó y el líquido sobrenadante se transfirió a otro reactor autoclave provisto de un agitador magnético. Tras cerrarlo, purgarlo con N₂ y presurizarlo a la presión deseada de H₂, se volvió a introducir en el bloque de aluminio precalentado. Periódicamente, se extrajeron alícuotas de 50 µL a diferentes tiempos de reacción, se diluyeron con AcOEt, se centrifugaron y se analizaron mediante CG.

-Adicionalmente se estudió el posible **lixiviado** de las especies metálicas de Ag a la mezcla de reacción. Para ello, se llevó a cabo una reacción de butoxilación hidrogenativa bajo las condiciones óptimas de reacción (100 °C y 40 bares de H₂). Transcurridas 20 h de reacción, el autoclave se enfrió, se despresurizó y se abrió. A continuación, el crudo de reacción fue transvasado a un vial y se centrifugó. Finalmente, el líquido sobrenadante se decantó, y se analizó el contenido metálico tanto del sólido catalítico empleado como del líquido mediante la técnica de ICP-AES.

6.5.2.4. Procedimiento para el estudio de la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] en la butoxilación hidrogenativa de N-metilftalimida (1) con BuOH

Los experimentos para estudiar la reusabilidad del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) en la butoxilación hidrogenativa de N-metilftalimida (1) con BuOH se llevaron a cabo escalando 10 veces el correspondiente procedimiento general de reacción mencionado anteriormente. En un vial de vidrio de 25 mL que contenía una barra agitadora, se introdujeron secuencialmente N-metilftalimida (1) (2.5 mmol, 403 mg), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 mol% Ag), zeolita [HBETA] (Si/Al = 10.5) (50 mg, previamente activada a 300 °C y bajo vacío durante 3 h), n-dodecano (200 µL) como patrón interno, y BuOH (10 mL). Después, el vial de reacción se cerró con un tapón de rosca con una aguja acoplada y se introdujo en un autoclave de 300 mL, el autoclave se cerró, se purgó tres veces con N₂, se presurizó a 70 bar de H₂ y se colocó en un bloque de aluminio precalentado a 100 °C. Transcurridas 5 h, el reactor se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. Para cuantificar el resultado de la reacción, se diluyó una alícuota de 50 µl de la mezcla de reacción con AcOEt, se centrifugó y la disolución se analizó por CG. El material catalítico empleado se filtró a vacío, se lavó con AcOEt (200 mL) y acetona (50 mL) y se secó durante la noche en una estufa a 100 °C. Finalmente, antes de emplear el material en un nuevo uso, se calcinó bajo flujo de aire a 300 °C durante 3 h, utilizando una rampa de temperatura de 2 °C/min. En este punto, se determinó el contenido metálico del sistema catalítico empleado en reacción mediante la técnica de ICP-AES. El procedimiento fue el mismo durante los cinco ciclos catalíticos, recalculando la cantidad de todos los reactivos en función del catalizador recuperado en cada nuevo ciclo de reacción.

6.5.2.5. Procedimiento general para el estudio de generalización de la reacción de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias con diversos tipos de nucleófilos en presencia del sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA]

El estudio de generalización de la reacción de funcionalización hidrogenativa de diversas ftalimidias con varios tipos de nucleófilos en presencia del sistema [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] se llevaron a cabo mediante ligeras modificaciones del correspondiente procedimiento general de reacción mencionado anteriormente.

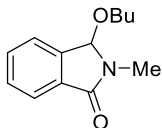
-Formación de enlaces C-O: A un vial de vidrio de 8 mL provisto de un imán agitador, se añadió secuencialmente la ftalimida (0.25 mmol), material [Ag(12.5%)/Al₂O₃] (6 o 10 mol% Ag), 5 mg de [HBETA] (Si/Al = 10.5) (previamente activada a 300 °C bajo vacío durante 3 h), y 1 mL del alcohol correspondiente como disolvente. Después del montaje del autoclave, y una vez transcurrido el tiempo de reacción deseado, este se enfrió con la ayuda de un baño de hielo, se despresurizó cuidadosamente y se abrió. En este punto, la mezcla de reacción se centrifugó y se lavó con AcOEt y CH₂Cl₂. Finalmente, cada

compuesto de interés se aisló mediante cromatografía en columna de SiO₂ utilizando mezclas (Hexano:AcOEt o CH₂Cl₂:MeOH) como eluyente.

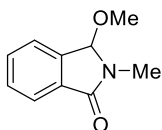
-Formación de enlaces C-N: El procedimiento experimental fue el mismo que el descrito para la formación de enlaces C-O, pero con ligeras modificaciones en cuanto al orden de adición de los reactivos. En este caso, cuando las aminas se emplean como nucleófilo (5 equiv.), estas se añadieron en último lugar al vial de reacción tras haber añadido primero 1 mL de CPME (anh.) como disolvente. Para el caso de emplear como agente nucleófilo un derivado de nitrobenzoceno (5 equiv.), se adicionó después de la imida, añadiendo el disolvente (CPME) en último lugar. Además, en este último caso la cantidad de sistema catalítico [Ag(12.5%)/Al₂O₃]-[HBETA] (Si/Al = 10.5) utilizada fue recalculada para mantener un 10 mol% de Ag respecto al total de los dos compuestos que deben ser hidrogenados (nitroderivado y ftalimida).

-Formación de enlaces C-C: El procedimiento experimental llevado a cabo es el mismo que el descrito para la formación de enlaces C-N con el correspondiente cambio de emplear un C-nucleófilo en lugar de un N-nucleófilo.

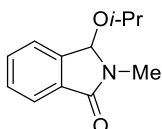
6.5.3. Descripción de los compuestos orgánicos obtenidos



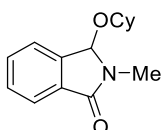
2-Metil-3-butoxiisoindolin-1-ona (113). Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (m/z, M⁺ 219), principales picos encontrados: 219 (4%), 162 (9%), 146 (100%), 128 (6%), 117 (7%), 105 (6%), 91 (24%), 77 (7%), 65 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (d, J = 7.5, 1H), 7.51 – 7.28 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (dt, J = 9.0, 6.4, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.4, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.4 (C=O), 140.9 (C), 132.9 (C), 131.7 (CH), 129.6 (CH), 123.1 (2xCH), 87.6 (CH), 61.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 26.4 (CH₃), 19.2 (CH₂), 13.7 (CH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₃H₁₈NO₂: 220.1332] encontrada m/z 220.1334.



3-Metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (114).³ Rendimiento aislado: 92%. GC-MS (*m/z*, *M*⁺ 177), principales picos encontrados: 177 (12%), 146 (100%), 118 (7%), 91 (19%), 77 (4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.5, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.9 (C=O), 140.4 (C), 133.3 (C), 132.1 (CH), 130.1 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 88.1 (CH), 49.2 (CH₃), 25.5 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

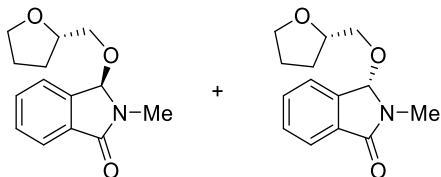


3-Isopropoxi-2-metilisoindolin-1-ona (115).³ Rendimiento aislado: 87%. GC-MS (*m/z*, *M*⁺ 205), principales picos encontrados: 205 (2%), 162 (4%), 146 (100%), 117 (5%), 91 (10%), 77 (8%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.78 (hept, *J* = 6.2, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.1, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.1, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CD₃CN) δ: 167.7 (C=O), 143.9 (C), 133.4 (C), 132.8 (CH), 130.5 (CH), 124.6 (CH), 123.4 (CH), 88.6 (CH), 70.1 (CH), 27.0 (CH₃), 23.8 (CH₃), 23.6 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

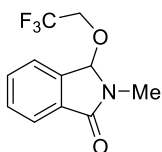


3-(Ciclohexiloxi)-2-metilisoindolin-1-ona (116).⁵² Rendimiento aislado: 53%. GC-MS (*m/z*, *M*⁺ 245), principales picos encontrados: 245 (6%), 217 (2%), 146 (100%), 117 (3%), 91 (8%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.7 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.5 – 7.4 (m, 3H), 5.7 (s, 1H), 3.4 – 3.3 (m, 1H), 3.1 (s, 3H), 1.8 – 1.7 (m, 1H), 1.7 – 1.6 (m, 3H), 1.6 – 1.5 (m,

2H), 1.1 – 1.0 (m, 2H), 0.8 – 0.7 (m, 2H). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₅H₂₀NO₂: 246.1489] encontrada m/z 246.1492.

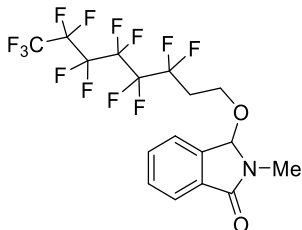


2-Metil-3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)indolin-1-ona (117). Rendimiento aislado: 83%. El compuesto fue aislado en forma de mezcla de diastereoisómeros. GC-MS (m/z, M⁺ 247), principales picos encontrados: 247 (4%), 218 (3%), 187 (2%), 162 (14%), 146 (100%), 117 (7%), 91 (14%), 71 (16%), 43 (7%), 27 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ratio de diastereoisómeros 1/1) δ: 7.82 (d, J = 6.5, 2H), 7.60 – 7.46 (m, 6H), 5.83 (s, 2H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.90 – 3.69 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.02 – 1.74 (m, 6H), 1.54 – 1.36 (m, 2H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) 167.7 (C=O), 167.6 (C=O), 140.6 (C), 140.5 (C), 133.0 (C), 133.0 (C), 132.0 (CH), 132.0 (CH), 129.9 (2xCH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 123.4 (CH), 123.4 (CH), 87.8 (CH), 87.7 (CH), 77.5 (CH), 77.4 (CH), 68.3 (CH₂), 68.3 (CH₂), 64.6 (CH₂), 64.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 28.0 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.53 (2xCH₃) HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₄H₁₈NO₃: 248.1281] encontrada m/z 248.1282.



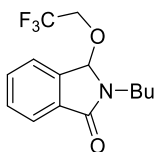
2-Etil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoindolin-1-ona (118).² Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 245), principales picos encontrados: 245 (5%), 146 (100%), 117 (6%), 91 (13%), 77 (6%), 50 (6%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 – 7.79 (m, 1H), 7.68 – 7.48 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 3.50 – 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 166.6 (C=O), 137.8 (C), 131.7 (C), 131.6 (CH), 129.7 (CH), 122.7 (CH), 122.6 (q, J¹_{C-F} = 277.2, C), 122.5 (CH), 86.7 (CH), 58.6 (q, J²_{C-F} = 35.5, CH₂), 25.6 (CH₃). ¹⁹F RMN

(282 MHz, CDCl₃) δ : -73.8 (td, J = 8.5, 0.5, 3F). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



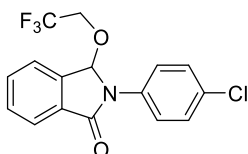
2-Metil-3-((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctil)oxi)isoindolin-1-ona (119).

Rendimiento aislado: 42%. GC-MS (m/z , M^+ 509), principales picos encontrados: 490 (5%), 162 (5%), 141 (100%), 117 (4%), 91 (8%), 77 (4%), 69 (4%), 51 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ : 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 3.46 (dt, J = 10.2, 6.1, 1H), 3.26 (dt, J = 10.1, 6.1, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.38 (tt, J = 19.5, 6.1, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 168.0 (C=O), 141.7 (C), 133.8 (C), 133.0 (CH), 131.0 (CH), 124.6 (CH), 123.6 (CH), 88.8 (CH), 55.9 (t, J^{β}_{C-F} = 4.3, CH₂), 31.82 (t, J^{α}_{C-F} = 21.0, CH₂), 26.83 (CH₃). Las señales correspondientes a los carbonos alifáticos conteniendo átomos de flúor no pudo ser detectadas. ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃CN) δ : -81.55 (tt, J = 10.1, 2.6, 3F), -113.49 – (-113.86) (m, 2F), -122.24 – (-122.47) (m, 2F), -123.20 – (-123.53) (m, 2F), -124.07 – (-124.40) (m, 2F), -126.61 (dt, J = 22.4, 7.5, 3.7, 2F). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₁₇H₁₃F₁₃NO₂: 510.0733] encontrada m/z 510.0732.

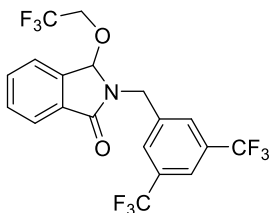


2-Butil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoindolin-1-ona (120). Rendimiento aislado: 73%. GC-MS (m/z , M^+ 287), principales picos encontrados: 287 (5%), 244 (100%), 218 (39%), 204 (64%), 188 (19%), 146 (27%), 132 (32%), 104 (13%), 77 (19%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (dd, J = 5.3, 2.7, 1H), 7.74 – 7.43 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 3.88 – 3.78 (m,

1H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 3.31 – 3.13 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.27 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.6 (C=O), 139.0 (C), 133.0 (C), 132.7 (CH), 130.8 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.8 (q, $J^1_{C-F} = 277.3$, C), 85.9 (CH), 59.7 (q, $J^2_{C-F} = 35.4$, CH₂), 39.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 20.3 (CH₂), 13.8 (CH₃). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ : -73.74 (t, $J = 8.5$, 3F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₄H₁₇F₃NO₂: 288.1206] encontrada m/z 288.1206.

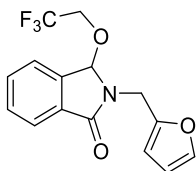


2-(4-Clorofenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoindolin-1-ona (121). Rendimiento aislado: 38%. GC-MS (m/z, M⁺ 341 para ³⁵Cl y 343 para ³⁷Cl), principales picos encontrados: 343 (14%), 341 (43%), 261 (10%), 258 (40%), 245 (33%), 242 (100%), 216 (1%), 213 (3%), 78 (14%), 75 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.46 (dq, $J = 11.3, 8.3$, 1H), 3.28 (dq, $J = 11.3, 8.4$, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, MeOD) δ : 166.3 (C=O), 138.0 (C), 135.5 (C), 133.6 (CH), 132.3 (C), 131.3 (CH), 131.0 (C), 129.4 (2xCH), 124.4 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (q, $J^1_{C-F} = 277.4$, CF₃), 122.3 (2xCH), 86.7 (CH), 59.8 (q, $J^2_{C-F} = 35.6$, CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ : -73.72 (t, $J = 8.3$, 3F). [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₂ClFNO₂ (³⁵Cl): 342.0504] encontrada m/z 342.0503, [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₂ClFNO₂ (³⁷Cl): 344.0474] encontrada m/z 344.0476.



2-(3,5-Bis(trifluorometil)encil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoindolin-1-ona (122).

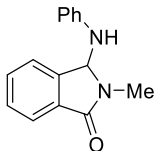
Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (m/z, M⁺ 457), principales picos encontrados: 457 (40%), 438 (7%), 358 (87%), 329 (5%), 227 (100%), 177 (7%), 133 (53%), 105 (10%), 77 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, J = 7.2, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.3, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.15 (d, J = 15.1, 1H), 4.50 (d, J = 15.2, 1H), 3.30 (q, J = 8.4, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.6 (C=O), 139.2 (C), 138.9 (C), 133.3 (CH), 132.5 (q, J_{C-F} = 33.5, 2xC), 132.1 (CH), 131.2 (C), 129.0 (2xCH), 124.5 (CH), 124.0 (CH), 128.1 – 118.9 (m, 3xCF₃), 122.6 – 122.0 (m, CH), 85.9 (CH), 60.1 (q, J_{C-F} = 35.5, CH₂), 43.1 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ: - 62.93 (s, 6F), -73.84 (t, J = 8.3, 3F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₉H₁₃F₉NO₂: 458.0797] encontrada m/z 458.0797.



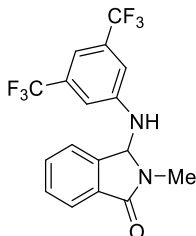
2-(Furan-2-ilmetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoindolin-1-ona (123).

Rendimiento aislado: 63%. GC-MS (m/z, M⁺ 311), principales picos encontrados: 311 (50%), 297 (13%), 282 (2%), 212 (17%), 182 (17%), 154 (7%), 133 (100%), 105 (11%), 81 (69%), 77 (13%), 53 (13%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 – 7.77 (m, 1H), 7.76 – 7.43 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 1.8, 0.8, 1H), 6.49 – 6.00 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.06 (d, J = 15.6, 1H), 4.38 (d, J = 15.6, 1H), 3.52 – 3.10 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.3 (C=O), 149.8 (C), 142.8 (CH), 139.3 (C), 133.0 (CH), 132.5 (C), 130.9 (CH), 124.2 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (q, J_{C-F} = 277.4, C), 110.7 (CH), 109.2 (CH), 86.1 (CH), 60.2 (q, J_{C-F} = 35.3,

CH₂), 36.4 (CH₂). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ: -73.81 (t, *J* = 8.5, 3F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₅H₁₃F₃NO₃: 312.0842] encontrada *m/z* 312.0839.

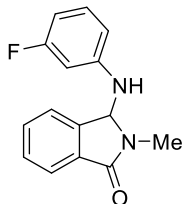


2-Metil-3-(fenilamino)isoindolin-1-ona (124).² Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 238), principales picos encontrados: 238 (100%), 209 (3%), 180 (3%), 146 (100%), 117 (4%), 91 (14%), 77 (7%), 65 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.66 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 7.4, 2H), 6.64 (t, *J* = 7.4, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.6, 0.9, 2H), 5.86 (d, *J* = 9.1, 1H), 5.08 (d, *J* = 8.8, 1H), 2.88 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 167.7 (C=O), 147.2 (C), 145.1 (C), 133.7 (C), 132.7 (CH), 130.2 (2xCH), 130.1 (CH), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 119.6 (CH), 115.1 (2xCH), 71.5 (CH), 26.9 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

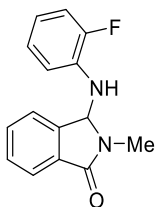


3-((3,5-Bis(trifluorometil)fenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (125). Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 374), principales picos encontrados: 374 (1%), 355 (4%), 228 (3%), 146 (100%), 117 (4%), 91 (14%), 77 (7%), 65 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.98 (d, *J* = 8.9, 1H), 5.82 (d, *J* = 8.8, 1H), 2.87 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 167.7 (C=O), 148.6 (C), 143.8 (C), 133.6 (C), 133.0 (CH), 132.7 (q, *J*_{C-F} = 49.0, 2xC), 130.5 (CH), 124.5 (q, *J*_{C-F} = 271.9, 2xCF₃), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 114.4 (d, *J*_{C-F} = 3.5, 2xCH), 112.2 – 111.2 (m, CH), 70.7 (CH), 26.8 (CH₃). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃CN) δ:

-63.83 (s, 6F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₁₃F₆N₂O: 375.0927] encontrada m/z 375.0922.

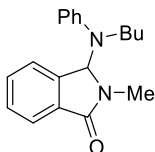


3-((3-Fluorofenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (126). Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z, M⁺ 256), principales picos encontrados: 256 (100%), 227 (20%), 198 (19%), 170 (5%), 152 (35%), 146 (43%), 117 (16%), 91 (13%), 77 (10%), 63 (7%), 28 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (dd, *J* = 5.9, 2.9, 1H), 7.64 – 7.40 (m, 3H), 7.14 (td, *J* = 8.1, 6.8, 1H), 6.54 – 6.44 (m, 3H), 5.90 (d, *J* = 9.9, 1H), 4.30 (d, *J* = 9.8, 1H), 3.06 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.4 (C=O), 164.1 (d, *J*_{C-F} = 244.5, C), 147.5 (d, *J*_{C-F} = 10.3, C), 143.1 (C), 132.5 (C), 132.2 (CH), 131.0 (d, *J*_{C-F} = 10.0, CH), 129.8 (CH), 123.6 (CH), 123.0 (CH), 109.9 (d, *J*_{C-F} = 2.4, CH), 106.2 (d, *J*_{C-F} = 21, CH), 101.2 (d, *J*_{C-F} = 25.6, CH), 70.7 (CH), 27.1 (CH₃). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ: -111.62 – (-111.72) (m, 1F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₅H₁₄FN₂O: 257.1085] encontrada m/z 257.1083.

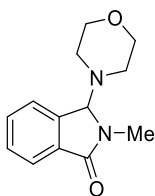


3-((2-Fluorofenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (127). Rendimiento aislado: 88%. GC-MS (m/z, M⁺ 256), principales picos encontrados: 256 (100%), 227 (20%), 198 (12%), 170 (5%), 151 (17%), 146 (30%), 117 (16%), 91 (14%), 77 (6%), 63 (5%), 42 (4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.68 – 7.37 (m, 3H), 7.03 (ddd, *J* = 11.6, 8.1, 1.3, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.7, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 6.70 (td, *J* = 8.5, 1.3,

1H), 5.90 (d, $J = 9.4$, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.0, 2.8$, 1H), 3.08 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.3 (C=O), 151.8 (d, $J^1_{C-F} = 239.1$, C), 143.0 (C), 133.6 (d, $J^2_{C-F} = 11.1$, C), 132.5 (C), 132.1 (CH), 129.6 (CH), 124.7 (d, $J^3_{C-F} = 3.6$, CH), 123.5 (CH), 122.9 (CH), 119.3 (d, $J^3_{C-F} = 7.1$, CH), 115.3 (d, $J^2_{C-F} = 19.0$, CH), 114.2 (d, $J^4_{C-F} = 2.5$, CH), 70.7 (CH), 26.8 (CH₃). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ : -134.57 – (-134.68) (m, 1F).

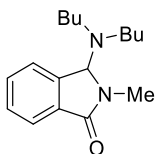


3-(Butil(fenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (128). Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z , M^+ 294), principales picos encontrados: 294 (7%), 146 (100%), 117 (5%), 91 (14%), 77 (10%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.91 – 7.79 (m, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.7, 7.4$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$, 2H), 6.90 (t, $J = 7.3$, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.90 – 2.49 (m, 2H), 1.53 – 1.20 (m, 2H), 1.19 – 0.92 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.3$, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 167.7 (C=O), 148.1 (C), 142.9 (C), 133.1 (C), 131.8 (CH), 129.6 (2xCH), 129.5 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 119.7 (CH), 116.5 (CH), 77.3 (2xCH), 43.2 (CH₂), 29.8 (CH₂), 27.3 (CH₃), 20.3 (CH₂), 13.8 (CH₃). HRMS (ESI+) [$M+H^+$; calculada para C₁₉H₂₃N₂O: 295.1805] encontrada m/z 295.1809.

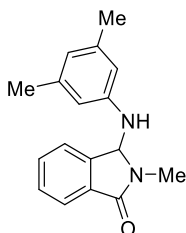


2-Metil-3-morfolinoisoindolin-1-ona (129).² Rendimiento aislado: 68%. GC-MS (m/z , M^+ 232), principales picos encontrados: 232 (4%), 146 (100%), 117 (5%), 91 (11%), 77 (3%), 56 (5%), 28 (3%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ : 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 4.8, 1.1$, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ : 168.1 (C=O),

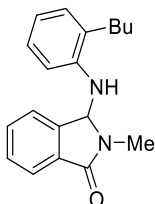
143.4 (C), 134.0 (C), 132.3 (CH), 129.9 (CH), 124.7 (CH), 123.5 (CH), 80.8 (CH), 67.9 (2xCH₂), 48.5 (2xCH₂), 28.1 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.



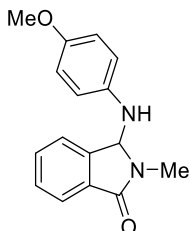
3-(Dibutilamino)-2-metilisoindolin-1-ona (130). Rendimiento aislado: 63%. GC-MS (m/z, M⁺ 274), principales picos encontrados: 274 (100%), 246 (97%), 218 (21%), 207 (58%), 146 (15%), 102 (18%), 91 (16%), 77 (15%), 28 (17%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.80 (d, J = 7.2, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.51 (bs, 4H), 1.49 – 1.37 (m, 4H), 1.34 – 1.16 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.3, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.9 (C=O), 143.8 (C), 133.3 (C), 131.2 (CH), 128.9 (CH), 123.3 (CH), 123.3 (CH), 78.8 (CH), 31.8 (2xCH₂), 29.9 (2xCH₂), 27.8 (CH₃), 20.4 (2xCH₂), 14.1 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₂₇N₂O: 275.2118] encontrada m/z 275.2121.



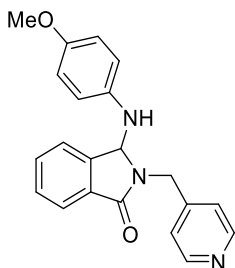
3-((3,5-Dimetilfenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (131). Rendimiento aislado: 83%. GC-MS (m/z, M⁺ 266), principales picos encontrados: 266 (10%), 146 (100%), 117 (4%), 91 (13%), 77 (6%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 – 7.71 (m, 1H), 7.60 – 7.41 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.95 (d, J = 10.2, 1H), 3.98 (d, J = 10.2, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.25 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.4 (C=O), 145.9 (C), 143.8 (C), 139.5 (2xC), 132.5 (C), 132.0 (CH), 129.6 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH), 121.5 (CH), 112.1 (2xCH), 71.0 (CH), 27.2 (CH₃), 21.6 (2xCH₃). HRMS (ESI⁺) [M+H⁺; calculada para C₁₇H₁₉N₂O: 267.1492] encontrada m/z 267.1495.



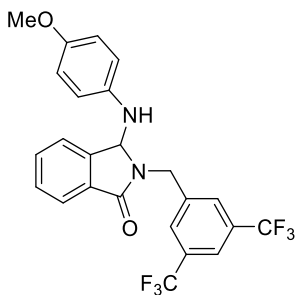
3-((2-Butilfenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (132). Rendimiento aislado: 36%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 294), principales picos encontrados: 294 (5%), 146 (100%), 117 (4%), 91 (11%), 77 (5%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (dd, *J* = 5.6, 2.1, 1H), 7.65 – 7.37 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.3, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.80 (t, *J* = 7.4, 1H), 6.03 (d, *J* = 10.0, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.0, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.9, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 2H), 1.36 (sext., *J* = 7.3, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.3, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.5 (C=O), 143.9 (C), 143.2 (C), 132.6 (C), 132.1 (CH), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 127.6 (C), 127.3 (CH), 123.6 (CH), 123.0 (CH), 119.3 (CH), 112.2 (CH), 71.0 (CH), 31.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₉H₂₃N₂O: 295.1805] encontrada *m/z* 295.1806.



3-((4-Metoxifenil)amino)-2-metilisoindolin-1-ona (133). Rendimiento aislado: 76%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 268), principales picos encontrados: 268 (9%), 146 (100%), 117 (4%), 91 (12%), 77 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.6, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 6.84 – 6.72 (m, 2H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 5.80 (d, *J* = 7.3, 1H), 3.88 (d, *J* = 7.2, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.06 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 167.5 (C=O), 153.7 (C), 143.7 (C), 139.2 (C), 132.6 (C), 132.0 (CH), 129.5 (CH), 123.5 (CH), 123.1 (CH), 116.4 (2xCH), 115.2 (2xCH), 72.5 (CH), 55.8 (CH₃), 27.2 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₆H₁₇N₂O₂: 269.1285] encontrada *m/z* 269.1287.

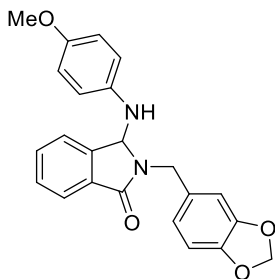


3-((4-Metoxifenil)amino)-2-(piridin-4-ilmetil)isoindolin-1-ona (134). Rendimiento aislado: 85%. GC-MS (m/z, M⁺ 345), principales picos encontrados: 345 (14%), 223 (100%), 92 (51%), 65 (18%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.48 (d, J = 6.0, 2H), 8.08 – 7.70 (m, 1H), 7.65 – 7.39 (m, 3H), 7.06 (d, J = 5.9, 2H), 6.71 (d, J = 8.9, 2H), 6.48 (d, J = 8.9, 2H), 5.79 (d, J = 10.0, 1H), 5.05 (d, J = 15.8, 1H), 4.36 (d, J = 15.9, 1H), 3.86 (d, J = 10.3, 1H), 3.74 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (C=O), 153.8 (C), 150.1 (2xCH), 146.6 (C), 143.9 (C), 138.8 (C), 132.6 (CH), 131.7 (C), 129.8 (CH), 123.9 (CH), 123.4 (CH), 122.9 (2xCH), 116.3 (2xCH), 115.2 (2xCH), 70.5 (CH), 55.8 (CH₃), 42.7 (CH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₁H₂₀N₃O₂: 346.1550] encontrada m/z 346.1552.



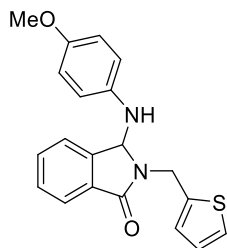
3-((4-Metoxifenil)amino)-2-(tiofen-2-ilmetil)isoindolin-1-ona (135). Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (m/z, M⁺ 480), principales picos encontrados: 480 (21%), 358 (100%), 227 (77%), 208 (4%), 177 (7%), 158 (4%), 122 (7%), 77 (4%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 5H), 6.72 (d, J = 8.9, 2H), 6.49 (d, J = 8.9, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15.4, 1H), 4.56 (d, J = 15.4, 1H), 3.75

(s, 4H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.7 (C=O), 154.0 (C), 143.7 (C), 140.4 (C), 138.6 (C), 132.7 (CH), 132.7 – 131.5 (m, 2xC), 131.7 (C), 129.9 (CH), 128.5 – 128.4 (m, 2xCH), 124.6 – 123.7 (m, 2xC), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 121.9 – 121.5 (m, CH), 116.2 (2xCH), 115.2 (2xCH), 70.7 (CH), 55.7 (CH₃), 43.3 (CH₂). ¹⁹F RMN (377 MHz, CDCl₃) δ: -62.74 (s, 6F). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₄H₁₉F₆N₂O₂: 481.1345] encontrada m/z 486.1344.

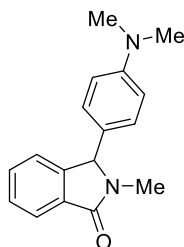


2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-((4-metoxifenil)amino)isoindolin-1-ona (136).

Rendimiento aislado: 49%. GC-MS (m/z, M⁺ 388), principales picos encontrados: 388 (79%), 266 (21%), 135 (100%), 105 (3%), 77 (7%), 51 (4%). ¹H RMN (401 MHz, CD₃CN) δ: 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.62 – 7.40 (m, 3H), 6.85 – 6.65 (m, 3H), 6.63 (d, J = 8.9, 2H), 6.42 (d, J = 9.0, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.76 (d, J = 9.0, 1H), 4.85 (d, J = 15.2, 1H), 4.80 (d, J = 8.9, 1H), 4.20 (d, J = 15.2, 1H), 3.65 (s, 3H). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃CN) δ: 167.9 (C=O), 154.1 (C), 148.7 (C), 147.7 (C), 145.5 (C), 140.4 (C), 133.3 (C), 132.9 (CH), 132.7 (C), 130.1 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 122.1 (CH), 117.2 (2xCH), 115.4 (2xCH), 109.2 (CH), 108.9 (CH), 102.2 (CH₂), 70.9 (CH), 56.0 (CH₂), 43.6 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₃H₂₁N₂O₄: 389.1496] encontrada m/z 389.1494.

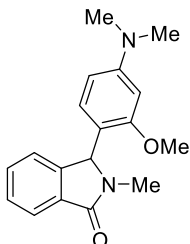


3-((4-Metoxifenil)amino)-2-(tiofen-2-ilmetil)isoindolin-1-ona (137). Rendimiento aislado: 63%. GC-MS (m/z, M⁺ 350), principales picos encontrados: 350 (8%), 228 (41%), 97 (100%), 77 (4%), 53 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 – 7.72 (m, 1H), 7.71 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 5.0, 1.2, 1H), 7.00 – 6.81 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.9, 2H), 6.61 (d, J = 8.9, 2H), 5.84 (d, J = 9.5, 1H), 5.29 (d, J = 15.5, 1H), 4.47 (d, J = 15.5, 1H), 3.87 (d, J = 9.9, 1H), 3.75 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.1 (C=O), 153.8 (C), 144.1 (C), 139.9 (C), 139.0 (C), 132.3 (CH), 132.0 (C), 129.5 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 116.6 (2xCH), 115.1 (2xCH), 70.0 (CH), 55.8 (CH₂), 38.0 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₀H₁₉N₂O₂S: 351.1162] encontrada m/z 351.1162.

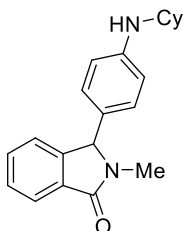


3-(4-(Dimetilamino)fenil)-2-metilisoindolin-1-ona (138).⁷⁸ Rendimiento aislado: 81%. GC-MS (m/z, M⁺ 266), principales picos encontrados: 266 (100%), 250 (7%), 238 (16%), 222 (16%), 214 (15%), 194 (7%), 146 (32%), 129 (16%), 91 (14%), 77 (11%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7.80 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.25 (m, 2H), 7.20 – 6.95 (m, 1H), 7.06 – 6.83 (m, 2H), 6.78 – 6.55 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.78 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 168.7 (C=O), 151.9 (C), 148.3 (C), 132.8 (C), 132.4 (CH),

129.1 (2xCH), 128.9 (CH), 125.2 (C), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 113.6 (2xCH), 66.5 (CH), 40.6 (2xCH₃), 27.4 (CH₃). Los espectros de RMN están en concordancia con la literatura.

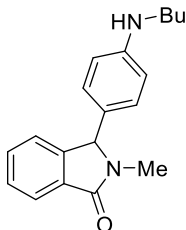


3-(4-(Dimetilamino)-2-metoxifenil)-2-metilisoindolin-1-ona (139). Rendimiento aislado: 87%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 296), principales picos encontrados: 296 (100%), 267 (63%), 238 (24%), 193 (13%), 167 (14%), 146 (13%), 117 (13%), 91 (13%), 77 (10%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (dd, *J* = 6.0, 2.2, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 5.5, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 7.9, 1H), 5.82 (bs, 1H), 3.85 (bs, 3H), 2.89 (s, 9H). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃CN) δ: 169.1 (C=O), 159.0 (C), 151.8 (C), 147.3 (C), 132.3 (C), 131.4 (CH), 127.8 (2xCH), 123.3 (CH), 123.0 (CH), 112.4 (C), 105.2 (CH), 95.8 (CH), 77.4 (CH), 55.5 (CH₃), 40.7 (2xCH₃), 27.5 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₈H₂₁N₂O₂: 297.1598] encontrada *m/z* 297.1596.

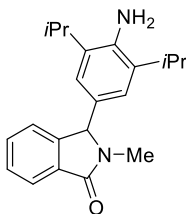


3-(4-(Ciclohexilamino)fenil)-2-metilisoindolin-1-ona (140). Rendimiento aislado: 57%. GC-MS (*m/z*, M⁺ 320), principales picos encontrados: 320 (40%), 263 (8%), 246 (17%), 237 (100%), 221 (10%), 208 (10%), 180 (10%), 152 (5%), 130 (6%), 91 (7%), 77 (5%), 55 (5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (dd, *J* = 5.6, 2.9, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.54 (d, *J* = 7.5, 2H), 5.21 (bs, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 1.77 – 1.74 (m, 2H), 1.42 –

1.30 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 1H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.6 (C=O), 146.7 (C), 131.9 (C), 131.5 (CH), 128.7 (2xCH), 128.0 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 113.4 (2xCH), 77.2 (CH), 66.4 (CH), 33.3 (CH₂), 27.3 (CH₃), 25.8 (2xCH₂), 24.9 (2xCH₂). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₁H₂₅N₂O: 321.1961] encontrada m/z 321.1960.

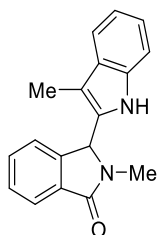


3-(4-(Butilamino)fenil)-2-metilisoindolin-1-ona (141). Rendimiento aislado: 36%. GC-MS (m/z, M⁺ 294), principales picos encontrados: 294 (41%), 251 (100%), 222 (3%), 194 (3%), 165 (7%), 146 (10%), 117 (7%), 91 (7%), 77 (4%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 – 7.76 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.5, 2H), 5.22 (s, 1H), 3.75 (bs, 1H), 3.09 (t, *J* = 7.1, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.3, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.7 (C=O), 148.9 (C), 146.9 (C), 132.0 (C), 131.6 (CH), 128.8 (2xCH), 128.2 (CH), 124.7 (C), 123.4 (CH), 123.1 (CH), 113.0 (2xCH), 66.5 (CH), 43.7 (CH₂), 31.7 (CH₂), 27.4 (CH₃), 20.4 (CH₂), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₉H₂₃N₂O: 295.1805] encontrada m/z 295.1806.

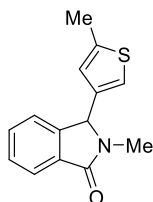


3-(4-Amino-3,5-diisopropilfenil)-2-metilisoindolin-1-ona (142). Rendimiento aislado: 93%. GC-MS (m/z, M⁺ 322), principales picos encontrados: 322 (100%), 307 (72%), 279

(46%), 250 (5%), 217 (5%), 146 (39%), 117 (7%), 91 (16%), 77 (4%). ¹H RMN (401 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 – 7.69 (m, 1H), 7.59 – 7.34 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.78 (bs, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.8, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.8, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 168.9 (C=O), 146.9 (C), 140.7 (C), 133.2 (C), 131.9 (C), 131.6 (CH), 128.1 (CH), 126.1 (C), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 122.1 (2xCH), 67.2 (CH), 28.1 (CH₃), 27.6 (2xCH), 22.56 (2xCH₃), 22.4 (2xCH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₂₁H₂₇N₂O: 323.2118] encontrada m/z 323.2120.



2-Metil-3-(3-metil-1*H*-indol-2-il)isoindolin-1-ona (143). Rendimiento aislado: 41%. GC-MS (m/z, M⁺ 276), principales picos encontrados: 276 (100%), 246 (97%), 218 (21%), 207 (58%), 146 (15%), 102 (18%), 91 (16%), 77 (15%), 28 (17%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 8.81 (bs, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 6.98 (m, 3H), 5.86 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CD₃CN) δ: 168.7 (C=O), 145.8 (C), 137.2 (C), 133.2 (C), 132.7 (CH), 130.0 (C), 129.6 (C), 129.5 (CH), 124.1 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 119.8 (CH), 119.5 (CH), 112.0 (C), 111.7 (CH), 59.0 (CH), 27.6 (CH₃), 8.5 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₈H₁₇N₂O: 277.1335] encontrada m/z 277.1338.



2-Metil-3-(5-metiltiofen-3-il)isoindolin-1-ona (144). Rendimiento aislado: 98%. GC-MS (m/z, M⁺ 243), principales picos encontrados: 243 (100%), 228 (49%), 214 (11%),

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidas con O-, N- y C-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

200 (11%), 185 (17%), 171 (11%), 146 (27%), 138 (19%), 117 (26%), 91 (17%), 77 (10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (dd, *J* = 6.4, 1.5, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.1, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.4, 1H), 6.71 – 6.52 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 0.6, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 168.1 (C), 145.6 (C), 141.5 (C), 137.8 (C), 131.8 (CH), 131.6 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 125.0 (CH), 123.5 (CH), 123.1 (CH), 62.2 (CH), 27.4 (CH₃), 15.6 (CH₃). HRMS (ESI+) [M+H⁺; calculada para C₁₄H₁₄NOS: 244.0791] encontrada m/z 244.0794.

6.6. Bibliografía

- (1) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Xia, X.-E., A general method for the one-pot reductive functionalization of secondary amides. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2861-2868.
- (2) Cabrero-Antonino, J. R.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M., Selective ruthenium-catalyzed reductive alkoxylation and amination of cyclic imides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 387-391.
- (3) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Holsten, M.; Junge, K.; Beller, M., Unprecedented selective homogeneous cobalt-catalysed reductive alkoxylation of cyclic imides under mild conditions. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5536-5546.
- (4) Ronson, T. O.; Renders, E.; Van Steijvoort, B. F.; Wang, X.; Wybon, C. C. D.; Prokopcová, H.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W., Ruthenium-catalyzed reductive arylation of *N*-(2-pyridinyl)amides with isopropanol and arylboronate esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 482-487.
- (5) Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almealmadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J., Catalytic reductive functionalization of tertiary amides using Vaska's complex: synthesis of complex tertiary amine building blocks and natural products. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880-8897.
- (6) Li, J.; Huang, C.-Y.; Li, C.-J., Deoxygenative functionalizations of aldehydes, ketones and carboxylic acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112770.
- (7) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J., New developments in the chemistry of *N*-acyliminium ions and related intermediates. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
- (8) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A., Cyclizations of *N*-acyliminium Ions. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.
- (9) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L., Chiral heterocycles by iminium ion cyclization. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
- (10) Martínez-Estibalez, U.; Gómez-SanJuan, A.; García-Calvo, O.; Aranzamendi, E.; Lete, E.; Sotomayor, N., Strategies based on aryllithium and *N*-acyliminium Ion cyclizations for the stereocontrolled synthesis of alkaloids and related systems. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3610-3633.
- (11) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U., Catalytic asymmetric reactions with *N,O*-aminals. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5747-5763.

- (12) Wu, P.; Nielsen, T. E., Scaffold diversity from *N*-acyliminium ions. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811-7856.
- (13) Quevedo-Acosta, Y.; Jurberg, I. D.; Gamba-Sánchez, D., Cyclization strategies using imide derivatives for the synthesis of polycyclic nitrogen-containing compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200432.
- (14) Corey, E. J.; Mehrotra, M. M., A simple and enantioselective synthesis of (+)-biotin. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 57-60.
- (15) Liao, L.; Zhang, X.; Lou, Y.; Zhou, C.; Yuan, Q.; Gao, J., Discovery of three new phytotoxins from the *Fungus Aspergillus Nidulans* by pathway inactivation. *Molecules* **2019**, *24*, 515.
- (16) Sun, P.-T.; Cao, Y.-G.; Xue, G.-M.; Li, M.; Zhang, C.-L.; Zhao, F.; Cao, Z.-Y.; Wang, D.; Gustafson, K. R.; Zheng, X.-K.; Feng, W.-S.; Chen, H., Hypeisoxazole A, a racemic pair of tetrahydroisoxazole-fused benzyloquinoline alkaloids from *Hypecoum erectum* and structural revision of hypecoleptopine. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1476-1480.
- (17) Kamauchi, H.; Hirata, M.; Takao, K.; Sugita, Y., Total synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of (±)-Entonalactam A and its derivatives. *ACS Omega* **2022**, *7*, 41804-41814.
- (18) Kanamitsu, N.; Osaki, T.; Itsuji, Y.; Yoshimura, M.; Tsujimoto, H.; Soga, M., Novel water-soluble sedative-hypnotic agents: isoindolin-1-one derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1682-1688.
- (19) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, Š.; Daïch, A., Intermolecular and intramolecular α -amidoalkylation reactions using bismuth triflate as the catalyst. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.
- (20) Ben Othman, R.; Affani, R.; Tranchant, M.-J.; Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E., *N*-Acyliminium ion chemistry: highly efficient and versatile carbon-carbon bond formation by nucleophilic substitution of hydroxy groups catalyzed by Sn(NTf₂)₄. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 776-780.
- (21) Devineau, A.; Pousse, G.; Taillier, C.; Blanchet, J.; Rouden, J.; Dalla, V., One-pot hydroxy group activation/carbon-carbon bond forming sequence using a Brønsted base/Brønsted acid system. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2881-2886.
- (22) Yu, X.; Lu, A.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C., Chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indole with 3-

hydroxyisoindolin-1-one: enantio-selective synthesis of 3-indolyl-substituted isoindolin-1-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 892-897.

(23) Boiaryna, L.; El Mkaddem, M. K.; Taillier, C.; Dalla, V.; Othman, M., Dual hard/soft gold catalysis: intermolecular Friedel–Crafts-type α -amidoalkylation/alkyne hydroarylation sequences by *N*-acyliminium Ion chemistry. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14192-14200.

(24) Lu, N.; Wang, L.; Li, Z.; Zhang, W., A concise synthesis of 3-(1-alkenyl)isoindolin-1-ones and 5-(1-alkenyl)pyrrol-2-ones by the intermolecular coupling reactions of *N*-acyliminium ions with unactivated olefins. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 192-200.

(25) Maity, A. K.; Roy, S., A multimetallic piano-stool Ir–Sn₃ catalyst for nucleophilic substitution reaction of γ -hydroxy lactams through *N*-acyliminium ions. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2935-2941.

(26) Jha, A.; Chou, T.-Y.; Aljaroudi, Z.; Ellis, B. D.; Cameron, T. S., Aza-Diels–Alder reaction between *N*-aryl-1-oxo-1*H*-isoindolinium ions and *tert*-enamides: steric effects on reaction outcome. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 848-857.

(27) Maity, A. K.; Roy, S., Multimetallic iridium-tin (Ir–Sn₃) catalyst in *N*-acyliminium ion chemistry. Synthesis of 3-substituted isoindolinones *via* intra- and intermolecular amidoalkylation reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2627-2642.

(28) Rao, H. S. P.; Rao, A. V. B., Copper-catalyzed C(sp³)–OH cleavage with concomitant C–C coupling: synthesis of 3-substituted isoindolinones. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1506-1516.

(29) Al-Jaroudi, Z.; Mohapatra, P. P.; Jha, A., Facile synthesis of 3-substituted isoindolinones. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 772-777.

(30) Aliyenne, A.; Pin, F.; Nimbarde, V. D.; Lawson, A. M.; Comesse, S.; Sanselme, M.; Tognetti, V.; Joubert, L.; Daich, A., Bi(OTf)₃-catalysed access to 2,3-substituted isoindolinones and tricyclic *N,O*-acetals by trapping of bis-*N*-acyliminium species in a tandem process. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 3592-3602.

(31) Touati, B.; El Bouakher, A.; Taillier, C.; Othman, R. B.; Trabelsi-Ayadi, M.; Antoniotti, S.; Duñach, E.; Dalla, V., Enolizable carbonyls and *N,O*-acetals: a rational approach for room temperature Lewis superacid-catalyzed direct α -amidoalkylation of ketones and aldehydes. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 6012-6022.

- (32) Dutta, M.; Mandal, S. M.; Pegu, R.; Pratihari, S., Pd^{II}/Ag^I-catalyzed room-temperature reaction of γ -hydroxy lactams: mechanism, scope, and antistaphylococcal activity. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2193-2198.
- (33) Qi, C.; Gandon, V.; Leboeuf, D., Calcium(II)-catalyzed alkenylation of *N*-acyliminiums and related ions with vinylboronic acids. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2671-2675.
- (34) Berthet, M.; Beauseigneur, A.; Moine, C.; Taillier, C.; Othman, M.; Dalla, V., Novel hybrid Prins/aza-Prins oxocarbenium/*N*-acyliminium cascade: expedient access to complex indolizidines. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1278-1282.
- (35) Bie, J.; Lang, M.; Wang, J., Enantioselective *N*-heterocyclic carbene-catalyzed kinetic resolution of anilides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5866-5871.
- (36) Li, J.; Li, Y.; Wang, Z.; Bian, Y.; Bai, S.; Liu, L.; Sun, J., Lewis acid-mediated room-temperature cascade reaction of 3-hydroxyisoindolin-1-one with alkynes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4257-4263.
- (37) Maury, J.; Force, G.; Darses, B.; Leboeuf, D., Boron trifluoride-mediated trifluoromethylthiolation of *N*-acyliminiums. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2752-2756.
- (38) Chan, Y.-C.; Yeung, Y.-Y., Halogen-bond-catalyzed addition of carbon-based nucleophiles to *N*-acyliminium ions. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5665-5669.
- (39) Kumar Das, D.; Kannaujiya, V. K.; Sadhu, M. M.; Ray, S. K.; Singh, V. K., BF₃·OEt₂-catalyzed vinyl azide addition to in situ generated *N*-acyl iminium salts: synthesis of 3-oxoisoindoline-1-acetamides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15865-15876.
- (40) Zhang, S.; Shi, X.; Li, J.; Hou, Z.; Song, Z.; Su, X.; Peng, D.; Wang, F.; Yu, Y.; Zhao, G., Nickel-catalyzed amidoalkylation reaction of γ -hydroxy lactams: an access to 3-substituted isoindolinones. *ACS Omega* **2019**, *4*, 19420-19436.
- (41) Basson, A. J.; McLaughlin, M. G., Synthesis of functionalized isoindolinones via calcium catalyzed generation and trapping of *N*-acyliminium ions. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5615-5628.
- (42) Sahu, A. K.; Unnava, R.; Shit, S.; Saikia, A. K., In(OTf)₃-catalyzed one-pot tandem Mannich and Conia-ene cyclization reaction of *N*-propargyl amido alcohols with 1,3-dicarbonyl compounds: an approach to construct tetrahydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*a*]isoindolone-1,1-dicarboxylate and its application. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1961-1971.
- (43) Abdallahi, S. M.; Ewies, E. F.; El-Shazly, M.; Ould Elemine, B.; Hadou, A.; Moncol, J.; Lawson, A. M.; Daich, A.; Othman, M., Autotandem catalysis: inexpensive and green access to functionalized ketones by intermolecular iron-catalyzed

amidoalkynylation/hydration cascade reaction via N-acyliminium ion Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15440-15449.

(44) Shelar, S. V.; Argade, N. P., Facile synthesis of indolizinoindolone, indolyepoxyppyrruloxazole, indolyppyrruloxazolone and isoindolopyrazinoindolone heterocycles from indole and imide derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6160-6169.

(45) Surya Prakash Rao, H.; Prabhakaran, J.; Kaloore, U., Facile and high-yielding synthesis of C(3)-aminoisoindolinones under metal catalyst-free conditions. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104421.

(46) Halaczkiwicz, M.; Kelm, H.; Manolikakes, G., A enamide-based diastereoselective synthesis of isoindolo[2,1-*a*]quinolin-11(5*H*)-ones with three contiguous stereogenic centers. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202201318.

(47) Mishra, J.; Pratihari, S.; Subramanian, P. S., Industrial grade resin as reusable catalyst for amidoalkylation of γ -hydroxy lactams. *Chem. Asian J.* **2023**, *18*, e202300129.

(48) Rao, H. S. P.; J, P., C(3)-Aryl isoindolinones: a PTSA-mediated access and improved synthesis of (\pm)-nuevamine. *New J. Chem.* **2023**.

(49) Uhle, F., Notes- The sodium borohydride reduction of N-substituted phthalimides. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2998-3001.

(50) Wu, Y.; Liu, N.; Qi, M.; Qiao, H.; Lu, X.; Ma, L.; Zhou, Y.; Zhang, F.-L., Monodentate transient directing group assisted ruthenium(II)-catalyzed direct *ortho*-C-H imidation of benzaldehydes for diverse synthesis of quinazoline and fused isoindolinone. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3923-3927.

(51) Wang, Y.; Zhao, J.; Qiao, T.; Zhang, J.; Chen, G., Tunable system for electrochemical reduction of ketones and phthalimides. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3297-3302.

(52) Zhang, Y.-F.; Mellah, M., Samarium(ii)-electrocatalyzed chemoselective reductive alkoxylation of phthalimides. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1308-1314.

(53) Mon, M.; Leyva-Pérez, A., Chapter Two - Zeolites catalyze selective reactions of large organic molecules. In *Advances in Catalysis*, Diéguez, M.; Pàmies, O., Eds. Academic Press: 2021; Vol. 69, pp 59-102.

(54) Mizugaki, T.; Togo, K.; Maeno, Z.; Mitsudome, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K., One-pot transformation of levulinic acid to 2-methyltetrahydrofuran catalyzed by Pt-Mo/H- β in water. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 682-685.

- (55) Vogt, E. T. C.; Whiting, G. T.; Dutta Chowdhury, A.; Weckhuysen, B. M., Chapter two - zeolites and zeotypes for oil and gas conversion. In *Advances in Catalysis*, Jentoft, F. C., Ed. Academic Press: 2015; Vol. 58, pp 143-314.
- (56) Mebrahtu, C.; Sun, R.; Gierlich, C. H.; Palkovits, R., Unraveling the structure-activity relationships of Cu/H-BEA bifunctional catalyst for selective synthesis of dimethoxymethane by non-oxidative dehydrogenation of methanol. *Appl. Catal. B-Environ.* **2021**, 287, 119964.
- (57) Delahay, G.; Coq, B.; Broussous, L., Selective catalytic reduction of nitrogen monoxide by decane on copper-exchanged beta zeolites. *Appl. Catal. B-Environ.* **1997**, 12, 49-59.
- (58) Faust Akl, D.; Poier, D.; D'Angelo, S. C.; Araújo, T. P.; Tulus, V.; Safonova, O. V.; Mitchell, S.; Marti, R.; Guillén-Gosálbez, G.; Pérez-Ramírez, J., Assessing the environmental benefit of palladium-based single-atom heterogeneous catalysts for Sonogashira coupling. *Green Chem.* **2022**, 24, 6879-6888.
- (59) Bogdanchikova, N.; Meunier, F. C.; Avalos-Borja, M.; Breen, J. P.; Pestryakov, A., On the nature of the silver phases of Ag/Al₂O₃ catalysts for reactions involving nitric oxide. *Appl. Catal. B-Environ.* **2002**, 36, 287-297.
- (60) Lanje, A. S.; Sharma, S. J.; Ramch; Pode, R., Synthesis of silver nanoparticles: a safer alternative to conventional antimicrobial and antibacterial agents. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, 2.
- (61) Ali, M. H.; Azad, M. A. K.; Khan, K. A.; Rahman, M. O.; Chakma, U.; Kumer, A., Analysis of crystallographic structures and properties of silver nanoparticles synthesized using PKL extract and nanoscale characterization techniques. *ACS Omega* **2023**, 8, 28133-28142.
- (62) Ouyang, S.; Li, Z.; Ouyang, Z.; Yu, T.; Ye, J.; Zou, Z., Correlation of crystal structures, electronic structures, and photocatalytic properties in a series of Ag-based oxides: AgAlO₂, AgCrO₂, and Ag₂CrO₄. *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 3134-3141.
- (63) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N., Contribution of organofluorine compounds to pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, 5, 10633-10640.
- (64) Yang, L.; Li, S.; Cai, L.; Ding, Y.; Fu, L.; Cai, Z.; Ji, H.; Li, G., Palladium-catalyzed C-H trifluoroethoxylation of N-sulfonylbenzamides. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2746-2749.

- (65) Zhang, K.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L., Copper-catalyzed oxidative trifluoroethoxylation of aryl boronic acids with CF₃CH₂OH. *J. Fluor. Chem.* **2017**, *196*, 24-31.
- (66) Chaudhary, D.; Kuram, M. R., Regio- and stereoselective hexafluoroisopropoxylation and trifluoroethoxylation of allenamides. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 7347-7351.
- (67) Vitaku, 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.
- (68) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z., Substitution of alcohols by N-nucleophiles via transition metal-catalyzed dehydrogenation. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305-2329.
- (69) Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D., Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857-11911.
- (70) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Beller, M., Catalytic reductive N-alkylations using CO₂ and carboxylic Acid derivatives: recent progress and developments. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12820-12838.
- (71) Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M., Recent developments in the reduction of aromatic and aliphatic nitro compounds to amines. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430-445.
- (72) 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.
- (73) Colas, K.; Martín-Montero, R.; Mendoza, A., Intermolecular Pummerer coupling with carbon nucleophiles in non-electrophilic media. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16042-16046.
- (74) Kumar, V.; Turnbull, W. B.; Kumar, A., Review on recent developments in biocatalysts for Friedel–Crafts Reactions. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 10742-10763.
- (75) Alshakova, I. D.; Albrecht, M., Cascade reductive Friedel–Crafts alkylation catalyzed by robust Iridium(III) hydride complexes containing a protic triazolylidene ligand. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8999-9007.
- (76) Corma, A.; Fornes, V.; Pergher, S. B.; Maesen, T. L. M.; Buglass, J. G., Delaminated zeolite precursors as selective acidic catalysts. *Nature* **1998**, *396*, 353-356.

Capítulo 6. Funcionalización hidrogenativa one-pot de ftalimidias con O-, N- y C-nucleófilos catalizada por el sistema [Ag/Al₂O₃]-[HBETA]

(77) Corma, A.; Fornés, V.; Guil, J. M.; Pergher, S.; Maesen, T. L. M.; Buglass, J. G., Preparation, characterisation and catalytic activity of ITQ-2, a delaminated zeolite. *Microporous Mesoporous Mater.* **2000**, 38, 301-309.

(78) Jiménez, J.; Kim, B.-S.; Walsh, P. J., Tandem C(sp³)-H arylation/oxidation and arylation/allylic substitution of isoindolinones. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2829-2837.

Capítulo 7

Conclusiones generales

A lo largo de esta tesis doctoral se ha logrado diseñar de manera racional tres sistemas catalíticos heterogéneos multifuncionales, constiuidos principalmente por nanoagregados mono- o bimetálicos homogéneamente estabilizados sobre matrices sólidas de carácter ácido, que han demostrado una alta eficiencia para promover de manera selectiva procesos de activación hidrogenativa de imidas cíclicas. Estos tres procesos de hidroxigenación de imidas a lactamas, monohidrogenación de ftalimidas a ω -hidroxilactamas y funcionalización hidrogenativa *one-pot* de ftalimidas en presencia de nucleófilos a las correspondientes isoindolinonas C3-sustituidas, han dado lugar a la obtención de más de 100 sustratos de tipo lactama y derivados estructurales de las mismas. Cabe destacar que, en todos los procesos estudiados, se ha conseguido guiar de manera fina la selectividad hacia la generación eficiente del producto deseado en función de las características del sistema heterogéneo. Mediante estudios de filtrado y análisis de lixiviado metálico, se ha demostrado en todos los casos que la naturaleza de los sistemas catalíticos empleados es totalmente heterogénea. Además, en los tres protocolos catalíticos desarrollados, se ha conseguido demostrar una remarcable robustez del sistema catalítico diseñado frente a las condiciones de reacción, lo que viene avalado por la posibilidad de emplear dichos sistemas sólidos frente a sucesivos ciclos catalíticos en cada uno de los procesos de reacción estudiados. Estos factores constituyen parámetros críticos cuando se considera el impacto medioambiental que el desarrollo de una determinada tecnología química pueda tener, consiguiendo en nuestro caso, llevar a cabo procesos orgánicos hidrogenativos con un alto grado de sostenibilidad en comparación con protocolos tradicionales que emplean metales disueltos en medio ácido, hidruros metálicos o procesos más modernos mediados por complejos metálicos o mediante metodologías electroquímicas. Por otro lado, durante el desarrollo de los diversos estudios a lo largo de esta tesis hemos intentado alcanzar una comprensión lo más profunda y fundamental posible de los procesos implicados, tanto en cuanto al mecanismo de reacción como en relación a la naturaleza de los centros catalíticos que definen el sistema catalítico. Para ello, la realización de estudios cinéticos y mecanísticos junto con una caracterización exhaustiva de materiales seleccionados mediante el empleo de diversas técnicas de vanguardia para la caracterización de sólidos, nos ha permitido definir con un alto grado de conocimiento molecular los centros activos participantes catalíticamente en cada proceso y poder proponer, en base a dichos resultados, mecanismos de reacción plausibles para cada transformación.

En el **capítulo 4**, se ha conseguido diseñar de forma racional el material nanoestructurado bimetálico [AgRe/Al₂O₃] basado en la combinación de especies de Ag y Re soportadas sobre una matriz de γ -Al₂O₃, el cual reúne las propiedades catalíticas idóneas para promover de manera eficiente la primera metodología general para la hidroxigenación de un gran número de imidas cíclicas a lactamas, generando H₂O como único subproducto de reacción y mostrando una excelente selectividad hacia la reducción del enlace (C=O). En el sistema bimetálico óptimo (relación molar Ag/Re = 1),

la presencia de nanoagregados de AgReO_4 soportados sobre la matriz sólida como especies precatalíticas, constituye un parámetro clave para conseguir el elevado grado de eficiencia y cooperatividad del sistema activo que cataliza la hidrogenación de las imidas cíclicas a lactamas.

En el **capítulo 5**, se ha podido demostrar como el sistema nanoestructurado monometálico $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, constituido por nanopartículas de plata soportadas sobre una matriz de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, muestra una gran actividad y selectividad para promover la monohidrogenación de ftalimidas a las correspondientes ω -hidroxilactamas sin generar ningún subproducto de reacción. El grado de dispersión de los sitios activos de Ag^0 sobre la superficie del soporte sólido, y la formación de una gran cantidad de sitios activos fruto de la combinación de nanoagregados de Ag^0 junto con centros ácidos de Lewis de Al^{3+} , constituyen los parámetros críticos para conseguir el sistema que ofrece las mejores prestaciones catalíticas.

En el **capítulo 6**, se ha desarrollado un protocolo catalítico para la funcionalización hidrogenativa *one-pot* del enlace ($\text{C}=\text{O}$) de ftalimidas en presencia de diversos nucleófilos externos para dar acceso a la formación de isoindolinonas C3-funcionalizadas. Mediante la combinación de las propiedades ácidas de Lewis del nanomaterial $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$, junto con la acidez Brønsted proporcionada por una zeolita protónica con topología BEA y de relación molar $\text{Si}/\text{Al} = 10.5$ presente como aditivo, se ha diseñado un sistema sólido composite $[\text{Ag}(12.5\%)/\text{Al}_2\text{O}_3]$ -[HBETA] que resulta estable y reusable para sucesivos ciclos de reacción. Remarcablemente, la metodología ha sido totalmente compatible con una gran variedad de nucleófilos como alcoholes, aminas y sustratos (hetero)aromáticos, teniendo lugar la formación de nuevos enlaces C-O, C-N y C-C, respectivamente, en uno de los grupos carbonilo de la ftalimida. El protocolo catalítico se ha podido también aplicar exitosamente al empleo de nitrobenenos como pronucleófilos, que tras generar la correspondiente anilina en el medio de reacción, dan lugar a la aminación hidrogenativa del enlace carbonilo de la imida, todo ello ocurriendo dentro de un mismo reactor de manera secuencial.