

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALENCIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA (UPV-CSIC)



INSTITUTO DE  
TECNOLOGÍA  
QUÍMICA



**REACCIONES DE HIDROADICIÓN REGIOSELECTIVA  
SOBRE ALQUENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS POR  
TRIFUMIDA DE HIERRO(III)**

TESIS DOCTORAL

Presentada por: **Jose Ramón Cabrero Antonino**

Dirigida por: **Prof. Avelino Corma Canós**

Co-dirigida por: **Dr. Antonio Leyva Pérez**

Valencia, Diciembre 2013



Dr. Avelino Corma Canós, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Dr. Antonio Leyva Pérez, Investigador Contratado, y que desarrollan su trabajo en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC).

#### CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral que lleva por título "REACCIONES DE HIDROADICIÓN REGIOSELECTIVA SOBRE ALQUENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS POR TRIFLIMIDA DE HIERRO(III)" con cuyo autor Jose Ramón Cabrero Antonino, Licenciado en Química por la Universidad de Valencia, opta al título de Doctor en Química dentro del programa de doctorado "QUÍMICA ORGÁNICA EN LA INDÚSTRIA QUÍMICO-FARMACÉUTICA" ha sido realizada bajo su supervisión en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología (UPV-CSIC).

Fdo: Avelino Corma Canós

Fdo: Antonio Leyva Pérez



*A mis padres Ramón y M<sup>a</sup> Rosario*

*A mi hermana María*

*A mi novia Rosa*



## *Agradecimientos*

La presente tesis doctoral ha sido desarrollada íntegramente en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química, bajo la supervisión del Prof. Avelino Corma Canós y del Dr. Antonio Leyva Pérez. Primero que nada quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la beca FPU concedida en el año 2009 para la realización de esta tesis doctoral y al Instituto de Tecnología Química por toda la ayuda prestada. Sin ambos nada de esto hubiera sido posible.

Han sido unos años llenos de muchos momentos especiales, tanto en lo personal como en lo profesional. Cuando uno decide empezar el camino de una tesis doctoral no se imagina la cantidad de emociones que se lleva consigo una vez terminada la misma. Llevar a cabo una tesis doctoral te enseña, bajo mi punto de vista, a saber razonar mucho mejor las cosas tanto en el tema profesional como en el día a día. Te enseña a intentar ser mejor persona y ser más tolerante con los que te rodean. A descubrir una vez más que la familia siempre está a tu lado, cogiéndote para que no te caigas y ayudándote a levantar cuando te has caído. Te enseña a intentar superarte cada día más y a conocer, en mi caso, un poco más sobre la preciosa y grandiosa química del hierro. Por último, te enseña a valorar y dar gracias por todo lo que tenemos, que no es poco.

En estos años de tesis doctoral, son muchas las personas a las que tengo tanto que agradecer y seguramente no pueda escribir con suficientes palabras el agradecimiento y gratitud que siento...

A mi director de tesis Avelino Corma, por haber estado allí en los buenos y malos momentos. Por haberme inculcado ganas de superación y a no conformarme nunca con lo mínimo queriendo siempre más. Ha sido una experiencia muy enriquecedora haber hecho la tesis bajo tu supervisión.

A mi co-director de tesis Antonio Leyva, que un día me dijo "No llores por querer ver el sol porque sino las lágrimas no te dejarán ver las estrellas". Gracias "jefe" por tu comportamiento y saber estar en todas las situaciones que hemos vivido estos años y por toda la química que me has enseñado.

A mis padres Ramón y M<sup>a</sup> Rosario por ser con gran diferencia los mejores padres del mundo. Todo lo que soy y tengo se lo debo a ellos, sois un ejemplo perfecto de cómo hay que ser en la vida y es un verdadero orgullo ser vuestro hijo. Sin vosotros a mi lado no hubiera llegado ni a la mitad de donde me propuse hace cinco años. Os quiero con todo mi corazón!!!

A mi hermana María por ser mi mejor amiga y compañera, y el alcance más cercano a la perfección humana que conozco. A tu lado la tesis ha sido mucho más fácil llevarla a cabo. No cambies nunca e intenta tomar siempre la decisión correcta, sabes que me tienes para cuando, donde y cuanto quieras. Hace ahora 21 años ganaste el premio a la mejor hermana del mundo, hoy en día lo superas. Te vull germana!!!

A mi novia Rosa por ser exactamente la persona tan inmensa y maravillosa que es. Desde hace más o menos 4 años y 8 meses mi vida solo ha mejorado desde que te conozco. Los dos juntos llegaremos siempre un poco más lejos de donde nos proponíamos. Te doy gracias por tu ayuda y comprensión y por querer compartir tu vida conmigo. Intentaré hacer todo lo posible para no defraudarte. El meu cor sencer es teu, te vull preciosa!!!

A toda mi familia y en especial a mis tías Fina y Amparín por ser tod@s muy grandes y demostrarme siempre tanto amor. Os quiero un montón!!!

A toda mi familia que desde allí arriba me ayuda a lograr todos mis sueños. Os llevo en lo más profundo de mi ser!!!

A mis futuros suegros Vicente Adam y Rosa Ortiz por haber estado allí y prestarme su atención y ayuda siempre que la he necesitado.

A Miguel Gómez, mi amigo desde hace ahora unos diez años, por todos los momentos vividos juntos y por la gran amistad que nos une. A mis amigos y compis de comidas del ITQ: Miguel (otra vez), Vicky (buen ADN de Cullera), Alejandro (que tío más grande), Karla (muy nanobuena gente), Paula Miró (fotoquímica de Alcoi), Francesca Verri (la pequeña pero gran Paqui), Chema (un gran tipo del sur) y algún fichaje nuevo que aparece de vez en cuando. A mi amigo y único compañero fijo del laboratorio Tomás, por ser una gran persona y ofrecerme siempre su ayuda. Tomás, no entres sin máscara a la sala de disolventes!!!

A los compañeros del seminario orgánico de los jueves: Antonio Leyva (otra vez), Paula Rubio, Judit, Miguel, Claudia, Pilar, Ángel y Cecilia por todo lo que aprendemos sobre química orgánica y por los ratos divertidos que pasamos. ¿A quién le toca el próximo día?

A los que son o han sido compañeros del ITQ: Germán Sastre (gracias por todo), Silvio Carretín (grande en altura y en corazón), Alejandro León (The Mexican), Abdessamad, Manolo Moliner, Pedro Serna, Carlos López, Alejandro Vidal, Tánia Ródenas, Violeta Rodríguez, Estibaliz Merino, Urbano Díaz, Aidé Gaona, Marta Puche, Carlos Muniesa, Jorge Simancas, Antonio Sánchez, Raquel Simancas, Miguel Palomino, Raquel Martínez, Vicent Margarit...

A todas aquellas personas que me han echado un cable en algún momento: Rosa (IR), Maribel (AE), Estrella y Alejandro (RMN's), Jesús (CG, CG-MS y CG quiral), M<sup>a</sup> Jesús (Biblioteca), Jose Gaona (Reactores a presión), Agustín Esparcia y Toni Corma (pedidos).

A todo el personal de Dirección, Gerencia, Administración, Secretaría y Taller del ITQ por la ayuda prestada en todo momento.

A mis grandes amigos de Torrente: Jose Ortí, Luis Ros, Rafa Bauset y Javi Royo.



## **ABREVIATURAS**



## Abreviaturas

---

<b>A</b>	factor de frecuencia
<b>ABDB</b>	ácido-base duro-blando
<b>acac</b>	acetilacetona
<b>AcOEt</b>	acetato de etilo
<b>A-M</b>	anti-Markovnikov
<b>anh</b>	anhidro
<b>arom</b>	aromático
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	cloroformo deuterado
<b>CDCl<sub>2</sub></b>	diclorometano deuterado
<b>CG</b>	cromatografía de gases
<b>CG-EM</b>	cromatografía de gases-espectrometría de masas
<b>cte</b>	constante
<b>cont</b>	continuación
<b>d</b>	doblete
<b>DCE</b>	1,2-dicloroetano
<b>DCM</b>	diclorometano
<b>DCM-D<sub>2</sub></b>	diclorometano deuterado
<b>dice</b>	dicetona
<b>DIPEA</b>	<i>N, N</i> -Diisopropiletilamina
<b>1,4-dioxano-D<sub>8</sub></b>	1,4-dioxano deuterado
<b>difos</b>	difosfina
<b>DME</b>	dimetoxietano
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>DMSO</b>	dimetilsulfoxido
<b>E<sub>a</sub></b>	energía de activación aparente (expresada en KJ/mol)
<b>EDTA</b>	ácido etilendiaminotetracético
<b>Emim</b>	1-etil-3-metilimidazolio
<b>en</b>	etilendiamina
<b>eq</b>	equivalente
<b>Et</b>	etilo
<b>h</b>	horas
<b>HOMO</b>	orbital ocupado de mayor energía ( <i>highest occupied molecular orbital</i> )
<b>IR</b>	infrarrojo
<b>J</b>	constante de acoplamiento en RMN (expresada en hercios)
<b>k</b>	constante de velocidad
<b>k<sub>ap</sub></b>	constante de velocidad aparente incluyendo las concentraciones iniciales de reactivos

## Abreviaturas

---

<b>LUMO</b>	orbital desocupado de menor energía ( <i>lowest unoccupied molecular orbital</i> )
<b>M</b>	Markovnikov
<b>Me</b>	metilo
<b>MeCN</b>	acetonitrilo
<b>min</b>	minutos
<b>mult</b>	multiplete
<b>NHC</b>	carbeno N-heterocíclico ( <i>N-heterocyclic carbene</i> )
<b>Ph</b>	fenilo
<b>PTFE</b>	politetrafluoroetileno
<b>q</b>	cuadrupte
<b>quint</b>	quintuplete
<b>R</b>	constante de los gases ideales (8.314 J/mol·K)
<b>[R]<sub>0</sub></b>	concentración inicial de los reactivos
<b>R<sub>f</sub></b>	factor de retardo ( <i>Retardation factor</i> )
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>RPE</b>	resonancia paramagnética electrónica
<b>Rs</b>	regioselectividad a un determinado producto
<b>s</b>	singlete
<b>sa</b>	singlete ancho
<b>sext</b>	sextuplete
<b>t</b>	triplete
<b>Tf</b>	trifilo (-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>t (min)</b>	tiempo (expresado en minutos)
<b>TMS</b>	tetrametilsilano
<b>ua</b>	unidades atómicas
<b>v<sub>0</sub></b>	velocidad inicial de reacción (expresada en porcentaje de producto obtenido por minuto)
<b>δ (ppm)</b>	desplazamiento químico (expresado en partes por millón)
<b>X</b>	conversión

# **ÍNDICE**



<b>CAPÍTULO 1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. El hierro y sus compuestos.....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Abundancia y breve historia del hierro.....	3
1.1.2. Generalidades del hierro.....	4
1.1.2.1. Propiedades físico-químicas del hierro.....	5
1.1.2.2. Química del hierro y compuestos representativos.....	7
1.1.2.3. Actividad biológica del hierro.....	12
1.1.3. El hierro como catalizador.....	13
<b>1.2. Catálisis ácida general: Lewis y Brønsted.....</b>	<b>16</b>
1.2.1. Ácidos de Brønsted constituidos por aniones poco coordinantes en catálisis homogénea.....	17
1.2.2. Ácidos y bases de Lewis. Concepto ácido-base duro-blando de Pearson.....	21
<b>1.3. Ácidos de Lewis constituidos por aniones poco coordinantes en catálisis homogénea.....</b>	<b>24</b>
1.3.1. Triflatos y triflimidas de elementos metálicos.....	24
1.3.1.1. Síntesis de triflatos y triflimidas de elementos metálicos.....	28
1.3.1.2. Triflatos y triflimidas de elementos metálicos como catalizadores para la activación de enlaces múltiples carbono-carbono en la formación de nuevos enlaces (C-C) y carbono-heteroátomo (C-X).....	33
<b>1.4. Compuestos de hierro ácidos de Lewis para la activación de enlaces múltiples carbono-carbono.....</b>	<b>35</b>
<b>CAPÍTULO 2. Objetivos.....</b>	<b>37</b>

<b>CAPÍTULO 3. Sección experimental.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1. General.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Métodos experimentales.....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Triflimida de hierro(III).....	45
3.2.2. Dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....	47
3.2.3. Hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....	51
3.2.4. Hidratación regioselectiva Markovnikov de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III).....	54
3.2.5. Estudio catalítico comparativo entre triflimidas de hierro(III), oro(I) y triflimida en reacciones de hidroadiación de alquenos y alquinos.....	62
<b>3.3. Caracterización de compuestos.....</b>	<b>77</b>
3.3.1. Dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....	77
3.3.2. Hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....	83
3.3.3. Hidratación regioselectiva Markovnikov de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III).....	100
3.3.4. Estudio catalítico comparativo entre triflimidas de hierro(III), oro(I) y triflimida en reacciones de hidroadiación de alquenos y alquinos.....	108
<b>CAPÍTULO 4. Triflimida de hierro(III).....</b>	<b>117</b>
<b>4.1. Síntesis de triflimida de hierro(III) mediante reacción de metátesis.....</b>	<b>119</b>
<b>4.2. Caracterización de triflimida de hierro(III).....</b>	<b>121</b>
<b>4.3. Posibles propiedades catalíticas de triflimida de hierro(III).....</b>	<b>126</b>

**4.4. Conclusiones.....127**

**CAPÍTULO 5. Dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....129**

**5.1. Introducción.....131**

**5.2. Resultados y discusión.....133**

5.2.1. Estudio para encontrar un catalizador óptimo en la dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos.....133

5.2.2. Triflimida de hierro(III) como catalizador: estudio de reutilizabilidad.....135

5.2.3. Generalización de la reacción.....138

5.2.4. Aspectos mecanísticos.....140

**5.3. Conclusiones.....143**

**CAPÍTULO 6. Hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III).....145**

**6.1. Introducción.....147**

**6.2. Resultados y discusión.....149**

6.2.1. Estudio para encontrar un catalizador óptimo en la hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos.....149

6.2.2. Estudios cinéticos para la hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos.....154

6.2.2.1. Estudios cinéticos comparativos entre catalizadores conteniendo distintas funciones metálicas.....154

6.2.2.2. Estudio cinético para la triflimida de hierro(III) en presencia o ausencia de un inhibidor radicalario.....156

6.2.3. Generalización de la reacción y estudio de reactividad.....	159
6.2.4. Estudios para dilucidar un posible mecanismo de reacción.....	164
<b>6.3. Conclusiones.....</b>	<b>168</b>
<b>CAPÍTULO 7. Hidratación regioselectiva Markovnikov de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III).....</b>	<b>169</b>
<b>7.1. Introducción.....</b>	<b>171</b>
<b>7.2. Resultados y discusión.....</b>	<b>172</b>
7.2.1. Hidratación Markovnikov de fenilacetileno catalizada por triflimida de hierro(III) y comparación con el proceso asistido por cloruro bajo condiciones oxidativas y catalizado por cloruro de hierro(III).....	172
7.2.2. Estudio de catalizadores.....	174
7.2.3. Generalización de la reacción.....	178
7.2.4. Síntesis de derivados farmacéuticos con propiedades antipsicóticas utilizando como etapa clave del proceso la hidratación regioselectiva de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III).....	182
7.2.5. Reutilizabilidad del catalizador. Comparación frente a otros sistemas catalíticos.....	183
7.2.6. Estudios mecanísticos.....	185
<b>7.3. Conclusiones.....</b>	<b>202</b>
<b>CAPÍTULO 8. Estudio catalítico comparativo entre triflimidas de hierro(III), oro(I) y triflimida en reacciones de hidroadición de alquenos y alquinos.....</b>	<b>203</b>
<b>8.1. Introducción.....</b>	<b>205</b>
<b>8.2. Resultados y discusión.....</b>	<b>205</b>

8.2.1. Estabilidad de las sales triflimídicas $M(\text{NTf}_2)_n$ . Posible formación de ácido triflimídico $\text{HNTf}_2$ .....	205
8.2.2. Reacciones de hidroadición sobre alquinos.....	208
8.2.3. Reacciones de hidroadición sobre alquenos.....	224
<b>8.3. Conclusiones.....</b>	<b>237</b>
<b>CAPÍTULO 9. Conclusiones generales.....</b>	<b>239</b>
<b>CAPÍTULO 10. Referencias.....</b>	<b>243</b>
<b>Resúmenes de la tesis.....</b>	<b>255</b>
Resumen.....	257
Abstract.....	258
Resum.....	259
<b>Anexo I. Cálculos generales de la tesis.....</b>	<b>261</b>
<b>Anexo II. Artículos publicados, patentes y participaciones en congresos.....</b>	<b>265</b>
Artículos publicados relacionados con la presente memoria.....	267
Otros artículos publicados durante la realización de la presente tesis.....	269
Patentes enviadas durante la realización de la presente tesis.....	272
Participaciones en congresos relacionadas con la presente memoria.....	273
Otras participaciones en congresos durante la relación de la presente tesis.....	274



# **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**



## 1.1. El hierro y sus compuestos

### 1.1.1. Abundancia y breve historia del hierro

El hierro es el metal de transición más abundante en el universo debido a que es el elemento químico más pesado que se produce exotérmicamente por fusión y el más ligero por fisión, encontrándose con frecuencia en meteoritos. Esto explica que sea el metal más abundante en la Tierra, aunque la mayoría se encuentre en el núcleo (70%) y sólo un pequeño porcentaje aflora a la superficie en forma de minerales como hematites ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), limonita [ $\text{FeO}(\text{OH})$ ], siderita ( $\text{FeCO}_3$ ), pirita ( $\text{FeS}_2$ ) e ilmenita ( $\text{FeTiO}_3$ ). En cualquier caso, es el cuarto elemento químico más abundante en la corteza terrestre, representando alrededor de un 5% del total y ha estado presente de una manera u otra en el desarrollo del género humano a lo largo de su historia, como se muestra reflejado en la Tabla 1.1.

**Tabla 1.1.** Resumen de los hechos más relevantes en la historia del hierro.

Fecha	Lugar	Acontecimientos
4000 años a. C.	Sumeria y Egipto	Primeros indicios de la utilización del hierro.
3000-2000 años a. C.	Mesopotamia, Anatolia y Egipto	Aparecen cada vez más objetos de hierro. Se utiliza como elemento de diferenciación social y poco a poco va adquiriendo importancia estratégica.
1600-1200 años a. C.	Oriente Medio	Aumenta el uso del hierro.
1200-1000 años a. C.		Se produce una rápida transición desde las armas compuestas de bronce hacia las de hierro.
1000 años a.C.	Grecia	Empieza a emplearse el hierro.
800 años a. C.	China	Se encuentran objetos de hierro forjado cerca de Xinjiang.
700 años a. C.	Europa Central	Con la utilización del hierro aparece la cultura de "Hallstatt". Esta época se denomina "Primera Edad de Hierro".
550 años a. C.	China	Se consigue obtener hierro colado como producto de fusión del arrabio.
450 años a. C.	Europa Central	El hierro se utiliza para la fabricación de herramientas, armas y joyas. Se desarrolla la cultura de "La Tène", también conocida como la "Segunda Edad de Hierro". Se descubre el proceso de carburación del hierro y con ello la obtención de acero. El uso del bronce es desplazado por este nuevo material.
Año 1300	Suecia	Aparecen las primeras muestras de hierro colado en Europa.

Tabla 1.1. cont.

“Edad Media”-1850	Europa	Muchos países europeos emplean como método siderúrgico la “ <i>Farga catalana</i> ”, para obtener hierro y acero con una baja cantidad de carbono empleando carbón vegetal y el mineral de hierro.
Año 1700	Inglaterra	<i>Abraham Darby</i> construye un “ <i>alto horno</i> ” dónde se utiliza por primera vez coque como combustible para licuar hierro.
Años 1750-1800	Europa	Durante el desarrollo de la “ <i>Revolución Industrial</i> ” se comienza a utilizar ampliamente el hierro como elemento estructural en ferrocarriles, puentes, edificios, buques, ...
Año 1815	Inglaterra	<i>Mathew Boulton</i> y <i>James Watt</i> emplean hierro por primera vez en la fabricación de edificios.
Año 1889	Francia	Se construye en París la “ <i>Torre Eiffel</i> ”, donde se utilizan miles de toneladas de hierro
Año 2000	Varios países	China, Brasil, Australia, Rusia e India, representan el 70% de la producción mundial de hierro.
Año 2010	Bolivia	En el departamento de Santa Cruz se encuentra el mayor yacimiento de hierro del mundo, en la región de “ <i>El Mutún</i> ” (40% de la reserva mundial).

---

### 1.1.2. Generalidades del hierro

El hierro es el elemento químico de número atómico 26 situado en la 1ª serie de transición (grupo 8) de la Tabla Periódica. Su símbolo es Fe (proveniente del latín *fērrum*) y tiene una masa atómica de 55.6 u. a. El precio tanto del hierro puro como de sus compuestos suele ser bastante bajo comparado con el de otros metales. Para obtener hierro a gran escala, los óxidos ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  y  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  normalmente) se reducen con coque y luego son sometidos a un proceso de refinado para eliminar las impurezas presentes. La reducción de estos óxidos se lleva a cabo en un horno denominado comúnmente “*alto horno*”. El hierro que se produce contiene una amplia gama de impurezas, como silicio, azufre, fósforo, carbono y oxígeno. Un proceso alternativo para controlar el contenido de impurezas consiste en oxidar selectivamente las impurezas en medio básico. La producción mundial anual de hierro es de más de 600 millones de toneladas, superando a cualquier otro metal.

El uso más importante del hierro en estado elemental es la obtención de aceros (aleaciones de hierro con hasta un 2.1% en peso de carbono) los cuales son menos

dúctiles y más duros que el propio metal. Destacan otros usos del hierro y de sus compuestos en la fabricación de tintes (tintas, papel para heliográficas, pigmentos pulidores) y abrasivos (colcótar). En el apartado 1.1.2.2 veremos los usos de los compuestos de hierro más importantes en diferentes estados de oxidación.

### 1.1.2.1. Propiedades físico-químicas del hierro

El hierro es un metal de color gris plateado, medianamente duro, denso, maleable y bastante reactivo. En el aire húmedo se oxida rápidamente dando oxihidratos de hierro(II) y hierro(III) que no lo protege, porque se desprende exponiendo nuevas superficies a la oxidación. Este fenómeno se conoce como corrosión y es con diferencia la principal desventaja que presenta el hierro para ser utilizado en construcción. Presenta propiedades magnéticas, comportándose como material ferromagnético en condiciones de temperatura ambiente y presión atmosférica. El hierro metálico se disuelve rápidamente en ácidos minerales en forma de hierro(II) en ausencia de aire, mientras que en presencia de aire o si se emplea ácido nítrico diluido y caliente, parte del hierro pasa a hierro(III). Agentes oxidantes muy fuertes como ácido nítrico concentrado o ácidos que contienen dicromato producen hierro pasivado (oxihidratos de hierro). Agua e hidróxidos diluidos libres de aire ejercen muy poca acción sobre el hierro, pero este es atacado por el hidróxido sódico en caliente. Las propiedades físico-químicas y atómicas del hierro<sup>[1, 2]</sup> vienen recogidas en la Tabla 1.2.

**Tabla 1.2.** Propiedades físico-químicas del hierro como elemento metálico.

Núm. de protones y electrones	26
Núm. de neutrones	30 ( <sup>56</sup> Fe)
Isótopos naturales (Abundancia %)	<sup>54</sup> Fe (5.8), <sup>56</sup> Fe (91.7), <sup>57</sup> Fe (2.2) y <sup>58</sup> Fe (0.3)
Isótopos sintéticos (t <sub>1/2</sub> ) <sup>[a]</sup>	<sup>46</sup> Fe (20 mseg) y <sup>60</sup> Fe (1.5·10 <sup>6</sup> años).
Configuración electrónica	[Ar] 3d <sup>6</sup> 4s <sup>2</sup>
Electrones en los niveles de energía	2, 8, 14, 2
Electronegatividad de Pauling (X)	1.83
Afinidad electrónica (kJ·mol <sup>-1</sup> )	16
Energías de ionización (KJ·mol <sup>-1</sup> )	762.5 (1 <sup>a</sup> ), 1561.9 (2 <sup>a</sup> ), 2957.0 (3 <sup>a</sup> )
Estados de oxidación comunes <sup>[b]</sup>	II y III
Radio medio (pm)	140
Radio iónico (pm)	Fe <sup>2+</sup> (82), Fe <sup>3+</sup> (67)
Radio atómico de Bohr calculado (pm)	155.8
Radio covalente (pm)	126

Tabla 1.2. cont.

Estado ordinario	Sólido ferromagnético
Temperatura de Curie (°C) <sup>[c]</sup>	768
Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	7.87
Volumen atómico (cm <sup>3</sup> /mol)	7.09
Punto de fusión (°C)	1528
Punto de ebullición (°C)	2861
Entalpía de vaporización (kJ/mol)	349.6
Entalpía de fusión (kJ/mol)	13.8
Presión de vapor (Pa) a 1535 °C	7.05
Calor específico (J·K <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> )	440
Conductividad eléctrica (S/m)	9.93·10 <sup>6</sup>
Conductividad térmica (W·K <sup>-1</sup> ·m <sup>-1</sup> )	80.2
Resistencia máxima (MPa)	540
Módulo elástico de Young (GPa)	205
Velocidad del sonido (m/s) a 20 °C	4910
Dureza de Mohs	4
Dureza Brinell (MPa)	490
Dureza Vickers (MPa)	608
Coefficiente de Poisson	0.29

[a] Tiempo de vida media del isótopo. Existen 24 isótopos sintéticos del hierro. [b] Estados de oxidación (-II, -I, 0, IV, V y VI) también se presentan aunque algunos de ellos son muy poco comunes. [c] Temperatura por encima de la cual un cuerpo ferromagnético pierde su magnetismo, comportándose como un material paramagnético simple.

### 1.1.2.2. Química del hierro y compuestos representativos

El objetivo de la tesis es estudiar propiedades catalíticas en fase homogénea del hierro en diferentes estados de oxidación y por tanto en primer lugar vamos a describir brevemente la química del hierro<sup>[1, 2]</sup> en los estados de oxidación (-II, -I, 0, II, III, IV, V y VI). De todos ellos, los estados de oxidación II y III son los más comunes con diferencia aunque estados de oxidación como el -II y 0 también presentan cierta importancia. Finalmente, cabe destacar que existen pocos ejemplos en la bibliografía en los que el hierro se encuentre en sus valencias IV, V y VI.<sup>[1-14]</sup>

#### *Hierro(-II) y (-I)*

El hierro en estado de oxidación (-II) ha dado lugar a una intensa investigación en el campo de la catálisis en los últimos años. El anión Fe(-II) presenta una configuración electrónica  $3d^{10}$ , análoga a las configuraciones de Pd(0) ó Cu(I), típicos catalizadores en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono. Al igual que aquéllos podría, en principio, realizar ciclos de adición oxidativa y eliminación reductiva, con lo cual, compuestos de Fe(-II) serían potencialmente capaces de catalizar reacciones de formación de enlaces C-C que son muy importantes en síntesis orgánica. Aunque se conocían compuestos de hierro en estados de oxidación formal (-II), como el anión  $[\text{Fe}(\text{CO})_4]^{2-}$ , la fuerte unión del ligando CO al hierro rico en electrones impedía la entrada de nuevos ligandos y por tanto su uso como catalizador en este tipo de reacciones. Sin embargo, la generación *in situ* de sales mixtas de hierro(-II) y magnesio mediante el tratamiento de sales de hierro con organomagnesianos, ha permitido el uso de Fe(-II) como catalizador en reacciones de acoplamiento carbono-carbono.<sup>[7, 15-24]</sup>

Se conoce algún caso en el que el hierro presenta el estado de oxidación (-I) como en el anión  $[\text{Fe}_2(\text{CO})_8]^{2-}$ , pero en cualquier caso aparece en compuestos poco comunes.

#### *Hierro(0)*

El estado de oxidación (0) para el hierro, excepto para raras excepciones como el complejo  $[\text{Fe}(\text{bipy})_3]$ , se presenta en compuestos de tipo organometálico (compuestos donde existe al menos un enlace  $\sigma$  M-C). Los compuestos organometálicos más importantes del hierro son los carbonilos metálicos y los metalocenos. La presencia de enlaces  $\sigma$  entre el hierro y un átomo de carbono estabiliza la coordinación del centro metálico con ligandos  $\pi$ -enlazantes como el CO. El complejo  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  es un líquido volátil que puede ser preparado por adición directa de CO sobre el metal en estado elemental. Cuando el  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  es expuesto en disolventes orgánicos a la luz ultravioleta,

forma unos cristales anaranjados que corresponden al complejo diamagnético bimetálico  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ . El diamagnetismo en este compuesto se explica por la presencia de un enlace (Fe-Fe).

Se conoce también el complejo trimérico de fórmula  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$  que se presenta como un sólido verde oscuro y puede ser preparado por la oxidación del anión complejo  $[\text{FeH}(\text{CO})_4]^-$ . Este último es uno de los aniones carbonilato de hierro que se conocen y el tratamiento de carbonilos de hierro con disoluciones acuosas o alcalinas, da acceso a la familia de aniones:  $[\text{HFe}(\text{CO})_4]^-$ ,  $[\text{Fe}(\text{CO})_4]^{2-}$ ,  $[\text{Fe}_2(\text{CO})_8]^{2-}$ ,  $[\text{HFe}(\text{CO})_{11}]^-$  y  $[\text{Fe}_4(\text{CO})_{13}]^{2-}$ . A valores de pH ácidos se protonan para dar hidruros de carbonilo metálicos tales como  $\text{H}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$  (gas) y  $\text{H}_2\text{Fe}_2(\text{CO})_8$  y  $\text{H}_2\text{Fe}_3(\text{CO})_{11}$  (líquidos). Se conocen también numerosos haluros de carbonilo de fórmula  $[\text{Fe}(\text{CO})_4\text{X}_2]$  que pueden ser obtenidos por acción directa del halogenuro ( $\text{X}^-$ ) sobre el complejo  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ . Además de la adición de  $\text{X}^-$ , otros ligandos como N, P y As-dadores pueden sustituir también a los ligandos CO en el complejo de hierro. Los acetilenos de carbonilo de hierro son un ejemplo del uso de carbonilos metálicos en síntesis orgánica. Una gran variedad de compuestos cíclicos pueden ser obtenidos como resultado de la condensación de acetilenos coordinados con ellos mismos y/o con CO. Estos sistemas de anillo incluyen quinonas, hidroquinonas, ciclobutadienos y ciclopentadienonas, el producto específico depende del carbonilo de hierro utilizado y de las condiciones de reacción.

### *Hierro(II)*

El hierro(II) es un catión que se comporta como un ácido de Lewis de fuerza intermedia. Tiene como configuración electrónica  $[\text{Ar}] 3d^6$ , encontrándose los seis electrones de la capa de valencia situados en orbitales tipo d. Se conocen los cuatro halogenuros tanto anhídros como hidratados. Forma también sales con casi todos los aniones estables, obteniéndose como sustancias hidratadas de color verde, siendo las más conocidas:  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{FeC}_2\text{O}_4 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ . Una sal doble muy importante es la conocida como sal de Mohr  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot \text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , que es bastante estable frente a la oxidación por el aire y frente a la pérdida de agua, por lo que se utiliza como patrón primario para valoraciones analíticas. La hidrólisis de las sales de hierro(II), al contrario que en el caso del Fe(III) que se da con mucha extensión y produce disoluciones ácidas, casi no se observa. Cuando se añaden aniones carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) sobre una disolución acuosa de Fe(II), se observa la formación del precipitado  $\text{Fe}(\text{HCO}_3)_2$  y no se observa formación de  $\text{CO}_2$  lo que nos confirma el carácter poco ácido de las disoluciones del hierro en este estado de oxidación.

El óxido de hierro(II) FeO puede obtenerse en forma de polvo negro, pirofórico, al calentar oxalato de hierro(II) al vacío. El óxido tiende a ser no estequiométrico al igual que el sulfuro  $\text{FeS}_2$ . La mayoría de las sales de hierro(II) son inestables frente a la

oxidación para pasar a hierro(III), esta oxidación depende de la naturaleza de los ligandos presentes y del pH en disolución acuosa. Sin la presencia de otros agentes complejantes, el hierro(II) existe en forma del catión verde azulado  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ , siendo espontáneamente oxidado a  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$  (púrpura pálido) por oxígeno en disolución ácida.



Una reacción muy conocida en la que participa el hierro(II) es la descomposición por reducción del peróxido de hidrógeno, dando como resultado aniones y radicales hidroxilo. Esta transformación se conoce con el nombre de “reacción de Fenton”:



El hierro(II) forma numerosos complejos sobre todo con ligandos fuertes como aminas, porfirinas y cianuro, siendo la mayor parte de los cuales de geometría octaédrica. Se conocen muchos complejos estables de hierro(II) en solución acuosa con aminas quelantes actuando como ligandos. Con un ligando nitrógeno-dador como la etilendiamina, abreviada como (en), se forma toda una familia de cationes complejos:  $[\text{Fe}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ ,  $[\text{Fe}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  y  $[\text{Fe}(\text{en})_3]^{2+}$ . Las  $\beta$ -dicetonas también forman complejos estables con el hierro en estado de oxidación (II). Un conjunto interesante de reacciones en las que participan conjuntamente estados de oxidación (II) y (III) del hierro, es la de los complejos ferrocianuro  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  y ferricianuro  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ . Cuando se trata al  $\text{Fe}^{3+}$  (aq) con ferrocianuro de potasio se obtiene un precipitado azul oscuro denominado “*azul de Prusia*”  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (aq), mientras que cuando se trata al  $\text{Fe}^{2+}$  (aq) con ferricianuro de potasio se obtiene un precipitado similar denominado “*azul de Turnbull*”  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (aq). Estos precipitados junto con otros similares reciben el nombre comercial de “*azul de hierro*”. El “*azul de hierro*” se utiliza como pigmento en la fabricación de pinturas, tintes, cosméticos y papel heliográfico.

Se pueden obtener también complejos con ligandos tipo fosfina como *trans*- $[\text{FeCl}_2(\text{difos})_2]$  y los correspondientes hidruros complejos que son térmicamente estables. Se pueden encontrar, en menor número, complejos de hierro(II) tetraédricos del tipo  $[\text{FeX}_4]^{2-}$  conteniendo ligandos tales como  $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{PO}$  y  $\text{Ph}_3\text{PO}$ . En el hierro(II) se requieren campos ligantes muy intensos para causar el apareamiento de los espines. Por ello, casi todos los complejos del hierro(II) son de espín alto y por tanto paramagnéticos. Cabe destacar también los compuestos organometálicos de hierro(II) tipo metaloceno (el ferroceno por ejemplo). La estructura del ferroceno  $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$  consta de un átomo de hierro central que actúa como puente entre dos anillos ciclopentadienuro ( $\text{C}_5\text{H}_5^-$ ), donde cada uno de los cuales cede 3 pares de electrones al hierro. El ferroceno es estable

en agua y aire, pero puede ser oxidado al catión ferricinio de estructura  $[\text{Fe}^{\text{III}}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]^+$ .

### *Hierro(III)*

El hierro(III) es un catión con una configuración  $3d^5$  y por tanto tiene una especial estabilidad, ya que los cinco electrones desapareados situados en orbitales  $3d$  presentan una configuración de capa electrónica semillena. Por ello, el estado de oxidación (III) es el más común en el hierro. Debido a su alta carga y pequeño tamaño, se comporta como un ácido duro de Lewis y forma compuestos de carácter iónico que se hidrolizan más fácilmente en agua que los compuestos de hierro(II).

El hierro(III) forma sales con casi todos los aniones, excepto con los que son demasiado reductores, como el yoduro ( $\text{I}^-$ ) con los que da reacciones tipo redox. Destacan las sales  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ . En disolución acuosa el hierro(III) se encuentra en forma de catión complejo  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ . La hidrólisis sucesiva de este catión complejo va generando en el medio protones junto con especies del tipo  $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_{6-n}(\text{OH})_n]^{3-n}$ . Estas especies hidroxio son de color amarillo, debido a las bandas de transferencia de carga desde el ligando hasta el metal, y por ello las disoluciones de sales férricas son amarillas, aun cuando se trate de sales con aniones no complejantes, salvo que la solución sea fuertemente ácida impidiendo que el equilibrio se desplace en el sentido de la generación de protones y por tanto no se formen estas especies hidroxio.

El óxido de hierro(III)  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , al igual que el de hierro(II), tiende a la no estequiometría. No existe ningún hidróxido definido de fórmula molecular  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  y el precipitado rojo pardo que se denomina hidróxido férrico es realmente un óxido hidratado de fórmula  $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . Este óxido es fácilmente soluble en ácidos y en menor medida también en bases fuertes. Es de gran importancia también el óxido  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  conocido comúnmente como magnetita. Se trata de un óxido mixto de Fe(II) y Fe(III) que se presenta en forma de cristales negros octaédricos y puede prepararse por calentamiento del  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  a temperaturas  $> 1400^\circ\text{C}$ . Una de las reacciones más conocidas del hierro(III) en solución acuosa es la reacción con el ión tiocianato para obtener uno o más tiocianatos complejos, de color rojo intenso, que sirven para la detección y cuantificación de cantidades muy pequeñas de hierro(III) presentes en una muestra.

El hierro(III) forma gran número de complejos catiónicos, neutros y aniónicos, siendo la mayoría de ellos octaédricos, aunque se conocen algunos complejos tetraédricos como el anión  $[\text{FeCl}_4]^-$ . El ion hidratado  $\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6^{3+}$ , se combina con  $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$  y otros aniones para formar diversos complejos de coordinación. En solución acuosa no se conocen complejos aminados de hierro(III) ya

que este tiene más afinidad por ligandos O-dadores (agua) que por ligandos N-dadores (aminas). Sin embargo, sí que se forman complejos con ligandos N-dadores multiquelantes tales como EDTA, 2,2'-dipiridilo, N,N'-etilendiamina, N,N'-tetrametiletildiamina y 1,10-fenantrolina entre otros. Existe una gran afinidad del hierro(III) por ligandos oxo-coordinantes como polifosfatos y polialcoholes como la glicerina. Con ligandos como oxalato y tipo dicetona forma respectivamente el anión complejo  $[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3]^{3-}$  y los complejos neutros con ligandos dicetona de estructura general  $[\text{Fe}(\text{dice})_3]$  como el complejo con (acac = acetilacetato)  $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$ . La formación de complejos dicetona con hierro(III) se utiliza para analizar cualitativamente la presencia del metal en una muestra, ya que el color de los complejos es muy llamativo. En cuanto a los complejos halogenados, el complejo  $[\text{FeF}_5\text{H}_2\text{O}]^{2-}$  es el más representativo y además es posible aislar los hexacloro complejos. Con ligandos cianuro sólo se conoce el complejo hexacianoferrato(III), que se nombra como ferricianuro, y especies pentaciano como  $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2$ . Cabe destacar que el anión complejo  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  es muy venenoso, mientras que el  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  no lo es. Esto se debe a un efecto cinético, el primero se disocia muy rápidamente liberando  $\text{CN}^-$  al medio, mientras que el segundo lo hace mucho más lentamente.

### *Hierro(IV), (V) y (VI)*

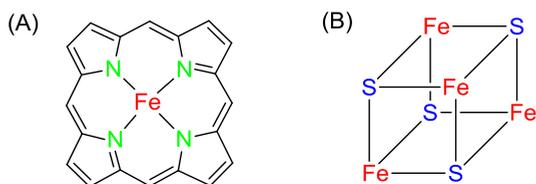
Los estados de oxidación IV, V y VI son poco comunes en el hierro. En el caso del estado de oxidación (IV), los compuestos más conocidos son  $\text{Sr}_2\text{FeO}_4$  y  $\text{Ba}_2\text{FeO}_4$ , aunque estos compuestos no contienen iones discretos ferrato(IV) sino que en realidad se trata de óxidos metálicos mixtos. El hierro(V) se presenta en forma asociada con el oxígeno  $\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})$  y se conocen algunos oxo-complejos de coordinación y nitrido-complejos. Como especie muy oxidante, está implicado en mecanismos de oxidación. Para el caso de hierro(VI), existe el ión  $\text{FeO}_4^{2-}$ , que precipita muy fácilmente con iones bario, pero se conocen también las sales de sodio y de potasio, las cuales son muy solubles en agua. En solución alcalina el ion ferrato(VI) es relativamente estable, pero en soluciones neutras o ácidas descompone. Se trata de un agente oxidante extremadamente poderoso, más fuerte aún que el permanganato, siendo capaz de oxidar el amoníaco a nitrógeno, el cromo(III) a dicromato y el arsenito a arseniato.

### 1.1.2.3. Actividad biológica del hierro

El hierro tiene un papel vital en el crecimiento y la supervivencia de todos los seres vivos,<sup>[2]</sup> siendo necesario en la oxigenación del tejido de los organismos y participando en el metabolismo de la mayor parte de las células, aunque en cantidades altas resulta nocivo ya que se acumula en el hígado provocando cirrosis. Por ejemplo, en los adultos sanos el hierro corporal total es entre unos 2 y 4 g (35 mg Fe/kg de peso en mujeres y 50 mg Fe/Kg en hombres).

El 70% del metal se encuentra distribuido como hierro funcional, mayoritariamente en estado de oxidación(II), en proteínas que contienen el grupo “hemo” (Figura 1.1A). Estas son esenciales para la función de las mitocondrias ya que controlan la oxidación intracelular de compuestos hidrofóbicos como fármacos o drogas para que puedan ser excretados (citocromos, oxidasas del citocromo P450, catalasas, peroxidasas). El porcentaje de hierro está repartido en: eritrocitos (65%), mioglobinas que almacenan el oxígeno (4%), enzimas dependientes del hierro “hem” y “no hem” (1%) y transferrina (0.1%). El restante 30% se encuentra en forma de ferritina (principal forma de depósito del hierro en los tejidos), hemosiderina, hemoglobina (complejo más importante de hierro(II) ya que es la molécula de proteína de la sangre) que se encarga de transportar el oxígeno por los órganos y transferrina que transporta el hierro a través del plasma.

Las plantas y las bacterias usan una familia de estructuras de hierro(III) y azufre como núcleo para sus proteínas redox, las ferredoxinas. Estas proteínas contienen átomos de hierro y azufre unidos por enlaces covalentes, y actúan como excelentes agentes de transferencia de electrones. Los más interesantes son los núcleos  $[Fe_4S_4]$ , en los cuales los átomos de hierro y azufre ocupan esquinas alternadas de un cubo (Figura 1.1B). Existen otro tipo de proteínas conocidas como  $[Fe-O-Fe]$  que contienen hierros enlazados entre sí mediante puentes oxo tales como monooxigenasas, ribonucleótido reductasas, etc...

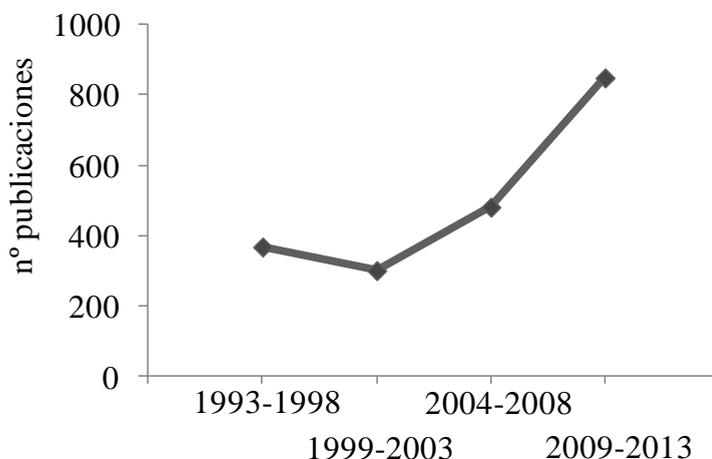


**Figura 1.1.** Estructura del grupo hemo (A) y de una ferredoxina (B).

### 1.1.3. El hierro como catalizador

La aplicación más importante a escala industrial de un catalizador de hierro es la obtención de amoníaco mediante el proceso Haber-Bosch, que consiste en la reacción directa entre nitrógeno e hidrógeno donde se usa un óxido de hierro mixto como uno de los catalizadores. El proceso genera más de 100 millones de toneladas de fertilizantes nitrogenados al año y representa alrededor del 8.3% del consumo total de energía mundial anual.

En la última década, la catálisis con compuestos de hierro<sup>[3-14]</sup> ha resurgido como se puede observar en la Figura 1.2. El número de publicaciones que corresponden a reacciones o procesos orgánicos donde está implicada alguna especie de hierro como catalizador ha seguido un orden ascendente en los últimos diez años.

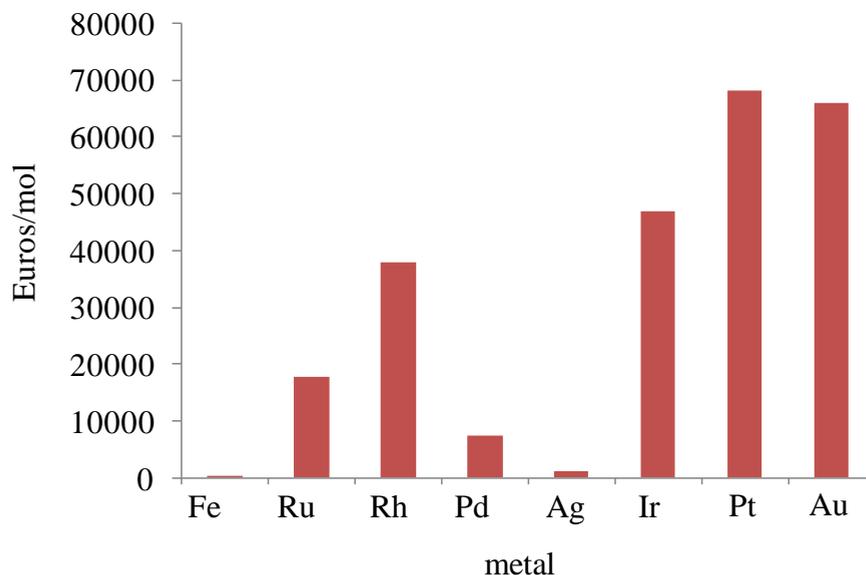


**Figura 1.2.** Variación en los últimos 20 años del número aproximado de trabajos publicados referentes a procesos orgánicos catalizados por hierro. La información se ha obtenido de la plataforma científica *Scifinder Scholar*.

El hierro es un metal muy abundante y de fácil obtención por lo que sus compuestos suelen ser relativamente económicos,<sup>[8]</sup> frente a los compuestos de otros metales de la 2ª y 3ª serie de transición mucho más caros, tales como Ru, Rh, Pd, Ir, Pt y Au. En la Figura 1.3 se muestran los precios en euros por mol de metal para los metales más utilizados en el campo de la catálisis homogénea. Como se puede observar, el precio por mol de hierro (4.30 Euros) es drásticamente menor que, por ejemplo, para el rodio ( $3.80 \cdot 10^4$  Euros), el oro ( $6.61 \cdot 10^4$  Euros) y la plata ( $1.02 \cdot 10^3$  Euros). Además, la baja toxicidad del hierro con respecto a otros metales de transición representa una ventaja adicional para el uso de este metal como catalizador en fase homogénea, donde la

recuperación del catalizador es difícil y los productos finales pueden estar contaminados con pequeñas cantidades de metal.

La utilización del hierro como catalizador permite trabajar dentro de los límites de una química sostenible y respetuosa con el medio ambiente. Por tanto, el uso de hierro en reacciones que se llevan a cabo con otros metales mucho más tóxicos y caros es de interés. Por ejemplo, el hierro(-II) es isoelectrónico al paladio(0), por lo que, si conseguimos estabilizar este estado de oxidación y el correspondiente estado de oxidación (0) para el hierro podremos llevar a cabo reacciones de acoplamiento carbono-carbono, como así se ha demostrado.<sup>[7, 15-24]</sup> Diversas revisiones publicadas recientemente<sup>[3-14]</sup> en la bibliografía científica sobre procesos catalizados por hierro, dan una idea del alto potencial que tienen catalizadores de este metal en el campo de la reducción, oxidación y química de acoplamiento, que están entre las reacciones más prometedoras para fines industriales.

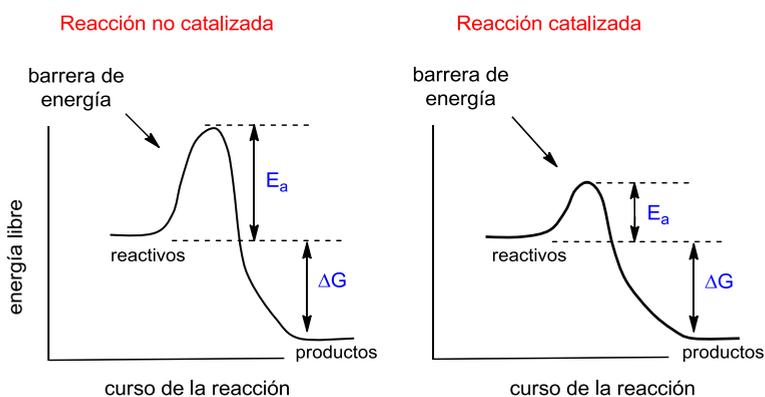


**Figura 1.3.** Precio en (euros/mol de metal) para los metales más utilizados en catálisis homogénea. Valores estipulados por la casa comercial Sigma-Aldrich durante el año 2013.

Dos características de los compuestos de hierro que lo diferencian de varios de los metales nobles es la facilidad para el cambio en el estado de oxidación y su presencia en organismos vivos, lo que permite el estudio de procesos biomiméticos. Esto, junto a su distintivo carácter ácido de Lewis, sobre todo en el caso del hierro(III), hace que sus compuestos sean muy versátiles catalíticamente. Se conocen muchos tipos de transformaciones sintéticas catalizadas por hierro, a modo de resumen podemos nombrar: adiciones, sustituciones, cicloadiciones, hidrogenaciones, reducciones, oxidaciones, reacciones de acoplamiento cruzado (acoplamiento Sonogashira, Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura entre otras), isomerizaciones, reorganizamientos, y polimerizaciones. Mediante la utilización de estos tipos de transformaciones con hierro, se puede llevar a cabo eficientemente la formación de nuevos enlaces C-C, enlaces C-X y enlaces X-X (X = heteroátomo).<sup>[3-14]</sup> En algunos casos, la posible actividad procedente de los contaminantes presentes en sistemas catalíticos de hierro ha sido estudiada por diferentes autores generando cierta discusión entre los científicos. Parece ser aceptado que posibles trazas de cobre están detrás de algunos acoplamientos carbono-carbono y carbono-heteroátomo.<sup>[25, 26]</sup>

## 1.2. Catálisis ácida general: Lewis y Brønsted

La catálisis química<sup>[27]</sup> es un fenómeno mediante el cual la velocidad de una reacción química es acelerada por una sustancia conocida como catalizador, la cual no se consume en el proceso ya que no interviene en la estequiometría global de la reacción. El catalizador lleva a los reactivos por un camino distinto de reacción en el que hay que superar una menor energía de activación ( $E_a$ ) para dar los correspondientes productos. Se define la energía de activación ( $E_a$ ), como la energía mínima necesaria para que se produzca la reacción (Figura 1.4). Para que ocurra una reacción entre dos moléculas, éstas deben colisionar con la orientación correcta, lo que llevará consigo la formación de lo que se conoce como complejo activado o estado de transición. La energía del estado de transición es siempre un máximo en el diagrama energético del camino de reacción.



**Figura 1.4.** Esquema general del efecto de un catalizador sobre la energía de activación de una reacción. En presencia del catalizador, la reacción sigue un camino de energía distinto respecto a cuando éste no está presente.

El fenómeno catalítico se diferencia según la relación de fase que existe entre el catalizador y los reactivos utilizados, de tal forma que se pueden definir dos tipos: catálisis homogénea (el catalizador y los reactivos se encuentran en la misma fase) o catálisis heterogénea (el catalizador y los reactivos se encuentran en diferente fase). La catálisis realizada por enzimas se estudia por separado y se conoce normalmente como catálisis enzimática. Tanto en catálisis homogénea como en heterogénea, uno de los tipos de catálisis más utilizada es la catálisis ácida general, en la cual la especie que actúa como catalizador es una sustancia química que tiene propiedades de ácido de Brønsted, Lewis o en algunos casos, ambos tipos. Se conoce por acidez Brønsted aquella aportada por protones y como acidez Lewis aquella aportada por cualquier otra especie distinta del protón. En cualquier caso, ambas coinciden en aceptar densidad de carga negativa proveniente de la especie activada.

### 1.2.1. Ácidos de Brønsted constituidos por aniones poco coordinantes en catálisis homogénea.

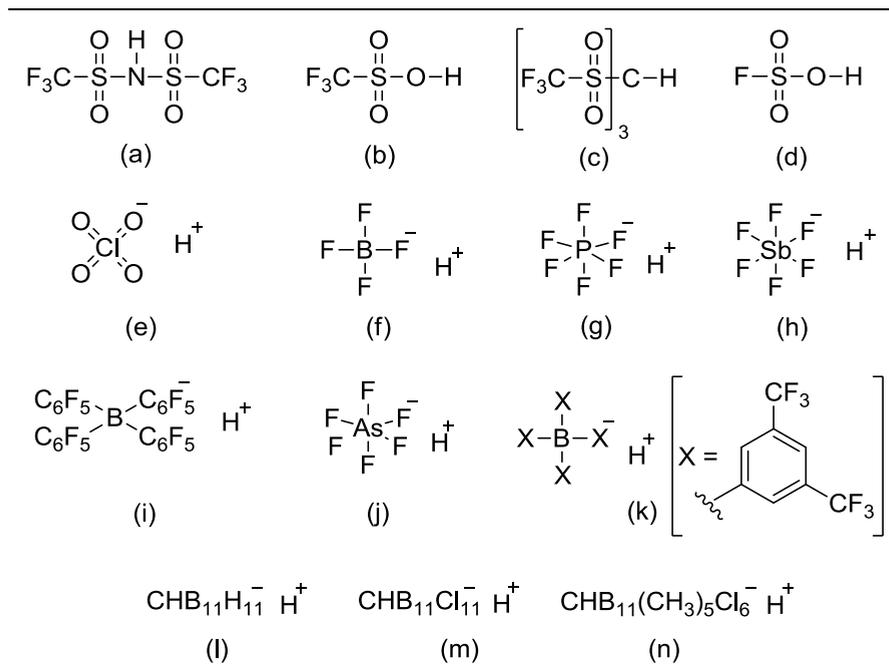
La teoría acido-base de Brønsted-Lowry,<sup>[28]</sup> fue presentada a la vez por J. N. Brønsted y T. M. Lowry en el año 1923. Esta teoría define como ácido, aquella especie que tiene afinidad por donar un protón ( $H^+$ ). En función del valor de la constante de acidez ( $K_a$ ) que presentan en medio acuoso expresada como ( $pK_a = -\log K_a$ ), existen ácidos de Brønsted fuertes (valores de  $pK_a$  bajos) y que se encuentran disociados totalmente en agua y ácidos de Brønsted débiles (con valores altos de  $pK_a$ ), los cuales se encuentran parcialmente disociados en agua. Por otro lado, se conoce como base de Brønsted a toda aquella especie que tiene la capacidad para ganar, o "aceptar", un protón ( $H^+$ ). En función de la constante de basicidad ( $pK_b = -\log K_b$ ), existen bases de Brønsted fuertes (valores de  $pK_b$  bajos) y bases de Brønsted débiles (con valores altos de  $pK_b$ ). En términos de acidez de Brønsted se habla siempre del par ácido-base conjugado y se define la fuerza ácida y básica relativa de cada especie del par. Cuanto más fuerte sea una determinada sustancia como ácido, más débil será su base conjugada y al contrario. La acidez de un compuesto en química orgánica viene en gran parte dada por lo deslocalizada que esté la carga negativa resultante de la desprotonación a lo largo de su estructura. De tal manera que un ácido será más fuerte cuanto más deslocalizada esté la carga negativa generada por la pérdida del protón. En el caso de la basicidad, el compuesto será más básico cuanto mejor se estabilice la carga positiva resultante de la protonación en un determinado un átomo.

Un superácido de Brønsted se puede definir como aquel compuesto prótico con una mayor tendencia a dar protones que el ácido sulfúrico puro.<sup>[29, 30]</sup> En disolución acuosa, por ejemplo, estas especies se comportan frente al ácido sulfúrico como ácidos, mientras que éste último actúa como base. La función de Hammett ( $H_o$ ) es una medida de la acidez cuantitativa independiente del disolvente y los superácidos presentan un ( $H_o$ ) generalmente por debajo de -10.<sup>[31, 32]</sup> En la Figura 1.5 aparecen algunos ejemplos de superácidos de Brønsted. Generalmente, los superácidos se encuentran totalmente disociados en disolución y están constituidos por aniones que reúnen las siguientes características:<sup>[33-37]</sup>

- a) Son poco coordinantes por lo que tienden a formar sales o complejos metálicos con alto carácter iónico. Suelen participar más como aniones compensadores de carga que como ligandos. El compuesto formado entre un catión metálico y una base conjugada de un superácido de Brønsted dará como resultado generalmente un superácido de Lewis.
- b) Son estructuras con una alta deslocalización electrónica, lo que estabiliza la carga negativa resultante de la desprotonación del correspondiente superácido. Se comportan por tanto como bases muy débiles.

c) Suelen poseer una alta electronegatividad y una baja nucleofilia.

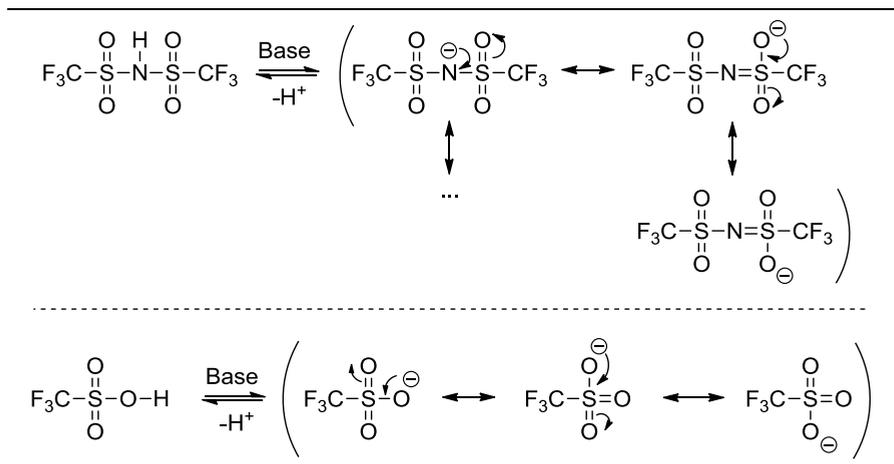
La utilización de superácidos de Brønsted en el campo de la catálisis homogénea ha adquirido importancia en las últimas décadas. La gran actividad mostrada por los superácidos Brønsted como catalizadores en varios tipos de transformaciones orgánicas ha permitido disminuir la cantidad de catalizador para obtener procesos altamente eficientes y bajo condiciones suaves de reacción.<sup>[38-40]</sup>



**Figura 1.5.** Algunos ácidos de Brønsted constituidos por aniones poco coordinantes. Estos compuestos suelen comportarse como superácidos de Brønsted.

Entre los diferentes ácidos que aparecen representados en la figura anterior cabe destacar, por su utilización en la presente tesis, el ácido triflimídico (a) o bis(trifluorometanosulfonil)amida ( $\text{HNTf}_2$ )<sup>[41-44]</sup> donde (Tf = trifilo =  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ) y el ácido tríflico (b) ( $\text{HOTf}$ ).<sup>[38]</sup> Ambos ácidos de Brønsted ( $\text{HOTf}$  y  $\text{HNTf}_2$ ) contienen en su estructura un grupo neutro con gran carácter electroatrayente (muy electronegativo) que permite una alta deslocalización electrónica a lo largo de su estructura fluorada.<sup>[45]</sup> En general, los ácidos constituidos por aniones con grupos trifilo (Tf) se comportarán como superácidos de Brønsted y, a su vez la combinación de uno de estos aniones junto con un catión metálico dará como resultado un superácido de Lewis.

El ácido triflimídico (HNTf<sub>2</sub>) contiene en su estructura un átomo de nitrógeno central unido a dos grupos trifilo (Tf) y la carga negativa resultante de la desprotonación en el nitrógeno está muy estabilizada por deslocalización electrónica.<sup>[41, 42]</sup> Para el caso del ácido trifílico (HOTf) sólo existe un grupo trifilo y la deslocalización es menor. En el Esquema 1.1 se muestran algunas de las posibles estructuras resonantes para los ácidos HNTf<sub>2</sub> y HOTf.



**Esquema 1.1.** Algunas de las posibles estructuras resonantes del anión Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> y del anión TfO<sup>-</sup> resultado de la desprotonación del ácido triflimídico HNTf<sub>2</sub> y del ácido trifílico HOTf respectivamente.

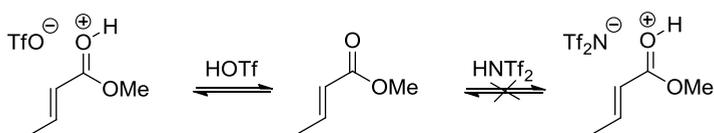
Sería lógico pensar que el ácido HNTf<sub>2</sub> es más ácido que el HOTf. Sin embargo, la realidad no es tan clara y la acidez relativa entre los ácidos HOTf y HNTf<sub>2</sub> es objeto de debate en los últimos años. En la tabla siguiente se muestran los valores de fuerza ácida<sup>[41, 42, 46-51]</sup> para los dos ácidos que nos ocupan:

**Tabla 1.3.** Parámetros indicativos de la fuerza ácida de HNTf<sub>2</sub> y HOTf.

Parámetro	HNTf <sub>2</sub>	HOTf
ΔG <sub>ácido</sub> (Kcal/mol) <sup>[a]</sup>	291.8	299.5
pK <sub>a</sub> (método H <sub>0</sub> ) <sup>[b]</sup>	-10	-14
pK <sub>a</sub> (en H <sub>2</sub> O)	1.7	-5.9
pK <sub>a</sub> (en acido acético)	4.2	7.8

[a] Variación de la energía libre de Gibbs liberada en la reacción en fase gas (HA → A<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>) donde A = TfO, Tf<sub>2</sub>N. [b] pK<sub>a</sub> obtenido mediante el cálculo con la función de Hammett (H<sub>0</sub>).

Como puede observarse, y contrariamente a lo esperado, el ácido triflimídico  $\text{HNTf}_2$  resulta ser un ácido de Brønsted menos fuerte que el ácido tríflico  $\text{HOTf}$ . Tanto por el valor de energía libre de Gibbs liberada durante el proceso de desprotonación en fase gas ( $\Delta G_{\text{ácido}}$ )<sup>[46, 49]</sup> como por el valor de  $\text{pK}_a$  calculado con la función de Hammett ( $H_0$ )<sup>[47, 50]</sup> y el obtenido en medio acuoso,<sup>[42, 51]</sup> se observa que el ácido tríflico resulta ser un ácido de Brønsted más fuerte que el ácido triflimídico. Este efecto se atribuye a que el  $\text{HOTf}$  en disolución, forma enlaces de hidrógeno ( $\text{O-H}\cdots\text{O}$ ) más fuertes que el  $\text{HNTf}_2$  ( $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ), lo que tiene un efecto más estabilizante en el caso del primero.<sup>[44]</sup> La protonación selectiva por  $\text{HOTf}$  de bases de Lewis débiles tales como grupos éster confirma estos datos (Esquema 1.2).<sup>[48]</sup>



**Esquema 1.2.** Equilibrios ácido-base de la reacción entre los ácidos  $\text{HOTf}$  y  $\text{HNTf}_2$  con ésteres metílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

### 1.2.2. Ácidos y bases de Lewis. Concepto ácido-base duro-blando de Pearson

En el año 1923, G. N. Lewis<sup>[52]</sup> definió como ácido a toda aquella especie que puede aceptar un par de electrones en un orbital vacante y como base a toda aquella especie que dispone de un par de electrones para poder compartir. Posteriormente, en el año 1963, R. G. Pearson<sup>[53-55]</sup> definió lo que se conoce como el concepto ácido-base duro-blando (ABDB), mediante el cual se pueden clasificar los ácidos y bases de Lewis en diferentes tipos según su dureza/blandura. Pearson dividió los ácidos de Lewis en función de su densidad de carga (la cual viene dada por la relación carga/radio), en duros (suelen tener alta carga y pequeño tamaño y son difícilmente polarizables) y blandos (suelen tener baja carga y gran tamaño y son fácilmente polarizables). Análogamente, las bases de Lewis: se dividen en duras (aquellas que presentan pequeña polarizabilidad y cuyo átomo dador posee una elevada electronegatividad) y blandas (aquellas que son altamente polarizables y cuyo átomo dador posee una electronegatividad muy pequeña).

En la Tabla 1.4 se presentan algunos ejemplos de ácidos y bases clasificados según el concepto duro/blando. Existen también ácidos y bases de Lewis que muestran un comportamiento intermedio tales como  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Sb}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{SO}_2$  (ácidos) y  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{N}_3^-$ ,  $\text{SO}_3^{2-}$ ,  $\text{N}_2$  (bases).

**Tabla 1.4.** Clasificación y ejemplos más característicos de ácidos y bases de Lewis duros y blandos. En negrita aparecen resaltadas las especies estudiadas en la presente tesis.

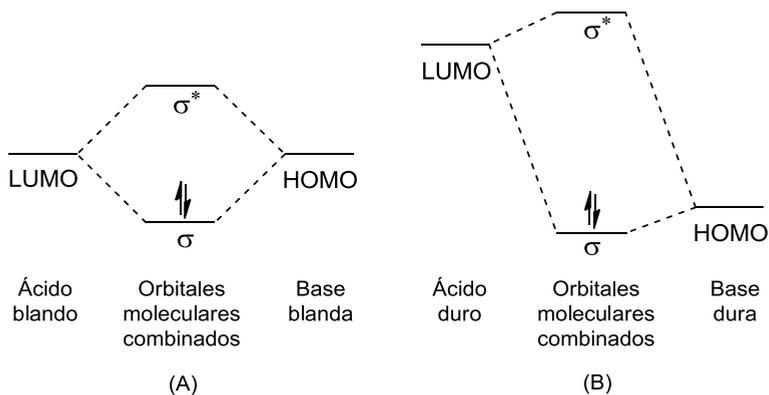
Ácidos		Bases	
duros	blandos	duras	blandas
$\text{H}^+$ , $\text{Li}^+$ , $\text{Be}^{2+}$ , $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ti}^{4+}$ , $\text{Cr}^{3+}$ , $\text{Cr}^{6+}$ , <b><math>\text{Fe}^{3+}</math></b> , <b><math>\text{Au}^{3+}</math></b> , $\text{Pt}^{4+}$ , $\text{R}_3\text{C}^+$ , $\text{BF}_3$ , $\text{SO}_3$ , $\text{CO}_2$ , ...	$\text{CH}_3\text{Hg}^+$ , $\text{Hg}^{2+}$ , $\text{Hg}_2^{2+}$ , $\text{Cs}^+$ , $\text{Cu}^+$ , $\text{Cd}^{2+}$ , $\text{I}^+$ , $\text{I}_2$ , $\text{ICN}$ , $\text{Pt}^{2+}$ , $\text{Pd}^{2+}$ , $\text{Ag}^+$ , <b><math>\text{Au}^+</math></b> , $\text{BH}_3$ , ...	$\text{OH}^-$ , $\text{RO}^-$ , $\text{F}^-$ , $\text{Cl}^-$ , $\text{NH}_3$ , <b><math>\text{H}_2\text{O}</math></b> , $\text{NO}_3^-$ , $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , $\text{CO}_3^{2-}$ , $\text{SO}_4^{2-}$ , $\text{ClO}_4^-$ , $\text{N}_2\text{H}_4$ , ...	$\text{H}^-$ , <b><math>\text{RS}^-</math></b> , $\text{I}^-$ , $\text{PR}_3$ , $\text{CN}^-$ , $\text{SCN}^-$ , $\text{CO}$ , $\text{C}_6\text{H}_6$ , <b><math>\text{C}=\text{C}</math></b> , <b><math>\text{C}=\text{C}</math></b> , ...

La aplicación más importante del concepto ácido-base duro-blando (ABDB) de Pearson,<sup>[53-55]</sup> es la posibilidad de predecir cualitativamente el resultado de una determinada reacción química. Según este principio, los ácidos duros interactuarán de manera más favorable con las bases duras, formando los aductos A:B correspondientes, mientras que las bases blandas interactuarán mejor con bases blandas. De esta forma, una determinada reacción avanzará en el sentido que comporte la formación de aductos

( $A_{\text{duro}}:B_{\text{dura}}$  ó  $A_{\text{blando}}:B_{\text{blando}}$ ) más estables. El concepto ABDB nació como un enfoque empírico cualitativo que permite a los químicos predecir si es probable que se lleve a cabo una determinada reacción y se puede relacionar con la naturaleza de los enlaces iónicos y covalentes. La combinación ácido duro-base dura es en realidad la interacción entre un catión con baja electronegatividad y un anión con alta electronegatividad, propiedades que dan lugar a un enlace iónico. Por ejemplo, el hierro(III) es un ácido duro de Lewis que cuando se combina con aniones que tienen alta electronegatividad da lugar a especies iónicas. Por otro lado, en el caso de la interacción ácido blando-base blanda, la especie que participa como ácido blando suele ser un metal que está cerca de la frontera de los no metales y por tanto tienen electronegatividades muy altas. Estos iones metálicos forman enlaces covalentes con iones que se comportan como bases blandas, como pueda ser el ión sulfuro. En el caso del catión hierro(II), que es un ácido de Lewis intermedio, estaríamos hablando de una posición intermedia a las anteriores en cuanto al carácter iónico o covalente de sus compuestos.

En términos de orbitales (moleculares y atómicos) se puede definir un ácido de Lewis como aquella especie atómica o molecular que tiene un orbital vacío y accesible energéticamente, atómico en el caso de un átomo (orbitales 3d parcialmente ocupados en un metal de transición), o molecular (LUMO = orbital molecular desocupado de menor energía tras traducción del inglés) en el caso de una entidad molecular. En este orbital desocupado de menor energía será donde la especie aceptará un par de electrones. Por otro lado se define como base de Lewis, aquella especie atómica o molecular que tiene un orbital ocupado accesible en energía, atómico en el caso de átomos y molecular en el caso de moléculas (HOMO = orbital molecular ocupado de mayor energía tras traducción del inglés).

La combinación de un ácido blando con una base blanda es análoga a la situación en la que el LUMO del ácido de Lewis tiene aproximadamente la misma energía relativa que el HOMO de la base de Lewis. La combinación de orbitales da como resultado una energía mucho más baja para el orbital donde está contenido el par de electrones proporcionado por la base (Figura 1.6A), por lo que produce un enlace covalente fuerte, ya que se consigue un ganancia energética considerable de los electrones aportados por la base de Lewis. En el caso del ácido duro y la base dura, las energías relativas del LUMO y el HOMO son bastante diferentes, por lo que la interacción entre los orbitales no representa una ventaja energética demasiado apreciable (Figura 1.6B). Por ello, casi no se forman enlaces covalentes siendo el resultado una interacción iónica, como ocurre en las sales de hierro(III), tales como  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ ,  $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ , entre otras.



**Figura 1.6.** Representación de energías comparativas de orbitales para (A) la combinación ácido blando-base blanda y (B) la combinación ácido duro-base dura.

La interacción de un metal que se comporta como un ácido de Lewis duro ( $\text{Fe}^{3+}$  por ejemplo) y una base de Lewis de carácter intermedio o blando (alquenos y alquinos por ejemplo), será favorecida por cualquier factor que aproxime energéticamente los orbitales que participan de cada entidad. Si los ligandos o contraaniones que acompañan al catión metálico infieren sobre él propiedades que le hacen disminuir la energía de sus orbitales *nd*, harán que estos se aproximen más al HOMO del alqueno o el alquino y por tanto la interacción será más favorable. De esta forma se consigue que cationes metálicos con comportamiento ácido duro de Lewis, que de otra forma no serían adecuados para interactuar con un doble o triple enlace carbono-carbono (por la diferencia energética entre los orbitales que participan en la interacción), puedan resultar ser buenos activantes de estos enlaces en función del ligando o contraanión que lleven asociado.

Así podemos adelantar que el hierro(III) forma sales con aniones de bajo carácter coordinante como el triflato  $\text{TfO}^-$  y la triflimida  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  donde el LUMO (orbitales 3d del hierro) está favorecido para activar alquenos y alquinos frente al ataque de nucleófilos. Veremos en capítulos posteriores como la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  resulta ser un excelente catalizador para reacciones de hidroadición de diferentes nucleófilos tales como alquenos, tioles y agua sobre enlaces múltiples carbono-carbono.

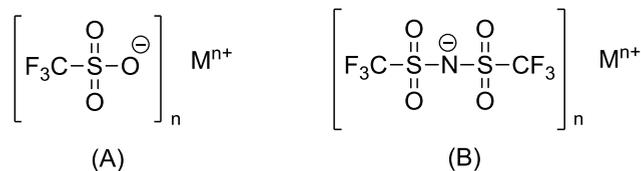
### 1.3. Ácidos de Lewis constituidos por aniones poco coordinantes en catálisis homogénea

Análogamente a los superácidos de Brønsted (ver apartado 1.2.1), la combinación de un catión metálico con un anión poco coordinante generará un compuesto con propiedades de superácido de Lewis. Se define arbitrariamente como superácido de Lewis a aquella especie que es más ácida que el tricloruro de aluminio anhidro o el trifloruro de boro.<sup>[40]</sup> La presencia de estos aniones poco coordinantes generará una estabilización en el LUMO del metal (orbitales *nd*), el cual bajará en energía y por tanto la interacción de éste con el HOMO de la correspondiente base de Lewis (enlaces múltiples carbono-carbono por ejemplo) será generalmente más favorecida.

Los triflatos  $M(\text{OTf})_n$  y triflimidas  $M(\text{NTf}_2)_n$  de elementos metálicos son claros ejemplos de superácidos de Lewis y muestran gran actividad en catálisis homogénea.<sup>[36, 40, 56-71]</sup> En este apartado presentaremos las propiedades más importantes que presentan estos dos tipos de compuestos y los compararemos entre ellos.

#### 1.3.1. Triflatos y triflimidas de elementos metálicos

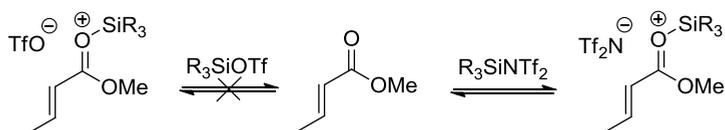
Los triflatos y triflimidas de elementos metálicos,<sup>[36, 40, 56-71]</sup> de fórmula general  $M(\text{OTf})_n$  y  $M(\text{NTf}_2)_n$  respectivamente, presentan la siguiente estructura química:



**Figura 1.7.** Estructura general de (A) un triflato metálico y de (B) una triflimida metálica.

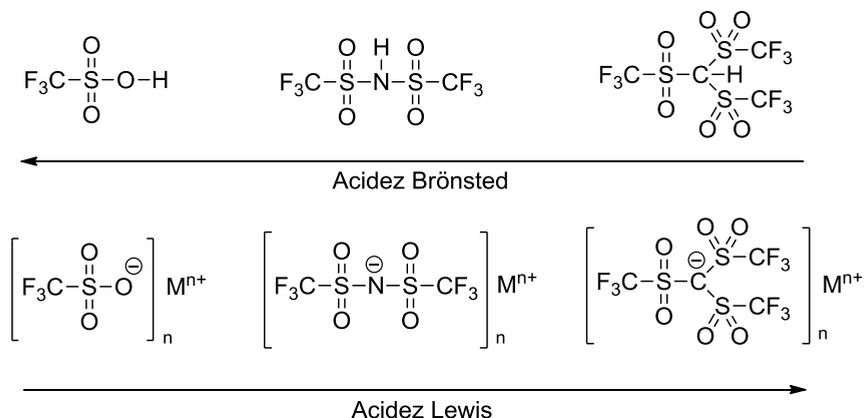
Aunque el ácido tríflico ( $\text{HOTf}$ ) es un ácido de Brønsted más fuerte que el ácido triflimídico ( $\text{HNTf}_2$ ) la nucleofilia del anión triflimida  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  está bastante por debajo que la del anión  $\text{TfO}^-$ , como se deduce de los valores de los números de donación de ambos aniones,<sup>[48, 72]</sup> 5.4 para el  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  y 16.7 para el  $\text{TfO}^-$ . Diversos estudios espectroscópicos y teóricos dan evidencias de la alta deslocalización de la carga negativa que existe en el anión  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  a lo largo de su estructura con cargas negativas parciales de (0.9-1.0)<sup>[73]</sup> sobre los átomos de oxígeno de los grupos trifilo (Tf) y un marcado carácter de doble enlace en el caso del enlace (N-S).<sup>[74]</sup>

En concordancia, los compuestos de tipo trialquilsililtriflimida, con fórmula general  $R_3SiNTf_2$ , exhiben una mayor acidez de Lewis que los correspondientes compuestos con el grupo triflato  $R_3SiOTf$ . El anión  $Tf_2N^-$  es espacialmente más grande que el triflato  $TfO^-$  y por tanto deslocaliza mejor la carga negativa, lo que favorece la interacción del ácido de Lewis  $R_3SiNTf_2$  (Esquema 1.3), con bases de Lewis débiles tales como el grupo éster<sup>[48]</sup> (comparar con Esquema 1.2).



**Esquema 1.3.** Formación de los aductos acido-base de Lewis entre  $R_3SiX$  ( $X = TfO^-, Tf_2N^-$ ) y un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. El equilibrio está mucho más desplazado en el caso del ácido de Lewis  $R_3SiNTf_2$ .

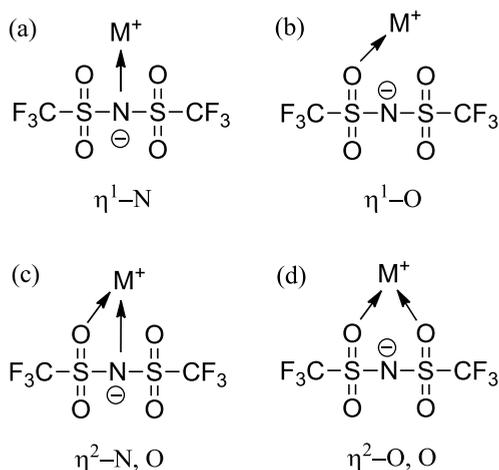
En la Figura 1.8 se muestra la variación de la acidez de Brønsted y Lewis en compuestos que contienen distinto número de grupos trifilo (Tf) en su estructura. El ácido tris(trifilo)metanoico ( $HCTf_3$ ), con tres grupos (Tf) en su estructura, es el ácido de Brønsted más débil de la serie y los correspondientes derivados metálicos son los ácidos de Lewis más fuertes,<sup>[75, 76]</sup> aunque su obtención es en cualquier caso mucho más difícil que la de triflatos y triflimidas. Se puede observar la mayor actividad mostrada por los compuestos  $M(CTf_3)_n$ , incluso con respecto a los derivados del tipo  $M(NTf_2)_n$ . La fuerza de los enlaces de hidrógeno decrece en el orden ( $O-H\cdots O > N-H\cdots O > C-H\cdots O$ )<sup>[44]</sup> y, por tanto, el ácido trifílico es el de mayor acidez Brønsted.



**Figura 1.8.** Variación de la acidez de Brønsted (para los correspondientes ácidos) y de Lewis (para los derivados metálicos) de aniones que contienen distinto número de grupos trifilo (Tf). El sentido de las flechas indica aumento.

Los derivados triflicos  $M(\text{OTf})_n$  y triflimídicos  $M(\text{NTf}_2)_n$  se hidrolizan en medio acuoso fácilmente y, dependiendo de cuál sea el catión metálico ( $M^{n+}$ ), la solvatación con las moléculas de disolvente está más o menos favorecida. Se sabe que los triflatos metálicos  $M(\text{OTf})_n$  se hidrolizan parcialmente liberando ácido triflico<sup>[38, 76-85]</sup> mientras que éste efecto es menos pronunciado en el caso de triflimidas. Por tanto la actividad catalítica mostrada por algunos derivados triflicos podría venir del HOTf liberado, especialmente en aquellas reacciones en que el HOTf da valores de conversión y selectividad similares a los obtenidos con los triflatos metálicos.<sup>[76-85]</sup> Esta catálisis Brønsted es menos probable en sales triflimídicas debido a la menor fuerza ácida del HNTf<sub>2</sub> liberado. Adicionalmente, cabe señalar que las triflimidas de elementos metálicos son casi insensibles a la oxidación o reducción por agentes externos.

Los datos conocidos análisis estructural de triflimidas metálicas  $M(\text{NTf}_2)_n$  son escasos. Se conocen muy pocas estructuras cristalinas por rayos X y se han realizado escasos cálculos teóricos (DFT) considerando como sistema la fase gas.<sup>[44, 86-89]</sup> Se ignora el comportamiento dinámico del anión lábil Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> en disolución aunque se han realizado algunos estudios sobre los modos de coordinación que puede adoptar el anión triflimida con un centro metálico<sup>[86]</sup> y muestran cuatro posibles modos de coordinación, los cuales aparecen representados en la Figura 1.9.



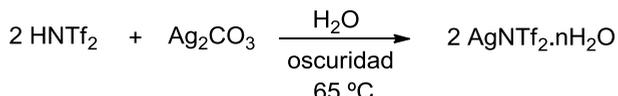
**Figura 1.9.** Posibles modos de coordinación del anión triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) con un centro metálico ( $M^+$ ).

Para finalizar la discusión de este apartado diremos que la actividad de los derivados metálicos  $M(NTf_2)_n$  puede ser graduada. Por ejemplo, la triflimida de aluminio(III),  $Al(NTf_2)_3$ , contiene un tipo de aluminio muy electropositivo lo que hace que este derivado metálico sea uno de los derivados  $M(NTf_2)_n$  más activos frente a la interacción con ciertas bases de Lewis (compuestos carbonílicos por ejemplo). Sin embargo, su reactividad se puede graduar controlando el número de especies aniónicas  $Tf_2N^-$  que se encuentren rodeando al metal en compuestos del tipo  $[Al(L)_m](NTf_2)_n$ , donde  $m + n = 3$  (control de la acidez de Lewis) o bien controlando el efecto estérico mediante la introducción de un ligando (L) muy voluminoso por derivatización del grupo  $(Me_3Al)$  a través de una secuencia de etapas.<sup>[90-93]</sup> Varios ejemplos ilustran la regulación de la actividad catalítica en derivados triflimídicos de oro(I), que son un subgrupo importante de catalizadores dentro del grupo general de derivados del tipo  $M(NTf_2)_n$ . Esta regulación se puede conseguir mediante la elección adecuada de las características estéricas y electrónicas del ligando estabilizante, ya sea una fosfina o un carbeno N-heterocíclico.<sup>[94-98]</sup> También se han observado efectos del disolvente en la reactividad mostrada por las triflimidas metálicas  $M(NTf_2)_n$ . La presencia de un disolvente altamente coordinante puede reducir la actividad catalítica<sup>[99, 100]</sup> por lo que es también un parámetro importante a tener en cuenta.

Por lo tanto, las triflimidas de elementos metálicos  $M(NTf_2)_n$  son una clase única de catalizadores<sup>[36, 65-68]</sup> que muestran excelente carácter ácido de Lewis  $\sigma$  y  $\pi$ . La naturaleza altamente deslocalizada del anión triflimida ( $Tf_2N^-$ ), combinado con su alto impedimento estérico y baja nucleofilia, genera una muy alta densidad de carga positiva en el catión metálico, lo que mejora su carácter ácido de Lewis. Estas consideraciones, junto con la actividad mostrada por los derivados metálicos triflimídicos para un gran número de transformaciones orgánicas,<sup>[36, 65-68]</sup> nos hacen poder concluir que las triflimidas metálicas son, en general, ácidos de Lewis superiores a los correspondientes triflatos. A lo largo de los siguientes capítulos de la memoria veremos que la triflimida de hierro(III),  $Fe(NTf_2)_3$ , se comporta como un ácido de Lewis muy fuerte y resulta ser un catalizador altamente efectivo para una serie de transformaciones sobre enlaces múltiples carbono-carbono (alquenos y alquinos). Se demostrará como la sal  $Fe(NTf_2)_3$  supera en actividad catalítica al correspondiente triflato  $Fe(OTf)_3$ , y a otros muchos compuestos de diversos metales tanto con aniones triflimida como con triflato.

### 1.3.1.1. Síntesis de triflatos y triflimidas de elementos metálicos.

Existen descritos en la bibliografía un buen número de métodos diferentes para la preparación de triflatos y triflimidas de elementos metálicos.<sup>[36, 65-68]</sup> El método clásico se basa en la reacción de desplazamiento (o metátesis) en medio acuoso, entre el ácido de Brønsted (HOTf o HNTf<sub>2</sub>) con los óxidos, carbonatos, hidróxidos o haluros del correspondiente metal.<sup>[101-106]</sup> Un ejemplo para la obtención de AgNTf<sub>2</sub> aparece en el Esquema 1.4.<sup>[107, 108]</sup>



**Esquema 1.4.** Síntesis de la triflimida de plata(I) a partir de la reacción entre el carbonato de plata y el ácido triflimídico.

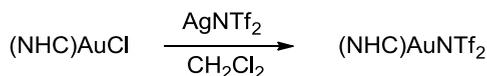
Triflimidas de metales alcalinos, lantánidos y tierras raras se preparan a partir de la reacción entre los carbonatos correspondientes y el ácido HNTf<sub>2</sub> también en exceso.<sup>[101, 109, 110]</sup> En otras ocasiones la metátesis se realiza con otra sal metálica en lugar del correspondiente ácido de Brønsted. Por ejemplo, la reacción de metátesis entre NaNTf<sub>2</sub> y MgSO<sub>4</sub>·6H<sub>2</sub>O, usando éter como disolvente, se ha utilizado para preparar Mg(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O.<sup>[44]</sup> Los derivados R<sub>3</sub>SnNTf<sub>2</sub> donde (R = Me, Bu, y Ph) se pueden obtener por la reacción de intercambio entre AgNTf<sub>2</sub> y un cloruro de trialquilestaño. En todos estos procedimientos de síntesis en los cuales el metal permanece en el mismo estado de oxidación, se obtienen los correspondientes derivados [M(OTf)<sub>n</sub>·xH<sub>2</sub>O] y [M(NTf<sub>2</sub>)<sub>n</sub>·xH<sub>2</sub>O] (donde 1 ≤ x ≤ 9) con muy altos rendimientos, aunque estas sales descomponen ante los intentos de su completa deshidratación por secado en horno.<sup>[111]</sup>

Tal vez el ejemplo más común de metátesis (o intercambio) con otra sal es la preparación de triflimidas de oro catiónico. En los últimos años existe una gran actividad en la síntesis de nuevos complejos de oro,<sup>[112-124]</sup> con el fin de aumentar el carácter electropositivo sobre el átomo metálico, y esto puede conseguirse mediante la presencia del anión poco coordinante Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>. Estas sales han sido preparadas por la reacción de metátesis entre (AuPR<sub>3</sub>Cl) y (AgNTf<sub>2</sub>) utilizando diclorometano como disolvente (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5.** Síntesis de derivados AuPR<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> mediante reacción de metátesis entre AuPR<sub>3</sub>Cl y AgNTf<sub>2</sub>.

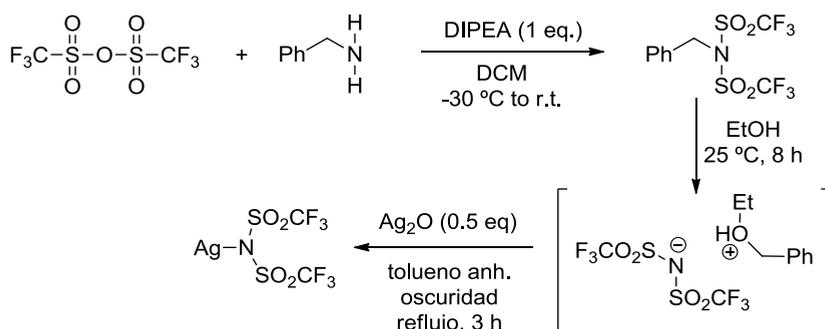
Con este procedimiento se ha conseguido obtener una pequeña quimioteca de catalizadores triflimídicos de oro, de los cuales varios de ellos son comerciales. (Esquema 1.5).<sup>[125]</sup> Estos catalizadores de fórmula general AuPR<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> son cristalinos y estables al aire, al contrario que los correspondientes derivados de oro(I) con aniones F<sub>4</sub>B<sup>-</sup>, F<sub>6</sub>P<sup>-</sup> ó F<sub>6</sub>Sb<sup>-</sup>. Además el anión triflimida no es una base conjugada de ningún ácido de Lewis, por lo que no genera HF en el medio. Por lo tanto, los derivados AuPR<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> ofrecen ventajas significativas en términos de preparación, almacenamiento y manipulación. Existe también una segunda categoría de catalizadores de oro(I) que se obtienen por la reacción entre los cloro-complejos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC)AuCl<sup>[124, 126-128]</sup> y AgNTf<sub>2</sub> (Esquema 1.6). Los complejos resultantes de fórmula general (NHC)AuNTf<sub>2</sub>, son también en su mayoría cristalinos y estables al aire,<sup>[129]</sup> y muestran un perfil de reactividad único en determinadas reacciones. Al final de este subapartado aparecen algunos derivados AuPR<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> y (NHC)AuNTf<sub>2</sub> que son comercializados por la casa Sigma-Aldrich.



**Esquema 1.6.** Síntesis de derivados (NHC)AuNTf<sub>2</sub> mediante la reacción de metátesis entre (NHC)AuCl y AgNTf<sub>2</sub>.

Existen métodos alternativos al método clásico de desplazamiento (o metátesis) que permiten la síntesis de triflatos y triflimidas de elementos metálicos en forma anhidra<sup>[130-135]</sup> tales como:

1) Método de la *N*-bencilamina.<sup>[135]</sup> las triflimidas se preparan por tratamiento de *N*-benciltriflimida (generada previamente a partir de *N*-bencilamina y anhídrido triflico) con etanol para formar un intermedio de tipo oxonio que es posteriormente neutralizado con el correspondiente óxido o hidróxido metálico. La preparación de triflimidas de Ag(I) (Esquema 1.7), Zn(II) y Sc(III) se puede llevar a cabo por este método.



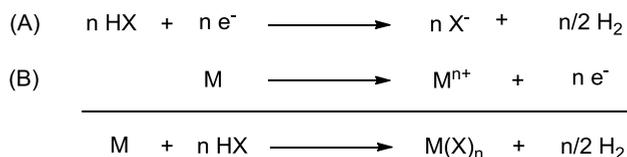
**Esquema 1.7.** Síntesis de la triflimida de plata(I) a partir de la *N*-bencilamina y el anhídrido triflico. (DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina).

2) Protodemetalación:<sup>[90, 91]</sup> se basa en el intercambio entre un compuesto organometálico de tipo  $R_nM$  y el correspondiente ácido ( $HOTf$  ó  $HNTf_2$ ), produciéndose la sustitución del sustituyente orgánico en el centro metálico por el anión  $Tf_2N^-$ , con la consecuente liberación de un resto orgánico  $RH$  en forma gas (Esquema 1.8). Sales tales como  $R_3SiOTf$  y  $R_3SiNTf_2$ ,<sup>[48]</sup>  $Bi(NTf_2)_3$ <sup>[136]</sup> y compuestos del tipo  $Ti(OR)_2(NTf_2)_2$ <sup>[137]</sup> se han obtenido por esta metodología.



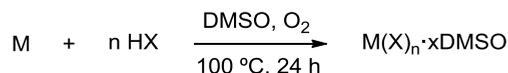
**Esquema 1.8.** Síntesis de derivados metálicos  $M(X)_n$  donde ( $X = TfO^-$  y  $Tf_2N^-$ ) mediante protodemetalación.

3) Método electroquímico:<sup>[132]</sup> se basa en la oxidación anódica del correspondiente metal asociada a la reducción catódica del correspondiente ácido ( $HOTf$  ó  $HNTf_2$ ), con formación de hidrógeno como único subproducto de reacción (Esquema 1.9).



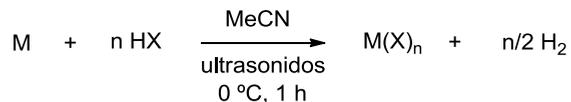
**Esquema 1.9.** Síntesis electroquímica de derivados metálicos  $M(X)_n$  donde ( $X = TfO^-$  y  $Tf_2N^-$ ). (A) Reducción catódica y (B) oxidación anódica. Con este método electroquímico se han obtenido por ejemplo, las especies  $Ni(NTf_2)_2$ ,  $Zn(NTf_2)_2$ ,  $Mg(NTf_2)_2$ ,  $V(NTf_2)_2$ ,  $Sm(NTf_2)_3$ ,  $Al(NTf_2)_3$ , y  $Sn(NTf_2)_4$  en rendimientos prácticamente cuantitativos.

4) Método de disolución oxidativa de metales en polvo:<sup>[130]</sup> se basa en la oxidación de metales en polvo a 100 °C en presencia de ácido triflico o triflimídico, utilizando dimetilsulfoxido (DMSO) como disolvente y bajo atmósfera de oxígeno molecular. (Esquema 1.10).



**Esquema 1.10.** Síntesis de derivados metálicos  $M(X)_n$  donde ( $X = TfO^-$  y  $Tf_2N^-$ ) mediante disolución oxidativa del metal con oxígeno molecular en DMSO. Con este procedimiento se ha descrito la obtención cuantitativa de triflato de  $Bi(III)$ ,  $Cu(II)$ ,  $Sn(IV)$ ,  $Sm(III)$ ,  $Mg(II)$ ,  $Ca(II)$  y  $Fe(III)$  y de triflimidas de  $Cu(II)$ ,  $Sn(IV)$ ,  $Bi(III)$  y  $Mg(II)$ . Los derivados  $M(OTf)_n$  y  $M(NTf_2)_n$  se obtuvieron solvatados con entre 4 y 10 moléculas de DMSO.

Un procedimiento alternativo similar al anterior, se basa en la activación del metal por frecuencia de ultrasonidos.<sup>[131, 133]</sup> Es compatible con otros disolventes tales como acetonitrilo o DMF y el proceso puede escalarse a grandes cantidades de producto (Esquema 1.11).



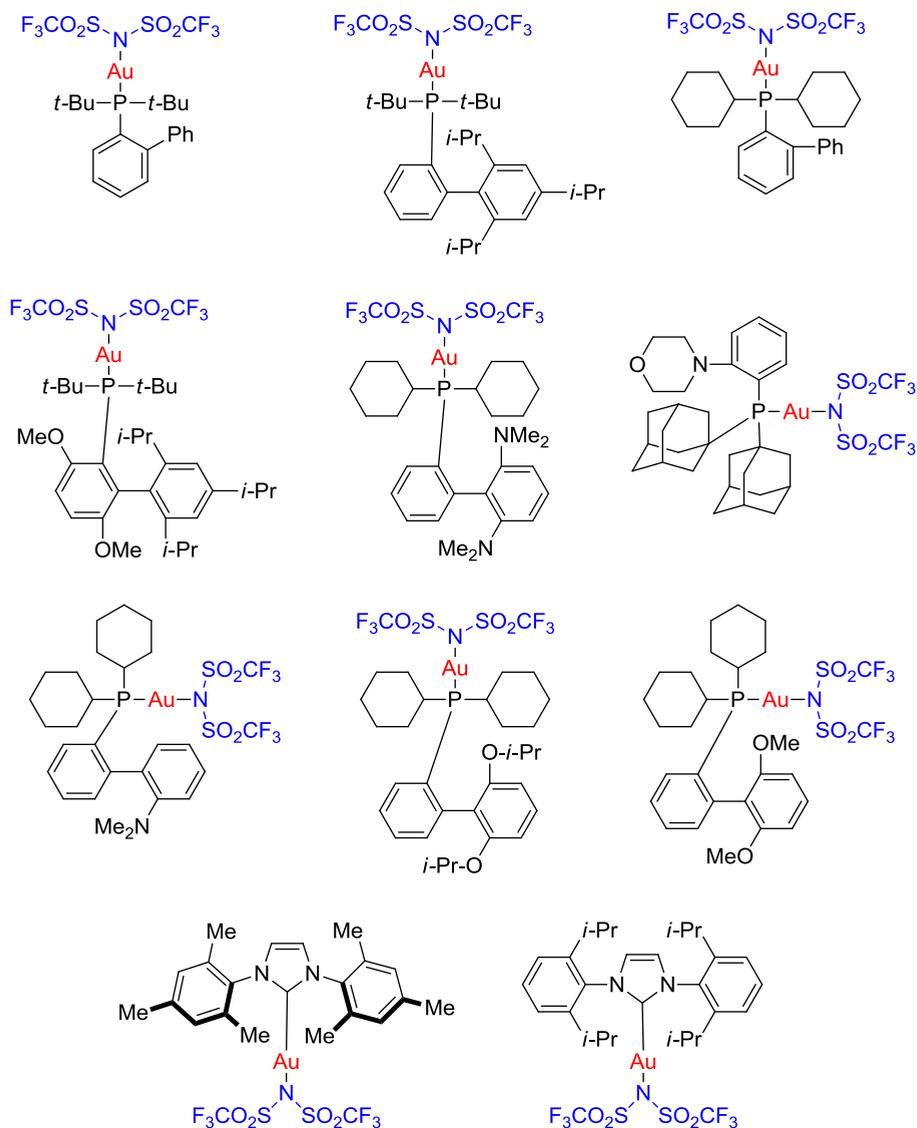
**Esquema 1.11.** Síntesis de derivados metálicos  $M(X)_n$  donde ( $X = TfO^-$  y  $Tf_2N^-$ ) por activación con frecuencia de ultrasonidos. Con este método pueden obtenerse los triflatos de Zn(II), Fe(II), Sn(II), In(III), Cu(II), Fe(III), Bi(III) y Mn(II) y las triflimidas de Zn(II), Fe(II) y Mn(II), todas ellas con un número determinado de moléculas de acetonitrilo.

Como información adicional, en la Tabla 1.5 se muestra la gran cantidad de triflatos  $M(OTf)_n$  y triflimidas  $M(NTf_2)_n$  de elementos metálicos que son comercializados por la casa Sigma-Aldrich en el año 2013.

**Tabla 1.5.** Triflatos y triflimidas de elementos metálicos comerciales en el año 2013 (Sigma-Aldrich).

Triflatos $M(OTf)_n$
$Ag^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $Er^{3+}$ , $Al^{3+}$ , $Mg^{2+}$ , $Fe^{3+}$ , $Fe^{2+}$ , $Cu^{2+}$ , $Mn^{2+}$ , $Sn^{2+}$ , $Ni^{2+}$ , $Bi^{3+}$ , $Nd^{3+}$ , $Eu^{3+}$ , $Yb^{3+}$ , $La^{3+}$ , $Lu^{3+}$ , $Tb^{3+}$ , $Sm^{3+}$ , $Ho^{3+}$ , $Gd^{3+}$ , $Dy^{3+}$ , $Sc^{3+}$ , $Zn^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Ba^{2+}$ y $Cu^+$ .
Triflimidas $M(NTf_2)_n$
$Ag^+$ , $Li^+$ , $Na^+$ , $K^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ba^{2+}$ , $Zn^{2+}$ , $Ca^{2+}$ , $Sc^{3+}$ , $In^{3+}$ , derivados $PR_3AuNTf_2$ y $(NHC)AuNTf_2$ .

Además, en el caso del oro(I) existe una familia de derivados triflimídicos estabilizados en forma de complejos con fosfinas ( $\text{PR}_3\text{AuNTf}_2$ ), donde (R = alquilo, arilo) o con carbenos N-heterocíclicos (NHC) $\text{AuNTf}_2$  que están ya disponibles comercialmente en la casa Sigma-Aldrich (Figura 1.10).



**Figura 1.10.** Algunos de los derivados del tipo  $\text{PR}_3\text{AuNTf}_2$  y (NHC) $\text{AuNTf}_2$  que son vendidos por la casa Sigma-Aldrich en el año 2013.

### 1.3.1.2. Triflatos y triflimidas de elementos metálicos como catalizadores para la activación de enlaces múltiples carbono-carbono en la formación de nuevos enlaces (C-C) y carbono-heteroátomo (C-X)

Los derivados  $M(\text{NTf}_2)_n$  y  $M(\text{OTf})_n$  muestran una gran afinidad por interactuar y activar bases de Lewis muy débiles como puedan ser enlaces múltiples C-C (alquenos, alquinos, alenos), enlaces C=O y otros. En ciertas ocasiones los derivados de tipo  $M(\text{NTf}_2)_n$  catalizan reacciones que no las dan los triflatos y en otras ocurre justo lo contrario. De entre todos ellos, la reactividad catalítica mostrada por los derivados triflimídicos de oro(I), estabilizados en forma de complejos con fosfinas  $\text{AuPR}_3\text{NTf}_2$  o con un ligando tipo carbeno N-heterocíclico  $(\text{NHC})\text{AuNTf}_2$ , es tal vez la más estudiada. Para conocer la totalidad de todas las reacciones catalizadas por este tipo de especies metálicas se pueden consultar las revisiones que se han escrito sobre el tema y que se resumen a continuación.<sup>[36, 56-71, 112, 116]</sup>

#### *Formación de enlaces C-C*

Reacciones de cicloadición Diels-Alder [4+2], [2+2] y [3+2], reacciones de cicloisomerización de 1,6-dienos y de enalenos, ciclación de 1,n-eninos y 1,n-diinos, reorganización electrónico de carboxilatos propargílicos y alénicos, reorganización de epoxialquinos, reorganización de derivados oxigenados homo- y bis(homo)propargílicos. Reacciones de alquilación y acilación de tipo Friedel-Crafts, debencilación alquilativa de esteres, éteres y amidas, y la reacción Conia-ene intramolecular. Reacciones de condensación aldólica tipo Mukaiyama, reacciones tipo Mannich, reacción de Pictet-Spengler, cianación de aldehídos, cetonas y glioxilatos, reacciones de tipo Reformatsky, adiciones nucleofílicas de compuestos organometálicos sobre cetonas y aldehídos, adiciones tipo Michael de enol silil éteres y  $\beta$ -dicarbonílicos. Reacción de Baylis-Hillman entre aldehídos y esteres  $\alpha,\beta$ -insaturados y su versión aza, reacción de Biginelli y reacciones de inserción diazocarbonilo.

En algunos de los casos anteriores y cuando el tipo de reacción y sustrato lo permiten, muchas de las transformaciones comentadas se llevan a cabo en su versión asimétrica. Para ello se añaden al medio ligandos quirales que interactúan con el metal del derivado triflico y por tanto forman *in situ* un complejo quiral que permite, en ciertos casos, obtener excesos enantioméricos durante la reacción.

Se debe resaltar que la actividad de los triflatos y triflimidas de elementos metálicos para la formación de enlaces C-C, muestra importantes diferencias en comparación con respecto a la actividad de los complejos de metales de transición. Mientras que la reactividad con dienos o eninos observada para complejos de metales de transición en bajo estado de oxidación es mayor cuanto menos sustituido se encuentra el doble

enlace,<sup>[138, 139]</sup> por la necesidad de coordinación que presentan los complejos metálicos voluminosos, los procesos catalizados por triflatos y triflimidas de elementos metálicos son más adecuados para reacciones donde están implicados dobles enlaces muy sustituidos, capaces de estabilizar intermedios de tipo carbocatiónico, generalmente sin la necesidad de ningún ligando auxiliar.<sup>[140]</sup> En otro ejemplo, los triflatos y triflimidas metálicas forman selectivamente sistemas cíclicos de seis miembros a partir de 1,6-dienos con alto grado de sustitución,<sup>[141]</sup> mientras que la mayoría de los complejos de metales de transición catalizan la formación de anillos de cinco miembros a partir de 1,6-eninos y 1,6-dienos.

### *Formación de enlaces C-X (X = O, N, S, etc...)*

Reacciones de nitración, sulfonilación y fosfonilación aromáticas, adiciones tipo Michael, glicosilaciones, aziridinaciones, inserciones diazocarbonílicas, reacciones de apertura de anillo como la aminólisis o acidólisis de epóxidos, adición de tioles y tioácidos (hidrotiolación) regioselectiva tipo Markovnikov, hidroalcoxilación intramolecular e intermolecular de alcoholes insaturados, acilación y bencilación de alcoholes, acetilación de aldehídos y cetonas, ciclación de alcoholes propargílicos y carbonatos homopropargílicos, carbamoilación de alquínil, glicosidación de 1,2-anhidroazucaraes con alcoholes primarios y secundarios, apertura de 3,3-dialquil ciclopropanos, hidratación Markovnikov de alquínos, alcoholes propargílicos y nitrilos. Hidroaminación *sin* de siloxialquínos con carbamatos secundarios y amidas, hidroamidación *anti* estereoespecífica intramolecular 6-*exo-dig* de alquínos, construcción de carbociclos fusionados con sistemas indol, reorganizamiento de 3-alquínol-1,2-dioles, rotura oxidativa de éteres bencilpropargílicos y la hidroaminación intermolecular estereoespecífica tipo Markovnikov de inamidas.

Hemos visto en este subapartado de la memoria el uso potencial que presentan los triflatos  $M(OTf)_n$  y triflimidas  $M(NTf_2)_n$  de elementos metálicos como catalizadores, para un enorme número de transformaciones de interés en química orgánica. La especial acidez de Lewis que presentan estos compuestos, da lugar a un comportamiento catalítico diferente al de los complejos de metales de transición.

#### 1.4. Compuestos de hierro ácidos de Lewis para la activación de enlaces múltiples carbono-carbono

De todos los tipos de transformaciones en las que un compuesto de hierro participa como catalizador, la activación de enlaces múltiples C-C es una de las más importantes. Se conocen algunas reacciones que se basan en la activación de enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos) frente al ataque de nucleófilos,<sup>[3-12, 14]</sup> mediadas por un catalizador de hierro. El hierro(III) es un ácido de Lewis más fuerte en comparación con cationes de metales de la 2ª y 3ª serie de transición tales como paladio(II), oro(I), platino(II), etc..., lo que permite una mejor activación de enlaces dobles C-C. Además, el hierro(III) tiene una mayor afinidad por interactuar con los alquenos que con los alquinos ya que los alquenos son bases de Lewis  $\pi$  más duras que estos últimos.

Como muestra de ello, recientemente se ha visto que complejos y sales de hierro han demostrado ser activos como catalizadores en transformaciones de alquenos, incluyendo hidroarilaciones,<sup>[142, 143]</sup> acoplamiento cruzado con alcoholes,<sup>[144]</sup> adiciones tipo 1,4 sobre dienos conjugados,<sup>[145]</sup> adiciones tipo Michael sobre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>[146]</sup> alquilación alílica,<sup>[147]</sup> hidroaminaciones,<sup>[148-150]</sup> epoxidación de estirenos y de 1,3-dienos,<sup>[151-155]</sup> adición nucleofílica de compuestos 1,3-dicarbonílicos sobre estirenos,<sup>[156]</sup> hidroetnilación,<sup>[157]</sup> hidrocarboxilación<sup>[158]</sup> aminohidroxilación<sup>[159]</sup> y oxifosforilación<sup>[160]</sup> entre otras. Por otro lado, también se conocen transformaciones de alquinos catalizadas por Fe(III), tales como la hidroarilación intramolecular de alquinos aril-sustituídos,<sup>[161]</sup> carbonilación,<sup>[162]</sup> aminocarbonilación,<sup>[163]</sup> metátesis intramolecular alquino-carbonilo,<sup>[164]</sup> hidratación Markovnikov,<sup>[165, 166]</sup> acoplamiento de fenilacetilenos con alcoholes bencílicos,<sup>[85]</sup> reacción de acoplamiento aldehído-alquino-amida ( $A^3$ ) y su aplicación para la síntesis de quinolinas,<sup>[167, 168]</sup> acoplamiento con vinilyoduros para obtener eninos<sup>[169]</sup> y con yodobencenos (reacción de Sonogashira) para obtener alquinos disustituídos<sup>[170]</sup> entre otras.

Tanto en las transformaciones de alquenos como en las de alquinos,  $Fe(OTf)_3$  y  $FeCl_3$  son los catalizadores utilizados en la mayoría de los casos, en algunas ocasiones junto con un ligando auxiliar. La habilidad del hierro(III) para activar posiciones bencílicas frente al ataque de una gran variedad de nucleófilos es bien conocida.<sup>[3-12, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173]</sup> Esta habilidad del hierro(III) para activar posiciones bencílicas se verá plasmada en las reacciones que se presentan a lo largo de esta memoria, tales como la dimerización “cabeza-cola” e hidrotiolación en posición Markovnikov de estirenos o la hidratación regioselectiva de alquinos.

En el caso del hierro(II) se conocen también algunas reacciones de activación de enlaces carbono-carbono.<sup>[3-12, 14]</sup> De forma general destacan la oxiaminación asimétrica de alquenos,<sup>[171]</sup> adiciones 1,4 de olefinas sobre 1,3-dienos (hidrocarbación de dienos)

para obtener 1,4-dienos,<sup>[174]</sup> hidrosililación selectiva anti-Markovnikov de alquenos<sup>[175]</sup> y de 1,3-dienos,<sup>[176]</sup> hidrobtoración selectiva de 1,3-dienos,<sup>[177]</sup> reacciones de acoplamiento C-C tales como la reacción de Mizoroki-Heck,<sup>[178]</sup> acoplamiento cruzado C-C oxidativo entre alquinos y aminas,<sup>[179]</sup> hidrogenaciones y reducciones<sup>[5, 180-189]</sup> de dobles y triples enlaces y adición de cloruros de ácido sobre alquinos<sup>[190]</sup> entre otras. Análogamente al Fe(III), cloruro o triflato de hierro(II) son los catalizadores más usados y en algunos casos se utiliza un ligando auxiliar.

En cuanto al uso de triflimidas de hierro(III) o hierro(II) como catalizadores, con el primero no se conocen ejemplos publicados y con respecto al segundo, Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, se conocen solamente dos ejemplos que incluyen la oxiaminación asimétrica de alquenos<sup>[171]</sup> y la adición asimétrica de radicales libres sobre sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>[191]</sup> utilizando en ambos casos una bisoxazolina como ligando auxiliar quiral. Por tanto, el estudio de la triflimida de hierro(III), Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, como catalizador para la activación de enlaces múltiples C-C es un territorio inexplorado en el campo de la catálisis homogénea y representa el punto de partida de esta tesis. En su desarrollo veremos algunas de las aplicaciones catalíticas de la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> en diversas reacciones que implican la activación de enlaces múltiples C-C.

## **CAPÍTULO 2. OBJETIVOS**



En la presente tesis doctoral se definieron los siguientes objetivos generales:

- 1) Síntesis y caracterización de la triflímida de hierro(III),  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .
- 2) Estudio de la actividad catalítica de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  en reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos).
- 3) Comparación de la actividad catalítica de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  con el ácido de Brønsted  $\text{HNTf}_2$  y triflímidas de otros metales, en particular el complejo de oro(I)  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ , frente a reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos).

De forma general, la tesis va dirigida al descubrimiento de nuevos catalizadores de hierro que presenten propiedades de ácidos de Lewis únicas en el campo de la catálisis homogénea. El hierro es uno de los metales de transición más barato y menos tóxico, lo que presenta grandes ventajas en el campo de la catálisis homogénea donde la recuperación y reutilización del catalizador junto con las posibles trazas de metal en el producto final son, a menudo, tareas difíciles de solventar.



## **CAPÍTULO 3. SECCIÓN EXPERIMENTAL**



### 3.1. General

Los compuestos de casas comerciales empleados en el desarrollo experimental de la presente tesis, incluyendo materiales de partida, disolventes y la mayoría de catalizadores se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. La triflimida de plata(I),  $\text{AgNTf}_2$ , utilizada en el capítulo 5 (dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos) fue sintetizada siguiendo una receta de la bibliografía.<sup>[108]</sup> Para todos los demás capítulos, la triflimida de plata(I) que se utilizó proviene de la casa Sigma-Aldrich. Para todas las pruebas de reacción, a menos que se indique lo contrario, la pureza de las sales de hierro y de plata utilizadas fue como sigue:  $\text{FeCl}_3$  (98.5%),  $\text{AgOTf}$  (99.5%) y  $\text{AgNTf}_2$  (97.0%). Los catalizadores metálicos del tipo  $\text{M}(\text{NTf}_2)_n$  y  $\text{M}(\text{OTf})_n$  empleados a lo largo de la tesis, a menos que sean comerciales, son siempre generados a temperatura ambiente a partir del cloruro  $\text{MCl}_n$  y la sal de plata correspondiente ( $\text{AgNTf}_2$  y  $\text{AgOTf}$ ) en el disolvente de reacción utilizado. Para todos los experimentos con el complejo de oro(I)  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ , éste se utilizó en forma de  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto con pureza > 99% que es comercial.

Los instrumentos que se utilizaron para llevar a cabo la caracterización y seguimiento de las reacciones se detallan a continuación: Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento Fisons 430-GC equipado con una columna VF-5HT (15 m x 0.32 mm x 0.10  $\mu\text{m}$ ) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetil silicona alternada. Los análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) se realizaron en un instrumento Agilent 6890N equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$ ) y un detector 5973N. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  y  $^{15}\text{N}$  fueron obtenidos en un instrumento Bruker Avance de 300 MHz de frecuencia, usando como disolventes:  $\text{CDCl}_3$ , 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ , y  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  según el caso. Para todos los experimentos de RMN de  $^{19}\text{F}$  se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón y para el resto se añadió tetrametilsilano (TMS). Para los experimentos de RMN de  $^{15}\text{N}$  no se utilizó ningún patrón.

Los espectros de UV/Vis de las sales de hierro se midieron con un espectrofotómetro modelo UV0811M209 (Varian) utilizando 1,4-dioxano anhidro como disolvente. Los experimentos de resonancia paramagnética electrónica (RPE) para las sales de hierro fueron llevados a cabo con un equipo Bruker EMX/X. La pureza de las sales utilizadas para los experimentos UV/Vis y RPE fue como sigue:  $\text{FeCl}_3$  (> 99.99%),  $\text{AgOTf}$  (99.5%) y  $\text{AgNTf}_2$  (97.0%). Los experimentos de medida de espectro (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FTIR 710. Los compuestos solubles o líquidos se midieron en forma pura habiendo sido disueltos previamente en diclorometano, añadiendo un par de gotas sobre una pastilla de KBr y secando la muestra por evaporación del disolvente en una lámpara infrarroja. La intensidad relativa de las

bandas de infrarrojo viene definida por la siguiente nomenclatura: muy intensa (mi), intensa (i), media (m), débil (d).

Los experimentos de voltametría cíclica de las sales de hierro se llevaron a cabo utilizando la configuración convencional de tres electrodos conectados a un potencióstato Amel (modelo 7050), que fue controlado por el software que permite el almacenamiento y gestión de datos. Se utilizó alambre de platino como electrodo contador, alambre de oro como electrodo de trabajo y Ag/AgCl (solución 0.1 M de KCl estándar) como electrodo de referencia. Los electrodos se sumergieron en una solución purgada con N<sub>2</sub> que contenía como electrolito perclorato de tetrabutilamonio 0.1 M en acetonitrilo. Las mediciones se llevaron a cabo con una velocidad de barrido de 20 mV/s en el rango de (-2.0/2.0 V). La pureza de las sales utilizadas para los experimentos de voltametría cíclica fue como sigue: FeCl<sub>3</sub> (> 99.99%), AgOTf (99.5%) y AgNTf<sub>2</sub> (97.0%).

El aislamiento de los productos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando sílice de 230 m<sup>2</sup>/g de área externa, o en su lugar mediante la utilización de cromatografía en capa fina preparativa. Los disolventes que constituyen las fases móviles se detallarán para cada compuesto. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por análisis de CG-EM y RMN, comparando los datos con los previamente publicados en la bibliografía siempre que fuera posible. En muchos casos, también se utilizó la técnica de espectroscopia de masas de alta resolución realizada con un equipo Waters (XEVO Q<sub>TOF</sub> MS) conteniendo una columna ACQUIM UPLC BEH C18 (1.7 mm x 2.1 mm x 100 mm) para la obtención de la masa exacta del correspondiente compuesto. El porcentaje en peso de hierro y de plata en los catalizadores sintetizados se determinó disolviendo la especie en 5-12 mL de agua regia, diluyendo con agua destilada hasta 40-50 mL y midiendo la disolución en un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción Varian 715-ES. En algunos casos, el contenido en carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre de los compuestos se determinó mediante análisis químico de combustión usando un analizador elemental Fisons CHNS.

## 3.2. Métodos experimentales

### 3.2.1. Triflimida de hierro(III)

**Medidas de resonancia paramagnética electrónica (RPE) para el cloruro de hierro(III) (Figura 4.2).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) se pesó en un vial de 2 mL y se disolvió en 1.0 mL de 1,4-dioxano seco. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante durante 5 minutos a temperatura ambiente y posteriormente el líquido se traspasó a un tubo de vidrio para analizar la muestra con el equipo de RPE.

**Medidas de resonancia paramagnética electrónica (RPE) para el triflato de hierro(III) y la triflimida de hierro(III) (Figura 4.2).**  $\text{FeCl}_3$  (8 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgOTf}$  (39.2 mg, 0.15 mmoles) ó  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) en cada caso se pesaron en un vial de 2 mL. Posteriormente, se añadió 1.0 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta observarse la precipitación de  $\text{AgCl}$ . La mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y el filtrado se transvasó a un tubo de vidrio para analizar la muestra con el equipo de RPE.

**Medidas UV-Vis para el cloruro de hierro(III) (Figura 4.4).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) se pesó en un vial de 2 mL y se disolvió en 1 mL de 1,4-dioxano seco. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante durante 5 minutos a temperatura ambiente, y posteriormente se diluyó hasta 25.0 mL con 1,4-dioxano seco en un matraz aforado obteniendo una concentración 0.1 mM. Posteriormente, 500.0  $\mu\text{L}$  de esta disolución se diluyeron con 1,4-dioxano seco a un volumen final de 5.0 mL, siendo esta la disolución final de medida.

**Medidas UV-Vis para el triflato de hierro(III) y la triflimida de hierro(III) (Figura 4.4).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgOTf}$  (19.6 mg, 0.075 mmoles) ó  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) en cada caso se pesaron en un vial de 2 mL. Posteriormente, se añadió 1.0 mL de 1,4-dioxano seco y la mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta observarse la precipitación de  $\text{AgCl}$ . La mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. El filtrado se transvasó a un matraz aforado donde se diluyó hasta 25.0 mL con 1,4-dioxano seco obteniendo una concentración 0.1 mM. Seguidamente, 500.0  $\mu\text{L}$  de esta disolución se diluyeron con 1,4-dioxano seco a un volumen final de 5.0 mL, siendo esta la disolución medida.

**Medidas de voltametría cíclica para el cloruro de hierro(III) (Figura 4.5).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmol) se pesó en una vial de 10 mL y se disolvió en 5.0 mL de MeCN. Posteriormente, 500.0  $\mu\text{L}$  de esta disolución fueron diluidos en 5.0 mL de MeCN y se

purgó con  $N_2$  durante 15 min, obteniendo finalmente una disolución 0.5 mM de  $FeCl_3$  en MeCN que fue la disolución medida.

***Medidas de voltametría cíclica para el triflato de hierro(III) y la triflimida de hierro(III) (Figura 4.5).***  $FeCl_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $AgOTf$  (19.6 mg, 0.075 mmoles) ó  $AgNTf_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) en cada caso se pesaron en un vial de 2 mL. Se adaptó un séptum a la boca del vial, se añadió 1.0 mL de MeCN y la mezcla de se mantuvo en agitación magnética constante y a temperatura ambiente durante 30 min hasta observar la precipitación del  $AgCl$ . Entonces, la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu m$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados fueron diluidos hasta 5.0 mL de volumen con MeCN. Finalmente, 500.0  $\mu L$  de esta disolución fueron diluidos hasta 5.0 mL con MeCN y se purgó con  $N_2$  durante 15 min, obteniendo finalmente una disolución 0.5 mM de  $Fe(OTf)_3$  ó  $Fe(NTf_2)_3$  en MeCN que fue la disolución medida en cada caso.

### 3.2.2. Dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos catalizada por triflimida hierro(III)

**Síntesis de la triflimida de plata(I),  $AgNTf_2$ .**<sup>[108]</sup> Oxido de plata(I) (1.43 g, 6.18 mmoles) fue añadido a un matraz de 10 mL de fondo redondo, que contenía una disolución formada por  $HNTf_2$  (1.73 g, 6.18 mmoles) y 4.0 mL de agua desionizada. Se adaptó un séptum a la boca del matraz y la mezcla resultante se mantuvo en la oscuridad con agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 20 h. El residuo obtenido fue rápidamente filtrado y posteriormente concentrado bajo presión reducida. El sólido resultante fue secado bajo vacío a 100 °C durante 24 h, obteniéndose como producto final un sólido blanco (2.12 g, 89%).

**Síntesis de la triflimida de hierro(II),  $Fe(NTf_2)_2$ .**<sup>[191]</sup> Hierro en polvo (2.58 g, 46.2 mmoles) fue añadido a un matraz de 100 mL de fondo redondo que contenía una disolución de  $HNTf_2$  (5.16 g, 18.36 mmoles) en 30.0 mL de agua desionizada. Se adaptó el matraz a un refrigerante y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo y en agitación magnética constante en un baño de silicona durante 3 días. El sólido resultante fue secado bajo vacío a 150 °C durante 20 h, obteniéndose como producto final un sólido marrón pálido (3.98 g, 70%).

**Síntesis del complejo triclorotris(trifenilfosfina) de hierro,  $(PPh_3)_3FeCl_3$ .**<sup>[192]</sup>  $FeCl_3$  (811.0 mg, 5.0 mmoles), 4 mL de agua y 50 mL de ácido acético glacial se añadieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL. A esta mezcla, se añadió una disolución previamente preparada, formada por  $PPh_3$  (3.94 g, 15.0 mmoles) y 15.0 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido obtenido fue lavado repetidas veces con ácido acético glacial (3x15.0 mL) y secado bajo vacío. Finalmente el sólido fue lavado exhaustivamente con éter de petróleo (3x15.0 mL) para eliminar posibles restos de trifenilfosfina, obteniéndose unos cristales de color verde pálido (712.0 mg, 15%).

**Síntesis del complejo triclorobis(trifenilfosfina) de hierro,  $(PPh_3)_2FeCl_3$ .**<sup>[193]</sup>  $FeCl_3$  anhidro (1.33 g, 8.22 mmoles) se pesó en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se disolvió en 40.0 mL de tolueno. A dicha disolución se añadió  $PPh_3$  (4.31 g, 16.44 mmoles) manteniendo una temperatura de -20 °C y en agitación magnética constante. La mezcla de reacción se mantuvo a dicha temperatura en agitación magnética constante durante 1 h. El producto cristalino de color negro fue lavado repetidas veces con tolueno (3x15.0 mL) y posteriormente secado bajo vacío, obteniéndose el compuesto final (4.85 g, 86%).

**Síntesis del complejo diclorobis(trifenilfosfina) de hierro,  $(PPh_3)_2FeCl_2$ .**<sup>[194]</sup>  $FeCl_2$  anhidro (1.36 g, 10.7 mmoles) y  $PPh_3$  (10.5 g, 40.0 mmoles) se pesaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL. Seguidamente, el matraz se adaptó a un refrigerante cerrado,

se purgó el sistema con corriente de nitrógeno y se añadieron 60.0 mL de benceno. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y en agitación magnética constante en un baño de silicona durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido obtenido fue lavado con benceno repetidas veces (3x15.0 mL) y posteriormente fue secado a 70 °C bajo vacío durante 6 h, obteniéndose como compuesto final un sólido marrón (4.56 g, 65%).

***Pruebas para el estudio catalítico con sales metálicas sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 5.1, entrada 6).*** FeCl<sub>3</sub> (6.4 mg, 0.04 mmoles) fue pesado en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente unos 2 minutos. Entonces, fue añadido estireno **1** (230.0 µL, 2.0 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética constante en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG donde fue añadido dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo, se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano y se midió el resultado por CG.

***Pruebas para el estudio catalítico con sales metálicas generando previamente in situ el catalizador (Tabla 5.1, entrada 17).*** FeCl<sub>3</sub> (6.4 mg, 0.04 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (48 mg, 0.12 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Pruebas para el estudio catalítico con complejos metálicos sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 5.2, entrada 2).*** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>-tolueno (2:1) aducto (31.5 mg, 0.02 mmoles) fue pesado en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente unos 2 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al de Tabla 5.1, entrada 6.

***Pruebas para el estudio catalítico con complejos metálicos generando previamente in situ el catalizador (Tabla 5.2, entrada 8).*** (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>FeCl<sub>3</sub> (68.6 mg, 0.1 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo. A partir de este punto el procedimiento fue análogo al de (Tabla 5.1, entrada 17).

**Estudio de la reutilizabilidad del catalizador de hierro(III) (Figura 5.1).**  $(\text{PPh}_3)_2\text{FeCl}_3$  (68.6 mg, 0.1 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, se añadió estireno **1** (115.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 20.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, donde se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. El catalizador precipitado se lavó repetidas veces con *n*-hexano (3x10.0 mL), se secó a vacío durante 15 horas y se volvió a utilizar en reacción recalculando las cantidades de estireno a partir del peso exacto obtenido de catalizador.

**Generalización de la reacción (Figura 5.2, compuesto 2).**  $\text{FeCl}_3$  (16.3 mg, 0.1 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 3.0 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fue añadido estireno **1** (230.0  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética constante en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se transvasó a un vaso de precipitados, añadiendo 10.0 mL de *n*-hexano para precipitar el catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, fue añadido dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. El líquido se filtró sobre Celite<sup>®</sup>, se lavó repetidas veces con hexano (3x10.0 mL) y los filtrados se purificaron por cromatografía de columna utilizando *n*-hexano como eluyente. Las fracciones de *n*-hexano obtenidas se reunieron y fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró el líquido a gravedad con un embudo cónico y los filtrados fueron concentrados bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo vacío obteniéndose como producto final 1,3-difenil-1-buteno **2** con aspecto de aceite amarillo (179.0 mg, 90%).

**Prueba con EtOTf para el estudio del mecanismo (Esquema 5.5).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fue añadido primero estireno **1** (150.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) y 5 min más tarde triflato de etilo (130.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un

baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 20.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, fue añadido dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Pruebas con *p*-trifluorometilestireno **12** para el estudio del mecanismo (Esquema 5.6).** FeCl<sub>3</sub> (1.6 mg, 0.01 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (12 mg, 0.03 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, fueron añadidos estireno **1** (150.0 µL, 1.0 mmol) y *p*-trifluorometilestireno **12** (30.2 µL, 0.2 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG donde fue añadido dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo, se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano y se midió el resultado por CG. En un procedimiento análogo al anterior, se añadieron *p*-trifluorometilestireno **12** (90.6 µL, 0.6 mmoles) y estireno **1** (30.0 µL, 0.2 mmoles).

**Experimentos *in situ* de espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F para el estudio del mecanismo (Figura 5.3).** FeCl<sub>3</sub> (3.2 mg, 0.02 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (24 mg, 0.06 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano-D<sub>8</sub>. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2 µm) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y 4-cloroestireno **13** (120.0 µL, 1.0 mmol) fue añadido, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. A diferentes tiempos de reacción (2 h y 16 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0 µL de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN <sup>19</sup>F. A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

### 3.2.3. Hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos catalizada por triflimida hierro(III)

*Pruebas para el estudio catalítico sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 6.1, Entrada 4).* FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente unos 2 minutos. Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0 μL, 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0 μL, 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG donde fue añadido dodecano (11.0 μL, 0.048 mmoles) como patrón externo, se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano y se midió el resultado por CG.

*Pruebas para el estudio catalítico generando previamente in situ el catalizador (Tabla 6.1, Entrada 9).* FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. A partir de este punto el procedimiento fue análogo al anterior.

*Pruebas para el estudio catalítico generando previamente in situ el catalizador y añadiendo inhibidor radicalario (Tabla 6.1, Entrada 11).* Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo 4-(*terc*-butil)catecol (41.6 mg, 0.25 mmoles) junto con los reactivos.

*Estudios cinéticos comparativos entre catalizadores conteniendo distintas funciones metálicas. (Figura 6.1, curvas A, B, D, E).* MCl<sub>n</sub> (donde n = 2-3, M = Fe<sup>3+</sup>, Ru<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Au<sup>3+</sup>; 0.2 mmol, 10% mol) y AgNTf<sub>2</sub> (0.4 ó 0.6 mmol, 20 ó 30% mol respectivamente) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 2.5 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 4-cloroestireno **13** (240.0 μL, 2.0 mmol) y tiofenol **14** (208.0 μL, 2.0 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 μL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudio cinético comparativo con Bi(OTf)<sub>3</sub> (Figura 6.1, curva C).** Bi(OTf)<sub>3</sub> (65.6 mg, 0.2 mmoles) fue pesado en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 2.5 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de este punto el procedimiento fue análogo al anterior.

**Estudio cinético para la triflimida de hierro(III) en ausencia de un inhibidor radicalario (Figura 6.3; curvas A y C).** FeCl<sub>3</sub> (24.0 mg, 0.15 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (180.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 2.5 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 4-cloroestireno **13** (180.0 µL, 1.5 mmol) y tiofenol **14** (156.0 µL, 1.5 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2 µm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudio cinético para la triflimida de hierro(III) en presencia de un inhibidor radicalario (Figura 6.3; curvas B y D).** Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo 4-(*terc*-butil)catecol (249.2 mg, 1.5 mmoles) junto con los reactivos.

**Estudio cinético sin catalizador (Figura 6.4).** Procedimiento análogo al de Figura 6.1, curvas A, B, D y E, pero sin adicionar catalizador alguno.

**Generalización de la reacción (Figura 6.5, compuesto 16).** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0 µL, 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0 µL, 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 µm) acoplado a una jeringa y los filtrados se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente. El producto retenido en la sílice fue extraído mediante agitación con 30.0 mL de Et<sub>2</sub>O a temperatura ambiente durante 15 minutos. El residuo fue filtrado a gravedad con un embudo cónico y los residuos de sílice fueron lavados repetidamente con Et<sub>2</sub>O (3x5.0 mL). Los filtrados

se reunieron, se concentraron bajo presión reducida y fueron secados bajo vacío obteniéndose como producto final 1-(4-clorofenil)etil fenil tioéter **16** con aspecto de aceite amarillo (52.0 mg, 83 %).

**Estudio de reactividad del 4-cloroestireno 13 con diferentes tiofenoles (Tabla 6.3, entrada 1).** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0 μL, 0.25 mmoles) y *p*-metoxitiofenol **37** (35.0 μL, 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 μL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudio de reactividad del tiofenol 14 con diferentes estirenos (Tabla 6.4, entrada 1).** Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo en este caso: 2-metilestireno **46** (30.0 μL, 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0 μL, 0.25 mmoles).

**Pruebas para el estudio del mecanismo.** Procedimiento análogo al de (Tabla 6.3, entrada 1) pero añadiendo en cada caso: Tiofenol **14** (26.0 μL, 0.25 mmoles, Esquema 6.4); 4-Cloroestireno **13** (30.0 μL, 0.25 mmoles) y disulfuro de difenilo **15** (28.0 mg, 0.125 mmoles, Tabla 6.5, entrada 2); Disulfuro de difenilo **15** (56.0 mg, 0.25 mmoles, Tabla 6.6, entrada 1); 4-Cloroestireno **13** (60.0 μL, 0.5 mmoles), disulfuro de difenilo **15** (28.0 mg, 0.125 mmoles) y *p*-metoxitiofenol **37** (35.0 μL, 0.25 mmoles, Esquema 6.5); 2,6-Di(*terc*-butil)piridina (17.0 μL, 0.075 mmoles), 4-cloroestireno **13** (30.0 μL, 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0 μL, 0.25 mmoles, Esquema 6.6).

### 3.2.4. Hidratación regioselectiva Markovnikov de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III)

*Pruebas para el estudio comparativo entre el cloruro y la triflimida de hierro(III) (Tabla 7.1, entrada 1).*  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 2 minutos. Entonces, fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 67 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

*Pruebas para el estudio comparativo entre el cloruro y la triflimida de hierro(III) bajo pequeña presión de oxígeno (Tabla 7.1, entrada 2).*  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL con manómetro de presión acoplado y se añadieron 0.5 mL de 1,2-dicloroetano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 2 minutos. Entonces, fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles), agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) y oxígeno (5 bares) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 67 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

*Pruebas para el estudio de disolventes (Tabla 7.1, entrada 5).*  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Pruebas para el estudio comparativo de catalizadores sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 7.2, entrada 1).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 2 minutos. Entonces, fueron añadidos fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Pruebas para el estudio comparativo de catalizadores generando previamente in situ el catalizador (Tabla 7.2, entrada 5).** Procedimiento análogo al de (Tabla 7.1, entrada 5) pero añadiendo como catalizador en este caso:  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgPF}_6$  (19.6 mg, 0.075 mmoles).

**Pruebas para el estudio comparativo entre las triflimidas de hierro(III) y oro(III) (Figura 7.1, A).**  $\text{FeCl}_3$  (24.0 mg, 0.15 mmoles) ó  $\text{AuCl}_3$  (45.5 mg, 0.15 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (180.0 mg, 0.45 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 5.0 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (168.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) y agua (84.0  $\mu\text{L}$ , 4.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Pruebas para el estudio comparativo entre las triflimidas de hierro(III) y oro(III) con la presencia de etilenglicol como aditivo sub-estequiométrico (Figura 7.1, B).** Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo en este caso etilenglicol (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) junto con los reactivos.

**Generalización de la reacción para alquinos terminales e internos simétricos (Tabla 7.3, compuesto 57).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 3 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la

precipitación del AgCl. Entonces, fenilacetileno **56** (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 20.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa, se tomó una alícuota que se trasladó a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. Los filtrados se concentraron bajo presión reducida y se secaron a vacío obteniéndose un residuo aceitoso. El análisis por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  del residuo obtenido dio como resultado acetofenona **57** (56.0 mg, 93%).

*Generalización de la reacción para alquinos internos asimétricos (Tabla 7.4, compuesto 83).*  $\text{FeCl}_3$  (16.0 mg, 0.1 mmol) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 3 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 1-fenil-1-propino **82** (63.2  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 95 °C durante 60 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 20.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa, se tomó una alícuota que se trasladó a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. Los filtrados se concentraron bajo presión reducida y se secaron a vacío obteniéndose un residuo aceitoso. El análisis por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  del residuo obtenido dio como resultado 1-fenil-1-propanona **83** (53.6 mg, 80%).

*Síntesis de 4-cloro-1-butino 92 (Esquema 7.2).* 3-Butinol **91** (3.02 mL, 40.0 mmoles) y piridina (256.0  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmoles) fueron añadidos en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo. Entonces, cloruro de tionilo (2.91 mL, 40.0 mmoles) fue añadido gota a gota durante 10 min, agitando ocasionalmente el matraz durante la adición. Cuando todo el cloruro de tionilo fue añadido, se adaptó a la boca del matraz un refrigerante y la mezcla se mantuvo bajo reflujo en un baño de silicona durante 30 min. Finalmente se realizó el montaje de destilación y se purificó la mezcla de reacción, obteniéndose 4-cloro-1-butino como un líquido amarillo (3.34 mL, 95%) en la fracción destilada cuando la temperatura alcanzó los 50 °C.<sup>[195, 196]</sup>

*Síntesis de 1-(4-clorobutiril)-4-fluorobenceno 94 (Esquema 7.2).*  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (140.4 mg, 0.2 mmoles) y  $\text{CuI}$  (76.2 mg, 0.2 mmoles) fueron pesados en un matraz de

fondo redondo de 25 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se purgó con N<sub>2</sub> dejando finalmente una atmósfera de N<sub>2</sub>. Entonces, THF anhidro (20.0 mL), Et<sub>3</sub>N (5.56 mL, 40.0 mmoles), 4-cloro-1-butino **92** (1.05 mg, 12.0 mmoles) y *p*-fluoroyodobenceno **93** (923.0 µL, 8.0 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 h. Se comprobó el avance de la reacción por capa fina y el líquido se filtró por gravedad y se lavó con diclorometano (3x10.0 mL) y los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo aceitoso de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente. Las fracciones de *n*-hexano obtenidas se reunieron y fueron secadas con MgSO<sub>4</sub> y se filtró el líquido a gravedad con un embudo cónico. A continuación, el líquido se concentró bajo presión reducida y, después de secar a vacío, se obtuvo como producto final 1-(4-clorobutiril)-4-fluorobenceno **94** con aspecto de aceite amarillo (750.0 mg, 51%).

**Síntesis de 4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1-butanona 95 (Esquema 7.2).** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 25 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 5.0 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 1-(4-clorobutiril)-4-fluorobenceno **94** (430.0 µL, 2.6 mmoles) y agua (140.0 µL, 7.8 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 95 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se comprobó el avance de la reacción por capa fina y se añadieron 60.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y el líquido se filtró por gravedad. Los filtrados se concentraron a presión reducida y el residuo aceitoso de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna usando la mezcla (*n*-hexano:AcOEt / 80:20) como eluyente. Las fracciones obtenidas se reunieron y fueron secadas con MgSO<sub>4</sub> y se filtró el líquido a gravedad con un embudo cónico. A continuación, el líquido se concentró bajo presión reducida y, después de secar a vacío, se obtuvo como producto final 4-cloro-1-(4-fluorofenil)-1-butanona **95** con aspecto de aceite amarillo (406.0 mg, 85%).

**Síntesis de Haloperidol 98 (Esquema 7.2).** 4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1-butanona **95** (150.0 mg, 0.75 mmoles), 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina **96** (321.0 mg, 1.5 mmoles) y KI (2.0 mg, 0.015 mmoles) se pesaron en un vial cilíndrico de 10 mL. Se adaptó un séptum a la boca del vial, se añadieron 3.0 mL de tolueno anhidro y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 125 °C durante 25 h. Una vez transcurrido este tiempo, se comprobó el avance de la reacción por capa fina y la mezcla de reacción se lavó con AcOEt (3x10.0 mL) y el líquido se filtró por gravedad. Los filtrados se concentraron a presión reducida y el residuo aceitoso de color marrón resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando la mezcla (AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH / 95:5:1) como eluyente. Las fracciones

obtenidas se reunieron y fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró el líquido a gravedad con un embudo cónico. A continuación, el líquido se concentró bajo presión reducida y, después de secar a vacío, se obtuvo como producto final Haloperidol **98** con aspecto de sólido blanco (168.0 mg, 60%).

**Síntesis de Melperona 99 (Esquema 7.2).** Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo como amina en este caso 4-metilpiperidina **97** (280.0  $\mu\text{L}$ , 1,5 mmol) y obteniéndose como producto final Melperona **99** con aspecto de sólido blanco (171.0 mg, 86%).

**Estudio de la reutilizabilidad del sistema  $\text{OPPh}_3/\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 7.2, A).**  $\text{FeCl}_3$  (16.0 mg, 0.1 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) y  $\text{OPPh}_3$  (55.6 mg, 0.2 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 100 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 20.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, donde se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. El catalizador precipitado se lavó repetidas veces con *n*-hexano (3x10.0 mL), se secó a vacío durante 15 horas y se volvió a utilizar en reacción recalculando las cantidades de reactivos a partir del peso exacto obtenido de catalizador.

**Estudio de la reutilizabilidad del sistema  $\text{OPPh}_3/\text{HNTf}_2$  (Figura 7.2, B).**  $\text{HNTf}_2$  (88.8 mg, 0.3 mmoles) y  $\text{OPPh}_3$  (55.6 mg, 0.2 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética constante a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Estudio de la reutilizabilidad del sistema  $(\text{PPh}_3)_2\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 7.2, C).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.2, A) pero añadiendo como catalizador en este caso:  $(\text{PPh}_3)_2\text{FeCl}_3$  (68.6 mg, 0.1 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles).

**Estudio de la reutilizabilidad del sistema  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 7.2, D).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.2, A) pero sin añadir en este caso  $\text{OPPh}_3$ .

**Estudio de la reutilizabilidad del sistema HNTf<sub>2</sub> (Figura 7.2, E).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.2, B) pero sin añadir en este caso OPPh<sub>3</sub> y con HNTf<sub>2</sub> (14.8 mg, 0.05 mmoles).

**Estudios cinéticos a diferentes temperaturas para Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (Figura 7.3).** FeCl<sub>3</sub> (24.0 mg, 0.15 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (180.0 mg, 0.45 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 4.0 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, fenilacetileno **56** (168.0 µL, 1.5 mmoles) y agua (81.0 µL, 4.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 60, 80, 100 ó 120 ° C en cada caso durante 20 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2 µm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudios cinéticos a diferentes temperaturas para HNTf<sub>2</sub> (Figura 7.5).** HNTf<sub>2</sub> (44.2 mg, 0.15 mmoles) fue pesado en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 4.0 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Estudios cinéticos con diferentes cantidades de catalizador para Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (Figura 7.7).** FeCl<sub>3</sub> (144.0 mg, 0.9 mmoles (60% mol); 108.0 mg, 0.675 mmoles (45% mol); 72.0 mg, 0.45 mmoles (30% mol); 48.0 mg, 0.3 mmoles (20% mol); 24.0 mg, 0.15 mmoles (10% mol); 8.0 mg, 0.05 mmoles (3.33% mol)) y AgNTf<sub>2</sub> (1080.0 mg, 2.7 mmoles; 810.0 mg, 2.025 mmoles; 540.0 mg, 1.35 mmoles, 360.0 mg, 0.9 mmoles; 180.0 mg, 0.45 mmoles; 60.0 mg, 0.15 mmoles) en cada caso fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 4.0 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, fenilacetileno **56** (168.0 µL, 1.5 mmoles) y agua (81.0 µL, 4.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C en cada caso durante 20 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2 µm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0 µL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudios cinéticos con diferentes cantidades de catalizador para  $\text{HNTf}_2$  (Figura 7.9).**  $\text{HNTf}_2$  (266.4 mg, 0.9 mmoles (60% mol); 133.2 mg, 0.45 mmoles (30% mol); 88.8 mg, 0.3 mmoles (20% mol); 44.4 mg, 0.15 mmoles (10% mol); 22.2 mg, 0.075 mmoles (5% mol)) en cada caso fue pesado en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 4.0 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Estudios cinéticos con el sistema  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3/\text{HNTf}_2$  (Figura 7.11, curva A).**  $\text{FeCl}_3$  (24.0 mg, 0.15 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (180.0 mg, 0.45 mmoles) y  $\text{HNTf}_2$  (44.4 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz, se añadieron 4.0 mL de 1,4-dioxano anhidro y la mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (168.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) y agua (81.0  $\mu\text{L}$ , 4.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C en cada caso durante 20 h. Periódicamente se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción que fueron diluidas con 1.0 mL de *n*-hexano, la mezcla se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Estudios cinéticos con el sistema  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 7.11, curva B).** Procedimiento análogo al anterior pero sin añadir  $\text{HNTf}_2$ .

**Estudios cinéticos con el sistema  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3/[\text{Emim}]\text{NTf}_2$  (Figura 7.11, curva C).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.11, curva A) pero añadiendo como catalizador:  $\text{FeCl}_3$  (24.0 mg, 0.15 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (180.0 mg, 0.45 mmoles) y  $[\text{Emim}]\text{NTf}_2$  (60.5 mg, 0.15 mmoles).

**Estudios cinéticos con el sistema  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3/\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$  (Figura 7.11, curva D).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.11, curva A) pero añadiendo como catalizador:  $\text{FeCl}_3$  (24.0 mg, 0.15 mmoles),  $\text{ZnCl}_2$  (20.5 mg, 0.15 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (300.0 mg, 0.75 mmoles).

**Estudios cinéticos con el sistema  $HNTf_2$  (Figura 7.11, curva E).** Procedimiento análogo al de (Figura 7.11, curva A) pero añadiendo como catalizador solo  $HNTf_2$  (44.4 mg, 0.15 mmoles).

**Experimentos in situ de espectroscopia  $^{19}F$ -RMN para el catalizador  $Fe(NTf_2)_3$  (Figura 7.13, Reacción A).**  $FeCl_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $AgNTf_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $D_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $AgCl$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu m$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron fenilacetileno **56** (56.0  $\mu L$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu L$ , 1.5 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. A diferentes tiempos de reacción (3 h y 15 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu L$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}F$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu L$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia  $^{19}F$ -RMN para el sistema  $OPPh_3/Fe(NTf_2)_3$  (Figura 7.13, Reacción B).** Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo como catalizador:  $FeCl_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles),  $AgNTf_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) y  $OPPh_3$  (55.6 mg, 0.2 mmoles).

**Pruebas para el estudio del mecanismo (Esquema 7.3).**  $FeCl_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $AgNTf_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $AgCl$ . Entonces, 2,6-di(*terc*-butil)piridina (17.0  $\mu L$ , 0.075 mmoles), fenilacetileno **56** (28.0  $\mu L$ , 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu L$ , 0.75 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu m$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu L$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

### 3.2.5. Estudio catalítico comparativo entre triflimidas de hierro(III), oro(I) y triflimida en reacciones de hidroadición de alquenos y alquinos

Para las pruebas catalíticas de reacción el cloruro de plata no se elimina del medio pero para los experimentos *in situ* de espectroscopia RMN el cloruro de plata es eliminado por filtrado con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa, para luego seguir trabajando con el análisis de la mezcla de reacción.

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la adición de diferentes nucleófilos sobre  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.1).*  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.0 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y fue añadido 0.2 mmoles del correspondiente nucleófilo (agua, anilina, fenol, tiofenol) en cada caso y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se trasladó a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$ .

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la adición de agua sobre  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.2).*  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (39.3 mg, 0.025 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.0 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 2 minutos. Entonces se añadió agua (3.6  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se trasladó a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . La misma disolución se transvasó a un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a una temperatura de 80  $^\circ\text{C}$  durante 3 h. De nuevo, la mezcla de reacción se trasladó a un tubo de RMN y se volvió a analizar mediante espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$ .

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la adición de agua y 1-fenil-1-propino **82** sobre  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.2).* Procedimiento análogo al anterior pero añadiendo además 1-fenil-1-propino **82** (63.2  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles).

*Hidratación de 1-fenil-1-propino **82** generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción A).*  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15

mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 1-fenil-1-propino **82** (31.3  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidratación de 1-fenil-1-propino 82 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción A).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de este punto el procedimiento fue análogo al anterior.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la hidratación de 1-fenil-1-butino 84 catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.4).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y 1-fenil-1-butino **84** (72.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) fueron añadidos, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 120 °C durante 24 h. A diferentes tiempos de reacción (2 h y 24 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$  para la hidratación de 1-fenil-1-butino 84 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figuras 8.5 y 8.6).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (39.2 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de este punto el procedimiento fue análogo al anterior.

**Síntesis de  $^{15}\text{N}$ -bencilsulfonamida 103 (Esquema 8.2).**<sup>[135]</sup> A una disolución formada por  $^{15}\text{N}$ -bencilamina **102** (776.5  $\mu\text{L}$ , 7.1 mmoles) y 70 mL de diclorometano anhidro en un matraz seco de fondo redondo de 250 mL, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (2.46 mL, 14.18 mmoles) fue añadida bajo atmosfera de nitrógeno. Se adaptó un séptum al matraz y la mezcla de reacción fue enfriada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  utilizando un baño de nieve carbónica disuelta en acetona. Posteriormente, anhídrido tríflico (5.0 g, 17.73 mmoles) fue añadido gota a gota, manteniendo una agitación magnética. La mezcla de reacción fue atemperada durante 1 h hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dejó 1 h adicional a esta temperatura bajo agitación magnética. Seguidamente, 20 mL de HCl (3 %) fueron añadidos, las fases acuosas fueron extraídas varias veces con diclorometano y las fases orgánicas fueron secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se filtró el líquido a gravedad y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se puso en reflujo de pentano (10 mL) y posteriormente se recogieron las aguas de pentano, repitiendo esta operación por triplicado. La evaporación bajo presión reducida de las fracciones de pentano dieron como producto final un sólido de color marrón pálido (2.17 g, 83%).

**Síntesis de  $^{15}\text{N}$ -triflimida de plata(I) 104 (Esquema 8.2).**<sup>[135]</sup>  $^{15}\text{N}$ -bencilsulfonamida (1.19 g, 3.20 mmoles) se disolvió en 16 mL de etanol en un matraz de 100 mL. Se adaptó un séptum a la boca del matraz y la mezcla se mantuvo en agitación magnética durante 8 h. Posteriormente los residuos volátiles fueron evaporados a  $60\text{ }^\circ\text{C}$  bajo presión reducida y el residuo aceitoso obtenido fue disuelto en 25 mL de tolueno seco. Entonces, óxido de plata(I) (0.371 g, 1.6 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo en un baño de silicona y en la oscuridad durante 3 h, hasta observar la completa disolución del sólido. Seguidamente, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite<sup>®</sup> y se concentró bajo presión reducida a 1/3 del volumen inicial. Finalmente, se añadió una cierta cantidad de pentano, observando la precipitación de un sólido amarillo higroscópico (0.87 g, 70%).

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$  para la hidratación de 1-fenil-1-butino 84 catalizada por  $\text{Fe}(^{15}\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.8).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y 1-fenil-1-butino **84** (72.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y agua (28.0  $\mu\text{L}$ , 1.5 mmoles) fueron añadidos, y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de  $120\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h. A diferentes tiempos de reacción (30 min y 20 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN y se analizó mediante espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió

dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$  para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** catalizada por  $\text{PPh}_3\text{Au}^{15}\text{NTf}_2$  (Figura 8.9).** Procedimiento análogo al anterior pero usando como catalizador:  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$  (24.7 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$  (20.0 mg, 0.05 mmoles).

**Dihidrotiolación de fenilacetilenos generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción B y C).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) ó 1-fenil-1-butino **84** (72.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) fueron añadidos en cada caso, y benceno-1,2-ditioil **105** (46.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles), y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió *n*-hexano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de DCM, midiendo el resultado por CG.

**Dihidrotiolación de fenilacetilenos sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción B y C).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la dihidrotiolación de fenilacetileno **56** catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.10):**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (56.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) y benceno-1,2-ditioil **105** (46.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a una temperatura de 80 °C durante 24 h. A diferentes tiempos de reacción (15 min, 75 min y 20 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se

añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la dihidrotiolación de fenilacetileno 56 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.11).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Generalización de la reacción de dihidrotiolación para varios alquinos (Tabla 8.1, entrada 1).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 2.0 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno (112.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) y benceno-1,2-ditioil **105** (92.0  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80  $^\circ\text{C}$  durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) fue añadido como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG. La mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se purificaron por cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente. El producto retenido en la sílice fue extraído mediante agitación con 30.0 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  a temperatura ambiente durante 15 minutos. El residuo fue filtrado a gravedad con un embudo cónico y los residuos de sílice fueron lavados repetidamente con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x5.0 mL). Los filtrados se reunieron, se concentraron bajo presión reducida y fueron secados bajo vacío obteniéndose como producto final 2-metil-2-fenilbenzo[*d*]-[1,3]-ditioil **106** con aspecto de sólido blanco (158.8 mg, 65%).

**Hidroarilación de fenilacetileno 56 generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción D).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y mesitileno **112** (348.0  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial

de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidroarilación de fenilacetileno 56 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.3, Reacción D).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la hidroarilación de fenilacetileno 56 catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.12).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM- $\text{D}_2$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, fenilacetileno **56** (28.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y mesitileno **112** (348.0  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 h. A diferentes tiempos de reacción (tiempo inicial y 14 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$  para la hidroarilación de fenilacetileno 56 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figuras 8.13 y 8.14).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM- $\text{D}_2$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Hidroalcoxilación de 1,2-difenilacetileno 78 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.2, entrada 1).**  $\text{FeCl}_3$  (2.0 mg, 0.0125 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (15.0 mg, 0.0375 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, 1,2-difenilacetileno **78** (44.5 mg, 0.25 mmoles) y butanol anhidro **114** (45.7  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los

filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidroalcoxilación de 1,2-difenilacetileno 78 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.2, entrada 2).***  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (9.8 mg, 0.00625 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Hidroaminación de 1-octino 72 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.3, entrada 1).***  $\text{FeCl}_3$  (2.0 mg, 0.0125 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (15.0 mg, 0.0375 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, 1-octino **72** (45.0  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmoles) y *p*-toluidina **116** (26.8 mg, 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo bajo nitrógeno en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de DCM para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de DCM, midiendo el resultado por CG.

***Hidroaminación de 1-octino 72 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.3, entrada 2).***  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (9.8 mg, 0.00625 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de DCM anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Síntesis de 4-(4-fluorofenil)-3-butinol 118 (Tabla 8.4).***  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (220.0 mg, 0.31 mmoles) y  $\text{CuI}$  (100.0 mg, 0.26 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 250 mL y el matraz se tapó con un séptum de goma y un globo de nitrógeno se acopló con una aguja. Entonces 50.0 mL de 1,4-dioxano, *p*-fluoroyodobenceno **93** (5.76 mL, 50.0 mmoles), 3-butinol **91** (4.52 mL, 60.0 mmol) y 4-metilpiperidina (29.5 mL, 250 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a una temperatura de 90  $^\circ\text{C}$  durante 20 h. Se comprobó el avance de la reacción por capa fina y después del enfriamiento (la sal de amonio se puede observar en forma de cristales) se añadió  $\text{Et}_2\text{O}$  (150.0 mL) y la mezcla se agitó durante unos pocos minutos, el líquido se filtró por gravedad y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x10.0 mL) y los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo aceitoso de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando las mezclas (*n*-hexano:AcOEt / 75:25

y 50:50 progresivamente) como eluyentes. Las fracciones obtenidas se reunieron y fueron secadas con  $\text{MgSO}_4$  y se filtró el líquido a gravedad con un embudo cónico. A continuación, el líquido se concentró bajo presión reducida y, después de secar a vacío, se obtuvo como producto final 4-(4-fluorofenil)-3-butinol **118** con aspecto de líquido marrón (7.3 g, 89%).

**Hidroalcoxilación intramolecular de 4-(4-fluorofenil)-3-butinol 118 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.4, entrada 1).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, 4-(4-fluorofenil)-3-butinol **118** (41.0 mg, 0.25 mmoles) y agua (14.0  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidroalcoxilación intramolecular de 4-(4-fluorofenil)-3-butinol 118 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.4, entrada 2).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (1.96 mg, 0.00125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción A).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción A).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.16).**  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL y se adaptó un séptum a la boca del vial. Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) y tiofenol **14** (26.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 24 h. A diferentes tiempos de reacción (30 min y 16 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$  para la hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.17).** Procedimiento análogo al anterior pero usando como catalizador  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles).

**Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.18).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al de Figura 8.16.

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$  para la hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{Au}^{15}\text{NTf}_2$  (Figuras 8.19).* Procedimiento análogo al de Figura 8.16 pero usando como catalizador:  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$  (24.7 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$  (20.0 mg, 0.05 mmoles).

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{31}\text{P}$  para la hidrotiolación de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.20).*  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al de Figura 8.16.

*Dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno 13 generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción B).*  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adaptó un séptum a la boca del matraz y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadieron 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y se tomó una alícuota de la reacción en un vial de CG, fue añadido dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

*Dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno 13 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción B).*  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno 13 catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.21).*  $\text{FeCl}_3$  (3.2 mg, 0.02 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (24 mg, 0.06 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial, 4-cloroestireno **13** (120.0  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de

silicona a una temperatura de 80 °C durante 18 h. A diferentes tiempos de reacción (2 h y 16 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno **13** catalizada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.22).*  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (15.7 mg, 0.01 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 1.5 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

*Hidroetnilación de norborneno **121** generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción C).*  $\text{FeCl}_3$  (16.0 mg, 0.1 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,2-DCE anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, norborneno **121** (96.0 mg, 1.0 mmol) y fenilacetileno **56** (451.0  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo bajo globo de  $\text{N}_2$  en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 160 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

*Hidroetnilación de norborneno **121** sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción C).*  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (78.4 mg, 0.05 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,2-DCE anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

*Experimentos in situ de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la hidroetnilación de norborneno **121** catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 8.23).*  $\text{FeCl}_3$  (16.0 mg, 0.1 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadió 1.0 mL de 1,4-dioxano- $\text{D}_8$ . La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$  que se eliminó por filtración con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa. Los filtrados se colocaron en un vial de 2 mL y norborneno **121**

(96.0 mg, 1.0 mmol) y fenilacetileno **56** (451.0  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmoles) fueron añadidos, se adaptó un séptum a la boca del vial y la mezcla de reacción se mantuvo bajo globo de  $\text{N}_2$  en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 160 h. A diferentes tiempos de reacción (85 h y 160 h) se trasladó la mezcla de reacción a un tubo de RMN, se añadieron 20.0  $\mu\text{L}$  de fluorobenceno como patrón interno y se analizó mediante espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$ . A estos mismos tiempos de reacción se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción en un vial de CG, se añadió dodecano (11.0  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidroaminación de norborneno 121 generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción D).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles) y *p*-toluensulfonamida (85.6 mg, 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

**Hidroaminación de norborneno 121 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción D).**  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (39.2 mg, 0.025 mmoles) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,2-DCE anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

**Hidrocarboxilación de norborneno 121 generando previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción E).**  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles) y  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del  $\text{AgCl}$ . Entonces, norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles) y ácido *p*-metoxibenzoico (76.0 mg, 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de  $80\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2  $\mu\text{m}$ ) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11  $\mu\text{L}$ , 0.048

mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidrocarboxilación de norborneno 121 sin generar previamente in situ el catalizador (Figura 8.15, Reacción E).*** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>-tolueno (2:1) aducto (39.2 mg, 0.0125 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Hidroarilación de 4-cloroestireno 13 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.5, entrada 1).*** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de *o*-xileno **125**. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, 4-cloroestireno **13** (30.0 μL, 0.25 mmoles) fue añadido y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 80 °C durante 20 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11 μL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidroarilación de 4-cloroestireno 13 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.5, entrada 2).*** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>-tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de *o*-xileno. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Hidroamidación de estireno 1 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.6, entrada 1).*** FeCl<sub>3</sub> (8.0 mg, 0.05 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (60.0 mg, 0.15 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, estireno **1** (57.8 μL, 0.5 mmoles) y benzamida **127** (60.6 mg, 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo bajo globo de N<sub>2</sub> en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 100 °C durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11 μL, 0.048

mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidroamidación de estireno 1 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.6, entrada 2).*** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>-tolueno (2:1) aducto (39.2 mg, 0.025 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Hidroalcoxilación de norborneno 121 con fenol 129 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.7, entrada 1).*** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de 1,4-dioxano anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles) y fenol **129** (47.5 mg, 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 60 °C durante 4 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió dodecano (11 μL, 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidroalcoxilación de norborneno 121 con fenol 129 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.7, entrada 2).*** PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>-tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de tolueno anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

***Hidroalcoxilación de norborneno 121 con fenetilalcohol 131 generando previamente in situ el catalizador (Tabla 8.8, entrada 1).*** FeCl<sub>3</sub> (4.0 mg, 0.025 mmoles) y AgNTf<sub>2</sub> (30.0 mg, 0.075 mmoles) fueron pesados en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de tolueno anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta observarse la precipitación del AgCl. Entonces, norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles) y fenetilalcohol **131** (61.0 μL, 0.5 mmoles) fueron añadidos y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación magnética en un baño de silicona a una temperatura de 70 °C durante 10 h. Una vez transcurrido este tiempo, se añadió 1.0 mL de *n*-hexano para conseguir la precipitación del catalizador y la mezcla final se filtró con un filtro de PTFE (0.2 μm) acoplado a una jeringa y los filtrados se trasladaron a un vial de CG, se añadió

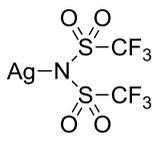
dodecano (11  $\mu\text{L}$ , 0.048 mmoles) como patrón externo y se diluyó con 1.0 mL de *n*-hexano, midiendo el resultado por CG.

***Hidroalcoxilación de norborneno 121 con fenetilalcohol 131 sin generar previamente in situ el catalizador (Tabla 8.8, entrada 2).***  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto (19.6 mg, 0.0125 mmol) fue pesado en un vial de 2 mL, se adaptó un séptum a la boca del vial y se añadieron 0.5 mL de tolueno anhidro. La mezcla se mantuvo en agitación magnética a temperatura ambiente durante 5 minutos. A partir de aquí el procedimiento fue análogo al anterior.

### 3.3. Caracterización general de compuestos

#### 3.3.1. Dimerización regioselectiva “cabeza-cola” de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III)

##### Triflimida de plata(I)<sup>[108]</sup>



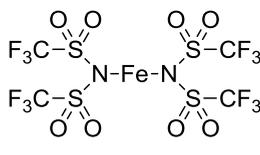
Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1351 ( $\text{SO}_2$ , m), 1332 ( $\text{SO}_2$ , i), 1199 ( $\text{CF}_3$ , i), 1137 ( $\text{SO}_2$ , i), 1054 (S-N-S, d), 795 (C-S, m), 740 ( $\text{CF}_3$ , m), 642 (S-N-S, m), 609 ( $\text{SO}_2$ , m), 596 ( $\text{SO}_2$ , m), 575 ( $\text{CF}_3$ , m), 516 ( $\text{CF}_3$ , m).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  (1,4-dioxano- $\text{D}_8$ ;  $\delta$ , ppm): -77.16 (s,  $\text{CF}_3$ ).

**Análisis Elemental** (calculado para  $\text{C}_2\text{AgF}_6\text{NO}_4\text{S}_2$ : C, 6.19; N, 3.61; S, 16.53) encontrado: C, 6.21; N, 3.58; S, 16.63.

##### Triflimida de hierro(II)<sup>[191]</sup>



Aspecto: sólido marrón.

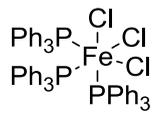
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1630 (d), 1352 ( $\text{SO}_2$ , m), 1332 ( $\text{SO}_2$ , i), 1199 ( $\text{CF}_3$ , mi), 1141 ( $\text{SO}_2$ , i), 1057 (S-N-S, m), 797 (C-S, m), 742 ( $\text{CF}_3$ , d), 645 (S-N-S, m), 597 ( $\text{SO}_2$ , m), 573 ( $\text{CF}_3$ , m), 517 ( $\text{CF}_3$ , m).

**RMN  $^{19}\text{F}$**  (1,4-dioxano- $\text{D}_8$ ;  $\delta$ , ppm): -57.70 (s,  $\text{CF}_3$ ).

**Análisis Elemental** (calculado para  $\text{C}_4\text{F}_{12}\text{FeN}_2\text{O}_8\text{S}_4$ : C, 7.80; N, 4.55; S, 20.82) encontrado: C, 7.36; N, 4.29; S, 19.63.

**Análisis del porcentaje en peso de hierro** por espectrofotometría de absorción atómica (calculado para  $\text{C}_4\text{F}_{12}\text{FeN}_2\text{O}_8\text{S}_4$ : Fe, 9.06) encontrado: Fe, 11.00.

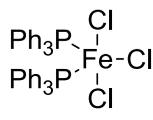
**Triclorotris(trifenilfosfina) de hierro**<sup>[192]</sup>



Aspecto: sólido verde pálido.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2000-1600 (d, sobretonos), 1481 (d), 1439 (i), 1122 (mi), 1079 (i), 752 (P-C, d), 725 (P-C, i), 738 (P-C, m), 678 (m), 536 (mi).

**Triclorobis(trifenilfosfina) de hierro**<sup>[193]</sup>



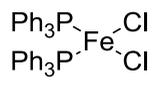
Aspecto: sólido negro.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2000-1600 (d, sobretonos), 1483 (d), 1437 (i), 1122 (mi), 1082 (i), 754 (P-C, d), 727 (P-C, i), 740 (P-C, m), 690 (m), 536 (mi), 400 (d).

**RMN  $^{31}\text{P}$  en estado sólido** ( $\delta$ , ppm): 336.

**Análisis Elemental** (calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_3\text{FeP}_2$ : C, 63.0; H, 4.4) encontrado: C, 62.5; H, 3.9.

**Diclorobis(trifenilfosfina) de hierro**<sup>[194]</sup>

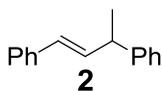


Aspecto: sólido pardo.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2000-1600 (d, sobretonos), 1437 (i), 1147 (i), 1120 (mi), 724 (P-C, i), 691 (i), 540 (mi).

**Análisis Elemental** (calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FeP}_2$ : C, 66.4, H, 4.7) encontrado: C, 65.8; H, 4.4.

**1,3-Difenil-1-buteno**<sup>[197]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.45. Aspecto: aceite amarillo.

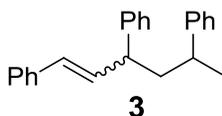
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 (d, =C-H), 3024 (i, =C-H), 2962 (i,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H), 2919 (d), 1597 (m, C=C), 1493 (i), 1450 ( $\text{CH}_3$ , i), 964 (i).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  208), picos mayoritarios encontrados: 208 (100 %), 193 (100 %), 178 (71 %), 165 (17 %), 152 (9 %), 130 (41 %), 115 (100 %), 103 (11 %), 91 (57 %), 77 (20 %), 65 (11 %), 51 (11 %), 39 (8 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.52-7.25 (10C-H arom, mult), 6.52 (C-H, dd,  $J = 15.3, 0.5$ ), 6.46 (C-H, dd,  $J = 15.3, 0.8$ ), 3.74 (C-H, mult), 1.57 ( $\text{CH}_3$ , dd,  $J = 7.0, 0.8$ ).

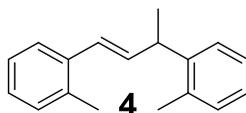
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 145.6 (C), 137.5 (C), 135.2 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (4xCH), 127.3 (2xCH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (2xCH), 42.5 (CH), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**1,3,5-Trifenil-1-hexeno**<sup>[197]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  312), picos mayoritarios encontrados: 312 (8 %), 207 (100 %), 193 (10 %), 178 (7 %), 165 (4 %), 129 (45 %), 106 (7 %), 91 (43 %), 77 (4 %).

**1,3-Di(2-metilfenil)-1-buteno**<sup>[198]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.40. Aspecto: aceite amarillo.

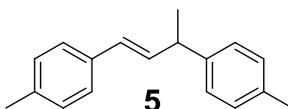
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062 (d, =C-H), 3016 (m, =C-H), 2958 (i,  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ -H), 2866 (d), 1597 (d, C=C), 1454 ( $\text{CH}_3$ , i), 1373 (d), 1018 (d), 968 (m), 752 (mi).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  236), picos mayoritarios encontrados: 236 (70 %), 221 (100 %), 206 (5 %), 191 (3 %), 165 (2 %), 143 (5 %), 129 (73 %), 105 (6 %), 91 (3 %), 77 (2 %), 65 (2 %), 28 (8 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.34-6.9 (8C-H arom, mult), 6.49 (C-H, d,  $J = 15.6$ ), 6.13 (C-H, ddq,  $J = 15.6, 6.9, 0.7$ ), 3.80 (C-H, quint,  $J = 6.9, 6.9$ ), 2.30 ( $\text{CH}_3$ , s), 2.20 ( $\text{CH}_3$ , s), 1.38 ( $\text{CH}_3$ , dd,  $J = 6.9, 0.7$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 143.6 (C), 136.8 (C), 136.3 (CH), 135.6 (C), 135.0 (C), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (2xCH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 38.37 (CH), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1,3-Di(4-metilfenil)-1-buteno

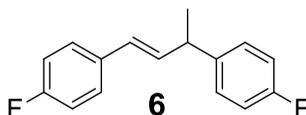


El crudo de la reacción no se purificó por cromatografía en columna.

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  236), picos mayoritarios encontrados: 236 (70 %), 221 (100 %), 206 (5 %), 191 (3 %), 165 (2 %), 143 (5 %), 129 (73 %), 105 (6 %), 91 (3 %), 77 (2 %), 65 (2 %), 28 (8 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.24-7.02 (8C-H arom, mult), 6.36 (C-H, dd,  $J = 15.4, 0.6$ ), 6.28 (1H, ddq,  $J = 15.4, 7.0, 0.9$ ), 3.61 (C-H, mult), 2.21 (2 $\text{CH}_3$ , s), 1.40 ( $\text{CH}_3$ , dd,  $J = 7.0, 0.9$ ).

### 1,3-Di(4-fluorofenil)-1-buteno<sup>[198]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.32. Aspecto: aceite amarillo.

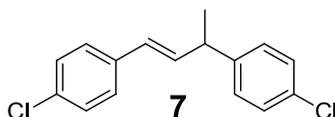
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035 (m, =C-H), 2958 (i,  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2919 (i), 2854 (m), 1882 (s), 1600 (i, C=C), 1508 (mi), 1322 (m), 1226 (mi, C-F), 1157 (i, C-F), 1118 (i, C-F), 1018 (d), 968 (m).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  244), picos mayoritarios encontrados: 244 (64 %), 229 (100 %), 214 (17 %), 201 (4 %), 133 (33 %), 109 (14 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.30-6.95 (8C-H arom, mult), 6.35 (C-H, d,  $J = 15.8$ ), 6.08-6.19 (C-H, dd,  $J = 15.8, 6.8$ ), 3.61 (C-H, mult), 1.40 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 163.0 (C, d,  $J_{\text{C-F}}^1 = 254.7$ ), 160.0 (C, d,  $J_{\text{C-F}}^1 = 254.5$ ), 141.0 (C), 135.0 (CH), 134.0 (C), 128.0 (3xCH), 127.0 (2xCH), 118.0 (4xCH), 42.10 (CH), 22.05 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1,3-Di(4-clorofenil)-1-buteno



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.55. Aspecto: sólido blanco.

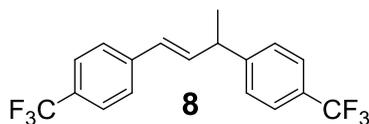
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3024 (d, =C-H), 2970 (mi,  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2870 (i), 1589 (mi, C=C), 1404 (d), 1092 (i), 1011 (m), 964 (m), 814 (i, C-Cl).

**GC/MS ( $m/z$ ,  $\text{M}^+$  277),** picos mayoritarios encontrados: 276 (39 %), 261 (57 %), 241 (100 %), 226 (43 %), 191 (33 %), 163 (14 %), 149 (43 %), 125 (26 %), 101 (12 %), 77 (9 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.20 (2C-H arom, dt,  $J = 7.9, 2.0$ ), 7.17 (2C-H arom, dt,  $J = 7.9, 2.0$ ), 7.09 (4C-H arom, dt,  $J = 7.9, 2.0$ ), 6.36 (C-H, d,  $J = 15.7, 4.7$ ), 6.28 (C-H, d,  $J = 15.7$ ), 3.61 (C-H, qd,  $J = 7.1, 4.7$ ), 1.40 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 143.7 (C), 135.8 (C), 135.3 (2xCH), 132.7 (C), 131.9 (C), 128.6 (4xCH), 127.7 (CH), 127.3 (3xCH), 41.9 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1,3-Di(4-trifluorometilfenil)-1-buteno



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.38. Aspecto: aceite amarillo.

**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3055 (d, =C-H), 2985 (d,  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2920 (d), 1527 (d, C=C), 1323 (d), 1265 (i), 1122 (d), 744 ( $\text{CF}_3$ , mi).

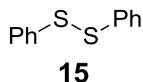
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  344), picos mayoritarios encontrados: 344 (39 %), 329 (38 %), 314 (4 %), 275 (100 %), 260 (14 %), 197 (10 %), 183 (56 %), 172 (2 %), 159 (31 %), 129 (10 %), 109 (6 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.59 (2C-*H* arom, dd,  $J = 7.9, 0.6$ ), 7.55 (2C-*H* arom, dd,  $J = 8.1, 0.7$ ), 7.45 (2C-*H* arom, dd,  $J = 8.7, 0.6$ ), 7.39 (2C-*H* arom, dd,  $J = 8.1, 0.5$ ), 6.46 (2C-*H*, mult), 3.74 (C-*H*, qdd,  $J = 6.9, 2.7, 2.7$ ), 1.51 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 6.9$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 149.1 (C), 140.7 (C), 136.8 (CH), 128.7 (2xC, q,  $J^2_{\text{C-F}} = 30.2$ ), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 126.3 (2xCH), 125.5 (4xCH, quint,  $J^3_{\text{C-F}} = 3.7$ ), 124.2 (2xCF<sub>3</sub>, q,  $J^1_{\text{C-F}} = 272.0$ ), 42.5 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ).

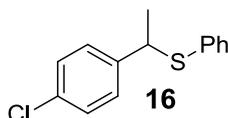
### 3.3.2. Hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos catalizada por triflimida de hierro(III)

#### Disulfuro de difenilo<sup>[199]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  218), picos mayoritarios encontrados: 218 (100 %), 185 (19 %), 154 (20 %), 109 (56 %), 65 (14 %).

#### 1-(4-Clorofenil)etil fenil tioéter<sup>[200]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.48. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3073 (m, arC-H), 3058 (m, arC-H), 2968 (m, C-H), 2924 (m, C-H), 2864 (m, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1490 (mi, arC-C), 1479 (m, arC-C), 1439 (d, -CH<sub>3</sub>), 1093 (mi, arC-Cl), 828 (vi), 791 (m), 690 (m, C-S).

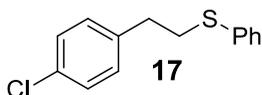
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  248), picos mayoritarios encontrados: 248 (46 %), 233 (2%), 197 (4 %), 141 (100 %), 103 (100 %), 77 (46 %).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.31-7.29 (9C-H arom, mult), 4.33 (CH, q,  $J = 7.1$ ), 1.64 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 7.1$ ).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$ , ppm): 141.8 (C), 132.7 (2xC), 128.7 (4xCH), 128.6 (3xCH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 47.4 (CH), 22.2 (CH<sub>3</sub>).

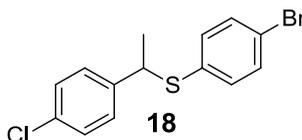
**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M+\text{Na}^+$ ; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NaSCl: 271.0324] encontrado  $m/z$  271.0244.

**2-(4-Clorofenil)etil fenil tioéter<sup>[201]</sup>**



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  248), picos mayoritarios encontrados: 248 (64 %), 139 (2%), 123 (100 %), 103 (10 %), 77 (9 %).

**4-Bromofenil-1-(4-clorofenil)etil tioéter**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.45. Aspecto: sólido blanco.

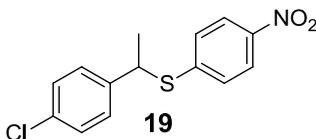
**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3045 (d, arC-H), 3026 (d, arC-H), 2965 (m, C-H), 2924 (d, C-H), 2865 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1490 (m, arC-C), 1472 (m, arC-C), 1445 (d,  $-\text{CH}_3$ ), 1091 (mi, arC-Cl), 1068 (m, arC-Br), 861 (d), 815 (m), 688 (d, C-S).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  328), picos mayoritarios encontrados: 328 (43 %), 313 (4 %), 207 (5 %), 189 (16 %), 139 (100 %), 103 (100 %), 77 (57 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.33 (2C-H arom, dt,  $J = 8.7, 2.4$ ), 7.24 (2C-H arom, dt,  $J = 8.7, 2.2$ ), 7.18 (2C-H arom, dt,  $J = 8.7, 2.2$ ), 7.10 (2 C-H arom, dt,  $J = 8.7, 2.4$ ), 4.26 (CH, q,  $J = 7.1$ ), 1.59 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 141.5 (C), 134.2 (2xCH), 133.6 (C), 132.9 (C), 131.9 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 121.7 (C), 47.5(CH), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**1-(4-Clorofenil)etil-4-nitrofenil tioéter**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando una mezcla (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O / 90:10) como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O / 90:10): 0.41. Aspecto: sólido anaranjado.

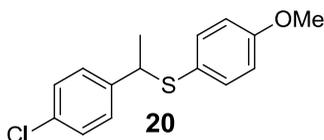
**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3098 (d, arC-H), 3066 (d, arC-H), 2971 (d, C-H), 2925 (d, C-H), 2866 (d, C-H), 2359 (d), 2337 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 1511 (i, arC-NO<sub>2</sub>), 1492 (m, arC-C), 1477 (d, arC-C), 1447 (d, -CH<sub>3</sub>), 1092 (i, arC-Cl), 820 (m), 681 (d, C-S).

**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup>):** 293 (4 %), 278 (1 %), 231 (2%), 155 (1 %), 139 (100 %), 103 (77 %), 77 (25 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.48 (C-H arom, ddd, J = 7.8, 1.4, 0.4), 7.27-7.17 (3C-H arom, mult), 4.45 (CH, q, J = 7.0), 1.58 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7.0).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 145.6 (C), 140.6 (2xC), 133.4 (C), 128.9 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.4 (2xCH), 45.8 (CH), 22.7 (CH<sub>3</sub>).

#### 1-(4-Clorofenil)etil-4-metoxifenil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando una mezcla (*n*-hexano:AcOEt / 95:5) como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano:AcOEt / 95:5): 0.58. Aspecto: sólido amarillento.

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3064 (d, arC-H), 3023 (d, arC-H), 2961 (i, C-H), 2926 (i, C-H), 2864 (d, C-H), 2835 (m, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1490 (mi, arC-C), 1478 (i, arC-C), 1440 (i, -CH<sub>3</sub>), 1246 (mi, arC-O-Me), 1092 (mi, arC-Cl), 827 (mi), 641 (m, C-S).

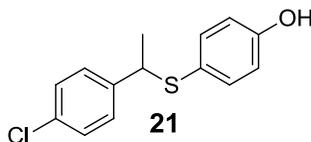
**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup>):** 278 (79 %), 264 (2 %), 140 (100 %), 125 (29 %), 103 (100 %), 77 (43 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.32-7.22 (4C-H arom, mult), 7.18 (2C-H arom, d, J = 8.7), 6.82 (2C-H arom, dt, J = 8.9, 2.6), 4.19 (C-H, q, J = 7.0), 3.83 (CH<sub>3</sub>, s), 1.63 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7.0).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 159.7 (C), 142.0 (C), 136.1 (2xCH), 132.5 (C), 128.6 (2xCH), 128.3 (2xCH), 124.5 (C), 114.2 (2xCH), 55.3 (O-CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución [M+H<sup>+</sup>;** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClOS: 279.0611] encontrado *m/z* 279.0861.

### 1-(4-Clorofenil)etil-4-hidroxifenil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 70:30) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 70:30): 0.35. Aspecto: sólido blanco.

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3390 (a, O-H), 3063 (d, arC-H), 3028 (d, arC-H), 2966 (m, C-H), 2924 (m, C-H), 2866 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1491 (mi, arC-C), 1440 (d, -CH<sub>3</sub>), 1215 (m, arC-OH), 1092 (i, arC-Cl), 827 (mi), 643 (d, C-S).

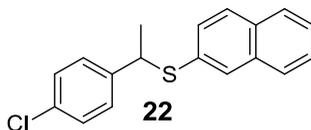
**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 264),** picos mayoritarios encontrados: 264 (50 %), 139 (100 %), 126 (64 %), 103 (71 %), 77 (21 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.21 (2C-H arom, dt,  $J = 8.5, 2.3$ ), 7.14 (2C-H arom, mult), 7.10 (2C-H arom, mult), 6.68 (2C-H arom, dt,  $J = 8.7, 2.6$ ), 5.07 (OH, sa), 4.11 (C-H, q,  $J = 7.1$ ), 1.56 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 7.1$ ).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 155.8 (C), 141.9 (C), 136.4 (2xCH), 132.5 (C), 128.6 (2xCH), 128.3 (2xCH), 124.7 (C), 115.8 (2xCH), 48.5 (CH), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución [M-H<sup>+</sup>; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClOS:** 263.0297] encontrado  $m/z$  263.0370.

### 1-(4-Clorofenil)etil naftil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.38. Aspecto: sólido blanco.

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3052 (m, arC-H), 2965 (m, C-H), 2923 (m, C-H), 2862 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1499 (d, arC-C), 1491 (mi, arC-C), 1447 (d, -CH<sub>3</sub>), 1092 (i, arC-Cl), 826 (mi), 789 (mi), 659 (d, C-S).

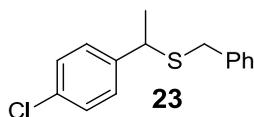
**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 298),** picos mayoritarios encontrados: 298 (37 %), 160 (62 %), 139 (100 %), 115 (36 %), 103 (43 %), 77 (15 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.80-7.68 (4C-H arom, mult), 7.49-7.41 (2C-H arom, m), 7.34 (C-H arom, dd,  $J = 8.6, 1.9$ ), 7.24-7.23 (4 C-H arom, mult), 4.42 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 1.64 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 141.8 (C), 133.5 (C), 132.7 (C), 132.3 (C), 132.0 (C), 131.4 (2xCH), 129.8 (CH), 128.6 (2xCH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 47.3 (CH), 22.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**Análisis Elemental** (calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClS}$ : C, 72.35; H, 5.06; S, 10.73) encontrado: C, 71.69; H, 5.36; S, 10.85.

### Bencil-1-(4-clorofenil)etil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 70:30) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 70:30): 0.69. Aspecto: sólido blanco.

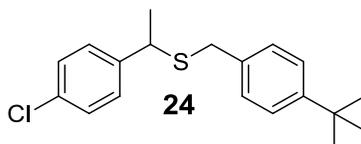
**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3083 (d, arC-H), 3061 (d, arC-H), 3027 (m, arC-H), 2964 (m, C-H), 2922 (m, C-H), 2866 (d, C-H), 2358 (m), 2338 (m), 2000-1600 (d, sobretonos), 1491 (mi, arC-C), 1438 (m,  $-\text{CH}_3$ ), 1090 (i, arC-Cl), 827 (mi), 788 (mi), 696 (i, C-S).

**CG-MS** (m/z,  $\text{M}^+$  262), picos mayoritarios encontrados: 262 (69 %), 247 (2 %), 171 (2 %), 155 (1 %), 139 (100 %), 103 (54 %), 91 (34 %), 77 (25 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.35-7.19 (9C-H arom, mult), 3.77 (C-H, q,  $J = 7.1$ ), 3.55 (C-H, d,  $J = 13.6$ ), 3.42 (C-H, d,  $J = 13.6$ ), 1.50 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.1$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 142.4 (C), 138.1 (C), 132.6 (C), 128.9 (3xCH), 128.8 (2xCH), 128.4 (2xCH), 126.9 (2xCH), 42.8 (CH), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1-(4-Clorofenil)etil-4-(*terc-butil*)bencil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.46. Aspecto: sólido blanco.

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3025 (d, arC-H), 2963 (i, C-H), 2905 (d, C-H), 2868 (d, C-H), 2338 (m), 2359 (m), 2000-1600 (d, sobretonos), 1491 (i, arC-C), 1417 (m, -CH<sub>3</sub>), 1091 (i, arC-Cl), 825 (mi), 789 (mi), 670 (d, C-S).

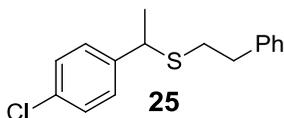
**CG-MS (m/z,  $M^+$  318),** picos mayoritarios encontrados: 318 (100 %), 303 (2 %), 179 (4 %), 147 (100 %), 140 (100 %), 132 (31 %), 117 (46 %), 103 (74 %), 91 (29 %), 77 (29 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz):** 7.25-7.15 (6C-H arom, mult), 7.08-7.02 (2C-H arom, mult), 3.71 (C-H arom, q, *J* = 7.0), 3.43 (C-H, d, *J* = 13.3), 3.33 (C-H, d, *J* = 13.3), 1.42 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 7.0), 1.23 (3CH<sub>3</sub>, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 149.8 (C), 142.5 (C), 134.9 (C), 132.5 (C), 128.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.4 (2xCH), 125.3 (2xCH), 42.9 (CH), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (C), 31.4 (3xCH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>3</sub>).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución [ $M+H^+$ ;** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>SCl: 319.1287] encontrado *m/z* 319.1309.

### 1-(4-Clorofenil)etil fenil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 70:30) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 70:30): 0.70. Aspecto: sólido blanco.

**IR (v,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3084 (d, arC-H), 3061 (d, arC-H), 3026 (m, arC-H), 2963 (i, C-H), 2925 (i, C-H), 2851 (m, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1485 (mi, arC-C), 1445 (i, -CH<sub>2</sub>), 1091 (mi, arC-Cl), 824 (mi), 689 (mi, C-S).

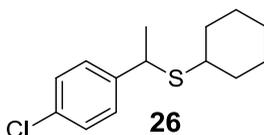
**CG-MS (m/z,  $M^+$  276),** picos mayoritarios encontrados: 276 (38 %), 261 (1 %), 171 (2 %), 139 (100 %), 103 (46 %), 91 (16 %), 77 (22 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz):** 7.31-7.16 (5C-H arom, mult), 7.13-7.07 (3C-H arom, mult), 3.92 (C-H, q, *J* = 7.0), 3.04-2.90 (CH<sub>2</sub>, mult), 2.85-2.65 (CH<sub>2</sub>, mult), 1.53 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 7.0).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 139.4 (C), 131.6 (C), 128.7 (C), 128.6 (4xCH), 128.4 (4xCH), 126.3 (CH), 43.6 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $\text{M}+\text{H}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{SCl}$ : 277.0818] encontrado  $m/z$  277.0877.

### 1-(4-Clorofenil)etil ciclohexil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.48. Aspecto: sólido blanco.

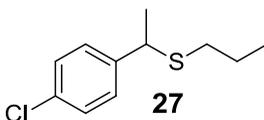
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3023 (d, arC-H), 2965 (d, C-H), 2928 (mi, C-H), 2851 (i, C-H), 2000-1600 (s, sobretonos), 1490 (i, arC-C), 1446 (m,  $-\text{CH}_2$ ), 1092 (i, arC-Cl), 827 (m), 533 (m, C-S).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $\text{M}^+$  254), picos mayoritarios encontrados: 254 (80 %), 239 (2 %), 171 (2 %), 157 (2 %), 141 (100 %), 103 (71 %), 77 (26 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.24 (4C-H arom, mult), 3.99 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 2.41-2.29 (C-H, mult), 1.75-1.60 ( $2\text{CH}_2$ , mult), 1.48 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ), 1.40-1.09 ( $3\text{CH}_2$ , mult).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 143.3 (C), 132.3 (C), 128.5 (2xCH), 128.4 (2xCH), 42.3 (CH), 41.8 (CH), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 (2x $\text{CH}_2$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ).

### 1-(4-Clorofenil)etil propil tioéter

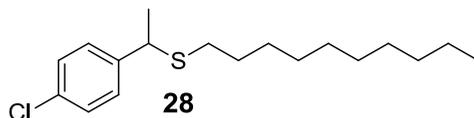


El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.29. Aspecto: aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.24 (4C-H arom, mult), 3.89 (C-H, q,  $J = 7.1$ ), 2.33-2.15 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.51 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.1$ ), 1.50-1.41 ( $\text{CH}_2$ , mult), 0.89 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 141.8 (C), 131.5 (C), 127.6 (4xCH), 42.3 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>).

### 1-(4-Clorofenil)etil decil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.57. Aspecto: sólido blanco.

**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2955 (d, C-H), 2924 (mi, C-H), 2854 (i, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1492 (i, arC-C), 1454 (d, -CH<sub>2</sub>), 1092 (i, arC-Cl), 825 (m), 786 (m), 529 (d, C-S).

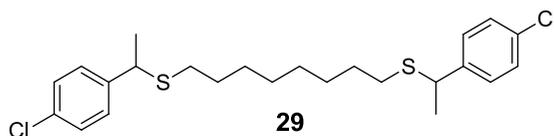
**GC/MS ( $m/z$ ,  $M^+$  312),** picos mayoritarios encontrados: 312 (40 %), 297 (2 %), 173 (34 %), 155 (2 %), 141 (100 %), 125 (2 %), 103 (74 %), 77 (20 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.24 (4C-H arom, mult), 3.89 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 2.32-2.18 (CH<sub>2</sub>, mult), 1.52 (CH<sub>3</sub>, d,  $J = 7.0$ ), 1.57-1.40 (CH<sub>2</sub>, mult), 1.30-1.17 (7CH<sub>2</sub>, mult), 0.86 (CH<sub>3</sub>, t,  $J = 7.0$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 142.8 (C), 132.4 (C), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 43.4 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución [ $M+\text{Na}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NaS}$ Cl:** 335.1576] encontrado  $m/z$  335.1535.

### 1,8-Bis[1-(4-clorofenil)etiltio]octano



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 70:30) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 70:30): 0.67. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3076 (d, arC-H), 3054 (d, arC-H), 2966 (m, C-H), 2924 (mi, C-H), 2852 (i, C-H), 2336 (d), 2357 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 1491 (mi, arC-C), 1453 (d,  $-\text{CH}_2$ ), 1091 (mi, arC-Cl), 831 (mi), 527 (m, C-S).

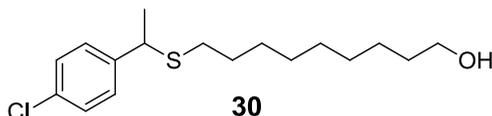
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  455), picos mayoritarios encontrados: 315 (54 %), 177 (2 %), 139 (100 %), 103 (21 %), 77 (2 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.19-7.18 (8C-H arom, mult), 3.83 (2C-H, q,  $J = 7.0$ ), 2.28-2.08 (2 $\text{CH}_2$ , mult), 1.45 (2 $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ) 1.41-1.31 (2 $\text{CH}_2$ , mult), 1.27-1.05 (4 $\text{CH}_2$ , mult).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 142.8 (2xC), 132.5 (2xC), 128.6 (4xCH), 128.5 (4xCH), 43.5 (CH), 29.2 (2x $\text{CH}_2$ ), 29.0 (2x $\text{CH}_2$ ), 28.7 (4x $\text{CH}_2$ ), 22.6 (2x $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M+H^+$ ; calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{S}_2\text{Cl}_2$ : 455.1401] encontrado  $m/z$  455.1411.

### 1-(4-Clorofenil)etil-9-hidroxinonil tioéter



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 90:10) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 90:10): 0.33. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352 (a, O-H), 2924 (mi, C-H), 2853 (i, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1498 (i, arC-C), 1451 (d,  $-\text{CH}_2$ ), 1091 (m, arC-Cl), 1057 (m,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 831 (d), 534 (d, C-S).

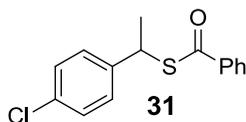
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  314), picos mayoritarios encontrados: 314 (19 %), 299 (2 %), 279 (12 %), 175 (12 %), 157 (16 %), 139 (100 %), 103 (71 %), 77 (19 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.25 (4C-H arom, mult), 3.89 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 3.62 ( $\text{CH}_2$ , q,  $J = 6.6$ ), 2.49 (O-H, sa), 2.35-2.27 (C-H, mult), 2.26-2.17 (C-H, mult), 1.51 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ), 1.48-1.13 (7  $\text{CH}_2$ , m).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 142.8 (C), 132.4 (C), 128.6 (2xCH), 128.5 (2xCH), 63.0 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 43.4 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M+\text{Na}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NaClOS}$ : 337.1369] encontrado  $m/z$  337.1356.

### Fenotioato de 1-(4-clorofenil)etilo



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando una mezcla (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O / 90:10) como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O / 90:10): 0.45. Aspecto: sólido blanco.

**IR (ν, cm<sup>-1</sup>):** 3082 (d, arC-H), 3061 (d, arC-H), 3029 (d, arC-H), 2969 (m, C-H), 2927 (d, C-H), 2866 (d, C-H), 2360 (d), 2339 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 1661 (mi, C=O), 1492 (mi, arC-C), 1448 (i, -CH<sub>3</sub>), 1092 (i, arC-Cl), 825 (i), 796 (i), 530 (m, C-S).

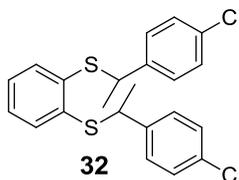
**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 276),** picos mayoritarios encontrados: 276 (28 %), 261 (4 %), 241 (10 %), 226 (3 %), 191 (2 %), 139 (100 %), 105 (100 %), 77 (51 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.86-7.82 (2C-H arom, mult), 7.48 (C-H arom, tt, J = 7.5, 1.4), 7.38-7.17 (3C-H arom, mult), 4.84 (C-H, q, J = 7.1), 1.65 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7.1).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 190.9 (C=O), 141.4 (C), 136.8 (C), 133.4 (2xCH), 133.1 (C), 128.7 (4xCH), 128.6 (CH), 127.2 (2xCH), 42.3 (CH), 22.1 (CH<sub>3</sub>).

**Análisis Elemental** (calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClOS: C, 65.09; H, 4.73; S, 11.58) encontrado: C 64.60, H 4.73, S 11.31.

### 1,2-Bis[1-(4-clorofenil)etiltio]benceno



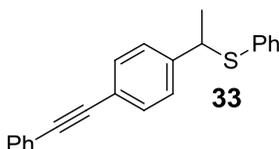
El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano): 0.29. Aspecto: sólido blanco.

**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 418),** picos mayoritarios encontrados: 418 (9 %), 279 (25 %), 139 (100 %), 103 (31 %), 77 (11 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.20-7.13 (8C-H arom, mult), 7.06-6.99 (2C-H arom, mult), 6.96-6.89 (2C-H arom, mult), 4.35 (C-H, q, J = 7.0), 4.32 (C-H, q, J = 7.0), 1.55 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7.0), 1.53 (CH<sub>3</sub>, d, J = 7.0).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 141.6 (C), 137.2 (2x arC-S), 137.1 (2xC), 131.9 (CH), 131.8 (CH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.5(2xCH), 128.4 (2xCH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 45.9 (CH), 45.8 (CH), 22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**Fenil-1-[4-(feniletinil)-fenil]etil tioéter**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.25. Aspecto: sólido blanco.

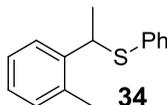
**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3074 (d, arC-H), 3057 (m, arC-H), 3032 (d, arC-H), 2966 (m, C-H), 2923 (m, C-H), 2865 (d, C-H), 2215 (d,  $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$ ), 2000-1600 (d, sobretonos), 1481 (i, arC-C), 1439 (i,  $-\text{CH}_3$ ), 823 (i), 794 (i), 556 (d, C-S).

**CG-MS ( $m/z$ ,  $M^+$  315),** picos mayoritarios encontrados: 315 (1 %), 246, 184 (1 %), 137 (100 %), 123 (12 %), 109 (46 %), 91 (3 %), 77 (5 %), 65 (7 %).

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):** 7.55-7.50 (2C-H arom, mult), 7.47-7.40 (2C-H arom, dt,  $J = 8.5, 1.9$ ), 7.38-7.18 (10C-H arom, mult), 4.33 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 1.63 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm):** 143.6 (C), 135.0 (C), 132.8 (2xCH), 131.6 (2xCH), 131.5 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (2xCH), 123.2 (C), 121.9 (C), 89.2 (2xC), 47.9 (CH), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**Fenil-1-(2-metilfenil)etil tioéter<sup>[202]</sup>**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.45. Aspecto: sólido blanco.

**IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3071 (m, arC-H), 3059 (m, arC-H), 3020 (m, arC-H), 2966 (i, C-H), 2922 (i, C-H), 2863 (m, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1478 (mi, arC-C), 1431 (mi,  $-\text{CH}_3$ ), 470 (d, C-S).

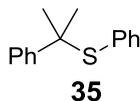
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  228), picos mayoritarios encontrados: 228 (43 %), 134 (2 %), 119 (100 %), 103 (14 %), 91 (54 %), 77 (19 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.40 (C-H arom, dd,  $J = 7.0, 1.3$ ), 7.34-7.30 (2C-H arom, mult), 7.25-7.22 (4C-H arom, mult), 7.15-7.11 (2C-H arom, mult), 4.56 (C-H, q,  $J = 7.0$ ), 2.37 ( $\text{CH}_3$ , s), 1.61 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 7.0$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 140.7 (C), 135.4 (C), 135.2 (C), 132.6 (C), 130.3 (2xCH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (2xCH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 43.6(CH), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M\text{-H}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{S}$ : 227.0894] encontrado  $m/z$  227.0875.

**Fenil *iso*-propilfenil tioéter**<sup>[203]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.45. Aspecto: sólido anaranjado.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057 (d, arC-H), 3025 (d, arC-H), 2960 (m, C-H), 2923 (m, C-H), 2857 (d, C-H), 2358 (d), 2335 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 541 (m, C-S).

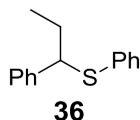
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  228), picos mayoritarios encontrados: 228 (12 %), 213 (1 %), 178 (1 %), 119 (100 %), 109 (23 %), 91 (89 %), 77 (15 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.36-7.31 (2C-H arom, mult), 7.25-7.03 (8C-H arom, m), 1.61 (2 $\text{CH}_3$ , s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 146.3 (C), 136.5 (CH), 132.8 (C), 128.5 (CH), 128.2 (2xCH), 127.9 (2xCH), 126.5 (2xCH), 126.4 (2xCH), 50.9 (C), 29.7 (2x $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M\text{+H}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{S}$ : 229.1051] encontrado  $m/z$  229.1008.

**Fenil-1-fenilpropil tioéter**<sup>[204]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.43. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058 (d, arC-H), 3023 (d, arC-H), 2960 (m, C-H), 2930 (m, C-H), 2871 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 528 (d, C-S).

**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  228), picos mayoritarios encontrados: 228 (57 %), 199 (3 %), 184 (2 %), 165 (3 %), 119 (100 %), 109 (23 %), 91 (100 %), 77 (15 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.22-7.06 (10 C-H arom, mult), 3.97 ( $\text{CH}_2$ , dd,  $J = 6.2, 6.1$ ), 2.02-1.77 ( $\text{CH}_2$ , mult), 0.84 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.4$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 141.9 (C), 135.1 (C), 132.3 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.3 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 55.3 (CH), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 12.3 ( $\text{CH}_3$ ).

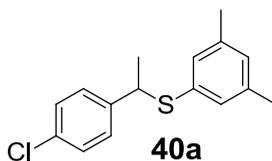
**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M-H^+$ ; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{S}$ : 227.0894] encontrado  $m/z$  227.0952.

**1-(4-Clorofenil)etil-4-metilfenil tioéter**



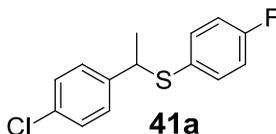
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  264), picos mayoritarios encontrados: 264 (26 %), 139 (100 %), 126 (25 %), 103 (27 %), 207 (10 %), 77 (11 %).

**1-(4-Clorofenil)etil-3,5-dimetilfenil tioéter**



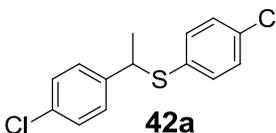
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  276), picos mayoritarios encontrados: 276 (25 %), 139 (100 %), 103 (35 %), 77 (15 %).

**1-(4-Clorofenil)etil-4-fluorofenil tioéter**



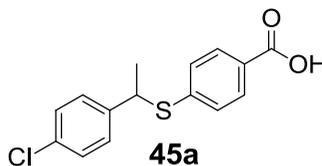
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  266), picos mayoritarios encontrados: 266 (11 %), 139 (100 %), 127 (15 %), 103 (58 %), 77 (23 %).

**1-(4-Clorofenil)etil-4-clorofenil tioéter**



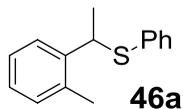
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  283), picos mayoritarios encontrados: 283 (14 %), 139 (100 %), 103 (61 %), 77 (23 %).

**1-(4-Clorofenil)etil-4-metilfenil tioéter**



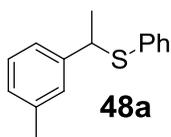
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  292), picos mayoritarios encontrados: 292 (17 %), 139 (100 %), 103 (88 %), 77 (31 %).

**1-(2-Metilfenil)etil fenil tioéter**



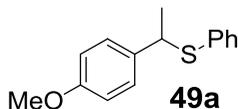
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  228), picos mayoritarios encontrados: 228 (100 %), 123 (95 %), 119 (75 %), 105 (20 %), 91 (16 %), 77 (16 %).

**1-(3-Metilfenil)etil fenil tioéter**



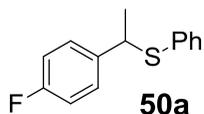
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  228), picos mayoritarios encontrados: 228 (25 %), 119 (100 %), 109 (13 %), 91 (30 %), 77 (11 %).

**1-(4-Metoxifenil)etil fenil tioéter**



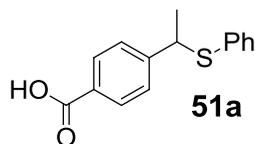
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  244), picos mayoritarios encontrados: 244 (100 %), 135 (95 %), 121 (100 %), 105 (11 %), 91 (31 %), 77 (31 %), 65 (16 %).

**1-(4-Fluorofenil)etil fenil tioéter**



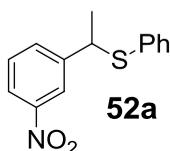
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  232), picos mayoritarios encontrados: 232 (32 %), 123 (100 %), 109 (26 %), 103 (62 %), 77 (17 %).

**Ácido 4-(1-(Feniltio)etil)benzoico**



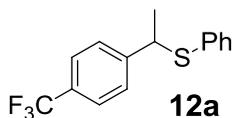
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  258), picos mayoritarios encontrados: 258 (25 %), 149 (100 %), 131 (15 %), 109 (20 %), 105 (20 %), 77 (16 %).

**1-(3-Nitrofenil)etil fenil tioéter**



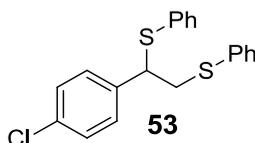
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  259), picos mayoritarios encontrados: 259 (100 %), 150 (100 %), 134 (12 %), 120 (22 %), 110 (100 %), 102 (100 %), 91 (20 %), 77 (65 %), 65 (34 %).

**1-(3-Nitrofenil)etil fenil tioéter**



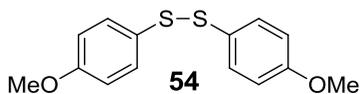
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  282), picos mayoritarios encontrados: 282 (40 %), 263 (10 %), 173 (100 %), 133 (39 %), 110 (52 %).

**1-(4-Clorofenil)-1,2-bis(fenilsulfanil)etano**



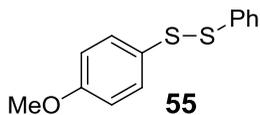
**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  356), picos mayoritarios encontrados: 356 (2 %), 247 (100 %), 233 (29 %), 218 (11 %), 207 (10 %), 135 (86 %), 109 (27 %).

**Disulfuro de bis(4-metoxifenilo)**<sup>[199]</sup>



**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 278), picos mayoritarios encontrados: 278 (90 %), 139 (100 %), 124 (9 %), 96 (9 %).

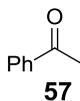
**Disulfuro de fenilo y 4-metoxifenilo**<sup>[199]</sup>



**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 248), picos mayoritarios encontrados: 248 (90 %), 139 (100 %), 124 (7 %), 109 (10 %), 96 (7 %).

### 3.3.3. Hidratación regioselectiva en posición Markovnikov de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III)

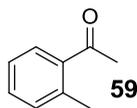
#### 1-Feniletanona (acetofenona)<sup>[205]</sup>



**CG-MS** (m/z,  $M^+$  120), picos mayoritarios encontrados: 120 (40 %), 105 (100 %), 77 (40 %), 51 (40 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 7.94-7.88 (2C-*H* arom, mult), 7.55-7.47 (C-*H* arom, mult), 7.45-7.37 (2C-*H* arom, mult), 2.56 ( $\text{CH}_3$ , s).

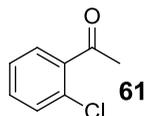
#### 1-(2-Metilfenil)etanona<sup>[205]</sup>



**CG-MS** (m/z,  $M^+$  134), picos mayoritarios encontrados: 134 (36 %), 119 (100 %), 104 (50 %), 77 (40 %), 51 (40 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 7.60-7.55 (C-*H* arom, mult), 7.25 (C-*H* arom, dt, *J* = 7.4, 1.4), 7.19-7.08 (C-*H* arom, mult), 2.45 ( $\text{CH}_3$ , s), 2.42 ( $\text{CH}_3$ , s).

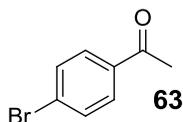
#### 1-(2-Clorofenil)etanona<sup>[206]</sup>



**CG-MS** (m/z,  $M^+$  154), picos mayoritarios encontrados: 154 (78 %), 139 (100 %), 111 (100 %), 75 (58 %), 43 (29 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 7.60-7.52 (C-*H* arom, mult), 7.45-7.04 (3C-*H* arom, mult), 2.65 ( $\text{CH}_3$ , s).

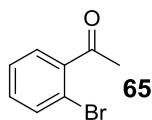
**1-(4-Bromofenil)etanona**<sup>[207]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  198), picos mayoritarios encontrados: 200 (95 %), 185 (100 %), 157 (100 %), 76 (45 %), 50 (35 %).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.92 (2C-H arom, dt,  $J = 9.0, 2.5$ ), 6.91 (2C-H arom, dt,  $J = 9.0, 2.5$ ), 2.56 ( $CH_3$ , s).

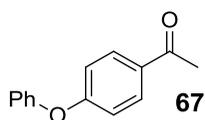
**1-(2-Bromofenil)etanona**<sup>[207]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  198), picos mayoritarios encontrados: 198 (98 %), 183 (100 %), 155 (100 %), 76 (50 %), 50 (35 %).

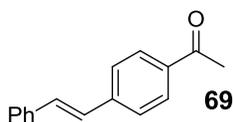
**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.80 (2C-H arom, dt,  $J = 8.6, 2.1$ ), 7.58 (2C-H arom, dt,  $J = 8.6, 2.1$ ), 2.56 ( $CH_3$ , s).

**1-(4-Fenoxifenil)etanona**<sup>[208]</sup>



**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.93 (2C-H arom, dt,  $J = 8.9, 2.4$ ), 7.42-7.35 (2C-H arom, mult), 7.19 (C-H arom, tt,  $J = 7.4, 1.2$ ), 7.08-7.03 (2C-H arom, mult), 6.99 (2C-H arom, dt,  $J = 8.9, 2.4$ ), 2.59 ( $CH_3$ , s).

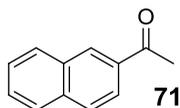
**1-[4-(2-Feniletetil)fenil]etanona**<sup>[209]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  222), picos mayoritarios encontrados: 222 (67 %), 207 (100 %), 178 (57 %), 152 (11 %), 89 (2 %).

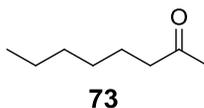
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.85 (2C-H arom, dt,  $J = 8.3, 1.9$ ), 7.51-7.46 (2C-H arom, mult), 7.45-7.41 (2C-H arom, mult), 7.32-7.25 (2C-H arom, m), 7.24-7.17 (C-H arom, mult), 7.13 (C-H, d,  $J = 16.3$ ), 7.02 (C-H, d,  $J = 16.3$ ), 2.50 ( $\text{CH}_3$ , s).

### 1-Naftaleniletanona<sup>[207]</sup>



**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8.80-8.74 (C-H arom, mult), 7.99 (C-H arom, d,  $J = 8.1$ ), 7.93 (C-H arom, dd,  $J = 7.4, 1.2$ ), 7.87 (C-H arom, mult), 7.65-7.45 (3C-H arom, mult), 2.74 ( $\text{CH}_3$ , s).

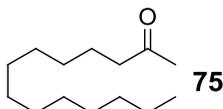
### 2-Octanona<sup>[210]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  128), picos mayoritarios encontrados: 128 (26 %), 113 (14 %), 99 (3 %), 85 (12 %), 71 (46 %), 58 (100 %), 43 (100 %), 27 (11 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 2.40 ( $\text{CH}_2$ , t,  $J = 7.4$ ), 2.11 ( $\text{CH}_3$ , s), 1.61-1.47 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.34-1.19 (3 $\text{CH}_2$ , mult), 0.90-0.85 ( $\text{CH}_3$ , mult).

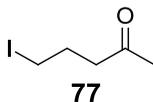
### 2-Tetradecanona<sup>[210]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  212), picos mayoritarios encontrados: 212 (17 %), 197 (9 %), 183 (3 %), 169 (5 %), 154 (11 %), 138 (3 %), 127 (7 %), 111 (7 %), 96 (14 %), 85 (21 %), 71 (57 %), 58 (100 %), 43 (80 %), 29 (6 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 2.38 ( $\text{CH}_2$ , t,  $J = 7.4$ ), 2.09 ( $\text{CH}_3$ , s), 1.60-1.42 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.30-1.20 (9 $\text{CH}_2$ , mult), 0.92-0.80 ( $\text{CH}_3$ , mult).

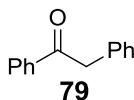
**5-Yodo-2-pentanona**<sup>[211]</sup>



**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 211), picos mayoritarios encontrados: 211 (1 %), 183 (3 %), 155 (5 %), 127 (5 %), 99 (100 %), 155 (100 %), 55 (5 %), 43 (50 %).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm; *J*, Hz): 3.20-3.10 (CH<sub>2</sub>-I, mult), 2.48-2.39 (CH<sub>2</sub>, mult), 2.28-2.15 (CH<sub>2</sub>, mult), 2.12 (CH<sub>3</sub>, s).

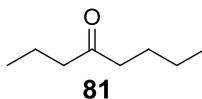
**1, 2-Difeniletanona**<sup>[212]</sup>



**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 194), picos mayoritarios encontrados: 180 (100 %), 165 (35 %), 152 (10 %).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm; *J*, Hz): 8.17-8.09 (C-H arom, mult), 8.05-7.94 (2C-H arom, mult), 7.69-7.38 (4C-H arom, mult), 7.36-7.10 (3C-H arom, mult), 4.29 (CH<sub>2</sub>, s).

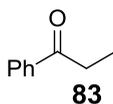
**4-Octanona**<sup>[213]</sup>



**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 128), picos mayoritarios encontrados: 128 (100 %), 113 (4 %), 99 (8 %), 85 (100 %), 71 (100 %), 57 (100 %), 43 (100 %), 29 (14 %).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm; *J*, Hz): 2.41-2.32 (2CH<sub>2</sub>, mult), 1.67-1.43 (2CH<sub>2</sub>, mult), 1.35-1.28 (CH<sub>2</sub>, mult), 0.89-0.84 (3CH<sub>2</sub>, mult).

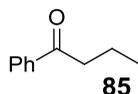
**1-Fenilpropanona**<sup>[214]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  134), picos mayoritarios encontrados: 134 (100 %), 105 (100 %), 77 (100 %), 51 (55 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.98 (2C-H arom, d,  $J = 7.2$ ), 7.53 (C-H arom, t,  $J = 7.2$ ), 7.46 (2C-H arom, t,  $J = 7.4$ ), 2.94 ( $\text{CH}_2$ , t,  $J = 7.4$ ), 0.98 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.3$ ).

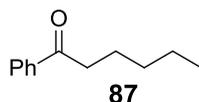
### 1-Fenil-1-propanona<sup>[213]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  148), picos mayoritarios encontrados: 148 (33 %), 120 (20 %), 105 (100 %), 77 (92 %), 51 (20 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.96 (2C-H arom, d,  $J = 7.2$ ), 7.55 (C-H arom, t,  $J = 7.2$ ), 7.45 (2C-H arom, t,  $J = 7.2$ ), 2.94 ( $\text{CH}_2$ , t,  $J = 7.3$ ), 1.78 ( $\text{CH}_2$ , sext,  $J = 7.3$ ), 1.00 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.3$ ).

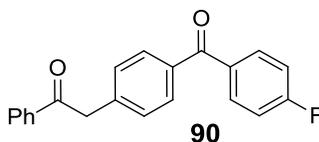
### 1-Fenil-1-hexanona<sup>[215]</sup>



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  176), picos mayoritarios encontrados: 176 (50 %), 133 (9 %), 120 (85 %), 105 (100 %), 77 (50 %), 51 (9 %).

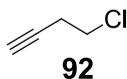
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.95 (2C-H arom, d,  $J = 7.4$ ), 7.44 (2C-H arom, t,  $J = 7.4$ ), 7.53 (C-H arom, t,  $J = 7.4$ ), 2.95 ( $\text{CH}_2$ , t,  $J = 7.3$ ), 1.80-1.65 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.43-1.28 ( $2\text{CH}_2$ , mult), 0.90 ( $\text{CH}_3$ , mult).

### 1-Fenil-2-(4-(4-fluorobenzoyl)fenil)etanona



**CG-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  318), picos mayoritarios encontrados: 318 (7 %), 213 (1 %), 185 (4 %), 105 (100 %), 77 (14 %).

**4-Cloro-1-butino**<sup>[195, 196]</sup>



El crudo de reacción se purificó mediante destilación.

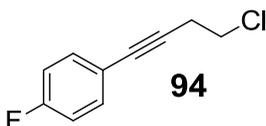
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3335 (i, Csp<sup>3</sup>-H), 3324 (d, C-H), 3005 (d), 2967 (d, C-H), 2924 (d, C-H), 2358 (d), 2339 (m), 1275 (i), 1260 (i), 764 (mi, alC-Cl), 751 (mi), 645 (mi).

**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 88),** picos mayoritarios encontrados: 88 (50 %), 73 (1 %), 62 (2 %), 53 (100 %), 39 (6 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 3.60 (CH<sub>2</sub>, t, J = 7.2), 2.66 (CH<sub>2</sub>, td, J = 7.2, 2.6), 2.08 (C-H, t, J = 2.6).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 80.2 (C<sub>alquino</sub>), 70.4 (CH<sub>alquino</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>-Cl), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

**1-(4-Clorobutilil)-4-fluorobenceno**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando *n*-hexano como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano): 0.50. Aspecto: aceite amarillo.

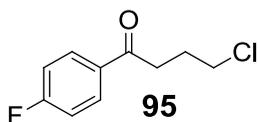
**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 2959 (d, C-H), 2920 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1508 (mi), 1232 (i), 1157 (l), 834 (i, alC-Cl), 533 (m).

**CG-MS (m/z, M<sup>+</sup> 182),** picos mayoritarios encontrados: 182 (50 %), 146 (25 %), 133 (100 %), 120 (12 %), 107 (10 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.42-7.35 (2C-H arom, mult), 7.03-6.94 (2C-H arom, mult), 3.67 (CH<sub>2</sub>-Cl, t, J = 7.2), 2.86 (CH<sub>2</sub>, t, J = 7.2).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm; J, Hz):** 162.3 (C-F, d, J<sup>1</sup><sub>C-F</sub> = 248.6), 133.5 (2xCH, d, J<sup>3</sup><sub>C-F</sub> = 8.2), 118.2 (C, d, J<sup>4</sup><sub>C-F</sub> = 3.8), 115.5 (2xCH, d, J<sup>2</sup><sub>C-F</sub> = 22.2), 85.3 (C<sub>alquino</sub>), 81.4 (C<sub>alquino</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>).

**4-Cloro-1-(4-fluorofenil)-1-butanona**<sup>[216]</sup>



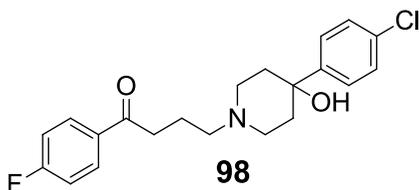
El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 80:20) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 80:20): 0.66. Aspecto: aceite amarillo.

**CG-MS** (*m/z*,  $M^{+}$  200), picos mayoritarios encontrados: 200 (1 %), 164 (1 %), 138 (43 %), 123 (100 %), 107 (10 %).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 8.03-7.97 (2*C-H* arom, mult), 7.17-7.09 (2*C-H* arom, mult), 3.68 (*CH*<sub>2</sub>-Cl, t, *J* = 6.2), 3.15 (*CH*<sub>2</sub>, t, *J* = 7.0), 2.22 (*CH*<sub>2</sub>, tt, *J* = 7.0, 6.2).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 197.3 (C=O), 166.1 (C-F, d,  $J^1_{C-F}$  = 254.7), 133.2 (C, d,  $J^1_{C-F}$  = 4.3), 130.6 (2xCH, d,  $J^3_{C-F}$  = 9.3), 115.9 (2xCH, d,  $J^2_{C-F}$  = 22.2), 44.6 (*CH*<sub>2</sub>), 35.2 (*CH*<sub>2</sub>), 26.7 (*CH*<sub>2</sub>).

**4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-(4-fluorofenil)-1-butanona**  
(Haloperidol)<sup>[217]</sup>



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando (AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH / 95:5:1) como eluyente.  $R_f$  (AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH / 95:5:1) = 0.6. Aspecto: sólido blanco.

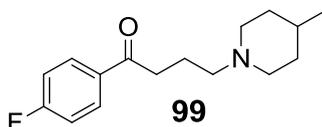
**CG-MS** (*m/z*,  $M^{+}$  375), picos mayoritarios encontrados: 375 (1 %), 237 (98 %), 224 (100 %), 206 (26 %), 165 (8 %), 123 (16 %), 95 (7 %).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 8.03-7.95 (2*C-H* arom, mult), 7.41-7.35 (2*C-H* arom, mult), 7.32-7.26 (2*C-H* arom, mult), 7.17-7.08 (2*C-H* arom, mult), 3.53 (OH, sa), 3.01 (*CH*<sub>2</sub>, t, *J* = 6.8), 2.97-2.88 (*CH*<sub>2</sub>, mult), 2.67-2.55 (2*CH*<sub>2</sub>, mult), 2.20-2.07 (*CH*<sub>2</sub>, mult), 2.06-1.98 (*CH*<sub>2</sub>, mult), 1.77-1.67 (*CH*<sub>2</sub>, mult).

**RMN <sup>13</sup>C** ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 198.0 (C=O), 164.0 (C, d,  $J^1_{C-F}$  = 254.7), 146.4 (C), 133.4 (C, d,  $J^1_{C-F}$  = 2.7), 132.9 (C), 130.7 (2CH, d,  $J^3_{C-F}$  = 9.3), 128.4 (2CH), 126.1 (2CH), 115.6

(2CH, d,  $J^2_{C-F} = 21.9$ ), 70.6 (C-OH), 57.4 (CH<sub>2</sub>-N), 49.1 (2CH<sub>2</sub>-N), 37.6 (2CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>).

**1-(4-Fluorofenil)-4-(4-metil-1-piperidinil)-1-butanona (Melperona)<sup>[218]</sup>**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando (AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH / 95:5:1) como eluyente. R<sub>f</sub> (AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH / 95:5:1) = 0.5. Aspecto: sólido blanco.

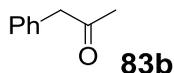
**CG-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 263), picos mayoritarios encontrados: 263 (1 %), 165 (4 %), 125 (54 %), 112 (100 %), 95 (9 %), 70 (6%).

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm; J, Hz): 8.00-7.94 (2C-H arom, mult), 7.13-7.05 (2C-H arom, mult), 2.99-2.85 (2CH<sub>2</sub>, mult), 2.42 (CH<sub>2</sub>, t, J = 7.3), 2.02-1.88 (2CH<sub>2</sub>, mult), 1.64-1.53 (CH<sub>2</sub>, mult), 1.42-1.27 (C-H, m), 1.26-1.13 (CH<sub>2</sub>, mult), 0.88 (CH<sub>3</sub>, d, J = 6.2).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm; J, Hz): 198.3 (C=O), 165.5 (C, d,  $J^1_{C-F} = 254.1$ ), 133.5 (C, d,  $J^4_{C-F} = 3.3$ ), 130.6 (2CH, d,  $J^3_{C-F} = 9.3$ ), 115.5 (2CH, d,  $J^2_{C-F} = 21.9$ ), 57.8 (CH<sub>2</sub>-N), 53.6 (2CH<sub>2</sub>-N), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (2CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>).

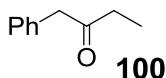
**3.3.4. Estudio catalítico comparativo entre triflimidas de hierro(III), oro(I) y triflimida para reacciones de hidroadición sobre alquenos y alquinos.**

**1-Fenil-2-propanona**



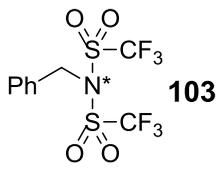
**CG-MS** (m/z,  $M^{+}$  134), picos mayoritarios encontrados: 134 (50 %), 91 (100 %), 65 (25 %), 43 (50 %).

**1-Fenil-2-butanona<sup>[213]</sup>**



**CG-MS** (m/z,  $M^{+}$  148), picos mayoritarios encontrados: 148 (47 %), 91 (85 %), 57 (100 %), 29 (10 %).

**<sup>15</sup>N-Bencilsulfonamida**

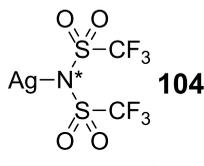


Aspecto: sólido de color marrón pálido.

**RMN <sup>1</sup>H (1,4-dioxano-D<sub>8</sub>; δ, ppm):** 7.52-7.46 (2H, m), 7.43-7.37 (3H, m), 5.09 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (1,4-dioxano-D<sub>8</sub>; δ, ppm; J, Hz):** 131.7 (C), 129.9 (CH), 129.8 (2xCH), 128.9 (2xCH), 118.8 (CF<sub>3</sub>, q,  $J^{1}_{C-F} = 324.9$ ), 56.6 (CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F (1,4-dioxano-D<sub>8</sub>; δ, ppm):** -72.12 (s, CF<sub>3</sub>).

**<sup>15</sup>N-Triflimida de plata(I)**


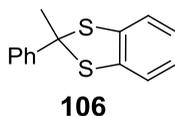
Aspecto: sólido amarillo higroscópico.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 1351 (m), 1332 (i), 1199 (i), 1137 (i), 1054 (d), 795 (m), 740 (m), 642 (m), 609 (m), 596 (m), 575 (m), 516 (m).

**RMN <sup>19</sup>F (1,4-dioxano-D<sub>8</sub>; δ, ppm):** -77.2 (s, CF<sub>3</sub>).

**RMN <sup>15</sup>N (1,4-dioxano-D<sub>8</sub>; δ, ppm):** 141.7 (s, <sup>15</sup>N-Tf<sub>2</sub>).

**Análisis Elemental** (calculado para C<sub>2</sub>AgF<sub>6</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 6.19; N, 3.61; S, 16.53) encontrado: C, 6.17; N, 3.64; S, 16.33.

**2-Metil-2-fenilbenzo[*d*]-[1,3]-ditiol**


El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano): 0.43. Aspecto: sólido blanco.

**IR (v, cm<sup>-1</sup>):** 3055 (m, arC-H), 2966 (m, C-H), 2918 (m, C-H), 2854 (d, C-H), 2362 (d), 2340 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 1495 (i, arC-C), 1440 (mi, -CH<sub>3</sub>), 629 (m, C-S).

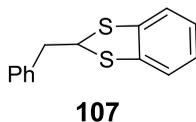
**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 244), picos mayoritarios encontrados: 244 (100 %), 229 (100 %), 211 (2%), 197 (22 %), 184 (11 %), 167 (46 %), 152 (11 %), 134 (15 %), 121 (15 %), 103 (30 %), 77 (43 %).

**RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; J, Hz):** 7.77-7.72 (2C-H arom, mult), 7.32-7.18 (3C-H arom, mult), 7.13 (2C-H arom, dd, J = 5.8, 3.2), 6.97 (2C-H arom, dd, J = 5.8, 3.2), 2.21 (CH<sub>3</sub>, s).

**RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm):** 141.9 (C), 137.9 (2xC-S), 128.3 (2xCH), 128.1 (2xCH), 126.8 (2xCH), 125.7 (2xCH), 122.4 (2xCH), 70.4 (S-C-S), 32.4 (CH<sub>3</sub>).

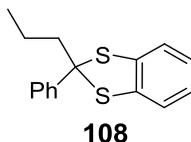
**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [M-H<sup>+</sup>; calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>S<sub>2</sub>: 243.0302] encontrado m/z 243.0304.

**Bencilbenzo[*d*]-[1,3]-ditiol**



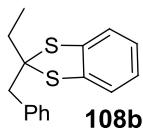
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  244), picos mayoritarios encontrados: 244 (83 %), 210 (4 %), 178 (3 %), 165 (9 %), 153 (70 %), 134 (14 %), 121 (17 %), 108 (21 %), 91 (50 %), 77 (100 %), 65 (45 %), 51 (29 %).

**2-Fenil-2-propilbenzo[*d*]-[1,3]-ditiol**



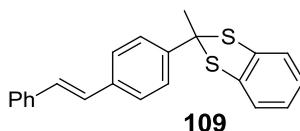
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  272), picos mayoritarios encontrados: 272 (31 %), 229 (100 %), 197 (29 %), 184 (10 %), 152 (11 %), 121 (19 %), 91 (20 %), 77 (34 %).

**2-Bencil-2-etilbenzo[*d*]-[1,3]-ditiol**



**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  272), picos mayoritarios encontrados: 272 (100 %), 243 (7 %), 229 (20 %), 197 (9 %), 181 (27 %), 153 (17 %), 132 (59 %), 117 (60 %), 91 (20 %).

**(*E*)-2-Metil-2-(4-estirilfenil)benzo-*[d]*-[1,3]-ditiol**



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 90:10) como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano:AcOEt / 90:10): 0.45. Aspecto: sólido amarillo.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055 (d, arC-H), 3026 (d, arC-H), 2963 (d, C-H), 2919 (d, C-H), 2850 (d, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1598 (m, C=C), 960 (i, =C-H), 547 (m, C-S).

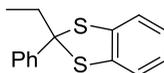
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  346), picos mayoritarios encontrados: 346 (48 %), 331 (100 %), 297 (2 %), 221 (3 %), 205 (15 %), 189 (9 %), 178 (12 %), 165 (22 %), 152 (3 %), 134 (3 %), 103 (2 %), 77 (4 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.83 (2C-H arom, dt,  $J = 8.5, 2.1$ ), 7.54-7.48 (3C-H arom, mult), 7.40-7.34 (3C-H arom, mult), 7.31-7.27 (C-H arom, mult), 7.22 (2C-H arom, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 7.12-7.10 (2C-H arom, mult), 7.06 (2C-H, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 2.32 ( $\text{CH}_3$ , s).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 141.0 (C), 137.9 (2xC-S), 137.2 (C), 137.1 (C), 129.4 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.6 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 122.4 (2xCH), 70.2 (S-C-S), 32.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M\text{-H}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{S}_2$ : 345.0772] encontrado  $m/z$  345.0764.

## 2-Etil-2-fenilbenzo[d]-[1,3]-ditiol



110

El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.50. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057 (m, arC-H), 3025 (d, arC-H), 2967 (mi, C-H), 2931 (i, C-H), 2873 (m, C-H), 2000-1600 (d, sobretonos), 1500 (i, arC-C), 1449 (mi,  $-\text{CH}_2$ ), 1115 (mi), 542 (m, C-S).

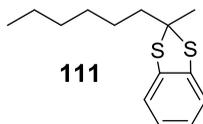
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  258), picos mayoritarios encontrados: 258 (61 %), 230 (100 %), 197 (38 %), 184 (15 %), 166 (9 %), 152 (14 %), 115 (31 %), 91 (17 %), 77 (18 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.67-7.62 (2C-H arom, mult), 7.39-7.24 (3C-H arom, mult), 7.22 (2C-H arom, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 7.02 (2C-H arom, mult, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 2.52 ( $\text{CH}_2$ , q,  $J = 7.2$ ), 0.91 ( $\text{CH}_3$ , t,  $J = 7.2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 141.4 (C), 138.0 (2xC-S), 128.2 (2xCH), 127.7 (2xCH), 126.8 (CH), 125.5 (2xCH), 122.4 (2xCH), 63.4 (S-C-S), 37.7 ( $\text{CH}_2$ ), 10.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M\text{-H}^+$ ; calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{S}_2$ : 257.0459] encontrado  $m/z$  257.0398.

### 2-Hexil-2-metilbenzo[*d*]-[1,3]-ditiol



El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando *n*-hexano como eluyente.  $R_f$  (*n*-hexano): 0.64. Aspecto: sólido blanco.

**IR** ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058 (d, arC-H), 2957 (i, C-H), 2926 (mi, C-H), 2853 (m, C-H), 2358 (d), 2338 (d), 2000-1600 (d, sobretonos), 1441 (mi,  $-\text{CH}_2$ ), 665 (d, C-S).

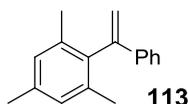
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  252), picos mayoritarios encontrados: 252 (77 %), 237 (34 %), 167 (100 %), 153 (11 %), 134 (38 %), 109 (4 %), 77 (5 %).

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7.17 (2C-H arom, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 7.00 (2C-H arom, dd,  $J = 5.8, 3.2$ ), 2.12-2.04 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.86 ( $\text{CH}_3$ , s), 1.56-1.43 ( $\text{CH}_2$ , mult), 1.37-1.23 (4 $\text{CH}_2$ , mult), 0.88 ( $\text{CH}_3$ , mult).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\delta$ , ppm): 138.2 (2xC-S), 125.2 (2xCH), 122.5 (2xCH), 69.3 (S-C-S), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ) 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

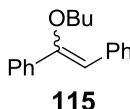
**Espectrometría de Masas de Alta Resolución** [ $M-H^+$ ; calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{S}_2$ : 251.0928] encontrado  $m/z$  251.0920.

### 1-Fenil-1-(2,4,6-trimetilfenil)eteno<sup>[172]</sup>



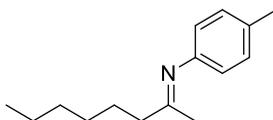
**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  222), picos mayoritarios encontrados: 222 (35 %), 207 (100 %), 192 (89 %), 165 (10 %), 128 (9 %), 96 (6 %), 77 (7 %).

### Butil 1-(1,2-difenil)etenil éter<sup>[212]</sup>



**GC-MS** ( $m/z$ ,  $M^+$  252), picos mayoritarios encontrados: 252 (77 %), 196 (100 %), 178 (20 %), 165 (40 %), 152 (24 %), 118 (33 %), 90 (13 %), 76 (10 %), 51 (2 %), 29 (6 %).

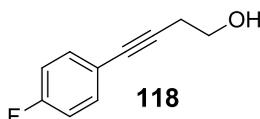
**(E)-4-Metil-N-(octan-2-ilidene)anilina**<sup>[219]</sup>



**117**

**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 217), picos mayoritarios encontrados: 217 (65 %), 202 (12 %), 188 (8 %), 174 (11 %), 160 (45 %), 146 (100 %), 132 (50 %), 106 (25 %), 91 (39 %), 65 (13 %), 41 (4 %).

**4-(4-Fluorofenil)-3-butanol**



**118**

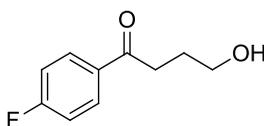
El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice utilizando (*n*-hexano:AcOEt / 75:25 y 50:50 progresivamente) como eluyente. R<sub>f</sub> (*n*-hexano:AcOEt / 75:25): 0.40. Aspecto: aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H** (δ, ppm; *J*, Hz): 7.29 (2*C-H* arom, dd, *J* = 8.8, 5.5), 6.88 (2*C-H* arom, t, *J* = 8.8), 3.70 (CH<sub>2</sub>, q, *J* = 6.1), 2.57 (CH<sub>2</sub>, t, *J* = 6.4), 2.49 (O-*H*, t, *J* = 5.9).

**RMN <sup>13</sup>C** (δ, ppm; *J*, Hz): 162.1 (C, d, *J*<sub>C-F</sub> = 248.6), 133.4 (2xCH, d, *J*<sub>C-F</sub> = 8.3), 119.3 (C), 115.4 (2xCH, d, *J*<sub>C-F</sub> = 22.0), 86.1 (C<sub>alquino</sub>), 81.1 (C<sub>alquino</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>-OH), 23.6 (CH<sub>2</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F** (δ, ppm): -111.57 (mult.).

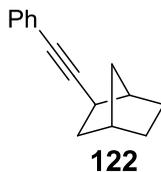
**4-Oxo-4-(4-fluorofenil)-1-butanol**<sup>[220]</sup>



**120**

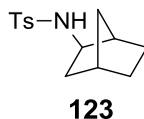
**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 182), picos mayoritarios encontrados: 182 (1 %), 164 (2 %), 138 (61 %), 123 (100 %), 95 (30 %), 75 (7 %).

**2-(2-Feniletinil)biciclo[2.2.1]heptano**<sup>[157]</sup>



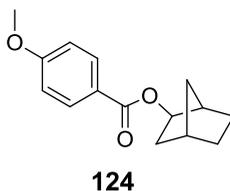
**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 196), picos mayoritarios encontrados: 196 (100 %), 181 (35 %), 167 (100 %), 155 (92 %), 141 (40 %), 128 (100 %), 115 (100 %), 102 (35 %), 91 (15 %), 77 (20 %), 67 (17 %), 51 (11 %).

**2-(p-Toluensulfonamida)biciclo[2.2.1]heptano**<sup>[83]</sup>



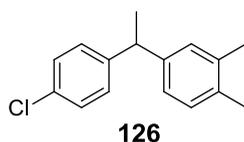
**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 265), picos mayoritarios encontrados: 265 (9 %), 210 (7 %), 184 (23 %), 155 (46 %), 133 (8 %), 110 (100 %), 91 (80 %), 65 (26 %), 41 (11 %), 30 (12 %).

**2-(4-Metoxibenzoato)biciclo[2.2.1]heptano**<sup>[83]</sup>



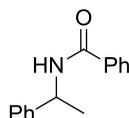
**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 246), picos mayoritarios encontrados: 246 (23 %), 152 (45 %), 135 (100 %), 107 (14 %), 92 (17 %), 77 (20 %), 41 (5 %).

**1-(4-Clorofenil)-1-(3,4-dimetilfenil)etano**<sup>[142]</sup>



**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 244), picos mayoritarios encontrados: 244 (94 %), 229 (100 %), 214 (6 %), 194 (42 %), 179 (62 %), 165 (14 %), 103 (8 %), 77 (7 %).

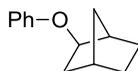
***N*-(1-Feniletil)-benzamida**<sup>[83]</sup>



**128**

**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 225), picos mayoritarios encontrados: 225 (66 %), 210 (20 %), 120 (7 %), 105 (100 %), 77 (49 %), 51 (9 %).

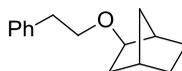
**Biciclo[2.2.1]heptano fenil éter**<sup>[83]</sup>



**130**

**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 188), picos mayoritarios encontrados: 188 (55 %), 94 (100 %), 67 (47 %), 39 (17 %).

**Biciclo[2.2.1]heptano 2-feniletil éter**<sup>[83]</sup>



**132**

**GC-MS** (m/z, M<sup>+</sup> 216), picos mayoritarios encontrados: 216 (3 %), 186 (2 %), 105 (100 %), 95 (100 %), 91 (29 %), 79 (31 %), 67 (31 %), 55 (8 %), 41 (10 %).

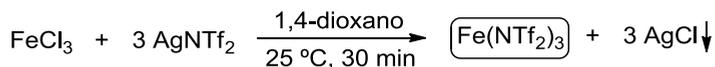


## **CAPÍTULO 4. TRIFUMIDA DE HIERRO(III)**



#### 4.1. Síntesis de triflimida de hierro(III) mediante reacción de metátesis

La síntesis de triflimida de hierro(III) se realiza de manera sencilla y directa a partir de la reacción de metátesis (o intercambio), uno de los métodos de síntesis de triflimidas metálicas<sup>[36, 64-68]</sup> descritos en el apartado 1.3 de la tesis, entre el cloruro de hierro(III) y la triflimida de plata(I) utilizando 1,4-dioxano como disolvente (Esquema 4.1).

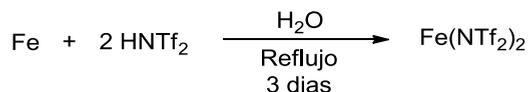


**Esquema 4.1.** Síntesis de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  por reacción de metátesis a temperatura ambiente entre 1 eq de  $\text{FeCl}_3$  y 3 eq de  $\text{AgNTf}_2$  utilizando 1,4-dioxano como disolvente. El mismo procedimiento falló con la especie  $\text{LiNTf}_2$ .

Como puede observarse en el esquema anterior, la fuerza impulsora de la reacción es la formación de 3 eq de  $\text{AgCl}$  que precipita en el medio de reacción. El precipitado puede ser separado de la disolución mediante filtración, obteniendo finalmente una disolución de triflimida de hierro(III) en 1,4-dioxano que presenta un color marrón oscuro. La síntesis de esta sal de hierro(III) se ha intentado llevar a cabo por varios de los métodos que aparecen en el apartado 1.3 de la memoria, pero debido probablemente a la alta oxofilicidad del hierro(III) y a problemas de descomposición de la sal, ninguno de esos métodos permitió obtener con éxito la triflimida de hierro(III). Hay que señalar que no hemos encontrado en la bibliografía ningún caso en el que se haya logrado la síntesis y aislamiento de esta sal.

La disolución obtenida después de filtrar el cloruro de plata se concentra bajo presión reducida para obtener la triflimida de hierro(III). Esta se presenta como un residuo aceitoso que sigue sin solidificar incluso a  $-30 \text{ }^\circ\text{C}$ , indicando que se trata de una sal con fuerzas de atracción electrostática débiles y cuyo ligando  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  poco coordinante y de disposición espacial geométrica cambiante influye en las propiedades finales del compuesto. Para utilizar esta sal metálica como catalizador resulta más adecuado generarla *in situ* en el medio de reacción, como haremos a lo largo de la memoria.

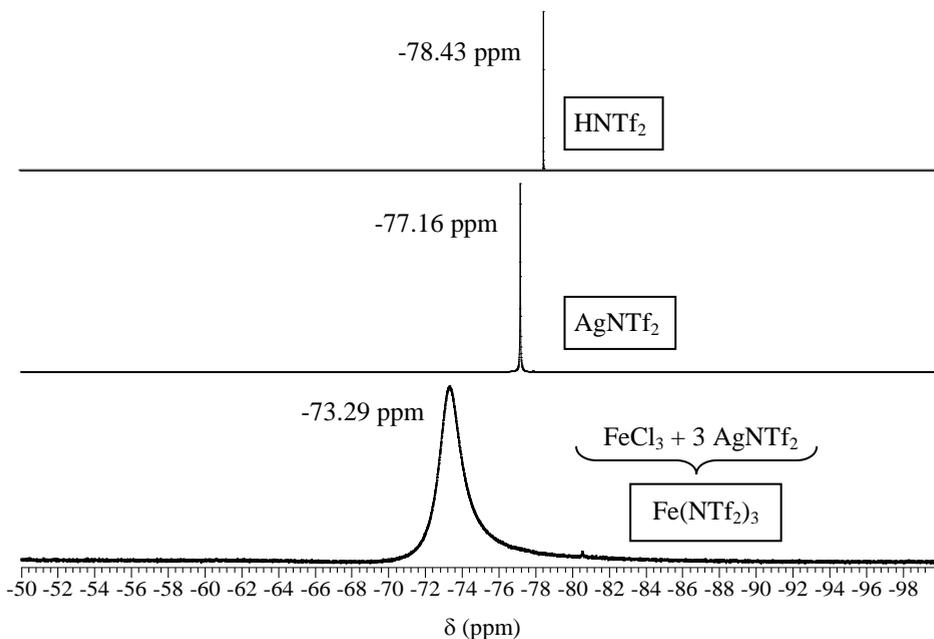
Cabe destacar que, por el contrario, la triflimida de hierro(II), otra de las sales que utilizaremos a lo largo de la memoria, pudo ser sintetizada mediante un procedimiento distinto al de metátesis, descrito en la bibliografía<sup>[191]</sup> y que aparece representado en el Esquema 4.2.



**Esquema 4.2.** Síntesis de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_2$  por reacción directa de hierro en polvo con un exceso de ácido triflimídico ( $\text{HNTf}_2$ ) utilizando agua a reflujo como disolvente. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.1 de la memoria. Con este método no puede obtenerse la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  debido a la gran oxofilicidad del hierro(III) con respecto al hierro(II).

## 4.2. Caracterización de triflimida de hierro(III)

La caracterización de la triflimida de hierro(III) y el estudio de sus propiedades se llevó a cabo mediante experimentos comparativos de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$ , resonancia paramagnética electrónica (RPE), experimentos UV-Vis y medidas de voltametría cíclica.

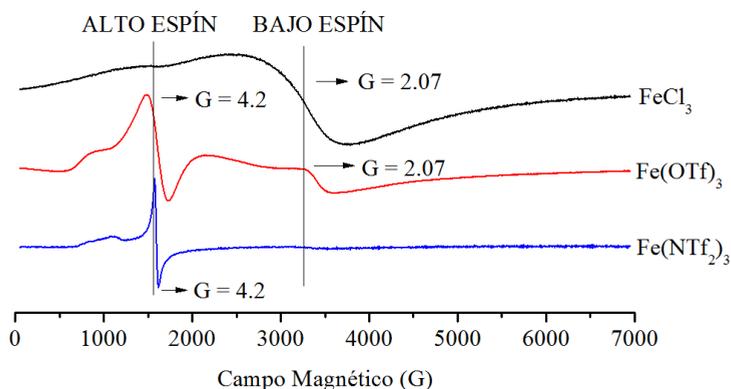


**Figura 4.1.** Espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  en 1,4-dioxano- $\text{D}_8$  de  $\text{HNTf}_2$ ,  $\text{AgNTf}_2$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .

La Figura 4.1 muestra los espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  de  $\text{HNTf}_2$ ,  $\text{AgNTf}_2$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , observándose diferencias destacables. El ácido triflimídico ( $\text{HNTf}_2$ ) presenta una señal hacia  $-78.4$  ppm y la triflimida de plata(I) presenta una señal cercana a la del ácido, alrededor de  $-78.2$  ppm. Por el contrario, cuando se analizó el crudo obtenido en la reacción de intercambio entre el  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{AgNTf}_2$ , se observó una señal alrededor de  $-72.3$  ppm distinta a las señales mostradas tanto por  $\text{HNTf}_2$  como por  $\text{AgNTf}_2$ . El desplazamiento a campo bajo de la señal para  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  se explica por el mayor carácter electropositivo del hierro(III) frente a la plata(I) y el protón. En el capítulo 8 de la memoria se presentará la síntesis de las triflimidas de hierro(III),  $\text{Fe}(^{15}\text{NTf}_2)_3$ , y plata(I),  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$ , marcadas isotópicamente en el nitrógeno mediante el método de la *N*-bencilamina comentado en el apartado 1.3 de la memoria. Ambas serán caracterizadas mediante espectroscopia de RMN  $^{15}\text{N}$  y, adicionalmente, se sintetizará el ácido triflimídico ( $\text{H}^{15}\text{NTf}_2$ ).

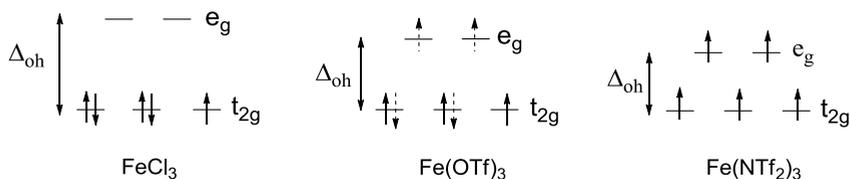
Los experimentos de resonancia paramagnética electrónica (RPE) (Figura 4.2) mostraron señal a un campo magnético  $G$  diferente en función del ligando ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{TfO}^-$  y  $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) que acompaña al hierro(III).

Una teoría muy adecuada para explicar el enlace y la geometría en los complejos de coordinación es la teoría del campo cristalino. Esta teoría indica que los orbitales  $d$  del metal rompen su degeneración cuando los orbitales de un ligando o contraión con el que interacciona se acercan a este. De esta forma, la presencia de un ligando o anión generará en los orbitales  $d$  del metal dos tipos nuevos de orbitales ( $t_{2g}$  y  $e_g$ ), que estarán separados en energía en un valor que corresponde al desdoblamiento del campo cristalino generado. Para un mismo metal el valor del desdoblamiento será mayor o menor según la naturaleza del ligando o anión presente junto al centro metálico. En función de este valor, los complejos podrán ser de espín alto (campo bajo) o de espín bajo (campo alto), en función de cómo estén distribuidos los electrones en los orbitales  $d$  del metal. En cada caso mostrarán características químico-físicas diferentes.



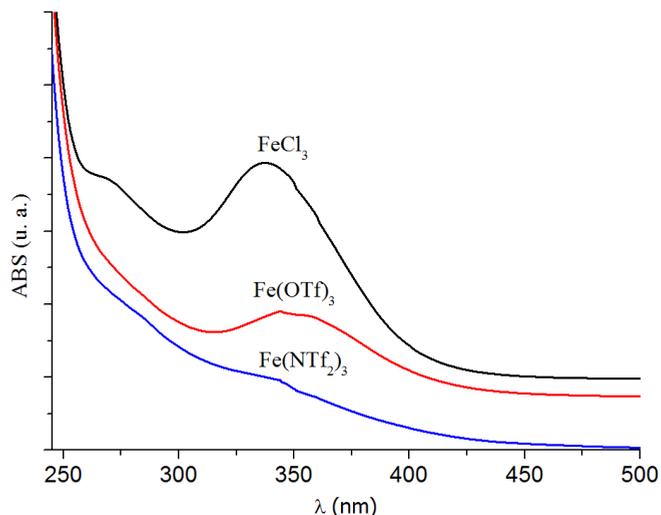
**Figura 4.2.** Experimentos de resonancia paramagnética electrónica (RPE) para los compuestos  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  utilizando 1,4-dioxano anhidro como disolvente. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.1 de la memoria.

Según los resultados de la Figura 4.2, los 5 electrones 3d del hierro(III) se encuentran en una disposición de espín alto cuando el ligando es la triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ), combinación de espín alto y espín bajo con el triflato ( $\text{TfO}^-$ ) y espín bajo con el cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), bajo nuestras condiciones experimentales. Es decir, el desdoblamiento energético que provoca el anión triflimida en los orbitales 3d del hierro(III) es menor que para el triflato y el cloruro, respectivamente, lo que provoca que el hierro(III) tenga los 5 electrones despareados dispuestos en configuración de capa semillena.



**Figura 4.3.** Posible distribución electrónica de los 5 electrones del hierro(III) en los orbitales 3d ( $e_g$  y  $t_{2g}$ ) para los compuestos  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .  $\Delta_{oh}$  = Desdoblamiento energético en los orbitales 3d del metal generado por la presencia de los ligandos.

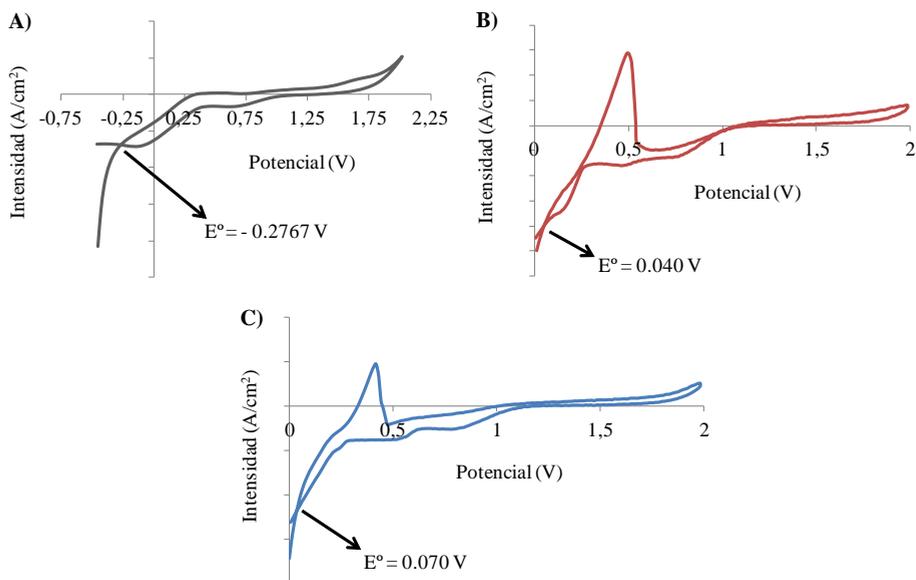
La hipótesis de que la triflimida de hierro(III) es un compuesto de espín alto se confirmó mediante estudios UV-Visible. En la Figura 4.4 aparecen los espectros UV-Vis obtenidos para las sales  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y como se puede observar la banda correspondiente a la transición electrónica  $t_{2g}-e_g$  desaparece gradualmente al pasar del cloruro al triflato y finalmente a la triflimida. En el caso del cloruro de hierro(III) la banda correspondiente a la transición  $t_{2g}-e_g$  se observa claramente lo que nos indica que dicha transición está permitida y por tanto que el compuesto es de espín bajo. Por el contrario para la triflimida de hierro no se observa la banda correspondiente a una posible transición  $t_{2g}-e_g$  permitida de los electrones 3d del hierro(III) lo que indica que los electrones están en configuración de espín alto y por tanto despareados.



**Figura 4.4.** Experimentos de espectroscopia UV-Visible para los compuestos  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , utilizando 1,4-dioxano anhidro como disolvente. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.1 de la memoria.

Esa configuración de capa semi-llena de los electrones en los orbitales 3d del hierro(III) para la triflimida se asemeja en cierto modo a la estabilización existente en configuraciones  $5d^{10}$  presentes en cationes como el  $\text{Au}(\text{I})$  y  $\text{Hg}(\text{II})^{[113]}$  y que produce el ablandamiento del catión  $\text{Fe}^{3+}$  (radio iónico: 64.5 pm para alto espín vs 55.0 pm para bajo espín). El aumento en el radio iónico del hierro se reflejaría en la estabilización del LUMO (orbital molecular desocupado de menor energía) lo que en última instancia determina la actividad catalítica mostrada por ácidos de Lewis en reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C.<sup>[36, 64-68]</sup>

Para demostrar esta estabilización en el LUMO (orbitales 3d) del hierro(III), se llevaron a cabo experimentos de voltametría cíclica para la triflimida, el triflato, y el cloruro de hierro(III) utilizando acetonitrilo como disolvente. Se observa según los valores de potencial de reducción del sistema  $[\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}]$  para las sales  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  que existe una estabilización del LUMO<sup>[86]</sup> del hierro(III) de 0.34 V en presencia de la triflimida con respecto al cloruro (Figura 4.5 y Tabla 4.1).



**Figura 4.5.** Experimentos de voltametría cíclica utilizando MeCN como disolvente para los compuestos: **A)**  $\text{FeCl}_3$ ; **B)**  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ; **C)**  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.1 de la memoria.

**Tabla 4.1.** Valores aparentes del potencial de reducción del sistema  $[\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}]$  para diferentes sales de hierro(III).

Compuesto	$E^\circ [\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}]$ (V)
$\text{FeCl}_3$	-0.2767
$\text{Fe}(\text{OTf})_3$	0.040
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$	0.070

### 4.3. Posibles propiedades catalíticas de triflimida de hierro(III)

Con lo visto hasta ahora en este capítulo, y junto con lo comentado en el apartado 1.3, podemos enumerar las siguientes características para la triflimida de hierro(III):

1) Se trata de un compuesto con alto carácter iónico que contiene un catión metálico ácido duro de Lewis y un anión poco coordinante y nucleófilo. Es de esperar un aumento en la en la  $\pi$ -carbofilicidad del compuesto final si el centro metálico de hierro(III) se combina con ligandos de coordinación poco coordinantes.

2) El hierro(III) presenta una configuración  $3d^5$  de alto espín lo que confiere una estabilización adicional y un posible alargamiento de su radio iónico.

3) Contiene un LUMO (orbitales 3d del hierro) especialmente estabilizado con respecto a otras sales como el triflato o el cloruro de hierro(III) y con configuración de capa semillena, lo que en cierta medida le da propiedades catalíticas similares a las de los cationes con niveles 3d completos tales como el  $Au^+$  o el  $Hg^{2+}$ .

4) Contiene como catión metálico al hierro(III) el cual presenta (véase apartado 1.4), una gran habilidad para activar selectivamente posiciones bencílicas (posiciones internas en el caso del doble enlace en estirenos y del triple enlace en el caso de fenilacetilenos), lo que puede hacer de la sal  $Fe(NTf_2)_3$  un catalizador selectivo frente a reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos). Estas características de la triflimida de hierro(III) indican una capacidad potencial de este catalizador para activar enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos) frente a la adición de nucleófilos.<sup>[36, 64-68]</sup>

A lo largo de la presente memoria se demostrará que la triflimida de hierro(III) es un catalizador eficiente y selectivo para hidroadiciones regioselectivas sobre alquenos tales como la dimerización “cabeza-cola” (o hidrovilación) de estirenos (capítulo 5) y la hidrotiolación Markovnikov también de estirenos (capítulo 6), así como para hidroadiciones sobre triples enlaces tales como la hidratación directa Markovnikov de alquinos (capítulo 7).

#### 4.4. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo se pueden enumerar las siguientes conclusiones:

- 1) Se ha demostrado mediante experimentos comparativos de resonancia paramagnética electrónica (RPE) y UV-Vis que la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  presenta una configuración  $3d^5$  de alto espín.
- 2) Se ha demostrado mediante experimentos comparativos de voltametría cíclica que en la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , la presencia del ligando  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  (blando y poco coordinante) genera una estabilización del LUMO mayor que para el caso de otros aniones como el triflato o el cloruro.
- 3) Las características que presenta la triflimida de hierro(III) apuntan a esta sal como un buen candidato para activar eficientemente alquenos y alquinos frente al ataque de nucleófilos.

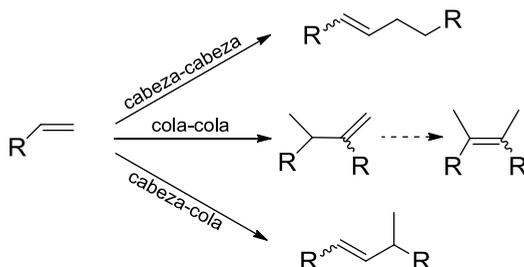


**CAPÍTULO 5. DIMERIZACIÓN REGIOSELECTIVA  
“CABEZA-COLA” DE ESTIRENOS CATALIZADA  
POR TRIFLUORURO DE HIERRO(III)**



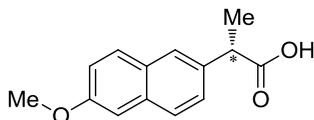
## 5.1. Introducción

La reacción de dimerización de alquenos transcurre con una economía atómica del 100% y da acceso directo a un nuevo alqueno.<sup>[221]</sup> Tradicionalmente, esta reacción se ha llevado a cabo en presencia de ácidos de Brønsted, o ácidos de Lewis basados en metales de la 2ª y 3ª serie de transición.<sup>[197, 222-225]</sup> La reacción transcurre por vías diferentes en función de la región del doble enlace implicada en el acoplamiento dando lugar a tres productos distintos (Esquema 5.1).



**Esquema 5.1.** Posibles vías regioselectivas de dimerización de alquenos.

Tanto la regioselectividad como la estereoselectividad de la reacción varían dependiendo del catalizador empleado y de las condiciones de reacción utilizadas. Por un lado, la dimerización "cabeza-cabeza" de alquenos se ha conseguido llevar a cabo con complejos fosfina de cobalto junto con zinc metálico<sup>[226]</sup> y también con un complejo bis(imina)-piridina de hierro<sup>[227]</sup> como sistemas catalíticos, obteniendo como producto mayoritario  $\alpha$ -alquenos lineales. Por otro lado, la dimerización "cola-cola" es la menos común de las tres, siendo un ejemplo típico de este tipo de dimerización, la cicloisomerización de 1,6-dienos catalizada por paladio.<sup>[139, 228-234]</sup> Finalmente, la dimerización "cabeza-cola" se considera la transformación más atractiva debido a que se forma un nuevo centro estereogénico en el carbono alílico final. Pueden encontrarse varios productos naturales que contienen dicha agrupación en su estructura química.<sup>[142, 235]</sup> Así, por ejemplo, el carbono quiral enantioméricamente enriquecido que forma parte de anti-inflamatorios no esteroideos tales como el Naproxeno<sup>TM</sup> (Figura 5.1.) se ha obtenido mediante la dimerización "cabeza-cola" de derivados de estireno utilizando un catalizador enzimático.<sup>[236]</sup>



**Esquema 5.2.** Estructura del Naproxeno, que contiene un carbono estereogénico (marcado) formado a partir de la dimerización "cabeza-cola" de alquenos.

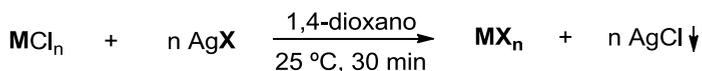
Para llevar a cabo la transformación cabeza-cola, varios sistemas catalíticos han demostrado ser activos: a) el anteriormente comentado complejo fosfina de cobalto junto con zinc metálico,<sup>[226]</sup> b) una combinación de complejos triflato de paladio e indio con fosfinas,<sup>[198]</sup> c) un complejo de paladio junto con el ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,<sup>[197]</sup> d) un complejo níquel-difosfina bajo condiciones básicas,<sup>[237]</sup> e) el sistema formado por las sales de  $\text{Mn}(\text{OAc})_2$  y  $\text{Co}(\text{OAc})_2$  junto con el ligando  $\text{PhP}(\text{O})\text{HOBu}$  en presencia de oxígeno<sup>[225]</sup> f) complejos quirales fosfonitrogenados de paladio,<sup>[224]</sup> y g) complejos tiolato de dirutenio<sup>[238]</sup> dando todos ellos preferentemente el isómero-(*E*) del alqueno. Por otro lado, con catalizadores basados en complejos catiónicos de paladio se obtiene el isómero-(*Z*).<sup>[239, 240]</sup> Como dato curioso, existe un caso en que el rodio(I) activa la posición *orto* respecto al doble enlace del estireno,<sup>[241]</sup> dando lugar en este caso a una vinilación tipo Friedel-Crafts en dicha posición.

El  $\text{Fe}^{3+}$  es un ácido de Lewis más fuerte en comparación con cationes de metales de la 2ª y 3ª serie de transición tales como  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Au}^+$  y  $\text{Pt}^{2+}$ , y recientemente se ha visto que compuestos de hierro son activos como catalizadores en transformaciones de alquenos.<sup>[142-160, 173, 176, 177, 242]</sup> Con todos estos datos, hemos llevado a cabo un estudio dirigido a encontrar un posible catalizador de hierro para la dimerización "cabeza-cola" de estirenos.

## 5.2. Resultados y discusión

### 5.2.1. Estudio para encontrar un catalizador óptimo en la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estirenos

El estudio se llevó a cabo utilizando sales de diversos metales tales como  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ , y  $\text{Pd}^{2+}$ , junto con los aniones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), triflato ( $\text{TfO}^-$ ) y triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ). Los triflatos y las triflimidas metálicas se obtuvieron *in situ* por reacción de metátesis (Esquema 5.3) entre el correspondiente cloruro metálico ( $\text{MCl}_n$ ) y  $n$  equivalentes de la correspondiente sal de plata ( $\text{AgOTf}$  ó  $\text{AgNTf}_2$ ). Complementariamente, se estudiaron los correspondientes ácidos de Brønsted ( $\text{HCl}$ ,  $\text{HOTf}$  y  $\text{HNTf}_2$ ), para comprobar si la acidez Brønsted jugaba algún papel en la dimerización. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.1.



**Esquema 5.3.** Síntesis directa de las sales tipo  $\text{MX}_n$  donde ( $\text{M} = \text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{X} = \text{TfO}^-$  y  $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) para el estudio de la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estirenos.

**Tabla 5.1.** Resultados del estudio catalítico para la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estireno 1.

Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	X (%) <sup>[b]</sup>	2 (%) <sup>[b]</sup>	3 (%) <sup>[b]</sup>
1	-	-	-	-
2	$\text{CuCl}_2$	-	-	-
3	$\text{CoCl}_2$	-	-	-
4	$\text{PdCl}_2$	< 5	< 5	-
5	$\text{FeCl}_2$	-	-	-
6	$\text{FeCl}_3$	< 5	< 5	-
7	$\text{AgOTf}$	91	80	11
8	$\text{AgNTf}_2$	91	71	20
9 <sup>[c]</sup>	$\text{CuCl}_2 + 2 \text{AgOTf}$	< 5	< 5	-

Tabla 5.1. cont.

10 <sup>[c]</sup>	CuCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	84	74	10
11 <sup>[c]</sup>	CoCl <sub>2</sub> + 2 AgOTf	11	8	3
12 <sup>[c]</sup>	CoCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	14	11	3
13 <sup>[c]</sup>	FeCl <sub>2</sub> + 2 AgOTf	< 5	< 5	-
14 <sup>[c]</sup>	FeCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	89	68	21
15	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	87	65	22
16 <sup>[c]</sup>	FeCl <sub>3</sub> + 3 AgOTf	92	82	10
<b>17<sup>[c]</sup></b>	<b>FeCl<sub>3</sub> + 3 AgNTf<sub>2</sub></b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>12</b>
18	HOTf	100	81	19
19	HNTf <sub>2</sub>	100	80	20

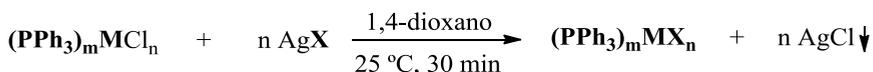
[a] Condiciones estándar de reacción: catalizador (2% mol), estireno **1** (230.0 μL, 2.0 mmoles) y 1,4-dioxano (1.5 mL). Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de los productos **2** y **3** fueron calculados por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de estireno **1**. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción descrita en el Esquema 5.3.

Como se puede comprobar la reacción de dimerización no se produce sin catalizador (entrada 1) y apenas con los cloruros metálicos CuCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>2</sub> y FeCl<sub>3</sub> (entradas 2-6). En cambio, las sales AgOTf y AgNTf<sub>2</sub> (entradas 7 y 8) mostraron una mejoría significativa respecto a los cloruros metálicos (91% de conversión en ambos casos y rendimientos para el compuesto **2** de 80% y 71% respectivamente). Los resultados obtenidos para los triflatos M(OTf)<sub>2</sub> y triflimidas M(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, de Cu<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> y Fe<sup>2+</sup> fueron también destacables, especialmente en algunos casos como (Cu(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); **X** = 84% y un rendimiento del 74% para **2**, entrada 10; ó Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; **X** = 89% y un rendimiento del 69% para **2**, entrada 14). En el caso de Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub> se comprobó que el método de síntesis del catalizador (obtenido por reacción de metátesis entre FeCl<sub>2</sub> y AgNTf<sub>2</sub> o bien por reacción directa de hierro metálico con un exceso de HNTf<sub>2</sub> en tolueno a reflujo) no tenía influencia en el comportamiento catalítico de la sal (entrada 15). Por último, cuando se llevó a cabo la reacción con los derivados triflicos y triflimídicos de hierro(III), se obtuvieron los mejores resultados, tanto para Fe(OTf)<sub>3</sub> (92% de conversión y 82% de rendimiento para **2**, entrada 16) como para Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (100% de conversión y 88% de rendimiento para **2**, entrada 17).

Ácidos de Brønsted tales como el HOTf (100% de conversión y 81% de rendimiento a **2**, entrada 18) y HNTf<sub>2</sub> (100% de conversión y 80% de rendimiento a **2**, entrada 19) presentaron una elevada actividad y selectividad. Estos resultados indican que el protón, como ácido duro de Lewis, también cataliza la dimerización y arroja la duda de una posible catálisis Brønsted tras la hidrólisis parcial de las sales triflicas o triflimídicas de Cu, Co y Fe. En este capítulo demostraremos mediante estudios comparativos de espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F *in situ* que el catalizador Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> permanece inalterado durante la reacción y que no sufre hidrólisis. Por tanto es posible concluir que la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> es un catalizador ácido de Lewis activo y selectivo para la reacción de dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estireno.

### 5.2.2. Triflimida de hierro(III) como catalizador: estudio de reutilizabilidad

La adición de ligandos trifenilfosfina al sistema de reacción<sup>[219]</sup> en forma de complejos metálicos con fórmula general (PPh<sub>3</sub>)<sub>m</sub>MCl<sub>n</sub> donde (m = 1-3, M = Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Co<sup>+</sup> y Au<sup>+</sup>, n = 1-3), tiene un efecto estabilizante sobre la sal metálica y podría permitir su recuperación por precipitación para su posterior reutilización.<sup>[219]</sup> Algunos de estos complejos fueron sintetizados siguiendo métodos de la bibliografía<sup>[192-194]</sup> y los procedimientos están descritos en el apartado 3.2.2. Al igual que con las sales, los complejos trifenilfosfina se hicieron reaccionar previamente con la sal de plata correspondiente (Esquema 5.4) para obtener complejos del tipo (PPh<sub>3</sub>)<sub>m</sub>MX<sub>n</sub> donde (X = TfO<sup>-</sup> y Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>).



**Esquema 5.4.** Síntesis directa de las sales tipo (PPh<sub>3</sub>)<sub>m</sub>MX<sub>n</sub> (donde m = 1-3, M = Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Co<sup>+</sup> y Au<sup>+</sup>, X = TfO<sup>-</sup> y Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>, y n = 1-3) para el estudio de la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estirenos.

Los resultados obtenidos para los complejos trifenilfosfina de Fe<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Co<sup>+</sup> y Au<sup>+</sup> se muestran en la Tabla 5.2. Al igual que ocurría con las sales metálicas, se observó que los complejos con anión triflato eran catalizadores menos activos que con el anión triflimida correspondiente, independientemente del metal empleado (comparar las entradas 1 y 2 para el Au<sup>+</sup>, las entradas 3 y 4 para el Co<sup>2+</sup> y las entradas 5 y 6 para el Fe<sup>3+</sup>). Se obtuvieron buenos rendimientos del compuesto **2** con el uso de complejos de Fe(III) e incluso de Fe(II) en cantidades catalíticas (entradas 6-10). Se observa también que el número de unidades PPh<sub>3</sub> en la esfera de coordinación tiene un efecto moderado sobre la actividad catalítica siendo la actividad del complejo ligeramente menor cuanto

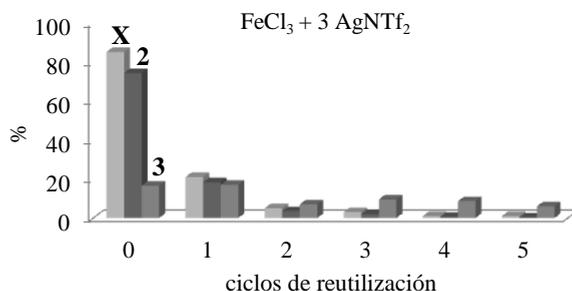
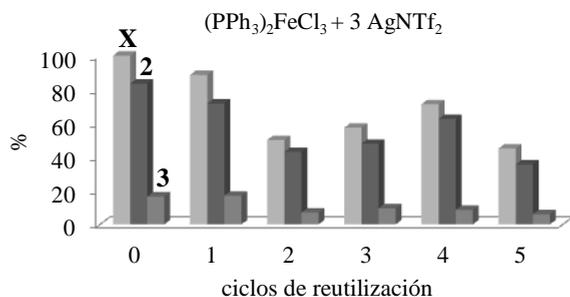
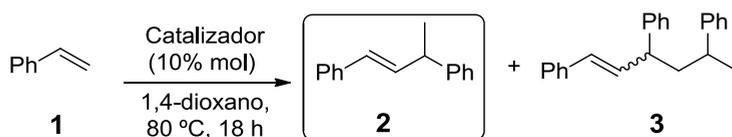
mayor es el número de unidades  $\text{PPh}_3$  en la esfera de coordinación (comparar entradas 8 y 10 de la Tabla 5.2 y la entrada 17 de la Tabla 5.1).

**Tabla 5.2.** Resultados del estudio catalítico con complejos metálicos para la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estireno **1**.

Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	X (%) <sup>[b]</sup>	2 (%) <sup>[b]</sup>	3 (%) <sup>[b]</sup>
1	$\text{Ph}_3\text{PAuCl} + \text{AgOTf}$	60	57	3
2	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	100	79	21
3	$\text{Ph}_3\text{PCoCl} + \text{AgOTf}$	< 1	-	-
4 <sup>[c]</sup>	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{CoCl}_2 + 2 \text{AgNTf}_2$	9	6	3
5	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgOTf}$	7	6	1
6	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$	76	68	8
7 <sup>[c]</sup>	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgOTf}$	92	77	15
8 <sup>[c]</sup>	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$	100	80	20
9 <sup>[c]</sup>	$(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{FeCl}_2 + 2 \text{AgNTf}_2$	100	72	28
10	$(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$	61	54	7

[a] Condiciones estándar de reacción: catalizador (2% mol), estireno **1** (230.0  $\mu\text{L}$ , 2.0 mmoles) y 1,4-dioxano (1.5 mL). El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción descrita en el Esquema 5.4, excepto para el complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  que es comercial y se utilizó en forma de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ -tolueno (2:1) aducto. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria. [b] La conversión X y los rendimientos de los productos **2** y **3** fueron calculados por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de estireno **1**. [c] Fue utilizado un 10% mol de catalizador.

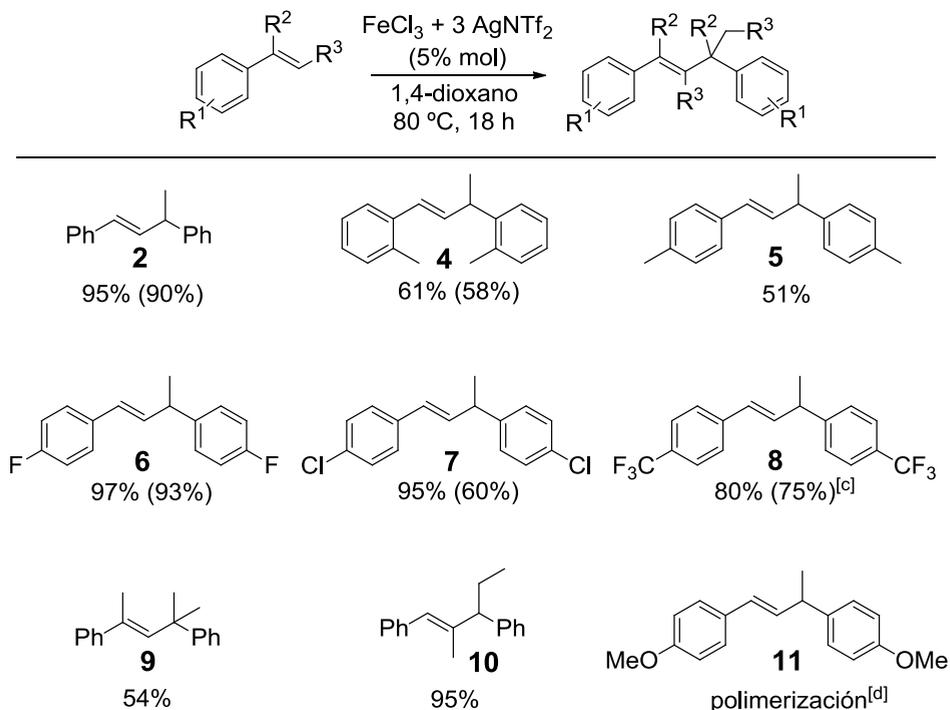
Dada la buena actividad mostrada por la triflimida de hierro(III) en la reacción de dimerización de estireno (Entrada 17, Tabla 5.1) y viendo que dicha sal metálica en forma de  $(PPh_3)_2Fe(NTf_2)_3$  mostraba una actividad catalítica parecida a  $Fe(NTf_2)_3$  (Entrada 8, Tabla 5.2), se decidió hacer un estudio de la reutilizabilidad del catalizador  $(PPh_3)_2Fe(NTf_2)_3$  y compararlo frente a la sal metálica libre  $Fe(NTf_2)_3$ . El resultado observado fue que el complejo  $(PPh_3)_2Fe(NTf_2)_3$  es reutilizable hasta 5 ciclos de reacción, mientras que la sal libre sin fosfinas muestra una pérdida considerable de actividad al pasar del primer uso al segundo resultando por tanto ser una sal no reutilizable para la reacción (Figura 5.2).



**Figura 5.1.** Resultados del estudio de la reutilizabilidad del catalizador de hierro(III) con trifetilfosfinas comparado frente a la sal metálica libre sin fosfinas en la reacción de dimerización "cabeza-cola" de estireno. [a] Condiciones estándar de reacción: catalizador (10% mol), estireno **1** (115.0  $\mu$ L, 1.0 mmol) y 1,4-dioxano (1.5 mL). El catalizador fue generado previamente *in situ* en el medio de reacción a partir de la reacción de metátesis. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria. La conversión **X** y los rendimientos de los productos **2** y **3** fueron calculados por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de **1**.

## 5.2.3. Generalización de la reacción

Los resultados obtenidos en la dimerización "cabeza-cola" de varios estirenos, usando como catalizador  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$  aparecen en la Figura 5.2.



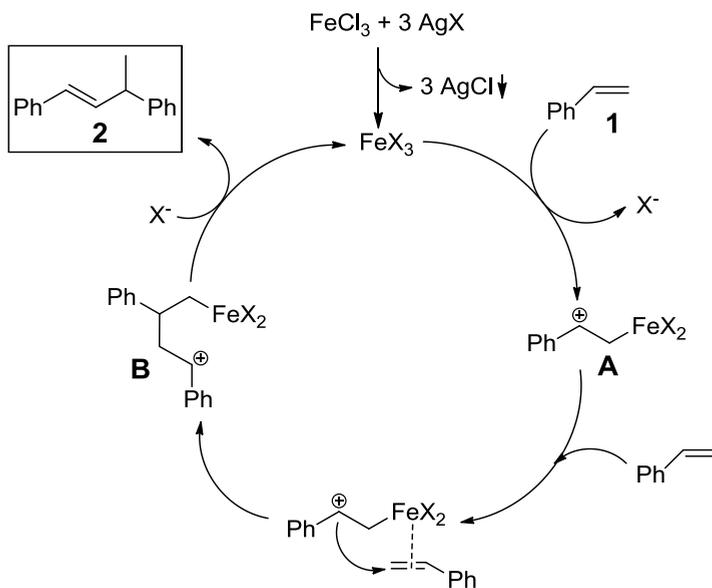
**Figura 5.2.** Resultados para la dimerización "cabeza-cola" de varios estirenos catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . [a] Condiciones estándar de reacción:  $\text{FeCl}_3$  (16.3 mg, 0.1 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles), estireno (2.0 mmoles) y 1,4-dioxano (3.0 mL). Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria. [b] Los rendimientos fueron calculados para los compuestos **9** y **10** por CG y para los demás compuestos por RMN  $^1\text{H}$  y CG, utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del estireno. El valor entre paréntesis corresponde al rendimiento aislado del producto después de la separación por cromatografía en columna utilizando el eluyente correspondiente (véase apartado 3.3.1. de la tesis para más información). [c] El tiempo de reacción fue de 7 días y se utilizó 10% mol de catalizador. [d] La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y utilizando  $\text{FeCl}_3$  como catalizador.

El rendimiento obtenido para la dimerización "cabeza-cola" de *orto*- y *para*-metil-estireno (compuestos **4** y **5**) fue menor comparado con la dimerización del estireno **1**. Sustituyentes de carácter electroatrayente en el anillo tales como F, Cl, y CF<sub>3</sub> dan altos rendimientos (compuestos **6**, **7** y **8**). En cambio, sustituyentes activantes en el anillo, como por ejemplo OMe, dan productos de polimerización incluso utilizando FeCl<sub>3</sub> como catalizador. Por último, se estudió la dimerización de estirenos  $\alpha$ - y  $\beta$ -Me-sustituidos (sustitución en los carbonos del doble enlace), obteniendo un rendimiento moderado para  $\alpha$ -metil-estireno (54 %, compuesto **9**) y una muy buena conversión para  $\beta$ -metil-estireno (95 %, compuesto **10**) con una mezcla de isómeros final. Por tanto, podemos concluir que, para la reacción de dimerización, la sustitución en el estireno tanto del anillo como del doble enlace tiene un efecto directo en el resultado final de la reacción, siendo los sustituyentes con carácter electrónico neutro (Me) o desactivante (F, Cl, y CF<sub>3</sub>) los que funcionan mejor.

## 5.2.4. Aspectos mecanísticos

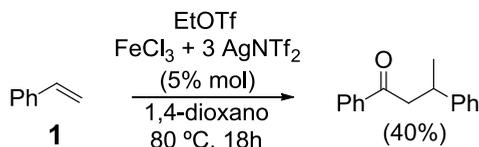
Un posible mecanismo<sup>[243]</sup> para la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estirenos viene representado en el Esquema 5.4. El mecanismo propuesto se basa en dos premisas: a) La conocida habilidad del hierro(III) para activar posiciones bencílicas de dobles enlaces,<sup>[3, 4, 6, 9-11, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173]</sup> que en el caso de estirenos corresponde con la posición interna del doble enlace, y b) la capacidad del hierro(III) para activar adecuadamente nucleófilos blandos tales como alquenos.<sup>[157]</sup>

El mecanismo propuesto en el Esquema 5.4 muestra que el Fe(III) inicialmente activa el doble enlace y forma el correspondiente catión bencílico (intermedio **A**). Posteriormente, este catión ataca el doble enlace de otra molécula de estireno formándose en este punto un nuevo enlace C-C (intermedio **B**), regenerándose el catalizador para un nuevo ciclo. El grupo X en el Esquema 5.4 corresponde a los aniones triflato TfO ó triflimida Tf<sub>2</sub>N y probablemente estos desempeñan un papel activo en la estabilización de las diferentes especies catiónicas durante el ciclo catalítico.



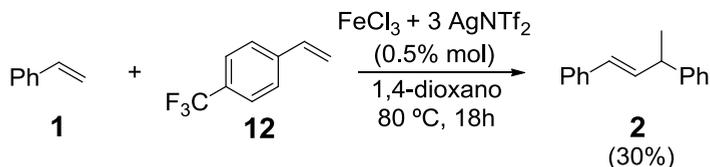
**Esquema 5.4.** Posible mecanismo para la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de estireno **1** catalizada por una especie de hierro(III) del tipo FeX<sub>3</sub> (dónde X = TfO ó Tf<sub>2</sub>N).

La existencia de carbocationes bencílicos en el ciclo catalítico se infiere de añadir a la mezcla de reacción un nucleófilo oxigenado extremadamente débil, tal como el triflato de etilo (EtOTf), que permite la reacción de dimerización y atrapa el carbocatión final, generando un nuevo grupo cetona (Esquema 5.5).



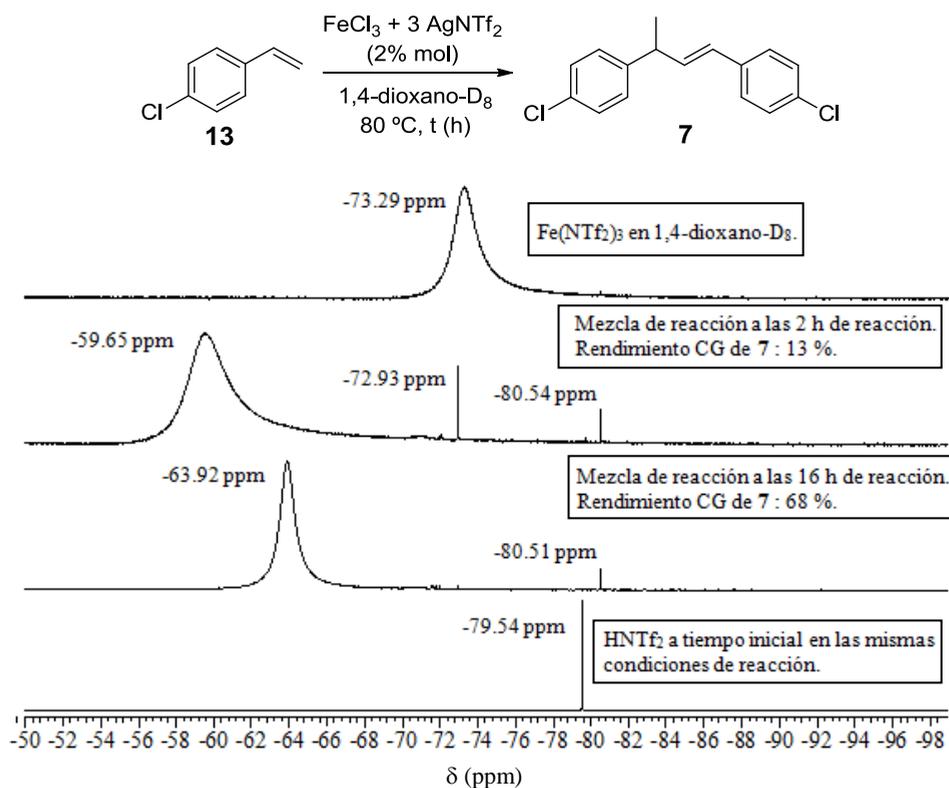
**Esquema 5.5.** Reacción entre 1 eq de estireno **1** y 1 eq de triflato de etilo utilizando 5% mol de Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> como catalizador. El resultado entre paréntesis hace referencia al rendimiento obtenido calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de **1**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria.

En otro experimento se añadió un exceso (3 eq) de *p*-trifluorometilrestireno **12** y, curiosamente, la reacción de dimerización de estireno **1** se inhibió totalmente. En cambio, al invertir las cantidades relativas de estireno **1** (5 eq) y *p*-trifluorometilrestireno **12**, se observó la formación del dímero **2** con buenos rendimientos (Esquema 5.6). En estos dos últimos experimentos se utilizó un cantidad de catalizador relativamente baja (0.5% mol). Estos hechos sugieren que la estabilización del carbocatión bencílico es la etapa controlante en el ciclo catalítico, ya que la naturaleza electroatrayente del anillo en el estireno **12**, retarda e incluso inhibe la reacción de dimerización del doble enlace.



**Esquema 5.6.** Reacción de dimerización de estireno **1** (5 eq) en presencia de *p*-trifluorometilrestireno **12**, utilizando 0.5% mol de Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> como catalizador. El resultado entre paréntesis hace referencia al rendimiento obtenido calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de **12**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.2 de la memoria.

Finalmente, se estudió la posible hidrólisis parcial de la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  bajo las condiciones de reacción empleadas mediante espectroscopia RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* y los resultados obtenidos se muestran en la Figura 5.3. Los resultados indican que la sal de hierro(III) no se hidroliza al correspondiente ácido Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ) bajo las condiciones de reacción, lo que se deduce de las diferentes señales de RMN  $^{19}\text{F}$  tanto a las 2 h (-59.6 ppm) como a las 20 h (-63.9 ppm) con respecto a la señal que se observa para el ácido  $\text{HNTf}_2$  (-79.5 ppm) bajo las mismas condiciones de reacción. Con estos resultados obtenidos podemos afirmar que la actividad procedente de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  no proviene del posible ácido  $\text{HNTf}_2$  generado por hidrólisis parcial.



**Figura 5.3.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la dimerización "cabeza-cola" de 4-cloroestireno **13** para obtener el dímero **7** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.2 de la memoria. El rendimiento del producto **7** fue calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de **13**.

### 5.3. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo se puede concluir que:

- 1) Las sales de hierro(III)  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , catalizan eficientemente la dimerización regioselectiva "cabeza-cola" de una variedad de estirenos para obtener alquenos 1,2-disustituidos con buenos rendimientos.
- 2) Ligandos fosfina generan una cierta estabilidad en el átomo metálico y permiten recuperar y reutilizar el catalizador de hierro(III).
- 3) La triflimida de hierro(III),  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , no se hidroliza al correspondiente ácido Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ) bajo las condiciones de reacción tal y como se deduce de los estudios de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ*.



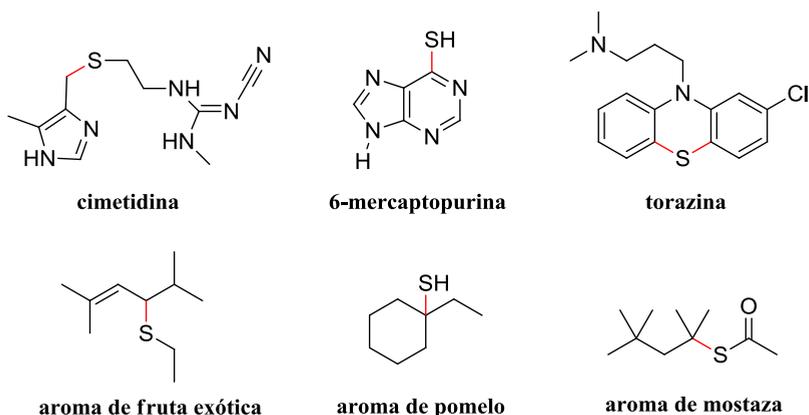
**CAPÍTULO 6. HIDROTIOLACIÓN REGIOSELECTIVA  
MARKOVNIKOV DE ESTIRENOS CATALIZADA  
POR TRIFUMIDA DE HIERRO(III)**

---



## 6.1. Introducción

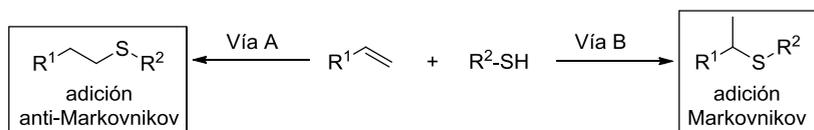
Los enlaces carbono-azufre (C-S) están presentes en una gran variedad de compuestos con interés industrial,<sup>[244]</sup> en muchos productos naturales,<sup>[245]</sup> y en compuestos farmacéuticos con actividad terapéutica tales como cimetidina (antiulceroso),<sup>[244]</sup> 6-mercaptapurina (tratamiento para la leucemia),<sup>[244]</sup> y torazina (antipsicótico).<sup>[244]</sup> Debido a su característico olor, generalmente fuerte, los compuestos de azufre están implicados en determinados sabores y perfumes.<sup>[246]</sup> A menudo presentes en cantidades de trazas, desempeñan un papel importante en el aroma final del café, de la carne, verduras y frutas<sup>[247]</sup> (Esquema 6.1).



**Esquema 6.1.** Compuestos de interés en Química Fina conteniendo en su estructura un enlace (C-S).

Más específicamente, los tioéteres, con estructura general (R-S-R'), juegan un papel importante y fundamental en la química orgánica del azufre.<sup>[248-251]</sup> La síntesis de tioéteres (R-S-R') es históricamente anterior a la síntesis de éteres (R-O-R'), y ambas se llevan a cabo mediante sustitución nucleofílica en medio básico de un haluro orgánico (R-X, donde X = halógeno) con el correspondiente tiol R'-SH (para obtener tioéteres) o alcohol R'-OH (para éteres). Este tipo de transformaciones incluyen las reacciones de *Williamson* y de *Mitsunobu*, entre otras. Sin embargo, en los últimos años, la búsqueda de métodos químicos de síntesis sin generación de residuos y por tanto ambientalmente sostenibles suscita un gran interés y la adición directa de grupos E-H (donde E = heteroátomo) a enlaces (C-C) insaturados es una reacción modelo en este aspecto. Estas transformaciones se denominan formalmente "hidroadiciones" y transcurren con un 100 % de economía atómica, ya que ambos reactivos acaban totalmente incorporados en el producto final, sin obtenerse subproducto alguno. De entre las reacciones de hidroadición de grupos E-H (donde E = heteroátomo) a alquenos, cabe destacar las que

involucran nucleófilos oxigenados, tales como la hidratación (E-H = H<sub>2</sub>O), hidroalcoxilación (E-H = alcohol) y hidroesterificación (E-H = éster), que son actualmente procesos en explotación industrial.<sup>[117, 120, 122, 123, 252, 253]</sup> En estas hidroadiciones el nucleófilo oxigenado sigue la regla Markovnikov<sup>[254]</sup> y se adiciona sobre el carbono que estabiliza mejor la carga positiva en el intermedio (carbono más sustituido). Por el contrario, la adición de tioles (donde E-H = S-H) a dobles enlaces (hidrotiolación) da lugar a dos productos distintos (Markovnikov y anti-Markovnikov)<sup>[254]</sup> ya que la reacción transcurre por dos vías diferentes: a) por radicales libres, en el cual se obtiene el regioisómero anti-Markovnikov (vía A, Esquema 6.1)<sup>[255, 256]</sup> ó b) por un mecanismo electrofílico, donde se produce la adición del nucleófilo sobre el carbono que estabiliza mejor la carga positiva del intermedio, obteniéndose el regioisómero Markovnikov (vía B).<sup>[257]</sup>



**Esquema 6.1.** Posibles vías de reacción para la hidrotiolación de dobles enlaces.

La adición de tioles (R-SH) a dobles enlaces (C-C) mediante mecanismo radicalario (vía A) transcurre fácilmente bajo condiciones suaves de reacción y es conocida en la bibliografía.<sup>[201, 256, 258-272]</sup> Este proceso da lugar exclusivamente a la formación del regioisómero anti-Markovnikov y generalmente se lleva a cabo en presencia de un iniciador radicalario (AIBN) o simplemente luz.<sup>[201, 256, 258-272]</sup> En cambio, la adición del tiol al doble enlace en sentido Markovnikov<sup>[257]</sup> tiene lugar sólo cuando se utilizan cantidades estequiométricas de ácidos Brønsted tales como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en medio ácido acético,<sup>[273, 274]</sup> ácido *p*-toluensulfónico<sup>[275]</sup> y HClO<sub>4</sub>,<sup>[203]</sup> ó de ácidos Lewis como TiCl<sub>4</sub>,<sup>[276]</sup> y AlCl<sub>3</sub>.<sup>[277]</sup> En la bibliografía existen pocos ejemplos de sistemas *catalíticos* para la adición Markovnikov de tioles a dobles enlaces, y los que se conocen son: In(OTf)<sub>3</sub>,<sup>[278]</sup> Fe(III) (en forma de complejo hemim<sup>[279]</sup> ó complejo porfinato,<sup>[204]</sup> utilizando en ambos casos, cantidades estequiométricas de NaBH<sub>4</sub> como agente reductor externo) y, por último, Montmorillonita-K10.<sup>[280]</sup> En todos estos casos, el alcance de la generalización de la reacción es limitado<sup>[278]</sup> o los rendimientos son bajos.<sup>[204, 279]</sup> Se conocen algunos ejemplos relacionados, que usan como catalizadores compuestos de Au(I), para la hidrotiolación de olefinas conjugadas,<sup>[281]</sup> y de Au(III) para la hidrotiolación de alenos.<sup>[282]</sup>

Según el principio acido-base duro-blando de Pearson visto en el apartado 1.2.2 de la memoria, una sal metálica constituida por un catión con carácter de ácido de Lewis duro (Fe<sup>3+</sup>) y un contranión de carácter blando, tales como los aniones de bajo carácter coordinante triflato (TfO<sup>-</sup>), y triflimida (Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>), constituiría un ácido de Lewis fuerte de

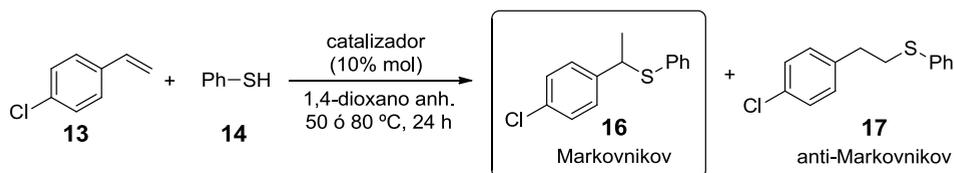
dureza reducida. Por tanto, podría ocurrir que nuestra sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  permitiera la incorporación simultáneamente del tiol y el alqueno en su esfera de coordinación, y el acoplamiento final de ambos.

La conocida habilidad del  $\text{Fe}(\text{III})$  para activar posiciones bencílicas<sup>[3, 4, 6, 9-11, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173]</sup> apoya nuestra hipótesis de partida. A lo largo de este capítulo de la memoria veremos cómo después de un amplio estudio en el que se han ensayado un gran número de catalizadores, la triflimida de hierro(III),  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , produce buenas conversiones y regioselectividades Markovnikov para la adición de tioles a estirenos (vinil-bencenos).<sup>[254]</sup> Además, la reacción catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  evita la indeseada polimerización del estireno, que ocurre invariablemente cuando se utilizan ácidos de Brønsted fuertes<sup>[203, 273-275]</sup> o sales metálicas en cantidades sobre-estequiométricas.<sup>[276, 277]</sup>

## 6.2. Resultados y discusión

### 6.2.1. Estudio para encontrar un catalizador óptimo en la hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos

La adición de tiofenol **14** sobre 4-cloroestireno **13** se eligió como reacción test utilizando como disolvente 1,4-dioxano anhidro (Esquema 6.2). Como ya se observó en la dimerización “cabeza-cola” de estirenos (capítulo 5), los mejores resultados se obtuvieron con 1,4-dioxano como disolvente. Se consideró como hipótesis inicial que la adición del tiofenol **14** sobre el 4-cloroestireno **13** es más rápida que la propia dimerización de este último (vista en el capítulo 5 de la memoria). De hecho, se cuantificaron las pequeñas cantidades de dímero del 4-cloroestireno **13** obtenidas, y en ningún caso fueron mayores del 5%. También se observó como subproducto el compuesto disulfuro de difenilo Ph-S-S-Ph **15**, procedente de la dimerización oxidante del tiofenol **14** y que se formó siempre en cantidades inferiores al 10%.



**Esquema 6.2.** Hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando 10% mol de catalizador.

La reacción anterior (Esquema 6.2) se llevó a cabo con más de veinte sales metálicas del tipo  $\text{MX}_n$  donde ( $\text{M} = \text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Hf}^{4+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Au}^+$ ,  $\text{Rh}^{3+}$ ,  $\text{Ru}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^+$  y  $\text{Sb}^{3+}$ ) con aniones de bajo carácter coordinante como triflato o triflimida [ $\text{X}_n = (\text{TfO})_n$  ó  $(\text{Tf}_2\text{N})_n$ ,  $n = 1-4$ ]. La metodología empleada para el estudio de los catalizadores fue similar a la utilizada en el estudio catalítico de la dimerización “cabeza-cola” de estireno (capítulo 5). La mayor parte de las sales  $\text{MX}_n$  fueron generadas previamente *in situ* en el medio de reacción, a partir del cloruro metálico ( $\text{MCl}_n$ ) y de la sal comercial de plata correspondiente ( $\text{AgOTf}$  ó  $\text{AgNTf}_2$ ) mediante la reacción de metátesis. Un menor número de sales  $\text{MX}_n$  utilizadas se obtuvieron directamente de casas comerciales [ $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{La}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{LiOTf}$ ,  $\text{LiNTf}_2$ ,  $\text{Al}(\text{OTf})$  y  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , entre otras]. Para completar el estudio en el caso del  $\text{Fe}(\text{III})$ , se utilizaron también el  $\text{FeCl}_3$  y sales del tipo  $\text{FeX}_3$  (donde  $\text{X} = \text{F}_6\text{P}$ ,  $\text{F}_4\text{B}$ ,  $\text{F}_6\text{Sb}$ ) que se obtuvieron por reacción de metátesis ( $\text{MCl}_n + n \text{AgX} = \text{AgPF}_6$ ,  $\text{AgBF}_4$  ó  $\text{AgSbF}_6$  en cada caso). Adicionalmente, se estudiaron también las sales  $\text{FeX}_3$ , donde  $\text{X} = \text{TfO}$  ó  $\text{Tf}_2\text{N}$ , generadas esta vez a partir de  $\text{FeCl}_3$  y 3 equivalentes de la sal de litio(I) correspondiente ( $\text{LiOTf}$  y  $\text{LiNTf}_2$ ). También se estudiaron los correspondientes ácidos Brønsted de  $\text{HOTf}$  y  $\text{HNTf}_2$ . Los resultados obtenidos para todos los catalizadores en la reacción de hidrotiolación del 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** a 80 °C (Esquema 6.2) se muestran en la Tabla 6.1.

**Tabla 6.1.** Resultados del estudio catalítico para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando 10% mol de catalizador.

Entrada <sup>[a]</sup>	Catión	Anión	<b>X</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>16</b> [%] <sup>[b]</sup>	<b>17</b> [%] <sup>[b]</sup>
1	-	-	89 (65)	< 1 (0)	81 (60)
2	$\text{H}^+$	$\text{TfO}^-$	80 (84)	5 (1)	70 (79)
3		$\text{Tf}_2\text{N}^-$	83 (91)	24 (0)	57 (86)
4	$\text{Fe}^{3+}$	$\text{Cl}^-$	6 (4)	< 1 (0)	2 (3)
5		$\text{TfO}^-$	82	48	28
6 <sup>[c]</sup>			85 (41)	74 (17)	3 (14)
7 <sup>[c], [d]</sup>			77	65	5
8 <sup>[g]</sup>			9 (18)	1 (0)	6 (4)
9 <sup>[c]</sup>		$\text{Tf}_2\text{N}^-$	<b>98 (70)</b>	<b>84 (55)</b>	<b>9(5)</b>
10 <sup>[c], [d]</sup>			81	63	11
11 <sup>[c], [e]</sup>			94	85	2
12 <sup>[c], [e], [f]</sup>			97	82	6
13 <sup>[c], [h]</sup>			<b>95</b>	<b>88</b>	<b>1</b>
14 <sup>[g]</sup>			44 (23)	19 (2)	20 (4)

Tabla 6.1. cont.

15 <sup>[c]</sup>		F <sub>6</sub> P <sup>-</sup>	97	79	11
16 <sup>[c]</sup>		F <sub>4</sub> B <sup>-</sup>	86	20	58
17 <sup>[c]</sup>		F <sub>6</sub> Sb <sup>-</sup>	94	61	6
18	Fe <sup>2+</sup>	TfO <sup>-</sup>	67	0	48
19	Ag <sup>+</sup>		77 (79)	5 (0)	65 (72)
20	Li <sup>+</sup>		81 (97)	0 (0)	75 (91)
21	Al <sup>3+</sup>		72 (99)	1 (0)	68 (96)
22	Zn <sup>2+</sup>		100 (100)	0 (0)	97 (93)
23	Ca <sup>2+</sup>		100 (100)	0 (0)	94 (90)
24	Hf <sup>4+</sup>		90 (87)	16 (7)	66 (73)
25	Bi <sup>3+</sup>		72 (41)	64 (26)	0 (1)
26 <sup>[c], [i]</sup>	Mn <sup>2+</sup>		91 (67)	0 (0)	86 (61)
27 <sup>[c]</sup>	Cu <sup>+</sup>		69 (55)	11 (4)	38 (39)
28 <sup>[c]</sup>	Cu <sup>2+</sup>		66 (70)	59 (54)	2 (2)
29	La <sup>3+</sup>		100 (70)	0 (2)	95 (64)
30 <sup>[c]</sup>	Co <sup>2+</sup>		96 (93)	1 (0)	89 (83)
31 <sup>[c]</sup>	Au <sup>3+</sup>		92 (78)	45 (44)	36 (18)
32 <sup>[c]</sup>	Au <sup>+</sup>		96 (89)	15 (0)	75 (73)
33 <sup>[c]</sup>	Rh <sup>3+</sup>		78 (80)	19 (21)	50 (49)
34 <sup>[c]</sup>	Ru <sup>3+</sup>		75 (37)	56 (23)	6 (0)
35 <sup>[c], [i]</sup>	Ni <sup>2+</sup>		90 (94)	5 (1)	80 (88)
36 <sup>[c]</sup>	Pd <sup>2+</sup>		89 (53)	11 (2)	73 (50)
37 <sup>[c], [k]</sup>	Hg <sup>+</sup>		79 (90)	6 (0)	61 (73)
38 <sup>[c]</sup>	Sb <sup>3+</sup>		73 (62)	32 (28)	34 (26)
39	Fe <sup>2+</sup>	Tf <sub>2</sub> N <sup>-</sup>	89 (71)	1 (1)	79 (61)
40	Ag <sup>+</sup>		85 (85)	12 (17)	68 (60)
41	Li <sup>+</sup>		70 (87)	0 (0)	63 (81)
42 <sup>[c], [i]</sup>	Mn <sup>2+</sup>		97 (99)	16 (2)	70 (88)
43 <sup>[c]</sup>	Cu <sup>+</sup>		90 (34)	47 (13)	27 (13)
44 <sup>[c]</sup>	Cu <sup>2+</sup>		73 (68)	52 (37)	7 (11)
45 <sup>[c]</sup>	Co <sup>2+</sup>		98 (97)	33 (12)	59 (80)
46 <sup>[c]</sup>	Au <sup>3+</sup>		94 (85)	43 (3)	42 (7)
47 <sup>[c]</sup>	Au <sup>+</sup>		98 (95)	17 (7)	75 (82)
48 <sup>[c]</sup>	Rh <sup>3+</sup>		80 (64)	46 (8)	27 (25)
49 <sup>[c]</sup>	Ru <sup>3+</sup>		79 (64)	59 (45)	7 (4)

Tabla 6.1. cont.

50 <sup>[c], [j]</sup>	Ni <sup>2+</sup>	94 (95)	27 (12)	59 (78)
51 <sup>[c]</sup>	Pd <sup>2+</sup>	97 (89)	37 (22)	56 (65)
52 <sup>[c], [k]</sup>	Hg <sup>+</sup>	80 (77)	46 (19)	21 (53)
53 <sup>[c]</sup>	Sb <sup>3+</sup>	84 (82)	18 (13)	33 (45)

[a] Condiciones estándar de reacción: 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu$ L, 0.25 mmoles), tiofenol **14** (26.0  $\mu$ L, 0.25 mmoles), catalizador (0.025 mmoles, 10% mol), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL), 80 °C y 24 h. Los resultados que aparecen entre paréntesis se refieren a experimentos que se realizaron a 50 °C. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de los productos **16** y **17** obtenidos fueron calculados por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de 4-cloroestireno **13**. Para cerrar el balance de masas, también se cuantificaron pequeñas cantidades de dímero del 4-cloroestireno **13** y del tiofenol **14** encontradas en la mayoría de los casos. [c] El catalizador fue generado previamente como [MCl<sub>n</sub> (10% mol) + n AgX (10, 20 ó 30% mol)] en 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente. [d] Se utilizó FeCl<sub>3</sub> de una pureza del 99.99%. [e] La reacción se llevó a cabo utilizando 4-(*tert*-butil)catecol (41.6 mg, 0.25 mmoles) como inhibidor radicalario. [f] Fue empleado 5% mol de catalizador. [g] El catalizador fue generado previamente como [FeCl<sub>3</sub> (10% mol) + 3 LiX (30% mol)] en 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente. [h] La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. [i] Se utilizó como precursor MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O. [j] Se utilizó como precursor NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. [k] Se utilizó 20% mol de catalizador preformado como Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10% mol) + 2 AgX (20% mol).

Los resultados que se muestran en la Tabla 6.1 para la hidrotiolación del 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** indican que la reacción no catalizada solo genera el producto de adición anti-Markovnikov **17** (entrada 1) a través de un mecanismo radicalario. El resultado obtenido con los ácidos de Brønsted HOTf y HNTf<sub>2</sub> añadidos en cantidades catalíticas mostraron una selectividad muy baja para el producto de adición Markovnikov **16** (< 25%, entradas 2 y 3) indicando, por tanto, que los protones no activan eficientemente la posición bencílica para la hidrotiolación. Al descender en la Tabla 6.1, podemos ver que el cloruro de hierro(III) resultó inactivo y este hecho nos indica que el alto carácter coordinante del cloruro no resulta adecuado para que el centro metálico active el alqueno y/o el tiol. Por el contrario, se obtuvieron altas conversiones y muy buenas selectividades al regioisómero Markovnikov **16** cuando se utilizaron sales de Fe<sup>3+</sup> con aniones de bajo carácter coordinante como TfO<sup>-</sup> y Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup>, bajo diferentes condiciones de reacción (entradas 6, 7, 9 y 10-13).

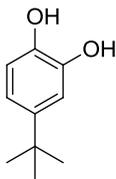
Por ejemplo, en el caso de la reacción con Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (generado previamente como FeCl<sub>3</sub> + 3AgNTf<sub>2</sub>) se obtuvo un 84% de rendimiento para el producto Markovnikov **16** (entrada 9), y para Fe(OTf)<sub>3</sub> (generado previamente como de FeCl<sub>3</sub> + 3AgOTf) se obtuvo un 74% (entrada 6). Fe(OTf)<sub>3</sub> comercial (entrada 5, 48% de **16**) es peor catalizador que el obtenido *in situ* (74% de **16**), bajo las mismas condiciones de reacción. La posible actividad proveniente de impurezas metálicas presentes en el cloruro de

hierro(III) fue descartada tras utilizar en los experimentos  $\text{FeCl}_3$  del 99.99% de pureza y obtenerse resultados similares (entradas 7 y 10). El mejor rendimiento obtenido para el regioisómero Markovnikov **16** es en el caso del anión triflimida  $\text{Tf}_2\text{N}^-$ , lo que puede estar relacionado con el hecho de que el anión  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  influya sobre el centro de  $\text{Fe}^{3+}$  aumentando la fuerza ácida de Lewis y que, a su vez, sea un ligando más fácil de ser desplazado por los reactivos.<sup>[36, 64-68, 283]</sup>

Complementariamente, se estudiaron otras sales con aniones poco coordinantes del tipo  $\text{FeX}_3$  (donde  $\text{X} = \text{F}_6\text{P}, \text{F}_4\text{B}$  ó  $\text{F}_6\text{Sb}$ ), y los resultados obtenidos muestran que la selectividad para el regioisómero Markovnikov **16** fue ligeramente peor (entradas 15, 16 y 17), aunque con el anión  $\text{F}_6\text{P}^-$  se obtuvo una selectividad casi comparable a la obtenida con  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  (79% de **16**, entrada 15). Podemos concluir, por tanto, que se observan cambios apreciables en la selectividad al producto de adición Markovnikov **16** en función del anión ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ,  $\text{TfO}^-$ ,  $\text{F}_6\text{P}^-$ ,  $\text{F}_4\text{B}^-$ ,  $\text{F}_6\text{Sb}^-$  ó  $\text{Cl}^-$ ).

El efecto del anión sobre la selectividad es generalizable para otros metales tales como  $\text{Mn}^{2+}$  (entradas 26 y 42),  $\text{Cu}^+$  (entradas 27 y 43),  $\text{Rh}^{3+}$  (entradas 33 y 48),  $\text{Ni}^{2+}$  (entradas 35 y 50),  $\text{Pd}^{2+}$  (entradas 36 y 51) y  $\text{Hg}^+$  (entradas 37 y 52). En todos los casos se observa que, para un mismo metal, la sal metálica con el anión  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  muestra un mejor rendimiento al producto de adición Markovnikov **16** que en el caso del obtenido con el anión  $\text{TfO}^-$ . En términos generales, las sales del tipo  $\text{MX}_n$  (donde  $\text{X}^- = \text{TfO}^-$  ó  $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) de metales tales como  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Au}^{3+}$ ,  $\text{Rh}^{3+}$ ,  $\text{Ru}^{3+}$  y  $\text{Hg}^+$  mostraron rendimientos aceptables del producto de adición Markovnikov **16** (42-64%; entradas 25, 28, 31, 34, 43, 44, 46, 48, 49, 52, respectivamente), pero en todos los casos estuvieron por debajo del rendimiento obtenido con la triflimida de hierro(III). La necesidad de una fuerte acidez de Lewis en el centro metálico para conseguir una elevada actividad catalítica en la reacción de hidrotiolación se comprueba al comparar el  $\text{Fe}^{3+}$  (entradas 6 y 9) con el  $\text{Fe}^{2+}$  (entradas 18 y 39).

El rendimiento del producto de adición Markovnikov **16** aumenta ligeramente (+ 4%) en ausencia de oxígeno, ya que la eliminación de éste permite reducir al mínimo el mecanismo radicalario mediante el cual se obtiene el producto de adición anti-Markovnikov **17** (1%, entrada 13). Un efecto análogo se observó cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 4-(*terc*-butil)catecol (1 eq), cuya estructura aparece en el Esquema 6.3 y que actúa como inhibidor radicalario (entrada 11 y 12). De esta manera se puede reducir la cantidad de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  sin afectar al rendimiento y selectividad finales (5% mol, 82%, entrada 12). Sin embargo, para facilitar el desarrollo experimental del gran número de experimentos llevados a cabo, y viendo que la mejora en el rendimiento al producto Markovnikov **17** es < 5%, los experimentos siguientes se llevaron a cabo en condiciones ambientales atmosféricas sin utilizar atmósfera de nitrógeno a menos que se indique lo contrario.

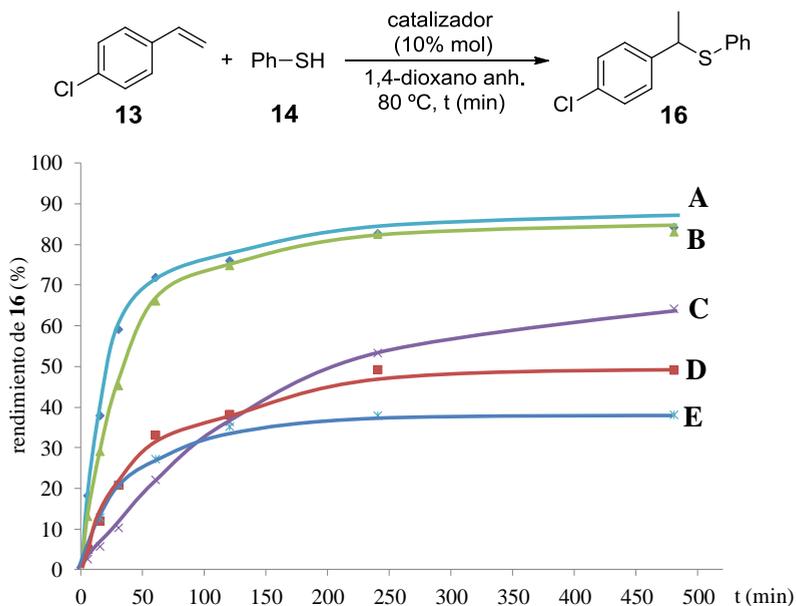


**Esquema 6.3.** Estructura del 4-(*terc*-butil)catecol que fue utilizado como inhibidor radicalario.

## 6.2.2. Estudios cinéticos para la hidrotiolación Markovnikov de estirenos

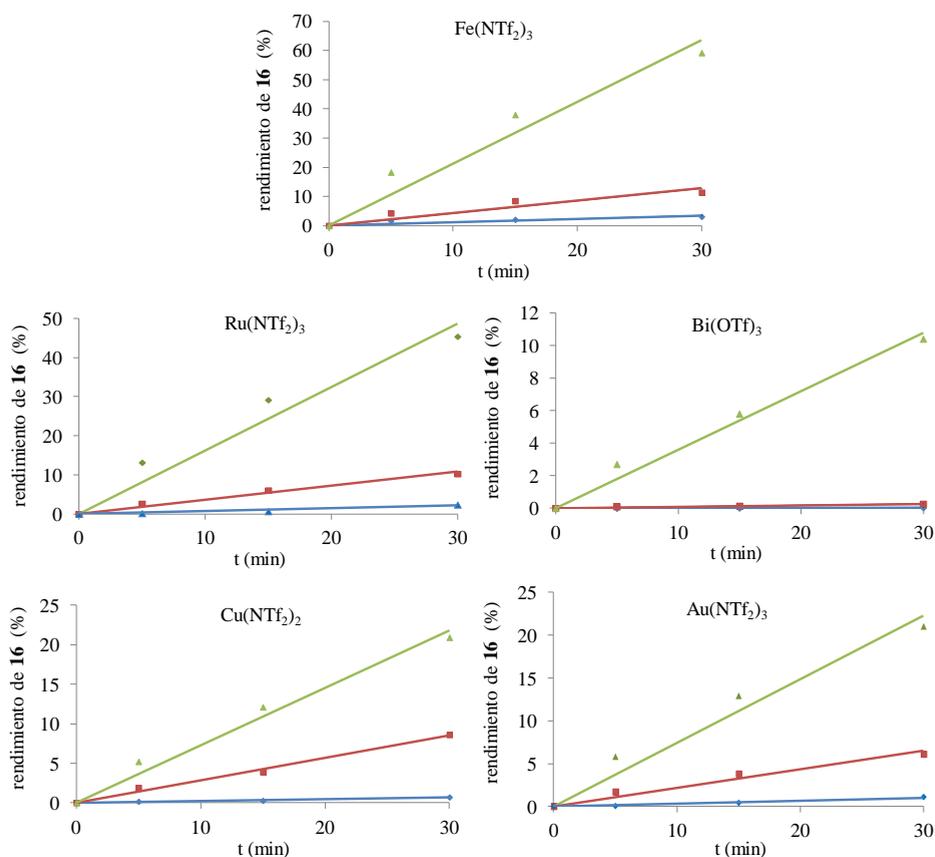
### 6.2.2.1. Estudios cinéticos comparativos entre catalizadores conteniendo distintas funciones metálicas

La Figura 6.1 muestra la evolución con el tiempo del producto Markovnikov **16** (calculado por CG) obtenido en la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** a 80 °C, para una serie de cinco catalizadores metálicos diferentes.



**Figura 6.1.** Rendimiento obtenido (calculado por CG) del compuesto de adición Markovnikov **16** en función del tiempo para la reacción de hidrotiolación del 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** a 80 °C, catalizado en cada caso por 10 mol% de: A)  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$ . B)  $\text{RuCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$ . C)  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ . D)  $\text{CuCl}_2 + 2 \text{AgNTf}_2$ . E)  $\text{AuCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$ . Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria.

La actividad catalítica de las sales  $M(\text{NTf}_2)_3$  donde  $M = \text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Ru}^{3+}$ , metales de transición situados en el grupo VIII de la tabla periódica, es un orden de magnitud mayor que para sales del grupo XI tales como  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Au}^{3+}$  o del grupo XV como el  $\text{Bi}^{3+}$ . Este último, en forma de  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , muestra un comportamiento cinético particular, ya que, aunque es la sal menos activa de las cinco (para tiempos iniciales), se desactiva más lentamente bajo las condiciones de reacción estudiadas. Para comprobar más en detalle este hecho y para ver cómo se comportan las cinco sales  $\text{MX}_n$  a tiempos iniciales en la reacción de hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14**, se realizaron experimentos cinéticos a tres temperaturas diferentes (25, 50 y 80 °C) para cada una de las cinco sales  $\text{MX}_n$  estudiadas (Figuras 6.2-6.6).



**Figura 6.2.** Rendimiento obtenido de compuesto **16** (calculado por CG) a tiempos iniciales de reacción, para la hidrotiolación del 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** a tres temperaturas diferentes: 25 °C (línea azul), 50 °C (línea roja) y 80 °C (línea verde) catalizada por 10% mol de la especie  $\text{MX}_n$  que se indica en cada caso.

Considerando que a tiempos iniciales de reacción (5, 15 y 30 min) la ecuación de velocidad, de manera aproximada, se puede definir de la siguiente manera:  $[v_o = k_{ap}]$ , donde  $(k_{ap} = k \cdot [R]_o)$ , siendo  $v_o$  = velocidad inicial de reacción expresada como porcentaje de producto **16** obtenido por minuto,  $k_{ap}$  = cte de velocidad aparente incluyendo las concentraciones iniciales de los reactivos,  $k$  = cte de velocidad y  $[R]_o$  = concentración inicial de los reactivos). El cálculo de la velocidad inicial ( $v_o$ ) para cada una de las cinco sales  $MX_n$  estudiadas a diferentes temperaturas (25, 50 y 80 °C) se obtuvo tras ajustar los valores obtenidos a una recta de regresión lineal tipo:  $[y = bx]$  (donde  $b$  = pendiente de la recta) y considerando que  $v_o = b$ . Los resultados obtenidos vienen representados en la Tabla 6.2.

**Tabla 6.2.** Valores para las velocidades iniciales de reacción  $v_o$ , expresadas como porcentaje de producto **16** obtenido por minuto, a tres temperaturas diferentes para las cinco especies  $MX_n$  en la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando 10% mol de catalizador.

$MX_n$	$v_o$ (% de producto <b>16</b> ·min <sup>-1</sup> )		
	25 °C	50 °C	80 °C
Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0.1157	0.4270	2.1196
Ru(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0.0726	0.3600	1.6226
Bi(OTf) <sub>3</sub>	0.0006	0.0090	0.3587
Cu(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	0.0224	0.2835	0.7257
Au(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	0.0335	0.2161	0.7413

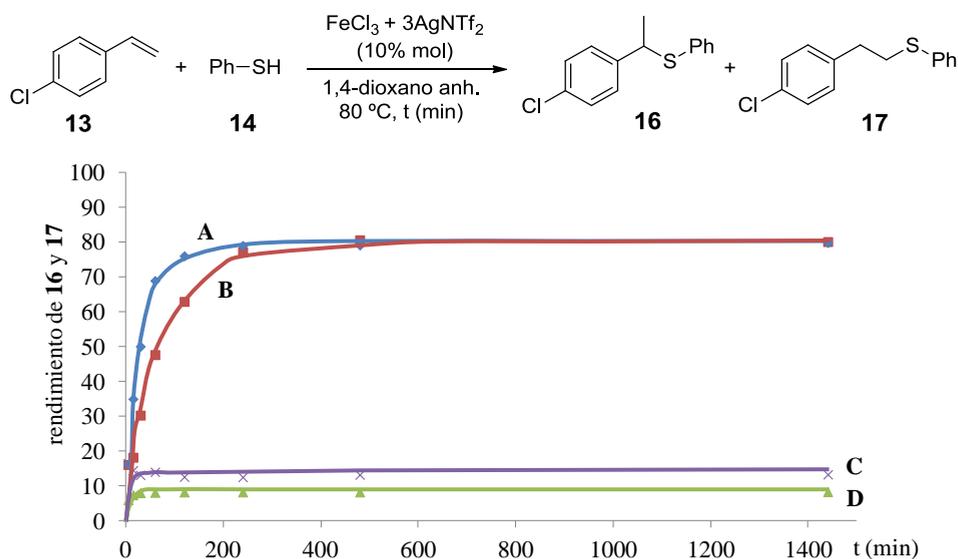
En vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, generada in situ a partir de (FeCl<sub>3</sub> + 3 AgNTf<sub>2</sub>) es la más activa. El estudio muestra que el valor de  $v_o$  para cada una de las tres temperaturas es superior en el caso del Fe<sup>3+</sup>. Solo para el caso de Ru(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, los valores de  $v_o$  se acercan un poco, mientras que las sales Bi(OTf)<sub>3</sub>, Cu(NTf<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y Au(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> muestran valores de  $v_o$  bastante por debajo que las dos sales anteriores de Fe<sup>3+</sup> y Ru<sup>3+</sup>.

#### 6.2.2.2. Estudio cinético para la triflimida de hierro(III) en presencia o ausencia de un inhibidor radicalario

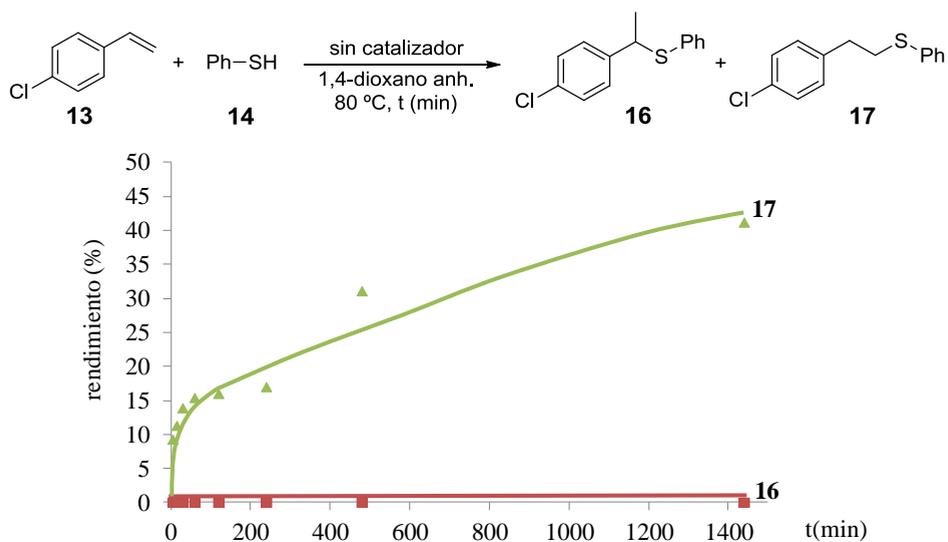
Una vez comprobado que el catalizador Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> resultaba ser el más activo y selectivo para la hidrotiolación regioselectiva en posición Markovnikov de **13** con **14**, se realizaron nuevos experimentos cinéticos para comprobar el efecto que tendría la adición de 4-(*terc*-butil)catecol sobre la selectividad de los productos obtenidos (Esquema 6.3)

como inhibidor radicalario. Para ello, se siguió el transcurso de la reacción de hidrotiolación de **13** con **14** tanto en presencia como en ausencia del inhibidor radicalario, como se muestra en la Figura 6.3. El producto de adición Markovnikov **16** (curva B) se forma progresivamente en presencia de 4-(*tert*-butil)catecol mientras que la formación del producto anti-Markovnikov **17** es rápidamente inhibida (curva D).

Aunque el rendimiento del producto Markovnikov **16** disminuye ligeramente cuando se añade inhibidor radicalario (comparar curvas A y B), pero ésta disminución es mucho menor que para el caso de la observada en la formación del producto **17**. Estos hechos nos confirman que el producto de adición Markovnikov **16** se obtiene a través de un mecanismo no radicalario. Como era esperable, cuando no se utiliza catalizador, se observa con el tiempo la formación exclusiva del producto de adición anti-Markovnikov **17** (Figura 6.4).



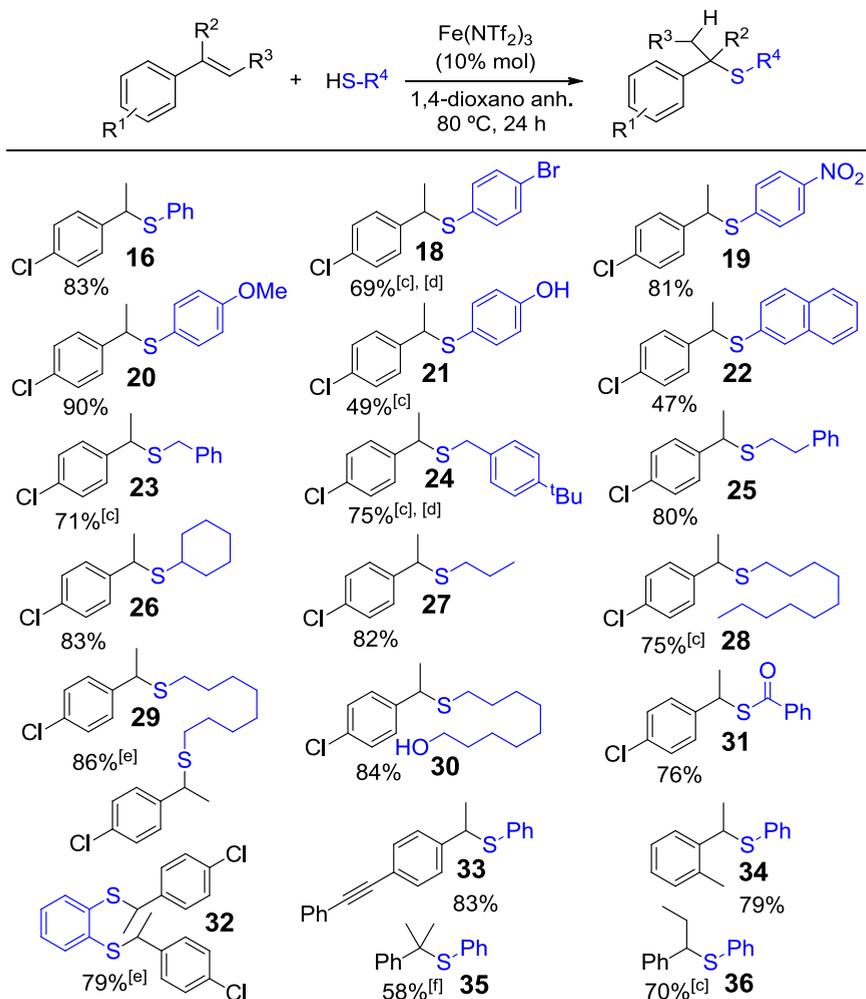
**Figura 6.3.** Rendimiento de los productos **16** y **17** (calculado por CG) obtenidos frente al tiempo, para la reacción de hidrotiolación de **13** con **14** a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , en presencia o ausencia de 4-(*tert*-butil)catecol (1 eq) como inhibidor radicalario. Las curvas representan: A) Rendimiento de compuesto **16** obtenido frente al tiempo en ausencia de 4-(*tert*-butil)catecol. B) Rendimiento de compuesto **16** obtenido frente al tiempo en presencia de 1 eq de 4-(*tert*-butil)catecol. C) Rendimiento de compuesto **17** obtenido frente al tiempo en ausencia de 4-(*tert*-butil)catecol. D) Rendimiento de compuesto **17** obtenido frente al tiempo en presencia de 1 eq de 4-(*tert*-butil)catecol. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria.



**Figura 6.4.** Rendimiento de los productos **16** y **17** (calculado por CG) obtenidos frente al tiempo, para la reacción de hidrotiolación de **13** con **14** a 80 °C, sin la presencia de catalizador. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria.

## 6.2.3. Generalización de la reacción y estudio de reactividad

Una vez demostrado que la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  es el mejor catalizador para la hidrotiolación Markovnikov de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14**, se procedió a generalizar la reacción para varios estirenos y tioles (alifáticos y alquílicos).

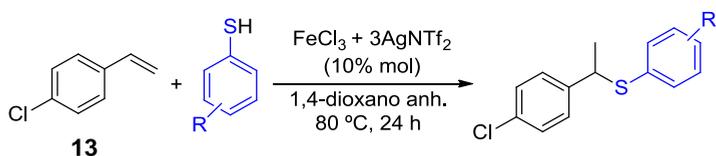


**Figura 6.5.** Tioéteres bencílicos obtenidos en la hidrotiolación regioselectiva en posición Markovnikov de estirenos catalizada por la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . [a] Condiciones estándar de reacción: estireno (0.25 mmoles), tiol (0.25 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) a 80 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria. [b] Los valores expresados en la tabla son los rendimientos obtenidos de los productos después de purificación del crudo de reacción por cromatografía en capa fina sobre sílice y utilizando el correspondiente eluyente en cada caso (véase apartado 3.3.2. para más información). [c] El tiempo de reacción fue de 50 h. [d] Se añadió 1 eq de 4-(*tert*-butil)catecol a la reacción. [e] Estireno (0.5 mmoles), tiol (0.25 mmoles). [f] 20% mol de catalizador.

Los resultados muestran la obtención de una familia de bencil tioéteres sustituidos tras aislamiento por cromatografía en capa fina. Los valores de rendimientos aislados son en general de moderados a buenos (47-90%). Los tioles aromáticos dan buenos rendimientos sobre 4-cloroestireno **13** (compuestos **16**, **18-22**) así como bencil tioles y fenetil tiol (> 71%, compuestos **23**, **24** y **25**). Tioles alifáticos sobre 4-cloroestireno **13**, dan rendimientos también altos (75-86%, compuestos **26**, **27**, **28** y **30**). La adición de un ditiol alifático y uno aromático sobre 4-cloroestireno **13** da buenos rendimientos del producto de adición Markovnikov (> 79%, compuestos **29** y **32**). Cabe destacar la adición del ácido tiobenzoico sobre 4-cloroestireno **1** (76%, compuesto **31**). Finalmente, la reacción de hidrotiolación de tiofenol **2** sobre varios estirenos, incluyendo sustitución en posiciones *orto* y *para* del anillo aromático (compuestos **33** y **34**) y en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  del doble enlace vinílico (compuestos **35** y **36**), procede con buenos rendimientos en todos los casos.

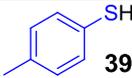
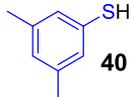
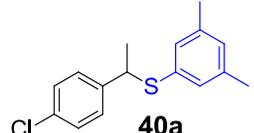
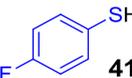
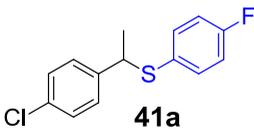
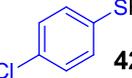
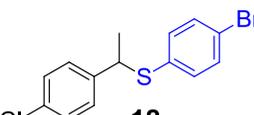
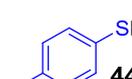
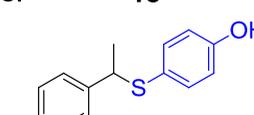
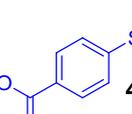
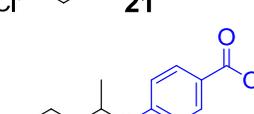
La Tabla 6.3 muestra la influencia de grupos sustituyentes en el tiofenol. La reacción funcionó bien para tiofenoles conteniendo grupos electrodonadores como el metoxi (entrada 1) ó grupos electroatrayentes como el nitro (entrada 2). Otros sustituyentes como grupos alquilo, F, Cl y Br dieron también buenos rendimientos (entradas 3-7) aunque fueron más bajos que en los casos anteriores. Sin embargo, grupos conteniendo hidrógenos lábiles como alcoholes, ácidos carboxílicos o aminas dieron rendimientos bajos del producto de adición Markovnikov (entradas 8 y 9).

**Tabla 6.3.** Estudio de la hidrotiolación Markovnikov de 4-cloroestireno **13** con varios tiofenoles conteniendo sustituyentes con diferente carácter electrónico.



Entrada <sup>[a]</sup>	Tiofenol	Producto Mayoritario	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>37</b>	 <b>20</b>	97
2	 <b>38</b>	 <b>19</b>	89

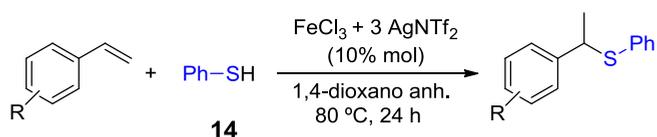
Tabla 6.3. cont.

3	 <b>39</b>	 <b>39a</b>	81
4	 <b>40</b>	 <b>40a</b>	71
5	 <b>41</b>	 <b>41a</b>	67
6	 <b>42</b>	 <b>42a</b>	64
7 <sup>[c], [d]</sup>	 <b>43</b>	 <b>18</b>	80
8 <sup>[c]</sup>	 <b>44</b>	 <b>21</b>	68
9 <sup>[c]</sup>	 <b>45</b>	 <b>45a</b>	19

[a] Condiciones estándar de reacción: 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu$ L, 0.25 mmoles), tiofenol (0.25 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL), 80  $^\circ\text{C}$  y 24 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la tesis. [b] Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del compuesto **13**. [c] El tiempo de reacción fue de 50 h. [d] La reacción se realizó en presencia de 4-(*terc*-butil)catecol (1 eq).

La Tabla 6.4 muestra la influencia electrónica de grupos sustituyentes sobre el estireno. La hidrotiolación Markovnikov con tiofenol **14** sobre estirenos sustituidos con grupos de diferente carácter electrónico (metil, alquilil, -F, -CO<sub>2</sub>H, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>) funcionó con buenos rendimientos de producto cuando los sustituyentes son de carácter electrodonador débil (> 69 %, entradas 1-3) y también con grupos halógeno como F y Cl (> 73%, entradas 5 y 6). Sin embargo, el 4-metoxiestireno polimeriza y conduce a un pobre rendimiento del producto de hidrotiolación Markovnikov (29%, entrada 4). Cuando el estireno contiene grupos de carácter electrónico atrayente tales como (-CO<sub>2</sub>H, -NO<sub>2</sub> y -CF<sub>3</sub>) los rendimientos obtenidos para la hidrotiolación en posición Markovnikov son generalmente bajos (< 49%, entradas 7-9). Los resultados indican que la reacción de hidrotiolación Markovnikov catalizada por Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, es más general para el tior que para el estireno.

**Tabla 6.4.** Estudio de la hidrotiolación Markovnikov con tiofenol **14** de una serie de estirenos conteniendo sustituyentes con diferente carácter electrónico.



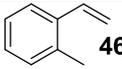
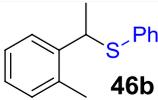
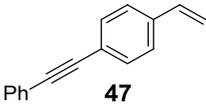
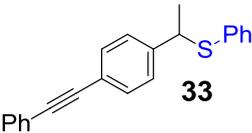
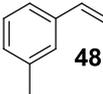
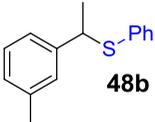
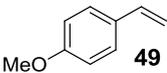
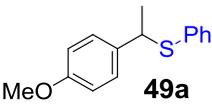
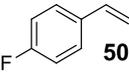
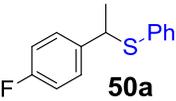
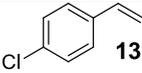
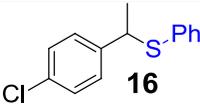
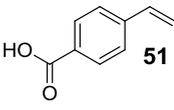
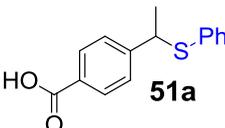
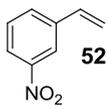
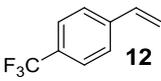
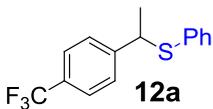
Entrada <sup>[a]</sup>	Estireno	Producto Mayoritario	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>46</b>	 <b>46b</b>	85
2	 <b>47</b>	 <b>33</b>	86
3	 <b>48</b>	 <b>48b</b>	69
4	 <b>49</b>	 <b>49a</b>	29
5	 <b>50</b>	 <b>50a</b>	73

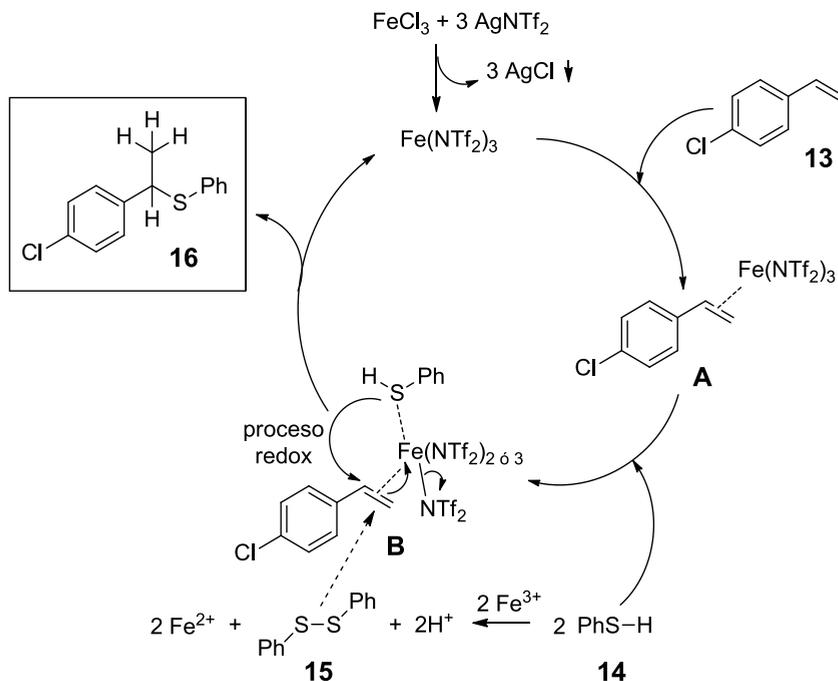
Tabla 6.4. cont.

6			88
7 <sup>[d]</sup>			49
8 <sup>[d], [e]</sup>			40
9			36

[a] Condiciones estándar de reacción: estireno (0.25 mmoles), tiofenol **14** (26.0  $\mu$ L, 0.25 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (4.0 mg, 0.025 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (30.0 mg, 0.075 mmoles), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL), 80  $^\circ\text{C}$  y 24 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la tesis. [b] Rendimientos calculados por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del estireno. [c] Fue utilizado un 20% mol de catalizador. [d] El tiempo de reacción fue de 50 h. [e] La reacción se realizó en presencia de 4-(terc-butil)catecol (1 eq).

## 6.2.4. Estudios para dilucidar un posible mecanismo de reacción

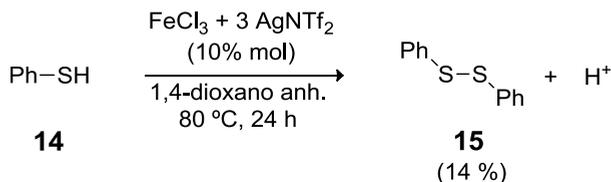
En el esquema 6.3 se presentan dos posibles mecanismos para la hidrotiolación Markovnikov de estirenos.



**Esquema 6.3.** Dos posibles mecanismos para la hidrotiolación Markovnikov de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador.

La primera etapa del mecanismo consistiría en la complejación del doble enlace del estireno con el centro metálico de hierro(III), formándose un complejo metal-olefina (intermedio **A**). En una segunda etapa, el tiofenol **14** se adiciona directamente a la posición bencílica (Markovnikov) [3, 4, 6, 9-11, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173, 254] del estireno activado. Sin embargo, el mecanismo de adición del tiol es un tanto incierto. Aunque sería factible un ataque de tiol directo, también sería plausible una coordinación previa entre el centro de hierro(III) y el tiol, produciéndose la dimerización oxidativa del tiol y generando  $\text{Fe}^{2+}$ , que de alguna manera generaría el intermedio **B**.

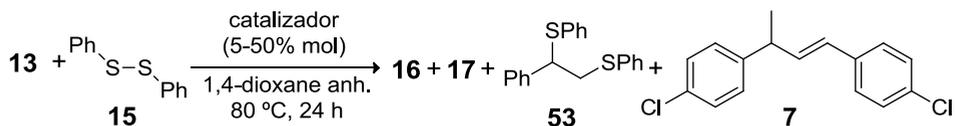
La interacción tiol-hierro(III) se apoya en el hecho de que no se observa la dimerización de estireno (estudiada en el capítulo 5 de la presente memoria) y en cambio sí la dimerización de tiofenol **13** al compuesto  $\text{Ph-S-S-Ph}$  **15**. Para estudiar la influencia del par<sup>[284]</sup> tiol-dímero sobre la reacción se llevaron a cabo una serie de experimentos (Esquema 6.4).



**Esquema 6.4.** Reacción redox entre el tiofenol **14** y el centro metálico de hierro(III) dando como producto el dímero **15** y generando protones en el medio.

La Tabla 6.5 muestra los resultados obtenidos para la reacción de hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** utilizando el dímero Ph-S-S-Ph **15** como reactivo de partida. Como se puede observar, la reacción también procede aunque con rendimiento menor (44%, entrada 3). Este hecho indica que el dímero **15** actúa como nucleófilo en presencia del sistema catalítico de hierro(III) aunque de manera menos efectiva que el tiofenol **14**. De hecho, la dimerización del estireno tiene lugar aumentando la cantidad de dímero formado cuando se aumenta la cantidad de catalizador (Tabla 6.5, entradas 2, 4 y 5, esta reacción fue estudiada en el capítulo 5 de la memoria). La formación de pequeñas cantidades del producto **53** procedente de una doble adición infiere que el dímero podría actuar directamente como nucleófilo. Se realizó una última prueba en la que se aumentó la concentración de aniones  $\text{Tf}_2\text{N}^-$ , añadidos en forma de  $\text{LiNTf}_2$ , con el fin de estudiar la influencia del anión  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  en la reacción. No se observó cambio alguno en el rendimiento del producto **16** (24%, entrada 7, comparar con 22%, entrada 4). En la Tabla 6.6 se puede observar en ausencia del alqueno la estabilidad del compuesto **15** en presencia de diferentes sistemas catalíticos.

**Tabla 6.5.** Estudio de la reacción entre el 4-cloroestireno **13** y el disulfuro de difenilo **15** catalizada por diferentes sistemas catalíticos.



Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	% mol	X (%) <sup>[b]</sup>	<b>16</b> (%) <sup>[b]</sup>	<b>17</b> (%) <sup>[b]</sup>	<b>53</b> (%) <sup>[b]</sup>	<b>7</b> (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	no	-	0	0	0	0	0
2 <sup>[c]</sup>	$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$	5	32	16	0	0	16
3 <sup>[c]</sup>		10	94	44	1	3	46
4 <sup>[c]</sup>		25	87	22	0	1	65

Tabla 6.5. cont.

5 <sup>[c]</sup>		50	86	2	0	7	87
6	LiNTf <sub>2</sub>	25	0	0	0	0	0
7 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> + LiNTf <sub>2</sub>	25/25	92	24	0	1	67

[a] Condiciones estandar de reacción: 4-cloroestireno **13** (30.0 µL, 0.25 mmoles), disulfuro de difenilo **15** (28.0 mg, 0.125 mmoles), catalizador (0.025 mmoles, 10% mol), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) a 80 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la tesis. [b] La conversión **X** y los rendimientos obtenidos de **16**, **17**, **53** y **7** fueron calculados por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del compuesto **13**. [c] El catalizador fue generado previamente como [FeCl<sub>3</sub> (n% mol) + n MNTf<sub>2</sub> (3n% mol) donde M = Ag<sup>+</sup> o Li<sup>+</sup>] en 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente.

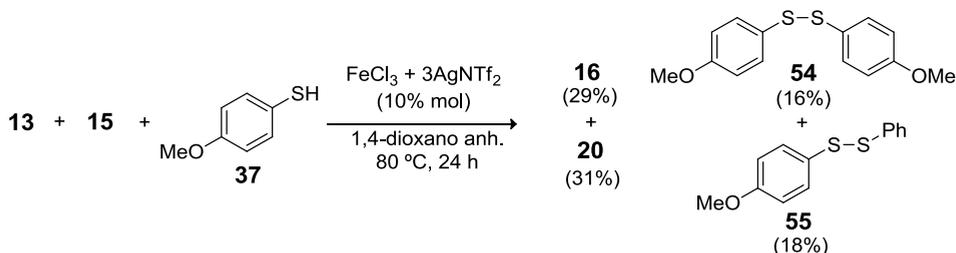
**Tabla 6.6.** Estudio de la estabilidad del disulfuro de difenilo **15** en presencia de diferentes sistemas catalíticos.

$\text{Ph-S-S-Ph}$ <b>15</b>	catalizador (10% mol) 1,4-dioxano anh. 80 °C, 24 h	$\text{Ph-SH}$ <b>14</b>
------------------------------	---	--------------------------

Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	<b>14</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-
2 <sup>[c]</sup>		3
3 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5
4 <sup>[d]</sup>		-
5	Fe(OTf) <sub>2</sub>	-
6 <sup>[d]</sup>		-
7	HNTf <sub>2</sub>	1
8 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> + HNTf <sub>2</sub>	< 3
9 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> + HNTf <sub>2</sub>	2

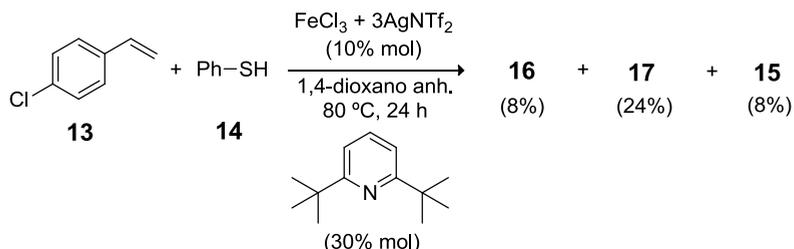
[a] Condiciones estandar de reacción: disulfuro de difenilo **15** (56.0 mg, 0.25 mmoles), catalizador (0.025 mmoles, 10% mol), 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) a 80 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria. [b] El rendimiento del compuesto **14** fue calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo. [c] El catalizador fue generado previamente como [FeCl<sub>n</sub> (10% mol) + n AgNTf<sub>2</sub> (n) (30% mol)] en 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente. [d] La reacción fue llevada a cabo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

Cuando se añade al medio de reacción disulfuro de difenilo **15** y un segundo tiol distinto, tal como *p*-metoxitiofenol **37**, se observa el acoplamiento entre ambos (Esquema 6.5). El dímero cruzado **55** se observa igualmente en ausencia de alqueno o catalizador.



**Esquema 6.5.** Hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** (2 eq) con *p*-metoxitiofenol **37** (1 eq) y disulfuro de difenilo **15** (0.5 eq) usando la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria. Los valores entre paréntesis hacen referencia a los rendimientos obtenidos calculados por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos frente a la desaparición del compuesto **13**. Resultados similares fueron obtenidos en ausencia de alqueno, y de alqueno y catalizador.

Por tanto, es muy posible que ocurra una transformación redox entre el tiofenol **14** y el centro metálico de hierro(III), previa al acoplamiento con el alqueno. Dicho proceso redox (Esquema 6.4) generaría una cierta cantidad de protones en el medio de reacción. Si esto es así, debería existir una influencia de los protones presentes en el medio de reacción. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción en presencia de una base impedida tal como 2,6-di(*tert*-butil)piridina (30% mol) la formación del producto de adición Markovnikov **16** fue casi completamente inhibida (8%, Esquema 6.6). Este resultado indica que los  $\text{H}^+$  juegan un papel en la reacción de hidrotiolación,<sup>[278]</sup> lo cual podría estar relacionado con el equilibrio tiol-dímero, ya que la posible hidrólisis del catalizador a ácido  $\text{HNTf}_2$  ha sido descartada espectroscópicamente.



**Esquema 6.6.** Hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador y en presencia de 2,6-di(*tert*-butil)piridina (30% mol). Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.3 de la memoria. Los valores entre paréntesis hacen referencia a los rendimientos obtenidos calculados por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo.

### 6.3. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo se puede concluir que:

- 1) La triflimida de hierro(III),  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , es un catalizador superior para la hidrotiolación Markovnikov de estirenos cuando se compara con veinte sales metálicas diferentes y los ácidos de Brønsted correspondientes. Con esta sal de hierro(III) se pueden obtener los correspondientes tioéteres bencílicos con buenos rendimientos y selectividades Markovnikov.
- 2) Estudios cinéticos para las cinco sales metálicas  $\text{MX}_n$  más activas para la hidrotiolación Markovnikov de estirenos nos han permitido demostrar que la de hierro(III) es el catalizador más activo.
- 3) Estudios mecanísticos apuntan a que existe un equilibrio tiol-dímero que genera protones en el medio, los cuales parecen jugar un papel directo en la catálisis de la reacción.

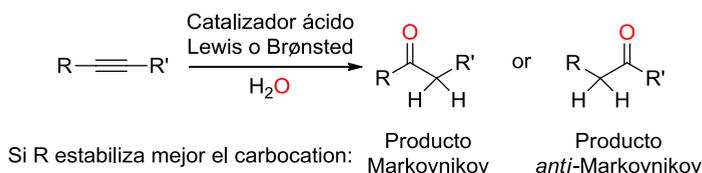
**CAPÍTULO 7. HIDRATACIÓN REGIOSELECTIVA  
MARKOVNIKOV DE ALQUINOS CATALIZADA  
POR TRIFUMIDA DE HIERRO(III)**

---



## 7.1. Introducción

La hidratación de alquinos es un proceso que permite obtener de manera sencilla compuestos carbonílicos y que se lleva a cabo con una economía atómica del 100% (Esquema 1).<sup>[117, 122, 123, 252, 253, 285, 286]</sup> Dicha reacción da lugar a la formación de dos regioisómeros (Markovnikov y anti-Markovnikov),<sup>[254]</sup> de los que puede obtenerse mayoritariamente uno de ellos en función del catalizador empleado. Muchos autores coinciden en que existen dos objetivos no alcanzados<sup>[286]</sup> en dicha transformación: 1) El uso como catalizadores de metales de transición de la primera fila, poco tóxicos y baratos y 2) la hidratación regioselectiva de alquinos internos asimétricos sin ayuda de asistencia anquimérica.



**Esquema 7.1.** Hidratación de alquinos mediada por catálisis ácida Lewis o Brønsted.

La hidratación de alquinos se trata de un proceso cinéticamente impedido donde el catalizador debe activar el triple enlace frente al ataque nucleofílico de agua. Una gran variedad de ácidos de Lewis y de Brønsted han sido utilizados como catalizadores para esta transformación<sup>[121, 212, 283, 287-312]</sup> y, de entre ellos, las sales de Hg(II)<sup>[287-292]</sup> presentan la mejor actividad catalítica, siendo utilizado desde el siglo pasado en la fabricación a escala industrial de acetaldehído a partir de acetileno.<sup>[313]</sup> Sin embargo, éste y otros sistemas catalíticos basados en la hidratación de alquinos tuvieron que ser minimizados debido a la alta toxicidad que presentan los compuestos de mercurio. Como posibles alternativas a estos catalizadores, muchos otros ácidos de Brønsted, sales y complejos metálicos han sido investigados, mereciendo consideración los resultados obtenidos con los compuestos de oro y rutenio.

El catión Au(I), isoelectrónico con el catión Hg(II), muestra una excelente actividad en la reacción de hidratación asistida por alcoholes pero da lugar a una mezcla de regioisómeros.<sup>[212, 283, 296-301, 312]</sup> Por otro lado, los complejos de rutenio catalizan la hidratación de alquinos terminales exclusivamente con regioselectividad anti-Markovnikov (R' = H en el Esquema 1) para producir aldehídos.<sup>[302-311]</sup> En cualquier caso, los catalizadores más activos y selectivos para la hidratación del triple enlace se basan todavía en metales de transición tóxicos y caros. Observando los metales de transición de la primera fila, sólo aquellos más ricos en electrones, como cobre y zinc, han tenido cierto éxito como catalizadores para la hidratación de alquinos, mientras que

el comportamiento catalítico del resto de los metales de la primera serie de transición no merece ser destacado.<sup>[286]</sup> La explicación a este fenómeno reside en el hecho de que se necesita una acidez de Lewis “blanda” para interactuar correctamente con el alquino, que es un nucleófilo- $\pi$  más blando que por ejemplo un alqueno. Sólo los cationes de elementos metálicos de transición situados en la parte final de la primera fila, con un nivel de orbitales  $nd$  completo, muestran una acidez Lewis adecuada para activar el alquino hacia la hidratación. Es bien sabido que los metales se vuelven más oxofílicos y menos carbofílicos al desplazarnos de derecha a izquierda en la tabla periódica. En otras palabras, cuanto más duro como ácido de Lewis es el catión metálico, la activación del triple enlace en presencia de agua se hace más complicada.

El bajo carácter coordinante del anión  $Tf_2N^-$  parece generar un aumento en la carbofilicidad.<sup>[36, 64-68]</sup> del catión  $Fe(III)$ . Por tanto, bien podría ser que  $Fe(NTf_2)_3$  fuera capaz de activar alquinos en presencia de agua y catalizar una hidratación general de alquinos. Además, también es bien conocida la capacidad del  $Fe(III)$  para activar posiciones benéficas,<sup>[3, 4, 6, 9-11, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173]</sup> lo que nos serviría para poder controlar la regioselectividad del proceso en el caso de aril-alquil-alquinos asimétricamente sustituidos ( $R =$  arilo,  $R' =$  alquilo en el Esquema 7.1). Con estas hipótesis de partida se llevó a cabo el estudio de la reacción de hidratación de alquinos catalizada por  $Fe(NTf_2)_3$ .

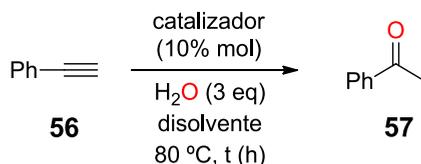
## 7.2. Resultados y discusión

### 7.2.1. Hidratación Markovnikov de fenilacetileno catalizada por triflimida de hierro(III) y comparación con el proceso asistido por cloruro bajo condiciones oxidativas y catalizado por el cloruro de hierro(III)

La adición de agua sobre fenilacetileno **56** se eligió como reacción test (Tabla 7.1). En la primera parte del estudio se comparó la actividad mostrada por las sales  $FeCl_3$  y  $Fe(NTf_2)_3$  para la hidratación de alquinos terminales asistida por cloruro en presencia de  $FeCl_3$  como catalizador, recientemente descrita en la bibliografía (entradas 1-4).<sup>[165, 166, 314]</sup> En este proceso se produce una hidrocloración previa sobre el triple enlace del alquino en presencia de  $FeCl_3$ , sólo cuando: a) se usa como disolvente el 1,2-dicloroetano (DCE) que actúa como fuente de cloruros y participa directamente en el proceso de reoxidación del metal y b) la reacción se realiza bajo una pequeña presión de oxígeno, lo que aparentemente mantiene la actividad del catalizador a través de un proceso de hidrocloración-hidrólisis del alquino.<sup>[315, 316]</sup> Finalmente el vinil cloruro resultante genera la cetona mediante hidrólisis.

El estudio presentado en la Tabla 7.1 indica que la triflimida de hierro(III) muestra mayor actividad que el correspondiente cloruro,  $\text{FeCl}_3$  (comparar entradas 1-3) en las condiciones oxidativas estudiadas. Por otro lado, mientras que para el cloruro de hierro(III) se observó un aumento del rendimiento de acetofenona **57** obtenida cuando la reacción se llevó a cabo a 5 bares de oxígeno (de 19 a 46%, comparar entradas 1 y 2), en el caso de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  no fue necesaria la presencia de una pequeña presión de oxígeno para llevar a cabo la reacción (comparar entradas 3 y 4). Además el intermedio vinil cloruro no se observa durante el proceso. Se puede deducir por tanto que la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  cataliza el proceso de adición directa de agua sobre fenilacetileno **56** sin la necesidad de presión de oxígeno ni disolventes clorados. De hecho se puede utilizar una variedad de disolventes (Tabla 1, entradas 5-13) y, curiosamente, aquellos de baja coordinación que contienen grupos oxo tales como 1,4-dioxano, AcOEt y nitroetano mostraron los mejores resultados (entradas 5-7). Como ya se vio en los capítulos 5 y 6 de la presente memoria, el 1,4-dioxano parece ser un disolvente adecuado para la actividad catalítica de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . El resto de las pruebas que aparecen en la Tabla 7.1 muestran que otros disolventes, incluyendo los que contienen grupos oxo de fuerte coordinación tales como dimetoxietano o alcohol isopropílico (entradas 8-9), grupos ciano tales como acetonitrilo (entrada 10), grupos areno tales como el tolueno (entrada 11), agua (entrada 12), y grupos amida tales como DMF (entrada 13), dan rendimientos de acetofenona **57** por debajo del 50%.

**Tabla 7.1.** Estudio comparativo entre las especies  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizadores para la hidratación de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) bajo condiciones oxidativas asistidas por cloruro o no, y estudio de disolventes.



Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	t (h)	Disolvente	<b>57</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	$\text{FeCl}_3$	67	DCE	19
2 <sup>[c]</sup>				46
3 <sup>[c], [d]</sup>	$\text{FeCl}_3 + 3 \text{ AgNTf}_2$	20		39
4 <sup>[d]</sup>				51
<b>5<sup>[d]</sup></b>			<b>1,4-dioxano</b>	<b>96</b>
6 <sup>[d]</sup>			AcOEt	92
7 <sup>[d]</sup>			EtNO <sub>2</sub>	72
8 <sup>[d]</sup>			DME	12

Tabla 7.1. cont.

9 <sup>[d]</sup>	<i>i</i> -PrOH	17
10 <sup>[d]</sup>	MeCN	40
11 <sup>[d], [e]</sup>	Tolueno	20
12 <sup>[d]</sup>	H <sub>2</sub> O	5
13 <sup>[d]</sup>	DMF	0

[a] Condiciones estándar de reacción: fenilacetileno (28.0  $\mu$ L, 0.25 mmoles), agua (14.0  $\mu$ L, 0.75 mmoles), catalizador (0.025 mmoles, 10% mol), disolvente (0.5 mL) a 80 °C durante 20 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria. [b] El rendimiento del producto **57** fue calculado por CG usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del fenilacetileno **56**. [c] La reacción se llevó a cabo en un microreactor de presión controlada bajo 5 bares de O<sub>2</sub>. [d] El catalizador fue generado previamente como [FeCl<sub>3</sub> (10% mol) + 3 AgNTf<sub>2</sub> (30% mol)] en el disolvente correspondiente (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente. [e] El producto observado mayoritariamente fue el compuesto procedente de la hidroarilación del fenilacetileno **56** con tolueno.

### 7.2.2. Estudio de catalizadores

La Tabla 7.2 muestra los resultados obtenidos para la reacción de hidratación de fenilacetileno **1** catalizada por una variedad de sales metálicas de hierro(III), utilizando como aniones Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, acac<sup>-</sup>, F<sub>6</sub>P<sup>-</sup>, F<sub>6</sub>Sb<sup>-</sup>, TfO<sup>-</sup> y Tf<sub>2</sub>N<sup>-</sup> además de quince triflimidas metálicas diferentes [M(NTf<sub>2</sub>)<sub>n</sub> donde n = 1-3] y finalmente, los ácidos de Brønsted HOTf y HNTf<sub>2</sub>.<sup>[317]</sup> Las triflimidas se preparan *in situ* generalmente a partir de la reacción de metátesis entre el cloruro metálico MCl<sub>n</sub> correspondiente y la triflimida de plata(I).

**Tabla 7.2.** Estudio de catalizadores para la hidratación Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) para obtener acetofenona **57**.

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ <b>56</b>	catalizador (10% mol) H <sub>2</sub> O (3 eq) 1,4-dioxano 80 °C, 20 h	 <b>57</b>
Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador	<b>57</b> (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	FeCl <sub>3</sub>	< 5
2		< 5
3	FeBr <sub>3</sub>	< 5

Tabla 7.2. cont.

4	Fe(acac) <sub>3</sub>	0
5 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>3</sub> + 3 AgPF <sub>6</sub>	< 5
6 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>3</sub> + 3 AgSbF <sub>6</sub>	53
7 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>3</sub> + 3 AgOTf	17
8	Fe(OTf) <sub>3</sub>	16
<b>9<sup>[d]</sup></b>	<b>FeCl<sub>3</sub> + 3 AgNTf<sub>2</sub></b>	<b>96</b>
10 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O + 3 AgNTf <sub>2</sub>	86
11 <sup>[c], [d]</sup>	FeCl <sub>3</sub> + 3 AgNTf <sub>2</sub>	68
12 <sup>[d]</sup>	FeCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	19
13	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	20
14	HOTf	21
15	HNTf <sub>2</sub>	23
16	LiNTf <sub>2</sub>	< 5
17	AgNTf <sub>2</sub>	< 5
18 <sup>[d]</sup>	CuCl + AgNTf <sub>2</sub>	< 5
19 <sup>[d]</sup>	CuCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	< 5
20 <sup>[d]</sup>	ZnCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	< 5
21 <sup>[d]</sup>	MnCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O + 2 AgNTf <sub>2</sub>	< 5
22 <sup>[d]</sup>	CoCl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	< 5
23 <sup>[d]</sup>	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O + 2 AgNTf <sub>2</sub>	0
24 <sup>[d]</sup>	RhCl <sub>3</sub> + 3 AgNTf <sub>2</sub>	56
25 <sup>[d]</sup>	RuCl <sub>3</sub> + 3 AgNTf <sub>2</sub>	90
26 <sup>[d], [e]</sup>	Hg <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> + 2 AgNTf <sub>2</sub>	100
27 <sup>[d]</sup>	AuCl <sub>3</sub> + 3 AgNTf <sub>2</sub>	99
28 <sup>[d]</sup>	AuCl + AgNTf <sub>2</sub>	29

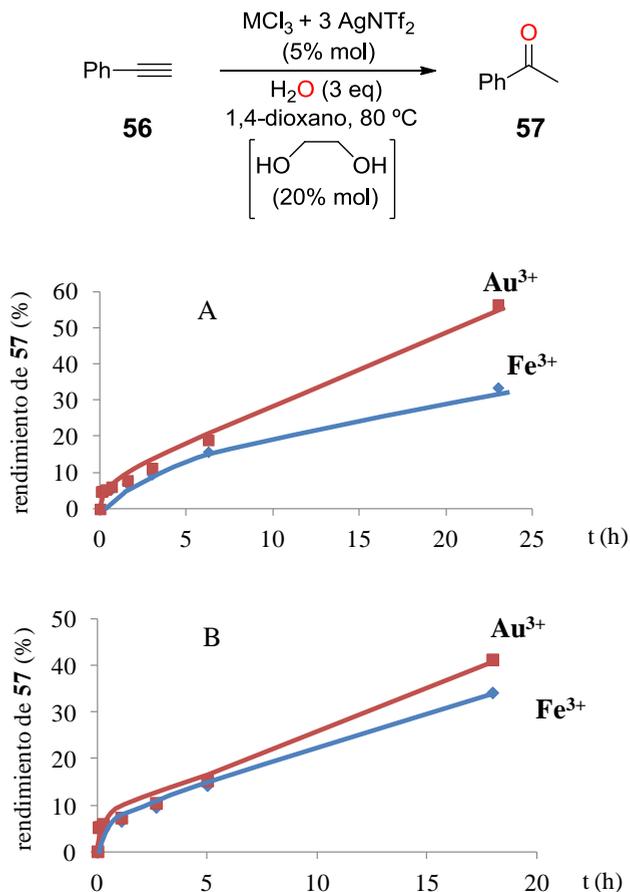
[a] Condiciones estándar de reacción: fenilacetileno **56** (28.0 μL, 0.25 mmoles), agua (14.0 μL, 0.75 mmoles), catalizador (0.025 mmoles, 10% mol), 1,4-dioxano (0.5 mL) a 80 °C durante 20 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

[b] El rendimiento del producto **57** fue calculado por CG usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del fenilacetileno **56**. [c] La reacción fue llevada a cabo con FeCl<sub>3</sub> de una pureza del (99.99%). [d] El catalizador fue generado previamente como [MCl<sub>n</sub> (10% mol) + n AgNTf<sub>2</sub> (3n% mol)] en 1,4-dioxano (0.5 mL) durante 30 min a temperatura ambiente. [e] La reacción fue llevada a cabo con 5% mol de Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Como se puede observar, no se encontró actividad catalítica para sales de hierro(III) conteniendo aniones  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{acac}^-$  y  $\text{F}_6\text{P}^-$  (< 5% de acetofenona **57**, entradas 1-5) y se produjo un incremento moderado cuando se utilizaron sales de Fe(III) con aniones  $\text{F}_6\text{Sb}^-$  o  $\text{TfO}^-$  (53 y 17% de acetofenona **57**, entradas 7 y 8 respectivamente). Sin embargo,  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  dio un excelente rendimiento de acetofenona **57** (96% de **57**, entrada 9). Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  generada a partir del cloruro de hierro(III) hexahidratado  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , los rendimientos de acetofenona **57** fueron muy similares (86 %, entrada 10). Para comprobar la influencia sobre la actividad catalítica de posibles impurezas presentes en el cloruro de hierro precursor, se llevó a cabo la reacción con  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  generada a partir del  $\text{FeCl}_3$  de pureza >99.99 % obteniéndose rendimientos de acetofenona **57** similares (68%, entrada 11), lo que indica que las posibles impurezas presentes en el cloruro de hierro(III) no tienen incidencia en la catálisis de la reacción.

La sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_2$ , generada previamente *in situ* a partir de  $\text{FeCl}_2 + 2 \text{AgNTf}_2$  ó sintetizada a partir de Fe metálico,<sup>[191]</sup> es poco activa (19 y 20% de **57**, entradas 12 y 13 respectivamente), lo que indica que la acidez de Lewis aportada por un catión duro como el Fe(III) es esencial para que la reacción ocurra. En el caso de los ácidos de Brønsted ( $\text{HOTf}$  y  $\text{HNTf}_2$ ) se obtuvieron rendimientos bajos (21 y 23% de acetofenona **57**, entradas 14 y 15 respectivamente). Las sales triflimídicas  $\text{M}(\text{NTf}_2)_n$  de metales tales como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ , y  $\text{Ni}^{2+}$  también resultaron inactivas para la hidratación de fenilacetileno **56** (< 5% de acetofenona **57**, entradas 16-23 respectivamente). Estos resultados parecen indicar la necesidad de acidez de tipo Lewis fuerte y adecuada para activar el alquino frente a la hidratación. Otras sales  $\text{M}(\text{NTf}_2)_n$  de metales tales como  $\text{Rh}^{3+}$  y  $\text{Ru}^{3+}$  (isoelectrónicos con el  $\text{Fe}^{3+}$ ) mostraron buenas actividades catalíticas (56 y 90% de acetofenona **57**, entradas 24 y 25 respectivamente). Como se esperaba, las triflimidas de  $\text{Hg}^+$  y  $\text{Au}^{3+}$  dieron rendimientos cuantitativos de acetofenona **57** (> 99%, entradas 26 y 27). Finalmente, la triflimida de Au(I) dio un rendimiento bajo (29% de acetofenona **57**, entrada 28), ya que no existe un mecanismo de hidratación asistido por alcohol en estas condiciones de reacción.

Para comparar mejor la actividad de las sales  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y  $\text{Au}(\text{NTf}_2)_3$  se llevaron a cabo experimentos cinéticos, que indican una actividad catalítica inicial similar para ambos metales (Figura 3A), incluso después de la adición al medio de reacción de cantidades sub-estequiométricas de una molécula que contiene grupos hidroxilo quelantes tal como el etilenglicol (Figura 3B). Estos resultados cinéticos indican que el hierro(III) es un catalizador comparable al oro(III) para la hidratación de alquinos incluso en presencia de ligandos oxo-quelantes, hacia los que el hierro(III) tiene mayor afinidad que el oro(III) debido a la mayor oxofilia del primero.



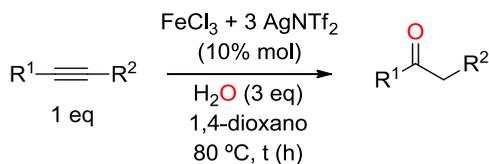
**Figura 7.1.** Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo, para la hidratación de fenilacetileno **56** catalizada por triflimida de hierro(III) o de oro(III) sin (A) o con (B) la presencia de etilenglicol como aditivo sub-estequiométrico. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

### 7.2.3. Generalización de la reacción

En vista de los buenos resultados catalíticos obtenidos en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **1** con  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , se procedió a generalizar la reacción para una variedad de alquinos y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.3. Se estudió la reactividad de varios alquinos terminales (entradas 1-11) e internos (entradas 12 y 13) para la reacción de hidratación catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  alcanzando conversiones prácticamente cuantitativas ( $X > 92\%$ ) en todos los casos, con rendimientos aislados para las cetonas correspondientes de buenos a excelentes (68-99%).

Tanto alquinos arílicos con sustituyentes de anillo electrodonadores (entradas 2, 6, 7, y 8, respectivamente) como alquinos con sustituyentes de anillo electroatrayentes (entradas 3, 4, y 5, respectivamente) se obtuvieron muy buenos rendimientos de las cetonas correspondientes (79-99%). Alquinos alifáticos (entradas 9, 10, y 11, respectivamente) formaron cetonas en muy buenos rendimientos (90%, 79% y 68% respectivamente). Finalmente, la hidratación de alquinos internos (entradas 12 y 13) dieron las cetonas correspondientes con buenos rendimientos (86% y 71% respectivamente). En todos los casos se obtuvo exclusivamente el producto de adición Markovnikov (ver esquema 7.1), en el caso de los alquinos **78** y **80** no se puede discernir entre regioisómeros Markovnikov y anti-Markovnikov ya que se trata de triples enlaces simétricamente sustituidos.

**Tabla 7.3.** Generalización de la reacción de hidratación Markovnikov de alquinos con agua (3 eq) para obtener las correspondientes cetonas utilizando como catalizador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .



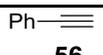
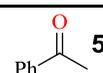
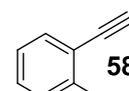
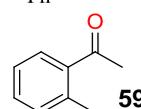
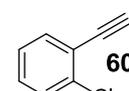
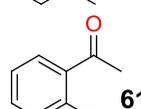
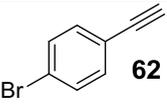
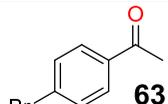
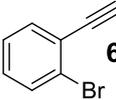
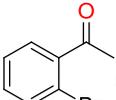
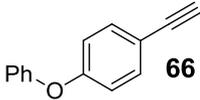
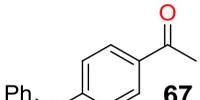
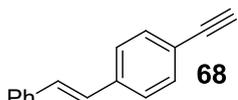
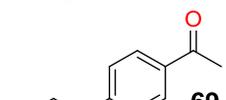
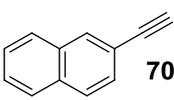
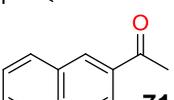
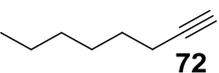
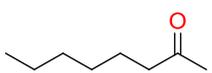
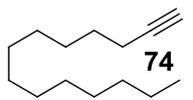
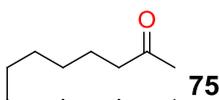
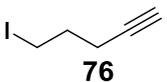
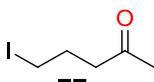
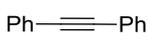
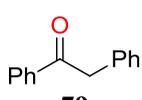
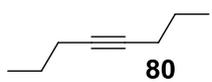
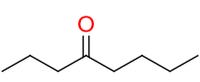
Entrada <sup>[a]</sup>	Alquino	Producto	X (%) <sup>[b]</sup>	Rendimiento (%) <sup>[c]</sup>
1	 <b>56</b>	 <b>57</b>	96	93
2	 <b>58</b>	 <b>59</b>	100	94
3	 <b>60</b>	 <b>61</b>	98	94

Tabla 7.3. cont.

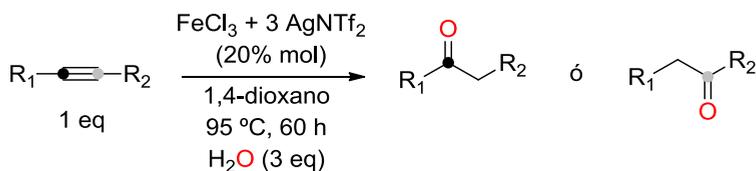
4			100	80
5			100	84
6			100	93
7			100	99
8			100	79
9 <sup>[d], [e]</sup>			100	90
10 <sup>[d], [e]</sup>			92	79
11 <sup>[d], [e]</sup>			100	68
12 <sup>[f], [e]</sup>			94	86
13 <sup>[f], [e]</sup>			96	71

[a] Condiciones estándar de reacción: alquino (0.5 mmoles), agua (28.0  $\mu$ L, 1.5 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmoles), 1,4-dioxano (3.0 mL) a 80 °C durante 20 h. El tiempo de reacción para la obtención de los compuestos **57**, **67**, **69** y **71** fue de 20 h, para los compuestos **59**, **61** y **63** fue de 40 h y para los compuestos **65** y **73**, **75**, **77**, **79** y **81** fue de 60 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria. [b] La conversión **X** fue calculada por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del alquino utilizado en cada caso. [c] Los valores de rendimiento se calcularon sobre el análisis del crudo de reacción por  $\text{RMN}^1\text{H}$ . [d] 15% mol de catalizador. [e] La reacción fue llevada a cabo a 95 °C. [f] 20% mol de catalizador.

Teniendo en cuenta la posible habilidad del hierro(III) para activar selectivamente la posición bencílica<sup>[3-12, 14, 142, 145, 149, 157, 171-173]</sup> del alquino selectivamente, se decidió estudiar la hidratación de una serie de alquil-aril alquinos asimétricos y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.4. En todos los casos se observan excelentes regioselectividades a la posición bencílica (> 99%) y generalmente conversiones prácticamente cuantitativas.

Alquil-aril alquinos dieron las butirocetonas correspondientes con muy buenos rendimientos (80-99% entradas 1-3). En el caso de la fenilennona **88**, la hidratación también se produjo regioselectivamente en la posición bencílica pero el compuesto 1,3-dicarbonílico obtenido sufrió una reacción retro-Claisen catalizada por el propio hierro(III)<sup>[318, 319]</sup> para formar finalmente la acetofenona **57** como producto mayoritario (84 %, entrada 4). Un aril-aril alquino asimétricamente sustituido (compuesto **89**) dio la cetona **90** correspondiente con total regioselectividad (> 99%) pero con menor rendimiento (40%, entrada 5). En este caso, el alquino **89** contiene dos posiciones bencílicas posibles de ser atacadas por el agua, sin embargo, se observa que el ataque se produce únicamente en la posición bencílica correspondiente al anillo más rico en densidad electrónica.

**Tabla 7.4.** Generalización de la reacción de hidratación de alquinos internos asimétricamente sustituidos con agua (3 eq) para obtener las correspondientes cetonas, utilizando como catalizador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .



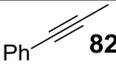
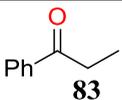
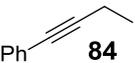
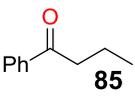
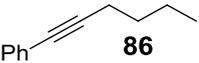
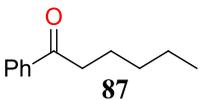
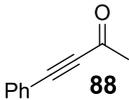
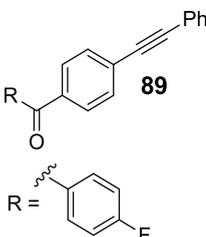
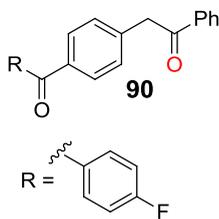
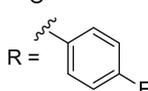
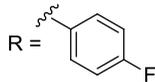
Entrada <sup>[a]</sup>	Alquino	Producto Mayoritario	X (%) <sup>[b]</sup> (Rs) <sup>[c]</sup>	Rendimiento (%) <sup>[d]</sup>
1	 <b>82</b>	 <b>83</b>	100 (> 99)	80
2	 <b>84</b>	 <b>85</b>	100 (100)	92
3	 <b>86</b>	 <b>87</b>	99 (100)	99

Tabla 7.4. cont.

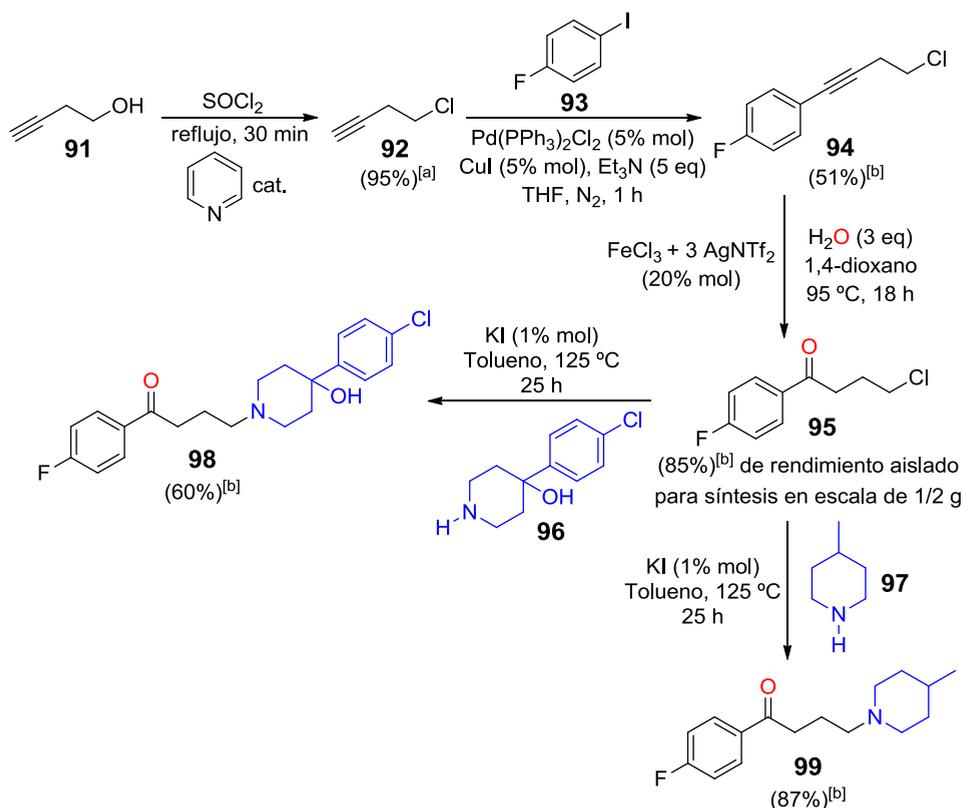
4	 <b>88</b>	 <b>57</b>	100 (100)	84
5	 <b>89</b>	 <b>90</b>	40 (> 99)	32 <sup>[e]</sup>
	 <b>R =</b>	 <b>R =</b>		

[a] Condiciones estándar de reacción: alquino (0.5 mmoles), agua (28.0  $\mu$ L, 1.5 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (16.0 mg, 0.1 mmoles),  $\text{AgNTf}_2$  (120.0 mg, 0.3 mmoles), 1,4-dioxano (3.0 mL) a 95  $^\circ\text{C}$  durante 60 h. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

[b] La conversión **X** fue calculada por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos frente a la desaparición del alquino utilizado en cada caso. [c] La regioselectividad **Rs** fue determinada por el análisis GC-MS y  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  del crudo de reacción. [d] Los valores de rendimiento se calcularon analizando el crudo de reacción por  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$ . [e] Rendimiento del producto calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo.

### 7.2.4. Síntesis de derivados farmacéuticos con propiedades antipsicóticas utilizando como etapa clave del proceso la hidratación regioselectiva de alquinos catalizada por triflimida de hierro(III)

Los derivados farmacéuticos Haloperidol **98** y Melperona **99** contienen un grupo butirocetona susceptible de ser obtenido mediante la reacción de hidratación de alquil-aryl alquinos (Esquema 7.2). Estos fármacos muestran excelentes propiedades antipsicóticas y son dos de los compuestos más utilizados a nivel mundial para el tratamiento de enfermedades mentales.

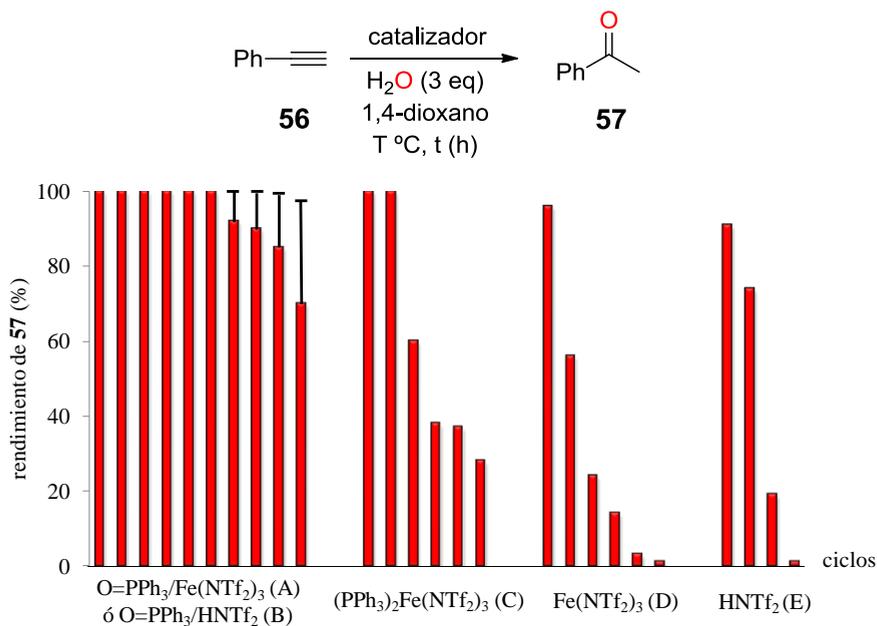


**Esquema 7.2.** Síntesis de Haloperidol **98** y Melperona **99** utilizando como etapa clave del proceso la hidratación regioselectiva de alquinos internos asimétricos catalizada por la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . [a] Rendimiento aislado obtenido mediante purificación del crudo de reacción por destilación. [b] Rendimiento aislado obtenido mediante purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (véase apartado 3.3.2. de la memoria para más información). Para consultar el procedimiento experimental detallado de cada una de las reacciones véase apartado 3.2.4 de la memoria.

La síntesis comienza con la obtención del compuesto 4-cloro-1-butino **92** a partir de la cloración del alcohol homopropargílico **91** con cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ), utilizando piridina en cantidades catalíticas y con un rendimiento del 95%.<sup>[195, 196]</sup> Posteriormente, el compuesto **92** se hace reaccionar con el *p*-fluoroyodobenceno **93** mediante una reacción de acoplamiento cruzado Sonogashira catalizada por paladio bajo las condiciones indicadas, obteniéndose el producto de acoplamiento **94** (55%) con estructura de alquino asimétrico aril-alquilo. En este punto, la hidratación regioselectiva de la posición bencílica (posición interna del triple enlace) del compuesto **94** se consigue utilizando como catalizador la triflimida de hierro(III) bajo las condiciones óptimas obtenidas en los apartados anteriores, obteniéndose un rendimiento del 86% (escala de medio gramo) para el compuesto **95** con estructura de butirocetona. Finalmente, la reacción de sustitución nucleofílica<sup>[217]</sup> de la butirocetona **95** con la correspondiente amina (**96** y **97**) en tolueno y KI en cantidades catalíticas, dio como resultado la obtención de Haloperidol **98** o Melperona **99** con buenos rendimientos (60 y 87% respectivamente).

#### 7.2.5. Reutilizabilidad del catalizador. Comparación frente a otros sistemas catalíticos

Pensando en la posibilidad de reutilizar el catalizador de hierro(III) en sucesivos ciclos de reacción, se realizó un estudio de reutilizabilidad para  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , el complejo difosfina  $(\text{PPh}_3)_2\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , el sistema  $\text{OPPh}_3/\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  constituido por dos equivalentes de óxido de trifenilfosfina por cada equivalente de hierro, el ácido de Brønsted  $\text{HNTf}_2$  y el sistema  $\text{OPPh}_3/\text{HNTf}_2$  (Figura 7.2). El estudio muestra que el óxido de trifenilfosfina ( $\text{OPPh}_3$ ) ya sea junto con  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  ó  $\text{HNTf}_2$  genera en ambos casos sistemas catalíticos estables siendo altamente activos después de seis ciclos de reacción (sistemas A y B). El efecto estabilizante de  $\text{OPPh}_3$  en el medio de reacción puede provenir de la interacción débil entre el óxido de fosfina y el centro ácido de hierro o el protón ( $\text{M} \cdots \text{O} = \text{PPh}_3$ ,  $\text{M} = \text{Fe}^{3+}$  o  $\text{H}^+$ ). En cambio, cuando se trabaja con el complejo  $(\text{PPh}_3)_2\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , la actividad catalítica se reduce después del tercer ciclo indicando en este caso que la trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) no aporta al hierro(III) la estabilidad necesaria (sistema C). La sal libre  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y el ácido  $\text{HNTf}_2$  pierden rápidamente la actividad en los primeros usos (sistemas D y E). Estos resultados indican que la reacción de hidratación también puede ser catalizada por acidez de Brønsted.



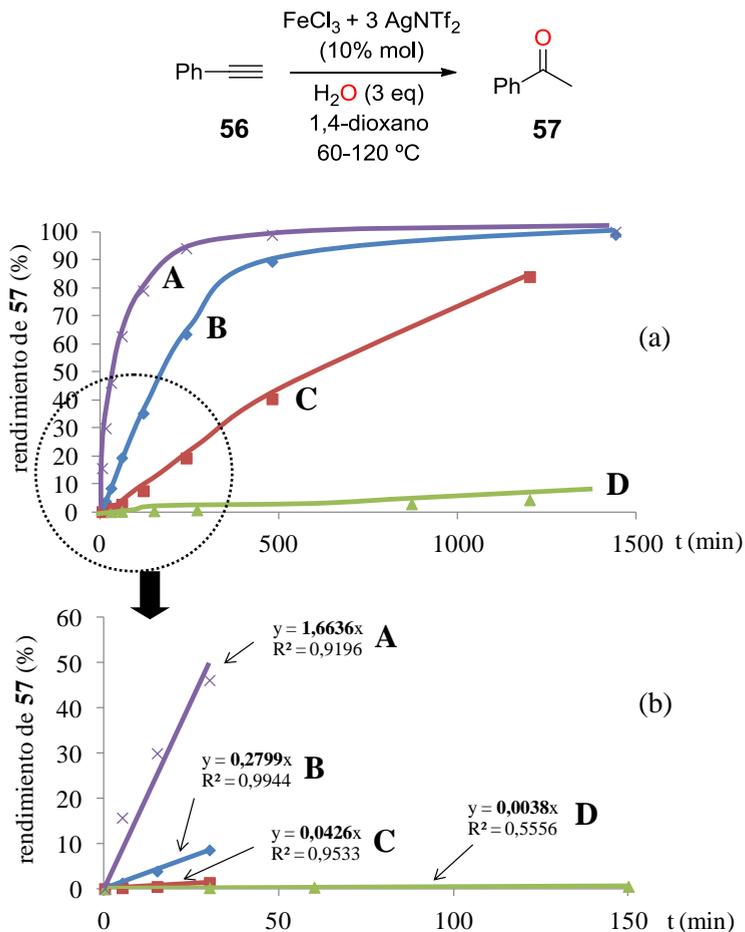
**Figura 7.2.** Estudio comparativo de la reutilizabilidad de varios sistemas catalíticos en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) para obtener acetofenona **57** bajo diferentes condiciones: A) 20% mol de Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> y 40% mol de O=PPh<sub>3</sub>, 100 °C, 20 h; B) 60% mol de HNTf<sub>2</sub> y 40% mol de O=PPh<sub>3</sub>, 100 °C, 20 h (línea delgada); C) 20% mol de (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 100 °C, 20 h; D) 10% mol de Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 80 °C, 20 h; y E) 10% mol de HNTf<sub>2</sub>, 100 °C, 48 h. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

### 7.2.6. Estudios mecanísticos

El cálculo de la energía de activación aparente ( $E_a$ ) para  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y  $\text{HNTf}_2$  en la reacción de hidratación Markovnikov de fenilacetileno **56** y los experimentos cinéticos correspondientes se presentan en las Tablas 7.5 y 7.6 y en las Figuras 7.3-7.6, respectivamente.

**Tabla 7.5.** Valores de  $v_o$  (expresados como porcentaje de producto **57** obtenido por minuto) y de  $\text{Ln } k_{ap}$  para las temperaturas de 120 °C, 100 °C; 80 °C y 60 °C en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) para dar acetofenona **57** catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .

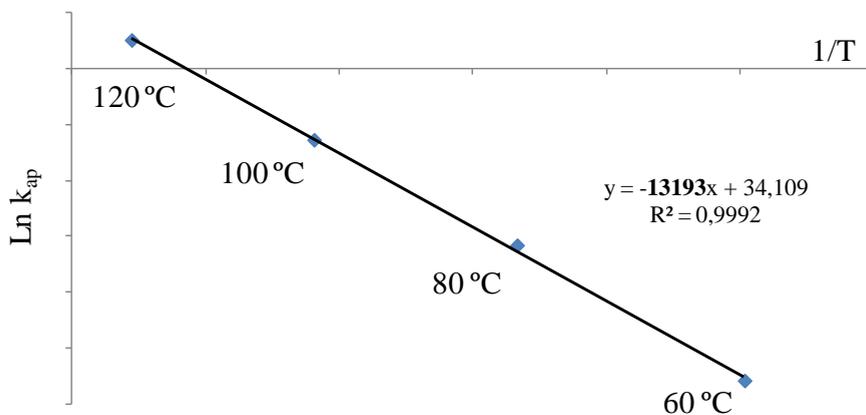
T (°C)	T (K)	1/T	$v_o$ (% de producto <b>57</b> ·min <sup>-1</sup> ) = $k_{ap} = k \cdot [\text{R}]_o$	Ln $k_{ap}$
120	393	0.0025	1.6636	0.5089
100	373	0.0026	0.2799	-1.2733
80	353	0.0028	0.0426	-3.1559
60	333	0.0030	0.0038	-5.5727



**Figura 7.3.** (a) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{ AgNTf}_2$  a diferentes temperaturas; A) 120 °C; B) 100 °C; C) 80 °C; D) 60 °C. (b) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido a tiempos iniciales de reacción para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{ AgNTf}_2$  a las mismas temperaturas. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

La Figura 7.3a muestra el rendimiento de acetofenona **57** frente al tiempo de reacción en la hidratación regioselectiva de fenilacetileno **56** a cuatro temperaturas diferentes (120 °C, 100 °C; 80 °C y 60 °C) y utilizando 10% mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. En la Figura 7.3b se muestran los valores de rendimiento de acetofenona **57** obtenido a tiempos iniciales de reacción para esas cuatro temperaturas. La pendiente de estas rectas se puede tomar como la velocidad inicial ( $v_o$ ), expresada en porcentaje de producto **57** obtenido por minuto, para cada una de las cuatro temperaturas (Tabla 7.5). A partir de la recta  $\text{Ln } v_o$  frente a  $1/T$ , utilizando para tiempos cortos de reacción (5, 15 y 30 min) la aproximación ( $v_o = k_{ap} = k \cdot [\text{R}]_o$ , siendo  $v_o$  = velocidad inicial de reacción,  $k_{ap}$  = cte de velocidad aparente incluyendo las concentraciones iniciales de los reactivos,  $k$  = cte de velocidad y  $[\text{R}]_o$  = concentración inicial de los reactivos) podríamos obtener la energía de activación aparente ( $E_a$ , pendiente) y el factor de frecuencia ( $A$ , ordenada en el origen).

En la Figura 7.4 se representan los valores de  $\text{Ln } k_{ap}$ , dónde ( $v_o = k_{ap} = k \cdot [\text{R}]_o$ ), frente a  $1/T$  para cuatro temperaturas diferentes en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) para dar acetofenona **57** catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . El ajuste mediante regresión lineal dio como resultado la recta ( $y = -13193x + 34,109$ ) de cuyos parámetros se puede obtener el valor de la energía de activación aparente ( $E_a$ ) a partir de la pendiente obtenida ( $-E_a = -13193 \cdot R$ ) obteniendo como resultado aproximado ( $E_a = 110 \text{ KJ/mol}$ ) cuando se utiliza  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador.

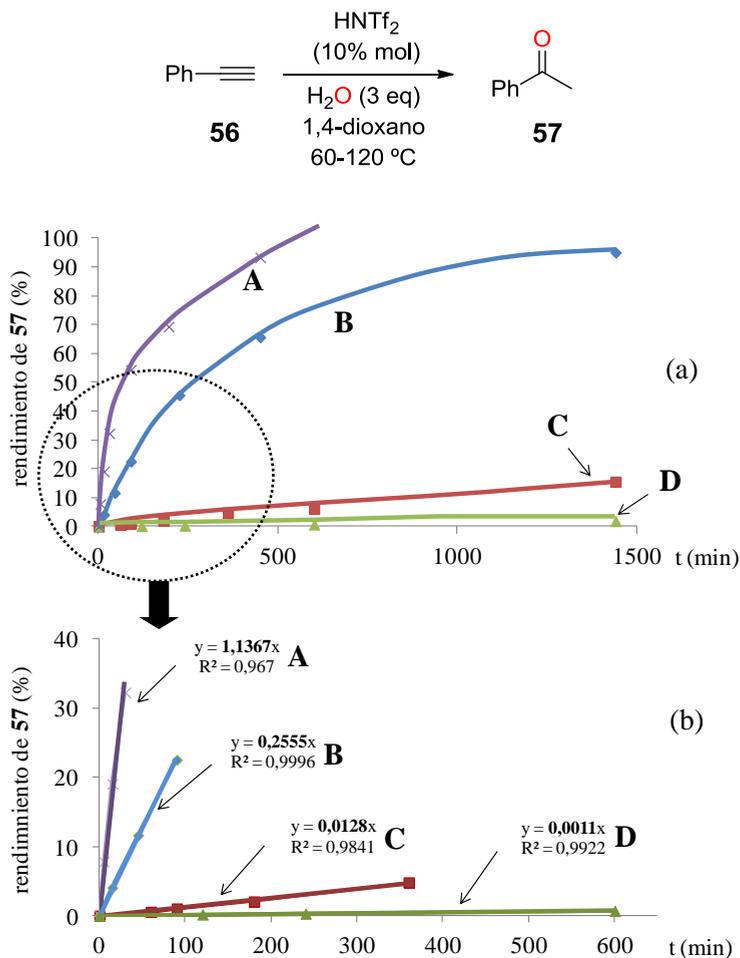


**Figura 7.4.** Valores de  $\text{Ln } k_{ap}$  frente  $1/T$  para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  a cuatro temperaturas diferentes.

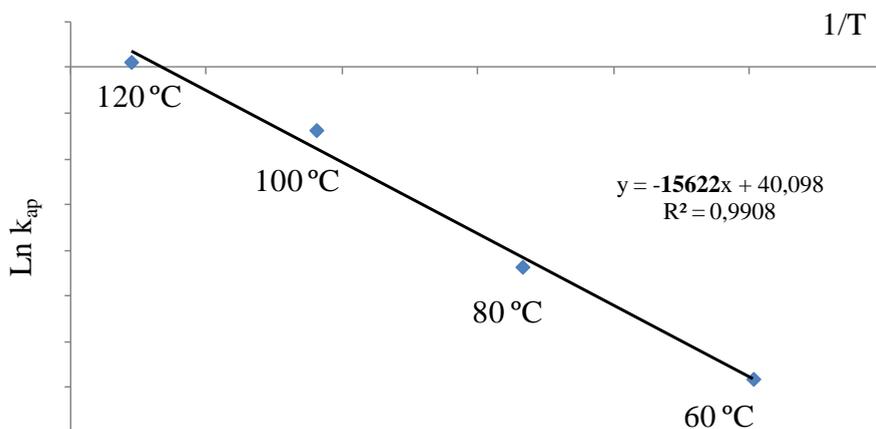
Realizando el mismo tratamiento de los datos cinéticos obtenidos para el ácido  $\text{HNTf}_2$  a las cuatro temperaturas diferentes (Figuras 7.5-7.6 y Tabla 7.6) se obtuvo un valor de la energía de activación aparente para  $\text{HNTf}_2$  de  $E_a = 130 \text{ KJ/mol}$  (Figura 7.6).

**Tabla 7.6.** Valores de  $v_o$  (expresados como porcentaje de producto **57** obtenido por minuto) y de  $\text{Ln } k_{ap}$  para las temperaturas de 120 °C, 100 °C; 80 °C y 60 °C en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) para dar acetofenona **57** catalizada por  $\text{HNTf}_2$ .

T (°C)	T (K)	1/T	$v_o$ (% de producto <b>57</b> ·min <sup>-1</sup> ) = $k_{ap} = k \cdot [R]_o$	Ln $k_{ap}$
120	393	0.0025	1.1367	0.1281
100	373	0.0026	0.2555	-1.3645
80	353	0.0028	0.0128	-4.3583
60	333	0.0030	0.0011	-6.8124



**Figura 7.5.** (a) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de HNTf<sub>2</sub> a diferentes temperaturas; A) 120 °C; B) 100 °C; C) 80 °C; D) 60 °C. (b) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido a tiempos iniciales de reacción para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de HNTf<sub>2</sub> a las mismas temperaturas. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.



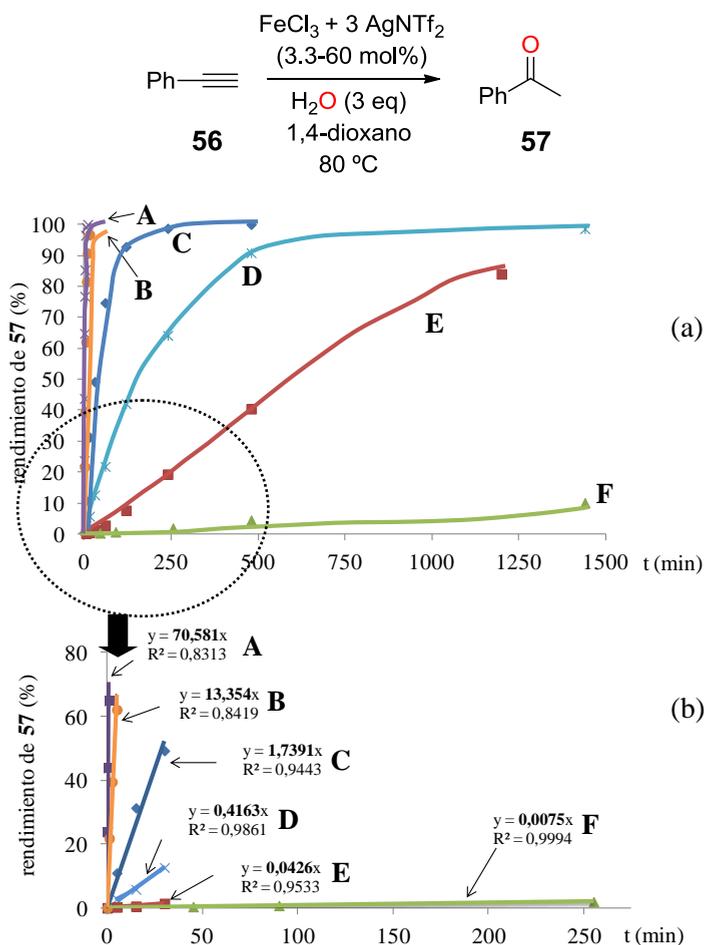
**Figura 7.6.** Valores de  $\ln k_{ap}$  frente  $1/T$  para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  a cuatro temperaturas diferentes.

El valor de energía de activación aparente obtenido tanto para el hierro(III) como para el protón viene representado Tabla 7.7, de donde se deduce que existe una diferencia aproximada de 20 KJ/mol. Por tanto parece ser que el hierro(III) es un catalizador más activo que el protón para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **1** con agua (3 eq).

**Tabla 7.7.** Valores de la energía de activación ( $E_a$ ) aparente para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) catalizada por 10% mol de catalizador.

Catalizador	$E_a$ (KJ/mol)
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$	110
$\text{HNTf}_2$	130

Adicionalmente al cálculo de la ( $E_a$ ) aparente, se realizaron experimentos cinéticos con diferentes cantidades de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (Figura 7.7) y  $\text{HNTf}_2$  (Figura 7.9).



**Figura 7.7.** (a) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) y catalizada por A) 60% mol; B) 45% mol; C) 30% mol; D) 20% mol; E) 10% mol; F) 3.3% mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . (b) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido a tiempos iniciales de reacción para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  con las mismas cantidades de catalizador. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

La pendiente (b) de estas rectas ( $y = bx$ ) con ordenada cero en el origen se puede tomar como la velocidad inicial ( $v_o = k_{ap} = k \cdot [R]_o$ , siendo  $v_o$  = velocidad inicial de reacción expresada como porcentaje de producto **57** obtenido por minuto,  $k_{ap}$  = cte de velocidad aparente incluyendo las concentraciones iniciales de los reactivos,  $k$  = cte de velocidad y  $[R]_o$  = concentración inicial de los reactivos) para cada una de las cantidades de catalizador, por lo que con estos datos podemos calcular el valor del (TOF<sub>o</sub>) para cada valor de % mol de catalizador, dividiendo el valor de  $v_o$  entre la cantidad de catalizador empleada según la expresión (TOF<sub>o</sub> =  $v_o \cdot \% \text{ mol de catalizador}^{-1}$ ). Los resultados obtenidos aparecen en la Tabla 7.8.

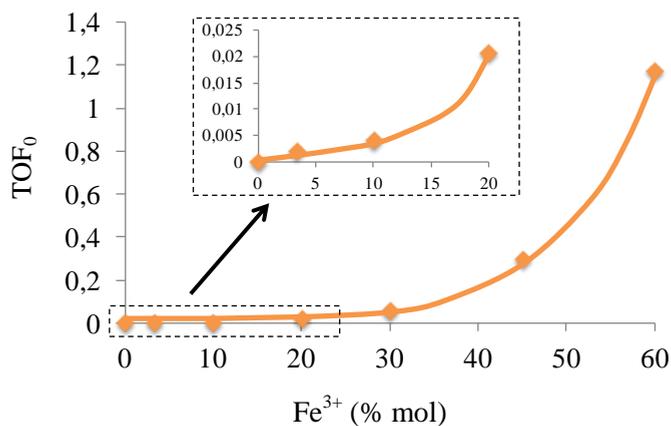
**Tabla 7.8.** Valores de  $v_o$  (expresada como porcentaje de producto **57** obtenido por minuto) y de TOF<sub>o</sub> para diferentes cantidades en % mol de la especie Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C.

$v_o$ (% de producto <b>57</b> ·min <sup>-1</sup> )	% mol = [cat]	TOF <sub>o</sub> (min <sup>-1</sup> ) <sup>[a]</sup>
0	0	0
0.0075	3.33	0.0022
0.0426	10	0.0042
0.4163	20	0.0208
1.7391	30	0.0579
13.3540	45	0.2967
70.5800	60	1.1763

[a] Los valores de TOF<sub>o</sub> se han obtenido mediante el cociente entre la velocidad inicial correspondiente ( $v_o$ ) obtenida mediante la pendiente, y la cantidad de catalizador utilizada.

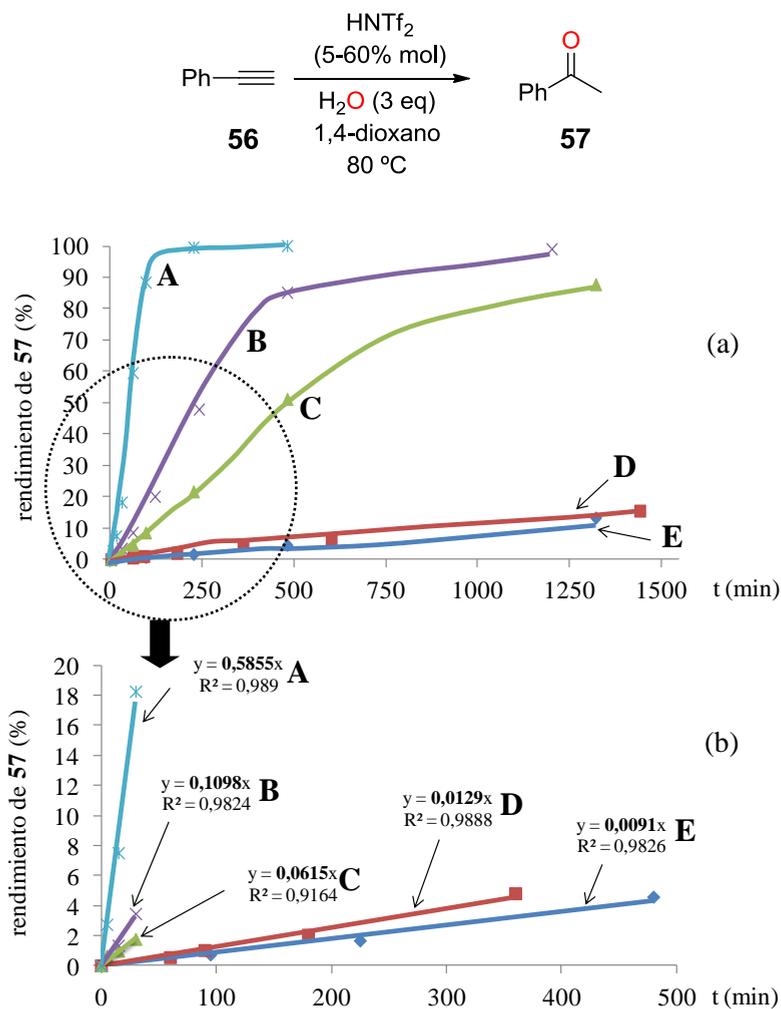
Los valores de TOF<sub>o</sub>, obtenidos mediante el cociente entre  $v_o$  y el valor de % mol de catalizador, se representaron frente a los valores de mol% de catalizador y el resultado aparece en la Figura 7.8. Cinéticamente sería lógico que la variación del valor de TOF<sub>o</sub> con respecto a la cantidad de catalizador utilizada fuera nula, es decir, que se obtuviera una línea horizontal al representar el valor de TOF<sub>o</sub> para cada valor de % mol de catalizador, según muestra la siguiente ecuación:  $V_o = k_{ap} \cdot [cat]$  dónde ( $v_o$  = velocidad de reacción,  $k_{ap}$  = cte de velocidad aparente incluyendo las concentraciones iniciales de los reactivos y  $[cat]$  = cantidad de catalizador (% mol). Sin embargo, como se puede observar en la Figura 7.8, existe una variación exponencial del valor del TOF<sub>o</sub> con respecto a la cantidad de catalizador utilizada para el caso de la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. La zona ampliada muestra que desde el inicio ya existe esta variación.

Estos hechos parecen indicarnos que la catálisis proveniente de la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  viene influida por otros factores adicionales a la concentración de hierro(III) en el medio. Estos factores podrían ser la influencia activa del anión  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  en la catálisis, la diferente naturaleza de los centros activos y la mayor generación de protones a mayor cantidad de catalizador. Por tanto, el hecho de que en la Figura 7.8 no se observe la línea recta horizontal sin pendiente esperada, nos indica que en la expresión  $v_o = k_{ap} \cdot [\text{cat}]$ , la cantidad de catalizador  $[\text{cat}]$  engloba otros términos que influyen directamente en la catálisis de la reacción y que provocan la variación exponencial observada en el valor de  $\text{TOF}_0$  frente a la cantidad de hierro(III) utilizada.



**Figura 7.8.** Representación de los valores obtenidos de  $\text{TOF}_0$ 's frente a diferentes cantidades de % mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C para dar acetofenona **57**.

Para el caso del ácido HNTf<sub>2</sub>, se obtuvieron los resultados cinéticos que se muestran en la Figura 7.9 y los valores de  $v_0$  y TOF<sub>0</sub> que aparecen en la Tabla 7.9.

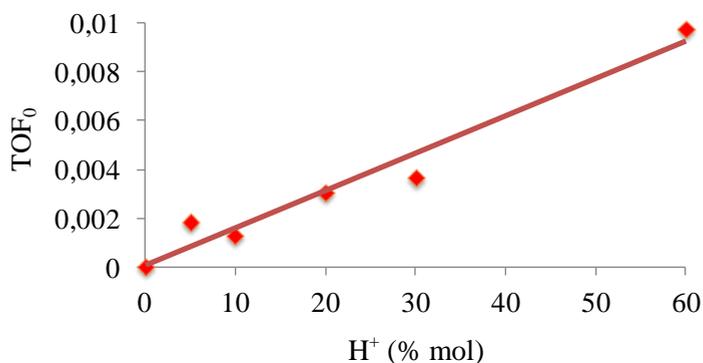


**Figura 7.9.** (a) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizada por A) 60% mol; B) 30% mol; C) 20% mol; D) 10% mol; E) 5% mol de HNTf<sub>2</sub>. (b) Rendimiento de acetofenona **2** obtenido a tiempos iniciales de reacción para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **57** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizada por HNTf<sub>2</sub> con las mismas cantidades de catalizador. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

**Tabla 7.9.** Valores de  $v_o$  (expresada como porcentaje de producto **57** obtenido por minuto) y de  $TOF_o$  para diferentes cantidades en % mol de la especie  $HNTf_2$  para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C.

$v_o$ (% de producto <b>57</b> ·min <sup>-1</sup> )	% mol = [cat]	$TOF_o$ (min <sup>-1</sup> ) <sup>[a]</sup>
0	0	0
0.0091	5	0.0018
0.0129	10	0.0013
0.0615	20	0.0030
0.1098	30	0.0036
0.5855	60	0.0097

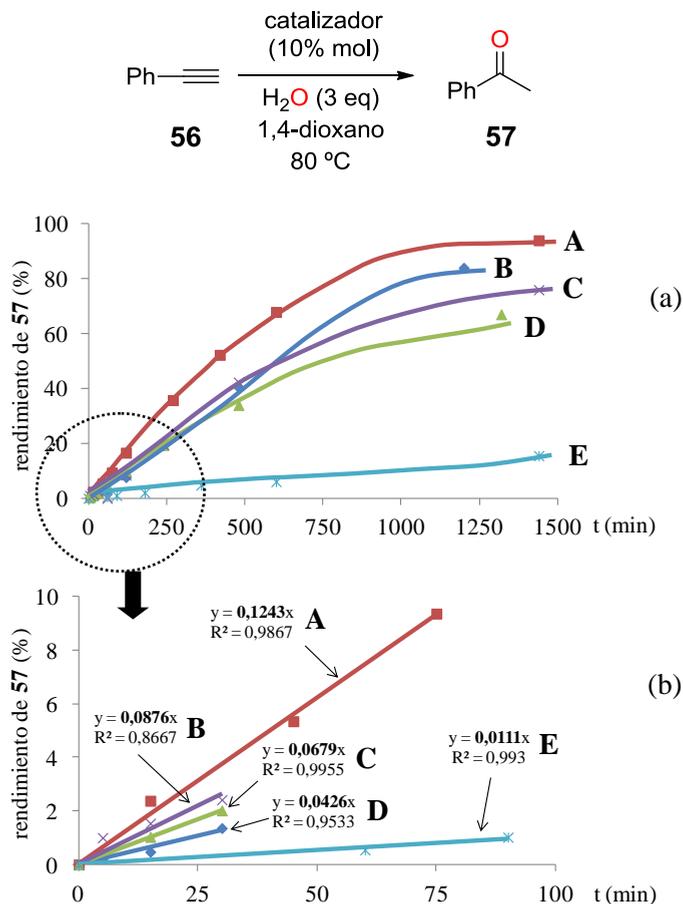
[a] Los valores de  $TOF_o$  se han obtenido mediante el cociente entre la velocidad inicial correspondiente ( $v_o$ ) obtenida mediante la pendiente de la recta, y la cantidad de catalizador utilizada.



**Figura 7.10.** Representación de los valores obtenidos de  $TOF_o$ 's frente a diferentes cantidades de % mol de  $HNTf_2$  en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C para dar acetofenona **57**.

El ácido  $HNTf_2$  presenta una tendencia lineal (Figura 7.10), a diferencia de la curva exponencial encontrada para  $Fe(NTf_2)_3$  (Figura 7.8). En este caso, la Figura 7.10 muestra que a mayor cantidad de catalizador mayor velocidad inicial ( $v_o$ ) y, por tanto, mayor valor de  $TOF_o$ , calculado según el cociente entre velocidad inicial ( $v_o$ ) y cantidad de catalizador empleada (% mol). Aunque para el ácido de Brønsted  $HNTf_2$  la variación no es exponencial, dicha variación sigue estando en desacuerdo con lo esperado según la ecuación antes comentada  $v_o = k_o [cat]$ , lo que nos indica también que para el ácido de Brønsted, la catálisis viene influida por otros factores tales como el papel directo que juega el anión triflimida sobre la actividad catalítica.

Una vez visto tanto para el caso del hierro(III) como para el protón, que la variación del valor de  $\text{TOF}_0$  con respecto a la cantidad de catalizador añadida no mostraba la variación esperada según la ecuación  $v_0 = k_0 [\text{cat}]$ , lo que indicaba la influencia de otros factores en la actividad catalítica, se evaluó el efecto de la adición de aniones triflimida sobre dicha actividad catalítica (Figuras 7.11 y 7.12 y Tabla 7.10).

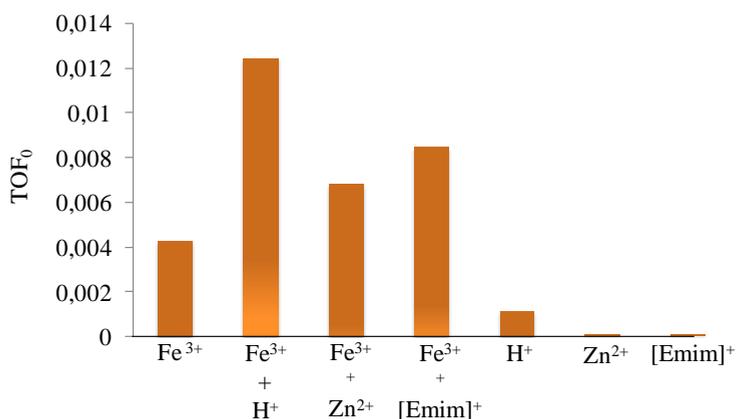


**Figura 7.11.** (a) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido frente al tiempo para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizada por 10% mol de cada especie: A)  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2 + \text{HNTf}_2$ ; B)  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2$ ; C)  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2 + [\text{Emim}]\text{NTf}_2$ ; D)  $\text{FeCl}_3 + 3 \text{AgNTf}_2 + \text{ZnCl}_2 + 2 \text{AgNTf}_2$ ; E)  $\text{HNTf}_2$ . (b) Rendimiento de acetofenona **57** obtenido a tiempos iniciales de reacción para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizada por 10% mol de cada una de las anteriores especies. El rendimiento de acetofenona **57** fue calculado por cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de fenilacetileno **56**. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

**Tabla 7.10.** Representación de los valores obtenidos de  $\text{TOF}_0$ 's en la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C para diferentes sistemas catalíticos en cantidades de 10 mol% para cada una de las especies.

Catalizador (10 mol %) <sup>[a]</sup>	$v_0$ (% de producto $\cdot \text{min}^{-1}$ )	$\text{TOF}_0$ ( $\text{min}^{-1}$ ) <sup>[b]</sup>
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$	0.0426	0.0043
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3 + \text{HNTf}_2$	0.1243	0.0124
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3 + \text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$	0.0679	0.0068
$\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3 + [\text{Emim}]\text{NTf}_2$	0.0845	0.0086
$\text{HNTf}_2$	0.0111	0.0011
$\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$	0.0011	0.0001
$[\text{Emim}]\text{NTf}_2$	0.0011	0.0001

[a] Se añadieron 10% mol de cada una de las especies que constituyen el sistema catalítico.  
 [b] Los valores de  $\text{TOF}_0$  se han obtenido mediante el cociente entre la velocidad inicial correspondiente ( $v_0$ ) obtenida mediante la pendiente de la recta, y la cantidad de catalizador utilizada.

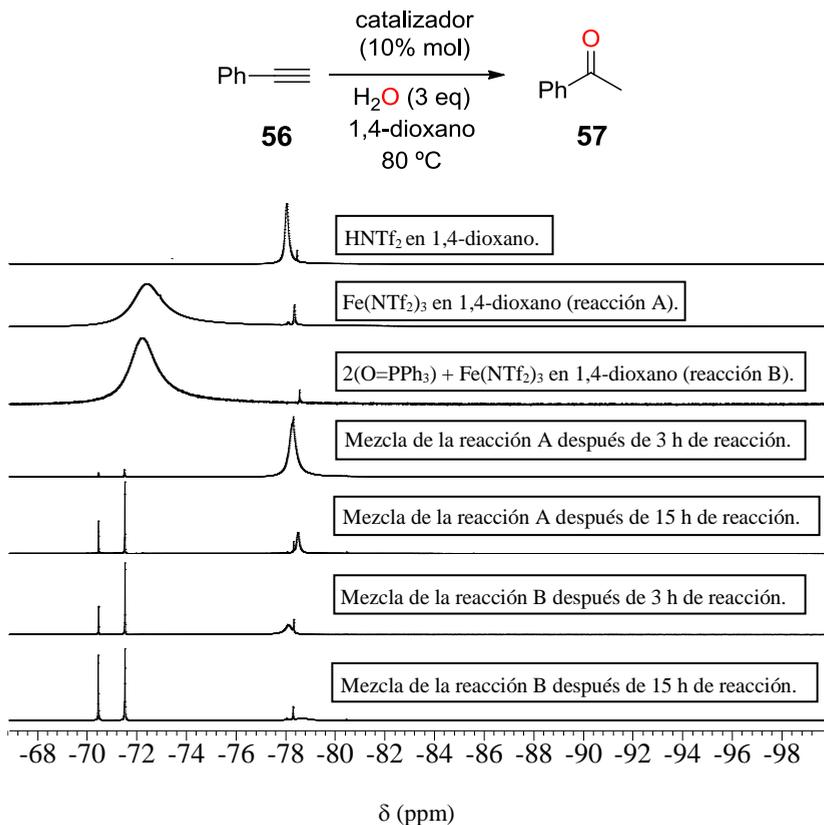


**Figura 7.12.** Valores de  $\text{TOF}_0$  para la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) a 80 °C y catalizado por 10% mol de cada una de las especies que componen el sistema catalítico. Para todos los casos el anión utilizado fue  $(\text{Tf}_2\text{N})^-$ .  $[\text{Emim}] = 1$ -etil-3-metilimidazolio.

La velocidad de reacción para la hidratación de fenilacetileno **56** fue 2-3 veces mayor cuando se añadió una cantidad equimolar de otra sal triflimídica junto con la triflimida de hierro(III), independientemente de la naturaleza del catión, Brønsted en el caso del  $\text{H}^+$ , Lewis en el caso del  $\text{Zn}^{2+}$ , y orgánico en el caso del anillo de imidazolio que es el catión del líquido iónico. Se observa un valor de  $\text{TOF}_0$  para  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  siempre por debajo del obtenido para cada uno de los sistemas compuestos por la sal de hierro(III) y

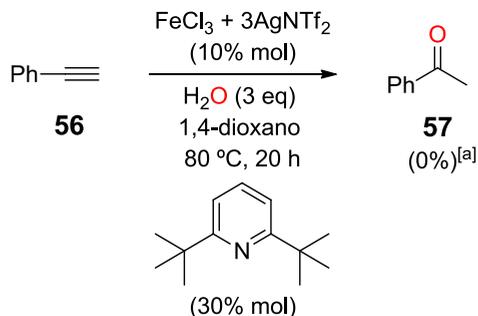
alguna otra sal que aporte aniones triflimida  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  al sistema (ver Tabla 7.10 y Figura 7.12). Por lo tanto parece que un aumento en la actividad catalítica del catalizador de Lewis  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  vendría dada en cierta medida por una red constituida por grupos aniónicos triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) y moléculas de agua. Estos resultados estarían de acuerdo con lo observado en las graficas 7.8 y 7.10 donde se muestra la variación del valor de  $\text{TOF}_0$  frente a la cantidad de catalizador añadida, exponencial para el caso del hierro(III) y lineal para el caso del protón, respectivamente. Por otro lado, en la Figura 7.12 se observa que cuando la reacción se lleva a cabo únicamente con  $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$  o con el líquido iónico  $[\text{Emim}]\text{NTf}_2$  la actividad es prácticamente nula, como muestran los bajos valores de  $\text{TOF}_0$  ( $< 0.00015$  en ambos casos, Tabla 7.10). Esto nos indica que la influencia del anión sobre la catálisis solo existe en el caso de cuando el catión es el hierro(III) o el protón, ya que en el caso de otros cationes como el zinc(II) o el catión imidazolio no se observa actividad alguna en la reacción.

El estudio de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la reacción de hidratación de fenilacetileno **56** con agua, catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , evidencia que puede existir un posible formación de  $\text{HNTf}_2$  a partir de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  bajo las condiciones de reacción empleadas (Figura 7.13). Los experimentos *in situ* de espectroscopia de RMN  $^{19}\text{F}$  también se llevaron a cabo utilizando el sistema catalítico constituido por la mezcla  $\text{OPPh}_3/\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ . Como se puede ver en ambos casos, el pico correspondiente a la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  desaparece en presencia de agua y un nuevo pico alrededor de  $-78.5$  ppm muy próxima a la señal correspondiente al ácido  $\text{HNTf}_2$  ( $-78.0$  ppm), aparece a tiempos iniciales de reacción (3 h). Al mismo tiempo hacia las 15 h de reacción, aparecen nuevas señales alrededor de  $-70.0$  y  $-72.0$  ppm que podría corresponder a otros compuestos triflimídicos de hierro, indicando que la hidrólisis de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  no ocurriría como tal sino que los aniones triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) entran y salen de la esfera de coordinación del hierro durante el transcurso del ciclo catalítico. Estas observaciones están de acuerdo con el posible mecanismo de reacción representado en el Esquema 7.3.



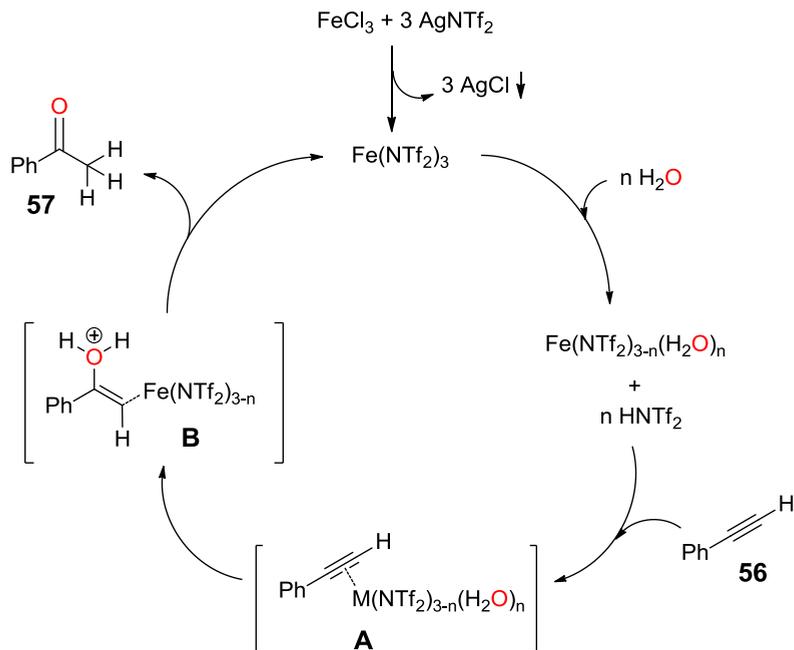
**Figura 7.13.** Espectros de  $^{19}\text{F}$ -RMN para comprobar el estado de las diferentes especies triflimídicas durante la hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) utilizando como catalizador: A) la especie Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> y B) el sistema OPPh<sub>3</sub>/Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> bajo las mismas condiciones de reacción. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria.

La adición de 2,6-di(*tert*-butil)piridina inhibió completamente la reacción de hidratación de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) (Esquema 7.3). Este hecho nos confirma la necesidad de la existencia en el medio de  $H^+$  para que la reacción de hidratación de alquinos proceda.



**Esquema 7.3.** Hidratación regioselectiva Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) utilizando la especie  $Fe(NTf_2)_3$  como catalizador y en presencia de 30% mol de 2,6-di(*tert*-butil)piridina como aditivo. Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.4 de la memoria. [a] En el análisis del crudo de reacción por cromatografía de gases (CG) no se observó la señal correspondiente a la acetofenona **57**.

Un posible mecanismo para la hidratación regioselectiva de alquinos se describe en el Esquema 7.4. Inicialmente la triflimida de hierro(III) puede sufrir cierta hidrólisis lo que genera en el medio especies del tipo  $Fe(NTf_2)_n(H_2O)_{3-n}$  y  $n$  equivalentes de ácido  $HNTf_2$ . Tanto la triflimida de hierro(III) como el ácido  $HNTf_2$  (según los resultados observados), activan el alquino adecuadamente (intermedio **A**) y favorece el ataque de un nucleófilo duro como el agua que se añade en la posición bencílica formándose el intermedio **B**. Una molécula de  $(Tf_2N^-)$  se combina con un protón del agua para formar un equivalente de ácido  $HNTf_2$ . Finalmente el producto se elimina y tras la tautomería ceto-enólica nos da la acetofenona **57**, y regenera el catalizador.



**Esquema 7.4.** Posible mecanismo para la hidratación Markovnikov de fenilacetileno **56** con agua (3 eq) utilizando la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. En el esquema  $\text{M} = \text{Fe}^{3+}$  y/o  $\text{H}^+$ .

### 7.3. Conclusiones.

De los resultados obtenidos en este capítulo se puede concluir que:

- 1) La sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  es un catalizador más activo que el  $\text{FeCl}_3$  para la reacción de hidratación de fenilacetileno. Se ha demostrado que la triflimida de hierro(III) cataliza el proceso de adición directa de agua al alquino mientras que el cloruro de hierro(III) lo hace solo cuando el proceso está asistido por cloruro y se lleva a cabo bajo condiciones oxidativas.
- 2) La triflimida de hierro(III) utilizando 1,4-dioxano como disolvente es un catalizador más eficiente que otras muchas triflimidas de metales tales como ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Ru}^+$ ,  $\text{Rh}^+$ , etc...) y comparable frente a triflimidas de los cationes tales como ( $\text{Hg}^{2+}$  y  $\text{Au}^+$ ) que son comúnmente los cationes que muestran mayor actividad para la hidratación de alquinos.
- 3) Con la triflimida de hierro(III) se ha conseguido hidratar regioselectivamente, en la posición bencílica, alquinos terminales y aril-alquil alquinos asimétricos para dar las correspondientes cetonas con altos rendimientos y selectividades Markovnikov.
- 4) La hidratación regioselectiva de aril-alquil alquinos asimétricos para obtener butirocetonas se ha podido aplicar, como etapa clave del proceso, para la síntesis de dos derivados farmacéuticos que muestran propiedades antipsicóticas, Haloperidol y Melperona, lo que ilustra el uso potencial de este protocolo sintético en síntesis orgánica.
- 5) El cálculo de las energías de activación aparente, la variación de los valores de  $\text{TOF}_0$  para diferentes cantidades de catalizador, el estudio de la influencia de la cantidad de aniones triflimida ( $\text{Tf}_2\text{N}^-$ ) en el medio y estudios espectroscópicos de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* apuntan a una posible co-catálisis ácida Lewis-Brønsted bajo estas condiciones de reacción.

**CAPÍTULO 8. ESTUDIO CATALÍTICO  
COMPARATIVO ENTRE TRIFUMIDAS DE  
HIERRO(III), ORO(I) Y TRIFUMIDA  
EN REACCIONES DE HIDROADICIÓN  
DE ALQUENOS Y ALQUINOS**

---



## 8.1. Introducción

La síntesis orgánica moderna basada en catálisis por metales de transición ha aumentado sus posibilidades con la introducción de catalizadores de oro para la generación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.<sup>[117, 120-123, 296, 320-326]</sup> Sin embargo, la sustitución de los metales caros y tóxicos de la 2ª y 3ª serie de transición por metales de la 1ª serie tales como el hierro, que están ampliamente disponibles y son baratos y respetuosos con el medio ambiente, sería deseable.<sup>[3-11, 14, 23, 142, 149, 157, 180-183]</sup> En este capítulo estudiaremos el hierro, el oro y el ácido triflimídico, ejemplos representativos de metales de la primera y tercera fila de transición y de ácidos de Brønsted, respectivamente, como catalizadores para diversas reacciones de hidroadición (algunas de ellas presentadas a lo largo de esta memoria) de C-, O-, N- y S-nucleófilos sobre enlaces múltiples C-C tales como alquenos y alquinos. Estas reacciones transcurren con un 100 % de economía atómica y tienen un gran potencial en síntesis orgánica.<sup>[117, 122, 123, 252-254, 285]</sup> Como ya hemos comentado, las reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C pueden generar dos productos distintos: Markovnikov y anti-Markovnikov por lo que la regioselectividad de la reacción será también un factor clave.

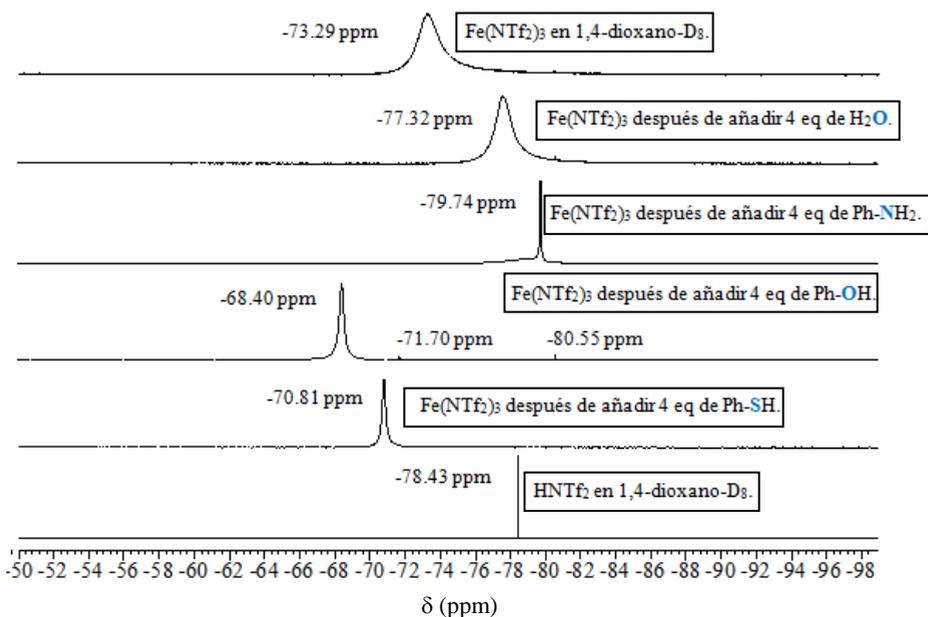
## 8.2. Resultados y discusión

### 8.2.1. Estabilidad de las sales triflimídicas $M(\text{NTf}_2)_n$ . Posible formación de ácido triflimídico $\text{HNTf}_2$

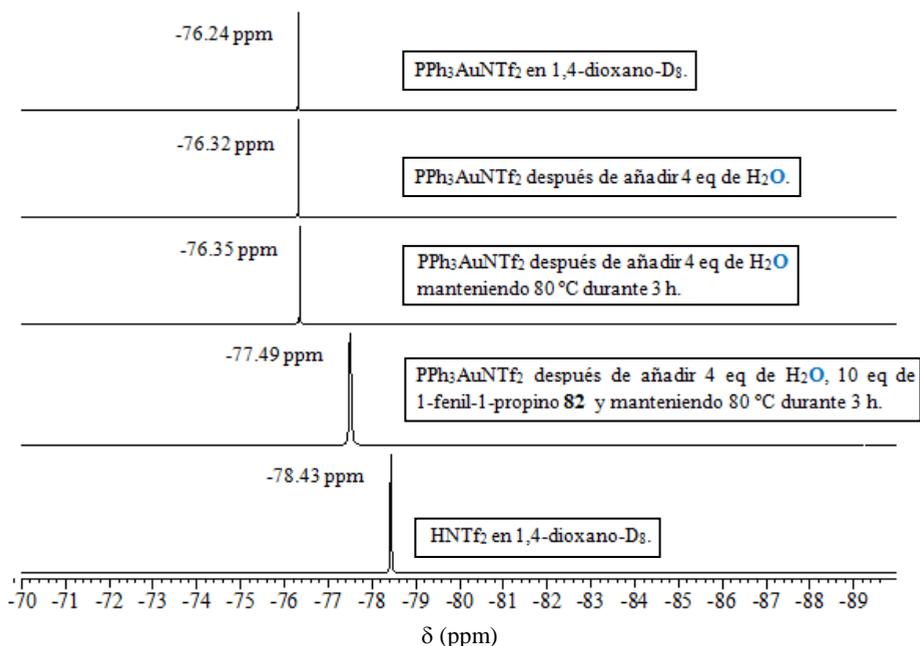
La división tradicional entre catálisis Brønsted y Lewis es difícil de separar cuando se generan protones en el medio de reacción que pueden contribuir a la actividad catalítica.<sup>[129, 327-329]</sup> A pesar de que las sales triflimídicas  $M(\text{NTf}_2)_n$  se hidrolizan con facilidad, de la misma forma que algunos triflatos metálicos  $M(\text{OTf})_n$ , el posible papel sobre la actividad catalítica final de los protones generados por hidrólisis no se suele estudiar.<sup>[36, 77, 78, 80-84, 330-332]</sup> Este hecho no es sorprendente, ya que cuantificar la actividad catalítica de ambas especies (protones/metal) no es trivial. Las dos formas comúnmente empleadas para detectar una posible catálisis de Brønsted en un proceso catalizado por una especie metálica Lewis son: a) la adición del correspondiente ácido y b) la adición de una base poco coordinante como la 2,6-di(*terc*-butil)piridina.<sup>[278]</sup> Sin embargo, estudios recientes han demostrado que estos dos métodos fallan cuando entran en juego otros factores tales como la temperatura, cantidad de catalizador utilizada y estabilidad de los sustratos.<sup>[36, 77, 80-84, 330]</sup> Por ejemplo, se ha conseguido llevar a cabo la reacción de hidroaminación<sup>[330]</sup> de alquenos no activados utilizando cantidades catalíticas (< 5% mol) de ácido tríflico ( $\text{HOTf}$ ), y se ha visto que en cantidades más altas (20% mol), análogas a las cantidades que se usan de sales tríflicas, sólo se produce la descomposición del

sustrato.<sup>[81, 83, 84]</sup> Adicionalmente, reacciones de hidroalcoxilación de alquenos catalizada por ácido triflico (HOTf) sólo proceden a temperaturas (< 50 ° C) ya que a mayores temperaturas se produce de nuevo la descomposición del sustrato. En cambio el correspondiente triflato de oro(I) AuPPh<sub>3</sub>OTf funciona muy bien a una temperatura de 85 °C.<sup>[84]</sup> La adición de 2,6-di(*terc*-butil)piridina puede provocar un aumento de la actividad catalítica bajo condiciones de reacción específicas, presentando un efecto opuesto al esperado. Estos ejemplos ilustran que una catálisis Brønsted puede estar oculta tras un catalizador Lewis. En este apartado de la memoria se muestra la potencial generación de protones por parte de las sales de tipo triflimida M(NTf<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (dónde M = Fe<sup>3+</sup>, Au<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>), mediante el seguimiento de la reacción por RMN de <sup>19</sup>F, <sup>15</sup>N y <sup>31</sup>P, que nos permitirán conocer un poco más acerca de la naturaleza exacta de la catálisis.

Inicialmente se examinó mediante espectroscopia de RMN <sup>19</sup>F la estabilidad de las sales triflimídicas de hierro(III) y de oro(I) frente a la adición de diferentes nucleófilos. En el caso del oro(I) se eligió el complejo comercial con trifenilfosfina PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>, que suele utilizarse como catalizador en muchos de los procesos catalizados por oro. La Figura 8.1 muestra que la adición de nucleófilos tales como H<sub>2</sub>O, PhNH<sub>2</sub>, PhOH y PhSH sobre la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, en 1,4-dioxano deuterado, desplaza la señal original de RMN de <sup>19</sup>F (-73.29 ppm). Sin embargo, el singlete ancho que se observa en la mayoría de los casos sugiere la formación de los correspondientes aductos Fe-nucleófilo sin producirse hidrólisis de la sal triflimídica de hierro, como se observa por la comparación con la señal del ácido HNTf<sub>2</sub> bajo las mismas condiciones de reacción (-78.43 ppm). La Figura 8.2 muestra que, en el caso del complejo Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, la adición de un exceso de agua no produce ningún cambio en la señal de RMN <sup>19</sup>F del catalizador incluso después de calentar a 80 °C durante 3 h. Sin embargo, la estabilidad de la sal de oro(I) frente a la hidrólisis desaparece fácilmente cuando un alquino se añade al medio de reacción, ya que en ese caso la señal (-77.49 ppm) cambia significativamente respecto a la señal original del catalizador (-76.24 ppm). Podemos concluir que el catalizador de hierro(III) es más estable a la hidrólisis que el de oro(I) en presencia de nucleófilos.



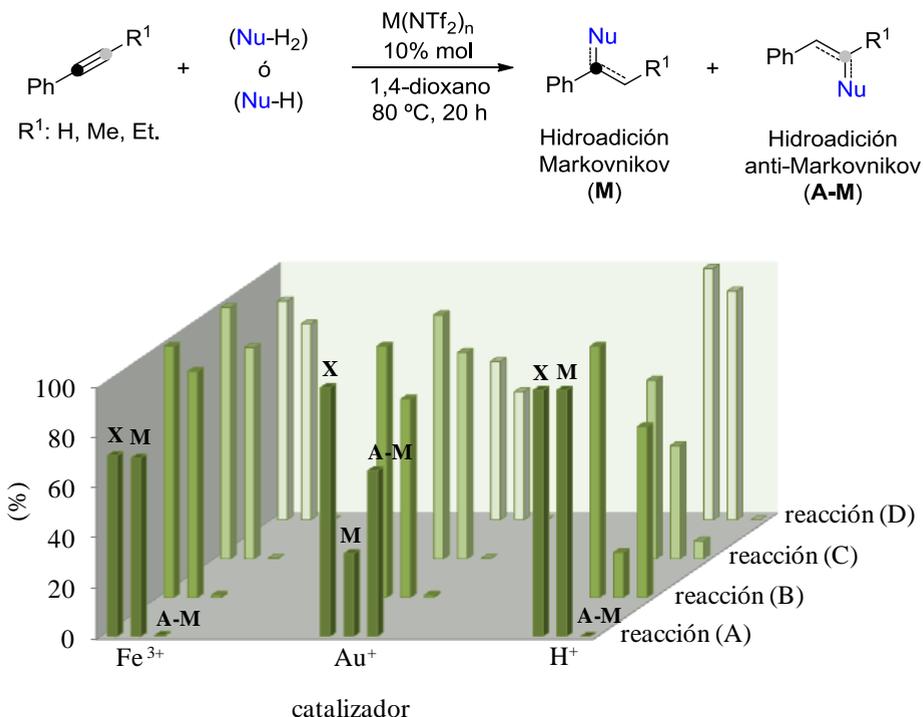
**Figura 8.1.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  en  $1,4\text{-dioxano-}D_8$  de la especie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  tras la adición de diferentes nucleófilos. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.2.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  en  $1,4\text{-dioxano-}D_8$  del complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  bajo diferentes condiciones de reacción. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

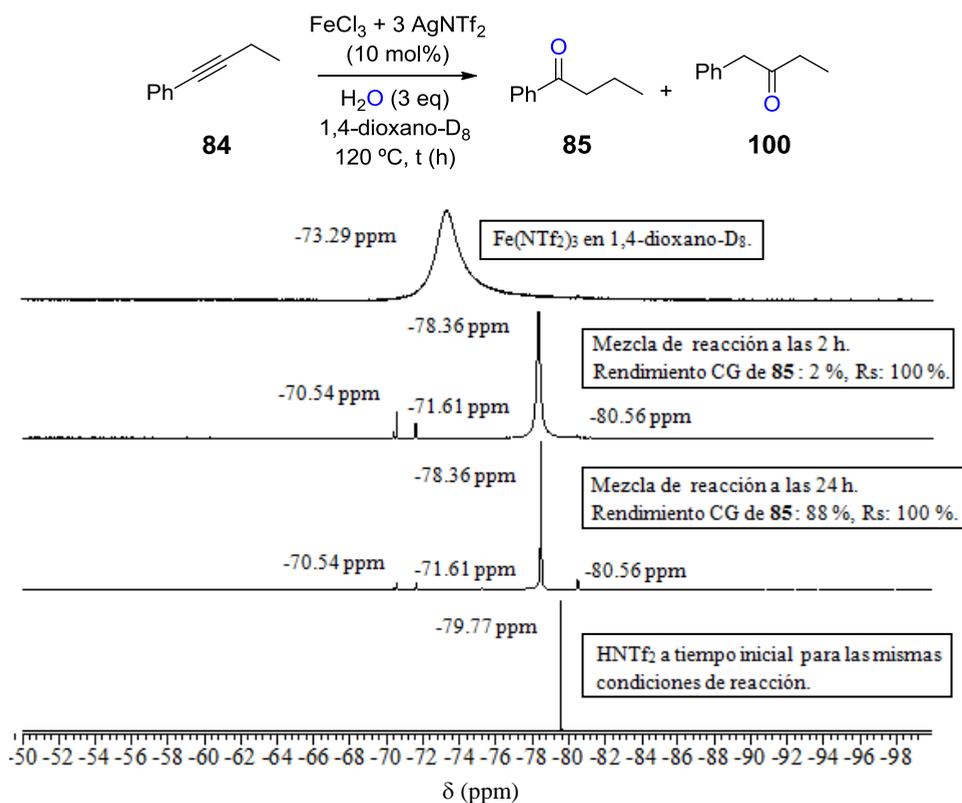
### 8.2.2. Reacciones de hidroadición sobre alquinos

En la Figura 8.3 se muestran los resultados obtenidos con las triflimidas de hierro(III), oro(I) y protón para una serie de reacciones de hidroadición sobre fenilacetilenos de: oxígeno- (reacción A), azufre- (reacciones B y C), y carbononucleófilos (reacción D).

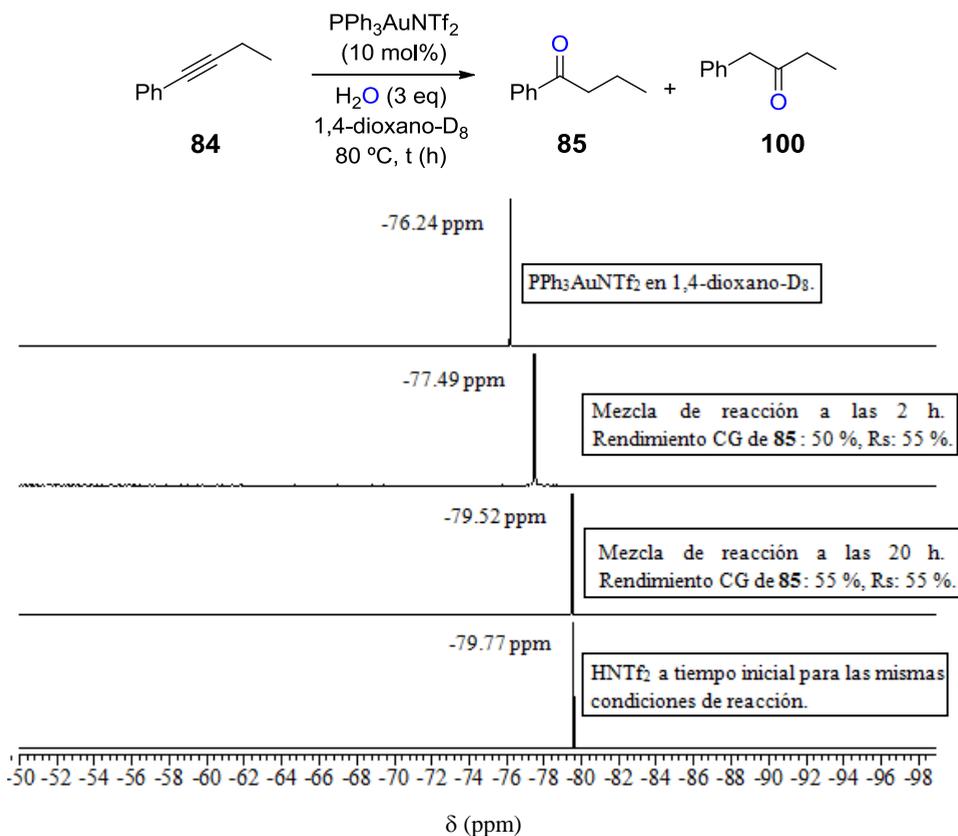


**Figura 8.3.** Resultado del estudio catalítico con las triflimidas de hierro(III), oro(I) y protón para varias reacciones de hidroadición sobre fenilacetilenos. La triflimida de oro(I) fue usada en forma de complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ . Reacción (A):  $\text{R}^1 = \text{Me}$  **82**,  $\text{Nu-H}_2 = \text{H}_2\text{O}$  (3 eq), fueron utilizados 20% mol de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y 60% mol de  $\text{HNTf}_2$  respectivamente. Reacción (B):  $\text{R}^1 = \text{H}$  **56** (2 eq),  $\text{Nu-H}_2 =$  benceno-1,2-ditio **105**. Reacción (C):  $\text{R}^1 = \text{Et}$  **84** (2 eq),  $\text{Nu-H}_2 =$  benceno-1,2-ditio **105**. Reacción (D):  $\text{R}^1 = \text{H}$  **56**,  $\text{Nu-H} =$  mesitileno **112** (5 eq), fue utilizado diclorometano como disolvente y con 30% mol de catalizador para el caso de  $\text{HNTf}_2$ . La conversión **X** y el rendimiento para cada uno de los productos **M** y **A-M** fueron calculados mediante cromatografía de gases (CG) utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del reactivo limitante. Para consultar el procedimiento experimental de las reacciones véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Los resultados de la figura anterior muestran que la hidratación<sup>[283]</sup> de 1-fenil-1-propino **82** (reacción A) procede selectivamente hacia la formación del producto Markovnikov **83 (M)** cuando se usa como catalizador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  ó  $\text{HNTf}_2$ . Por el contrario, con  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se obtuvo como resultado una mezcla de producto Markovnikov **83 (M)** y anti-Markovnikov **83b (A-M)**. Experimentos *in situ* de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para la reacción de hidratación de 1-fenil-1-butino **84** (Figuras 8.4 y 8.5) revelaron que la triflimida de hierro(III) no se hidroliza al correspondiente ácido de Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ), mientras que el complejo de oro(I) si que sufre hidrólisis a tiempos finales de reacción.

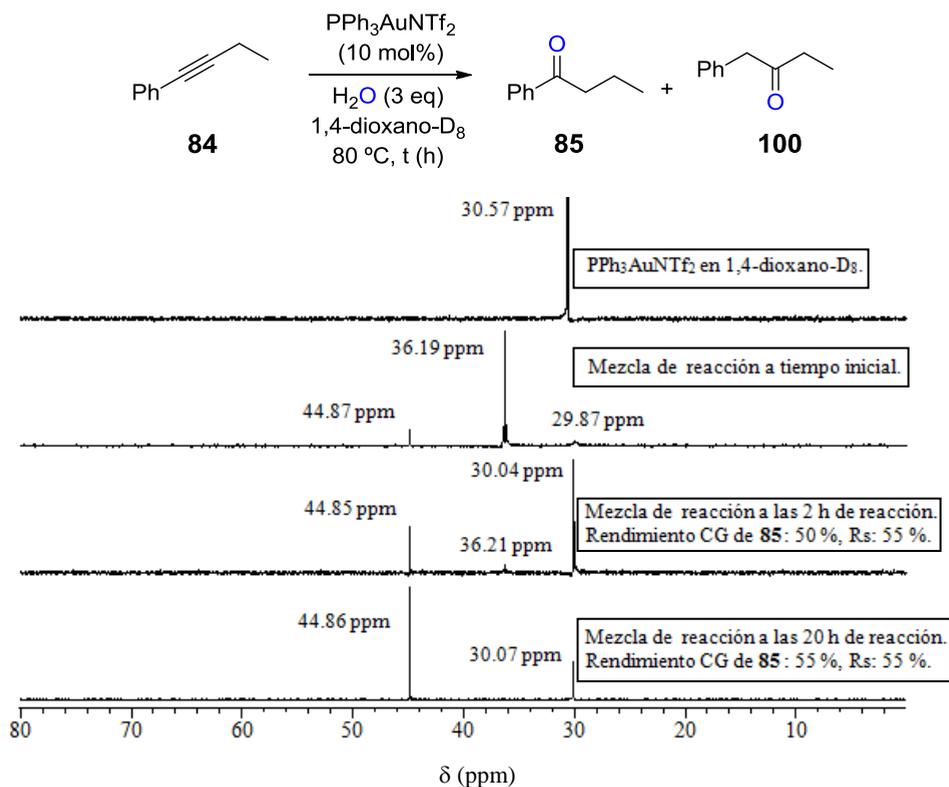


**Figura 8.4.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 eq) usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. El término Rs hace referencia a la regioselectividad **85:100**. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



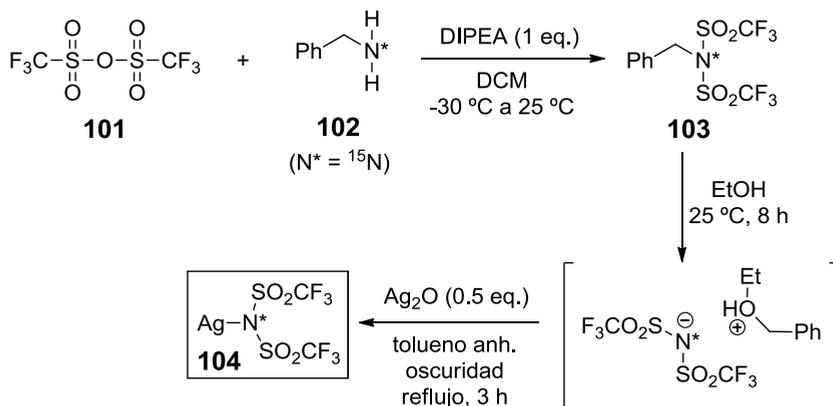
**Figura 8.5.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 eq) usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. El término Rs hace referencia a la regioselectividad **85:100**. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Experimentos *in situ* de espectroscopia<sup>[219]</sup> de RMN de  $^{31}\text{P}$  para el caso de  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  confirmaron la descomposición del catalizador de oro(I) (Figura 8.6), observándose además la formación de un precipitado negro al final de la reacción. Este precipitado se aisló por filtración, lavado y secado, y posteriormente se disolvió la muestra con agua regia para analizarla por espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción (ICP-MS) y se comprobó que el precipitado contenía oro.

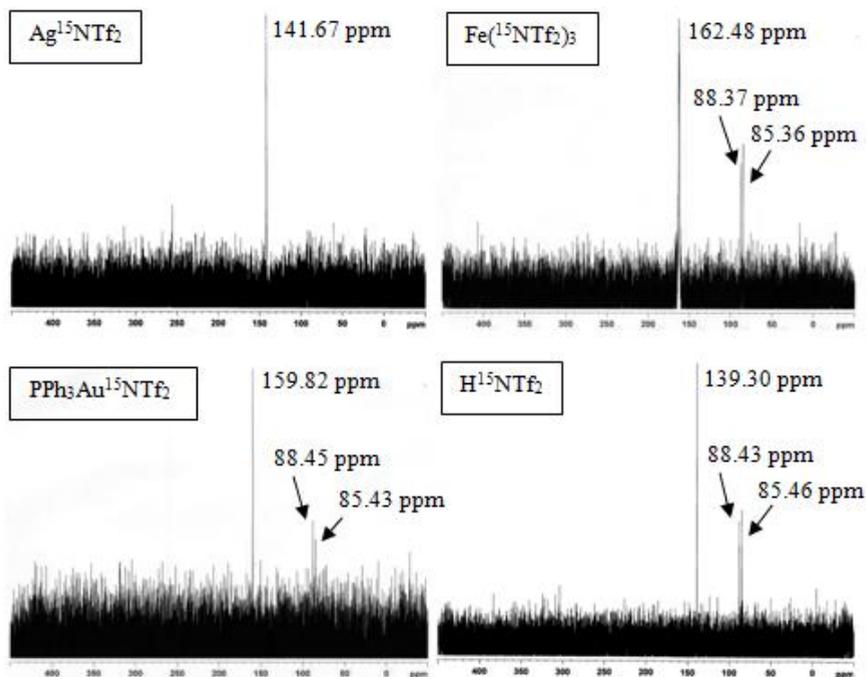


**Figura 8.6.** Espectro de RMN de  $^{31}P$  *in situ* para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** con  $H_2O$  (3 eq) usando la especie  $PPh_3AuNTf_2$  como catalizador. El término Rs hace referencia a la regioselectividad **85:100**. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Para confirmar estas observaciones, se sintetizó la triflimida de plata(I) isotópicamente marcada en el nitrógeno ( $^{15}N$ ), siguiendo como método de síntesis el método de la *N*-bencilamina<sup>[135]</sup> (Esquema 8.2). A partir de esta se obtuvieron las triflimidas de hierro(III), oro(I) y protón marcadas en el  $^{15}N$ , por reacción de metátesis. Las señales espectroscópicas de RMN  $^{15}N$  de estas especies en  $1,4-dioxano-D_8$  aparecen en la Figura 8.7.

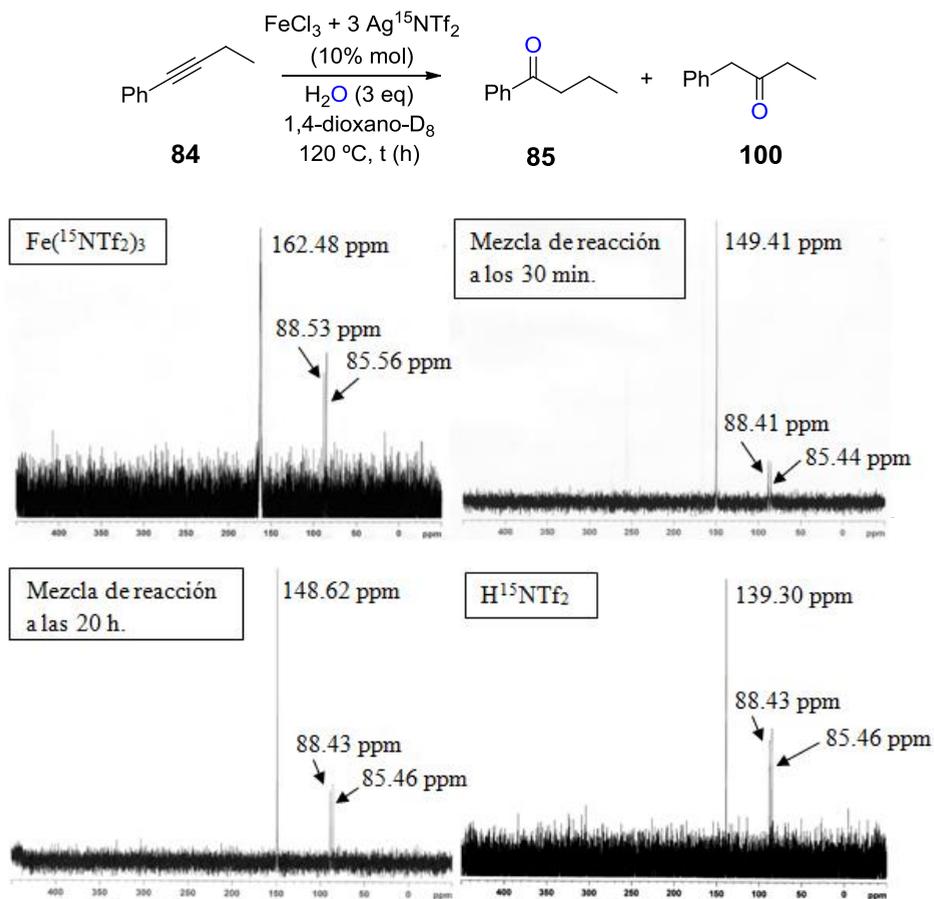


**Esquema 8.2.** Síntesis de la especie isotópicamente marcada en el nitrógeno  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$  **104** mediante el método de la  $^{15}\text{N}$ -benzilamina **102**, uno de los métodos de síntesis de triflimidas de elementos metálicos que ya fue comentado en el apartado 1.3. (DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina). Para consultar el procedimiento experimental detallado véase apartado 3.2.5 de la memoria.

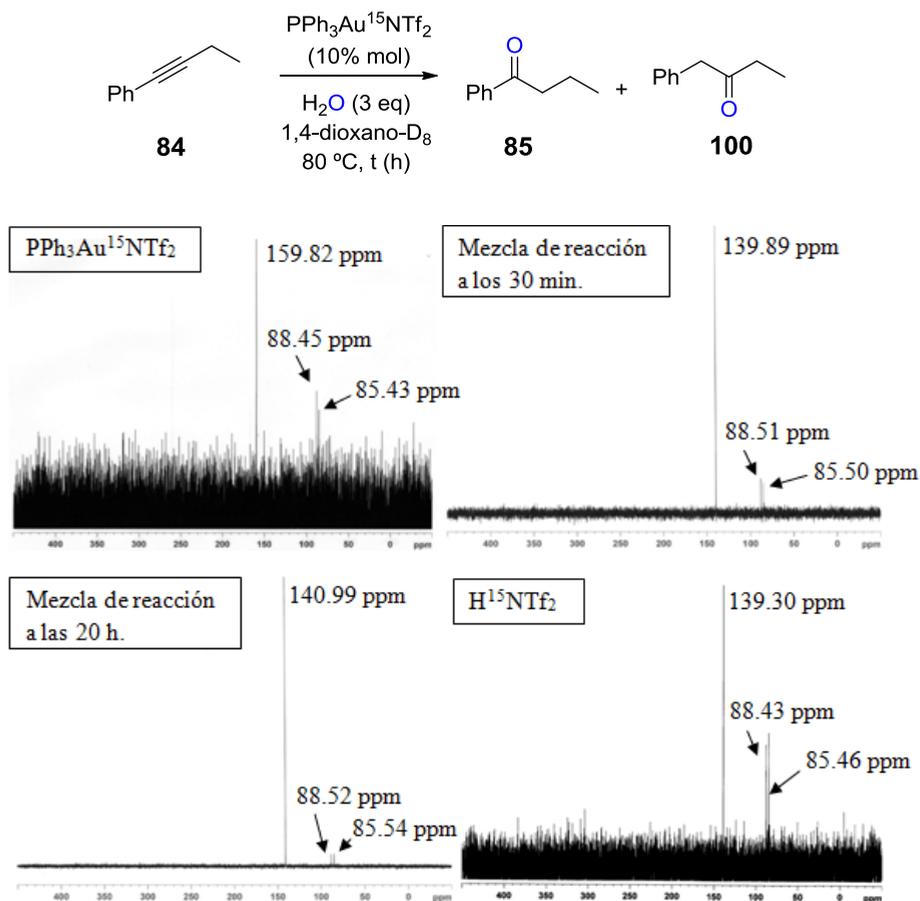


**Figura 8.7.** Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  en 1,4-dioxano- $\text{D}_8$  de las especies siguientes:  $\text{Ag}^{15}\text{NTf}_2$ ,  $\text{Fe}({}^{15}\text{NTf}_2)_3$  sintetizada a partir de  $[\text{FeCl}_3 + 3 \text{Ag}^{15}\text{NTf}_2]$ ,  $\text{PPh}_3\text{Au}^{15}\text{NTf}_2$  sintetizada a partir de  $[\text{PPh}_3\text{AuCl} + \text{Ag}^{15}\text{NTf}_2]$ , y  $\text{H}^{15}\text{NTf}_2$  sintetizada a partir de  $[\text{HCl} + \text{Ag}^{15}\text{NTf}_2]$ . Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. Las señales a 88 y 85 ppm corresponden a impurezas procedentes de los materiales orgánicos de partida y servirán como patrones internos en las siguientes reacciones.

Estos catalizadores marcados isotópicamente en el nitrógeno permitieron el seguimiento del estado de la triflimida durante el transcurso de la reacción de hidratación de 1-fenil-1-butino **84** mediante espectroscopia de RMN de  $^{15}\text{N}$ . Los resultados que aparecen en las Figuras 8.8 y 8.9 confirman que la actividad mostrada en el caso de la triflimida de hierro(III) (Figura 8.8) para la hidratación de alquinos no procede del correspondiente ácido Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ). Esto se comprueba al comparar el valor en RMN  $^{15}\text{N}$  del catalizador original (162 ppm) y las señales para varios tiempos de reacción (148 y 149 ppm), con respecto a la señal observada para el ácido  $\text{H}^{15}\text{NTf}_2$  (139 ppm). Para el caso del complejo  $\text{PPh}_3\text{Au}^{15}\text{NTf}_2$  (Figura 8.9) se confirma su hidrólisis bajo estas condiciones de reacción.



**Figura 8.8.** Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  *in situ* para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 eq) usando  $\text{Fe}^{(15}\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

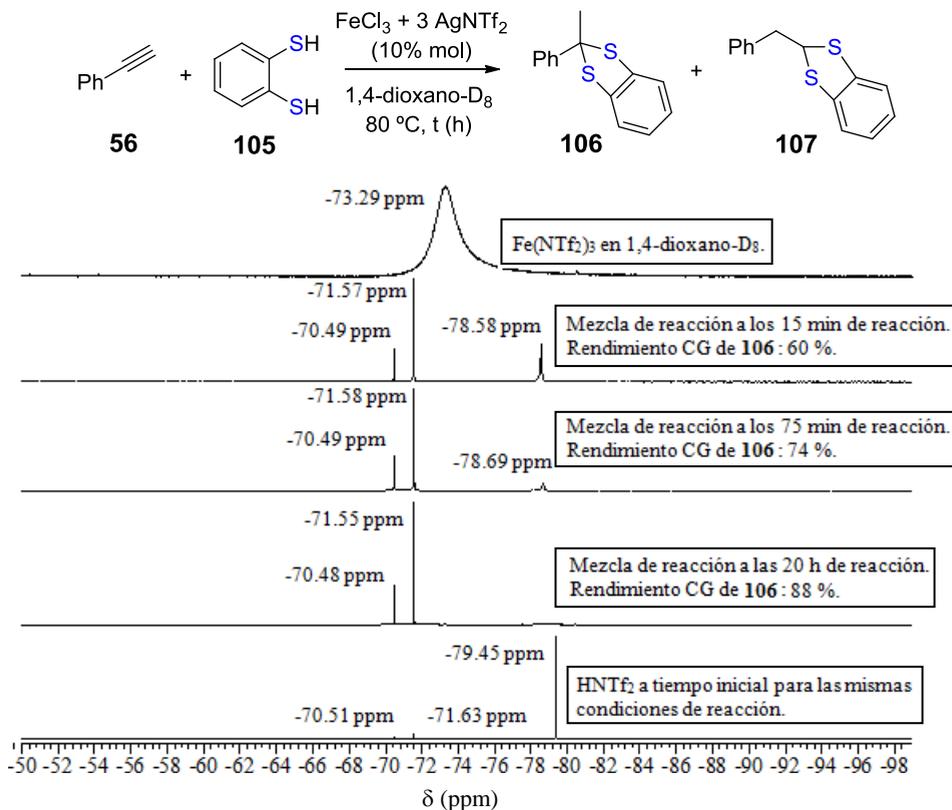


**Figura 8.9.** Espectro de RMN de  $^{15}\text{N}$  *in situ* para la hidratación de 1-fenil-1-butino **84** con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 eq) usando  $\text{PPh}_3\text{Au}^{15}\text{NTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la tesis.

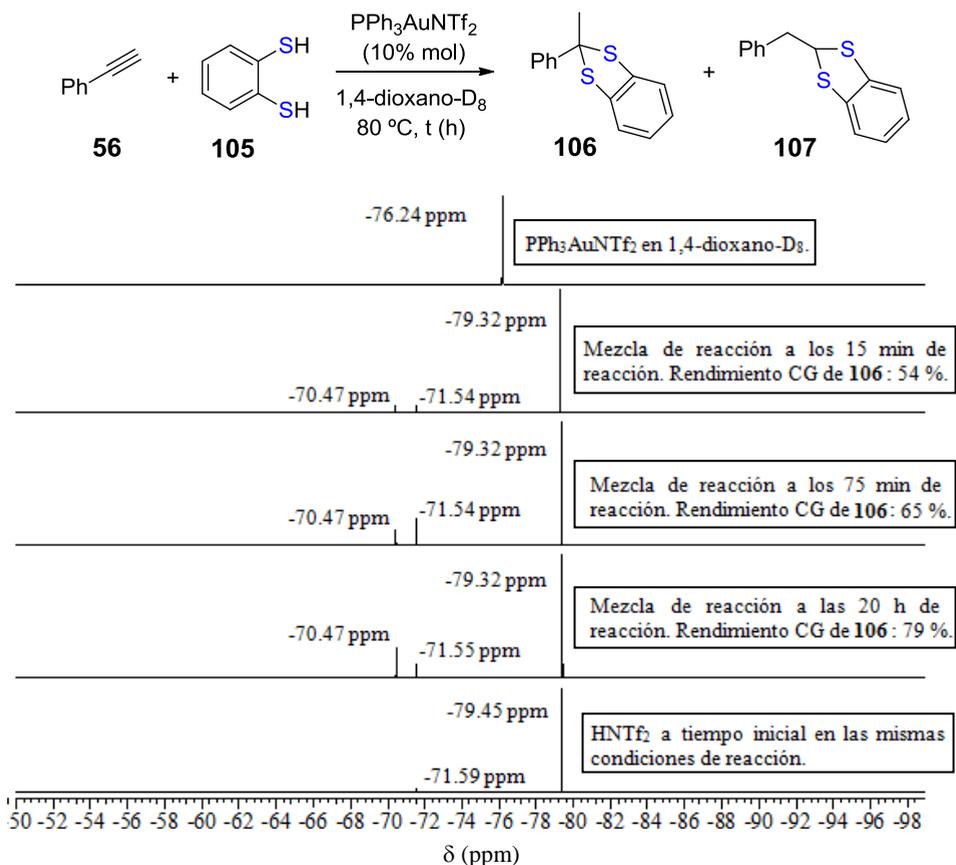
Llama la atención que un catalizador tan ampliamente utilizado en la bibliografía como el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  estabilizado con fosfinas, se reduzca tan fácilmente a oro(0) en presencia de un alquino estéricamente impedido como el 1-fenil-1-butino **84** y un nucleófilo débil como el agua. Se puede pues esperar que enlaces C-C insaturados y grupos con cierto carácter nucleófilo promuevan la descomposición del complejo de oro (I).<sup>[333, 334]</sup>

Siguiendo con el estudio de las reacciones de hidroadiación sobre alquinos que aparecen en la Figura 8.3, la dihidrotiolación<sup>[297]</sup> de un alquino terminal como el fenilacetileno **56** con un nucleófilo blando como el benceno-1,2-ditioil **105** (reacción B), dio excelentes resultados de conversión ( $X > 99\%$ ) con las tres especies triflimídicas ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Au}^+$  y  $\text{H}^+$ ). Se obtuvieron excelentes rendimientos del producto Markovnikov (**M**)

(90% de **106**) en el caso de la triflimida de hierro(III) mientras que para el complejo de oro(I) se obtuvo una menor selectividad al producto Markovnikov (79% de **106**) y con el ácido triflimídico se obtuvo mayoritariamente el regioisómero anti-Markovnikov (68% de **107**) (**A-M**). Experimentos de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* (Figuras 8.10 y 8.11) muestran que la triflimida de hierro(III) no se descompone bajo las condiciones de reacción (Figura 8.10), ya que las señales de RMN  $^{19}\text{F}$  que aparecen a varios tiempos de reacción (15 y 75 min y 20 h) no corresponden en ningún caso a la señal observada con el ácido triflimídico (-79.4 ppm). Por el contrario, en el caso del complejo triflimídico de oro(I)  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  (Figura 8.11), la posibilidad de que dicho complejo esté sufriendo hidrólisis durante la reacción es bastante elevada ya que se observa por RMN de  $^{19}\text{F}$  que la señal original (-76.2 ppm) desaparece transcurridos tan solo 15 min de reacción mostrando una nueva señal sobre (-79.3 ppm), muy similar a la señal observada para el ácido de Brønsted (-79.4 ppm) bajo las mismas condiciones de reacción, lo que explicaría la menor selectividad Markovnikov del catalizador de oro(I).



**Figura 8.10.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la dihidrotiolación de fenilacetileno **56** usando  $\text{Fe(NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.11.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la dihidrotiolación de fenilacetileno **56** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Análogamente, la dihidrotiolación de un alquino interno ligeramente impedido como el 1-fenil-1-butino **84** (Figura 8.3, reacción C) procede mejor con  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  (86% de producto Markovnikov **108 (M)**) frente al 79% que se obtuvo con  $\text{Au}^+$ , mientras que el ácido triflimídico ( $\text{HNTf}_2$ ) volvió a dar el producto de adición anti-Markovnikov (**A-M**) selectivamente (45% de **108b**). Una vez obtenidos estos resultados, se decidió generalizar la reacción de dihidrotiolación regioselectiva en posición Markovnikov con otros alquinos. Para ello se utilizó en todos los casos el benceno-1,2-ditio **105** como nucleófilo y la sal de hierro(III) como catalizador (10% mol). En la Tabla 8.1 se muestran los resultados obtenidos para algunos alquinos aromáticos terminales (entradas 1 y 2), internos (entrada 3) y alifáticos (entrada 4), observándose en todos los casos buenos rendimientos aislados de los ditioacetales correspondientes.

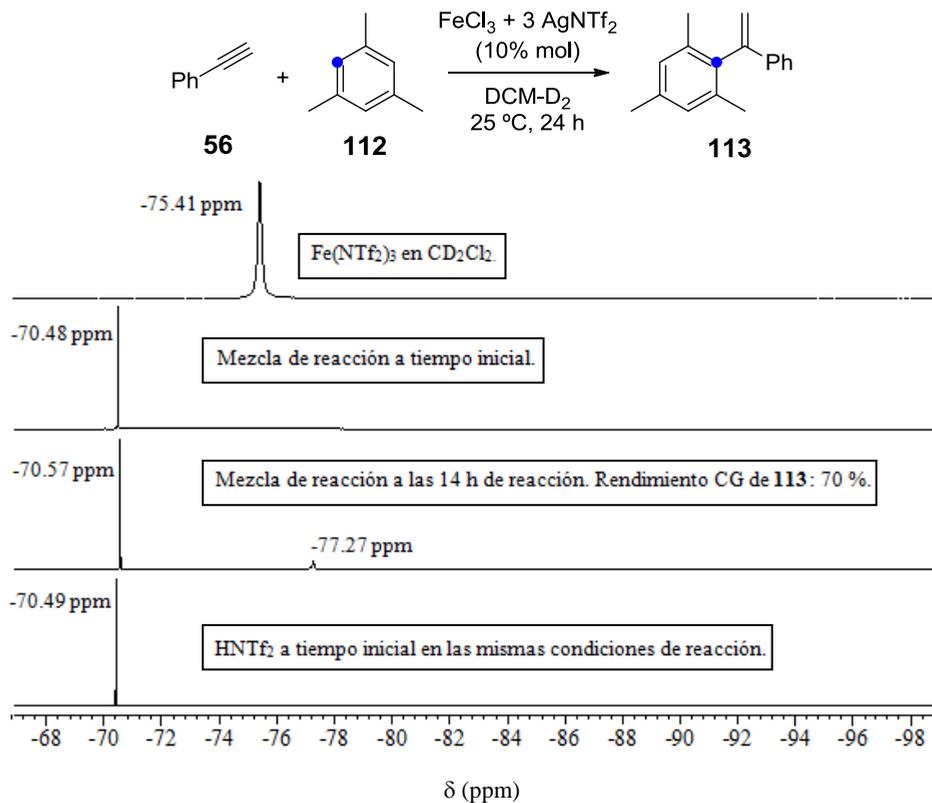
**Tabla 8.1.** Dihidrotiolación regioselectiva Markovnikov de varios alquinos con benceno-1,2-ditio **105** catalizada por  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ .

Entrada <sup>[a]</sup>	Alquino	Producto Markovnikov	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>56</b>	<b>106</b>	71 (65)
2	<b>68</b>	<b>109</b>	98 (76)
3	<b>82</b>	<b>110</b>	88 (74)
4	<b>72</b>	<b>111</b>	92 (83)

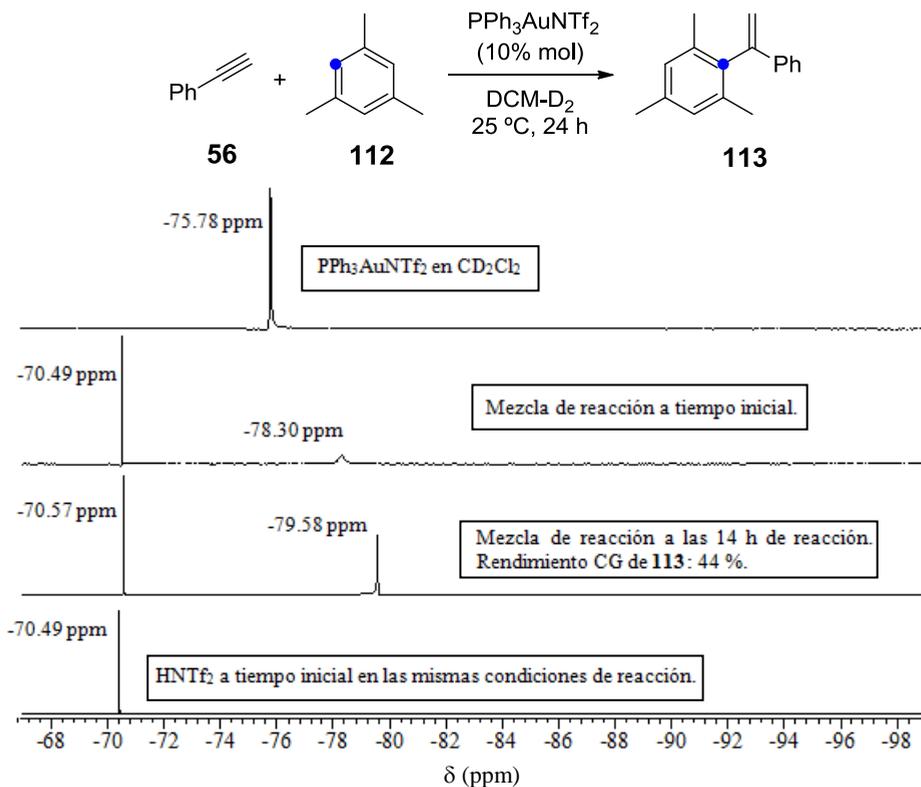
[a] Condiciones estándar de reacción: alquino (0.5 mmoles), benceno-1,2-ditio **105** (46.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles),  $\text{FeCl}_3$  (8.0 mg, 0.05 mmol),  $\text{AgNTf}_2$  (60.0 mg, 0.15 mmol), 1,4-dioxano anhidro (2.0 mL) a 80 °C durante 24 h. El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{AgNTf}_2$ . Para consultar el procedimiento experimental de las reacciones véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] Rendimientos calculados por CG usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del compuesto **105**. Entre paréntesis aparece el valor del rendimiento obtenido de los productos después de purificación del crudo de reacción por cromatografía en capa fina sobre sílice y utilizando el correspondiente eluyente en cada caso (véase apartado 3.3.5 para más información).

Con el fin de completar el estudio de las reacciones de hidroadiición sobre alquinos que aparecen en la Figura 8.3, se estudió la reacción de hidroarilación<sup>[172]</sup> de fenilacetileno **56** con mesitileno **112** usando diclorometano como disolvente (reacción D). Como se puede observar, el ácido Brønsted (HNTf<sub>2</sub>) dio los mejores resultados de actividad y selectividad (**X** > 99% con un rendimiento del 91% para el compuesto Markovnikov **113**) mientras que las triflimidas de Fe<sup>3+</sup> (**X** > 87% con un rendimiento del 78% para el compuesto Markovnikov **113**) y Au<sup>+</sup> (**X** > 63% con un rendimiento del 51% para el producto Markovnikov **113**) dieron resultados algo peores pero similares. Estas observaciones hacen sospechar que tanto la triflimida de hierro(III) como la de oro(I) podrían estar sufriendo hidrólisis bajo las condiciones de reacción.

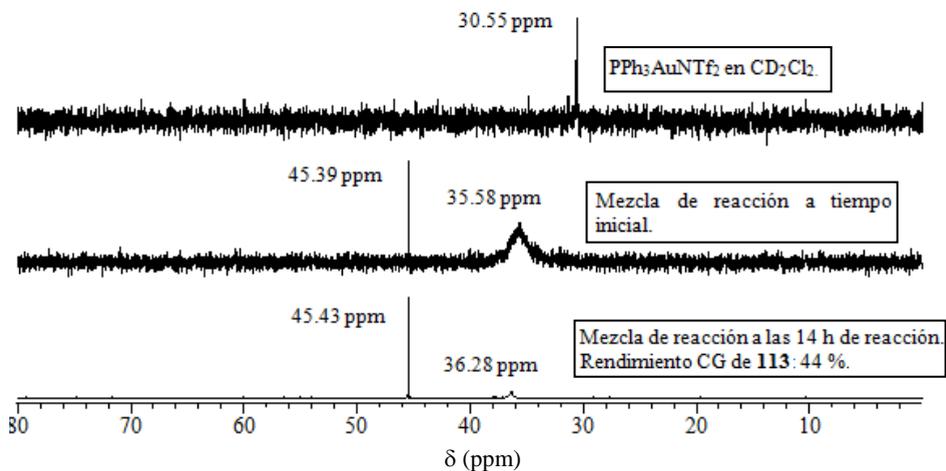
Experimentos de espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F *in situ* (Figuras 8.12 y 8.13) revelaron que, efectivamente, Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (Figura 8.12) y PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub> (Figura 8.13) sufren hidrólisis bajo las condiciones de reacción, lo que explica el comportamiento catalítico similar de las tres especies triflimídicas en la reacción de hidroarilación. El mejor resultado obtenido con la triflimida de hierro(III) respecto al complejo de oro puede explicarse por la mayor cantidad de HNTf<sub>2</sub> generado por hidrólisis en el caso de la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>. Tanto para el caso de la reacción catalizada con la sal de hierro(III) (Figura 8.12) como la catalizada con oro(I) (Figura 8.13), se observa que la señal original del catalizador (-75.4 ppm para Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> y -75.8 ppm para PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>) desaparece a tiempos iniciales de reacción observándose la aparición, en ambos casos, de una nueva señal sobre (-70.4 ppm) que coincide exactamente con el valor de la señal observada para el ácido de Brønsted bajo las mismas condiciones de reacción. Experimentos de espectroscopia de RMN de <sup>31</sup>P *in situ* confirmaron que el complejo de oro(I) sufre descomposición bajo las condiciones de reacción empleadas (Figura 8.14). Se observa como la señal original del complejo de oro(I) en diclorometano sobre 30.5 ppm desaparece instantáneamente en cuanto se añaden al medio los reactivos de la reacción (fenilacetileno **9** y mesitileno), observándose la aparición de una señal ancha sobre 35.5 ppm y otra señal más fina sobre 45.4 ppm. Estos hechos concuerdan con lo observado en el estudio de espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F *in situ* y ambos nos confirman la inestabilidad del complejo de oro(I), PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub>, frente a la reacción de hidroarilación de alquinos.



**Figura 8.12.** Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidroarilación de fenilacetileno **56** con 5 eq de mesitileno **112** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.13.** Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidroarilación de fenilacetileno **56** con 5 eq de mesitileno **112** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.14.** Espectro RMN  $^{31}\text{P}$  *in situ* para la hidroarilación de fenilacetileno **56** con 5 eq de mesitileno **112** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Hasta ahora, los resultados presentados apuntan a una descomposición general del complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  bajo la presencia de enlaces múltiples C-C y bajo condiciones de calentamiento (la reacción de hidroarilación a 25 °C es una excepción). Debido a que el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se usa como catalizador para varios procesos a temperatura ambiente, se llevó a cabo el estudio de algunos de estos procesos, tales como la hidroalcoxilación de 1,2-difenilacetileno **78** (Tabla 8.2) y la hidroaminación de 1-octino **72** (Tabla 8.3). Cabe destacar que para estas reacciones de hidroadición intermoleculares sobre alquinos a temperatura ambiente,<sup>[212, 219]</sup> el complejo de oro(I) resultó ser el más activo, mientras que la triflimida de hierro(III) y el ácido triflimídico resultaron inactivos a esta temperatura (Tablas 8.2 y 8.3). La inactividad catalítica mostrada por el ácido Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ) nos hace descartar que la actividad mostrada por el oro(I) provenga de una posible hidrólisis. Estudios de espectroscopia de RMN de  $^{31}\text{P}$  in situ descritos en la bibliografía revelan que el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  es más estable a temperaturas más bajas<sup>[219]</sup> pero que se puede esperar cierta descomposición con el tiempo.

**Tabla 8.2.** Resultados de la hidroalcoxilación de 1,2-difenilacetileno **78** con butanol **114** para varios catalizadores.

$$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph} + \text{Bu}-\text{OH} \xrightarrow[\text{DCM anh.}]{\text{catalizador}} \text{Ph}-\text{C}(\text{OBu})=\text{C}-\text{Ph} + \text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Ph}$$

**78**                      **114**                      25 °C, 24 h, N<sub>2</sub>                      **115**                      **79**

Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	115 (%) <sup>[b]</sup>	79 (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (5)	-	-	-
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (5)	89	78	11
3	HNTf <sub>2</sub> (5)	-	-	-
4	HNTf <sub>2</sub> (15)	-	-	-

[a] Condiciones estándar de reacción: 1,2-difenilacetileno **78** (44.5 mg, 0.25 mmoles), butanol anhidro **114** (45.7 μL, 0.5 mmoles), catalizador (% mol) y DCM anhidro (0.5 mL) a 25 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

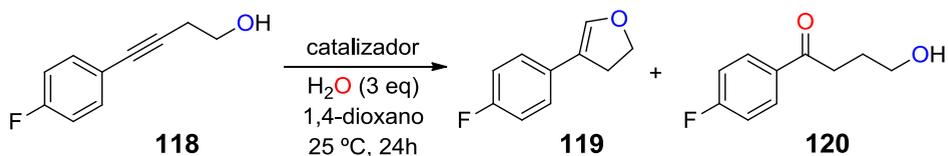
[b] La conversión **X** y los rendimientos de **115** y **79** fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del alquino. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre FeCl<sub>3</sub> y AgNTf<sub>2</sub> en DCM anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

**Tabla 8.3.** Resultados de la hidroaminación de 1-octino **72** con *p*-toluidina **116** para varios catalizadores.


Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	117 (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (5)	10	10
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (5)	90	90
3	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (2)	55	55
4	HNTf <sub>2</sub> (5)	-	-
5	HNTf <sub>2</sub> (15)	-	-

[a] Condiciones estándar de reacción: 1-octino **72** (45.0  $\mu\text{L}$ , 0.30 mmoles), *p*-toluidina **116** (26.8 mg, 0.25 mmoles), catalizador (% mol) y DCM anhidro (0.5 mL) a 25  $^\circ\text{C}$  durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y el rendimiento de **117** fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del alquino. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre FeCl<sub>3</sub> y AgNTf<sub>2</sub> en DCM anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

Finalmente se estudió con los catalizadores [Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub> y HNTf<sub>2</sub>] una última reacción de hidroadiición sobre alquinos, en concreto se escogió la hidroalcoxilación intramolecular del alcohol homopropargílico **118** el cual fue preparado previamente a partir de un acoplamiento Sonogashira catalizado por paladio y cuyo procedimiento aparece descrito en el apartado 3.2.5 de la memoria. Los resultados obtenidos para esta reacción (Tabla 8.4) con la triflimida de hierro(III) (89 % de **119**), similares a los obtenidos con el complejo de oro(I) (99 % de **119**), muestran que la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> también es un catalizador activo para reacciones de hidroadiición intramoleculares a temperatura ambiente, en concreto la hidroalcoxilación de alquinos internos, que es la transformación catalizada por oro más utilizada en síntesis total hasta la fecha (Tabla 8.4).<sup>[119, 121, 123, 219, 321]</sup> Estos resultados abren la posibilidad de utilizar hierro en lugar de oro como catalizador para la hidroalcoxilación intramolecular de alquinos.

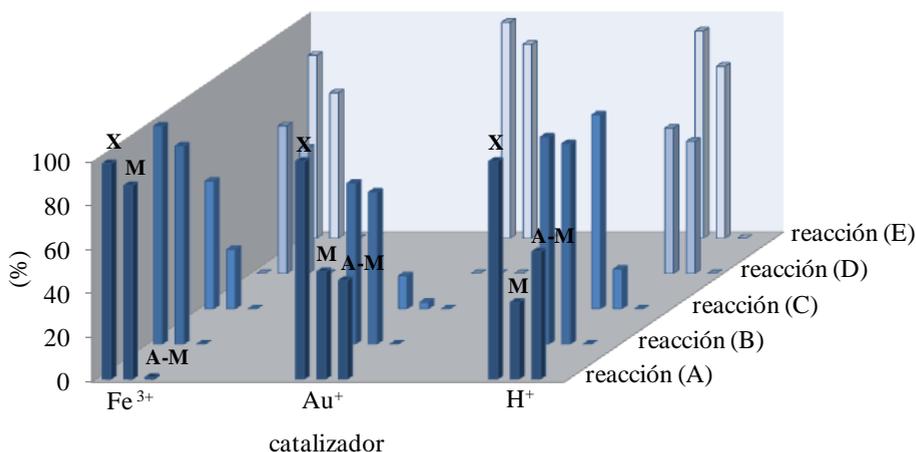
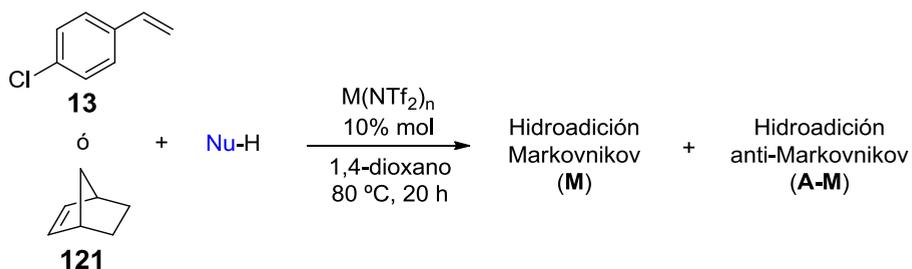
**Tabla 8.4.** Resultados de la hidroalcoxilación intramolecular del alquino interno **118** con varios catalizadores.


Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	119 (%) <sup>[b]</sup>	120 (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (10)	100	89	-
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (1)	100	99	1
3	HNTf <sub>2</sub> (30)	100	85	15

[a] Condiciones estándar de reacción: 4-(4-fluorofenil)-3-butinol **118** (41.0 mg, 0.25 mmoles), agua (14.0  $\mu$ L, 0.75 mmoles), catalizador (% mol) y DCM anhidro (0.5 mL) a 25 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de **119** y **120** fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del alquino. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre FeCl<sub>3</sub> y AgNTf<sub>2</sub> en 1,4-dioxano anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

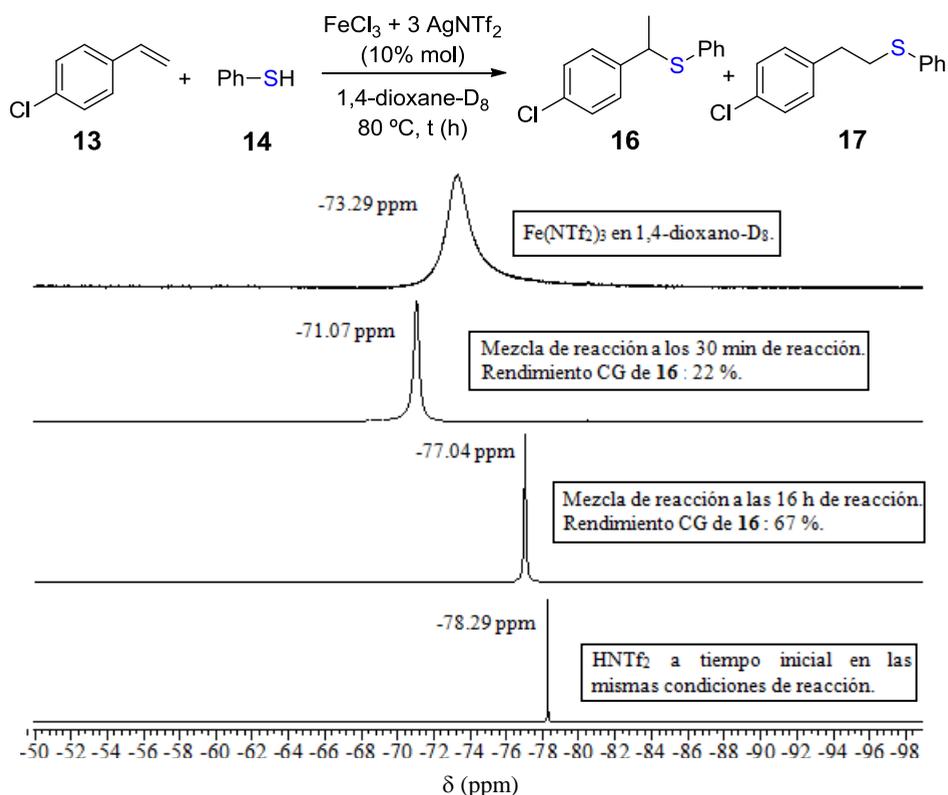
### 8.2.3. Reacciones de hidroadiición sobre alquenos

La Figura 8.15 muestra los resultados obtenidos con las especies triflimídicas de hierro(III), oro(I) y protón para diferentes reacciones de hidroadiición sobre alquenos de: azufre- (reacción A), carbono- (reacciones B y C), nitrógeno- (reacción D), y oxígeno- (la reacción E) nucleófilos sobre alquenos. En las reacciones donde participa como alqueno el norborneno no procede discernir entre hidroadiición Markovnikov o anti-Markovnikov, ya que se trata de un doble enlace simétrico, pero se ha considerado para mayor claridad.

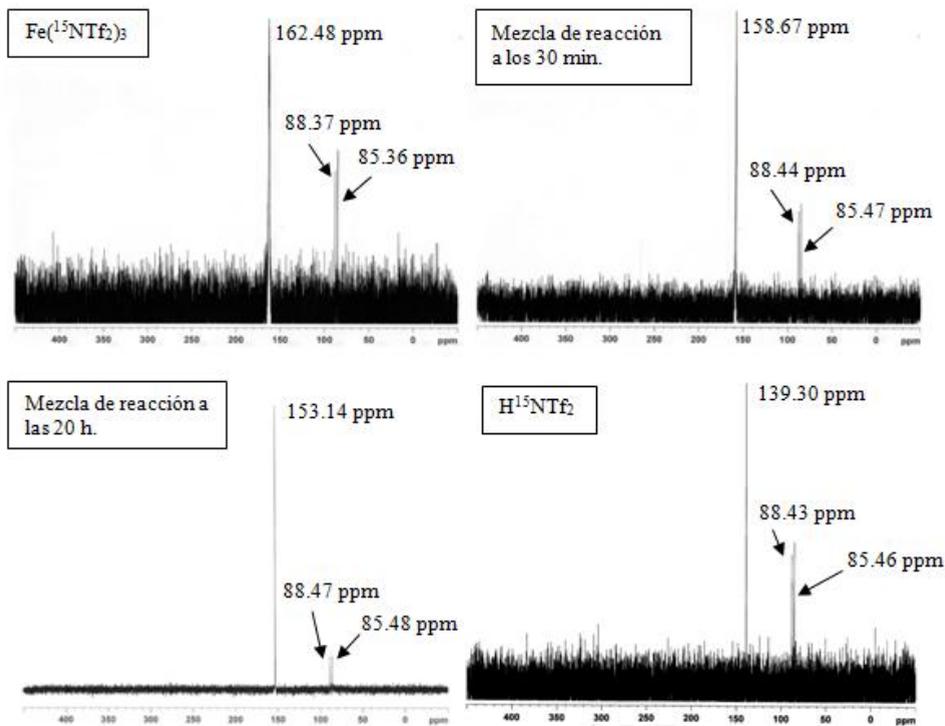
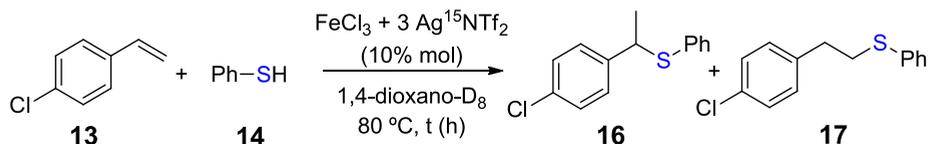


**Figura 8.15.** Resultado del estudio catalítico con las triflimidas de hierro(III), oro(I) y protón para varias reacciones de hidroadiición sobre alquenos. La triflimida de oro(I) fue usada en forma de complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ . Reacción (A): alqueno = 4-cloroestireno **13**, Nu-H = tiofenol **14** (1 eq). Reacción (B): alqueno = 4-cloroestireno **13**, Nu-H = 4-cloroestireno **13**. Reacción (C): alqueno = norborneno **121**, Nu-H = fenilacetileno **56** (4 eq), se utilizó 1,2-dicloroetano como disolvente y el tiempo de reacción fue de 160 h. Reacción (D): alqueno = norborneno **121**, Nu-H = tosilamina (1 eq), se utilizó 1,2-dicloroetano como disolvente, el tiempo de reacción fue de 6 h y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Reacción (E): alqueno = norborneno **121**, Nu-H = ácido p-metoxibenzoico (1 eq). La conversión **X** y el rendimiento para cada uno de los productos **M** y **A-M** fueron calculados mediante CG utilizando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del reactivo limitante. Para consultar el procedimiento experimental de las reacciones véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Los resultados indican que el mejor catalizador para la hidrotiolación<sup>[257]</sup> de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** (reacción A) resulta ser la triflimida de hierro(III), como ya se demostró en el capítulo 6 de la memoria. Los resultados muestran un valor de rendimiento al producto Markovnikov (**M**) (88% de **16**) para el hierro(III) mientras que para el oro(I) y el protón fue de 49% y 35% respectivamente. Experimentos de espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F *in situ* (Figura 8.16) y de <sup>15</sup>N con la sal marcada (Figura 8.17) confirmaron que Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> no se hidroliza bajo las condiciones de reacción utilizadas. Para tiempos cortos de reacción (30 min) se observa que la señal de RMN de <sup>19</sup>F y <sup>15</sup>N que presenta el crudo de reacción (-71 y 158 ppm) varía ligeramente frente a la señal original del catalizador (-73 y 162 ppm) pero que en ningún caso corresponde a la señal observada (-78 y 139 ppm) para el ácido HNTf<sub>2</sub> bajo las mismas condiciones de reacción. Para tiempos largos de reacción (16-20 h), se observa una mayor semejanza de las señales de RMN de <sup>19</sup>F y <sup>15</sup>N obtenidas para el crudo de reacción con respecto a la señal del ácido HNTf<sub>2</sub> pero observándose todavía una diferencia significativa, lo que nos permite concluir que incluso a tiempos largos de reacción la sal Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> no sufre hidrólisis.

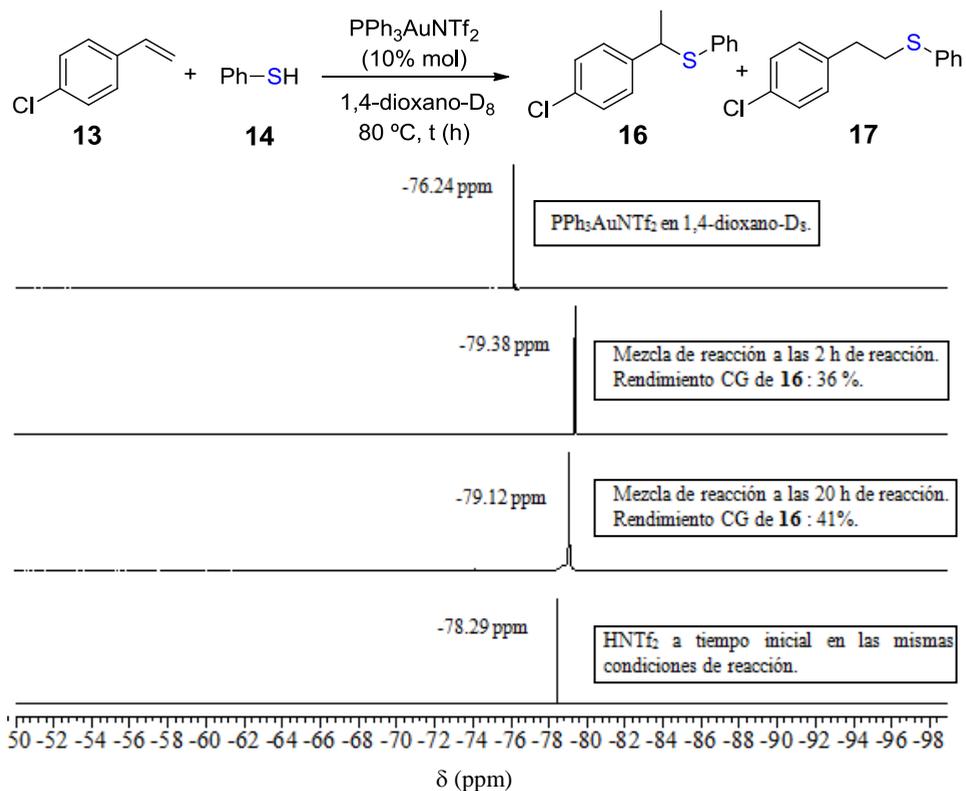


**Figura 8.16.** Espectro de RMN de <sup>19</sup>F *in situ* para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

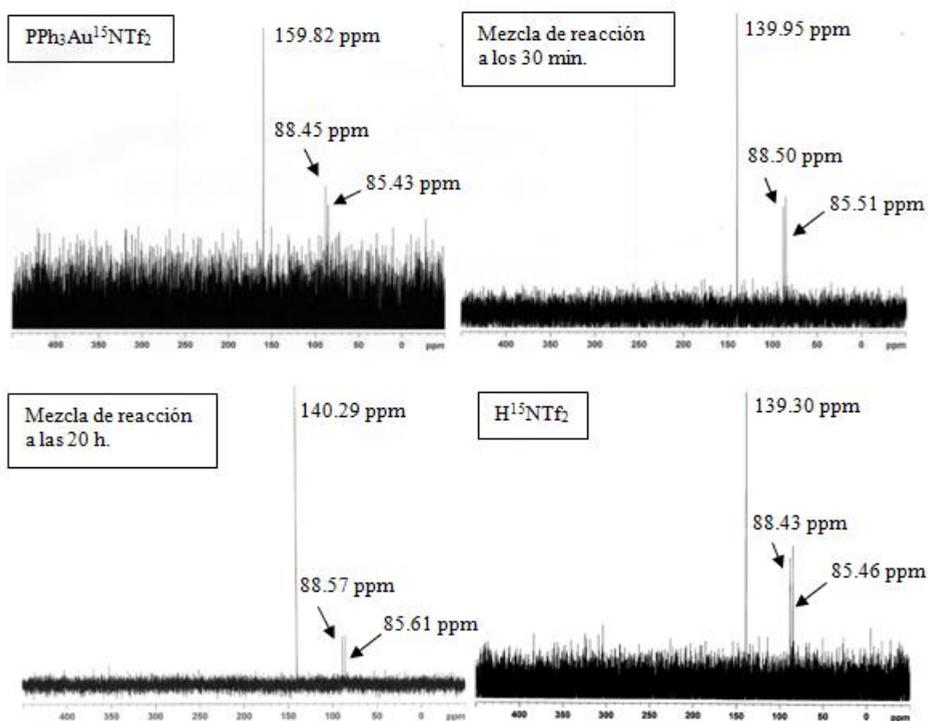
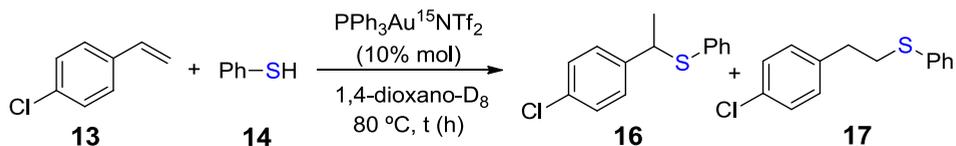


**Figura 8.17.** Espectro de RMN de <sup>15</sup>N *in situ* para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando Fe(<sup>15</sup>NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub> como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Por su parte, para el complejo PPh<sub>3</sub>Au<sup>15</sup>NTf<sub>2</sub> se realizaron experimentos cinéticos que se siguieron mediante espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F (Figura 8.18), <sup>15</sup>N (Figura 8.19) y <sup>31</sup>P (Figura 8.20) y que confirmaron que el complejo de oro(I) es inestable y sufre hidrólisis bajo las condiciones de reacción. Para tiempos iniciales de reacción (30 min y 2 h), las señales de RMN de <sup>19</sup>F y <sup>15</sup>N para el crudo de reacción (-79.4 y 139.9 ppm) se asemejan significativamente a la señal que muestra el ácido HNTf<sub>2</sub> en las espectroscopias de RMN de <sup>19</sup>F y <sup>15</sup>N (-78.3 y 139.3 ppm).

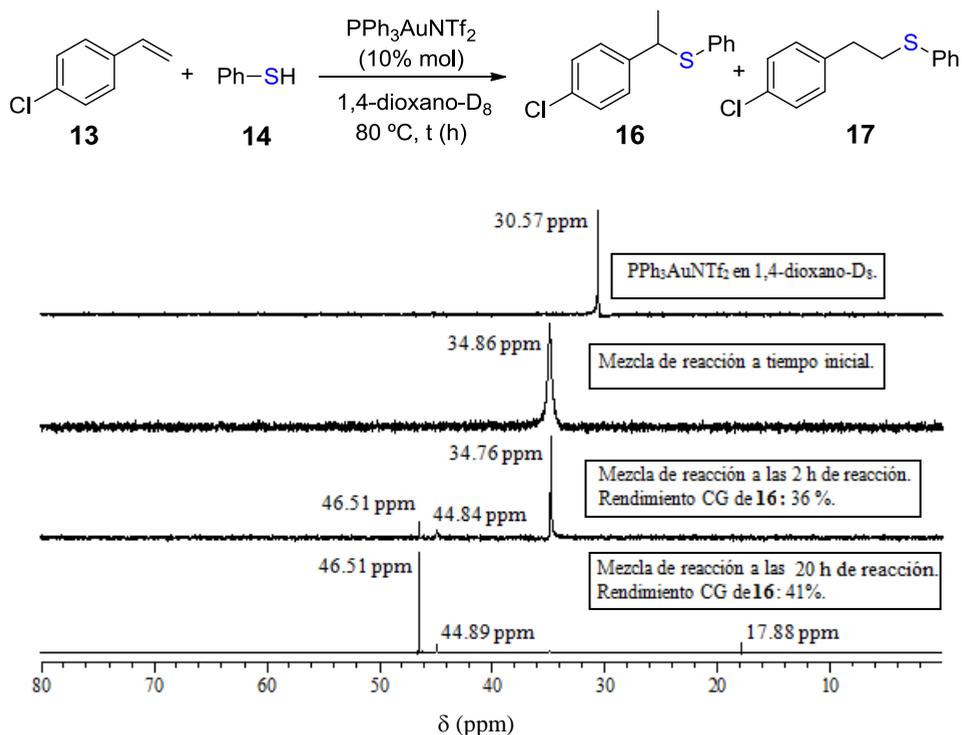


**Figura 8.18.** Espectro RMN  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.19.** Espectro de RMN de <sup>15</sup>N *in situ* para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando PPh<sub>3</sub>Au<sup>15</sup>NTf<sub>2</sub> como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

En el caso de los experimentos de espectroscopia de RMN de <sup>31</sup>P *in situ* (Figura 8.20) se observó que la señal original del catalizador PPh<sub>3</sub>AuNTf<sub>2</sub> (30.6 ppm) desaparece instantáneamente con la adición de los reactivos generándose una nueva señal desplaza en más de cuatro ppm con respecto a la original (34.9 ppm), mientras que a las 2 h de reacción se observa el crecimiento de una nueva señal hacia los 46.5 ppm apareciendo esta como única señal hacia las 20 h de reacción.



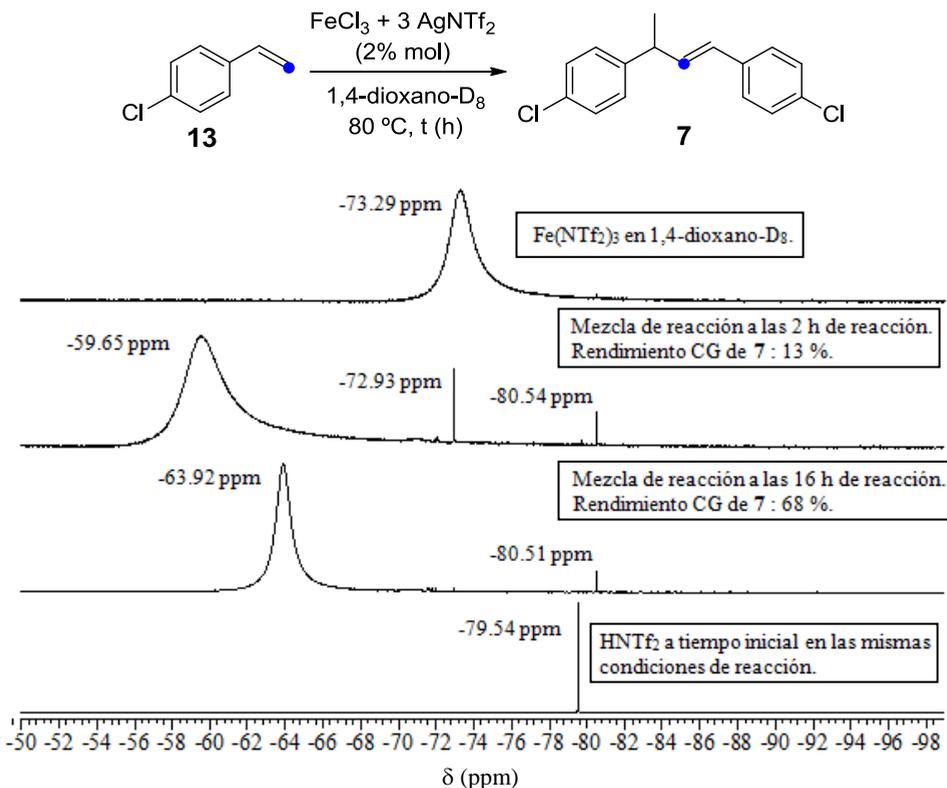
**Figura 8.20.** Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  *in situ* para la hidrotiolación de 4-cloroestireno **13** con tiofenol **14** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

La menor actividad mostrada por  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  para la reacción de hidrotiolación se podría atribuir al envenenamiento por azufre del centro catalítico de oro debido a su mayor afinidad por el azufre en comparación con el hierro (energías de disociación de enlace: 418 KJ/mol para el enlace Au-S y 322 KJ/mol para el enlace Fe-S. Esto explicaría las diferencias catalíticas observadas para el complejo de oro(I) con respecto a la de hierro(III) para reacciones que involucran compuestos azufrados tales como la hidrotiolación y dihidrotiolación de alquenos y alquinos. Se podría pues concluir, que además de la reducción de oro(I) a oro(0) existiría otro mecanismo de desactivación del oro(I) por envenenamiento con azufre. Esto podría justificar el pequeño número de transformaciones catalizadas por oro que impliquen nucleófilos de azufre que han sido descritas en la bibliografía.<sup>[117, 119, 120, 122, 123, 281, 282, 321, 325, 333, 335]</sup> Se ha demostrado en esta memoria que la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  no parece sufrir envenenamiento con los átomos de azufre y la hidrotiolación de alquenos (capítulo 6 de la memoria) y la dihidrotiolación de alquinos (capítulo 7 de la memoria), se pueden llevar a cabo con altos rendimientos y regioselectividades en posición Markovnikov con esta sal de hierro(III).

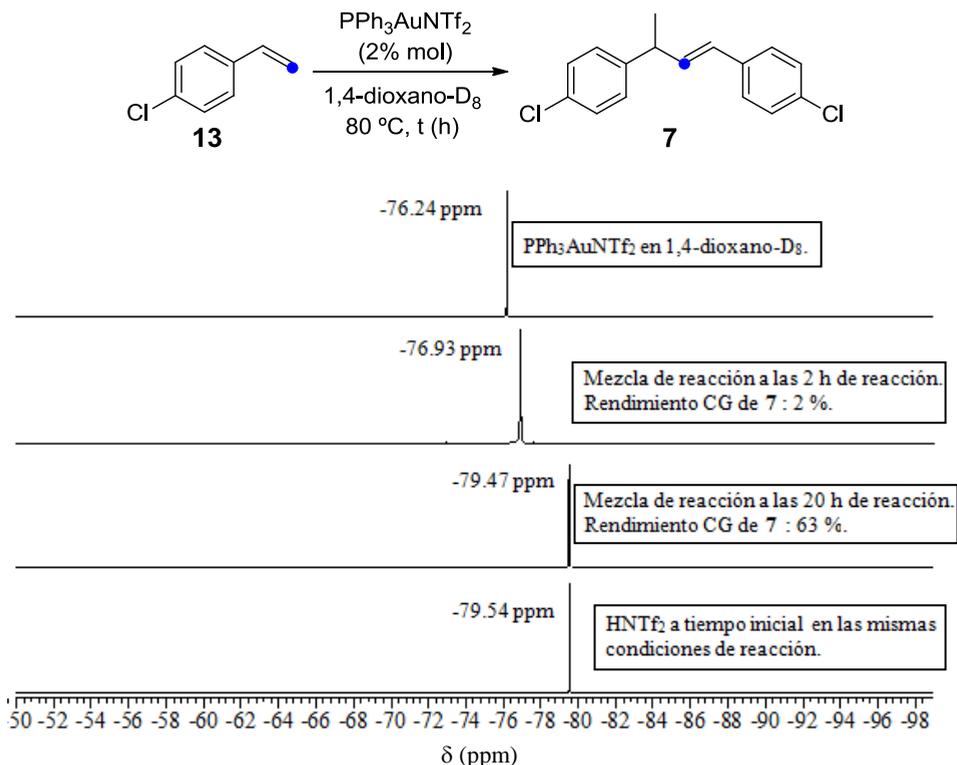
Siguiendo con la discusión de las reacciones de hidroadición sobre alquenos que aparecen en la Figura 8.15, si no se añaden nucleófilos adicionales a la mezcla de reacción que contiene el 4-cloroestireno **13**, el alqueno en sí mismo puede actuar como nucleófilo produciéndose como consecuencia la hidrovilación en posición Markovnikov ó dimerización regioselectiva “cabeza-cola” (reacción B)<sup>[221]</sup> de 4-cloroestireno **13** (esta reacción ya se comentó en el capítulo 5 de la memoria). Los resultados obtenidos para las especies de hierro(III) y protón fueron muy notables en ambos casos (90% y 91% de rendimiento para el producto de dimerización “cabeza-cola” **7 (M)** utilizando como catalizador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y  $\text{HNTf}_2$  respectivamente), mientras que para el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se obtuvieron resultados significativamente menores (69% del producto **7**).

Experimentos de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* (Figuras 8.21 y 8.22) indican que la sal de hierro(III) no se hidroliza al correspondiente ácido Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ) bajo las condiciones de reacción, lo que se deduce de las diferencias en las señales de RMN de  $^{19}\text{F}$  tanto a las 2 h (-59.6 ppm) como a las 20 h (-63.9 ppm), con respecto a la señal que se observa para el ácido  $\text{HNTf}_2$  (-79.5 ppm) bajo las mismas condiciones de reacción (Figura 8.21). En el caso del estudio *in situ* de espectroscopia de RMN de  $^{19}\text{F}$  para el complejo de oro(I) (Figura 8.22) se observa que a tiempos cortos de reacción (2 h), la señal de RMN de  $^{19}\text{F}$  debida al crudo de reacción (-76.9 ppm) se diferencia significativamente respecto a la del ácido  $\text{HNTf}_2$  (-79.5 ppm) bajo las mismas condiciones de reacción, mientras que a tiempos largos de reacción (20 h), la señal de RMN de  $^{19}\text{F}$  que muestra el crudo de reacción (-79.4 ppm) es prácticamente igual a la mostrada por el ácido (-79.5 ppm), indicando que a tiempos largos de reacción el complejo se hidroliza.

Con estos últimos resultados obtenidos podemos afirmar que la dimerización “cabeza-cola” de estirenos también se puede clasificar como una reacción catalizada por acidez de Lewis fuerte, ya que especies triflimídicas que contienen cationes ácidos duros tales como  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{H}^+$  dan mejores resultados que los obtenidos con un catión blando como el  $\text{Au}^+$ . No es sorprendente que se necesiten centros ácidos fuertes para activar alquenos ya que se consideran electrófilos más duros que los alquinos.

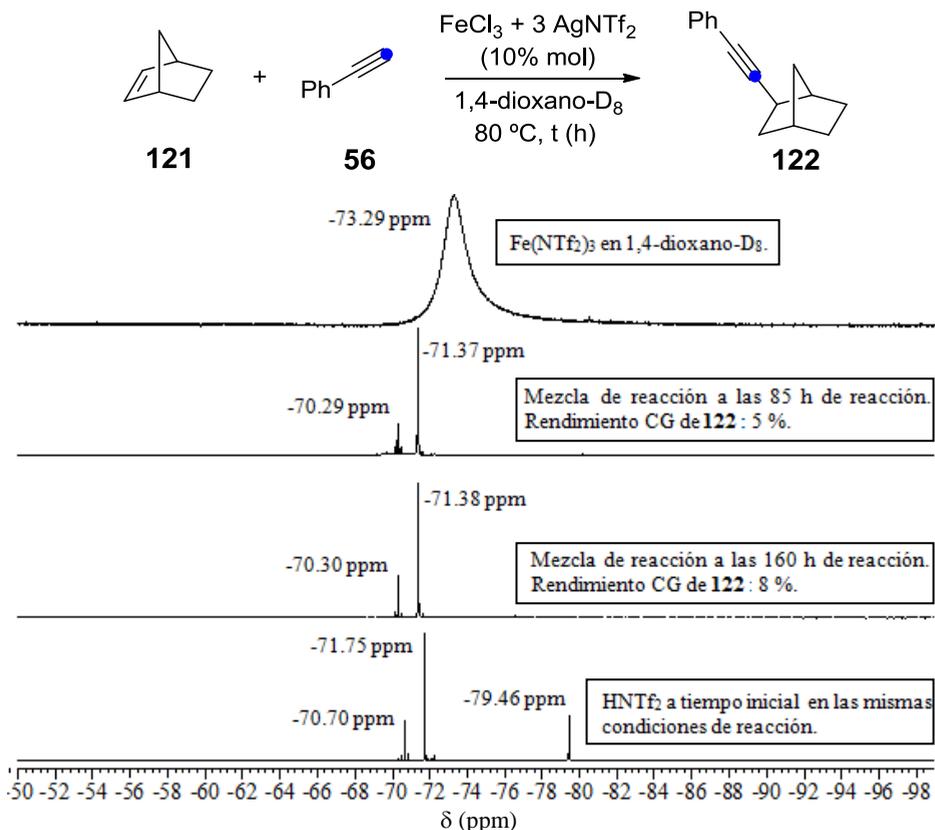


**Figura 8.21.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno **13** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.



**Figura 8.22.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la dimerización “cabeza-cola” de 4-cloroestireno **13** usando  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

En consecuencia, la hidroetnilación de un alqueno bicíclico como el norborneno **121** (reacción C, Figura 8.15)<sup>[157]</sup> procede mejor con la triflimida de hierro(III) y  $\text{HNTf}_2$ , mientras que el oro (I) fue significativamente menos activo. En general los rendimientos del producto **122** obtenidos para esta reacción son relativamente bajos. Experimentos de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* (Figura 8.23) confirmaron que  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  no se hidroliza durante la reacción, como se puede comprobar por las diferencias observadas entre las señales en RMN  $^{19}\text{F}$  para el crudo de reacción y el ácido triflimídico. Otras dos reacciones de hidroadición sobre el norborneno **121**, la adición de un nitrógeno-nucleófilo como la tosilamina (reacción D)<sup>[83]</sup> y de un oxígeno-nucleófilo como el ácido *p*-metoxibenzoico (reacción E)<sup>[83]</sup> fueron también estudiadas (Figura 8.15). En este caso se observó que el ácido de Brønsted ( $\text{HNTf}_2$ ) era el mejor catalizador para ambas reacciones (70 y 78% de rendimiento de los productos de adición **123** y **124** para la hidroadición de tosilamina y de *p*-metoxibenzoico sobre norborneno **121**, respectivamente). Estas observaciones coinciden con los resultados descritos por otros autores en la bibliografía.<sup>[83]</sup>



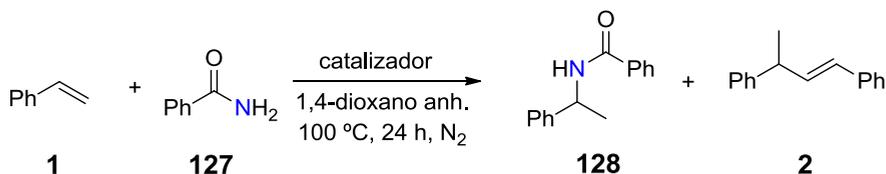
**Figura 8.23.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  *in situ* para la hidroetilación de norborneno **121** con fenilacetileno **56** usando  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  como catalizador. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria.

Adicionalmente a las reacciones de hidroadiición sobre alquenos presentadas en la Figura 8.15, se estudiaron cuatro nuevas reacciones complementarias de hidroadiición sobre alquenos: la hidroarilación de 4-cloroestireno **13** con *o*-xileno **125**<sup>[142]</sup> como disolvente (Tabla 8.5), la hidroamidación de estireno **1** con benzamida **127**<sup>[83]</sup> (Tabla 8.6) y la hidroalcoxilación de norborneno **121** tanto con fenol **129**<sup>[83]</sup> (Tabla 8.7) como con fenetilalcohol **131**<sup>[83]</sup> (Tabla 8.8). En todas estas reacciones se observa generalmente que las especies de hierro(III), oro(I) y protón resultaron ser excelentes catalizadores para las cuatro reacciones. Solo en el caso de la hidroaminación de estireno **1** con benzamida **127** (Tabla 8.6) los resultados de conversión y rendimiento obtenidos son un poco más bajos que en las otras tres reacciones. Un fenómeno que cabe destacar aquí es que, en todos los casos, la conversión y selectividad obtenida por el ácido  $\text{HNTf}_2$  disminuye conforme aumenta la cantidad de catalizador, lo que se explica por un aumento de la polimerización, dimerización o hidroadiiciones múltiples a mayor cantidad de catalizador ácido presente en el medio de reacción.

**Tabla 8.5.** Resultados de la hidroarilación de 4-cloroestireno **13** con *o*-xileno **125** para varios catalizadores.

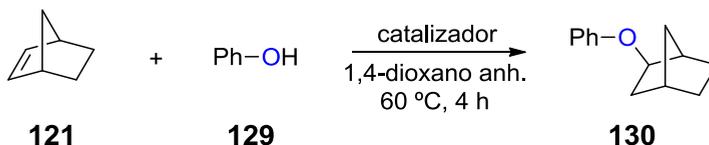

Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	<b>126</b> (%) <sup>[b]</sup>	Otros (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (10)	100	93	7
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (10)	100	89	11
3	HNTf <sub>2</sub> (10)	100	91	9
4	HNTf <sub>2</sub> (30)	100	88	12

[a] Condiciones estándar de reacción: 4-cloroestireno **13** (30.0  $\mu\text{L}$ , 0.25 mmoles), catalizador (% mol) y *o*-xileno (0.5 mL) a 80 °C durante 20 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de **126** y otros fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de 4-cloroestireno **13**. Otros se refieren a productos isómeros de hidroarilación en diferentes posiciones del anillo del compuesto **125**. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre FeCl<sub>3</sub> y AgNTf<sub>2</sub> *o*-xileno durante 30 min a temperatura ambiente.

**Tabla 8.6.** Resultados de la hidroamidación de estireno **1** con benzamida **127** para varios catalizadores.


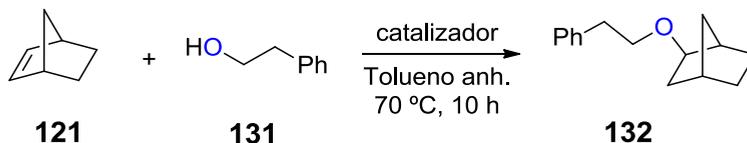
Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	<b>128</b> (%) <sup>[b]</sup>	<b>2</b> (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (10)	53	30	23
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (10)	18	15	2
3	HNTf <sub>2</sub> (10)	47	37	9
4	HNTf <sub>2</sub> (30)	45	15	29

[a] Condiciones estándar de reacción: estireno **1** (57.8  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmoles), benzamida **127** (60.6 mg, 0.5 mmoles), catalizador (mol%) y 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) a 100 °C durante 24 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de **128** y **2** fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición de la benzamida **127**. [c] El catalizador fue generado previamente *in situ* a partir de la reacción de metátesis entre FeCl<sub>3</sub> y AgNTf<sub>2</sub> en 1,4-dioxano anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

**Tabla 8.7.** Resultados de la hidroalcoxilación de norborneno **121** con fenol **129** para varios catalizadores.


Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	130 (%) <sup>[b]</sup>	Otros (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (5)	98	59	38
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (5)	99	75	24
3	HNTf <sub>2</sub> (5)	98	79	19
4	HNTf <sub>2</sub> (15)	92	46	46

[a] Condiciones estándar de reacción: norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles), fenol **129** (47.5 mg, 0.5 mmoles), catalizador (% mol) y 1,4-dioxano anhidro (0.5 mL) a 60 °C durante 4 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos de **130** y otros fueron calculados mediante la técnica de cromatografía de gases (CG) usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos a la desaparición del norborneno **121**. Otros hacen referencia a productos de hidroadición múltiple sobre el doble enlace. [c] El catalizador fue preformado como FeCl<sub>3</sub> + 3 AgNTf<sub>2</sub> en 1,4-dioxano anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

**Tabla 8.8.** Resultados de la hidroalcoxilación de norborneno **121** con fenetilalcohol **131** para varios catalizadores.


Entrada <sup>[a]</sup>	Catalizador (% mol)	X (%) <sup>[b]</sup>	132 (%) <sup>[b]</sup>	Otros (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	Fe(NTf <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (5)	98	66	32
2	PPh <sub>3</sub> AuNTf <sub>2</sub> (5)	99	97	2
3	HNTf <sub>2</sub> (5)	99	96	3
4	HNTf <sub>2</sub> (15)	95	54	41

[a] Condiciones estándar de reacción: norborneno **121** (48.0 mg, 0.5 mmoles), fenetilalcohol **131** (61.0 μL, 0.5 mmoles), catalizador (% mol) y tolueno anhidro (0.5 mL) a 70 °C durante 10 h. Para consultar el procedimiento experimental véase apartado 3.2.5 de la memoria. [b] La conversión **X** y los rendimientos fueron calculados mediante la técnica de CG usando dodecano como patrón externo y refiriendo los cálculos frente a la desaparición del norborneno **121**. Otros hacen referencia a productos de hidroadición múltiple sobre el doble enlace. [c] El catalizador fue preformado como FeCl<sub>3</sub> + 3 AgNTf<sub>2</sub> en tolueno anhidro durante 30 min a temperatura ambiente.

A partir de los resultados presentados a lo largo de este capítulo se pueden sacar algunas conclusiones acerca de la estabilidad y actividad catalítica de las triflimidas de hierro(III), oro(I) y la propia triflimida. El complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se descompone fácilmente en presencia de alquinos y alquenos bajo condiciones de calentamiento, lo que contrasta con la estabilidad que muestra el complejo frente al agua (ver Figura 8.2). Podemos decir que la descomposición del complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se produce principalmente por la reducción del oro<sup>[333, 334]</sup> aunque también puede ocurrir por el envenenamiento provocado por ligandos de alta afinidad tales como los tioles. En consecuencia, el complejo de oro(I) es significativamente menos activo como catalizador con respecto a la triflimida de  $\text{Fe}^{3+}$  ó la propia triflimida bajo condiciones de calentamiento o en presencia de tioles.

La mejor actividad catalítica de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  respecto a  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  también se produce con alquenos, que interactúan mejor con ácidos de Lewis más duros tales como el Fe(III). El aumento en la acidez Lewis de la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y su afinidad por los alquenos y alquinos proviene, como ya se comentó detenidamente en el capítulo 4 de la memoria, de la combinación de un centro de Lewis fuerte con un anión poco coordinante como la triflimida.<sup>[36, 64-68]</sup>

### 8.3. Conclusiones

Del desarrollo de este capítulo se pueden enumerar las siguientes conclusiones:

- 1) La triflimida hierro(III), sin necesidad de un ligando auxiliar, es un catalizador activo y selectivo para un gran número de reacciones de hidroadición de carbono-, oxígeno-, azufre- y nitrógeno-nucleófilos sobre enlaces múltiples C-C. En concreto, la dihidrotiolación regioselectiva en posición Markovnikov de alquinos se presenta como una nueva reacción catalizada por la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , donde de nuevo se pone de manifiesto la habilidad reconocida del Fe(III) para activar posiciones bencílicas.
- 2) El complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  se descompone fácilmente en presencia de alquinos y alquenos bajo condiciones de calentamiento y presenta poca actividad catalítica en presencia de tioles.
- 3) El hierro(III) en forma de la sal  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  es un catalizador más activo que el oro, en forma de complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ , para ciertas reacciones de adición generalmente a temperaturas de  $\sim 80^\circ\text{C}$ . El uso de la triflimida de hierro(III), hasta ahora anecdótico en la catálisis orgánica, podría ser una buena alternativa frente a la utilización de metales de la 2ª y 3ª serie de transición para reacciones de hidroadición sobre enlaces múltiples carbono-carbono.



## **CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES GENERALES**

---



En la presente memoria se pueden definir las siguientes conclusiones generales:

- 1) Las triflimidas de elementos metálicos, con fórmula general  $M(NTf_2)_n$  son catalizadores de Lewis superiores a los correspondientes derivados triflato  $M(OTf)_n$ .
- 2) La triflimida de hierro(III),  $Fe(NTf_2)_3$ , una sal metálica constituida por un anión poco coordinante y de baja nucleofilia como la triflimida ( $Tf_2N^-$ ) junto con un cation metálico con carácter ácido duro de Lewis como el Fe(III), se comporta como un superácido de Lewis frente a la activación de enlaces múltiples C-C.
- 3) La triflimida de hierro(III),  $Fe(NTf_2)_3$ , es un catalizador altamente eficiente y selectivo para hidroadiciones sobre enlaces múltiples C-C. En concreto, esta sal metálica cataliza de manera eficiente la dimerización “cabeza-cola” de estirenos, la hidrotiolación regioselectiva en posición Markovnikov de estirenos y la hidratación regioselectiva en posición Markovnikov de alquinos. Se trata en todos los casos de hidroadiciones sobre enlaces múltiples carbono-carbono que transcurren con perfectas regioselectividades hacia la formación del producto final.
- 4) En presencia de agua, la sal  $Fe(NTf_2)_3$  puede sufrir cierta hidrólisis parcial, lo que genera en el medio de reacción  $HNTf_2$ . La catálisis en ese caso puede ser atribuida a ambas especies  $Fe(NTf_2)_3$  y  $HNTf_2$ , bien por separado o bien porqué esté existiendo una co-catálisis Lewis-Brønsted resultado del efecto sinérgico entre ambas.
- 5) La triflimida de hierro(III), sin necesidad de la utilización de un ligando auxiliar, puede actuar como un sustituto catalítico del complejo de oro(I),  $PPh_3AuNTf_2$ , frente a reacciones de hidroadición a enlaces múltiples C-C. En algunas ocasiones, dependiendo de las condiciones de reacción (sustratos, temperatura, disolvente, etc...) tanto la sal  $Fe(NTf_2)_3$  como el complejo  $PPh_3AuNTf_2$  pueden sufrir cierta hidrólisis parcial generando ácido triflimídico  $HNTf_2$  en el medio. Esto se ha demostrado mediante experimentos de espectroscopía de RMN de  $^{15}N$ ,  $^{31}P$  y  $^{19}F$  *in situ*, que han servido también para conocer más exactamente la naturaleza del catalizador en cada reacción.



## **CAPÍTULO 10. REFERENCIAS**

---



- [1] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Química Inorgánica Avanzada*, 1ª ed., Limusa-Wiley S. A., México, **1969**.
- [2] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the elements*, 3st ed., Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- [3] X. Sun, J. Li, X. Huang, C. Sun, *Curr. Inorg. Chem.* **2012**, 2, 64.
- [4] C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293.
- [5] K. Junge, K. Schroder, M. Beller, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4849.
- [6] L.-X. Liu, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1099.
- [7] B. D. Sherry, A. Fuerstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1500.
- [8] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3317.
- [9] A. Correa, O. García-Manchano, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1108.
- [10] E. B. Bauer, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 1341.
- [11] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6217.
- [12] S. Gaillard, J.-L. Renaud, *ChemSusChem* **2008**, 1, 505.
- [13] K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3248.
- [14] *Iron Catalysis in Organic Chemistry*, 1st (Ed.: B. Plietker), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [15] B. D. Sherry, A. Fuerstner, *Chem. Commun.* **2009**, 7116.
- [16] A. Fuerstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773.
- [17] A. Fuerstner, K. Majima, R. Martin, H. Krause, E. Kattinig, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1992.
- [18] A. Fuerstner, P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.
- [19] A. Fuerstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 440.
- [20] A. Fuerstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12236.
- [21] R. Martin, A. Fuerstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3955.
- [22] A. Fuerstner, M. Mendez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5355.
- [23] A. Fuerstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856.
- [24] A. Fuerstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 609.
- [25] S. L. Buchwald, C. Bolm, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5586.
- [26] R. B. Bedford, M. Nakamura, N. J. Gower, M. F. Haddow, M. A. Hall, M. Huwe, T. Hashimoto, R. A. Okopie, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6110.
- [27] R.H. Petrucci, W.S. Harwood, F. G. Herring, *Química General*, 8ª ed., Prentice-Hall, Madrid, **2002**.
- [28] J. N. Bronsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.* **1923**, 42, 718.
- [29] G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, J. Sommer, *Superacids*, 1st ed., John Wiley & Sons, New York, **1985**.
- [30] R. J. Gillespie, T. E. Peel, *Advan. Phys. Org. Chem.* **1971**, 9, 1.
- [31] R. J. Gillespie, T. E. Peel, E. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5083.
- [32] R. J. Gillespie, T. E. Peel, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5173.
- [33] E. S. Stoyanov, K.-C. Kim, C. A. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8500.
- [34] F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9178.
- [35] A. Avelar, F. S. Tham, C. A. Reed, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3491.
- [36] S. Antoniotti, V. Dalla, E. Duñach, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7860.
- [37] H. Nishida, N. Takada, M. Yoshimura, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1984**, 57, 2600.
- [38] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.

- [39] *Superacid Catalysis*, 1st ed., (Eds: G. A. Olah, J. Sommer), Baltzer, Bussum, **1998**.
- [40] *Superacid Chemistry*, 2nd ed., (Eds.: G. A. Olah, G.K. Surya Prakash, A. Molnar, J. Sommer), John Wiley & Sons, Hoboken, **2009**.
- [41] D. D. Desmarteau, M. Witz, *J. Fluorine Chem.* **1991**, 52, 7.
- [42] J. Foropoulos, Jr., D. D. DesMarteau, *Inorg. Chem.* **1984**, 23, 3720.
- [43] V. L. Rendina, *Synlett* **2011**, 20, 3055.
- [44] A. Haas, C. Klare, P. Betz, J. Bruckmann, C. Krueger, Y. H. Tsay, F. Aubke, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1918.
- [45] A. Vij, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, R. D. Verma, *Coord. Chem. Rev.* **1997**, 158, 413.
- [46] I. Leito, E. Raamat, A. Kutt, J. Saame, K. Kipper, I. A. Koppel, I. Koppel, M. Zhang, M. Mishima, L. M. Yagupolskii, R. Y. Garlyauskayte, A. A. Filatov, *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 8421.
- [47] C. Thomazeau, H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, S. Luts, B. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5264.
- [48] B. Mathieu, L. Ghosez, *Tetrahedron* **2002**, 58, 8219.
- [49] I. A. Koppel, R. W. Taft, F. Anvia, S.-Z. Zhu, L.-Q. Hu, K.-S. Sung, D. D. DesMarteau, L. M. Yagupolskii, Y. L. Yagupolskii, N. V. Ignat'ev, N. y. V. Kondratenko, A. Y. Volkonskii, V. M. Vlasov, R. Notario, P.-C. Maria, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3047.
- [50] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.
- [51] J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 2342.
- [52] G. N. Lewis, *J. Franklin Inst.* **1938**, 226, 293.
- [53] R. G. Pearson, *J. Chem. Sci.* **2005**, 117, 369.
- [54] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- [55] R. G. Pearson, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 240, 93.
- [56] S. Kobayashi, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, 2, 63.
- [57] S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15.
- [58] S. Kobayashi, *Synlett* **1994**, 689.
- [59] S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W. L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.
- [60] H. Gaspard-Iloughmane, C. L. Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2517.
- [61] R. Ghosh, S. Maiti, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, 264, 1.
- [62] G. K. S. Prakash, T. Mathew, G. A. Olah, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 565.
- [63] R. Dalpozzo, N. A. De, M. Nardi, A. Procopio, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 86.
- [64] L. Coulombel, F. Grau, M. Weïwer, I. Favier, X. Chaminade, A. Heumann, J. C. Bayón, P. A. Aguirre, E. Duñach, *Chem. Biodiversity* **2008**, 5, 1070.
- [65] S. Antoniotti, S. Poulain-Martini, E. Duñach, *Synlett* **2010**, 2973.
- [66] G. Lemiere, E. Duñach, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3270.
- [67] J.-F. Gal, C. Iacobucci, I. Monfardini, L. Massi, E. Duñach, S. Olivero, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26, 87.
- [68] F. Grau, *Res. J. Chem. Environ.* **2007**, 11, 76.
- [69] M. Nishizawa, H. Imagawa, H. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 511.
- [70] H. Gaspard-Iloughmane, R. C. Le, *Trends Org. Chem.* **2006**, 11, 65.
- [71] S. Luo, L. Zhu, A. Talukdar, G. Zhang, X. Mi, J.-P. Cheng, P. G. Wang, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 177.

- [72] C. Laurence, J-F Gal, *Lewis Basicity and Affinity Scales*, 1st ed., John Wiley & Sons, Chichester, **2010**.
- [73] A.-V. Mudring, A. Babai, S. Arenz, R. Giernoth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5485.
- [74] I. Rey, P. Johansson, J. Lindgren, J. C. Lassegues, J. Grondin, L. Servant, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 3249.
- [75] F. J. Waller, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, D. Ramprasad, R. M. McKinnell, A. J. P. White, D. J. Williams, R. Ducray, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2910.
- [76] K. Ishihara, Y. Hiraiwa, H. Yamamoto, *Synlett* **2000**, 80.
- [77] T. C. Wabnitz, J.-Q. Yu, J. B. Spencer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484.
- [78] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.
- [79] J. Godeau, F. Fontaine-Vive, S. Antoniotti, E. Duñach, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16815.
- [80] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9353.
- [81] J. G. Taylor, L. A. Adrio, K. K. Hii, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1171.
- [82] G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, *Organometallics* **2010**, *29*, 5919.
- [83] D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179.
- [84] Z. Li, J. Zhang, C. Brouwer, C.-G. Yang, N. W. Reich, C. He, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175.
- [85] S.-K. Xiang, L.-H. Zhang, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2009**, 6487.
- [86] D. B. Williams, M. E. Stoll, B. L. Scott, D. A. Costa, W. J. Oldham, Jr., *Chem. Commun.* **2005**, 1438.
- [87] M. B. Humphrey, W. M. Lamanna, M. Brookhart, G. R. Husk, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3355.
- [88] L. Busetto, V. Zanotti, S. Bordoni, L. Carlucci, V. G. Albano, D. Bragab, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1105.
- [89] G. J. P. Britovsek, J. England, A. J. P. White, *Dalton Trans.* **2006**, 1399.
- [90] A. Marx, H. Yamamoto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 178.
- [91] M. B. Boxer, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3127.
- [92] M. J. Campbell, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370.
- [93] A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14202.
- [94] F. M. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3181.
- [95] A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141.
- [96] S. Bohringer, F. Gagosz, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2617.
- [97] Y. Odabachian, G. X. F. Le, F. Gagosz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966.
- [98] T. Matsuda, S. Kadowaki, Y. Yamaguchi, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2008**, 2744.
- [99] M. Yu, G. Li, S. Wang, L. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 871.
- [100] H. Kobayashi, J. Nie, T. Sonoda, *Chem. Lett.* **1995**, 307.
- [101] D. B. Baudry, A. Dormond, F. Duris, J. M. Bernard, J. R. Desmurs, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 233.
- [102] M. J. Earle, B. J. McAuley, A. Ramani, K. R. Seddon, J. M. Thomson, *Vol. WO 2002072260A2*, **2002**.
- [103] M. J. Earle, U. Hakala, B. J. McAuley, M. Nieuwenhuyzen, A. Ramani, K. R. Seddon, *Chem. Commun.* **2004**, 1368.
- [104] M. Peyronneau, C. Arrondo, L. Vendier, N. Roques, R. C. Le, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *211*, 89.

- [105] S. Repichet, A. Zwick, L. Vendier, R. C. Le, J. Dubac, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 993.
- [106] M. J. Earle, B. J. McAuley, A. Ramani, K. R. Seddon, J. M. Thomson, *Vol. WO 2002072519A2*, **2002**.
- [107] A. Vij, Y. Y. Zheng, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3281.
- [108] M. Nandi, J. Jin, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9899.
- [109] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, M. Tanaka, *Inorg. Chem. Commun.* **1998**, 1, 10.
- [110] J. Nie, J. Xu, G. Zhou, *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 446.
- [111] K. Egashira, Y. Yoshimura, H. Kanno, Y. Suzuki, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2003**, 71, 501.
- [112] E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326.
- [113] A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 51, 614.
- [114] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271.
- [115] S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 200.
- [116] D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351.
- [117] A. S. K. Hashmi, M. Buehrle, *Aldrichimica Acta* **2010**, 43, 27.
- [118] A. S. K. Hashmi, A. Loos, A. Littmann, I. Braun, J. Knight, S. Doherty, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 576.
- [119] A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1766.
- [120] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180.
- [121] W. E. Brenzovich, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8933.
- [122] H. Huang, Y. Zhou, H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 897.
- [123] A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657.
- [124] B. Jacques, J. Kirsch, P. de Fremont, P. Braunstein, *Organometallics* **2012**, 31, 4654.
- [125] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.
- [126] S. Diez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 3612.
- [127] M. J. Ingleson, R. A. Layfield, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3579.
- [128] P. de Fremont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, 24, 2411.
- [129] L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, 26, 4704.
- [130] S. Antoniotti, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2008**, 993.
- [131] N. Legrave, A. Couhert, S. Olivero, J.-R. Desmurs, E. Duñach, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 901.
- [132] I. Favier, E. Duñach, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2031.
- [133] J. R. Desmurs, E. C. I. Dunach, S. Olivero, S. Antoniotti, Patent 2012010752, **2012**.
- [134] L. Peter, J. Arai, *J. Appl. Electrochem.* **1999**, 29, 1053.
- [135] R. Arvai, F. Toulgoat, B. R. Langlois, J.-Y. Sánchez, M. Médebielle, *Tetrahedron* **2009**, 65, 5361.
- [136] A. Picot, S. Repichet, R. C. Le, J. Dubac, N. Roques, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 116, 129.
- [137] K. Mikami, O. Kotera, Y. Motoyama, H. Sakaguchi, M. Maruta, *Synlett* **1996**, 171.
- [138] Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4736.
- [139] G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215.

- [140] *Carbocation Chemistry*, 1st ed., (Eds: G. A. Olah, G. K. S. Prakash), John Wiley & Sons, Hoboken, **2004**.
- [141] F. Grau, A. Heumann, E. Duñach, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285.
- [142] J. Kischel, I. Iovel, K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 19.
- [143] I. Iovel, K. Mertins, J. Kischel, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913–3917.
- [144] S.-Y. Zhang, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, F.-M. Zhang, L. Shi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8761.
- [145] B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337.
- [146] J. Christoffers, *Chem. Commun.* **1997**, 943.
- [147] B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469.
- [148] K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938.
- [149] J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J.-M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2601.
- [150] C. D. Zotto, J. Michaux, A. Zarate-Ruíz, E. Gayon, D. Virieux, J.-M. Campagne, V. Terrasson, G. g. Pieters, A. Gaucher, D. Prim, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 296.
- [151] K. Schröder, S. Enthaler, B. Join, K. Junge, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1771.
- [152] Y. Nishikawa, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8432.
- [153] R. Mas-Balleste, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15964.
- [154] M. Fujita, L. Que, Jr., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 190.
- [155] K. Schroeder, B. Join, A. J. Amali, K. Junge, X. Ribas, M. Costas, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1425.
- [156] Z. Duan, X. Xuan, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5157.
- [157] K. Kohno, K. Nakagawa, T. Yahagi, J.-C. Choi, H. Yasuda, T. Sakakura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2784.
- [158] J.-C. Choi, K. Kohno, D. Masuda, H. Yasuda, T. Sakakura, *Chem. Commun.* **2008**, 777.
- [159] K. S. Williamson, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4570.
- [160] W. Wei, J.-X. Ji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9097.
- [161] K. Komeyama, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1748.
- [162] K. M. Driller, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6041.
- [163] K. M. Driller, S. Prateptongkum, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 537.
- [164] K. Bera, S. Sarkar, S. Biswas, S. Maiti, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539.
- [165] X.-F. Wu, D. Bezier, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 367.
- [166] J. P. Damiano, M. Postel, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 303.
- [167] P. Li, Y. Zhang, L. Wang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2045.
- [168] K. Cao, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, X.-T. Zhuo, C.-A. Fan, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332.
- [169] X. Xie, X. Xu, H. Li, X. Xu, J. Yang, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1263.
- [170] M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4862.
- [171] K. S. Williamson, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12370.
- [172] T. Hashimoto, S. Kutubi, T. Izumi, A. Rahman, T. Kitamura, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 99.
- [173] J. Kischel, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 909.

- [174] B. Moreau, J. Y. Wu, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 337.
- [175] A. M. Tondreau, C. C. H. Atienza, K. J. Weller, S. A. Nye, K. M. Lewis, J. G. P. Delis, P. J. Chirik, *Science* **2012**, *335*, 567.
- [176] J. Y. Wu, B. N. Stanzl, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13214.
- [177] J. Y. Wu, B. Moreau, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12915.
- [178] R. Loska, C. M. R. Volla, P. Vogel, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2859.
- [179] C. M. R. Volla, P. Vogel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1701.
- [180] G. Wienhoefer, F. A. Westerhaus, R. V. Jagadeesh, K. Junge, H. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4827.
- [181] A. Boddien, D. Mellmann, F. Gaertner, R. Jackstell, H. Junge, P. J. Dyson, G. Laurency, R. Ludwig, M. Beller, *Science* **2011**, *333*, 1733.
- [182] S. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, S. Das, D. Addis, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8121.
- [183] S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507.
- [184] K. Junge, B. Wendt, S. Zhou, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2061.
- [185] K. Junge, B. Wendt, N. Shaikh, M. Beller, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1769.
- [186] S. Fleischer, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2240.
- [187] G. Wienhoefer, I. Sorribes, A. Boddien, F. Westerhaus, K. Junge, H. Junge, R. Llusar, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12875.
- [188] R. P. Yu, J. M. Darmon, J. M. Hoyt, G. W. Margulieux, Z. R. Turner, P. J. Chirik, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1760.
- [189] S. C. Bart, E. J. Hawrelak, E. Lobkovsky, P. J. Chirik, *Organometallics* **2005**, *24*, 5518.
- [190] B. Wang, S. Wang, P. Li, L. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5891.
- [191] M. P. Sibi, G. Petrovic, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2879.
- [192] G. N. Rao, C. Janardhana, K. Pasupathy, P. M. Kumar, *Indian J. Chem.* **2000**, *39B*, 151.
- [193] J. D. Walker, R. Poli, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1793.
- [194] T. Ando, M. Kamigaito, M. Sawamoto, *Macromolecules* **1997**, *30*, 4507.
- [195] R. K. Dieter, N. Chen, R. T. Watson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221.
- [196] M. Freund, E. Gudeman, *Ber.* **1888**, *21*, 2697.
- [197] G. Myagmarsuren, V. S. Tkach, F. K. Schmidt, M. Mohamad, D. S. Suslov, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2005**, *235*, 154.
- [198] R. B. Bedford, M. Betham, M. E. Blake, A. Garcés, S. L. Millar, S. Prashar, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9799.
- [199] R. S. Sengar, V. N. Nemykin, P. Basu, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1115.
- [200] Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748.
- [201] B. Movassagh, M. Navidi, *Arkivok* **2008**, *xv*, 47.
- [202] T. Klis, J. Serwatowski, G. Wesela-Bauman, M. Zadrozna, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1685.
- [203] C. G. Screttas, M. Micha-Screttas, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 713.
- [204] M. Takeuchi, H. Shimakoshi, K. Kano, *Organometallics* **1994**, *13*, 1208.
- [205] S. Manzini, C. A. Urbina-Blanco, S. P. Nolan, *Organometallics* **2013**, *32*, 660.
- [206] M. Selvaraj, D. W. Park, I. Kim, S. Kawi, C. S. Ha, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 14204.
- [207] B. Du, C. Yuan, L. Zhang, L. Yang, B. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2217.
- [208] S. G. Babu, R. Karvembu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1677.

- [209] U. I. Tessin, X. Bantreil, O. Songis, C. S. J. Cazin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2007.
- [210] M. B. T. Thuong, A. Mann, A. Wagner, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 434.
- [211] T. K. Olszewski, C. Bomont, P. Coutrot, C. Grison, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 2354.
- [212] A. Corma, V. R. Ruíz, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1701.
- [213] P. Nun, R. S. Ramon, S. Gaillard, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2010**, 696, 7.
- [214] M. Inuma, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2013**, 69, 2961.
- [215] H. Rao, L. Yang, Q. Shuai, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1701.
- [216] M. S. Gowda, S. S. Pande, R. A. Ramakrishna, K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5365.
- [217] C. S. Kook, M. F. Reed, G. A. Digenis, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 533.
- [218] H. Schickaneder, A. Nikolopoulos, J. Ahern, *Vol. GB2346143A*, **2000**.
- [219] A. Leyva, A. Corma, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2876.
- [220] S. K. Murphy, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5553.
- [221] J. Skupińska, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 613.
- [222] C. Sui-Seng, L. F. Groux, D. Zargarian, *Organometallics* **2009**, 25, 571.
- [223] Y.-J. Jiang, Y.-Q. Tu, E. Zhang, S.-Y. Zhang, K. Cao, L. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 552.
- [224] L. Fanfoni, A. Meduri, E. Zangrando, S. Castillon, F. Felluga, B. Milani, *Molecules* **2011**, 16, 1804.
- [225] K. Liu, Y. Wang, P. Li, W. Cai, J. Xiang, *Catal. Commun.* **2012**, 20, 107.
- [226] C.-C. Wang, P.-S. Lin, C.-H. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6203.
- [227] B. L. Small, A. J. Marcucci, *Organometallics* **2001**, 20, 5738.
- [228] R. A. Widenhoefer, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 905.
- [229] A. Corma, H. García, A. Leyva, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3529.
- [230] A. Corma, H. García, A. Leyva, *J. Catal.* **2004**, 225, 350.
- [231] K. L. Bray, J. P. H. Charmant, I. J. S. Fairlamb, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4205.
- [232] L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11133.
- [233] P. Kisanga, L. A. Goj, R. A. Widenhoefer, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 635.
- [234] P. Kisanga, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10017.
- [235] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, T. Scheidt, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3717.
- [236] T. V. RajanBabu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2845.
- [237] C. Yi, R. Hua, H. Zeng, *Catal. Commun.* **2008**, 9, 85.
- [238] Y. Miyake, T. Moriyama, Y. Tanabe, G. Onodera, Y. Nishibayashi, *Organometallics* **2011**, 30, 5972.
- [239] V. S. Tkach, D. S. Suslov, A. V. Rokhin, F. K. Shmidt, *Rus. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 648.
- [240] J. Peng, J. Li, H. Qiu, J. Jiang, Y.-J. Jiang, J. Mao, G. Lai, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 255, 16.
- [241] M. Tobisu, I. Hyodo, M. Onoe, N. Chatani, *Chem. Commun.* **2008**, 6013.
- [242] M. Fujita, M. Costas, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9912.
- [243] T. Tsuchimoto, S. Kamiyama, R. Negoro, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Chem. Commun.* **2003**, 852.
- [244] A. Daemrich, M. E. Bowden, *Chem. Eng. News* **2005**, 83.

- [245] P. C. B. Page, *Organo-Sulfur Chemistry I & II*, 1st ed., Springer, Berlin, **1999**.
- [246] A. Goeke, *Sulfur Rep.* **2002**, *23*, 243.
- [247] S. B. Jameson, *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*, 1st ed., (ed. D. J. Rowe), Blackwell Publishing, Oxford, **2005**.
- [248] M. E. Peach, *Thiols as Nucleophiles*, in: *The Chemistry of the Thiol Group*, 1st ed., (ed. S. Patai), John Wiley & Sons, London, **1979**.
- [249] C. D. Perchonock, M. E. McCarthy, K. F. Erhard, J. G. Gleason, M. A. Wasserman, R. M. Muccitelli, J. F. DeVan, S. S. Tucker, L. M. Vickery, T. Kirchner, B. M. Weichman, S. Mong, S. T. Crooke, J. F. Newton, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1145.
- [250] *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*, 1st ed., (ed. S. Oae, J. D. Doi), CRC Press, Boca Raton, FL, **1991**.
- [251] A. S. Gruber, D. Zim, G. Ebeling, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287.
- [252] N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079.
- [253] X. Zeng, *Chem. Rev.* **2013**, Ahead of Print.
- [254] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3368.
- [255] K. Griesbaum, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1970**, *9*, 273.
- [256] B. H. Northrop, R. N. Coffey, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13804.
- [257] R. Castarlenas, A. Di Giuseppe, J. J. Pérez-Torrente, L. A. Oro, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 211.
- [258] P. Bakuzis, M. L. F. Bakuzis, C. C. Fortes, R. Santos, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2769.
- [259] I. Kuwajima, T. Murofushi, E. Nakamura, *Synthesis* **1976**, 602.
- [260] C. G. Screttas, M. Micha-Screttas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1064.
- [261] O. Miyata, T. Shinada, I. Ninomiya, T. Naito, T. Date, K. Okamura, S. Inagaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6556.
- [262] V.-H. Nguyen, H. Nishino, S. Kajikawa, K. Kurosawa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11445.
- [263] E. Emori, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4043.
- [264] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8675.
- [265] P. Kumar, R. K. Pandey, V. R. Hegde, *Synlett* **1999**, 1921.
- [266] K. Nishimura, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 431.
- [267] M. Bandini, P. G. Cozzi, M. Giacomini, P. Melchiorre, S. Selva, A. Umami-Ronchi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700.
- [268] P. McDaid, Y. Chen, L. Deng, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 338.
- [269] F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, L. González, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *7*, 1492.
- [270] S. Gao, T. Tzeng, M. N. V. Sastry, C.-M. Chu, J.-T. Liu, C. Lin, C.-F. Yao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1889.
- [271] S. A. Delp, C. Munro-Leighton, L. A. Goj, M. A. Ramirez, T. B. Gunnoe, J. L. Petersen, P. D. Boyle, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2365.
- [272] A. Corma, C. González-Arellano, M. Iglesias, F. Sánchez, *Appl. Catal. A-Chem* **2010**, *375*, 49.
- [273] T. Posner, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1907**, *40*, 4788.
- [274] V. N. Ipatieff, H. Pines, B. S. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2731.
- [275] F. Wolf, H. Finke, *Z. Chem.* **1972**, *60*, 2731.
- [276] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, H. Takei, *Chem. Lett.* **1973**, 355.

- [277] M. Belley, R. Zamboni, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1230.
- [278] M. Weiwer, L. Coulombel, E. Duñach, *Chem. Commun.* **2006**, 332.
- [279] K. Kano, M. Takeuchi, S. Hashimoto, Z. Yoshida, *Chem. Lett.* **1990**, 1381.
- [280] S. Kanagasabapathy, A. Sudalai, B. C. Benicewicz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3791.
- [281] C. Brouwer, R. Rahaman, C. He, *Synlett* **2007**, 1785.
- [282] Menggenbateer, M. Narsireddy, G. Ferrara, N. Nishina, T. Jin, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4627.
- [283] A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2067.
- [284] C. Baleizão, M. N. Berberán-Santos, *Chem. Phys. Chem.* **2009**, *10*, 199.
- [285] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- [286] L. Hintermann, A. Labonne, *Synthesis* **2007**, *8*, 1121.
- [287] M. Kutscheroff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 13.
- [288] M. G. Kutscheroff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 2759.
- [289] D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1786.
- [290] G. F. Hennion, D. B. Killian, T. H. Vaughn, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1130.
- [291] J. A. Nieuwland, R. R. Vogt, W. L. Foohey, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 1018.
- [292] D. B. Killian, G. F. Hennion, J. A. Nieuwland, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 80.
- [293] K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1845.
- [294] W. Hiscox, P. W. Jennings, *Organometallics* **1990**, *9*, 1997.
- [295] M. B. T. Thuong, A. Mann, A. Wagner, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 434.
- [296] N. Marion, R. S. Ramón, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.
- [297] L. L. Santos, V. R. Rufz, M. J. Sabater, A. Corma, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7902.
- [298] R. Casado, M. Contel, M. Laguna, P. Romero, S. Sanz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11925.
- [299] J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- [300] E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.
- [301] Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.
- [302] F. Boeck, T. Kribber, L. Xiao, L. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8138.
- [303] A. I. Labonne, T. Kribber, L. Hintermann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5853.
- [304] F. Chevallier, B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1599.
- [305] D. B. Grotjahn, D. A. Lev, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12232.
- [306] M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11917.
- [307] T. Suzuki, M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 735.
- [308] D. B. Grotjahn, C. D. Incarvito, A. L. Rheingold, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3884.
- [309] P. Alvarez, M. Bassetti, J. Gimeno, G. Mancini, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8467.
- [310] M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867.
- [311] C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **1997**, 507.
- [312] P. Roembke, H. Schmidbaur, S. Cronje, H. Raubenheimer, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *212*, 35.

- [313] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [314] P. O. Miranda, D. D. Díaz, J. I. Padrón, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 57.
- [315] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 491.
- [316] G. Cahiez, C. Chaboche, F. Mahuteau-Betzer, M. Ahr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1943.
- [317] T. Tsuchimoto, T. Joya, E. Shirakawa, Y. Kawakami, *Synlett* **2000**, *2000*, 1777.
- [318] C. B. Rao, D. C. Rao, D. C. Babu, Y. Venkateswarlu, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2855.
- [319] S. Biswas, S. Maiti, U. Jana, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2861.
- [320] J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, I. Domínguez, A. Corma, *Science* **2012**.
- [321] N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.
- [322] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.
- [323] S. K. Beaumont, G. Kyriakou, R. M. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12246.
- [324] A. Grirrane, A. Corma, H. García, *Science* **2008**, *322*, 1661.
- [325] A. Corma, H. García, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2096.
- [326] C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536.
- [327] A. S. K. Hashmi, I. Braun, P. Noesel, J. Schaedlich, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456.
- [328] A. S. K. Hashmi, *Catal. Today* **2007**, *122*, 211.
- [329] A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, P. Rubenbauer, M. C. Blanco, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 705.
- [330] J. Penzien, R. Q. Su, T. E. Muller, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2002**, *182-183*, 489.
- [331] B.-L. Lu, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10975.
- [332] W.-J. Shi, Y. Liu, P. Butti, A. Togni, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1619.
- [333] N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.
- [334] A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387.
- [335] R. J. Mudd, P. C. Young, J. A. Jordan-Hore, G. M. Rosair, A.-L. Lee, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7633.

## **RESÚMENES DE LA TESIS**



## Resumen

En la presente memoria se ha estudiado el comportamiento catalítico de la triflimida de hierro(III), de fórmula  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  donde ( $\text{Tf} = \text{SO}_2\text{CF}_3$ ), para una serie de reacciones de hidroadición regioselectiva sobre alquenos y alquinos. Esta sal metálica constituida por un catión con carácter ácido duro de Lewis ( $\text{Fe}^{3+}$ ) junto con un anión poco coordinante y de baja nucleofilia como el  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  ha demostrado ser un catalizador altamente eficiente para la activación de enlaces múltiples C-C (alquenos y alquinos). En todas estas reacciones se observa una buena regioselectividad hacia posiciones bencílicas (posición interna del doble enlace en estirenos y del triple enlace en fenilacetilenos).

El catalizador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  se genera de manera sencilla y directa en 1,4-dioxano a partir de la reacción de metátesis entre  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{AgNTf}_2$ , y su formación y naturaleza química se han estudiado por estudios de espectroscopia RMN de  $^{19}\text{F}$  y  $^{15}\text{N}$ , voltametría cíclica, espectroscopia UV-VIS y resonancia paramagnética electrónica (RPE). La presencia de aniones triflimida genera, en principio, una estabilización del LUMO del hierro (orbitales 3d), lo que le confiere un mayor carácter electropositivo y aumentan por tanto su acidez de Lewis. Adicionalmente, la triflimida de hierro(III) presenta una configuración electrónica de alto espín, teniendo los 5 electrones 3d del hierro(III) desapareados en configuración de capa semillena. Las principales reacciones estudiadas donde la triflimida de hierro(III) es un catalizador activo y selectivo son: 1) dimerización cabeza-cola de estirenos para obtener olefinas sustituidas, 2) hidrotiolación regioselectiva Markovnikov de estirenos para obtener tioéteres bencílicos y 3) hidratación regioselectiva Markovnikov de alquinos para obtener cetonas.

El hierro(III) en forma de  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  y sin ayuda de ligando auxiliar, puede actuar como un catalizador sustituto del complejo de oro(I) de fórmula  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  para una serie de reacciones de hidroadición regioselectiva sobre alquenos y alquinos. Mediante estudios *in situ* de espectroscopia RMN de  $^{19}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$  y  $^{31}\text{P}$  se ha demostrado que en determinadas condiciones de reacción (temperatura, reactivos y disolvente adecuados) el complejo  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  es inestable y puede sufrir cierta hidrólisis parcial generando *in situ* ácido triflimídico ( $\text{HNTf}_2$ ), mientras que  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  se mantiene estable.

**Abstract**

In the present thesis, the catalytic behavior of iron(III) triflimide,  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  where ( $\text{Tf} = \text{SO}_2\text{CF}_3$ ), have been studied for different hydroaddition reactions to alkenes and alkynes. This metal salt composed of a hard Lewis acid cation ( $\text{Fe}^{3+}$ ) together with a weakly-coordinating and low nucleophile anion  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  has displayed an excellent catalytic activity for the hydroaddition of C-C multiple bonds (alkenes and alkynes). In all these reactions the regioselectivity observed is good towards the benzylic positions (internal position of double bond in styrenes and of triple bond in phenylacetylenes).

The  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  synthesis is simple and straightforward, from the metathesis reaction between  $\text{AgNTf}_2$  and  $\text{FeCl}_3$  in 1,4-dioxane, and its formation and chemical nature was evaluated by  $^{19}\text{F}$  and  $^{15}\text{N}$  NMR spectroscopy studies, cyclic voltammetry experiments and UV-VIS and EPR spectroscopies. In principle, the presence of triflimide anions produces the iron LUMO stabilization (3d orbitals), which confers a higher electropositive character to Fe(III), thereby increasing Lewis acidity. Additionally, iron(III) triflimide presents a high-spin  $d^5$  Fe(III) configuration having a semi-full 3d level. The studied reactions where iron(III) triflimide has been found as an active and selective catalyst are: 1) head-to-tail dimerisation of olefins for substituted styrenes, 2) regioselective Markovnikov hidrotiolación of styrenes for the synthesis of benzyl thioethers, and 3) regioselective Markovnikov hydration of alkynes to obtain ketones.

Iron(III) in the form of  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  can act as a catalytic substitute of gold(I) complex  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  without the requirement of an auxiliary ligand, for various regioselective hydroaddition reactions to alkenes and alkynes. *In situ*  $^{19}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy show that, under specific reaction conditions (suitable temperature, reagents and solvents), the  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  complex is unstable and suffers a partial or total hydrolysis with the corresponding generation of triflimidic acid ( $\text{HNTf}_2$ ) while  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  remains stable.

## Resum

En la present memoria s'ha estudiat el comportament catalític de la triflimida de ferro(III), de fórmula  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$ , on ( $\text{Tf} = -\text{SO}_2\text{CF}_3$ ), per a una sèrie de reaccions d'hidroadiició regioselectiva sobre alquens i alquins. Aquesta sal metàlica constituïda per un catió amb caràcter àcid dur de Lewis ( $\text{Fe}^{3+}$ ) juntament amb un anió poc coordinant i de baixa nucleofília com el  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  ha demostrat ser un catalitzador altament eficient per a l'activació d'enllaços múltiples C-C (alquens i alquins). En totes aquestes reaccions s'observa una bona regioselectivitat cap a posicions benzíliques (posició interna del doble enllaç en estirens i del triple enllaç en fenilacetilens).

El catalitzador  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  es genera de manera sençilla i directa en 1,4-dioxà a partir de la reacció de metàtesi entre  $\text{FeCl}_3$  i  $\text{AgNTf}_2$ , i la seva formació i naturalesa química s'han estudiat per estudis d'espectroscòpia de RMN de  $^{19}\text{F}$  i  $^{15}\text{N}$ , voltametria cíclica, espectroscòpia UV-VIS i ressonància paramagnètica electrònica (RPE). La presència d'anions triflimida genera, en principi, una estabilització del LUMO del ferro (orbitals 3d), lo que li confereix un major caràcter electropositiu i augmenten per tant la seva acidés de Lewis. Addicionalment, la triflimida de ferro(III) presenta una configuració electrònica d'alt espín, tenint els 5 electrons 3d del ferro(III) desaparellats en configuració de capa semiplena. Les principals reaccions en les quals s'ha trobat que la triflimida de ferro(III) és un catalitzador actiu i selectiu són: 1) dimerització cap-cua de estirens per obtenir olefines substituïdes, 2) hidrotiolació regioselectiva en posició Markovnikov de estirens per obtenir tioèters benzílics i 3) hidratació regioselectiva en posició Markovnikov d'alquins per obtenir cetones.

El ferro(III) en forma de l'espècie  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  i sense l'ajuda d'un lligant auxiliar, pot actuar com un catalitzador substituït del complex d'or(I) de fórmula  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  per a una sèrie de reaccions d'hidroadiició regioselectiva sobre alquens i alquins. Mitjançant estudis *in situ* d'espectroscòpia de RMN de  $^{19}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$  i  $^{31}\text{P}$  s'ha demostrat que en determinades condicions de reacció (temperatura, reactius i dissolvent adequats) el complex  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$  és inestable i pot sofrir certa hidròlisi parcial generant *in situ* àcid triflimidic ( $\text{HNTf}_2$ ), mentre que  $\text{Fe}(\text{NTf}_2)_3$  permanece estable.



## **ANEXO I. CÁLCULOS GENERALES DE LA TESIS**

---



### Cálculos generales de la tesis

El factor de respuesta ( $F_R$ ) en cromatografía de gases para cada uno de los reactivos y productos comercialmente disponibles fue calculado mediante la ecuación II.1. Para los productos no comerciales se utilizó un factor de respuesta aproximado.

El factor de respuesta ( $F_R$ ) fue definido como:

$$F_R = \frac{\text{moles sustrato}_i / \text{moles patrón externo}}{\text{Área sustrato}_i / \text{Área patrón externo}} \quad \text{Ec. I.1}$$

De esta manera, cuando conocemos los moles exactos de patrón externo añadidos podemos llegar a conocer los moles de cada componente de la mezcla a partir del factor de respuesta calculado con la ecuación I.1 y de las áreas cromatográficas obtenidas en el correspondiente análisis.

$$m_i = \frac{A_i \cdot m_{pe}}{A_{pe} \cdot F_{Ri}} \quad \text{Ec. I.2}$$

$m_i$  = moles del componente i

$A_i$  = área cromatográfica del componente i

$m_{pe}$  = moles del patrón externo

$A_{pe}$  = área cromatográfica del patrón externo

$F_{Ri}$  = factor de respuesta relativo del componente i

Conociendo los moles de sustrato presentes antes y después de la reacción, se puede determinar la conversión del sustrato ( $X_S$ ) como:

$$X_S = \frac{\text{moles sustrato convertidos}}{\text{moles sustrato iniciales}} \cdot 100 \quad \text{Ec. I.3}$$

La selectividad para cada uno de los diferentes productos de reacción ( $S_i$ ) se define como:

$$S_i = \frac{\text{moles producto}_i}{\text{moles sustrato convertidos}} \cdot 100 \quad \text{Ec. I.4}$$

El rendimiento para cada uno de los diferentes productos de reacción ( $R_i$ ) se define como:

$$R_i = \frac{\text{moles producto}_i}{\text{moles sustrato iniciales}} \cdot 100 \quad \text{Ec. I.5}$$

La actividad por centro metálico a un determinado tiempo de reacción o *Turnover Number* (**TON**) en inglés, se define como:

$$\text{TON} = \frac{\text{conversión } (X_s)}{\% \text{ mol catalizador}} \quad \text{Ec. I.6}$$

La frecuencia de repetición o *Turnover Frequency* (**TOF**) en inglés, se define como:

$$\text{TOF } (t^{-1}) = \frac{\text{TON}}{\text{tiempo}} \quad \text{Ec. I.7}$$

**ANEXO II. ARTÍCULOS PUBLICADOS, PATENTES Y  
PARTICIPACIONES EN CONGRESOS**

---



## Artículos publicados relacionados con la presente memoria

### ***Iron(III) Triflimide as a Catalytic Substitute of Gold(I) for Hydroaddition Reactions to Unsaturated Carbon-Carbon Bonds***

J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

*Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (26), 8627-8633

**Abstract:** In this work is shown that iron(III) and gold(I) triflimide catalyses efficiently the hydroaddition of a wide array of nucleophiles including water, alcohols, thiols, amines, alkynes and alkenes to multiple C-C bonds. The study of the catalytic activity and selectivity of iron(III), gold(I), and Brønsted triflimides has unveiled that iron(III) triflimide [Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] is a robust catalyst under heating conditions while gold(I) triflimide, even stabilized by PPh<sub>3</sub>, readily decomposes at 80 °C and releases triflimidic acid [HNTf<sub>2</sub>] that can catalyze the corresponding reaction, as shown by *in situ* <sup>19</sup>F, <sup>15</sup>N and <sup>31</sup>P NMR spectroscopy. The results presented here demonstrate that each of the two catalyst types has weaknesses and strengths and that they kind of complement each other. Iron(III) triflimide can act as substitute of gold(I) triflimide as a catalyst for hydroaddition reactions to unsaturated carbon-carbon bonds.

### ***Regioselective Hydration of Alkynes by Iron(III) Lewis/Brønsted Catalysis***

J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

*Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (35), 11107-11114

**Abstract:** The triflimide iron(III) salt [Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] promotes the direct hydration of terminal and internal alkynes with very good Markovnikov regioselectivities and high yields. The enhanced carbophilic Lewis acidity of the Fe(III) cation mediated by the weakly-coordinating triflimide anion is crucial for the catalytic activity. The iron(III) metal salt can be recycled in the form of the OPh<sub>3</sub>/[Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] system with similar activity and selectivity. However, spectroscopic and kinetic studies show that [Fe(NTf<sub>2</sub>)<sub>3</sub>] hydrolyzes under the reaction conditions and that catalytically less active Brønsted species are formed, which points to a Lewis/Brønsted co-catalysis. This triflimide-based catalytic system is regioselective for the hydration of internal aryl-alkynes and opens the door to a new synthetic route to alkyl ketophenones. As a proof of concept, the synthesis of two antipsychotics Haloperidol and Melperone, with general butyrophenone-like structure, is shown.

***Iron-catalyzed Markovnikov hydrothiolation of styrenes***

J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

*Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (4), 678-687

**Abstract:** The bis(triflimide)iron(III) salt catalyzes the hydrothiolation of styrenes in a Markovnikov fashion with good selectivities and high yields. After isolation, different benzylic thioethers are obtained. This iron(III) catalyst is unique in terms of regioselectivity and represents a sustainable and economic alternative to those processes based on stoichiometric reagents.

***Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Head-to-Tail Dimerisation of Styrenes***

J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

*Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (10), 1571-1576

**Abstract:** Cationic iron salts and complexes catalyze the head-to-tail dimerisation of styrene derivatives to form the corresponding dimers with good to excellent yields and stereoselectivities. In particular, the use of a phosphine-iron(III) complex allows the recovery and reuse of the catalyst. The counteranion plays an important role in both the activity and selectivity. These catalysts constitute an alternative to those based on toxic and expensive late-transition metals.

## Otros artículos publicados durante la realización de la presente tesis

### *Reactivity of electron-deficient alkynes on gold nanoparticles*

A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marques, P. Serna, S. I. Al-Resayes, A. Corma

*ACS Catal.* **2013**, 3 (8), 1865-1873

**Abstract:** Propiolates cyclotrimerize in the presence of catalytic amounts of gold nanoparticles to give aryl benzoates in high yields and with turnover frequencies of thousands per hour. Other types of alkynes rather than propiolates do not react and, if molecular oxygen is present and dissociated by the gold nanoparticles, electron-rich arenes engage with the propiolate to form a new C-C bond. The activation of propiolates and electron-rich arenes to form C-C bonds, beyond gold-catalyzed Michael additions, constitutes a new example of how and where gold nanoparticles modify the electronic density of unsaturated C-C bonds and opens the door to future transformations.

### *Oxyhalogenation of activated arenes with nanocrystalline ceria*

A. Leyva-Pérez, D. Cómbita-Merchán, J. R. Cabrero-Antonino, S. I. Al-Resayes, A. Corma

*ACS Catal.* **2013**, 3 (2), 250-258

**Abstract:** Arenes can be chlorinated, brominated, and iodinated in the presence of CeO<sub>2</sub> nanoparticles under aerobic conditions. In a biomimetic approach, active electrophilic halogen species are generated from either organic or inorganic halogen compounds and are trapped by arenes. This C-H transformation can be applied to the synthesis of naturally occurring products.

### *Small Gold Clusters Formed in Solution Give Reaction Turnover Numbers of 10<sup>7</sup> at Room Temperature*

J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma

*Science* **2012**, 338 (6113), 1452-1455

**Abstract:** Very small gold clusters (3 to 10 atoms) formed from conventional gold salts and complexes can catalyze various organic reactions at room temperature, even when present at the parts per billion concentrations. Absorption and emission ultraviolet-visible spectroscopy and matrix-assisted laser desorption/ionization coupled to time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry revealed that, for example, the ester-assisted

hydration of alkynes starts only when three- to five-atom gold atom clusters were formed, giving turnover numbers and frequencies as high as  $10^7$  and  $10^5$  per hour, respectively.

***Synthesis and Stabilization of Subnanometric Gold Oxide Nanoparticles on Multiwalled Carbon Nanotubes and Their Catalytic Activity***

L. Alves, B. Ballesteros, M. Boronat, J. R. Cabrero-Antonino, P. Concepción, A. Corma, M. A. Correa-Duarte, E. Mendoza

*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (26), 10251-10261

**Abstract:** Small gold nanoclusters in a very narrow size distribution ( $1.1 \pm 0.5$  nm) have been stabilized onto multiwalled carbon nanotubes (MWCNT). Theoretical studies supported by XPS and  $^{16}\text{O}_2/^{18}\text{O}_2$  isotopic exchange experiments have shown that, on small gold nanoparticles (0.9-1.5 nm), dissociation of molecular  $\text{O}_2$  and formation of a surface oxide-like layer is energetically favorable and occurs at room temp., while  $\text{O}_2$  recombination and desorption involves a larger activation barrier. CO titration experiments and theoretical studies demonstrate that the reactivity of the oxidized particles toward CO does not only depend on particle size but also on oxygen coverage. The oxidation-reduction process described is reversible, and the oxidized nanoparticles are active in the epoxidation of styrene with air.

***Synthesis of Organic-Inorganic Hybrid Solids with Copper Complex Framework and Their Catalytic Activity para the S-Arylation and the Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions***

J. R. Cabrero-Antonino, T. García, P. Rubio-Marques, J. A. Vidal-Moya, A. Leyva-Pérez, S. S. Al-Deyab, S. I. Al-Resayes, U. Díaz, A. Corma

*ACS Catal.* **2011**, *1* (2), 147-158

**Abstract:** Two different diamines, namely, Tröger base and dimethylethylene diamine (DMEDA) functionalized with disilane groups, have been condensed with silica precursors to form mesoporous hybrid organic-inorganic materials. After introduction of copper, the Cu-diamine complexes are produced. These hybrid solids have been fully characterized and are active catalysts for the S-arylation of aryl iodides and bromides with thiophenols and disulfides. Additional, the hybrids show catalytic activity for the cycloaddition reaction between azides and phenylacetylenes. The reaction conditions determine the recovery and reuse of the solid.

***Copper(I)-catalyzed hydrophosphination of styrenes***

A. Leyva-Pérez, J. A. Vidal-Moya, J. R. Cabrero-Antonino, S. S. Al-Deyab, S. I. Al-Resayes, A. Corma

*J. Organomet. Chem.* **2011**, 696 (1), 362-367

**Abstract:** Hydrophosphination of styrenes has been accomplished with metal salts for the first time.  $(\text{CuOTf})_2$ -toluene complex is the catalyst of choice, but  $\text{CuCl}$  can also be used. "In situ" EPR and NMR studies suggest  $\text{Cu(I)}$  as the catalytically active metal species, giving exclusively the anti-Markovnikov product. Phosphine oxides or  $\beta$ -ketophosphine oxides can be prepared in one-pot by oxidation with molecular oxygen.

***Gold(I) Catalyzes the Intermolecular Hydroamination of Alkynes with Imines and Produces  $\alpha,\alpha',N$ -Triarylbis enamines: Studies on Their Use As Intermediates in Synthesis***

A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Cantín, A. Corma

*J. Org. Chem.* **2010**, 75 (22), 7769-7780

**Abstract:**  $\alpha,\alpha',N$ -Triarylbis enamines have been efficiently formed and isolated for the first time. The synthesis is based on an unprecedented gold(I)-catalyzed double intermolecular hydroamination between  $N$ -arylamines and aryl alkynes. This reaction constitutes a new example of the intriguing behavior of gold as catalyst in organic synthesis. The reactivity of these bis enamines for three different reactions, leading to potentially useful intermediates, is also shown. In particular, hindered azabicycles [3.2.0], which present excellent UVA and UVB absorption properties, are obtained by addition of triarylbis enamines to propiolates following an unexpected mechanism.

***Bifunctional solid catalysts para chemoselective hydrogenation-cyclisation-amination cascade reactions of relevance para the synthesis of pharmaceuticals***

A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Corma

*Tetrahedron* **2010**, 66 (41), 8203-8209

**Abstract:** The benzodiazepines olanzapine and clozapine are nowadays manufactured by a three-step process with a final yield below 50%. An approach to environmentally-friendly intensive processes consists in the development of multifunctional solid catalyst able to catalyze multistep reactions. Here, a bifunctional metal-acid solid catalyst has been prepared and is able to carry out hydrogenation-cyclization-amination reactions in a cascade process. The catalytic system is illustrated for the synthesis of these important

antipsychotics, being an alternative for the current industrial process that requires three steps batch reactions, using mineral acids and bases, and stoichiometric amounts of  $\text{SnCl}_2$ .

**Patentes enviadas durante la realización de la presente tesis**

*Preparación de agregados atómicos de oro en medio ácido y su aplicación en catálisis*

J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

Referencia solicitud P201231662

## Participaciones en congresos relacionadas con la presente memoria

### *Póster*

**Autores:** J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

**Título:** *Hidrotiolación Markovnikov de estirenos catalizada por hierro(III)*

**Congreso:** XXXIII Reunión Bienal de la RSEQ

**Lugar y fecha:** Valencia, 25-28 de Julio de 2011

### *Comunicación Oral*

**Autores:** J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

**Título:** *Hidratación regioselectiva de alquinos terminales e internos catalizada por bis(triflimida) de hierro(III)*

**Congreso:** Reunión de la Sociedad Española de Catálisis (SECAT'13)

**Lugar y fecha:** Sevilla, 26-28 de Junio de 2013

### *Comunicación Oral*

**Autores:** J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma

**Título:** *Triflimida de hierro(III) como un catalizador sustituto de oro(I) para reacciones de hidroadición sobre alquenos y alquinos*

**Congreso:** XXXIV Reunión Bienal de la RSEQ

**Lugar y fecha:** Santander, 15-18 de Septiembre de 2013

## Otras participaciones en congresos durante la realización de la presente tesis

### *Comunicación Oral*

**Autores:** A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino, A. Corma

**Título:** *One-pot syntheses of antipsychotics using bifunctional solid catalyst*

**Congreso:** 9<sup>th</sup> Congress on Catalysis Applied to Fine Chemicals

**Lugar y fecha:** Zaragoza, 13-16 de Septiembre de 2010

### *Póster*

**Autores:** A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marqués, P. Serna, S. I. Al-Resayes, A. Corma

**Título:** *Activación catalítica de enlaces C-H en propiolatos por nanoparticulas de oro*

**Congreso:** Reunión de la Sociedad Española de Catálisis (SECAT'13)

**Lugar y fecha:** Sevilla, 26-28 de Junio de 2013

### *Póster*

**Autores:** A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marqués, P. Serna, S. I. Al-Resayes, A. Corma

**Título:** *Activación catalítica de enlaces C-H en propiolatos por nanoparticulas de oro*

**Congreso:** XXXIV Reunión Bienal de la RSEQ

**Lugar y fecha:** Santander, 15-18 de Septiembre de 2013