

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**

**Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química  
(UPV-CSIC)**



**INSTITUTO DE  
TECNOLOGÍA  
QUÍMICA**



**CSIC**  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



**UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA**

**CLÚSTERES MOLECULARES DE ORO, PALADIO Y  
COBRE COMO CATALIZADORES DE REACCIONES  
ORGÁNICAS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Judit Oliver Meseguer**

Dirigida por:

**Prof. Avelino Corma Canós**

**Dr. Antonio Leyva Pérez**

València, Diciembre 2014



Dr. AVELINO CORMA CANÓS, Profesor de Investigación del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC), y Dr. ANTONIO LEYVA PÉREZ, Investigador Ramón y Cajal del Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC).

*CERTIFICAN:* Que la presente tesis doctoral, titulada: “**CLÚSTERES MOLECULARES DE ORO, PALADIO Y COBRE COMO CATALIZADORES DE REACCIONES ORGÁNICAS**”, ha sido desarrollada por JUDIT OLIVER MESEGUER, bajo su dirección, en el Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universitat Politècnica de València.

Dr. Avelino Corma Canós

Dr. Antonio Leyva Pérez



## *Agraïments*

*La realització d'una tesi doctoral suposa un gran sacrifici i esforç personal, però sempre han dit que càrrega a gust mai pesa, és per això que durant aquests 3 anys he gaudit com una xiqueta amb el seu "Quimicefa" deixant passar les hores sense adonar-me'n i descobrint que tot el que m'emporte d'aquest període són bons moments i riures, sobretot molts riures.*

*Però tot això no haguera pogut vore la llum sense tots vosaltres, per això espere amb aquestes paraules poder agrair-vos tot el que heu fet per mi.*

*En primer lloc, agrair a la direcció i la gerència de l'Institut Universitari Mixte de Tecnologia Química (ITQ), l'oportunitat que m'han oferit. Han posat a la meua disposició tots els mitjos i instal·lacions perquè puga desenvolupar-me com investigadora.*

*Gràcies als directors d'aquesta tesi, Avelino Corma i Antonio Leyva, per haver-me donat l'oportunitat de poder treballar colze a colze amb vosaltres. El que he pogut aprendre aquest temps amb vosaltres no ve ni en tots els llibres del món.*

*A més dels directors de tesi, he tingut l'oportunitat de poder fer enriquidores col·laboracions per a realitzar aquesta tesi. Gràcies a Irene (espero poder seguir trabajando contigo, sino siempre nos quedarán como excusa los bocadillos y las pizzas para vernos), José Ramón, Paula, Clàudia, Saray, Lichen, Patricia Concepción, Antonio Doménech i Rafael Gavara, sense vosaltres aquest treball no haguera pogut ser possible.*

*Antonio, has aconseguit formar un grup amb gent excel·lent i on es treballa molt a gust. Em portares al laboratori amb Paula, a la que sempre li he dit*

*que el millor que et pot passar quan aplegues nova a un lloc és conèixer-la, et fa sentir com a casa des del primer minut, i començant amb la química de l'or amb José Ramón, del que vaig poder aprendre molt. No es podia demanar més, però aplegaren els xiquets, Clàudia i Miguel, sou molt grans, no canvieu mai.*

*Durant aquest temps he estat treballant al laboratori compartint un fum d'hores i pocs metres quadrats amb companys que s'han convertit en grans amics. Paula, Guillermo, Nacho. Pense en les converses, algunes d'elles tan absurdes però necessàries i d'altres de les que et canvien la vida, que se'm dibuixa un somriure en la cara de la sort que he tingut d'estar amb vosaltres.*

*Però a part de treballar, també he tingut moments de descans, esmorçar, dinant damunt de cartrons a l'herba, converses de corredors, davant del croma, deixant mostres per a caracteritzar... Fins i tot per fer deport, i això que no m'agradava, compartits amb gent meravellosa: Paula Miró (i futura família), Rebeca, Faber, Larisha, Jose Miguel, Bea, Pilar, Maria, Ceci, Ana, Abde, Iván, Amparo, Victoria, Javi, Juan, els MOF Fran i Víctor, Karen, Alberto, Manolo, Lina, Raquel Martínez (con la que tengo la certeza que volveré a coincidir en el futuro), Laura, Amada, Belén, Estrella, Susana, Marvin, Saray, Andrea, Eva, Alejandro Prieto, Vicent (4tonda), Ángel, Vicky, Isabel, Marta Feliz, Jose Miguel Salas, Eli... I també els que ja no esteu per ací, Edurne, Maïke, Sonia, Sara, Fran, Giacomo, Pinazo, Pedro... Allà on vos guie la ciència heu de saber que al meu cor sempre tindreu un lloquet.*

*L'aventura de la química va començar a la universitat amb les meues "quimicuxes", Almu, Maria, Andrea, Amparo i Aloma. A pesar de la*

*distància i de no poder fer molta vida social, m'alegra que avui en dia seguim en contacte.*

*Però als que allò que faig vos sona una mica estrany, sapieu que aquest treball també ha sigut possible gràcies a vosaltres. M'heu donat moments de respir i poder desconnectar per a arrancar amb més gana. Gràcies Vicky, Anna, Mari, Bego, Marian, Ali, Noe, Carla, les Tereses, Ana, Vero, Patri, Desi, Auro, Majo, les Laures, Alejandra, Aarón, Luís, Benja, Alfonso, Leo, Carrillo i Mari, Andrés i Maria, Luís i Estela. També vull agrair a Mara i Pascual (i a Sara, per suposat) tots els seus consells des de la veu de l'experiència en "açò" de la tesi, sempre pendents de què les coses anaren bé i compartint les alegries del treball.*

*I per últim, els pilars fonamentals d'aquesta tesi, eixa extensa i meravellosa família a la qual cada dia done gràcies de pertànyer amb els seus dinars de diumenges i paelles per poder canviar d'aires. Per eixos pares que han sacrificat la seua vida i el seu temps lliure perquè a les meues germanes i a mi no ens faltara mai res. Per fer-me costat i donar-me ànims perquè no em donara mai per vençuda, perquè els 4 sou un exemple a seguir, sols em ve al cap dir-vos gràcies. Inés i Ana, gràcies a vosaltres tinc dos cunyats als quals sempre he considerat com a germans i una quadrilla de nebots que són l'alegria més gran de la casa. Gràcies també a vosaltres, aquesta tesi és també treball vostre.*

*Si aquest treball poguera portar 2 noms l'altre seria el teu, Ximo. Hem compartit ja mitja vida, i el que ens queda. Sempre estàs al meu costat fent-me vore la part positiva quan jo ho veig tot negre, cel·lebrant les alegries que de tant en tant ens dóna la investigació, i a més, deixant-ho tot de banda per a acompanyar-me en la nova aventura del post doc. Cada*

*pas que donem el fem pensant l'un amb l'altre, t'estime i no hi ha paraules per a descriure tot el que sent per tu.*

*A tots vosaltres, gràcies.*

*Judit*

*Experiment is the only means of knowledge at our disposal. Everything else  
is poetry, imagination.*

*Max Planck*



# ABREVIATURAS



<b>acac</b>	Acetilacetato
<b>AcOEt</b>	acetato de etilo
<b>amb.</b>	ambiente
<b>anh.</b>	anhidro
<b>c</b>	cuadruplete
<b>CG</b>	cromatografía de gases
<b>CG-MS</b>	cromatografía de gases-masas
<b>d (en IR)</b>	débil
<b>d (en RMN)</b>	doblete
<b>DCM</b>	diclorometano
<b>DFT</b>	<i>Density Functional Theory</i>
<b>DLS</b>	<i>Dinamic Light Scattering</i>
<b>DMF</b>	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
<b>eq.</b>	equivalente
<b>ESI</b>	<i>ElectroSpray Ionization</i>
<b>HMPA</b>	ácido hexametilfosforamídico
<b>HNTf<sub>2</sub></b>	ácido triflimídico
<b>HOMO</b>	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
<b>HOTf</b>	ácido trifílico
<b>HRTEM</b>	<i>High Resolution Transmission Electron Microscopy</i>
<b>HSbF<sub>6</sub></b>	ácido hexafluoroantimónico
<b>i</b>	intensa
<b>ICP-AES</b>	<i>Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectroscopy</i>
<b>IMes</b>	<i>N,N'</i> -dimesitil-imidazol-2-ilideno
<b>IPr</b>	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazol-2-ilideno
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>J</b>	Constante de acoplamiento constante en RMN (expresada en hercios)

<b>LUMO</b>	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
<b>m (en IR)</b>	media
<b>m (en RMN)</b>	multiplete
<b>MALDI-TOF</b>	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization mass spectroscopy with Time Of Flight detector</i>
<b>mi</b>	muy intensa
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimida
<b>NMP</b>	<i>N</i> -metilpirrolidina
<b>NMS</b>	<i>N</i> -metilsuccinimida
<b>PAMAM</b>	poliamidoamina
<b>ppm</b>	partes por millón
<b>ppb</b>	partes por billón
<b>PVP</b>	polivinilpirrolidona
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>s</b>	singulete
<b>sa</b>	singulete ancho
<b>salen</b>	<i>N,N</i> -bis(saliciliden)etilendiamina
<b>sext</b>	sextuplete
<b>t</b>	tiempo
<b>TEM</b>	<i>Transmission Electron Microscopy</i>
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>TMS</b>	trimetilsilano
<b>TOF</b>	<i>Turnover Frequency</i>
<b>TON</b>	<i>Turnover Number</i>
<b>TsCl</b>	cloruro de tosilo
<b>UV-Vis</b>	Ultravioleta-visible
<b>δ (ppm)</b>	desplazamiento químico (expresado en partes por millón)
<b>μ (cm<sup>-1</sup>)</b>	desplazamiento químico (expresado en cm <sup>-1</sup> )

# ÍNDICE



CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 El mundo nano .....	3
1.1.1. Historia y proyección de la nanotecnología .....	3
1.1.2. Diferencias entre nanopartículas y clústeres subnanométricos.....	6
1.1.3. El modelo de Jellium .....	9
1.2 Síntesis de nanopartículas y clústeres atómicos metálicos: analogías y diferencias.....	12
1.3 Caracterización de clústeres.....	14
1.3.1 Espectroscopía óptica de absorbancia y fluorescencia .	14
1.3.1.1 Absorbancia.....	15
1.3.1.2 Fluorescencia .....	16
1.3.2 Espectroscopía de masas.....	17
1.4 Clústeres y catálisis .....	20
 CAPÍTULO 2. OBJETIVOS .....	 21
 CAPÍTULO 3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	 25
3.1 General .....	27
3.2 Procedimientos experimentales y caracterización de los compuestos obtenidos.....	29
3.2.1 Síntesis y caracterización del intermedio <b>4</b> .....	29
3.2.2 Síntesis y caracterización de β-cetoésteres .....	29
3.2.3 Reacción de bromación de arenos .....	30
3.2.4 Síntesis de fenoles.....	36
3.2.5 ω-Bromación de alquinos.....	38
3.2.6 Reacción de Conia-Ene .....	39
3.2.7 Hidratación (no asistida) de alquinos.....	41
3.2.8 Síntesis de precursores de clústeres de Pd .....	41
3.2.9 Síntesis de clústeres de Pd <sub>3,4</sub> .....	42
3.2.10 Procedimiento experimental para la reacción de Heck ..	42
3.2.11 Procedimiento experimental para la reacción de Sonogashira.....	42
3.2.12 Procedimiento experimental para la reacción de Suzuki	43
3.2.13 Procedimiento experimental para la reacción de Stille ..	43
3.2.14 Procedimientos experimentales con cobre .....	44
3.2.15 Procedimiento experimental para la reacción “click”.....	53
3.2.16 Reacción de oxidación de tiofenol.....	53
 CAPÍTULO 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE ORO COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS.....	 55
4.1 Introducción.....	57
4.1.1 Características del oro .....	57

4.1.2	Antecedentes históricos del oro en catálisis .....	58
4.1.3	Los clústeres de oro .....	59
4.2	Discusión de resultados.....	62
4.2.1	Elucidación de la especie catalíticamente activa de oro en la hidratación de ésteres propargílicos.....	62
4.2.2	Generalización de la reacción .....	72
4.2.3	Estudio del mecanismo de la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres.....	74
4.2.4	Clústeres de oro de diferente tamaño catalizan la bromación de arenos.....	77
4.3	Conclusiones.....	82
CAPÍTULO 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE ORO A PARTIR DE COMPLEJOS DE ORO .....		83
5.1	General .....	85
5.1.1	Antecedentes .....	85
5.2	Discusión de resultados.....	87
5.3	Conclusiones.....	98
CAPÍTULO 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE ORO EN DISOLUCIÓN.....		99
6.1	Introducción.....	101
6.2	Discusión de resultados.....	102
6.2.1	Síntesis de fenoles.....	102
6.2.2	$\omega$ -Bromación de alquinos.....	106
6.2.3	Reacción de Conia-Ene .....	113
6.2.4	Hidratación (no asistida) de alquinos.....	117
6.3	Conclusiones.....	120
CAPÍTULO 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE PALADIO COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS CARBONO-CARBONO.....		121
7.1	Introducción.....	123
7.1.1	Características del paladio .....	123
7.1.2	El paladio en catálisis.....	124
7.1.3	Introducción a los clústeres de paladio.....	127
7.2	Discusión de resultados.....	128
7.2.1	Clústeres de paladio como especies activas en las reacciones de acoplamiento.....	128
7.2.2	Observación de periodo de inducción y caracterización de clústeres.....	129

7.2.3	Generalización del uso de clústeres de Pd en reacciones de acoplamiento C-C.....	134
7.2.4	Formación y estabilidad de los clústeres de paladio en disolución.....	138
7.3	Conclusiones.....	143

## CAPÍTULO 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE COBRE COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS CARBONO-HETEROÁTOMO..... 145

8.1	Introducción.....	147
8.1.1	Características del cobre.....	147
8.1.2	El cobre en catálisis. Reacciones de acoplamiento. ....	148
8.1.3	Introducción a los clústeres de cobre .....	150
8.2	Discusión de resultados.....	152
8.2.1	Clústeres de Cu como especies activas en las reacciones de acoplamiento carbono-nitrógeno .....	152
8.2.2	Observación de periodo de inducción y detección de clústeres en disolución.....	153
8.2.3	Mecanismo de formación de especies catalíticamente activas de cobre.....	156
8.2.4	Cálculo de formación de especies activas a partir de CuI . .....	161
8.2.5	Generalización del uso de clústeres de Cu en reacciones de acoplamiento Carbono-Heteroátomo.....	162
8.3	Conclusiones.....	165

## CAPÍTULO 9. COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE CLÚSTERES DE ORO, PALADIO Y COBRE ..... 167

9.1	Introducción.....	169
9.1.1	Comportamiento catalítico de los clústeres metálicos de Au, Pd y Cu.....	169
9.2	Discusión de resultados.....	170
9.2.1	Clústeres metálicos de Au, Pd y Cu como catalizadores en la hidratación de alquinos (ácidos de Lewis) .....	170
9.2.2	Clústeres metálicos de Au, Pd y Cu como catalizadores en oxidación de tioles (radicalaria) .....	171
9.2.3	Clústeres metálicos de Au, Pd y Cu como catalizadores en la adición oxidativa a haloarenos (red-ox) .....	172
9.3	Conclusiones.....	174

## CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES..... 175

CAPÍTULO 11. BIBLIOGRAFÍA .....	179
RESÚMENES DE LA TESIS.....	189
PUBLICACIONES.....	195

# **CAPITULO 1**

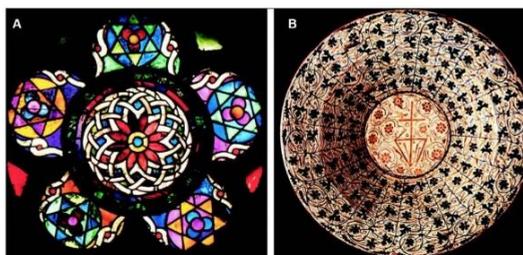
## **INTRODUCCIÓN**



## 1.1. EL MUNDO NANO

### 1.1.1. HISTORIA Y PROYECCIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA

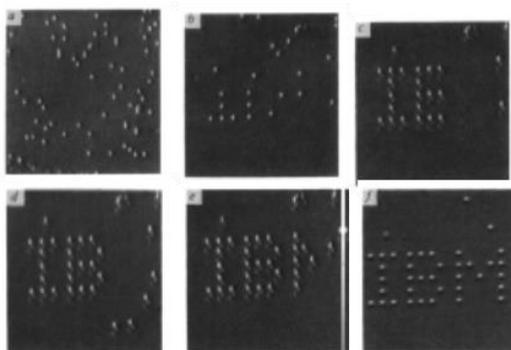
El prefijo *nano* da nombre a una disciplina que puede ser considerada el signo científico de nuestro tiempo, la nanotecnología, aunque ésta no es una novedad para la humanidad. En la Edad Media ya se utilizaban disoluciones de nanopartículas de oro, con supuestos poderes curativos para varias enfermedades, como la disentería, epilepsia y tumores, tal y como se muestra en el primer libro sobre oro coloidal publicado por el filósofo y médico doctor Francisci Antonii en 1618.<sup>1</sup> Además, los artesanos medievales tenían sus propios procedimientos, celosamente guardados, para hacer crecer nanopartículas hasta conseguir el tamaño deseado durante la fabricación de vidrios de colores y esmaltes (Figura 1.1). Si retrocedemos más en la historia, es posible encontrar nanopartículas durante la extracción de oro que empezó en el V milenio a. C. cerca de Varna (Bulgaria) y alcanzó las 10 toneladas por año en Egipto alrededor del 1200-1300 a. C.<sup>2</sup>



**Figura 1.1.** A) Las vidrieras con nanopartículas de oro del Monasterio de Santes Creus, ejemplo de vidriería cisterciense en Cataluña, datan del siglo XIII. B) Cerámica de Manises, alrededor del siglo XI. El reflejo metálico y la iridiscencia se conseguían con procedimientos análogos a los utilizados actualmente para fabricar películas metálicas de nanómetros de espesor.<sup>3</sup>

## 1. INTRODUCCIÓN

Por tanto, el descubrimiento de las nanopartículas no es ninguna novedad en nuestro tiempo sino que lo novedoso fue darse cuenta de que estaban ahí. Ya en 1857 Faraday utilizó por primera vez el término nanopartícula<sup>4</sup> y hubo que esperar un siglo para el pleno desarrollo de la nanotecnología tras la invención de instrumentos que nos permiten ver a escala nanométrica, como los microscopios de efecto túnel (STM, en sus siglas en inglés, *Scanning Tunneling Microscope*), desarrollado por Gerd Binnig y Heinrich Rörher en 1982 (premios Nobel en 1986)<sup>5</sup> y el microscopio de fuerzas atómicas (AFM, en sus siglas en inglés, *Atomic Force Microscope*), desarrollado por el mismo Binnig junto con Christoph Gerber y Calvin Quate en 1987.<sup>6</sup> Dos años más tarde, Don Eigler y Erhard Schweizer escribieron “IBM” (las siglas de la empresa en la que trabajaban) manipulando 35 átomos de xenón sobre una superficie de níquel (ver Figura 1.2), demostrando la posibilidad de transportar átomos en una superficie situando la punta del STM cerca de un átomo, y poder construir distintas estructuras a nivel atómico.<sup>7</sup>



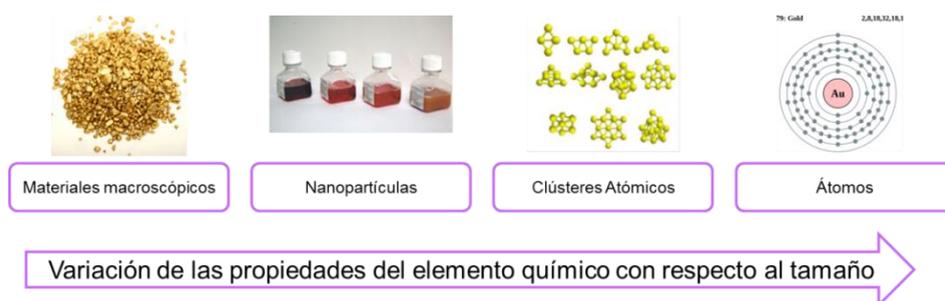
**Figura 1.2.** Secuencia de imágenes de STM durante la “escritura” con átomos de xenón sobre una superficie de níquel (110). Cada letra mide 50 Å.

La manipulación de la materia a nivel nanoscópico ha permitido avances en ingeniería de tejidos; nuevos sistemas para el tratamiento de aguas; en informática, tanto en el almacenamiento como en la velocidad de

## 1. INTRODUCCIÓN

transferencia de información; en el desarrollo de nuevos materiales mejorados para la construcción; en las industrias de consumo y alimentación; en la fabricación de tejidos y materiales inteligentes; en el campo de los cosméticos; en la agricultura; en medicina, en el desarrollo de nanotransportadores, que permiten dirigir un fármaco determinado a la zona afectada de una forma localizada sin afectar de forma apreciable a ningún órgano adyacente, o en etapas de diagnóstico; y, por último, por lo que concierne a esta tesis, en el campo de los catalizadores.

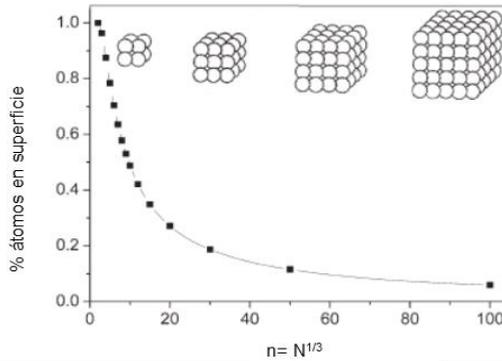
El auge de la nanotecnología se debe a las diferentes propiedades que presentan los materiales nanoparticulados frente a los macroscópicos y los átomos. En este sentido, se debe establecer otra división: las nanopartículas (desde 1 nm hasta 100 nm de tamaño) y los clústeres atómicos (con tamaños inferiores al nanómetro) (ver Figura 1.3).



**Figura 1.3.** Esquema de la variación de las propiedades del elemento químico con respecto al tamaño utilizando como ejemplo el oro.

El reducido tamaño de las nanopartículas y de los clústeres otorga a estos materiales una elevada relación superficie-volumen no presente en el material masivo. La fracción de átomos en superficie es proporcional a esta relación superficie-volumen e inversamente proporcional al radio de la partícula, lo que hace que sea inversamente proporcional a  $N^{1/3}$  para nanocubos (siendo  $N$  el número de átomos de la partícula) (Figura 1.4).<sup>8</sup> Es decir, a menor tamaño, mayor número de átomos expuestos.

## 1. INTRODUCCIÓN



**Figura 1.4.** Descenso del número de átomos en superficie a medida que aumenta el número de átomos en el clúster con forma cúbica.

### 1.1.2. DIFERENCIAS ENTRE NANOPARTÍCULAS Y CLÚSTERES SUBNANOMÉTRICOS

Se considera una *nanopartícula* a cualquier partícula cuyas dimensiones se encuentren en la nanoescala ( $1-10^3$  nm). Las propiedades de estas nanopartículas dependen fundamentalmente de su relación superficie/volumen. En el caso de nanopartículas de átomos metálicos, su característica más importante es la presencia de plasmón. Estrictamente hablando, los plasmones “bulk” (o masivos) son ondas cuantizadas de una colección de electrones móviles que son producidas cuando una gran cantidad de estos electrones son perturbados por luz incidente, variando sus posiciones de equilibrio y vibrando a una frecuencia característica dada. En términos sencillos, el plasmón consiste en una oscilación colectiva de los electrones de conducción al ser iluminados con luz de longitud de onda apropiada, de manera que el campo eléctrico se concentra en el entorno la nanopartícula, amplificándose varios órdenes de magnitud. Debido a la naturaleza de los metales, el interior de estos viene a ser en muchos casos y con gran aproximación un “plasma sólido” en el que los átomos pueden ser considerados como puntos fijos con carga

## 1. INTRODUCCIÓN

positiva neta mientras que una “sopa de electrones libres” lo baña todo. Es este efecto el que confiere los típicos colores vistosos de las nanopartículas.

El término *clúster* fue usado por primera vez por Cotton para designar compuestos con enlaces metal-metal y con un número suficiente de átomos para definir una estructura poliédrica en tres dimensiones (menos de 100 átomos).<sup>9</sup> Por tanto, un clúster atómico consiste en agrupaciones de átomos con composiciones bien definidas y que cuentan con tan solo unas pocas estructuras geométricas estables, lo que supone un distanciamiento de las propiedades de las nanopartículas y una mayor similitud con las moléculas. Después de los átomos, los clústeres atómicos constituyen las estructuras más elementales de la naturaleza y se caracterizan porque su tamaño es comparable a la longitud de onda de Fermi del electrón, lo que los convierte en estructuras puente entre las moléculas y las nanopartículas con propiedades que difieren de estos dos regímenes.

Dentro de los clústeres se puede hacer a la vez otra división. Por una parte tenemos los clústeres grandes, entre 20 y 100 átomos, que en general tienen una capa protectora de ligandos fuertes como fosfinas o tioles para estabilizarlos, mientras que, por otra parte, tenemos los clústeres pequeños, de entre 2 y 20 átomos, que no necesitan obligatoriamente ligandos estabilizadores fuertes y que tienen todos sus átomos en la superficie. Ambos tipos de clústeres presentan niveles de energía discretos y un *band-gap*<sup>1</sup> que aumenta al disminuir el tamaño. Sin embargo, existe una clara diferencia entre los clústeres grandes y pequeños. Mientras que los clústeres grandes muestran un decrecimiento continuo de la banda de absorción con pequeños hombros similares a la absorción que presentan

---

<sup>1</sup> Banda de energía que consiste en la diferencia de energía entre la parte superior de la banda de valencia y la parte inferior de la banda de conducción.

## 1. INTRODUCCIÓN

los semiconductores, los clústeres pequeños presentan bandas de absorción bien definidas, indicando un comportamiento tipo molecular.

Las nanopartículas metálicas típicas presentan una dependencia poco acusada respecto al tamaño hasta que alcanzan el tamaño de la longitud de onda de Fermi de un electrón ( $\approx 0.52$  nm para el caso del oro) donde las propiedades del clúster metálico resultan ser muy diferentes de las que se esperarían tan sólo debido a su alta relación superficie/volumen y se asemejan más a las encontradas en las moléculas. En estas especies los efectos cuánticos son los responsables de sus propiedades químicas, ópticas y electrónicas como por ejemplo, magnetismo, fotoluminiscencia y actividades foto y electrocatalíticas. Estos efectos cuánticos se manifiestan por la desaparición de la banda plasmónica superficial, típica, como hemos mencionado, de los vistosos colores que presentan las nanopartículas. Esta desaparición indica que los electrones en el clúster están ahora “enlazados” como una molécula. Otra propiedad muy interesante que se deriva de este comportamiento electrónico diferenciado es la fluorescencia. Son muchos los ejemplos publicados hasta el momento de clústeres fluorescentes con diferentes longitudes de onda de emisión y excitación.<sup>10-</sup>

<sup>14</sup> Esto los hace potenciales marcadores en biotecnología con ventajas adicionales sobre los *quantum dots* de semiconductores clásicos como, por ejemplo CdSe/ZnS, que contienen metales tóxicos, y sobre los marcadores fluorescentes orgánicos con mayor *photobleaching* y menor modulación de sus longitudes de onda de excitación y emisión.

Otra diferencia importante de los clústeres frente a las nanopartículas es que la presencia o ausencia de un sólo átomo puede producir un cambio muy apreciable en las propiedades del clúster. Por ejemplo, cuando se investigaron las propiedades de los clústeres en fase gaseosa, se observó que ciertos clústeres son más estables que otros tras la ganancia de un átomo,<sup>15</sup> correspondiendo esta estabilidad (por ejemplo, para el oro,  $Au_n$

## 1. INTRODUCCIÓN

con  $n= 7, 13, 23, 55$ , etc.) con la evolución electrónica que lleva a capas cerradas, conociéndose a estos números como “números mágicos”.

### 1.1.3. EL MODELO DE JELLIUM

Las técnicas de espectroscopía atómica resultan indispensables para la elucidación de las estructuras electrónicas de átomos y moléculas. En este sentido, parece lógico pensar que estas también pueden ser útiles para el caso de nanopartículas y clústeres atómicos.

En el caso de nanopartículas de metales de transición hay que tener en cuenta la dispersión de luz causada por las transiciones interbanda de los electrones en los orbitales  $d$ . Estas transiciones son las responsables de las bandas plasmónicas y, por ejemplo, en el caso del oro se encuentran en la zona del espectro visible.

Debido a las dificultades en la realización de cálculos precisos para la elucidación de la estructura electrónica de los clústeres metálicos (sobre todo si estos se encuentran en disolución y rodeados de ligandos) es necesario el uso de modelos. En el caso de los clústeres atómicos metálicos, el modelo más usado es el Modelo de Jellium.<sup>16</sup> En este modelo, desarrollado inicialmente para clústeres en fase gas, el clúster se reemplaza por una estructura electrónica en capas, consistente en un “Jellium” esférico (UEG -*Uniform Electron Gas*- o HEG -*Homogeneous Electron Gas*- por sus siglas en inglés) cargado positivamente y rodeado de electrones de valencia. Se considera que los electrones se mueven en un potencial de campo medio ocupando, de acuerdo con el principio de Aufbau, niveles de energía. Este modelo representa una buena aproximación ya que preserva la mayor parte de las características fisicoquímicas de los clústeres. La energía total, como función del tamaño del clúster, calculada mediante esta aproximación presenta

## 1. INTRODUCCIÓN

discontinuidades asociadas a los niveles electrónicos llenos y que se corresponden con los clústeres más estables que poseen un número de átomos “mágico” (8, 18, 20, 34, 40, 58, 92, 138, etc. para metales alcalinos o que aporten un electrón a la capa de valencia como la del oro, la plata, etc.).

En los últimos años se han llevado a cabo estudios teóricos mediante la teoría del funcional de la densidad (*DFT*, del inglés *Density Functional Theory*) para determinar las estructuras geométricas de clústeres metálicos, así como también sus densidades de estados electrónicos.<sup>17</sup> Se ha observado que, por lo general, los resultados obtenidos concuerdan con los datos experimentales y con las aproximaciones utilizadas en el Modelo del Jellium. De estos estudios se deduce que, por una parte, existe una oscilación en la estabilidad y las propiedades electrónicas de los clústeres en función del número de átomos; siendo más estables en estado neutro los números pares y en estado iónico los impares.

Por todo ésto, el Modelo del Jellium proporciona una buena aproximación del comportamiento electrónico de los clústeres, describiendo adecuadamente la dependencia de la energía de fotoemisión con el número de átomos del clúster según la ecuación 1,

$$E = \frac{E_F}{N^{1/3}} \quad (1)$$

donde  $N$  es el número de átomos del clúster,  $E_F$  la energía de Fermi del metal (5.35 eV en el caso del oro) y  $E$  la energía del “band-gap”, o banda de energía prohibida, que se puede aproximar a la banda de emisión en experimentos de fotoluminiscencia. Con esta sencilla fórmula se está en condiciones de calcular el número de átomos del clúster a partir de su espectro de fotoluminiscencia. Si se quiere utilizar el máximo del espectro

## 1. INTRODUCCIÓN

---

de absorción del clúster (o la longitud de onda a partir de la cual comienza la absorción del clúster, según el caso) para dicho cálculo, es necesario tener en cuenta entonces el desplazamiento de Stokes.

## 1.2. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y CLÚSTERES ATÓMICOS METÁLICOS: ANALOGÍAS Y DIFERENCIAS

De forma similar a la síntesis de nanopartículas, existen dos aproximaciones para la síntesis de clústeres: *top-down* o descendente y *bottom-up* o ascendente (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Aproximaciones descendente (*top-down*) y ascendente (*bottom-up*) para la síntesis de clústeres atómicos metálicos.

En las síntesis *top-down* los clústeres atómicos se sintetizan a partir de precursores de mayor tamaño, como nanopartículas o directamente del oro metálico. La técnica más comúnmente utilizada en este método es el *etching* de nanopartículas gracias a la capacidad de algunos ligandos, como los tioles, que, o bien van disgregando átomos de la superficie de las nanopartículas, o bien la rompen en fragmentos de menor tamaño. Este método permite obtener clústeres estables caracterizados por el *magic number* de capas cerradas. Un ejemplo de este método es el *etching* de nanopartículas protegidas con ácido mercaptosuccínico con un exceso de glutatión para sintetizar clústeres de oro de pequeño tamaño con propiedades fotoluminiscentes.<sup>18</sup> Con este método, se han conseguido preparar clústeres de 8 y 25 átomos a partir de nanopartículas de 4-5 nm en función del pH. En un medio ácido, pH = 3, se obtienen clústeres de 25 átomos y en un medio neutro ligeramente básico, pH = 7-8, se obtienen clústeres de 8 átomos. Además de los ligandos tiolados, también se pueden utilizar polímeros multivalentes coordinados, como la

## 1. INTRODUCCIÓN

polietilenimina, lo que permite obtener clústeres de oro con muy buenas propiedades fluorescentes y solubles en agua.

En las aproximaciones *bottom up* los clústeres se sintetizan en disolución a partir de átomos o iones, e incluye la reducción de sales metálicas en presencia de ligandos<sup>12,13</sup> o por encapsulación,<sup>19</sup> métodos electroquímicos<sup>14</sup> o bien mediante el control cinético utilizando microemulsiones.<sup>20</sup>

Mientras que en la síntesis de clústeres de mayor tamaño se utiliza una gran variedad de ligandos protectores fuertes que controlan factores clave como el crecimiento y la estabilidad, en el caso de clústeres pequeños es importante el control cinético de la reacción, basado en el uso de reductores suaves o concentraciones bajas.

En el caso de la síntesis de nanopartículas es importante la nucleación y el crecimiento siendo estables los núcleos formados durante los primeros pasos de una reacción química solamente a partir de un tamaño determinado llamado núcleo crítico. Las agrupaciones con un tamaño menor al núcleo crítico se disuelven espontáneamente por la elevada presión de Laplace y los núcleos mayores continúan creciendo para reducir la energía superficial hasta que el crecimiento se detiene por la acción de ligandos protectores u otras estructuras. Sin embargo, estos mecanismos no actúan en el caso de la síntesis de clústeres de poca atomicidad, ya que estos pueden ser especialmente estables debido a su estructura electrónica y geométrica. En estos casos no es posible aplicar los argumentos macroscópicos, expuestos en la teoría de nucleación y crecimiento. De hecho, Rodríguez-Sánchez y col. encontraron evidencias de la presencia de clústeres de plata de tamaño inferior a 10 átomos (como por ejemplo  $\text{Ag}_4^{2+}$ ) durante todo el proceso de síntesis electroquímica de nanopartículas de plata, permaneciendo estables en la disolución en presencia de nanopartículas y de iones.<sup>21</sup>

### 1.3. CARACTERIZACIÓN DE CLÚSTERES

Las técnicas principales para determinar el tamaño de un clúster son espectroscopías ópticas y de masas. Aunque la bibliografía es poco específica al respecto, la mayoría de autores coinciden en que las ópticas (*in situ*) son más fiables que las másicas (*ex situ*), aunque ambas son complementarias y necesarias para la mejor caracterización del clúster.

#### 1.3.1. ESPECTROSCOPIA ÓPTICA DE ABSORCIÓN Y FLUORESCENCIA

Tal y como se ha comentado en la sección anterior, la luminiscencia es una de las propiedades más importantes de los clústeres metálicos. Numerosos trabajos realizados durante los últimos años han demostrado que la fotoluminiscencia puede asignarse a las transiciones electrónicas entre el orbital ocupado más alto y el orbital desocupado más bajo (HOMO y LUMO respectivamente).<sup>22,23</sup> En 1969 A. Mooradian realizó la primera fotoluminiscencia de un metal noble,<sup>24</sup> en la que observó emisión en el visible de films de oro y cobre con una eficiencia cuántica de aproximadamente  $10^{-10}$ . Posteriormente, en el laboratorio de Dickson<sup>12</sup> se estudiaron las propiedades fluorescentes de los *quantum dots* de oro en función del tamaño, encontrando que la excitación y emisión de bandas se mueve a longitudes de ondas más bajas cuando disminuye el tamaño del clúster.

Las dos técnicas ópticas más utilizadas en la caracterización de clústeres atómicos metálicos son la absorción y la fluorescencia.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.3.1.1. ABSORBANCIA

La espectroscopía de absorción molecular se basa en la medida de la transmitancia o de la absorbancia de disoluciones que se encuentren en cubetas transparentes que tienen un camino óptico. Siempre y cuando la absorbancia se encuentre entre 0 y 1, ésta se puede relacionar directamente con la concentración del analito absorbente según la Ley de Lambert-Beer:

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P} = \epsilon bc \quad (2)$$

siendo  $A$  la absorbancia de la disolución,  $\epsilon$  la absorptividad molar (característica de la especie),  $b$  la longitud de la trayectoria de la radiación en el medio absorbente y  $c$  la concentración de las especies absorbentes. Esta técnica está basada en la interacción de la radiación con la materia. Cuando una molécula absorbe un fotón, su energía aumenta desde un estado de mínima energía (estado fundamental) hacia un estado excitado. Si una molécula emite un fotón su energía disminuye. Cuando la radiación tiene energías que caen en el visible y en el UV, pueden hacer que los electrones de ciertas moléculas y átomos pasen a orbitales electrónicos de mayor energía. Para las moléculas, estas transiciones resultan en bandas de absorción muy estrechas localizadas en longitudes de onda específicas correspondientes a la diferencia en niveles de energía de las especies que absorben. Lo mismo ocurre en clústeres, de manera que encontramos bandas de absorción bien definidas en función de la naturaleza del clúster. Debido a que la absorción de resonancia de plasma de las dispersiones coloidales de las nanopartículas metálicas suele encontrarse en la región del visible, esta técnica resulta muy útil para determinar la presencia conjunta de clústeres y nanopartículas en disolución. Además, existe una

## 1. INTRODUCCIÓN

importante diferencia no sólo entre clústeres y nanopartículas, sino también entre los distintos tamaños de clústeres. Mientras que los clústeres de mayor atomicidad muestran un continuo aumento de la absorbancia, con pequeños hombros similar a los materiales semiconductores, a medida que decrece la longitud de onda, los clústeres de baja atomicidad presentan bandas bien definidas, recordando este comportamiento al de los átomos y las moléculas.

Todo esto hace que la espectroscopía de absorción se considera la principal técnica de caracterización de los clústeres metálicos ya que la síntesis de clústeres metálicos se puede monitorizar por la apariencia característica de la señal de absorción.

### 1.3.1.2. FLUORESCENCIA

La fotoluminiscencia ocurre cuando una especie química excitada electrónicamente pierde su energía de forma parcial o total a través de la emisión de fotones. Los fenómenos luminiscentes más conocidos son la fluorescencia y la fosforescencia, y se distinguen por los estados excitados desde donde se produce la desactivación al estado fundamental.

Debido a que la fluorescencia es una técnica con una elevada sensibilidad (con límites de detección de hasta tres órdenes de magnitud inferiores a los de la técnica de absorción) resulta especialmente útil en nanotecnología cuando las concentraciones de los analitos son extremadamente bajas.

Los clústeres metálicos muestran luminiscencia en el rango de UV-visible a IR cercano en función del tamaño del clúster. El rendimiento cuántico de los clústeres varía desde  $10^{-3}$  hasta  $7 \cdot 10^{-1}$ . Los clústeres de pequeña atomicidad emiten a longitudes de onda cortas, mientras que los clústeres de mayor atomicidad emiten a mayor longitud de onda con un rendimiento

## 1. INTRODUCCIÓN

cuántico menor. El fenómeno de emisión se debe a la transición energética entre los orbitales HOMO y LUMO, por lo tanto, a medida que el tamaño del clúster disminuye, el espacio entre los orbitales aumenta, por lo que los clústeres metálicos de baja atomicidad emiten luz en el rango del azul en comparación con sus análogos de mayor tamaño. Por el contrario, en el caso de las nanopartículas, no existen HOMO y LUMO definidos, por lo que las nanopartículas no muestran fluorescencia.

### 1.3.2. ESPECTROSCOPÍA DE MASAS

La espectroscopía de masas está basada en la obtención de iones a partir de moléculas en fase gaseosa; una vez obtenidos estos iones se separan de acuerdo con su masa y su carga y, finalmente, se detectan por medio de un dispositivo adecuado. Por tanto, en un espectro de masas se representa de forma bidimensional un parámetro relacionado con la abundancia de los diferentes tipos de iones en función de la relación masa/carga de cada uno de ellos.

Debido a que la espectroscopía de masas es una de las técnicas más usadas en el análisis cualitativo de moléculas orgánicas por su alta especificidad, selectividad y límite de detección, en los últimos años se ha empezado a usar también en ciencia de materiales para el análisis e identificación de nanopartículas y clústeres de distintos tipos.

Desde que en 1987, Pignolet y col.<sup>25</sup> usaron por primera vez la espectrometría de masas para identificar clústeres metálicos, numerosos grupos de investigación han ido mejorándola <sup>26,27</sup> hasta utilizar la ionización por electrospray (ESI, por sus siglas en inglés *ElectroSpray Ionization*)<sup>28</sup> para poder identificar y caracterizar clústeres metálicos con mayor precisión.

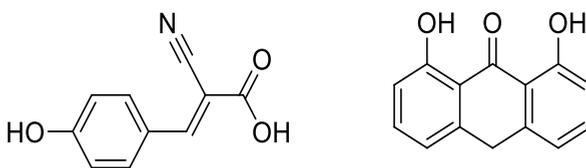
## 1. INTRODUCCIÓN

Otra de las ventajas de esta técnica es que se pueden formar compuestos con carga múltiple, lo que hace posible la detección de moléculas con una gran masa que de otra forma estarían fuera del rango del detector. Esto es debido a que en el espectro de masas aparece reflejada la relación masa/carga, al aumentar la carga disminuirá este valor, llevándolo a valores detectables.

En la actualidad, la espectroscopía de masas MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization mass spectroscopy with Time Of Flight detector*, en sus siglas en inglés) se considera la técnica de masas más fiable para la caracterización de clústeres metálicos. Esta técnica consiste en una ionización suave de la muestra acoplada sin vaporización previa, evitando así la fragmentación de las especies analizadas, lo cual la hace ideal en la caracterización de biomoléculas y clústeres de pequeño tamaño. En un primer paso la muestra es embebida en una matriz sólida que a menudo consiste de un material orgánico y sales inorgánicas. Luego se irradia con un láser pulsado, el cual expulsa iones electrónicamente excitados de la matriz y cationes. A continuación pasan por un campo electrostático acelerador, lo que les hace adquirir una elevada energía cinética que los impulsa en la dirección del tubo de vuelo hacia el detector. Los iones de mayor  $m/z$  volarán a menor velocidad que los de menor  $m/z$ . Como consecuencia, suponiendo que todos los iones tienen la misma carga, los iones más pequeños alcanzan primero el detector, seguidos en el tiempo y de manera sucesiva por los de mayor tamaño. El tiempo usado en recorrer la longitud del tubo de vuelo es proporcional a la masa, o relación masa/carga de los iones, por lo que el sistema de detección es capaz de distinguir o diferenciar las diferentes masas iónicas, con mayor resolución cuanto mayor sea su separación en el tiempo y cuanto menor sea la dispersión de energías de los iones formados en la fuente.

## 1. INTRODUCCIÓN

A la hora de interpretar el espectro es importante conocer el proceso de ionización, aunque no siempre es fácil, ya que los mecanismos que pueden tener lugar pueden ser muy variados y además se ve afectado por distintos factores, como la naturaleza de la matriz, las propiedades físico-químicas del analito, la concentración, el método de preparación de la muestra, las características del láser y el medio que rodea la muestra. Un ejemplo de esto sería la supresión de los picos de la matriz o de la muestra dependiendo de la proporción muestra/matriz depositada para la medida. Aunque son muchas las matrices que existen en el mercado en el presente trabajo se han utilizado ácido cianohidrocínámico y ditranol (Figura 1.6).



**Figura 1.6.** Estructura química del ácido  $\alpha$ -ciano-4-hidroxicinámico y ditranol, respectivamente.

### 1.4. CLÚSTERES Y CATÁLISIS

El uso en catálisis de los clústeres metálicos estabilizados con ligandos se remonta al siglo pasado desde el momento de su descubrimiento. En cambio, el uso en catálisis de clústeres “desnudos” es mucho más reciente y prácticamente anecdótico. En general, los clústeres con ligandos presentan una actividad catalítica muy inferior a los puros metálicos, ya que la necesaria disociación del ligando para dar entrada a los reactivos provoca tanto un impedimento cinético y estérico como una desestabilización del clúster. Aunque los clústeres desnudos no presenten este problema, el hecho de que sean estables sólo en condiciones muy diluidas condiciona su actividad catalítica a reacciones verdaderamente rápidas. Hasta el momento de esta Tesis el número de ejemplos de catálisis por clústeres desnudos era muy reducido.

Un tercer caso especial es aquél en el que los clústeres se forman *in situ* a partir de precursores metálicos, tales como sales, complejos o nanopartículas. Aunque potencialmente viable, esta metodología ha sido poco explorada y sólo un precedente<sup>29</sup> mostraba claramente como pequeños clústeres de 4 átomos de rodio se forman durante la hidrogenación de alquenos a partir de sales y complejos, y que son estos clústeres y no los otros el verdadero catalizador de la reacción.

# **CAPITULO 2**

## **OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son:

- 1) Estudio de la formación de clústeres de oro durante reacciones catalizadas por sales, complejos o nanopartículas de oro y determinación de la especie catalíticamente activa.
- 2) Estudio de la estabilidad de los clústeres de oro en presencia de distintos ligandos y aniones presentes en disolución.
- 3) Estudio de la actividad catalítica de clústeres de menos de 10 átomos en reacciones de formación de enlaces Carbono-Carbono y Carbono-Heteroátomo catalizadas por oro.
- 4) Estudio de la formación y actividad catalítica de clústeres de paladio y cobre en reacciones de acoplamiento cruzado.
- 5) Comparación del comportamiento catalítico de los clústeres de oro, paladio y cobre en reacciones catalíticas Lewis, radicalarias y red-ox.

La presente tesis surge a partir de la observación de que diversas fuentes de oro (sales de  $\text{Au}^+$  o  $\text{Au}^{3+}$  complejos de  $\text{Au}^+$  o nanopartículas de Au) catalizan *igualmente* la reacción de acilación-hidratación de alquinos asistida por ésteres en un solo paso. Debido a esta evidencia experimental, el primer objetivo establecido fue comprobar cuál era la especie catalíticamente activa en esta reacción, desarrollado a lo largo del capítulo 4. Una vez comprobado que las especies catalíticamente activas eran clústeres atómicos de oro de entre 3 y 5 átomos, el siguiente objetivo que se planteó fue estudiar la estabilidad de estos clústeres frente a otros aniones y ligandos en disolución provenientes del oro de partida (capítulo 5). Como clústeres de distinto tamaño (7-9 átomos) eran activos en otra reacción (bromación de arenos), se planteó la hipótesis de que clústeres de oro de diferente tamaño podrían catalizar otras reacciones. Así pues, el

## 2. OBJETIVOS

objetivo desarrollado en el capítulo 6 es el estudio de la actividad catalítica de clústeres de diferente tamaño en la formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.

Llegados a este punto, se decidió ir más allá y utilizar clústeres de otros metales. Se eligieron para este estudio el Pd y el Cu. Por tanto, el último objetivo desarrollado fue estudiar la actividad catalítica de clústeres de Pd (capítulo 7) y de Cu (capítulo 8) en reacciones de acoplamiento C-C y C-Heteroátomo.

Para finalizar, en el capítulo 9 se comparan la actividad catalítica de los clústeres de oro, paladio y cobre para reacciones tipo donde se necesita catálisis Lewis, radicalaria o red-ox.

# CAPITULO 3

## MATERIALES Y MÉTODOS



#### 3.1. GENERAL

Los compuestos empleados en el desarrollo experimental de esta tesis, cuya síntesis se indica más adelante, han sido obtenidos de casas comerciales incluyendo materiales de partida, disolventes y catalizadores, y se han utilizado sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Los instrumentos que se utilizaron para llevar a cabo el seguimiento de las reacciones y la caracterización de los compuestos obtenidos se detallan a continuación: los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento Bruker 430-GC equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m) cuya fase estacionaria está constituida por un 5% de fenilmetilsilicona alternada, utilizando dodecano o nitrobenzono como patrones externos. Los análisis de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS) se realizaron en un instrumento Agilent 6890N equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m) y un detector 5973N. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT se obtuvieron en un instrumento Bruker Avance de 300 MHz de frecuencia, usando como disolvente  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  y  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , según se indique, conteniendo TMS como patrón. Los espectros de UV-vis se midieron en un espectrofotómetro modelo UV0811M209 (Varian). Los espectros de fluorescencia se obtuvieron con un fluorímetro modelo LP S-220B (*Photon Technology International*) equipado con una lámpara de Xe de 75 W. Estas medidas fotofísicas se realizaron al aire a temperatura ambiente en una celda de cuarzo con un paso óptico de onda de 1 cm. Las medidas de espectrometría de masas por MALDI-TOF se realizaron en un espectrómetro Shimadzu MALDI-TOF, equipado con un láser de nitrógeno con un paso de 3 nm de pulso de láser a 337 nm usando ácido

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

cianohidrocínámico o ditranol como matrices. Las medidas de Potencial Zeta se realizaron en agua con una concentración de 10 ppm en un instrumento modelo Zetasizer Nano ZS después de un tratamiento con luz electroforética dispersa. El contenido de metal en disolución se determinó por ICP-AES por tratamiento de la muestra con agua regia diluyendo hasta 50 ml de agua bidestilada, cuantificándose por comparación con una curva de calibración. La Microscopía de Transmisión Electrónica de Alta Resolución (HRTEM, por sus siglas en inglés) se realizó después de dispersar la muestra en metanol sobre una celda de carbono y evaporar el disolvente al aire. Los análisis de DLS (*Dynamic Light Scattering*, por sus siglas en inglés) se realizaron directamente desde la mezcla de reacción filtrando una alícuota de esta para eliminar el sólido. Los experimentos de caracterización por medida de espectro infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FTIR 710. Los compuestos se midieron en forma pura habiendo sido disueltos previamente en diclorometano, añadiendo un par de gotas al analizador 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). Por último, también se utilizó la técnica de espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS, en sus siglas en inglés) con un equipo Waters (XEVO QTOF MS) y 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.

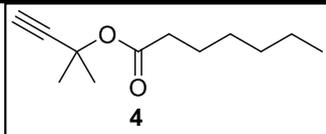
El aislamiento de los productos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando sílice de 230 m<sup>2</sup>/g de área externa. Los disolventes que constituyen las fases móviles se detallarán para cada compuesto. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por análisis de CG-MS, RMN, IR y HRMS, comparando los datos con los previamente publicados en la bibliografía siempre que fuera posible.

### 3.2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS

#### 3.2.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL INTERMEDIO 4

*Síntesis del éster intermedio 4.* El cloruro de heptanoilo **2** (13 mmol) se adiciona al alcohol propargílico **1** (130 mmol) y la mezcla de reacción se agita en un matraz de 25 ml equipado con un imán durante 1 hora. El crudo de reacción se purifica directamente por columna cromatográfica de sílice (20 % de acetato de etilo en *n*-hexano) obteniendo el heptanoato de 2-metilbut-3-in-2-ilo **4**.

#### Heptanoato de 2-metilbut-3-in-2-ilo (**4**)

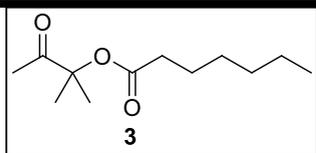


<b>Rendimiento (%):</b>	99
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>
<b>Eluyente de purificación:</b>	8:2 Hexano:AcOEt
<b>GC-MS (<i>m/z</i>, intensidad relativa):</b>	196 (M <sup>+</sup> , 4), 113 (100), 98 (10), 85 (37), 83 (43), 67 (100), 55 (29), 43 (43).
<b><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	2,43 (1H, s), 2,17 (COCH, 2H, dd, J= 7,5, 7,5), 1,57 (6H, s), 1,52 (2H, m), 1,21 (6H, m), 0,79 (3H, m)
<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	171,8 (C), 84,6 (C), 72,0 (CH), 71,1 (C), 34,7 (CH <sub>2</sub> ), 31,3 (CH <sub>2</sub> ), 28,7 (2xCH <sub>3</sub> ), 28,5 (CH <sub>2</sub> ), 24,6 (CH <sub>2</sub> ), 22,3 (CH <sub>2</sub> ), 13,8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (μ, cm<sup>-1</sup>):</b>	3270 (d), 2927 (i), (1742 (mi), 1234 (m), 1131 (mi).
<b>Comentarios:</b>	Se obtuvieron 2,51 g de producto como aceite incoloro.

#### 3.2.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE $\beta$ -CETOÉSTERES

Sobre un vial de 2 ml que contiene un imán se adiciona el catalizador AuCl (tomando las cantidades indicadas a partir de una disolución de 2,3 mg de AuCl en 1 ml de alcohol 1-0,1 mol%, el cloruro de ácido (1 mmol) y el alcohol propargílico (10 mmoles). El vial se sella y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añade agua (1 mmol) a la mezcla y se agita durante los tiempos indicados. La mezcla de reacción se neutraliza con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae 3 veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar el compuesto deseado con una pureza superior al 90%. Posteriormente, el compuesto se purifica mediante cromatografía flash utilizando la mezcla de eluyentes indicada en cada caso.

En el caso de la adición de otras fuentes de oro, nanopartículas, clústeres, complejos, ligandos o aditivos y de clústeres de paladio o de cobre, se añaden las cantidades indicadas siguiendo el mismo procedimiento que el aquí descrito y se toman, a los tiempos indicados, alícuotas de 25  $\mu$ l, se diluyen en *n*-hexano para analizar por CG, utilizando dodecano como patrón externo.

**Heptanoato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (3)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>: 215,0899, encontrada 215,0895.

**Comentarios:** Se utilizaron 50 ppms de AuCl como precatalizador durante 21 horas.

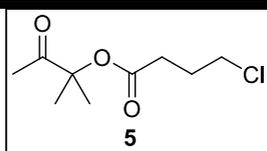
**Rendimiento (%):** 82  
**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

215 (M+H, 1), 171 (17), 130, (1), 113 (100), 85 (29), 57 (9), 43 (23).

2,26 (2H, dd, *J*= 9,6, 9,6), 2,04 (3H, s), 1,61-1,51 (2H, m), 1,39 (6H, s), 1,24 (6H, m), 0,84-0,80 (3H, m).

206,7 (C), 173,0 (C), 83,3 (C), 34,2 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (2CH<sub>3</sub>), 23,2 (COCH<sub>3</sub>), 22,3 (CH<sub>2</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>).

2939 (m), 2863 (d), 1733 (mi), 1724 (mi), 1150 (i), 1120 (i).

**4-Clorobutanoato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (5)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Cl: 207,0788 encontrada: 207,0779.

**Comentarios:** Se utilizaron 5 ppms de AuCl como precatalizador durante 150 horas.

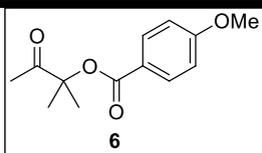
**Rendimiento (%):** 53  
**Fórmula empírica:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Cl  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

206 (M+, 1), 165 (17), 163 (55), 144 (2), 107 (100), 105 (320), 101 (3), 85 (11), 79(17), 77 (54), 57 (13), 43 (55)

3,59 (2H, dd, *J*= 6,3, 6,3), 2,52 (2H, dd, *J*= 7,2, 6,9), 2,12-2,03 (2H, m) 2,11 (3H, s), 1,46 (6H, s).

206,5 (C), 171,9 (C), 83,8 (C), 43,8 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>2</sub>), 27,4 (CH<sub>2</sub>), 23,7 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>).

2928 (mi), 2856 (i), 1735 (mi), 1726 (mi), 1466 (b), 1365 (b), 1151 (i), 1119 (i).

**4-Metoxibenzoato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (6)**

**Rendimiento (%):** 91  
**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

236 (M<sup>+</sup>, 6), 193 (27), 152 (3), 135 (100), 120 (1), 107 (20), 92 (24), 77 (23).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

8,01 (2H, ddd, *J* = 7,2, 2,1, 2,1), 6,93 (2H, ddd, *J* = 9,0, 2,1, 2,1), 3,87 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,58 (6H, s).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

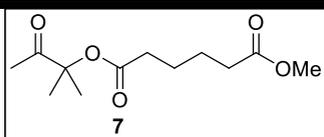
207,1 (C), 165,5 (C), 163,7 (C), 131,8 (CH), 122,1 (C), 113,7 (CH), 83,9 (C), 55,5 (CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2939 (m), 2863 (d), 1733 (mi), 1724 (mi), 1150 (i), 1120 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+Na<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>Na: 241,0841 encontrada 241,0836.

**Comentarios:** Se utilizó 1 ppm de AuCl como precatalizador durante 120 horas.

**Metiladipato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (7)**

**Rendimiento (%):** 78  
**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

244 (M<sup>+</sup>, 1), 201 (1), 143 (75), 129 (13), 111 (100), 83 (15), 55 (16).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

3,65 (3H, s), 2,36-2,27 (4H, m), 2,09 (3H, s), 1,69-1,60 (4H, m), 1,44 (6H, s).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

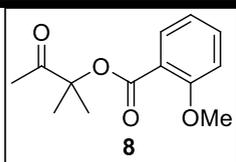
206,7 (C), 173,6 (C), 172,6 (C), 83,5 (C), 51,5 (CH<sub>3</sub>), 33,9 (CH<sub>2</sub>), 33,6 (CH<sub>2</sub>), 24,3 (CH<sub>2</sub>), 24,3 (CH<sub>2</sub>), 23,6 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

3000 (m), 2945 (i), 2864 (d), 1730 (mi), 1434 (m), 1364 (m), 1156 (i), 1121 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>: 245,1389, encontrada 245,1398.

**Comentarios:** Se utilizaron 200 ppms de AuCl como precatalizador durante 90 horas.

**2-Metoxibenzoato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (8)**

**Rendimiento (%):** 77  
**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

236 (M<sup>+</sup>, 4), 193 (36), 151 (1), 135 (100), 120 (13), 105 (14), 92 (70), 77 (100).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

7,81 (1H, dm, *J* = 7,8), 7,48 (1H, m), 6,97 (2H, m), 3,88 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,56 (6H, s).

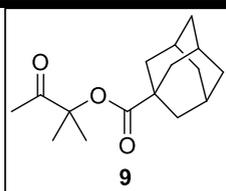
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

207,1 (C), 165,2 (C), 159,4 (C), 133,9 (CH), 131,6 (CH), 120,0 (CH), 119,4 (C), 112,1 (CH), 84,1 (C), 55,9 (CH<sub>3</sub>), 23,5 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2985 (d), 1720 (mi), 1609 (mi), 1511 (m), 1292 (mi), 1250 (mi).

**Comentarios:** Se utilizó 1 ppm de AuCl como precatizador durante 120 horas.

**Adamantano-1-carboxilato de (3r,5r,7r)-2-metil-3-oxobutan-2-ilo (9)**

**Rendimiento (%):** 69  
**Fórmula empírica:** C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

264 (M<sup>+</sup>, 1), 264 (1), 221 (6), 163 (26), 135 (100), 107 (4), 93 (6), 79 (5).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

2,06 (3H, s), 2,05-1,99 (3H, m), 1,92-1,87 (6H, m), 1,75-1,67 (6H, m), 1,43 (6H, s).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

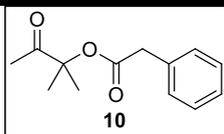
207,0 (C), 176,8 (C), 83,0 (C), 40,5 (C), 38,6 (3xCH<sub>2</sub>), 36,4 (3xCH<sub>2</sub>), 27,8 (3xCH), 23,3 (CH<sub>3</sub>), 23,1 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2987 (d), 2908 (i), 1726 (mi), 1074 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>: 265,1804, encontrada 265,1818.

**Comentarios:** Se utilizaron 100 ppms de AuCl como precatizador durante 150 horas.

**2-Fenilacetato de 2- metil-3-oxobutan-2-ilo (10)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>: 265,1804, encontrada 265,1818.

**Comentarios:** Se utilizaron 100 ppms de AuCl como precatalizador durante 150 horas.

**Rendimiento (%):** 74

**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>

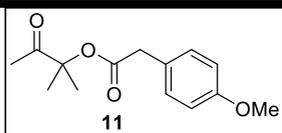
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

220 (M<sup>+</sup>, 1), 177 (20), 162 (20), 119 (16), 91 (100), 65 (6), 43 (5).

7,37-7,27 (5H, s), 3,64 (2H, s), 2,00 (3H, s), 1,45 (6H, s).

206,6 (C), 170,8 (C), 133,5 (C), 129,2 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 84,1 (C), 41,5 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (2xCH<sub>3</sub>).

3415 (d), 3278 (d), 3088 (d), 3064 (m), 3031 (m), 2986 (i), 2935 (i), 1733 (mi), 1718 (mi), 1141 (i), 1115 (i).

**2-Metoxifenilacetato de 2- metil-3-oxobutan-2-ilo (11)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**HRMS (ESI):** calculado para (M+Na<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O) C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na: 255,0993, encontrada 225,0997.

**Comentarios:** Se utilizaron 100 ppms de AuCl como precatalizador durante 96 horas.

**Rendimiento (%):** 64

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O

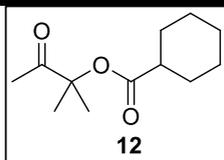
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

250 (M<sup>+</sup>, 1), 207 (2), 165 (1), 148 (9), 121 (100), 106 (2), 91 (4), 78 (7), 43 (4).

7,20 (2H, dm, *J* = 7,2), 6,86 (2H, dm, *J* = 8,0), 3,79 (3H, s), 3,57 (2H, s), 1,99 (3H, s), 1,44 (6H, s).

206,7 (C), 171,8 (C), 158,7 (C) 130,2 (CH), 125,5 (C), 114,0 (CH), 113,9 (C), 84,0 (C), 55,2 (CH<sub>3</sub>), 40,5 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (2xCH<sub>3</sub>).

2990 (ancho), 2938 (ancho), 1722 (mi), 1513 (mi), 1247 (mi), 1117 (mi).

**Ciclohexanocarboxilato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo (12)**

**Rendimiento (%):** 60  
**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

213 (M+H, 1), 169 (19), 128 (1), 111 (56), 83 (100), 55 (23), 43 (17).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

2,35-2,26 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,92-1,87 (2H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,48-1,37 (2H, m), 1,43 (6H, s), 1,34-1,19 (4H, m).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

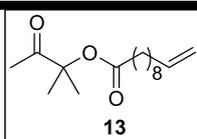
206,9 (C), 175,3 (C), 84,1 (C), 43,0 (CH), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (CH<sub>3</sub>), 23,3 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2935 (m), 2856 (d), 1732 (mi), 1149 (m), 1118 (m)

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>: 213,1491, encontrada 213,1493.

**Comentarios:** Se utilizaron 50 ppms de AuCl como precatalizador durante 48 horas.

**Undec-10-enoato de 2-metil-3-oxobutan-2-ilo**

**Rendimiento (%):** 99  
**Fórmula empírica:** C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>  
**Eluyente de purificación:** 8:2 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

269 (M+H, 1), 225 (6), 183 (1), 167 (100), 149 (100), 144 (10), 137 (6), 121 (14), 107 (36), 97 (29), 85 (71), 67 (54), 55 (70), 41 (30).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

5,85-5,71 (1H, m), 4,93 (2H, m), 2,30 (2H, dd, *J* = 7,8, 7,2), 2,09 (3H, s), 2,01 (2H, dd, *J* = 3,0, 3,0), 1,60 (2H, m), 1,44 (6H, s), 1,29 (12H, m).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

206,9 (C), 173,1 (C), 139,1 (CH), 114,1 (CH<sub>2</sub>), 83,4 (C), 34,3 (CH<sub>2</sub>), 33,7 (CH<sub>2</sub>), 29,2 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 28,8 (CH<sub>2</sub>), 24,8 (CH<sub>2</sub>), 23,6 (CH<sub>3</sub>), 23,4 (2xCH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2925 (mi), 2854 (i), 1736 (mi), 1726 (mi), 1468 (d), 1366 (d), 1152 (i), 1118 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>: 267,1361, encontrada 267,1373.

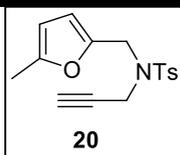
**Comentarios:** Se utilizaron 50 ppms de AuCl como precatalizador durante 21 horas.

#### 3.2.3. REACCIÓN DE BROMACIÓN DE ARENOS

Sobre una disolución de 1,4-dimetoxibenceno **14** (1 eq.) y *N*-bromosuccinimida **15** (1 eq.) en dicloroetano (1 ml) se adiciona la cantidad correspondiente de Au, agitándose la reacción a temperatura ambiente. A los tiempos indicados se toman alícuotas de la mezcla de reacción (20-25  $\mu$ l) diluyéndose en 1 ml de *n*-hexano que contiene como patron externo dodecano (2.5  $\mu$ l, 0.0225 mmol) para analizar la mezcla por CG y CG-MS.

#### 3.2.4. SÍNTESIS DE FENOLES

**Preparación del alquino 4-metil-*N*-[(5-metil-2-furanil)metil]-*N*-2-propin-1-il-bencenosulfonamida (**20**).** De acuerdo con el procedimiento experimental pero con modificaciones,<sup>30</sup> sobre una disolución de (5-metilfuran-2-il)metanamina (0,5 ml, 4,5 mmol) y trietilamina (455 mg, 4,5 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente, se añade en porciones TsCl (858 mg, 4,5 mmol) y se agita durante 30 horas. A continuación, la mezcla de reacción se hidroliza con agua (6 ml), se extrae con diclorometano y las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentran hasta sequedad. Este compuesto se utiliza en el siguiente paso sin purificación intermedia. En el segundo paso, el intermedio (851 mg, 3,4 mmol) se disuelve en acetona (2 ml), y se añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (470 mg, 3,4 mmol) y bromuro propargílico (416 mg, 3,5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se seca a vacío y el residuo sólido se disuelve en agua (3 ml) y diclorometano (2 ml), extrayendo el producto con dos porciones adicionales de diclorometano. A continuación las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora hasta sequedad. El producto obtenido se purifica en una columna cromatográfica con gel de sílice para dar **20**.

**4-metil-*N*-[(5-metil-2-furanil)metil]-*N*-2-propin-1-il-bencenosulfonamida (20).**

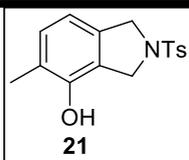
<b>Rendimiento (%):</b>	30 (2 pasos)
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S
<b>Eluyente de purificación:</b>	Hexano/AcOEt/DCM, 8:1:1.

<b><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)</b>	7,76 (d, <i>J</i> =8,7, 2H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,7, 1,2, 2H), 6,19 (d, <i>J</i> =3,0, 1H), 5,89 (dd, <i>J</i> =3,0, 1,2, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,04 (d, <i>J</i> =2.4, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (t, <i>J</i> =2.4, 1H).
<b>δ (ppm):</b>	
<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)</b>	152,8 (C), 146,5 (C), 143,6 (C), 136,1 (C), 129,5 (2xCH), 127,9 (2xCH), 111,1 (CH), 106,3 (CH), 76,6 (C), 73,9 (CH), 42,9 (CH <sub>2</sub> ), 36,1 (CH <sub>2</sub> ), 21,6 (CH <sub>3</sub> ), 13,6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>δ (ppm):</b>	

**Comentarios:** Se obtuvieron 340 mg de producto como sólido naranja

**Síntesis de 2,3-dihidro-5-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-isoindol-4-ol (21) con AuCl<sub>3</sub>.** El alquino **20** (72,3 mg, 0,25 mmol) se adiciona sobre una disolución de AuCl<sub>3</sub> (0,4 mol%) en CD<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente. La cinética de la reacción se sigue por RMN de <sup>1</sup>H hasta una conversión del 56% (4 días).

**Síntesis de 2,3-dihidro-5-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-isoindol-4-ol (21) con AuCl.** El alquino **20** (72,3 mg, 0,25 mmol) se adiciona sobre una disolución de AuCl (0,4 mol%) y HCl o HNTf<sub>2</sub> (0,2 mol%) en CD<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente. La cinética de la reacción se sigue por RMN de <sup>1</sup>H hasta una conversión del 42 y 30%, respectivamente (4 días).

**2,3-Dihidro-5-metil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-isoindol-4-ol (21)**

**Rendimiento (%):** 56 (rendimiento por RMN)

**Fórmula empírica:** C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S

<b>GC-MS (<i>m/z</i>, intensidad relativa):</b>	303 (M+H, 4), 222(1), 148 (100), 132 (11), 120 (54), 109 (4), 95 (41).
<b><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz) δ (ppm):</b>	7,76 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 4,52 (q, <i>J</i> =2,4 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (t, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H).

3.2.5.  $\omega$ -BROMACIÓN DE ALQUINOS

**$\omega$ -Bromación de alquinos.** Sobre una disolución del correspondiente alquino, fenilacetileno **22** (220  $\mu$ l, 2 mmoles) o dodecino **24** (428  $\mu$ l, 2 mmoles) en DCM anhidro (2 ml), se adicionan el complejo AuP<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> (13,6 mg, 0,02 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (NBS) **15** (355,6 mg, 2 mmoles), sellando el vial y agitando a 30 °C. A los tiempos indicados, se tomaron las correspondientes alícuotas, diluyendo en 1 ml de dietil éter y dodecano como patrón estándar y analizando por CG y UV-vis. Para los análisis por RMN, la reacción se llevó a cabo en CD<sub>3</sub>CN. La caracterización del producto se llevó a cabo por comparación con los compuestos puros.

**Reacción en cascada de bromación-hidratación de alquinos.** Sobre una disolución de fenilacetileno **22** (11,0  $\mu$ l, 0,1 mmoles) en acetonitrilo (0,5 ml) se adiciona NBS **15** (88,5 mg, 0,5 mmoles). A continuación, se añadió la disolución coloidal de oro (5 $\pm$ 1 nm o 10 $\pm$ 2,5 nm, 0,25 mM, 400  $\mu$ l, 0,1 mol%) y HCl (10  $\mu$ l de una disolución acuosa 2 M), sellando el vial y agitando a 30 °C durante 2 días. A los tiempos indicados, se tomaron las

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

correspondientes alícuotas, diluyendo en 1 ml de dietil éter, utilizando dodecano como patrón estándar y analizando por CG. La caracterización del producto se llevó a cabo por comparación con los compuestos puros.

**Reacción en cascada de bromación-hidratación de alquinos catalizada por clústeres de oro de distinta atomicidad.** Sobre una disolución de fenilacetileno **22** (14,0  $\mu$ l, 0,125 mmoles) en DCM (0,25 ml) se adiciona NBS **15** (44 mg, 0,25 mmoles). A continuación, se añadieron las correspondientes disoluciones acuosas de clústeres de oro (100 ppm) a partir de disoluciones comerciales de Au<sub>2-3</sub> (0,1 mM), Au<sub>3-5</sub> (0,15 mM) y Au<sub>5-7</sub> (0,05 mM), sellando el vial y agitando a 30 °C. A los tiempos indicados, se tomaron las correspondientes alícuotas, diluyendo en 1 ml de dietil éter, utilizando dodecano como patrón estándar y analizando por CG. La caracterización del producto se llevó a cabo por comparación con los compuestos puros.

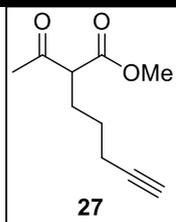
#### 3.2.6. REACCIÓN DE CONIA-ENE

**Preparación de acetoacetato de metil 2-pent-4-inilo (27).** Siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>30</sup> sobre una suspensión de NaH (196 mg, 60% aceite mineral, 4,9 mmol) en THF anhidro a -10 °C se adiciona gota a gota acetoacetato de metilo (496  $\mu$ l, 4,6 mmol) agitando a dicha temperatura durante 10 min, y entonces subiendo hasta temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se adiciona una disolución de 5-iodo-1-pentino (1g, 5,1 mmol) en THF anhidro (3 ml) y ácido hexametilfosforamida (HMPA) (0,85 ml, 4,6 mmol) dejando la mezcla en agitación a 40 °C durante 18 h. A continuación, se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con dietiléter (40 ml) y se lava con una

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 ml), seguidamente con salmuera (15 ml), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra hasta sequedad.

#### Acetoacetato de metil 2-pent-4-inilo (**27**)



**Rendimiento (%):** 54  
**Fórmula empírica:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

182 ( $\text{M}^{+\bullet}$ , 100), 180 (100).

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):**

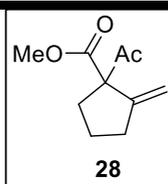
3,71 (s, 3H), 3,43 (d,  $J=7,2$ , 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (td,  $J=7,2$ , 2,7, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,49 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):**

202,8 (C), 170,1 (C), 83,5 (C), 69,1 (CH), 59,2 (CH), 52,5 ( $\text{CH}_3$ ), 28,9 ( $\text{CH}_3$ ), 27,2 ( $\text{CH}_2$ ), 26,2 ( $\text{CH}_2$ ), 18,2 ( $\text{CH}_2$ ).

**Comentarios:** Se obtuvieron 450 mg (2,48 mmoles) de producto como aceite amarillo.

**Reacción de Conia-Ene.** Sobre una disolución del catalizador correspondiente ( $\text{AuCl}$  o  $\text{AuCl}_3$ ) en acetonitrilo (20 mM, 2  $\mu\text{l}$ , 0.02 mol%) o DCM ( $\text{AuPPh}_3\text{OTf}$  se prepara por metátesis con  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  y  $\text{AgOTf}$ ) y ácido triflico (200 mM, 2  $\mu\text{l}$ , 0.2 mol%), se adiciona una disolución del alquino **27** (18.2 mg, 0.1 mmol) en DCM anhidro (250  $\mu\text{l}$ , 0.4 M) y se agita magnéticamente a 30 °C. A diversos tiempos se toman alícuotas de 10  $\mu\text{l}$ , diluyéndose en dietil éter para poder seguir la reacción por CG-MS, tras añadir dodecano como patrón externo. El compuesto 1-acetilciclopentanocarboxilato de metilo **28** se caracteriza por CG-MS y por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT.

**1-Acetilciclopentanocarboxilato de metilo (28)**

**Rendimiento (%):** 76  
**Fórmula empírica:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>

<b><sup>1</sup>H RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 300 MHz)</b>	5,29 (t, <i>J</i> =2,4, 1H), 5,22 (t, <i>J</i> =2,4, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 1,71 (m, 2H).
<b>δ (ppm):</b>	
<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)</b>	203,5 (C), 171,7 (C), 148,7 (C), 112,2 (CH <sub>2</sub> ), 70,4 (C), 52,6 (CH <sub>3</sub> ), 35,0 (CH <sub>2</sub> ), 33,9 (CH <sub>2</sub> ), 26,6 (CH <sub>3</sub> ), 24,1 (CH <sub>2</sub> ).
<b>(ppm):</b>	

**3.2.7. HIDRATACIÓN (NO ASISTIDA) DE ALQUINOS**

**Hidratación de fenilacetileno 22.** De acuerdo con un procedimiento experimental modificado,<sup>5</sup> en un vial de 2 ml con imán se adiciona 1,4-dioxano (660 μL) y [(IPr)AuCl] (IPr: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-ilideno) (31,0 μL de una disolución 1 mg/mL en THF, 0.05 μmoles, 50 ppm). A continuación, se adiciona una punta de espátula de AgSbF<sub>6</sub> y se agita durante 1 minuto. Por último, se añade el alquino **22** (1 mmol, 1 eq.), seguido por agua destilada (330 μl) y se sella el vial. La mezcla de reacción se agita durante 30 h a 120 °C. A distintos tiempos se toman alícuotas de 25 μl y se diluyen en DCM para analizar por CG-MS, utilizando dodecano como patrón externo

**3.2.8. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE CLÚSTERES DE Pd**

El complejo paladio-oxima se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Nájera y col.<sup>31</sup> El resto de catalizadores de paladio son comerciales. Para obtener disoluciones 1-3 mM de paladio, tanto comercial

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

como recién preparado, se disolvió la cantidad adecuada en NMP o THF y se usó directamente en la reacción.

#### 3.2.9. SÍNTESIS DE CLÚSTERES DE Pd<sub>3-4</sub>

Los clústeres de Pd<sub>3-4</sub> se obtienen tras tratar una disolución de acetato de Pd coloidal, obtenida por reducción de acetato de Pd en THF con sales de amonio a reflujo de acuerdo con el método descrito por Reetz y col,<sup>32</sup> con H<sub>2</sub>O (10 µl).

#### 3.2.10. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA REACCIÓN DE HECK

Sobre 1 ml de NMP en un vial de 1,5 ml equipado con un imán se adiciona acetato potásico (0,6 mmoles). A continuación, se añade la cantidad deseada de la disolución de paladio, agua (0,5 mmoles), el correspondiente haluro (0,5 mmoles) y el acrilato (0,6 mmoles, 1,2 eq.). El vial se sella y la mezcla de reacción se calienta en un baño a 135 °C. A los tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en 1,5 ml de éter para su análisis posterior en CG, usando nitrobenceno como patrón externo. Las mismas alícuotas pero sin nitrobenceno son las que se utilizan en las medidas espectrofotométricas.

#### 3.2.11. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA

Sobre 1 ml de NMP en un vial de 1,5 ml equipado con un imán se adiciona acetato potásico (1 mmol). A continuación, se añade la cantidad deseada de la disolución de paladio, agua (0,5 mmoles), el

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

correspondiente haluro (0,5 mmoles) y el alquino (0,5 mmoles). El vial se sella y la mezcla de reacción se calienta en un baño a 135 °C. A los tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en 1,5 ml de éter para su análisis posterior en CG, usando nitrobenzeno como patrón externo. Las mismas alícuotas pero sin nitrobenzeno son las que se utilizan en las medidas espectrofotométricas. En el caso de clústeres de oro y de cobre se sigue el mismo procedimiento utilizando las cantidades indicadas y obviando la adición de agua.

#### *3.2.12. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA REACCIÓN DE SUZUKI*

Sobre 1 ml de NMP en un vial de 1,5 ml equipado con un imán se adiciona acetato potásico (1 mmol). A continuación, se añade la cantidad deseada de la disolución de paladio, agua (0,5 mmoles), el correspondiente haluro (0,5 mmoles) y el ácido borónico (0,5 mmoles). El vial se sella y la mezcla de reacción se calienta en un baño a 135 °C. A los tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en 1,5 ml de éter para su análisis posterior en CG, usando nitrobenzeno como patrón externo.

#### *3.2.13. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA REACCIÓN DE STILLE*

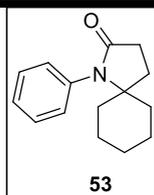
Sobre 1 ml de NMP en un vial de 1,5 ml equipado con un imán se adiciona acetato potásico (1 mmol). A continuación, se añade la cantidad deseada de la disolución de paladio, agua (0,5 mmoles), el correspondiente haluro (0,5 mmoles) y tetrabutilestannano (0,5 mmoles). El vial se sella y la mezcla de reacción se calienta en un baño a 135 °C. A los

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en 1,5 ml de éter para su análisis posterior en CG, usando nitrobenzeno como patrón externo.

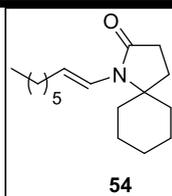
#### 3.2.14. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES CON Cu

Trifosfato de potasio (428 mg, 2 mmoles) se añade sobre *N*-metilpirrolidona o dimetilformamida anhidra (NMP o DMF, 1 ml). A continuación, se añade la cantidad necesaria del catalizador de cobre, el correspondiente haluro (1,5 mmoles) y el nucleófilo (1 mmol). El vial se sella y se agita a 135 °C. A los tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en acetonitrilo para analizar por CG y por UV-vis y fluorescencia, añadiéndose dodecano como patrón externo. En el caso de la caracterización de los compuestos obtenidos, la mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae 3 veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar el compuesto deseado con una pureza superior al 90%. Posteriormente, el compuesto se purifica mediante cromatografía flash utilizando la mezcla de eluyentes indicada en cada caso.

***N*-Fenil-4,4-pentametileno-2-pirrolidona (53)**

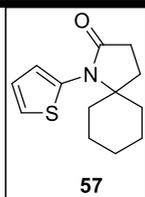
**Rendimiento (%):** 70  
**Fórmula empírica:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 229 (M<sup>+</sup>, 100), 186 (3), 156 (1), 130 (2), 106 (7), 77 (16), 41 (4).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 7,60 (2H, d, *J* = 8,4), 7,36 (2H, dd, *J* = 8,4, 7,5), 7,13 (2H, dd, *J* = 7,5, 7,5), 3,60 (2H, s), 2,47 (2H, s), 1,54 (10H, d, *J* = 12,0).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 173,3 (C), 139,5 (C), 128,7 (CH), 124,3 (CH), 119,8 (CH), 59,9 (CH<sub>2</sub>), 45,4 (CH<sub>2</sub>), 36,6 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (C), 25,6 (CH<sub>2</sub>), 22,8 (CH<sub>3</sub>).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 2920 (i), 2846 (m), 2335 (d), 1692 (mi).  
**Comentarios:** Se obtuvieron 158,1 mg de producto como sólido blanco partiendo de 1500 ppm de clústeres de Cu.

***(E)*-*N*-(oct-1-en-1-ilo)-4,4-pentametileno-2-pirrolidona (54)**

**Rendimiento (%):** 67  
**Fórmula empírica:** C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

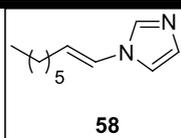
**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 263 (M<sup>+</sup>, 7), 234 (7), 192 (100), 154 (94), 95 (7), 67 (11), 41 (7).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 6,87 (1H, d, *J* = 14,4), 4,9 (1H, ddd, *J* = 14,4, 7,2, 7,2), 3,22 (2H, s), 2,32 (2H, s), 2,06 (2H, m), 1,49 (10H, m), 1,26 (8H, m), 0,87 (3H, m).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 171,6 (C), 123,4 (CH), 112,0 (C), 56,6 (CH<sub>2</sub>), 44,2 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 35,7 (C), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>), 25,3 (CH<sub>2</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 22,4 (CH<sub>2</sub>), 13,8 (CH<sub>3</sub>).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 2925 (mi), 2856 (m), 2338 (d), 1697 (mi).  
**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO: 264,2330, encontrada 264,2327.  
**Comentarios:** Se obtuvieron 175,3 mg de producto como aceite incoloro partiendo de 1500 ppm de clústeres de cobre.

***N*-(Tiofen-2-ilo)-4,4-pentametileno-2-pirrolidona (57)**

**Rendimiento (%):** 82  
**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NOS  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 235 (M<sup>+</sup>, 99), 192 (3), 136 (3), 123 (40), 112 (100), 67 (14).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 6,89 (2H, m), 6,52 (1H, dd, *J*= 3,9, 1,5), 3,62 (2H, s), 2,49 (2H, s), 1,55 (10H, m).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 171,1 (C), 140,6 (C), 122,7 (CH), 117,9 (CH), 110,3 (CH), 60,1 (CH<sub>2</sub>), 44,2 (CH<sub>2</sub>), 37,0 (CH<sub>2</sub>), 35,4 (C), 25,4 (CH<sub>2</sub>), 22,8 (CH<sub>2</sub>).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 3100 (d), 2926 (mi), 2852 (i), 2358 (m), 2330 (m), 1692 (mi), 1537 (mi), 1456 (mi), 802 (i).  
**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NOS: 236,1109, encontrada 236,1109.

**Comentarios:** Se obtuvieron 192,5 mg de producto como aceite amarillo partiendo de 1500 ppm de clústeres de Cu.

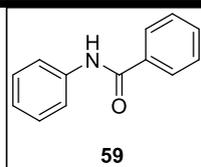
***N*-(*E*)-1-(oct-1-en-1-ilo)- 1*H*-imidazol (58)**

**Rendimiento (%):** 62  
**Fórmula empírica:** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>  
**Eluyente de purificación:** 6:4 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 178 (M<sup>+</sup>, 39), 151 (14), 107 (100), 80 (41), 69 (80), 41 (49).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 7,59 (1H, s), 7,06 (2H, d, *J*= 10,5), 6,66 (2H, d, *J*= 14,4), 5,81 (1H, ddd, *J*= 14,4, 7,2, 7,2), 2,13 (2H, dd, *J*= 7,2, 7,2), 1,43 (2H, m), 1,30 (6H, m), 0,88 (3H, t, *J*= 9).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 135,6 (CH), 129,7 (CH), 123,2 (CH), 120,5 (CH), 116,3 (CH), 31,5 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 29,0 (CH<sub>2</sub>), 27,2 (CH<sub>2</sub>), 22,5 (CH<sub>2</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 3107 (m), 2954 (i), 2927 (mi), 2854 (i), 1677 (i), 1496 (mi), 1295 (i), 1228 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+Na<sup>+</sup>) C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Na: 201,1359, encontrada 201,1368.

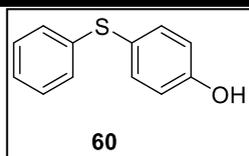
**Comentarios:** Se obtuvieron 110,1 mg de producto como aceite amarillo partiendo de 1500 ppm de clústeres de cobre.

**N-fenilbenzamida (59)**

**Rendimiento (%):** 65  
**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 197 (M<sup>+</sup>, 41), 105 (100), 77 (43), 51 (8), 28 (23).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 7,87 (2H, d, *J* = 7,5), 7,65 (2H, dd, *J* = 7,5), 7,56 (1H, d, *J* = 7,5), 7,46 (1H, d, *J* = 7,5), 7,37 (2H, dd, *J* = 7,5), 7,15 (1H, dd, *J* = 7,5, 7,5).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 165,8 (C), 137,9 (C), 135,0 (C), 131,8 (CH), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 127,0 (CH), 124,6 (CH), 120,2 (CH).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 3341 (i), 2937 (m), 2917 (i), 2847 (m), 2318 (d), 1654 (mi).  
**HRMS (ESI):** calculado para (M+Na<sup>+</sup>) C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NONa: 220,0731, encontrada 220,0738.

**Comentarios:** Se obtuvieron 128 mg de producto como aceite amarillo a partir de 1500 ppm de clústeres de Cu.

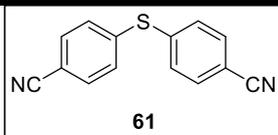
**4-Feniltiofenol (60)**

**Rendimiento (%):** 56  
**Fórmula empírica:** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>OS  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):** 202 (M<sup>+</sup>, 100), 184 (13), 170 (7), 141 (11), 115 (4), 77 (7), 51 (8).  
**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 7,27 (2H, dm, *J* = 9,0), 7,10 (5H, m), 6,73 (2H, dm, *J* = 9,0), 5,25 (1H, sa).  
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 155,8 (C), 138,3 (C), 135,4 (CH), 128,9 (CH), 128,3 (CH), 125,9 (CH), 124,6 (C), 116,5 (CH).  
**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):** 3339 (mi), 3076 (m), 1584 (mi), 1492 (mi), 1225 (mi), 742 (i).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S: 237,0481, encontrada 237,0486.

**Comentarios:** Se obtuvieron 11,3 mg de producto como sólido naranja partiendo de 1500 ppm de clústeres de Cu.

**4,4'-Tiobis-benzonitrilo (61)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

**δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S: 237,0481, encontrada 237,0486.

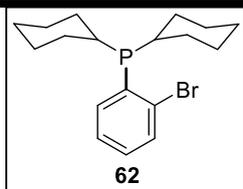
**Comentarios:** Se obtuvieron 215 mg de producto como aceite amarillo partiendo de 500 ppm de clústeres de Cu.

**Rendimiento (%):** 91  
**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S  
**Eluyente de purificación:** Hexano:AcOEt  
 236 (M<sup>+</sup>, 100), 208 (10), 134 (5), 102 (6), 75 (7).

7,59 (4H, d, *J* = 8,4), 7,40 (4H, d, *J* = 8,4).

140,4 (C), 132,8 (2xCH), 131,0 (2xCH), 118,0 (C), 111,0 (C).

3083 (mi), 2219 (mi), 742 (mi).

**(2-Bromofenil)diciclohexilfosfina (62)**

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

**δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**<sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz)**

**δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

**Comentarios:** Se obtuvieron 180,4 mg de producto como sólido partiendo de 5000 ppm de clústeres de Cu.

**Rendimiento (%):** 52  
**Fórmula empírica:** C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrP  
**Eluyente de purificación:** Hexano:AcOEt  
 99:1

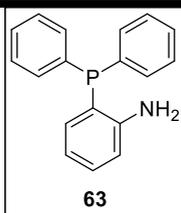
352 (M<sup>+</sup>, 10), 273 (100), 191 (29), 107 (24), 83 (28), 55 (31).

7,68 (1H, d, *J* = 7,5), 7,48 (1H, sa), 7,37 (1H, dd, *J* = 7,5, 7,5), 7,29 (1H, dd, *J* = 7,5, 7,5), 2,19-1,34 (22H, m).

134,4 (CH), 133,6 (CH), 131,5 (CH), 130,1 (C), 129,7 (C), 128,0 (CH), 29,2 (CH<sub>2</sub>), 29,1 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>2</sub>), 27,0 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (CH<sub>2</sub>), 24,5 (C).

8,31 (P).

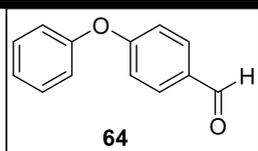
2920 (mi), 2851 (i), 1017 (m), 742 (i).

**(2-Aminofenil)difenil-fosfina (63)**

<b>Rendimiento (%):</b>	62
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> NP
<b>Eluyente de purificación:</b>	9,5:0,5 Hexano:AcOEt

<b>GC-MS (<i>m/z</i>, intensidad relativa):</b>	277 (M <sup>+</sup> , 100), 261 (2), 198 (56), 169 (19), 152 (5), 122 (15), 108 (6), 77 (4).
<b><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	7,34 (10H, m), 6,78 (6H, m), 3,52 (2H, sa).
<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	148,0 (C), 134,9 (C), 134,3 (CH), 133,2 (CH), 130,3 (CH), 130,0 (C), 128,3 (CH), 120,2 (C), 119,7 (CH), 116,3 (CH).
<b><sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>, 121 MHz) δ (ppm):</b>	-20,53 (P).
<b>IR (μ, cm<sup>-1</sup>):</b>	3320 (m), 3052 (m), 1478 (mi), 1436 (mi), 745 (mi), 695 (mi).

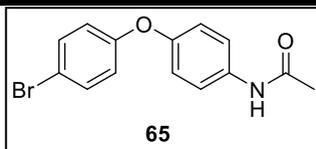
**Comentarios:** Se obtuvieron 172 mg de producto como sólido blanco partiendo de 5000 ppm de clústeres de Cu.

**4-Fenoxibenzaldehído (64)**

<b>Rendimiento (%):</b>	71
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>
<b>Eluyente de purificación:</b>	9,5:0,5 Hexano:AcOEt

<b>GC-MS (<i>m/z</i>, intensidad relativa):</b>	198 (M <sup>+</sup> , 100), 169 (44), 141 (35), 115 (15), 77 (24), 51 (18).
<b><sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	9,85 (1H, d), 7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 7,5), 7,41 (2H, d, <i>J</i> = 8,1), 7,29 (2H, dd, <i>J</i> = 8,1, 7,5), 7,19 (1H, d, <i>J</i> = 8,1), 7,08 (1H, dd, <i>J</i> = 7,5, 7,5), 6,96 (2H, d, <i>J</i> = 7,5).
<b><sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):</b>	191,4 (CH), 158,2 (C), 156,1 (C), 137,9 (C), 130,3 (CH), 129,9 (CH), 124,5 (CH), 124,4 (CH), 124,0 (CH), 119,3 (CH), 118,0 (CH).
<b>IR (μ, cm<sup>-1</sup>):</b>	3293 (m), 1660 (i), 1098 (d), 913 (mi).
<b>HRMS (ESI):</b>	calculado para (M-H <sup>+</sup> ) C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> : 197,0606 encontrada 197,0603.

**Comentarios:** Se obtuvieron 141 mg de producto como aceite amarillo partiendo de 10000 ppm de clústeres de Cu.

**N-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-acetamida (65)**

<b>Rendimiento (%)</b> :	51
<b>Fórmula empírica</b> :	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrNO <sub>2</sub>
<b>Eluyente de purificación</b> :	7,5:2,5 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

305 (M<sup>+</sup>, 61), 263 (100), 234 (2), 184 (5), 155 (12), 133 (16), 108 (67), 76 (14), 43 (49).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

7,42 (2H, d, *J* = 9), 7,31 (2H, d, *J* = 9), 6,85 (2H, d, *J* = 9), 6,75 (2H, d, *J* = 9), 3,69 (1H, s), 2,04 (3H, s).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

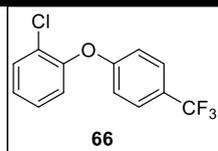
169,5 (C), 156,7 (C), 152,4 (C), 134,0 (C), 132,4 (CH), 121,6 (CH), 119,5 (CH), 119,4 (CH), 115,1 (C), 23,4 (CH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

3293 (m), 1660 (i), 1165 (d), 1106 (d).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>BrNO<sub>2</sub>: 306,0127, encontrada 306,0130.

**Comentarios:** Se obtuvieron 156 mg de producto como sólido blanco partiendo de 5000 ppm de clústeres de Cu.

**1-Cloro-2-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno (66)**

<b>Rendimiento (%)</b> :	81
<b>Fórmula empírica</b> :	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> O
<b>Eluyente de purificación</b> :	8,5:1,5 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

272 (M<sup>+</sup>, 100), 253 (12), 237 (71), 217 (60), 168 (46), 145 (13), 99 (12), 75 (22).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

7,58 (2H, d, *J* = 8,7), 7,50 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,7), 7,30 (1H, ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,5), 7,19 (1H, ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,8), 7,1 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,7), 6,98 (2H, d, *J* = 8,7).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

160,0 (C), 150,9 (C), 131,1 (CH), 128,3 (CH), 127,1 (CH, *c*, *J* = 3,8), 125,9 (C), 124,6 (C, *c*, *J* = 270) 126,1 (CH), 125,0 (CH, *c*, *J* = 32,3), 122,3 (CH), 116,8 (CH).

**<sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz) δ (ppm):**

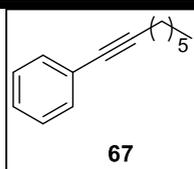
-61,7 (CF<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

3065 (d), 1617 (m), 1475 (i), 1062 (i), 910 (mi), 737 (mi).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>O: 273,0268, encontrada 273,0294.

**Comentarios:** Se obtuvieron 220 mg de producto como líquido rojo partiendo de 2000 ppm de clústeres de Cu.

**Oct-1-in-1-ilbenceno (67)**

**Rendimiento (%):** 46  
**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

186 (M<sup>+</sup>, 34), 159 (16), 143 (65), 128 (54), 115 (100), 103 (22), 91 (27).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

7,35 (2H, m), 7,22 (3H, m), 2,36 (2H, dd, *J* = 7,2, 7,2), 1,59 (2H, sext, *J* = 6,6), 1,41 (2H, m), 1,27 (4H, m), 0,87 (3H, t, *J* = 2,4).

**δ (ppm):**

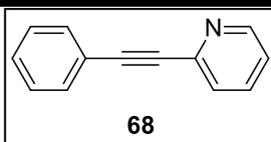
**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

131,5 (2xCH), 128,1 (2xCH), 127,4 (C), 90,4 (C), 80,6 (C), 31,4 (CH<sub>2</sub>), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 28,7 (CH<sub>2</sub>), 28,6 (CH<sub>2</sub>), 22,6 (CH<sub>2</sub>), 14,0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

2957 (i), 2929 (mi), 2857 (i), 2228 (d), 1490 (i).

**Comentarios:** Se obtuvieron 76 mg de producto como sólido amarillo partiendo de 300 ppm de clústeres de Cu.

**2-Feniletinilpiridina (68)**

**Rendimiento (%):** 45  
**Fórmula empírica:** C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N  
**Eluyente de purificación:** 9:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

179 (M<sup>+</sup>, 100), 151 (11), 126 (7), 100 (2), 76 (8).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

8,62 (1H, d, *J* = 4,5), 7,70 (1H, td, *J* = 7,8, 1,8), 7,60 (2H, m), 7,54 (1H, dd, *J* = 7,8, 1,2), 7,35 (3H, m), 7,25 (1H, m).

**δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

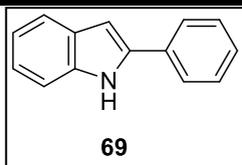
149,8 (CH), 143,2 (C), 136,4 (CH), 132,1 (CH), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 122,8 (CH), 122,2 (C), 89,7 (C), 88,3 (C).

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

3050 (d), 2222 (m), 1580 (mi), 1560 (i), 1491 (mi), 1461 (mi), 1427 (mi).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+Na<sup>+</sup>) C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NNa: 202,0630, encontrada 202,0633.

**Comentarios:** Se obtuvieron 80 mg de producto como aceite amarillo partiendo de 1500 ppm de clústeres de Cu.

**2-Fenil-1H-indol (69)**

<b>Rendimiento (%):</b>	60
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N
<b>Eluyente de purificación:</b>	99:1 Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

**δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

193 (M<sup>+</sup>·, 100), 165 (30), 139 (4), 115 (3), 89 (12).

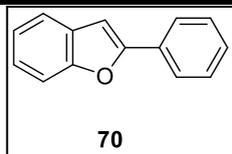
7,53 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,01 (2H, m), 6,89 (1H, sa).

139,4 (C), 138,5 (C), 134,8 (C), 132,3 (C), 129,2 (CH), 128,9 (CH), 128,0 (CH), 127,9 (CH), 122,7 (CH), 122,0 (CH), 120,5 (CH), 119 (CH), 113 (CH), 98,7 (CH).

3450 (d), 1492 (mi), 1454 (mi), 1441 (m), 1310 (m).

**HRMS (ESI):** calculado para (M+H<sup>+</sup>) C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N: 194,0975, encontrada 194,0970.

**Comentarios:** Se obtuvieron 116 mg de producto como sólido amarillo partiendo de 1500 ppm clústeres de Cu con un 79% de selectividad a indol.

**2-Fenilbenzofurano (70)**

<b>Rendimiento (%):</b>	74
<b>Fórmula empírica:</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O
<b>Eluyente de purificación:</b>	99:1Hexano:AcOEt

**GC-MS (*m/z*, intensidad relativa):**

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)**

**δ (ppm):**

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):**

**IR (μ, cm<sup>-1</sup>):**

194 (M<sup>+</sup>·, 100), 165 (41), 139 (5), 97 (7), 63 (3).

7,88 (2H, d, *J* = 7,5), 7,59 (1H, d, *J* = 7,5), 7,53 (1H, d, *J* = 7,5), 7,46 (1H, d, *J* = 7,5), 7,37 (2H, dd, *J* = 7,5, 7,5), 7,26 (2H, dd, *J* = 7,5, 7,5), 7,03 (1H, s).

155,9 (C), 154,9 (C), 130,5 (C), 129,2 (C), 128,8 (CH), 128,5 (CH), 124,9 (CH), 124,2 (CH), 122,9 (CH), 120,9 (CH), 111,2 (CH), 101,3 (CH).

2990 (d), 1557 (d), 1455 (m).

**Comentarios:** Se obtuvieron 144 mg de producto como sólido blanco partiendo de 1500 ppm clústeres de Cu.

#### 3.2.15. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA REACCIÓN “CLICK”

A 1 ml de NMP en un vial de 1,5 ml equipado con un imán, se añade la cantidad deseada de la disolución del clúster metálico, el fenilacetileno **22** (0,5 mmoles) y la azida **72** (0,6 mmoles, 1,2 eq.). El vial se sella y la mezcla de reacción se calienta en un baño a 60 °C. A los tiempos indicados se toman alícuotas de 0,05 ml y se diluyen en 1,5 ml de éter para su análisis posterior por CG, usando nitrobenceno como patrón externo. Las mismas alícuotas pero sin nitrobenceno son las que se utilizan en las medidas espectrofotométricas.

#### 3.2.16. REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE TIOFENOL

En un reactor acoplado a un manómetro se adiciona el catalizador (0,1 mol%) y tiobenceno (0,5 mmoles) sobre una mezcla 1:1 de agua:metanol (0,5 ml totales). A continuación, se purga el reactor con oxígeno y se deja una presión de 6 bares de oxígeno, agitando la reacción a temperatura ambiente. La mezcla se diluye en acetonitrilo para analizar por CG, añadiéndose dodecano como patrón externo.



## **CAPITULO 4**

**CLÚSTERES ATÓMICOS DE  
ORO COMO ESPECIES  
CATALÍTICAMENTE ACTIVAS**



## 4.1. INTRODUCCIÓN

### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL ORO

Desde su descubrimiento, el oro siempre ha fascinado a la humanidad. Es el más noble de todos los metales, capaz de mantener su brillo durante milenios a pesar de su exposición a la atmósfera. Desde el punto de vista artístico y monetario siempre se le ha dado un gran valor. De hecho, el precio del oro es un indicador clave del estatus financiero en la economía mundial. Aunque este metal tenía poca importancia en catálisis hasta hace unos 30 años debido a su baja reactividad en forma masiva. El descubrimiento de que a escala nanométrica el oro tenía una elevada reactividad cambió radicalmente la visión del campo de la química hacia este metal.<sup>33</sup> De hecho, el oro es ampliamente estudiado en la actualidad en el campo de la ciencia de los materiales, la catálisis, en química de superficie y en química tanto sintética como teórica.

A lo largo de los años, tanto alquimistas como químicos eran conocedores y usaban el oro en tres estados de oxidación:  $\text{Au}^0$ ,  $\text{Au}^+$  y  $\text{Au}^{3+}$ . Sin embargo, en la actualidad se conocen otros estados de oxidación del oro, como  $\text{Au}^{1-}$ ,  $\text{Au}^{2+}$  y  $\text{Au}^{5+}$ , además de una amplia variedad de estados de oxidación mezclados en unidades poliatómicas de clústeres de oro, superficies y nanopartículas.<sup>34</sup>

Las propiedades únicas del oro, tanto fisicoquímicas como de actividad catalítica, se explican por el efecto relativístico<sup>2</sup>. En este elemento, la fuerza del enlace Au-ligando es debida a la contracción del orbital 6s. Igualmente, el efecto relativístico explica el fenómeno de aurofilicidad, es decir, la tendencia del oro a formar enlaces Au-Au por fuerzas de London.

---

<sup>2</sup> El efecto relativístico consiste en la contracción del orbital 6s y en la expansión del orbital 5d observada en el Au(I).

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

Ésto es debido a la interacción electrostática de los orbitales  $5d$  desestabilizados y la afinidad electrónica de las especies mono, di y triatómicas siguen el orden  $Au_3 > Au > Au_2$  (3,7, 2,3 y 1,9 eV, respectivamente).<sup>35,36</sup> Desde el punto de vista de reactividad, la contracción del orbital hace que el LUMO sea más bajo en energía en comparación con otros metales de transición del mismo grupo, haciendo que la acidez de Lewis sea mayor. Además, los cationes correspondientes de las sales metálicas se pueden considerar como especies de Lewis blandas, lo que, en consecuencia, conlleva la activación preferencial de nucleófilos blandos, como enlaces  $\pi$  C-C.

En lo que concierne a la toxicidad del oro, la Unión Europea aprueba el uso del oro metálico como aditivo alimentario. Por el contrario, las sales y los complejos de oro son tóxicos, aunque algunos compuestos de oro se han utilizado como fármacos en casos extremos, como por ejemplo el uso de la auranofina como antireumático.<sup>37</sup>

##### 4.1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL ORO EN CATÁLISIS

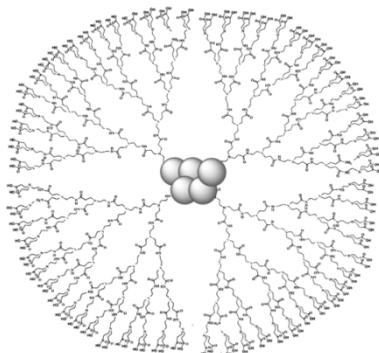
El oro ha sido tradicionalmente considerado como un metal noble inactivo para las reacciones químicas<sup>38</sup> y los primeros resultados obtenidos con catalizadores de oro no fueron tan satisfactorios como los obtenidos con otros metales.<sup>39,40</sup> Sin embargo, tanto en forma nanocrystalina como de coloide, dispersado sobre un soporte o en forma de cationes discretos en un complejo, el oro ofrece innumerables oportunidades de reactividad. De esta forma, autores como Bond y Sermon<sup>41</sup> mostraron que cuando el oro era convenientemente dispersado sobre sílice o alúmina era capaz de activar el hidrógeno molecular catalizando la hidrogenación de olefinas y alquinos con relativamente buenos resultados. Curiosamente, al mismo tiempo, otros autores atribuyeron la actividad catalítica del oro a la

presencia de impurezas.<sup>42</sup> Con el paso del tiempo, diversas investigaciones han demostrado que el oro es un excelente catalizador, como por ejemplo en la oxidación a baja de temperatura de CO descrita por Haruta,<sup>33</sup> en la hidroclicinación de acetilenos descrita por Hutchings,<sup>43</sup> para la adición de nucleófilos a acetilenos,<sup>44</sup> en hidrogenaciones selectivas de enlaces N-O,<sup>45</sup> en la oxidación de alcoholes a ácidos<sup>46</sup> o aldehídos<sup>47</sup> y en la formación directa de peróxido de hidrógeno.<sup>48</sup>

Ocasionalmente, las sales de oro en estado de oxidación (I) y (III) son capaces de catalizar indistintamente las mismas transformaciones, por lo que no se sabe a ciencia cierta qué estado de oxidación es el catalíticamente activo ya que el Au(I) es capaz de desproporcionar en Au(0) y Au(III), y este último reducirse a Au(I) en condiciones suaves. El estado de oxidación del oro inicial podría no corresponderse con el estado de oxidación del oro catalíticamente activo.

##### 4.1.3. LOS CLÚSTERES DE ORO

El inicio del estudio de los clústeres de oro surgió como consecuencia de la publicación de la preparación de Au<sub>11</sub> en 1978.<sup>49</sup> Algunos autores predijeron el uso de estos clústeres como marcadores de microscopía inmunolectrónica de alta densidad (*High Resolution Electron-Dense Labels for Immunolectron Microscopy*, en inglés) debido a su extraordinaria densidad atómica, además de su uso en estudios biológicos. Posteriormente, se prepararon clústeres libres, es decir, sin ligandos, de Au<sub>55</sub><sup>50</sup> y protegidos con glutatión.<sup>28,51</sup> Dickson y col. prepararon una serie de clústeres de distintos tamaños, Au<sub>5</sub>, Au<sub>8</sub>, Au<sub>13</sub>, Au<sub>23</sub> y Au<sub>31</sub>, protegidos en poliamidoamina (PAMAM) con un rendimiento cuántico comparable a los colorantes orgánicos (ver Figura 4.1).<sup>12</sup>



**Figura 4.1.** Estructura de  $Au_5$ -PAMAM-OH.

En referencia a la estabilidad de los clústeres de oro, existen dos clasificaciones de “números mágicos” dependiendo de si es intrínseca al clúster: bien por la capa de valencia cerrada como ocurre en el caso de los clústeres  $Au_8$ ,  $Au_{18}$ ,  $Au_{20}$  y  $Au_{34}$  o bien por geometría estable,  $Au_{13}$ ,  $Au_{55}$ ; o, por el contrario, si la estabilidad es dada por los ligandos por transferencia de carga ( $Au_{25}SG_{18}$ ).

Una de sus propiedades más relevantes es la fotoluminiscencia. Debido a su elevado rendimiento cuántico pueden usarse en concentraciones bajas y, al contrario que los colorantes orgánicos, los clústeres de oro son fotoestables, por lo tanto, son de gran utilidad en técnicas de imagen y detección.

Existen seis métodos de síntesis de clústeres de oro, principalmente:<sup>52</sup>

- 1) Síntesis a partir de iones  $Au^{3+}$ . En este método los iones  $Au^{3+}$  se reducen en presencia de un ligando para formar clústeres de forma directa<sup>53</sup> o a través de una reducción por pasos  $Au(III) \rightarrow Au(I) \rightarrow Au_x(SR)_y$ .
- 2) Síntesis de clústeres dentro de cavidades de nanomoléculas (por ejemplo, dendrímeros). En este método los iones de oro quedan retenidos dentro de las cavidades para su posterior reducción.

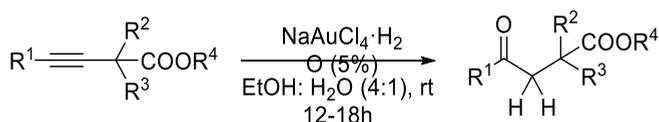
#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

- 3) Decapado de nanopartículas. En este caso, primero se sintetizan las nanopartículas de mayor tamaño que luego se decapan a clústeres más pequeños. Para el decapado existen dos rutas posibles: la primera de ellas basada en la aurofilicidad del oro, por medio de un exceso de ligando Au<sup>I</sup>-ligando, formando interacciones fuertes Au-Au; y la segunda de ellas a través de una reducción con ligandos, dando lugar a clústeres termodinámicamente más estables.
- 4) Síntesis a partir de otro clúster. Por agregación se pueden formar Au<sub>25</sub> a partir de Au<sub>11</sub><sup>51</sup> y Au<sub>75</sub> a partir de Au<sub>55</sub>.<sup>54</sup>
- 5) Método de síntesis electroquímica. Este método fue empleado inicialmente para la síntesis de nanopartículas de paladio por Reetz y col.<sup>32,55</sup> Posteriormente, López-Quintela y col. publicaron una variante para poder preparar clústeres atómicos.<sup>21,56</sup> Con este método se pueden establecer directamente las condiciones de crecimiento en función del potencial o densidad de corriente aplicados, con lo que se consigue un buen control del tamaño final de las partículas ajustando dichos parámetros.
- 6) *Soft-landing*. Este método consiste en la deposición sobre una superficie de agrupaciones de iones con una masa preseleccionada en fase gas. Con este método, Johnson y col. prepararon clústeres de oro monodispersos. En este caso, se obtuvieron clústeres de 11 átomos de oro Au<sub>11</sub>L<sub>5</sub><sup>3+</sup> (L= 1,3-bis-(difenilfosfino)propano) a partir del complejo cloro(trifenilfosfina) de oro (I) en presencia del ligando indicado tras ionización con electroespray para introducir los clústeres en fase gaseosa y, posteriormente, aislar el clúster deseado por selección de masa.<sup>57</sup>

## 4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 4.2.1. ELUCIDACIÓN DE LA ESPECIE CATALÍTICAMENTE ACTIVAS DE ORO EN LA HIDRATACIÓN DE ÉSTERES PROPARGÍLICOS

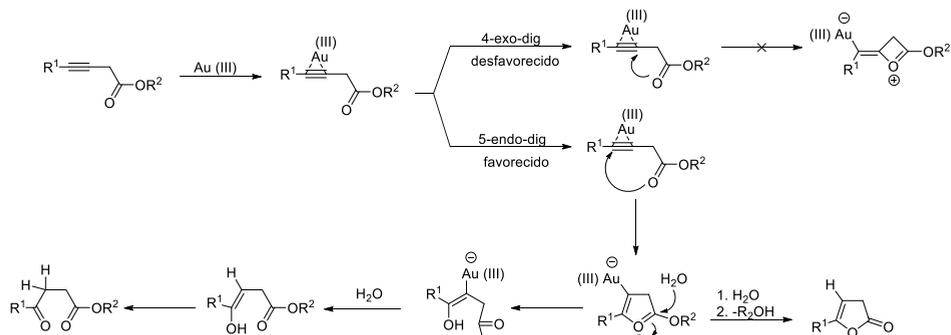
Los compuestos 1,4-dicarbonílicos se usan como materiales de partida tanto en la síntesis de productos naturales como en fármacos.<sup>58</sup> En 2009, Hammond y col.<sup>59</sup> desarrollaron una síntesis de  $\gamma$ -cetoésteres mediante la hidratación directa de alquinos asistida por carbonilos utilizando sales de oro (III), con completa regioselectividad y economía atómica (Figura 4.2).



**Figura 4.2.** Esquema de reacción para la hidratación de alquinos terminales asistida por carbonilo.

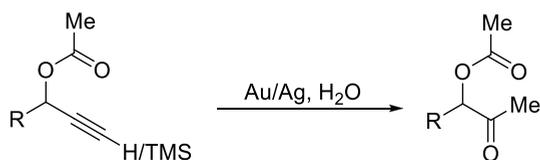
El mecanismo de reacción propuesto supone que el catalizador de  $\text{Au}^{3+}$  se coordina con el alquino activando el triple enlace, lo que favorece el ataque del oxígeno del carbonilo a éste y la formación del intermedio vinil-oro. De acuerdo con las reglas de Baldwin,<sup>60</sup> el ataque del oxígeno del carbonilo al carbono- $\beta$  es un proceso 5-*exo-dig*, el cual está favorecido frente al ataque 4-*endo-dig* al carbono- $\gamma$  (Figura 4.3).

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



**Figura 4.3.** Mecanismo de reacción propuesto por Hammond y col. para la hidratación de 3-alquinoatos.

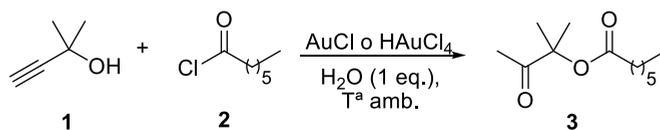
Posteriormente, Ghosh y colaboradores<sup>61</sup> publicaron la hidratación regioselectiva de propargilacetatos catalizada por Au(I)/Ag(I) para dar  $\alpha$ -aciloximetilcetonas a temperatura ambiente (Figura 4.4).



**Figura 4.4.** Esquema de reacción para la hidratación de alquinos terminales asistida por carbonilo utilizando Au como catalizador y Ag como co-catalizador.

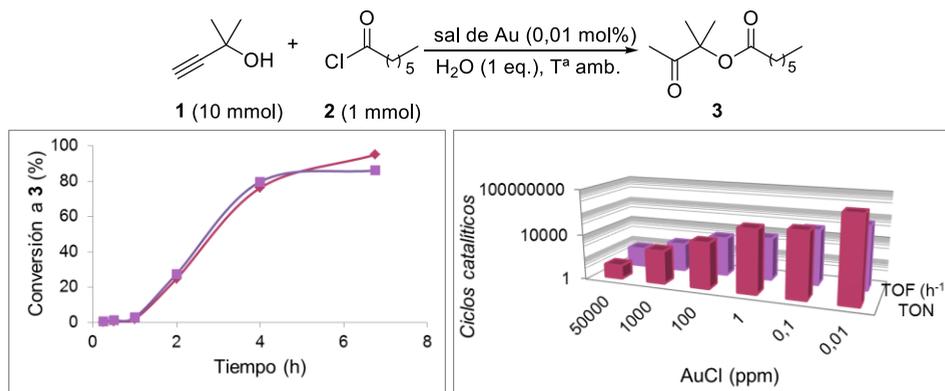
La preparación de los alquinos de partida requiere de varios pasos. Es por ello que nos propusimos la preparación de propargilacetatos y su posterior hidratación intermolecular asistida por ésteres en un solo paso a partir del alcohol propargílico y el cloruro de acilo correspondiente, tal y como se muestra en la Figura 4.5.<sup>62</sup>

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



**Figura 4.5.** Esquema propuesto para la reacción en one pot de acilación-hidratación de alquinos asistida por éster.

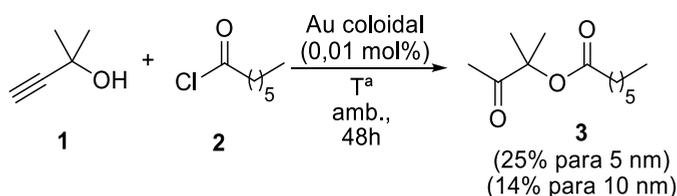
Se observó una gran actividad catalítica tanto para el AuCl como para HAuCl<sub>4</sub> hasta llegar incluso a las partes por millón (ppm) de catalizador, observándose entonces un periodo de inducción de entre 1 y 2 horas después del cual las sales de Au<sup>+</sup> y Au<sup>3+</sup> alcanzaban velocidades de reacción y conversión muy similares independientemente de la sal de partida (Figura 4.6).



**Figura 4.6.** Izquierda: Síntesis de **3** utilizando 100 ppm de AuCl (cuadrados) o de HAuCl<sub>4</sub> (rombos). Derecha: Número de ciclos catalíticos (TON; TurnOver Number, en sus siglas en inglés, calculado para moles de **3** por mol de AuCl a conversiones finales) y velocidad inicial después del tiempo de inducción por mol de AuCl (TOF, TurnOver Frequency, en sus siglas en inglés) para distintas concentraciones de AuCl. Excepto en el caso de 0,01 ppm, la conversión llega hasta >90%. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

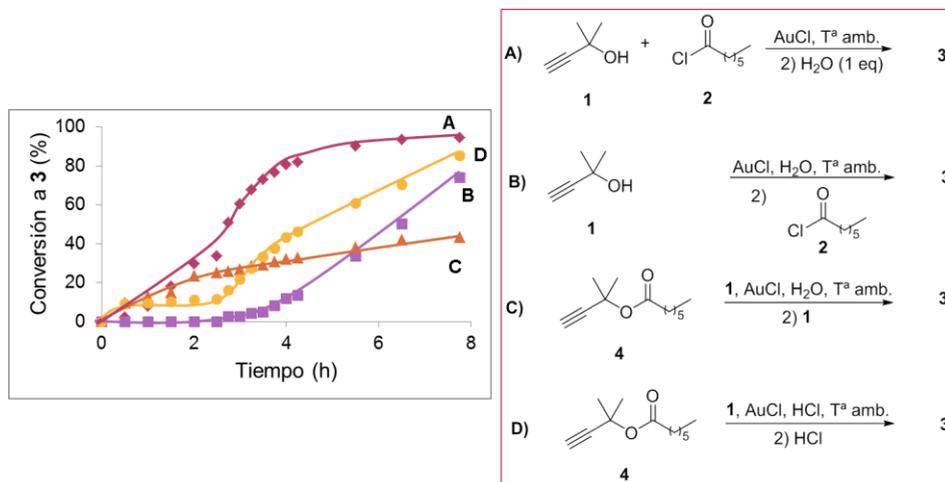
Como ya se ha mencionado en la introducción de este capítulo, algunos autores especulan que el  $\text{Au}^{3+}$  se puede reducir a  $\text{Au}^+$  en las condiciones de reacción, siendo esta última la especie activa o, incluso, que el  $\text{Au}^+$  puede desproporcionar en  $\text{Au}^{3+}$  y  $\text{Au}^0$ .<sup>36,63,64</sup> Sabiendo que tanto con  $\text{Au}^+$  como con  $\text{Au}^{3+}$  se observa un periodo de inducción similar, la opción más plausible era que la especie activa en la reacción fuese  $\text{Au}^0$ . Cuando se utilizaron nanopartículas de oro en disolución acuosa coloidal de  $5 \pm 1$  y  $10 \pm 2,5$  nm no se observaron conversiones elevadas a las 48 horas, en comparación con las obtenidas cuando se parte de una sal de oro, como se puede observar en los datos de conversiones de la Figura 4.7.



**Figura 4.7.** Conversiones a **3** utilizando nanopartículas de oro de  $5 \pm 1$  y  $10 \pm 2,5$  nm.

Para averiguar qué componente de la reacción, sustratos de partida, disolvente o incluso producto final, formaba la especie activa, se diseñó un experimento en el cual se añadían todos los componentes de la reacción excepto uno y se esperaban dos horas, es decir el tiempo de inducción, para añadir el sustrato que faltaba (incluyendo subproductos, como el ácido clorhídrico, que se forma al esterificar el alcohol). De esta manera, si seguía habiendo tiempo de inducción, el último compuesto añadido debía estar implicado en la formación de la especie activa de oro. Si al añadirlo no se observaba tiempo de inducción alguno podíamos suponer que los reactivos necesarios para formar la especie activa ya estaban en el medio de reacción desde un primer momento. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.8.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

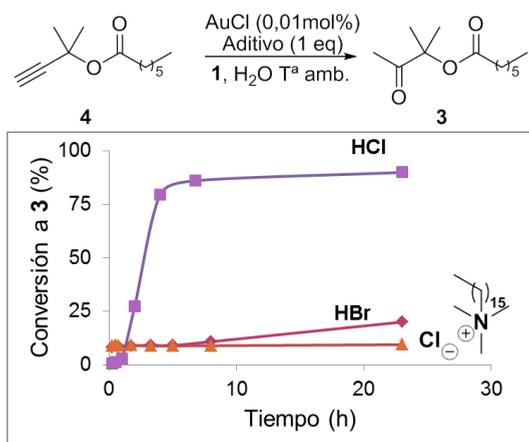


En el caso A, la reacción empezó cuando se añadió el H<sub>2</sub>O sin tener tiempo de inducción, por tanto, esta no es necesaria para formar las especies activas de oro. En el caso B, cuando se añadió el cloruro **2** seguía habiendo periodo de inducción, por lo que tal vez éste, o el HCl que se forma a partir del cloruro podrían estar implicados en la formación de la especie activa. En el caso C, la reacción sigue el patrón general, por tanto el exceso de alcohol propargílico **1** no influye en la catálisis, aunque cabe destacar que la reacción es más lenta, probablemente debido a las condiciones iniciales sin disolvente. En el caso D, se observa un claro periodo de inducción cuando se añade HCl, en analogía con el caso B, cuando se genera a partir de la formación del éster. Con estas observaciones podemos concluir que para formar la especie catalíticamente activa es necesario que esté presente el HCl.

Ahora la cuestión es saber cuál de los dos átomos constituyentes del HCl, protón (medio ácido) o cloruro, es responsable de que la reacción funcione. Para ello, se utilizó HBr en vez de HCl, obteniéndose una conversión

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

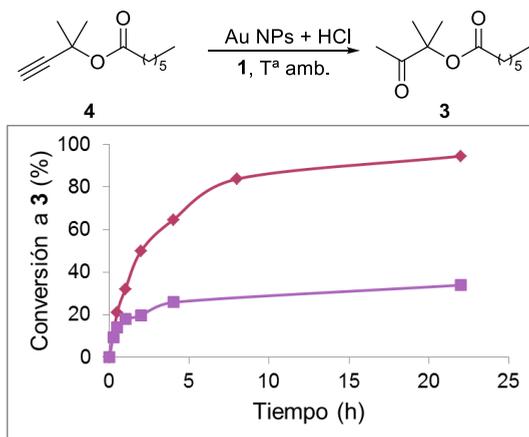
significativamente más baja. Si mantenemos el cloruro como sal cuaternaria de amonio (cloruro de trimetilhexadecilamonio) la reacción no supera el 10% de conversión, indicando que un pH ácido es importante para que la reacción tenga lugar, sin despreciar la naturaleza del anión correspondiente (ver Figura 4.9).



**Figura 4.9.** Gráfico en el que se comparan las conversiones a **3** utilizando otros aniones: HCl (rombos), HBr (cuadrados), sal de amonio (triángulos).

En efecto, al añadir el ácido clorhídrico a las nanopartículas de oro (ver Figura 4.10 y comparar con Figura 4.7) ahora sí se pudo obtener una alta conversión para las nanopartículas de 5 nm y una conversión moderada en el caso de las de 10 nm, lo cual indica que las especies activas de oro se pueden formar a partir de nanopartículas de Au<sup>0</sup>. Además, medidas de UV-visible mostraban que el plasmón de oro desaparecía tras la adición de HCl, lo que nos hizo pensar que las especies activas de oro estaban más cercanas a tamaños de alrededor del nm, que a tamaños superiores.

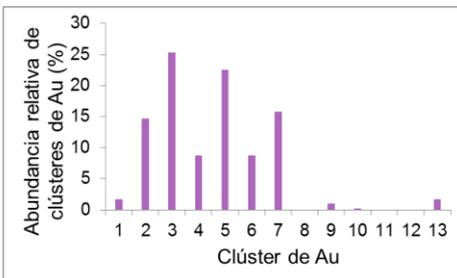
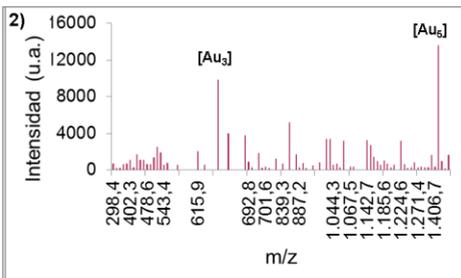
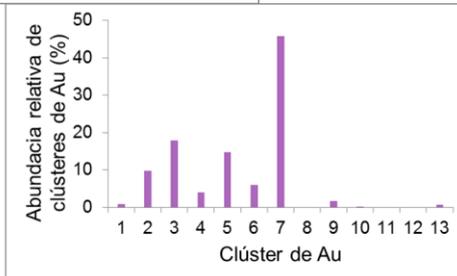
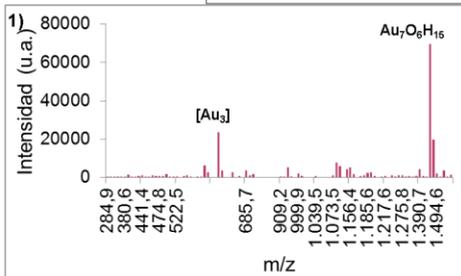
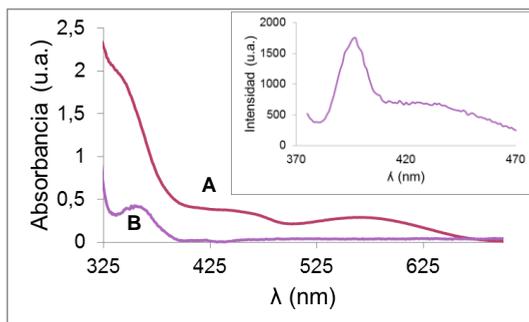
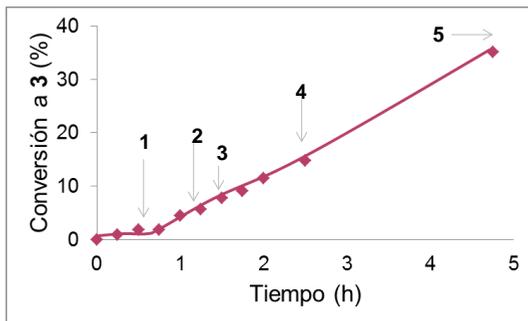
#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



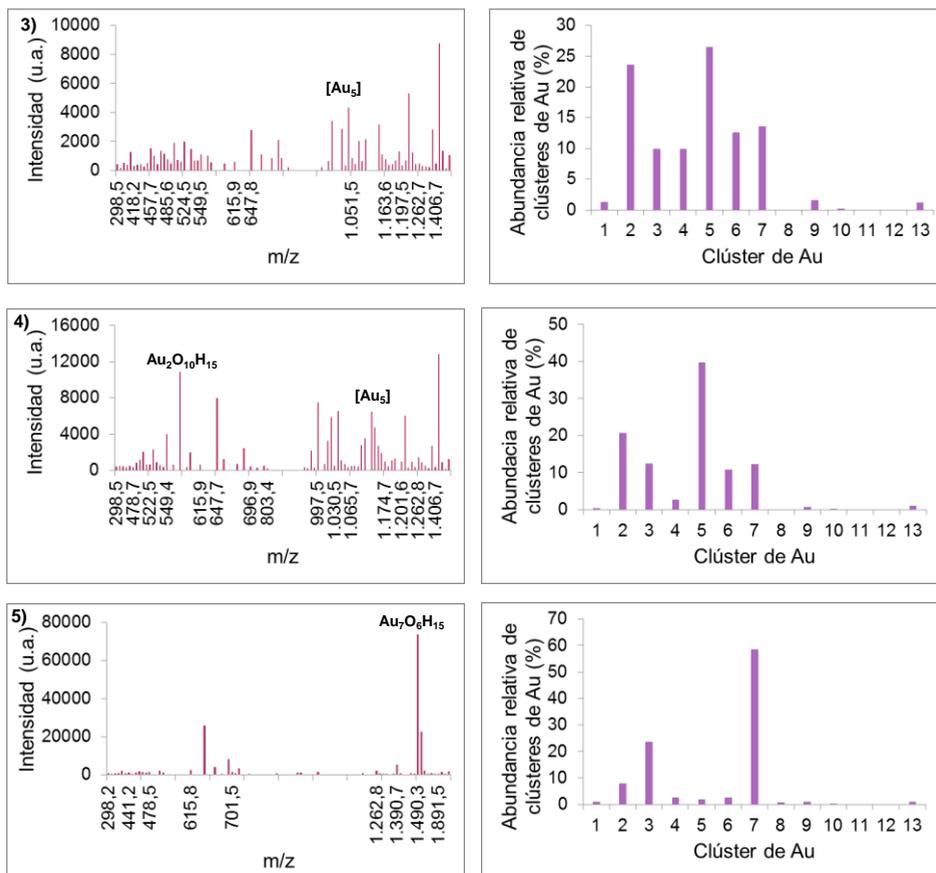
**Figura 4.10.** Gráfico en el que se muestra la conversión a **3** utilizando nanopartículas de oro de 5 nm (rombos) y de 10 nm (cuadrados).

Tal y como se ha descrito anteriormente, para poder comprobar la formación de clústeres de oro de tamaño inferior al nanómetro formados en el medio de reacción existen dos técnicas fundamentales, la espectroscopía óptica y la másica. Por lo tanto, el siguiente paso que se llevó a cabo fue la búsqueda de estos clústeres tanto por UV-vis y fluorescencia como por MALDI-TOF en el medio de reacción. Para ello, se analizaron alícuotas de reacción tomadas a distintos tiempos durante el periodo de inducción y durante la reacción, indicadas en la gráfica de conversión frente a velocidad de la Figura 4.11, para observar posibles señales de clústeres en ellas.

## 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



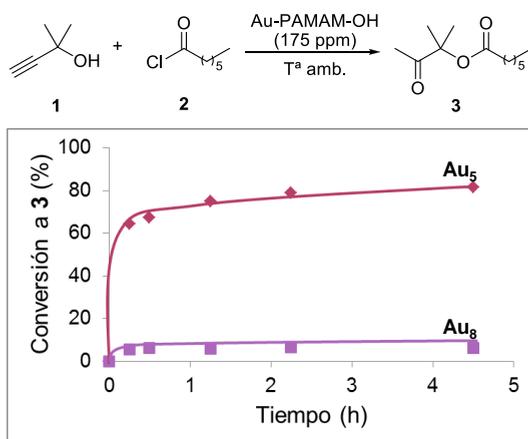
**Figura 4.11.** Gráfica de conversión a **3** en función del tiempo en la que se indican las alícuotas tomadas para el análisis por MALDI-TOF de una selección de ésta, y la caracterización por UV-vis, fluorescencia y MALDI-TOF. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

Como se puede observar en la Figura 4.11 las fragmentaciones correspondientes indican que en pocos minutos se forman pequeños agregados de oro inferiores o iguales a 13 átomos. Inicialmente se forman clústeres de entre 5 y 9 átomos, que se van reorganizando a lo largo de la reacción. La formación de **3** únicamente empieza cuando los Au<sub>3</sub>-Au<sub>5</sub> son los predominantes. La espectroscopía de absorción UV-vis confirma estas observaciones. La banda de absorción original de AuCl descompone rápidamente a bandas nuevas a 350, 450 y 570 nm que, según el Modelo

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

de Jellium, corresponderían a clústeres de 3-5, 8-10 y 13 átomos, respectivamente. Finalmente, todas estas señales colapsan en una más intensa a 349 nm (3-5 átomos) cuando la reacción empieza.<sup>16</sup> Las medidas de fluorescencia durante reacción confirman la presencia de estos clústeres.

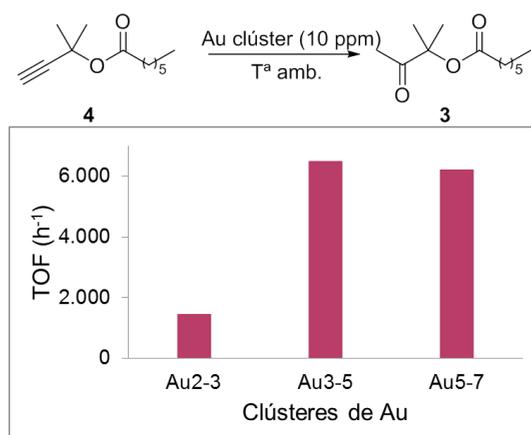
Para confirmar que la actividad catalítica observada era debida exclusivamente a la formación de clústeres atómicos de oro de 3 a 5 átomos y no a otros, se prepararon independientemente para utilizarlos en reacción. En la bibliografía existen distintos procedimientos para preparar clústeres de pequeño tamaño. En nuestro caso se prepararon clústeres de oro de 5 y 8 átomos estabilizados por el dendrímero poli(aminamida-etanol), PAMAM-OH.<sup>12</sup> Se observó que el Au<sub>5</sub>-PAMAM-OH funcionaba excelentemente en cantidades de ppm y sin periodo de inducción, con lo que pueden considerarse a estos Au<sub>5</sub> como la especie activa. Los clústeres de 8 átomos, Au<sub>8</sub>-PAMAM-OH, muestran una muy baja actividad catalítica tal y como se muestra en la Figura 4.12.



**Figura 4.12.** Gráfico en el que se muestran las conversiones a **3** usando disoluciones acuosas de Au<sub>5</sub>-PAMAM-OH (rombos) y Au<sub>8</sub>-PAMAM-OH (cuadrados) como catalizadores. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

Por tanto, la hidratación de alquinos asistida por ésteres no sólo se da lugar cuando hay clústeres de oro en disolución, sino que además estos clústeres tienen que ser de un tamaño concreto. Por otra parte, la empresa NANOGAP, especializada en la síntesis de clústeres metálicos de distintos tamaños, nos suministró distintos tamaños de clústeres atómicos de oro en disoluciones acuosas. Concretamente utilizamos 3 disoluciones que contenían clústeres de 2-3 átomos de oro, de 3-5 átomos y de 5-7, confirmándose también en este caso que la especie activa para la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres eran clústeres de aproximadamente 5 átomos de oro (ver Figura 4.13).



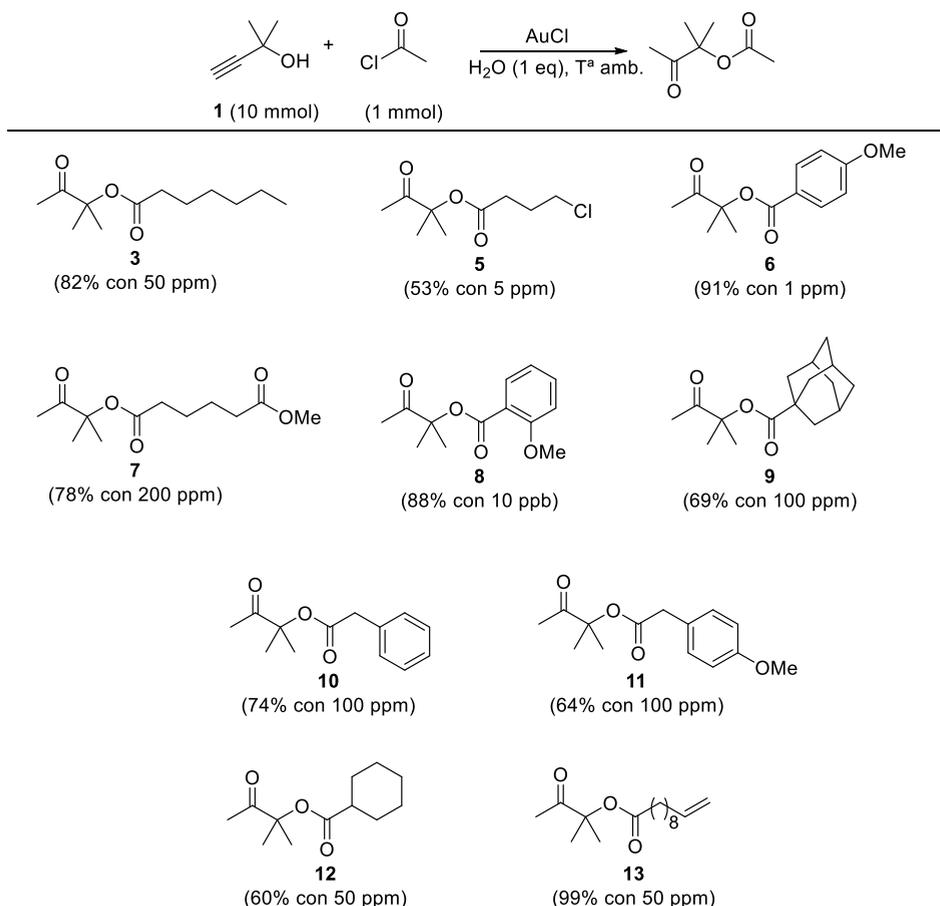
**Figura 4.13.** Gráfico en el que se muestra la velocidad inicial de conversión con respecto a la cantidad de catalizador usado (TOF, h<sup>-1</sup>) en función del tamaño del clúster utilizado como catalizador.

#### 4.2.2. GENERALIZACIÓN DE LA REACCIÓN

Una vez demostrado que los clústeres de Au<sub>3</sub>-Au<sub>5</sub> formados a partir de sales de oro son las especies catalíticamente activas en la hidratación de alquinos asistida por ésteres, se procedió a generalizar la reacción para alquil y aril ésteres con distintas funcionalizaciones y cantidades de sal de oro de partida que oscilaban entre 200 ppm (0,02 mol%) y 10 ppb

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

(0,000001 mol%), dependiendo de los sustituyentes, tal y como se indica en la Figura 4.14. Las condiciones de reacción toleran diversas funcionalidades de interés en síntesis orgánica como haluros, éteres y alquenos.



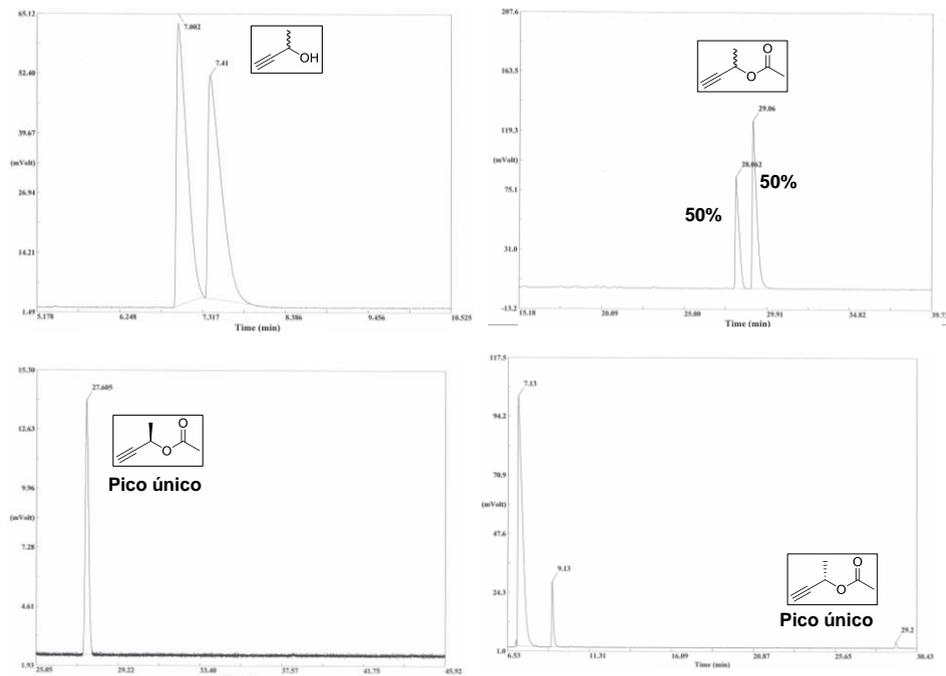
**Figura 4.14.** Cetoésteres obtenidos por la reacción en un paso de acilación-hidratación de alquinos. Los rendimientos son después de purificar por columna. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

4.2.3. ESTUDIO DEL MECANISMO DE LA REACCIÓN DE  
HIDRATACIÓN DE ALQUINOS ASISTIDA POR ÉSTERES

Además de estudiar la especie catalítica activa en la reacción de hidratación de ésteres propargílicos, también se elucidó el posible mecanismo a través del cual se puede llevar a cabo la reacción. Para ello, se estudió por separado tanto la formación del éster como la posterior hidratación.

El primer paso debe ser la reacción entre el cloruro de acetilo y el alcohol propargílico para formar el éster propargílico, desprendiéndose ácido clorhídrico. Es lógico pensar que el ataque se da desde el alcohol al carbonilo, pero podría ocurrir que pequeñas cantidades de ácido carboxílico y HCl produjesen el éster tras deshidroxilación del alcohol. Al estudiar la reacción por CG quiral partiendo de un alcohol propargílico quiral, se pudo comprobar que el éster obtenido mantenía el mismo centro quiral, o sea, no se producía racemización, por lo que podemos descartar la formación de carbocatión y concluir que la reacción de formación del éster se produce por ataque directo del alcohol al cloruro de acilo (Figura 4.15). Además, al utilizar como alcoholes de partida las formas enantioméricamente puras también se comprobó que se obtenía sólo uno de los dos ésteres propargílicos quirales, sin observar racemización.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



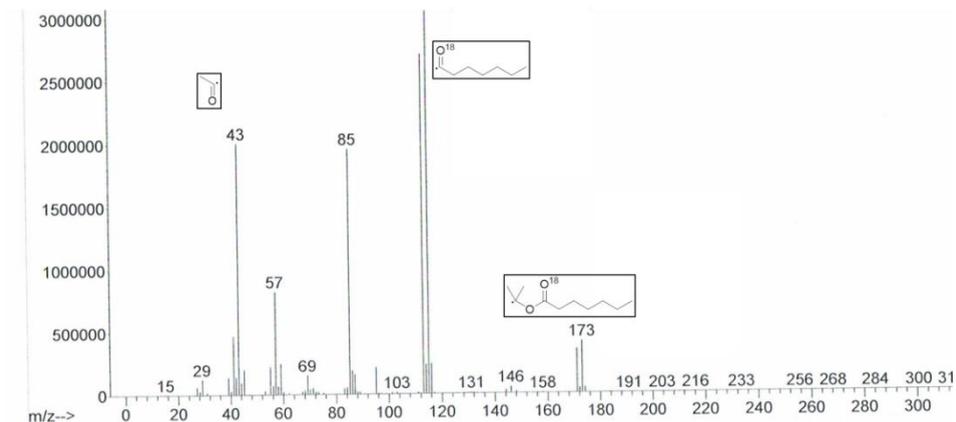
**Figura 4.15.** Resultados obtenidos por CG quiral en los que se observa producto único en el caso de utilizar alcoholes propargílicos enantioméricamente puros.

La formación del éster propargílico depende del sustituyente R, siendo más efectiva en el caso de sustituyentes alifáticos o bencílicos que en el caso de aromáticos y, en el caso del alcohol, los alcoholes terciarios son más reactivos que los secundarios y estos, a su vez, que los primarios. Este fenómeno se explica por el Efecto de Thorpe-Ingold, el cual establece que al haber dos sustituyentes en posición geminal a un carbono el ángulo de separación disminuye, por lo que la distancia entre las dos posiciones reactivas disminuye, aumentando así la velocidad de reacción.<sup>65</sup>

El segundo paso de la reacción es la hidratación concertada. Hammond y colaboradores plantearon un mecanismo a través del cual se establecía que el oxígeno de la nueva cetona formada procede del éster y no de la molécula de agua (ver Figura 4.3).<sup>59</sup> Distintos experimentos en los que se utilizaron D<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O<sup>18</sup> como fuentes de agua, confirmaron que, en nuestro

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

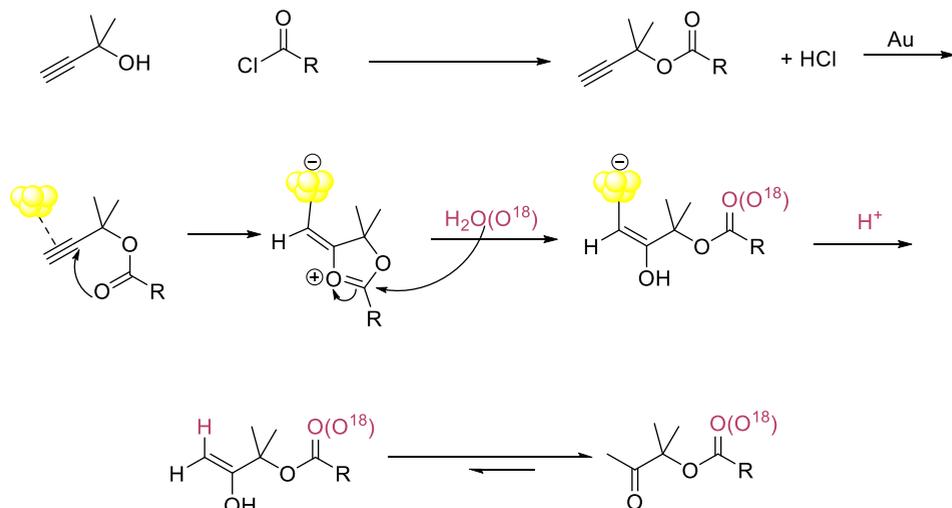
caso, el oxígeno de la cetona nueva formada también proviene del éster de la molécula y que los nuevos protones en el CH<sub>3</sub> terminal provienen del agua (Figura 4.16).



**Figura 4.16.** CG-MASAS con las correspondientes rupturas isotópicas del compuesto **3** obtenido utilizando H<sub>2</sub>O<sup>18</sup>.

Conociendo estos resultados, proponemos el mecanismo de reacción que se muestra en la Figura 4.17 y que básicamente coincide con el propuesto por Hammond para sales de oro.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



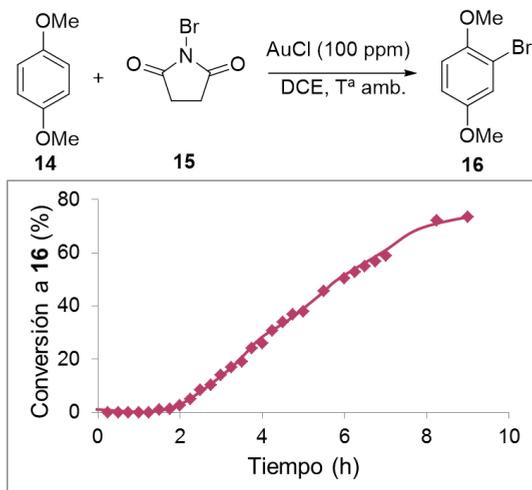
**Figura 4.17.** Mecanismo propuesto para la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres hidratada por clústeres atómicos de oro.

#### 4.2.4. CLÚSTERES DE ORO DE DIFERENTE TAMAÑO CATALIZAN LA BROMACIÓN DE ARENOS

Después de haber visto que los clústeres de Au<sub>3</sub>-Au<sub>5</sub> formados a partir de sales de oro tanto de Au(I) como de Au(III) son las especies catalíticamente activas en la hidratación de ésteres propargílicos se procedió a investigar si éstas también podrían ser activas en otras reacciones catalizadas por oro o si, por el contrario, se trataba de un caso aislado. Para ello, primero se estudió la bromación de arenos catalizada por AuCl<sub>3</sub>.<sup>66</sup> En este trabajo, Mo y col. describen la bromación de anillos aromáticos con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de cantidades variables de AuCl<sub>3</sub> entre 1 y 0,01 mol%, adscribiendo la elevada eficiencia catalítica a la acidez de Lewis del Au(III). Sin embargo, si los responsables de la elevada actividad catalítica son los clústeres de oro formados en disolución y no la sal de oro, el uso de AuCl debería de ser igual de eficiente. En la Figura 4.18 se muestra que el AuCl funciona tras un

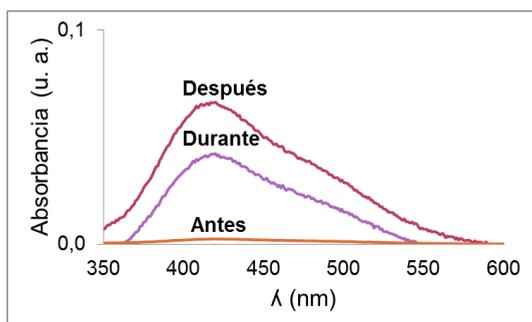
#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

periodo de inducción en cantidades de ppm para esta reacción en las condiciones de reacción ya descritas.



**Figura 4.18.** Gráfico de conversión a **16** en función del tiempo según las condiciones de reacción indicadas en el esquema. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

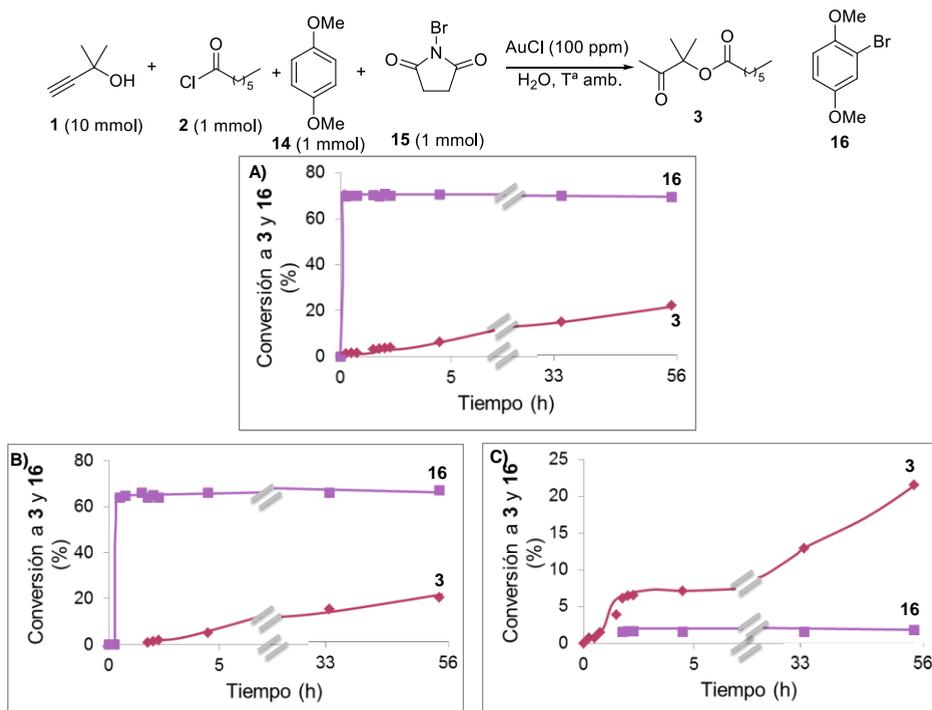
Las medidas por UV-vis de las alícuotas tomadas durante y después del periodo de inducción indican que la reacción tiene lugar en presencia de clústeres de oro de entre 7 y 9 átomos en disolución (ver Figura 4.19). Las medidas fluorimétricas confirman este tamaño.



**Figura 4.19.** Medidas de UV-vis de las alícuotas tomadas antes, durante y después del periodo de inducción.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

Si esto es así, los clústeres de Au<sub>7-9</sub> que catalizan la bromación de arenos no deberían catalizar la hidratación de ésteres propargílicos, y viceversa, los clústeres de Au<sub>3-5</sub> que catalizan la hidratación de ésteres propargílicos no deberían catalizar la bromación de arenos. Para comprobar esta hipótesis, se realizaron experimentos cruzados, mostrados en la Figura 4.20.



**Figura 4.20.** Conversión a 3 (rombos) y a 16 (cuadrados) frente al tiempo en las siguientes condiciones: A) todos los reactivos se añaden desde tiempo 0; B) 1, 14 y 15 se añaden desde el principio y a los 90 minutos se añaden 2 y 1 equivalente de agua para que tenga lugar la reacción de hidratación; C) 1 y 2 se añaden desde el tiempo 0 y 14 y 15 se añaden a los 90 minutos de reacción. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

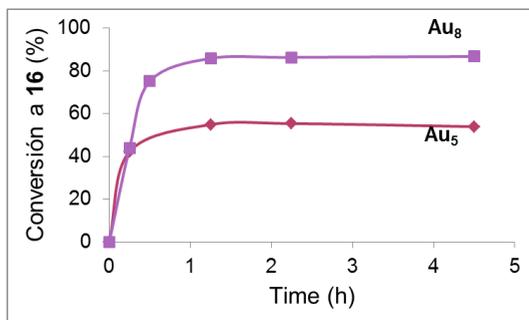
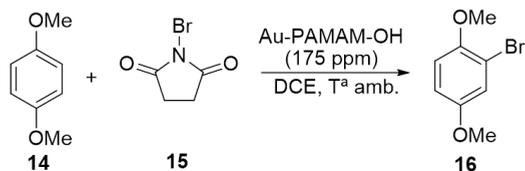
Como se ha visto anteriormente (Figura 4.11), los clústeres Au<sub>7-9</sub> son los primeros en formarse en condiciones de hidratación de alquinos, y sólo tras dos horas de reacción comienzan a formarse los clústeres de Au<sub>3-5</sub> que

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS

catalizan la reacción. Por tanto, la reacción de bromación procede inmediatamente bajo las condiciones de hidratación de alquinos porque se forman clústeres de Au<sub>7-9</sub>. La Gráfica 4.20A muestra la evolución de ambas reacciones cuando se mezclan todos los reactivos, observándose que, en efecto, la bromación de **14** empieza inmediatamente, coincidiendo con la formación de clústeres de entre 8 y 9 átomos en medio ácido y que a medida que la proporción de clústeres Au<sub>3-5</sub> aumenta a instancias de Au<sub>5-9</sub> la formación de **16** se inhibe y la hidratación del alquino **4** comienza. Este efecto también se observa cuando los reactivos para la hidratación, **2** y agua, se añaden 1,5 horas después (Gráfica 4.20B). En consecuencia, si los reactivos para la reacción de bromación se añadiesen después de 1,5 horas, esta reacción no debería tener lugar ya que los clústeres Au<sub>8-9</sub> ya no están presentes, y en efecto así sucede (Gráfica 4.20C).

Para confirmar que los clústeres de Au<sub>7-9</sub> y no otros son los catalizadores activos en la bromación de arenos, se utilizaron los clústeres de Au<sub>5</sub> y Au<sub>8</sub> estabilizados con PAMAM-OH preparados anteriormente. Los resultados mostrados en la Figura 4.21 indican una mayor actividad de los clústeres de Au<sub>8</sub>-PAMAM-OH para la reacción de bromación en comparación a los de Au<sub>5</sub>-PAMAM-OH.

#### 4. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Au COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS



**Figura 4.2.19.** Gráfico en el que se muestra la bromación de **14** en función del tiempo usando disoluciones acuosas de Au<sub>5</sub>-PAMAM-OH (rombos) y Au<sub>8</sub>-PAMAM-OH (cuadrados) como catalizadores. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>62</sup> Copyright (2012) AAAS.

Hay que resaltar que la eficiencia de estos catalizadores protegidos por un dendrímero es dos órdenes de magnitud inferiores de los formados *in situ* a partir del alcohol propargílico **1**, para ambas reacciones, lo que sugiere que la formación de clústeres “libres” es beneficiosa para la catálisis.

Con estos resultados se puede concluir que clústeres atómicos de oro de distinto tamaño son capaces de catalizar reacciones diferentes.

### 4.3. CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que se llegaron después del análisis de todos los resultados experimentales de este capítulo son las siguientes:

- 1) Independientemente de la sal o de la disolución coloidal de oro utilizadas se observó una descomposición a clústeres atómicos de entre 3 y 13 átomos, bajo condiciones de hidratación de ésteres propargílicos.
- 2) Solamente cuando existe una cantidad crítica en disolución de clústeres de Au<sub>5</sub> tiene lugar la reacción de hidratación del alquino.
- 3) Si los clústeres Au<sub>3-5</sub> se añaden externamente, formados independientemente, la reacción tiene lugar sin observarse periodo de inducción.
- 4) La reacción de bromación de *p*-metoxibenceno tiene lugar cuando clústeres Au<sub>7-9</sub> están presentes en disolución.
- 5) Si en el mismo medio de reacción se adicionan los reactivos de las dos reacciones anteriormente descritas, la primera reacción que tiene lugar es la bromación, en consonancia con la formación inicial de clústeres de mayor tamaño, empezando la reacción de hidratación una vez que se forman clústeres más pequeños a partir de éstos.

# CAPITULO 5

**FORMACIÓN Y  
ESTABILIDAD DE  
CLÚSTERES DE ORO A  
PARTIR DE COMPLEJOS  
DE ORO**



## 5.1. GENERAL

### 5.1.1. ANTECEDENTES

El desarrollo de la catálisis homogénea con oro se basa en gran parte en el uso de complejos de  $Au^+$  y  $Au^{3+}$  por los grupos de Hashmi, Toste, y otros.<sup>67-70</sup> El estudio de complejos de Au ha suscitado gran interés, además de para su uso en catálisis, en la preparación de compuestos farmacéuticos,<sup>71</sup> en la síntesis de cristales líquidos e instrumentos ópticos.<sup>72</sup>

En un trabajo pionero, Ito y col. publicaron el primer ejemplo de reacción aldólica asimétrica catalítica en presencia de un ligando ferroceno con elevada actividad y selectividad.<sup>73</sup> De forma similar, complejos de  $Au^+$  catiónicos permitieron llevar a cabo la adición de fenoles, carboxilatos y sulfonamidas a alquenos no funcionalizados.<sup>74,75</sup> Los complejos de oro también han resultado útiles en las reacciones de hidrogenación. Un ejemplo de ello son los complejos tipo salen (*N,N*-bis(saliciliden)etilendiamina) de  $Au^{3+}$ , que han sido empleados en la hidrogenación de distintas olefinas, alcanzando valores de TOF del mismo orden e incluso superiores a los obtenidos con complejos homólogos de  $Pd^{2+}$ .<sup>76</sup> Por lo que respecta al uso de complejos de oro en las reacciones de oxidación, Guan y col. han descrito la oxidación aeróbica selectiva de alcoholes y aldehídos catalizada por complejos de  $Au^+$ , formándose el complejo *in situ* a partir de un ligando aniónico y  $AuCl$ .<sup>77</sup> En general, los ligandos más utilizados son fosfinas y tioles.

Desde el punto de vista de la catálisis asimétrica, se han desarrollado otros procesos similares empleando un ligando ferroceno difosfina como inductor quiral y un complejo catiónico de oro (I).<sup>78,79</sup> Otros ejemplos que cabe

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

mencionar son la hidrogenación enantioselectiva de alquenos e iminas, la hidroarilación de alenos con indoles,<sup>80</sup> la hidroaminación intramolecular de alenos<sup>81</sup> y la hidroalcoxilación de alenos.<sup>82</sup>

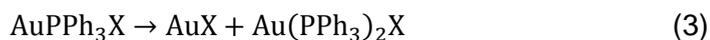
Recientemente se han desarrollado los complejos de Au<sup>+</sup> con carbenos *N*-heterocíclicos (NHC). Un ejemplo del uso de complejos de Au<sup>+</sup> unidos a carbenos en catálisis homogénea es la hidratación de 3-hexino en presencia de un ácido de Lewis como co-catalizador, descrita por Nolan y col.,<sup>83</sup> empleando únicamente partes por millón de complejo de oro-carbeno.<sup>84</sup> También se han descrito reacciones de transferencia de carbenos a partir de diazoacetato de etilo y de inserción de CHCO<sub>2</sub>Et a enlaces C-H con excelentes resultados utilizando carbenos del tipo AuClIMes (IMes = *N,N'*-dimesitil-imidazol-2-ilideno).<sup>69</sup>

A pesar del número de reacciones descritas con catalizadores de complejos de oro no está claro que el complejo de oro inicial sea el verdadero catalizador y, en algunos casos, se ha demostrado la descomposición de éstos a la especie catalíticamente activa. Concretamente, Bardají y col. realizaron un estudio por RMN de <sup>31</sup>P en el que demostraban que, en condiciones térmicas o bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, complejos del tipo [OAu<sup>I</sup>(PR<sub>3</sub>)<sub>3</sub>](CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>) descomponían en nanopartículas de oro de 4,5 o 9 nm, dependiendo del disolvente empleado.<sup>85</sup> Más recientemente, durante la reacción de hidroalcoxilación de alquinos intermolecular catalizada por complejos de oro con fosfinas, Corma y col. observaron por RMN la formación de [Au(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]NTf<sub>2</sub> por descomposición del complejo inicial, aunque esta no era la especie catalíticamente activa.<sup>70</sup> Estos precedentes nos hicieron pensar que la formación de clústeres de oro catalíticamente activos a partir de complejos es posible.<sup>86</sup>

## 5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como ya hemos visto en el capítulo 3, los clústeres de oro formados a partir de sales de  $\text{Au}^+$  y  $\text{Au}^{3+}$  en disolución son especies catalíticamente activas en la reacción de hidratación de ésteres propargílicos y en la bromación de arenos, en las cuales se pensaba que las sales de oro eran el catalizador.

Corma y col. y otros han descrito una ruta de descomposición del complejo de trifosfina de oro  $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ , muy utilizado en catálisis homogénea, tal como se indica en la ecuación 2

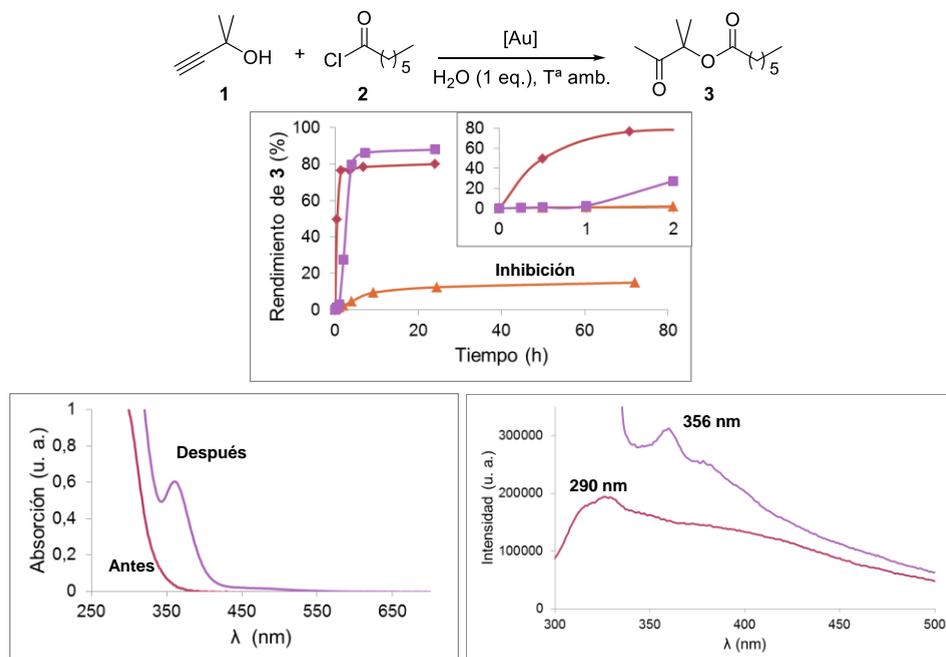


siendo  $\text{X} = \text{Cl}$  o  $\text{NTf}_2$ . Considerando que la descomposición del complejo forma  $\text{AuCl}$  y que la hidratación de ésteres propargílicos es catalizada por clústeres  $\text{Au}_{3-5}$  formados a partir de  $\text{AuCl}$ , podría ocurrir que la descomposición del complejo diese lugar a clústeres catalíticamente activos y, por tanto, los complejos  $\text{AuPPh}_3\text{X}$  podrían ser también buenos precatalizadores para esta reacción.

En la Figura 5.1 se puede observar que, en efecto el complejo  $\text{AuPPh}_3\text{Cl}$  cataliza la hidratación de ésteres propargílicos, aunque con una menor actividad catalítica si se compara con la observada con  $\text{AuCl}$  en las mismas condiciones de concentración (0,1 mol%). Al realizar un estudio más detallado de la mezcla de reacción por espectroscopía UV-vis se observó la banda correspondiente a los clústeres de entre 3 y 5 átomos, que se confirma por las bandas de emisión correspondientes según el Modelo de Jellium (Figura 5.1 parte inferior). Por tanto, es posible suponer que la formación de clústeres  $\text{Au}_{3-5}$  no es tan eficiente como en el caso del  $\text{AuCl}$  puro y que algún subproducto de la descomposición del complejo

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

debe inhibir la formación o desestabilizar o envenenar a los clústeres ya formados.

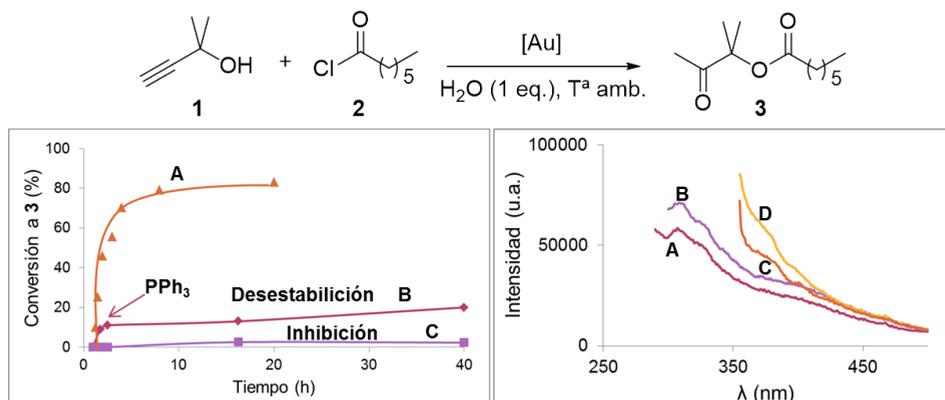


**Figura 5.1.** Arriba: representación gráfica de la velocidad de reacción en la acilación-hidratación en one-pot del alcohol propargílico **1** frente al tiempo utilizando como catalizadores AuCl (0,1 mol%, cuadrados; 0,01 mol% rombos) y AuPPh<sub>3</sub>Cl (0,1 mol%, triángulos). Abajo: medidas de UV-vis del complejo antes y después de la adición de HCl junto con las medidas de fluorescencia correspondientes a los clústeres de formados a partir del complejo, excitando a 290 nm y a 356 nm. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

Se pensó que tal vez la trifenilfosfina libre podría desestabilizar a los clústeres ya formados. Por tanto, se estudió el efecto de la trifenilfosfina en el medio de reacción y cómo puede influir en la formación y/o estabilidad de los clústeres. Para ello, se realizaron los experimentos que se muestran en la Figura 5.2. Primero, se adicionó PPh<sub>3</sub> a una mezcla de reacción que contenía AuCl, produciéndose una clara inhibición de la reacción (curva C). Además, al adicionar PPh<sub>3</sub> a la reacción una vez formados los clústeres

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

(curva B), ésta se inhibió completamente. Al estudiar la mezcla de reacción antes y después de adicionar dicho ligando por UV-vis y fluorescencia se observó la desaparición de las bandas de emisión de los clústeres correspondientes, confirmándose así que la inhibición de la formación de producto **3** era debida a la ausencia de clústeres en disolución (Figura 5.2, derecha).



**Figura 5.2.** Izquierda: gráfico en el que se compara la formación del compuesto **3** en función del tiempo en presencia de 100 ppm de AuCl (curva A) sin aditivos y en presencia de PPh<sub>3</sub> adicionado después del tiempo de inducción (curva B, señalado el tiempo al cual se añade la fosfina) y PPh<sub>3</sub> presente en el medio de reacción desde tiempo 0 (curva C, después de normalizar al blanco de reacción). Nótese que en todos los casos se ha omitido el periodo de inducción para mayor claridad. Derecha: comparación de la espectroscopía de emisión antes de añadir PPh<sub>3</sub> al excitar a 280 nm (curva B) y a 336 nm (curva D) y después de adicionar PPh<sub>3</sub> (curvas A y C, respectivamente). Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

Estos resultados confirman la inhibición de los clústeres de oro en presencia de PPh<sub>3</sub> y explican la menor actividad catalítica observada para el complejo AuPPh<sub>3</sub>Cl comparado con AuCl. De forma similar, si se emplea el complejo de AuPPh<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> también se observa una baja actividad catalítica tras la descomposición del complejo en los correspondientes

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

clústeres, en comparación con sales de Au(I) o de Au(III), demostrándose así el efecto de inhibición de las fosfinas.

Este estudio demuestra que puede haber ciertas interacciones entre los clústeres de oro formados y los ligandos o aniones presentes en el medio de reacción que inhiben la formación de los clústeres de oro catalíticamente activos y, por tanto, la reacción orgánica deseada. Por este motivo se amplió el estudio del efecto de inhibición para otros aniones y ligandos que típicamente pueden estar presentes en el medio de reacción durante reacciones de interés en química orgánica catalizadas por complejos de oro. Para realizar este estudio se utilizó como modelo la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres, debido a su alta especificidad y sensibilidad a la presencia o no de clústeres en disolución.

Los ligandos y aniones que se estudiaron fueron: ioduros provenientes tanto de ácido como de sal,  $\text{PPh}_3$ , IPr (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil-imidazol-2-ilideno), TMS (trimetilsilil),  $\text{P}^t\text{Bu}_3$ , PhSMe, DL-prolina y los ácidos  $\text{HNTf}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{H}$ .

En la Figura 5.3 se resumen los resultados obtenidos al añadir estos aditivos a la mezcla de reacción desde el primer momento, es decir, antes de que se formen los clústeres de oro activos, para comprobar si los aditivos inhiben la formación de dichos clústeres.

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.



**Figura 5.3.** Representación gráfica de las velocidades de conversión iniciales normalizadas a Cl para distintos aditivos añadidos desde el principio a la mezcla de reacción, medidas después del periodo de inducción en la reacción modelo. En la Tabla se muestran los aditivos utilizados y las conversiones finales de producto obtenidas a las 24 h. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

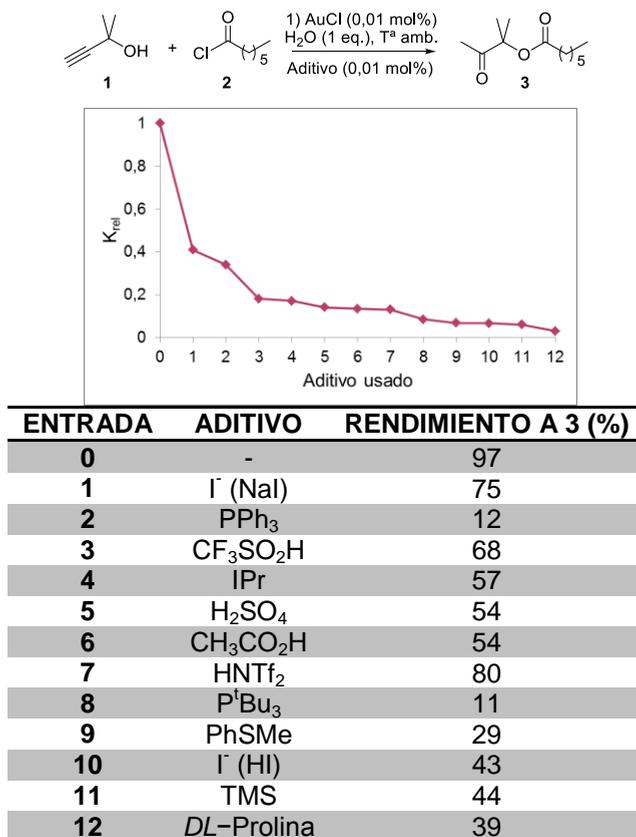
Estos resultados mostraron que los cloruros son los mejores contraaniones para estabilizar los clústeres ya formados (TOF= 250000 h<sup>-1</sup>), mientras que el resto de aditivos disminuyeron la actividad catalítica de estos aproximadamente un orden de magnitud (TOF= 100000-10000 h<sup>-1</sup>), dependiendo de los casos. Mientras que las fosfinas y tioles PPh<sub>3</sub>, PhSMe y P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> inhibían completamente la reacción, en presencia de otros aditivos se observaba un descenso de velocidad menor con conversiones finales de producto buenas para el caso de aniones blandos (NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>, OTf<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, acetatos o hidrosulfatos), seguidos de la prolina y del TMS

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

respectivamente. Las medidas de absorción UV-vis y de emisión confirmaron la relación entre los clústeres presentes en disolución en cada caso con la actividad catalítica observada, es decir, a menor intensidad en las señales de espectrometría de los clústeres menor actividad catalítica observada. Además, también se pudo comprobar que en presencia de fosfina y tioles, considerados inhibidores fuertes, los clústeres no se forman.<sup>87</sup>

La segunda cuestión que nos planteamos fue si, una vez formados los clústeres, al igual que ocurre en el caso de la  $PPh_3$ , estos aditivos también podrían desestabilizarlos. Para ello se realizó un experimento similar al del caso anterior pero añadiendo los aditivos una vez formados los clústeres de oro, es decir, después del periodo de inducción. Tal y como se puede observar en la Figura 5.4, estos aditivos son capaces de desestabilizar los clústeres una vez formados, bajando las velocidades iniciales de reacción en comparación con el  $Cl^-$ , pero siendo esta bajada menos pronunciada que en el caso anterior (hasta  $TOFs = 150000-20000h^{-1}$ ).

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.



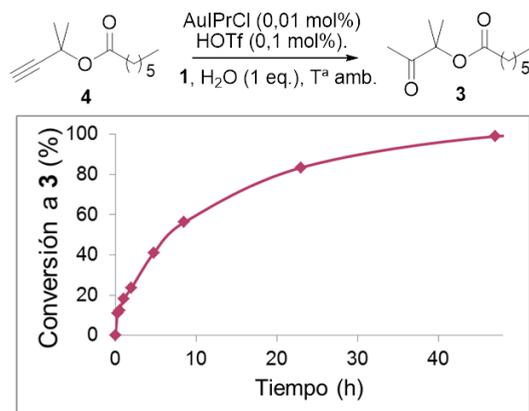
**Figura 5.4.** Representación gráfica de las velocidades de conversión iniciales normalizada a Cl para distintos aditivos añadidos a la mezcla de reacción después del periodo de inducción. En la Tabla se muestran los aditivos utilizados y las conversiones finales de producto obtenidas a las 24 h. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

Tal y como se muestra en las figuras 5.3 y 5.4, las fosfinas son capaces de inhibir la formación y también desestabilizar fuertemente los clústeres ya formados, siendo el efecto de inhibición más acusado que el de desestabilización. En el caso de los aniones blandos, los efectos de inhibición y desestabilización son menores, obteniéndose el producto final con un buen rendimiento, pero sin llegar a las excelentes conversiones obtenidas en presencia de cloruros en disolución.

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

Los complejos de oro más usados en catálisis homogénea, después de los complejos de oro fosfina, son los carbenos de oro.<sup>88</sup> Por este motivo se estudió también el posible efecto inhibitor de los carbenos en la actividad catalítica. Concretamente, se estudió el caso del complejo AuIPrCl en la reacción modelo y se observó que, al contrario que en el caso de las fosfinas y tal y como se ha visto en los estudios anteriores, el carbeno libre no inhibe completamente la actividad de los clústeres, obteniéndose el compuesto hidratado correspondiente con rendimientos moderados (entradas 3 y 4 de las figuras 5.3 y 5.4, respectivamente). Además, recientemente se ha demostrado que el superácido HSbF<sub>6</sub> favorece la actividad catalítica de este carbeno de oro para la hidratación de alquinos de igual forma que las sales de plata.<sup>89</sup> Este efecto nos hizo pensar en la necesidad de la presencia de ácidos más fuertes que el HCl para formar clústeres de oro a partir de los carbenos de oro y que, por tanto, estos carbenos de oro también podrían actuar como eficientes precatalizadores para la reacción elegida como test. En la Figura 5.5 se puede observar que el complejo AuIPrCl cataliza eficientemente la hidratación del éster propargílico **4** en presencia de un ácido fuerte, tal como el ácido triflico (HOTf), con acidez de Brønsted más cercana a la del HSbF<sub>6</sub> que el HCl.

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

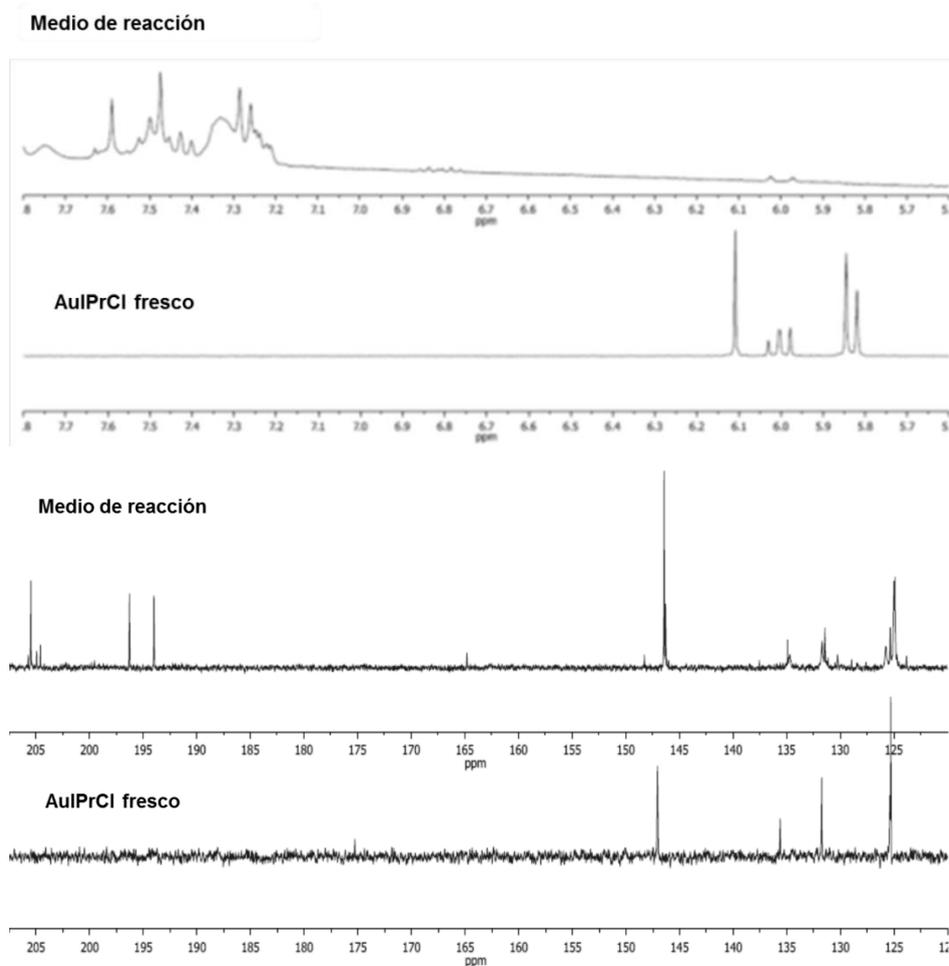


**Figura 5.5** Gráfico en el que se compara la formación del compuesto **3** a partir del alquino **4** en función del tiempo en presencia de AuIPrCl y HOTf. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

Al analizar la mezcla de reacción por RMN se observó una rápida descomposición del complejo AuIPrCl y la aparición de nuevas señales que bien pudiesen corresponder a carbeno libre o protonado, inmediatamente después de la adición del ácido y por este motivo en la gráfica de la Figura 5.5 no se observa tiempo de inducción (Figura 5.6). Las medidas de fluorescencia indicaron la formación de clústeres de oro tras la adición del ácido. Estos resultados sugieren que la elevada actividad catalítica del carbeno de oro en la reacción test es debida a la formación de clústeres de oro a partir de dicho carbeno en condiciones muy ácidas. Si esto es así, y en consonancia con la observación de que sales de plata producen el mismo efecto sobre el carbeno de oro que ácidos fuertes para otras reacciones,<sup>90,91</sup> cabría esperar que, en ausencia de sal de plata o ácido, no se formasen clústeres de oro, y por tanto, la actividad catalítica del carbeno de oro disminuyese. Está hipótesis se confirmó al realizar la reacción test sin añadir ácido o sal de plata, no observándose ni descomposición del complejo ni formación de los clústeres correspondientes. Por tanto, hemos de concluir que la elevada actividad catalítica del carbeno de oro AuIPrCl en la reacción de

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

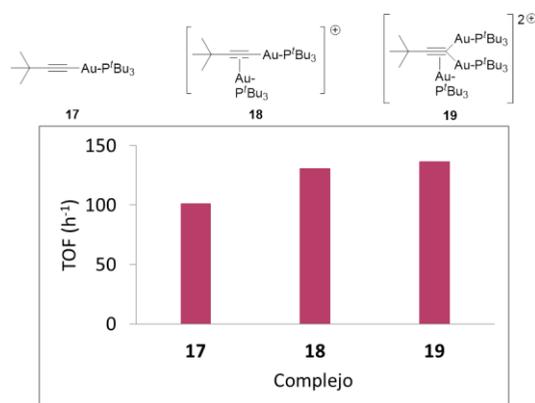
hidratación de ésteres propargílicos es debida a la generación *in situ* de clústeres de oro por descomposición del carbeno con ácido fuerte o sal de plata. Dichos clústeres son más estables en presencia del carbeno y de triflatos libres en disolución que en el caso de fosfinas libres.



**Figura 5.6.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (arriba) y de  $^{13}\text{C}$  (abajo) del complejo AuIPrCl fresco y durante la reacción. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

## 5. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE CLÚSTERES DE Au A PARTIR DE COMPLEJOS DE Au.

Tal y como se observa en la Figura 5.1, la formación de los clústeres catalíticamente activos para la hidratación de ésteres propargílicos,  $Au_3^{-5}$ , depende inversamente de la concentración inicial de oro, favoreciéndose así la formación de clústeres de oro pequeños en disoluciones muy diluidas. Pensamos que tal vez el uso de complejos poliatómicos de oro, también en condiciones diluidas, debería incrementar la formación de clústeres de oro debido a la proximidad intrínseca de los átomos de oro en el complejo inicial, evitando así la formación de agregados mayores. Para ello, se estudiaron los complejos de oro con *t*-butilfosfinas que contienen 1, 2 o 3 átomos de oro, **17-19**, respectivamente. Los resultados que se muestran en la Figura 4.7 indican que al aumentar el número de átomos de oro en el complejo las velocidades iniciales de formación del compuesto cetoéster **3** por átomo de oro presente en disolución aumentan. Por tanto, el número de átomos de oro en el complejo inicial es un factor a tener en cuenta en la formación de clústeres a partir de complejos de partida.



**Figura 4.7.** Gráfico comparativo de las velocidades iniciales en la reacción modelo de hidratación de ésteres propargílicos utilizando los complejos **17-19**. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>86</sup> Copyright (2013) RSC.

### 5.3. CONCLUSIONES

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

- 1) Los complejos de oro pueden descomponer y formar clústeres de oro de entre 3 y 5 átomos que catalizan la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres.
- 2) La formación de clústeres de oro a partir de complejos y, en consecuencia, la actividad catalítica, depende de la naturaleza química de los ligandos y contraaniones del complejo de oro de partida.
- 3) Estos ligandos y contraaniones pueden inhibir la formación de los clústeres o desestabilizarlos una vez formados, siendo los ligandos más inhibidores las fosfinas y los tioles.
- 4) En complejos con distinta atomicidad la actividad catalítica inicial por átomo de oro es proporcional al número de átomos de oro que hay en el complejo inicial.
- 5) La búsqueda de un aditivo ideal que forme y estabilice los clústeres es todavía un campo abierto.

## **CAPITULO 6**

**FORMACIÓN DE ENLACES  
CARBONO-CARBONO Y  
CARBONO-HETEROÁTOMO  
CATALIZADOS POR  
CLÚSTERES DE ORO EN  
DISOLUCIÓN**



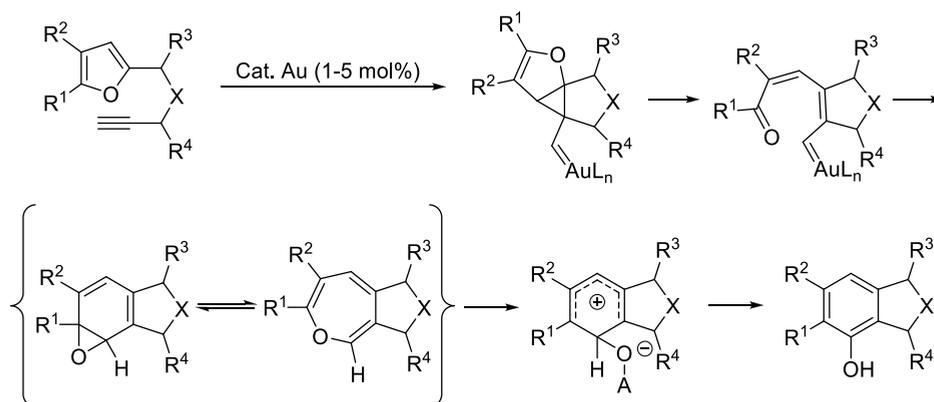
## 6.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha podido comprobar en los capítulos anteriores, los clústeres de oro generados *in situ* a partir de sales, complejos y nanopartículas de oro actúan como catalizadores ácidos de Lewis para la reacción de hidratación de alquinos asistida por ésteres y para la reacción bromación de arenos, usando únicamente partes por millón de oro.<sup>62</sup> Al contrario que en el caso de las nanopartículas, estos pequeños agregados son entidades moleculares con los orbitales HOMO y LUMO perfectamente definidos que pueden interactuar con otras moléculas. Con esta premisa, y conociendo el comportamiento catalítico de los clústeres de oro, el objetivo que se persigue en este capítulo es investigar si estos clústeres en disolución, formados *in situ* o añadidos de forma externa, también pueden ser excelentes catalizadores para otras reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo. Para ello, se estudiaron reacciones representativas en catálisis con oro como son las reacciones de síntesis de fenoles (C-C),<sup>67</sup> la  $\omega$ -bromación de alquinos terminales (C-Br),<sup>92</sup> la reacción de Conia-Ene (C-C)<sup>68</sup> y la hidratación (no asistida) de alquinos (C-O).<sup>84</sup> Aunque el uso de partículas subnanométricas de oro ya se ha descrito en sistemas catalíticos soportados en sólidos para otras reacciones,<sup>93-98</sup> en nuestro caso se utilizarán clústeres generados y estabilizados en disolución.<sup>99</sup> Los clústeres se generarán en el medio de reacción a partir de sales, complejos y/o nanopartículas de oro, y tendrán una reactividad equivalente a los clústeres formados mediante otros métodos y añadidos posteriormente a la reacción.

## 6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 6.2.1 SÍNTESIS DE FENOLES

Desde el año 2000, Hashmi y col. han desarrollado la síntesis de fenoles a partir del reorganizamiento de alquifuranos en presencia de sales o complejos de oro en cantidades que oscilan entre el 1 y el 5 mol%.<sup>67,100-103</sup> En la Figura 6.1 se muestra el mecanismo de reacción propuesto por Hashmi y col., mediante el cual se pudo observar que la selectividad es intrínseca al sustrato y no al catalizador ácido Lewis/Brønsted usado y que la apertura del anillo está favorecida por el catión pentadienilo más estable.<sup>104</sup>



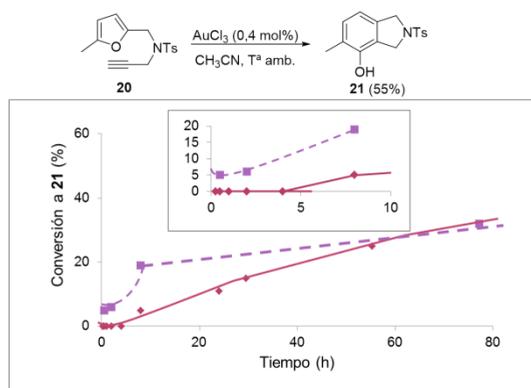
**Figura 6.1.** Mecanismo propuesto para la reacción de síntesis de fenoles por reorganizamiento de alquifuranos catalizada por oro (A= ácido Lewis o Brønsted).

Conociendo, por una parte, las características ácidas de los clústeres de oro y su afinidad por los triples enlaces y, por otra parte, que tanto sales de Au(III) como complejos binucleares de Au(I)<sup>105</sup> como Au soportado sobre ceria nanocrystalina<sup>106</sup> son capaces de catalizar la síntesis de fenoles, la

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

hipótesis de que los clústeres también podrían ser especies activas en esta reacción es factible.

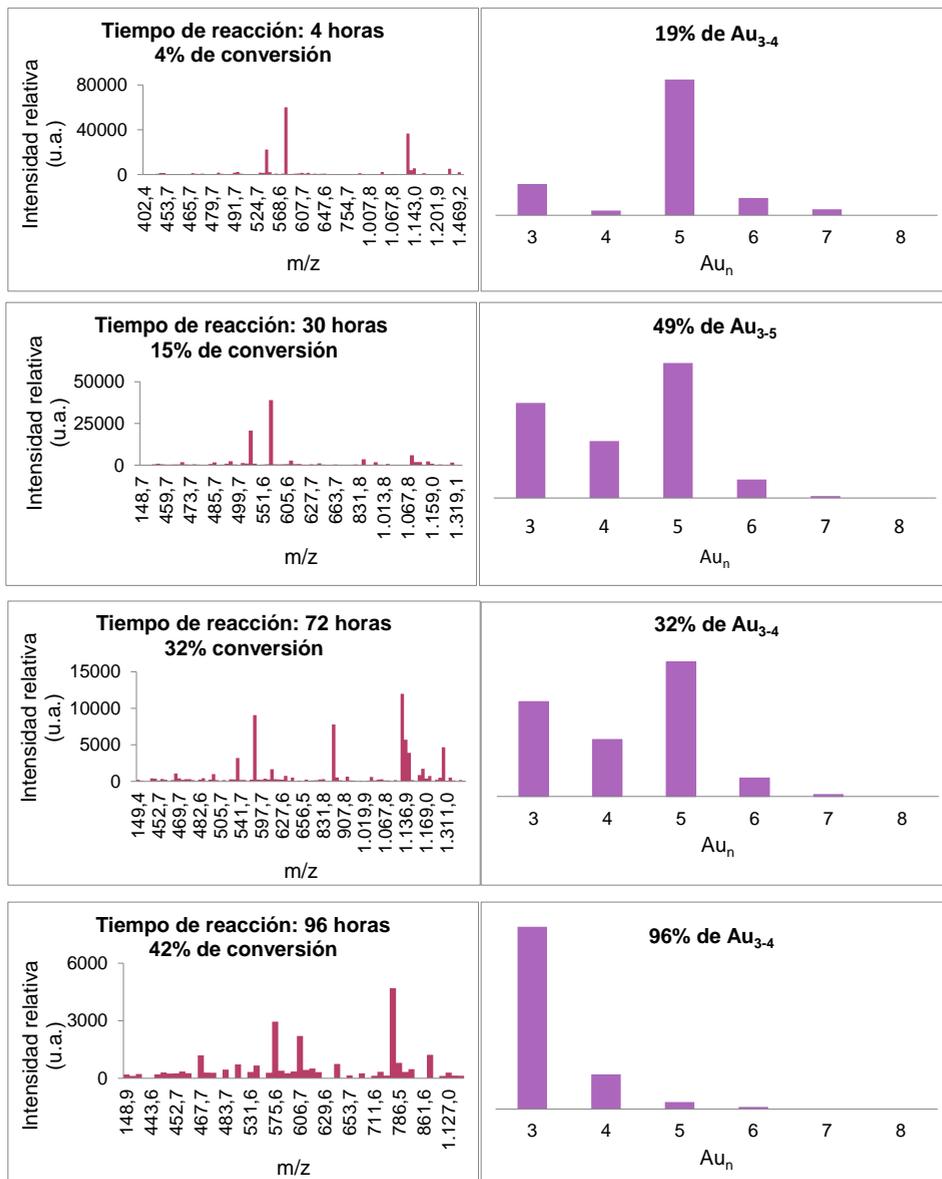
En la Figura 6.2 se puede observar un periodo de inducción al bajar la cantidad de  $\text{AuCl}_3$  hasta un 0,4 mol% (10 veces menos que el descrito),<sup>67</sup> indicativo de que la especie catalíticamente activa no está en el medio de reacción desde el inicio, sino que tardan alrededor de 1 hora en formarse. Los análisis por MALDI-TOF de dichas alícuotas mostraron la formación de clústeres de entre 3 y 4 átomos, coincidiendo el periodo de inducción y el tiempo necesario para que se formen dichas especies (línea discontinua).



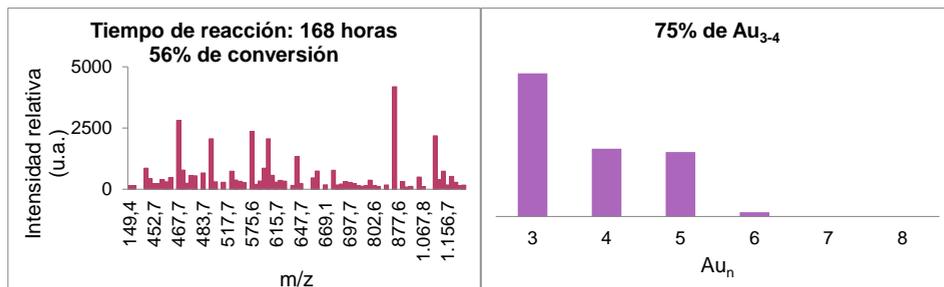
**Figura 6.2.** Gráfico del rendimiento de obtención del fenol **21** en función del tiempo con 0.4 mol% de  $\text{AuCl}_3$  calculado por RMN de  $^1\text{H}$  (línea sólida) y el porcentaje de clústeres de oro de 3-4 átomos formados en disolución de acuerdo con los análisis de MALDI-TOF (línea discontinua). En el recuadro superior se magnifica el periodo de inducción de formación de la especie activa de oro. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

El análisis del tamaño de los clústeres de oro por MALDI-TOF de las distintas alícuotas se muestra más detallado en la Figura 6.3.

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN



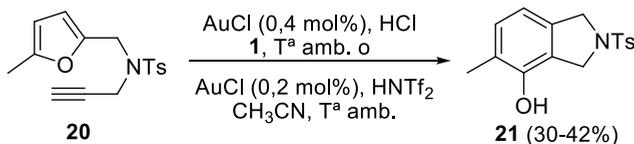
## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN



**Figura 6.3.** Estudio de la formación de los clústeres de oro analizando por MALDI-TOF alíquotas de reacción tomadas a los tiempos indicados. El rango de estudio cubre hasta 40000 Da, aunque no se observaron picos por encima de 2500 Da. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Si los clústeres Au<sub>3-4</sub> son especies catalíticamente activas en esta reacción y, a su vez, estos clústeres se pueden formar también a partir de Au<sup>+</sup>, como hemos visto anteriormente, el uso de sales con este estado de oxidación también debería funcionar en esta reacción. Al estudiar la bibliografía comprobamos que Hashmi y col. publicaron en 2001 conversiones muy bajas usando AuCl en cantidades del 1 mol% o superiores.<sup>100</sup> Bien podría ocurrir que a cantidades altas de AuCl (> 1 mol%) la formación de clústeres de Au<sub>3-4</sub> esté desfavorecida, y que si disminuimos la cantidad de AuCl la formación de los clústeres catalíticamente activos mejore y, por consiguiente, se catalice la reacción. Así, utilizamos cantidades inferiores de AuCl (0,2-0,4 mol%) en presencia de un ácido de Brønsted fuerte y observamos que, en efecto, se obtiene el fenol **21** en conversiones similares a si se utiliza AuCl<sub>3</sub> como precursor (Figura 6.4). Los resultados de MALDI-TOF confirmaron la formación de los clústeres Au<sub>3-4</sub> al acidificar la disolución de AuCl. En ausencia de ácido, es decir, en ausencia de los clústeres de oro, la reacción no tenía lugar.

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN



**Figura 6.4.** Esquema de reacción de la síntesis de fenoles utilizando AuCl como precursor de la especie activa en dos condiciones de reacción distintas (**1**= 2-metilbut-3-in-2-ol). Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Por tanto, podemos concluir que los clústeres formados en disolución a partir de sales de Au<sup>+</sup> y de Au<sup>3+</sup> son capaces de catalizar la síntesis de fenoles a partir de alquifuranos en cantidades inferiores de oro a las descritas previamente.

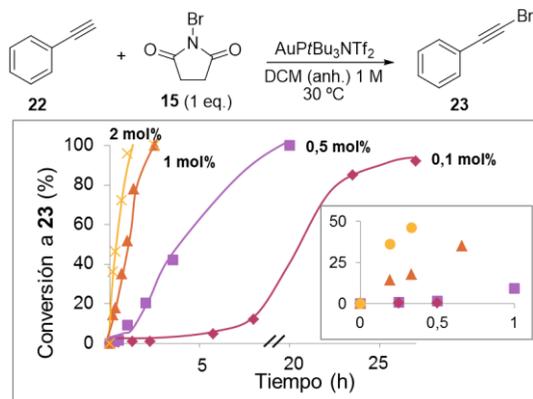
### 6.2.2 $\omega$ -BROMACIÓN DE ALQUINOS

Tanto en la hidratación de alquinos asistida por ésteres como en la síntesis de fenoles a partir de alquifuranos, la activación del triple enlace por el ácido de Lewis se da a través de la cara  $\pi$ . Sin embargo, los triples enlaces también se pueden activar a través de la cara  $\sigma$  para alquinos terminales. Por tanto, es posible que los clústeres de oro, además de activar el triple enlace a través de la cara  $\pi$ , también puedan activar triples enlaces a través de la cara  $\sigma$ . Una reacción representativa de este tipo de activaciones es la  $\omega$ -bromación de alquinos terminales catalizada por complejos de oro en disolución.<sup>92</sup> En esta reacción, se utiliza como catalizador un complejo de oro con una fosfina que, como se ha visto anteriormente, puede descomponer para dar clústeres de oro en baja cantidad.<sup>70</sup>

Tomando esta reacción como ejemplo de formación de enlaces Carbono-Halógeno, se disminuyó la concentración de AuP<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub> desde un 2 mol% hasta 0,1 mol% y se midió la velocidad de reacción analizando por CG

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

distintas alícuotas tomadas a los tiempos indicados, observándose la aparición de un tiempo de inducción, pero manteniéndose una conversión prácticamente cuantitativa a tiempos largos (Figura 6.5).

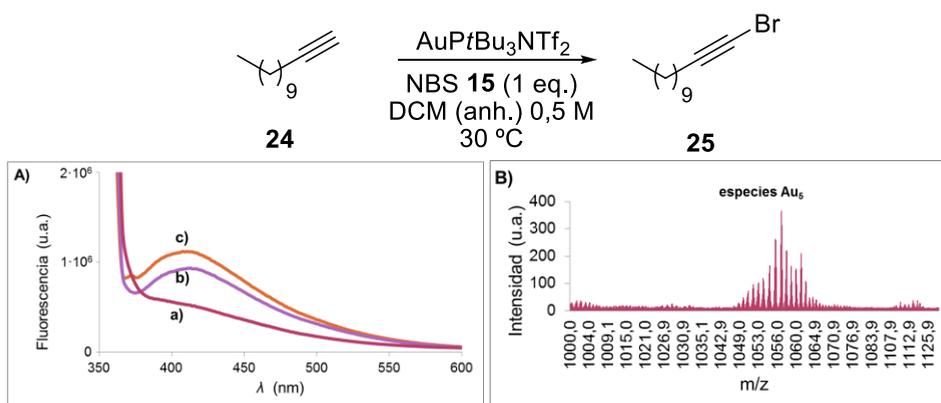


**Figura 6.2.5.** Gráfico en el que se comparan las conversiones de fenilacetileno (22) para obtener bromoetnilbenceno (23) frente al tiempo, medidos para las concentraciones indicadas del complejo de Au<sup>+</sup> AuP<sup>+</sup>Bu<sub>3</sub>NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>. En el recuadro se amplían las conversiones a tiempos iniciales. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Al monitorizar la señal de <sup>31</sup>P del complejo de oro por RMN se observa una degradación progresiva del complejo de oro durante la reacción, mientras que si medimos la señal de RMN de <sup>19</sup>F se observa la formación de ácido triflimídico libre (HNTf<sub>2</sub>).<sup>70</sup> Si consideramos que este periodo de inducción es debido a la formación de clústeres de oro, estas especies se deberían detectar en disolución mediante espectroscopía UV-vis y emisión para, de acuerdo con el Modelo de Jellium,<sup>16</sup> establecer el tamaño de los clústeres. Para ello, e intentando evitar señales de absorción y emisión de los compuestos orgánicos en disolución, se realizó la reacción de bromación en las condiciones descritas anteriormente, pero utilizando como sustrato de partida un compuesto orgánico no cromóforo, como 1-dodecino 24. En la Figura 6.6A se puede observar el espectro de fluorescencia al excitar a 350 nm la mezcla de reacción antes (a), durante (b) y después (c) del

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

periodo de inducción. Se observa una clara formación de clústeres de oro cuando empieza a formarse el compuesto bromado **25** y no antes. De acuerdo con el Modelo de Jellium se calcula que el tamaño de los clústeres oscila entre 3 y 5 átomos de oro. Además, al analizar las mismas muestras por MALDI-TOF, se confirmó la presencia de entidades con una relación masa/carga  $m/z = 1060$  Da, que se corresponde con especies de  $Au_5$  (Figura 6.6B).



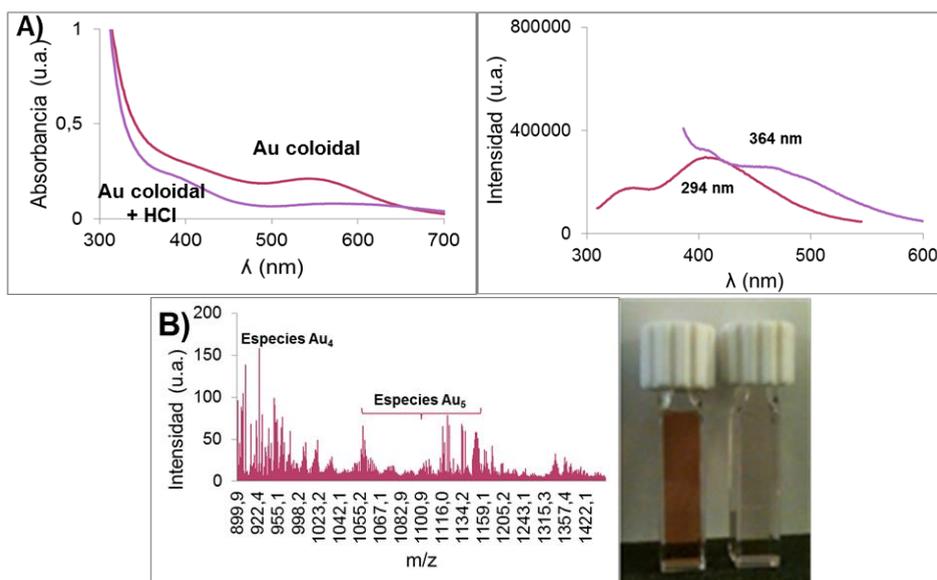
**Figura 6.6.** A) Espectro de fluorescencia de la reacción de bromación de 1-dodecino (**24**) antes (a), durante (b) y después del tiempo de inducción (c), irradiando a 350 nm. B) Resultados del análisis de la muestra de reacción tras el tiempo de inducción en la que hay clústeres presentes en disolución por MALDI-TOF. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Tal y como se ha descrito en el capítulo 3, si se añade HCl a una disolución coloidal de nanopartículas, indistintamente de  $5 \pm 1$  o de  $10 \pm 2,5$  nm, éstas parecen disgregarse en clústeres atómicos con actividad catalítica similar a los formados a partir de sales de oro para la reacción de hidratación de ésteres propargílicos. Al analizar la disolución de nanopartículas antes y después de adicionar HCl por UV-vis y fluorescencia se observa una desaparición de la banda característica del plasmón de oro y la aparición de una nueva banda a longitudes de onda más bajas (Figura 6.7A). La formación de clústeres de oro de 4-5 átomos a

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

partir de disoluciones coloidales de nanopartículas también se confirma por MALDI-TOF (Figura 6.7B). Además, en la Figura 6.7B también se puede observar una fotografía en la que se muestra la desaparición del color rojo característico de una disolución coloidal de oro después de tratar la muestra con HCl. Por tanto, nanopartículas de oro coloidal tratadas con HCl deberían catalizar la  $\omega$ -bromación de alquinos.

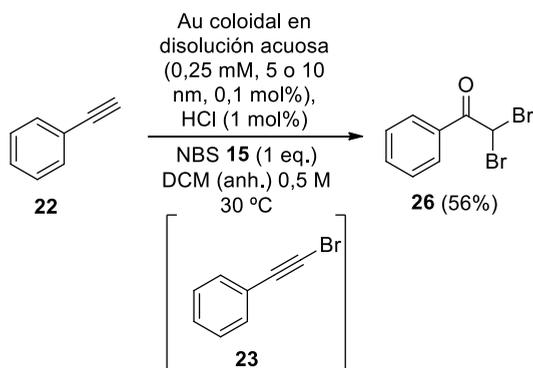
Teniendo en cuenta que las nanopartículas dispersadas se encuentran en una disolución acuosa, si se añadiese un exceso de NBS **15** al fenilacetileno **22** podría tener lugar en *one-pot* la hidratación del bromoalquino **23** para dar la  $\alpha,\alpha'$ -dibromocetona **26**, a través de la activación  $\sigma$  del triple enlace seguida de activación  $\pi$ .<sup>92</sup>



**Figura 6.7.** A) Caracterización de los clústeres de oro formados a partir de oro coloidal ( $5\pm 1\text{nm}$ ) y HCl por UV-vis y emisión, excitando a 294 y 364 nm. B) Medidas de MALDI-TOF de las correspondientes especies de Au formadas junto con la fotografía de las nanopartículas en disolución antes (disolución coloreada) y después de añadir HCl (disolución incolora). Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

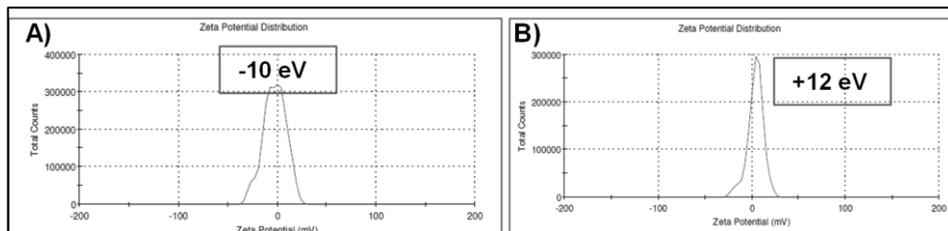
En efecto, al llevar a cabo la  $\omega$ -bromación de fenilacetileno en un medio acuoso ácido con nanopartículas de oro se produce la reacción de bromación-hidratación en un solo paso tras la formación de los correspondientes clústeres de oro catalíticamente activos (Figura 6.8).



**Figura 6.8.** Esquema de la reacción de bromación-hidratación en un solo paso de fenilacetileno **22** en disolución ácida acuosa de nanopartículas de oro. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Para que la activación a través de las caras  $\sigma$  o  $\pi$  de triples enlaces tenga lugar, el catalizador debe ser una especie Lewis de oro, es decir, tiene que poseer un carácter catiónico. Si se mide el Potencial Zeta ( $\zeta$ ) de las nanopartículas de oro en disolución se obtiene el potencial negativo ( $\approx -10$  eV, Figura 6.9A) típico de una disolución coloidal estable. Sin embargo, este potencial cambia rápidamente a valores positivos después tras adicionar el ácido clorhídrico (Figura 6.9B). Esta naturaleza catiónica de los clústeres ya se había confirmado previamente por métodos experimentales y teóricos.<sup>16,107</sup>

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

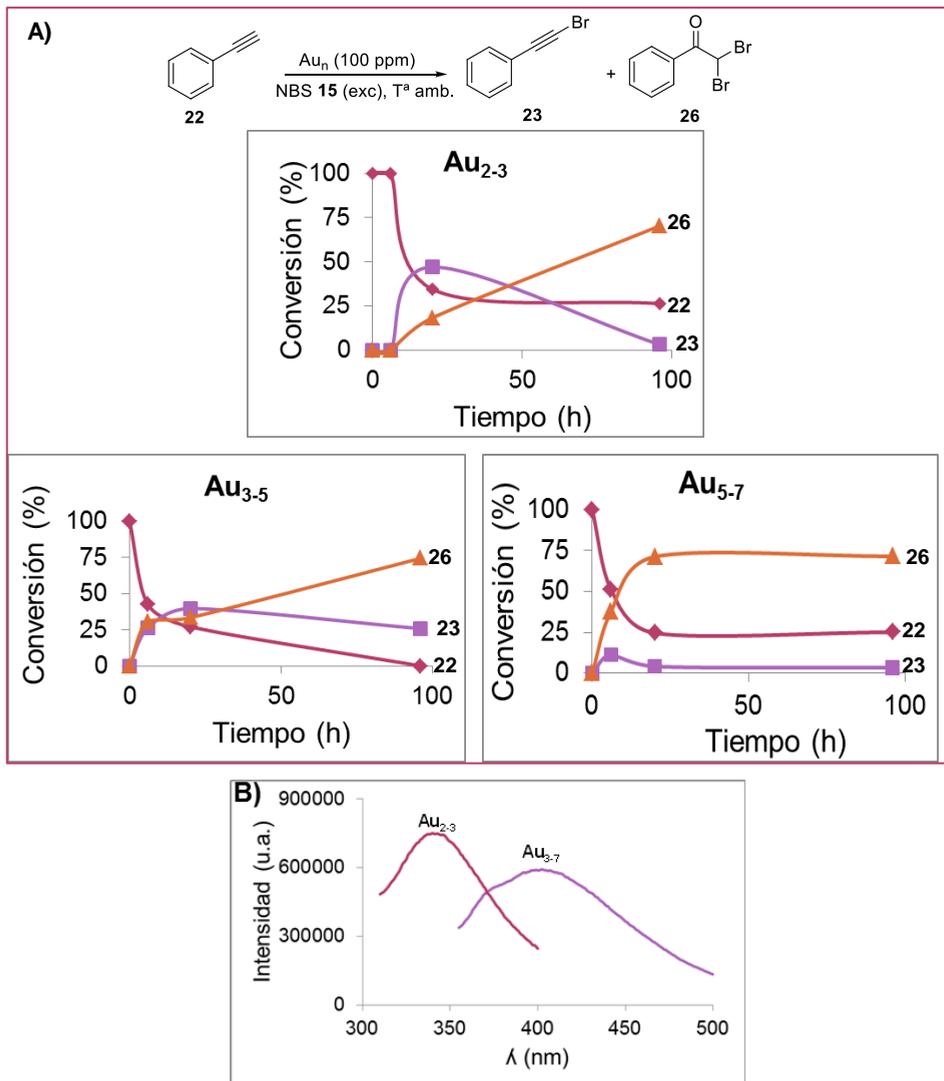


**Figura 6.9.** Distribución del Potencial Zeta ( $\zeta$ ) de una muestra coloidal de oro ( $5\pm 1$  nm) (Sigma-Aldrich Co.) antes (A) y después (B) del tratamiento con HCl para preparar clústeres atómicos de oro. *Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.*

Para determinar con precisión el tamaño concreto de las especies de oro catalíticamente activas en la  $\omega$ -bromación de alquinos, se utilizaron clústeres preparados previamente mediante síntesis electroquímica. Para ello se utilizaron como catalizadores disoluciones acuosas de oro que contenían clústeres de tamaños  $\text{Au}_{2-3}$ ,  $\text{Au}_{3-5}$  y  $\text{Au}_{5-7}$ .<sup>3</sup> Como se puede observar en la Figura 6.10A, los clústeres  $\text{Au}_{3-5}$  y  $\text{Au}_{5-7}$  son catalíticamente activos tanto para la bromación como para la reacción en *one-pot* de dibromación e hidratación del triple enlace, mientras que al utilizar la disolución que contiene clústeres de 2-3 átomos de oro se observó un periodo de inducción. Al analizar las alícuotas tomadas de la reacción que contenía inicialmente la disolución de  $\text{Au}_{2-3}$  por fluorescencia se observó la aglomeración de estos clústeres más pequeños a clústeres de entre 3 y 7 átomos (Figura 6.10B).

<sup>3</sup> Estas disoluciones de clústeres atómicos de oro fueron suministradas por NANOGAP.

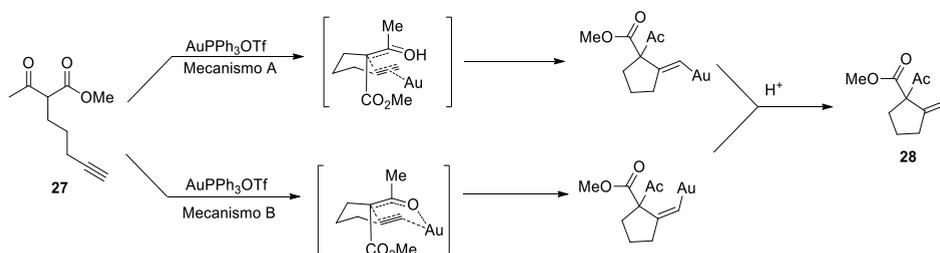
6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN



**Figura 6.10.** A) Conversión de fenilacetileno **22** (diamantes) a los compuestos bromados **23** (cuadrados) y **26** (triángulos) usando 100 ppm de oro en disoluciones acuosas con distintos tamaños de clústeres. B) Medidas de fluorescencia de las alícuotas tomadas en la reacción catalizada por clústeres Au<sub>2-3</sub> durante y después del periodo de inducción, excitadas a 295 y 335 nm, respectivamente. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

### 6.2.3 REACCIÓN DE CONIA-ENE

La reacción de Conia-Ene es la ciclación intramolecular de carbonilos insaturados, generalmente catalizada por ácidos de Lewis. En un trabajo pionero, Toste y col. desarrollaron la ciclación en presencia de complejos de oro a temperatura ambiente sin necesidad de formar enolatos intermedios, el uso de ácidos fuertes o activación fotoquímica.<sup>68</sup> Para explicar la selectividad al producto obtenido se propusieron inicialmente dos mecanismos, mostrados en la Figura 6.11.

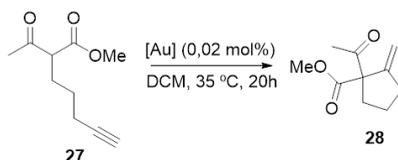


**Figura 6.11.** Mecanismo de reacción propuesto<sup>68</sup> para la reacción de Conia-Ene catalizada por Au(PPh<sub>3</sub>)OTf.

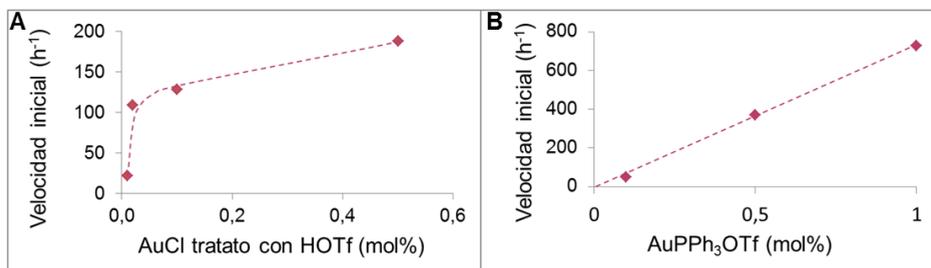
En el mecanismo A se propuso el ataque nucleofílico del enol formado a partir del cetoéster al complejo Au(I)-alquino, dando lugar a un intermedio vinil-oro, cuya posterior protonación da el producto deseado. El mecanismo alternativo procede a través de la formación de Au-enolato por ataque del oro directo al β-cetoéster, seguido de una *cis*-carboauración del alquino para dar el viniloro intermedio. Mediante la realización de experimentos con protones marcados isotópicamente se concluyó que el mecanismo a través del cual se daba la reacción de ciclación era el A.<sup>68</sup> Teniendo en cuenta estos resultados y el mecanismo de la reacción, era factible pensar que los clústeres de oro también podrían activar el triple enlace y, por tanto, dar lugar a la reacción de Conia-Ene, sin necesidad de una doble activación del oxígeno y del triple enlace. En estudios anteriores, Toste y

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

col. habían visto que, a pesar de utilizar hasta un 10 mol% de  $\text{AuCl}_3$ , solamente se obtenía una conversión del 30%. Cuando nosotros bajamos la cantidad utilizada de  $\text{AuCl}_3$  o  $\text{AuCl}$  hasta 0,02 mol% la reacción tampoco tuvo lugar, ya que no había ningún agente ácido en el medio de reacción que forme y estabiliza los correspondientes clústeres (Figura 6.12). Sin embargo, al acidificar el medio de reacción con un 0,2 mol% de HOTf se obtuvieron unas conversiones del 76 y 52%, respectivamente.



ENTRADA	CATALIZADOR	RENDIMIENTO DE 28 (%)
1	$\text{AuPPh}_3\text{Cl} + \text{AgOTf}$	0 (> 99%) <sup>a</sup>
2	$\text{AuCl}$ o $\text{AuCl}_3$	0 (~30%) <sup>b</sup>
3	HOTf (0,2 mol%)	0
4	$\text{AuCl}_3 + \text{HOTf}$ (0,2 mol%)	52
5	$\text{AuCl} + \text{HOTf}$ (0,2 mol%)	76

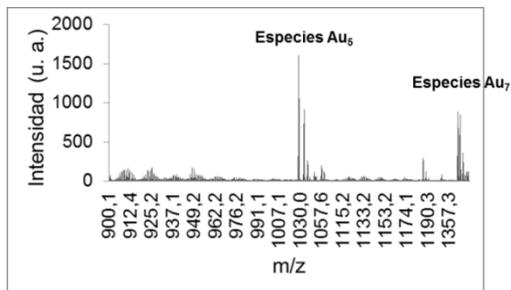


**Figura 6.12.** Tabla) Resultados obtenidos para la reacción de Conia-Ene del alquino **27** usando distintos catalizadores de oro. A) Dependencia de la velocidad inicial de reacción con respecto a la concentración de  $\text{AuPPh}_3\text{OTf}$ . B) Dependencia de la velocidad inicial de reacción con respecto a la concentración de  $\text{AuCl}$  tratado con HOTf. <sup>a</sup> 3 mol%. <sup>b</sup> 10 mol%. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Las medidas de fluorescencia de la mezcla de reacción mostraron bandas de emisión correspondientes a clústeres de  $\text{Au}_{3-6}$  en el instante en el que el HOTf se añade tanto a  $\text{AuCl}$  como a  $\text{AuCl}_3$ . Los resultados obtenidos por

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

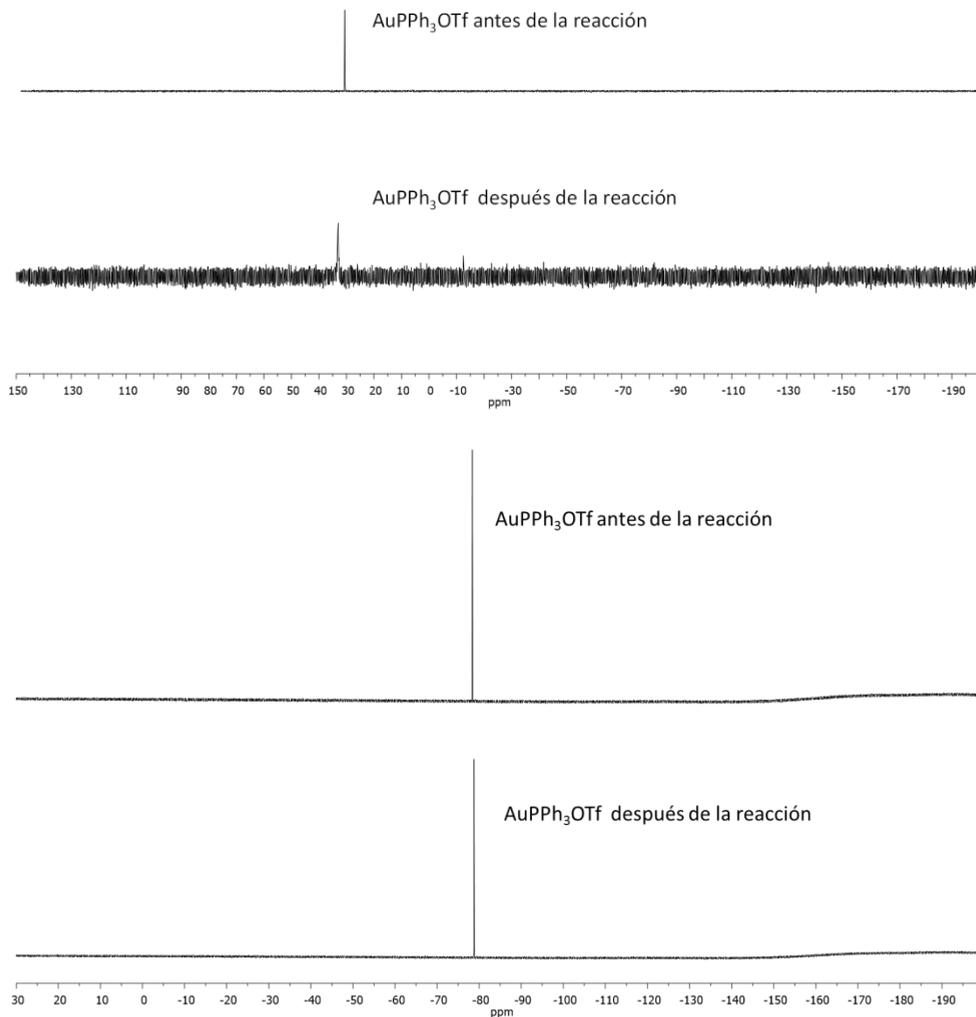
MALDI-TOF confirmaron la formación preferente de clústeres de Au<sub>5</sub> en la mezcla AuCl/AuCl<sub>3</sub> con HOTf (Figura 6.13).



**Figura 6.13.** Resultados de la medida de una alícuota de la reacción de Conia-Ene por MALDI-TOF después del periodo de inducción.

Estos resultados muestran que los clústeres de oro son especies eficientes catalíticamente para la reacción de Conia-Ene con un TON de 3500, que es dos órdenes de magnitud superior al obtenido por Toste y col. con AuPPh<sub>3</sub>OTf bajo las mismas condiciones.<sup>68</sup> En estas condiciones el medio de reacción es neutro y la descomposición del complejo AuPPh<sub>3</sub>OTf a clústeres de oro no es factible, como se observa en los resultados señalados en la Figura 6.12. Los experimentos cinéticos con AuPPh<sub>3</sub>OTf no mostraron periodo de inducción durante los tiempos iniciales y se observa una relación lineal de primer orden entre las velocidades iniciales de reacción y la concentración de complejo. Además, se analizó la mezcla de reacción catalizada por AuPPh<sub>3</sub>OTf mediante RMN de <sup>31</sup>P y de <sup>19</sup>F, y en la Figura 6.14 se puede comprobar como las señales del catalizador se mantiene estables durante la reacción. Teniendo en cuenta que la mezcla de HOTf, PPh<sub>3</sub> y AuCl<sub>3</sub> en el medio de reacción tiene unas señales distintas, podemos concluir que el complejo AuPPh<sub>3</sub>OTf permanece estable en condiciones de reacción y no forma clústeres.

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN



**Figura 6.14.** En la parte superior se muestra la comparación por RMN de  $^{31}\text{P}$  del complejo AuPPh<sub>3</sub>OTf en la reacción de Conia-Ene en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  antes de añadir el sustrato de partida y después de la reacción. En la parte inferior se muestra la misma comparativa en el caso de RMN de  $^{19}\text{F}$ . Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Por tanto, en el caso de la reacción de Conia-Ene se han observado dos especies catalíticamente activas para que tenga lugar la reacción. Por una parte tenemos el complejo AuPPh<sub>3</sub>OTf, descrito originalmente por Toste y col.,<sup>68</sup> y por otro los clústeres de oro, siendo estos últimos más activos,

concretamente, dos órdenes de magnitud de TON superiores con respecto al complejo. Estos resultados muestran que los clústeres de Au son una nueva especie a tener en cuenta en el arsenal de catalizadores de oro homogéneo para síntesis orgánica, además de los complejos de oro.

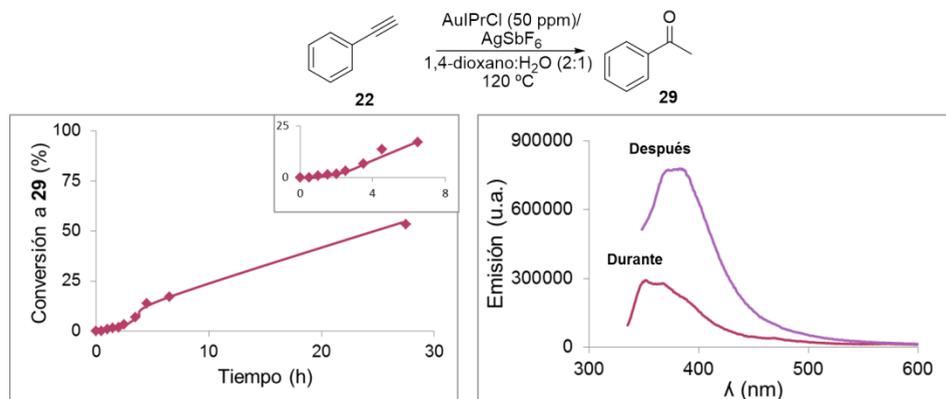
#### 6.2.4 HIDRATACIÓN (NO ASISTIDA) DE ALQUINOS

Al realizar una búsqueda bibliográfica, se encuentra que los ejemplos en los cuales se utiliza oro como catalizador en reacciones orgánicas en cantidades inferiores a 0,1 mol% son escasos, excepto en las reacciones de formación de enlaces carbono-oxígeno. Uno de los ejemplos más importantes fue la hidratación de alquinos descrita por Schneider y col.<sup>83</sup>. desarrollada posteriormente por Nolan y col.,<sup>84</sup> en la cual se realiza la hidratación de alquinos catalizada por complejos de oro(I)-carbeno utilizando únicamente partes por millón de éste, siendo este uno de los procesos de catálisis con oro más eficiente de los publicados hasta ahora.<sup>84</sup> En esta reacción se utilizó el carbeno AuIPrCl y, como se ha demostrado antes, este carbeno de oro (I) forma clústeres de Au en presencia de un ácido de Lewis o sal de plata.

Por tanto, decidimos hacer un estudio cinético para la hidratación de alquinos catalizada por carbenos de oro en las condiciones de reacción ya descritas.<sup>84</sup> Para la hidratación de fenilacetileno **22** a la acetofenona **29** se tomaron distintas alícuotas de la reacción, descrita en la Figura 6.15, a los tiempos indicados. Al representar la conversión frente al tiempo se observó un periodo de inducción de dos horas, indicativo de que la especie catalíticamente activa no es ninguna de las añadidas desde el comienzo a la mezcla de reacción. Si la reacción se sigue por UV-vis y fluorescencia, se observa un aumento de la banda de emisión con el tiempo después del

## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

periodo de inducción correspondiente a clústeres de oro de entre 3 y 6 átomos (Figura 6.15 derecha).

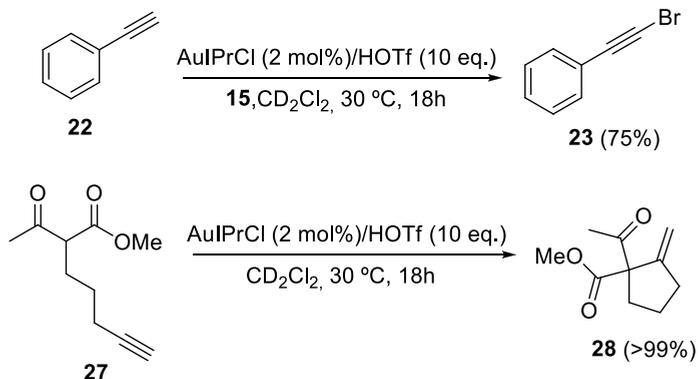


**Figura 6.15.** Izquierda: conversión de la reacción de hidratación de fenilacetileno **22** en presencia de 50 ppm del complejo de oro(I)-carbeno AuIPrCl y una sal de plata como catalizadores frente al tiempo. En la ampliación se muestra con más claridad el periodo de inducción. Derecha: espectro de fluorescencia correspondiente a 325 nm durante y después del periodo de inducción. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

Este resultado sugiere que el complejo oro-carbeno no es la especie catalíticamente activa pero que sí es un precursor eficiente para la verdadera especie catalítica, que parecen ser clústeres de Au<sub>3-6</sub>. Tal y como se ha visto anteriormente, esta hipótesis está reforzada por los estudios que muestran que el carbeno de oro por sí sólo no es capaz de catalizar la hidratación no asistida de alquinos sino que la especie catalíticamente activa son clústeres de Au<sub>3-6</sub> que se forman al añadir sales de plata o ácidos fuertes (Figura 6.6).<sup>89,91,108</sup> Si esto es así, los complejos de carbenos de oro podrían ser excelentes precatalizadores para otras reacciones catalizadas por clústeres de Au<sub>3-6</sub>. Siguiendo esta argumentación, probamos los carbenos de oro en un medio ácido fuerte actúen como precatalizadores en reacciones catalizadas por clústeres de oro Au<sub>3-6</sub> como la reacción de  $\omega$ -bromación de alquinos y la reacción de Conia-Ene, y, en efecto, la Figura 6.16 muestra que se obtuvieron los

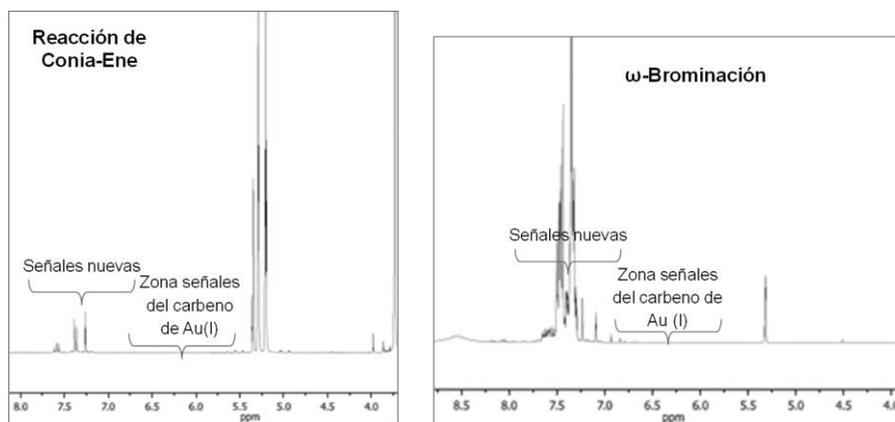
## 6. FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-CARBONO Y CARBONO-HETEROÁTOMO CATALIZADOS POR CLÚSTERES DE Au EN DISOLUCIÓN

productos correspondientes con excelentes rendimientos (para el caso de síntesis de fenoles se ha publicado que los carbenos dan la reacción).<sup>101</sup>



**Figura 6.16.** Resultados de la reacción de Conia-Ene y de la  $\omega$ -bromación de alquinos catalizadas por  $\text{AuIPrCl}$  (2 mol%) y  $\text{HOTf}$  (10 eq.) a  $30^\circ\text{C}$ . Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

En ambos casos, las reacciones empiezan cuando los carbenos se han descompuesto y, por tanto se han formado los clústeres de oro, como se puede observar en la Figura 6.17.



**Figura 6.17.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para las reacciones de Conia-Ene (arriba) y de  $\omega$ -bromación (abajo) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  usando 2 mol% de carbeno de oro. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>99</sup> Copyright (2013) Wiley.

### 6.3. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este capítulo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) Los clústeres de oro de entre 3 y 6 átomos son especies catalíticamente activas en las reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo de síntesis de fenoles,  $\omega$ -bromación de alquinos terminales, reacción de Conia-Ene e hidratación de alquinos.
- 2) Estos clústeres se pueden formar *in situ* a partir de sales, complejos y nanopartículas en condiciones ácidas.
- 3) Si se añaden clústeres de oro previamente formados a la reacción de bromación-hidratación de alquinos, los clústeres de entre 3 y 7 son las especies catalíticamente activas, mientras que en el caso de clústeres de 2 y 3 átomos se observa un periodo de inducción en el cuál se forman los clústeres activos para dicha reacción.
- 4) El carbeno de oro AuIPrCl, en presencia de AgSbF<sub>6</sub> o ácido fuerte descompone a los correspondientes clústeres, siendo un excelente catalizador para las reacciones de Conia-Ene y  $\omega$ -bromación de alquinos terminales.

## **CAPITULO 7**

**CLÚSTERES ATÓMICOS DE  
PALADIO COMO ESPECIES  
CATALÍTICAMENTE ACTIVAS  
EN ACOPLAMIENTOS  
CARBONO-CARBONO**



## 7.1. INTRODUCCIÓN

### 7.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL PALADIO

El paladio fue descubierto por William Hyde Wollaston en 1803 en una mineral de platino bruto en Sudamérica. En la actualidad se emplea principalmente como catalizador y en joyería.

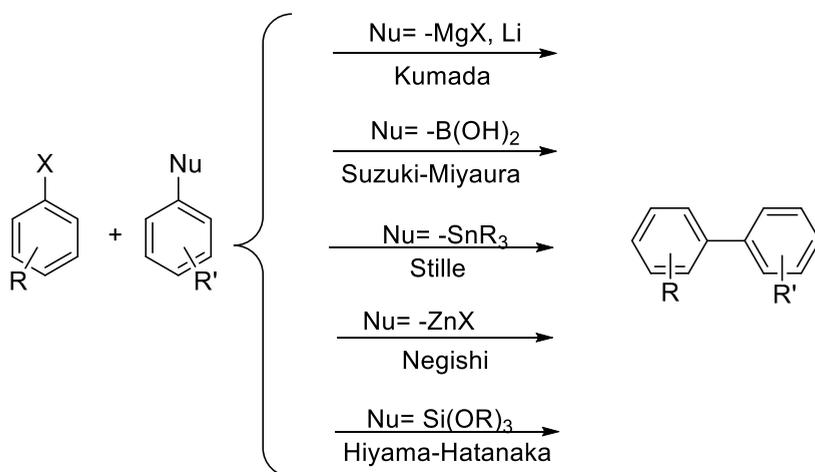
El paladio presenta propiedades fisicoquímicas propias de los metales preciosos, siendo el más barato de todos ellos. Su propiedad más importante es la de adsorber gases, especialmente  $H_2$ , del cual es capaz de adsorber hasta 900 veces su volumen a temperatura ambiente. Esta característica lo ha condicionado en su uso químico.

Los estados de oxidación más comunes del paladio son  $Pd^0$  y  $Pd^{2+}$  aunque también puede hallarse en los estados de oxidación  $Pd^+$  y  $Pd^{4+}$  en algunos compuestos. A diferencia del platino, que tiende a  $Pt^{4+}$ , en medio acuoso está normalmente como  $Pd^{2+}$ , que es más estable.

El  $Pd^0$  tiende a formar complejos organometálicos coordinado a dobles enlaces como el  $Pd_2dba_3$ , tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0). Cuando se utiliza en forma pura se suele emplear una dispersión sobre carbón activo (Pd/C) o soportes inorgánicos (alúminas, carbonato cálcico) o poliméricos. El  $Pd^{2+}$  forma complejos muy estables con nitrato, haluros, cianuro y amoníaco, entre los que destacan los derivados clorados, especialmente  $PdCl_2$ . Los compuestos de  $Pd^{4+}$  son inestables y difícilmente aislables. A pesar de ello, cabe destacar su forma hexaclorada  $[PdCl_6]^{2-}$ , que es capaz de formar con muchos cationes monovalentes.<sup>109</sup>

7.1.2. EL PALADIO EN CATÁLISIS

Las primeras reacciones en las cuales se utilizó el paladio como catalizador fueron las de hidrogenación/deshidrogenación debido a su capacidad de adsorber  $H_2$ . Debido a su capacidad de coordinación a dobles y triples enlaces ha resultado ser de gran utilidad como catalizador para hidrogenar alquenos y alquinos. Otra característica fundamental del Pd en catálisis es su capacidad para insertarse oxidativamente en enlaces Carbono-Halógeno. Esta propiedad es la base de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd. En un primer momento se emplearon reactivos de Grignard para acoplar con haloarenos, conocido como reacción de Kumada,<sup>110</sup> pero con el tiempo el paladio mostró una gran versatilidad para acelerar la interacción entre haluros orgánicos y diferentes agentes organometálicos,<sup>111-115</sup> tal y como se puede observar en la Figura 7.1.



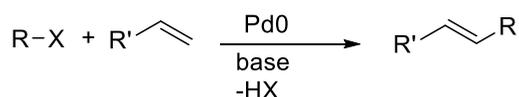
**Figura 7.1.** Esquema de las distintas reacciones de acoplamiento en las cuales el nucleófilo es un organometálico.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

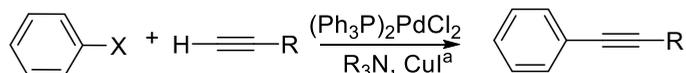
Se han descrito, además, otros acoplamientos entre haluros de arilo con otros compuestos organometálicos como aluminio (Nozaki-Oshima), cobre (Normant), o zirconio (Negishi), entre otros.

Teniendo en cuenta la capacidad del Pd para activar catalíticamente enlaces dobles y triples y enlaces carbono-halógeno, no es de extrañar que se descubrieran los acoplamientos C-C entre halocompuestos y alquenos y alquinos. A estas reacciones, más cercanas a los principios de la química verde, ya que uno de los reactivos sólo pierde un átomo de hidrógeno, se las conoce como reacción de Heck<sup>116</sup> y reacción de Sonogashira<sup>117</sup> (Figura 7.2).

Reacción de Heck



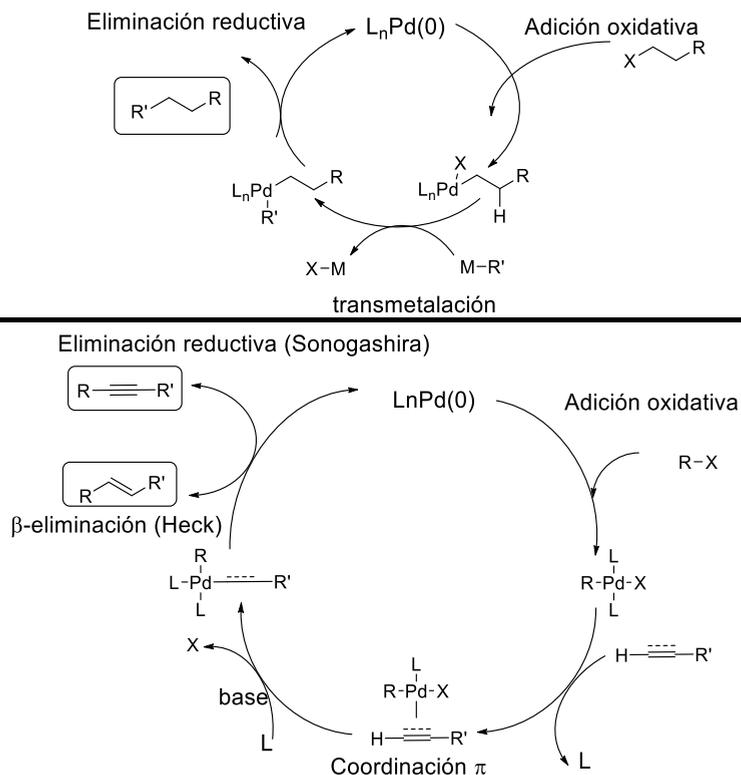
Reacción de Sonogashira



**Figura 7.2.** Esquema general de la reacción de Heck y de la reacción de Sonogashira. <sup>a</sup> Actualmente existen un gran número de ejemplos en los cuales la reacción de acoplamiento de Sonogashira se puede llevar a cabo en ausencia de cobre.<sup>118,119</sup>

Se han propuesto dos ciclos catalíticos diferentes para el acoplamiento de haloarenos catalizado por Pd, en función del reactivo que acopla, los cuales se muestran en la Figura 7.3.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C



**Figura 7.3.** Esquemas de los mecanismos de reacción para las reacciones de acoplamiento con organometálicos (arriba) y con alquenos o alquinos (abajo). En el caso de la reacción de Sonogashira se omite el paso de transmetalación.

En ambos casos la primera etapa del ciclo catalítico es la adición oxidativa del Pd sobre el haluro orgánico. La segunda etapa, en el caso de los reactivos organometálicos, es la transmetalación, en la cual se coordina el resto orgánico del nucleófilo con el centro de Pd<sup>2+</sup>, eliminándose el halógeno. Por último, el ciclo se cierra con la formación del nuevo enlace C-C y tras eliminación reductiva de la nueva molécula se regenera el Pd<sup>0</sup>. En el caso de alquenos la transmetalación se sustituye por una coordinación π al doble enlace seguida de una β-eliminación. Para alquinos en ausencia de cobre, se postula una desprotonación con formación de enlace C<sub>σ</sub>-Pd (mecanismo *slippage* en inglés) del alquino.

### 7.1.3. INTRODUCCIÓN A LOS CLÚSTERES DE PALADIO

En comparación con el grado de desarrollo (síntesis y caracterización) de los clústeres de oro, los clústeres de paladio son menos conocidos. Los métodos descritos para la preparación de clústeres de paladio son similares a los descritos anteriormente para el oro, y entre ellos, cabe citar:

- 1) Reducción de sales de Pd<sup>2+</sup>. En este método, los agentes reductores actúan también como estabilizantes pero los clústeres suelen formar nanopartículas por aglomeración.<sup>120</sup>
- 2) Clústeres encapsulados en dendrímeros. Recientemente Kibata y col. describieron un proceso en el cual se preparan clústeres de Pd<sub>4</sub>, Pd<sub>8</sub> y Pd<sub>16</sub> encapsulados en el dendrímero poli(propilenimina), PPI.<sup>121</sup> Estos clústeres son estables en disolventes poco polares, ya que en disolventes polares se agregan formando el conocido como *Pd black* (polímero de Pd).

Kibata y col. proponen que a mayor tamaño del clúster de Pd mayor es la energía del HOMO, estrechándose el *band gap*, como se observa por IR en experimentos de absorción de CO.<sup>121</sup>

En cuanto a la actividad como catalizadores de estos clústeres, han demostrado ser muy activos a bajas concentraciones en las reacciones de acoplamiento entre carbonatos alílicos y ácido benzoico<sup>121</sup>, mostrando una elevada selectividad a Pd<sub>16</sub> en comparación con Pd<sub>4</sub> y Pd<sub>8</sub>. Además, aunque no se hayan preparado y utilizado para tal fin, se ha propuesto que la especie catalíticamente activa en la reacción de Heck son clústeres en disolución.<sup>122-124</sup> Pero el único ejemplo en el cuál se detectan y caracterizan estas especies catalíticas es el que publicó nuestro grupo en 2013 y que da origen a este capítulo.<sup>125</sup>

## 7.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.2.1. CLÚSTERES DE Pd COMO ESPECIES ACTIVAS EN LAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO

Al observar el mecanismo de reacción típico en los acoplamientos C-C catalizados por Pd lo primero que llama la atención es que, aunque inicialmente se añada  $\text{Pd}^{2+}$ , parece ser que la especie activa es  $\text{Pd}^0$ , y que los mejores resultados en estas reacciones suelen obtenerse cuando la formación de  $\text{Pd}^0$  ocurre en el medio de reacción y no cuando se añade un precatalizador de  $\text{Pd}^0$ . Además, el comportamiento cinético para un gran número de reacciones descritas son curvas de forma sigmoideal. Es decir, que a pesar de añadir desde el inicio paladio reducido, bien como  $\text{Pd}^0$  atómico en forma de complejo  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  o bien como Pd soportado en forma de nanopartículas, éste necesita un periodo de inducción para formar la especie activa. Algunos autores han observado la degradación de sales y complejos de paladio en pocos minutos a nanopartículas en condiciones de reacción, proponiendo que las especies de Pd activas son o provienen de las nanopartículas, y que éstas se forman durante el periodo de inducción, sin llegar a establecer exactamente cuáles son.<sup>123,126</sup>

En el año 2003, de Vries y col. publicaron un trabajo en el cual se describía la reacción de acoplamiento de Heck bajando la cantidad de catalizador necesaria hasta niveles de ppm sin necesidad de añadir ligandos estabilizantes para formar complejos de paladio.<sup>127</sup> De hecho, la actividad catalítica mejoraba al bajar la cantidad de Pd. Esta observación experimental se correlaciona con lo observado en los capítulos anteriores para el oro, es decir, una menor concentración de oro mejora la formación de clústeres, y si estos últimos son los verdaderos catalizadores de la reacción, la actividad catalítica del oro mejora a concentraciones bajas.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

Teniendo en cuenta esto, parece lógico pensar que las especies catalíticamente activas en la reacción de Heck descrita por de Vries<sup>127</sup> pudieran ser clústeres atómicos de paladio formados durante la reacción. Por tanto, en este capítulo se pretendió buscar, a través de las técnicas de caracterización ya descritas, clústeres atómicos de paladio, para comprobar que son realmente las especies activas en las reacciones de acoplamiento C-C sin ligandos y, por último, poder prepararlos, caracterizarlos y estabilizarlos sin condiciones especiales de almacenamiento.

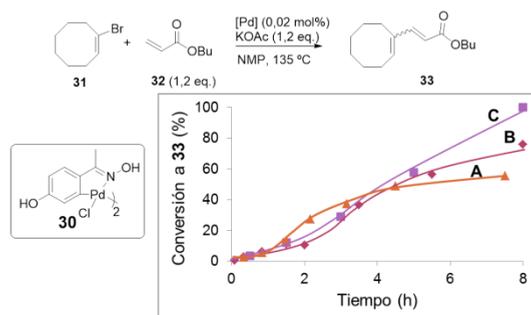
### 7.2.2. OBSERVACIÓN DE PERIODO DE INDUCCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS CLÚSTERES

Como se puede observar en la Figura 7.4, se escogió como reacción test la reacción entre el bromuro de vinilo alquílico *E*-1-bromociclooct-1-eno **31** y butilacrilato **32**, que permiten observar la presencia de clústeres por técnicas ópticas.

Los catalizadores utilizados fueron Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd soportado sobre carbono (con un tamaño de partícula de 3,9 nm) y el complejo de Pd-oxima **30**. Los resultados muestran que, efectivamente, a concentraciones bajas de Pd aparece un tiempo de inducción de aproximadamente 1-2 horas para las tres fuentes de Pd utilizadas, y que tras este periodo de inducción la reacción comienza con una velocidad parecida en los tres casos. Estos resultados sugieren que la especie catalíticamente activa se forma en el medio de reacción durante el tiempo de inducción y es la misma en los 3 casos. Medidas de HRTEM (*High Resolution Transmission Electron Microscopy*) y DLS (*Dynamic Light Scattering*) realizadas en las reacciones en las que se utilizó Pd(OAc)<sub>2</sub> y el complejo **30** como fuentes de Pd confirmaron la formación de nanopartículas de paladio de entre 2 y 10 nm

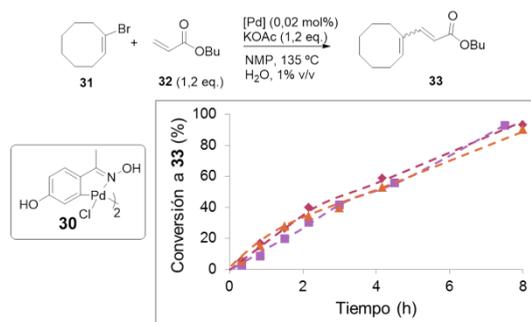
## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

a los pocos minutos de iniciarse la reacción.<sup>125</sup> En cualquier caso, las nanopartículas de Pd formadas no parecen ser las especies catalíticamente activas ya que, como se observa en la Figura 7.4, curva C, nanopartículas soportadas sobre carbón activo también muestran tiempo de inducción.



**Figura 7.4.** Gráfico en el que se muestran las conversiones a **33** frente al tiempo para el complejo **30** (A), Pd(OAc)<sub>2</sub> (B) y Pd/C (C) en condiciones anhidras. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

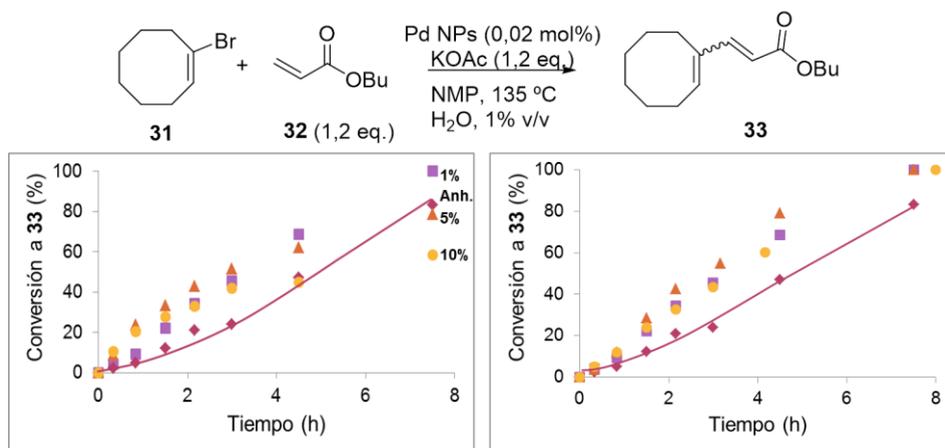
En condiciones anhidras se observa un tiempo de inducción de aproximadamente 1 hora. En cambio, cuando se utilizaron los mismos catalizadores que en el caso anterior pero añadiendo agua (Figura 7.5), no se observó tiempo de inducción en ninguno de los tres casos.



**Figura 7.5.** Gráfico en el que se muestran las conversiones a **33** frente al tiempo para Pd(OAc)<sub>2</sub> (rombos), Pd/C (cuadrados) y para el complejo **30** (triángulos) en condiciones no anhidras. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

Pan y col. y otros han observado que en condiciones no anhidras el rendimiento final para la reacción de Heck es mayor en comparación con el obtenido en condiciones anhidras.<sup>128</sup> El hecho de que pequeñas cantidades de agua en el medio de reacción mejoraban la velocidad de ésta ya se había observado anteriormente en el caso de las reacciones catalizadas por paladio pero no se había dado ninguna explicación satisfactoria.<sup>129-132</sup> Una posible explicación a la desaparición del tiempo de inducción cuando se trabaja en condiciones acuosas podría ser una mejora en la solubilidad de la base. Sin embargo, al adicionar cantidades crecientes de agua no se observaba un incremento de la velocidad de reacción (Figura 7.6 izquierda). Ni siquiera la acidificación o basificación de la disolución tenía efecto alguno en la velocidad de reacción (Figura 7.6 derecha).



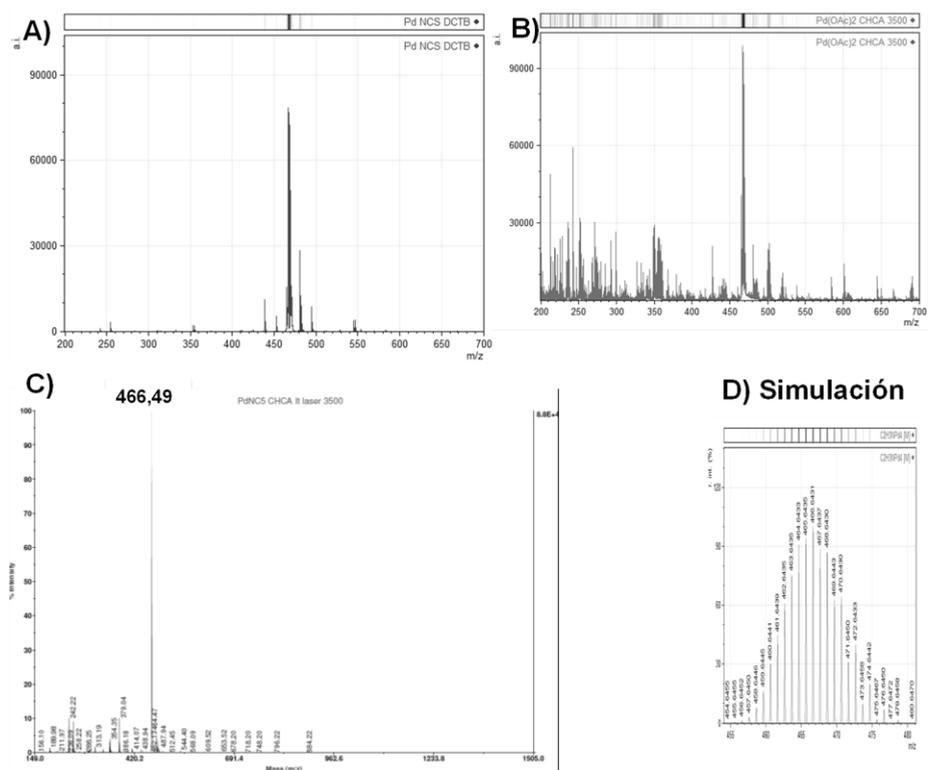
**Figura 7.6.** Izquierda: gráfico de conversión frente al tiempo para cantidades crecientes de agua, condiciones anhidras (rombos), 1% v/v (cuadrados), 5% v/v (triángulos) y 10% v/v (círculos). Derecha: gráfico de conversión frente al tiempo para condiciones ácidas y básicas, condiciones anhidras (rombos), 1,5 M de HCl (cuadrados), 1,5 M de HBr (triángulos) y 1,5 M de NaOH (círculos). Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

Llegados a este punto, aplicamos las técnicas de espectroscopía de absorción y emisión y la espectroscopía de masas sobre la mezcla de reacción con el propósito de detectar si hay clústeres o no en el medio de reacción.

En el caso de la espectroscopía de masas, se analizaron muestras anteriores y posteriores al tiempo de inducción por MALDI-TOF (Figura 7.7). Los resultados indicaron que cuando termina el periodo de inducción aparecen picos de masas por debajo de 500 Da, que se pueden correlacionar con especies  $\text{Pd}_4(\text{CH}_3\text{CN})$  para los picos más intensos y con especies  $\text{Pd}_3$  para los picos menos intensos. Estos picos no se observaron en las muestras, tomadas durante el periodo de inducción, en las que no había reacción de acoplamiento.

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

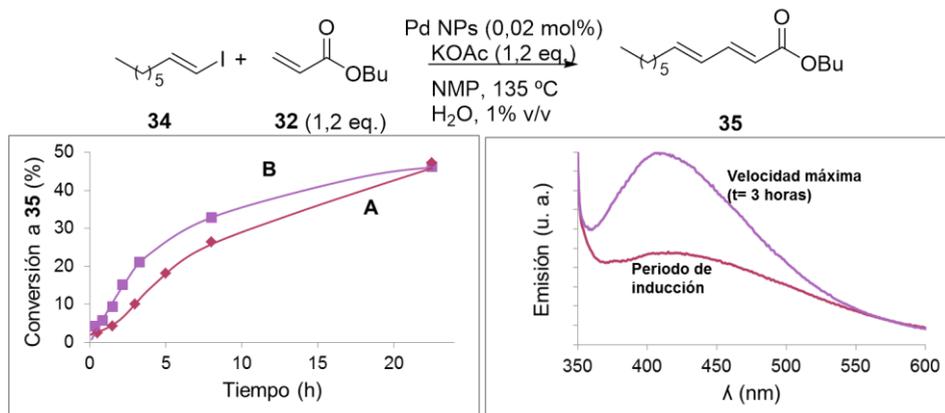


**Figura 7.7.** Espectros de MALDI-TOF de nanopartículas de Pd disueltas en acetonitrilo tratadas con agua (A), de una alícuota de la reacción de acoplamiento después del tiempo de inducción utilizando nanopartículas de Pd (B) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (C) como precursores y simulación de la distribución isotópica de la especie Pd<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>CN) (D). Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

Cuando se utilizó como sustrato de partida el yoduro de vinilo (no cromóforo) **34** y se analizaron las muestras por CG, UV-vis y fluorescencia se comprobó que en ausencia de agua había periodo de inducción y que cuando se añadía agua se suprimía el tiempo de inducción, y que o bien tras la adición de agua o bien tras esperar el tiempo de inducción en condiciones anhidras se formaban clústeres de Pd (Figura 7.8). Al tomar una alícuota de la reacción justo en el momento en el que la velocidad es la máxima y analizarla por fluorescencia se observó la aparición de una banda nueva alrededor de 410 nm que, según el modelo de Jellium, se

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

correspondería con clústeres de 3-4 átomos. Con estos resultados combinados, podemos concluir que los clústeres de Pd se forman y funcionan tanto para bromados como para yodados.



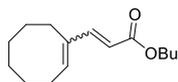
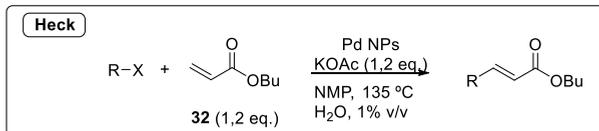
**Figura 7.8.** Izquierda: gráfico de conversión frente al tiempo para la reacción de acoplamiento de Heck entre **34** y **32** con nanopartículas de Pd en condiciones anhidras (A) y acuosas (B). Derecha: espectro de fluorescencia (excitación a 336 nm) correspondiente a alícuotas tomadas de la reacción anhidra durante el periodo de inducción y a la velocidad máxima. La intensidad de fluorescencia en las muestras acuosas era proporcional a la velocidad de reacción. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

### 7.2.3. GENERALIZACIÓN DEL USO DE CLÚSTERES DE Pd EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C

Si los clústeres de Pd<sub>3-4</sub> son capaces de catalizar la reacción de Heck, es de imaginar que estos clústeres también pueden catalizar otras reacciones de acoplamiento C-C con un mecanismo de reacción similar, en el cual el paso limitante sigue siendo la adición oxidativa sobre los mismos clústeres de paladio. Por tanto, se probó la utilidad de estos clústeres a baja concentración para las reacciones de acoplamiento entre otros yoduros y bromuros de haluro y otros acrilatos (reacción de Heck), de alquinos (reacción de Sonogashira), de ácidos borónicos (reacción de Suzuki) y de estannatos (reacción de Stille) (Figura 7.9), obteniéndose los

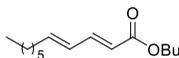
## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

productos con excelentes velocidades iniciales (indicadas como  $\text{TOF}_0$ ) y muy buenos rendimientos finales.



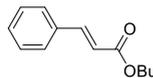
**33**

Pd NPs= 300 ppm  
 $\text{TOF}_0 = 500 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Rendimiento: 99% (Br)



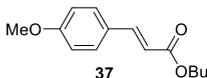
**35**

Pd NPs= 300 ppm  
 $\text{TOF}_0 = 335 \text{ h}^{-1}$  (I)  
 Rendimiento: 47% (I)



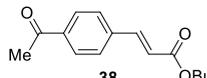
**36**

Pd NPs= 30 ppm (I), 300 ppm (Br)  
 $\text{TOF}_0 = 12.000 \text{ h}^{-1}$  (I),  $880 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Rendimiento: 99% (I), 64% (Br)



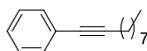
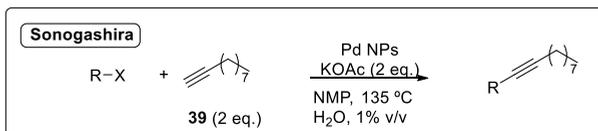
**37**

Pd NPs= 300 ppm  
 $\text{TOF}_0 = 3.200 \text{ h}^{-1}$  (I),  $470 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Rendimiento: 99% (I), 40% (Br)



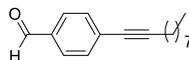
**38**

Pd NPs= 3 ppm (I), 300 ppm (Br)  
 $\text{TOF}_0 = 230.000 \text{ h}^{-1}$  (I),  $31.000 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Rendimiento: 99% (I), 99% (Br)



**40**

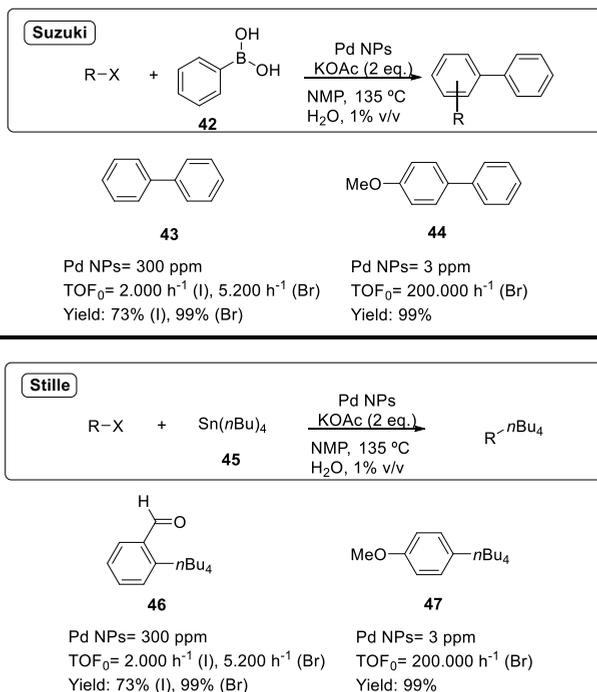
Pd NPs= 300 ppm  
 $\text{TOF}_0 = 2.000 \text{ h}^{-1}$  (I),  $5.200 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Yield: 73% (I), 99% (Br)



**41**

Pd NPs= 3 ppm  
 $\text{TOF}_0 = 200.000 \text{ h}^{-1}$  (Br)  
 Yield: 99%

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C



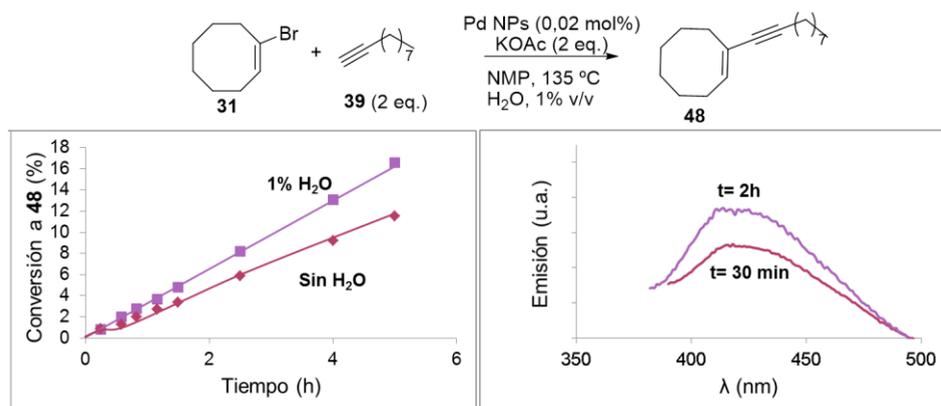
**Figura 7.9.** Resultados obtenidos para los acoplamientos de Heck, Sonogashira, Suzuki y Stille en las condiciones descritas. Entre paréntesis se indica cuál es el haluro de partida. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

Hay que tener en cuenta que la actividad catalítica se calcula con respecto a la cantidad total inicial de paladio y no respecto a la cantidad de especies catalíticamente activas que, de acuerdo con los resultados obtenidos al analizar el Pd lixiviado de Pd/C por Espectrometría de Emisión Atómica usando una fuente de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-AES, en sus siglas en inglés, ver Figura 7.11 más adelante)<sup>125</sup> debe ser inferior al 10% con respecto a la cantidad total de paladio inicial, por tanto los valores de TOF<sub>0</sub>, en realidad son, aproximadamente, un orden de magnitud mayores. La reacción de Heck funciona con distintos iodo y bromoarenos obteniéndose los productos finales con excelentes rendimientos. Con respecto a la reacción de Sonogashira, el acoplamiento con los alquinos se da con valores de TOF superiores a 10<sup>5</sup> moléculas de producto por átomo

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

de Pd en una hora, siendo este sistema catalítico el más activo hasta la fecha para esta reacción.<sup>133-135</sup> Los análisis de ICP mostraron que, debido a posibles contaminaciones de los reactivos de partida, junto a éstos también estábamos introduciendo al medio de reacción una pequeña cantidad de Cu, inferior a 0,2 ppm. Sin embargo, esta cantidad no es catalíticamente relevante ya que al adicionar 300 ppm de CuI en el medio de reacción no se afectaba ni la velocidad inicial ni las conversiones finales.

Si se utiliza el bromuro de vinilo **31** en la reacción de acoplamiento de Sonogashira con un alquino alifático y se analizan las alícuotas tomadas antes y durante el periodo de inducción por UV-vis se observa la formación de clústeres de Pd<sub>3-4</sub>. De la misma forma que ocurría en la reacción de Heck, los clústeres se forman rápidamente, en presencia de agua, sin observarse periodo de inducción (Figura 7.10).



**Figura 7.10.** Izquierda: gráfico de conversión de **31** y **39** con nanopartículas de Pd en presencia o no de agua. La selectividad hacia el producto de acoplamiento es superior al 98%. Derecha: bandas de emisión correspondientes a los clústeres formados en disolución (excitación a 370 nm) para las alícuotas tomadas de la reacción en condiciones anhidras. En condiciones acuosas el espectro de emisión es similar a cuando la velocidad de reacción es máxima. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

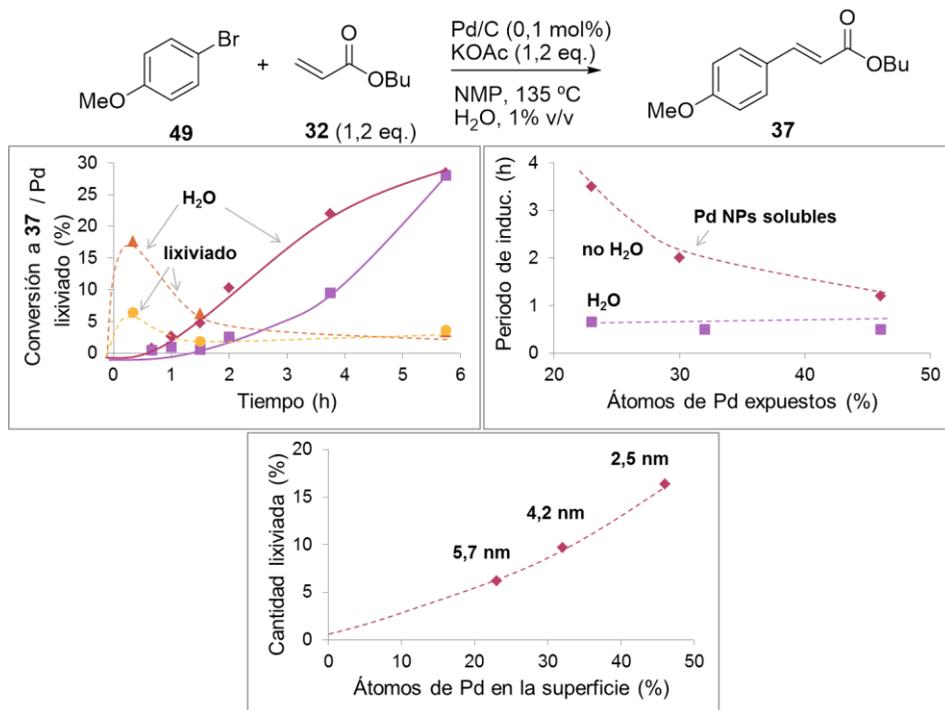
Desafortunadamente, en ninguno de los casos se pudieron hacer reaccionar los cloroderivados, independientemente de la cantidad de catalizador utilizado. El hecho de que los derivados iodados son más reactivos que los bromados sugiere que los clústeres de paladio actúan mediante mecanismos de adición oxidativa y que no son capaces de realizar la adición oxidativa sobre clorados y empezar el ciclo.

#### 7.2.4. FORMACIÓN Y ESTABILIDAD DE LOS CLÚSTERES DE PALADIO EN DISOLUCIÓN

Los resultados mostrados sugieren que existen dos tipos de mecanismos de formación de los clústeres de Pd<sub>3-4</sub>, uno anhidro (lento, tras el tiempo de inducción) y otro en presencia de agua (rápido, sin tiempo de inducción).

Para estudiar la formación de clústeres de paladio en ambas condiciones, se usaron nanopartículas de Pd/C de tamaños comprendidos entre 2,5 y 5,7 nm y se probó su actividad para la reacción de Heck utilizando *p*-bromoanisol **49** como sustrato de partida tanto en condiciones anhidras como acuosas (Figura 7.11).

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C



**Figura 7.11.** Arriba izquierda: gráfica en la que se comparan las conversiones frente al tiempo de la reacción de acoplamiento entre **49** y **32** en presencia de agua (rombos) o no (cuadrados) y el correspondiente porcentaje de Pd lixiviado a la reacción (triángulos y círculos, respectivamente). Arriba derecha: correlación entre los átomos expuestos hacia el exterior en el caso de Pd soportado sobre carbono y nanopartículas de Pd solubles y el tiempo de inducción de la reacción. Abajo: Relación entre los átomos de Pd expuestos al exterior en una superficie de Pd lixiviado a partir de distintos tamaños de nanopartículas de Pd soportadas sobre carbón. Figura adaptada con permiso de la referencia;<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

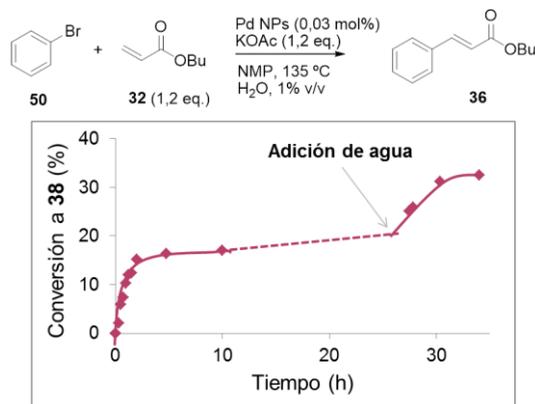
Los resultados muestran que la cantidad de Pd lixiviada en condiciones anhidras es significativamente inferior en presencia de agua, como indicaron los análisis ICP-AES a distintos tiempos, y que cuando el sustrato de partida **49** no está presente en el medio de reacción no se observa paladio lixiviado. Estos resultados sugieren que el bromoareno está implicado en el mecanismo por el cual el Pd es lixiviado en ausencia de agua probablemente tras la adición oxidativa. Si esta hipótesis es correcta, el tiempo de inducción debería ser inversamente proporcional a

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C

los átomos de Pd expuestos en el sólido ya que a mayor número de átomos de Pd expuestos, mayor probabilidad de que se produzca la adición oxidativa del bromoareno. Los resultados en la Figura 7.11 muestran que así es, por lo cual podemos concluir que la interacción Pd-bromoareno es la responsable de la formación de los clústeres de Pd<sub>3-4</sub> catalíticamente activos. Esto explicaría los diferentes TOF observados en el caso de catalizadores homogéneos en condiciones anhidras después del periodo de inducción ya que el tamaño de las nanopartículas de Pd formados a partir de los distintos compuestos de Pd varía ampliamente. Sin embargo, en presencia de agua, el decaído de clústeres a partir de nanopartículas es más eficiente y, lógicamente, proporcional al porcentaje de átomos de oro en la superficie, como también se muestra en la Figura 7.11. Por tanto, el periodo de inducción observado en las cinéticas de reacción es función de la velocidad y eficiencia en el decaído de clústeres de Pd de la nanopartícula, ya sea producido por el agua o por el aril o vinil haluro correspondientes, siendo más eficiente con H<sub>2</sub>O.

Como se puede comprobar en el caso del acoplamiento de Heck de bromuros desactivados, las velocidades iniciales suelen ser elevadas pero las conversiones son generalmente moderadas. Esto es debido a la desactivación de la especie catalíticamente activa de Pd por aglomeración del Pd. Siendo que el agua ayuda a formar las especies activas a partir de nanopartículas más grandes, si se adiciona agua cuando la reacción ya no funciona, ésta debería de volver a funcionar. Los resultados en la Figura 7.12 muestran que, efectivamente, la adición de H<sub>2</sub>O a una reacción que ha dejado de evolucionar reactiva la formación de producto tras formar nuevos clústeres de Pd.

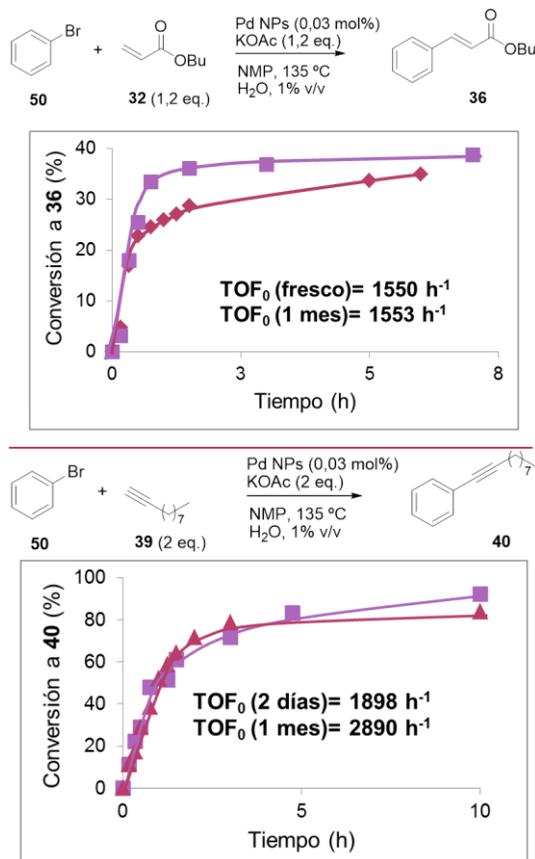
## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C



**Figura 7.12.** Gráfico en el que se muestra como, a una reacción de acoplamiento de Heck en el cual el catalizador se ha aglomerado y ya no realiza su función, la adición de agua hace que esta reacción vuelva a tener lugar. Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

Una característica necesaria de cualquier catalizador y en particular de clústeres metálicos es que éstos sean estables, almacenables y poder hacer uso de ellos siempre que se necesite, al igual que con cualquier otro reactivo químico, sin necesidad de tratamientos previos. Una vez comprendida de forma plausible la formación de estos clústeres, el segundo punto que nos planteamos fue si estos clústeres de Pd<sub>3-4</sub> podrían ser estables a temperatura ambiente sin ningún tipo de medida especial para su conservación. Para ello, una disolución de nanopartículas tratada con agua se volvió a utilizar después de un mes desde su preparación, observándose que mantenían la misma actividad catalítica tanto para la reacción de Heck como para la de Sonogashira (Figura 7.13).

## 7. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Pd COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-C



**Figura 7.13.** Gráficos en los que se compara la conversión a los productos de acoplamiento de Heck (arriba) y Sonogashira (abajo) en función del tiempo para muestras de clústeres de Pd recién preparadas (rombos) o tras un mes (cuadrados). Figura adaptada con permiso de la referencia,<sup>125</sup> Copyright (2013) Wiley.

Como se puede comprobar en ambos casos, no sólo no se observa pérdida de actividad, sino que ésta incluso aumenta ligeramente.

### 7.3. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos, las conclusiones que se extraen de este capítulo son:

- 1) Tal y como se había planteado como hipótesis inicial, las nanopartículas de paladio no son las especies activas en la reacción de Heck, sino clústeres de Pd.
- 2) A partir de distintas sales, complejos o nanopartículas de paladio se forman clústeres de 3 y 4 átomos. Estos clústeres son las especies catalíticamente activas en la reacción de Heck.
- 3) Estos clústeres se forman con mayor facilidad en presencia de agua, hecho confirmado al observarse la ausencia de tiempo de inducción cuando el agua está presente.
- 4) Estos clústeres son estables en disolución acuosa y a temperatura ambiente, y pueden usarse en las reacciones de Heck, Sonogashira, Stille y Suzuki para diferentes iodo y bromoderivados sin necesidad de utilizar ligandos, en condiciones viables industrialmente y con altos rendimientos y velocidades de reacción (TOF) muy altas.
- 5) La activación de cloroderivados no es viable con este sistema catalítico.



## **CAPITULO 8**

**CLÚSTERES ATÓMICOS DE  
COBRE COMO ESPECIES  
CATALÍTICAMENTE ACTIVAS  
EN ACOPLAMIENTOS  
CARBONO-HETEROÁTOMO**



## **8.1. INTRODUCCIÓN**

### **8.1.1. CARACTERÍSTICAS DEL COBRE**

El cobre fue uno de los primeros metales en ser utilizado por el ser humano. El cobre y su aleación con el estaño (el bronce) adquirieron tanta importancia que los historiadores llamaron a dos periodos de la antigüedad como Edad del Cobre y Edad del Bronce. Con la aparición de la siderurgia perdió su importancia, aunque el cobre y sus aleaciones siguieron siendo empleados para hacer objetos tan diversos como monedas, campanas y cañones. A partir de la invención del generador eléctrico en 1831 por Faraday, el cobre se convirtió de nuevo en un metal estratégico, al ser la materia prima principal de cables e instalaciones eléctricas.

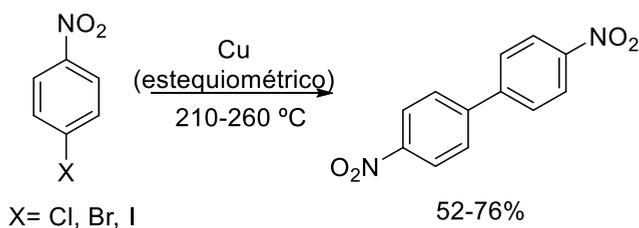
El cobre es el tercer metal, después del hierro y del aluminio, más consumido en el mundo; y, después de la plata, es el elemento con mayor conductividad eléctrica y térmica. Es un material abundante en la naturaleza; tiene un precio accesible y se recicla de forma indefinida; forma aleaciones para mejorar las prestaciones mecánicas y es resistente a la corrosión y oxidación. Las aleaciones más importantes son bronce, latones y alpaca (o platas alemanas).

Además, el cobre es un oligoelemento esencial para la vida humana y tiene un importante papel biológico, como en el proceso de fotosíntesis de las plantas, en la formación de glóbulos rojos y en el mantenimiento de los vasos sanguíneos, nervios, sistema inmunitario y huesos.

En la mayoría de sus compuestos, el cobre presenta estados de oxidación bajos, siendo los más comunes el  $\text{Cu}^+$  y  $\text{Cu}^{2+}$ , aunque también hay algunos casos con estado de oxidación  $\text{Cu}^{3+}$ .

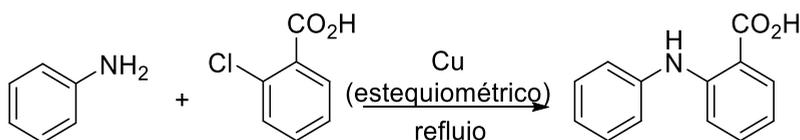
8.1.2. EL COBRE EN CATÁLISIS. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO

El uso del cobre en síntesis química se remonta a principios del siglo XX, cuando Ullmann publicó que al añadir cobre metálico a una disolución de *o*-bromonitrobenceno aquél se volvía de color verde, es decir, se oxidaba a bromuro de cobre, y que se obtenía 2,2'-dinitrobifenilo (Figura 8.1).<sup>136</sup>



**Figura 8.1.1.** Esquema de la reacción de Ullmann.

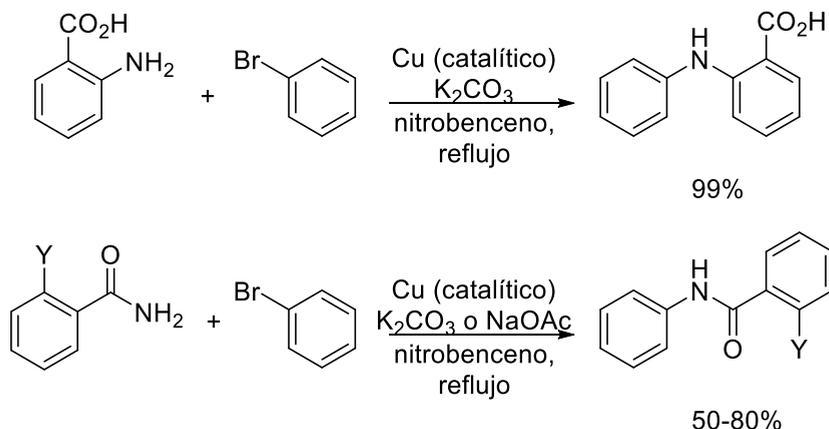
Dos años más tarde, y siguiendo con la misma estrategia planteada, publicó el acoplamiento entre una anilina y el ácido *o*-clorobenzoico (Figura 8.2).<sup>137</sup> El uso de un grupo quelante en la posición orto es, a día de hoy, clave en muchas reacciones catalizadas por cobre, y sirve de estrategia sintética para moléculas complejas como la vancomicina.<sup>138</sup>



**Figura 8.2.** Esquema de la reacción de condensación de Ullmann para dar diarilaminas.

Teniendo en cuenta estos resultados, a los que hay que añadir el acoplamiento de alcoholes con haluros,<sup>139</sup> Goldberg publicó el acoplamiento entre haluros y grupos amino o amido en medio básico utilizando cantidades catalíticas de cobre (Figura 8.3).

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO



**Figura 8.3.** Esquema de la reacción de condensación de Goldberg con cantidades catalíticas de cobre.

Estas 4 reacciones publicadas entre 1901 y 1906 marcaron el inicio de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizados por metal, ampliamente estudiadas en la actualidad. En los siguientes 30 años surgieron nuevos trabajos, entre los que cabe destacar la cianación de haluros aromáticos, conocida como Reacción de Rosenmund-von Braun,<sup>140-142</sup> y el acoplamiento C-C entre haluros y derivados de ácido, conocido como Reacción de Hurltley.<sup>143</sup> La síntesis total de la vancomicina descrita por Nicolaou y col. sigue siendo uno de los ejemplos más representativos de aplicación de este tipo de acoplamientos.<sup>144</sup>

Sin embargo, a pesar del elevado potencial de estas reacciones y debido a las condiciones de reacción empleadas (temperaturas superiores a 200 °C, bases muy fuertes o cantidades estequiométricas de cobre) su aplicación fue más bien escasa y finalmente casi nula tras la aparición de la catálisis con Pd, que conseguía las mismas reacciones en condiciones más suaves (<100 °C). Sin embargo, el Pd y los ligandos necesarios tienen un coste bastante elevado, además de limitaciones en algunos acoplamientos, lo

que propició el renacimiento de la catálisis con cobre tras el descubrimiento de que ciertos ligandos incrementaban drásticamente la actividad catalítica del cobre. Entre algunos de los trabajos más influyentes de los últimos años cabe destacar los trabajos realizados por Buchwald, Ma, Taifeller y Paine en los que se consiguen elevados rendimientos a temperaturas más suaves con ligandos amina.<sup>145</sup> Recientemente la catálisis con cobre se ha mostrado especialmente adecuada para la incorporación de unidades trifluorometilo en compuestos farmacéuticos y agroquímicos.<sup>146,147</sup>

### 8.1.3. INTRODUCCIÓN A LOS CLÚSTERES DE COBRE

A pesar del papel importante que tiene el cobre dentro de los metales de transición, el número de referencias en el que se describe la síntesis de clústeres de cobre, en comparación con las síntesis de clústeres de oro y plata, es más bien escaso.

Dentro de los métodos de preparar clústeres de cobre cabe destacar los siguientes:

- 1) Síntesis de clústeres de cobre mediante reducción química a partir de una modificación del método de Brust-Schiffrin.<sup>148</sup> En este método, el tamaño de los clústeres y sus propiedades se consiguen ajustando una serie de parámetros como son el pH, la cantidad de metal o de ligando, la estructura química de los ligandos y la naturaleza de los agentes reductores, entre otros.
- 2) Síntesis de clústeres a partir de moléculas plantilla. Concretamente, en el caso publicado por Balogh y col.<sup>149</sup> se utilizaron dendrímeros tipo PAMAM para preparar clústeres de cobre con tamaño bien definido.<sup>149</sup>

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

- 3) Síntesis electroquímica. A partir de este método se pueden preparar clústeres atómicos de cobre con carga neutra de entre 5 y 13 átomos.<sup>150</sup>
- 4) Síntesis de clústeres por el método de microemulsión. En este caso se utilizan surfactantes o *bloc-copolímeros* ambifílicos como nanoreactores. El tamaño de los clústeres de cobre se ajusta mediante la cantidad de agente reductor utilizado.<sup>20</sup>
- 5) Síntesis de clústeres por fotoreducción. En este método la sal de cobre se reduce por irradiación de un sistema de luz UV en presencia de un agente decapante.<sup>151</sup>

Hay pocas aplicaciones de los clústeres atómicos de cobre. Cabe mencionar la detección de metales pesados contaminantes y como  $Pb^{2+}$ , con elevada selectividad al tamaño del clúster,<sup>152</sup> y desde el punto de vista catalítico, los clústeres de cobre se han utilizado en las reacciones de ciclotrimerización con elevada selectividad,<sup>153</sup> para la reacción de Suzuki de acoplamiento entre haluros y ácidos borónicos,<sup>154</sup> para la cicloadición de azidas a alquinos terminales,<sup>155</sup> para la electroreducción de oxígeno<sup>148</sup> y para la reducción fotocatalítica de azul de metileno a azul de leucometileno.<sup>156</sup>

En general, la catálisis con clústeres de cobre es un terreno inexplorado. Por tanto, teniendo en cuenta la alta actividad catalítica observada con clústeres de Au y Pd, nos planteamos el estudio de clústeres de Cu para sistemas donde previamente se había demostrado que diversas sales, complejo y/o nanopartículas eran catalíticamente activas.

## 8.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 8.2.1. CLÚSTERES DE Cu COMO ESPECIES ACTIVAS EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-NITRÓGENO

La reacción de acoplamiento carbono-nitrógeno ha sido descrita con catalizadores de cobre en distintos estados de oxidación (0, I y II),<sup>157</sup> incluyendo CuI, CuBr<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuBr, CuCl, y nanopartículas de cobre, tanto para condensaciones tipo Ullmann como tipo Goldberg. Distintos autores parecen estar de acuerdo en que la especie catalíticamente activa es Cu<sup>+</sup>, mientras que Cu<sup>2+</sup> y Cu<sup>0</sup> actuarían como precatalizadores formando *in situ* Cu<sup>+</sup> mediante procesos de oxidación o reducción.<sup>158,159</sup> La reducción de complejos de Cu<sup>2+</sup> a Cu<sup>+</sup> ya fue observada en los años 60 por Weingarten<sup>160</sup> y posteriormente por Kondratov y Shein,<sup>161</sup> los cuales propusieron que la oxidación del ligando facilitaba la formación de Cu<sup>+</sup>. En el caso de Cu<sup>0</sup>, Jutand y col. identificaron la formación de especies de [Cu(I)phen]<sup>+</sup> a partir de [Cu(0)phen] por interacción con los haluros.<sup>162</sup>

Aunque en un principio este tipo de acoplamientos se puede realizar únicamente con una sal de cobre sin ligandos, la mayoría de ejemplos que existen en la actualidad están descritos adicionando ligandos a la mezcla de reacción. La adición de ligandos al medio de reacción mejora la vida útil del catalizador,<sup>163-166</sup> y con el fin de poder determinar cuál es la especie activa, algunos autores han estudiado el mecanismo de reacción. En este sentido, Paine y col. comprobaron que las aminas de partida en la condensación de Ullman acoplan con el Cu formando especies tipo [Ph<sub>2</sub>NCu(I)], que eran las que se coordinaban con el iodobenceno para dar el producto final deseado.<sup>145</sup> A partir de este trabajo surgieron otros

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

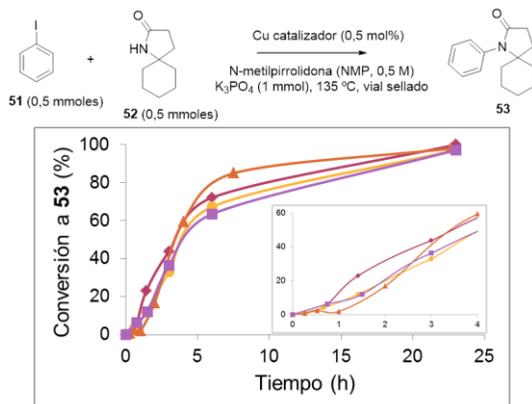
ejemplos de especies intermedias nucleófilo-Cu, mostrando que el Cu de partida actúa como ácido de Lewis previamente al acoplamiento.<sup>167,168</sup>

Algunos autores han sugerido la formación de clústeres de pocos átomos formados durante la reacción como las especies activas, pero sin ninguna evidencia experimental.<sup>169</sup> En cambio, se ha llegado a realizar el acoplamiento entre iodoarenos y alcoholes en condiciones suaves utilizando complejos octanucleares de cobre.<sup>170</sup> El hecho de que se hayan podido emplear de forma satisfactoria complejos de clústeres de cobre bien definidos como catalizadores de la reacción junto con la extrema actividad catalítica de sistemas Cu-diamina en comparación con sales de cobre monoatómicas en disolución o nanopartículas de cobre refuerza la hipótesis de que los clústeres de cobre puedan ser especies activas en este tipo de acoplamientos.<sup>62,125</sup> Por tanto, nos pareció razonable estudiar la actividad catalítica de clústeres de cobre de pequeño tamaño, sin ligandos estabilizantes, en las reacciones de acoplamiento C-N, que es el objetivo de este capítulo.<sup>171</sup>

### 8.2.2. OBSERVACIÓN DE PERIODO DE INDUCCIÓN Y DETECCIÓN DE CLÚSTERES EN DISOLUCIÓN

La Figura 8.4 muestra la reacción de acoplamiento entre el iodobenceno **51** y la amida **52** (reacción de Goldberg), catalizada por distintas sales de cobre y nanopartículas y, como en el caso de los clústeres de oro y de paladio, al disminuir la cantidad de cobre hasta un 0,5 mol% se obtuvieron curvas cinéticas sigmoidales con periodos de inducción de aproximadamente 1 hora.

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

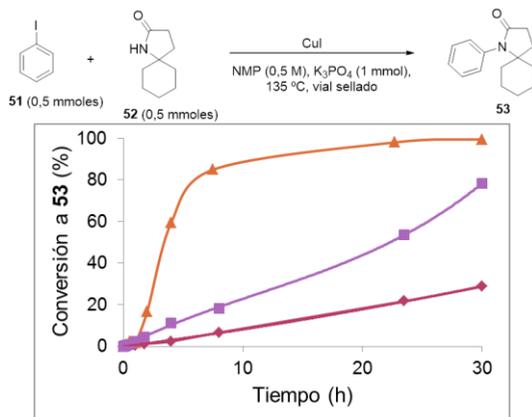


**Figura 8.4.** Gráfico en el que se muestra la reacción de acoplamiento entre el iodobenceno **51** y la amida **52** en función del tiempo catalizada por  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (rombos), nanopartículas de  $\text{CuO}$  de 50 nm (cuadrados),  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  (triángulos) y  $\text{CuI}$  (círculos). En la ampliación se muestra con más claridad el tiempo de inducción en cada caso.

Utilizando otras bases como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{KOAc}$  u otros disolventes como DMF en vez de NMP se obtuvieron resultados similares, por lo que se descartó que este comportamiento se debiese a factores no relacionados con el catalizador.

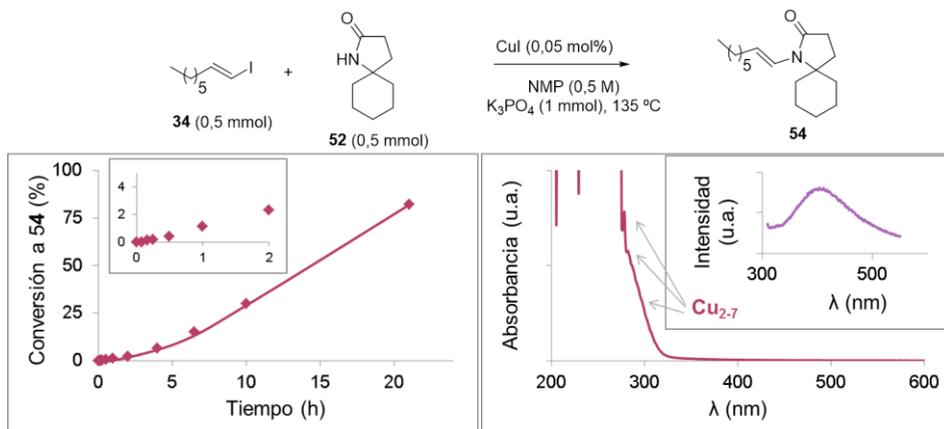
Cuando se disminuye de manera progresiva la cantidad de catalizador hasta 500 ppm de  $\text{CuI}$ , se comprueba que el tiempo de inducción aumenta a medida que se disminuye la cantidad de cobre, mientras que, una vez transcurrido el tiempo de inducción, la velocidad inicial de reacción por átomo de cobre añadido es similar en todos los casos independientemente de la cantidad inicial de cobre (Figura 8.5). Estos resultados parecen indicar que una especie intermedia, tal vez clústeres, se forman a partir de la sal metálica y sólo entonces catalizan la reacción.

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO



**Figura 8.5.** Gráfico en el que se muestra la reacción de acoplamiento entre el iodobenceno **51** y la amida **52** en función del tiempo para distintas concentraciones de CuI: 0,05 mol% (rombos), 0,1 mol% (cuadrados) y 0,5 mol% (triángulos).

Para confirmar si se forman clústeres de cobre durante el tiempo de inducción, se repitió la reacción con el reactivo no cromóforo 1-iodoocteno **34**, (Figura 8.6 izquierda) y así poder observar los clústeres por UV-vis y fluorescencia.



**Figura 8.6.** Izquierda: gráfico en el que se muestra la reacción de acoplamiento entre el 1-iodoocteno **34** y la amida **52** en función del tiempo para confirmar el tiempo de inducción también en este reactivo. Derecha: espectroscopía de absorción y de emisión de los clústeres de cobre formados durante el período de inducción.

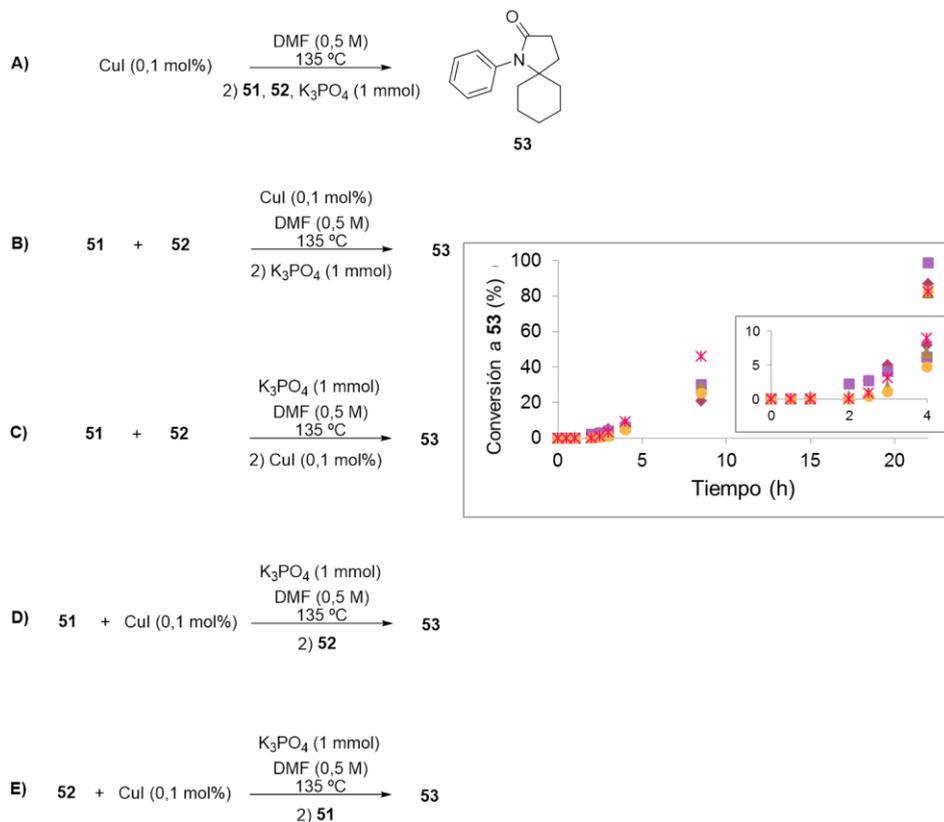
Las alícuotas tomadas se midieron por UV-vis observándose que las banda correspondiente a  $CuI$  desapareció a costa de nuevas bandas que podrían corresponder a clústeres de cobre de entre 2 y 7 átomos. Medidas de espectroscopía de fluorescencia justo al acabar el periodo de inducción en la reacción de Golderg confirmaron que estas nuevas especies eran emisoras en el rango esperado para clústeres metálicos de este tamaño según el Modelo de Jellium (Figura 8.6 derecha).

Estos resultados indican que se forman clústeres de  $Cu_{2-7}$  justo cuando acaba el periodo de inducción, lo que sugiere que la especie catalíticamente activa en la reacción de Goldberg en ausencia de diaminas como ligandos son clústeres de entre 2 y 7 átomos. Aunque seguimos sin conocer la naturaleza química de éstos, es decir, si tal y como ocurre con las especies activas en presencia de ligandos tipo diamina, se trata de  $Cu(I)$  o si se trata de  $Cu(0)$ , debido a la facilidad del cobre para ser oxidado cabría esperar que los clústeres formados en ausencia de una atmósfera de nitrógeno estuviesen parcialmente oxidados.

### 8.2.3. MECANISMO DE FORMACIÓN DE ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS DE COBRE

Para determinar cómo se forman los clústeres  $Cu_{2-7}$ , se midieron las velocidades iniciales de reacción tras añadir todos los reactivos excepto uno en el medio de reacción, tal y como se indicada en la Figura 8.7.

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

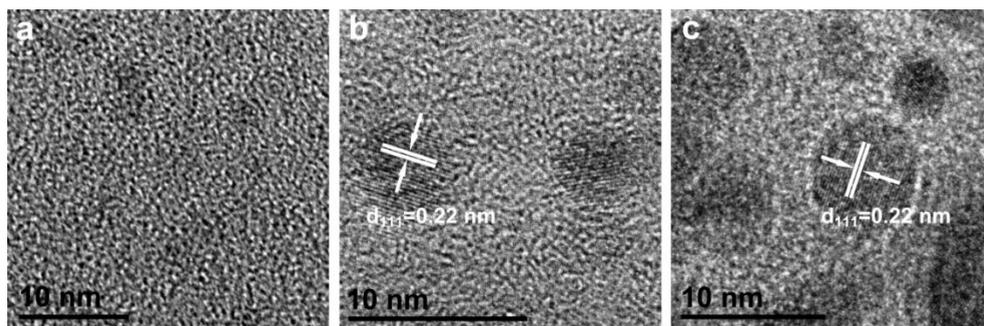


**Figura 8.7.** Estudio de la formación de la especie activa de cobre para los casos especificados en los esquemas: A (rombos), B (cuadrados), C (triángulos), D (círculos) y E (arsteriscos). Adjunto se magnifican los tiempos iniciales para confirmar los tiempos de inducción.

Como se puede observar, en todos los casos las reacciones empezaban a los 15 minutos después de haber añadido el reactivo que faltaba (ioduro, amida o base) a la disolución de  $\text{CuI}$  en DMF a  $135\text{ }^\circ\text{C}$ . Al realizar la reacción de acoplamiento en ausencia de ligandos en disolventes no amido la conversión que se obtenía era inferior al 10% en el caso de 1,4-dioxano y tolueno. Estos resultados indican que el disolvente amida, DMF o NMP, es el único responsable de la formación de las especies activas.

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

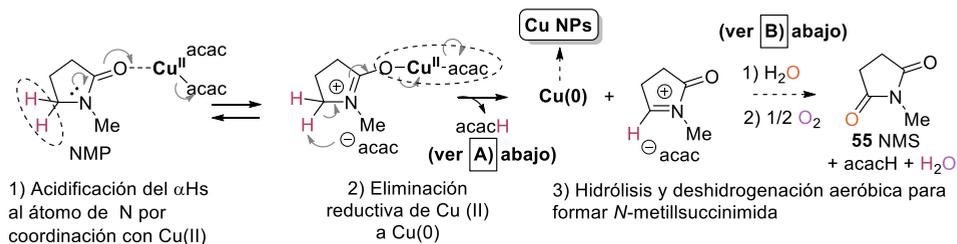
Al analizar las alícuotas tomadas de las distintas reacciones realizadas siempre se observaba la formación de un pico que se correspondía con la N-metilsuccinimida **55** (NMS), es decir, al disolvente NMP oxidado, que aumentaba de manera lineal al incrementar la cantidad de cobre en la mezcla de disolución. En el caso de la DMF se observaban subproductos de acoplamiento entre el haluro y la dimetilamina formada por oxidación de la DMF a  $\text{CO}_2$  y  $\text{HNMe}_2$ . Estos resultados indican que la función amida del disolvente actúa como agente reductor del cobre, y la formación de NMS **55** a partir de NMP sugiere que los átomos de hidrógeno en la posición  $\alpha$  al nitrógeno son los que actúan como reductores. De hecho, la Figura 8.8 muestra que nanopartículas de Cu son rápidamente formadas en estas condiciones.



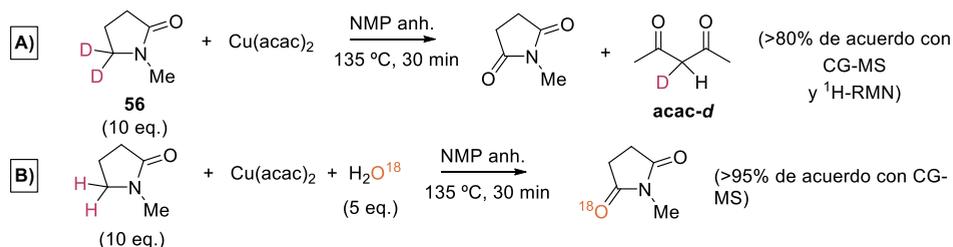
**Figura 8.8.** Imágenes por HRTEM de nanopartículas de Cu formadas después de calentar  $\text{CuI}$  en DMF a  $135\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se han asignado los planos cristalográficos.

La observación de estos productos nos lleva a postular el mecanismo indicado en la Figura 8.9 para acetato de cobre(II), que sería también aplicable a otras sales de  $\text{Cu}^+$  y  $\text{Cu}^{2+}$ .

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO



### Experimentos isotópicos:



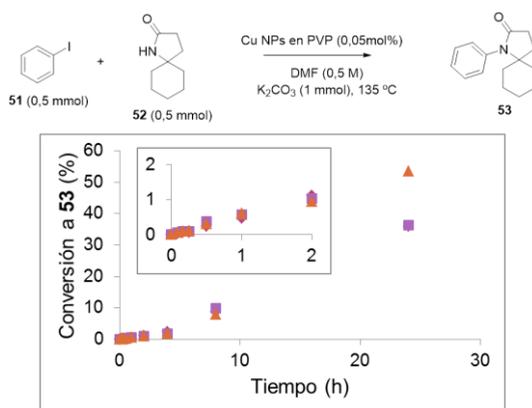
**Figura 8.9.** Mecanismo propuesto para la reducción de acetato de cobre(II) con NMP basado en los resultados obtenidos con los experimentos isotópicos.

La reducción de  $\text{Cu}^{2+}$  en NMP empieza con la coordinación del ácido de Lewis  $\text{Cu}^{2+}$  con el oxígeno de la amida, seguida de una acidificación de los átomos de hidrógeno que se encuentran en posición  $\alpha$  al nitrógeno, abstracción del protón por el ligando y, por último, eliminación reductiva de la amida para dar  $\text{Cu}^0$  y generar nanopartículas de cobre. El intermedio carbono iminio se hidroliza en presencia de una molécula de agua para dar el hemiaminal inestable que se oxida rápidamente a *N*-metilsuccinimida **55** en presencia de trazas de  $\text{O}_2$ . Para comprobar la validez de este mecanismo se realizaron dos experimentos isotópicos. En el primero, se preparó la NMP- $d_2$  deuterada **56** y se calentó en presencia de  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ . Al analizar la mezcla de reacción por CG-MS se observó la formación de acetilacetato deuterado (3-*d*-pentano-2,4-diona) (Figura 8.9A). El segundo experimento fue calentar  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  disuelto en NMP anhidro para posteriormente añadir  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  (Figura 8.9B). La mezcla de reacción se analizó por CG-MS, observándose la formación de NMS **55** con un elevado porcentaje de  $^{18}\text{O}$ , de acuerdo con el mecanismo propuesto. Por último,

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

cuando la reacción se llevó a cabo utilizando NMS **55** como disolvente, el acoplamiento no tuvo lugar, confirmando que la presencia de un reductor es imprescindible para que se forme la especie activa, descartándose la posibilidad de que el NMS **55** formado fuese necesario para que tenga lugar la reacción.

Nótese que, gracias a los experimentos isotópicos, se puede explicar la formación de  $\text{Cu}^0$  pero no se puede explicar si se trata de nanopartículas o de clústeres. Para determinar si los clústeres se forman a partir de nanopartículas se se utilizaron distintas nanopartículas de cobre de 3 tamaños distintos, 1,5-3,5 y 5,5 nm estabilizadas con polivinilpirrolidona (PVP). Si se realiza la reacción en las condiciones establecidas se observa un tiempo de inducción y una actividad similar independientemente del tamaño de nanopartículas utilizado (Figura 8.10).



**Figura 8.10.** Gráfico en el que se comparan las conversiones a **53** en función del tiempo para distintos tamaños de nanopartículas de Cu de partida: 1,5 nm (rombos), 3,5 nm (cuadrados), 5,5 nm (triángulos). En el recuadro se amplía el tiempo de inducción.

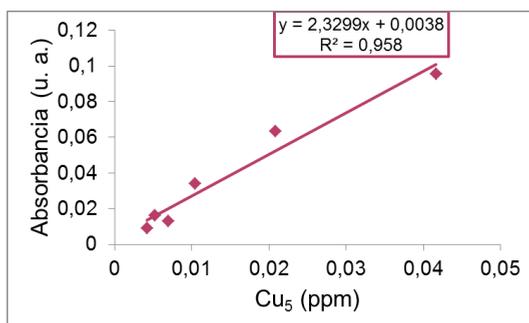
Estos resultados catalíticos junto a las imágenes de TEM de la Figura 8.8 sugieren que los clústeres atómicos de cobre de entre 2 y 7 átomos se forman a partir de nanopartículas de Cu formadas *in situ* por reducción de las sales de cobre con el disolvente amida, y que éstos clústeres de Cu

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO

son las especies catalíticamente activas en la reacción de acoplamiento de Goldberg.

### 8.2.4. CÁLCULO DE FORMACIÓN DE ESPECIES ACTIVAS A PARTIR DE CuI

Una vez demostrada la formación de clústeres de cobre a partir de sales de cobre era necesario conocer en qué porcentaje se forman éstos. Para ello, a partir de una muestra de Cu<sub>5</sub> puros, cuya concentración se había establecido mediante el método de Ohno y col.<sup>172</sup> para bajas concentraciones de Cu, se midió la absorbancia en función de la concentración de la disolución de Cu<sub>5</sub> a partir de la banda de absorción característica de éste cuyo máximo se encuentra a 245 nm, estableciéndose la siguiente recta de calibrado (Figura 8.11).



**Figura 8.11.** Recta de calibrado para calcular la concentración de Cu<sub>5</sub> en función del máximo de absorbancia a 245 nm.

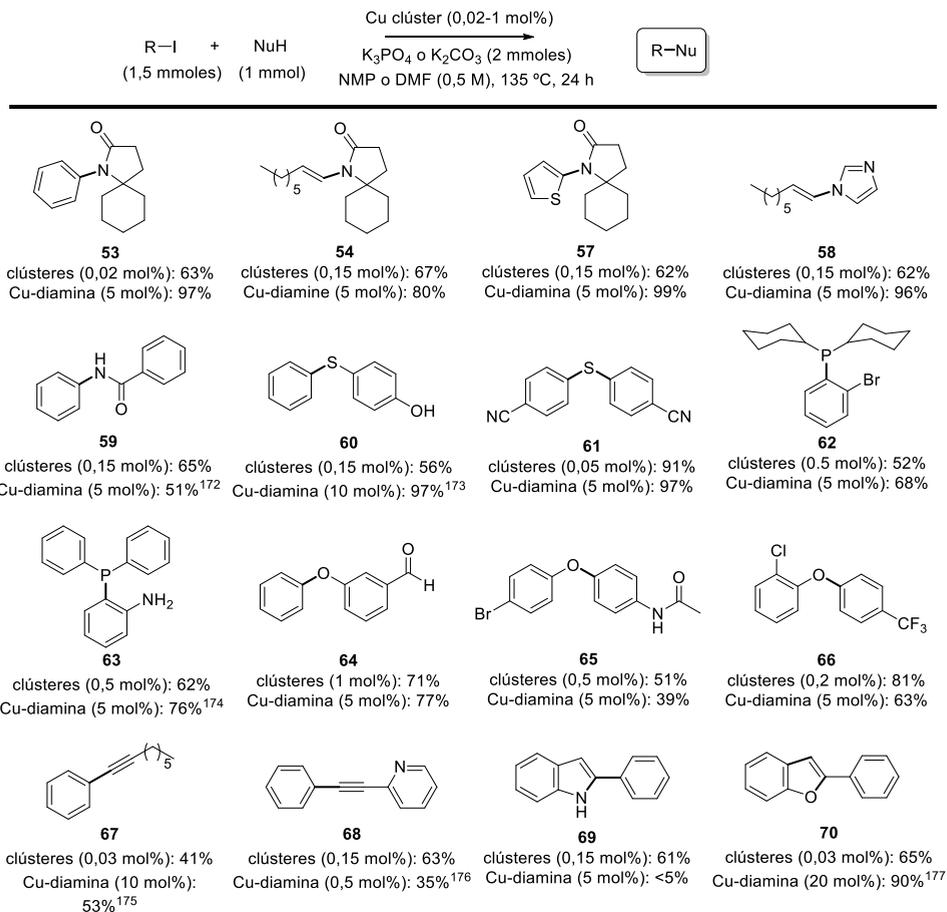
Para conocer la eficiencia de formación de clústeres de Cu<sub>5</sub> a partir de CuI se calentaron durante 2 horas 3 disoluciones de distintas concentraciones de CuI en NMP a 135 °C. A continuación, se midió la absorbancia de estas disoluciones a 245 nm y, partir de la curva de calibrado, se pudo conocer

que el rendimiento en la formación de clústeres de Cu<sub>5</sub> a partir de CuI es del 3%.

#### 8.2.5. GENERALIZACIÓN DEL USO DE CLÚSTERES DE Cu EN REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-HETEROÁTOMO

Llegados a este punto, quisimos saber si los clústeres atómicos de cobre en disolución de NMP o DMF eran catalíticamente activos para obtener una variada familia de productos de acoplamiento en los que se incluyesen, además de los acoplamientos carbono-amida, otros nucleófilos nitrogenados, además de una amplia variedad de acoplamientos con tioles, fenoles, fosforados y alquinos. En la Figura 8.12 se muestran los resultados obtenidos utilizando los distintos nucleófilos mencionados con distintos iodohaluros utilizando clústeres de Cu en una concentración variable entre 0,02 y 1 mol%. Por comparación, se incluyen los resultados obtenidos en condiciones de reacción típicas utilizando diamina como ligando.<sup>173-178</sup> La reactividad de estos nucleófilos cambia según las distintas funcionalizaciones, pudiendo establecerse el siguiente orden de reactividad: tioles > fenoles > amidas ≈ alquinos > imidazoles > fosfinas >> aminas. Los experimentos realizados sin utilizar cobre mostraron una baja velocidad de formación de productos. Cabe destacar que en las condiciones establecidas en la presente tesis se pueden formar indoles y benzofuranos en un solo paso acoplamiento-ciclación.

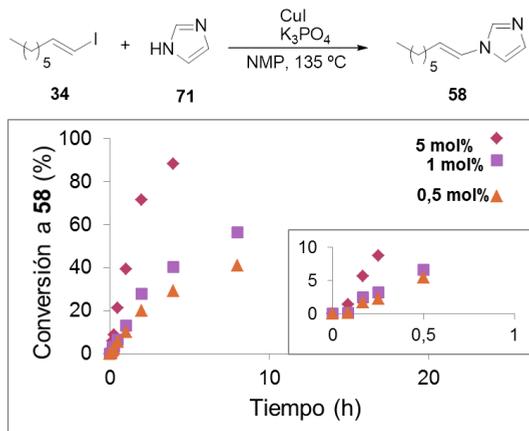
## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO



**Figura 8.12.** Generalización de la reacción para una variedad nucleófilos en las condiciones optimizadas para clústeres de cobre, junto con los rendimientos aislados y los resultados obtenidos utilizando diaminas.

Todos los acoplamientos con distintos nucleófilos mostraron tiempos de inducción tras los cuales se obtenían los productos finales con buenos rendimientos y excelentes selectividades. Un ejemplo de confirmación de formación de clústeres de cobre en presencia de otros nucleófilos nitrogenados se muestra en la Figura 8.13.

## 8. CLÚSTERES ATÓMICOS DE Cu COMO ESPECIES CATALÍTICAMENTE ACTIVAS EN ACOPLAMIENTOS C-NUCLEÓFILO



**Figura 8.13.** Ejemplo de observación de clústeres de cobre durante el periodo de inducción en la reacción de acoplamiento entre el 1-iodoocteno **34** y el imidazol **71** a distintas concentraciones de CuI.

Además, al comparar los resultados obtenidos en nuestras condiciones con las condiciones establecidas por Buchwald y col.<sup>164</sup> y otros<sup>179</sup> se observó una mejora significativa en los ciclos catalíticos por átomo de Cu, evitando además la adición de ligandos (Figura 8.12).

### 8.3. CONCLUSIONES

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

- 1) Los clústeres de cobre de entre 2 y 7 átomos catalizan la reacción de acoplamiento entre iodoaromáticos (y iodoalquenos) y amidas con elevada eficacia y sin hacer uso de ligandos.
- 2) Los clústeres se forman *in situ* a partir de la reducción de las sales de cobre de partida con el disolvente, ya sea directamente o tras decapado de las nanopartículas en disolución.
- 3) En ausencia de agentes reductores en la mezcla de reacción no se observa formación de clústeres de cobre y, por tanto, la reacción no tiene lugar.
- 4) Se ha demostrado la viabilidad de este sistema para nucleófilos nitrogenados, tioles, fósforos, fenoles y alquinos.



# CAPITULO 9

**COMPARACIÓN DE LA  
ACTIVIDAD CATALÍTICA DE  
CLÚSTERES DE ORO, PALADIO  
Y COBRE**



## **9.1. INTRODUCCIÓN**

### *9.1.1. COMPORTAMIENTO CATALÍTICO DE LOS CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu*

Una vez vista la actividad catalítica de clústeres metálicos de oro, paladio y cobre para distintos tipos de reacciones, quisimos evaluar su capacidad como catalizadores para reacciones catalizadas por un ácido de Lewis, por un radical y por catalizadores tipo red-ox.

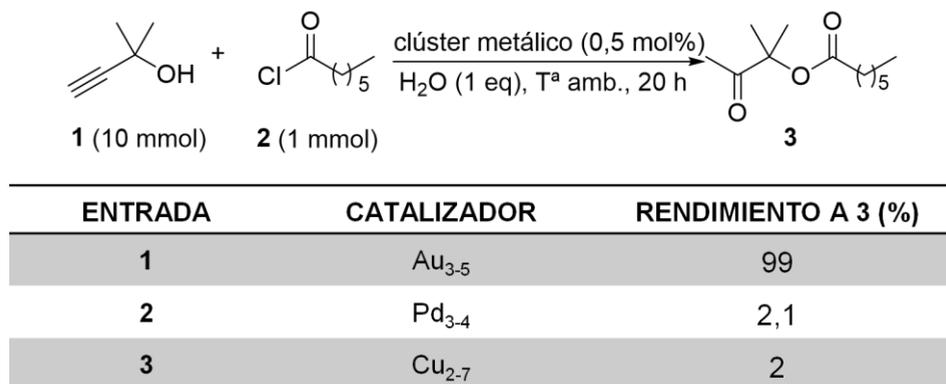
El objetivo de este capítulo es comparar las propiedades catalíticas de los clústeres atómicos de oro, paladio y cobre para reacciones tipo y así intuir indirectamente su naturaleza química.

## 9.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 9.2.1. CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu COMO CATALIZADORES EN LA HIDRATACIÓN DE ALQUINOS (ÁCIDOS LEWIS)

Dentro de las reacciones catalizadas por ácidos de Lewis se encuentra la hidratación de alquinos asistida por ésteres estudiada en los capítulos 4 y 5. En estos capítulos se ha comprobado que clústeres de entre 3 y 5 átomos de oro son las especies catalíticamente activas en la hidratación de ésteres propargílicos.

Debido a las características poco ácidas de los clústeres de paladio y cobre estos, en principio, no deberían ser capaces de catalizar dicha reacción, como se observa en la Figura 9.1.



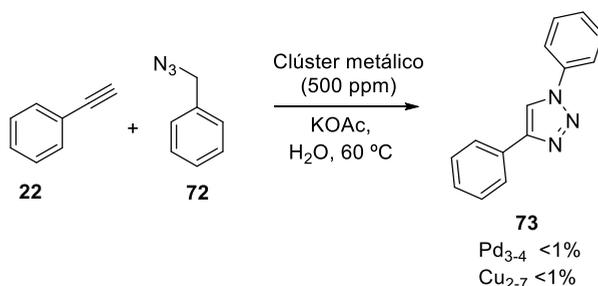
**Figura 9.1.** Resultados de las conversiones para la reacción de hidratación de ésteres propargílicos utilizando sales y clústeres de paladio y cobre.

Estas reacciones se han realizado también a partir de las correspondientes sales metálicas, las cuáles no demostraron tener actividad.

Cuando realizamos otras reacciones fácilmente catalizadas por ácidos de Lewis, tal como la reacción *click* de Huisgen,<sup>180</sup> los clústeres de Pd y Cu

## 9. COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu

tampoco funcionaron (Figura 9.2). Estos resultados confirman que, efectivamente, los clústeres de Pd y Cu formados *in situ* o añadidos externamente no presentan capacidad catalítica como ácidos de Lewis.



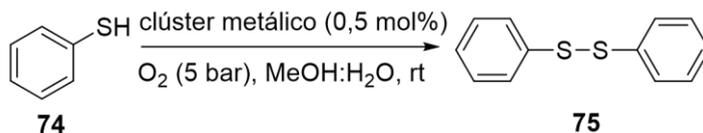
**Figura 9.2.** Resultados para la reacción click de Huisgen utilizando clústeres de Pd y Cu como catalizadores.

### 9.2.2. CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu COMO CATALIZADORES EN OXIDACIÓN DE TIOLES (RADICALARIA)

La oxidación de tiobenceno a disulfuro de benceno es un reacción de oxidación radicalaria catalizada por metales. Se ha demostrado que los clústeres de oro son excelentes catalizadores para esta reacción.<sup>181</sup> La interacción del clúster de oro con moléculas de O<sub>2</sub> es el paso clave en la reacción de oxidación del tiobenceno. Esta interacción se debe a la transferencia de densidad electrónica del metal al orbital vacío π\* (OO). Cuando usamos los clústeres de paladio observamos una actividad catalítica claramente menor, como muestran los resultados en la Figura 9.3. En cambio, los clústeres de cobre muestran una actividad razonable, aunque menor que el oro (entrada 3).

Estas reacciones se han probado también con las correspondientes sales, comprobándose que las actividades observadas no son debidas a la posible presencia de sales metálicas en las disoluciones de clústeres.

## 9. COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu



ENTRADA	CATALIZADOR	RENDIMIENTO A 76 (%)
1	Au <sub>3-5</sub>	72,1
2	Pd <sub>3-4</sub>	11,0
3	Cu <sub>3-7</sub>	45,7

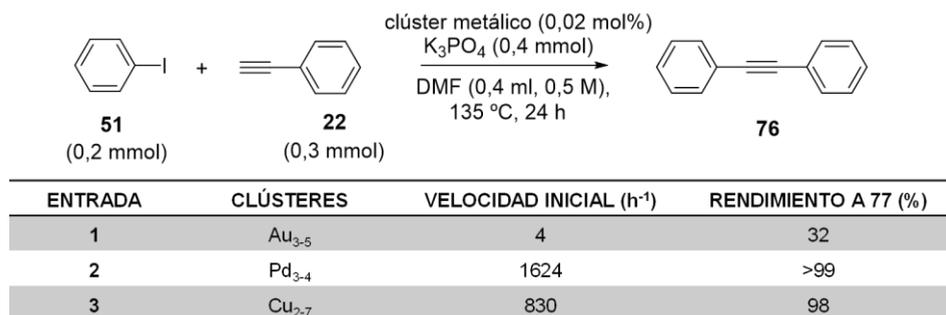
**Figura 9.3.** Resultados de las conversiones para la reacción de oxidación del tiobenceno utilizando sales y clústeres de oro, paladio y cobre.

Por tanto podemos decir que los clústeres de oro son mejores dadores de un electrón que los clústeres de Pd y Cu aquí utilizados, aunque los clústeres de Cu poseen cierta capacidad dadora radicalaria.

### 9.2.3. CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu COMO CATALIZADORES EN LA ADICIÓN OXIDATIVA A HALOARENOS (RED-OX)

Un ejemplo típico de proceso red-ox en el que es necesario un catalizador metálico es la adición oxidativa de haloarenos para dar lugar a las reacciones de acoplamiento entre haloarenos, ácidos borónicos y alquenos o alquinos y, en general, a la formación de nuevos enlaces C-C. En el caso del oro, se ha visto que los complejos de Au<sup>+</sup> dan el proceso de adición oxidativa de manera eficiente.<sup>182</sup> De acuerdo con cálculos DFT (*Density Functional Theory*) realizados, las nanopartículas tridimensionales de oro son aún más activas, mientras que los clústeres de oro de geometría planar no lo son.<sup>183</sup> Por lo tanto, sería de esperar que los clústeres de oro por sí solos no diesen reacciones de acoplamiento C-C con haloarenos. Los resultados en la Figura 9.4 así lo indican.

## 9. COMPARACIÓN DE LA REACTIVIDAD DE CLÚSTERES METÁLICOS DE Au, Pd Y Cu



**Figura 9.4.** Resultados de las conversiones para la reacción de Sonogashira utilizando clústeres de oro, paladio y cobre.

Como hemos visto, los clústeres de paladio son extremadamente eficientes para el proceso de activación de haloarenos por adición oxidativa, llegando a activar incluso a bromoarenos con 3 ppm de clústeres de paladio (Figura 7.9, entrada 2).

Por último, los clústeres de cobre son menos activos que los clústeres de paladio para la adición oxidativa pero presentan una mayor actividad que los clústeres de oro (Figura 9.4, entrada 3).

Por tanto, podemos concluir que los clústeres de Au son muy poco activos para la adición oxidativa de iodoarenos mientras que los clústeres de Pd y Cu sí lo son, siendo los primeros claramente más activos y capaces de activar también bromoarenos. Resultados más recientes no se muestran aquí sugieren que la adición oxidativa durante la reacción de Sonogashira no se produce en los clústeres de oro sino en nanopartículas formadas *in situ* a partir de los propios clústeres.

### 9.3. CONCLUSIONES

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

- 1) Los clústeres de oro son especies ácidas de Lewis, con baja capacidad red-ox pero con capacidad de dar un electrón, por lo que son especies catalíticamente activas en la reacción de hidratación de ésteres propargílicos y en la reacción de oxidación de tiobenceno, pero han demostrado tener poca actividad por sí solos en la reacción de acoplamiento de Sonogashira.
- 2) Los clústeres de paladio son especies red-ox con baja acidez de Lewis, por lo que catalizan reacciones de acoplamiento carbono-carbono y no tienen actividad en la reacción de hidratación de ésteres propargílicos y en la reacción de oxidación de tiobenceno.
- 3) Los clústeres de cobre son especies con una capacidad radicalaria y red-ox intermedia, capaces de catalizar la reacción de acoplamiento de Sonogashira y de oxidación aeróbica de tioles con rendimientos moderados, pero no son activos en la reacción de hidratación de ésteres propargílicos.

# **CAPITULO 10**

## **CONCLUSIONES**



## 10. CONCLUSIONES

Si analizamos todos los resultados obtenidos a lo largo de esta tesis se pueden extraer las siguientes conclusiones generales:

- 1) Diversos clústeres sub-nanométricos de Au, Pd y Cu se forman a partir de sales, complejos y nanopartículas en diversas condiciones de reacción.
- 2) Estos clústeres actúan como catalizadores altamente activos en reacciones de formación de enlaces C-C y C-Heteroátomo.
- 3) Mientras que los clústeres de Au son ácidos de Lewis, los clústeres de Pd y Cu son especies con capacidad red-ox.

Como conclusiones más concretas podemos enumerar:

- 1) En condiciones ácidas las sales y los complejos de oro se descomponen en clústeres atómicos de oro de entre 5 y 13 átomos, siendo especies catalíticamente activas en reacciones en las cuales el oro actúa como ácido de Lewis.
- 2) La formación de clústeres de oro a partir de complejos y, en consecuencia, la actividad catalítica, depende de la naturaleza química de los ligandos y contraaniones del complejo de oro de partida que pueden inhibir la formación de los clústeres, o bien desestabilizarlos una vez formados.
- 3) Clústeres de 3 y 4 átomos de paladio se forman a partir de distintas sales, complejos y nanopartículas en condiciones de reacción en presencia o no de agua. Estos clústeres son las especies catalíticamente activas en la reacción de Heck, Sonogashira, Stille y Suzuki catalizadas por Pd sin ligandos en condiciones de Jeffery (DMF, KOAc, 135 °C), condiciones viables para la industria con altos rendimientos y velocidades de reacción (TOF) excelentes.
- 4) Clústeres de cobre de entre 2 y 7 átomos se forman *in situ* a partir de la reducción de las sales de cobre de partida con disolventes

## 10. CONCLUSIONES

---

amidas, ya sea directamente o por decapado de las nanopartículas en disolución, y catalizan la reacción de acoplamiento entre iodoaromáticos y iodoalquenos y amidas con elevada eficacia y sin hacer uso de ligandos.

# **CAPITULO 11**

## **BIBLIOGRAFÍA**



## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Antonii, F. *Panacea Aurea-Auro Potabile*, 1618.
- (2) Daniel, M.-C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293.
- (3) [http://www.madridmasd.org/blogs/ingenierimateriales/files/2012/04/Elices\\_3.jpg](http://www.madridmasd.org/blogs/ingenierimateriales/files/2012/04/Elices_3.jpg).
- (4) Faraday, M. *Philos. Trans.* **1857**, *147*, 145.
- (5) Binning, G.; Rohrer, H.; Gerber, C.; Weibel, E. *Phys. Rev. Lett.* **1982**, *49*, 57.
- (6) Binning, G.; Gerber, C.; Stoll, E.; Albrecht, T. R.; Quate, C. F. *Surf. Sci.* **1987**, *1*, 189.
- (7) Eigler, D. M.; Schweizer, E. K. *Nature* **1990**, *344*, 524.
- (8) Roduner, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 583.
- (9) Cotton, F. A. *Inorg. Chem.* **1964**, *3*, 1217.
- (10) Félix, C.; Sieber, C.; Harbich, W.; Buttet, J.; Rabin, I.; Schulze, W.; Ertl, G. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, *86*, 2992.
- (11) Zheng, J.; Petty, J. T.; Dickson, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7780.
- (12) Zheng, J.; Zhang, C.; Dickson, R. M. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 077402/1.
- (13) Schaeffer, N.; Tan, B.; Dickinson, C.; Rosseinsky, M. J.; Laromaine, A.; McComb, D. W.; Stevens, M. M.; Wang, Y.; Petit, L.; Baretin, C.; Spiller, D. G.; Cooper, A. I.; Levy, R. *Chem. Commun.* **2008**, 3986.
- (14) Vilar-Vidal, N.; Blanco, M. C.; Lopez-Quintela, M. A.; Rivas, J.; Serra, C. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 15924.
- (15) de Heer, W. A. *Rev. Mod. Phys.* **1993**, *65*, 611.
- (16) Walter, M.; Akola, J.; Lopez-Acevedo, O.; Jadzinsky, P. D.; Calero, G.; Ackerson, C. J.; Whetten, R. L.; Gronbeck, H.; Hakkinen, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 9157.
- (17) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757.
- (18) Muhammed, M. A. H.; Ramesh, S.; Sinha, S. S.; Pal, S. K.; Pradeep, T. *Nano Res.* **2008**, *1*, 333.
- (19) Royon, A.; Bourhis, K.; Bellec, M.; Papon, G.; Bousquet, B.; Deshayes, Y.; Cardinal, T.; Canioni, L. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 5282.
- (20) Vázquez-Vázquez, C.; Bañobr- López, M.; Mitra, A.; Lopez-Quintela, M. A.; Rivas, J. *Langmuir* **2009**, *25*, 8208.
- (21) Rodríguez-Sánchez, L.; Blanco, M. C.; Lopez-Quintela, M. A. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 9683.
- (22) Bigioni, T. P.; Whetten, R. L.; Dag, O. J. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 6983.
- (23) Huang, T.; Murray, R. W. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 12498.
- (24) Mooradian, A. *Phys. Rev. Lett.* **1969**, *22*, 185.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (25) Boyle, P. D.; Johnson, B. J.; Alexander, B. D.; Casalnuovo, J. A.; Gannon, P. R.; Johnson, S. M.; Larka, E. A.; Mueting, A. M.; Pignolet, L. H. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1346.
- (26) Fackler, J. P. J.; McNeal, C. J.; Pignolet, L. H.; Winpenny, R. E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6434.
- (27) Whetten, R. L.; Khoury, J. T.; Alvarez, M. M.; Murthy, S.; Vezmar, I.; Wang, Z. L.; Stephens, P. W.; Cleveland, C. L.; Luedtke, W. D.; Landman, U. *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 428.
- (28) Schaaff, T. G.; Knight, G.; Shafigullin, M. N.; Borkman, R. F.; Whetten, R. L. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 10643.
- (29) Bayram, E.; Linehan, J. C.; Fulton, J. L.; Roberts, J. A. S.; Szymczak, N. K.; Smurthwaite, T. D.; Özkar, S.; Balasubramanian, M.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18889.
- (30) Cruciani, P.; Stammler, R.; Aubert, C.; Malacria, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2699.
- (31) Botella, L.; Najera, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 179.
- (32) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.
- (33) Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Nobumasa, Y. *Chem. Lett.* **1987**, *2*, 405.
- (34) Hutchings, G. J.; Brust, M.; Schmidbaur, H. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1759.
- (35) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
- (36) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 614.
- (37) Shaw III, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589.
- (38) Schmidbaur, H. *Naturwiss. Rundsch.* **1995**, *48*, 443.
- (39) Bond, G. C. *Gold Bull.* **1972**, *5*, 11.
- (40) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 51.
- (41) Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wellsm, P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 444.
- (42) Schwank, J. *Gold Bull.* **1985**, *18*, 1.
- (43) Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.
- (44) Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- (45) Corma, A.; Serna, P. *Science* **2006**, *313*, 332.
- (46) Prati, L.; Rossi, M. *J. Catal.* **1998**, *176*, 552.
- (47) Abad, A.; Concepcion, P.; Corma, A.; Garcia, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4066.
- (48) Landon, P.; Ferguson, J.; Solsona, B. E.; Garcia, T.; Carley, A. F.; Herzing, A. A.; Kiely, C. J.; Golunski, S. E.; Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **2005**, 3385.
- (49) Barlett, P. A.; Bauer, B.; Singer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5085.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (50) Schmid, G.; Pfeil, B.; Boese, R.; Bandermann, F.; Meyer, S.; Calis, G. H. M.; van der Velden, W. A. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3634.
- (51) Shichibu, Y.; Negishi, Y.; Tsukuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13464.
- (52) Muhammed, M. A. H.; Pradeep, T. In *Advanced Fluorescence Reporters in Chemistry and Biology II*; Demchenko, A. P., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: 2010; Vol. 9, p 333.
- (53) Zhu, M.; Lanni, E.; Garg, N.; Bier, M. E.; Jin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1138.
- (54) Balasubramanian, R.; Guo, R.; Mills, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8126.
- (55) Reetz, M. T.; Helbig, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7401.
- (56) Rodríguez-Vázquez, M. J.; Vázquez-Vázquez, C.; Rivas, J.; Lopez-Quintela, M. A. *Eur. Phys. J. D* **2009**, *52*, 23.
- (57) Johnson, G. E.; Priest, T.; Laskin, J. *ACS Nano* **2012**, *6*, 573.
- (58) Csaky, A. G.; Plumet, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 313.
- (59) Wang, W.; Xu, B.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1640.
- (60) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- (61) Ghosh, N.; Nayak, S.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 500.
- (62) Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J. R.; Domínguez, I.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Science* **2012**, *338*, 1452.
- (63) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Fischer, D.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *6*, 1387.
- (64) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Organometallics* **2012**, *31*, 644.
- (65) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080.
- (66) Mo, F.; Yan, J. M.; Qiu, D.; Li, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2028.
- (67) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11553.
- (68) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.
- (69) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Fremont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
- (70) Corma, A.; Ruiz, V. R.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1701.
- (71) Caruso, F.; Rossi, M.; Tanski, J.; Pettinari, C.; Marchetti, F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1737.
- (72) Espinet, P. *Gold Bull.* **1999**, *32*, 127.
- (73) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (74) Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6966.
- (75) Zhang, J.; Yang, C.-G.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798.
- (76) Comas-Vives, A.; González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; Ujaque, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4756.
- (77) Guan, B.; Xing, D.; Cai, G.; Wan, X.; Yu, N.; Fang, Z.; Yang, L.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18004.
- (78) Togni, A.; Pastor, S. D. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649.
- (79) Zhou, X.-T.; Kin, Y.-R.; Dai, L.-X.; Sun, J.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1331.
- (80) Liu, C.; Widenhofer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.
- (81) LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.
- (82) Zhang, Z.; Widenhofer, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 283.
- (83) Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2363.
- (84) Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.
- (85) Bardají, M.; Uznanski, P.; Amiens, C.; Chaudret, B.; Laguna, A. *Chem. Commun.* **2002**, 598.
- (86) Oliver-Meseguer, J.; Leyva-Pérez, A.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7782.
- (87) Nishigaki, J.; Tsunoyama, R.; Tsunoyama, H.; Ichikuni, N.; Yamazoe, S.; Negishi, Y.; Ito, M.; Matsuo, T.; Tamao, K.; Tsukuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14295.
- (88) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 778.
- (89) Gómez-Suárez, A.; Oonishi, Y.; Meiries, S.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 1106.
- (90) Nun, P.; Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 7.
- (91) Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K.; Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.
- (92) Leyva-Pérez, A.; Rubio-Marqués, P.; Al-Deyab, S. S.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 601.
- (93) Herzing, A. A.; Kiely, C. J.; Carley, A. F.; Landon, P.; Hutchings, G. *J. Science* **2008**, *321*, 1331.
- (94) Chretien, S.; Buratto, S. K.; Metiu, H. *Curr. Opin. Solid State Mater.* **2007**, *11*, 62.
- (95) Tsunoyama, H.; Tsukuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18216.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (96) Alves, L.; Ballesteros, B.; Boronat, M.; Cabrero-Antonino, J. R.; Concepcion, P.; Corma, A.; Correa-Duarte, M. A.; Mendoza, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10251.
- (97) Lu, J.; Aydin, C.; Browning, N. D.; Gates, B. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5842.
- (98) Bi, Q.-Y.; Du, X.-L.; Liu, M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8926.
- (99) Oliver-Meseguer, J.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3509.
- (100) Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3769.
- (101) Hashmi, A. S. K.; Hengst, T.; Lothschuetz, C.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1315.
- (102) Hashmi, A. S. K.; Loos, A.; Doherty, S.; Knight, J. G.; Robson, K. J.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 749.
- (103) Hashmi, A. S. K.; Ghanbari, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8113.
- (104) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Siehl, H.-U.; Tanaka, M.; Bats, J. W.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3703.
- (105) Hashmi, A. S. K.; Blanco, M. C.; Kurpejovic, E.; Frey, W.; Bats, J. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 709.
- (106) Carretin, S.; Blanco, M. C.; Corma, A.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1283.
- (107) Boronat, M.; Corma, A. *J. Catal.* **2011**, *284*, 138.
- (108) Weber, S. G.; Rominger, F.; Straub, B. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2863.
- (109) Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; Bochmann, M.; Murillo, C. *Advanced Inorganic Chemistry, 6th edition*, 1998.
- (110) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- (111) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
- (112) Miyaura, M.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **1979**, 866.
- (113) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- (114) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58.
- (115) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
- (116) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- (117) Sonogashira, K. T.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- (118) Bohm, V. P.; Herrmann, W. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *200*, 3679.
- (119) Mery, D.; Heuze, K.; Astruc, D. *Chem. Commun.* **2003**, 1934.
- (120) Gaikwad, A. V.; Rothenberg, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 3669.
- (121) Kibata, T.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 167.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (122) Okamoto, K.; Akiyama, R.; Yoshida, H.; Toshida, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2125.
- (123) Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 1595.
- (124) Schmidt, A. F.; Smirnov, V. V. *Top. Catal.* **2005**, *32*, 71.
- (125) Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11554.
- (126) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559.
- (127) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285.
- (128) Pan, K.; Noël, S.; Pinel, C.; Djakovitch, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2863.
- (129) Zhao, F.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Catal. A* **2000**, *154*, 39.
- (130) Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1848.
- (131) Sud, A.; Deshpande, R. M.; Chaudhari, R. V. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 183.
- (132) Cotungo, P.; Monopoli, A.; Ciminale, F.; Cioffi, N.; Nacci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 808.
- (133) Hierso, J.-C.; Fihri, A.; Amardeil, R.; Meunier, P.; Doucet, H.; Santelli, M.; Ivanov, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473.
- (134) Köllhofer, A.; Plenio, H. *Adv. Syn. & Catal.* **2005**, *347*, 1295.
- (135) Borja, G.; Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Parella, T.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3625.
- (136) Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- (137) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382.
- (138) Nicolau, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Winssinger, N.; Hughes, R.; Bando, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 240.
- (139) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211.
- (140) Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 1749.
- (141) Rosenmund, K. W.; Harms, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53*, 2226.
- (142) von Braun, J.; Manz, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, *488*, 111.
- (143) Hurlley, W. R. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.
- (144) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Winssinger, N.; Hughes, R.; Bando, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 240.
- (145) Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496.
- (146) Chen, Q.-Y.; Wu, S.-W. *Chem. Commun.* **1989**, 705.
- (147) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909.
- (148) Wei, W.; Lu, Y.; Chen, W.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2060.
- (149) Balogh, L.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7355.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (150) Vilar-Vidal, N.; Blanco, M. C.; Lopez-Quintela, M. A.; Rivas, J.; Serra, C. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 15924.
- (151) Zhang, H.; Huang, X.; Li, L.; Zhang, G.; Hussain, I.; Li, Z.; Tan, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 567.
- (152) Vilar-Vidal, N.; Rivas, J.; Lopez-Quintela, M. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**.
- (153) Judai, K.; Abbet, S.; Wörz, A. S.; Ferrari, A. M.; Giordano, L.; Pacchioni, G.; Heiz, U. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *199*, 103.
- (154) Thathagar, M. B.; Beckers, J.; Rothenberg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11858.
- (155) Durán Pachón, L.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 2060.
- (156) Vilar-Vidal, N.; Rivas, J.; Lopez-Quintela, M. A. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1693.
- (157) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.
- (158) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338.
- (159) Franc, G.; Jutand, A. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7873.
- (160) Weingarten, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *29*, 3624.
- (161) Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *Zh. Org. Khim.* **1979**, *15*, 2160.
- (162) Mansour, M.; Giocovazzi, R.; Ouali, A.; Taillefer, M.; Jutand, A. *Chem. Commun.* **2008**, 6051.
- (163) Nakamura, E.; Mori, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750.
- (164) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
- (165) Zhang, Song-Lin; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4546.
- (166) Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78.
- (167) Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971.
- (168) Giri, R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860.
- (169) Tuong, T. D.; Hida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 1763.
- (170) Manbeck, G. F.; Lipman, A. J.; Stockland, R. A.; Freidl, A. L.; Hasler, A. F.; Stone, J. J.; Guzei, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 244.
- (171) Oliver-Meseguer, J.; Liu, L.; García-García, S.; Canós-Giménez, C.; Domínguez, I.; Gavara, R.; Doménech-Carbó, A.; Concepcion, P.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Enviado* **2015**.
- (172) Ohno, S.; Teshima, N.; Zhang, H.; Sakai, T. *Talanta* **2003**, *60*, 1177.
- (173) Swapna, K.; Murthy, S. N.; Nageswar, Y. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6678.
- (174) Feng, Y.; Wang, H.; Sun, F.; Li, Y.; Fu, X.; K., J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9737.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- (175) Gelman, D.; Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315.
- (176) Yanga, D.; Lia, B.; Yanga, H.; Fu, H.; Hu, L. *Synlett* **2011**, *5*, 702.
- (177) Zou, L.-H.; Johansson, A. D.; Zuidema, E.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8144.
- (178) Jaseer, E. A.; Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2077.
- (179) Larsson, P.-F.; Correa, A.; Carril, M.; Norrby, P.-O.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5691.
- (180) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 568.
- (181) Corma, A.; Concepción, P.; Boronat, M.; Sabater, M. J.; Navas, J.; Yacaman, M. J.; Larios, E.; Posadas, A.; López-Quintela, M. A.; Buceta, D.; Mendoza, E.; Guilera, G.; Mayoral, A. *Nat Chem* **2013**, *5*, 775.
- (182) Guenther, J.; Mallet-Ladeira, S.; Estevez, L.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1778.
- (183) Boronat, M.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 834.

# **RESÚMENES DE LA TESIS**



En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio sobre las especies catalíticamente activas en reacciones de formación de enlace carbono-carbono y carbono-heteroátomo catalizadas por oro, paladio y cobre.

En el caso de las reacciones catalizadas por oro (sales de  $Au^+$  o  $Au^{3+}$  complejos de  $Au^+$  o nanopartículas de Au), se ha comprobado que, independientemente del catalizador de oro de partida, las especies catalíticamente activas en algunas reacciones son clústeres atómicos de oro de entre 2 y 9 átomos, y que, dentro de este rango, las reacciones son sensibles al número de átomos de oro que forman el clúster. Estos clústeres presentan una actividad catalítica inusualmente alta para este tipo de reacciones, llegando a realizar hasta 10 millones de ciclos catalíticos por hora a temperatura ambiente. Además, se ha estudiado la estabilidad de estos clústeres frente a aniones y ligandos en disolución.

En el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio bajo condiciones de Jeffery (sin ligandos, amida como disolvente, 130-140 °C), se ha observado la formación y actividad catalítica de clústeres de Pd de entre 3 y 4 átomos para las reacciones de acoplamiento de Heck, Sonogashira, Stille y Suzuki. Estos clústeres se estabilizan en presencia de agua o aminas y presentan una alta actividad catalítica para yoduros y bromuros de arilo.

También se ha observado la formación de clústeres de Cu en reacciones de acoplamiento entre yoduros de arilo y diversos nucleófilos (amidas, fenoles, fosfinas, tioles, alquinos) en ausencia de ligandos diamina. Además, se ha podido establecer la naturaleza, mecanismo de formación y cantidad de estos clústeres de Cu formados a partir de una sal de partida.

Por último, se ha comparado la actividad catalítica de los clústeres de oro, paladio y cobre para reacciones tipo donde se necesita catálisis Lewis,

## RESUMEN

---

radicalaria o red-ox, pudiendo relacionar la naturaleza fisicoquímica de los clústeres con su actividad catalítica.

En la present tesi doctoral s'ha realitzat un estudi sobre les espècies catalíticament actives en reaccions de formació d'enllaç carboni-carboni i carboni-heteroàtom catalitzades per or, pal·ladi i coure.

En el cas de les reaccions catalitzades per or (sals d' $\text{Au}^+$  o  $\text{Au}^{3+}$ , complexos d' $\text{Au}^+$  o nanopartícules d' $\text{Au}$ ), s'ha comprovat que, independentment del catalitzador d'or de partida, les espècies catalíticament actives en algunes reaccions són clústers atòmics d'or d'entre 2 i 9 àtoms, i que, dins d'aquest rang, les reaccions són sensibles al nombre d'àtoms d'or que formen el clúster. Aquests clústers presenten una activitat catalítica inusualment elevada per a aquest tipus de reaccions, arribant a realitzar fins a 10 milions de cicles catalítics per hora a temperatura ambient. A més, s'ha estudiat l'estabilitat d'aquests clústers enfront d'anions i lligams en dissolució.

En el cas de les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi baix condicions de Jeffery (sense lligams, amida com a dissolvent, 130-140 °C), s'ha observat la formació i activitat catalítica de clústers de Pd d'entre 3 i 4 àtoms per a les reaccions d'acoblament de Heck, Sonogashira, Stille i Suzuki. Aquests clústers s'estabilitzen en presència d'aigua o amines i presenten una alta activitat catalítica per a iodurs i bromurs d'aril.

També s'ha observat la formació de clústers de Cu en reaccions d'acoblament entre iodurs d'aril i diversos nucleòfils (amides, fenols, fosfines, tiols, alquins) en absència de lligams diamina. A més, s'ha pogut establir la naturalesa, mecanisme de formació i quantitat d'aquests clústers de Cu formats a partir d'una sal de partida.

Finalment, s'ha comparat l'activitat catalítica dels clústers d'or, pal·ladi i coure per a reaccions tipus on es necessita catàlisi Lewis, radicalària o redox, podent relacionar la naturalesa fisicoquímica dels clústers amb la seua activitat catalítica.

## ABSTRACT

The present thesis deals with a study of the catalytically active species in carbon-carbon and carbon-heteroatom bond-forming reactions catalyzed by gold, palladium and copper.

In the case of the reactions catalyzed by gold salts ( $\text{Au}^+$  and  $\text{Au}^{3+}$ , complexes  $\text{Au}^+$  and Au nanoparticles), it was found that regardless of the gold source, the catalytically active species in some reactions are atomic clusters of gold between 2 to 9 atoms, and that, within this range, the reactions are sensitive to the number of gold atoms forming the cluster. These clusters have an unusually high catalytic activity for such reactions, reaching up to 10 million catalytic cycles per hour at room temperature. Furthermore, we have studied the stability of these clusters against anions and ligands in solution.

In the case of cross-coupling reactions catalyzed by palladium under Jeffery's conditions (without ligands, amide solvent, 130-140 °C), the formation of catalytically Pd clusters between 3 and 4 atoms has been observed for the Heck, Sonogashira, Stille and Suzuki coupling reactions. These clusters are stabilized in the presence of water or amines and exhibit high catalytic activity for aryl bromides and iodides.

Moreover, it has also been observed the formation of clusters of Cu in the coupling reactions between aryl iodides and various nucleophiles (amides, phenols, phosphines, thiols, alkynes) in the absence of diamine ligands. Furthermore, it has also been possible to establish the Cu atomicity, amount and formation mechanism of the Cu clusters formed.

Finally, we have compared the catalytic activity of gold clusters, palladium and copper catalysis in Lewis, redox and radical type reactions, relating the physicochemical nature of the clusters with their catalytic activity.

# **PUBLICACIONES**



**PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE MEMORIA**

- 1) J. Oliver-Mesequer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez-Pérez, A. Leyva, A. Corma. **Small Gold Clusters Formed in Solution Give Reaction Turnover Numbers of  $10^7$  at Room Temperature.** *Science*, **2012**, 338, 1452.
- 2) J. Oliver-Mesequer, A. Leyva-Pérez, S. I. Al-Resayes, A. Corma. **Formation and stability of 3-5 atom gold clusters from gold complexes during the catalytic reaction: dependence on ligands and counteranions.** *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 7782.
- 3) J. Oliver-Mesequer, A. Leyva-Pérez, A. Corma. **Very small (3-6 atoms) gold cluster catalyzed carbon-carbon and carbon-heteroatom bond-forming reactions in solution.** *Chemcatchem*, **2013**, 5, 3509.
- 4) A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Mesequer, P. Rubio-Marqués, A. Corma. **Water-stabilized three- and four-atom palladium clusters as highly active catalytic species in ligand-free C-C cross coupling reactions.** *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 11554.
- 5) J. Oliver-Mesequer, L. Liu, S. García-García, C. Canós-Giménez, I. Domínguez, R. Gavara, A. Doménech-Carbó, P. Concepción, A. Leyva-Pérez, A. Corma. **Stabilized naked sub-nanometric Cu clusters within a polymeric film catalyze C-N, C-C, C-O, C-S and C-P bond-forming reactions.** *Enviado*.

**OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS DURANTE LA REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TESIS**

- 1) M. Boronat, S. Laursen, A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, D. Cómbita, A. Corma. **Partially oxidized gold nanoparticles: A catalytic base-free system for the aerobic homocoupling of alkynes**, *J. of Catal.*, **2014**, 315, 6.
- 2) A. Corma Canós, A. Leyva Pérez, J. Oliver Meseguer, J. R. Cabrero Antonino. **Production of atomic aggregates of gold in an acid medium and the application thereof in catalysis**. PCT Int. Appl. (2014), WO 2014068163 A1 20140508.
- 3) A. Leyva-Pérez, J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marqués, P. Serna, S. I. Al-Resayes, A. Corma. **Reactivity of Electron-Deficient Alkynes on Gold Nanoparticles**. *ACS Catalysis*, **2013**, 3, 1865.