

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**

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



**Control electrónico de metales preciosos soportados  
para catalizar reacciones de formación carbono-  
nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Paula Rubio Marqués**

Dirigida por:

**Antonio Leyva Pérez**

**Avelino Corma Canós**

Valencia, Diciembre 2016



D. ANTONIO LEYVA PÉREZ, investigador del CSIC en el Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC) y D. AVELINO CORMA CANÓS, profesor de investigación del CSIC en el Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC),

*CERTIFICAN:* que la presente tesis doctoral titulada “**Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos**”, ha sido realizada por PAULA RUBIO MARQUÉS bajo su dirección, en el Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC) de la Universidad Politécnica de Valencia.

Dr. ANTONIO LEYVA PÉREZ

Prof. AVELINO CORMA CANÓS



*Se estima que durante la realización de la presente tesis doctoral treinta y cuatro millones de niñas no tuvieron acceso a la educación por haber nacido mujeres. A todas ellas, a las que luchan para que todas las mujeres tengamos acceso a la educación y a aquellas que han hecho posible que esté hoy aquí.*



## Agradecimientos

La ilusión, esfuerzo, ganas y tiempo dedicados a una tesis doctoral, fueron posibles gracias a las risas, la diversión, los ánimos, bailes y consuelos de todas las personas que tuvieron conmigo en estos años. A todos ellos, déxame que vos estime todo esto en mi lengua, que yo lo que me sale de dentro.

A los mis directores de tesis, Antonio y Avelino, por toda su ayuda, los sus ánimos y la su paciencia, por haberme dexáu aprender tanto con vos.

Gracias Antonio por confiar en mí, por alegrarte por los buenos resultados y animarme por los malos, por tus explicaciones, la tu paciencia y las tus ideas. Gracias por traerme a Judit, la mejor de las compañeras, con quien pude aprender, reír, trabajar, cotillear... La persona con la que más horas pasé estos años (volvería repetir). Empecé a trabajar con José Ramón haciendo una reacción bien simpática con cobre, hasta el nombre me prestaba: click. Al final, el grupo creció y llegaron dos pequeños con ganas de foliar y aprender, Claudia y Miguel, encantóme trabajar con vos, y María gracias por correr y recorrer conmigo los pasillos del ITQ cuando nunca había tiempo para pararse ni a alendar. Y aunque nos vimos de Navidad más grandes fuimos más que seis, fueron unos momentos enormes.

A los mis compañeros de laboratorio, Nacho y Guillermo. Tengo que reconocer que el primer día entre el pelo y las uñas de uno y la seriedad del otro paséme por la cabeza salir corriendo, pero al final, acabé cogiendo a los dos, y aunque costó tiempo que hablarais de aquello más que nunca fueren reacciones, tengo que reconocer que de alguna de aquellas conversaciones camudaronme la vida.

A Victoria, amiga desde que fui a vivir lloñe del mio llar, gracias a ti conocí a Antonio y al ITQ. A Patri y a Faber, que pasaron de ser collacios del ITQ a ser collacios de llar. A Lina, polos fines de semana, los deportes, les meriendes y esi partir infinitamente la tarta de chocolate con galletes del italianu, “miau gatita”.

Gracias polos momentos de xinta n’el prau, almuerzos, conversaciones nel gases, pasiellos... Paula, Edurne, Sonia, Rebeca, Larisha, Bea, María, Ceci, Ana, Amparo, Juan, Javi, Fran, Víctor, Karen, Laura, Estefanía, Alberto, Manolo, Maike, Diego, Borja, Tania, Violeta, Miguel, Viqui, Isa, José Miguel, Nuria, Alejandro... Ana, María y Pilar, de mayor quiero ser como vosotres! Siempre alegres, profesionales y con una sonrisa. A Eli, más que una collacia nel llaboratoriu, agora una collacia de maternidá.

Al mio segundu llaboratoriu, el 1A4, Abde, Iván, Francisco, Amparo, Xana, Ferrán, Dana, Ana... polos díes falando n’inglés, francés o valenciá, l’escondite coles xeringues Hamilton o los reactivos, los concursos d’edaes o tantes otres coses.

A tola xente que estuvo y ya nun está, perdonáime que nun vos nombre, fue perprestoso coincidir. Y a tola xente que de xuru nun nombro, gracias!

A Jesús, poles sos enseñances col masas y col gases. A José Gaona polos reactores, les reacciones escalaes y los trucos col hidróxenu.

A Victoria, Lina, Estrella, Susana, Pilar y toa la xente “swinguera” polos bailles tan risonderos.

A la chupipandi, les amigues que me ficieron escaecer la señardá y sentime como nel mio llar: Andrea, Aysa, Bea, Candela, Carles, Carlos, Cris,

Esther, Josema, Miguel, Pedro, Rosana y Mou. Vamos seguir lluchando por una “chupipandi legal”. A les míos amigos de Xixón y de Salamanca. A Rosa Pérez y a Marina Albiol, los terrores de Rus y la troika. A Lara, polos ánimos, les tardes de sofá, les fiestes, los programas informáticos... y a Manu, gracias por preséntame a Lara, poles nueches nel zona, les discusiones polítiques...

A la mio familia, a los que me vieron entamar esto pero nun pueden verme acabar: Mama, Vítor, los míos güelos Mari y Tío y, por muy pocu, Güelito. Y a los que me ven acabar pero nun me vieron entamar: Emilio, Aritz y bebetinis (aunque me veas desde la barriga de tu ma).

A Julia, les mis güeles, tito, Clara, Jorge y Lidia, polos zumos de naranxa, los arroces con lleche, les nueches restolando lluciérnagues y tantes otres coses.

A mi güelu, que foi a una universidá bien especial na que nunca pudo estudiar. A tía Berta, que siempre va tar conmigo detrás del mostrador.

A mio pa y mio ma, por quereme, apoyame, comprendeme, porque son un exemplu a seguir.

A Juan, que me fai ver la parte positiva de les coses, anímame cuando nun tengo ganas y dame fuerces cuando me falten. Gracias polos viaxes en tren, les traducciones del inglés, les fines de selmana solu porque yo taba nel llaboratoriu y les llamaes de teléfonu pa dicime que me fora a casa cuando yá yera bien tarde.

A Lucas, el mejor de los resultaos de tolos experimentos que fice.





# Abreviaturas





acac	Acetilacetato
AcOEt	Acetato de etilo
ADHP	10-acetil-3,7-dihidroxifenoxacina
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
arom.	Aromático
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)
bmim	1-butil-3-metilimidazolio
C	Carbón activo
c	Cuadruplete
Cat.	Catalizador
CG	Cromatografía de gases
CG-MS	Cromatografía de gases-masas
COD	1,5-Ciclooctadieno
Conv.	Conversión
COX	Ciclooxigenasa
cte.	Constante
d	Doblete
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DLS	Dispersión dinámica de luz
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidracil
DR-UV-vis	Espectroscopía de ultravioleta visible por reflectancia difusa.
E.A.	Economía atómica
EDX	Espectroscopía Electrónica Dispersiva de Rayos X
Ent.	Entrada

Eq.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
ESI-MS	Espectrometría de masas de alta resolución por ionización de electrospray
EtO <sub>2</sub>	Éter etílico
g	Gramos
h	Horas
HAADF-STEM	Microscopía electrónica de transmisión de barrido acoplada a campo oscuro anular de alto ángulo
Hex.	Hexano
HNTf <sub>2</sub>	Ácido triflico
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HR-TEM	High Resolution Transmission Electron Microscopy
ICP-AES	Espectroscopía de Emisión Atómica por Plasma de Acoplamiento Inductivo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en RMN
Keq	Constante de equilibrio
keV	Kilo electrón voltio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía
m	Multiplete
MALDI-TOF	Desorción / ionización láser asistida por matriz acoplado a un detector de iones a tiempo de vuelo
mg	Miligramos
MIB	Metilisoborneol
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
nm	Nanómetro

OTf	Triflato
R <sub>f</sub>	Factor de respuesta
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
RuPt	Rutenio Platino
S	Sustrato
s	Sólido
s (en RMN)	Singulete
Sa (en RMN)	Singulete ancho
Selec.	Selectividad
STEM	Microscopía electrónica de barrido para transmisión
STEM DF	Microscopía electrónica de barrido para transmisión en campo oscuro
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
Tm	Tonelada métrica
TOF	Frecuencia catalítica
TOF <sub>0</sub>	Frecuencia catalítica a tiempo inicial
TON	Número catalítico
TPR	Reducción con Temperatura Programada
Ts	Tosilo
UV-Vis	Ultravioleta-visible
δ (ppm)	Desplazamiento químico (expresado en partes por millón)
μL	Microlitro



# Índice



# Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
1.1. El concepto de Química sostenible .....	3
1.2. Catálisis Heterogénea e Intensificación de Procesos para Química Fina. ....	8
1.3. Nanopartículas de metales preciosos como catalizadores .....	11
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>3. SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS A PARTIR DE NITROBENCENOS SUSTITUIDOS, CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE PALADIO SOPORTADAS SOBRE CARBÓN ACTIVO</b> .....	<b>21</b>
3.1. Las aminas en la industria química .....	21
3.1.1. Hidrogenación de nitroderivados .....	22
3.1.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno .....	24
3.2. Resultados y discusión .....	26
3.2.1. El papel del ácido .....	30
3.2.2. Mecanismo de reacción y síntesis selectiva de dicitohexilamina 6....	33
3.2.3. Naturaleza del centro catalítico de Pd .....	37
3.3. Escalado de la reacción para la obtención de un gramo de producto. ....	41
3.4. Conclusiones .....	43
<b>4. OBTENCIÓN DE OXIMA DE CICLOHEXANONA A PARTIR DE NITROBENCENO CON UN CATALIZADOR COMERCIAL DE PALADIO SOBRE CARBÓN ACTIVO Y UN ÁCIDO DE LEWIS</b> .....	<b>47</b>
4.1. Introducción .....	47
4.2. Resultados y discusión .....	49
4.2.1. Hidrogenación de nitrobenzeno a oxima de ciclohexanona con un catalizador de AuPd/C .....	49
4.2.2. Mecanismo de la reacción .....	52
4.3. Conclusiones .....	59
<b>5. HIDROGENACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS CON CATALIZADORES DE RUTENIO-PLATINO SOPORTADOS EN CARBÓN ACTIVO</b> .....	<b>63</b>
5.1. Introducción .....	63
5.1.1 Hidrogenación de anillos aromáticos .....	63
5.1.2. Catalizadores bimetálicos .....	64
5.2. Resultados y discusión .....	67
5.2.1. Preparación de catalizadores .....	67

5.2.2. Hidrogenaciones de anillos aromáticos con RuPt/C.....	70
5.2.2.1. Hidrogenación de acetofenona .....	70
5.2.2.2. Hidrogenación de ácido vinilbenzoico .....	72
5.2.2.3. Hidrogenación de anillos bencénicos con distintos sustituyentes .....	73
5.2.3. Reacciones en cascada catalizadas con RuPt/C.....	75
5.2.3.1. Hidrogenación de nitrobenzeno seguida de acoplamiento de aminas .....	75
5.2.3.2. Acoplamiento de oximas .....	76
5.3. Conclusiones.....	82
<b>6. HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR PtCl<sub>2</sub>: BÚSQUEDA DE LA ESPECIE ACTIVA .....</b>	<b>85</b>
6.1 Introducción .....	85
6.1.1 Hidroaminación de alquinos.....	85
6.1.2. Insolubilidad de los cloruros de metales preciosos .....	86
6.2. Resultados y discusión.....	87
6.2.1. La insolubilidad del cloruro de platino en disoluciones de tolueno. ....	87
6.2.2 El PtCl <sub>2</sub> disuelto es la especie catalíticamente activa para las hidroadiciones a alquinos.....	90
6.2.3 Caracterización de las especies catalíticamente activas de Pt para la reacción de hidroaminación con PtCl <sub>2</sub> .....	92
6.2.4 Generación de más especies de PtCl <sub>2</sub> en disolución con un agente extractor externo .....	97
6.2.5. Generalización del efecto de solubilidad para otras sales metálicas, disolventes y reacciones catalizadas .....	101
6.2.5.1. Distintas sales metálicas y disolventes .....	101
6.2.5.2. Hidroalcoxilación de alquinos.....	104
6.3. Conclusiones.....	106
<b>7. DISEÑO RACIONAL DE UN CATALIZADOR EFICIENTE Y SOSTENIBLE PARA LA HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS: Pt (II) FINAMENTE DISPERSO EN ZEOLITA Y .....</b>	<b>109</b>
7.1. Introducción .....	109
7.1.1. Sílices estructuradas como soportes de catalizadores .....	109
7.1.2. Zeolitas .....	110
7.1.3. Modificación de la acidez de Lewis de un metal con la zeolita. ....	111
7.2. Resultados y discusión.....	113
7.2.1. Síntesis y caracterización del catalizador Pt(II)NaY .....	114
7.2.2. Generación de Pt (II) activo en la zeolita sódica Y para la reacción de hidroaminación de alquinos. ....	119
7.3. Conclusiones.....	129

<b>8. SÍNTESIS DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS CON CATALIZADORES DE Pt(II)-ZEOLITA-Y Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA IN-VITRO. ....</b>	<b>133</b>
8.1. Introducción .....	133
8.1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos .....	133
8.2. Resultados y discusión .....	135
8.2.1. Síntesis de indometacina y un derivado.....	135
8.2.2. Síntesis de ibuprofeno y derivados .....	137
8.3. Conclusiones.....	141
<b>9. MATERIALES Y MÉTODOS. ....</b>	<b>145</b>
9.1. Reactivos utilizados .....	145
9.2. Síntesis de catalizadores.....	147
9.3. Técnicas de Caracterización .....	150
9.3.1. Espectroscopía de Reflectancia Difusa UV-Vis .....	150
9.3.2. Análisis Químico .....	150
9.3.3. Técnica de Dispersión de Luz Dinámica.....	151
9.3.4. Espectroscopía de RMN <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C.....	151
9.3.5. Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución .....	151
9.3.6. Adsorción de nitrógeno.....	153
9.3.7. Análisis Elemental .....	153
9.3.8. Análisis termogravimétrico .....	154
9.3.9. Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) .....	154
9.3.10. Cromatografía gaseosa.....	154
9.3.11. Columna cromatográfica y cromatografía de capa fina .....	155
9.3.12. Espectroscopía infrarroja .....	155
9.3.13. Reducción y Oxidación a Temperatura Programada .....	155
9.4. Procedimientos Experimentales.....	156
9.4.1. General .....	156
9.4.2. Capítulo 3 .....	156
9.4.3. Capítulo 4 .....	160
9.4.4. Capítulo 5. ....	163
9.4.5. Capítulo 6 .....	167
9.4.6. Capítulo 7 .....	169
9.4.7. Capítulo 8 .....	169
9.5 Cálculo de átomos superficiales .....	174
9.6. Pruebas de actividad in-vitro.....	176
9.7. Caracterización de compuestos .....	181
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>195</b>

<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>199</b>
------------------------------	------------

# Capítulo 1



---

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. El concepto de Química sostenible

*“La Química Sostenible o Verde consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos químicos”.*

(P. T. Anastas, J. C. Warner)

El actual modo de vida del mundo es insostenible, ya que el primer mundo agota los recursos existentes en los países en vías de desarrollo, comprometiendo las posibilidades de las generaciones futuras. Si se hace uso de la huella ecológica (un indicador del impacto medioambiental generado por la demanda humana sobre los recursos existentes en los ecosistemas del planeta) se necesitarían 2,7 planetas para que nuestra generación y las venideras pudiesen continuar con la actual forma de vida.<sup>1</sup> Ante esta realidad, surge la necesidad de un nuevo modelo de vida que no comprometa el medio ambiente, esquilme los recursos naturales y disminuya las posibilidades de desarrollo de las futuras generaciones.<sup>2</sup>

El concepto de química sostenible se introdujo en 1998<sup>3</sup> y tiene un gran impacto sobre cómo debería afrontarse el desarrollo futuro, tal como se muestra en la Figura 1.<sup>4</sup>

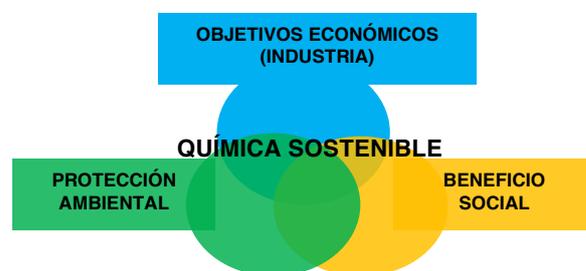


Figura 1. Los tres campos a los que debe beneficiar la química sostenible.

La nueva química debe regirse por doce principios enunciados por Anastas y Warner, que permiten discriminar qué rutas sintéticas pueden considerarse verdes y cuáles no:<sup>5</sup>

1. **Prevención** de residuos: es mejor prevenir la formación de un residuo que eliminarlo después de formarlo. Ejemplos en la química farmacéutica son la síntesis de sertralina,<sup>6</sup> ganciclovir<sup>7</sup> o sildenafil.<sup>6a, 6b, 8</sup>

2. **Economía atómica**: la mayor parte de los átomos de los reactivos deben formar parte de la molécula que se desea obtener. Puede calcularse según la fórmula:

$$E. A. = \frac{\text{Peso molecular del producto final}}{\text{Suma de los pesos moleculares de todas las sustancias}} \times 100$$

3. Metodologías de **síntesis de toxicidad reducida**.

4. Diseño de compuestos químicos **más seguros**.

5. **Disminución** del uso de **sustancias auxiliares**: Un ejemplo sería la eliminación de ligandos orgánicos en metales, que suelen ser aminas o fosfinas de alta toxicidad.

6. **Eficiencia** energética: en la medida de lo posible, las síntesis deben ser a temperatura ambiente y presión atmosférica.

7. Utilización de materias **primas renovables**.

8. **Reducción** de derivados: se debe evitar la formación de derivados intermedios, disminuyendo, por ejemplo, el número de etapas mediante procesos en cascada.

9. Potenciación de la **catálisis**,<sup>9</sup> el proceso por el cual una reacción química se acelera por la presencia de un agente (catalizador) que no se consume en el proceso. La química actual no se concibe sin el uso de catalizadores y, de hecho, más del 90 % de los procesos químicos industriales son catalizados.

10. Diseño de productos **biodegradables**.

11. Desarrollo de técnicas para **análisis** en tiempo real.

12. **Minimizar** el potencial de **accidentes** químicos.

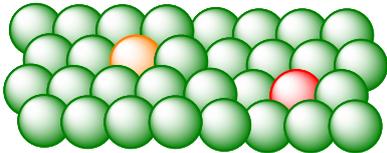
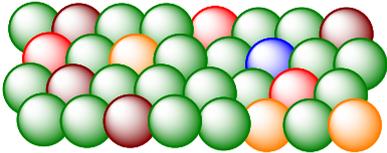
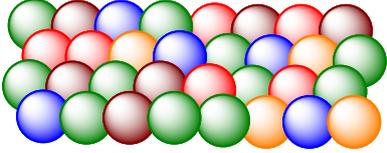
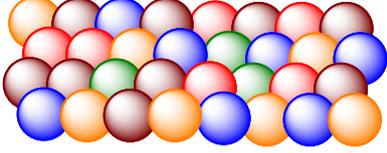
Muchos de estos principios se cumplen mediante el uso de catalizadores medioambientalmente adecuados, que disminuyan: el número de etapas de reacción, residuos y especies intermedias, y el coste energético del proceso; que aumentan la economía atómica, la seguridad y selectividad del proceso y, si es posible, que permitan la intensificación de reacciones químicas.

El uso de catalizadores es de especial interés en Química Fina, la parte de la industria química dedicada a la producción de compuestos de interés cuyo precio es típicamente superior a 10€/Kg y cuyo volumen anual no supera las 10.000 Tm. Son ejemplos de compuestos de química Fina aquellas moléculas orgánicas producidas por las industrias farmacéutica, cosmética, de aditivos alimentarios y de aromas y perfumes. En general, estas moléculas se caracterizan por ser química y estructuralmente complejas, con diferentes grupos funcionales, sintetizadas en varios pasos y con elevada pureza, lo que les confiere un alto valor añadido. Por este motivo, tradicionalmente la industria de la Química Fina genera una cantidad de residuos que aumenta con el número de etapas del proceso y su selectividad. Si se utiliza el “factor E” (que se define como el cociente entre kg de subproductos entre kg del producto final)<sup>10</sup> para comparar la sostenibilidad de los procesos en cada tipo de industria, puede verse (Tabla 1) que la generación de residuos es igual o mayor en la industria de la Química Fina y Farmacéutica que en la Petroquímica, a pesar de que la producción anual en la primera es mucho menor. Más aún, los residuos generados durante varias etapas de síntesis son variados y más difíciles de controlar y tratar que los generados en procesos sencillos. Por tanto, la mejora de los procesos productivos en Química Fina es un tema de interés no sólo desde el punto de vista económico, sino también medio ambiental.

En esta tesis se abordará la utilización de catalizadores heterogéneos recuperables y sostenibles, para reacciones de interés en Química Fina.

Tabla 1. Relación entre los distintos tipos de industria química con su producción anual y con su Factor E. La simple multiplicación del volumen de producción anual por el factor E para una determinada industria nos da una estimación sencilla del volumen de subproductos generados.

$$\text{Factor E} = \frac{\text{Kg de subproductos}}{\text{Kg del producto final}}$$

Tipo de industria	Productos (t/año)	Factor E
Industria del refinado del petróleo	 $10^6-10^8$	0,1
Síntesis de productos químicos	 $10^4-10^6$	1-5
Química fina	 $10^2-10^4$	5-50
Industria farmacéutica	 $10^1-10^3$	25-(>100)

## 1.2. Catálisis Heterogénea e Intensificación de Procesos para Química Fina.

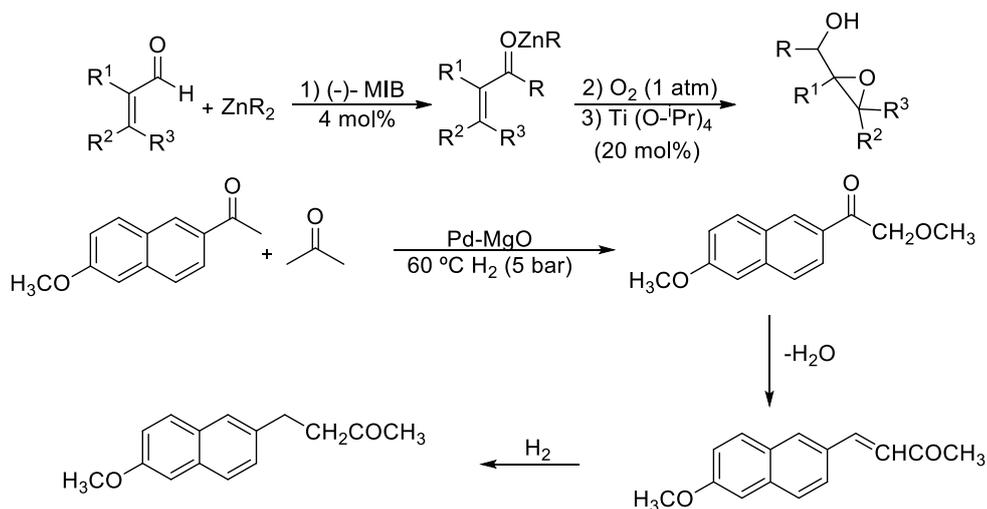
La catálisis puede clasificarse en homogénea y heterogénea. Cada una de ellas con ventajas y limitaciones, como se muestra en la Tabla 2.<sup>11</sup>

**Tabla 2. Ventajas, inconvenientes y ejemplos de los tres tipos de catálisis.**

<b>Catálisis</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>	<b>Ejemplos</b>
<b>Homogénea</b>	Alta interacción con reactivos. Mayor conocimiento a nivel molecular.	Difícil separación. Difícil reciclaje. Generación de Residuos.	Ácidos y Bases Inorgánicas. Complejos Organometálicos. Sales inorgánicas.
<b>Heterogénea</b>	Fácil separación. Reciclado. Procesos continuos. Mayor estabilidad.	Menos activos. Menos conocidos a nivel molecular.	Sólidos inorgánicos. Polímeros. Metales soportados.

En la actualidad, casi el 80 % de las reacciones catalíticas industriales utilizan catalizadores heterogéneos frente al 20 % que utilizan sistemas homogéneos.<sup>12</sup> Sin embargo, aproximadamente el 95 % de los catalizadores heterogéneos se utilizan en la industria petroquímica y sólo un 5 % en Química Fina.<sup>13</sup> La síntesis de intermedios y productos finales de Química Fina se lleva a cabo, mayoritariamente, utilizando catalizadores homogéneos (ácidos o bases tipo Brønsted y metales que son ácidos o bases tipo Lewis) en proporciones estequiométricas, lo que genera una gran cantidad de productos de desecho. Bajo estas perspectivas, resulta interesante considerar las posibilidades que ofrecen los catalizadores heterogéneos de separar fácilmente los productos y reciclar el catalizador. Además, los catalizadores sólidos permiten introducir más de una función catalítica y llevar a cabo procesos multietapa en cascada.

La intensificación de procesos consiste en la realización de varias etapas de síntesis de manera consecutiva, sin necesidad de separar y purificar los productos intermedios. La intensificación de procesos permitiría disminuir inversión y coste de producción, disminuyendo también la formación de residuos. Es precisamente en este punto donde la catálisis heterogénea conecta directamente con la Intensificación de Procesos en Química Fina, ya que un catalizador multifuncional permitiría llevar a cabo transformaciones secuenciales en un solo reactor y sobre un mismo catalizador. En la Figura 2 se muestran diversas moléculas de interés en Química Fina y su síntesis en la actualidad a través de procesos multipaso catalizados en fase homogénea y/o heterogénea.<sup>14</sup>



**Figura 2.** Diferentes moléculas de interés en Química Fina sintetizadas en la actualidad a través de procesos multipaso. Arriba: reacción consecutiva (según Tietze) para la obtención de una molécula clave en la síntesis de Telexina. Abajo: proceso dominó para la síntesis de nabumetona.

A pesar de los beneficios que promete la estrategia en cascada, hay que tener en cuenta que para ser viable debe existir una ventana de condiciones experimentales compatible con todas las reacciones a llevar a cabo. Así, en la Tabla 3 se resumen las ventajas y limitaciones de éste tipo de reacciones catalíticas,<sup>9a</sup> se puede observar que no es fácil llevar a cabo reacciones catalíticas multipaso, ya que se requiere: compatibilidad entre las funciones catalíticas, disolventes, reactivos, productos intermedios, condiciones y productos finales.

**Tabla 3. Ventajas y limitaciones de la catálisis para reacciones en cascada en Química Fina.**

<b>Ventajas</b>	<b>Limitaciones</b>
Menor número de operaciones/mayor seguridad	Catalizador incompatible
Control del equilibrio de reacción en la dirección deseada	Velocidades muy diferentes
Único disolvente	Dificultad condiciones óptimas de solubilidad, pH, temperatura
Reutilización de un único catalizador	Envenenamiento del catalizador tras varias etapas
Rendimiento global mayor	Mezclas de reacción complicadas
Menos residuos/disminución del Factor E	

### 1.3. Nanopartículas de metales preciosos como catalizadores

Los **metales preciosos** son aquéllos que se encuentran en estado libre en la naturaleza, y que se han considerado, históricamente, como muy valiosos. La Tabla 4 muestra una comparativa de abundancia y precio de distintos metales preciosos.

**Tabla 4. Comparativa de abundancia y precio para distintos metales el 31 de diciembre de 2014.**

Metal	Abundancia (partes por billón) <sup>a</sup>	Precio 2014 (\$/Kg) <sup>15</sup>
<b>Platino</b>	5	38902
<b>Rodio</b>	1	39641
<b>Oro</b>	4	38130
<b>Paladio</b>	15	25559
<b>Plata</b>	75	441

<sup>a</sup>La abundancia indica la cantidad del elemento presente en la corteza terrestre, medida en fracción de masa. El billón se trata de la unidad americana, que en realidad serían mil millones.

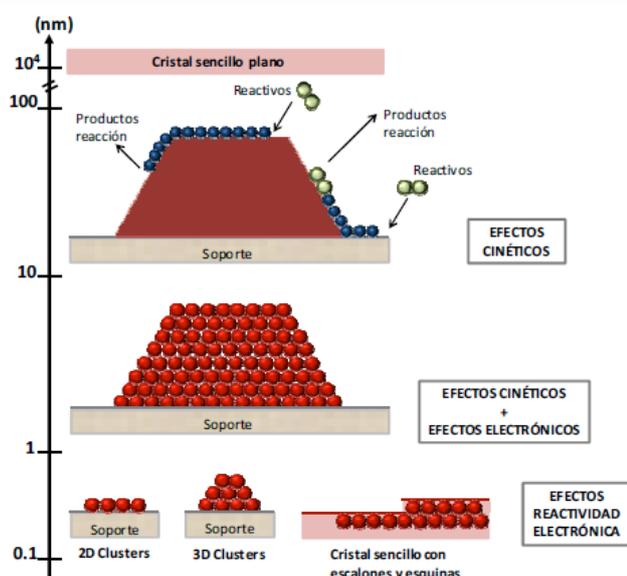
Los metales preciosos presentan propiedades catalíticas únicas que los hacen especialmente útiles en procesos de Química Fina, tales como hidrogenaciones (Pt, Rh), hidroadiciones (Au, Pt), oxidaciones selectivas (Au), acoplamiento cruzados (Pd) y epoxidaciones (Ag), pero debido a su alto precio y escasez, su utilización como catalizador debe optimizarse al máximo. Además, en muchas ocasiones, estos metales se emplean en forma de sales o complejos homogéneos en un buen número de reacciones de química fina, aumentando por ello el coste. Por tanto, la sustitución de procesos químicos donde el metal precioso se utilice como catalizador homogéneo irrecuperable por nuevos procesos donde éste se encuentra en forma de nanopartícula o cualquier otra forma soportada que puede ser

fácilmente recuperada del medio de reacción y reutilizada, constituye un avance significativo. Además, si se consigue combinar la heterogeneización de estos metales con el desarrollo de nuevos procesos en los que se llevan a cabo varias etapas sintéticas en un solo paso, se lograría un proceso químico mucho más sostenible. Finalmente, un último paso deseable consistiría en encontrar alternativas catalíticas a los metales nobles.

Con el fin de maximizar la superficie del metal y, por consiguiente, el número de átomos expuestos al reactivo, los metales se depositan sobre soportes sólidos de alta superficie. Las etapas de deposición del metal y su activación se optimizan de tal manera que se maximice la dispersión metálica (pequeño tamaño de las partículas metálicas) y se consiga una buena interacción con el soporte con el fin de disminuir la velocidad de aglomeración o disolución de las nanopartículas metálicas.

Los métodos más frecuentemente utilizados para la preparación y estabilización de nanopartículas sobre un soporte son: impregnación,<sup>16</sup> intercambio iónico,<sup>17</sup> co-precipitación,<sup>18</sup> deposición-precipitación, deposición en fase vapor,<sup>19</sup> anclado<sup>20</sup> y adsorción de disoluciones coloidales.<sup>21</sup> En la presente tesis se utilizan diferentes métodos de deposición del metal y en cada caso se describirá la metodología de preparación.

El soporte puede a veces también actuar directa o indirectamente en el proceso catalítico, preactivando el reactivo o mediante la inclusión de centros activos adicionales para formar catalizadores bifuncionales. La Figura 3 muestra cómo el tamaño de la partícula metálica y su interacción con el soporte son factores a considerar en todo proceso catalítico.



**Figura 3. Efectos a tener en cuenta en la actividad catalítica en función del tamaño de partícula metálica soportada.**<sup>22</sup>

Los átomos metálicos externos que están en contacto con el soporte difieren significativamente de otros que no lo están, así como los átomos que están en posiciones de defectos superficiales (aristas, esquinas, etc.).<sup>23</sup> A los átomos sub-superficiales (en contacto directo con los átomos superficiales) se les reconoce un cierto papel, donando o atrayendo electrones de los átomos superficiales. Así pues, el tamaño de la partícula metálica influye decisivamente en las propiedades catalíticas de los átomos individuales. Las partículas subnanométricas, además de generar un mayor número de átomos insaturados, poseen propiedades moleculares que se pierden en las partículas nanométricas. Estas últimas, en cambio, tienen más átomos saturados en planos cristalográficos y presentan propiedades plasmónicas que las hacen interactuar con la luz de una manera espe-

cial. Cabría pues esperar que el tamaño de la partícula metálica en los catalizadores metálicos soportados fuera una variable a considerar en la optimización del catalizador.

# Capítulo 2



## 2. OBJETIVOS

El principal objetivo de la presente tesis doctoral es el diseño de catalizadores sólidos de Pt, Pd y Au soportados para la formación de productos de interés en Química Fina. Más específicamente se han diseñado, sintetizado y preparado catalizadores metálicos para los siguientes procesos:

1. Hidrogenación de nitroaromáticos y acoplamiento consigo mismos para dar compuestos aminados de alto valor añadido, mediante catalizadores basados en nanopartículas soportadas de Pd y Au.

2. Sustitución de sales de Pt por catalizadores de Pt soportado para la hidroaminación de alquinos.

3. Aplicación de estas reacciones en la síntesis de productos de interés en la industria farmacéutica, y la evaluación biológica de la actividad *in-vitro* de los derivados sintetizados.

En todos los casos, se estudiarán las especies catalíticamente activas, se tratará de deducir el mecanismo de reacción y comprobar los intermedios moleculares por los que pasa el reactivo hasta llegar al producto final.



# Capítulo 3

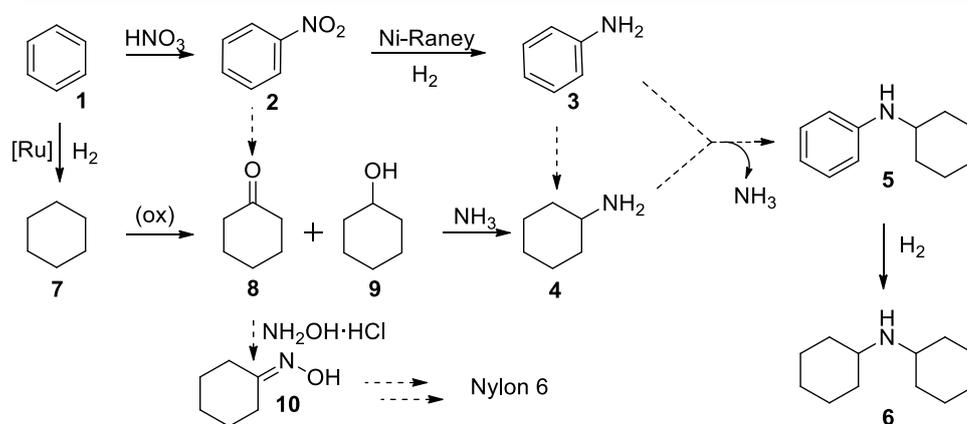


### 3. SÍNTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS A PARTIR DE NITROBENCENOS SUSTITUIDOS, CATALIZADA POR NANOPARTÍCULAS DE PALADIO SOPORTADAS SOBRE CARBÓN ACTIVO

#### 3.1. Las aminas en la industria química

Las aminas son compuestos ubicuos en la naturaleza, y sintones fundamentales en síntesis química, usados como intermedios en la industria farmacéutica, agroquímica, de tratamiento de aguas o de disolventes, entre otras, y con una producción anual de millones de toneladas.<sup>24</sup>

El Esquema 1 muestra la ruta industrial de producción de aminas a partir de benceno, que incluye las dos principales reacciones químicas para la obtención de aminas: la hidrogenación de nitrobeneno **2** para producir anilina **3** y la aminación dehidroxilativa de ciclohexanol **9** por transferencia de H<sub>2</sub> para producir ciclohexanamina **4**.<sup>25</sup> Esta última, junto a las aminas secundarias ciclohexilanilina **5** y dicitclohexilamina **6** tienen importantes aplicaciones en la industria química, y sobre ellas se construyen moléculas más complejas. Sin embargo, hay que señalar que estas aminas se manufacturan por la ruta más larga y menos eficiente, **1** → **8** → **6** y no por la ruta de hidrogenación **2** → **5** → **6** debido a la falta de catalizadores eficaces y selectivos para esta última transformación. En el presente capítulo se estudiará la posible síntesis de dicitclohexilaminas **6** directamente desde nitrobeneno **2**, para lo cual tendrían que llevarse a cabo las dos reacciones anteriormente citadas (la hidrogenación del nitrobeneno **2** y la posterior aminación por transferencia de H<sub>2</sub>) en un solo paso.

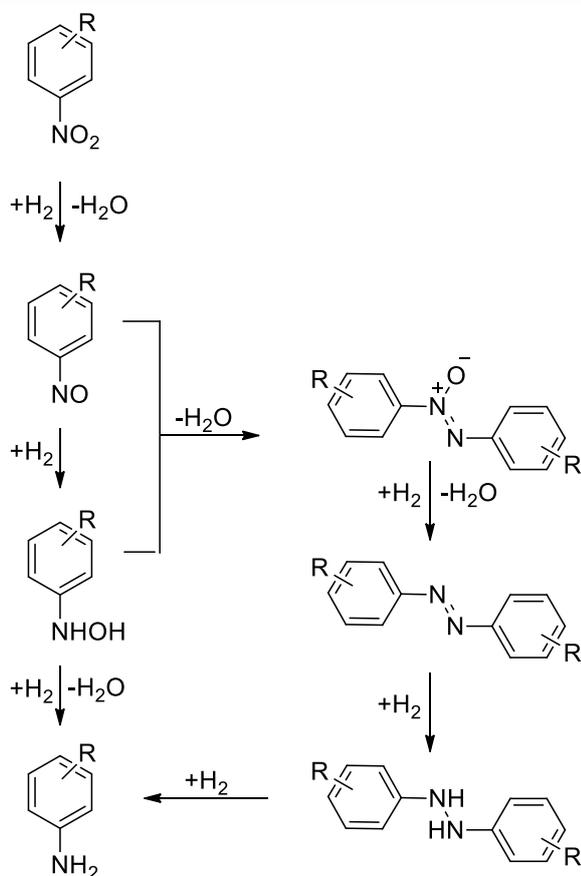


**Esquema 1. Producción industrial de aminas secundarias y oxima de ciclohexanona. En flechas con líneas discontinuas se encuentran las reacciones que serán objeto de estudio en la presente tesis.**

### 3.1.1. Hidrogenación de nitroderivados

La gran variedad de compuestos nitroderivados disponibles ha conducido a multitud de estudios sobre su utilización en síntesis orgánica.<sup>26</sup> La principal aplicación es su hidrogenación a aminas, que industrialmente se lleva a cabo en fase líquida o gaseosa, con  $H_2$  como agente reductor, a temperaturas y presiones moderadas, y utilizando catalizadores basados en metales preciosos (Pt o Pd, principalmente) soportados sobre carbón activo o  $Al_2O_3$ . Alternativamente, pueden usarse otros catalizadores de hidrogenación, como el Ni-Raney.<sup>27</sup> El esquema reactivo generalmente aceptado en la reducción de nitroderivados se basa en el modelo electroquímico presentado por Haber en 1898,<sup>28</sup> que se muestra en el Esquema 2.

3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

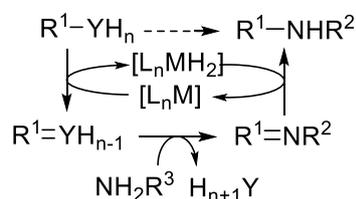


Esquema 2. Rutas propuestas para la hidrogenación del grupo nitro.

La hidrogenación del grupo nitro se produciría por dos rutas diferentes. En una de ellas el grupo nitro se reduce al grupo nitroso y éste, posteriormente, a la hidroxilamina para, finalmente, ser reducida a la anilina correspondiente. La segunda ruta implica una vía algo más larga, que pasaría por la condensación de una molécula del compuesto nitroso con una molécula de la hidroxilamina aromática para dar un compuesto azoxiaromático, el cual sería hidrogenado en una serie de etapas consecutivas que comprenden un grupo azo, hidrazo y finalmente la amina aromática.<sup>29</sup>

### 3.1.2. Mecanismo de transferencia de hidrógeno

La alquilación de aminas con alcoholes u otras aminas con pérdida de agua o amoniaco, respectivamente, es un proceso termodinámicamente favorecido ya que en él se rompe un enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno para formar un nuevo enlace carbono-nitrógeno que se compensa con la formación de agua o amoniaco. El Esquema 3 muestra un mecanismo de reacción general para la obtención de aminas secundarias, a partir de alcoholes o aminas. Esta reacción se describió por primera vez en 1901 y, desde entonces, ha sido ampliamente desarrollada, con catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos, basados normalmente en cobre, níquel, platino, paladio, iridio o rutenio. Todos los catalizadores heterogéneos operan a temperaturas mayores de 150 °C,<sup>30</sup> salvo en el caso de Nickel-Raney, que requiere una base, un exceso del alcohol y una gran cantidad de catalizador (1000 mol%). Los catalizadores homogéneos también necesitan temperaturas superiores a 110 °C, con la excepción de la reacción entre diaminopiridinas y alcoholes primarios con el catalizador de iridio ( $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ ) que opera a 70 °C, siendo la temperatura más baja encontrada para llevar a cabo esta reacción.<sup>31</sup>



**Esquema 3. Mecanismo de transferencia de hidrógeno.**

En particular, la alquilación de aminas usando otras aminas como electrófilos ha sido menos desarrollada y hasta la fecha, el catalizador más

### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenzenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

---

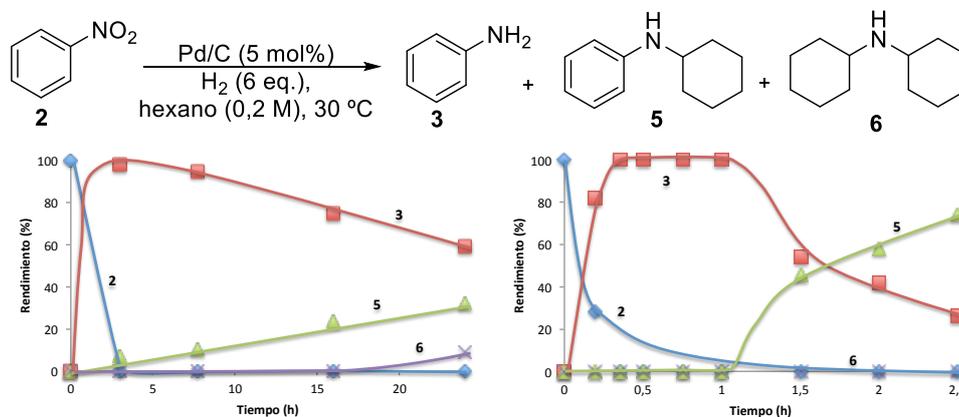
activo y selectivo para esta transformación es el complejo de hidruro de organorutenio (II) (conocido como catalizador de Shvo) descrito por Beller y colaboradores.<sup>32</sup> Como ocurre para los alcoholes, el catalizador de Shvo y el resto de sistemas catalíticos descritos para esta reacción hasta la fecha operan a temperaturas superiores a 120 °C.

Hasta el inicio de la presente tesis doctoral, la aminación cruzada de anilina y ciclohexanamina **3** + **4** → **5** (Esquema 1)<sup>33</sup> había sido descrita, en general, con baja selectividad.<sup>33</sup> En cambio, la reducción de nitrobenzeno a anilina **2** → **3** y la reducción a ciclohexanamina **3** → **4** se producen en condiciones mucho más suaves, por separado.<sup>34</sup> Por tanto, parece posible y deseable tener un catalizador capaz de acoplar la formación de anilina **3** y de ciclohexanamina **4** en un proceso “one-pot”, obteniendo ciclohexilanilina **5** o dicitohexilamina **6** desde nitrobenzeno **2**, según se requiera.<sup>35</sup> Este proceso podría suprimir la ruta ciclohexano-ciclohexanona-ciclohexanol **7** → **8** + **9**<sup>25b, 30, 32a, 36</sup>, y sus correspondientes bajos rendimientos durante la oxidación de ciclohexano a ciclohexanona. En este capítulo, se mostrará que es posible llevar a cabo este proceso en “one-pot”, con un catalizador formado por nanopartículas de Pd con tamaño inferior a tres nanómetros soportadas sobre carbón activo.

### 3.2. Resultados y discusión

Cuando se lleva a cabo la hidrogenación de nitrobenzeno **2** con un catalizador comercial de Pd/C (5%, Alfa Aesar) en hexano como disolvente, se observa (Figura 4) la formación en pequeñas cantidades de ciclohexilanilina **5** y dicitclohexilamina **6**. La Figura 4 (izquierda) muestra la correspondiente cinética del proceso a 30 °C, en la que cada punto corresponde a una reacción independiente. Los resultados muestran que la anilina **3** se forma rápidamente como producto primario, dando lugar lentamente a la ciclohexilanilina **5** como producto secundario y, con el tiempo, se acaba produciendo la dicitclohexilamina **6** como producto final. Esta secuencia de reacción fue confirmada haciendo reaccionar ciclohexilanilina **5** en presencia de Pd/C, obteniéndose dicitclohexilamina **6** con gran selectividad, como producto primario. Por cromatografía de gases no se llega a detectar ninguno de los intermedios postulados por la hidrogenación de nitrobenzeno **2** a anilina **3** (Esquema 2) incluyendo el producto diazo, un compuesto habitual en la reducción de nitrocompuestos ya descrita en la bibliografía,<sup>28, 29d, 37</sup> posiblemente porque la hidrogenación del grupo nitro es muy rápida.

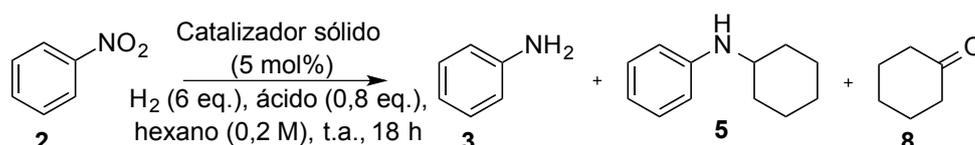
### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenzenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo



**Figura 4. Cinética de hidrogenación de nitrobenzeno 2 con un catalizador de Pd/C a 30 °C sin (izquierda) o con (derecha) 1 equivalente de ácido metanosulfónico.**

El uso de otros disolventes como diclorometano y etanol dio resultados similares al hexano, mientras que con disolventes oxigenados como dioxano o agua se obtuvieron menores niveles de conversión. Resulta de interés señalar que cuando se utilizó ácido acético como disolvente se obtuvo un aumento significativo en la actividad del catalizador, siendo la ciclohexanamina 4 el producto obtenido mayoritariamente. En vista de la mayor actividad del catalizador en ácido acético, se probó el catalizador en presencia de una serie de ácidos con distinto  $pK_a$ . La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos tras la adición de 0,8 equivalentes de ácido, observándose que la actividad del catalizador se multiplicó por un factor de tres, manteniendo una excelente selectividad a 5 (entradas 1-4). Con ácido metanosulfónico como disolvente, se obtiene 84% de rendimiento a 5 con una conversión completa de la anilina 3 (entrada 2). Con otros ácidos como *p*-TsOH y HCl (entradas 3-4) también se obtiene una excelente selectividad a 5 respecto a 8. La Figura 4 (derecha) muestra la cinética correspondiente a

la hidrogenación de nitrobenzeno **2** en presencia de Pd/C catalítico y ácido metanosulfónico (0,8 equivalentes) en hexano. Como se puede comprobar, el producto **5** se forma con buen rendimiento y selectividad tras una hora de reacción.



**Tabla 5. Resultados para la reacción en cascada hidrogenación-acoplamiento de amina-hidrogenación de nitrobenzeno **2**, en presencia de Pd/C, bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, con diferentes ácidos como aditivos.**

Entrada	Catalizador	Ácido	pK <sub>a</sub>	<b>3</b> (%)	<b>5</b> (%)	<b>8</b> (%)	Selectividad a <b>5</b> (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	Pd/C	AcOH	4,76	11	84	5	94
<b>2<sup>a</sup></b>	Pd/C	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-2,6	3	92	5	86
<b>3<sup>a</sup></b>	Pd/C	<i>p</i> -TsOH	-2,8	38	61	1	98
<b>4<sup>a</sup></b>	Pd/C	HCl	-8,0	51	48	1	98
<b>6<sup>b</sup></b>	-	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-2,6	-	-	-	-
<b>7<sup>c</sup></b>	-	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	-2,6	1	-	2	-

Rendimientos en base a resultados por cromatografía de gases en moles. Selectividad respecto a **5** y **8**. <sup>a</sup> 100% Conversión. <sup>b</sup> No existe conversión de nitrobenzeno **2**. <sup>c</sup> 60 °C, 3% de conversión de nitrobenzeno **2**.

Una posible explicación a la formación de ciclohexilanilina **5** en presencia de Pd/C y un ácido de Brønsted sería el acoplamiento con auto-transferencia de hidrógeno entre la anilina **3** y ciclohexanamina **4** (ver Esquema 1) con formación de NH<sub>3</sub>, sin embargo, teniendo en cuenta que la ciclohexanamina **4** no se observa en el producto de reacción, se llevó a cabo la reacción entre anilina **3** y ciclohexanamina **4** con diferentes catalizadores sólidos con el fin de comprobar la viabilidad de la hipótesis anterior. Los resultados de la Tabla 6 muestran que el acoplamiento no se pro-

3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

duce a temperatura ambiente (entrada 1). Sin embargo, un aumento en la temperatura de reacción a 60 °C da conversiones casi completas de anilina **3** con buena selectividad a **5**. Estos resultados indican que la reacción de autotransferencia de hidrógeno entre anilina **3** y ciclohexanamina **4** se produce muy bien con el catalizador de Pd a una temperatura ligeramente más alta que la reacción desde nitrobeneno **2**. Teniendo en cuenta que el exceso de amina alquílica **4** respecto a catalizador provoca una fuerte coordinación  $\sigma$  de la amina básica al sitio catalítico de Pd, y que, en cambio, cuando la amina **4** es generada *in situ* desde **3**, las cantidades son pequeñas, y el envenenamiento del catalizador es por tanto menor, puede suponerse que la reacción de acoplamiento debería producirse con más facilidad en el segundo caso. Además, el control experimental de la temperatura de la mezcla de reacción nos permitió observar que la exotermicidad de la reacción de reducción del nitrobeneno **2** produce un aumento de 20 °C en la mezcla de reacción. Este aumento de temperatura permitiría el acoplamiento entre **3** y **4** y evitaría la formación de cantidades excesivas de **4** que envenenarían el catalizador durante la reacción.<sup>32</sup>

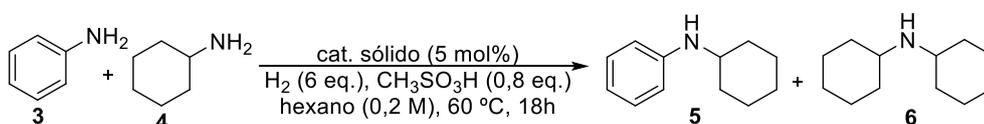


Tabla 6. Prueba de catalizadores para el acoplamiento entre anilina **3** y ciclohexanamina **4**.

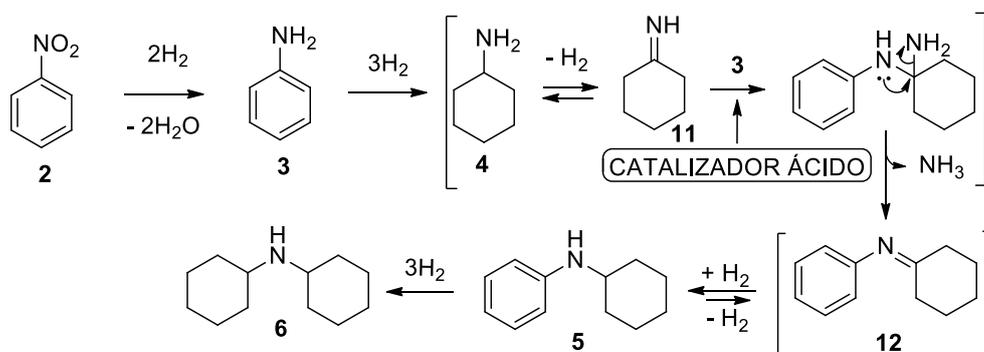
Ent.	Cat.	Conv.(%) <sup>a</sup>	5 (%)	6 (%)	Selectividad a 5 (%)
<b>1<sup>b</sup></b>	Pd/C	70	5	3	62
<b>2</b>	Pd/C	85	61	10	86
<b>3</b>	Lindlar	3	3	-	100
<b>4<sup>c</sup></b>	Rh/C	100	6	60	9

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

Ent.	Cat.	Conv.(%) <sup>a</sup>	5 (%)	6 (%)	Selectividad a 5 (%)
5 <sup>d</sup>	Pt/C	10	6	1	86
6	Pt-Ru (0,8-0,4)/C	2	2	-	100

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. Selectividad respecto a 5 y 6. <sup>a</sup> Conversión de anilina. <sup>b</sup> Temperatura ambiente. <sup>c</sup> 19% ciclohexanona. <sup>d</sup> 3% ciclohexanona.

Sólo en presencia de Pd/C e hidrógeno se observan los productos de acoplamiento 5 y 6. Este resultado sugiere que el Pd/C cataliza la formación de 5 y 6 desde nitrobenzeno 2 en presencia de H<sub>2</sub> por un acoplamiento *in situ* entre la anilina 3 y la ciclohexanamina 4. Un mecanismo de transferencia de hidrógeno podría explicar la formación de ciclohexilánilina 5, tal y como se muestra en el Esquema 4.



Esquema 4. Mecanismo para la formación de ciclohexilánilina 5 y diciticlohexilamina 6.

### 3.2.1. El papel del ácido

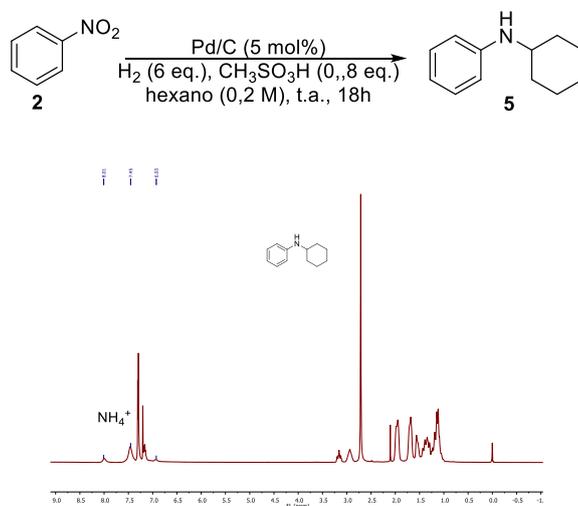
En este punto, pueden considerarse dos posibles modos de acción del ácido en la reacción:

- 1) la activación de la imina para que se produzca la adición de la amina.

3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

- 2) la captura del amoniaco liberado por los ácidos Brønsted, evitando así el envenenamiento de los centros Lewis del metal, al igual que lo hace la ciclohexanamina **4**.

El estudio por Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN-<sup>1</sup>H) de la fase líquida, tras llevar a cabo la reacción, revela la presencia de amoniaco en forma de sal de amonio (Figura 5), lo que reforzaría la hipótesis de que la reacción ocurre bajo el mecanismo de transferencia de hidrógeno, pero no clarifica si el rol del ácido es activar la imina, capturar el amoniaco, o ambos.



**Figura 5. RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción donde se ve el catión amonio junto a la ciclohexilanilina **5** mayoritariamente formada.**

Para discernir el papel del ácido, se substituyó el ácido metanosulfónico por un ácido sólido como la resina Amberlyst A15. Puesto que la catálisis opera en la superficie sólida del Pd/C, el uso de un ácido sólido separado debería empeorar el rendimiento de la reacción si el rol del ácido de

Brönsted fuese activar la imina generada *in situ* sobre el catalizador de Pd/C, ya que el contacto entre sólidos estaría limitado. Así, se encontró que el rendimiento a **5** (Tabla 7, entrada 3) disminuyó notablemente en presencia de la Amberlyst A15, apoyando la hipótesis de que el ácido de Brönsted activa la imina. En un segundo experimento, se introdujo en el medio reactivo una corriente continua de H<sub>2</sub> para permitir la desorción del amoníaco producido, y evitar el envenenamiento del catalizador metálico con NH<sub>3</sub>. En el caso que el rol del ácido fuese también neutralizar el NH<sub>3</sub> formado, esta corriente de H<sub>2</sub> debería hacer el mismo papel que el ácido y evitar la necesidad de este último. En efecto, la ciclohexilamina **5** se produjo con buen rendimiento y selectividad cuando la reacción se llevó a cabo bajo una corriente de hidrógeno, sin añadir un ácido externo. Este resultado indica que la presencia de amoníaco empeora el rendimiento final de la reacción y que el papel de la función ácida no es sólo activar la imina, sino también capturar los 0,5 equivalentes del amoníaco liberado. La reacción es mucho más lenta cuando se lleva a cabo en una atmósfera cerrada de hidrógeno sin ácido Brönsted.

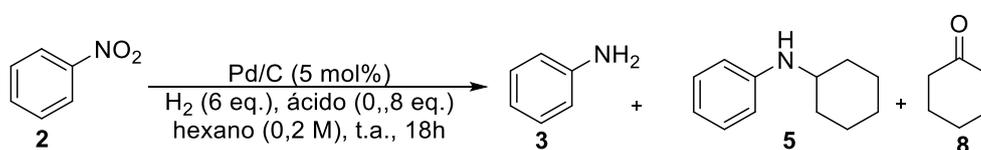


Tabla 7. Influencia de un ácido sólido en la reacción.

Ent.	Ácido	3 (%)	5 (%)	8 (%)
1 <sup>a</sup>	-	61	23	5
2	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	3	92	5
3 <sup>b</sup>	Amberlyst A15	77	27	-

Rendimientos en base a resultados por CG en moles <sup>a</sup> 1% de ciclohexanamina **4**. <sup>b</sup> 4% de dicitlohexilamina **6**.

### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

---

#### 3.2.2. Mecanismo de reacción y síntesis selectiva de dicitclohexilamina **6**

Con los resultados obtenidos, se puede proponer el mecanismo de la reacción que se mostró en el Esquema 4. Así, en una primera etapa, el nitrobeneno **2** es rápidamente reducido a la anilina **3** con pérdida de agua. A continuación, el anillo aromático de la amina **3** es hidrogenado a ciclohexanamina **4**, que está en equilibrio con la correspondiente imina, mediante un mecanismo de transferencia de hidrógeno. Entonces, la anilina **3** actúa como nucleófilo para formar la correspondiente imina **12** y, tras la desorción de amoníaco, se forma la ciclohexilanilina **5**. La formación de dicitclohexilamina **6** puede seguir dos caminos alternativos: a) mediante hidrogenación de **5**, b) directamente del ataque nucleofílico de la ciclohexanamina **4** a la imina **11**. Hay que señalar que esta segunda vía (b) sería menos probable ya que debe estar impedida por la baja concentración de **4** durante el transcurso de la reacción.

Una nueva cinética de la reacción en ausencia de ácido (Figura 6), mostró cantidades importantes del compuesto completamente hidrogenado **6**, con un rápido consumo de anilina **3** a temperatura mayor (60 °C). Este resultado podría explicarse por un aumento en la coordinación competitiva entre **3** y **5** con los centros activos del catalizador a esta temperatura, de manera que reproduciría una mayor coordinación de la amina secundaria **5**, estéricamente más impedida, dando paso a una hidrogenación completa del producto.

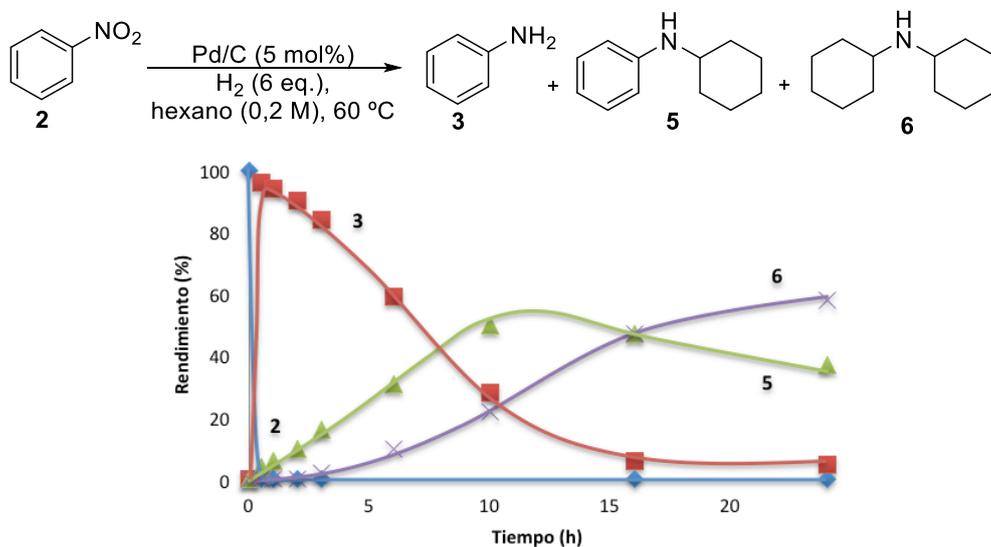
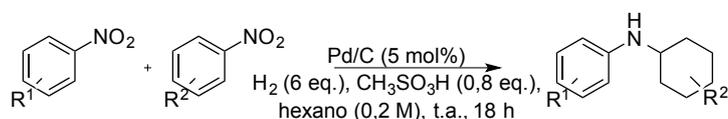


Figura 6. Cinética de la reacción a 60 °C.

Siguiendo el esquema de reacción presentado en el Esquema 4, donde la formación de ciclohexanimina **11** es considerada el paso clave para la reacción de acoplamiento entre aminas, parece lógico pensar que podría aumentarse la formación de estas aminas secundarias activando la imina correspondiente mediante un ácido de Brønsted, tal y como ocurre para formar **5**. En efecto cuando se añadió ácido metanosulfónico (0,8 eq.) a la reacción a 60 °C, se obtuvo un buen rendimiento final (87%) a dicitclohexilamina **6**. La Figura 4 (derecha) muestra que hay buenos rendimientos al producto **5** en un tiempo de reacción < 3 h, y que la formación de éste comienza, exactamente, cuando la concentración de anilina **3** empieza a disminuir, lo que estaría de acuerdo al mecanismo propuesto en el Esquema 4. Hay que señalar que no se detectó ciclohexano por cromatografía de gases bajo las condiciones de reacción ya optimizadas.

### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

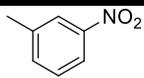
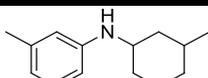
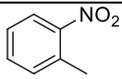
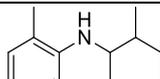
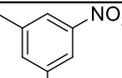
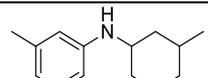
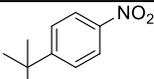
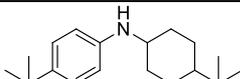
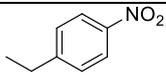
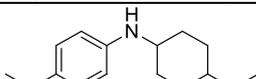
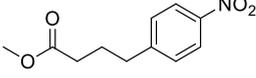
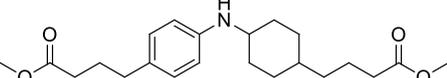
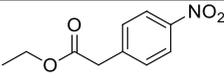
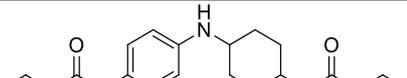
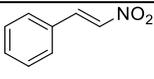
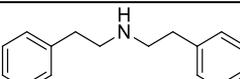
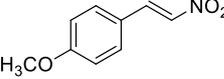
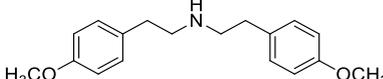
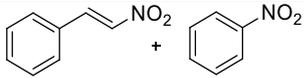
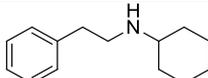
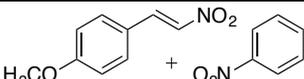
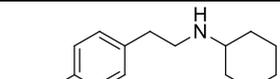
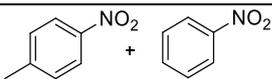
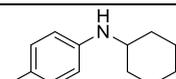
Para comprobar la generalidad de la transformación, se utilizaron distintos compuestos nitroaromáticos como productos de partida, y los resultados se muestran en la Tabla 8. Se obtuvieron distintas ciclohexilanilinas mediante homoacoplamiento (entradas 1-10) y también mediante heteroacoplamiento (entradas 11-15) de nitroderivados, obteniéndose ciclohexilanilinas asimétricas con rendimientos razonables. Nótese que el acoplamiento de aminas mediante el mecanismo de transferencia de hidrógeno ha sido descrito en la literatura con diferentes catalizadores metálicos a temperaturas de reacción  $>120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,<sup>33</sup> y cualquier otro método descrito para obtener aminas secundarias utiliza arenos sustituidos, cetonas y/o aminas primarias.<sup>38</sup> En el presente trabajo, la temperatura de reacción es considerablemente menor, y los productos de partida utilizados (nitrocompuestos) son productos primarios en la cadena de manufacturación química. Además, el proceso es también válido para obtener diciclohexilaminas (entradas 16-17) simplemente incrementando la temperatura a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . También pueden obtenerse indoles (entrada 18).



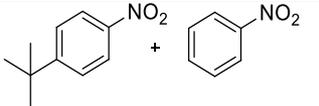
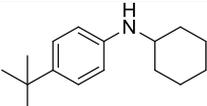
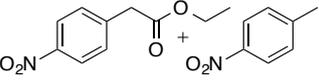
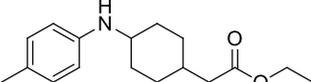
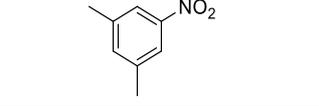
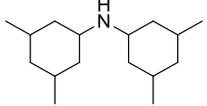
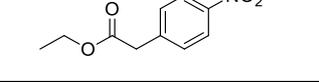
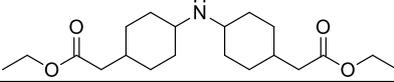
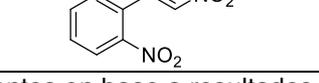
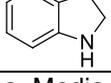
**Tabla 8. Prueba de la síntesis one-pot de aminas secundarias mediante hidrogenación de distintos nitrocompuestos como materiales de partida, catalizada por Pd/C.**

Ent.	Sustrato	Producto	Rto. (%)
1			82

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

Ent.	Sustrato	Producto	Rto. (%)
2			71
3 <sup>a</sup>			55
4			75
5			79
6 <sup>a</sup>			88
7			90
8			90
9 <sup>a</sup>			57
10 <sup>a</sup>			50
11 <sup>a</sup>			50
12 <sup>a</sup>			72
13			60

3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

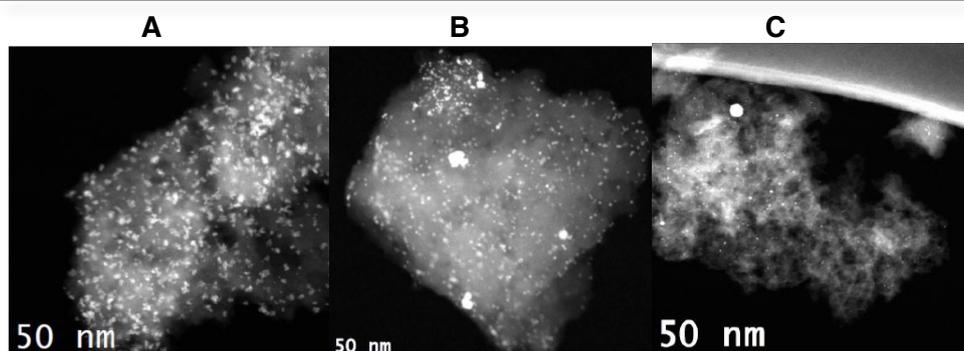
Ent.	Sustrato	Producto	Rto. (%)
14			55
15			78
16 <sup>a</sup>			72
17 <sup>a</sup>			96
18			64

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. Media de tres experimentos. Conversión completa en todos los casos <sup>a</sup> 60 °C.

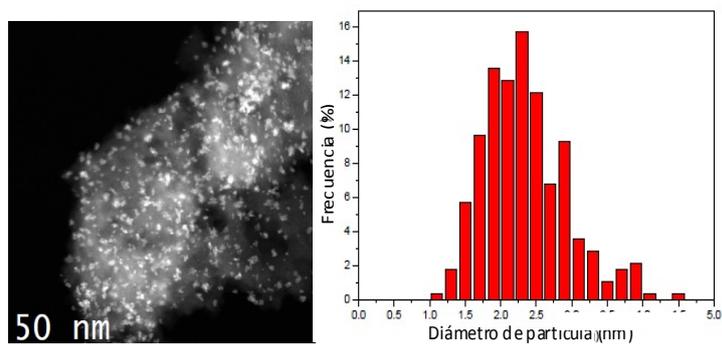
### 3.2.3. Naturaleza del centro catalítico de Pd

Las Figuras 7 y 8 muestran imágenes por microscopía electrónica de transmisión de barrido acoplada a campo oscuro anular de alto ángulo (HAADF-STEM en sus siglas en inglés) para tres catalizadores diferentes de Pd/C (todos ellos cargados al 5% en peso) junto a los correspondientes histogramas y difractogramas. Se observa que la cantidad de partículas menores de 3 nm en los catalizadores decrece según el orden Pd/C > Pd/C (b) > Pd/C (c), que coincide con el orden de actividad catalítica para la obtención de ciclohexilanilina **5**, como muestra la Tabla 9.<sup>16, 39</sup> Medidas de espectroscopía electrónica de dispersión de rayos X confirman que son nanopartículas de Pd poco microfacetadas. Estos resultados sugieren que la reacción sucede en nanopartículas muy pequeñas, con un número significativo de átomos de Pd expuestos.

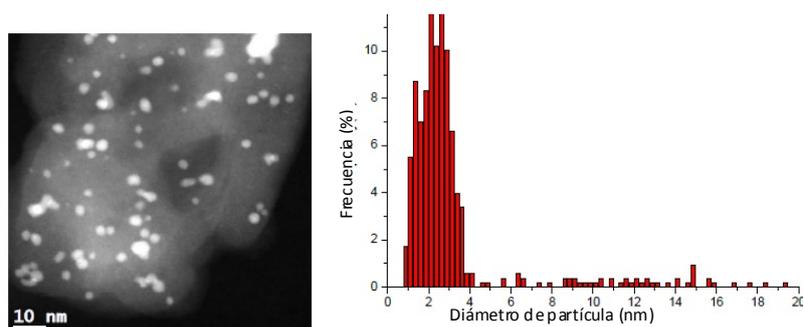
Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos



A



B



3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenzenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

C

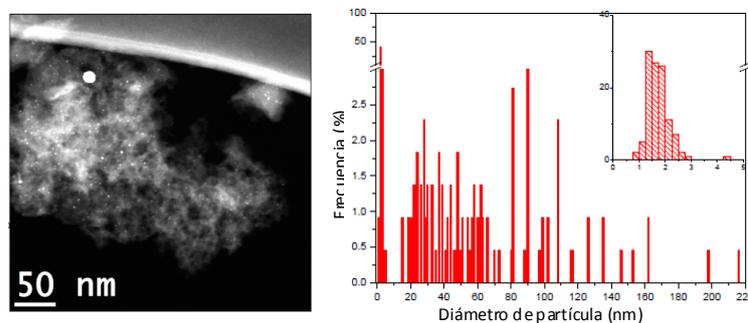


Figura 7. Imágenes tomadas por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución de: A) Pd/C; B) Pd/C (b); C) Pd/C (c) y su correspondientes histogramas.

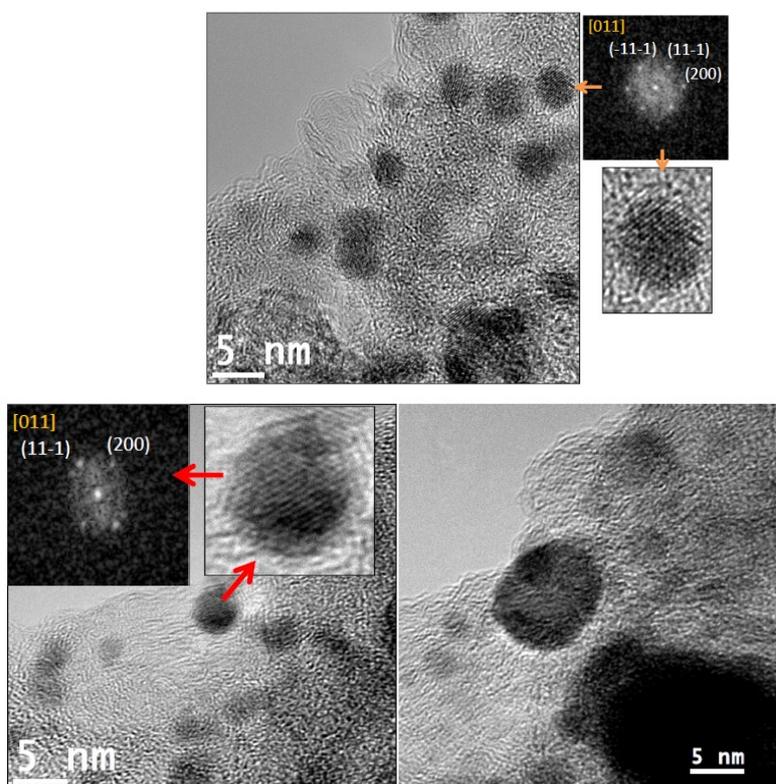


Figura 8. Estudio adicional de microscopía electrónica del catalizador de Pd/C (arriba) y Pd/C (b) (abajo) con la orientación de los monocristales.

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

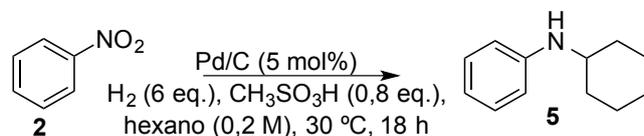


Tabla 9. Dependencia del tamaño de partícula del Pd/C en la actividad catalítica. <sup>a</sup> El catalizador de Pd/C (c) presenta una distribución de tamaño bimodal, con un pequeño número de partículas pequeñas de Pd (< 3nm), que se correspondería con la actividad catalítica observada.

Catalizador	Media del tamaño de partícula (nm)	Pd expuesto (%)	5 (Rendimiento, %)
Pd/C	2,3	51	92
Pd/C (b)	3,2	38	74
Pd/C (c)	32,5	< 5	11 <sup>a</sup>

Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

#### 3.3. Escalado de la reacción para la obtención de un gramo de producto.

La ciclohexilanilina **5** es de interés industrial, por tanto se procedió a estudiar la posibilidad de escalar nuestro sistema catalítico a cantidades mayores de producto. Para ello, el proceso se llevó a cabo en el laboratorio para cantidades de un gramo o varios gramos, obteniéndose muy buenos resultados y selectividad como se muestra en la Tabla 10. Se estudió, además, la actividad de un posible lixiviado de Pd durante la reacción, mediante el test de filtración *in-situ*. Los resultados en la Figura 9 muestran que no hay especies catalíticamente activas en disolución. Asimismo, la Tabla 10 muestra que el reciclado del catalizador también dio buenos resultados en escala de un gramo.

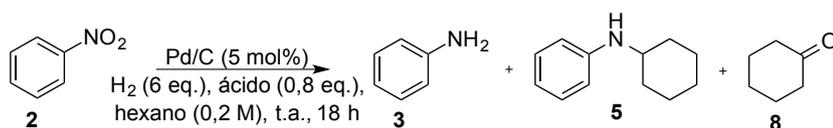


Tabla 10. Escalado del proceso y reciclado del catalizador.

Reuso	3 (%)	5 (%)	8 (%)
- <sup>a</sup>	4	93	3
1 <sup>b</sup>	7	88	5
2	12	88	-
3	-	70	30
4	17	75	8

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. <sup>a</sup> 0,125 g de producto de partida, (escalado x5). <sup>b</sup> 1,25 g de producto de partida, (escalado x50). Rendimientos por cromatografía de gases. 100% conversión en todos los casos.

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

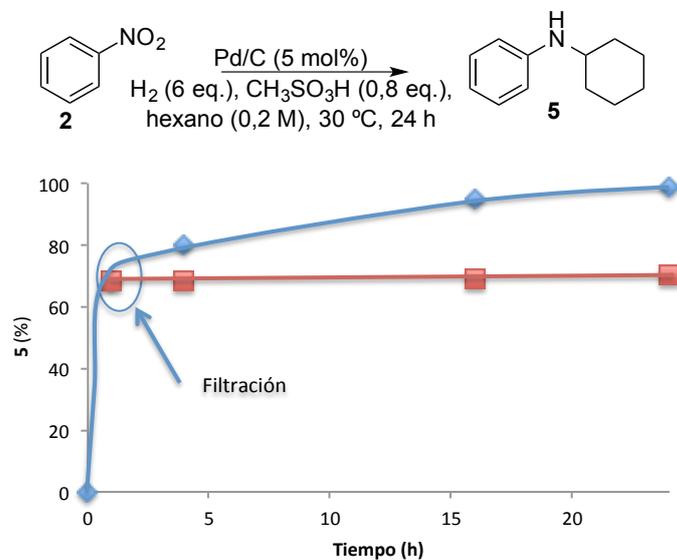


Figura 9. Cinética de la reacción en presencia o no (tras filtración en caliente) del catalizador sólido, para la reacción en cascada catalizada por Pd/C bajo atmósfera de H<sub>2</sub>.

### 3. Síntesis de aminas secundarias a partir de nitrobenenos sustituidos, catalizada por nanopartículas de paladio soportadas sobre carbón activo

---

#### 3.4. Conclusiones.

Se han obtenido ciclohexilanilinas y dicitclohexilaminas de manera selectiva a partir de nitroderivados mediante una reacción “one-pot”, con un catalizador comercial con nanopartículas de Pd pequeñas (<3 nm), soportadas sobre carbón activo. El acoplamiento de aminas a partir de nitroderivados mediante el mecanismo de préstamo de hidrógeno descrito en este capítulo opera a temperatura ambiente lo que representa 100 °C menos que los catalizadores homogéneos previamente descritos. Esta estrategia constituye una metodología respetuosa con el medio ambiente para preparar aminas secundarias. Además, este proceso ejemplifica el concepto de intensificación de procesos con buena economía atómica, basado en la identificación y optimización de los sitios activos en sólidos reutilizables.



# Capítulo 4

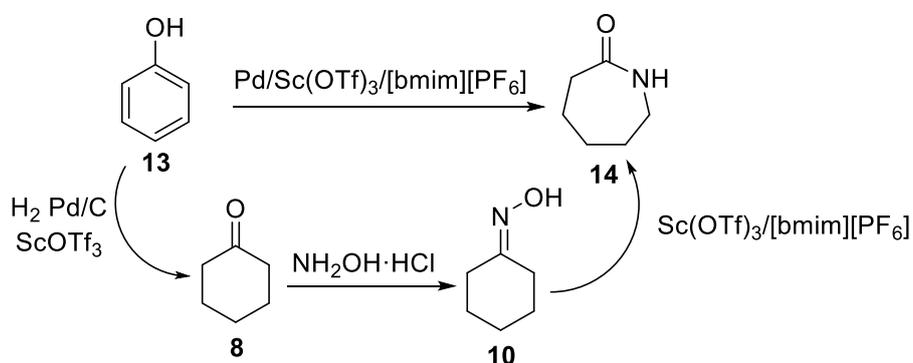


## 4. OBTENCIÓN DE OXIMA DE CICLOHEXANONA A PARTIR DE NITROBENCENO CON UN CATALIZADOR COMERCIAL DE PALADIO SOBRE CARBÓN ACTIVO Y UN ÁCIDO DE LEWIS

### 4.1. Introducción

La oxima de ciclohexanona **10** es clave para la producción de fibras de nylon 6, y es uno de los productos en Química Fina con mayor producción en el mercado mundial.<sup>40</sup> La síntesis de este producto se hace normalmente mediante un procedimiento de tres pasos, según se mostraba en el Esquema 1: a) síntesis de ciclohexano **7** mediante hidrogenación de benceno **1** catalizada por un metal;<sup>41</sup> b) síntesis de ciclohexanona **8** mediante la oxidación de ciclohexano **7**, con bajas conversiones (<8%)<sup>42</sup> y c) formación de oxima de ciclohexanona **10** desde la ciclohexanona **8** e hidroxilamina, añadida externamente, o hidroxilamina formada con amoníaco líquido y agua oxigenada.<sup>42c, 43</sup> Alternativamente, la ciclohexanona **8** puede obtenerse a partir del fenol **13**.<sup>44</sup> Una vez obtenida la oxima de ciclohexanona **10**, la transposición de Beckman daría la  $\epsilon$ -caprolactama **14**, monómero del nylon 6.

La industria química moderna demanda la intensificación de procesos químicos con el fin de ahorrar productos químicos, energía y tratamiento de los desechos<sup>45</sup> y, hasta donde sabemos, en el momento de empezar la presente tesis doctoral, sólo existía un ejemplo que aplique el concepto de reacción “one-pot” para algunos pasos de la síntesis del nylon 6, desde fenol a  $\epsilon$ -caprolactama (Esquema 5).



**Esquema 5. Obtención de la  $\epsilon$ -caprolactama a partir de fenol mediante reacción “one-pot”.**

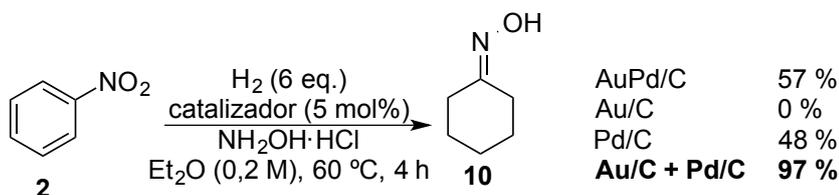
En el presente capítulo se mostrará una nueva ruta en la que se produce oxima de ciclohexanona **10** en altos rendimientos desde nitrobenzeno **2**, mediante una reacción en cascada usando como catalizadores nanopartículas de Au y Pd soportadas sobre carbón, bajo atmósfera de hidrógeno. Un estudio en profundidad del mecanismo mostrará el rol de cada metal en cada paso de la secuencia.

#### 4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzeno con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

### 4.2. Resultados y discusión

#### 4.2.1. Hidrogenación de nitrobenzeno a oxima de ciclohexanona con un catalizador de AuPd/C

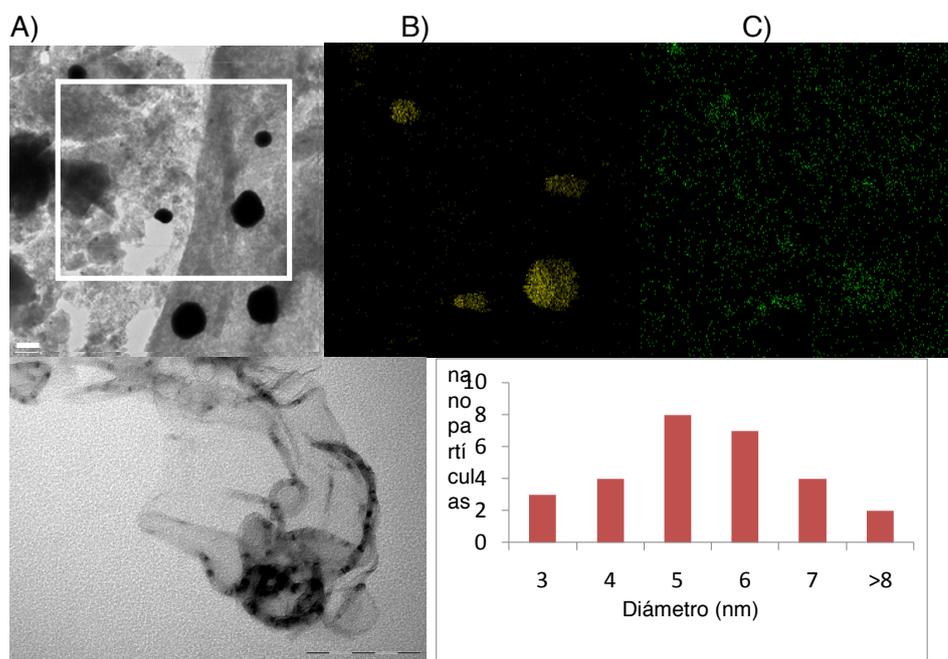
La Figura 10 muestra que al hidrogenar nitrobenzeno **2** en presencia de cloruro de hidroxilamina y cantidades catalíticas de AuPd/C se obtiene la oxima de ciclohexanona **10** con rendimientos moderados (57%).



**Figura 10. Hidrogenación de nitrobenzeno a oxima de ciclohexanona bajo presión estática catalizada por catalizadores de Au/C y/o Pd/C. El rendimiento con Au/C + Pd/C es reproducido en presión dinámica.**

En la Figura 11 se muestra la caracterización del catalizador de AuPd/C por espectroscopía electrónica dispersiva de rayos X (EDX), acoplada a un microscopio electrónico de transmisión de alta resolución (HR-TEM). Puede observarse que el catalizador está compuesto por pequeñas nanopartículas (<3 nm) de Pd muy bien dispersas, separadas del Au, que está agrupado en partículas de unos 20 nm. La distribución del AuPd/C muestra de forma clara que no existe interacción entre ambos metales (Figuras 11 B-C) y, puesto que las nanopartículas de cada metal son independientes en el AuPd/C, se comparó la actividad catalítica de AuPd/C con la mezcla física de catalizadores de Au/C y Pd/C. Dado que el tamaño de las nanopartículas de Pd/C es el mismo que para el catalizador comercial de Pd/C usado en el capítulo anterior (<3 nm), se utilizó este último. El

Au/C fue sintetizado (ver Figura 11) con un tamaño de nanopartícula de unos 5-6 nm. Los resultados (Figura 10) muestran que el rendimiento a oxima de ciclohexanona **10** aumentó hasta el 97%. Además, la reacción puede llevarse a cabo a escala de gramo con altos rendimientos de la oxima aislada. Utilizando Au/C solamente como catalizador no se obtiene el producto deseado, mientras que con Pd/C sólo es posible obtener la oxima con rendimiento menor (48%), junto a varios subproductos derivados de reacciones secundarias. Estos resultados reflejan que el Au y el Pd catalizan pasos diferentes del ciclo catalítico y que la ausencia de alguno de los dos metales es perjudicial para la producción de oxima de ciclohexanona **10**.



4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenceno con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

Figura 11. Arriba: A) HR-TEM de AuPd/C, B) Mapeo de Au C) Mapeo de Pd. La barra representa 200 nm y el cuadrado el área mapeada. Abajo: imagen TEM y distribución del tamaño de partícula del Au/C. La barra representa 100 nm.

Se puede disminuir la cantidad de metal hasta el 1 mol% aumentando el tiempo de reacción, tal y como se muestra en la Tabla 11, y cabe destacar que según va disminuyendo la cantidad de catalizador, va apareciendo más ciclohexano como subproducto. También fue posible disminuir la cantidad de disolvente, para adaptar el proceso industrialmente, observándose que efectivamente al disminuir la cantidad de disolvente se obtenían conversiones cuantitativas con menores tiempos de reacción. Finalmente se disminuyó la temperatura de reacción, pero desafortunadamente la reacción a temperatura ambiente no funcionó.

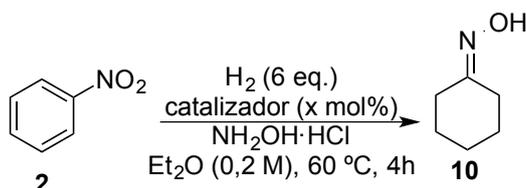


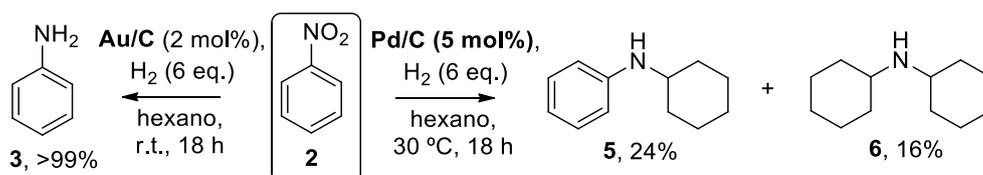
Tabla 11. Tiempo de reacción frente a la cantidad de catalizador y disolvente.

Entrada	Cantidad Pd (%)	Cantidad Au (%)	Disolvente (mL)	Tiempo (h)	10 (%)
1	0,5	0,25	0,5	4,5	18
2	0,5	0,25	0,5	50	31
3	1	0,5	0,5	4,5	29
4	1	0,5	0,5	8,0	56
5	1	0,5	0,5	20	>97
6	2	1,0	0,5	5,5	>97
7	3	1,5	0,5	4,5	>97
8	5	2,5	1	4,5	72
9	5	2,5	0,5	4,5	>97

Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

#### 4.2.2. Mecanismo de la reacción

En este punto, y para obtener más información sobre el mecanismo de reacción y el papel que juega cada uno de los catalizadores metálicos, se estudiaron por separado el Au/C y el Pd/C en los diferentes pasos de la reacción. Así pues, se puso nitrobenzono **2** con una cantidad catalítica de Au/C bajo atmósfera de hidrógeno, pero en ausencia de cloruro de hidroxilamina, y el único producto que se obtuvo fue anilina **3** (Figura 12). Sin embargo, la misma reacción pero en presencia de Pd/C produce, como se explicaba en el capítulo anterior, ciclohexanamina **5** y diciticlohexilamina **6**. Estos resultados indicarían que el Au/C es incapaz de reducir el nitrobenzono **2** más allá de la anilina **3**, mientras que el Pd/C reduce el nitrobenzono **2** a anilina **3** y además cataliza la transformación a aminas secundarias **5** y **6**, lo que estaría conectado de alguna manera con la producción de la oxima de ciclohexanona **10**.



**Figura 12. Rol del Au/C y Pd/C en la hidrogenación de nitrobenzono **2**.**

En el capítulo anterior (Esquema 4) se mostraba que las iminas **11** y **12** permitían el acoplamiento de una segunda amina. Suponiendo que ahora son moléculas de agua o hidroxilamina las que actúan como nucleófilos, se obtiene la oxima de ciclohexanona **10** como producto principal de la reacción. La Figura 13 muestra esta secuencia reactiva, en la que el ataque de hidroxilamina produciría oxima de ciclohexanona **10** a partir de anilina **3** y ciclohexanamina **4**.

4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzono con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

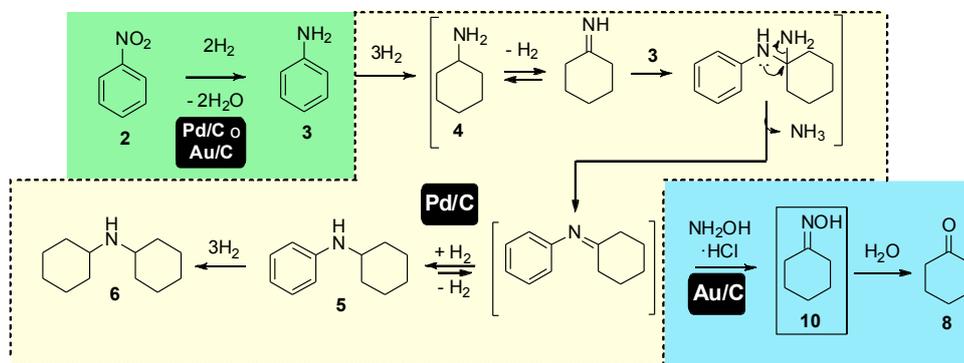
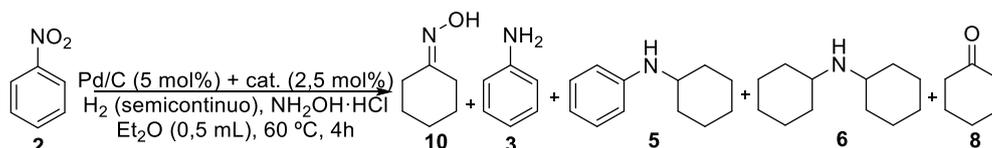


Figura 13. Mecanismo propuesto para la hidrogenación de nitrobenzono 2 a oxima de ciclohexanona 10, ciclohexilanilina 5 y dicyclohexilamina 6 catalizada por Au/C y Pd/C.

Si se añade Au/C a la reacción en presencia de Pd/C y sin cloruro de hidroxilamina, la formación de aminas secundarias se ve reducida drásticamente, y comienza la formación de ciclohexanona **8**, el precursor necesario para la oxima de ciclohexanona **10**. Por tanto, parece razonable asociar el papel del catalizador de Au a la hidrólisis de iminas intermedias. Siguiendo el mecanismo de transferencia de hidrógeno propuesto en el capítulo anterior, parece plausible que la ciclohexilanilina **5** pueda estar en equilibrio con su correspondiente imina, ya que esta última correspondería a la condensación de la amina<sup>32-33</sup>, pudiendo formarse la ciclohexanona **8** mediante hidrólisis.<sup>47</sup> El Pd/C cataliza mucho peor esta hidrólisis, tras la corrección con el blanco experimental. Por tanto, debemos concluir que el Au cataliza la hidrólisis de las iminas intermedias a ciclohexanona, actuando como catalizador tipo ácido Lewis. Aunque muchos cationes metálicos pueden catalizar la hidrólisis de iminas, actuando como ácidos de Lewis la mayoría son rápidamente reducidos bajo las condiciones de hidrogenación de la reacción. De hecho, en este trabajo se estudiaron hasta catorce me-

tales diferentes, soportados o no, como posibles co-catalizadores del Pd/C (Ver Tabla 11). De entre todos ellos, sólo Au/C, CeCl<sub>3</sub> y CeO<sub>2</sub> dieron resultados satisfactorios al producto **10** (Tabla 12).



**Tabla 12. Estudio de sales y sólidos metálicos soportados como catalizadores en la formación de oxima de ciclohexanona **10** desde nitrobenzeno **2**.**

Entrada	Catalizador (2,5 mol%)	<b>10</b> (%)	<b>3</b> (%)	<b>5</b> (%)	<b>6</b> (%)	<b>8</b> (%)
<b>1</b>	-	48	20	6	10	16
<b>2</b>	Au/C	97	-	-	-	-
<b>3</b>	FeCl <sub>3</sub>	-	-	22	78	-
<b>4</b>	Ru/C	-	46	54	-	-
<b>5<sup>a</sup></b>	Rh/C	5	90	1	1	-
<b>6</b>	Sc(OTf) <sub>3</sub>	7	93	-	-	-
<b>7</b>	CoCl <sub>2</sub>	37	2	-	21	40
<b>8</b>	CeCl <sub>3</sub>	85	-	-	-	15
<b>9<sup>a</sup></b>	NiCl <sub>2</sub>	9	51	3	2	15
<b>10<sup>a</sup></b>	AlCl <sub>3</sub>	19	-	25	26	14
<b>11</b>	CuCl <sub>2</sub>	44	55	-	-	1
<b>12</b>	VCl <sub>3</sub>	22	77	-	-	1
<b>13</b>	ZnCl <sub>4</sub>	18	65	-	-	17
<b>14<sup>a</sup></b>	RuCl <sub>3</sub>	-	10	7	60	5
<b>15<sup>a</sup></b>	PtCl <sub>2</sub>	54	6	24	-	-
<b>16</b>	CeO <sub>2</sub>	75	-	-	-	20
<b>17</b>	ZrCl <sub>4</sub>	-	100	-	-	-
<b>18</b>	Au/CeO <sub>2</sub>	60	-	-	-	22

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. Conversión del 100% en todos los casos. <sup>a</sup> Balance completado con ciclohexanamina **4**.

Aunque los ácidos de Brønsted se hidrogenan difícilmente, experimentos con ácidos acético, sulfúrico, *p*-toluensulfónico y HCl como co-

4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzeno con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

catalizadores sólo muestran pequeñas cantidades de ciclohexanona **8** (Tabla 13). En cambio, parece que las nanopartículas de Au poseen cierta acidez de Lewis incluso bajo condiciones de hidrogenación, y, por ejemplo, está descrito que son capaces de activar iminas en reacciones de hidroalquilación.<sup>48</sup> Por tanto, se podría concluir que el papel de las nanopartículas de Au es activar la imina **12**.

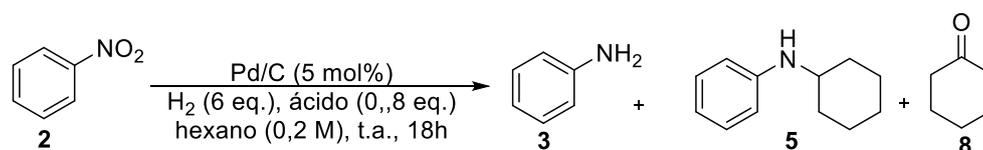


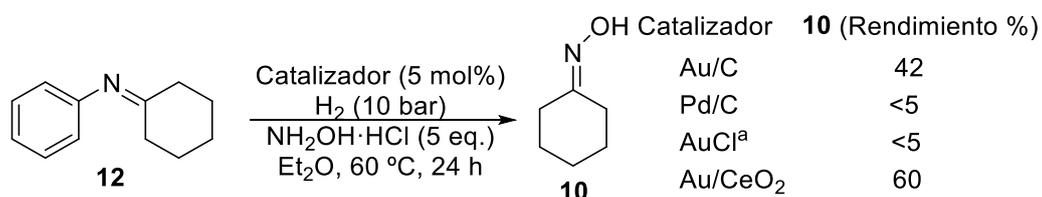
Tabla 13. Experimentos con distintos ácidos Brönsted.

Entrada	Ácido	pK <sub>a</sub>	3 (%)	5 (%)	8 (%)
1	AcOH	4,76	11	84	5
2	p-TsOH	-2,8	38	61	1
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-4,0	42	55	3
4	HCl	-8,0	51	48	1

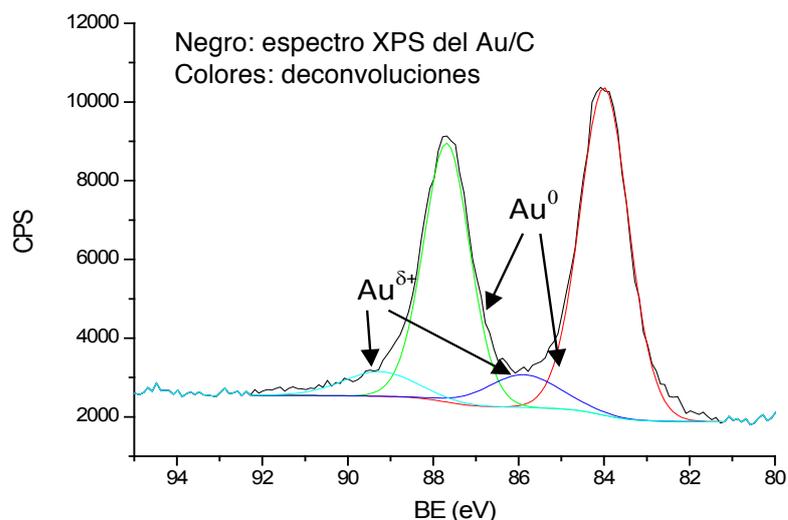
Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

Sin embargo, la formación de la imina sobre Pd soportado haría imposible que la activación por ácido de Lewis tenga lugar en sitios de Au separados, en otro sólido. Así, se estudió cuál de los catalizadores, Pd u Au, podía tener movimiento libre en la reacción, es decir, solubilizarse en la misma, para favorecer la formación de la oxima. Con este fin la reacción se llevó a cabo con cantidades catalíticas de cloruro de Pd (II), cloruro de Au (I), nanopartículas solubles de Pd y nanopartículas de Au (Figura 14), y ninguno de ellos mejoró la formación de oxima de ciclohexanona **10** respecto a la anterior.<sup>49</sup> Teniendo en cuenta que los resultados con Au-CeO<sub>2</sub> son similares a Au/C, CeO<sub>2</sub> y que el Au/CeO<sub>2</sub> contiene clústeres subnanométricos de Au capaces de lixiviar<sup>49c</sup> que han mostrado recientemente una

gran actividad catalítica para reacciones de hidratación,<sup>50</sup> y puesto que las nanopartículas de Au no son activas, parece razonable pensar que los clústeres de Au son los responsables de la hidrólisis de las iminas a ciclohexanona **8**. El análisis por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS en sus siglas en inglés) del Au/C confirma la presencia de ~10% de especies de Au catiónicas en el sólido, como ocurre en el Au/CeO<sub>2</sub> (Figura 15).



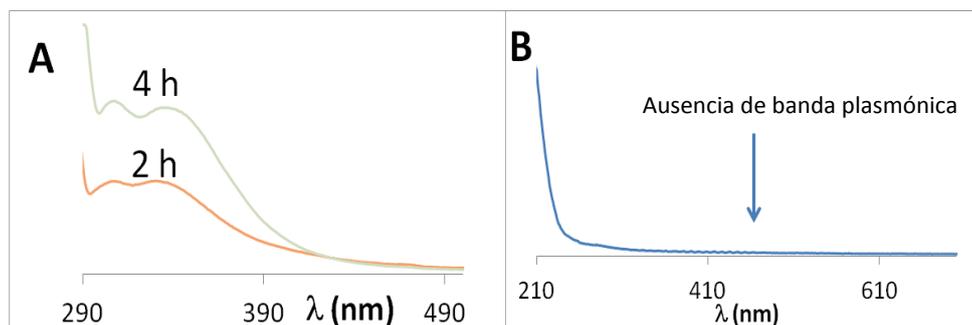
**Figura 14. Hidrólisis de *N*-ciclohexilidenanilina **12** bajo condiciones hidrogenantes con diferentes catalizadores. Rendimientos corregidos con los blancos experimentales. <sup>a</sup> Resultados similares para el PdCl<sub>2</sub>, nanopartículas solubles de Pd y Au.**



**Figura 15. XPS del Au/C.**

#### 4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzono con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

Para confirmar la presencia de clústeres de Au en la mezcla de reacción, se llevaron a cabo medidas de fluorescencia “in-situ”, tras la filtración de los sólidos de Au/C y Pd/C. De acuerdo con la teoría de Jellium, los clústeres deben presentar claras bandas de fluorescencia que, en función de su longitud de onda, permitirían estimar el tamaño del clúster.<sup>50</sup> Puesto que está descrito que los otros cromóforos presentes en el medio de reacción como el nitrobenzono **2**, la anilina **3** protonada y la oxima de ciclohexanona **10** no producen bandas de emisión bajo condiciones ácidas (confirmados con experimentos independientes), se podría aceptar que las bandas de emisión mostradas en la Figura 16 A corresponden a pequeños clústeres de Au, con una longitud de onda que correspondería a 3-4 átomos. La espectroscopía de ultravioleta-visible (UV-Vis) muestra la ausencia completa de la banda correspondiente al plasmón nanopartículas de Au (~550 nm, Figura 16B).



**Figura 16. A) Medidas de fluorescencia para la mezcla de reacción de la formación de oxima de ciclohexanona **10**, catalizadas por Au/C y Pd/C, B) Espectro correspondiente de UV-vis a las 2 h de reacción.**

Medidas de dispersión de luz dinámica (DLS en sus siglas en inglés) combinada con medidas de potencial zeta (Figura 17) revelan que existen partículas subnanométricas cargadas positivamente presentes en la disolución. Con estos resultados, se puede concluir que clústeres de oro subnanométricos lixiviados del Au/C durante la reacción son responsables de la hidrólisis final de las iminas correspondientes a oxima de ciclohexanona **10**.

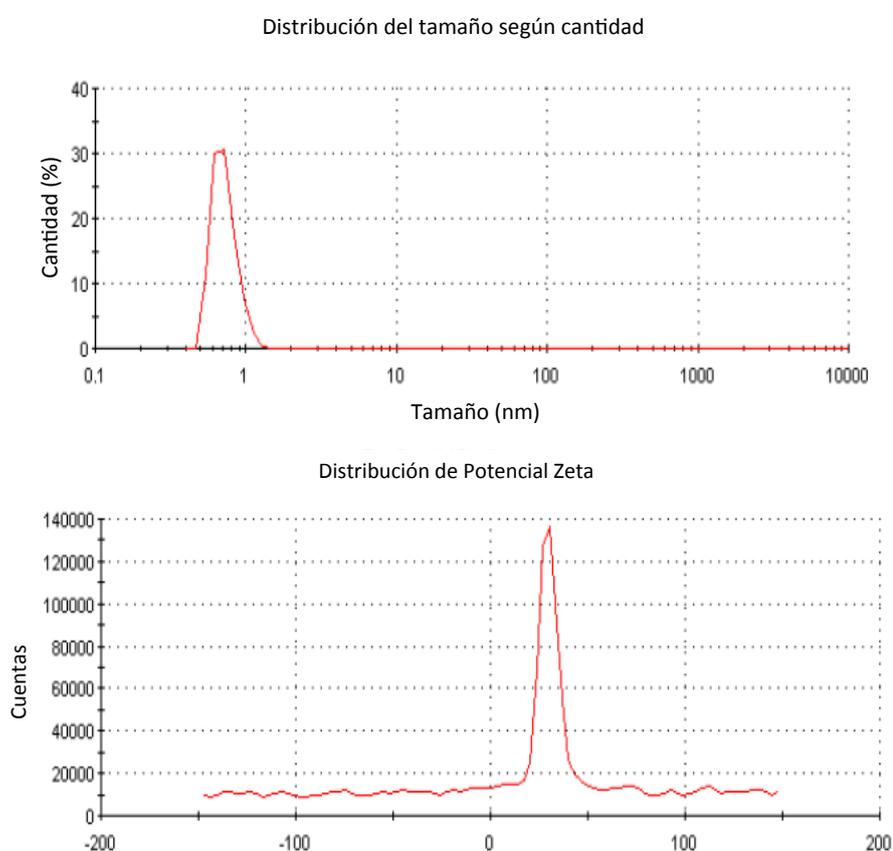


Figura 17. Medida del tamaño de partícula y potencial Z en el medio de reacción.

#### 4. Obtención de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzeno con un catalizador comercial de Paladio sobre carbón activo y un ácido de Lewis

---

##### 4.3. Conclusiones

La síntesis de oxima de ciclohexanona a partir de nitrobenzeno en presencia de H<sub>2</sub> y con Pd y Au catalíticos sobre carbón de alta superficie, tiene lugar en una reacción en cascada que comprende: 1) Hidrogenación de nitrobenzeno **2** a anilina **3**, 2) hidrogenación de **3** a ciclohexanamina **4**, 3) acoplamiento de **3** y **4** mediante el mecanismo de transferencia de hidrógeno desde la ciclohexilánilina **5**, 4) formación e hidrólisis de la imina correspondiente para generar la ciclohexanona **8** y anilina **3** que es reciclada para un nuevo acoplamiento, y 5) formación de la oxima **10**. Sin embargo, no fue posible reutilizar los catalizadores debido a que, por parte del Au/C, los responsables de la reacción son clústeres de oro subnanométricos lixiviados del Au/C.



# Capítulo 5



## 5. HIDROGENACIÓN DE ANILLOS AROMÁTICOS CON CATALIZADORES DE RUTENIO-PLATINO SOPORTADOS EN CARBÓN ACTIVO

### 5.1. Introducción

#### 5.1.1 Hidrogenación de anillos aromáticos

La hidrogenación catalítica de benceno es el método industrial para la producción de ciclohexano.<sup>51</sup> La hidrogenación de bencenos sustituidos da acceso a intermedios en la fabricación de una gran variedad de compuestos orgánicos, tales como combustibles diesel,<sup>52</sup> productos naturales y compuestos farmacéuticos.<sup>53</sup> En la mayoría de casos, la hidrogenación de anillos aromáticos se lleva a cabo bajo condiciones de temperatura y presión elevadas, con catalizadores heterogéneos de Rh, Pt, Ru, Pd, Co y Ni soportados,<sup>51, 53-54</sup> observándose que la actividad catalítica disminuye en el orden Rh > Ru > Pt > Ni > Pd > Co.<sup>55</sup> La velocidad de formación de los intermedios como ciclohexeno o ciclohexadieno es mayor que la del benceno, en consonancia con los distintos calores de hidrogenación que se representan en la Figura 18.<sup>56</sup>

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

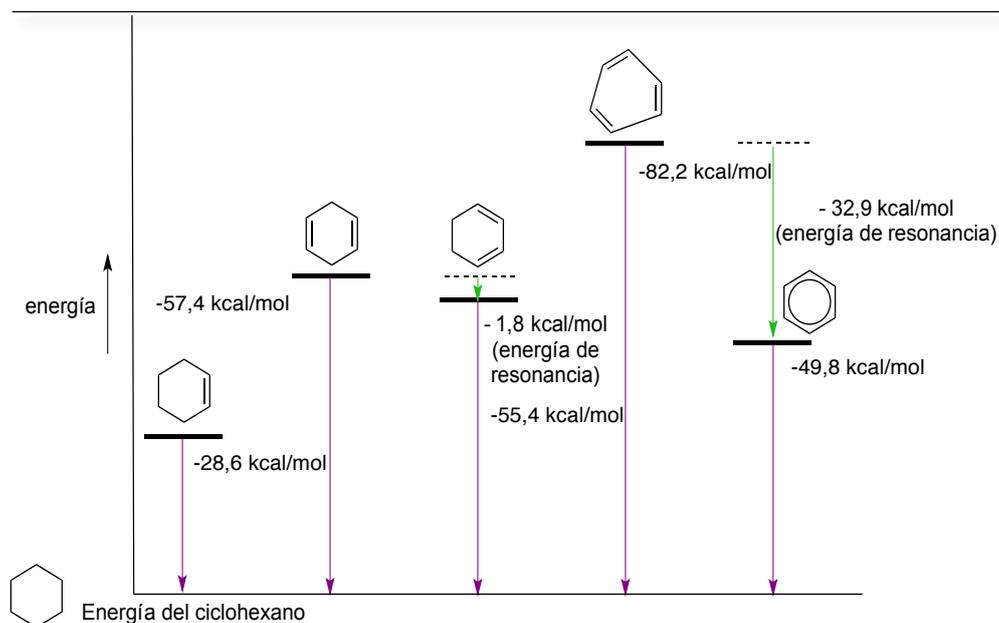


Figura 18. Calor de hidrogenación experimentales del benceno, ciclohexadienos y ciclohexeno, y el teórico de un hipotético ciclohexatrieno.

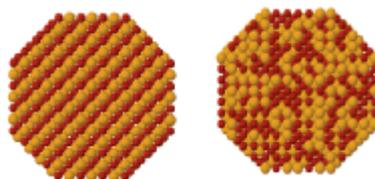
### 5.1.2. Catalizadores bimetálicos

Las propiedades catalíticas de un metal nanoparticulado se pueden mejorar, modificar o suprimir cuando un segundo metal se añade a la nanopartícula, debido a la interacción entre los dos metales.<sup>57</sup> Entender por qué mejoran la selectividad o la actividad en los catalizadores bimetálicos respecto de los catalizadores monometálicos es todavía un reto, a pesar de los progresos realizados en los últimos años. Los diferentes tipos de catalizadores bimetálicos según su morfología se clasifican en:<sup>57b, 58</sup>

5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

---

**Partícula aleada, nanoaleación o mezcla de A-B:** existe un contacto íntimo entre los átomos de A y B,<sup>58a</sup> ordenado o al azar.



**Partícula en partícula:** son partículas de un metal A incluidas dentro de un metal B



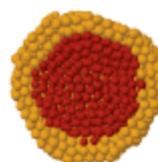
**Partícula sobre partícula:** partículas del metal A están sobre la superficie de una partícula del metal B.



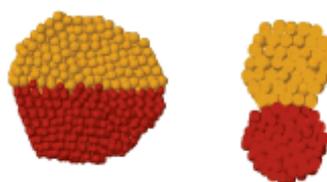
**Partícula agregada:** se trata de una nanopartícula formada por agregación de subpartículas de los metales A y B.



**Núcleo-corteza (Core-shell):** consiste en una cubierta o corteza de átomos B rodeando un corazón o núcleo de átomos A, aunque puede haber una mezcla entre las capas.



**Subclúster segregado:** se fundamenta en subclústeres de A y B, que pueden compartir una interfase o pueden tener un pequeño número de puentes entre átomos A y B.



Dado que el Pt es un metal idóneo para disociar el enlace H-H y que, por otro lado, el Ru es un metal idóneo para activar anillos aromáticos, en el presente capítulo se estudiará la posibilidad de preparar nanoaleaciones de RuPt para aumentar la actividad catalítica en la hidrogenación de compuestos cíclicos. Aunque se han descrito nanoaleaciones de RuPt como catalizadores en reacciones de oxidación,<sup>59</sup> la preparación y aplicación de estas aleaciones en la hidrogenación de anillos aromáticos con nanoaleaciones de RuPt ha sido menos estudiada. En nuestro caso, las nanopartículas de RuPt estarán soportadas en un sólido de alta superficie, preferentemente dador de electrones y poco oxigenado, con el fin de estabilizar estados de oxidación bajos en ambos metales.

## 5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

### 5.2. Resultados y discusión

#### 5.2.1. Preparación de catalizadores

Para preparar las nanoaleaciones de RuPt se utilizó el procedimiento descrito en el esquema 6.<sup>16</sup>



**Esquema 6. Preparación del catalizador de RuPt/C nanoaleado.**

Los catalizadores preparados se caracterizarán por microscopía electrónica de alta resolución observándose un tamaño de nanopartícula medio de 2 nm aproximadamente (Figura 19). Más aún, en el análisis de la distribución de metales por EDX se observa una distribución homogénea del Ru y Pt. La difracción de electrones indica que se ha formado una aleación de Ru y Pt.

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

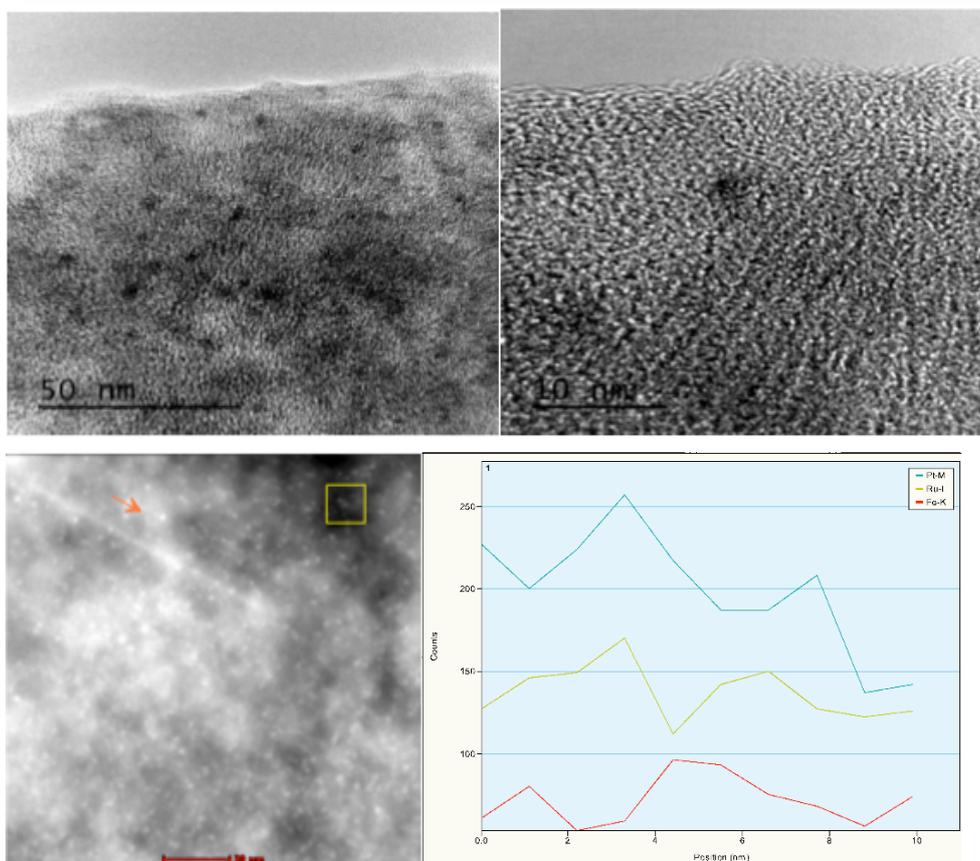
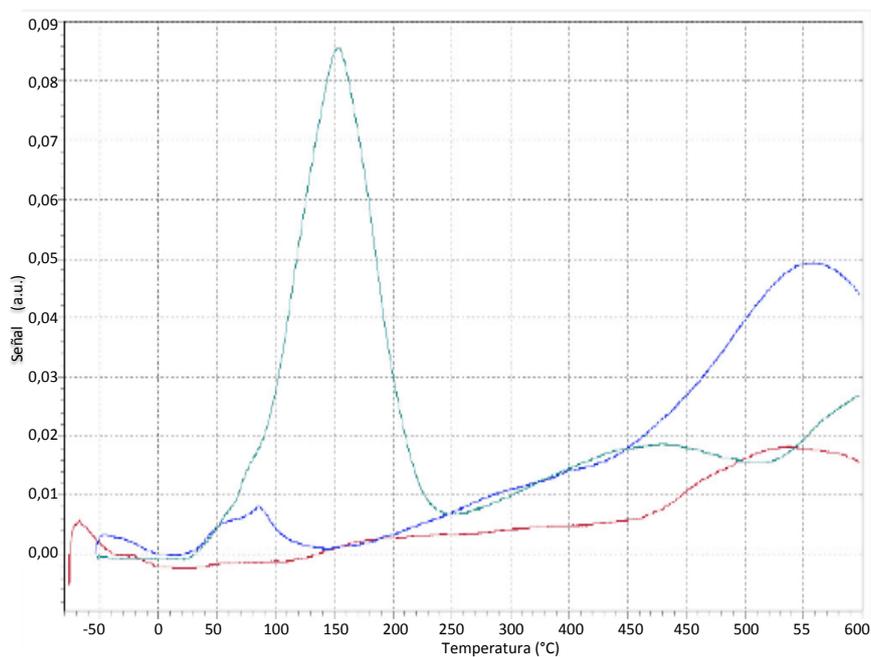


Figura 19. Arriba: análisis por HR-TEM del catalizador de RuPt sobre carbón obtenido, donde se ven nanopartículas de RuPt 1:1 con tamaño 2 nm. Abajo: fotografía tomada por microscopio de transmisión electrónica de alta resolución de la muestra. El área en el recuadro amarillo es la zona barrida para ver la intensidad de los metales según posición. A la derecha se observa el barrido de los metales, coincidiendo los picos de mayor intensidad de Pt (azul) con el de Ru (amarillo); la línea roja representa hierro residual.

La reducción de la muestra previamente oxidada con temperatura programada (TPR) (Figura 20) indica una temperatura de reducción de 150 °C, que es intermedia entre la temperaturas de Pt sobre carbón (aproximadamente a -50 °C) y la del Ru sobre carbón (aproximadamente a 500 °C).

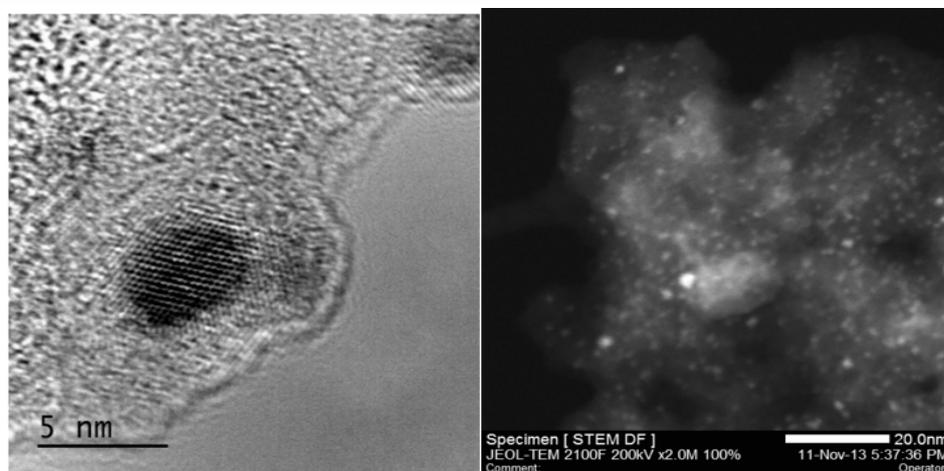
## 5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

Este resultado estaría de acuerdo con la formación de la nanoaleación de RuPt.



**Figura 20. Reducción con temperatura programada. La línea roja es Pt/C, la azul Ru/C y la verde RuPt/C, en la que se ve un pico de mucha intensidad a ~150 °C que correspondería con la nanoaleación.**

La relación Ru/Pt en el catalizador se modificó manteniendo constante la cantidad de Ru y variando la de Pt. El análisis por microscopía electrónica indica una proporción de RuPt 2:1 y 1:3 respectivamente, y un tamaño de nanopartículas de 4 nm, en las dos nuevas muestras preparadas (Figura 21).



**Figura 21.** Análisis por microscopía electrónica de alta resolución del catalizador de RuPt sobre carbón. Izquierda: con proporción RuPt 2:1 donde se ven nanopartículas de RuPt 2:1 de unos 4 nm. Derecha: con proporción de RuPt 1:3 y tamaño de nanopartícula de unos 4 nm.

Así pues, se han preparado tres catalizadores de RuPt nanoaleado soportado sobre carbón activo con relaciones RuPt 1:1, 2:1 y 1:3 y con tamaños de partícula entre 2 y 4 nm.

## 5.2.2. Hidrogenaciones de anillos aromáticos con RuPt/C

### 5.2.2.1. Hidrogenación de acetofenona

En primer lugar, se planteó la reducción de acetofenona para comprobar la eficacia de esta nanoaleación. La Tabla 14 muestra los resultados cinéticos obtenidos con las distintas nanoaleaciones de RuPt soportadas sobre carbón activo para la hidrogenación de acetofenona, que se comparan con los correspondientes catalizadores de Ru/C y Pt/C, mostrando que las nanoaleaciones de RuPt/C son más activas que los catalizadores de Ru/C y Pt/C para la hidrogenación de acetofenona.

5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

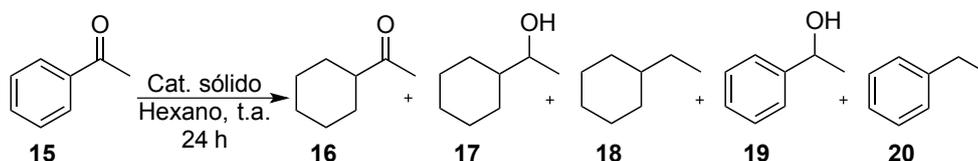


Tabla 14. TOF de los catalizadores utilizados en la reducción de acetofenona.

Catalizador	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
Ru/C	25	125
Pt/C	980	3062
RuPt 2:1	2367	3867
RuPt 1:3	2600	8667
RuPt 1:1	3333	6802

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. <sup>a</sup> TOF calculado respecto de la cantidad total de metal en reacción. <sup>b</sup> TOF calculado respecto de los átomos superficiales, con acceso a los reactivos. <sup>c</sup> 5 mol% de metal total en reacción.

Nótese que la actividad (“Turnover Frequency”, TOF) se ha calculado dividiendo la velocidad inicial por el número de átomos de metal total, así como por átomos metálicos superficiales. Los resultados de la Tabla 14 claramente indican que la actividad de los catalizadores de RuPt/C es más de dos veces superior que la que se obtendría considerando el simple efecto sumatorio de los catalizadores por separado.

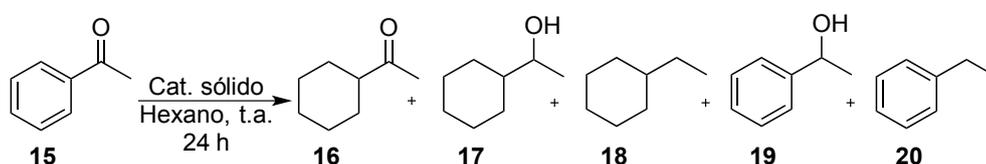


Tabla 15. Hidrogenación de acetofenona con distintos catalizadores basados en Ru y Pt sobre carbón.

Nº	Cat. (mol%)	t (h)	Productos					Conv. (%)
			16	17	18	19	20	
1	RuPt/C 1:1 (1)	24	0,5	60	39,5	-	-	100
2	RuPt/C 1:1 (0,25)	24	6	38	5	45	6	100
3	RuPt/C 1:1 (0,1)	24	2	3	-	17	-	22

N°	Cat. (mol%)	t (h)	Productos					Conv. (%)
			16	17	18	19	20	
4	Ru/C (1)	24	6	94	-	-	-	100
5	Pt/C (1)	24	15	33	5	39	8	100

Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

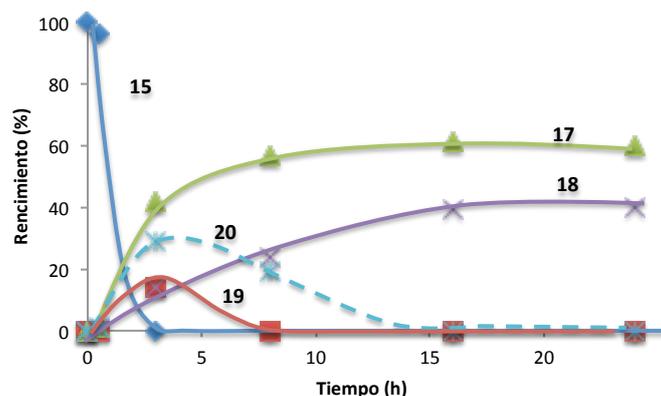


Figura 22. Cinética de reducción de acetofenona con RuPt nanoaleado sobre carbón, 1 mol%.

La distribución de productos obtenida con el catalizador RuPt/C, Ru/C y Pt/C, así como la evolución de cada producto con el tiempo de reacción con el catalizador RuPt/C 1:1 se muestran en la Tabla 15 y la Figura 22, respectivamente. Los productos de reacción principales con los catalizadores RuPt/C son ciclohexiletanol **17** y etilciclohexano **18**. Como se puede observar, a medida que disminuimos la cantidad de catalizador, disminuye la capacidad reductora del mismo, cambiando la selectividad hacia el producto **19** (entrada 2) o disminuyendo, incluso, la conversión (entrada 3).

#### 5.2.2.2. Hidrogenación de ácido vinilbenzoico

## 5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

Vista la eficacia de los catalizadores de RuPt sobre carbón para reducir anillos aromáticos, se trató de reducir el ácido vinilbenzoico, ya que sería muy interesante encontrar un sistema que consiguiera reducir todo el ácido vinilbenzoico y estudiar la posibilidad de maximizar productos de reacción con diferente grado de reducción.

En la Figura 23 se puede observar que es posible hidrogenar selectivamente el anillo aromático y el doble enlace del ácido vinilbenzoico. En primer lugar se produce la hidrogenación del doble enlace, y a continuación la del anillo aromático. Sin embargo, dejando la reacción a mayor temperatura y tiempo, no obtenemos una reducción completa del ácido.

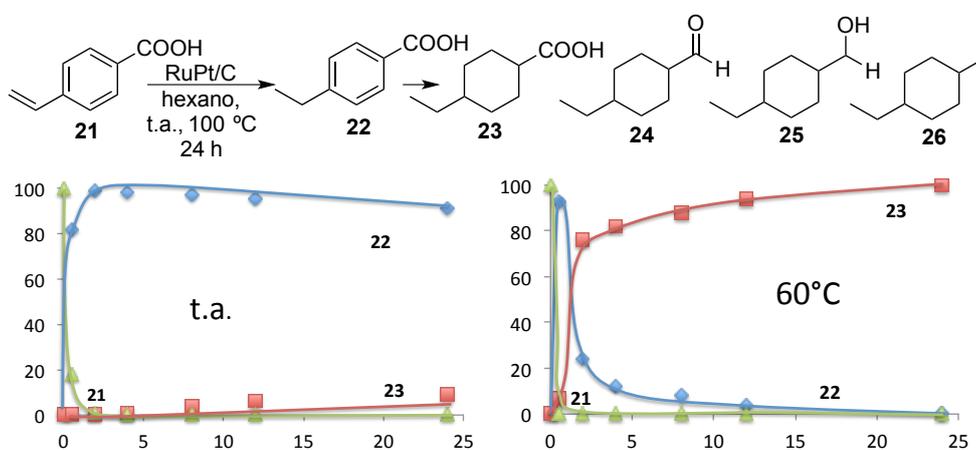
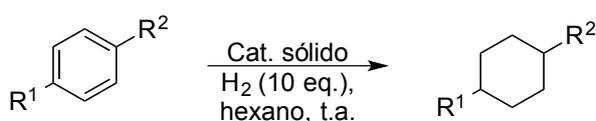


Figura 23. Reducción del ácido vinilbenzoico con el catalizador de RuPt/C (1:1) (5 mol%) a distintas temperaturas.

### 5.2.2.3. Hidrogenación de anillos bencénicos con distintos sustituyentes

Una vez comprobada la capacidad hidrogenante de los catalizadores de RuPt/C para la reducción de la acetofenona y ácido vinilbenzoico, se estudió la hidrogenación de otras moléculas aromáticas con distintos grupos funcionales. Así, se comparó la reducción de anisol **27**, butilbenceno **28** y trifluorometilestireno **29**, obteniéndose los resultados presentados en la Tabla 16.



- 27:** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = H                      **30:** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = H  
**28:** R<sup>1</sup> = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = H                      **31:** R<sup>1</sup> = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = H  
**29:** R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = CHCH<sub>2</sub>                      **32:** R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>    R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Tabla 16. Hidrogenación de derivados bencénicos con los distintos catalizadores de RuPt/C.

Reactivo	Catalizador	V <sub>0</sub>	TOF	Rto. (%)
<b>27</b>	Pt/C <sup>a</sup>	0,01	6,8	6,8
<b>27</b>	RuPt/C 1:1 <sup>a</sup>	0,03	57,4	57,4
<b>27</b>	RuPt/C 2:1 <sup>a</sup>	0,06	71,3	71,3
<b>27</b>	RuPt/C 1:3 <sup>a</sup>	0,01	6,9	6,9
<b>27</b>	Pt/C + Ru/C <sup>a</sup>	0,36	7,8	5
<b>28</b>	Pt/C <sup>a</sup>	0,01	2,9	2,9
<b>28</b>	RuPt/C 1:1 <sup>a</sup>	0,02	13,3	13,3
<b>28</b>	RuPt/C 2:1 <sup>a</sup>	0,002	9,2	9,2
<b>28</b>	RuPt/C 1:3 <sup>a</sup>	0,01	25,2	25,2
<b>28</b>	Pt/C + Ru/C <sup>a</sup>	0,009	2,61	2,7
<b>29</b>	Pt/C <sup>b</sup>	0,01	6,7	21
<b>29</b>	RuPt/C 1:1 <sup>b</sup>	0,1	5,0	100
<b>29</b>	RuPt/C 2:1 <sup>b</sup>	0,12	5,2	100
<b>29</b>	RuPt/C 1:3 <sup>b</sup>	1,5	50	100
<b>29</b>	Pt/C + Ru/C <sup>b</sup>	0,01	6,8	27

## 5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

---

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. <sup>a</sup> 1 mol%. <sup>b</sup> 5 mol%.

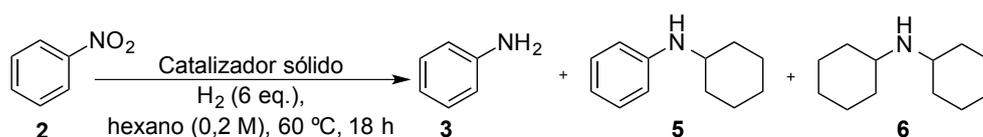
Tanto el rendimiento final, como los TOF y TON obtenidos durante la hidrogenación de las tres moléculas anteriormente descritas son mayores cuando se utiliza como catalizador nanoaleaciones de RuPt que cuando el catalizador es el Pt/C, el Ru/C o una mezcla física de ambos. Así, para la reducción del anisol **27**, el RuPt 2:1 fue el catalizador con mejores resultados tanto de rendimiento final como de TOF, mientras que en el caso del butilbenceno **31**, el catalizador con el que mejores resultados se obtuvieron fue con el de RuPt 1:3.

### 5.2.3. Reacciones en cascada catalizadas con RuPt/C

#### 5.2.3.1. Hidrogenación de nitrobenceno seguida de acoplamiento de aminas

El Ru se usa en la industria como catalizador para la reducción de grupos nitro, anillos aromáticos, y además para reacciones de transferencia de hidrógeno (hydrogen borrowing) entre aminas.<sup>32b, 33, 60</sup> Sobre esta base, se estudió la posibilidad de utilizar el Ru/C como posible catalizador para la formación de dicitclohexilamina **6** a partir de nitrobenceno, al igual que se realizó en el capítulo 3. La actividad observada fue muy baja (Tabla 17, entrada 1). En el caso del Pt/C, pese a ser el Pt un metal más activo que el Ru para la activación de hidrógeno, también mostró baja actividad (entradas 2-3). Por el contrario, se observó que con el catalizador basado en la nanoaleación de Ru y Pt se consigue un aumento tanto de la actividad como de la selectividad a ciclohexanamina **4** (entradas 4-9). Los catalizadores con un menor contenido en metales produjeron rendimientos mo-

derados con un ligero exceso de producto **6** (diciclohexilamina) respecto al producto **5** (ciclohexilnilina) (entradas 4-5). Por otra parte, los catalizadores de RuPt/C con mayor contenido metálico dieron conversiones y selectividades a la diciclohexilamina de alrededor del 90% (entradas 6-7), al 2-10 mol%, a temperaturas de reacción de 60 °C (entradas 7-9).



**Tabla 17. Obtención de diciclohexilamina **6** mediante hidrogenación y acoplamiento de nitrobenzono con catalizador de RuPt/C.**

Ent.	Cat. (mol%)	T (°C)	Conv. (%)	<b>3</b> (%)	<b>5</b> (%)	<b>6</b> (%)	Selec. <sup>a</sup> a <b>6</b> (%)
1	Ru (0,1)/C (1)	60	(s)	95	-	-	-
2	Pt/C (1)	r.t.	100	86	8	6	43
3	Pt (0,1)/C (1)	60	100	92	8		
4	RuPt (0,1:0,1)/C (1)	60	99	41	26	33	56
5	RuPt (0,1:0,1)/C (5)	60	100	67	8	25	76
6	RuPt (1:1)/C (1)	60	100	49	36	15	29
7	<b>RuPt (1:1)/C (10)</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	-	<b>6</b>	<b>94</b>	<b>94</b>
8	RuPt (1:1)/C (1)	r.t.	100	92	1	7	87
9	RuPt (1:1)/C (0,1)	r.t.	100	100	-	-	-

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. <sup>a</sup> Selectividad del acoplamiento para la obtención de diciclohexilamina **6**.

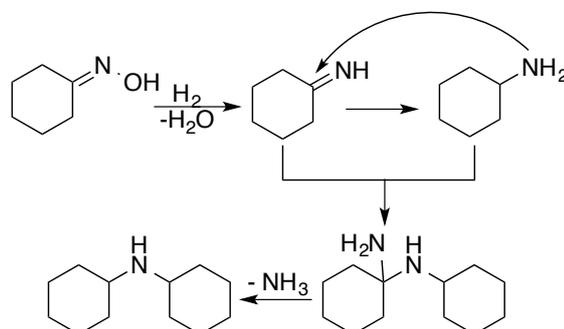
Estos resultados indican que los catalizadores de RuPt/C son menos activos y selectivos que los basados en Pd/C para la formación de las aminas secundarias **5** y **6**, tal y como se puede observar si comparamos estos resultados con los obtenidos en la figura 4.

### 5.2.3.2. Acoplamiento de oximas

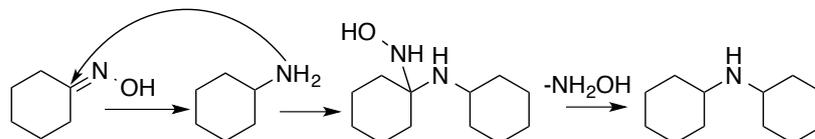
5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

Al tratar de reproducir con RuPt/C la reacción de obtención de oxima de ciclohexanona vista en el capítulo 4, se observó la formación de nuevo de la amina secundaria correspondiente, la diciclohexilamina **6**, siguiendo probablemente alguno de los dos mecanismos propuestos en la Figura 24. El mecanismo A) consistiría en que la oxima se reduzca a la imina correspondiente y ésta a la amina, que atacaría a la imina remanente para obtener la diciclohexilamina **6**. El mecanismo B) implica el ataque directo de la ciclohexilamina a la oxima.

A)



B)



**Figura 24. Mecanismos propuestos para la obtención de diciclohexilamina **6** mediante el acoplamiento de oxima de ciclohexanona **10**.**

En nuestro caso, cuando se hace reaccionar la oxima de ciclohexanona **10** a 60 °C en éter en presencia de los distintos catalizadores de RuPt se obtienen rendimientos  $\geq 89\%$  (Tabla 18).

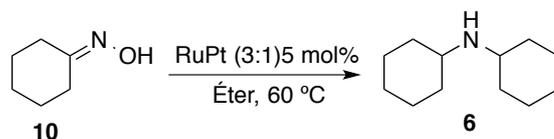


Tabla 18. Rendimiento y TOF para el acoplamiento de oximas con distintos catalizadores.

Catalizador	Rendimiento (%)	TOF (h <sup>-1</sup> )
Ru/C	37	535
Pt/C	67	2353
RuPt/C 1:1	92	4898
RuPt/C 2:1	94	8853
RuPt/C 1:3	89	15200

Rendimientos en base a resultados por CG en moles. TOF respecto los átomos superficiales.

Con los catalizadores de RuPt/C, y más específicamente con el Ru:Pt 1:1 no se observó lixiviado de especies activas durante la reacción. Esto se comprobó tras efectuar el test de filtración en caliente, mostrando los resultados obtenidos en la Figura 25. A pesar de todo, al reutilizar el catalizador cuatro veces, se observó una disminución de la actividad probablemente debida a la adsorción de productos en la superficie (Figura 26).

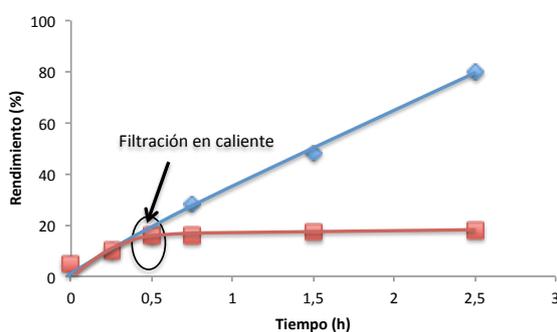
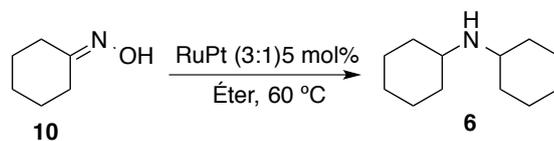


Figura 25. Filtración en caliente del catalizador de RuPt 3:1 en la reacción de acoplamiento de oxima de ciclohexanona para obtener dicitclohexilamina.

5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo



Reutilización del catalizador

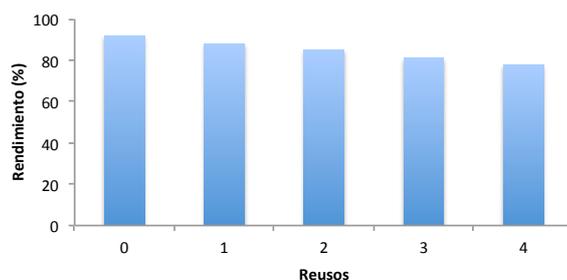


Figura 26. Reutilización del catalizador de RuPt/C (3:1).

Dado que el acoplamiento de las oximas está catalizado por los catalizadores de Ru:Pt, y que estas oximas se pueden obtener fácilmente a partir de la reacción de aldehídos y cetonas con hidroxilamina, se planteó la posibilidad de llevar a cabo una reacción en cascada a partir de aldehídos o cetonas más hidroxilamina para obtener diciclohexilamina. Los resultados presentados en la Tabla 19 muestran que, en efecto, es posible obtener de esta manera aminas secundarias aunque los rendimientos van de bajos a elevados, dependiendo de los reactivos.

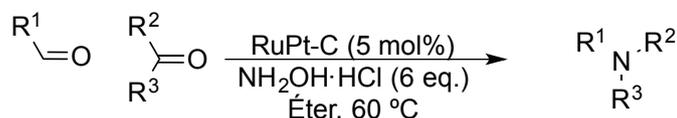
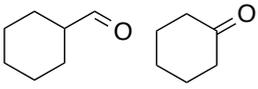
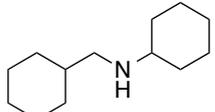
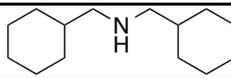
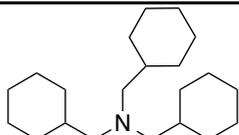
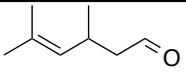
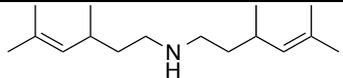
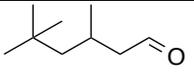
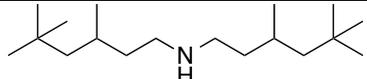


Tabla 19. Distintos productos obtenidos mediante el acoplamiento de cetonas a través de la obtención en “one-pot” de la correspondiente oxima.

Reactivo (s)	Producto	Rto. (%)
		95

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

Reactivo (s)	Producto	Rto. (%)
		34
		47
		18
		35
		97

Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

Siguiendo el razonamiento anterior, deberá ser también posible el acoplamiento de aminas tras la hidrogenación in-situ de oximas y nitrilos, obteniéndose las aminas secundarias correspondientes. En efecto, los resultados de la Tabla 20 indican que la reacción es posible y el rendimiento obtenido depende de la naturaleza del nitrilo reaccionado.

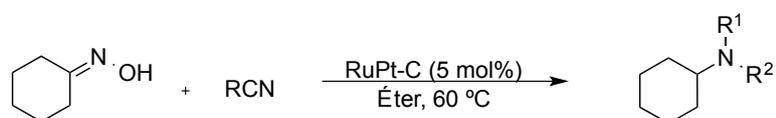
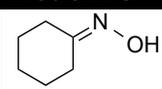
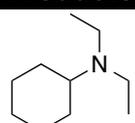
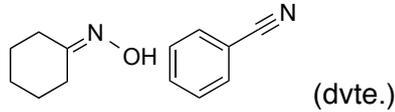
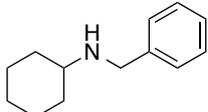
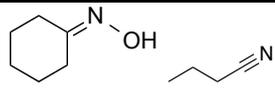
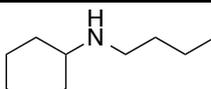
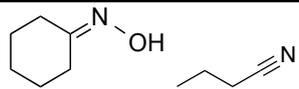
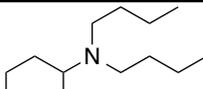
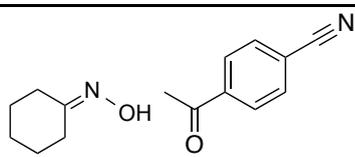
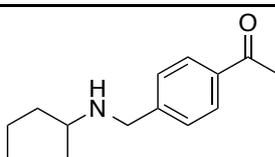
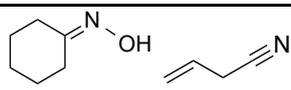
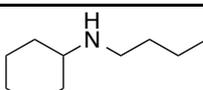
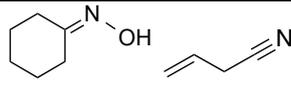
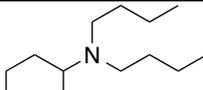


Tabla 20. Productos sintetizados mediante el acoplamiento de oximas y nitrilos catalizada por RuPt/C.

Reactivo	Producto	Rto. (%)
 $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ (Dvte.)		70

5. Hidrogenación de anillos aromáticos con catalizadores de rutenio-platino nanoaleados y soportados en carbón activo

Reactivo	Producto	Rto. (%)
 Cyclohexanone oxime + 4-cyanobenzonitrile (dvte.)	 N-benzylcyclohexanamine	99
 Cyclohexanone oxime + propyl nitrile	 N-propylcyclohexanamine	53
 Cyclohexanone oxime + propyl nitrile	 N,N-dipropylcyclohexanamine	45
 Cyclohexanone oxime + 4-cyanoacetophenone	 N-(4-acetylphenyl)cyclohexanamine	73
 Cyclohexanone oxime + prop-2-yn-1-ol	 N-propylcyclohexanamine	39
 Cyclohexanone oxime + prop-2-yn-1-ol	 N,N-dipropylcyclohexanamine	59

Rendimientos en base a resultados por CG en moles.

### 5.3. Conclusiones

De los resultados presentados en el presente capítulo se puede concluir que los catalizadores formados por una aleación de RuPt sobre carbón son más activos que los correspondientes de Ru y Pt para hidrogenación de anillos aromáticos. Este resultado se puede explicar por una acción combinada donde el Ru adsorbería preferentemente las moléculas aromáticas y el Pt disociaría el H<sub>2</sub>.

# Capítulo 6



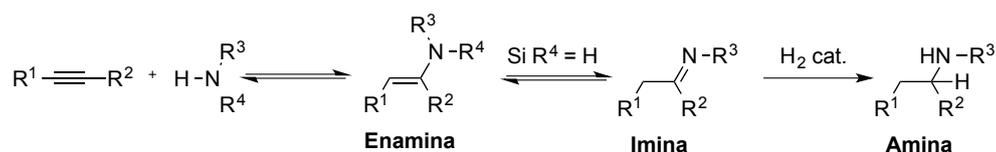
## 6. HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR PtCl<sub>2</sub>: BÚSQUEDA DE LA ESPECIE ACTIVA

### 6.1 Introducción

#### 6.1.1 Hidroaminación de alquinos.

La adición de aminas (hidroaminación) a alquinos es un procedimiento eficaz para la formación de enlaces C-N, de gran importancia en Química Fina.<sup>61</sup> El Esquema 7 muestra cómo la reacción de hidroaminación de alquinos da lugar a la formación de iminas y enaminas que pueden ser reducidas, posteriormente, obteniéndose las aminas correspondientes.

A pesar de que la adición de aminas a enlaces C-C insaturados está favorecida termodinámicamente (por ejemplo, la adición de NH<sub>3</sub> a H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> es una reacción exotérmica<sup>62</sup> cuya energía libre se estima en ΔG ~ -17 kJ/mol), existe una elevada barrera de activación ocasionada por la repulsión electrónica entre el par de electrones del nitrógeno y la nube electrónica del triple enlace.<sup>63</sup> Los catalizadores metálicos pueden disminuir la energía de activación del proceso<sup>64</sup> y las sales de metales preciosos como PtCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, AuCl y RhCl<sub>3</sub> son catalizadores activos y selectivos para la hidroaminación de alquinos,<sup>65</sup> siendo esta reacción más fácil que cuando se lleva a cabo con alquenos debido a factores externos y de repulsión electrónica.<sup>66</sup>



**Esquema 7. Reacción de hidroaminación de alquinos y posterior hidrogenación a aminas.**

### 6.1.2. Insolubilidad de los cloruros de metales preciosos

Las sales cloradas de los metales preciosos se preparan directamente a partir del metal y ácido clorhídrico.<sup>63, 65a, 65d, 67</sup> En un procedimiento típico para la hidroaminación de alquinos, se usa una cantidad de sal metálica respecto al reactivo limitante de entre 0,5 a 5 mol%, y un disolvente orgánico apolar (normalmente tolueno, diclorometano o THF).<sup>67g, 67i, 68</sup> Durante la reacción se observa que la sal metálica permanece en el fondo del matraz sin disolverse, aparentemente inalterada, independientemente de la naturaleza del sustrato o del disolvente empleado. Cuando avanza la reacción, el sólido puede cambiar pero, en general, una parte significativa del metal permanece sin disolverse. Este hecho es común para todos los cloruros de metales preciosos descritos y plantea la duda de si estos cloruros metálicos actúan como catalizadores homogéneos o heterogéneos. Este aspecto no es trivial si se considera el elevado precio y toxicidad de dichos metales,<sup>69</sup> y también puede revelar información sobre la naturaleza de la verdadera especie catalítica y el mecanismo de reacción.

A continuación, se demostrará que la parte catalíticamente activa del PtCl<sub>2</sub> en la reacción de hidroaminación de alquinos es una fracción minoritaria solubilizada del metal, que corresponde a, aproximadamente, un 30% del metal añadido originariamente, siendo el resto del cloruro metálico catalíticamente inactivo en los casos estudiados.

## 6.2. Resultados y discusión

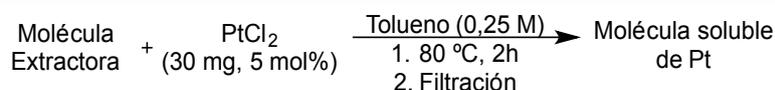
### 6.2.1. La insolubilidad del cloruro de platino en disoluciones de tolueno.

En la Figura 27 se muestra la solubilidad del PtCl<sub>2</sub> en disoluciones de diferentes moléculas en tolueno (0,25 M, 5 mol% de Pt), en presencia de moléculas con distintos grupos funcionales representativos en química orgánica y tras dos horas en agitación a 80 °C. La cantidad de Pt disuelta se obtuvo siguiendo dos procedimientos distintos:

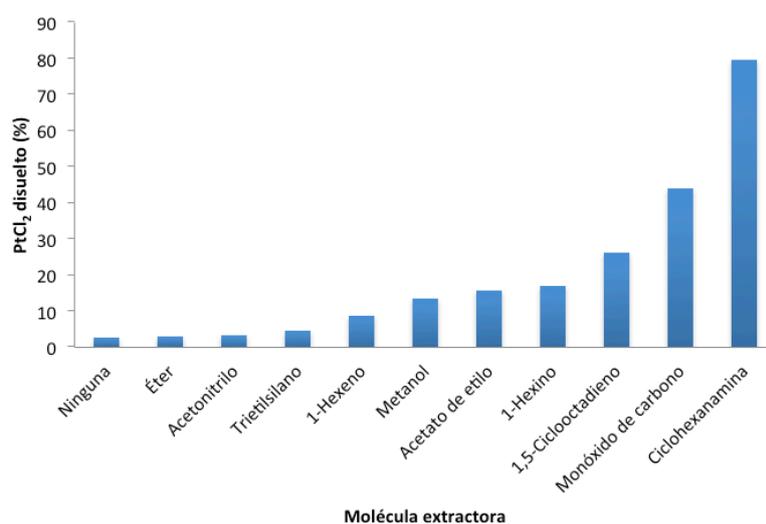
1) Espectroscopía de Emisión Atómica por Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-AES en sus siglas en inglés) tanto de la disolución, como de la fracción insoluble, que se disgregó con una mezcla de ácidos fluorhídrico, nítrico y clorhídrico.

2) Método gravimétrico: pesada del PtCl<sub>2</sub> no disuelto tras el filtrado, y también del que ha pasado a la disolución tras retirar los compuestos volátiles con vacío y los no volátiles por lavado con *n*-hexano.

Los resultados obtenidos mediante estos dos métodos coinciden con un error menor del 5%. La cantidad de Pt disuelto en tolueno es <20% en presencia de las moléculas con las funcionalidades aromática, éter, nitrilo, silano, alqueno, alcohol, acetato y alquino estudiadas (Figura 27). El resto de PtCl<sub>2</sub> insoluble permanece en el fondo del matraz, siendo posible separarlo por simple decantación. Solamente el monóxido de carbono, el 1,5-ciclooctadieno (COD, un ligando bisalqueno conocido por ser un fuerte quelante), y una alquilamina primaria extraen cantidades significativas de Pt.



### Solubilidad del PtCl<sub>2</sub> con distintas moléculas



**Figura 27. Porcentaje de PtCl<sub>2</sub> disuelto en tolueno con distintos solutos. Media de tres experimentos. Error estimado <5%.**

Aunque en la Figura 27 se muestran los resultados para un tiempo de contacto de 2 h, se obtienen resultados casi idénticos para tiempos de disolución de tan sólo 3 minutos. La Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN <sup>1</sup>H) del residuo de Pt extraído tras la evaporación de los sustratos, muestra la presencia de las moléculas extraídas, sugiriendo que el Pt extraído forma una especie de complejo Pt-sustrato con interacciones débiles, en el caso de los complejos conocidos PtCl<sub>2</sub>(COD) y PtCl<sub>2</sub>(R-NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. En la Figura 28 se muestra el espectro de RMN para el caso concreto del ciclooctadieno.

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa

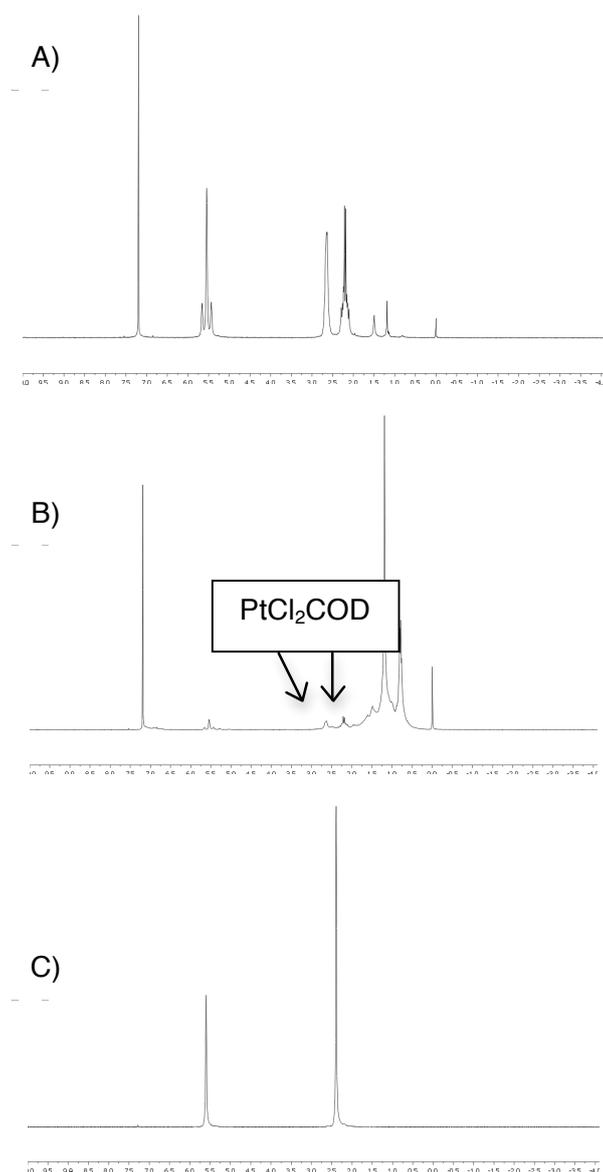
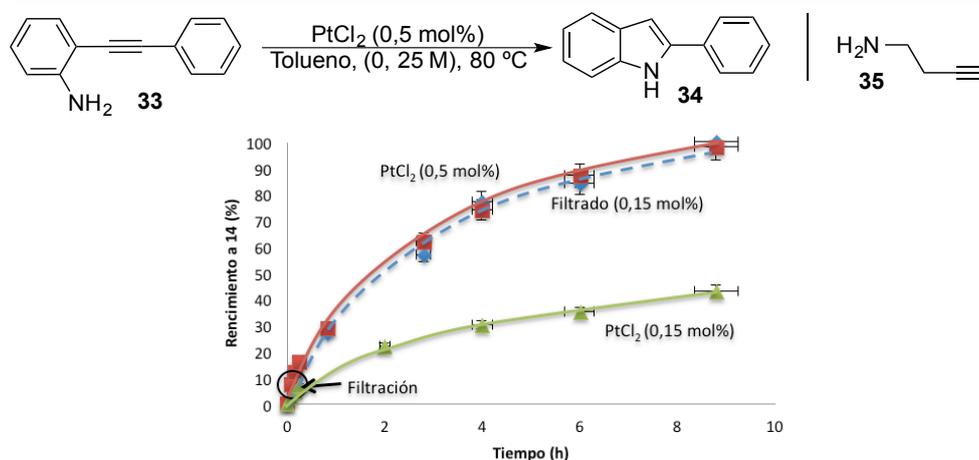


Figura 28. Espectro  $^1\text{H}$  RMN de: A)  $\text{PtCl}_2\text{COD}$ , B)  $\text{PtCl}_2$  solubilizado con COD, C) COD.

6.2.2 El PtCl<sub>2</sub> disuelto es la especie catalíticamente activa para las hidroadiciones a alquinos.

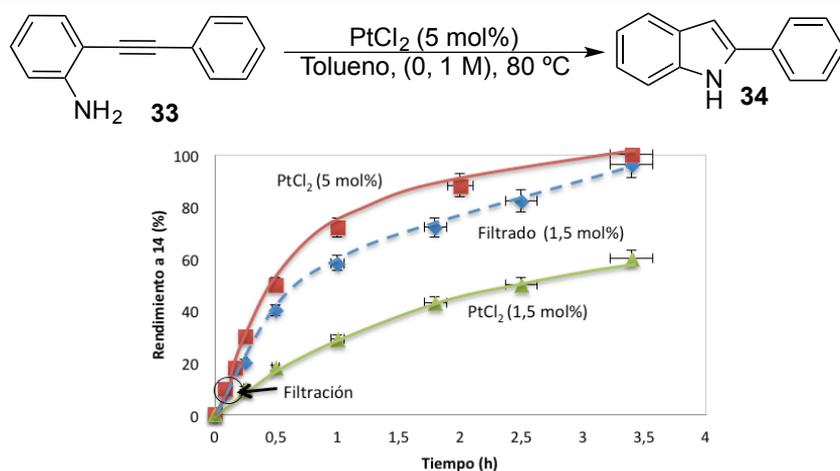
Cuando se llevó a cabo la hidroaminación intramolecular de *o*-fenilacetilenilina bajo las condiciones descritas<sup>671</sup> (0,5 mol% de PtCl<sub>2</sub> en tolueno a 80 °C) se observó que la mayoría del sólido marrón correspondiente al PtCl<sub>2</sub>, inicialmente añadido, permanecía inalterado en el fondo del matraz durante la reacción, y tras dejar la mezcla de reacción 3 minutos (2% de conversión) y posteriormente filtrar, la hidroaminación sucede con la misma velocidad inicial, rendimiento final y selectividad hacia el producto ciclado, tal y como se observa en la Figura 29 al seguir la reacción por cromatografía gaseosa (CG). El análisis de la disolución por ICP-AES mostró que el 30% del Pt inicial es lixiviado a la disolución durante los 3 primeros minutos de reacción, y el método gravimétrico con la alquilamina volátil **35** como producto de partida confirmó este valor, que correspondería a un 0,15 mol% respecto del reactivo.

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa



**Figura 29. Cinética para la hidroaminación del o-fenilacetilenanilina catalizada por el  $\text{PtCl}_2$  bajo las condiciones de reacción indicadas. Cada punto es una media de tres medidas diferentes. Las barras representan un error estimado del 5%.**

Existe la posibilidad de que el 30% del Pt disuelto durante la reacción corresponda al valor de saturación del  $\text{PtCl}_2$  en el disolvente, lo cual se confirmaría si un 0,15 mol% de  $\text{PtCl}_2$  (30% del 0,5 mol% inicial) se disolviese por completo bajo las condiciones de reacción y catalizase de forma similar. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción con un 0,15 mol% de  $\text{PtCl}_2$ , el  $\text{PtCl}_2$  sólido siguió sin disolverse en el fondo del matraz, y la velocidad inicial y el rendimiento final observados son, exactamente, un tercio respecto al obtenido con 0,5 mol% de  $\text{PtCl}_2$ . El uso de mayores cantidades de  $\text{PtCl}_2$  (1,5 y 5 mol%) confirmó que la actividad catalítica viene, casi exclusivamente, de un tercio del Pt inicial, el cual es disgregado a la disolución durante los tres primeros minutos de la reacción (Figura 30).



**Figura 30.** Cinética para la hidroaminación intramolecular de *o*-fenilacetilenanilina **33** catalizada por PtCl<sub>2</sub> (5 mol%) bajo las condiciones indicadas. Cada punto es una media de dos reacciones, las barras representan un error estimado de  $\pm 5\%$ .

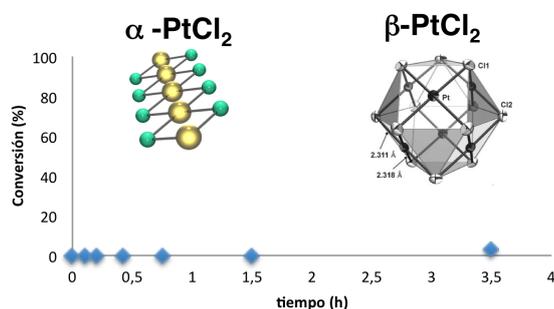
En la Figura 30 se puede observar, además, que cuando se usa 5 mol% de PtCl<sub>2</sub> y se filtra el sólido tras tres minutos de reacción (conversión del 7%), la actividad del filtrado es prácticamente igual que la mezcla con la sal sólida. Análisis por ICP-AES y por gravimetría confirmaron que, de nuevo, alrededor de un 30% del Pt añadido inicialmente se disolvió y que este Pt disuelto es el responsable de la mayor parte de la actividad catalítica.

### 6.2.3 Caracterización de las especies catalíticamente activas de Pt para la reacción de hidroaminación con PtCl<sub>2</sub>

Dado que sólo la parte soluble del PtCl<sub>2</sub> añadido es responsable de la actividad catalítica, y que esta parte disuelta pueden ser especies distintas al PtCl<sub>2</sub> inicial, tales como clústeres, nanopartículas o  $\beta$ -PtCl<sub>2</sub>, se realizó un estudio para determinar las especies de Pt en disolución.

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa

El  $\text{PtCl}_2$  existe básicamente en dos formas: polimérica “ $\alpha\text{-PtCl}_2$ ”, o hexamérica “ $\beta\text{-PtCl}_2$ ” (Figura 31). La segunda es soluble en disolventes orgánicos, y por tanto podría ser la responsable de esta catálisis.<sup>70</sup> Para ello, se sintetizó  $\beta\text{-PtCl}_2$  calentando ácido cloroplatínico sólido en aire a 350 °C.<sup>71</sup> Sin embargo, esta forma soluble de  $\text{PtCl}_2$ , presentó muy baja actividad. Por tanto, se puede descartar que la parte catalíticamente activa del  $\text{PtCl}_2$  en la reacción de hidroaminación corresponde a la forma beta.



**Figura 31. Actividad catalítica del  $\beta\text{-PtCl}_2$  para la reacción de hidroaminación. Conformación del  $\text{PtCl}_2$  en su forma polimérica  $\alpha$  (derecha) y en su forma hexamérica, más conocida como  $\beta\text{-PtCl}_2$ .**

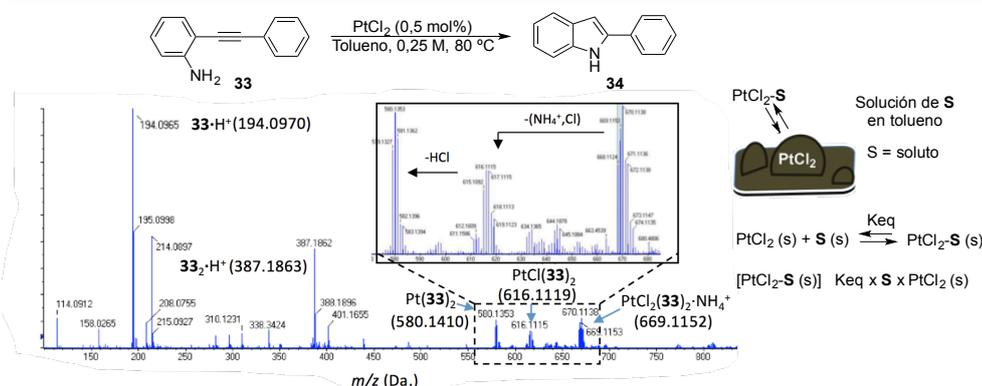
Nuestro grupo ha descrito recientemente que ciertos metales preciosos pueden dar actividades catalíticas sumamente elevadas al formar clústeres durante la reacción, que serían las especies catalíticas reales.<sup>50, 72</sup> Sin embargo, en la reacción que nos ocupa, no se obtuvieron señales de fluorescencia que se pudieran correlacionar con clústeres de Pt. Este resultado se confirmó mediante la síntesis de dos tipos distintos de clústeres, según procedimientos descritos en la bibliografía. Por una parte, se sintetizaron clústeres de Pt de unos cinco átomos mediante la adición de borohidruro sódico a una disolución acuosa de ácido cloroplatínico (controlando

el pH de la disolución en todo momento)<sup>73</sup> y, por otra, clústeres de Pt de unos 13 átomos soportados sobre alúmina,<sup>74</sup> sin que se observara actividad catalítica en ninguno de los dos tipos de clústeres.

Vistos los resultados, se puede descartar que la especie activa sea Pt en su forma beta o de clústeres mayores de cinco átomos. También se comprobó si las especies activas pudieran ser nanopartículas de Pt que se formarían por reducción del PtCl<sub>2</sub>. Para ello, se probó como catalizador el mismo Pt soportado sobre carbón (Pt/C) utilizado en el capítulo 5, el cual contiene nanopartículas de tamaño conocido (~ 3 nm). Los resultados mostraron que éste Pt/C no posee actividad catalítica para la reacción de hidroaminación, al menos durante las primeras 20 horas.

Una vez descartados  $\beta$ -PtCl<sub>2</sub>, clústeres y nanopartículas de Pt, la mezcla de reacción filtrada se analizó por la técnica de espectrometría de masas de alta resolución con ionización de electrospray (ESI-MS en sus siglas en inglés) con el objeto de averiguar el peso exacto de las especies de Pt presentes en disolución y así tener más información a cerca de la especie catalíticamente activa (Figura 32). Se observó que la única especie de Pt presente es PtCl<sub>2</sub>(**33**)<sub>2</sub>, con las correspondientes fragmentaciones esperadas, sin que se pueda apreciar otras especies de Pt de acuerdo con los patrones isotópicos. El análisis gravimétrico con AgNO<sub>3</sub> de la disolución filtrada revela la presencia de, al menos, dos átomos de cloro por átomo de Pt, y el tratamiento de la disolución filtrada con una cantidad estequiométrica del bis-alqueno COD generó el complejo PtCl<sub>2</sub>(COD) (ver también la Figura 28).

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por PtCl<sub>2</sub>: búsqueda de la especie activa



**Figura 32.** Equilibrio por el que se regiría la formación de un complejo Pt-sustrato y el espectro de masas de alta resolución por ionización de electrospray (ESI-MS) del filtrado (5 mol%, conversión 7%) en el que se ve que la masa exacta, que aparece en el recuadro agrandada, corresponde al complejo PtCl<sub>2</sub>(33)<sub>2</sub> con las fragmentaciones esperadas, sin que se puedan apreciar otras especies de Pt, de acuerdo con los patrones isotópicos.

Estos resultados sugieren que las especies disgregadas de PtCl<sub>2</sub> son unidades monoméricas de PtCl<sub>2</sub> coordinadas a dos ligandos aminoalquinos, que se solubilizan siguiendo el equilibrio que se muestra en la Figura 32. Un experimento más que apoya esta conclusión es el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la disolución filtrada durante la hidroaminación con homopropargilamina **35** no mostró ningún enlace Pt-C (no se observan las *J* típicas de los acoplamientos Pt-C) y sólo dió señales de **35**, desplazadas a campo bajo respecto de las señales que suele dar la molécula, incluso tras una evacuación exhaustiva del filtrado.

Si el aminoalquino inicial es el único responsable de la disolución de Pt, cabe esperar que las especies de Pt en disolución vuelvan a depositarse sobre el sólido PtCl<sub>2</sub> al acabar la reacción, cuando los materiales de partida ya se han consumido. Sin embargo, se vio que el sólido PtCl<sub>2</sub> recuperado al final de la reacción (conversión >95%) había perdido alrededor

de un 30% de peso, con lo que el Pt disuelto durante la reacción continúa así incluso cuando no hay más aminoalquino presente. En principio, la única forma posible de que el Pt permanezca soluble al final de la reacción es la coordinación a otros compuestos orgánicos presentes en la mezcla de reacción, como por ejemplo el producto de reacción. Para corroborar esto, se trató una dispersión de  $\text{PtCl}_2$  en tolueno con el indol **34** bajo condiciones de reacción, observándose que la cantidad de Pt disuelta era del 22%. Este resultado confirma que el  $\text{PtCl}_2$  puede también ser extraído por el producto de la reacción, con una eficiencia similar al aminoalquino inicial. Este  $\text{PtCl}_2$  extraído por el indol es todavía catalíticamente activo para la reacción. Por tanto, se puede concluir que el catalizador activo para la hidroaminación es un complejo de Pt formado *in situ* por un equilibrio rápido con el sustrato y/o el producto. Si esto es así, la cantidad de  $\text{PtCl}_2$  recuperado y la velocidad inicial de la reacción en sucesivos experimentos debería decrecer sistemáticamente un tercio por cada uso, y esto es precisamente lo que ocurre (Figura 33).

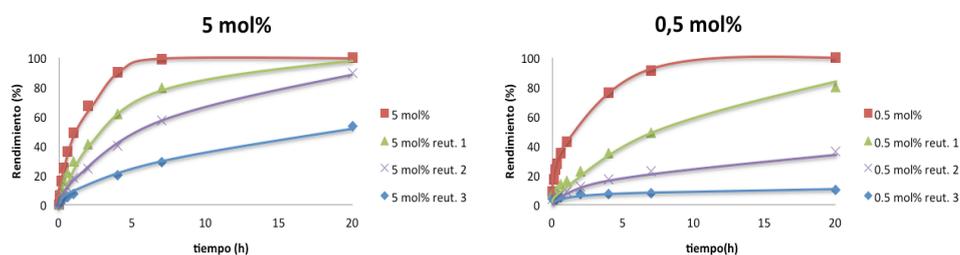
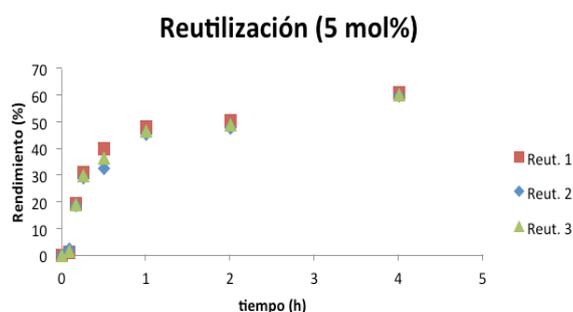


Figura 33. Cinéticas para la hidroaminación de **33** con  $\text{PtCl}_2$  al 5 y 0,5 mol%.

Además, si se recalcula la cantidad de reactivo en cada nuevo uso de manera que se mantenga constante respecto al catalizador recuperado

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa

(~ 1/3 menos cada vez), se observa que la velocidad se mantiene constante (Figura 34).



**Figura 34. Cinética de la reacción de hidroaminación disminuyendo cada vez un 30% del reactivo inicial.**

### 6.2.4 Generación de más especies de $\text{PtCl}_2$ en disolución con un agente extractor externo

El  $\text{PtCl}_2$  soluble en reacción es la especie catalíticamente activa, por lo que cabe pensar que a mayor solubilidad, mayor actividad catalítica. Para ello, se podría utilizar una molécula extractora más potente que el aminoalquino o el indol, como el COD, una amina como la ciclohexanamina o el amoníaco (en bibliografía está descrito que el  $\text{PtCl}_2$  es soluble en amoníaco) o el ácido clorhídrico (la bibliografía también describe que el  $\text{PtCl}_2$  se disuelve a ácido cloroplatínico).<sup>70-71, 75</sup>

En primer lugar, se probó a añadir amoníaco (5 mol%) a la reacción, pero no se obtuvo mejora en la actividad catalítica. De hecho, se inhibió la reacción. Cuando se realizó la hidroaminación de **33** utilizando como catalizadores los complejos amoniacaes  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$  y  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4(\text{NO}_3)_2$ , tampoco se obtuvo actividad catalítica. Además, cuando se experimentó la hi-

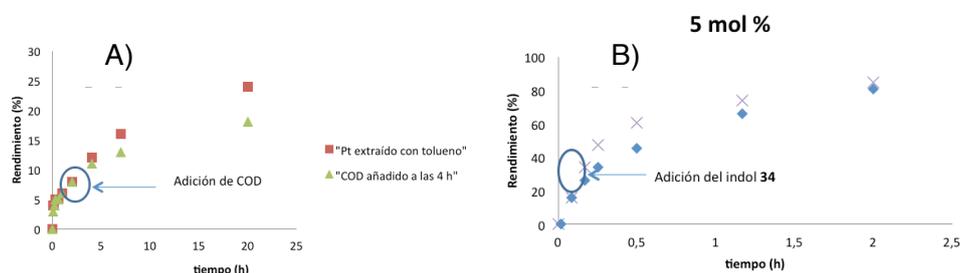
droaminación con ciclohexilamina tampoco funcionó, observándose la formación de un precipitado blanco correspondiente al complejo  $\text{PtCl}_2(\text{ciclohexilamina})_2$ , lo que sugiere que la formación de aminocloruros insolubles de Pt(II) es la razón por la cual la hidroaminación no funciona.

En segundo lugar, se intentó la hidroaminación del alquino **33** con ácido cloroplátnico, tanto en la forma hexahidratada (bastante soluble en tolueno) como la no hexahidratada (mucho menos soluble), sin obtener tampoco actividad catalítica alguna.

En tercer lugar, se probó la reacción añadiendo el ligando COD. Ya se ha comentado que el COD forma un complejo estable con Pt,  $\text{PtCl}_2\text{COD}$ , el cual ha sido descrito como un catalizador muy activo para algunas reacciones,<sup>76</sup> aunque no para la hidroaminación. Cuando se probó este complejo como catalizador para la reacción de hidroaminación de **33**, tampoco se obtuvo actividad catalítica.

Para comprobar que el ligando COD inhibe la actividad catalítica del Pt para la reacción de hidroaminación, se añadió COD a la reacción con  $\text{PtCl}_2$  tras cuatro horas de reacción, y se observó que la actividad catalítica decaía (Figura 35 A). Estos resultados negativos con amina, el ácido clorhídrico o el COD, pueden explicarse en base a su fuerte coordinación al  $\text{PtCl}_2$ , lo suficientemente fuerte como para impedir la formación del complejo  $\text{PtCl}_2(\mathbf{33})_2$ , inhibiendo, con ello, la catálisis. Afortunadamente, el indol **34** no inhibe la reacción a pesar de que el  $\text{PtCl}_2$  se acompleje a él, como se comprobó tras añadir **34** a mitad de reacción (Figura 35 B).

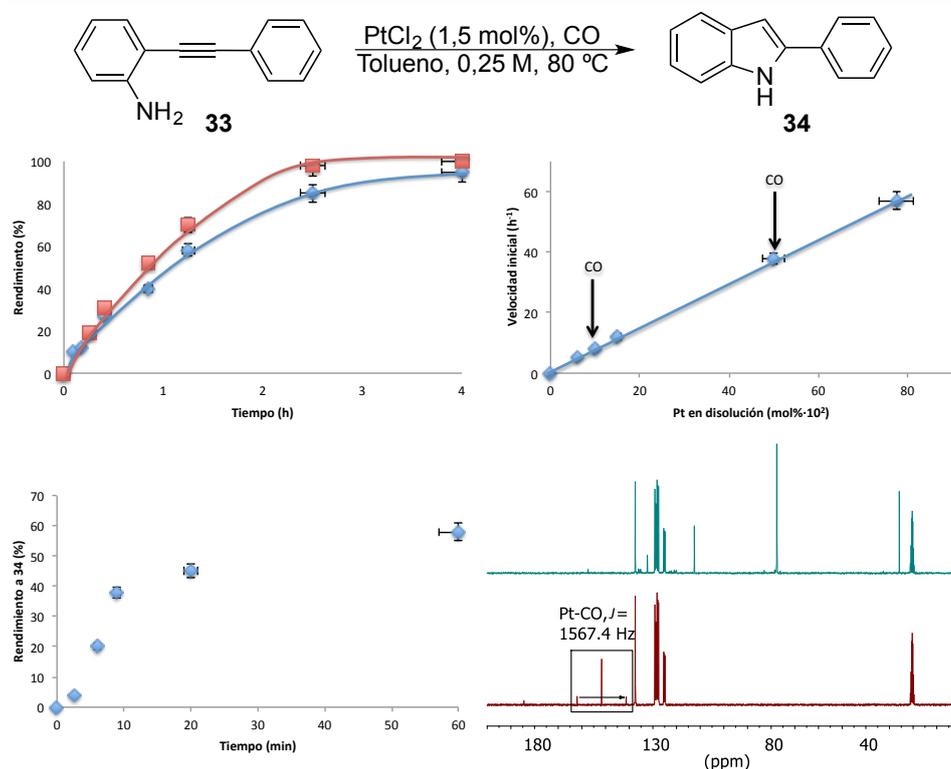
## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa



**Figura 35. A) Adición de COD tras 4 h de hidrogenación con  $\text{PtCl}_2$  extraído con tolueno. B) Adición del indol 34 a los 10 min. de reacción, después de haber extraído el  $\text{PtCl}_2$  con la cantidad de catalizador correspondiente al 5 mol% (catálisis al 0,15 mol%).**

Con todo lo visto hasta ahora, parece que el agente extractor externo para disolver  $\text{PtCl}_2$  en el medio debe ser lo suficientemente coordinante como para extraer  $\text{PtCl}_2$  monoatómico del  $\text{PtCl}_2$  sólido y, además, lo suficientemente lábil como para permitir la posterior coordinación al reactivo alquino. Cuando se observa en la Figura 27 la distinta solubilidad del  $\text{PtCl}_2$  en tolueno con diferentes moléculas, se observa que el CO extrae el doble de cantidad de  $\text{PtCl}_2$  (~ 50%) que el alquino. De hecho, la reacción de hidrogenación de alquinos catalizada por  $\text{PtCl}_2$  es acelerada significativamente en presencia de una atmósfera de  $\text{CO}$ ,<sup>67k, 77</sup> con lo cual podría ser que éste actúe como agente extractor externo del  $\text{PtCl}_2$ .

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos



**Figura 36.** Arriba a la izquierda: cinética para la hidroaminación de 33 catalizada por PtCl<sub>2</sub> (1,5 mol%) bajo atmósfera de CO (línea roja). Arriba a la derecha: incremento de la velocidad inicial con la cantidad de Pt soluble en presencia o no de atmósfera de CO. Abajo a la izquierda: Cinética tras extraer PtCl<sub>2</sub> en tolueno con atmósfera de CO durante 30 minutos, filtración, y luego añadiendo el alquino. Abajo a la derecha: RMN <sup>13</sup>C de PtCl<sub>2</sub> extraído bajo atmósfera de <sup>13</sup>C marcado isotópicamente en *tolueno-d<sub>8</sub>*, antes (abajo) y después (arriba) de añadir el 2-<sup>13</sup>C-fenilacetileno marcado isotópicamente.

Los resultados mostraron que, en efecto, el uso de una atmósfera de CO aumenta la velocidad de hidroaminación y que esta velocidad es proporcional al Pt disuelto, independientemente de que se use CO o no (Figura 36). En otras palabras, es el Pt disuelto y no la posible modificación electrónica que el CO haga de él lo que cataliza la reacción. Más aún, la extracción de PtCl<sub>2</sub> por CO es también efectiva en ausencia del alquino.

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa

---

Además, el uso de  $^{13}\text{C}$  marcado isotópicamente permitió ver por RMN  $^{13}\text{C}$  la formación de un complejo monoatómico con Pt (señal triplete correspondiente por acoplamiento Pt- $^{13}\text{C}$ ) que desaparece en cuanto se añade alquino a la disolución.

### 6.2.5. Generalización del efecto de solubilidad para otras sales metálicas, disolventes y reacciones catalizadas

Corroborado el efecto que tiene la solubilidad del  $\text{PtCl}_2$  en la reacción de hidroaminación, se estudió si este efecto es extensible a otros disolventes y reacciones y, finalmente, a otras especies metálicas catalíticamente activas en disolventes orgánicos, es decir para otros cloruros metálicos en forma polimérica.

#### 6.2.5.1. Distintas sales metálicas y disolventes

Estudios cinéticos con  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{AuCl}$  y  $\text{PtCl}_4$  como catalizadores para la hidroaminación de **33** en distintos disolventes orgánicos como tolueno, dicloroetano y tetrahidrofurano, mostraron que la mayor parte de la actividad catalítica proviene, de nuevo, de las especies en disolución (Figuras 37-39), donde una gran parte de la sal metálica permanece sin disolverse en el fondo del matraz.

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

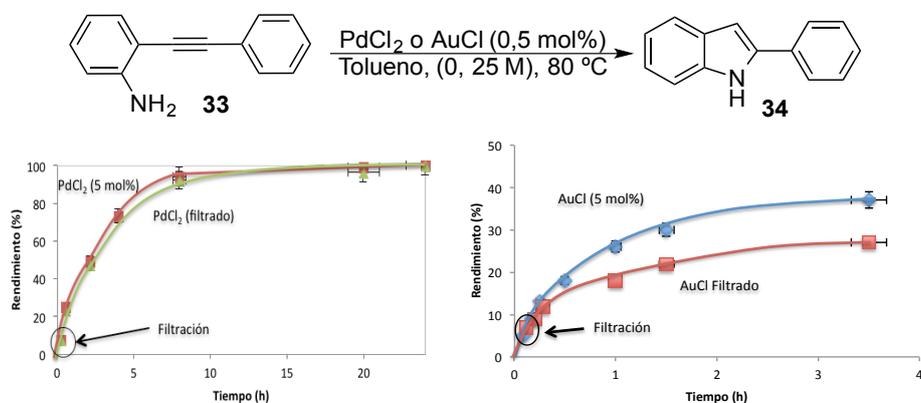


Figura 37. Cinética de la hidroaminación de *o*-fenilacetilnanilina 33 catalizada por PdCl<sub>2</sub> (izquierda) y AuCl (derecha) bajo las condiciones de reacción indicadas. Cada punto es una media entre dos experimentos, las barras representan un error estimado del 5%.

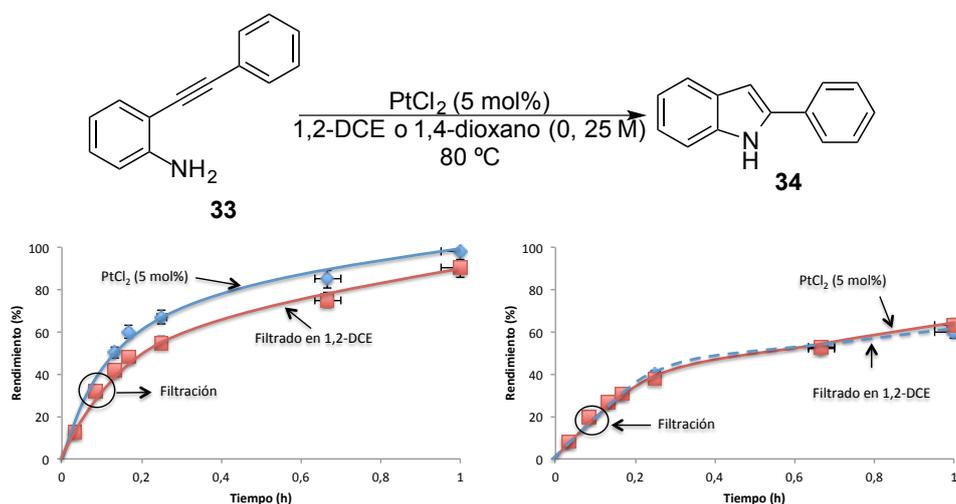
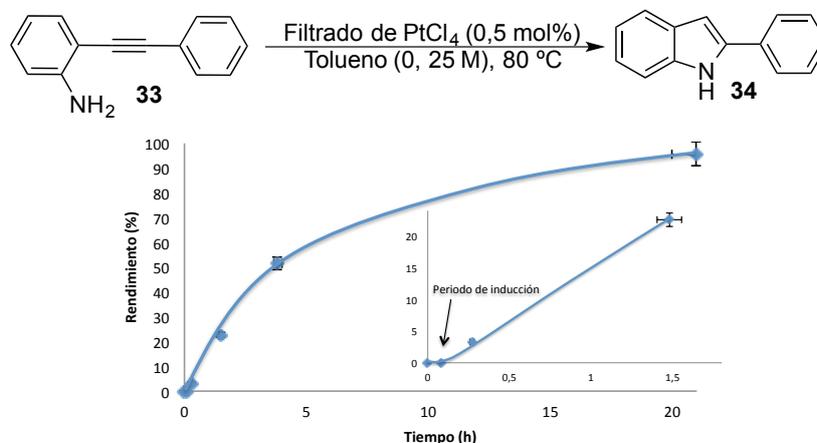


Figura 38. Cinética para la hidroaminación de *o*-fenilacetilnanilina 33 catalizada por un 5 mol% de PtCl<sub>2</sub> en 1,2-dicloroetano (izquierda) o 1,4-dioxano (derecha) bajo las condiciones de reacción indicadas. Cada punto corresponde a una media de dos experimentos. Las barras representan un error estimado del 5%.

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa



**Figura 39.** Cinética para la hidroaminación de o-fenilacetilenanilina **33** catalizada por  $\text{PtCl}_4$  (0,5 mol%) bajo las condiciones de reacción indicadas. El recuadro muestra una amplificación de la velocidad inicial. Cada punto corresponde a una media de dos experimentos. Las barras representan un error estimado del 5%.

En particular,  $\text{PdCl}_2$  y  $\text{AuCl}$  muestran el mismo efecto de solubilidad que  $\text{PtCl}_2$  para la hidroaminación catalítica de **33**, tal y como puede verse en la Figura 37. Tras 3 minutos de reacción,  $\text{PdCl}_2$  o  $\text{AuCl}$  fueron filtrados, y la reacción siguió con la misma velocidad, rendimiento y selectividad que cuando la parte insoluble de  $\text{PdCl}_2$  y  $\text{AuCl}$  siguen presentes. Además, la hidroaminación de **33** también funciona de forma similar en 1,2-dicloroetano (DCE) y 1,4-dioxano cuando el  $\text{PtCl}_2$  es filtrado tras 3 minutos de reacción.

$\text{PtCl}_2$  y  $\text{PtCl}_4$  son considerados en la bibliografía los catalizadores más activos y selectivos para la hidroaminación intermolecular de alquinos.<sup>32a, 65d, 67a-l</sup> La gran eficiencia catalítica del Pt para esta reacción es debido a la alquino-filicidad proporcionada por el efecto relativístico del Pt,

junto con la esperada acidez Lewis del  $Pt^{2+}$  y  $Pt^{4+}$ . Si el  $PtCl_4$  (0,5 mol%) es usado como catalizador en lugar de  $PtCl_2$  bajo las condiciones de reacción indicadas, la disolución filtrada tras 3 minutos de reacción muestra una actividad similar a la reacción que tiene el sólido de  $PtCl_4$  en el medio. Sin embargo, en ambos experimentos se observó un periodo de inducción de 15 minutos. Si se disminuye la cantidad de  $PtCl_4$  3 veces, el periodo de inducción se alarga también 3 veces, y cuando comienza la hidroaminación aparece una velocidad inicial 3 veces inferior. Medidas por espectroscopía ultravioleta visible del filtrado de  $PtCl_4$  no muestra ninguna banda durante el periodo de inducción, pero aparece una nueva banda cuando la reacción comienza a ocurrir, esta banda corresponde a la observada con el  $PtCl_2$  en disolución. Estos resultados, aunque no son concluyentes, sugieren que el periodo de inducción correspondería a la reducción del Pt(IV) a Pt (II), tras lo cual ocurre la reacción.

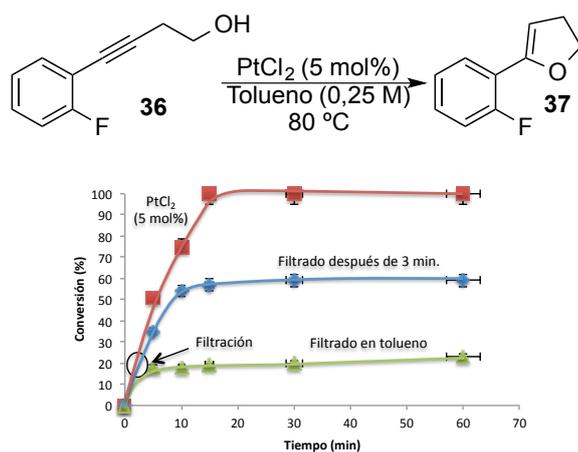
Los resultados mostrados en las figuras 37-39 sugieren que la hidroaminación de **33** está catalizada por especies metálicas en disolución independientemente de la naturaleza del cloruro de metal precioso, la molécula extractora o el disolvente orgánico utilizado.

#### 6.2.5.2. Hidroalcoxilación de alquinos

Para esta reacción, de nuevo, se encontró que la mayor parte de la actividad catalítica proviene de una pequeña parte de la sal metálica que ha conseguido disolverse (Figura 40). Los resultados cinéticos para la adición intramolecular de alcohol a alquino catalizada por  $PtCl_2$  (5 mol%), en tolueno a 80 °C mostraron que la parte soluble del  $PtCl_2$  inicial presenta la

## 6. Hidroaminación de alquinos catalizada por $\text{PtCl}_2$ : búsqueda de la especie activa

mayor parte de la actividad catalítica. Análisis por ICP-AES del filtrado mostró que un 10% del Pt inicial se disolvió, lo cual concuerda con el 13% de Pt disuelto que se observó por una disolución de MeOH en tolueno (Figura 27).



**Figura 40.** Cinética de la reacción de hidroalcoxilación catalizada por 5 mol% de  $\text{PtCl}_2$  bajo las condiciones de reacción indicadas. Cada punto es una media de dos experimentos. Las barras representan un error estimado del 5%.

### 6.3. Conclusiones

Los cloruros de metales preciosos insolubles son catalizadores poco eficientes en reacciones de hidroadición de aminas y alcoholes a alquinos ya que la actividad catalítica proviene sólo de la fracción soluble minoritaria de la sal metálica. Las especies catalíticamente activas son disgregados monoatómicos de la sal metálica, generados por interacción con los sustratos.

# Capítulo 7



## **7. DISEÑO RACIONAL DE UN CATALIZADOR EFICIENTE Y SOSTENIBLE PARA LA HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS: Pt (II) FINAMENTE DISPERSO EN ZEOLITA Y**

### 7.1. Introducción

La incorporación de metales nobles a soportes ha sido, históricamente, una de las estrategias más exitosas para obtener catalizadores heterogéneos en distintos tipos de reacciones químicas, particularmente en hidrogenaciones y oxidaciones.<sup>78</sup> Sin embargo, el uso de estos materiales como catalizadores de Lewis ha sido generalmente insatisfactorio, ya que el nivel de control electrónico sobre el centro activo es bajo y ésto se traduce en actividades catalíticas menores que las sales metálicas, además de un fácil lixiviado y rápida desactivación. Se han desarrollado diversas estrategias para solucionar estos problemas, como el anclaje covalente de ligandos a las paredes del sólido, el método del barco en botella, etc. Y aunque se han conseguido muchos ejemplos con éxito, todo el proceso de preparación del catalizador, que conlleva pasos adicionales a la síntesis del mismo, hace que éstos catalizadores sean materiales menos atractivos que una sal metálica convencional.<sup>79</sup>

#### 7.1.1. Sílices estructuradas como soportes de catalizadores

Los materiales silíceos se distinguen por su elevada área superficial y la posibilidad de modificar químicamente su superficie para anclar especies activas. Tienen poros y cavidades en su interior, cuya geometría puede ser controlada mediante el uso de moléculas orgánicas durante su síntesis. Las diferencias en ordenación y tamaño de los canales y cavidades

da lugar a distintos tipos de materiales que se clasifican como micro- (zeolitas), meso- (materiales mesoporosos ordenados –MMO-) y macro-porosos (sílice amorfa).

### 7.1.2. Zeolitas

Las zeolitas son una forma cristalográfica de la familia de los aluminosilicatos, cuyas estructuras primarias están formadas por moléculas de  $\text{SiO}_4^{4-}$  y  $\text{AlO}_4^{5-}$  que forman tetraedros, dando lugar a una red tridimensional de poros, canales y espacios abiertos denominados microporos. Estos tetraedros se encuentran organizados en subestructuras conocidas como bloques de construcción que, a su vez, se combinan para formar diferentes estructuras cristalinas que constituyen los distintos tipos de zeolitas. Así, la clasificación de los distintos tipos de zeolitas suele hacerse según el tamaño de la apertura de poro, que viene determinado por el número de átomos de oxígeno que contiene, y según la estructura de red, que puede ser mono-, bi- o tri-dimensional, la cual viene determinada por la geometría del entrecruzamiento de los canales (Tabla 21).

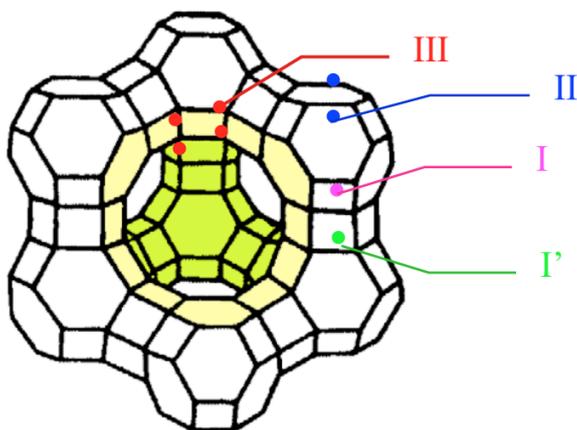
Tabla 21. Clasificación de las zeolitas según el tamaño del poro.

Tamaño de poro	Diámetro de poro (Å)	Átomos de oxígeno	Ejemplo (red)
Pequeño	3-5	8	Zeolita A (monodireccional)
Mediano	5-6	10	ZSM-5 (bidireccional)
Grande	6-9	12	Zeolita Y (tridireccional)
Extra grande	<9	>14	UTD-1

Como resultado de la diferencia de carga entre los tetraedros de  $\text{SiO}_4^{4-}$  y  $\text{AlO}_4^{5-}$ , la carga formal de la red cristalina es negativa y necesita

7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

ser compensada por cationes. La naturaleza de estos cationes situados en posiciones intercambiables puede variarse mediante intercambio iónico, tal y como se aprecia en la Figura 41.



**Figura 41. Posiciones cationicas de la zeolita Y.**

La naturaleza del catión afecta directamente a la densidad electrónica de la zeolita. Conforme aumenta el radio del catión intercambiado en el interior de la zeolita para una misma carga (por ejemplo, según descien- de la tabla periódica en la serie de metales alcalinos desde el  $\text{Li}^+$  al  $\text{Cs}^+$ ), aumenta la densidad electrónica de los oxígenos en red. Como conse- cuencia, cuando el catión es  $\text{H}^+$  la zeolita es ácida, mientras que cuando el catión es  $\text{Cs}^+$  la zeolita es básica.

7.1.3. Modificación de la acidez de Lewis de un metal con la zeolita.

Las zeolitas son estables, baratas y accesibles, por lo que hoy en día son usadas frecuentemente en catálisis.<sup>80</sup> La incorporación de metales nobles dentro de las zeolitas ha sido muy estudiada en catálisis y algunos

autores han propuesto que las interacciones coulombicas entre las partículas metálicas y los oxígenos de la pared zeolítica producen un reordenamiento de carga que afecta a la energía del orbital de valencia de la partícula metálica correspondiente.<sup>81</sup> En otras palabras, la naturaleza de la zeolita modula directamente la densidad electrónica del metal, y como este último, precisamente, está envuelto en las reacciones catalíticas de Lewis controladas por el orbital de valencia, estos pequeños ajustes que produce la zeolita en el metal pueden verse directamente reflejados en su actividad catalítica. Si ésto es así, podrían diseñarse catalizadores a medida para reacciones de Lewis mediante la incorporación de metales preciosos en los poros de la zeolita. Sin embargo, hay escasos ejemplos de metales preciosos soportados en zeolitas que mejoren claramente la actividad catalítica y la selectividad de sus homólogos homogéneos en reacciones Lewis, hasta donde sabemos.<sup>81a</sup>

## 7.2. Resultados y discusión

En el capítulo anterior se determinó que las especies metálicas activas para la hidroaminación de alquinos son unidades monoatómicas de  $\text{PtCl}_2$  lixiviadas del  $\text{PtCl}_2$  polimérico. El precio que hay que pagar para la completa solubilidad del Pt(II) en tolueno es la pérdida de la actividad catalítica para la hidroaminación de **33**, como en el caso de los complejos  $\text{PtCl}_2(\text{COD})$  o  $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ . Con estos datos, se intentará diseñar un catalizador soportado de Pt eficiente, basado en entidades de Pt catiónico finamente dispersas sobre un sólido, que imiten artificialmente a las especies activas de Pt en disolución.

Las zeolitas son soportes de alta superficie y ajustables electrónicamente. Por ejemplo, una zeolita Y intercambiada con Pt(II) podría ser un catalizador potencial<sup>82</sup> para la reacción de hidroaminación de alquinos por las siguientes razones:

- 1) Tiene una gran área superficial ( $\sim 800 \text{ m}^2 \text{ x g}^{-1}$ ) que permite la máxima dispersión del Pt.<sup>83</sup>
- 2) Los átomos de oxígeno en las paredes de la zeolita podrían actuar como ligandos débiles.
- 3) La acidez de Lewis del Pt(II) puede ser modulada variando la densidad electrónica en la fracción zeolítica.<sup>81b, 81c, 84</sup>

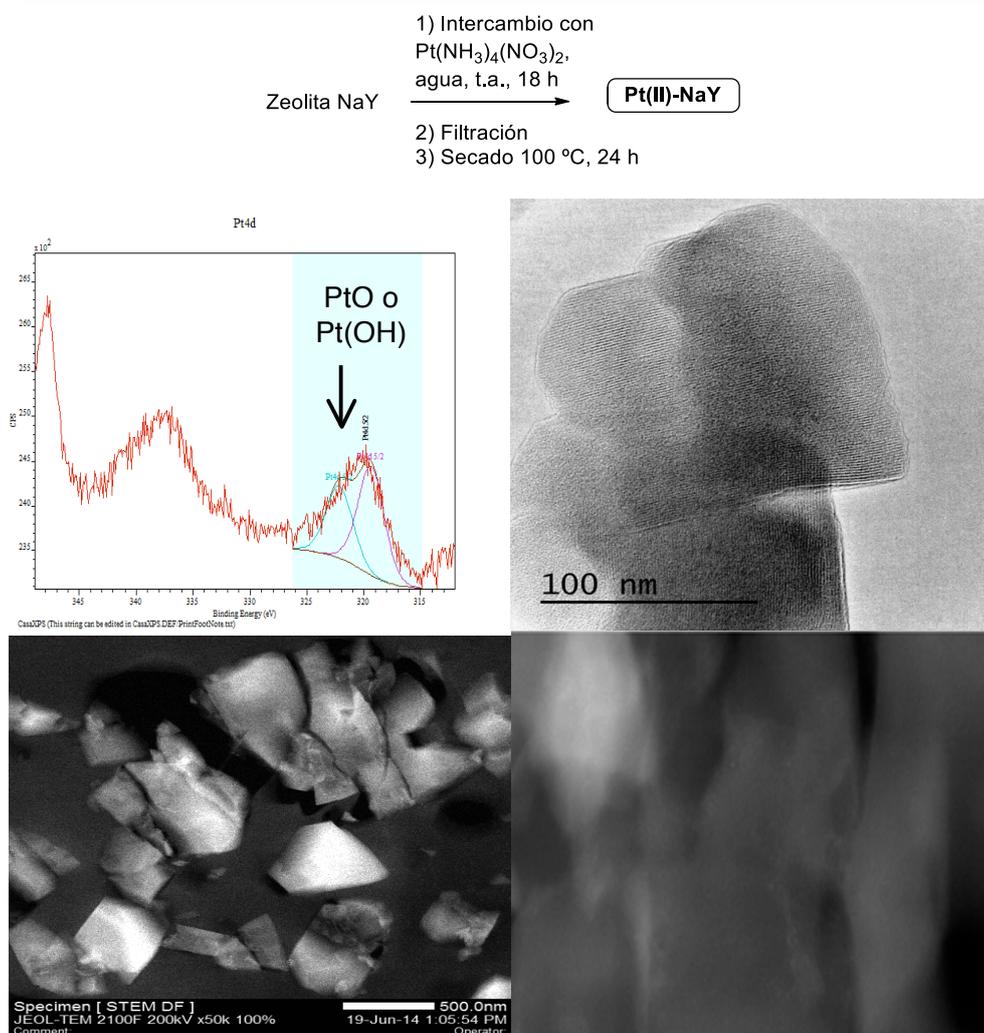
Además, la incorporación de Pt(II) en la zeolita Y mediante intercambio catiónico es fácil y casi cuantitativa (se intercambia aproximadamente el 80% del Pt) y los largos canales microporosos junto con los cana-

les macroporosos secundarios de la zeolita aseguran una buena tolerancia a moléculas relativamente grandes.<sup>85</sup>

#### 7.2.1. Síntesis y caracterización del catalizador Pt(II)NaY

La zeolita sódica Y con Pt(II) fue preparada por intercambio catiónico con una disolución acuosa de  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4(\text{NO}_3)_2$  seguido de filtración y, posteriormente, secado en mufla a 100 °C durante 24 h (Figura 42). El análisis por ICP-AES del sólido tras la correspondiente disgregación con ácido fluorhídrico y nítrico muestra que la incorporación de Pt es alrededor del 0,8% en peso (78% de rendimiento en el intercambio) y las isothermas de Bunauer-Emmett-Teller (BET, Figura 43) muestran pérdidas mínimas (6%) de área total superficial (de 651 a 611  $\text{m}^2 \times \text{g}^{-1}$ ).

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y



**Figura 42.** Arriba: síntesis de la zeolita sódica Y de Pt (II) y sus interacciones con el soporte. Centro a la izquierda: XPS de Pt(II)-NaY. Centro a la derecha: imágenes HR-TEM de Pt(II)-NaY. Abajo a la izquierda: imagen de STEM DF cortado con ultramicrotomo. Abajo a la derecha: imagen de HR-TEM de la muestra cortada con ultramicrotomo.

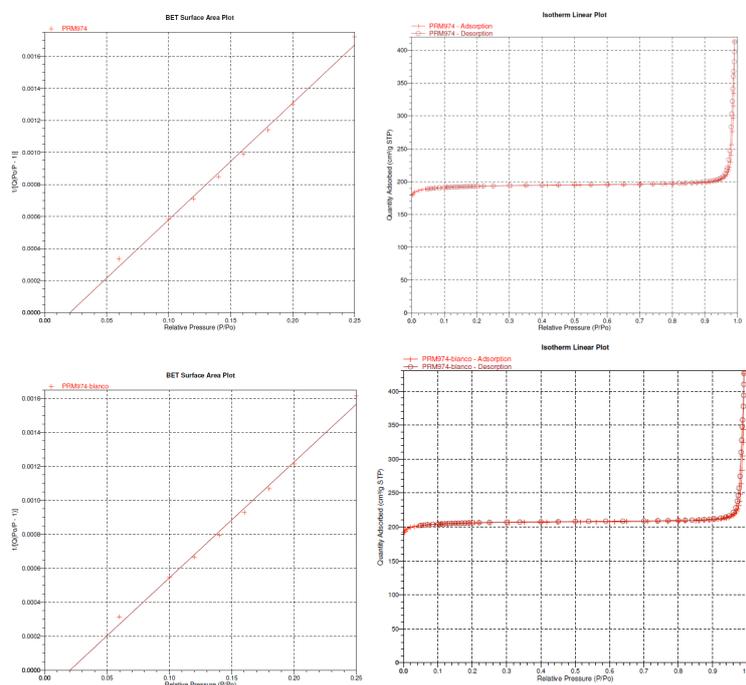
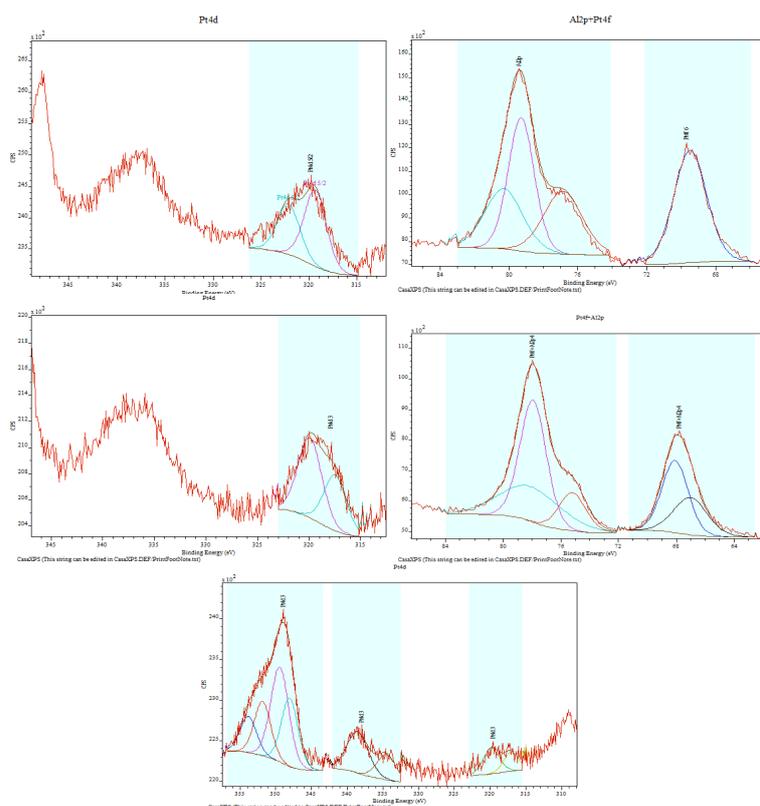


Figura 43. Medidas de isoterma BET de la zeolita NaY (arriba) y Pt(II)-NaY (abajo).

La espectroscopía fotoelectrónica de rayos-X (XPS en sus siglas en inglés, Figuras 44 y 45) muestra, tras la deconvolución, un pico a -317,2 eV atribuible a Pt(II) (según las bibliotecas de XPS de NIST y lasurface)<sup>86</sup> y ningún pico correspondiente a Pt(0) o Pt(IV).<sup>86b, 87</sup> Además, se observan cantidades significativas de nitrógeno. De acuerdo con las imágenes correspondientes HAADF-STEM y HR-TEM de una muestra cortada con ultramicrotomo, no existen nanopartículas de Pt por encima del límite de detección de estos instrumentos (400 keV, ~1 nm), lo que indica que hay átomos, óxidos o hidróxidos subnanométricos de Pt dispersos por la superficie zeolítica. La espectroscopía de reflectancia difusa-ultravioleta visible (DR-UV-vis en sus siglas en inglés, Figura 46) muestra una banda de Pt(II)

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

(~215 nm) como único pico, sin cantidades significantes de la banda correspondiente al plasmón de Pt, que suele aparecer como una banda ancha entre 230 y 700 nm. Todos estos resultados sugieren que se ha conseguido incorporar cantidades discretas de Pt(II) dentro de la zeolita Y.



**Figura 44. XPS para distintas zeolitas Pt(II)-NaY secadas a (de arriba abajo): 100 °C, 400 °C. Pt 4d (izquierda) y Pt 4f+aluminio 2p (derecha, el pico correspondiente a Pt(II) es observado entre los picos correspondientes a los átomos de Al(III) de la red de la zeolita). El último espectro corresponde a la Pt(II)-NaY a 200 °C reutilizada 10 veces para la hidroaminación de 33, bajo las condiciones de reacción habituales.**

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

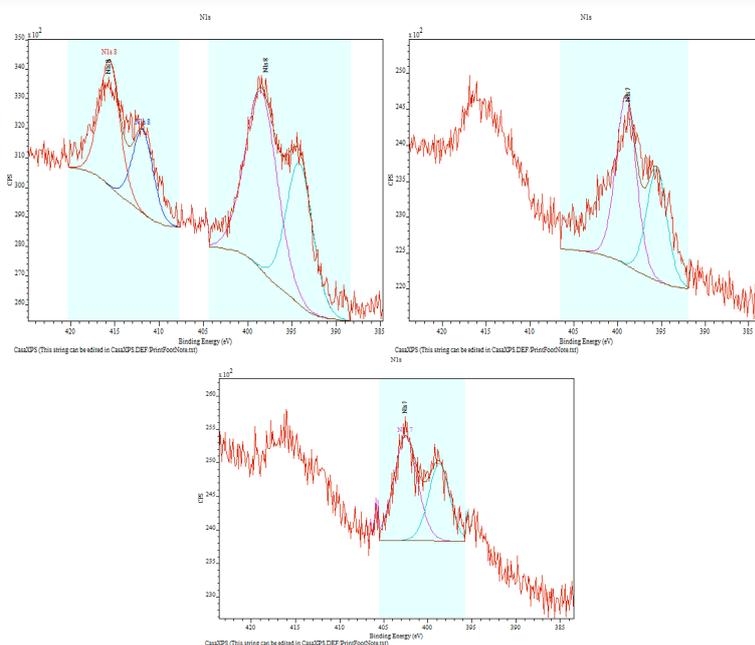


Figura 45. XPS para nitrógeno 1s para distintas zeolitas de Pt(II)-NaY secadas (de izquierda a derecha): 100 °C, 400 °C. El último espectro corresponde a la zeolita de Pt(II)-NaY a 200 °C reutilizada diez veces para la hidroaminación de 33, bajo las condiciones de reacción habituales.

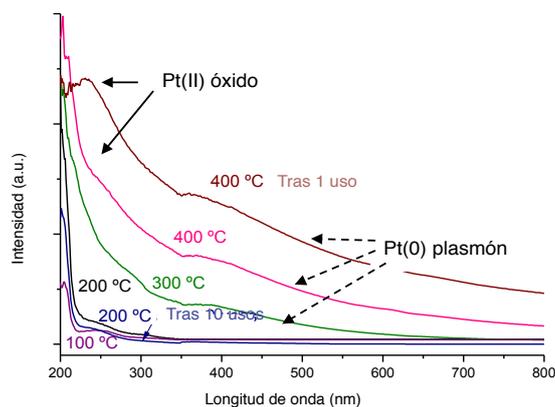


Figura 46. DR-UV-vis de las zeolitas de Pt(II)-NaY secadas desde 25 a 400 °C en un horno 24 h. La apariencia y el incremento de la banda de plasmón aumenta a la par que la temperatura de secado.

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

---

Cuando la zeolita sódica Y de Pt (II) fue intercambiada de nuevo con una solución acuosa saturada de acetato potásico, la cantidad de Pt permaneció inalterada (~1%). Este resultado indica que los átomos de Pt en la zeolita sódica Y no están en posiciones fácilmente intercambiables. Sin embargo, el contenido potásico de la zeolita aumenta tras este intercambio, a expensas del contenido en nitrógeno. El análisis por espectroscopía infrarroja con temperatura programada muestra la presencia de cationes de amonio en el sólido, y el análisis termogravimétrico muestra una pérdida de masa atribuible a la cantidad correspondiente de los cationes amónicos que se intercambiarían por KOAc. Estos resultados indican que los ligandos amínicos del precursor de  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$  se desorben durante la síntesis y permanece como catión amonio intercambiable dentro de la zeolita. De acuerdo con esto, el análisis elemental muestra que hay aproximadamente 4 átomos de nitrógeno por cada átomo de Pt, igual que en el precursor  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ .

### 7.2.2. Generación de Pt (II) activo en la zeolita sódica Y para la reacción de hidroaminación de alquinos.

La zeolita Y sódica intercambiada con  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4$  sin secar no muestra actividad para la reacción de hidroaminación, en concordancia con los resultados obtenidos con los complejos aminados de Pt(II). En cambio, la zeolita de Pt(II)-NaY secada en estufa a 100 °C durante 24 h muestra una actividad catalítica mejor que el  $\text{PtCl}_2$  (frecuencia catalítica, TOF=78 vs 66  $\text{h}^{-1}$ ) para la hidroaminación de **33** en tolueno a 110 °C, con un buen rendimiento final (94%) y selectividad (>95%), mientras que otros catalizadores de Pt soportados incluyendo Pt sobre carbón y Pt soportado en alúmina no

muestran actividad catalítica, al menos a las 15 h de reacción. Pt soportado sobre sílice-alúmina muestra una conversión casi completa del producto de partida **33** pero con una selectividad hacia **34** moderada. Por tanto, parece que el hecho de calentar en mufla la zeolita intercambiada con  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4^{2+}$  genera especies activas de  $\text{Pt}^{2+}$  para la hidroaminación. El análisis elemental del sólido de Pt(II)-NaY secado a 100 °C proporciona una relación atómica N:Pt de 4:1 aproximadamente, igual que en el precursor  $\text{Pt}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ , y el análisis termogravimétrico y la desorción a temperatura programada (TPD en sus siglas en inglés) de amoníaco muestran todavía una presencia significativa de cantidades de amoníaco coordinado al Pt(II) (Figura 47). Finalmente, la espectroscopía de infrarrojo a temperatura programada muestra la progresiva transformación de ligandos amoníaco a cationes amonio, a medida que la temperatura aumenta de 100 °C a 400 °C, como puede verse en la Figura 48.

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

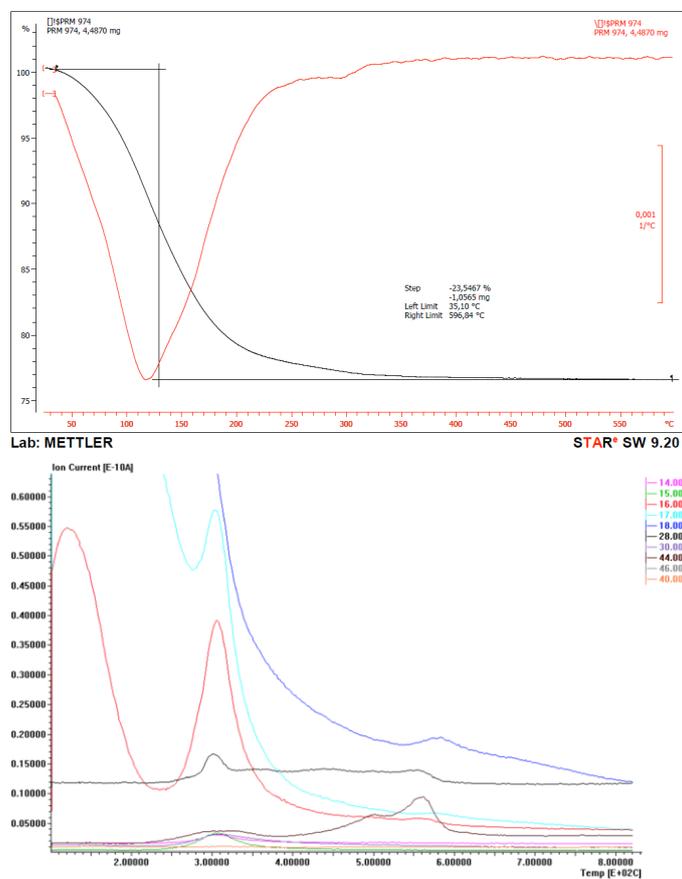
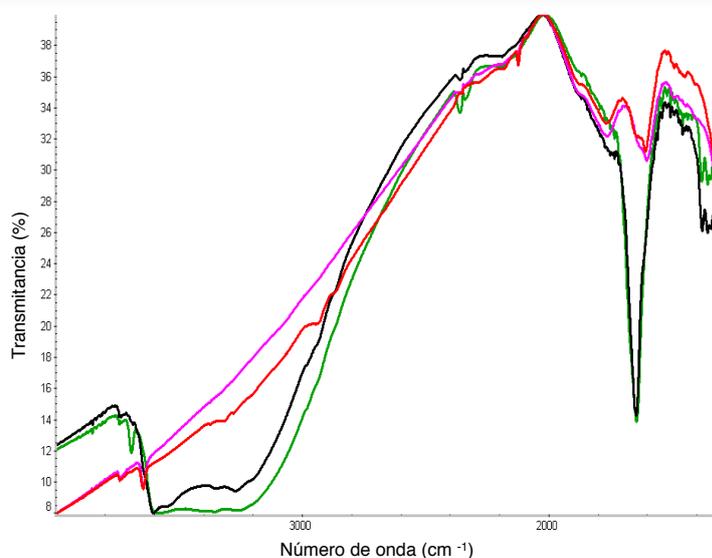


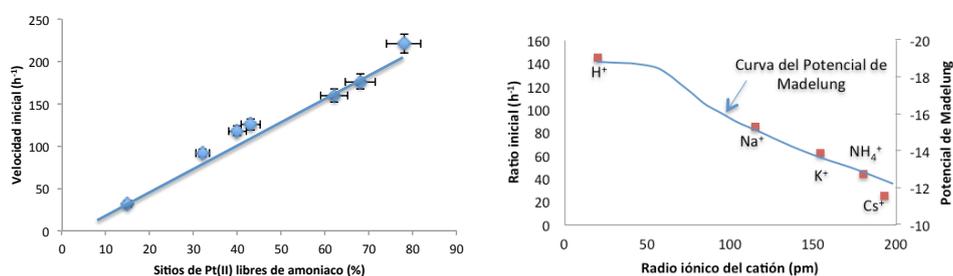
Figura 47. Análisis termogravimétrico (arriba) y TPD de amoníaco (abajo).



**Figura 48. Espectro de infrarrojo de la zeolita Pt(II)-NaY tratada *in situ* a distintas temperaturas bajo vacío. Negro: temperatura ambiente. 100: verde. 200: rojo. 300: rosa. Valores de las bandas ( $\text{cm}^{-1}$ ).**

Estos resultados indican que los ligandos amina, coordinados al Pt(II) a temperatura ambiente, se transforman a amonio y finalmente se eliminan tras calcinar la zeolita a temperaturas crecientes. Teniendo en cuenta que la coordinación de los ligandos  $\text{NH}_3$  al  $\text{PtCl}_2$  inhibe la actividad catalítica para la reacción de hidroaminación, parece plausible que, tras quitar los ligandos  $\text{NH}_3$  del Pt (II), la zeolita incremente su actividad catalítica. La Figura 49 muestra que, en efecto, la velocidad inicial de reacción con Pt(II)-NaY para la hidroaminación del reactivo **33** crece a medida que aumenta la temperatura de secado hasta llegar a  $400\text{ }^\circ\text{C}$ .

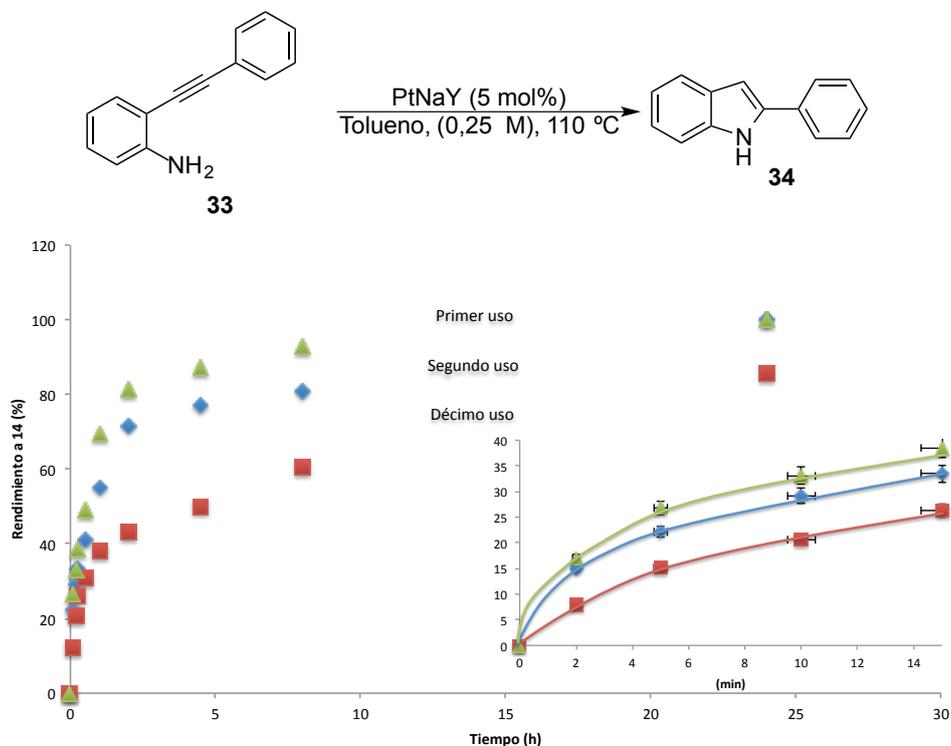
## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y



**Figura 49. Velocidades iniciales para la hidroaminación de 33 en tolueno a 110 °C catalizados por distintas zeolitas Y de Pt(II), variando la temperatura de secado para la zeolita sódica (izquierda) o la carga del catión de compensación (derecha). La densidad electrónica de la zeolita es representada por la curva del potencial de Madelung; nótese que la velocidad inicial de la zeolita Y césica, rica en electrones, es baja debido a la significativa reducción de Pt(II) a Pt(0) que ocurre tras secar a 100 °C.**

Estos resultados confirmarían que la eliminación de NH<sub>3</sub> es fundamental para la actividad catalítica de Pt(II)-NaY y a mayor eliminación de NH<sub>3</sub> mayor actividad catalítica inicial. Sin embargo, el rendimiento final del producto cuando ha transcurrido una hora de reacción (selectividad >95%) decrece a temperaturas superiores a 200 °C; además, las medidas de reflectancia difusa de dichas zeolitas muestran que la banda del plasmón correspondiente a Pt(0) comienza a aparecer a partir de 200°C (ver Figura 46), acrecentándose a medida que aumenta la temperatura de calcinación. Por eso, parece plausible que exista una correlación entre la formación de Pt(0) y la disminución del rendimiento al producto final, por la aglomeración del Pt durante la reacción, que sucede para las muestras calcinadas a altas temperaturas. Así, debe haber un balance entre la pérdida de amoníaco y la formación de Pt (0) en la zeolita, para obtener el catalizador más eficiente posible. La ventana de óptima actividad catalítica para la zeolita sódica de Pt (II) correspondería a las muestras secadas entre 200 y 300 °C. Estas

muestras pueden ser reutilizadas diez veces para la hidroaminación del reactivo **33**, como puede observarse en la Figura 50.

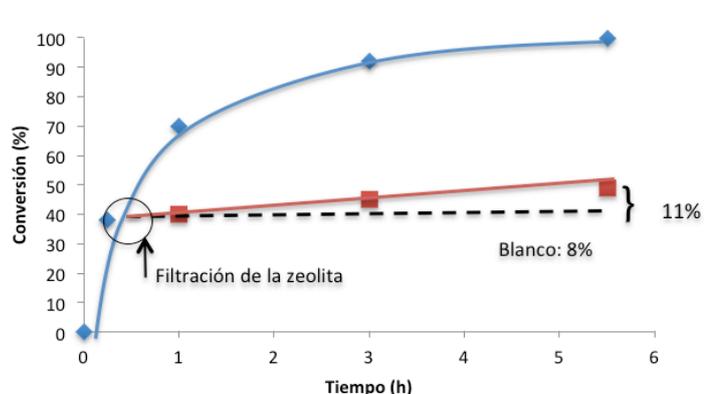


**Figura 50.** Cinética para la hidroaminación de *o*-fenilacetilenanilina **33** catalizada por la zeolita Pt(II)-NaY al 5 mol%, secada a 200 °C, bajo las condiciones de reacción indicadas. Los puntos iniciales de la curva están ampliados. Las barras muestran un error estimado del 5%.

El posible lixiviado de especies catalíticamente activas de Pt en la disolución fue evaluado por el test de filtración en caliente (Figura 51), y los resultados muestran que la fase líquida presenta un 11% de actividad catalítica tras filtrar el catalizador sólido (~35% conversión), lo cual está en el rango de la ciclación térmica. Por tanto, se puede concluir que no hay prácticamente especies activas de Pt en la fase líquida.<sup>87</sup> El análisis por ICP-

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

AES confirma que  $<0,01\%$  de Pt está presente en la fase líquida y el análisis elemental del material recuperado tras la reacción confirma que el Pt permanece en la zeolita. Estos resultados concuerdan con el bajo nivel de lixiviado en tolueno que muestran otras zeolitas con metales preciosos.<sup>87</sup> Además, si se soportan las especies solubles de  $\text{PtCl}_2$ -alquino disgregadas del  $\text{PtCl}_2$  en fase homogénea (capítulo anterior) por impregnación en la zeolita de sodio Y, se observa lixiviado completo de las especies catalíticamente activas de Pt durante la reacción de hidroaminación. Estos resultados muestran la estabilidad de las especies de óxido de Pt (II) soportadas en la zeolita frente a los solutos.



**Figura 51. Test de filtración en caliente de la zeolita Pt(II)-NaY para la reacción de hidroaminación.**

Como se comentó en la introducción de este capítulo, la zeolita permite modular la acidez Lewis del metal a través del control de la densidad electrónica de la red zeolítica. Para mejorar la actividad catalítica de la zeolita Y de Pt(II), se varió la densidad electrónica de la red zeolítica intercambiando los cationes de compensación.<sup>81a</sup> En principio, las interacciones coulombicas entre los átomos de Pt(II) y oxígeno de la zeolita controlan la

acidez de Lewis del primero, por lo que podría esperarse que el orbital molecular más bajo desocupado (LUMO en sus siglas en inglés) de los átomos de Pt(II) debería decrecer energéticamente en un ambiente electrónicamente deficiente, como en una zeolita deficiente en electrones.<sup>81b, 81c, 84</sup> Esta estrategia debería por tanto mejorar la actividad catalítica del Pt(II) en una reacción controlada orbitalmente, como es la hidroaminación de alquinos catalizada por ácidos de Lewis.

Los estudios cinéticos (Figura 49) muestran que la actividad catalítica de Pt sobre distintas zeolitas soportadas decrece según el orden  $\text{HY} > \text{NaY} > \text{KY} > \text{NH}_4\text{Y} > \text{CsY}$  es decir, a mayor densidad electrónica de la red zeolítica menor actividad catalítica. Estos resultados reflejan la modulación electrónica que sufren las especies Lewis de Pt por la zeolita, en una reacción como la hidroaminación de alquinos, y la máxima actividad catalítica se encuentra cuando el Pt (II) recibe la densidad electrónica más baja de la zeolita HY, en otras palabras, cuando el Pt (II) es más ácido. En la Figura 49 también se muestra la correlación entre la actividad catalítica y la densidad electrónica de la red zeolítica representada por la curva potencial de Madelung para distintos cationes de compensación con diferente carga. El máximo de actividad catalítica de la zeolita aparece en la zeolita Y protónica ( $\text{TOF} = 142 \text{ h}^{-1}$ ), donde los sitios ácidos del Pt reciben una menor densidad de carga. La zeolita protónica Y de Pt es el catalizador más activo, sin embargo este material también cataliza la hidratación del alquino a la cetona correspondiente. No se pudo evitar esta reacción secundaria secando la zeolita, ya que no se encontró ningún tratamiento termal capaz de retirar el agua presente en la zeolita que no aglomere el Pt presente y que, por tan-

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

---

to, suponga pérdida de actividad catalítica. Por eso, se seleccionó a la zeolita sódica Y intercambiada con Pt (II) como catalizador para evaluar diferentes sustratos durante la reacción de hidroaminación de alquinos, y también otras hidroadiciones a alquinos (Figura 52). *o*-Alquinilanilinas, amidas, sulfamidas y alcoholes (ver el capítulo de materiales y métodos para ver la preparación de los materiales de partida) ciclan con altos rendimientos y selectividad en presencia de bajas cantidades de zeolita Y de Pt(II) (0,01-1 mol%, productos **38-47**). Mediante esta metodología se preparó el conocido antiinflamatorio no esteroideo indometacina y un derivado<sup>88</sup> (ver capítulo 8 donde se explica la síntesis completa y los ensayos de actividad in-vitro para las enzimas COX-1 y COX-2). Nótese que la preparación de indoles en la zeolita procede con altos rendimientos y TOFs mayores de 10 000 h<sup>-1</sup>, el más alto descrito para la reacción de hidroaminación hasta donde sabemos. Además de aminas, también se utilizaron alcoholes como nucleófilos bajo las mismas condiciones de reacción, con altos rendimientos y selectividad hacia los productos.

Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos

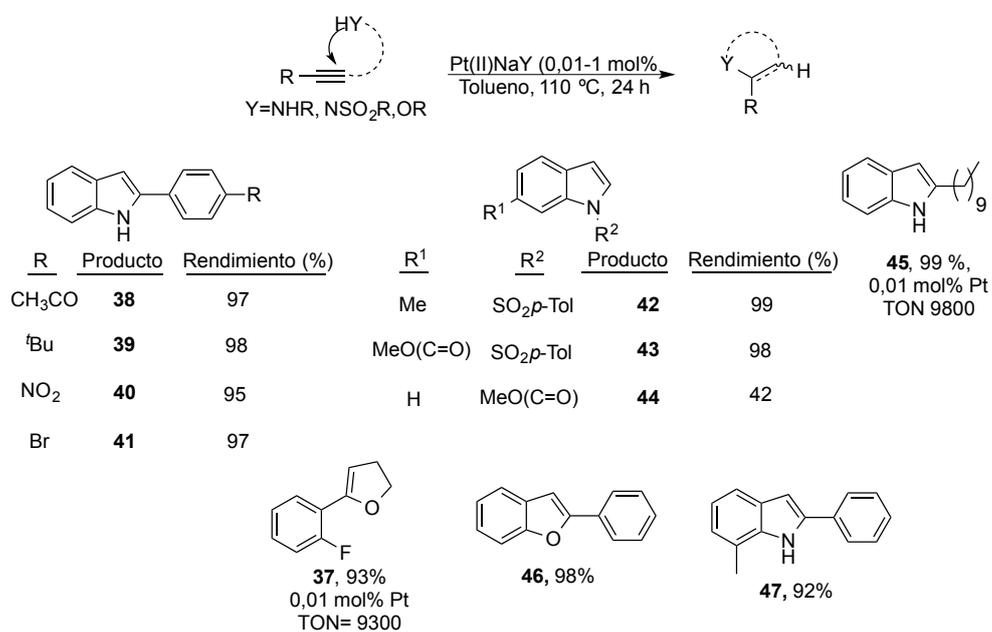


Figura 52. Hidroadiciones a alquinos catalizadas por Pt(II)-NaY. Rendimientos aislados, 1 mol% de Pt salvo en los casos indicados.

## 7. Diseño racional de un catalizador eficiente y sostenible para la hidroaminación de alquinos: Pt (II) finamente disperso en zeolita Y

---

### 7.3. Conclusiones

El diseño racional de Pt (II) finamente dividido sobre una zeolita de NaY soluciona el problema de solubilidad del  $\text{PtCl}_2$  en la reacción de hidroaminación de alquinos. Además, se trata de un catalizador que puede ser reutilizado con una pérdida de actividad mínima entre cada uso. Otras reacciones de hidroadición a alquinos son catalizadas eficientemente por este catalizador.



# Capítulo 8



## **8. SÍNTESIS DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS CON CATALIZADORES DE Pt(II)-ZEOLITA-Y Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA IN-VITRO.**

### 8.1. Introducción

La Industria de Química Fina es una de las más contaminantes por dos motivos principales: 1) la síntesis del compuesto implica varios pasos y purificaciones que suelen ignorar los principios de la química sostenible, y 2) los productos comercializados forman parte de los llamados contaminantes emergentes, los cuales no necesitan persistir en el ambiente para causar efectos negativos, puesto que sus altas tasas de transformación/eliminación se pueden compensar por su introducción continua en el ambiente.<sup>67j, 89</sup>

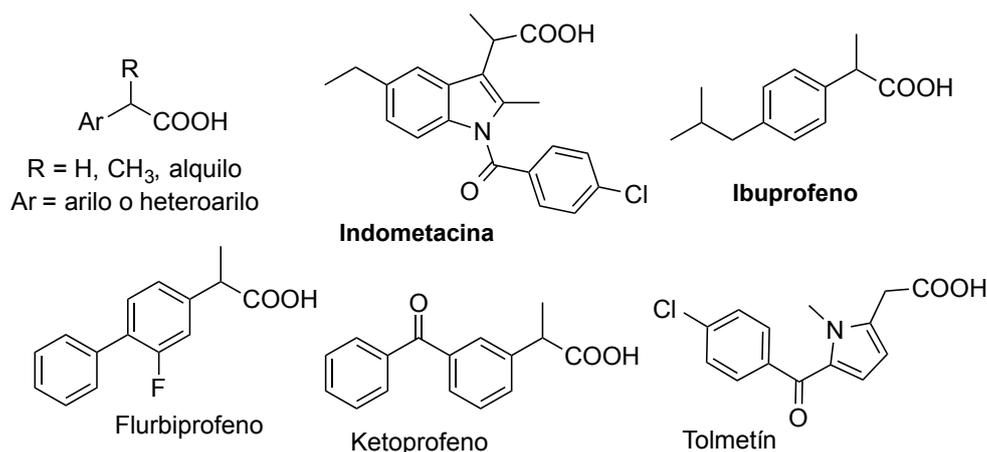
El presente capítulo trata de aplicar algunos de los conocimientos adquiridos en los capítulos anteriores de esta tesis para sintetizar medicamentos de uso masivo y derivados no descritos mediante reacciones medioambientalmente sostenibles, con el fin de solventar los problemas de ecotoxicidad que supone la masificación de estos medicamentos y tratar de aliviar sus efectos adversos.

#### 8.1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos

Los fármacos inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa (COX) se emplean, fundamentalmente, como antiinflamatorios, razón por la que son conocidos genéricamente como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs o, en inglés, NSAIDs) para distinguirlos de los glucocorticoides. Dentro de

este grupo terapéutico, los ácidos arilalcanoicos (Figura 53) constituyen el grupo más numeroso y potente descrito hasta la fecha.

Los AINEs inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), la cual presenta dos isoformas: COX-1 y COX-2. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no afectan a la función plaquetaria a dosis usuales y pueden mejorar la seguridad intestinal. Por eso, el reto es conseguir medicamentos más activos sobre COX-2 y menos sobre COX-1. En el presente capítulo, se sintetizarán dos tipos distintos de AINEs y sus derivados gracias a los catalizadores desarrollados. Por una parte, la indometacina, uno de los ácidos arilalcanoicos más potentes y con más efectos adversos, y por otra el ibuprofeno que, junto con la aspirina, está entre los AINEs menos tóxicos y más utilizados.<sup>90</sup>



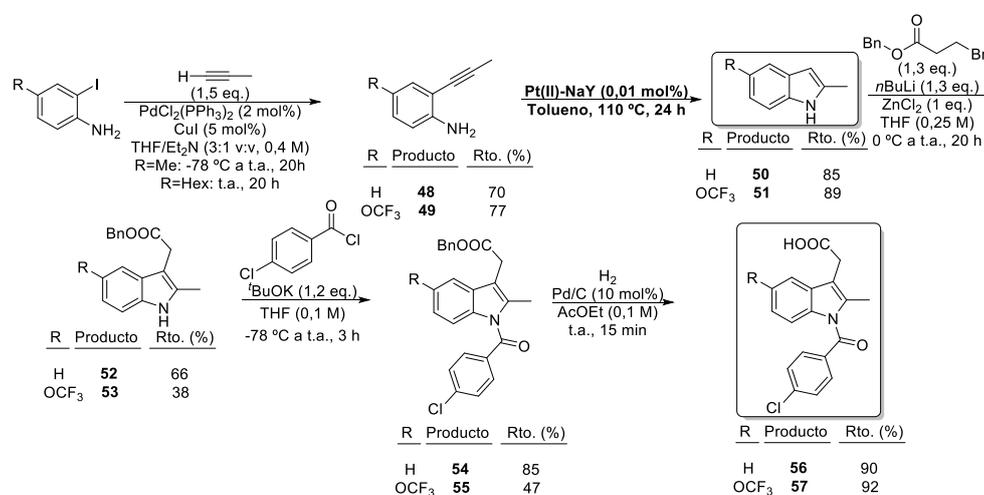
**Figura 53. Estructura general de los ácidos arilalcanoicos y algunos de los derivados de los ácidos arilalcanoicos. En negrita las moléculas objeto de estudio en el presente capítulo.**

## 8. Síntesis de antiinflamatorios no esteroideos con catalizadores de Pt(II)-zeolita-Y y evaluación biológica in-vitro

### 8.2. Resultados y discusión

#### 8.2.1. Síntesis de indometacina y un derivado

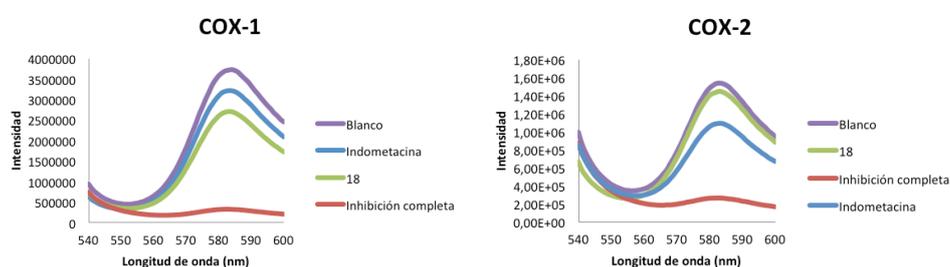
A partir de la metodología desarrollada en la presente tesis doctoral para la reacción de hidroaminación, se sintetizó el conocido antiinflamatorio no esteroideo indometacina y un derivado,<sup>91</sup> con un menor número de pasos y una mayor economía atómica respecto a la literatura (Esquema 8),<sup>92</sup> utilizando como catalizador Pt(II)-NaY.



**Esquema 8. Síntesis de la indometacina y un derivado utilizando Pt(II)-NaY como catalizador de hidroaminación.**

Una vez obtenidos los productos **56** y **57**, se evaluó su actividad in-vitro sobre las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 con un kit comercial de cribado de inhibidores de ciclooxigenasa por fluorescencia. El ensayo por fluorescencia de inhibidores de ciclooxigenasa es capaz de identificar la inhibición mayor o menor de las ciclooxigenasas por parte de distintos

antiinflamatorios, gracias al componente peroxidasa de las enzimas. Para ello, la reacción entre  $\text{PGG}_2$  y ADHP (10-acetil-3,7-dihydroxifenoxacina) produce el compuesto altamente fluorescente resorufina. De esta forma, se puede analizar la fluorescencia de la resorufina con una longitud de onda de excitación de 530-540 nm y una longitud de onda de emisión de entre 585 y 595 nm. El procedimiento del ensayo in-vitro está explicado, con más detenimiento, en el capítulo de materiales y métodos, y los resultados se muestran en la Figura 54.



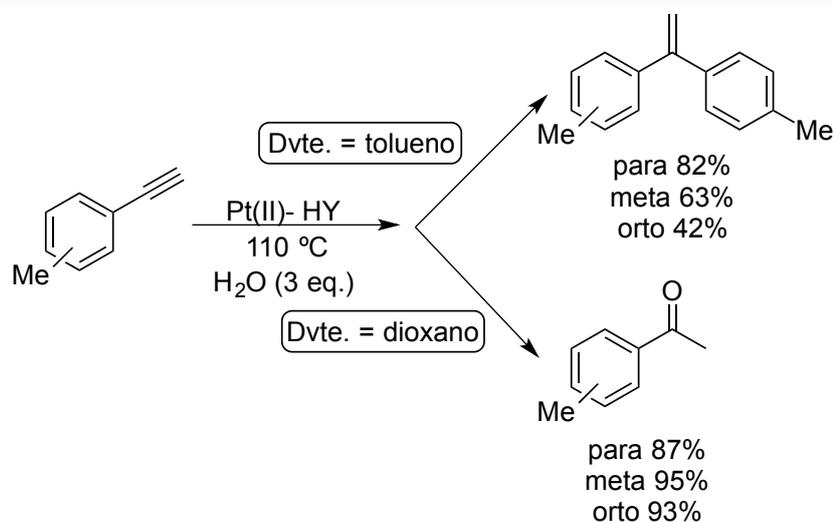
**Figura 54. Inhibición de COX-1 y COX-2 por parte de la indometacina 57 y su derivado 58.**

Como puede observarse, nuestro derivado de indometacina **58** es un inhibidor más potente de COX-1 y menos potente que COX-2 respecto de la indometacina **57**, a igual concentración de ambos compuestos (0,12  $\mu\text{M}$  para COX-1 y 20  $\mu\text{M}$  para COX-2). Aunque los estudios de actividad in-vitro requieren ensayos por cuadruplicado para distintas concentraciones, y así poder calcular la  $\text{IC}_{50}$ , no se hizo en este caso ya que nuestro compuesto tiene menor actividad inhibitoria sobre COX-2 y más sobre COX-1.

### 8.2.2. Síntesis de ibuprofeno y derivados

El ibuprofeno es uno de los medicamentos esenciales según la organización mundial de la salud.<sup>93</sup> Se sintetiza industrialmente mediante acilación de Friedel-Crafts del isobutilbenceno. Esta ruta sintética comercializada no permite la síntesis del orto y meta ibuprofeno, ya que la reacción Friedel-Crafts es selectiva al isómero para.

Como se vio en el capítulo 7 de la presente tesis doctoral, la actividad catalítica de Pt(II)-HY en la reacción de hidroaminación a alquino disminuye considerablemente por la hidratación Markovnikov del triple enlace. La hidratación regioselectiva de alquinos es una reacción muy utilizada para la formación de cetonas, incluso a escala de gramo,<sup>94</sup> con una eficiencia atómica del 100%. Debido a su posible aplicación en la síntesis de derivados de ibuprofeno, se estudió la hidratación de los derivados orto, meta y para etinil toluénicos bajo condiciones de reacción estándar (1 mol% PtHY, tolueno, 110 °C) en dos disolventes diferentes: tolueno y 1,4-dioxano. La Figura 55 muestra que, mientras que en tolueno se dio la reacción de hidroarilación del alquino con el propio disolvente, en dioxano se obtuvo un rendimiento cuantitativo a cetona.



**Figura 55.** Arriba: reacción de hidroarilación catalizada por Pt(II)-HY en tolueno, a 110 °C y 3 equivalentes de agua. Abajo: la misma reacción en 1,4-dioxano como disolvente.

Otras condiciones, como la adición de la morfolina como base,<sup>95</sup> agua como disolvente, agua:dioxano 1:1 y distintas cantidades de Pt, no mejoraron la hidratación.

Haciendo uso de la capacidad de hidratación del catalizador Pt-HY, se pensó en una hidratación de alquino para obtener los tres derivados (orto, meta y para) del ibuprofeno. Por tanto, una posible ruta sintética para obtener los tres derivados de ibuprofeno comenzaría a partir de los correspondientes bromoarenos<sup>96</sup> y comprendería tres pasos:<sup>94</sup> reacción de Sonogashira o Suzuki catalizada por Pd, hidratación en posición Markovnikov del alquino terminal con nuestro catalizador de Pt intercambiado en la zeolita Y protónica, y homologación a ácido carboxílico<sup>97</sup> (Figura 56).

8. Síntesis de antiinflamatorios no esteroideos con catalizadores de Pt(II)-zeolita-Y y evaluación biológica in-vitro

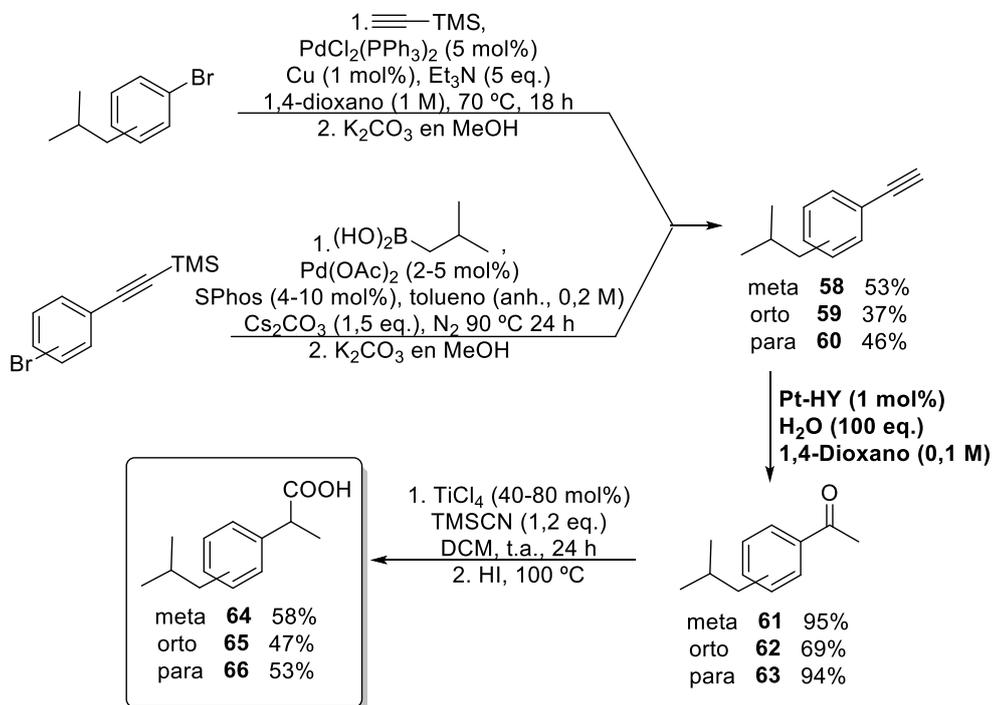
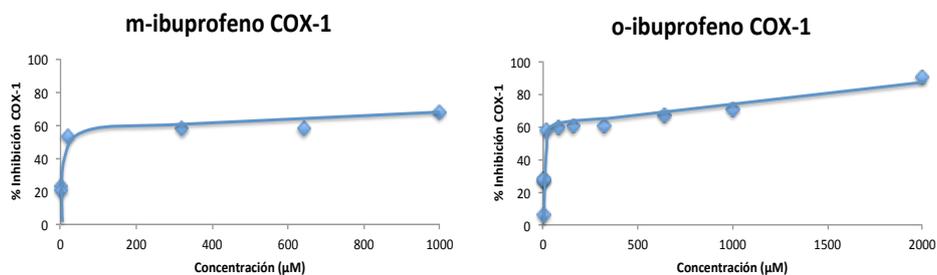
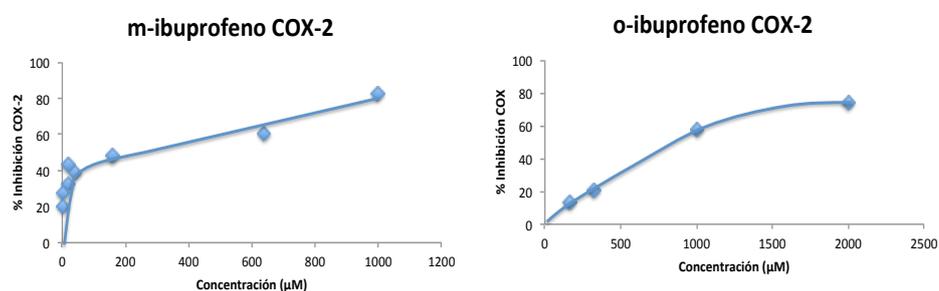


Figura 56. Síntesis de ibuprofeno y sus derivados orto y meta utilizando Pt(II)-HY como catalizador.

Una vez obtenidos los compuestos **64-66**, se realizaron los estudios de actividad in-vitro de los regioisómeros orto y meta con el kit fluorimétrico para el estudio de inhibidores de ciclooxigenasa (Figura 57).





**Figura 57. Porcentaje de inhibición de COX-1 y COX-2 respecto de la concentración de o-ibuprofeno y m-ibuprofeno.**

Los resultados muestran que la inhibición observada para COX-1 para los ácidos orto- y meta- es muy similar ( $\sim 20 \mu\text{M}$ ), lo cual se explica por el gran impedimento estérico alrededor de la función ácida cuando se comparan con el ibuprofeno comercial (para-sustituido). Este resultado concordaría con el mecanismo de acción propuesto para el ibuprofeno, que consiste en la interacción del grupo ácido carboxílico con el receptor COX-1 dentro de una cavidad en forma de cono estrecho, que no tiene espacio para grupos cercanos muy voluminosos y sólo permite la entrada de moléculas aromáticas o lineales para-sustituidas, en general, moléculas planas.<sup>98</sup> El receptor COX-2 tiene una cavidad un 17% más grande que el COX-1 y no hace una discriminación tan fuerte por impedimento estérico de grupos cercanos al ácido carboxílico.<sup>99</sup> De esta forma, podría suceder que la bioactividad de los tres isómeros orto, meta y para difiera más en el caso de la COX-2. En efecto, los resultados muestran que el meta ibuprofeno inhibe la COX-2 de forma cinco veces más eficiente que el orto ibuprofeno, por lo que estos resultados pueden señalar un camino para mejorar la actividad hacia receptores de COX-2, que es uno de los retos de la química farmacéutica actual.

### 8.3. Conclusiones

La síntesis de dos de los antiinflamatorios no esteroideos más importantes, la indometacina y el ibuprofeno, y de algunos de sus isómeros se ha conseguido mediante el uso de catalizadores de Pt(II)-zeolita, y se han obtenido nuevos datos en cuanto a su relación estructura-actividad, para así poder seguir mejorando su actividad y disminuir su toxicidad.



# Capítulo 9

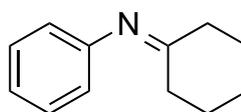


## 9. MATERIALES Y MÉTODOS.

### 9.1. Reactivos utilizados

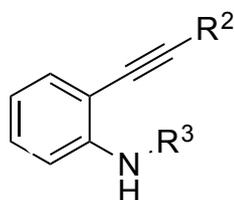
Los reactivos y disolventes empleados en la presente tesis doctoral proceden de casas comerciales y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

Los reactivos preparados fueron:



**12**

*N*-Ciclohexilidenanilina **12** fue preparada siguiendo el procedimiento descrito por Barluenga y colaboradores.<sup>47</sup> Una mezcla de ciclohexanona **8** (30 mmol, 3 mL) y anilina **3** (30 mmol, 2,7 mL) en tolueno anhidro (30 mL) fue llevado a 120 °C en un matraz previamente secado y equipado con un aparato Dean-Stark. Luego se añadió ácido *p*-toluensulfónico (0,3 mmol, 0,052g) a la mezcla y la reacción siguió a 120 °C hasta ver, mediante CG, la completa desaparición de los materiales de partida. Finalizada la reacción, se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se disuelve en hexano (20 mL), y posteriormente se filtra con Celite. Posteriormente, se rotavapora la mezcla para eliminar los disolventes. La purificación se lleva a cabo en un horno de bolas.



Alquinilaminas para hidroaminación con Pt. Se prepararon según el procedimiento descrito por Koradin y colaboradores:<sup>100</sup> A continuación se detalla el procedimiento para la síntesis de **33**: la reacción fue llevada a cabo disolviendo 2-yodoanilina (15,0 g, 68,5 mmol), CuI (0,65 g, 3,4 mmol, 5 mol%) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,10 g, 1,7 mmol, 2,5 mol%) en THF (275 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras unos minutos en agitación se añadió, lentamente, NEt<sub>3</sub> (28,6 mL, 205,5 mmol) y fenilacetileno (9,09 g, 89,0 mmol), dejando la reacción durante dos horas a temperatura ambiente. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó en éter, se filtró con celite y se evaporaron los disolventes, para llevarlo a columna cromatográfica de hexano:éter 100:0 hasta 50:50, obteniéndose un sólido amarillo (12,79 g, 66,2 mmol, 96%).

---

## 9.2. Síntesis de catalizadores

Los catalizadores de Pd/C (a) y (c) están disponibles de forma comercial, en las casas Alfa-Aesar y Sigma- Aldrich, respectivamente. Pd/C (b) se preparó <sup>16</sup> por el método de impregnación sobre carbón comercial (Norit GSX, activado por vapor, lavado con ácido de Alfa Aesar). La cantidad correspondiente de acetilacetato de Pd se disolvió en 1,6 mL de etanol, que fue añadido, gota a gota, sobre 1 g de carbón activo (Norit GSX, activado por vapor, lavado con ácido de Alfa Aesar). El sólido impregnado se dejó secar toda la noche en una mufla a 60 °C y luego fue calcinado bajo una atmósfera compuesta por un 10% de H<sub>2</sub> y 90% de N<sub>2</sub> a 360 °C durante 1 hora.<sup>39</sup> La carga de todos los catalizadores es de un 5% en peso.

Los catalizadores de Au/C (2,5 % en peso) y Au/Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2,5 % en peso) se prepararon según procedimientos previamente descritos en bibliografía <sup>101</sup>, FeCl<sub>3</sub>, Ru/C (5 % en peso) y Rh/C (5 % en peso) están disponibles de forma comercial, en la casa Sigma Aldrich. AuPd/C es un catalizador comercial de Johnson Matthey (2,5 % Au, 5 % Pd en peso), aunque también se preparó por impregnación, utilizando como precursor el aurotiomato sódico y acetilacetato de Pd, en la misma proporción que el catalizador comercial (2,5 % Au, 5 % Pd en peso). Las cantidades correspondientes de los precursores metálicos se disolvieron en 1,6 mL de etanol, formando una disolución que fue añadida, gota a gota, sobre 1 g de carbón activo (Norit GSX, activado por vapor, lavado con ácido de Alfa Aesar). El sólido impregnado se dejó secar toda la noche en una mufla a 60

°C y luego fue calcinado bajo una atmósfera compuesta por un 10% de H<sub>2</sub> y 90% de N<sub>2</sub> a 360 °C durante 1 hora.<sup>39</sup>

Los catalizadores de RuPt/C (4 y 7% en peso respectivamente) se prepararon a partir de 40 mg de RuCl<sub>3</sub> y 143 mg H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·6H<sub>2</sub>O, disolviendo las cantidades correspondientes en 1,6 mL de agua, que fue añadida, gota a gota, sobre 1 g de carbón activo (Norit GSX, activado por vapor, lavado con ácido de Alfa Aesar). El sólido impregnado se dejó secar toda la noche en una mufla a 100 °C y luego fue calcinado bajo una atmósfera compuesta por un 10% de H<sub>2</sub> y 90% de N<sub>2</sub> a 360 °C durante 1 hora.

Para preparar la zeolita sódica Y con Pt(II) se utilizaron sólidos comerciales de zeolita NaY, CBV 100 de la casa Zeolyst Int., que fueron usados como soporte. Se suspendieron 10 g de zeolita en 1 litro de agua destilada, con agitación durante 12 h a 70 °C. Se añadió una disolución 0,01 M del precursor de Pt Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> a una velocidad de 1,5x10<sup>-4</sup> mol Pt/h a la suspensión con el soporte, con agitación y a 70 °C. Tras la adición de la cantidad deseada del precursor metálico, la suspensión continuó en agitación durante otras 12 h a 70 °C. Tras ésto, el soporte fue filtrado y resuspendido en agua destilada a temperatura ambiente para eliminar nitratos, cationes intercambiados y la parte no intercambiada del precursor; el procedimiento de filtrado y lavado se repitió otras dos veces. Finalmente, se secó nuestro material en una mufla a 80 °C, y se guardó a temperatura ambiente. Tras esto, las zeolitas se calcinaron a distintas temperaturas en una mufla, con una rampa de 1 °C/min, y se dejó a la temperatura final durante dos horas.

Para obtener la zeolita potásica Y se utilizaron sólidos comerciales de zeolita NaY, CBV 100 de la casa Zeolyst Int., o la zeolita Pt(II)-NaY, que fueron usados como soporte. Se suspendieron 10 g de zeolita en 500 mL de agua destilada, con agitación durante 12 h a 70 °C. Lentamente, se añadieron 500 mL de una disolución de acetato potásico 0,11 M en agua, a la suspensión, con agitación y a 70 °C durante 12 h. Tras esto, el soporte fue filtrado y resuspendido en agua destilada a temperatura ambiente. Todo el proceso de intercambio se repitió otras dos veces, para asegurarnos el intercambio completo, que no es suficiente con una vez. Finalmente, se secó nuestro material en una mufla a 80 °C, y se guardó a temperatura ambiente.

Para obtener la zeolita césica Y se utilizaron sólidos comerciales de zeolita NaY, CBV 100 de la casa Zeolyst Int., que fueron usados como soporte. Se suspendieron 10 g de zeolita en 500 mL de agua destilada, con agitación durante 12 h a 70 °C. Lentamente, se añadieron 500 mL de una disolución de acetato césico 0,11 M en agua, a la suspensión, con agitación y a 70 °C durante 12 h. Tras esto, el soporte fue filtrado y resuspendido en agua destilada a temperatura ambiente tres veces. Finalmente, se secó nuestro material en una mufla a 80 °C, y se guardó a temperatura ambiente.

### 9.3. Técnicas de Caracterización

#### 9.3.1. Espectroscopía de Reflectancia Difusa UV-Vis

Los espectros se registraron con un espectrómetro Perkin Elmer (Lambda 19) equipado con una esfera integradora. Los resultados de las medidas vienen expresados en unidades de reflectancia (R, %), tomando como referencia la reflectancia del BaSO<sub>4</sub> (100%), dando lugar a representaciones de una función de R (Kubelka-Munk:  $F(R) = (1-R)^2/2R$ ) frente a la longitud de onda irradiada.

También se utilizó un espectrómetro Shimadzu UV-2010 PC utilizando cubetas de cuarzo y ajustando el cero de absorción con el disolvente puro. Los resultados de las medidas vienen expresados en unidades de absorbancia.

#### 9.3.2. Análisis Químico

El contenido de metal en los distintos catalizadores se determinó por espectrometría de absorción atómica en un equipo Varian SpectrAA-10 Plus. Para el análisis, las muestras sólidas se disgregaron en una disolución 3:1:1 en peso de HCl (solución acuosa al 35%), HNO<sub>3</sub> (solución acuosa al 60%) y HF (solución acuosa al 40%) a temperatura ambiente durante 12 horas, y posteriormente se diluyó con agua hasta un volumen final de 50 mL.

Esta técnica también se utilizó para cuantificar el contenido de metal en los líquidos de reacción mediante extracción con agua regia, con el objetivo de detectar posibles sangrados de metal en el caso de catalizado-

res metálicos soportados, o qué cantidad de metal se había disuelto en la disolución, en el caso de las pruebas con los cloruros de metales preciosos.

### 9.3.3. Técnica de Dispersión de Luz Dinámica

Para determinar la distribución de nanopartículas, se utilizó el equipo Nano Zetasizer Malvern (ZEN3600), equipado con un analizador MPT-2 (con un láser de longitud de onda de 633 nm), que detecta partículas de entre 0,3 nm y 10  $\mu\text{m}$ . Las muestras para los análisis se prepararon suspendiendo el catalizador o el filtrado en 1 mL de agua o diclorometano. Para llevar a cabo estas medidas se midió la viscosidad de la dispersión resultante en cada caso, mediante un reómetro de disco oscilante (Qualitest) controlado por ordenador, y este dato se introdujo en los parámetros del equipo Nano Zetasizer para llevar a cabo las medidas de distribución de tamaño de nanopartículas. Las distribuciones de tamaño obtenidas se determinaron a partir de tres medidas de cada muestra.

### 9.3.4. Espectroscopía de RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

Los espectros de RMN de muestras en disolución se obtuvieron con un espectrómetro Bruker Avance 300, disolviendo los distintos compuestos en el correspondiente disolvente deuterado, típicamente  $\text{CDCl}_3$ ; utilizando diferentes campos: 300,13 MHz para el  $^1\text{H}$  y 75,47 MHz para el  $^{13}\text{C}$ .

### 9.3.5. Microscopía Electrónica de Transmisión de Alta Resolución

Las imágenes tomadas se obtuvieron con distintos microscopios electrónicos de alta resolución, soportando las muestras sobre rejillas de cobre.

En el caso de los catalizadores de Au/C y PdAu/C, se utilizó un microscopio electrónico de transmisión de emisión de campo TECNAI G<sup>2</sup> F20 S-TWIN de 200kV con una resolución de 0,24 nm, equipado con una cámara CCD GATAN y Software de adquisición y tratamiento de imágenes "Digital Micrograph". El equipo nos permitió realizar imágenes HR-TEM, patrones de difracción de electrones y técnicas espectroscópicas como EDS y Mapping. Además, el microscopio dispone de un porta-muestras de "Double-Tilt" que permite la completa orientación de la muestra.

En el caso de los catalizadores de Pd/C, se utilizó un microscopio electrónico de transmisión de emisión de campo JEOL JEM-2100LaB<sub>6</sub> de 200 kV con una resolución de 0,194 nm, equipado con una cámara CCD GATAN y Software de adquisición y tratamiento de imágenes "MS Windows". El equipo nos permite realizar imágenes HR-TEM, patrones de difracción de electrones y técnicas espectroscópicas como EDS y Mapping. Además, el microscopio dispone de tres condensadores de lente independiente, para mejorar la capacidad de análisis y difracción.

En el caso de los catalizadores de Pt(II)-NaY, se utilizó un microscopio electrónico de transmisión de emisión de campo JEOL JEM-2100F de 200 kV con una resolución de 0,1 nm, equipado con una cámara CCD GATAN y Software de adquisición y tratamiento de imágenes "ASTAR". El equipo nos permitió realizar imágenes HR-TEM, patrones de difracción de electrones y técnicas espectroscópicas como EDS y Mapping.

La técnica de ultramicrotomografía para los catalizadores de zeolita se realizó incluyendo el polvo de la zeolita correspondiente en parafina y, posteriormente, cortándose con una pulidora iónica Ion milling Fishion 1010.

### 9.3.6. Adsorción de nitrógeno

Esta técnica permite obtener información acerca de la superficie específica, el diámetro de los poros y el volumen de poro del sólido estudiado. El adsorbato más comúnmente empleado es el nitrógeno a la temperatura de  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Las isotermas de adsorción-desorción de  $\text{N}_2$  se registraron a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un equipo Micromeritics ASAP 2000. Las muestras, aprox. 200 mg en un tamaño de pellet de 0,25-0,8 mm, se trataron a vacío durante 12 horas antes de las medidas de adsorción. La temperatura empleada en este pretratamiento fue  $400\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de forma general.

La superficie específica se calculó utilizando el modelo Brunauer-Emmet-Teller (B.E.T.). El volumen de microporo se obtuvo a partir del gráfico t-plot empleando el espesor estadístico de adsorbato de Harkins-Jura. La distribución de diámetro de poro, así como el diámetro medio de poro se obtuvieron mediante el modelo Barret-Joyner-Halenda (B-J.H.).

### 9.3.7. Análisis Elemental

El contenido de carbono, nitrógeno e hidrógeno de las distintas muestras se cuantificó con un analizador Fisons EA 1108CHN-S.

#### 9.3.8. Análisis termogravimétrico

Los análisis termogravimétricos se llevaron a cabo en una termobalanza Netzsch – STA 409 EP.

#### 9.3.9. Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS)

Los espectros XPS fueron registrados con un espectrómetro SPECS equipado con un detector Phoibos 150 9MCD usando una fuente de rayos-X no monocromática (Al y Mg) trabajando a 200 W. Las muestras fueron comprimidas en un pequeño disco y evacuadas en el pre-compartimento del espectrómetro a  $10^{-9}$  mbar. Las relaciones de intensidad de los componentes fueron obtenidas del área de la señal correspondiente tras la substracción del fondo mediante un ajuste no lineal tipo Shirley y corregidos por la función de transmisión del espectrómetro. El software Casa fue utilizado en la cuantificación y tratamiento de los espectros. Como referencia, se tomó el pico de carbono C 1s a 284.6 eV o el de sílice Si 2p a 103.4 eV.

#### 9.3.10. Cromatografía gaseosa

La cromatografía gaseosa (CG en sus siglas en inglés) se llevó a cabo en un equipo Brucker con el software Galaxie, con una columna capilar de 25 m con un 5% de fenilmetilsilicona. Se utilizó dodecano como patrón externo. En algunos casos, se utilizó un equipo de cromatografía de gases masas (CG-MS en sus siglas en inglés) de la marca Agilent con un software de la misma casa, utilizando una columna y condiciones térmicas similares.

#### 9.3.11. Columna cromatográfica y cromatografía de capa fina

Las columnas cromatográficas y las cromatografías de capa fina (TLC) se llevaron a cabo utilizando  $\text{SiO}_2$ , y usando como disolventes distintos gradientes de mezclas hexano:acetato de etilo salvo que se indique lo contrario.

#### 9.3.12. Espectroscopía infrarroja

Los espectros FT-IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro JASCO FT-IR 460plus usando pastillas de KBr comprimidas a  $2 \text{ Ton cm}^{-2}$  durante 2 minutos para los sólidos inorgánicos o impregnando un disco de germanio con una disolución en diclorometano de los productos de reacción orgánicos solubles.

#### 9.3.13. Reducción y Oxidación a Temperatura Programada

Los análisis TPR y TPO se llevaron a cabo en un equipo Thermo-Finnigan TPDRO 1110 equipado para trabajar a subambiente, empleando un detector de conductividad térmica (TCD). Aproximadamente, 50 mg de muestra se cargaron en un reactor de cuarzo de lecho fijo en forma de U. Las muestras se tratan previamente en flujo de Ar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se introduce un flujo de 50 mL/min de una mezcla  $\text{H}_2/\text{Ar}$  (5%  $\text{H}_2$  en volumen) y se incrementa la temperatura con una rampa de 10 K/min.

## 9.4 Procedimientos Experimentales

### 9.4.1. General

Para las reacciones en las que se necesitó presión de hidrógeno, se utilizaron reactores preparados para soportar presiones de hasta 15 bar. Antes de cada uso, se secó en un horno a 175 °C la parte de vidrio reforzado y se lavó con hexano los conductos del microrreactor.

Todos los productos fueron caracterizados por cromatografía de gases/masas (CG-MS en sus siglas en inglés), y RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ . Además, siempre que fue posible, se compararon los resultados obtenidos con la caracterización que aparecía en la literatura.

### 9.4.2. Capítulo 3

Procedimiento típico de reacción para la síntesis de ciclohexilanilina **5** desde nitrobeneno **2**:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd) y el disolvente, hexano (0,5 mL). Se añadió nitrobeneno **2** (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) y ácido metanosulfónico (10  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego, se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se

---

determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Procedimiento típico de reacción para la síntesis de dicitclohexilamina **6** desde nitrobenceno **2**:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd) y el disolvente, hexano (0,5 mL). Se añadió nitrobenceno **2** (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) y ácido metanosulfónico (10  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego, se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Procedimiento de reacción típico para la prueba de distintos ácidos (Tabla 4):

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd) y el disolvente, hexano (0,5 mL). Se añadió nitrobenceno **2** (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) y el correspondiente ácido (0,15 mmol), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego, se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la pre-

sión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Influencia de un ácido sólido en la reacción (Tabla 7):

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd) y el disolvente, hexano (1 mL). Se añadió nitrobenzono **2** (21  $\mu\text{L}$ , 0,2 mmol) y el ácido sólido correspondiente (0,15 mmol); se selló el microreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Procedimiento típico de reacción para la síntesis de moléculas con distintos sustituyentes (Tabla 8) :

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, entre 0,01 y 0,05 mmol de Pd) y el disolvente, hexano (entre 0,5 y 1 mL). Se añadieron distintos nitroderivados (entre 0,2 mmol y 1 mmol) y la cantidad correspondiente de ácido metanosulfónico (entre 0,15 mmol y 0,75 mmol), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego

se presurizó con H<sub>2</sub> (~10 bar). En aquellas reacciones de heteroacoplamiento, se añadió un reactivo limitante y otro en exceso (nitrobenceno o *p*-nitrotolueno en su caso). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

Proceso de escalado (Tabla 10):

Se introdujeron en un reactor de 25 o 250 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 5 mol%) y el disolvente, hexano (5 mL o 50 mL). Se añadió nitrobenceno (1 ó 10 mmol) y el correspondiente ácido (0,75 equivalentes), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

Reutilizaciones del catalizador (Tabla 10):

Se introdujeron en un reactor de 250 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 5 mol%) y el disolvente, hexano (50 mL). Se añadió nitrobenceno (1150 μL, 10 mmol) y el

correspondiente ácido (0,75 equivalentes), y una vez que se selló el microreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego, se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez completada la reacción, el catalizador sólido fue recuperado por filtración, lavado, secado, pesado y usado de nuevo recalculando la cantidad de reactivos necesarios. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, se determinó la composición resultante por CG. Los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

#### 9.4.3. Capítulo 4

Síntesis de oxima de ciclohexanona **10** desde nitrobeneno **2** con presión estática:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd), Au/C (2%, 50 mg, 0,005 mmol de Au) y el disolvente, éter dietílico (0,5 mL). Se añadió nitrobeneno **2** (21  $\mu$ L, 0,2 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (67 mg, 1 mmol), y una vez que se selló el microreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

---

Procedimiento típico de reacción para el estudio de otros metales en la síntesis de oxima de ciclohexanona **10** desde nitrobenceno **2** (Tabla 12):

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd), y el metal correspondiente (0,005 mmol de metal) y el disolvente, éter dietílico (0,5 mL). Se añadió nitrobenceno **2** (21  $\mu$ L, 0,2 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (67 mg, 1 mmol), y se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener  $\sim$ 5 bar. La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C. Durante los experimentos, se mantuvo la presión constante conectando el microrreactor a un depósito de hidrógeno con un manorreductor a la salida que fue ajustado a 5 bar. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Procedimiento típico de reacción para la prueba de ácidos en la reacción de reducción de nitrobenceno **2** (Tabla 13):

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de Pd/C (5%, 21,2 mg, 0,01 mmol de Pd), y el disolvente, hexano (0,5 mL). Se añadió nitrobenceno **2** (21  $\mu$ L, 0,2 mmol) y el ácido correspondiente (1,5 equivalentes), y una vez que se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  ( $\sim$ 5 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente. Durante los experimentos, la presión de hidrógeno fue decreciendo según la

reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Escalado de la reacción de nitrobeneno **2** a oxima de ciclohexanona **10**:

Se introdujeron en un reactor de 100 mL de capacidad, equipado con un agitador mecánico, el catalizador de Pd/C (5 mol%), Au/C (2,5 mol%) y el disolvente, éter dietílico (25 mL). Se añadió nitrobeneno **2** (1150  $\mu\text{l}$ , 10 mmol) y el ácido correspondiente (0,75 equivalentes), y una vez que se selló el reactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener equivalentes  $\sim 5$  bar de  $\text{H}_2$ . La mezcla resultante fue agitada 1 h a 60 °C. Durante los experimentos, la presión de hidrógeno se mantuvo constante gracias a que el reactor estaba conectado a un depósito de hidrógeno con un manorreductor a la salida que permitió obtener una presión dinámica de 5 bar. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Reutilización del catalizador en la reacción de nitrobeneno **2** a oxima de ciclohexanona **10**:

Se introdujeron en un reactor de 100 mL de capacidad, equipado con un agitador mecánico, el catalizador de Pd/C (5 mol%), Au/C (2,5 mol%) y el disolvente, éter dietílico (25 mL). Se añadió nitrobeneno **2** (1150  $\mu\text{l}$ , 10 mmol) y el ácido correspondiente (0,75 equivalentes), y una vez que se selló el reactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y

luego se presurizó hasta tener equivalentes ~5 bar de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante fue agitada 1 h a 60 °C. Durante los experimentos, la presión de hidrógeno se mantuvo constante gracias a que el reactor estaba conectado a un depósito de hidrógeno con un manorreductor a la salida que permitió obtener una presión dinámica de 5 bar. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

#### 9.4.4. Capítulo 5.

Hidrogenación de acetofenona **15** con presión estática:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (1%, 2,5 mg, 0,08 mmol de Ru y Pt), disolvente, hexano (1 mL) y acetofenona **15** (23 μL, 0,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

Hidrogenación de ácido 4-vinilbenzoico **21** con presión estática:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (1%, 2,5 mg, 0,08 mmol de Ru y Pt), disolvente, hexano (1 mL) y ácido 4-vinilbenzoico **21** (30 mg, 0,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidró-

geno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

Hidrogenación de anillos aromáticos anisol **27**, isobutilbenceno **28** y trifluoroestireno **29** con presión estática:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador (1%, 0,08 mmol de Ru y Pt), disolvente, hexano (1 mL) y la molécula correspondiente (0,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a temperatura ambiente, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

Hidrogenación de nitrobenzeno **2** seguido de acoplamiento entre aminas:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), disolvente, hexano (1 mL) y nitrobenzeno **2** (21 μL, 0,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla

---

resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

**Acoplamiento de oxima de ciclohexanona **10**:**

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), disolvente, éter (1 mL) y oxima de ciclohexanona **10** (23 mg, 0,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

**Acoplamiento de cetonas para dar aminas secundarias:**

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), disolvente, éter (1 mL), la cetona correspondiente (0,2 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (83 mg, 1,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partí-

culas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Acoplamiento de oximas con nitrilos para dar aminas secundarias:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), el nitrilo correspondiente como disolvente (acetonitrilo o benzonitrilo, 1 mL), la oxima correspondiente (0,2 mmol); se selló el microreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Acoplamiento de oximas con nitrilos para dar aminas secundarias:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), éter como disolvente (1 mL), la oxima correspondiente (0,2 mmol) y el nitrilo correspondiente (0,5 mmol); se selló el microreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de  $\text{H}_2$  (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ .

Acoplamiento de cetonas con nitrilos para dar aminas secundarias:

Se introdujeron en un reactor de 2 mL de capacidad, equipado con un agitador magnético, el catalizador de RuPt/C (5%, 12,5 mg, 0,40 mmol de Ru y Pt), acetonitrilo como disolvente (1 mL), ciclohexanocarbaldehído (22,5 mg, 0,2 mmol), e hidrocloreuro de hidroxilamina (83 mg, 1,2 mmol); se selló el microrreactor, se purgó el aire cuatro veces con hidrógeno y luego se presurizó hasta tener 6 equivalentes de H<sub>2</sub> (~10 bar). La mezcla resultante fue agitada magnéticamente toda la noche a 60 °C, y la presión de hidrógeno fue decreciendo según la reacción iba avanzando. Una vez separadas las partículas del catalizador mediante filtración, los productos fueron identificados por CG-MS y también por RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C.

#### 9.4.5. Capítulo 6

Procedimiento típico para el estudio de la solubilidad de PtCl<sub>2</sub> en disoluciones de distintas moléculas en tolueno (Figura 27):

En un matraz de 20 mL de capacidad se añadió una molécula extractora (2,25 mmol) y 9 mL de tolueno con un agitador magnético, se calentó la disolución a 80 °C y, una vez alcanzada la temperatura, se añadió PtCl<sub>2</sub> (30 mg, 5 mol%). Tras dos horas, se filtró la disolución, quedándonos con la disolución para analizar por ICP y el sólido se secó a vacío una noche para pesar una vez, realizándose así los análisis correspondientes. En el caso en el que se utilizó CO como molécula extractora, se añadió un doble globo de CO al matraz, asegurándonos de que el sistema estaba cerrado herméticamente.

Procedimiento típico de reacción para la hidroaminación de *o*-fenilacetilenanilina **33** a *o*-fenil-1*H*-indol **34** catalizada por PtCl<sub>2</sub>:

En un matraz de 20 mL de capacidad se añadió PtCl<sub>2</sub> (5,3 mg, 1 mol%) con un agitador magnético. Luego se añadió tolueno (8 mL, 0,25 M) y *o*-fenilacetilenanilina **15** (386 mg, 2 mmol) y se cerró el matraz con un septum. La mezcla resultante se agitó a 80°C el tiempo correspondiente, sacando alícuotas de 50 µL periódicamente, que se analizaron por CG tras diluir en 1 mL de hexano, añadiendo dodecano (11,2 µL, 0,05 mmol) como patrón externo.

Procedimiento típico de reacción para la hidroaminación de *o*-fenilacetilenanilina **33** a *o*-fenil-1*H*-indol **34** catalizada por la fracción solubilizada de PtCl<sub>2</sub>:

En un matraz de 20 mL de capacidad se añadió PtCl<sub>2</sub> (5,3 mg, 1 mol%) con un agitador magnético. Luego se añadió tolueno (8 mL, 0,25 M) y *o*-fenilacetilenanilina **33** (386 mg, 2 mmol) y se cerró el matraz con un septum. La mezcla resultante se agitó a 80°C durante tres minutos, mientras se observaba un progresivo cambio de color en la disolución, de amarillo a naranja. Tras esto, se filtró la disolución o simplemente se decantó el sobrenadante, y se dejó la mezcla resultante el tiempo correspondiente, sacando alícuotas de 50 µL periódicamente, que se analizaron por CG tras diluir en 1 mL de hexano, añadiendo dodecano (11,2 µL, 0,05 mmol) como patrón externo.

---

#### 9.4.6. Capítulo 7

Procedimiento típico de reacción para la hidroaminación de *o*-fenilacetilenanilina **33** a *o*-fenil-1*H*-indol **34** catalizada por la zeolita de Pt-Y:

En un matraz de 20 mL de capacidad se añadió la zeolita de Pt-Y (5 mol% de Pt) con un agitador magnético. Luego se añadió tolueno (8 mL, 0,25 M) y *o*-fenilacetilenanilina **33** (386 mg, 2 mmol) y se cerró el matraz con un septum. La mezcla resultante se agitó a 110°C el tiempo correspondiente, sacando alícuotas de 50  $\mu$ L periódicamente, que se analizaron por CG tras filtrar y diluir en 1 mL de hexano, añadiendo dodecano (11,2  $\mu$ L, 0,05 mmol) como patrón externo.

Para reutilizar la zeolita de Pt(II)-NaY, ésta se lavó en un soxhlet en éter etílico durante 3 h.

#### 9.4.7. Capítulo 8

Procedimiento típico para el acoplamiento de Sonogashira y obtener las alquinilaminas **48** y **49**:

Se condensó gas propino (420  $\mu$ L, 7,5 mmol) en un matraz de 25 mL a -78 °C, obteniendo un líquido que se añadió a una mezcla de la yodoanilina correspondiente (5 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (88 mg, 2 mol%), CuI (100 mg, 5 mol%), NEt<sub>3</sub> (3,5 mL) y THF (10 mL) en un matraz de 50 mL a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó a temperatura ambiente en agitación durante 20 h. Tras este tiempo, el crudo de reacción fue disuelto en éter etílico (30 mL), filtrado, concentrado en

rotavapor y purificado en columna cromatográfica (hexano:AcOEt 10:1 – 4:1).

Procedimiento típico de hidroaminación intramolecular para obtener los indoles **50** y **51**:

Se disolvió 1 mmol de la alquinilamina correspondiente en tolueno (5 mL), en un baño precalentado a 110 °C bajo agitación, se añadió la zeolita Pt(II)-NaY (2 mg, 0,01 mol%) y se dejó durante 20 h. Tras este tiempo, se filtró la mezcla de reacción y se lavó el catalizador con un soxhlet en diclorometano. Se concentraron las fases orgánicas en rotavapor y se purificaron los productos en columna cromatográfica (hexano:AcOEt 10:1-4:1).

Procedimiento típico de alquilación del indol para obtener los indoles **52** y **53**:

Se añadió *n*BuLi (0,65 mmol, 0,26 mL de una disolución en hexano 2,5 M) a una disolución del correspondiente indol **50** ó **51** (0,5 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0 °C La mezcla se dejó atemperar durante 30 minutos en agitación y luego se añadió ZnCl<sub>2</sub> (1,3 eq., 0,65 mL de una disolución 1 M en THF), que volvió a dejarse en agitación 30 minutos para, posteriormente, añadir una disolución de bromometano de benzoilo (102 µL, 0,65 mmol, 1,3 eq.) en THF anhidro (1 mL) tratado con tamiz molecular de 3 Å. Tras este tiempo se añadió NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa saturada, 0,5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt, dos veces. Las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en rotavapor y se purificaron los productos en columna cromatográfica (hexano:AcOEt 10:1-4:1).

Procedimiento típico para la formación de las amidas **54** y **55**:

Se añadió K<sup>t</sup>OBu (disolución 1 M en THF, 0,5 mL, 1,2 eq.) a una disolución del correspondiente indol **52** ó **53** (0,4 mmol) en THF anhidro (4 mL) a -78 °C y se dejó la muestra en agitación durante una hora. Tras este tiempo, se añadió una disolución de cloruro de 4-benzoilo (75 µL, 1,2 eq.) en THF anhidro (2 mL) y se dejó atemperar, manteniendo la agitación durante 3 h. Tras este tiempo se añadió NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa saturada, 0,5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt, dos veces. Las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en rotavapor y se purificaron los productos en columna cromatográfica (hexano:AcOEt 4:1).

Procedimiento típico para la desprotección de las amidas **54** y **55** para dar los ácidos **56** y **57**:

Se añadió Pd/C (20,2 mg, 0,02 mmol, 10 mol%) a una disolución del correspondiente indol **54** ó **55** (0,2 mmol) en THF anhidro (2 mL) a temperatura ambiente, en atmósfera de hidrógeno y se dejó la muestra en agitación durante 15 minutos. Tras este tiempo se añadió NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa saturada, 0,5 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt, dos veces. Las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron en rotavapor y se purificaron los productos en columna cromatográfica (hexano:AcOEt 4:1).

Procedimiento típico para la síntesis de los alquinos **58**, **59** y **60**:

Se añadió acetato de Pd (40 mg, 2 mol%) y SPhos (187 mg, 4,0 mol%) en un matraz de 25 mL con tolueno anhidro (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, la disolución naranja fue añadida a una mezcla de bromofeniltrimetilsililacetileno orto, meta

o para (1,9 mL, 8,8 mmol), ácido isobutilborónico (1,08 g, 10,6 mmol, 1,2 eq.) y carbonato de cesio (4,3 g, 1,5 eq.) en tolueno anhidro (8 mL), en un matraz de 50 mL, y se dejó agitar a 90 °C durante 18 h. Tras dejar enfriar, se añadió DCM (50 mL), y la mezcla fue filtrada y concentrada en el rotavapor, el crudo de reacción resultante se redisolvió en MeOH (15 mL) y se añadió carbonato potásico (7g, 5 eq.). La mezcla fue agitada magnéticamente a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió DCM (20 mL) y la mezcla fue filtrada y concentrada en el rotavapor. Los productos se purificaron en columna cromatográfica (hexano).

Alternativamente, los alquinos **58**, **59** y **60** pueden prepararse añadiendo PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (745 mg, 5 mol%) y yoduro de cobre (405 mg, 10 mol%) en un matraz de 100 mL, en THF anhidro (13 mL), sobre los que se añadieron el dibromuro (2,7 mL, 21,3 mmol), trimetilsililacetileno (3,24 mL, 21,3 mmol) y trietilamina (13,5 mL). El matraz fue sellado y la mezcla se agitó a 60 °C una noche. El crudo de reacción se diluyó en 100 mL de éter etílico tras dejar enfriar. Se eliminaron los sólidos mediante filtración y, tras eliminar el grupo TMS en medio básico, la disolución resultante se purificó por columna cromatográfica

Procedimiento típico para la síntesis de las cetonas **61**, **62** y **63**:

Se añadieron Pt(II)-HY (47,6 mg, 1 mol%) y dioxano (27 mL) a un matraz de 50 mL. A continuación, se agregaron el alquino correspondiente (420 mg, 2,7 mmol) y agua (432 µL, 10 eq.) a la mezcla, y se agitó magnéticamente durante toda la noche. La mezcla se purificó directamente en columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 97:3-95:5).

---

Procedimiento típico para la síntesis de los ácidos carboxílicos **64**, **65** y **66**:

Se disolvió  $\text{TiCl}_4$  (439  $\mu\text{L}$ ) en DCM anhidro (40 mL). Una parte de esta disolución (4,5 mL, 40 mol%) se añadió sobre una disolución de la cetona 61, 62 o 63 (250 mg, 1,4 mmol) en DCM anhidro (3 mL) tras añadir TMSCN (211  $\mu\text{L}$ , 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se concentró en el rotavapor, se redisolvió en una disolución 1:1 (v/v) de HCl (3 M) y acetonitrilo (7 mL) y agitó durante 1 h. A continuación, la mezcla se concentró en el rotavapor, se diluyó en agua (15 mL) y se extrajo con AcOEt (3x25 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (15 mL), se secó en  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, y evaporaron los disolventes, obteniéndose una cantidad inseparable del producto cianohidrina y la cetona inicial. A continuación se añadió HI acuoso (57% en peso, 400  $\mu\text{L}$ ) a una mezcla (40 mg, 0,2 mmol) en un vial cerrado herméticamente, y se agitó la muestra a 100 °C durante 4 h. En lugar de HI, puede usarse yoduro potásico (333 mg, 2 mmol) y  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85% en peso en agua, 205  $\mu\text{L}$ , 3 mmol), a 135 °C. Tras dejar enfriar, se extrajo la mezcla con DCM (5x4 mL) y se lavaron las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). Tras esto, se secó la fase orgánica con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró, se evaporaron los disolventes y se purificaron en una placa preparativa (hexano:AcOEt 80:20), dando los derivados correspondientes de ibuprofeno.

### 9.5 Cálculo de átomos superficiales

Para el cálculo de átomos superficiales se utilizó el siguiente procedimiento, considerando las nanopartículas como cubos, donde  $d$ = diámetro medio de las nanopartículas según TEM,  $N_T$ = número total de átomos por nanopartícula,  $N_S$ = número total de átomos en superficie:

$$N_T = (10m^3 - 15m^2 + 11m - 3) / 3$$

$$N_S = 10m^2 - 20m + 12$$

$m$  es una constante que puede calcularse según la fórmula:

$$d = 1,105 \cdot 0,288 \cdot N_T^{1/3}$$

Finalmente, el porcentaje se calcula

$$\text{Partículas en superficie (\%)} = N_S / N_T \cdot 100$$

Así, para el cálculo del catalizador de RuPt 1:1:

Tamaño nanopartículas=2nm

$$N_T = 247$$

$$N_S = 137$$

$$m = 16$$

Átomos en superficie=56%

Para los catalizadores RuPt 2:1 y 1:3

$N_T=1986$

$N_S=626$

$m=9$

Átomos en superficie=32%

Para el catalizador Pt/C:

$N_T=485$

$N_S=227$

$m=6$

Átomos en superficie=50%

Para el catalizador Ru/C:

$N_T=22618$

$N_S=3399$

$m=19$

Átomos en superficie=14%

### 9.6. Pruebas de actividad in-vitro

Para las pruebas de actividad in-vitro se necesitó: disolución tampón, heme, COX-1 bobina, COX-2 recombinante humana, Ácido araquidónico, Hidróxido potásico, DMSO, micropipetas, agua de grado UPLC.

Para llevar a cabo el ensayo se utilizó, además, un fluorímetro con una longitud de onda de excitación entre 530 y 540 nm y una longitud de onda de emisión entre 585 y 595. El proceso químico de medida es el siguiente:

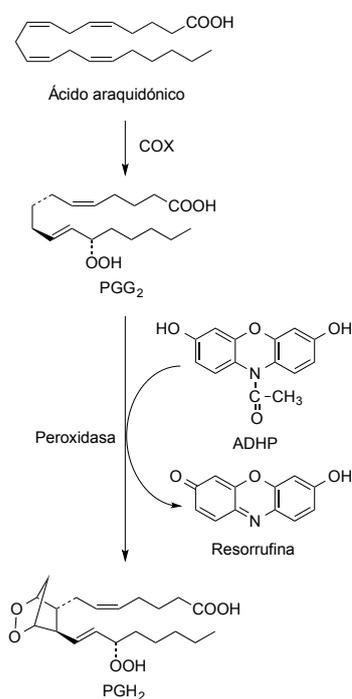


Figura 58. Ruta enzimática para los ensayos de actividad in-vitro de los antiinflamatorios no esteroideos.

Como se percibe, el ácido araquidónico es transformado por la ciclooxigenasa a PGG<sub>2</sub>, que es convertida a PGH<sub>2</sub> mediante una enzima peroxidasa, esta actividad peroxidasa produciría, a su vez, que el compuesto ADHP, que no es fluorescente, se convierte en resorrufina, que sí lo es. Dependiendo de si la fluorescencia es mayor o menor, la inhibición de la enzima ciclooxigenasa será menor o mayor, respectivamente.

Preparación de los reactivos para el ensayo:

Disolución tampón: se diluyeron 3 mL del concentrado de disolución tampón en 27 mL de agua UPLC, o diluir Tris-HCl en agua UPLC para obtener una concentración 100 mM, de pH 8,0. Esta disolución tampón se empleará durante el ensayo para diluir los reactivos, y puede ser almacenada a 4 °C durante seis meses. Heme: se diluyen 40 µL de Heme con 960 µL del tampón. Esta disolución es estable durante 12 horas a temperatura ambiente. COX-1 ovina: el vial contiene una disolución de COX-1 ovina y debe estar en hielo cuando está siendo manipulado. Se diluyen 50 µL de la enzima en 550 µL del tampón, obteniendo enzima suficiente para 60 experimentos. Se ajustó el volumen de acuerdo con los ensayos que a realizar. COX-2 recombinante humana: el vial contiene una disolución de COX-2 recombinante humana y debe estar en hielo mientras está siendo manipulada. Se diluyeron 50 µL de la enzima en 550 µL del tampón, obteniendo enzima suficiente para 60 experimentos. El volumen fue ajustado de acuerdo con los ensayos a realizar. Ácido araquidónico: El vial contiene una disolución de ácido araquidónico en etanol. Se llevaron 100 µL de la disolución a otro vial, se añadieron 100 µL de hidróxido potásico y 800 µL de agua UPLC, obteniendo una concentración final de 2 mM. El preparado

de ácido araquidónico debe ser utilizado antes de que pasen 30 minutos. Con una alícuota de 10  $\mu\text{L}$  se obtiene una concentración final de 100  $\mu\text{M}$  en cada experimento. Si se requiere menos concentración, debe diluirse con agua UPLC.

El volumen final del ensayo fue de 200  $\mu\text{L}$  en todos los viales.

Todos los reactivos excepto las enzimas fueron atemperados a temperatura ambiente antes de haber sido usados.

Las muestras se ensayaron por triplicado y, en algunos casos, por cuadruplicado.

El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente.

La reacción empieza al añadir ácido araquidónico, y el resultado se leyó dos minutos después en el fluorímetro, añadiendo los 200  $\mu\text{L}$  a una cubeta desechable.

#### Puesta a punto del ensayo

1. Pruebas del 100% de actividad: se añadieron 150  $\mu\text{L}$  a la disolución tampón, 10  $\mu\text{L}$  de Heme, 10  $\mu\text{L}$  de enzima (COX-1 o COX-2) y 10  $\mu\text{L}$  de disolvente (el mismo disolvente usado para disolver el inhibidor) en los tres experimentos.

2. Experimentos en blanco: se añadieron 160  $\mu\text{L}$  de la disolución tampón 10  $\mu\text{L}$  de Heme, y 10  $\mu\text{L}$  de disolvente (el mismo disolvente usado que para disolver el inhibidor) en los tres ensayos.

3. Experimentos con el inhibidor: se añadieron 150  $\mu\text{L}$  de la solución tampón, 10  $\mu\text{L}$  de Heme, 10  $\mu\text{L}$  de enzima (COX-1 o COX-2) y 10  $\mu\text{L}$  de inhibidor a los tres ensayos.

4. Se incubó el plato durante cinco minutos a temperatura ambiente. La mayoría de inhibidores presentan una inhibición de COX dependiente del tiempo. Al alterar el tiempo de incubación, puede alterar, aparentemente el valor de IC50 del compuesto.

5. Se añadió 10  $\mu\text{L}$  de ADHP a las muestras y a los experimentos control.

6. Se inició la reacción añadiendo rápidamente 10  $\mu\text{L}$  de ácido araquidónico a los viales con muestra y control.

7. Se incubó durante dos minutos.

8. Se leyó la longitud de onda en el fluorímetro a 530-540 de emisión y 585-595 de excitación, ajustando la apertura de la ventana para poder apreciar todas las muestras.

#### Cálculos

1. Se determinó la media de fluorescencia de cada muestra.

2. Se restó la fluorescencia de los experimentos con el inhibidor de la fluorescencia de la actividad inicial del 100%.

3. Se determinó el porcentaje de inhibición para cada muestra. Para hacer esto, se restó cada muestra de inhibidor del 100% de actividad inicial. Se dividió el resultado para el 100% de actividad inicial y luego se multiplicó por cien.

4. Con los datos del porcentaje de inhibición respecto del porcentaje de actividad inicial se realizó un gráfico para calcular el valor IC<sub>50</sub> (la concentración a la que se obtiene el 50% de la inhibición).

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{[\text{Actividad inicial} - \text{Actividad inhibidor}]}{\text{Actividad inicial}} \times 100$$

#### Precisión

Cuando se realizan series de 10 medidas el mismo día, el coeficiente de variación del ensayo es del 2,6%. Cuando se realizan series de diez medidas en cinco días diferentes bajo las mismas condiciones experimentales, el coeficiente de variación fue del 2,8%.

## 9.7. Caracterización de compuestos

Ciclohexilanol **5**. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,26 (2H, m), 7,13 (2H, m), 7,08 (1H, m), 3,20 (1H, m), 1,71-1,44 (6H, m), 1,21-1,11 (4H, m).

Oxima de ciclohexanona **10**. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 2,47 (1H, m), 2,23 (1H, m), 1,63 (3H, m).

2-Fenil-1*H*-indol **34**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 96%. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1445-1455, 1578, 2850, 2920, 3048, 3421. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^+$  193,2), picos mayoritarios: 193,2 (100%), 165,1 (20%), 96,7 (8%), 89,4 (8%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,28 (N-H, 1H, s), 7,59 (2H, mult) 7,35 (5H, mult), 7,08 (2 *H*, mult), 6,77 (1H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 138,0 (C), 136,9 (C), 132,5 (C), 129,2 (CH), 127,8 (CH), 125,3 (CH), 122,5, 120,8 (CH), 120,4 (CH), 111,0 (CH), 100,1 (CH).

1-(4-(1*H*-Indol-2-il)fenil)etan-1-ona **38**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 como eluyentes. Rendimiento aislado: 97%. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1350, 1430, 1601, 1670, 3353, 3439. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^+$  235,2), picos mayoritarios encontrados: 235,2 (100%), 236,2 (18%), 220,2 (51%), 192,2 (48%), 165,2 (15%), 95,7 (20%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,41 (1H, s), 7,96 (2*H*, mult), 7,67 (2H, mult), 7,58 (1H, mult), 7,35 (1H, mult), 7,18 (1H, mult), 7,07 (1H, mult), 6,90 (1H, s), 2,56 (3H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 197,5 (C), 137,4 (C), 136,8 (C), 136,5 (C), 136,0 (C), 136,5 (C) 129,3 (CH), 129,2 (C), 125,0 (CH), 123,4 (CH), 121,2 (CH), 120,8 (CH), 26,7 ( $\text{CH}_3$ ).

2-(4-*tert*-Butil)fenil)-1*H*-indol **39**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 como eluyentes. Rendimiento aislado: 98%. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1445, 2852, 2925, 3058, 3412, 3476. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  250,2), picos mayoritarios encontrados: 250,2 (75%), 234,2 (100%), 219,2 (18%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,2 (1H, s), 7,3 (5H, mult), 7,1 (3H, s), 6,7 (1H, s), 1,3 (9H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 122,1 (CH), 120,5 (CH), 120,2 (CH), 110,9 (CH), 99,5 (CH), 34,7 (C), 31,3 ( $\text{CH}_3$ ). Calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}]^+$ : 250,1517; Experimental: 250,1556.

2-(4-Nitrofenil)-1*H*-indol **40**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 como eluyentes. Rendimiento aislado: 95%. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1331, 1502, 1594, 2920, 3423. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  238,2), picos mayoritarios encontrados: 238,2 (100%), 239,2 (18%), 208,2 (17%), 192,2 (52%), 191,2 (58%), 190,2 (26%), 165,2 (21%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,37 (1H, s), 8,23 (2H, mult), 7,72 (2H, mult), 7,60 (1H, mult), 7,37 (1H, mult), 7,21 (1H, mult), 7,11 (1H, mult), 6,96 (1H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 146,6 (C), 138,4 (C), 137,6 (C), 135,1 (C), 128,9 (C), 125,2 (CH) 124,6 (CH), 124,0 (CH), 121,4 (CH), 121,0 (CH), 111,3 (CH), 103,5 (CH).

2-(4-Bromofenil)-1*H*-indol **41**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 como eluyentes. Rendimiento aislado: 97%. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  271,0), picos mayoritarios encontrados: 271,0 (100%), 191,2 (41%), 165,2 (66%), 95,7 (31%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,2 (1H, s), 7,5 (4H, mult), 7,3 (1H, s), 7,1 (3H, mult), 6,7 (1H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 136,9 (C), 136,7 (C), 132,2

(CH), 131,3 (C), 129,1 (C), 129,1 (CH), 128,2, 126,6 (CH), 122,7 (CH), 121,5 (C), 120,8 (CH), 120,5 (C), 111,0 (CH), 100,5 (CH).

*N*-(2-Etínil-5-metilfenil)-4-metilbencenosulfonamida **42**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 como eluyentes. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1590, 2950, 3340,1670. GC-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  285,1), picos mayoritarios encontrados: 285,1 (59%), 155,1 (9%), 130,2 (100%), 91,2 (18%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,67 (3H, m), 7,38 (1H, d,  $J = 3,6$ ), 7,15 (3H, m), 6,94 (2H, m), 6,49 (1H, d,  $J = 3,6$ ), 2,37 (3H, s), 2,22 (3H, s).

1-Tosil-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo **43**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y éter etílico 99:1-90:10 Como eluyentes. Rendimiento aislado: 93%. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1426, 1597, 3363. GC-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  238,2), picos mayoritarios encontrados: 329,2 (100%), 298,1 (26%), 206,2 (5%), 191,1 (8%), 174,1 (20%), 155,1 (48%), 99,1 (100%), 65,1 (37%), 39,1 (10%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,81 (1H, s), 7,68 (1H, mult), 7,31 (2H, d,  $J = 9$ ), 7,19 (1H, mult), 6,89 (1H, mult), 6,18 (1H, mult), 5,92 (1H, mult), 3,08 (1H, s), 1,40 (3H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz):166,7 (C), 135,8 (C), 134,6 (C), 129,9 (CH), 129,4 (CH), 128,5 (CH), 127,9 (C), 127,6 (C), 126,9 (CH), 125,1 (C), 124,7 (CH), 121,2 (CH), 115,7 (CH), 108,7 (CH), 51,6 ( $\text{CH}_3$ ), 20,4 ( $\text{CH}_3$ ).

1*H*-Indol-1-carboxilato de metilo **44**. GC-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  175,1), picos mayoritarios encontrados: 175,1 (100%), 141,1 (20%), 130,1 (42%), 115,1 (22%), 89,1 (38%), 63,1 (18%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,41 (1H, s), 7,42 (2H, d,  $J = 6$ ), 7,15 (1H, d,  $J = 3$ ), 7,08 (1H, m), 6,32 (1H, d,  $J = 3$ ), 3,41 (3H, s).

2-(Feniletinil)fenol. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1445, 1630, 1671, 1075, 2840, 2910, 3432. GC-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  194,1), picos mayoritarios encontrados: 194,1 (100%), 165,1 (51%), 139,1 (7%), 98,1 (5%), 82,2 (10%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,49-7,27 (2H, mult), 7,17 (2H, mult), 6,86 (3H, mult), 5,78 (1H, s).

2-Decil-1*H*-indol **45**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando n-hexano y acetato de etilo 10:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 99% (1,28 g). IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1460, 2850, 2925, 2950, 3400. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  257,3), picos mayoritarios encontrados: 257 (30%), 142 (40%), 130 (100%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,7 (N-H, 1H, s), 7,4 (1H, d,  $J = 6$ ) 7,16 (2H, mult), 7,03 (2 H, mult), 6,14 (1H, s), 2,62 (2H, t,  $J = 6$ ), 1,62 (2H, dd,  $J_1 = 6$ ,  $J_2 = 9$ ), 1,22 (14H, m), 0,81 (3H, t,  $J = 6$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 140,16 (C), 135,94 (C), 129,99 (C), 120,98 (CH), 119,93 (CH), 110,40 (CH), 99,52 (CH), 32,05 ( $\text{CH}_2$ ), 29,59 ( $\text{CH}_2$ ), 29,43 ( $\text{CH}_2$ ), 22,93 ( $\text{CH}_2$ ), 14,26 ( $\text{CH}_2$ ). Calculado para  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}]^{+}$ : 258,2222; Encontrado: 258,2219.

2-Fenilbenzofurano **46**. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1448, 1626, 1676, 1081, 2850, 2920, 3430. GC-MS ( $m/z$ ,  $M^{+}$  194,1), picos mayoritarios encontrados: 194,1 (100%), 165,1 (47%), 139,1 (6%), 98,1 (6%), 82,2 (12%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,65 (2H, d,  $J = 7,5$ ), 7,34 (2H, mult), 7,21 (2H, m), 7,09 (3H, m), 6,75 (1H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 156,1 (C), 155,1 (C), 130,6 (C), 129,4 (C), 129,0 (2 x CH), 128,7 (CH), 125,1 (2 x CH), 124,5 (CH), 123,1 (CH), 121,1 (CH), 111,4 (CH), 101,5 (CH).

7-Metil-2-fenil-1*H*-indol **47**. Rendimiento aislado: 93%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,43 (2H, m), 7,68 (1H, mult), 7,25 (3H, m), 7,18 (1H, s), 6,95

(1H, d,  $J = 7,8$ ), 6,82 (1H, dd,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 1$ ), 6,78 (1H, s), 2,05 (3H, s). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[C_{15}H_{13}N+H]^+$  208,1126, encontrado: 208,1132.

2-(Prop-1-in-1-il)anilina **48**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 10:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 70% (460 mg).  $R_f$  (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,51. IR ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3466, 3372, 2962, 2914, 1609, 1491, 1454. RMN  $^1H$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,15 (1H, dd,  $J_1 = 7,7$ ,  $J_2 = 1,4$ ), 6,97 (1H, dd,  $J_1 = 7,7$ ,  $J_2 = 1,6$ ), 6,55 (2H, mult), 4,05 (N-H, 2H, sa), 2,01 (3H, s). RMN  $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 147,8 (C), 132,1 (CH), 128,9 (CH), 117,9 (CH), 114,2 (CH), 109,0 (C), 91,1 (C), 76,3 (C), 4,6 (CH<sub>3</sub>). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[C_9H_9N]^+$  131,0735, experimental: 131,0752.

2-(Prop-1-in-1-il)-4-(trifluorometoxi)anilina **49**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 5:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 77% (820 mg).  $R_f$  (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,44. CG-MS ( $m/z$ ,  $M^+$  215), picos mayoritarios encontrados: 215 (100%), 146 (18%), 118 (20%), 117 (22%). RMN  $^1H$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,01 (1H, d,  $J = 1,8$ ), 6,83 (1H, dd,  $J = 8,8$ , 1,8), 6,50 (1H, d,  $J = 8,8$ ), 4,11 (N-H, 2H, sa), 1,99 (3H, s). RMN  $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 146,7 (C), 140,3 (C, q,  $J_{C-F} = 2,0$ ), 124,8 (CH), 122,5 (CH), 121,2 (C, q,  $J_{C-F} = 255,6$ ), 114,6 (CH), 110,0 (C), 92,5 (C), 75,2 (C), 4,5 (CH<sub>3</sub>). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[C_{10}H_8F_3NO]^+$  215,0558, experimental: 215,0533.

2-Metil-1*H*-indol **50**. No se necesitó ninguna purificación. Rendimiento aislado: 97%. IR ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3396, 1453, 1402. RMN  $^1H$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,78 (1H, mult), 7,47 (N-H, 1H, sa), 7,37 (2H, mult), 7,31 (1H, mult), 6,42

(1H, sept,  $J = 0,8$ ), 2,45 (3H, d,  $J = 0,8$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 136,0 (C), 135,3 (C), 129,0 (C), 120,8 (CH), 119,6 (2xCH), 110,5 (CH), 100,1 (CH), 13,4 (CH<sub>3</sub>). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N]<sup>+</sup> 131,0735, experimental: 131,0739.

2-Metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol **51**. No se necesitó ninguna purificación. Rendimiento aislado: 95%. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3417, 1483, 1262, 1224, 1210, 1162. CG-MS ( $m/z$ , M<sup>+</sup> 215), picos mayoritarios encontrados: 215 (100%), 214 (62%), 146 (12%), 118 (26%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,76 (N-H, 1H, sa), 7,25 (1H, s), 7,06 (1H, d,  $J = 8,7$ ), 6,86 (1H, d,  $J = 8,7$ ), 6,09 (1H, s), 2,28 (3H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 143,1 (C, q,  $J_{\text{C-F}} = 1,8$ ), 137,4 (C), 134,4 (C), 129,4 (C), 121,0 (C, q,  $J_{\text{C-F}} = 255,0$ ), 114,8 (CH), 112,1 (CH), 110,7 (CH), 101,0 (CH), 13,7 (CH<sub>3</sub>).  $^{19}\text{F}$  NMR (d, ppm;  $J$ , Hz): -57,95 (3F, d,  $J = 5,1$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO]<sup>+</sup> 215,0558, experimental: 215,0557.

2-(2-Metil-1*H*-indol-3-il)acetato de bencilo **52**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 5:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 66%. R<sub>f</sub> (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,28. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3399, 1730, 1462, 1165, 1154. CG-MS ( $m/z$ , M<sup>+</sup> 279), picos mayoritarios encontrados: 279 (100%), 188 (18%), 144 (100%), 91 (46%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,03 (N-H, 1H, sa), 7,66 (1H, mult), 7,44 (5H, mult), 7,20 (3H, mult), 5,23 (2H, s), 3,86 (2H, s), 2,30 (3H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 172,2 (C), 135,9 (C), 135,1 (C), 133,0 (C), 128,5 (2xCH), 128,0 (2xCH), 127,5 (C), 127,0 (CH), 121,0 (CH), 119,4 (CH), 117,9 (CH), 110,5 (CH), 103,9 (C), 66,5 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 11,4

(CH<sub>3</sub>). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 279,1259, experimental: 279,1263.

2-(2-Metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)acetato de bencilo **53**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 5:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 38%. R<sub>f</sub> (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,30. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3369, 1727, 1485, 1456, 1262, 1220, 1163. CG-MS (*m/z*, M<sup>+</sup> 363), picos mayoritarios encontrados: 363 (100%), 272 (44%), 229 (59%), 228 (100%), 91 (66%). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 8,10 (N-H, 1H, sa), 7,19 (6H, mult), 6,88 (1H, dd, *J* = 8,7, 0,4), 6,81 (1H, dq, *J* = 8,7, 0,8), 5,01 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,07 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 172,1 (C), 143,0 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,8), 135,9 (C), 135,3 (C), 133,5 (C), 128,7 (C), 128,6 (2xCH), 128,3 (CH), 128,2 (2xCH), 120,9 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 255,1), 114,9 (CH), 110,9 (CH), 110,6 (CH), 104,9 (C), 66,8 (CH<sub>2</sub>), 30,3 (CH<sub>2</sub>), 11,5 (CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): -57,98 (3F, t, *J* = 0,9). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 363,1082, experimental: 363,1084.

2-(1-(4-Clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il)acetato de bencilo **54**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 5:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 85%. R<sub>f</sub> (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,52. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 1736, 1686, 1457, 1350, 1317, 1156. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 7,53 (2H, dt, *J* = 8,6, 2,0), 7,40 (1H, d, *J* = 7,5), 7,35 (2H, dt, *J*<sub>1</sub> = 8,6, *J*<sub>2</sub> = 2,0), 7,22 (5H, mult), 7,08 (1H, td, *J*<sub>1</sub> = 7,5, *J*<sub>2</sub> = 1,1), 6,95 (1H, td, *J*<sub>1</sub> = 8,3, *J*<sub>2</sub> = 0,8), 6,88 (1H, dt, *J*<sub>1</sub> = 8,2, *J*<sub>2</sub> = 0,7), 5,04 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,28 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 170,8 (C), 168,6 (C), 139,5 (C), 136,2 (C), 135,8 (C), 135,3 (C), 132,8 (C), 131,4 (2xCH), 129,7 (CH), 129,2 (2xCH), 128,6 (2xCH), 128,3 (CH), 128,2

(2xCH), 123,3 (CH), 122,8 (CH), 118,5 (CH), 114,1 (CH), 112,5 (C), 66,8 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 13,3 (CH<sub>3</sub>). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 417,1132, experimental: 417,1133.

2-(1-(4-Clorobenzoil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il)acetato de bencilo **55**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 5:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 47%. R<sub>f</sub> (20% AcOEt en *n*-hexano): 0,65. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 1734, 1700, 1696, 1684, 1653, 1259, 1217, 1159. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 7,59 (2H, dt, *J* = 8,7, 2,0), 7,40 (2H, dt, *J* = 8,7, 2,0), 7,26 (6H, mult), 6,94 (1H, dd, *J* = 9,0, 0,3), 6,86 (1H, dq, *J* = 9,0, 1,3), 5,07 (2H, s), 3,65 (2H, s), 2,28 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 170,5 (C), 168,4 (C), 145,1 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,7), 140,0 (C), 137,3 (C), 135,7 (C), 134,5 (C), 133,4 (C), 131,4 (2xCH), 130,5 (C), 129,5 (2xCH), 128,7 (2xCH), 128,5 (CH), 128,3 (2xCH), 120,8 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 255,3), 116,8 (CH), 114,9 (CH), 112,4 (C), 111,2 (CH), 67,1 (CH<sub>2</sub>), 30,4 (CH<sub>2</sub>), 13,5 (CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): -57,93 (3F, t, *J* = 1,1). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 501,0955, experimental: 501,0954.

Ácido 2-(1-(4-Clorobenzoil)-2-metil-1*H*-indol-3-il) acético **56**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando DCM y MeOH 10:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 90%. R<sub>f</sub> (10% MeOH en DCM): 0,48. IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 1709, 1687, 1457, 1351, 1318. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 8,50 (1H, COO-H, sa), 7,59 (2H, dt, *J*<sub>1</sub> = 8,5, *J*<sub>2</sub> = 2,1), 7,42 (1H, d, *J* = 8,0), 7,38 (2H, dt, *J* = 8,7, 2,0), 7,10 (1H, td, *J*<sub>1</sub> = 7,0, *J*<sub>2</sub> = 0,7), 6,97 (1H, td, *J*<sub>1</sub> = 8,0, *J*<sub>2</sub> = 0,7), 6,86 (1H, d, *J* = 8,2), 3,64 (2H, s), 2,32 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C ( $\delta$ , ppm; *J*, Hz): 177,0 (C), 168,7 (C), 139,7 (C), 136,3 (C), 135,6 (C), 133,8 (C), 131,5 (2xCH), 129,6 (C), 129,3 (2xCH), 123,4 (CH), 122,9 (CH),

118,4 (CH), 114,2 (CH), 112,0 (C), 30,1 (CH<sub>2</sub>), 13,2 (CH<sub>3</sub>). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 327,0662, experimental: 327,0660.

Ácido 2-(1-(4-clorobenzoil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-3-il) acético **57**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 10:1 como eluyentes. Rendimiento aislado: 92%. R<sub>f</sub> (10% MeOH en DCM): 0,59. IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 1711, 1691, 1257, 1219, 1160. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; *J*, Hz): 7,60 (2H, d, *J* = 8,4), 7,42 (2H, d, *J* = 8,4), 7,27 (1H, sa), 6,91 (1H, d, *J* = 9,0), 6,85 (1H, d, *J* = 8,7), 3,63 (2H, s), 2,29 (3H, s). RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm; *J*, Hz): 168,4 (C), 145,1 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 1,8), 140,1 (C), 137,5 (C), 134,5 (C), 133,1 (C), 131,5 (2xCH), 130,4 (C), 130,0 (CH), 129,5 (2xCH), 129,1 (CH), 120,7 (C, q, *J*<sub>C-F</sub> = 256,4), 116,8 (CH), 114,9 (CH), 111,1 (CH), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 13,4 (CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (d, ppm; *J*, Hz): -57,99 (3F, s). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 411,0485, experimental: 411,0480.

1-Etínil-3-isobutilbenceno **58**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano como eluyente. Rendimiento aislado: 736 mg (53%). R<sub>f</sub> (*n*-hexano) = 0,45. RMN <sup>1</sup>H (δ, ppm; *J*, Hz): 7,28 (C-*H* arom, ddd, *J* = 3,0, 3,1, 9,0), 7,24 (C-*H* arom, m), 7,16 (C-*H* arom, dd, *J* = 3,0, 6,1), 7,65 (C-*H* arom, ddd, *J* = 3,1, 6,1, 6,1), 2,98 (CH, s), 2,39 (CH<sub>2</sub>, d, *J* = 9,0), 1,80 (CH, m, *J* = 7,0), 0,84 (CH<sub>3</sub>, d, *J* = 6,0). RMN <sup>13</sup>C (δ, ppm; *J*, Hz): 142,0 (C), 132,9 (CH), 129,9 (CH), 129,6 (CH), 128,2 (CH), 121,9 (C), 84,1 (C), 76,8 (CH), 45,2 (CH<sub>2</sub>), 30,2 (CH), 22,4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (*m/z*): Calculado para [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>]<sup>+</sup>: 158,1096, experimental 158,1100.

1-Etínil-2-isobutilbenceno **59**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano como eluyente. Rendimiento

aislado: 461 mg (37%).  $R_f$  (*n*-hexano): 0,26. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,58 (C-H arom, dt,  $J = 1,2, 7,4$ ), 7,34 (C-H arom, m), 7,24 (C-H arom, m), 3,31 (C-H, s), 2,79 ( $\text{CH}_2$ , d,  $J = 7,25$ ), 2,11 (CH, m), 1,04 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 6,8$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}]$ : 158,1096, experimental: 158,1088  $m/z$ .

1-(3-Isobutilfenil)etan-1-ona **61**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano como eluyente. Rendimiento aislado: 451 mg (95%).  $R_f$  (5% AcOEt en *n*-hexano): 0,38. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,87 (C-H arom, m), 7,84 (C-H arom, mult), 7,45 (C-H arom, dd,  $J = 6, 1$ ), 7,43 (C-H arom, m), 2,68 ( $\text{CH}_3$ , s), 2,625 ( $\text{CH}_2$ , d,  $J = 3$ ), 1,98 (CH, m,  $J = 6,1$ ), 1,00 ( $\text{CH}_3$ , 1,00,  $J = 6$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 198,3 (C=O), 142,2 (C), 137,1 (C), 134,012 (CH), 128,7 (CH), 128,3 (CH), 125,9 (CH), 45,2 ( $\text{CH}_2$ ), 30,2 (CH), 22,3 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}]^+$ : 176,1201 experimental 176,1213  $m/z$ .

1-(2-Isobutilfenil)etan-1-ona **62**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano:AcOEt 97:3-95:5 como eluyente. Rendimiento aislado: 194 mg (69%).  $R_f$  (*n*-hexano): 0,40. CG-MS ( $m/z$ ,  $\text{M}^+$  176), picos mayoritarios encontrados: 176 (100%), 161 (100%), 133 (90%), 119 (32%), 91 (56%), 43 (75%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,58 (C-H arom, dd,  $J = 1,5, 7,7$ ), 7,32 (C-H arom, td,  $J_1 = 1,5, J_2 = 7,7$ ), 7,32 (C-H arom, dd,  $J = 1,5, 7,7$ ), 2,73 ( $\text{CH}_2$ , d,  $J = 7,1$ ), 2,52 ( $\text{CH}_3$ , s), 1,79 ( $\text{CH}_2$ , m), 0,86 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 6,7$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 202,4 (C=O), 141,46 (C), 138,5 (C), 132,0 (CH), 130,9 (CH), 128,9 (CH), 125,7 (CH), 42,7 ( $\text{CH}_2$ ), 30,3 (CH), 30,1 ( $\text{CH}_3$ ), 22,5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}]$ : 176,1201, experimental 176,1225  $m/z$ .

Ácido 3-Isobutilbenzoico **64**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano como eluyente. Rendimiento aislado: 24,0 mg (58%).  $R_f$  (75% AcOEt en *n*-hexano): 0,75. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,26 (C-H arom, m), 7,06 (C-H arom, dt,  $J = 7,5, 1,4$ ), 3,65 (OH, s), 2,42 ( $\text{CH}_2$ , d,  $J = 7,2$ ), 1,78 (CH, m), 1,78 ( $\text{CH}_3$ , s), 0,81 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 6,6$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 142,7 (C), 140,7 (C), 137,1 (C), 129,9 (CH), 128,7 (CH), 125,2, 121,9 (C), 121,8 (CH), 70,8 (C), 45,4 ( $\text{CH}_2$ ), 30,3 (CH), 22,3 ( $\text{CH}_3$ ), 22,4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$ : 206,1307 experimental 206,1319  $m/z$ .

Ácido 2-isobutilbenzoico **66**. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano:AcOEt 97:3-95:5 como eluyente. Rendimiento aislado: 47% (9,7 mg)  $R_f$  (25% AcOEt en *n*-hexano): 0,32. CG-MS ( $m/z$ ,  $\text{M}^+$  206), picos mayoritarios encontrados: 206 (43%), 164 (14%), 133 (28%), 117 (100%), 105 (18%), 91 (31%). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 7,24 (C-H arom, m), 7,11 (C-H arom, dt,  $J = 8,1, 1,2$ ), 7,09 (C-H arom, d,  $J = 14,1$ ), 7,05 (C-H arom, m), 3,94 (CH, d,  $J = 7,1$ ), 2,49 ( $\text{CH}_2$ , m), 1,79 ( $\text{CH}_2$ , m), 1,39 ( $\text{CH}_3$ ), 0,86 ( $\text{CH}_3$ , d,  $J = 6,7$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 180,3 (COOH), 139,2 (C), 138,4 (C), 133,8 (CH), 126,8 (CH), 126,8 (CH), 126,5 (CH), 42,3 ( $\text{CH}_2$ ), 40,3 (CH), 29,9 (CH), 22,6 ( $\text{CH}_3$ ), 18,6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS ( $m/z$ ): Calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$ : 206,1307 experimental 206,1328  $m/z$ .

4-Etínil-3-((4-metilfenil)sulfonamido)benzoato de metilo. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 100:1-90:10 como eluyentes. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,64 (1H, s), 7,70 (2H, mult), 7,47 (1H, dd,  $J_1 = 1,5, J_2 = 7,8$ ), 7,34 (1H, s), 6,92 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 6,61 (2H, mult), 3,44 (3H, s), 2,71 (1H, s), 1,76 (3H, s). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ,

ppm;  $J$ , Hz): 165,3 (C), 143,8 (C), 139,5 (C), 137,4 (C), 132,3 (CH), 129,7 (2 x CH), 127,9 (C), 127,6 (2 x CH), 125,1 (CH), 124,8 (CH), 120,2 (CH), 116,6 (C), 86,7 (C), 78,1 (CH), 51,8 (CH<sub>3</sub>), 29,9 (CH<sub>3</sub>).

*N*-(2-Etiniil-5-metilfenil)-4-metilbencensulfonamida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 100:1-90:10 como eluyentes. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,64 (1H, s), 7,70 (2H, mult), 7,47 (1H, dd,  $J_1 = 1,5$ ,  $J_2 = 7,8$ ), 7,34 (1H, s), 6,92 (1H, d,  $J = 7,8$ ), 6,61 (2H, mult), 3,44 (3H, s), 2,71 (1H, s), 1,76 (3H, s).

(2-Etiniilfenil)carbamato de metilo. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica usando *n*-hexano y acetato de etilo 100:1-90:10 como eluyentes. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$ , ppm;  $J$ , Hz): 8,50 (1H, d,  $J = 8,7$ ), 7,23 (1H, dd,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 1,5$ ), 7,03 (1H, m), 6,63 (1H, dt,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 0,9$ ), 6,37 (1H, d,  $J = 3$ ), 3,41 (3H, s), 2,82 (1H, s).

# Capítulo 10



---

## 10. CONCLUSIONES

El análisis de los resultados obtenidos durante la presente tesis doctoral conduce a las siguientes conclusiones:

1. El Pd/C es capaz de catalizar la hidrogenación tanto del grupo nitro como del anillo aromático en la molécula de nitrobenzeno y derivados, y además catalizar el acoplamiento amina-imina, obteniendo así aminas secundarias gracias a un mecanismo de préstamo de hidrógeno. Además, dependiendo de la temperatura utilizada, se obtiene selectivamente ciclohexilanilinas o dicitlohexilaminas.

2. La adición de un catalizador ácido de Lewis a la reacción en cascada desde nitrobenzeno a **5** estabiliza la imina **12** y permite obtener la oxima de ciclohexanona **10** con excelentes rendimientos y selectividad tras añadir hidrocloreuro de hidroxilamina.

3. Las nanoaleaciones de RuPt sobre carbón son mejores catalizadores que los correspondientes sólidos monometálicos para hidrogenaciones de anillos aromáticos, y la actividad catalítica depende del tipo de nanoaleación. Además, estas nanoaleaciones también catalizan reacciones en cascada para obtener aminas secundarias desde nitrobenzeno, oximas, cetonas y nitrilos.

4. La parte catalíticamente activa de los cloruros de ciertos metales en la reacción de hidroaminación e hidroalcoxilación de alquinos co-

responde a una fracción soluble. La especiación del compuesto de Pt (II) activo permitió ahorrar metal precioso en la catálisis.

5. El Pt (II) soportado en zeolita Y es un catalizador reutilizable para la reacción de hidroaminación de alquinos. La fuerza ácida del Pt (II) puede modularse a través de la densidad electrónica de la zeolita.

6. La síntesis de indometacina y un derivado, e ibuprofeno y sus derivados orto y meta, se ha llevado a cabo mediante hidroaminación e hidratación de alquinos, respectivamente, catalizadas por zeolitas Y con Pt(II). Las pruebas de actividad in-vitro muestran que no hay mejora significativa en la actividad biológica para estos derivados.

# Capítulo 11



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Huella Ecológica. *Wikipedia* **2013**; (b) Wackernagel, M.; Rees, W. E., Nuestra huella ecológica: reduciendo el impacto humano sobre la Tierra. *Lom Ediciones* **2001**, 207.

2. (a) Bermejo, R. A., Iñaki; Hoyos, David; Garmendia, Eneko, Menos es más: Del desarrollo sostenible al decrecimiento sostenible. **2010**, 1; (b) Dupin, E., La décroissance, une idée qui chemine sous la récession. *Le Monde Diplomatique* **2009**; (c) Zin, J., L'écologie politique à l'ère de l'information. **2006**; (d) Bartlett, A. A., Reflexiones sobre sostenibilidad, crecimiento de la población y medio ambiente. *Focus* **1999**, 9 (1), 49-68; (e) Subirana, P., Consumir menys per viure millor. *Ecoconcern. Papers d'innovació social* **1995**; (f) Latouche, S., *La apuesta por el Decrecimiento*; (g) Informe de la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (Comisión Brundtland): Nuestro Futuro Común ONU (11/12/1987).

3. P. Anastas, J. C. W., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: oxford, 1998.

4. Paul Anastas, T. W., *Green Chemistry*. 1996.

5. (a) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M., *Acc. Chem. Res* **2002**, 35, 686-693; (b) Anastas, P. T.; Heine, L. G.; Williamson, T. C., Green Chemical Syntheses and Processes. *ACS* **2000**; (c) Anastas, P.; Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: oxford,

1998; (d) Anastas, P. T.; Williamson, T. C., *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*. **1998**.

6. (a) Dunn, P. J., The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1452-1461; (b) Sheldon, R., Introduction to Green Chemistry, Organic Synthesis and Pharmaceuticals. *Green Chemistry in Pharmaceutical Industry* **2010**, 1-20; (c) Taber, G. P.; Pfisterer, D. M.; Colberg, J. C., A New and Simplified Process for Preparing N-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenylidene]methanamine and a Telescoped Process for the Synthesis of (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine Mandelate: Key Intermediates in the Synthesis of Sertraline Hydrochloride. *Org. Proc. Res. Develop.* **2004**, *8* (3), 385-388.

7. (a) Huang, Y.; Yazbak, A.; Dömling, A., Multicomponent Reactions. *Green Technology in Organic Synthesis of Medicinal Chemistry* **2012**, 497-522; (b) Lazrek, H. B.; Baddi, L.; Smietana, M.; Vasseur, J.-J.; Sebti, S.; Zahouily, M., One-Pot Synthesis of Antiviral Acyclovir and Other Nucleosides Derivatives Using Doped Natural Phosphate as Lewis Acid Catalyst. *Nucleos. Nucleot. Nucl. Ac.* **2008**, *27* (10-11), 1107-1112.

8. Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K., The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra[trade mark sign]) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green Chem.* **2004**, *6* (1), 43-48.

- 
9. (a) Arends, I.; Sheldon, R.; Hanefeld, U., *Green Chemistry and Catalysis*. **2007**; (b) Clark, J. H., *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73* (1), 103-111.
10. Sheldon, R. A., The E Factor: fifteen years on. *Green Chemistry* **2007**, *9* (12), 1273-1283.
11. (a) Taylor, H. S., Catalysis. In *Encyclopaedia Britannica*, Encyclopaedia Britannica, I., Ed. Encyclopaedia Britannica, Inc.: 2016; (b) Corma, A., Attempts to Fill the Gap Between Enzymatic, Homogeneous, and Heterogeneous Catalysis. *Catalysis Reviews* **2004**, *46* (3-4), 369-417.
12. Copéret, C.; Chabanas, M.; Petroff Saint-Arroman, R.; Basset, J.-M., Homogeneous and Heterogeneous Catalysis: Bridging the Gap through Surface Organometallic Chemistry. *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2003**, *42* (2), 156-181.
13. Wolfgang F, H., Environmentally benign manufacturing of fine and intermediate chemicals. *Catal. Tod.* **2000**, *62* (1), 115-130.
14. (a) Arévalo, M. J.; Kielland, N.; Masdeu, C.; Miguel, M.; Isambert, N.; Lavilla, R., Multicomponent Access to Functionalized Mesoionic Structures Based on TFAA Activation of Isocyanides: Novel Domino Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (5), 617-625; (b) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G., Wanted: new multicomponent reactions for generating libraries of polycyclic natural products. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2005**, *9* (3), 266-276; (c) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A., Tandem reactions, cascade sequences, and biomimetic strategies in total

synthesis. *Chem. Commun.* **2003**, (5), 551-564; (d) Dömling, A.; Ugi, I., Multicomponent Reactions with Isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (18), 3168-3210; (e) Tietze, L. F., Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 115-136; (f) Ambhaikar, N. [http://www.scripps.edu/baran/images/grpmtgpdf/Ambhaikar\\_Jul\\_04.pdf](http://www.scripps.edu/baran/images/grpmtgpdf/Ambhaikar_Jul_04.pdf); (g) <http://www.columbia.edu/cu/chemistry/groups/snyder/index2.htm>.

15. (a) SEMPSA Cotizaciones de metales preciosos. <http://www.gesmatic.com/sempsajp/precios.asp> (accessed 15/04/2015); (b) Wikipedia: precious metals. [http://en.wikipedia.org/wiki/Precious\\_metal](http://en.wikipedia.org/wiki/Precious_metal).

16. Huang, S.-Y.; Chang, S.-M.; Yeh, C.-t., Characterization of Surface Composition of Platinum and Ruthenium Nanoalloys Dispersed on Active Carbon. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *110* (1), 234-239.

17. Guisnet, M.; Gnep, N. S., Mechanism of short-chain alkane transformation over protonic zeolites. Alkylation, disproportionation and aromatization. *App. Catal. A Gen.* **1996**, *146* (1), 33-64.

18. Haruta, M.; Yamada, N.; Kobayashi, T.; Iijima, S., Gold catalysts prepared by coprecipitation for low-temperature oxidation of hydrogen and of carbon monoxide. *J. Catal.* **1989**, *115* (2), 301-309.

19. Okumura, M.; Nakamura, S.; Tsubota, S.; Nakamura, T.; Azuma, M.; Haruta, M., Chemical vapor deposition of gold on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, and TiO<sub>2</sub> for the oxidation of CO and of H<sub>2</sub>. *Catal. Letters* **1998**, *51* (1-2), 53-58.

- 
20. Wang, C.-G.; Koyama, Y.; Yonekawa, M.; Uchida, S.; Takata, T., Polymer nitrile N-oxides directed toward catalyst- and solvent-free click grafting. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (70), 7723-7725.
21. Porta, F.; Prati, L.; Rossi, M.; Scari, G., New Au(0) Sols as Precursors for Heterogeneous Liquid-Phase Oxidation Catalysts. *J. Catal.* **2002**, 211 (2), 464-469.
22. Henry, C. R., Nanocatalysis. *U. Heiz and U. Landman* **2006**.
23. (a) Janssens, T. V. W.; Carlsson, A.; Puig-Molina, A.; Clausen, B. S., Relation between nanoscale Au particle structure and activity for CO oxidation on supported gold catalysts. *J. of Catal.* **2006**, 240 (2), 108-113; (b) Janssens, T. V. W.; Carlsson, A.; Puig-Molina, A.; Clausen, B. S., Relation between nanoscale Au particle structure and activity for CO oxidation on supported gold catalysts. *J. Catal.* **2006**, 240 (2), 108-113.
24. Ullmann, F., Amines. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **1995**, A2, 1-35.
25. (a) He, J.; Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N., Efficient Catalytic Synthesis of Tertiary and Secondary Amines from Alcohols and Urea. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (52), 9888-9891; (b) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J., Borrowing Hydrogen in the Activation of Alcohols. *Adv. Synt. Catal.* **2007**, 349 (10), 1555-1575.

26. (a) Houben-Weyl, *Methoden der Organische Chemie*. E. Muller, Georg Thieme Verlag **1992**; (b) G. Rossini, R. B., *Synthesis* **1988**, 833; (c) Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G., *Chem. Rev.* **1986**, 86, 751; (d) Seebach, D.; Colvin, E. W.; Lehr, F.; Weller, T., *Chimia* **1979**, 33, 1; (e) Feuer, H., *The chemistry of the nitro and nitroso group*. *Interscience* **1970**.

27. (a) Turáková, M.; Králik, M.; Lehocký, P.; Pikna, L.; Smrčová, M.; Remeteiová, D.; Hudák, A., Influence of preparation method and palladium content on Pd/C catalysts activity in the liquid phase hydrogenation of nitrobenzene to aniline. *App. Catal. A Gen.* **2014**, 476, 103-112; (b) Downing, R. S.; Kunkeler, P. J.; van Bekkum, H., Catalytic syntheses of aromatic amines. *Catal. Today* **1997**, 37 (2), 121-136.

28. Haber, F., *Elektrochem.* **1898**, 22 (4), 506-514.

29. (a) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J., Gold-Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reactions. *Chem. Rev.* **2011**, 110 (3), 1611-1641; (b) Corma, A.; Serna, P.; Concepción, P.; Calvino, J. J., Transforming Nonselective into Chemoselective Metal Catalysts for the Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (27), 8748-8753; (c) Boronat, M.; Concepción, P.; Corma, A.; González, S.; Illas, F.; Serna, P., A Molecular Mechanism for the Chemoselective Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics with Nanoparticles of Gold on TiO<sub>2</sub> Catalysts: A Cooperative Effect between Gold and the Support. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (51), 16230-16237; (d) Corma, A.; Concepción, P.; Serna, P., A Different Reaction Pathway for the

---

Reduction of Aromatic Nitro Compounds on Gold Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (38), 7266-7269.

30. Corma, A.; Ródenas, T.; Sabater, M. J., A Bifunctional Pd/MgO Solid Catalyst for the One-Pot Selective N-Monoalkylation of Amines with Alcohols. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (1), 254-260.

31. Blank, B.; Michlik, S.; Kempe, R., Selective Iridium-Catalyzed Alkylation of (Hetero)Aromatic Amines and Diamines with Alcohols under Mild Reaction Conditions. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (15), 3790-3799.

32. (a) Hollmann, D.; Bahn, S.; Tillack, A.; Beller, M., N-Dealkylation of aliphatic amines and selective synthesis of monoalkylated aryl amines. *Chem. Commun.* **2008**, (27), 3199-3201; (b) Hollmann, D.; Bähn, S.; Tillack, A.; Beller, M., A General Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Aromatic Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (43), 8291-8294.

33. Guillena, G.; Ramón, J.; Yus, M., Hydrogen Autotransfer in the N-Alkylation of Amines and Related Compounds using Alcohols and Amines as Electrophiles. *Chem. Rev.* **2009**, *110* (3), 1611-1641.

34. Naramoto, T. K. I., Method for production of cyclohexylamines. *New Japan Chemical Co., Ltd* **1990**.

35. Deng, G.; Chen, W.; Li, C.-J., An Unusual Peroxide-Mediated Amination of Cycloalkanes with Nitroarenes. *Adv. Synt. Catal.* **2009**, *351* (3), 353-356.

36. (a) Han, S.; Movassaghi, M., Concise Total Synthesis and Stereochemical Revision of all (–)-Trigonoliimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (28), 10768-10771; (b) Pinggen, D.; Müller, C.; Vogt, D., Direct Amination of Secondary Alcohols Using Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (44), 8130-8133; (c) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H., Dehydrogenation as a Substrate-Activating Strategy in Homogeneous Transition-Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *110* (2), 681-703; (d) Prades, A.; Corberán, R.; Poyatos, M.; Peris, E., [IrCl<sub>2</sub>Cp\*(NHC)] Complexes as Highly Versatile Efficient Catalysts for the Cross-Coupling of Alcohols and Amines. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14* (36), 11474-11479.

37. (a) Grirrane, A.; Corma, A.; García, H., Gold-Catalyzed Synthesis of Aromatic Azo Compounds from Anilines and Nitroaromatics. *Science* **2008**, *322* (5908), 1661-1664; (b) Corma, A.; Serna, P., Chemoselective Hydrogenation of Nitro Compounds with Supported Gold Catalysts. *Science* **2006**, *313* (5785), 332-334.

38. Maiti, D. F., Brett P.; Henderson, Jaclyn L.; Nakamura, Yoshinori; Buchwald, Stephen L., Palladium-catalyzed coupling of functionalized primary and secondary amines with aryl and heteroaryl halides: two ligands suffice in most cases. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 57-68.

39. Reetz, M. T.; Maase, M., Redox-Controlled Size-Selective Fabrication of Nanostructured Transition Metal Colloids. *Adv. Mat.* **1999**, *11* (9), 773-777.

---

40. Ichihashi, H.; Sato, H., The development of new heterogeneous catalytic processes for the production of  $\epsilon$ -caprolactam. *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *221* (1–2), 359-366.

41. Calderon-Moreno, J. M.; Pol, V. G.; Popa, M., Single-Step Synthesis of Ruthenium Catalytic Nanocrystallites in a Stable Carbon Support. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (18), 2856-2862.

42. (a) Mokaya, R.; Poliakoff, M., Chemistry: A cleaner way to nylon? *Nature* **2005**, *437* (7063), 1243-1244; (b) Stahl, S. S., Palladium-Catalyzed Oxidation of Organic Chemicals with O<sub>2</sub>. *Science* **2005**, *309* (5742), 1824-1826; (c) Thomas, J. M.; Raja, R.; Sankar, G.; Bell, R. G., Molecular-sieve catalysts for the selective oxidation of linear alkanes by molecular oxygen. *Nature* **1999**, *398* (6724), 227-230.

43. (a) Suzuki, K.; Watanabe, T.; Murahashi, S.-I., Aerobic Oxidation of Primary Amines to Oximes Catalyzed by DPPH and WO<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (11), 2079-2081; (b) Thomas, J. M.; Raja, R., Design of a "green" one-step catalytic production of  $\epsilon$ -caprolactam (precursor of nylon-6). *Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A.* **2005**, *102* (39), 13732-13736; (c) Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R., A "Green" Route to Adipic Acid: Direct Oxidation of Cyclohexenes with 30 Percent Hydrogen Peroxide. *Science* **1998**, *281* (5383), 1646-1647.

44. (a) Matos, J.; Corma, A., Selective phenol hydrogenation in aqueous phase on Pd-based catalysts supported on hybrid TiO<sub>2</sub>-carbon materials. *App. Catal. A Gen.* **2011**, *404* (1–2), 103-112; (b) Liu, H.; Jiang,

T.; Han, B.; Liang, S.; Zhou, Y., Selective Phenol Hydrogenation to Cyclohexanone Over a Dual Supported Pd–Lewis Acid Catalyst. *Science* **2009**, *326* (5957), 1250-1252; (c) Sikhwivhilu, L. M.; Coville, N. J.; Naresh, D.; Chary, K. V. R.; Vishwanathan, V., Nanotubular titanate supported palladium catalysts: The influence of structure and morphology on phenol hydrogenation activity. *App. Catal. A Gen.* **2007**, *324*, 52-61; (d) Rode, C. V.; Joshi, U. D.; Sato, O.; Shirai, M., Catalytic ring hydrogenation of phenol under supercritical carbon dioxide. *Chem. Commun.* **2003**, (15), 1960-1961.

45. (a) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S., Heterogeneous Catalysts for the One-Pot Synthesis of Chemicals and Fine Chemicals. *Chem. Rev.* **2010**, *111* (2), 1072-1133; (b) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G., Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (43), 7134-7186; (c) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J., Tandem Reactions in Organic Synthesis: Novel Strategies for Natural Product Elaboration and the Development of New Synthetic Methodology. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (1), 195-206.

46. Shin, J. Y.; Jung, D. J.; Lee, S.-g., A Multifunction Pd/Sc(OTf)<sub>3</sub>/Ionic Liquid Catalyst System for the Tandem One-Pot Conversion of Phenol to  $\epsilon$ -Caprolactam. *ACS Cat.* **2013**, 525-528.

47. Barluenga, J.; Jiménez-Aquino, A. N.; Aznar, F.; Valdés, C., Modular Synthesis of Indoles from Imines and o-Dihaloarenes or o-Chlorosulfonates by a Pd-Catalyzed Cascade Process. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (11), 4031-4041.

---

48. Zhang, X.; Corma, A., Supported Gold(III) Catalysts for Highly Efficient Three-Component Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120* (23), 4430-4433.

49. (a) Sinha, A. K.; Basu, M.; Sarkar, S.; Pradhan, M.; Pal, T., Synthesis of gold nanochains via photoactivation technique and their catalytic applications. *J. Coll. Interf. Sci.* **2013**, *398*, 13-21; (b) Shimizu, K.-i.; Yamamoto, T.; Tai, Y.; Satsuma, A., Selective hydrogenation of nitrocyclohexane to cyclohexanone oxime by alumina-supported gold cluster catalysts. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, *345* (1–2), 54-59; (c) Jeyabharathi, C.; Senthil Kumar, S.; Kiruthika, G. V. M.; Phani, K. L. N., Aqueous CTAB-Assisted Electrodeposition of Gold Atomic Clusters and Their Oxygen Reduction Electrocatalytic Activity in Acid Solutions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (16), 2925-2928.

50. Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J. R.; Domínguez, I.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A., Small Gold Clusters Formed in Solution Give Reaction Turnover Numbers of  $10^7$  at Room Temperature. *Science* **2012**, *338* (6113), 1452-1455.

51. Schulz, J.; Roucoux, A.; Patin, H., Unprecedented efficient hydrogenation of arenes in biphasic liquid-liquid catalysis by re-usable aqueous colloidal suspensions of rhodium. *Chem. Commun.* **1999**, (6), 535-536.

52. Stanislaus, A.; Cooper, B. H., Aromatic Hydrogenation Catalysis: A Review. *Catal. Rev.* **1994**, *36* (1), 75-123.

53. Maegawa, T.; Akashi, A.; Yaguchi, K.; Iwasaki, Y.; Shigetsura, M.; Monguchi, Y.; Sajiki, H., Efficient and Practical Arene Hydrogenation by Heterogeneous Catalysts under Mild Conditions. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (28), 6953-6963.

54. (a) Zhao, C.; He, J.; Lemonidou, A. A.; Li, X.; Lercher, J. A., Aqueous-phase hydrodeoxygenation of bio-derived phenols to cycloalkanes. *J. Catal.* **2011**, *280* (1), 8-16; (b) Heitbaum, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F., Diastereoselective Hydrogenation of Substituted Quinolines to Enantiomerically Pure Decahydroquinolines. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (2-3), 357-362; (c) Zhao, C.; Kou, Y.; Lemonidou, A. A.; Li, X.; Lercher, J. A., Hydrodeoxygenation of bio-derived phenols to hydrocarbons using RANEY® Ni and Nafion/SiO<sub>2</sub> catalysts. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (3), 412-414; (d) Zhao, C.; Kou, Y.; Lemonidou, A. A.; Li, X.; Lercher, J. A., Highly Selective Catalytic Conversion of Phenolic Bio-Oil to Alkanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (22), 3987-3990; (e) Kakade, B. A.; Sahoo, S.; Halligudi, S. B.; Pillai, V. K., Highly Selective Catalytic Hydrogenation of Arenes using Rhodium Nanoparticles Supported on Multiwalled Carbon Nanotubes. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112* (35), 13317-13319; (f) Zhao, C.; Wang, H.-z.; Yan, N.; Xiao, C.-x.; Mu, X.-d.; Dyson, P. J.; Kou, Y., Ionic-liquid-like copolymer stabilized nanocatalysts in ionic liquids: II. Rhodium-catalyzed hydrogenation of arenes. *J. Catal.* **2007**, *250* (1), 33-40; (g) Liu, A. M.; Hidajat, K.; Kawi, S., Combining the advantages of homogeneous and heterogeneous catalysis: rhodium complex on functionalized MCM-41 for the hydrogenation of arenes. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, *168* (1-2), 303-306; (h) Hegedűs, L.; Háda, V.; Tungler, A.; Máthé, T.; Szepeszy, L.,

---

Diastereoselective heterogeneous catalytic hydrogenation of *N*-heterocycles. Part I. Hydrogenation of pyridines. *Appl. Catal. A* **2000**, *201* (1), 107-114; (i) Yang, H.; Gao, H.; Angelici, R. J., Hydrogenation of Arenes under Mild Conditions Using Rhodium Pyridylphosphine and Bipyridyl Complexes Tethered to a Silica-Supported Palladium Heterogeneous Catalyt. *Organomet.* **2000**, *19* (4), 622-629.

55. Wang, Y.; Cui, X.; Deng, Y.; Shi, F., Catalytic hydrogenation of aromatic rings catalyzed by Pd/NiO. *RSC Adv.* **2014**, *4* (6), 2729-2732.

56. (a) Schleyer, P. v. R., Introduction: Delocalization Pi and Sigma. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (10), 3433-3435; (b) Birch, A. J., 117. Reduction by dissolving metals. Part I. *Chem. Commun.* **1944**, (0), 430-436.

57. (a) Toshima, N., Metal Nanoparticles for Catalysis *Nanoscale Materials* **2004**, 79-96; (b) He, J.; Ichinose, I.; Kunitake, T.; Nakao, A.; Shiraishi, Y.; Toshima, N., Facile Fabrication of Ag-Pd Bimetallic Nanoparticles in Ultrathin TiO<sub>2</sub>-Gel Films: Nanoparticle Morphology and Catalytic Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (36), 11034-11040; (c) Pileni, M.-P., Self-assemblies of nanocrystals. Fabrication and collective properties. *Met. Nanopart.: synt. Caract., and Appl.* **2002**, 207-236; (d) Yonezawa, N. T. T., Bimetallic nanoparticles - Novel materials for chemical and physical applications. *New J. Chem.* **1998**, 1179-1201; (e) Schmid, G.; Hornyak, G. L., Metal clusters - new perspectives in future nanoelectronics. *Curr. Op. Sol. St. Mat. Sci.* **1997**, *2* (2), 204-212; (f) Schmid, G., Large

clusters and colloids. Metals in the embryonic state. *Chemical Reviews* **1992**, *92* (8), 1709-1727.

58. (a) Ferrando, R.; Jellinek, J.; Johnston, R. L., Nanoalloys: From Theory to Applications of Alloy Clusters and Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 845-910; (b) Darling, A. S., Electron Configuration and Crystal Structure of Platinum Metal Alloys. *Platinum Metals Rev.* **1967**, *11* (4), 138-140; (c) Engel, N., Metals as Elektron Concentration Phases. *Kem. Maanedstbl* **1949**, *30* (53), 2-6.

59. (a) Matos, J.; Rosales, M.; Demir-Cakan, R.; Titirici, M. M., Methane conversion on Pt–Ru nanoparticles alloy supported on hydrothermal carbon. *App. Catal. A Gen.* **2010**, *386* (1-2), 140-146; (b) Huang, S.-Y.; Chang, C.-M.; Yeh, C.-T., Promotion of platinum–ruthenium catalyst for electro-oxidation of methanol by ceria. *J. Catal.* **2006**, *241* (2), 400-406; (c) Takasu, Y.; Itaya, H.; Kawaguchi, T.; Sugimoto, W.; Murakami, Y., 57 Characteristics of highly active PtRu/C anode catalysts for DMFC. In *Stud. Surf. Sci. Catal.*, Masakazu Anpo, M. O.; Hiromi, Y., Eds. Elsevier: 2003; Vol. Volume 145, pp 279-282.

60. Hollmann, D.; Bahn, S.; Tillack, A.; Beller, M., N-Dealkylation of aliphatic amines and selective synthesis of monoalkylated aryl amines. *Chem. Comm.* **2008**, (27), 3199-3201.

61. March, J., *Advanced Organic Chemistry*. *Willey* **1992**.

- 
62. Roundhill, D. M., Transition metal and enzyme catalyzed reactions involving reactions with ammonia and amines. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (1), 1-27.
63. Müller, T. E.; Beller, M., Metal-Initiated Amination of Alkenes and Alkynes†. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (2), 675-704.
64. (a) van Santen, R. A., Molecular Catalytic Kinetics Concepts. In *Novel Concepts in Catalysis and Chemical Reactors*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2010; pp 1-30; (b) Beller, M.; Breindl, C.; Eichberger, M.; Hartung, C. G.; Seayad, J.; Thiel, O. R.; Tillack, A.; Trauthwein, H., Advances and adventures in amination reactions of olefins and alkynes. *Synlett* **2002**, *10*, 1579-1594.
65. (a) Rooke, D. A.; Ferreira, E. M., Platinum-Catalyzed Hydrosilylations of Internal Alkynes: Harnessing Substituent Effects to Achieve High Regioselectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (13), 3225-3230; (b) Bender, C. F.; Hudson, W. B.; Widenhoefer, R. A., Sterically Hindered Mono(phosphines) as Supporting Ligands for the Platinum-Catalyzed Hydroamination of Amino Alkenes. *Organomet.* **2008**, *27* (10), 2356-2358; (c) Zhang, Y.; Donahue, J. P.; Li, C.-J., Gold(III)-Catalyzed Double Hydroamination of *o*-Alkynylaniline with Terminal Alkynes Leading to *N*-Vinylindoles. *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 627-630; (d) Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R., Electrophilic Activation of Alkenes by Platinum(II): So Much More Than a Slow Version of Palladium(II). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (22), 4042-4059; (e) Brunet, J.-J.; Chu, N. C.; Diallo, O.; Mothes,

E., Catalytic intermolecular hydroamination of alkenes: Beneficial effect of ionic solvents. *J. Mol. Catal.* **2003**, *198* (1–2), 107-110.

66. Straub, T.; Haskel, A.; Neyroud, T. G.; Kapon, M.; Botoshansky, M.; Eisen, M. S., Intermolecular Hydroamination of Terminal Alkynes Catalyzed by Organoactinide Complexes. Scope and Mechanistic Studies. *Organometallics* **2001**, *20* (24), 5017-5035.

67. (a) Fürstner, A., From Understanding to Prediction: Gold- and Platinum-Based  $\pi$ -Acid Catalysis for Target Oriented Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (3), 925-938; (b) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M., [5 + 2] Cycloaddition Reactions in Organic and Natural Product Synthesis. *Chem. Rev.* **2012**, *113* (3), 2244-2266; (c) Leyva-Pérez, A.; Corma, A., Similarities and Differences between the “Relativistic” Triad Gold, Platinum, and Mercury in Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 614-635; (d) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M., From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (48), 9047-9050; (e) Fürstner, A., Gold and platinum catalysis-a convenient tool for generating molecular complexity. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 3208-3221; (f) Padwa, A., Domino reactions of rhodium(II) carbenoids for alkaloid synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (11), 3072-3081; (g) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M., Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (9), 3795-3892; (h) Marciniak, B., Hydrosilylation: A comprehensive Review on Recent Advances. *Adv. Sil. Sci.* **2008**, *1*; (i) Fürstner, A.; Davies, P. W.,

---

Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold  $\pi$  Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (19), 3410-3449; (j) Brian, J. V.; Harris, C. A.; Scholze, M.; Kortenkamp, A.; Booy, P.; Lamoree, M.; Pojana, G.; Jonkers, N.; Marcomini, A.; Sumpter, J. P., Evidence of Estrogenic Mixture Effects on the Reproductive Performance of Fish. *Environm. Sci. Tec.* **2007**, *41* (1), 337-344; (k) Fürstner, A.; Davies, P. W., Heterocycles by  $\text{PtCl}_2$ -Catalyzed Intramolecular Carboalkoxylation or Carboamination of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (43), 15024-15025; (l) Pohlki, F.; Doye, S., The catalytic hydroamination of alkynes. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32* (2), 104-114; (m) Brook, M. A., Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry. **2000**; (n) Jack, T. J.; Powell, J., Nickel, palladium, and platinum annual survey covering the year 1971. *J. Organom. Chem.* **1973**, *53*, 215-283; (o) Speier, J. L.; Webster, J. A.; Barnes, G. H., The Addition of Silicon Hydrides to Olefinic Double Bonds. Part II. The Use of Group VIII Metal Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (4), 974-979.

68. Severin, R.; Doye, S., The catalytic hydroamination of alkynes. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36* (9), 1407-1420.

69. (a) <http://www.bulliondesk.com> The bullion desk. <http://www.bulliondesk.com>; (b) Zhdanko, A.; Maier, M. E., Mechanistic Study of Gold(I)-Catalyzed Hydroamination of Alkynes: Outer or Inner Sphere Mechanism? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7760-7764; (c) Robbins, D. W.; Hartwig, J. F., A Simple, Multidimensional Approach to High-Throughput Discovery of Catalytic Reactions. *Science* **2011**, *333* (6048), 1423-1427; (d) Shen, X.; Buchwald, S. L., Rhodium-Catalyzed

Asymmetric Intramolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (3), 564-567; (e) Hesp, K. D.; Tobisch, S.; Stradiotto, M., [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> as a Catalyst Precursor for the Intramolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes with Primary Amines and Secondary Alkyl- or Arylamines: A Combined Catalytic, Mechanistic, and Computational Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132* (1), 413-426; (f) Zulus, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Löhnwitz, K.; Herrmann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S., Intramolecular Hydroamination of Functionalized Alkenes and Alkynes with a Homogenous Zinc Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (47), 7794-7798.

70. Holleman, A. W., E., Inorganic Chemistry. *Academic Press* **2001**.

71. Kerr, G. T.; Schweizer, A. E.; Donno, T. D.,  $\beta$ -Platinum(II) Chloride. *Inorg. Chem.* **2007**, 48-49.

72. Leyva-Pérez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Rubio-Marqués, P.; Corma, A., 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* (44), 11554-11559.

73. Siani, A.; Wigal, K. R.; Alexeev, O. S.; Amiridis, M. D., Synthesis and characterization of Pt clusters in aqueous solutions. *J. Catal.* **2008**, *257* (1), 5-15.

74. Wen, F.; Bönnemann, H.; Mynott, R. J.; Spliethoff, B.; Weidenthaler, C.; Palina, N.; Zinoveva, S.; Modrow, H., Short

---

communication: Preparation of Pt<sub>13</sub> clusters in the presence of trialkylaluminium. *App. Organomet. Chem.* **2005**, *19* (7), 827-829.

75. Wöhler, L.; Streicher, S., Über das Beständigkeitsgebiet von vier wasserfreien Platinchloriden, über die Flüchtigkeit des Metalls im Chlorgas und die Darstellung sauerstoff-freien Chlors. *Ber. Deuts. Chem. Gesell.* **1913**, *46* (2), 1591-1597.

76. Kelkar, A. A., The vinylation of aryl iodides using homogeneous platinum complex catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (49), 8917-8920.

77. Fürstner, A.; Davies, P. W.; Gress, T., Cyclobutenes by Platinum-Catalyzed Cycloisomerization Reactions of Enynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244-8245.

78. Corma, A.; Garcia, H., Lewis Acids as Catalysts in Oxidation Reactions: From Homogeneous to Heterogeneous Systems. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (10), 3837-3892.

79. (a) Corma, A.; Garcia, H., Lewis Acids: from conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (11), 4307-4365; (b) De Vos, D. E.; Dams, M.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A., Ordered Mesoporous and Microporous Molecular Sieves Functionalized with Transition Metal Complexes as Catalysts for Selective Organic Transformations. *Chem. Rev.* **2002**, *102* (10), 3615-3640; (c) Van Rhinj, W. M.; De-Vos, D.; Jacobs, P. A., Fine chemicals through heterogeneous catalysis. *Wiley-VCH* **2001**, *106*.

80. Corma, A., Inorganic Solid Acids and Their Use in Acid-Catalyzed Hydrocarbon Reactions. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (3), 559-614.

81. (a) Corma, A.; García, H.; Leyva, A., Controlling the softness–hardness of Pd by strong metal–zeolite interaction: cyclisation of diallylmalonate as a test reaction. *J. Catal.* **2004**, *225* (2), 350-358; (b) Ramaker, D. E.; de Graaf, J.; van Veen, J. A. R.; Koningsberger, D. C., Nature of the Metal–Support Interaction in Supported Pt Catalysts: Shift in Pt Valence Orbital Energy and Charge Rearrangement. *J. Catal.* **2001**, *203* (1), 7-17; (c) Mojet, B. L.; Miller, J. T.; Ramaker, D. E.; Koningsberger, D. C., A New Model Describing the Metal–Support Interaction in Noble Metal Catalysts. *J. Catal.* **1999**, *186* (2), 373-386.

82. (a) Zhai, Y.; Pierre, D.; Si, R.; Deng, W.; Ferrin, P.; Nilekar, A. U.; Peng, G.; Herron, J. A.; Bell, D. C.; Saltsburg, H.; Mavrikakis, M.; Flytzani-Stephanopoulos, M., Alkali-Stabilized Pt-OH<sub>x</sub> Species Catalyze Low-Temperature Water-Gas Shift Reactions. *Science* **2010**, *329* (5999), 1633-1636; (b) Corma, A.; García, H., Lewis Acids: From Conventional Homogeneous to Green Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (11), 4307-4366.

83. de Graaf, J.; van Dillen, A. J.; de Jong, K. P.; Koningsberger, D. C., Preparation of Highly Dispersed Pt Particles in Zeolite Y with a Narrow Particle Size Distribution: Characterization by Hydrogen Chemisorption, TEM, EXAFS Spectroscopy, and Particle Modeling. *J. Catal.* **2001**, *203* (2), 307-321.

---

84. Oudenhuijzen, M. K.; van Bokhoven, J. A.; Miller, J. T.; Ramaker, D. E.; Koningsberger, D. C., Three-Site Model for Hydrogen Adsorption on Supported Platinum Particles: Influence of Support Ionicity and Particle Size on the Hydrogen Coverage. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (5), 1530-1540.

85. Cabrero-Antonino, J. R.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A., Beyond Acid Strength in Zeolites: Soft Framework Counteranions for Stabilization of Carbocations on Zeolites and Its Implication in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (19), 5658-5661.

86. (a) Scientific, T. F. LaSurface.com. <http://www.lasurface.com/accueil/index.php>; (b) Alexander V. Naumkin, A. K.-V., Stephen W. Gaarenstroom, and Cedric J. Powell NIST X-ray Photoelectron Spectroscopy Database. <http://srdata.nist.gov/xps/> (accessed july 2014).

87. (a) Li, Y.; Liu, J. H.-C.; Witham, C. A.; Huang, W.; Marcus, M. A.; Fakra, S. C.; Alayoglu, P.; Zhu, Z.; Thompson, C. M.; Arjun, A.; Lee, K.; Gross, E.; Toste, F. D.; Somorjai, G. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, (133), 13527-13533; (b) Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A.; Primo, A., *Appl. Catal. A* **2003**, (247), 41-49; (c) Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A., *Appl. Catal. A* **2002**, (236), 179-185; (d) Dams, M.; Drijkoningen, L.; Pauwels, B.; Tendeloo, G. V.; Vos, D. E. D.; Jacobs, P. A., *J. Catal.* **2002**, (209), 225-236.

88. (a) Nissen, F.; Detert, H., Total Synthesis of Lavendamycin by a [2+2+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (15), 2845-2853; (b) Moody, D. L.; Dyba, M.; Kosakowska-Cholody, T.; Tarasova, N. I.; Michejda, C. J., Synthesis and biological activity of 5-aza-ellipticine derivatives. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, 17 (8), 2380-2384.

89. (a) Kuster, M.; López de Alda, M. J.; Hernando, M. D.; Petrovic, M.; Martín-Alonso, J.; Barceló, D., Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *J. Hydrol.* **2008**, 358 (1–2), 112-123; (b) Hoeger, B.; Köllner, B.; Dietrich, D. R.; Hitzfeld, B., Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout. *Aquat. Toxic.* **2005**, 75 (1), 53-64; (c) Daughton, C. G.; Ternes, T. A., Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environm. Health Persp.* **1999**, 107 (Suppl 6), 907-938.

90. Stephen, J. M.; Maxine A. Papadakis; Tierney., L. M., Current Medical Diagnosis and Treatment. *McGraw-Hill Medical* **2008**.

91. Arisawa, M.; Kasaya, Y.; Obata, T.; Sasaki, T.; Nakamura, T.; Araki, T.; Yamamoto, K.; Sasaki, A.; Yamano, A.; Ito, M.; Abe, H.; Ito, Y.; Shuto, S., Design and Synthesis of Indomethacin Analogues That Inhibit P-Glycoprotein and/or Multidrug Resistant Protein without Cox Inhibitory Activity. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (18), 8152-8163.

---

92. Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M., Aromatic Enamide/Ene Metathesis toward Substituted Indoles and Its Application to the Synthesis of Indomethacins. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *27*, 4606-4613.

93. Organization, W. H. Essential medicines and health products. [http://www.who.int/medicines/services/essmedicines\\_def/en/](http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/).

94. (a) Cabrero-Antonino, J. R.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A., Regioselective Hydration of Alkynes by Iron(III) Lewis/Brønsted Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (35), 11107-11114; (b) Jiseon Jeong; Devalina Ray; Oh, C. H., Cationic Gold-Catalyzed Regioselective Hydration of 1-Arylalkynes through Carbonyl Group Participation. *Synlett* **2012**, *6*, 897-902; (c) Leyva, A.; Corma, A., Isolable Gold(I) Complexes Having One Low-Coordinating Ligand as Catalysts for the Selective Hydration of Substituted Alkynes at Room Temperature without Acidic Promoters. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (5), 2067-2074; (d) Lukas Hintermann; Labonne, A., Catalytic hydration of alkynes and its applications in synthesis. *Synthesis* **2007**, *8*, 1121-1150.

95. Liang, S.; Jasinski, J.; Hammond, G. B.; Xu, B., Supported Gold Nanoparticle-Catalyzed Hydration of Alkynes under Basic Conditions. *Org. Lett.* **2015**, *17* (1), 162-165.

96. (a) Macharla ArunKumar; Chozhiyath Nappunni Rohitha; Shivanand Janardhan Kulkarni; Narender, N., Bromination of Aromatic Compounds Using Ammonium Bromide and Oxone. *Synthesis* **2010**, *10*,

1629-1632; (b) Gan, Y.; Spencer, T. A., Cholesterol Surrogates Incorporating a Benzophenone as Part of the Sterol Tetracycle. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (16), 5870-5875; (c) Mieko Arisawa; Atsushi Suwa; Ashikawa, M.; Yamaguchi, M., One-pot aromatic bromination-rearrangement catalyzed by GaCl<sub>3</sub>. *Arkivoc* **2003**, *VIII*, 24-34; (d) Dinesh, C. U.; Kumar, R.; Pandey, B.; Kumar, P., Catalytic halogenation of selected organic compounds mimicking vanadate-dependent marine metalloenzymes. *Chem. Commun.* **1995**, (6), 611-612.

97. Aramini, A.; Sablone, M. R.; Bianchini, G.; Amore, A.; Fani, M.; Perrone, P.; Dolce, A.; Allegretti, M., Facile one-pot preparation of 2-arylpropionic and arylacetic acids from cyanohydrins by treatment with aqueous HI. *Tetrahedron* **2009**, *65* (10), 2015-2021.

98. Selinsky, B. S.; Gupta, K.; Sharkey, C. T.; Loll, P. J., Structural Analysis of NSAID Binding by Prostaglandin H<sub>2</sub> Synthase: Time-Dependent and Time-Independent Inhibitors Elicit Identical Enzyme Conformations. *Biochem.* **2001**, *40* (17), 5172-5180.

99. DeWitt, D. L., Cox-2-Selective Inhibitors: The New Super Aspirins. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55* (4), 625-631.

100. Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P., Synthesis of polyfunctional indoles and related heterocycles mediated by cesium and potassium bases. *Tetrahedron* **2003**, *59* (9), 1571-1587.

101. Abad, A.; Concepción, P.; Corma, A.; García, H., A Collaborative Effect between Gold and a Support Induces the Selective Oxidation of Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (26), 4066-4069.



# Resúmenes



---

En la presente tesis doctoral se han preparado diferentes sólidos con metales preciosos soportados, de tamaño y propiedades electrónicas controladas, y se han utilizado como catalizadores para reacciones de hidrogenación e hidroadición, entre otras, obteniéndose productos de interés en Química Fina.

Un catalizador de Pd nanoparticulado de menos de 3 nm, soportado sobre carbón es capaz de hidrogenar distintos compuestos nitroderivados y acoplar las aminas generadas en el proceso con alta quimioselectividad y a temperaturas relativamente bajas.

Además, este catalizador junto con un ácido de Lewis permite obtener oxima de ciclohexanona directamente desde nitrobenzeno en condiciones de reacción suaves, y con rendimientos superiores al 95%.

Un catalizador nanoaleado de RuPt soportado sobre carbón cataliza hidrogenaciones de distintos tipos de anillos aromáticos como son acetofenona, ácido vinilbenzoico, anisol y butilbenzeno, y también acoplamientos en cascada con nitroderivados, cetonas, nitrilo u oximas, para obtener distintos tipos de aminas secundarias.

La especie activa de varios cloruros metálicos insolubles para reacciones de hidroadición es un monómero metálico disgregado de la sal polimérica por la acción de los sustratos y los productos. Esta especie activa se consiguió mimetizar mediante control electrónico de especies metálicas soportadas en zeolita Y, y este nuevo sólido cataliza las reacciones de hidroaminación e hidroalcoxilación de alquinos con muy buenos rendimientos y selectividades. Además, el correspondiente catalizador de Pt soportado

*Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos*

---

en zeolita Y sirve para sintetizar distintos antiinflamatorios no esteroideos con distinta actividad in-vitro para enzimas ciclooxigenasas.

En la present tesi doctoral s'han preparat sòlids amb metalls preciosos suportats de mida y electrònica controlada, i s'han utilitzat com a catalitzadors per a reaccions d'hidrogenació i hidroadició, entre altres, obtenint-se productes d'interés en Química Fina.

Un catalitzador de pal·ladi nanoparticulat de menys de 3 nm, suportat sobre carbó és capaç d'hidrogenar diferents compostos nitroderivats i posteriorment dur a terme un acoblament creuat de les amines generades durant el procés amb elevada quimioselectivitat i a temperatures relativament baixes.

A més, aquest catalitzador, juntament amb un àcid de Lewis, permet obtenir l'oxima de ciclohexanona directament des de nitrobenzé en condicions de reacció suaus, i amb rendiments superiors al 95%.

Un catalitzador nanoaleat de ruteni-platí suportat sobre carbó catalitza hidrogenacions de diferents tipus d'anells aromàtics com acetofenona, àcid vinilbenzoic, anisol i butilbenzé, i també acoblaments en cascada amb nitroderivats, cetones, nitril o oximes, per a obtenir diferents tipus d'amines secundàries.

L'espècie activa de clorurs metàl·lics insolubles per a reaccions d'hidroadició és un monòmer metàl·lic disgregat de la sal polimèrica per l'acció dels substrats i dels productes. Aquesta espècie activa es va aconseguir mimetitzar amb control electrònic d'espècies metàl·liques suportades en zeolita Y, i aquest nou catalitzador heterogeni catalitza les reaccions d'hidroaminació i hidroalcoxilació d'alquins amb excel·lents rendiments i selectivitats. A més, aquest catalitzador de platí suportat serveix per a sintetitzar diferents tipus d'antiinflamatoris no esteroides amb

*Control electrónico de metales preciosos soportados para catalizar reacciones de formación carbono-nitrógeno e hidrogenación de anillos aromáticos*

---

diferent activitat in-vitro per a enzims ciclooxigenases.

---

In this thesis, different solids-containing precious metals has been prepared with controlled size and electronics, and used as catalysts for hydrogenation and hydroaddition reactions, among others, obtaining products of interest in Fine Chemistry.

A palladium catalyst comprising <3 nm nanoparticles supported on carbon is capable of hydrogenating different nitroderivative compounds and subsequent cross-couplings of the amine generated in the process, with high chemoselectivity and at relatively low temperatures.

Furthermore, this catalyst with a Lewis acid function allows to obtain cyclohexanone oxime directly from nitrobenzene under mild reaction conditions with yields above 95%.

A carbon-supported nanoalloy platinum-ruthenium catalyst catalyzes the hydrogenation of different types of aromatic rings such as acetophenone, vinyl benzoic acid, anisole and butylbenzene as well as coupling reaction cascades with other nitro groups, ketones, nitriles or oximes, to obtain different types of secondary amines.

The catalytically active species of different insoluble metallic chlorides for hydroaddition reactions is a metallic monomer disgregated from the polymeric salt by the action of substrates and products. These active species can be mimicked by the electronic modulation of zeolite Y-supported metal solids, which are able to perform the hydroamination of alkynes with good yields and selectivity, getting a reusable catalyst operating under mild conditions. Furthermore, different NSAIDs were synthesized with the supported Pt catalyst to give different in-vitro cyclooxygenase activities.



**Artículos  
publicados  
durante la  
presente tesis  
doctoral**



## ARTÍCULOS RELACIONADOS DIRECTAMENTE CON LA TESIS

**Paula Rubio-Marques**, Juan Carlos Hernandez-Garrido, Antonio Leyva-Perez, Avelino Corma. A bifunctional palladium/acid solid catalyst performs the direct synthesis of cyclohexylanilines and dicyclohexylamines from nitrobenzenes, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8160.

**Paula Rubio-Marques**, Juan Carlos Hernandez-Garrido, Antonio Leyva-Perez, Avelino Corma. One pot synthesis of cyclohexanone oxime from nitrobenzene using a bifunctional catalyst, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 1645. Portada.

**Paula Rubio-Marqués**, Miguel A. Rivero-Crespo, Antonio Leyva-Pérez, Avelino Corma. Well defined noble metal single sites in zeolites as an alternative to catalysis by insoluble metals. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (36), 11832.

Antonio Leyva-Pérez, Jose R. Cabrero-Antonino, **Paula Rubio-Marqués**, Saud I.Al-Resayes, Avelino Corma. Synthesis of the ortho/meta/para Isomers of Relevant Pharmaceutical Compounds by Coupling a Sonogashira Reaction with a Regioselective Hydration, *ACS Catal.*, **2014**, 4, 722.

## **OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS DURANTE LA PRESENTE TESIS**

Jose R. Cabrero-Antonino, Teresa García, **Paula Rubio-Marqués**, Jose A. Vidal-Moya, Antonio Leyva-Pérez, Salem S. Al-Deyab, Saud I. Al-Resayes, Urbano Díaz, Avelino Corma. Synthesis of Organic-Inorganic Hybrid Solids with Copper Complex Framework and Their Catalytic Activity for the S-Arylation and the Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. ACS Catal., **2011**, 1, 147.

Antonio Leyva-Pérez, **Paula Rubio-Marqués**, Salem S. Al-Deyab, Saud I. Al-Resayes, Avelino Corma, Cationic Gold Catalyzes  $\omega$ -Bromination of Terminal Alkynes and Subsequent Hydroaddition Reactions, ACS Catal., **2011**, 1, 601.

Antonio Leyva-Pérez, Judit Oliver-Meseguer, Jose R. Cabrero-Antonino, **Paula Rubio-Marqués**, Pedro Serna, Saud I. Al-Resayes, Avelino Corma. Reactivity of Electron-Deficient Alkynes on Gold Nanoparticles, ACS Catal., **2013**, 3, 1865.

Antonio Leyva-Pérez, Judit Oliver-Meseguer, **Paula Rubio-Marqués**, Avelino 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., **2014**, 52, 11554.