



INSTITUTO DE
TECNOLOGÍA
QUÍMICA



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

INSTITUTO DE TECNOLOGÍA QUÍMICA (ITQ)

UNIVERSIDAD POLITÈCNICA DE VALÈNCIA (UPV)-CONSEJO
SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)

HIDROGENACIÓN SELECTIVA DE FTALIMIDAS CON CATALIZADORES HETEROGÉNEOS BIMETÁLICOS BASADOS EN PLATA

Trabajo Fin de Máster en Química Sostenible

Presentado por:

Marina Villar Bartolomé

Dirigido por:

Dr. Jose Ramón Cabrero Antonino

Tutor experimental:

Carles Lluna Galán

Valencia, septiembre 2020

Abreviaturas

| | |
|--|--|
| acac | acetilacetato |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo |
| COD | 1,5-bis(ciclooctadieno) |
| CPME | ciclopentil metil éter |
| DABCO | trietilendiamina |
| DFT | Teoría del Funcional de la Densidad |
| dippe | 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano |
| DMA | dimetilacetamida |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| GC | cromatografía de gases |
| GC/MS | cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas |
| HAP | hidroxiapatita |
| HT | hidrotalcita |
| IPA | alcohol isopropílico |
| LR | reactivo de Lawesson = 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro |
| MSA | ácido metanosulfónico |
| M/Z | relación masa/carga |
| NPs | nanopartículas |
| <i>p</i> -cimeno | 1-metil-4-(1-metiletil)benceno |
| Triphos | 1,1,1-tris(difenilfosfinometil)etano |
| THF | tetrahidrofurano |
| SBA-15 | sílica mesoporosa |
| μ -H | ligando puente de hidruro |
| γ -Al ₂ O ₃ | gamma-alúmina |

Resonancia Magnética Nuclear

| | |
|----------|---|
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| s | singlete |
| d | doblete |
| t | triplete |
| m | multiplete |
| ppm | partes por millón |
| <i>J</i> | constante de acoplamiento (unidades Hz) |
| δ | desplazamiento químico |

Índice

| | |
|--|----|
| Resumen | 1 |
| I Introducción y estado del arte | 3 |
| 1.1. Química sostenible, catálisis, y empleo de hidrógeno molecular como agente reductor benigno en química orgánica | 3 |
| 1.2. Derivados de ácido carboxílico: accesibilidad y reactividad frente a procesos de hidrogenación | 6 |
| 1.2.1. Imidas cíclicas: síntesis y aplicaciones químicas relevantes de las ftalimidas | 7 |
| 1.2.2. Hidrogenación catalítica de ftalimidas | 10 |
| 1.2.3. Diseño de nanocatalizadores sólidos para la hidrogenación de derivados de ácido carboxílico | 29 |
| 1.2.3.1. Control de la selectividad en la hidrogenación de enlaces amida con nanocatalizadores sólidos: ejemplos más representativos | 33 |
| 1.3. Catalizadores heterogéneos de plata y su aplicación en procesos reductivos de compuestos orgánicos polares | 38 |
| II Hipótesis de partida y objetivos propuestos | 51 |
| III Resultados y discusión | 56 |
| 3.1. Síntesis tradicional de la <i>N</i> -metilisoindolinona (2) | 56 |
| 3.2. Síntesis y caracterización preliminar de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados | 59 |
| 3.3. Actividad catalítica de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados en la reacción de hidrogenación de la <i>N</i> -metilftalimida (1) | 62 |
| 3.3.1. Influencia de la naturaleza del metal (M^1) | 63 |
| 3.3.2. Influencia del soporte | 65 |
| 3.3.3. Estudio de la influencia de la relación molar (Ag:V) | 68 |
| 3.4. Hipótesis del ciclo catalítico | 70 |
| IV Conclusiones y perspectivas de futuro | 73 |
| V Parte experimental y caracterización | 76 |
| 5.1. Materiales y reactivos | 76 |
| 5.2. Técnicas de caracterización | 76 |
| 5.3. Técnicas de separación por cromatografía | 77 |
| 5.4. Procedimiento de síntesis tradicional y caracterización de la <i>N</i> -metilisoindolinona (2). | 79 |
| 5.5. Síntesis de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados | 80 |
| 5.6. Procedimiento general para la hidrogenación catalítica de la <i>N</i> -metilftalimida (1)..... | 82 |
| VI Bibliografía | 83 |

Resumen

Resumen

El desarrollo de procesos catalíticos eficientes para la valorización de moléculas fácilmente accesibles y baratas es uno de los grandes objetivos perseguidos por la química actual. En este contexto, el empleo de derivados de ácido carboxílico (anhídridos, imidas, ésteres, ácidos y amidas) como puntos de partida en transformaciones hidrogenativas constituye un área muy importante. La gran disponibilidad y estabilidad de estos derivados, unido a su gran versatilidad estructural, los hace sustratos de partida idóneos para el desarrollo de procesos con alto potencial sintético. Sin embargo, se encuentran muy desactivados frente a procesos de hidrogenación, debido a que su elevado estado de oxidación les confiere una gran estabilidad. En este sentido, la investigación dirigida hacia el diseño de protocolos catalíticos cada vez más eficaces para llevar a cabo tales transformaciones hidrogenativas es constantemente demandada por la industria farmacéutica y de química-fina.

En concreto, la presente investigación se centra en el diseño racional a medida de materiales nanoestructurados bimetalicos (principalmente constituidos por agregados bimetalicos soportados basados en plata) y el estudio de su aplicación como catalizadores en la reacción de hidrogenación (C-O) de la *N*-metilftalimida (sustrato muy accesible y versátil a partir del cual se puede acceder a una variedad de moléculas orgánicas de gran interés). Con este fin, se ha llevado a cabo la preparación sistemática de una serie de nanomateriales sólidos multifuncionales de estructura general $[M^1VO_x/\text{soporte}]$, donde ($M^1 = \text{Pd, Pt, Ru, Ag}$ y soporte = HAP, $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$). El concepto clave que define a tales sistemas, se basa en el efecto cooperativo proveniente de la actuación simultánea de M^1 (metal con buena capacidad para disociar el hidrógeno molecular) y del vanadio en su forma oxidada (VO_x) que son especies oxofílicas con carácter ácido de Lewis encargadas de la activación del grupo (C=O) de la imida. Tras un proceso de optimización de diferentes parámetros tales como la naturaleza de M^1 , influencia del soporte y de la relación molar (Ag/V), se ha conseguido demostrar la existencia de tal efecto sinérgico. De hecho, nuestro estudio nos ha permitido conseguir un control fino de la actividad y selectividad en la hidrogenación (C-O) de la *N*-metilftalimida hacia la formación de *N*-metilisindolinona, con selectividades cercanas al 97% y generando agua como único subproducto. Además, se propone un mecanismo de reacción que trata de exponer el comportamiento supuesto de cada una de las especies catalíticas presentes para el proceso de hidrogenación de la *N*-metilftalimida con el sistema $[\text{AgVO}_x/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$. Finalmente, se exponen distintas perspectivas de futuro con el fin de contribuir al desarrollo exitoso de esta línea de investigación tan potencialmente relevante.

Palabras Clave: ftalimidias, catálisis heterogénea bimetalica, hidrogenación selectiva, química sostenible.

Abstract

The development of efficient catalytic processes for the valorization of easily accessible and cheap molecules is one of the great objectives pursued by current chemistry. In this context, the use of carboxylic acid derivatives (anhydrides, imides, esters, acids and amides) as starting materials in hydrogenative transformations constitutes a very important area. The great availability and stability of these potential derivatives, together with their great structural versatility, make them ideal starting substrates for the development of highly potential synthetic processes. However, they are very deactivated against hydrogenation processes, due to their high oxidation state giving them great stability. In this sense, research directed towards the design of increasingly efficient catalytic protocols to carry out such hydrogenative transformations is constantly demanded by the pharmaceutical and fine chemical industry.

Specifically, this research focuses on the rational design of bimetallic nanostructured materials (mainly constituted by supported silver-based bimetallic aggregates) and the study of their application as catalysts in the (C-O) hydrogenation reaction of *N*-methylphthalimide (very accessible and versatile substrate from which a variety of organic molecules of great interest can be accessed). To this end, the systematic preparation of a series of multifunctional nanomaterials of general structure $[M^1VO_x/\text{support}]$, where ($M^1 = \text{Pd, Pt, Ru, Ag}$ and support = HAP, $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) has been carried out. The key concept that defines such systems is based on the cooperative effect from the simultaneous action of M^1 (metal with a good capacity to dissociate molecular hydrogen) and vanadium in its oxidized form (VO_x), which are oxophilic species with Lewis acid character responsible for the activation of the group (C=O) of the imide. After an optimization process of different parameters such as the nature of M^1 , influence of the support and the molar ratio (Ag/V), the existence of such a synergistic effect has been demonstrated. In fact, our study has allowed us to achieve a fine control of the activity and selectivity in the (C-O) hydrogenation of *N*-methylphthalimide towards the formation of *N*-methylisoindolinone, with selectivities close to 97% and generating water as the only by-product. Furthermore, we propose a reaction mechanism that tries to present the assumed behavior of each of the catalytic species present for the hydrogenation process of *N*-methylphthalimide with the $[\text{Ag}(1)\text{VO}_x(4)/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ system. Finally, different perspectives for the future are presented in order to contribute to the successful development of this potentially relevant line of research.

Keywords: phthalimides, bimetallic heterogeneous catalysis, selective hydrogenation, sustainable chemistry.

I. Introducción y estado del arte

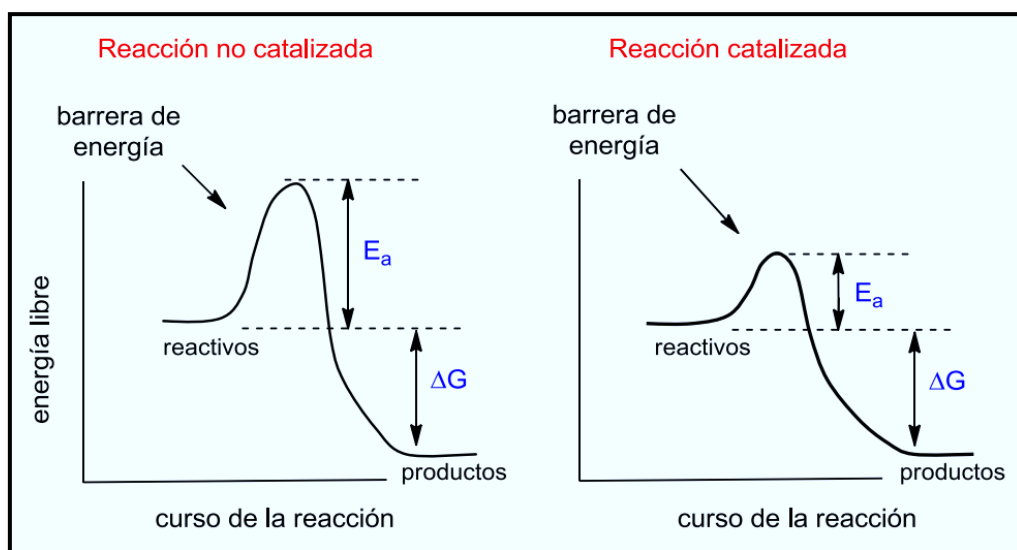
1.1. Química sostenible, catálisis, y empleo de hidrógeno molecular como agente reductor benigno en química orgánica

La investigación científica en su conjunto presenta principalmente dos grandes desafíos en la actualidad: a) mantener la sostenibilidad ambiental y b) paliar la crisis energética causada por la dependencia de los combustibles fósiles. Considerando los “Doce Principios de la Química Sostenible”, definidos por los científicos Anastas y Warner,¹ aspectos tales como la minimización de los residuos generados, la reducción en el consumo energético y la sustitución en el uso de los recursos naturales como el petróleo, el carbón y el gas natural por materias primas provenientes de fuentes renovables como la biomasa juegan un papel fundamental.² En clara dirección hacia el cumplimiento del principio de sostenibilidad establecido por la química verde, en la última década, se ha incrementado enormemente la investigación centrada en el diseño de tecnologías químicas cada vez más eficientes que nos permitan minimizar la generación de productos secundarios en una determinada transformación respecto a los procedimientos tradicionales.³ Desde esta perspectiva, los procesos desarrollados por la química moderna deben ser respetuosos con el medio ambiente y económicamente competitivos.³ Factores clave como el uso disminuido de disolventes de reacción y la reducción en el número de etapas de síntesis y/o procesamiento necesarias han permitido optimizar la eficacia de tales procesos.⁴ A su vez, todos estos aspectos están sirviendo también como un fuerte incentivo para que las industrias químicas se animen a implantar tecnologías cada vez más ecológicas en sus instalaciones. Lógicamente, una correcta y fluida relación entre la investigación básica a nivel de laboratorio y la propia empresa juega aquí un papel fundamental en el desarrollo exitoso de un determinado proceso químico a gran escala.

A finales de la década de los 80 del siglo pasado, Brundtland estableció otro principio relacionado con el desarrollo sostenible.⁵ En dicho informe, Brundtland define este pensamiento como: *“Satisfacer las necesidades de la generación actual sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras para satisfacer sus propias necesidades”*.⁶ Desde ese momento, se puede decir que los conceptos de *Química Verde* y *Desarrollo Sostenible* se encuentran íntimamente ligados de tal manera que la sostenibilidad es el objetivo común para el ámbito académico e industrial y la química verde es la vía para poder conseguirlo.⁵

En el marco de los “Doce Principios de la Química Verde”, la catálisis se identifica como uno de los pilares fundamentales de la misma.¹ En concreto, un catalizador se define como aquella sustancia que acelera una reacción química ya que disminuye la energía del estado de transición de la etapa lenta del mecanismo, sin ser consumido en el proceso global (Esquema 1). En este sentido, el desarrollo de procesos catalíticos cada vez más eficientes que hacen uso de sistemas catalíticos (por definición en cantidades muy inferiores a las estequiométricas) constituidos por compuestos organometálicos

homogéneos, sólidos heterogéneos nanoestructurados o moléculas orgánicas permiten llevar a cabo transformaciones químicas (hidrogenaciones, oxidaciones, carbonilaciones, hidroformilaciones, hidroadiciones, etc...),⁵ bajo condiciones más suaves, una mínima generación de residuos y un menor consumo energético. A su vez, la posibilidad de recuperación del catalizador tras finalizar la reacción y su posible reutilización, mucho más factible cuando el sistema catalítico es heterogéneo, también ofrece ventajas muy importantes desde el punto de vista medioambiental y económico.⁷ Por ello, la catálisis se considera un área multidisciplinar que cubre aspectos básicos de la química de procesos, la ciencia de los materiales y el aprovechamiento eficiente de la energía.

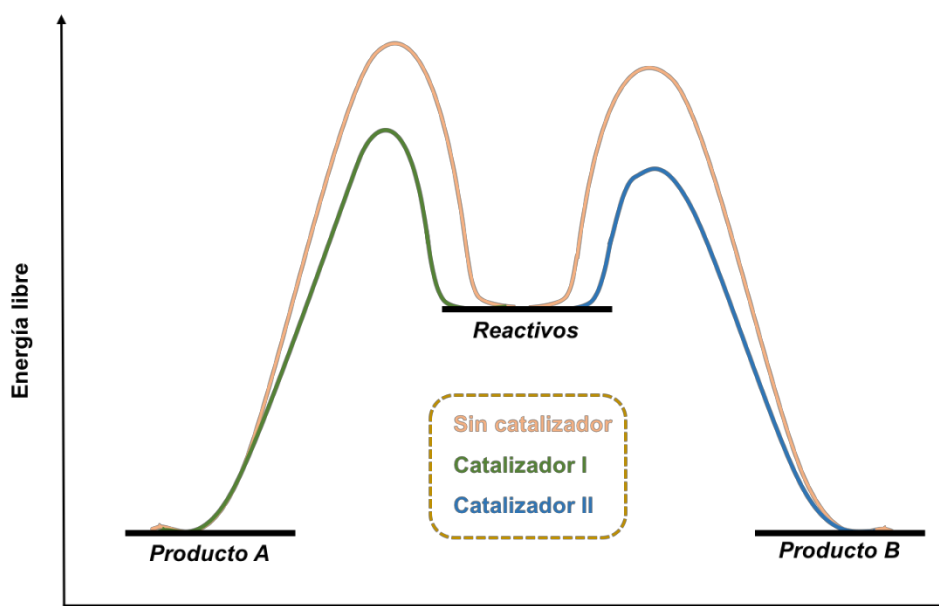


Esquema 1.- Efecto de un catalizador sobre la energía de activación de una reacción.

Un claro ejemplo de cómo la catálisis ha influido de manera directa en nuestra sociedad, es el proceso de Haber-Bosch, descubierto por los químicos alemanes Fritz Haber y Carl Bosch (Premio Nobel en 1918).⁸ Este proceso catalítico desarrollado a principios del siglo XX, permitió llevar a cabo la síntesis directa de amoníaco a gran escala, empleando como reactivos de partida nitrógeno e hidrógeno molecular en presencia de Fe_3O_4 , Al_2O_3 y K_2O como catalizadores sólidos.

En términos del impacto sobre la vida humana, la síntesis de Haber-Bosch es hasta la fecha el proceso químico más relevante conocido dado que ha permitido abastecer la producción mundial de amoníaco (componente esencial de los fertilizantes) contribuyendo enormemente al crecimiento y desarrollo de la población mundial. Gracias a esta transformación, en el mundo se producen más de 100 millones de toneladas de fertilizante de nitrógeno al año correspondiéndose con alrededor del 8% del gasto energético mundial anual.

Por otro lado, la presencia de un determinado sistema catalítico en una reacción permite llevar a cabo transformaciones químicas con mayor selectividad y de eficiencia atómica. De esta manera, además de minimizar la energía de activación del proceso de reacción, el diseño racional del catalizador nos permite realizar eficientemente procesos químicos de gran dificultad que serían imposibles de promover sin la presencia de la sustancia catalítica y, obtener además de forma selectiva, distintos productos de interés de una manera totalmente dirigida (Esquema 2).⁹ En base a todo esto, se puede decir que “Ningún tema impregna la química moderna como la catálisis”,³ como bien definía Ron Breslow.



Esquema 2.- Efecto del catalizador sobre la selectividad de una reacción para la producción dirigida de diferentes productos (A y B).

En este contexto, los procesos de reducción catalítica son considerados de gran importancia dado que, normalmente los compuestos de partida se encuentran en elevado estado de oxidación y, posibilitan modificar sus grupos funcionales obteniendo así una amplia variedad de compuestos de gran interés para la industria. Además, si estos procesos emplean hidrógeno molecular como agente reductor representan una opción mucho más limpia, sostenible y altamente eficiente desde el punto de vista atómico, en comparación con procesos tradicionales que requieren del uso de hidruros metálicos (LiAlH_4 , NaBH_4 , NaH , ...) en exceso, lo que dificulta tales procedimientos experimentales.^{5,10a} Considerando todas estas ventajas, en las últimas décadas se han ido implementando cada vez más un mayor número de estrategias y protocolos catalíticos reductivos basados en el uso de este agente reductor benigno, donde además, únicamente se requiere la presencia de un catalizador que promueva la activación de dicha molécula relativamente estable.¹¹ Haciendo posible su uso a gran escala, la posibilidad de una mayor vida útil del catalizador utilizado en el proceso y el hecho de que su participación como reductor genera una mínima cantidad de residuos (por ejemplo en un proceso de hidrogenación desoxigenativa de un sustrato orgánico el

único subproducto que se forma es agua) hacen que su empleo en numerosas aplicaciones industriales sea mucho más factible y atractivo por parte de las empresas.

1.2. Derivados de ácido carboxílico: accesibilidad y reactividad frente a procesos de hidrogenación

Los derivados de ácido carboxílico (anhídridos, imidas, ésteres, ácidos y amidas) constituyen una clase de compuestos con elevado estado de oxidación y gran estabilidad que han generado siempre un alto interés entre los químicos dada su relevancia sintética y la alta demanda de tales transformaciones desde la industria farmacéutica y de química fina.¹⁰ Por ello, en los últimos años se han ido desarrollando métodos cada vez más eficaces para la activación hidrogenativa de este tipo de derivados, dado que nos ofrecen una vía atractiva y directa para la producción de productos de alto valor añadido a partir de sustratos ampliamente disponibles (provenientes en algunos casos directamente de distintas fracciones del tratamiento de la biomasa, por ejemplo los triglicéridos).¹² Sin embargo, el gran reto implícito asociado a desarrollar con éxito tales transformaciones orgánicas reductivas que emplean derivados de ácido carboxílico en presencia de H₂ como agente reductor, se debe a la gran estabilidad química (cinética y termodinámica) que poseen.¹⁰

Concretamente, se trata de una clase de compuestos orgánicos polares constituidos por un enlace (C=O) con un bajo carácter electrofílico debido a efectos de deslocalización electrónica, lo que hace muy difícil su activación frente a la reducción con H₂ para posteriores transformaciones orgánicas de interés.¹⁰ En la Figura 1 se muestran los diferentes derivados de ácido carboxílico ordenados en función de la disminución en el carácter electrofílico del átomo de carbono del enlace (C=O). En concreto, las amidas resultan ser los derivados de ácido carboxílico más desactivados que existen frente al ataque de nucleófilos (hidruro en el caso de una reducción) ya que la electrofilia del grupo (C=O) es relativamente menor debido al efecto resonante del par electrónico libre del átomo de nitrógeno directamente unido.^{10c,d} Para el caso de los ésteres, en los que es un oxígeno el átomo directamente unido al (C=O), este efecto es algo menos acusado al igual que en las imidas donde la presencia de ese segundo grupo (C=O) unido al átomo de nitrógeno les hace presentar una relativa menor dificultad de cara a su activación hidrogenativa en comparación con las propias amidas. En cualquier caso, todos estos derivados de ácido presentan una notable mayor dificultad para la activación hidrogenativa de su enlace (C=O) en comparación con los compuestos carbonílicos análogos (aldehídos y cetonas). Aun teniendo en cuenta todas estas limitaciones de partida, dada la gran accesibilidad (en algunos casos procedentes directamente de la biomasa), variabilidad comercial y estabilidad de tales derivados (dan lugar a menos reacciones secundarias) el empleo de estas moléculas como sustratos de partida resulta tremendamente atractivo para los químicos sintéticos.¹⁰

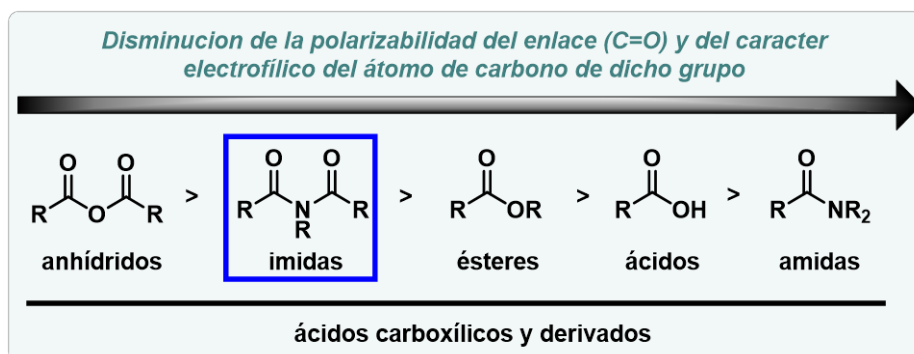


Figura 1.- Ácidos carboxílicos y sus derivados. Variación del grado de polarizabilidad del enlace (C=O) y del carácter electrofílico del átomo de carbono de dicho enlace.

1.2.1. Imidas cíclicas: síntesis y aplicaciones químicas relevantes de las ftalimidias

Las imidas cíclicas (principalmente succinimidias, itaconimidias, glutaramidas, ftalimidias y naftalimidias, entre otras) son un tipo muy relevante de derivados de ácido carboxílico y estructuralmente se basan en la unión directa de un nitrógeno a dos grupos carbonilo, dando lugar a compuestos con estructura cíclica de diferente número de miembros (Figura 2, **A**). De entre los distintos tipos de imidas cíclicas, las ftalimidias en particular constituyen uno de los grupos más relevantes químicamente (Figura 2, **B**).^{11,13} En concreto, el fragmento de ftalimida forma parte principal de la estructura de sustratos que muestran destacada actividad como organocatalizadores, moléculas con aplicaciones en el campo de la medicina y biología, polímeros para transistores de capa fina, etc...^{11,13} Por ello, el motivo estructural de la ftalimida puede considerarse como privilegiado dentro de moléculas orgánicas plataforma a través de las cuales se obtienen compuestos relevantes más complejos.¹³ Gracias a la información química que contiene su estructura bicíclica, la cual se encuentra constituida por un anillo aromático que se encuentra fusionado con un anillo de succinimida (Figura 2, **B**).

La alta accesibilidad comercial de las ftalimidias viene en parte explicada por el hecho de que para su síntesis, la estrategia comúnmente más empleada (Esquema 3, **A**) implica la simple condensación de ácidos o anhídridos ftálicos (compuestos provenientes directamente de fracciones de la biomasa) y aminas primarias en disolventes orgánicos polares (ácido acético, DMF, dioxano, etc...)^{14a,b,c} Tales procesos también pueden realizarse en condiciones libres de disolvente^{14d} o mediante el empleo de DABCO como catalizador que promueve la reacción a temperatura ambiente.^{14e} Además, se ha demostrado también la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de estos derivados de ácido mediante procesos de irradiación de microondas sin necesidad del uso de disolventes orgánicos.^{14f}

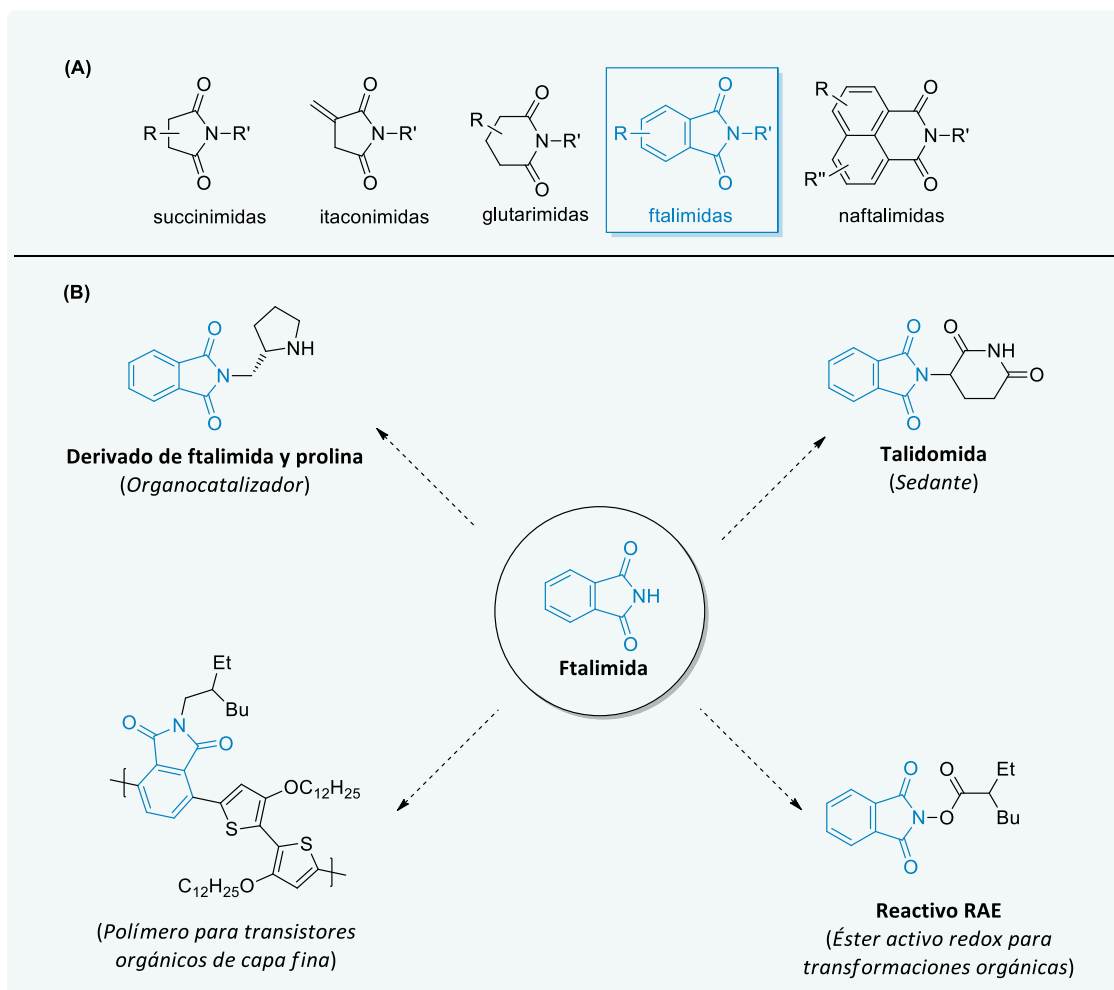
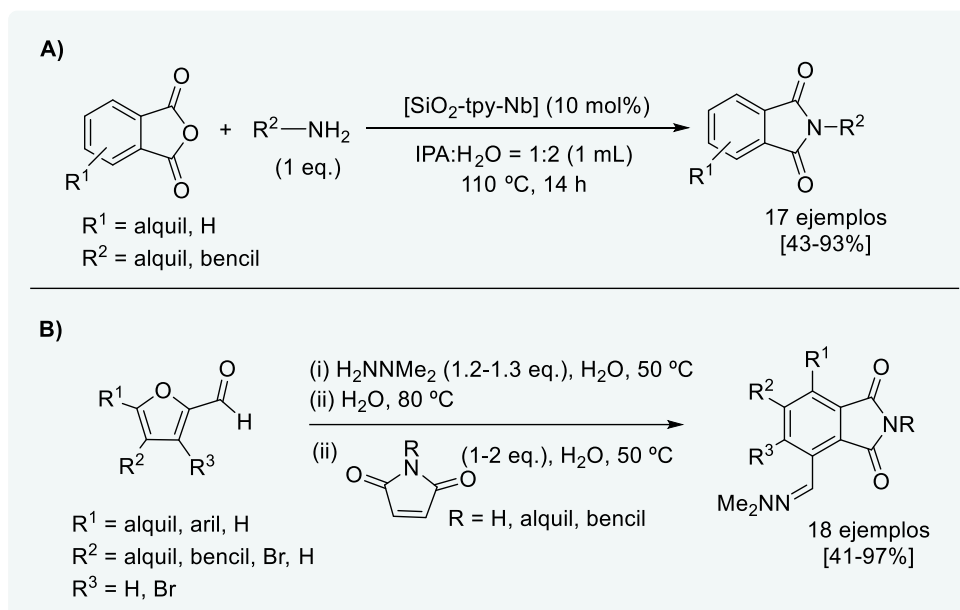


Figura 2.- (A) Distintos tipos de imidas cíclicas; (B) Algunos derivados de ftalimida y sus aplicaciones.

Más recientemente, el grupo del prof. Shimizu presentó una metodología adicional efectiva para la síntesis directa de imidas cíclicas a partir de ácidos dicarboxílicos con aminas, e incluso amoníaco, empleando Nb_2O_5 como catalizador reutilizable bajo condiciones suaves de reacción.^{14h,i} Por otro lado, Hailes *et al.* en 2016,¹⁵ desarrolló rutas sintéticas mediante el empleo de furfurales (molécula plataforma que permite la conversión de la biomasa en compuestos específicos) para conseguir compuestos aromáticos polisustituídos (ftalimidas sustituidas). Según los autores, esta metodología tiene lugar mediante la oxidación del furfural, a través de una cascada de reacción de tres pasos por formación de un derivado de hidrazona, cicloadición *in situ* con un dienófilo y posterior aromatización en un único recipiente con agua, sin la necesidad de disolventes orgánicos como sustancia catalítica (Esquema 3, B).



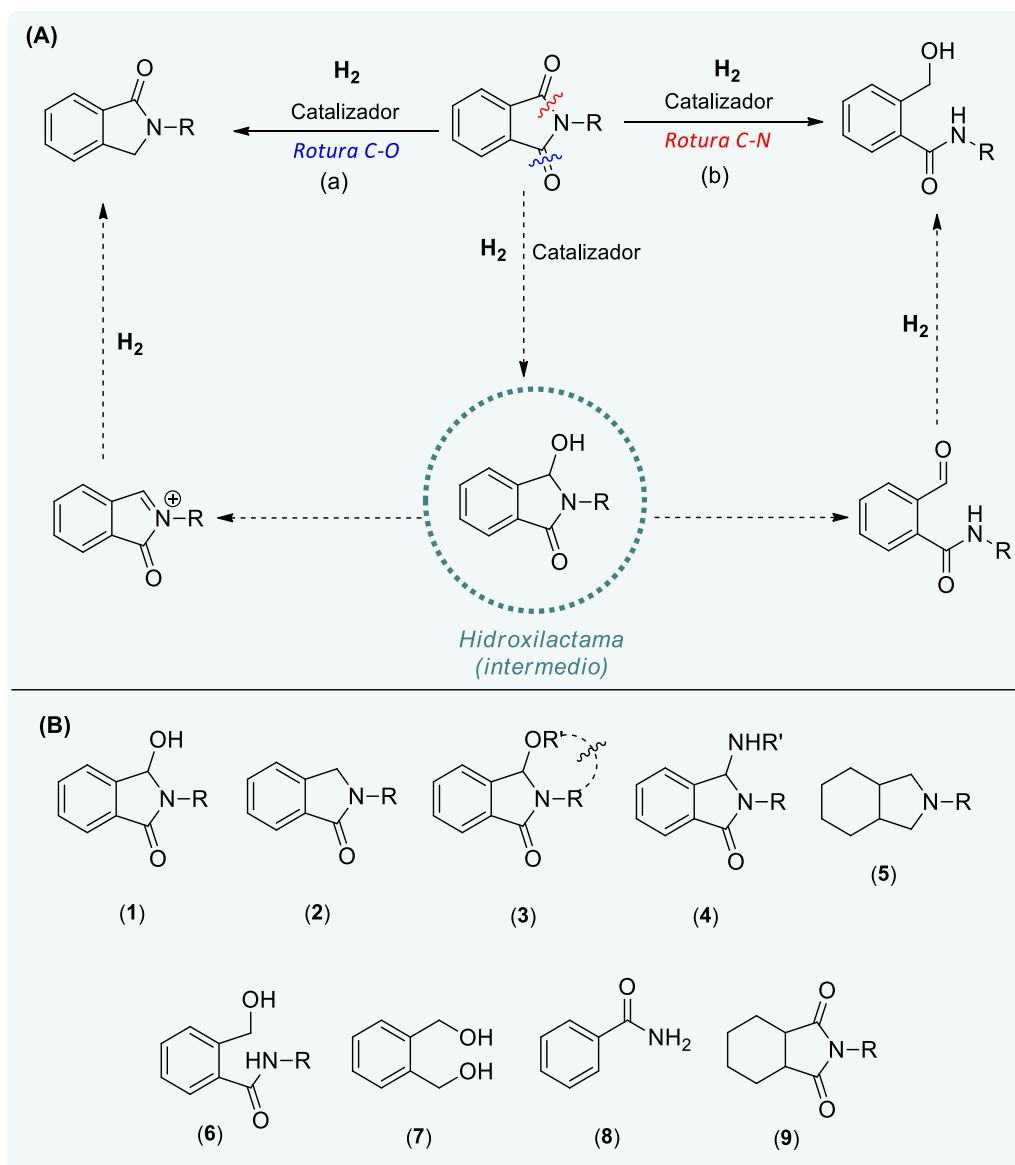
Esquema 3.- Síntesis directa de ftalimidas. **(A)** Anhídrido como sustrato de partida. **(B)** Furfural como sustrato de partida. Tpy = terpiridina.

1.2.2. Hidrogenación catalítica de ftalimidas

A parte de las aplicaciones químicas tan relevantes de algunas de las moléculas que contienen el fragmento ftalimida como parte principal de su estructura (comentadas en el apartado 1.2.1), desde una perspectiva más sintética, una aproximación muy interesante se basa en considerar las ftalimidas como el punto de partida hacia la obtención de un producto orgánico concreto.¹³ En este sentido, la presencia de dos grupos carbonilo unidos a un átomo de nitrógeno (grupo funcional imida compuesto por dos enlaces tipo amida) junto con el anillo aromático, ofrece un gran potencial sintético dado el variado tipo de estructuras químicas que pueden ser accesibles directamente a partir de un derivado de ftalimida, siempre que el proceso pueda dirigirse de manera selectiva. Considerando además la alta accesibilidad comercial, estabilidad química y facilidad de síntesis de las mismas, el empleo de las ftalimidas como productos de partida en procesos químicos de síntesis de compuestos de valor añadido puede ofrecer alternativas mucho más sostenibles, convenientes y atractivas en comparación a otros métodos tradicionales de obtención de esos mismos compuestos.¹³

En este contexto particular, la hidrogenación de ftalimidas y procesos reductivos relacionados constituyen un tipo muy relevante de transformaciones orgánicas con un elevado potencial sintético.^{10d,13} Dentro de este importante grupo de procesos reductivos con ftalimidas, se pueden incluir tanto aquellos que implican la transformación hidrogenativa de alguno de los enlaces tipo amida (C=O o C-N) de manera selectiva, como los que muestran además una reducción concomitante de su anillo de benceno.^{10d,13} A su vez, existen un tercer tipo de procesos donde solo se observa la reducción selectiva del anillo aromático de la ftalimida, manteniendo intacta la naturaleza de la funcionalidad imida. En cualquier caso, todos ellos ofrecen una expansión apreciable del potencial sintético proveniente del uso de la ftalimida como sustrato de partida en transformaciones hidrogenativas.^{10d,13}

En cuanto al proceso de hidrogenación catalítica del grupo imida en una ftalimida, esta puede transcurrir mediante distintas rutas mecanísticas (Esquema 4, **A**).¹⁰ Análogamente al caso de la hidrogenación de amidas,^{10c,16} el primer paso en la hidrogenación de una ftalimida conduce a la formación de un hemiaminal cíclico o hidroxilactama (intermedio tetraédrico) donde la hidrogenación de la ftalimida puede transcurrir a través de dos mecanismos de reacción diferentes lo que dificulta en muchos casos el control en su selectividad (Esquema 4, **A**).¹⁰ En primer lugar, la ruptura del enlace (C-O, proceso a) del hemiaminal intermedio conduce a la reducción parcial y/o total de los grupos carbonilo de la ftalimida. Por otro lado, si tiene lugar en cambio la ruptura del enlace (C-N, proceso b) en este caso se observa la formación de productos provenientes de una apertura del anillo de cinco miembros, siendo esta última vía la más favorecida termodinámicamente.



Esquema 4.- (A) Rutas mecánicas posibles en la hidrogenación del grupo funcional imida en ftalimidas. **(B)** Sustratos relevantes que pueden obtenerse directamente en un proceso de hidrogenación/activación hidrogenativa de una ftalimida. A parte de los compuestos formados tras la hidrogenación selectiva de la funcionalidad imida (enlace C-O y C-N), están considerados también los productos derivados de una hidrogenación concomitante o exclusiva del anillo aromático.

Considerando lo anterior, en los procesos que impliquen al menos la hidrogenación del grupo imida (enlace C-O o C-N) en una ftalimida se pueden obtener varios tipos de compuestos orgánicos altamente relevantes (Esquema 4, **B**, compuestos **1-8**).¹³ La selectividad hacia un determinado producto u otro, vendrá entonces dictada por el sistema catalítico y las condiciones de reacción empleadas.¹⁰ En nuestra discusión, vamos a considerar tanto los ejemplos basados en una transformación hidrogenativa selectiva sobre la funcionalidad imida (rutas mostradas en el Esquema 4, **A**) como los que procedan además con una reducción concomitante del anillo de benceno de la ftalimida (compuesto **5**).

A su vez, aquellos en los que se promueva un proceso de reducción exclusiva del anillo de benceno de la ftalimida (compuesto **9**), y que obviamente como tal, no implican la hidrogenación de un grupo funcional derivado de ácido carboxílico, serán igualmente tenidos en cuenta (Esquema 4, **B**).¹³

Adicionalmente, cabe considerar que, aunque la hidrogenación catalítica de imidas no ha sido tan estudiada como en el caso de la de las amidas, campo en el cual se ha desarrollado un elevado grado de conocimiento de la relación entre la naturaleza de sistema catalítico y la distribución de los productos de reacción observados, debido a la analogía estructural entre ambos grupos funcionales resulta de gran interés tratar de trasladar los conceptos adquiridos durante el diseño de catalizadores altamente selectivos de amidas a las imidas. En estos trabajos se ha visto que el hemiaminal resultante de la primera hidrogenación catalítica del enlace amida es el intermedio clave y común a partir del cual ambos mecanismos de hidrogenación pueden ocurrir. Por lo tanto, sistemas catalíticos que ejercen un control exhaustivo de la ruptura (C-O vs C-N) han resultado en protocolos altamente selectivos hacia los productos deseados.

Teniendo en cuenta todo esto, son varios los posibles productos que pueden ser obtenidos a partir de la hidrogenación de ftalimidias (Esquema 4, **B**).¹³ Tal y como se ha comentado anteriormente, en el primer paso, mediante una reacción de hidrogenación catalítica se forma la hidroxilactama (Esquema 4, **B**, compuesto **1**) que, aunque normalmente se comporta como intermedio para el resto de derivados, puede ser aislada como producto propio de la reacción en condiciones muy concretas. De igual manera al caso de las amidas, la subsecuente hidrogenación catalítica de las hidroxilactamas puede evolucionar en dos sentidos diferenciados en función del medio de reacción. Por un lado, si la reacción se realiza en presencia de especies ácidas tanto de Brønsted como de Lewis (tanto homogéneas como presentes en un material multifuncional), se aumenta la tendencia del grupo hidroxilo a actuar como grupo saliente, favoreciendo así la rotura selectiva del enlace (C-O). En el caso de las ftalimidias, la hidrogenación vía (C-O) conduce a la formación de isoindolinonas, estructura heterocíclica de gran interés tanto por las propiedades biológicas de algunos de sus derivados como por su propia estructura en química orgánica sintética (Esquema 4, **B**, compuesto **2**).

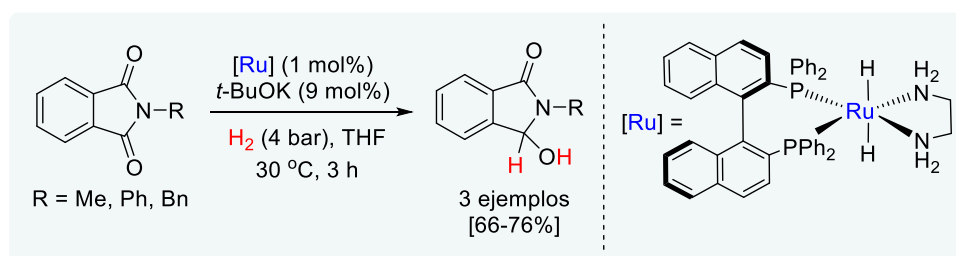
A su vez, cabe destacar la posibilidad de realizar un proceso tándem de hidrogenación parcial del enlace (C=O) de la ftalimida seguido de una sustitución nucleofílica, si se encuentra presente en el medio de reacción un nucleófilo capaz de desplazar al oxígeno (unido al ácido de Lewis o en forma de agua) como grupo saliente. Esta estrategia ha sido utilizada muy elegantemente por el grupo del profesor Beller para producir *N,O*- y *N,N*-acetales en presencia de alcoholes y aminas como especies nucleofílicas (Esquema 4, **B**, compuestos **3** y **4**) utilizando para este fin sistemas homogéneos de rutenio o cobalto. Finalmente, se puede promover la hidrogenación completa, dando lugar a una amina alifática bicíclica (Esquema 4, **B**, **5**). Por otra parte, si la reacción transcurre en

presencia de una base en condiciones adecuadas, se esperaría favorecer la rotura del enlace (C-N), que conduce a productos resultantes de la apertura del anillo de cinco miembros de imida (succinimida) por hidrogenólisis, obteniendo diversos productos que presentan numerosas aplicaciones, como son: amida-alcohol (Esquema 4, **B**, compuesto **6**), diol (Esquema 4, **B**, compuesto **7**) y amida (Esquema 4, **B**, compuesto **8**). En las condiciones básicas de reacción, tal y como propone el profesor Milstein para la hidrogenación (C-N) de amidas mediante el sistema $[Ag/\gamma-Al_2O_3, t-BuOK]$, puede considerarse que el átomo de oxígeno del hemiaminal intermedio podría estar parcialmente en forma aniónica limitando completamente su naturaleza como grupo saliente y favoreciendo así la ruptura (C-N). Por último, se puede promover un proceso de reducción exclusiva del anillo de benceno de la ftalimida, donde no tiene lugar la hidrogenación de un grupo funcional derivado de ácido carboxílico, y que conduce a la formación de hexahidroftalimidias (Esquema 4, **B**, compuesto **9**).

En este punto de la memoria, vamos a comentar de manera detallada los distintos ejemplos reportados en la literatura que implican una transformación hidrogenativa (empleando exclusivamente hidrógeno molecular) de una ftalimida mediada tanto por un catalizador homogéneo o heterogéneo y que, según el mecanismo de reacción envuelto, pueden dar lugar de manera selectiva a los distintos productos de alto valor añadido presentados en el Esquema 4, **B**. Como hemos dicho ya, para la discusión se van a considerar tanto los procesos hidrogenativos que impliquen la hidrogenación selectiva de alguno de los enlaces tipo amida (mediante rotura del enlace C-N o C-O) como aquellos, donde aparte de lo anterior, se observe además la hidrogenación concomitante del anillo aromático de la ftalimida. Para los ejemplos donde se observe exclusivamente la hidrogenación del anillo aromático de la ftalimida y, que por tanto, no se corresponden exactamente con una transformación reductiva de la funcionalidad imida pero contribuyen igualmente a expandir el potencial sintético del uso de las ftalimidias, serán considerados en la parte final de la discusión. Teniendo en cuenta todo esto, los ejemplos comentados a continuación se encuentran subdivididos en función del tipo de producto final obtenido y a su vez, dentro de cada subgrupo (*a-e*), estos aparecerán ordenados de manera cronológica, salvo por alguna excepción que dado el contexto, resulte necesario incluir en la discusión en ese punto del texto.

a) Formación de hidroxilactamas (hemiaminales cíclicos) mediante la hidrogenación parcial selectiva del enlace (C-O) de ftalimididas

El primer y único ejemplo conocido hasta la fecha para la monohidrogenación selectiva del grupo carbonilo de una ftalimida al correspondiente hemiaminal cíclico (intermedio tetraédrico común en estos procesos) fue descrito por el grupo de Bergens en 2010.¹⁷ En esta relevante contribución, los autores demuestran que en presencia de cantidades catalíticas (1 mol%) de un complejo de rutenio tipo Noyori (dihidruro de rutenio conteniendo ligandos BINAP y diamina) y *t*-BuOK como aditivo básico, los derivados de *N*-metil, *N*-fenil y *N*-bencitalimida pueden ser eficientemente convertidos en los correspondientes hemiaminales cíclicos (Esquema 5). Con el fin de alcanzar una alta selectividad al producto hemiaminal, las reacciones se tuvieron que llevar a cabo bajo condiciones muy suaves de presión y temperatura (4 bares de hidrógeno y 30 °C) durante un máximo de 3 h.



Esquema 5.- Monohidrogenación selectiva de ftalimididas catalizada por un complejo de Ru.

b) Formación de isoindolinonas y derivados 3-sustituidos mediante la transformación hidrogenativa selectiva del enlace (C-O) de ftalimididas

De entre todos los posibles compuestos que provienen de un proceso de hidrogenación selectiva de una ftalimida, en concreto, las isoindolinonas y sus derivados constituyen un grupo muy relevante. Este tipo de fragmento de isoindolinona, o derivado 3-sustituido de la misma, son consideradas importantes moléculas plataforma en síntesis orgánica gracias a sus propiedades biológicas que les permiten formar parte de la estructura de moléculas con potenciales aplicaciones farmacéuticas, agroquímicas y biológicas.¹⁸ A su vez, estos compuestos, también se utilizan como materiales de partida e intermedios para la síntesis de varios tipos de alcaloides (Figura 3).¹⁹

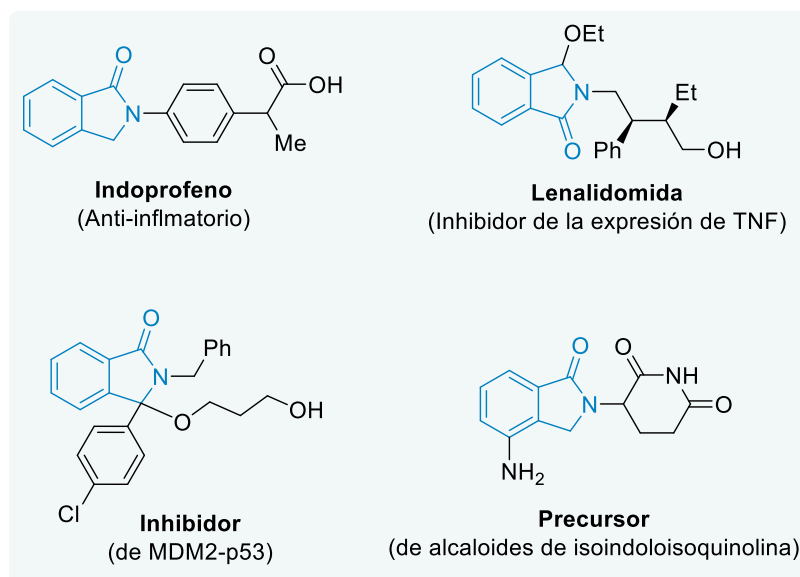


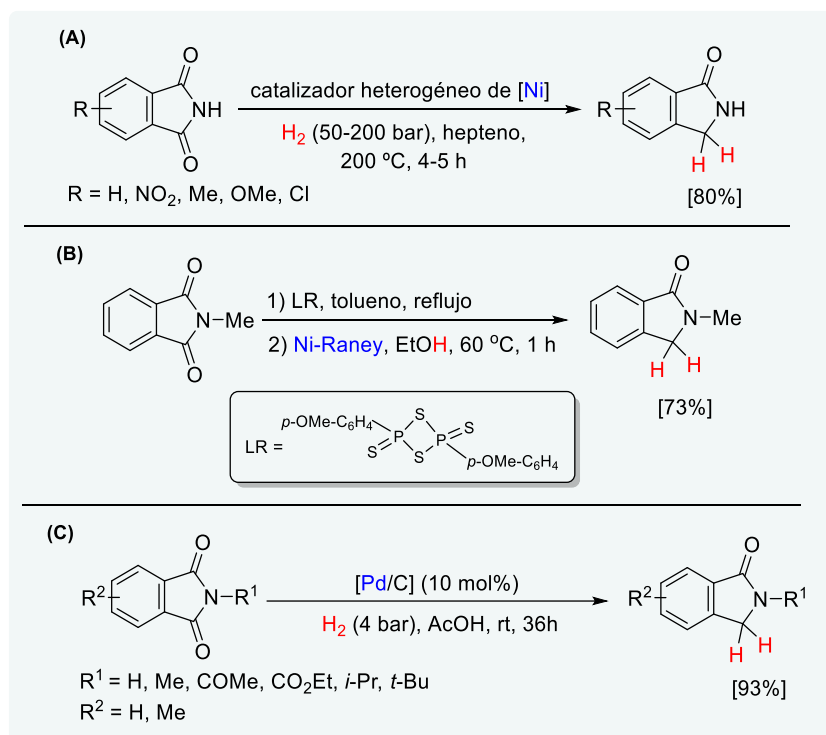
Figura 3.- Algunos derivados de isoindolinona y sus aplicaciones.

En este sentido, la obtención de isoindolinonas y derivados estructurales de las mismas mediante un proceso de hidrogenación directa de una ftalimida representa uno de los métodos más sostenibles y atractivos para su síntesis, debido entre otras cosas, a la gran accesibilidad comercial de las primeras y establece además uno de los principales objetivos de este trabajo Fin de Máster. Sin embargo, la ocurrencia concomitante de la reducción del anillo aromático y/o un segundo carbonilo de la ftalimida (indeseadas en el caso de que el objetivo del proceso reductivo sea obtener el derivado de isoindolinona) hace que resulte en ocasiones complicado desarrollar un catalizador que promueva eficazmente esta transformación de manera selectiva.

El primer ejemplo acerca de la hidrogenación selectiva (con rotura de enlace C-O) de un derivado de ftalimida a la correspondiente isoindolinona, fue descrito por Adkins y Cramer en 1930 (Esquema 6, **A**).^{20a} En esta contribución, los autores hacen uso de un catalizador heterogéneo de níquel para promover la hidrogenación de la *NH*-ftalimida a isoindolinona precisando para ello de condiciones muy duras de reacción (50-200 bares de hidrógeno y 200 °C). Relacionado con este ejemplo, el grupo de Kreber y Hennige, describió en 1988 estudios similares acerca del empleo de níquel Raney como catalizador efectivo para la hidrogenación de un mayor número de sustratos ftalimida (ver también Esquema 6, **A**).^{20b} En este sentido, la necesidad de condiciones drásticas de reacción unido a la tediosa manipulación y la alta toxicidad del citado sistema catalítico implicaba ciertas limitaciones desde el punto de vista medioambiental y económico. Con el fin de solventar los inconvenientes generados en el uso de estos catalizadores sólidos basados en níquel, Milewska y colaboradores desarrollaron en 1996 un protocolo para la reducción formal de *N*-metilftalimida a la correspondiente *N*-metilisoindolinona, mediante un proceso en dos etapas: a) monotonación selectiva con LR y b) desulfuración catalítica con Ni-Raney en etanol (Esquema 6, **B**).²¹ Aunque este procedimiento ofrecía la posibilidad de no emplear un equipamiento específico de

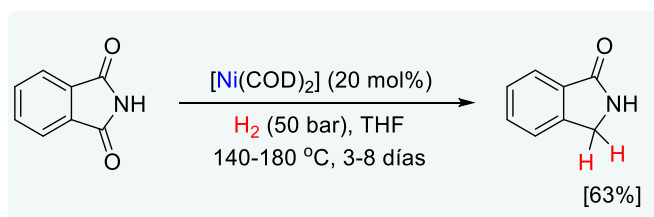
autoclave a alta presión de hidrógeno, la alta generación de residuos inherentes al transcurso del mismo y el empleo de reactivos caros (LR) constituían claras desventajas frente a un posible desarrollo potencial.

Posteriormente al primer ejemplo reportado por Cramer (1930) sobre un sistema sólido de níquel heterogéneo para la hidrogenación del enlace (C-O) en ftalimidias,^{20a} McCrindle y colaboradores desarrollaron en 1977 un protocolo catalítico para la misma transformación en la que emplean [Pd/C] como catalizador y, ácido acético como disolvente, necesario para dirigir la selectividad de la reacción hacia el producto de rotura (C-O) deseado (Esquema 6, C).²² A pesar de que el uso de este nanocatalizador sólido de paladio permitía llevar a cabo el proceso de hidrogenación bajo unas condiciones de reacción relativamente más suaves que los basados en níquel, el requerimiento esencial de disolventes ácidos hace que su aplicación genere un grave problema considerando la aparición de posibles reacciones secundarias indeseadas y la corrosión ocurrida en el equipamiento empleado tras llevar a cabo la reacción. Aún con estas salvedades importantes, este tipo de metodología catalítica basada en el empleo del sistema [Pd/C] junto con un disolvente ácido (acético y trifluoroacético) ha sido recientemente aplicada por algunos grupos de investigación en la hidrogenación de ciertos derivados de ftalimida muy específicos, pero sin haber sido utilizado todavía en la hidrogenación de una mayor variedad de sustratos ftalimida.²³



Esquema 6.- Hidrogenación catalítica del enlace (C-O) en ftalimidias empleando sistemas heterogéneos de níquel (A-B) o paladio (C).

Adicionalmente a los anticipados avances realizados en el área de la catálisis heterogénea con respecto a la hidrogenación selectiva del enlace (C-O) en ftalimidias, más recientemente, el grupo del Prof. García reportó en 2013, el primer ejemplo de esta transformación mediada por un sistema homogéneo.²⁴ Más en concreto, los autores exponen como la presencia de cantidades catalíticas del complejo $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$, (20 mol%) promueven la hidrogenación, bajo 50 bares de hidrógeno, temperaturas entre 140-180 °C y tiempos de prolongados reacción (3-8 días), de *NH*-ftalimida a la correspondiente isoindolinona con moderados rendimientos (Esquema 7). Desafortunadamente, la aplicación del sistema catalítico se extiende solo para la hidrogenación selectiva de un único sustrato (*NH*-ftalimida).



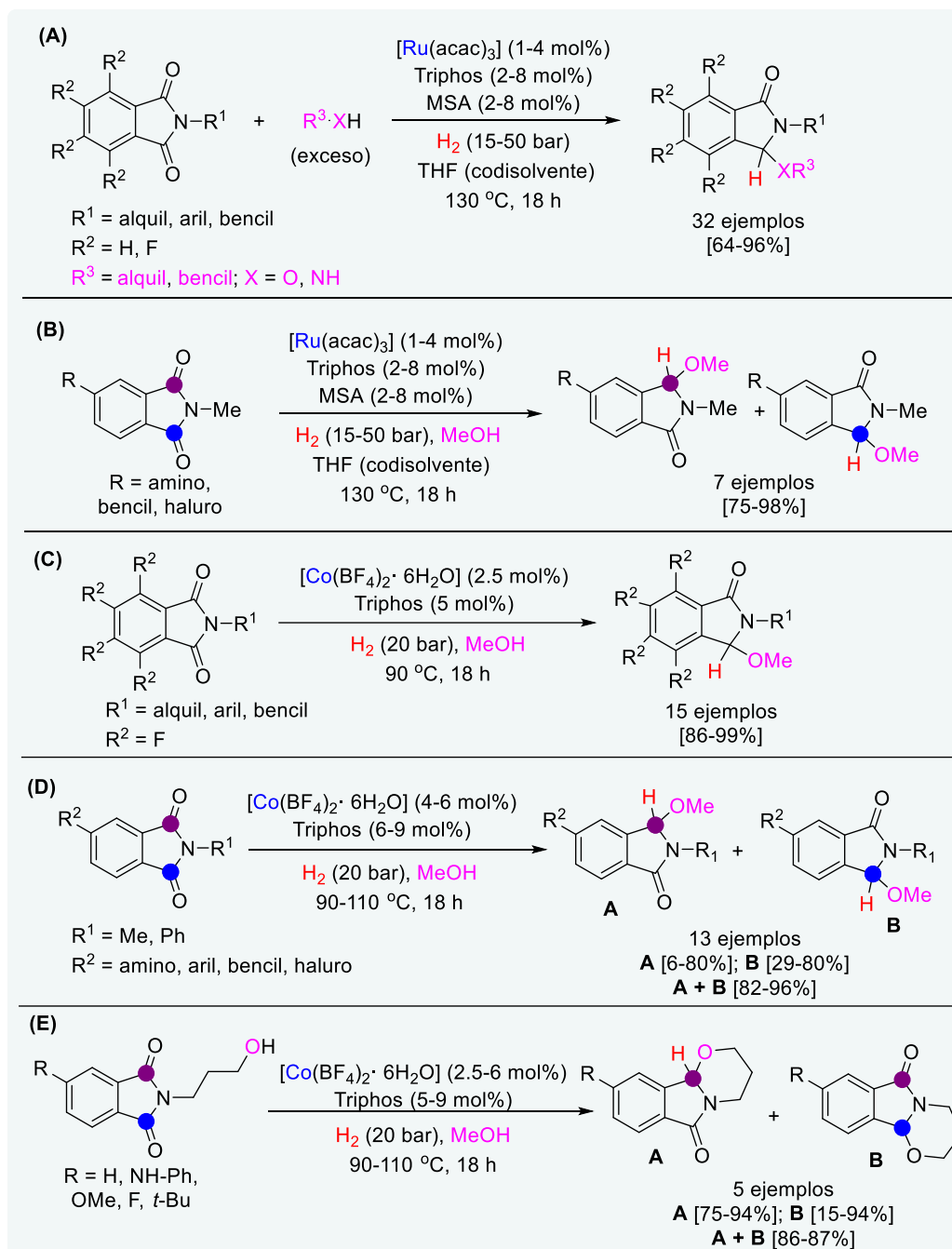
Esquema 7.- Hidrogenación de *NH*-ftalimida a isoindolinona catalizada por el complejo $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$.

A parte de los procesos de hidrogenación simple de ftalimidias descritos hasta ahora, la presencia de un nucleófilo externo (tal como un alcohol o una amina) en la etapa de hidrogenación de la imida puede dar acceso a la síntesis *one-pot* de derivados de isoindolinona 3-alcoxi y 3-amino sustituidos con una alta diversidad estructural. Tales tipos de procesos ofrecen por lo tanto una herramienta de mayor potencial sintético, en comparación con las hidrogenaciones simples, dado el gran número de derivados que pueden sintetizarse bajo unas condiciones de reacción específicas (variando tanto la propia imida de partida como la estructura del nucleófilo empleado). Además, esta clase de derivados estructurales de isoindolinona obtenidos constituyen una parte importante de la estructura de diversas moléculas con conocida actividad médica y/o farmacológica, como por ejemplo el indoprofeno con función anti-inflamatoria. Con respecto a esta transformación tan relevante, existen sólo dos ejemplos catalíticos que fueron reportados por el grupo del Prof. Beller consecutivamente en los años 2016-2017 (Esquema 8).

En primer lugar, se presentó en 2016 el sistema $[\text{Ru}(\text{acac})_3/\text{Triphos}/\text{MSA}]$, como un catalizador eficiente para promover la alcoxilación y aminación reductiva de un gran número de ftalimidias generando los correspondientes derivados de isoindolinona 3-sustituidos en excelentes rendimientos aislados (Esquema 8, **A**).²⁵ La posibilidad de variar tanto el sustrato imida empleado como el alcohol o amina que actúan como nucleófilos, ofrece un potencial sintético formidable lo que se demuestra por el gran número de derivados de isoindolinona 3-sustituidos que son obtenidos. De manera interesante, en esta publicación los autores muestran además por primera vez la transformación hidrogenativa selectiva de uno de los enlaces (C-O) en ftalimidias

asimétricamente sustituidas en su anillo de benceno (Esquema 8, **B**). En general se observan de buenas a excelentes selectividades en la alcoxilación reductiva de uno de los dos grupos (C=O), químicamente diferentes en este caso.

Posteriormente, en 2017, se diseña un protocolo alternativo que en este caso está basado en el uso de cobalto como metal activo y sin la necesidad de utilizar un aditivo ácido externo (Esquema 8, **C**).^{18a} En esta segunda contribución, que emplea $[\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ como precursor metálico, distintas investigaciones llevadas a cabo por los autores acerca del estudio del mecanismo real de la transformación, muestran que tras la primera etapa de monohidrogenación para dar el correspondiente hemiaminal (descrita como etapa lenta del mecanismo), la protonación catalítica del (O-H) del mismo por parte de la presencia de pequeñas cantidades de ácido junto con la entrada del correspondiente alcohol que actúa de nucleófilo da lugar finalmente a la formación del derivado de isoindolinona 3-alcoxilado. Además, en este segundo trabajo se muestra de manera más extendida la aplicación de la reacción a sustratos asimétricamente sustituidos en el anillo aromático, obteniendo selectividades que dependen en parte de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo presentes (Esquema 8, **D**).



Esquema 8.- Procesos de funcionalización hidrogenativa de ftalimidias para la producción de derivados estructurales de tipo isoindolinona empleando sistemas homogéneos de rutenio (A-B) o cobalto (C-E).

A su vez, la versión intramolecular del protocolo en este caso es presentada exitosamente para un mayor número de sustratos lo que da lugar al acceso de diversos compuestos tricíclicos tipo *N,O*-acetal como un tipo adicional de derivados de isoindolinona (Esquema 8, E). Relacionado con este último trabajo basado en el uso de cobalto como metal activo para la transformación hidrogenativa de ftalimidias, este mismo año Cabrero-Antonino, Bellery y colaboradores han desarrollado exitosamente un sistema similar que emplea $[\text{Co}(\text{NTf}_2)_2]$ como precatalizador, el ligando *p*-metoxitripos (estructura derivada de la tripos y donde cada uno de sus anillos aromáticos contiene un sustituyente metoxi en posición *para* al átomo de fósforo) y $[\text{Me}_3\text{SiOtf}]$ como

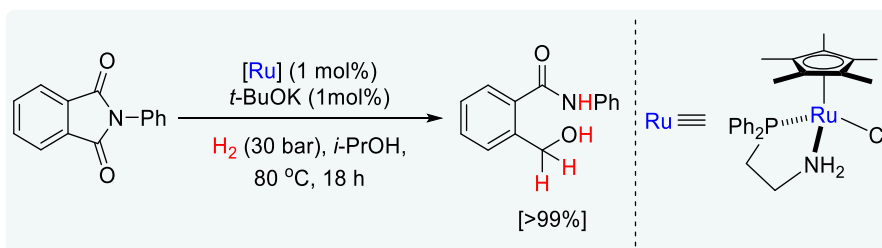
cocatalizador ácido, que aparte de constituir el primer ejemplo de hidrogenación deoxigenativa de amidas con cobalto, también es aplicable a la hidrogenación de un par de ftalimidas a las correspondientes isoindolinonas con excelentes selectividades.²⁶

c) Formación de derivados alcohol-amida, amidas, dioles y aminas mediante la hidrogenación selectiva del enlace (C-N) en ftalimidas.

Además del interés sintético derivado de la obtención de isoindolinonas mediante un proceso selectivo de hidrogenación de ftalimidas con rotura del enlace (C-O), procesos reductivos basados en la hidrogenólisis (C-N) de ftalimidas como etapa clave, han generado también interesantes contribuciones en los últimos años dada la variedad de estructuras químicas relevantes que pueden ser accesibles.²¹ En su mayoría, tales aportaciones han estado gobernadas por el uso de complejos organometálicos bien definidos de rutenio, níquel y manganeso como catalizadores eficientes en estos procesos. En este sentido, tras la formación inicial del intermedio tetraédrico hemiaminal (hidroxilactama) en la primera monohidrogenación de la ftalimida (ver Esquema 4, **A**), el proceso de hidrogenación con rotura selectiva del enlace (C-N) de dicho intermedio, y por lo tanto, con la consiguiente apertura por defecto del anillo de cinco miembros, puede dar lugar a la formación de derivados alcohol-amida. A su vez, procesos reductivos relacionados que implican esta rotura del enlace (C-N) por hidrogenólisis como etapa principal del mismo, ofrecen acceso a la formación de amidas, dioles y aminas lo que agranda notablemente la cantidad de derivados orgánicos accesibles directamente desde el fragmento de ftalimida.¹³

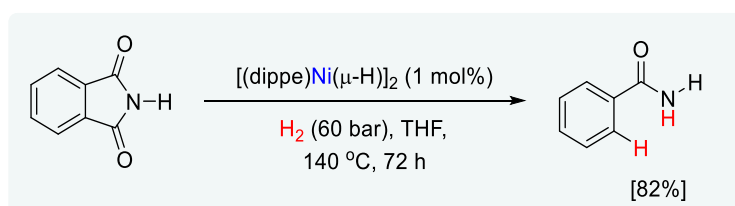
El primer ejemplo reportado en la literatura acerca de la hidrogenólisis selectiva del enlace (C-N) en imidas fue descrito por el grupo de Ikariya en 2007.²⁷ Para promover catalíticamente dicha transformación, los autores hacen uso de un complejo organometálico de rutenio constituido por un ligando amina prótico junto con la presencia adicional de *t*-BuOK como base. Para el caso concreto de ftalimidas, la aplicación del protocolo catalítico permitió llevar a cabo la hidrogenación del enlace (C-N), con la correspondiente apertura del anillo de cinco miembros, de *N*-bencil y *N*-fenilftalimida a los correspondientes derivados alcohol-amida (Esquema 9). Cabe destacar aquí como en presencia de las condiciones básicas de Ikariya se favorece la rotura del enlace (C-N) de la imida. Por el contrario, como ya vimos en el anterior apartado (*b*), en la hidrogenación de la ftalimida bajo condiciones ácidas, por ejemplo con el empleo del sistema [Pd/C] y ácido acético como disolvente descrito por McRindle²² o los sistemas de [Ru/ o Co/Triphos] homogéneos descritos por Beller^{18a,25} se favorece la rotura del enlace (C-O) de la imida.

La explicación a estas observaciones reside en el hecho de que una vez formado el hemiaminal cíclico (intermedio tetraédrico) tras la primera monohidrogenación de la ftalimida, la presencia de base favorece la rotura (C-N) del mismo mediante desprotonación del enlace (O-H), mientras que la presencia de un aditivo ácido, promueve la protonación del (O-H) y por consiguiente su deshidratación lo que lleva a la rotura del enlace (C-O).



Esquema 9.- Hidrogenólisis selectiva del enlace (C-N) en ftalimidias catalizada por un complejo de rutenio.

Unos años más tarde, el Prof. García y colaboradores demostraron que el uso del complejo organometálico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (1 mol%) en la hidrogenación de la *NH*-ftalimida da lugar a la formación selectiva de benzamida con un 82% de selectividad (Esquema 10). Este trabajo constituye el primer ejemplo en el que se obtiene una amida simple como producto mayoritario en el proceso de hidrogenación de la ftalimida de partida.²⁴ En concreto, bajo las condiciones de reacción empleadas y en presencia del citado catalizador homogéneo de níquel, tiene lugar la descarbonilación de uno de los grupos (C-O) tras la inicial rotura (C-N) por hidrogenólisis lo que conduce a la correspondiente amida final. Curiosamente, como veremos luego en el apartado (d), el empleo de este mismo sistema catalítico para la hidrogenación de la *N*-metilftalimida bajo condiciones de reacción similares promueve la hidrogenación concomitante del anillo aromático.²⁴

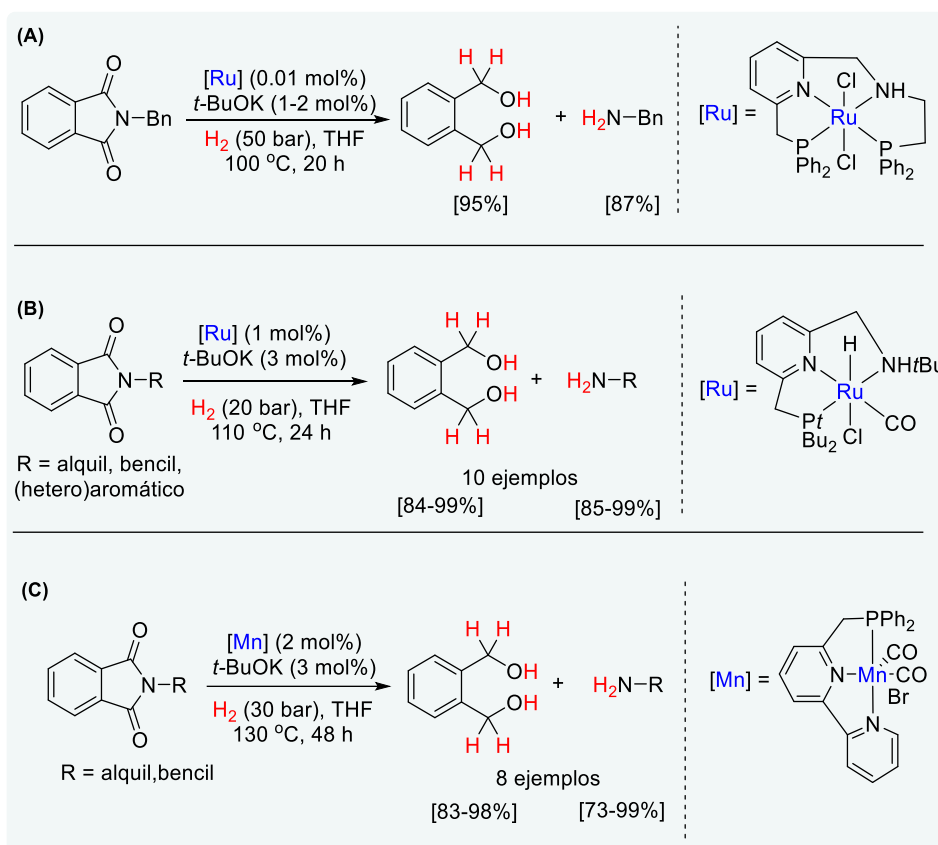


Esquema 10.- Hidrogenólisis selectiva del enlace [C-N] en ftalimidias catalizada por un complejo de níquel.

Finalmente, el grupo de Zhang en 2017 (Esquema 11, **A**)²⁸ y de Milstein en 2018 y 2020 (Esquema 11, **B** y **C**)^{29,30} han desarrollado independientemente diferentes metodologías catalíticas para llevar a cabo la hidrogenación de ftalimidias a los correspondientes dioles y aminas. En todos los casos, el empleo de un complejo organometálico tipo pinza de rutenio^{28,29} o manganeso,³⁰ que participa mediante la cooperación metal-ligando, junto con la presencia de cantidades catalíticas de *t*-BuOK permite promover un proceso inicial de hidrogenólisis (C-N) que finalmente acaba generando el diol y la amina deseados. En este sentido, aquí se vuelve a observar claramente como la presencia de

base en el medio de reacción favorece la hidrogenólisis (C-N) de ftalimidias en vez de la rotura (C-O).

Sin embargo, a diferencia que en el ejemplo reportado por Ikariya en 2007, el producto alcohol-amida generado en estos casos sufre ciclación *in situ* al correspondiente éster cíclico (ftalide), formando a su vez la amina que se va como grupo saliente. Bajo las condiciones reductivas de reacción empleadas, el éster formado da lugar finalmente al diol aromático.



Esquema 11.- Formación de dioles y aminas mediante la hidrogenación selectiva de ftalimidias catalizada por complejos tipo pinza de rutenio (A, B) y manganeso (C).

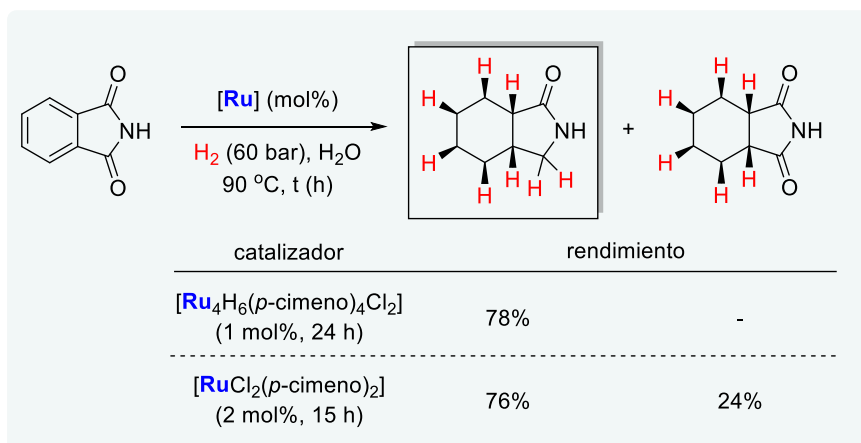
Por un lado, la metodología original descrita en 2017 por Zhang y colaboradores sólo se aplica para la hidrogenación de la *N*-bencilftalimida al correspondiente diol y amina (con un 95%/87% de rendimiento de diol/amina, Esquema 11, A). En cambio, las posteriores contribuciones reportadas por Milstein, que emplean respectivamente un complejo tipo pinza de rutenio (Esquema 11, B) o de manganeso (Esquema 11, C), fueron exitosamente extendidas para un mayor número de sustratos imida. En este aspecto, estos dos últimos ejemplos muestran un mayor potencial dado que un mayor número de sustratos distintos pueden ser eficientemente convertidos a los correspondientes dioles aromáticos y aminas con excelentes resultados. A su vez, en el caso del primer ejemplo de Milstein (2018),²⁹ los autores aplican eficientemente su estrategia para desarrollar un nuevo tipo de “*liquid organic hydrogen carrier (LOHC)*” basado en la hidrogenación

de una bis(imida) cíclica al correspondiente diol y amina, que viene a su vez formada, mediante un acoplamiento dehidrogenativo entre el diol y la amina generados en la hidrogenólisis de la primera. El proceso catalítico en su conjunto ofrece una metodología adicional muy efectiva para el uso de un sustrato orgánico altamente accesible (imida) como un sistema transportador de hidrógeno, con una capacidad teórica de almacenamiento de hidrógeno de un 6.66% en peso.²⁹ Finalmente, cabe destacar que el protocolo que emplea el catalizador de manganeso para la hidrogenación de ftalimidas con hidrogenólisis del enlace (C-N) como etapa clave,³⁰ constituye el primer ejemplo de esta transformación mediada por un sistema basado en un catalizador de un metal no noble.

d) Obtención de lactamas y aminas cíclicas alifáticas mediante procesos que implican la hidrogenación concomitante del anillo aromático y del enlace(s) (C-O) de la ftalimida

En este apartado de la memoria vamos a presentar todos aquellos ejemplos de hidrogenación catalítica de una ftalimida en los cuales, junto con la reducción de la funcionalidad imida, se produzca una reducción concomitante del anillo aromático. Mediante este tipo de procesos, una variedad de lactamas y de aminas cíclicas pueden ser obtenidas de manera directa, expandiendo aún más el potencial sintético proveniente de emplear el fragmento de ftalimida como punto de partida del proceso catalítico.

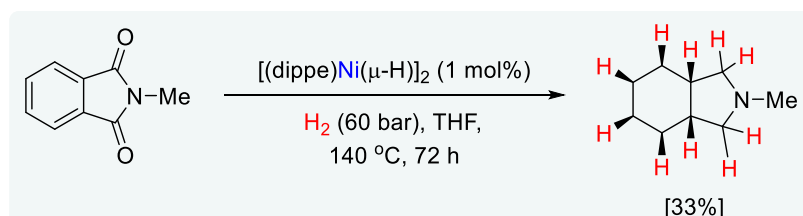
En 2005, el grupo de Bruneau presentó un protocolo catalítico, mediado por los complejos homogéneos $[\text{Ru}_4\text{H}_6(p\text{-cimeno})_4]\text{Cl}_2$ o $[\text{Ru}_4\text{Cl}_2(p\text{-cimeno})]_2$, para la síntesis de lactamas a partir de la hidrogenación concomitante de uno de los grupos carbonilo y del anillo de benceno en imidas.³¹ Para el caso particular de ftalimidas, el complejo $[\text{Ru}_4\text{H}_6(p\text{-cimeno})_4]\text{Cl}_2$ fue aplicado exclusivamente en la reducción de la *NH*-ftalimida a la correspondiente lactama alifática (a 60 bares de H_2 y 90 °C se obtuvo un 78% de rendimiento), mientras que con el empleo de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$, sistema relativamente algo menos eficiente, se observó bajo condiciones similares una cierta cantidad de la correspondiente hexahidroftalimida (Esquema 12).³¹



Esquema 12.-Obtención de lactamas a partir de la hidrogenación concomitante del enlace (C-O) y del anillo aromático de ftalimidias catalizada por complejos homogéneos de rutenio.

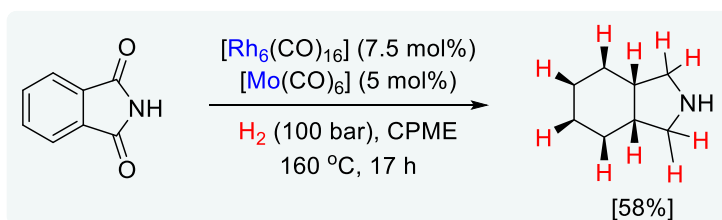
En el apartado (e), veremos como el control fino de la temperatura y la presión de hidrógeno en presencia del complejo $[\text{RuCl}_2(\textit{p}\text{-cimeno})_2]$, permite a los autores dirigir la hidrogenación de la *NH*-ftalimida hacia la formación selectiva de la hexahidroftalimida. En esta misma contribución, la aplicación del protocolo de hidrogenación para el caso de una ftalimida *N*-sustituida, tanto con un complejo como el otro, genera exclusivamente el sustrato con el anillo de benceno reducido (hexahidroftalimida), manteniendo intactos los dos grupos carbonilo. Los autores acreditan esta inactividad del sistema catalítico en la reducción del grupo carbonilo en sustratos *N*-sustituidos al efecto crucial que juega la presencia del NH libre en el caso de la *NH*-ftalimida, lo que puede influir directamente en la actividad final del catalizador.

Posteriormente, el grupo del Prof. García presentó en 2013 que la hidrogenación de la *N*-metilftalimida a la correspondiente amina cíclica *N*-metilada puede ser obtenida en un rendimiento del 33% con el empleo del complejo dimérico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ bajo condiciones duras de reacción (60 bares de H_2 , 140 °C y 72h), ver el Esquema 13. Los autores demuestran que la actividad del sistema catalítico, en este caso, es en gran parte atribuible a nanopartículas de níquel generadas *in situ* en el medio de reacción.²⁴ Cabe recordar aquí que como ya expusimos en el apartado (b), en esta misma contribución, el empleo de cantidades catalíticas del complejo $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida, genera selectivamente la correspondiente isoindolinona.



Esquema 13.-Formación de una amina cíclica alifática a partir de la hidrogenación total de una ftalimida.

Finalmente, Agbossou-Niedercorn y colaboradores demostraron en 2014 que la combinación de los complejos organometálicos tipo carbonilo $[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]$ y $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ (en relación molar 1.5:1), catalizan eficientemente la hidrogenación total de la *NH*-ftalimida generando la correspondiente amina cíclica alifática en un 58% de rendimiento (Esquema 14). Para ello, fue necesario aplicar condiciones extremas de reacción (100 bares de hidrógeno y 160 °C).³² Los autores defienden que el catalizador “real” del proceso de hidrogenación tiene una naturaleza heterogénea bimetálica y que es generado *in situ* por parte de los complejos organometálicos de Rh y Mo precursores bajo las condiciones de reacción empleadas.

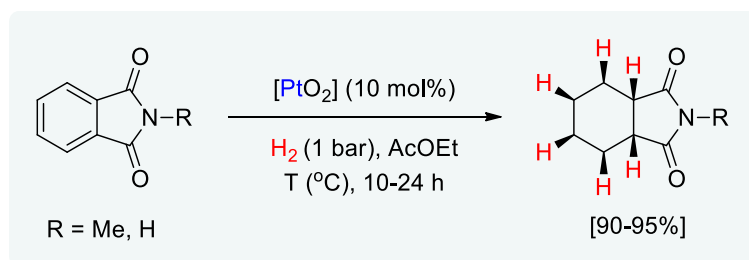


Esquema 14.- Hidrogenación de *NH*-ftalimida a la correspondiente amina cíclica catalizada por un sistema heterogéneo de [Rh/Mo] no soportado.

e) Obtención de hexahidroftalimidias a partir de la hidrogenación selectiva del anillo aromático de la ftalimida

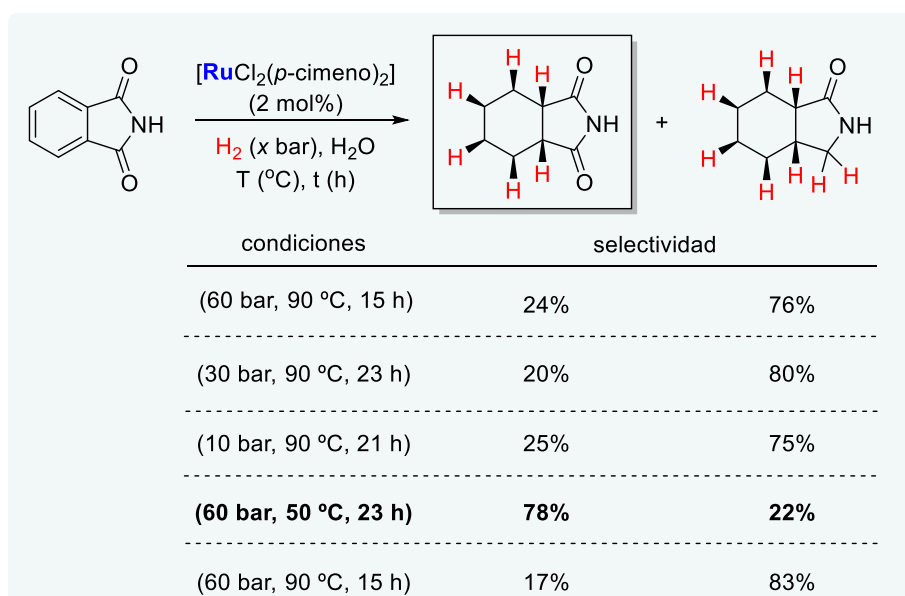
Adicionalmente a todos los ejemplos reportados en la bibliografía para procesos que implican la hidrogenación catalítica de la funcionalidad imida (enlace C-O o C-N) y, en algunos casos, junto con la hidrogenación concomitante del anillo de benceno (apartados *a-d*), existen a su vez un pequeño grupo de protocolos catalíticos que promueven la hidrogenación exclusiva del anillo de benceno de la ftalimida, lo que conduce a la formación de hexahidroftalimidias como producto de reacción, aumentando así, el interés en el uso de ftalimidias en procesos reductivos. Aunque, como es obvio, estos procesos no implican una transformación hidrogenativa sobre alguno de los enlaces (C-O y/o C-N) de la funcionalidad imida, hemos decidido considerarlos igualmente en nuestra discusión.

Acerca de este tipo de transformación particular, el primer ejemplo fue reportado por McCrindle y colaboradores en el año 1969. En esta contribución, los autores presentan el catalizador de Adams $[\text{PtO}_2]$ como un sistema eficiente para la hidrogenación selectiva del anillo aromático de la *NH*-ftalimida y de su derivado *N*-metilado, generando las correspondientes hexahidroftalimidias con excelentes rendimientos (Esquema 15).³³ Sin embargo, cuando las mismas condiciones catalíticas fueron extendidas a derivados de ftalimida conteniendo sustituyentes (acetilo, éster, amida, ...) en el nitrógeno, se aprecian ciertas cantidades de la reducción parcial de uno de los grupos carbonilo al alcohol, concomitante a la del anillo aromático, lo que provoca una cierta pérdida de la selectividad a la hexahidroftalimida deseada.



Esquema 15.- Hidrogenación de ftalimidias a las correspondientes hexahidroftalimidias catalizada por $[\text{PtO}_2]$.

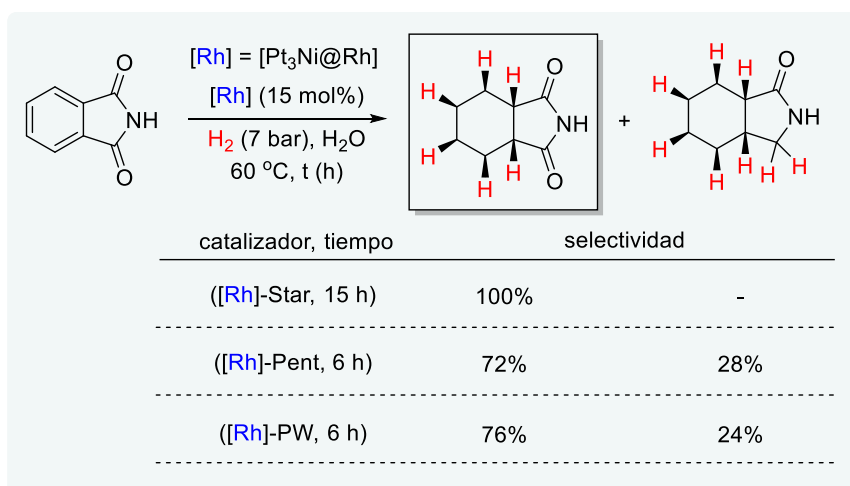
Relacionado con el ejemplo reportado por el grupo de Bruneau en 2005 basado en el empleo de complejos homogéneos de rutenio (comentado anteriormente en el apartado d),³¹ para la hidrogenación de *NH*-ftalimida, el control fino de la temperatura y la presión de hidrógeno en presencia del complejo $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ generó la correspondiente hexahidroftalimida en un 78%, tras 23 h de reacción bajo 60 bares de hidrógeno y 50°C (Esquema 16). Estos hechos confirman claramente que la hidrogenación del anillo de benceno tiene lugar bajo condiciones de reacción más suaves con respecto a las necesarias para promover la reducción del carbonilo.³¹



Esquema 16.- Estudio de la formación selectiva de la hexahidroftalimida en la hidrogenación de la *NH*-ftalimida catalizada por un complejo de rutenio.

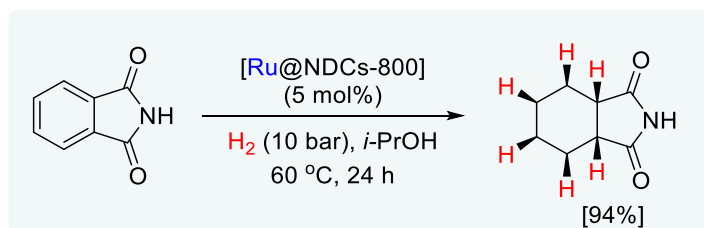
Adicionalmente al uso de los sistemas $[\text{PtO}_2]$ ³³ o el complejo $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ ³¹ como catalizadores selectivos para la hidrogenación del anillo aromático de la ftalimida, Sohn y colaboradores presentaron en 2014 una serie de nanomateriales heterogéneos con estructura general $[\text{Pt}_3\text{Ni}@\text{Rh}]$ tipo *core-shell* como sistemas eficientes para la misma transformación (Esquema 17).³⁴ Mediante el empleo de una metodología de síntesis basada en el crecimiento heteroepitaxial de nanopartículas, los autores sintetizan de manera racional, una serie de sistemas sólidos trimetálicos presentando diferentes motivos físicos estructurales (denotados como $[\text{Pt}_3\text{Ni}@\text{Rh}]\text{-star}$, $[\text{Pt}_3\text{Ni}@\text{Rh}]\text{-pent}$ y

[Pt₃Ni@Rh]-PW), haciendo referencia a las formas de *estrella*, *pentagonal* y *rueda de paleta*, adoptadas respectivamente, por las nanopartículas de rodio que constituyen cada uno de ellos. De manera interesante, la selectividad hacia el producto de hidrogenación exclusiva del anillo de benceno (hexahidroftalimida) o de la lactama alifática generada en la hidrogenación concomitante de uno de los grupos carbonilo y el anillo de la ftalimida, viene influenciada por la nanoestructura del material empleado. Sin embargo, todos los sistemas sintetizados muestran, en general, una marcada selectividad hacia la reducción exclusiva del anillo de benceno de la ftalimida siendo el sistema [Pt₃Ni@Rh], constituido por las nanopartículas de rodio dispuestas en forma de estrella (*star*), el que genera los mejores resultados hacia la formación de la hexahidroftalimida (selectividad del 100%). Justo un año después, los mismos autores presentaron estudios estrechamente relacionados con los sistemas nanoestructurados anteriores, donde se muestra también, resultados selectivos hacia la formación del producto de hidrogenación exclusiva del anillo aromático (hexahidroftalimida).³⁵



Esquema 17.-Reducción selectiva del anillo aromático de *NH*-ftalimida catalizada por diferentes sistemas heterogéneos basados en Rh.

Finalmente, el grupo del Prof. Beller desarrolló en 2016, la síntesis de un nanomaterial heterogéneo [Ru@NDCs-800] constituido por la presencia de nanopartículas de rutenio estabilizadas sobre una matriz de carbón activo dopado con nitrógeno. Mediante el empleo de este sistema nanoestructurado de rutenio, se pudo llevar a cabo bajo condiciones relativamente suaves de reacción, la hidrogenación del anillo aromático de la *NH*-ftalimida con excelentes rendimientos de la hexahidroftalimida (94%, Esquema 18).³⁶ No obstante, los autores no muestran resultados acerca de la aplicación de este material en la hidrogenación de otros derivados de ftalimida.



Esquema 18.- Hidrogenación selectiva del anillo aromático de la ftalimida en presencia del sistema [Ru@NDCs-800].

En base a todos estos ejemplos reportados de bibliografía, se puede observar que las metodologías existentes para hidrogenar selectivamente una ftalimida ha recibido destacada consideración en los últimos años siendo mucho más común el número de metodologías provenientes de la catálisis homogénea, responsables de la rotura del enlace (C-N) principalmente, y que precisan del uso de ligandos sofisticados y metales preciosos que son tóxicos y caros. Este hecho además no permite la recuperación del catalizador ni evita la contaminación de trazas metálicas en el producto final. A su vez, también existe un número limitado de catalizadores heterogéneos en los procesos de activación catalítica hidrogenativa, tales como [Ni-Raney] (reactivo y peligroso) o [Pd/C] en presencia de ácido acético o trifluoroacético como disolvente/aditivo ácido, el cual genera corrosión en los reactores donde tiene lugar la reacción. Estos catalizadores dirigen la selectividad del proceso hacia la rotura del enlace (C-O) de la imida. Para solventar tales limitaciones, resulta claramente necesario el desarrollo racional a medida de materiales heterogéneos nanoestructurados potencialmente activos y selectivos para procesos de hidrogenación catalítica de ftalimidias, los cuales además podrían solventar la gran mayoría de los problemas asociados en tales transformaciones.

1.2.3. Diseño de nanocatalizadores sólidos para la hidrogenación de derivados de ácido carboxílico

Al inicio de este apartado general 1.2 se comentó que la gran estabilidad que presentan los derivados de ácido carboxílico (anhídridos, ácidos, ésteres, amidas e imidas) frente a su activación hidrogenativa se atribuye en gran medida a su elevado estado de oxidación y al bajo carácter electrofílico del carbono de su enlace carbonílico. En este sentido, el empleo de estos compuestos orgánicos polares como sustratos de partida en procesos hidrogenativos resulta por lo tanto un reto constante para los científicos. Como resultado de la gran resistencia química que muestran estos derivados de ácido frente a procesos que implican su hidrogenación, una formulación efectiva del catalizador resulta altamente necesaria.¹⁰ Originalmente, los primeros ejemplos de materiales heterogéneos que mostraron actividad catalítica para este tipo de transformaciones hidrogenativas operaban generalmente bajo condiciones drásticas de temperatura (200-300 °C) y presión (140-300 bares de hidrógeno).^{10b,c} La necesidad de tales condiciones de reacción, implicaba entre otras desventajas la degradación de los sustratos de reacción y la aparición de reacciones secundarias indeseadas lo que acaba comprometiendo seriamente la selectividad hacia el producto deseado. Esto limitaba en parte las posibilidades prácticas de una futura implementación en la industria desde una perspectiva viable económica y medioambiental.

Coincidiendo con la gran expansión que recientemente ha sufrido el campo de la nanociencia,³⁷ en los últimos años, desde el área de la catálisis heterogénea se han desarrollado notables esfuerzos dirigidos al diseño y desarrollo de nanomateriales sólidos más eficaces para llevar a cabo este tipo de procesos hidrogenativos tan desafiantes de manera más eficiente. En este contexto, la búsqueda de nuevas formulaciones catalíticas ha dominado el campo de la catálisis mediada por materiales nanoestructurados, estando tales trabajos fundamentados en su mayoría, en el diseño de catalizadores bimetálicos.^{10b,c} En este tipo de sistemas multifuncionales constituidos por nanopartículas bimetálicas como centros activos, el factor clave que explica su mejorada actividad catalítica proviene del efecto cooperativo derivado de la acción simultánea entre los átomos de un metal, generalmente de los grupos 8-10, de conocida actividad para activar y disociar el hidrógeno molecular ($M^1 = \text{Pt, Pd, Ru, Rh, ...}$ y en menor medida Cr, Ni, Co, ...) y a su vez la función proveniente de otro metal, generalmente de los grupos 6 o 7 ($M^2 = \text{Re, Mo, Sn, V, W, ...}$), con un marcado carácter altamente oxofílico.^{10b,c} Este último tiene como función principal, promover la activación de este tipo de derivados frente a la hidrogenación mediante interacción directa del centro metálico oxofílico (M^2) con el oxígeno del enlace (C=O) de los mismos. A su vez, el control de la actividad y la selectividad en una determinada reacción viene entonces dictado por la presencia de esas especies metálicas de distinta naturaleza.^{10b,c}

Como ejemplo muy ilustrativo de esta actuación sinérgica derivada de la presencia de centros metálicos de distinta naturaleza en el nanomaterial, el Prof. Barrault propuso

en 1998, un posible mecanismo para la hidrogenación de oleato de metilo catalizada por el sistema heterogéneo [RuSnB/Al₂O₃] en el que se defiende la existencia de un efecto cooperativo entre los centros metálicos de rutenio y de estaño (Figura 4, A).³⁸ Este sistema catalítico, desarrollado originalmente por el grupo de Narasimhan en 1990, muestra un claro ejemplo de este concepto bimetálico necesario para generar un material activo en la activación hidrogenativa de un éster.³⁹ Cabe mencionar aquí que como ya se vio específicamente para las imidas en el comienzo del apartado 1.2.2, la etapa común en el proceso de activación hidrogenativa de este tipo de derivados se basa en la formación de un intermedio tetraédrico (hemiaminal en el caso de amidas e imidas) tras ocurrir la primera etapa de hidrogenación.

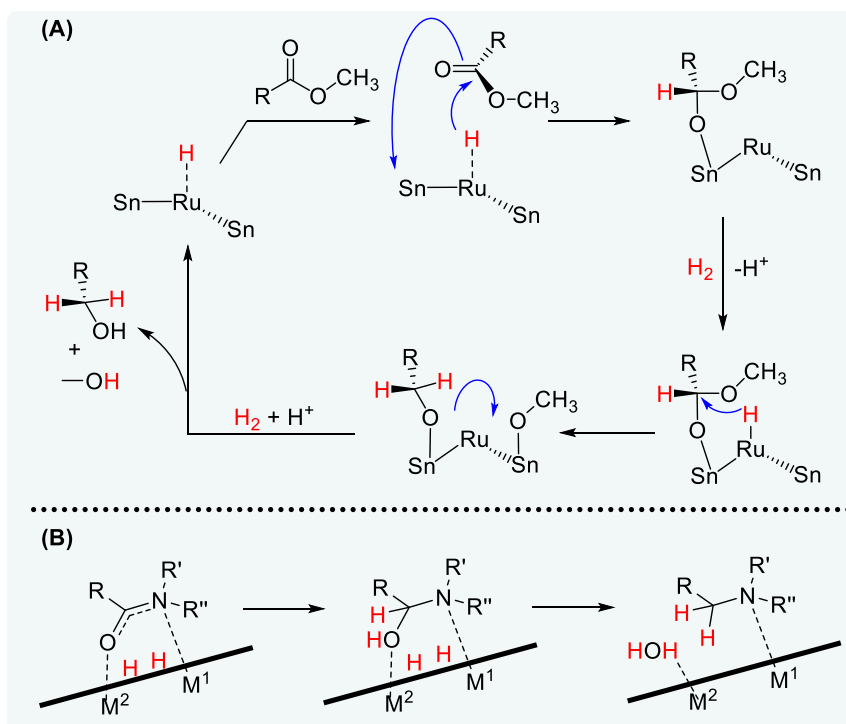


Figura 4.- (A) Mecanismo simplificado propuesto por los autores para la hidrogenación directa de oleato de metilo catalizada por el sistema [RuSnB/Al₂O₃]. **(B)** Mecanismo simplificado general para la hidrogenación de una amida absorbida sobre la superficie de un catalizador heterogéneo bimetálico donde (M¹ = Pt, Pd, Ru, Rh,...) y (M² = Mo, Re, V,...).

De una forma más general, en la Figura 4B aparece representado el mecanismo simplificado propuesto en 2015 por el Prof. Whyman^{10c} para la hidrogenación de una amida mediada por un catalizador general de tipo [M¹M²], conteniendo nanopartículas bimetálicas constituidas por centros de dos metales distintos (M¹ y M²) en el que se muestra también el papel clave que juega el efecto cooperativo proveniente de la acción conjunta de los dos metales presentes lo que a su vez afecta directamente a la selectividad del proceso (en el siguiente punto 1.2.3.1 veremos este concepto de manera más detenida). Esta propuesta se apoya directamente en investigaciones originales presentadas, unos cinco años antes, por el mismo grupo acerca del efecto cooperativo proveniente de distintos sistemas bimetálicos (RhMo, RuMo, RuRe y RhRe)

basados en nanopartículas no soportadas de dos metales diferentes (M^1 y M^2), como catalizadores eficientes aunque no reutilizables, para la hidrogenación directa (C-O) de amidas.⁴⁰

Relacionado con este concepto general que estamos comentando acerca del diseño de un catalizador bimetalico específico para promover la activación hidrogenativa de este tipo de funcionalidades polares tan fuertemente desactivadas como los derivados de ácido carboxílico, varios grupos de investigación han presentado importantes avances en este campo durante las últimas décadas. En concreto, sistemas heterogéneos basados en nanopartículas bimetalicas soportadas tales como $[RuSnB/Al_2O_3]$,^{38,39} $[PdRe/grafito]$,⁴¹ $[Ru-MoO_x/ZrO_2]$,⁴² $[PtRe/TiO_2]$,⁴³ $[Rh-MoO_x/SiO_2]$,⁴⁴ $[Ru-MoO_x/C]$,⁴⁵ $[NiRe/TiO_2]$,⁴⁶ $[PtV/HAP]$ ⁴⁷ y $[RuWO_x/MgAl_2O_4]$,⁴⁸ entre tantos otros, han demostrado ser activos en la hidrogenación de este tipo de sustratos tan desactivados.

A parte de los nanomateriales basados en este concepto bimetalico general, para la hidrogenación de derivados de ácido, existen también, algunos casos descritos en los que el material activo está constituido por nanopartículas de un solo metal, estabilizados sobre un soporte sólido, que contiene un gran número de defectos o vacantes de oxígeno en superficie. Esto genera la aparición de centros de Lewis que participan directamente en la activación del enlace carbonilo y son los que realizan parte de la función específica proveniente del metal M^2 , ausente en este caso. Por ejemplo, el grupo del Prof. Mendes demostró en 2001 que la actividad que presenta el catalizador heterogéneo $[Ru/TiO_2]$ en la hidrogenación de ácidos carboxílicos es atribuida mayoritariamente a la presencia de centros de (Ti^{3+}) en la superficie debido a vacantes de oxígeno.⁴⁹ Estos centros de Lewis están fácilmente disponibles para su coordinación con el oxígeno del grupo carbonilo y favorecer así la hidrogenación para generar el intermedio tetraédrico por parte de las especies $[Ru-H]$ presentes en superficie (Figura 5).

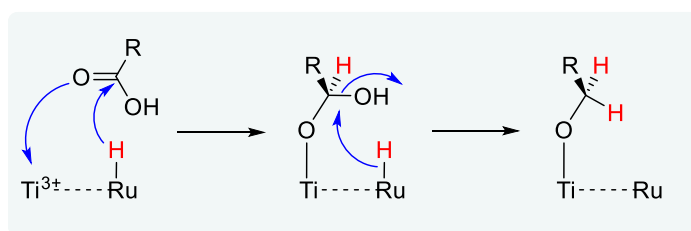


Figura 5.- Mecanismo propuesto simplificado por el Prof. Mendes para el proceso de hidrogenación de ácidos carboxílicos a alcoholes catalizado por el sistema heterogéneo $[Ru/TiO_2]$.

Independientemente, los grupos del Prof. Vannice⁵⁰ y del Prof. Corma⁵¹ presentaron observaciones y estudios similares acerca del papel clave que juega la titania como soporte conteniendo nanopartículas de rutenio como un sistema activo para la hidrogenación selectiva del grupo carboxilo en estos derivados de ácido. De nuevo, un efecto cooperativo entre los dos metales implicados es necesario para la catálisis efectiva del proceso. Intrínsecamente relacionado con estos ejemplos, el grupo del Prof.

Shimizu ha reportado recientemente el sistema catalítico [Re/TiO₂] constituido por nanopartículas metálicas de renio estabilizadas sobre óxido de titanio que es activo para una gran variedad de transformaciones reductivas con este tipo de compuestos (hidrogenación de ésteres, ácidos carboxílicos y amidas para la *N*-metilación de aminas con dióxido de carbono y *N*-alquilación con ácidos carboxílicos y ésteres).⁵² No obstante, dicho sistema catalítico requiere todavía el empleo de condiciones duras de reacción (cerca de los 200 °C y 60 bares de presión de hidrógeno) lo que limita considerablemente su posible aplicación práctica.

1.2.3.1. Control de la selectividad en la hidrogenación de enlaces amida con nanocatalizadores sólidos: ejemplos más representativos

Como acabamos de comentar en el punto anterior, el diseño racional de este tipo de sistemas multifuncionales constituidos por nanopartículas bimetálicas como centros activos para la hidrogenación de derivados de ácido carboxílico nos permite obtener actividades catalíticas mejoradas, que no serían posibles con la participación de cada uno de los componentes por separado, gracias al efecto sinérgico cooperativo proveniente de la actuación de los dos componentes metálicos del agregado.^{10b,c} A su vez, el empleo de estos sistemas nanoestructurados constituidos por estas especies activas bimetálicas, ofrece en algunos casos además, un control fino de la selectividad observada para este tipo de procesos de hidrogenación. Más específicamente, este control directo en la selectividad del proceso que viene dictada por la presencia de los dos componentes metálicos soportados, es sobretodo destacado para el caso de la hidrogenación de enlaces tipo amida.^{10b,c}

En clara relación directa con lo comentado en el punto 1.2.2 acerca del mecanismo general de hidrogenación de imidas (ver Figura 5) y también con lo propuesto en 2015 por el Prof. Whyman (visto al final del apartado 1.2.3),^{10c} la hidrogenación de un enlace tipo amida con un sistema heterogéneo bimetálico de este tipo, suele transcurrir, mediante rotura del enlace (C-O) del intermedio tetraédrico hemiaminal dando lugar a la amina alquilada (Figura 6).^{10c}

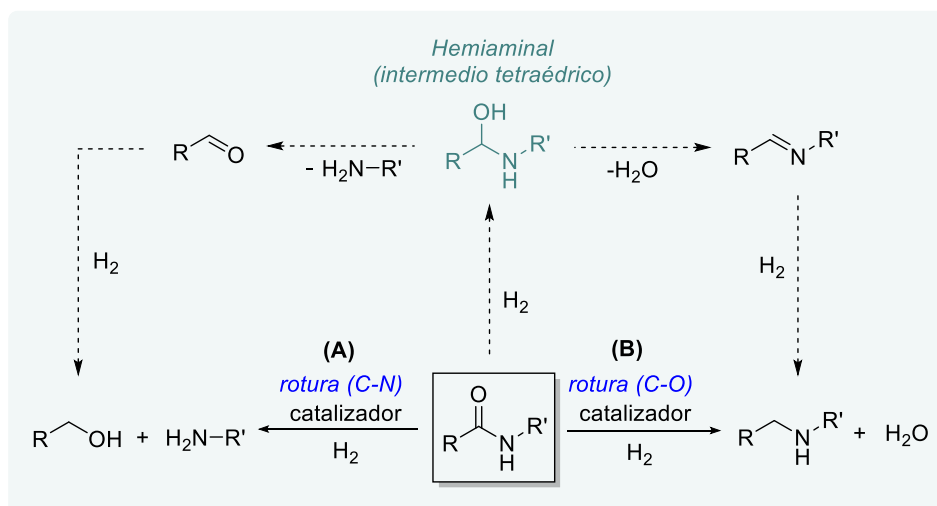
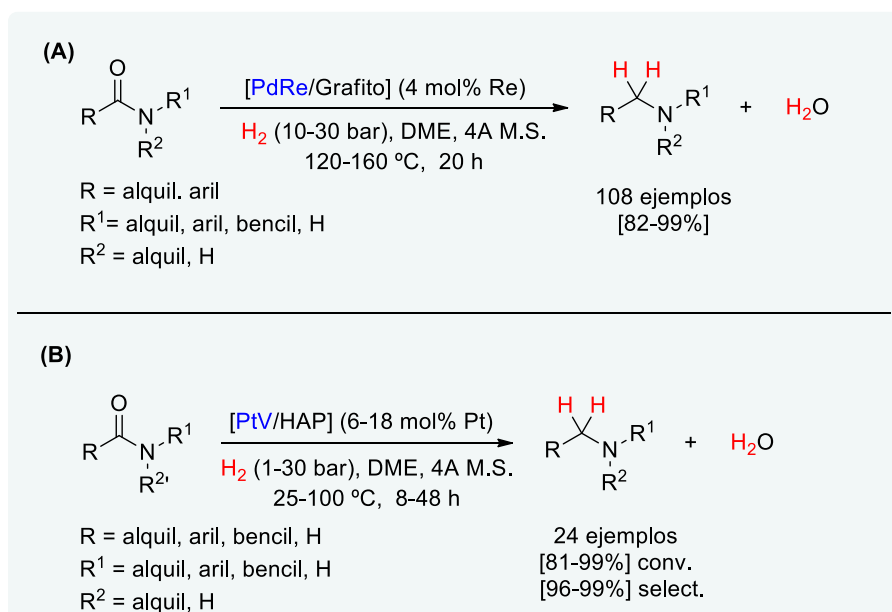


Figura 6.- Posibles rutas de reacción para la hidrogenación de enlace tipo amida. **(A)** Hidrogenación con rotura del enlace (C-N), hidrogenólisis. **(B)** Hidrogenación con rotura del enlace (C-O).

Como ya hemos comentado en general para todos los derivados de ácido, esto se debe a que los materiales heterogéneos que muestran actividad en la hidrogenación de este grupo de compuestos orgánicos están en su gran mayoría constituidos por la presencia de nanopartículas y/o nanoclústeres de dos metales distintos (M^1 y M^2), pero en el caso de enlaces tipo amida, el metal oxofílico (M^2) que se encarga de activar el enlace (C=O) mediante coordinación con el átomo de oxígeno tiene un efecto aún más notable sobre

el mecanismo de reacción (Figura 6). Así, debido a la interacción que se produce entre el grupo (OH) del intermedio tetraédrico hemiaminal y la especie metálica ácida de Lewis (M^2), el enlace (C-OH) de dicho intermedio se debilita mucho más, favoreciéndose con ello la rotura de este enlace respecto a la del enlace (C-N).^{10b,c}

En este contexto específico de la hidrogenación de enlaces tipo amida con nanocatalizadores sólidos constituidos por nanopartículas y/o nanoclústeres bimetalicos soportados, uno de los ejemplos más relevantes que muestra claramente el papel clave que juega este concepto bimetalico sobre la selectividad observada en este tipo de procesos, y que ya fue citado en el apartado anterior, es el empleo del catalizador bimetalico [PdRe/grafito]^{41b} que fue desarrollado por el grupo del Prof. Breit en 2013 (Esquema 19, **A**). En dicha contribución, los autores muestran como el catalizador es capaz de hidrogenar selectivamente amidas secundarias y terciarias en sus correspondientes aminas con una elevada actividad mediante rotura hidrogenativa del enlace (C-O). Según los autores, las nanopartículas de Pd y Re se encuentran dispersas homogéneamente (2-6 nm de tamaño de partícula) depositadas en las capas de grafito. De manera, que la alta relación superficie/volumen, es la causante de la alta reactividad del catalizador. Este método fue demostrado para la hidrogenación de 108 amidas diferentes en condiciones relativamente suaves (160 °C y 30 bares de H_2), donde se alcanzaron selectividades superiores a 90% para 79 amidas. Sin embargo, para las amidas que contenían anillos aromáticos en su estructura, se producía en primer lugar la hidrogenación de estos anillos bencénicos antes de la reducción de la amida, dando como productos sus correspondientes alquilaminas. Por otro lado, en algunos casos, donde las amidas de partida se encontraban muy impedidas estéricamente, era necesario la variación de la temperatura para ajustar la velocidad de la reacción, y así, conseguir mejorar los rendimientos en su hidrogenación.

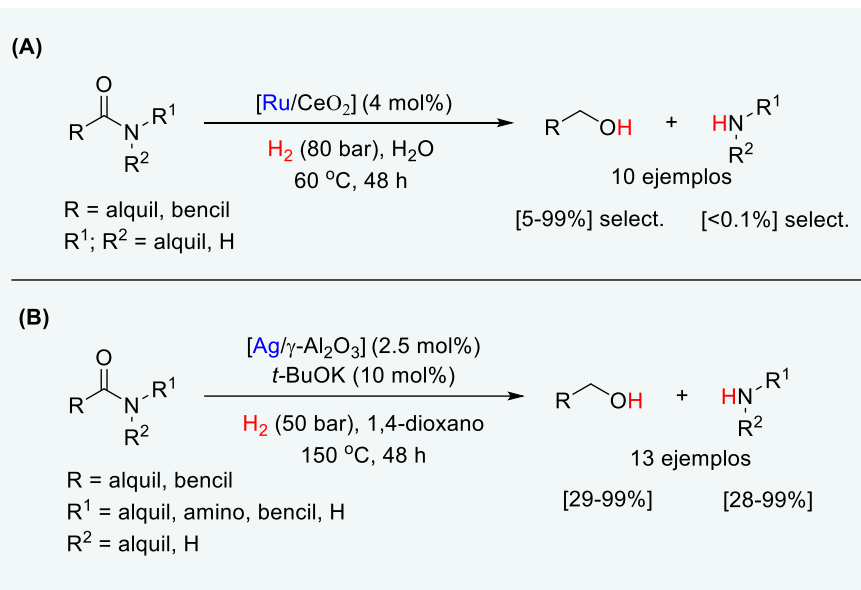


Esquema 19.- Hidrogenación selectiva de amidas a aminas catalizada por el sistema: **(A)** [PdRe/grafito] y **(B)** [PtV/HAP].

Más recientemente y siguiendo con la misma línea, el grupo del Prof. Kaneda presentó en 2017 el sistema heterogéneo [PtV/HAP] como un catalizador muy eficiente para la hidrogenación selectiva de amidas a aminas (Esquema 19, **B**).⁴⁷ Según los autores, los átomos de vanadio adyacentes a los de platino juegan un papel crucial en la actividad del material que permite llevar a cabo la reacción bajo condiciones relativamente suaves (70-100 °C y 1-30 bares de H₂). Estos se encargan de activar el enlace (C=O) en el sustrato amida vía coordinación con las especies [V³⁺] generadas *in situ* lo que facilita la hidrogenación de la amida por parte de los átomos de platino (alrededor de 2 nm de tamaño de partícula), y más importante aún, dirigen totalmente la selectividad del proceso hacia la formación de la amina alquilada mediante rotura hidrogenativa del enlace (C-O).⁴⁷ A su vez, esta contribución constituye el primer ejemplo de un nanocatalizador heterogéneo que promueve la hidrogenación de un grupo amida selectivamente en presencia de anillos aromáticos.⁴⁷

Por otro lado, en la hidrogenación de amidas con catalizadores heterogéneos existen también ejemplos del efecto opuesto, en los cuales, el sistema catalítico heterogéneo está compuesto en este caso por nanopartículas y/o nanoclústeres de un solo metal, el encargado de la disociación del hidrógeno.^{10b,c} Como ya dijimos en el apartado anterior, el soporte sólido empleado en este tipo específico de nanomateriales contiene generalmente un gran número de defectos o vacantes de oxígeno en superficie que generan la aparición de centros de Lewis que participan directamente en la activación del enlace carbonilo de la amida para hacerlo más susceptible de ser atacado por el anión hidruro proveniente de la disociación heterolítica del hidrógeno (digamos que las características químicas y electrónicas del soporte en estos casos aportan parte de la función específica del metal oxofílico M², no presente en estos materiales).^{10b,c} No obstante, la ausencia del metal oxofílico en estos sistemas permite dirigir totalmente la selectividad hacia la hidrogenólisis del enlace (C-N) de la amida generando la amina y el alcohol correspondientes como productos mayoritarios de reacción.

En concreto, cabe destacar los recientes ejemplos desarrollados de forma independiente con este fin por los grupos del Prof. Milstein y el Prof. Tomishige que han presentado en 2018 dos nuevos sistemas catalíticos monometálicos [Ag/Al₂O₃]⁵³ y [Ru/CeO₂]⁵⁴ respectivamente, que catalizan eficientemente la reacción de hidrogenólisis del enlace (C-N) de amidas y que ahora pasamos a comentar de manera más detallada. Con respecto al trabajo presentado por Tomishige y colaboradores, los autores desarrollaron un material heterogéneo [Ru/CeO₂] eficaz y reutilizable para la hidrogenólisis selectiva del enlace (C-N) de amidas (Esquema 20, **A**).⁵⁴ En presencia del catalizador se obtienen las correspondientes mezclas de alcoholes y aminas con resultados y selectividades superiores al 90%, bajo condiciones relativamente suaves (60 °C y 80 bares de H₂).



Esquema 20.- Hidrogenólisis selectiva (C-N) de amidas catalizada por: **(A)** [Ru/CeO₂] y **(B)** [Ag/γ-Al₂O₃].

Según los autores, la actividad y eficiencia alcanzadas son el resultado de que gran grado de dispersión de las especies de Ru sobre el soporte de CeO₂ con un tamaño de partícula muy pequeño (alrededor de 1.5 nm de tamaño de partícula) en estado metálico con forma de subnanocluster. Adicionalmente al ejemplo anterior, el grupo de Milstein presentó en el mismo año el sistema heterogéneo [Ag/γ-Al₂O₃] como un catalizador efectivo y reutilizable para promover la hidrogenólisis del enlace (C-N) de amidas⁵³ generando las correspondientes aminas y alcoholes con altos rendimientos y selectividades cercanas al 99% (Esquema 20, B). Esta contribución constituye el primer ejemplo en el que un catalizador heterogéneo constituido por nanopartículas de plata soportadas sobre una matriz sólida muestra actividad en la hidrogenación de un enlace amida. De hecho, se trata de un ejemplo donde se muestra claramente el posible uso potencial de este metal en procesos de hidrogenación de sustratos fuertemente desactivados como lo son las amidas en comparación con aldehídos y cetonas. A su vez, junto con la metodología desarrollada por el Prof. Tomishige,⁵⁴ ambos constituyen los dos primeros ejemplos de sistemas heterogéneos que promueven eficazmente la hidrogenólisis (C-N) de amidas de manera selectiva. La existencia de estos dos últimos ejemplos, sirven de prueba manifiesta de como la ausencia de ese metal oxofílico (M²) en estos sistemas catalíticos dirige totalmente la selectividad hacia la rotura del enlace (C-N) del intermedio hemiaminal generando como productos mayoritarios el alcohol y la amina correspondientes. A su vez, como ya hemos dicho antes, es interesante resaltar que incluso con la ausencia de ese metal ácido de Lewis con propiedades oxofílicas (M²) en estos sistemas y por tanto sin la posibilidad de actuación del efecto cooperativo entre los dos metales soportados (M¹ y M²), la primera hidrogenación de la amida al intermedio hemiaminal sigue siendo posible.

En este sentido, las propiedades químicas y electrónicas de la matriz sólida que constituye el material pueden contribuir positivamente en la activación inicial de la amida para promover así su hidrogenación.

Como hemos visto a lo largo de la discusión de los distintos ejemplos relevantes que constituyen este punto de la memoria, la composición química y estructural del catalizador empleado influye directamente en la selectividad observada en el proceso de hidrogenación de una amida. Mientras que los catalizadores bimetálicos [PdRe/grafite]^{41b} descrito por Breit y [PtV/HAP]⁴⁷ descrito por Kaneda, constituidos por un metal encargado de la activación/disociación del hidrógeno (M^1) y otro metal de alto carácter oxofílico tipo ácido de Lewis (M^2) encargado de interactuar con el carbono carbonílico de la amida para hacerlo más susceptible frente al ataque del hidruro proveniente de la disociación electrolítica del hidrógeno, muestran una excelente selectividad para la hidrogenación del enlace (C-O) en amidas, por el contrario, los sistemas [Ru/CeO₂]⁵⁴ y [Ag/Al₂O₃]⁵³ descritos por Tomishige y Milstein, respectivamente, que no contienen ese segundo metal de carácter oxofílico, resultan ser sistemas catalíticos eficientes para promover la hidrogenólisis (C-N) de la amida. Cabe destacar aquí, que en el caso de este segundo tipo de sistemas catalíticos sin contener el metal oxofílico encargado de activar el (C=O) para su hidrogenación, puede derivar en ocasiones en una pérdida de actividad por parte del sistema y es entonces cuando las características químicas y electrónicas del soporte sólido pueden influir de manera más notable en la propia activación de la amida frente a su hidrogenación.^{10b,c}

Considerando la analogía química y estructural de las imidas con las propias amidas (una imida contiene dos enlaces tipo amida), resultaría en principio factible considerar que este concepto del control de la selectividad dirigido mediante el diseño fino del sistema catalítico, pueda ser aplicado también exitosamente en la hidrogenación catalítica de imidas.¹⁰ En este sentido, dependiendo del tipo de catalizador empleado (teniendo en cuenta tanto los metales soportados en superficie como la naturaleza química de la propia matriz sólida que se use para tal fin) se podría dirigir el proceso de hidrogenación de la ftalimida hacia una selectividad de producto u otra (C-O vs C-N), y esto constituye el concepto básico que se propone estudiar en este trabajo Final de Máster.¹⁰ Además, como ya se ha dejado entrever en el apartado 1.2.2 de esta memoria, en la literatura no se ha reportado hasta la fecha ningún ejemplo relacionado con el control fino de la selectividad en la hidrogenación de imidas mediante un diseño racional del sistema catalítico sólido empleado, lo que aporta un gran interés añadido a nuestra investigación.¹⁰

1.3. Catalizadores heterogéneos de plata y su aplicación en procesos reductivos de compuestos orgánicos polares

En las últimas dos décadas, se han diseñado de manera eficiente distintos materiales sólidos nanoestructurados conteniendo como parte activa nanopartículas y/o nanoclústeres subnanométricos de plata, soportados o no, sobre una matriz sólida de diversa naturaleza. Tales sistemas heterogéneos basados en agregados metálicos de diferente número de átomos de plata han demostrado ser catalizadores excelentes para distintas transformaciones orgánicas de alta relevancia en química fina. La plata es un metal noble que muestra una gran versatilidad en catálisis junto con importantes características tales como su actividad antimicrobiana y su baja toxicidad. A su vez, su relativamente menor coste en comparación con metales nobles más caros como Rh, Ir y Pt son factores que hacen, su empleo en catálisis, un atractivo añadido para la industria farmacéutica y de química fina.⁵⁵

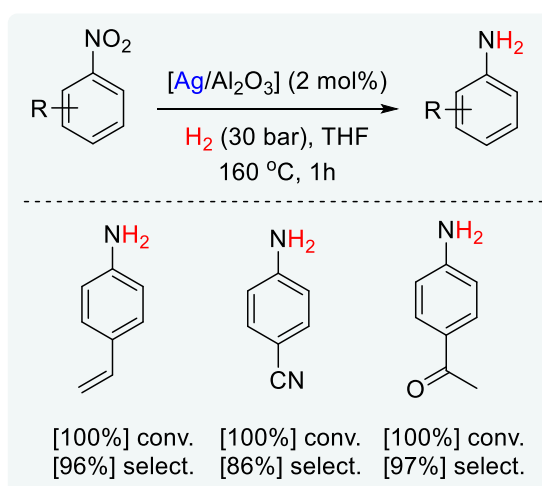
Típicamente, los nanomateriales sólidos basados en centros activos de plata han presentado destacada actividad en procesos de oxidación^{55a-b} tales como la epoxidación de etileno,^{56a} síntesis de formaldehído,^{56b} reducción de NO_x,^{56c} oxidación selectiva de amoníaco,^{56d} oxidación de alcoholes a aldehídos,^{56e} síntesis de estiril éteres a partir de alcoholes bencílicos y DMSO,^{56f} acoplamiento oxidativo de metano,^{56g} epoxidación de estireno,^{56h} oxidación selectiva de dioles,⁵⁶ⁱ oxidación de fenilsilanos a silanoles en medio acuoso^{56j} y oxidación de CO a CO₂^{56k-m} entre algunos otros.^{55a-b} De igual manera, materiales heterogéneos constituidos por nanopartículas de plata como por ejemplo el sistema [Ag/HT]^{57a}, desarrollado por el grupo de Kaneda en 2008, o materiales sólidos conteniendo clústeres subnanométricos de plata estabilizados como en el sistema [Ag/ γ -Al₂O₃]^{57b}, sintetizado por el grupo de Shimizu en 2009, han exhibido destacada actividad catalítica en reacciones de deshidrogenación anaeróbica de alcoholes⁵⁷ y en procesos relacionados más complejos tales como el acoplamiento (C-C) de alcoholes secundarios con alcoholes primarios^{58a}, síntesis de amidas a partir de alcoholes y aminas^{58b} y *N*-alquilación de alcoholes con aminas aromáticas^{58c}. Adicionalmente, otros procesos relevantes tales como la alquilación de arenos con alcoholes bencílicos^{59a}, la hidratación de nitrilos para obtener amidas^{59b} y el acoplamiento dehidrogenativo de anilinas para dar azobencenos^{59c} han sido también catalizados de manera eficiente por sistemas nanoestructurados de plata. En menor extensión, varios sistemas heterogéneos de plata han sido descritos como catalizadores activos en procesos reductivos de distintos compuestos orgánicos polares (algunos de ellos empleando hidrógeno molecular como agente reductor).⁵⁵

En este contexto, la reducción de nitrobenzenos a anilinas, la reducción de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) a alcoholes y la desoxigenación de epóxidos para dar alquenos, entre otras transformaciones relevantes relacionadas, han sido reportadas en la literatura con sistemas sólidos conteniendo agregados de plata de distinta atomicidad, junto con la presencia adicional de un segundo metal (Pd y Ni) en algunos

casos, como parte activa del nanomaterial.⁵⁵ Dado que en el presente trabajo final de máster se va a centrar principalmente en estudiar la aplicación de sistemas de plata heterogéneos para procesos de hidrogenación de funcionalidades orgánicas polares como los derivados de ácido carboxílico (en concreto de ftalimidas), pasamos ahora a comentar de manera descriptiva, aquellas transformaciones reductivas de un compuesto orgánico polar en las cuales un sistema heterogéneo de plata ha demostrado ser catalíticamente activo. Concretamente, dentro de cada tipo de transformación descrita los ejemplos aparecerán ordenados de manera cronológica en la discusión:

a) Reducción de nitrobenzenos a anilinas y procesos reductivos relacionados

La reducción catalítica de compuestos nitroaromáticos a las correspondientes anilinas constituye una de las transformaciones con mayor potencial sintético en química orgánica. Dada la gran variabilidad estructural de los sustratos nitro disponibles comercialmente, la síntesis de anilinas mediante la reducción de nitroderivados presenta un sinfín de aplicaciones tanto en metodologías de síntesis orgánica compleja como en procesos a gran escala implementados en la industria de química fina y farmacéutica. En concreto, distintos sistemas constituidos principalmente por nanopartículas de plata como parte activa del material han sido presentados como catalizadores eficientes para llevar a cabo la reducción de nitrocompuestos y procesos reductivos relacionados.



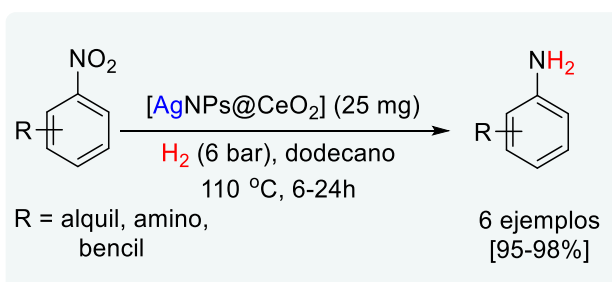
Esquema 21.- Hidrogenación selectiva de compuestos nitroaromáticos catalizada por $[\text{Ag}/\text{Al}_2\text{O}_3]$.

En esta línea, el primer ejemplo de reducción de compuestos nitroaromáticos catalizada por un sistema heterogéneo de plata, fue descrita por el grupo del Prof. Shimizu en 2010. En esta contribución, los autores demuestran que el material $[\text{Ag}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ es capaz de promover selectivamente la hidrogenación de grupos nitro en presencia de otros grupos susceptibles de reducción como grupos alqueno, nitrilo o cetona. En general, tras una hora de reacción se obtienen conversiones prácticamente cuantitativas del

nitrocompuesto y excelentes selectividades de la anilina producto (86-97%), empleando para ello un 2 mol% de plata, 30 bares de hidrógeno y 160 °C (Esquema 21).^{60a}

En el mismo año, Kaneda y colaboradores presentaron que el sistema [Ag/HT], constituido por nanopartículas de plata estabilizadas sobre un soporte básico como la hidrotalcita (HT), muestra una total quimioselectividad en la reducción del grupo nitro del 3-nitroestireno en presencia del doble enlace (C-C), usando (CO/H₂O) como agente reductor.^{60b} Complementariamente, los autores exponen que al emplear hidrógeno molecular como reductor, en vez de la combinación (CO/H₂O), la reducción del grupo alqueno (apolar) tiene también lugar de manera concomitante. En 2011, el grupo de Demirel describió un nuevo material donde las AgNPs recubiertas con polidopamina (PDOP), y a su vez, revestidas en membranas de alúmina nanoporosa (AAO) exhibían una mayor actividad catalítica que las nanopartículas de plata individuales (AgNPs) para la reducción de 2-nitrofenol. El empleo de este nuevo nanomaterial de plata en la reducción catalítica de 2-nitroanilina con NaBH₄ generó óptimos rendimientos del producto deseado.^{60c}

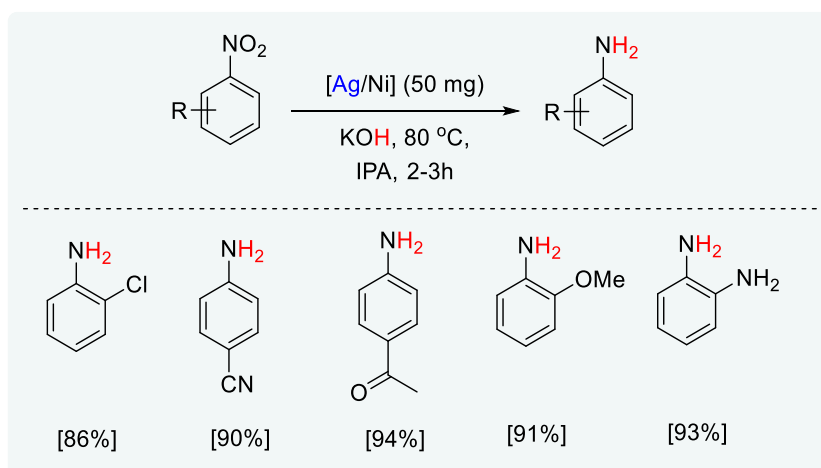
En 2012, el grupo de Kaneda llevó a cabo investigaciones relacionadas con las descritas previamente por ellos mismos en 2010,^{60b} en las que se presenta el sistema heterogéneo con estructura tipo *core-shell* [AgNPs@CeO₂], constituido por nanopartículas de plata embebidas en el propio CeO₂, como un catalizador excelente para la hidrogenación selectiva de nitrocompuestos a las correspondientes anilinas (Esquema 22).^{60d} La síntesis del material activo se llevó a cabo mediante la acción combinada de la técnica de micelas inversas y la reacción redox entre las especies de Ag(I) y Ce(III) implicadas. En este trabajo, los autores justifican la alta selectividad exhibida por el sistema catalítico [AgNPs@CeO₂] en la hidrogenación del grupo nitro (polar) en presencia de otros grupos apolares como el alqueno, al hecho de que tiene lugar una rotura heterolítica del hidrógeno molecular presente, promoviendo por tanto exclusivamente la hidrogenación de la funcionalidad polar (nitro).



Esquema 22.- Hidrogenación selectiva de nitrobenzenos catalizada por el sistema [Ag/CeO₂] con estructura tipo *core-shell*.

Por el contrario, el empleo del sistema [Ag/HT] descrito dos años antes, como catalizador para la hidrogenación directa de 3-nitroestireno, generaba el producto de reducción de ambos grupos: nitro (polar) y alqueno (apolar) sin mostrar quimioselectividad alguna, lo que se atribuye a que en ese caso tiene lugar tanto una rotura heterolítica como homolítica del hidrógeno.

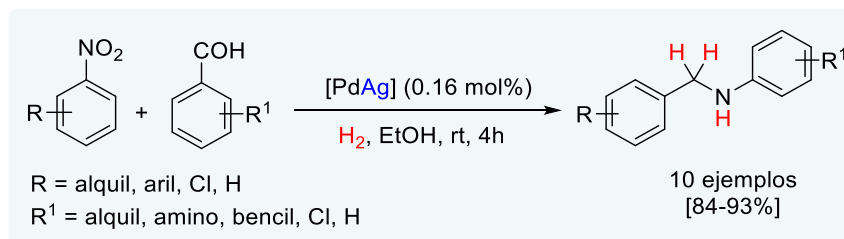
Adicionalmente a las contribuciones anteriores, también en 2012, Venkatesan y colaboradores desarrollaron la síntesis de un nuevo material constituido por nanopartículas de plata encapsuladas en grafito conteniendo en su estructura dendrímeros de poliamidoamina hiperramificada (PAMAM) como agente director de estructura. Mediante el empleo de este nuevo concepto de material nanoestructurado de plata, se pudo llevar a cabo la reducción quimioselectiva de nitrocompuestos con excelentes rendimientos usando NaBH_4 como agente reductor.^{60e} Un año más tarde, Gawande y colaboradores describieron la síntesis de un nanocatalizador magnéticamente recuperable, constituido por nanopartículas bimetalicas de plata y níquel con estructura tipo *core-shell* y no estabilizadas sobre una matriz sólida, y su posterior aplicación como sistema catalítico eficiente para la reducción de nitrobenzenos usando isopropanol como agente de transferencia de hidrógeno. Con el empleo de este sistema bimetalico [Ag/Ni], se observan excelentes quimioselectividades en la reducción de la funcionalidad nitro en distintos compuestos nitroaromáticos tolerando completamente la presencia de grupos éster, halógeno, nitrilo y cetona (Esquema 23).^{60f}



Esquema 23.- Reducción de compuestos nitroaromáticos catalizada por un sistema magnético [Ag/Ni] con estructura tipo *core-shell* utilizando isopropanol como agente de transferencia de hidrógeno.

Relacionado con los procesos selectivos de reducción de compuestos nitroaromáticos, el grupo de Li presentó en 2013, un nanocatalizador bimetalico de [PdAg] altamente eficiente para promover, en condiciones suaves de reacción y usando hidrógeno molecular, la aminación reductiva de aldehídos con nitrobenzenos generando las benzilaminas correspondientes en excelentes rendimientos. Con este ejemplo, se demuestra claramente la aplicación exitosa de un sistema de plata heterogéneo en un

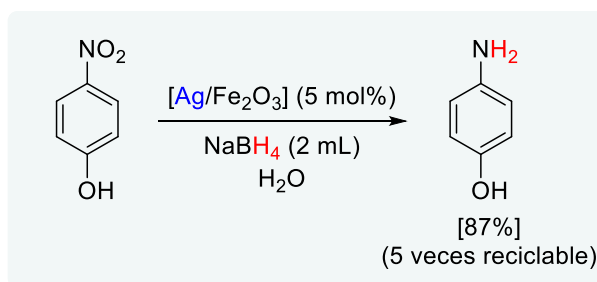
proceso con aún un mayor potencial sintético (aminación reductiva) en comparación con los ejemplos de reducción simple vistos hasta ahora (Esquema 24).^{60g}



Esquema 24.- Aminación reductiva de aldehídos con nitrocompuestos catalizada por un sistema bimetalico [PdAg].

Recientemente, Feng y colaboradores en 2017, han demostrado como la reducción catalítica de 4-nitrofenol con NaBH₄ en medio acuoso se puede emplear como una reacción modelo para evaluar el comportamiento catalítico de distintos catalizadores heterogéneos de plata.^{60h} De sus estudios se concluye, que la matriz sólida utilizada como soporte de las nanopartículas juega un papel clave para determinar las propiedades catalíticas del material nanoestructurado final.

De hecho, se demuestra como el empleo de diferentes óxidos inorgánicos como soporte estabilizador de los nanoagregados de plata presentan diferencias notables en la actividad catalítica de la reacción test antes indicada (reducción de 4-nitrofenol a 4-aminofenol con NaBH₄), obteniéndose el mejor resultado en presencia del sistema [Ag/Fe₂O₃] con el que se alcanza un 87% de rendimiento del derivado anilina incluso tras cinco ciclos de reacción (Esquema 25).



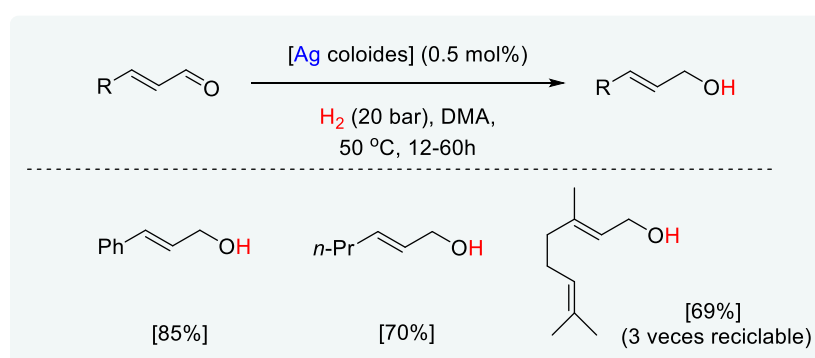
Esquema 25.- Reducción de 4-nitrofenol catalizada por nanopartículas de Ag.

Finalmente, en el mismo año, Mehdipour y Pashaei diseñaron un nuevo material sólido basado en nanopartículas de plata estabilizadas sobre HAP modificada químicamente con DABCO. Los resultados del empleo catalítico de este nuevo nanomaterial de plata [Ag-MHAP] en la hidrogenación de nitroarenos en medio acuoso, mostraron una actividad excelente del sistema, generalizable a varios derivados nitroaromáticos sustituidos. A su vez, el material catalítico pudo ser recuperado magnéticamente y reutilizado para diferentes ciclos de reacción sin pérdida aparente de la eficiencia catalítica.⁶⁰ⁱ

b) Reducción de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) a alcoholes

La reducción catalítica de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) a los correspondientes alcoholes constituye una de las transformaciones más relevantes en química orgánica y catálisis aplicada. Gracias a la gran diversidad de estructuras de compuestos carbonílicos comercialmente disponibles y la gran relevancia y variedad de aplicaciones químicas de los productos obtenidos (alcoholes), el desarrollo de procesos catalíticos basados en la reducción directa de estos sustratos a los correspondientes alcoholes representa una herramienta sintética de alto potencial en química. Donde los compuestos α, β -insaturados, la acroleína concretamente, son considerados como uno de los sustratos más desafiantes dentro de la familia de este tipo de sustratos, debido a la competencia de selectividad entre los enlaces ($C=C$ vs $C=O$), ya que, puede ocurrir una isomerización del alqueno (apolar) por ser el que menor impedimento estérico presenta o la hidrogenólisis del grupo carbonílico (polar).^{55a} A su vez, teniendo en cuenta el carácter sostenible de la transformación si se emplea hidrógeno molecular como reductor, la posible implementación de estos procesos químicos a escala industrial representa siempre un atractivo añadido por parte de las empresas.

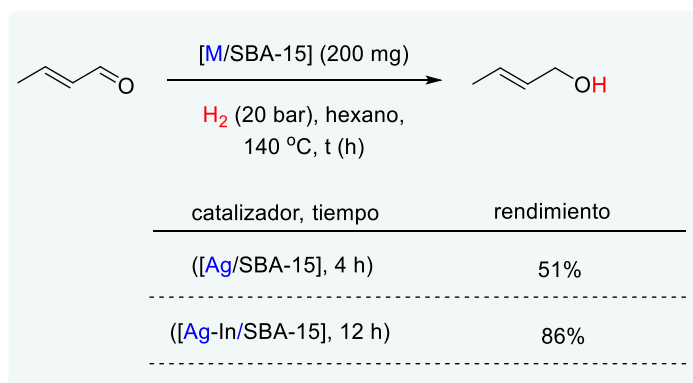
Hasta ahora, hemos visto que los sistemas heterogéneos de plata muestran generalmente una elevada quimioselectividad en la reducción de compuestos nitroaromáticos en presencia de otros grupos susceptibles de reducción tales como el grupo carbonilo o alqueno.⁶¹ Sin embargo, en 2007 el grupo del Prof. De Vos desarrolló un sistema catalítico basado en nanopartículas de Ag que promueve la reducción selectiva de enlaces carbonilo.⁶² En este estudio, se presenta la síntesis de nanocoloides de Ag(0) (4 nm de tamaño de partícula) estabilizados con disolventes tipo amida los cuales resultan activos para hidrogenar selectivamente el grupo carbonilo en aldehídos α, β -insaturados, con buenos rendimientos y bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 26). Adicionalmente, la presencia de cationes ácidos de Lewis (Fe^{+2} y Zn^{+2}) permitía mejorar la actividad y selectividad del proceso. Para el caso del citral, los autores demuestran como el catalizador pudo ser reutilizado hasta tres ciclos consecutivos.



Esquema 25.- Hidrogenación selectiva de aldehídos α, β -insaturados catalizada por coloides de Ag^0 .

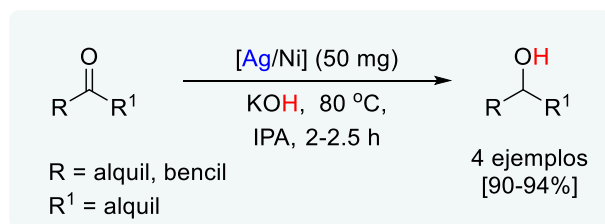
Posteriormente, Bron y colaboradores desarrollaron en 2008 el sistema catalítico [Ag/SiO₂], el cual es sometido a un pretratamiento de oxígeno, para llevar a cabo esta misma reacción, demostrando una mejora de la actividad y selectividad en el proceso de hidrogenación y selectividad.^{63a} Este hecho, ya había sido demostrado por Rösch, mediante el empleo de cálculos DFT, donde se mostraba que los átomos de oxígeno convertían el proceso de activación de la molécula de H₂ por parte de la Ag, en un proceso altamente exotérmico (-200 kJ/mol) con una energía de activación favorable (70 kJ/mol).^{63b} Con ello se confirma como el pretratamiento del catalizador bajo atmósfera de oxígeno tiene una fuerte influencia en la selectividad (C=O/C=C).^{63c} Este concepto clave fue a su vez demostrado por Claus,^{63d,e} donde se defiende que la presencia de oxígeno molecular genera un mayor número de centros de Ag electropositivos (con densidad de carga positiva) de mayor polaridad y que por tanto favorecen la adsorción de (C=O).

En 2011, Tian *et al.*^{64a} demostraron como la presencia de cantidades dopantes de indio junto con el catalizador de plata mejoraba la selectividad en la reducción del crotonaldehído, debido a los sitios ácidos de Lewis complementarios. Al añadir In₂O₃ (1.9 % en peso de In) en plata soportada sobre SBA-15 (6.1 % en peso de Ag), la selectividad de hidrogenación de crotonaldehído a alcohol crotilico se incrementaba en un 33% (Esquema 27). La presencia de este óxido ácido de Lewis, junto con las nanopartículas de Ag, favorecen la activación del enlace carbonilo (C=O) del sustrato.^{64b,c}



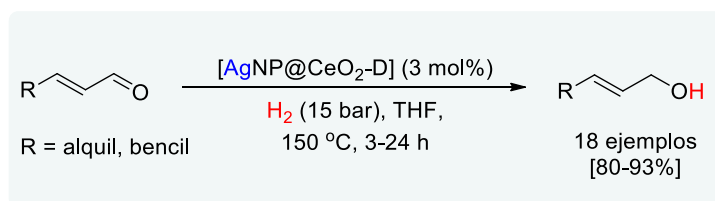
Esquema 27.- Hidrogenación del crotonaldehído con el sistema [Ag-In/SBA-15].

Dos años más tarde, Gawande y colaboradores demostraron que el nanomaterial magnético [Ag/Ni] con estructura de tipo *core-shell*, presentado como un sistema eficiente en la reducción de nitrobenenos a derivados de anilina, resultaba también ser activo para la reducción de compuestos carbonílicos a los correspondientes alcoholes, aumentando así el potencial sintético alcanzable con el uso de este sistema bimetálico (Esquema 28).^{60f} Utilizando isopropanol como agente de transferencia de hidrógeno junto con KOH como base, distintos compuestos carbonílicos fueron convertidos a los alcoholes deseados bajo condiciones relativamente suaves.



Esquema 28.- Hidrogenación de compuestos carbonílicos catalizada por [Ag/Ni] *core-shell*.

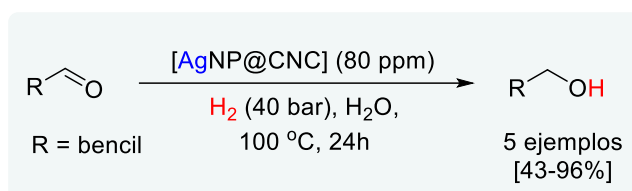
En ese mismo año, el grupo de Kaneda continuó con el desarrollo de nanocatalizadores de estructura *core-shell* para llevar a cabo investigaciones relacionadas con las descritas previamente por ellos mismos,^{60d} que se basaban en un sistema heterogéneo con estructura tipo *core-shell* [AgNPs@CeO₂], constituido por nanopartículas de plata recubiertas en el propio CeO₂, como se mostraba en la hidrogenación selectiva de nitrocompuestos (Esquema 22), reportada un año antes. De manera paralela, este mismo sistema catalítico presentaba excelentes selectividades para la reducción de aldehídos insaturados en presencia de hidrógeno a sus correspondientes alcoholes insaturados. A partir del estudio realizado por el grupo de investigación del Prof. Kaneda, se demostró que este mismo catalizador dispersado en CeO₂[AgNPs@CeO₂-D],⁶⁵ exhibía una actividad catalítica seis veces mayor que la del catalizador original manteniendo su estructura de *core-shell*. De esta manera, la aplicación de este sistema catalítico permitió generalizar eficientemente el proceso para la reducción selectiva del grupo (C=O) en derivados terpénicos, aldehídos aromáticos α, β -insaturados y no conjugados, obteniéndose los correspondientes alcoholes con excelentes rendimientos (Esquema 29). Aquí resultaba clave la fuerte interacción entre las nanopartículas de plata y los sitios básicos de CeO₂, ayudando así, a la escisión heterolítica del hidrógeno en sus correspondientes especies de hidruro de plata y protones. A su vez, el sistema heterogéneo pudo ser reutilizado para varios ciclos de reacción sin mostrar pérdida aparente de su eficiencia catalítica.



Esquema 29.- Hidrogenación selectiva de aldehídos α, β -insaturados catalizada por [AgNPs@CeO₂-D].

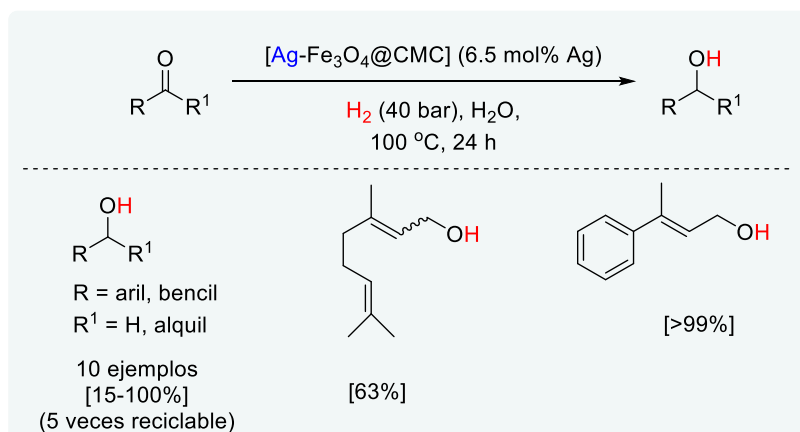
En 2016, el grupo de Kaushik desarrolló un catalizador constituido por nanopartículas de plata pequeñas (1.3 nm \pm 0.3 nm) estabilizadas sobre nanocristales de celulosa (CNCs).⁶⁶ En esta contribución, las nanopartículas de plata deseadas se obtienen a partir de un lixiviado de agregados metálicos de tamaño más grande, mediante un método sencillo y económico. En concreto, los nanocristales de celulosa desempeñan un papel clave como soporte y agente reductor *in situ*, permitiendo la lixiviación de plata del material de partida para proporcionar las nanopartículas de Ag del tamaño deseado.

El citado material, mostró excelente actividad en la hidrogenación de aldehídos (y también de nitrofenol) en medio acuoso, permitiendo su reutilización hasta cuatro ciclos sucesivos de reacción (Esquema 30).



Esquema 30.- Hidrogenación de aldehídos catalizada por [AgNPs@CNC].

A su vez, el mismo grupo diseñó el sistema catalítico [Ag-Fe₃O₄/CMC] (CMC = carboximetilcelulosa), donde las nanopartículas de plata se encuentran estabilizadas sobre un soporte magnético constituido por magnetita y carboximetilcelulosa, y que muestra una excelente quimioselectividad en la reducción del enlace (C=O) del citral y del α -metil-trans-cinamaldehído (Esquema 31).⁶⁷ El sistema catalítico pudo ser separado fácilmente del medio de reacción con el empleo de un imán y permitió su reutilización para sucesivos ciclos de reacción sin pérdida de la eficiencia catalítica.



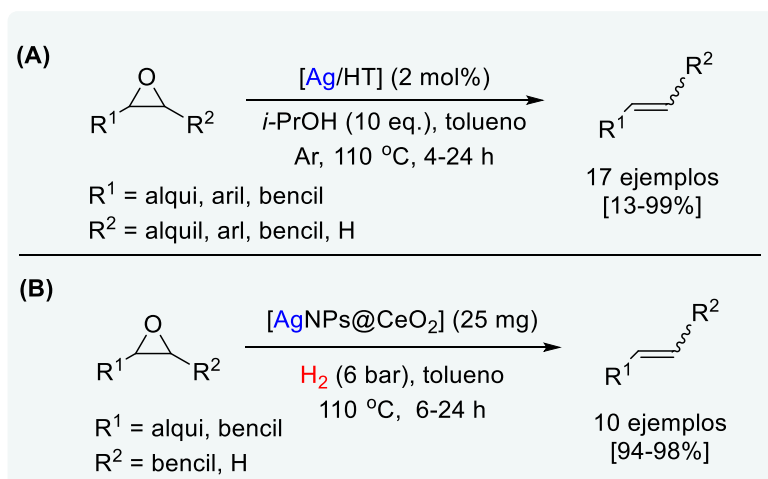
Esquema 31.- Hidrogenación de aldehídos catalizada por [Ag-Fe₃O₄/CMC].

Con todos estos ejemplos descritos, se puede comprobar como distintos sistemas basados en nanopartículas de plata como centros activos presentan un excelente potencial también para la hidrogenación quimioselectiva de compuestos carbonílicos. Gracias a la modificación de distintos parámetros en la preparación del material (tales como la variación en el tamaño de nanopartícula o el pretratamiento en atmósfera oxidante, entre otros) es posible modular totalmente la actividad y selectividad del material nanoestructurado final.^{55a}

c) Reducción de epóxidos

Análogamente a los procesos reductivos descritos anteriormente, la desoxigenación reductiva de epóxidos a alquenos, representa un proceso muy relevante en síntesis orgánica y química biológica.^{68a-c} De hecho constituye una reacción clave en los sistemas biológicos para la producción de la vitamina K.^{68d} A su vez, esta transformación se emplea en síntesis total para la desprotección del anillo de oxirano (grupo protector para los enlaces C=C).^{68e,f} Con respecto a este proceso reductivo tan importante, el grupo liderado por el Prof. Kaneda reportó en 2010 el sistema [Ag/HT], constituido por nanopartículas de plata estabilizadas sobre la superficie de una matriz sólida con propiedades básicas (HT)^{68g,h} como un catalizador eficiente para la desoxigenación reductiva de epóxidos a alquenos.⁶⁸ⁱ Este material nanoestructurado de plata que previamente ya había sido descrito para llevar a cabo la reducción selectiva de 3-nitroestireno a 3-aminoestireno utilizando la mezcla (CO/H₂O) como reductor,^{60b} promovió también de manera efectiva la reducción de varios epóxidos a los correspondientes alquenos en presencia de isopropanol como agente de transferencia de hidrógeno (Esquema 32, **A**).⁶⁸ⁱ En concreto, el sistema [Ag/HT] demostró ser altamente activo y selectivo sobretodo en la desoxigenación de epóxidos conteniendo grupos aromáticos, tales como el óxido de estireno o de estilbeno. Sin embargo, para el caso de epóxidos alifáticos el catalizador resultó ser prácticamente inactivo.

Íntimamente relacionado con esta contribución anterior, el mismo grupo reportó también en 2010 que el sistema [Ag/HT] promueve eficientemente la reducción de epóxidos aromáticos a las correspondientes olefinas empleando en este caso la mezcla (CO/H₂O) como agente reductor.^{68j} Dos años más tarde, los mismos autores presentaron el sistema [AgNPs@CeO₂] (nanopartículas de plata embebidas en nanopartículas de ceria), altamente eficiente también en la hidrogenación selectiva de compuestos nitroaromáticos,^{60d} como un catalizador eficaz para la desoxigenación de epóxidos, generando los correspondientes alquenos con excelentes rendimientos (Esquema 32, **B**).^{60d} Una vez más, los sitios básicos de CeO₂ permitían la escisión del hidrógeno en sus correspondientes especies activas, trabajando en sinergia con la plata.



Esquema 32.- Desoxigenación catalítica de epóxidos a alquenos.

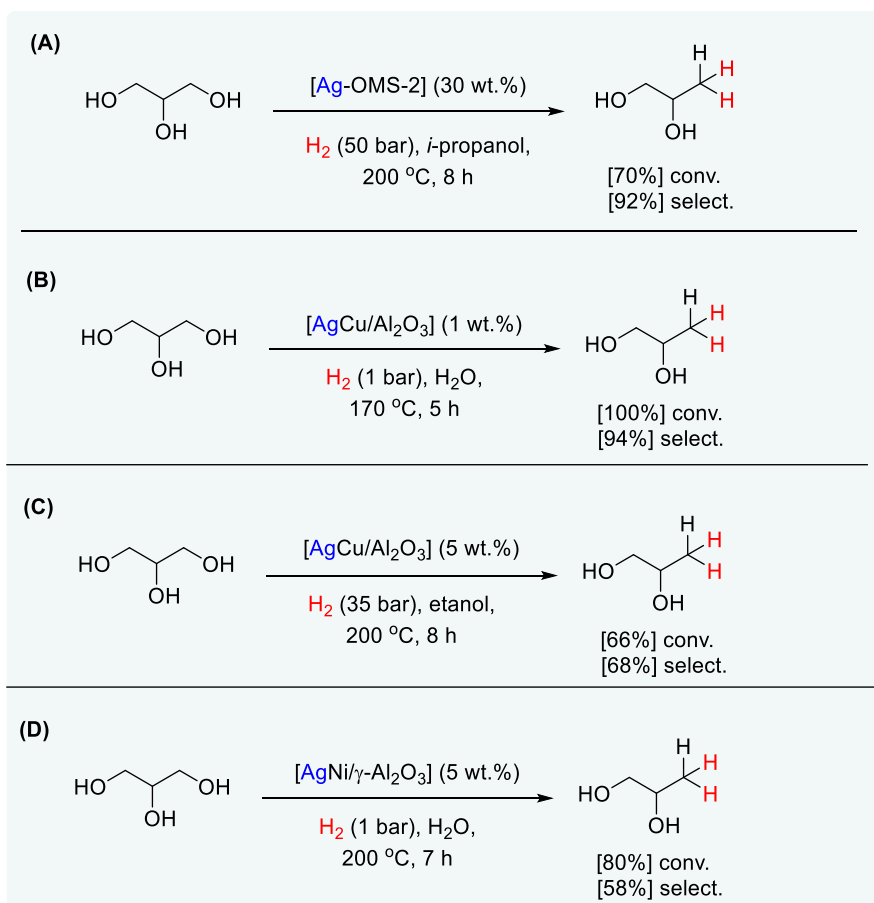
d) Otras transformaciones reductivas

A parte de los progresos alcanzados con el uso de nanosistemas sólidos de plata para la desoxigenación de epóxidos, otra transformación reductiva de alto interés como la hidrogenólisis de glicerol a 1,2-propanodiol ha sido también descrita con este metal. La gran importancia de este proceso radica sobre todo en el hecho de las variadas aplicaciones del 1,2-propanodiol como anticongelante, refrigerante y humectante en las industrias farmacéutica y alimenticia. En este contexto, Yadav y colaboradores presentaron en 2012, el sistema [Ag-OMS-2] basado en plata incorporada como elemento dopante (en un 30% en peso) en la red estructural de un óxido de manganeso con estructura octaédrica (OMS-2, siglas en inglés de *octahedric molecular sieves*), como un catalizador eficiente para promover la producción de 1,2-propanodiol a partir de la hidrogenólisis de glicerol (con un 70% de conversión y una selectividad del 90%), ver el Esquema 33, **A**.^{69a}

Dos años más tarde, el grupo de Soto desarrolló un protocolo catalítico para esta misma reacción mediante el empleo de un sistema comercial bimetálico de cobre/plata sobre alúmina [AgCu/Al₂O₃].^{69b} Según los autores, la presencia de plata juega un papel muy importante ya que permite inhibir la formación de etilenglicol aumentando por tanto la selectividad a 1,2-propanodiol (Esquema 33, **B**). De esta forma, se pudo obtener una conversión cuantitativa de glicerol con una selectividad de 1,2-propanodiol cercana al 94%, en condiciones de presión atmosférica de hidrógeno.

En el mismo contexto específico, a principios de 2017, Xiao *et al.* desarrollaron una serie de catalizadores sólidos basados en nanoaleaciones de plata/cobre soportadas.^{69c} En este estudio, se demuestra que el porcentaje en peso de plata óptimo en el sistema para favorecer el proceso de hidrogenólisis de glicerol a 1,2-propanodiol fue de alrededor de un 5%. La presencia de cantidades dopantes de plata en el sistema favorecía la reducción de las especies de cobre superficiales llevando a una mejora sustancial de la conversión de glicerol y de la selectividad a 1,2-propanodiol (Esquema 33, C).

El mismo año, el grupo de Lingaiah llevó a cabo la preparación de catalizadores bimetalicos constituidos por nanoaleaciones de plata/níquel soportadas en γ -Al₂O₃ para la hidrogenólisis de glicerol a 1,2-propanodiol bajo presiones atmosféricas de hidrógeno.^{69d} Con el empleo de este sistema, se pudo alcanzar una conversión de glicerol del 80% con una selectividad del 58% a 1,2-propanodiol (Esquema 33, D), viendo que resultaba óptima una cantidad de plata en peso del 5% y del 10% en níquel. A partir de los resultados obtenidos, pudieron confirmar que la presencia de plata facilita la reducción de NiO a temperaturas moderadas lo que tiene una influencia directa en la catálisis del proceso. Según los autores, la gran actividad mostrada por este sistema bimetalico es atribuida a la actuación sinérgica de la plata y el níquel.



Esquema 33.- Hidrogenólisis catalítica de glicerol a 1,2 propanodiol promovida por sistemas heterogéneos de plata.

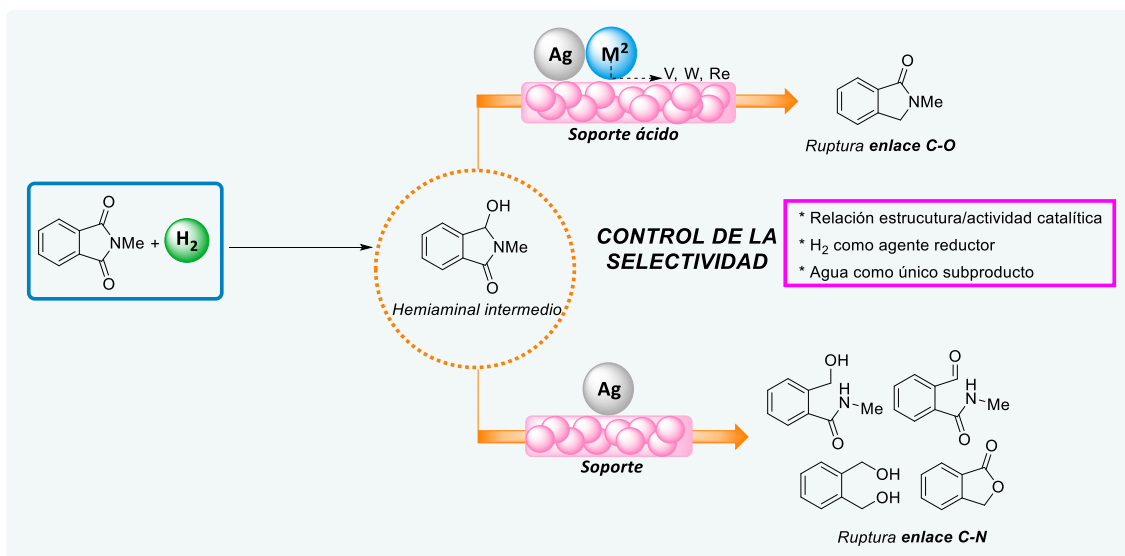
A todos los ejemplos descritos en este punto 1.3 acerca de la aplicación de materiales nanoestructurados de plata como catalizadores eficientes para procesos de reducción de compuestos orgánicos polares, hay que incluir también el trabajo del grupo de Milstein de 2018 que muestra el empleo de $[Ag/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ como sistema eficiente para la hidrogenólisis (C-N) de amidas a los correspondientes alcoholes y aminas. Este trabajo fue presentado en el punto 1.2.3.1 (ver Esquema 20, **B**) como uno de los ejemplos relevantes donde se muestra claramente que la selectividad en el proceso de hidrogenación de enlaces amida se ve completamente influenciada por la composición química y electrónica del sistema catalítico empleado. De esta manera, la presencia o ausencia de un metal oxofílico en el material puede llevar asociada un cambio total de la selectividad al producto de hidrogenación (C-O) frente al producto de hidrogenólisis (C-N) o viceversa.

II. Hipótesis de partida y objetivos propuestos

Como se ha descrito a lo largo de la introducción, los derivados de ácido carboxílico (ácidos, ésteres, amidas e imidas) constituyen una clase de compuestos químicos muy desactivados frente a procesos de hidrogenación debido al bajo carácter electrofílico del carbono carbonílico que constituye estas funciones orgánicas polares. No obstante, la gran accesibilidad comercial y estabilidad química de estos derivados junto con las posibilidades sintéticas que ofrecen y la creciente demanda de tales transformaciones desde la industria farmacéutica y de química fina explica que su empleo en procesos hidrogenativos se encuentre siempre en constante progreso. En este contexto, las imidas y más específicamente las ftalimidas, constituyen un grupo especialmente interesante dada la variedad de productos de alto valor añadido que pueden obtenerse tras su hidrogenación selectiva. Compuestos orgánicos muy relevantes tales como isoindolinonas y derivados sustituidos, alcohol-amidas, aminas cíclicas, lactamas, amidas, dioles y aminas conforman el abanico de productos que pueden ser obtenidos a partir de un proceso de hidrogenación selectiva sobre una ftalimida. En este punto, el control fino de la selectividad en el proceso de hidrogenación del derivado de ftalimida se convierte en un problema difícil de solventar. Considerando la gran accesibilidad y facilidad de obtención de las mismas, la producción de todos estos sustratos orgánicos a partir de la hidrogenación directa de ftalimidas constituye por lo tanto una alternativa muy atractiva en comparación a los métodos orgánicos tradicionales descritos para su obtención.

Sin embargo, como se ya se comentó en el apartado 1.2.2, hasta la fecha la mayor parte de metodologías catalíticas que han sido reportadas en la literatura científica para la hidrogenación selectiva de ftalimidas hacen uso de la catálisis homogénea mediante el empleo de complejos organometálicos de rutenio o níquel, sales metálicas y/o ligandos altamente sofisticados sin posibilidad de recuperación del catalizador. En general, con el empleo de sistemas homogéneos la hidrogenólisis del enlace (C-N) de la ftalimida suele ser el proceso más común. En menor medida, otras transformaciones tales como la hidrogenación con rotura del enlace (C-O) y/o hidrogenación concomitante del anillo aromático o la alcoxilación y aminación reductiva del grupo (C=O) de la imida, se han reportado también con algunos de estos sistemas homogéneos. Desde el área de la catálisis heterogénea, la mayoría de los ejemplos reportados muestran selectividad en la reducción del anillo aromático preservando incluso la naturaleza de la funcionalidad imida relativamente más desactivada. A su vez, existen un limitado número de ejemplos de catalizadores heterogéneos que promueven la hidrogenación (C-O) de la ftalimida a la correspondiente isoindolinona de manera selectiva. En concreto, estas metodologías están basadas en el empleo de [Ni-Raney] (tóxico y muy tedioso en su manipulación) o de [Pd/C] en combinación con la presencia de aditivos ácidos (ácidos acético y trifluoroacético) en cantidades de gran exceso, incluso como disolventes, para dirigir la selectividad hacia la rotura del enlace (C-O) de la imida.

Teniendo en consideración lo anterior y todo lo discutido acerca del diseño de nanocatalizadores sólidos para procesos de hidrogenación de derivados de ácido carboxílico (punto 1.2.3) y los ejemplos relevantes acerca del control de la selectividad en la hidrogenación de enlaces tipo amida con este tipo de sistemas comentados en la sección 1.2.3.1 (centrando más específicamente nuestra atención con los sistemas [PtV/HAP] de Kaneda para hidrogenación (C-O) de amidas y [Ag/ γ -Al₂O₃] de Milstein para hidrogenólisis del enlace (C-N), y por analogía estructural con las amidas concepto también potencialmente aplicable a imidas, la **hipótesis de partida** en la que se basa este trabajo final de máster es acerca de cómo el diseño racional de nanomateriales sólidos constituidos principalmente por la presencia de nanopartículas de plata soportada (metal mucho más conocido para promover procesos de oxidación pero poco utilizado hasta ahora para catalizar hidrogenaciones selectivas de sustratos orgánicos polares, ver sección 1.3) sobre la superficie de una matriz sólida, con la presencia adicional o no, de un metal (M²) con características oxofílicas (V, Mo, Re y W) preferentemente en forma del correspondiente óxido [M²O_x], constituyendo parte de la propia nanopartícula en forma de nanoaleación con la plata, podría generar sistemas catalíticos que nos permitan un control total de la selectividad en la hidrogenación de ftalimidas.



Esquema 34.- Procesos de hidrogenación selectiva de ftalimidas. Control de la selectividad a partir del diseño racional del nanocatalizador sólido.

Por un lado, en el caso de los nanomateriales bimetálicos sintetizados, que tendrán como estructura general [AgM²O_x/soporte], la afinidad del metal oxofílico (M² = V, Mo, Re y W, que se encontrará en forma de óxido M²O_x) por interactuar como ácido tipo Lewis con el oxígeno del enlace (C=O) de la ftalimida hará más susceptible el ataque de éste por parte del anión hidruro proveniente de la disociación heterolítica del hidrógeno molecular promovida por la plata. A su vez, la presencia de este metal podría generar sistemas catalíticos potencialmente activos para llevar a cabo la hidrogenación de la imida cíclica con rotura selectiva del enlace (C-O), mediante la interacción del mismo

con el (O-H) del intermedio hemiaminal lo que debilitará el enlace (C-O), dando lugar a la formación de isoindolinonas. Por otro lado, en los materiales análogos diseñados sin la presencia del citado metal M^2 con propiedades oxofílicas (representados con la estructura general [Ag/soporte]), la ausencia del mismo podría conducir a que el material presente una menor actividad catalítica frente a la hidrogenación de imidas dado que el carbonilo no podrá interactuar en este caso con la especie de Lewis encargada para hacerlo más reactivo. Sin embargo, si se consiguen establecer las condiciones de reacción adecuadas, estos materiales monometálicos podrían conducir a selectividades de reacción totalmente opuestas (hidrogenólisis del enlace (C-N) de la ftalimida) ofreciendo rutas directas de síntesis de compuestos tipo amida-aldehído/alcohol y dioles.

En ambos tipos de sistemas catalíticos, el soporte sólido que se encargue de estabilizar las nanopartículas metálicas de plata, y del metal oxofílico M^2 cuando esté presente, jugará también un papel crucial en el mecanismo de reacción. Mientras que para la obtención selectiva de isoindolinonas mediante hidrogenación (C-O), se espera que los soportes con cierto carácter ácido aporten una mejora en la selectividad (ya que interactuarán con el enlace (O-H) del intermedio hemiaminal debilitando el enlace (C-O) y por tanto contribuirán a la rotura de dicho enlace), para la hidrogenación selectiva de la ftalimida mediante hidrogenólisis (C-N) al correspondiente derivado alcohol-amida, se espera que la presencia de matrices sólidas con cierto carácter básico puedan contribuir positivamente, dado que podrían promover la desprotonación del (O-H) del hemiaminal intermedio, inhibiendo en este caso, la rotura (C-O) de la ftalimida. Obviamente, en todos los casos será también factible que exista cierta afinidad por parte del sistema catalítico por hidrogenar la funcionalidad aromática lo que, si se consigue controlar de manera selectiva, podría aportarnos una tercera vía de transformación sobre el fragmento de la ftalimida de partida, generando en este caso hexahidroftalimidias.

Con todo lo dicho hasta aquí, los **objetivos propuestos** en este trabajo final de máster son los siguientes:

1. Diseño racional y, síntesis mediante el empleo de métodos convencionales de química en disolución (wet-chemistry), de materiales sólidos bimetálicos de estructura general [Ag M^2O_x /soporte] constituidos por nanopartículas y/o nanoclústeres bimetálicos en forma de nanoaleaciones de plata (encargada de la activación y disociación del hidrógeno molecular) y un metal oxofílico ($M^2 = V, Mo, W$ y Re) preferentemente en forma oxidada (M^2O_x), con afinidad por interactuar con el oxígeno del enlace (C=O) de la ftalimida para hacerla más susceptible frente al ataque del hidruro, estabilizados sobre matrices sólidas de carácter ligeramente ácido y con alta superficie.

2. Diseño racional y, síntesis mediante el empleo de métodos convencionales de química en disolución (wet-chemistry), de materiales sólidos monometálicos de estructura general [Ag/soporte] constituidos por nanopartículas y/o nanoclústeres de plata (encargada de la activación y disociación del hidrógeno molecular) estabilizados sobre matrices sólidas de carácter neutro o ligeramente básico y con alta superficie. En este caso, la ausencia del metal oxofílico y la naturaleza básica del soporte podrían aportar una influencia positiva para promover selectivamente la hidrogenólisis (C-N) de la imida, no obstante, también podría observarse una menor actividad catalítica en estos sistemas sólidos debido a que el carbonilo no podrá interactuar con una especie de Lewis en este caso.

3. Evaluación catalítica de los nanomateriales sólidos previamente sintetizados en los dos puntos anteriores ([AgM²O_x/soporte] y [Ag/soporte]), en la hidrogenación de imidas. Por un lado, para los materiales sólidos bimetálicos [AgM²O_x/soporte], factores clave como la influencia de la naturaleza del metal oxofílico empleado (M²), la relación molar entre la plata y el metal M² (V, Mo, W y Re) y el efecto de la mayor o menor acidez relativa del soporte en la selectividad final observada, entre algunos otros, serán sistemáticamente estudiados. Por otro lado, para el caso de los materiales sólidos monometálicos [Ag/soporte] sin contener el metal oxofílico M², el estudio sistemático de cómo afecta en la selectividad del proceso la variación gradual de la basicidad del soporte será llevado a cabo también de manera sistemática.

4. Encontrar correlaciones de estructura-reactividad entre los diferentes catalizadores sintetizados ([AgM²O_x/soporte] y [Ag/soporte]) mediante la caracterización físico-química preliminar de los materiales, tanto los que muestren destacada actividad catalítica en la hidrogenación de imidas como los que no, mediante las técnicas comúnmente empleadas en catálisis heterogénea para este tipo de materiales sólidos. Por un lado, se obtendrá el valor del contenido de carga metálica contenida en el material final mediante el empleo de la técnica de espectroscopia de absorción atómica en llama (ICP-AES). Por otro lado, las medidas del área superficial y del tamaño de poro del material se llevarán a cabo mediante el empleo de técnicas de adsorción física (adsorción de nitrógeno). Adicionalmente, se utilizará la técnica de análisis termogravimétrico (TGA) para la determinación de la composición del material y la técnica de difracción de rayos X para conocer los patrones de difracción del material. A su vez, se emplearán técnicas de análisis del microscopio electrónico de transmisión y barrido de campo oscuro de alto ángulo (HAADF-HRSTEM) para conocer el tamaño y morfología de los distintos centros metálicos de plata y del metal oxofílico en cada uno de los materiales obtenidos. Paralelamente, mediante el empleo de técnicas basadas en experimentos de reducción del catalizador con temperatura programada (TPR y TPD), se estudiará el grado de reducibilidad de los materiales que se considere oportuno.

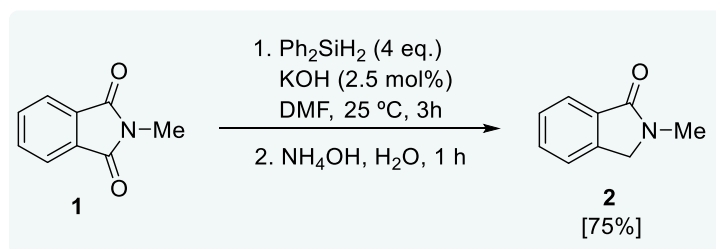
5. Desarrollo de la síntesis eficiente y sostenible de isoindolinonas (compuestos de alto valor añadido y de gran interés para la industria de química fina y farmacéutica) a partir de la hidrogenación (C-O) selectiva de sustratos fácilmente accesibles y estables químicamente como son las ftalimidas, mediante el empleo de sistemas sólidos [AgM²O_x/soporte]. Adicionalmente, si se consigue llevar a cabo de manera selectiva la hidrogenólisis (C-N) de la imida tipo test con los materiales que solo contienen plata como metal activo [Ag/soporte], las condiciones óptimas se extenderán a un mayor número de sustratos lo que podría conducir a la síntesis eficiente de derivados alcohol-amida a partir de la hidrogenación directa de ftalimidas, lo que aumentaría enormemente las aplicaciones sintéticas de los protocolos catalíticos estudiados en este trabajo.

III. Resultados y discusión

3.1. Síntesis tradicional de la *N*-metilisoindolinona (**2**)

Tal y como se ha contextualizado durante la parte anteriormente expuesta, el objetivo principal del proyecto consiste en el diseño racional y preparación de materiales nanoestructurados que permitan controlar la selectividad en la reacción de hidrogenación de ftalimidas. Más concretamente, en el presente trabajo de Fin de Máster nos hemos centrado principalmente en trabajar sobre la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) a *N*-metilisoindolinona (**2**), en presencia de catalizadores de tipo $[M^1M^2O_x/\text{soporte}]$, pero también se ha dado importancia a la formación de otros productos provenientes de una hidrogenólisis (C-N) del enlace imida obtenidos mayoritariamente en el caso de emplear sistemas de tipo $[M^1/\text{soporte}]$. Ambos tipos de materiales han sido diseñados teniendo en cuenta el mecanismo de reacción y, por tanto, los requerimientos físico-químicos de la superficie catalítica.

En este contexto, la primera tarea requerida fue poner a punto un sistema de análisis que permitiese cuantificar y controlar el avance de la reacción de estudio - según se detalla en la sección 5.4 de la Parte experimental-. Gracias a su comodidad y sencillez experimental, se optó por la cromatografía de gases (GC) con calibrado de patrón interno. No obstante, para obtener la recta de calibrado se tuvo que preparar en el laboratorio la *N*-metilisoindolinona (**2**), ya que no es comercial. Debido a la ausencia de metodologías catalíticas de hidrogenación, tanto homogéneas como heterogéneas, eficientes desde el punto de vista experimental y sostenible para obtener este tipo de derivados,^{14,15} se optó por un protocolo de reducción descrito por Xie et al. en 2016 utilizando Ph_2SiH_2 como agente reductor y KOH en cantidades catalíticas para catalizar la reacción de reducción de la imida cíclica - según se detalla en la sección 5.4 de la Parte experimental -.



Esquema 35.-Síntesis directa de la *N*-metilisoindolinona (**2**). Entre corchetes se indica el rendimiento del compuesto aislado.

Una vez observada una elevada conversión del sustrato de partida mediante cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción fue purificada para obtener un compuesto con elevada selectividad. No obstante, al llevar a cabo la reacción de manera análoga a los autores, aun y obtenerse el compuesto deseado con un rendimiento elevado del 75%, se generaron una gran cantidad de residuos de tipo silanol que tuvieron que ser extraídos y se requirieron unas condiciones experimentales anhidras para evitar cualquier destrucción del hidruro de silicio.

Mediante experimentos de ^1H RMN se comprobó que el producto aislado correspondía a la *N*-metilisoindolinona (**2**). En el espectro obtenido se observan cuatro tipos diferentes de protones que integran por nueve átomos de hidrógeno. Teniendo en cuenta la estructura de **2** estas señales pueden ser fácilmente asignadas (Figura 7).

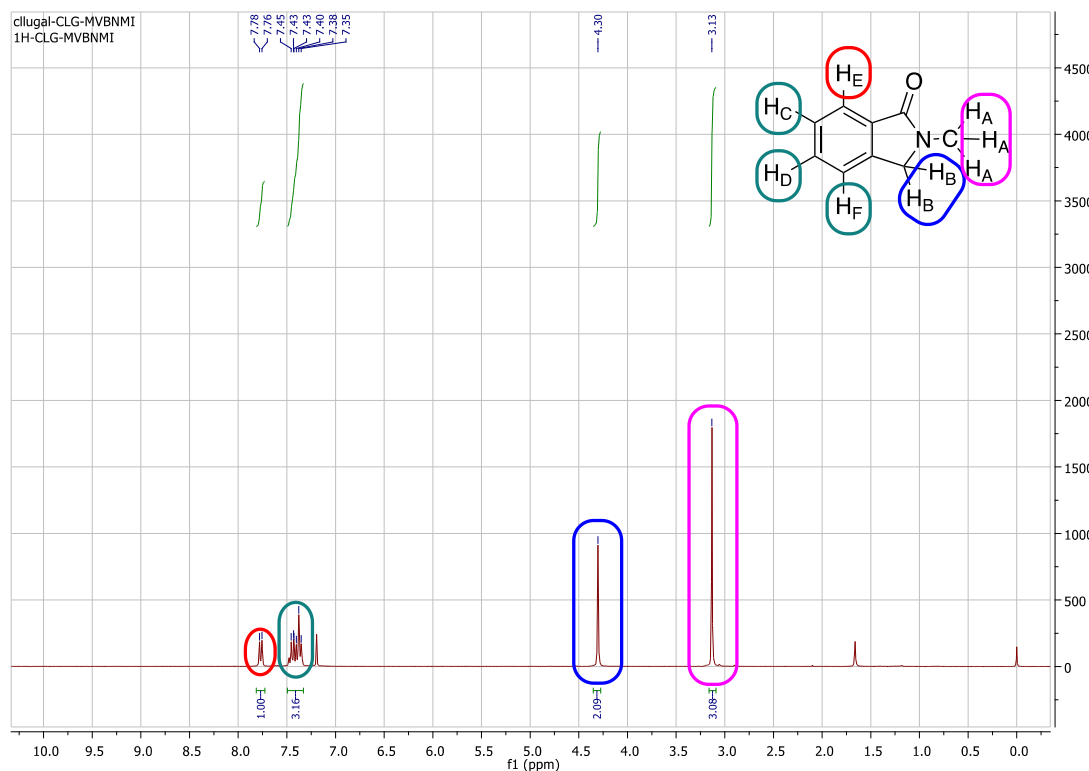


Figura 7.- Asignación de las señales principales del espectro de ^1H RMN del producto *N*-metilisoindolinona (**2**).

En primer lugar, los dos tipos de protones alifáticos diferentes H_A y H_B pueden ser trivialmente asignados debido a la integración de dichas señales. Además, cabe considerar que la señal correspondiente a ambos tipos de átomos de hidrógeno aparecen como singletes desapantallados en comparación a otros núcleos CH₃ y CH₂ por el efecto de un átomo electronegativo como el N. Por otro lado, en la zona de desplazamientos químicos (δ) correspondiente a las señales de los protones aromáticos, únicamente son diferenciados un d con una constante de acoplamiento orto (Figura 7, rojo, $J = 7.3$ Hz) y un multiplete que integra por tres átomos de hidrógeno (Figura 7, verde). Atendiendo a la estructura del producto final **2**, los dos átomos de hidrógeno H_C y H_D deberían de estar presentes en el espectro de ^1H RMN en forma de dos t (o td) diferentes. Por lo tanto, teniendo en cuenta las señales observadas experimentalmente, ambos deben ser incluidos entre los tres núcleos de ^1H del multiplete (Figura 7, verde). En este punto únicamente quedan por asignar H_E y H_F, los dos únicos átomos de hidrógeno que pueden desdoblarse en el espectro de ^1H RMN en forma de d (o dd). Sin embargo, el hecho de que el d claramente diferenciado sea aquella señal que se encuentra más desapantallada del espectro, parece poner de manifiesto el efecto desapantallante que ejerce sobre la posición orto un grupo electrón-atrayente como el grupo carbonilo.

Consecuentemente, H_E debe ser el núcleo desapantallado a 7.77 ppm en forma de d, y H_F encontrarse dentro del multiplete aromático. Cabe resaltar que por comodidad a la hora de englobar los diferentes átomos de hidrógeno del multiplete H_C, H_D y H_F se encuentran en la Figura 7 rodeados con el mismo color (verde), aun y tratándose de núcleos de hidrógeno químicamente diferenciados.

3.2. Síntesis y caracterización preliminar de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados

Tras optimizar el método analítico para poder cuantificar de manera eficaz la conversión de la *N*-metilftalimida (**1**) y la selectividad hacia la formación de la *N*-metilisoindolinona (**2**), el siguiente paso consistió en la síntesis de un grupo de catalizadores de tipo $[M^1(1)VO_x(1)/\text{soporte}]$ (Tabla 1, Entradas 1-8) y adicionalmente otros de estructura $[Ag/\gamma-Al_2O_3]$ (Tabla 1, Entradas 9 y 10) mediante una metodología de impregnación húmeda ligeramente modificada en referencia a la empleada por el grupo de Kaneda - según se detalla en la Tabla 5 de la sección 5.5 de la Parte experimental-. Para ello se han utilizado como precursores metálicos los correspondientes acetilacetonatos metálicos $[M^1(\text{acac})_x]$, donde $M^1 = Pd, Pt, Ru$ y Ag y $[VO(\text{acac})_2]$, $\text{acac} = \text{acetilacetonato}$ y como soportes sólidos se ha optado por seleccionar la hidroxiapatita (HAP) y la $\gamma-Al_2O_3$.

Tabla 1.- Catalizadores heterogéneos de estructura general $[M^1(1)VO_x(1)/\text{soporte}]$ y $[M^1/\text{soporte}]$ preparados en este trabajo Fin de Máster para estudiar la reacción de hidrogenación catalítica de la *N*-metilftalimida (**1**) y su contenido metálico teórico y experimental.

| Entrada | Catalizador ^a | (wt% $[M1/M2]$ teórico) ^b | (wt% $[M1/M2]$ medido) ^c |
|---------|---|---|--|
| 1 | Pt(1)VO _x (1)/HAP ^d | [7.1% Pt/1.9% V] | [5.2% Pt/1.7% V] |
| 2 | Pd(1)VO _x (1)/HAP ^d | [4.0% Pd/1.9% V] | [2.7% Pd/1.8% V] |
| 3 | Ru(1)VO _x (1)/HAP ^d | [3.8% Ru/1.9% V] | [2.7% Ru/1.9%V] |
| 4 | Ag(1)VO _x (1)/HAP ^d | [4.1%Ag/1.9% V] | [3.9% Ag/1.8% V] |
| 5 | Ag(1)VO _x (1)/ γ -Al ₂ O ₃ ^d | [4.1% Ag/1.9% V] | [4.6% Ag/1.7% V] |
| 6 | Ag(1)VO _x (1)/ γ -Al ₂ O ₃ ^e | [4.1% Ag/1.9% V] | [4.5% Ag/1.7% V] |
| 7 | Ag(1)VO _x (4)/ γ -Al ₂ O ₃ ^d | [3.8% Ag/7.3% V] | [4.4% Ag/6.2% V] |
| 8 | Ag(1)VO _x (4)/ γ -Al ₂ O ₃ ^e | [3.8% Ag/7.3% V] | [3.6% Ag/5.9% V] |
| 9 | Ag/ γ -Al ₂ O ₃ ^d | [4.1% Ag] | [3.7% Ag] |
| 10 | Ag/ γ -Al ₂ O ₃ ^e | [4.1% Ag] | [4.3% Ag] |

^a) Los números entre paréntesis para cada material indican los milimoles relativos de metal añadidos en la síntesis por cada gramo de soporte y se corresponden de la siguiente manera: (1 = 0.4 mmoles; 4 = 1.6 mmoles). Si no se muestra nada entre paréntesis se refiere entonces a una cantidad fijada de 0.4 mmoles de metal añadido por cada gramo de soporte. ^b) Valores teóricos teniendo en cuenta la descomposición completa de los precursores $[M(\text{acac})_x]$. ^c) Medidos mediante ICP-AES. ^d) Catalizadores calcinados en mufla a 300 °C. ^e) Catalizadores calcinados en mufla a 600 °C.

Como se observa en la Tabla 1, la metodología empleada resulta ser efectiva para la estabilización de metales de diferente naturaleza (Pt, Pd, Ru, Ag y V) sobre la superficie de la HAP y γ -Al₂O₃, dado que los resultados del contenido metálico medido mediante ICP-AES es comparable con el esperado teóricamente, considerando que ocurre una total descomposición de los ligandos (acac) bajo el tratamiento térmico al que son sometidos los materiales en su proceso de calcinación en mufla. En el caso del rutenio (Tabla 1, Entrada 3), la diferencia entre los resultados de ICP y los esperados teóricamente se atribuye al hecho de que parte de su contenido metálico se pierde en forma de compuestos volátiles (probablemente RuO₄) durante el proceso de calcinación. No obstante, este metal es comúnmente empleado en procesos de hidrogenación homogénea de derivados de ácido y por este motivo resulta también interesante incluirlo en nuestro estudio catalítico. Por otra parte, la deposición de plata sobre el soporte no se ve influenciada tanto por el aumento de la cantidad metálica de vanadio, como por la temperatura de calcinación (Tabla 1, Entradas 6-8). En principio, estos catalizadores se pueden considerar los más interesantes debido a que los porcentajes en peso de Ag en el catalizador son los más reproducibles al comparar los ICP-AES con lo calculado de manera teórica (Tabla 1, Entradas 6-10). A su vez, estos catalizadores son sensibles a la luz debido a la presencia de Ag(I) que es fotosensible por lo que hay que evitar dejarlos expuestos a la luz.

Por otro lado, las propiedades físico-químicas de los sólidos multimetálicos nanoestructurados que han sido sintetizados tienen una influencia directa en la actividad catalítica observada en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**). Por ello, conocer al detalle tales características del sistema resulta de gran importancia para poder comprender y comparar racionalmente su comportamiento catalítico observado. Desgraciadamente, debido a la situación de excepcionalidad sanitaria en la que nos hemos encontrado durante la realización del presente trabajo de Fin de Máster, únicamente se ha podido determinar el contenido de metal (Pd, Pt, Ru, Ag y V) depositados sobre las matrices sólidas (HAP y γ -Al₂O₃) (Tabla 1). Este parámetro es de vital importancia tanto para poder considerar el grado de robustez del método de síntesis de los materiales, como para poder llevar a cabo las reacciones de hidrogenación de la imida **1** en presencia de una cantidad determinada de metal real conocida y/o estudiar la influencia de la variación de parámetros relacionados con M¹ y M² de manera fiable y comparable.

No obstante, adicionalmente a lo anterior será requerido utilizar otras técnicas de caracterización de catalizadores heterogéneos que aumenten el grado de conocimiento del sistema catalítico y, por tanto, de la naturaleza de sus centros activos y su influencia en el mecanismo de reacción. Por un lado, la difracción de Rayos X permitirá estudiar la estructura y naturaleza de las fases cristalinas presentes, además de poder calcular el tamaño de las nanopartículas obtenidas mediante la aplicación de la ecuación de Scherrer. Adicionalmente, técnicas de microscopía electrónica de transmisión y de

barrido (TEM y SEM, respectivamente) serán también muy interesantes ya que aportarán una información morfológica y topológica muy valiosa de la muestra. Por ejemplo, en el caso de los catalizadores de $[M1(1)VO_x(1)/\text{soporte}]$ sintetizados será clave observar una distribución homogénea de ambos metales en la matriz sólida en forma de nanoaleación, ya que considerando la hipótesis de partida se requiere un efecto cooperativo entre ambos tipos de centros metálicos para llevar a cabo una hidrogenación altamente (C-O) selectiva de la *N*-metilftalimida (**1**). Tal es así, que Kaneda y colaboradores afirman que una de las claves a las que se atribuye la alta selectividad observada en la reducción (C-O) de amidas utilizando el sistema catalítico $[Pt(1)VO_x(1)/HAP]$ se debe al contacto directo que se establece entre las nanopartículas de Pt y las especies de vanadio en forma oxidada (VO_x) que rodean a este.

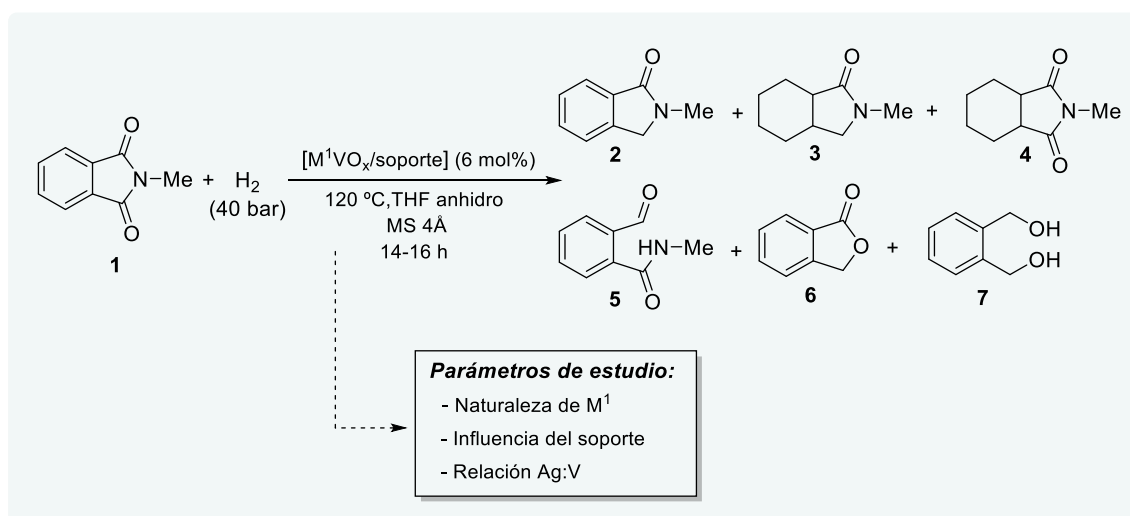
Por otro lado, es común que durante el diseño de materiales multimetálicos nanoestructurados utilizados en reacciones de hidrogenación selectiva de derivados de ácido carboxílico, el incremento de la electrofilia del enlace (C=O) es crucial para llevar a cabo procesos eficientes. En este contexto, durante un estudio de la reacción de hidrogenación vía ruptura (C-O) de amidas, mediante estudios *in situ* de espectroscopia de infrarrojo (IR) se ha demostrado que existe una relación lineal entre el grado de descenso de la banda de tensión del grupo carbonilo (C=O) y la eficiencia catalítica para un determinado sistema.^{47,70} Muy relacionado con lo anterior, se encuentra la desorción a temperatura programada de amoniaco (TPD, del inglés *Temperature-Programmed Desorption*), una técnica ampliamente utilizada para medir tanto la cantidad como la naturaleza de los centros ácidos superficiales de un material.⁷¹ Por lo tanto, resulta totalmente necesario realizar en un futuro tanto estudios de IR *in situ* para cuantificar el grado de activación del sistema catalítico sobre el enlace (C=O) de las imidas, como el de TPD para relacionar la acidez superficial del material sólido con las propiedades catalíticas observadas.

Otras técnicas interesantes pueden ser: el análisis de reducción mediante temperatura programada (TPR, del inglés *Temperature-Programmed Reduction*) que nos permitirá conocer la temperatura a la cual se reducen los distintos centros metálicos presentes; las isotermas de adsorción de nitrógeno que permiten, mediante ajustes matemáticos a través del método de Brunauer-Emmett-Teller (BET), el cálculo del área superficial del sólido preparado que estará en contacto con las especies reactivas y, la quimisorción de gases como el CO se emplea para evaluar cuantitativamente el grado de dispersión de los metales. Finalmente, la espectroscopía de absorción de Rayos X (XAS, del inglés *X-ray Absorption Spectroscopy*), una técnica ampliamente utilizada para determinar la estructura, geometría y/o electrónica local de un material, donde el borde de absorción en el espectro XANES característico de cada especie nos puede ofrecer información acerca del estado de oxidación de los metales. Sin embargo, el principal inconveniente de esta técnica es que precisa del uso de equipamiento altamente especializado como es un sincrotrón, lo que la convierte en algo más inaccesible.

Adicionalmente, una técnica más accesible para poder determinar el estado de oxidación de los metales (de hecho en el instituto disponemos de equipamiento para ello) es la espectroscopía fotoelectrónica de Rayos-X (XPS, del inglés *X-ray Photoelectron Spectroscopy*).

3.3. Actividad catalítica de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**)

Una vez puesto a punto el método analítico y haber llevado a cabo la preparación racional de los materiales sólidos objetivo, se pasó a evaluar su actividad catalítica en la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**). De aquí en adelante, trataremos de relacionar las características físico-químicas de los catalizadores previamente sintetizados con la distribución de los productos de reacción observados, manteniendo siempre el objetivo principal del trabajo dirigido al desarrollo de una metodología general para la hidrogenación (C-O) de ftalimidias a las correspondientes isoindolinonas. De esta manera, se analizará la influencia de diversas variables del sistema catalítico $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ de manera secuencial, para poder estudiar su efecto en la actividad/selectividad catalítica y tratar de optimizar al máximo el sistema hacia la formación de la *N*-metilisoindolinona (**2**).



Esquema 36.- Estudio de la influencia de distintos parámetros del sistema catalítico en la hidrogenación de la *N*-metilisoindolinona (**2**).

3.3.1. Influencia de la naturaleza del metal M¹

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos tras llevar a cabo la evaluación catalítica de distintos materiales [M¹(1)VO_x(1)/HAP], donde M¹ = Pt, Pd, Ru y Ag] en la hidrogenación de la imida **1** a 120 °C y 40 bares de H₂, utilizando THF anhidro como disolvente y tamiz molecular de 4 Å (MS, del inglés *Molecular Sieves*). Como se desprende de los resultados obtenidos, la naturaleza del metal M¹ encargado de activar el H₂ presenta una fuerte influencia en la actividad catalítica del material. Materiales del tipo [M¹(1)VO_x(1)/HAP] donde (M¹ = Pt, Pd y Ru), muestran una elevada actividad en las condiciones de reacción (conversión total) pero a su vez una gran afinidad también por la reducción del anillo aromático de la *N*-metilftalimida (**1**) (Tabla 2, Entradas 1-3). Cuando [M¹ = Pt] (Tabla 2, Entrada 1) se obtiene como producto mayoritario la lactama alifática **3**, que viene de la reducción concomitante del anillo aromático y de uno de los grupos carbonilo. A su vez, también se observan ciertas cantidades de la hexahidroftalimida **4**. Tales resultados, pueden darnos una idea de que el sistema catalítico [Pt(1)VO_x(1)/HAP] presenta una mayor afinidad por reducir el anillo aromático de la *N*-metilftalimida (**1**) frente a la propia reducción del enlace (C-O). Sin embargo, estas observaciones difieren bastante con lo reportado por el profesor Kaneda en 2017,⁴⁷ donde emplean el mismo sistema catalítico para la hidrogenación selectiva (C-O) de amidas a aminas en presencia de anillos aromáticos (ver el apartado 1.2.3.1). En cambio, al emplear como catalizador el material análogo de paladio el producto mayoritario observado es la hexahidroftalimida **4** (Tabla 2, Entrada 2). La ausencia de aditivo ácido en este caso, apoya los resultados obtenidos por el grupo de McCrindle en 1977,²² donde se muestra que el sistema [Pd/C] precisa de la adición de ácido acético como disolvente para dirigir la selectividad hacia la hidrogenación del grupo carbonilo preservando en ese caso la naturaleza del anillo aromático (ver sección 1.2.2).

Tabla 2.- Estudio de la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) en presencia de catalizadores de tipo [M1(1)VO_x(1)/HAP].

| Entrada ^a | Catalizador ^b | Conv. (%) ^c | Producto mayoritario ^d | Producto minoritario ^d |
|----------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1^e | Pt(1)VO _x (1)/HAP | 100 | 3 | 4 |
| 2^e | Pd(1)VO _x (1)/HAP | 100 | 4 | 3 |
| 3 | Ru(1)VO _x (1)/HAP | 100 | 4 | - |
| 4 | Ag(1)VO _x (1)/HAP | 0 | - | - |

^a) Condiciones de reacción: 0.125 mmoles de **1**, 0.0075 mmoles de M¹ y 1 mL de disolvente a 120 °C y 40 bares de H₂ con una agitación de 500 rpm. ^b) Los números entre paréntesis para cada material indican los milimoles relativos de metal añadidos en la síntesis por cada gramo de soporte y se corresponden de la siguiente manera: (1 = 0.4 mmoles). ^c) Calculado mediante GC, utilizando dodecano como patrón interno. ^d) Detectados mediante GC y GC-MS. ^e) Reacción hecha por duplicado y poco reproducible.

Por otro lado, al hacer reaccionar la imida **1** bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del catalizador [Ru(1)VO_x(1)/HAP] se obtuvieron excelentes selectividades al producto de hidrogenación exclusiva del anillo aromático **4** (Tabla 2, Entrada 3). El resultado obtenido se puede comparar con el obtenido mediante el empleo del sistema catalítico reportado por el prof. Beller en 2016,³⁶ basado en el uso del nanomaterial heterogéneo [Ru@NDCs-800] (sección 1.2.2.). Dicho sistema promueve la hidrogenación selectiva del anillo bencénico de *NH*-ftalimida con buenos resultados y bajo condiciones suaves de reacción. No obstante, un aspecto positivo en nuestro caso, radica en la capacidad que el sistema catalítico [Ru(1)VO_x(1)/HAP] presenta para hidrogenar el anillo aromático de un derivado de ftalimida *N*-sustituido como es la *N*-metilftalimida (**1**). A su vez, a diferencia de los sistemas homogéneos de rutenio que promueven selectivamente la transformación hidrogenativa de enlaces tipo amida en imidas, aquí se observa que el rutenio en forma de sistema heterogéneo resulta totalmente selectivo hacia la hidrogenación del anillo aromático en estos derivados.

Finalmente, el material [Ag(1)VO_x(1)/HAP] constituido por agregados bimetalicos de (Ag/V) estabilizados sobre un soporte químicamente inerte como la HAP no mostró actividad alguna en la reacción de hidrogenación de la imida **1** (Tabla 2, Entrada 4). Este hecho concuerda en cierto modo con lo que hemos comentado antes en la introducción acerca de que el uso de nanocatalizadores de plata es mucho más común en procesos de oxidación. Sin embargo, teniendo en cuenta que el principal objetivo de este trabajo Fin de Máster se centra en tratar de optimizar el proceso de hidrogenación de ftalimidias hacia la obtención de isoindolinonas, no resulta a priori aconsejable considerar metales

tales como (Pt, Pd, Ru) dada su clara tendencia a promover la hidrogenación del anillo aromático de la ftalimida (ver Tabla 2). Por todo ello, resulta bastante interesante tratar de diseñar y desarrollar un catalizador eficiente constituido por plata como metal M^1 , ya que en un principio, sería factible una mayor tolerabilidad de los anillos aromáticos presentes por parte de este metal.

Desde este enfoque, cabe destacar que durante la investigación realizada por el Prof. Milstein para la hidrogenólisis (C-N) de amidas,⁵³ se observó que mientras que el catalizador de $[Ag/\gamma-Al_2O_3]$ se comportaba de manera totalmente selectiva a la ruptura del enlace (C-N) para dar como productos aminas y alcoholes, sus análogos de Ru y Pd mostraban una tendencia semejante a la observada con nuestros sistemas catalíticos de $[Pd(1)VO_x(1)/HAP]$ y $[Ru(1)VO_x(1)/HAP]$ mencionados anteriormente. Este hecho sugiere que la plata en sí misma no muestra la actividad necesaria para promover la hidrogenación de derivados de ácido carboxílico, y que precisa por tanto, de un soporte cuya naturaleza química y electrónica aporte un efecto positivo en la actividad de las especies de plata estabilizadas sobre él. En este sentido, esto puede generar cierto interés en focalizar nuestros esfuerzos hacia el diseño nuevos sistemas catalíticos basados en plata depositada sobre soportes con características concretas que resulten sistemas eficientes para este tipo de procesos hidrogenativos. Para concluir, cabe destacar que durante el estudio preliminar con los sistemas $[M^1(1)VO_x(1)/HAP]$ presentado anteriormente, aunque se vio una elevada tendencia hacia la hidrogenación del anillo de benceno en los catalizadores donde $M^1 = Pt, Pd$ y Ru , en ningún momento se observó ningún producto procedente de la hidrogenólisis (C-N) del grupo imida. Por lo tanto, considerando lo establecido por Kaneda y colaboradores en su contribución⁴⁷ de 2017, la existencia de un efecto cooperativo entre el metal M^1 (encargado de activar/disociar el hidrógeno molecular) y las especies oxofílicas VO_x con carácter ácido de Lewis (encargadas de activar la funcionalidad $C=O$ de la amida frente a su hidrogenación), nos hace pensar que los átomos de vanadio presentes en nuestro material pueden jugar también un papel clave en la actividad y selectividad del proceso final.

3.3.2 Influencia del soporte

Una vez vista la elevada afinidad que presentan los metales nobles empleados en este trabajo (Pt, Pd y Ru) por reducir los anillos aromáticos presentes, y también considerando la posibilidad de extender el concepto de catálisis cooperativa bimetálica entre nanopartículas de M^1 y VO_x a la hidrogenación (C-O) de imidas, decidimos ir un paso más allá en el diseño de materiales catalíticos que muestren alta selectividad para promover la hidrogenación de ftalimidias mediante ruptura (C-O) a la vez que eviten la hidrogenación concomitante de la estructura aromática (uno de los objetivos principales del presente trabajo Fin de Máster). Para este fin, nuestra idea es relacionar la aparente

tendencia de la combinación $[M^1-VO_x]$ para promover la ruptura (C-O) junto con los resultados presentados por el grupo de Milstein respecto a la hidrogenación (C-N) de amidas conteniendo grupos aromáticos con el sistema $[Ag/\gamma-Al_2O_3]$, usando *t*-BuOK como aditivo básico.⁵³ De esta manera, nos propusimos preparar sistemas de tipo $[AgV/\gamma-Al_2O_3]$ análogos, donde con la presencia de un soporte con marcadas propiedades ácido-base como la alúmina, se pretende añadir una nueva funcionalidad al sistema catalítico para incrementar así la electrofilia del enlace (C=O) de **1** a través de su interacción con las especies ácido de Lewis de aluminio en superficie.

Aplicando tales conceptos, no solo esperamos obtener un sistema catalítico tolerante de estructuras aromáticas y que sea selectivo hacia mecanismos de hidrogenación (C-O) de derivados de ácido carboxílico, sino que además haríamos uso de plata como metal encargado de la hidrogenación de una funcionalidad imida, algo no reportado hasta la fecha. Una vez preparados tales sistemas multifuncionales de fórmula tipo $[Ag(1)VO_x(1)/\gamma-Al_2O_3]$, se llevó a cabo la evaluación catalítica de los mismos en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) bajo condiciones idénticas a las detalladas anteriormente para los catalizadores de tipo $[M^1(1)VO_x(1)/HAP]$ (Tabla 3).

Tabla 3.- Estudio de la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) en presencia de catalizadores de tipo $[Ag(1)VO_x(1)/\gamma-Al_2O_3]$.

CN1C(=O)c2ccccc2C1=O + H₂ (40 bar) $\xrightarrow[120\text{ }^\circ\text{C, THF anhidro, MS 4\text{ \AA}, 14-16\text{ h}]{[cat] (6\text{ mol}\%)}$ CN1C(=O)c2ccccc2C1 + CN1C(=O)c2ccccc2C1=O

1
2
5

| Entrada ^a | Catalizador ^b | Conv. (%) ^c | Rdto. 2 (%) ^c | Select. 2 (%) |
|----------------------|--|------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 1 | Ag(1)VO _x (1)/HAP | 0 | - | - |
| 2^d | Ag(1)VO _x (1)/ γ -Al ₂ O ₃ | 4 | 2 | 50 |
| 3^e | Ag(1)VO _x (1)/ γ -Al ₂ O ₃ | 20 | 8 | 40 |

^a) Condiciones de reacción: 0.125 mmoles de **1**, 0.0075 mmoles de Ag y 1 mL de disolvente a 120 °C y 40 bares de H₂ con una agitación de 500 rpm. ^b) Los números entre paréntesis para cada material indican los milimoles relativos de metal añadidos en la síntesis por cada gramo de soporte y se corresponden de la siguiente manera: (1 = 0.4 mmoles). ^c) Calculado mediante GC, utilizando dodecano como patrón interno. ^d) Calcinado a 300 °C. ^e) Calcinado a 600 °C.

Como se comentó anteriormente, el catalizador bimetalico de $[Ag(1)VO_x(1)/HAP]$ soportado sobre una matriz inerte como la HAP mostró ser inactivo para la hidrogenación de **1** (Tabla 3, Entrada 1). Sin embargo, al utilizar γ -Al₂O₃ (de naturaleza anfótera debido a la presencia de centros ácidos y básicos en superficie) como soporte estabilizante de los agregados bimetalicos de Ag/V, se observó un ligero cambio en la actividad del sistema generando pequeños rendimientos del producto isoindolinona **2**

(Tabla 3, Entrada 2). De esta manera, pudimos confirmar nuestra hipótesis de partida acerca de que la presencia de este nuevo soporte aumentaría el carácter electrófilo del grupo carbonilo, aportando así, una ligeramente mayor actividad al material. Adicionalmente, con el fin de estudiar la influencia de la temperatura de calcinación empleada en la síntesis sobre la actividad catalítica decidimos preparar el material [Ag(1)VO_x(1)/γ-Al₂O₃] a dos temperaturas de calcinación diferentes (300 y 600 °C, Tabla 3, Entradas 2 y 3, respectivamente). Como se puede observar, el catalizador tratado térmicamente a una mayor temperatura (600 °C) mostró una mejora sustancial de la actividad catalítica llegando a un 20% de conversión de **1** y un 8% de rendimiento de **2** (Tabla 3, Entrada 3).

Teniendo en cuenta cómo pueden influenciar los tratamientos térmicos a los que son expuestos los materiales sobre sus propiedades físico-químicas, y continuando con esta línea de investigación en un futuro próximo, resultará aconsejable estudiar con mayor profundidad los posibles cambios físico-químicos ocurridos en la superficie del catalizador. Con esta finalidad, el empleo de técnicas de microscopía electrónica [TEM/SEM] para conocer en detalle la morfología y tamaño de las partículas, así como el estudio de las propiedades ácido-base de los catalizadores mediante el uso de la técnica de TPD (que determina la acidez superficial del soporte y ayuda a establecer una relación con su actividad catalítica) pueden resultar altamente necesarias.

Por otro lado, aunque durante toda nuestra discusión previa se ha hecho hincapié en la relevancia que tiene la relación sinérgica entre M¹ y las especies de vanadio en su forma VO_x para conseguir transformaciones hidrogenativas de derivados de ácido carboxílico altamente selectivas a la ruptura (C-O), curiosamente, en presencia del material [Ag(1)VO_x(1)/γ-Al₂O₃] se originó una mezcla de productos de hidrogenación (C-O y C-N) de la *N*-metilftalimida (**1**), tal y como se desprende de las selectividades calculadas en la Tabla 3. Por lo tanto, según los resultados iniciales, este sistema catalítico parece no mostrar una clara selectividad hacia la ruptura (C-O vs C-N) de la hidroxilactama intermedia. Consecuentemente, mediante GC-MS se detectó la presencia de un producto que coincide tanto en su relación M/Z como en alguna de sus fragmentaciones con el compuesto **5**. Sin embargo, dado que en este tipo de transformaciones no es nada común mantener el grupo aldehído intacto (muy susceptible de ser hidrogenado), el supuesto compuesto **5** debe ser sintetizado mediante alguna metodología tradicional descrita, para así poder confirmar si se trata o no del producto de hidrogenación (C-N) observado.⁷²

En base a lo observado aquí, y dado que especialmente los centros activos de plata presentan destacada actividad en procesos de oxidación, podemos considerar que las nanopartículas de plata requieren de la existencia de propiedades físico-químicas adicionales, provenientes del soporte (γ-Al₂O₃), para poder actuar de manera conjunta

con la capacidad oxofílica del segundo metal que forma parte del material heterogéneo. Finalmente cabe destacar que en ninguna de las reacciones expuestas en este apartado se detectaron trazas de productos resultantes de la hidrogenación de los anillos bencénicos, soportando la hipótesis de la importancia de incorporar la plata como metal hidrogenante para tolerar la presencia de anillos aromáticos, en detrimento de otros metales mucho más tóxicos y caros tales como Pt, Pd y Ru.

3.3.3. Estudio de la influencia de la relación molar (Ag:V)

Con la posibilidad fehaciente de obtener materiales de tipo $[\text{Ag}(1)\text{VO}_x(1)/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ potencialmente activos para la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) y que puedan ofrecer una total tolerancia a la presencia de anillos aromáticos, decidimos focalizar nuestros esfuerzos en tratar de conseguir uno de los principales objetivos de este trabajo Fin de Máster: desarrollar un protocolo selectivo para la hidrogenación (C=O) de la *N*-metilftalimida (**1**). Para ello, se decidió mantener el diseño del catalizador $[\text{AgVO}_x/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$, donde se puede afirmar que parte de la actividad del catalizador es atribuible al soporte y que las especies de vanadio oxidadas (VO_x) y dispersadas en la superficie del material son determinantes para favorecer la ruptura del enlace (C=O) en ftalimidas.

De esta manera, decidimos preparar sistemas de tipo $[\text{AgVO}_x/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ en los que modificaríamos la relación molar (Ag:V), para así poder estudiar la influencia de este parámetro en la actividad y principalmente en la selectividad del proceso. Además, como se ha podido comprobar en ejemplos de sistemas bimetálicos heterogéneos reportados en la bibliografía, en este tipo de materiales sólidos multimetálicos la relación molar ($\text{M}^1:\text{M}^2$) resulta clave para llevar a cabo eficientemente las reacciones de hidrogenación de derivados de ácido. Por ejemplo, en los sistemas $[\text{RuSnB}/\text{Al}_2\text{O}_3]$ ³⁸ y $[\text{Ru-MoO}_x/\text{ZrO}_2]$ ⁴², que son activos para la hidrogenación de ésteres, el contenido relativo de Sn y Mo respectivamente resulta crucial dado que existe una correlación directa entre la selectividad a los distintos productos de reacción observados y las cantidades empleadas de dicho metal. Con todo ello, en este apartado pasaremos ahora a presentar la influencia que tiene en nuestro sistema la modificación de la relación molar (Ag:V) con respecto a la eficiencia catalítica del material final.

Tabla 4.- Estudio de la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) en presencia de catalizadores de tipo [Ag(1)VO_x(1)/γ-Al₂O₃].

| Entrada ^a | Catalizador ^b | Conv. (%) ^c | Rdto. 2 (%) ^c | Select. 2 (%) |
|----------------------|---|------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1 | Ag(1)VO _x (1)/γ-Al ₂ O ₃ | 20 | 8 | 40 |
| 2^d | Ag(1)VO _x (4)/γ-Al ₂ O ₃ | 23 | 22 | 97 ^e |
| 3 | Ag/γ-Al ₂ O ₃ | 30 | 2 | 7 |

^a) Todos los catalizadores han sido calcinados a 600 °C. Condiciones de reacción: 0.125 mmoles de **1**, 0.0075 mmoles de Ag y 1 mL de disolvente a 120 °C y 40 bares de H₂ con una agitación de 500 rpm. ^b) Los números entre paréntesis para cada material indican los milimoles relativos de metal añadidos en la síntesis por cada gramo de soporte y se corresponden de la siguiente manera: (1 = 0.4 mmoles; 4 = 1.6 mmoles). Si no se muestra nada entre paréntesis se refiere entonces a una cantidad fijada de 0.4 mmoles de metal añadido por cada gramo de soporte. ^c) Calculado mediante GC, utilizando dodecano como patrón interno. ^d) Se han agrupado cinco reacciones reproducibles. ^e) No se observan otros productos detectables mediante GC.

Para este fin, se prepararon los correspondientes materiales [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃] y [Ag/γ-Al₂O₃], que nos permitirán estudiar el efecto catalítico resultante de aumentar hasta cuatro veces la cantidad en peso de vanadio y a su vez estudiar que efecto tiene la ausencia total del mismo en la actividad catalítica. En la Tabla 4, se puede observar como comparado con el resultado previamente obtenido para el sistema [Ag(1)VO_x(1)/γ-Al₂O₃] (Tabla 4, Entrada 1), el empleo del sistema [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃], el cual contiene un cantidad cuatro veces mayor de vanadio con respecto a la de plata, en concreto, genera una conversión de imida **1** parecida pero en este caso además la selectividad hacia el producto **2**, procedente de la hidrogenación con rotura (C-O), aumenta hasta niveles prácticamente cuantitativos (Tabla 4, Entrada 2). Con este resultado tan prometedor, se muestra claramente como la relación (Ag:V) es un factor determinante a la hora de dirigir la selectividad hacia una rotura (C-O) o (C-N) en la hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**). Interesantemente, en presencia del catalizador [Ag/γ-Al₂O₃] se aprecia un ligero incremento en la conversión (7-10%), pero la selectividad se invierte totalmente hacia dos productos cuyos [M/Z] coinciden con los compuestos **5** y **6**, resultantes de un mecanismo de hidrogenólisis de enlace (C-N), ver en la Tabla 4, Entrada 3.

Estos resultados, que muestran claramente como un mayor exceso de la cantidad relativa de vanadio respecto a la de plata influye completamente en la selectividad de la reacción, permite afirmar que la capacidad oxofílica de las especies de vanadio depositadas homogéneamente sobre la superficie del soporte juega un factor clave en

el control de la selectividad en la hidrogenación de la imida **1** hacia la obtención de *N*-metilisoindolinona (**2**). Por otro lado, también resulta factible afirmar que las propiedades ácido-base del soporte (alúmina) podrían ser responsables de parte de la actividad del catalizador, dado que la misma combinación bimetálica (Ag/V) estabilizada sobre un soporte químicamente inerte como la HAP no genera ninguna actividad catalítica bajo nuestras condiciones de reacción. Adicionalmente, cabe destacar que en lo que a la conversión de **1** se refiere, los sistemas [Ag(1)VO_x(1)/γ-Al₂O₃] y [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃] generan resultados similares lo que indica que un exceso en la cantidad relativa de vanadio no afecta a la actividad catalítica (Tabla 4, Entradas 1 y 2). Por otro lado, la ligeramente superior actividad exhibida por el material [Ag/γ-Al₂O₃] (Tabla 4, Entrada 3), podría ser atribuida al hecho de que el soporte en este caso pueda presentar un mayor número de centros activos accesibles debido a la ausencia de las especies oxofílicas de vanadio.

3.4 Hipótesis del ciclo catalítico.

Para finalizar el apartado de resultados y discusión, se propone un ciclo catalítico que trata de ilustrar los efectos que tienen cada uno de los componentes claves del sistema catalítico [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃] tanto en la actividad como en la selectividad observada para la reacción de hidrogenación mediante ruptura (C-O) de la *N*-metilftalimida (**1**). Aquí es relevante destacar, que debido a la crisis sanitaria de la COVID-19, no se han podido realizar experimentos básicos y fundamentales para poder confirmar experimentalmente nuestra propuesta. Sin embargo, en un futuro próximo se llevarán a cabo todos los experimentos necesarios acerca del estudio de las características físico-químicas del catalizador [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃] y a su vez la realización de experimentos control que nos sirvan para confirmar si el mecanismo propuesto es correcto. Adicionalmente, la realización de estudios cinéticos permitirá determinar posibles especies intermedias clave, etapas limitantes, ordenes de reacción y la constante de velocidad del proceso y el valor de la energía de activación aparente. Finalmente, reacciones test donde se manifieste claramente la función de las distintas especies catalíticas por separado resultará también muy interesante. Por ejemplo, la preparación del sistema [VO_x(4)/γ-Al₂O₃] permitirá conocer la función exclusiva de las especies de plata y, llevar a cabo la reacción en una mezcla física de [Ag/γ-Al₂O₃] y [VO_x(4)/γ-Al₂O₃] podría mostrar el requerimiento del contacto íntimo de las especies de plata y de vanadio en su estado oxidado.

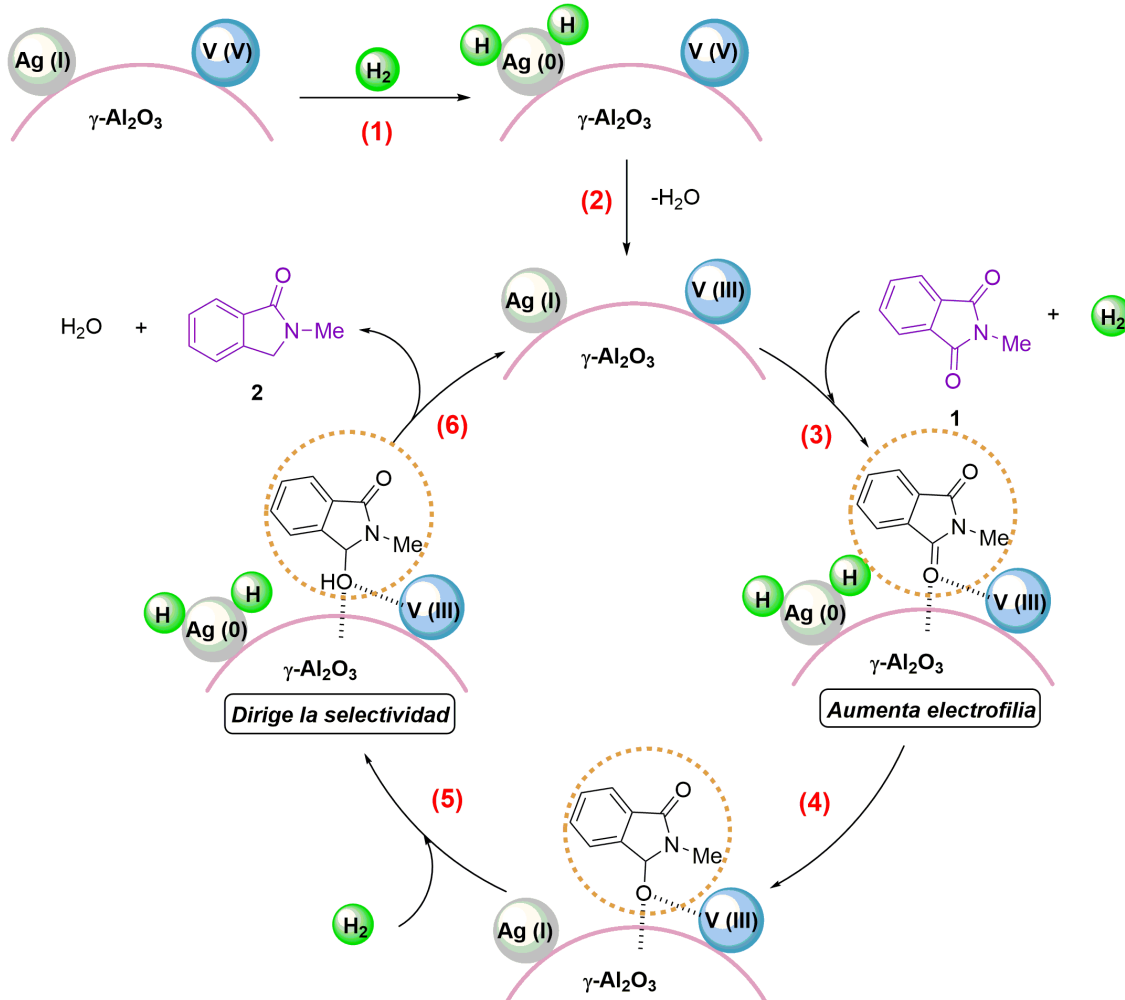
Con todo esto, basándonos en los trabajos anteriores de los profesores Kaneda y Milstein para la hidrogenación de amidas mediante el uso de los sistemas [PtVO_x/HAP]⁴⁷ y [Ag/γ-Al₂O₃],⁵³ respectivamente, y teniendo en cuenta tanto la analogía química y preparativa del catalizador [Ag(1)VO_x(4)/γ-Al₂O₃] como los resultados experimentales obtenidos en este trabajo, podemos tratar de proponer el posible funcionamiento del

catalizador $[\text{Ag}(1)\text{VO}_x(4)/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ bajo las condiciones de reacción estudiadas. En primer lugar, consideraremos los estados de oxidación de las especies catalíticas (Ag y V) y tendremos en cuenta la variación que pueda existir en los mismos tanto al inicio como después de la reacción. El grupo del profesor Kaneda,⁴⁷ en su trabajo de hidrogenación (C-O) de amidas, estudia el estado de oxidación de las especies de vanadio en el catalizador $[\text{PtVO}_x/\text{HAP}]$ mediante la absorción de Rayos X cerca del borde (XANES), antes y después de someterlo a las condiciones de reacción empleadas. Aquí observan como el estado del material $[\text{PtVO}_x/\text{HAP}]$ antes de reacción, presenta un borde de absorción en el espectro XANES similar al V_2O_5 sugiriendo que este se encuentra en forma de (V^{5+}) . Una vez sometido a condiciones reductoras, el borde de absorción se desplaza hacia menores energías, similares a las de la especie $[\text{V}(\text{acac})_3]$. Esto sirve a los autores para afirmar que está teniendo lugar la formación *in situ* de especies de (V^{3+}) . Por su parte, las investigaciones desarrolladas por el grupo de Milstein mostraron que, tras reacción, el material $[\text{Ag}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$ contiene especies metálicas de (Ag^0) mientras que al inicio existían especies (Ag^+) .

A su vez, el correcto conocimiento de las propiedades químicas del soporte durante el diseño de materiales catalíticos multifuncionales, ha sido determinante para desarrollar procesos eficaces teniendo en cuenta los requerimientos de las transformaciones químicas que se quieren promover. Este concepto se ha demostrado en nuestra investigación mediante la observación de que la combinación (Ag/V) estabilizada sobre HAP no muestra ningún tipo de actividad en la reacción, mientras que en cambio, la presencia de alúmina como soporte genera un material activo en la hidrogenación de **1**. Cabe destacar aquí, que aunque la alúmina no tiene en principio una influencia directa en la selectividad, la cual se atribuye a la capacidad oxofílica de las especies de vanadio (VO_x), dicho soporte si puede estar jugando un papel fundamental en la activación electrofílica del enlace (C=O) de la imida para así favorecer la primera etapa de hidrogenación al correspondiente intermedio de tipo hemiaminal cíclico. Considerado que la formación de este intermedio hemiaminal pueda ser la etapa lenta del proceso global, esta participación directa del soporte en dicha etapa explicaría tales suposiciones iniciales. En este sentido, las investigaciones desarrolladas por el grupo del Prof. Beller en 2017, donde se muestra a través de estudios cinéticos que la etapa limitante de este proceso es la formación del hemiaminal sirven para refundar esta aproximación.^{19a}

En base a todo lo mencionado en este punto, en el Esquema 36 se presenta un posible ciclo mecanístico para la reacción de hidrogenación (C-O) de la *N*-metilftalimida (**1**). En primer lugar, la plata es la responsable de la disociación de la molécula de hidrógeno (Esquema 36, 1). A su vez, los centros reducidos de Ag^0 generados son los causantes de la reducción de las especies de vanadio ($\text{V}^{5+} \rightarrow \text{V}^{3+}$), generándose *in situ* especies V^{3+} (Esquema 36, 2). Posteriormente, se propone que las especies ácidas de Lewis de la superficie del soporte $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, interaccionan con uno de los grupos carbonilo de la *N*-

metilftalimida (**1**) aumentando así el carácter electrófilo de dicho grupo (Esquema 36, 3). Este paso propuesto, demuestra claramente porqué el soporte se considera en parte responsable de la actividad catalítica del material. A su vez, los sitios insaturados de las especies de vanadio(III) generadas en la reducción con Ag^0 , interaccionan con el intermedio hemiaminal formado, siendo los responsables de dirigir la selectividad en la ruptura del enlace C-O (Esquema 36, 3-4). Finalmente, las especies de plata adyacentes hidrogenan el enlace activado por las especies oxofílicas de V^{3+} (Esquema 36, 5), obteniéndose la *N*-metilisoindolinona (**2**) como producto mayoritario de la reacción (Esquema 36, 6). El ciclo mecanístico propuesto aquí muestra claramente que la acción cooperativa entre los centros de Ag^0 y Ag^+ , las especies oxidadas/reducidas de vanadio y el soporte juegan un papel clave en la hidrogenación selectiva de la imida a la correspondiente isoindolinona de interés.

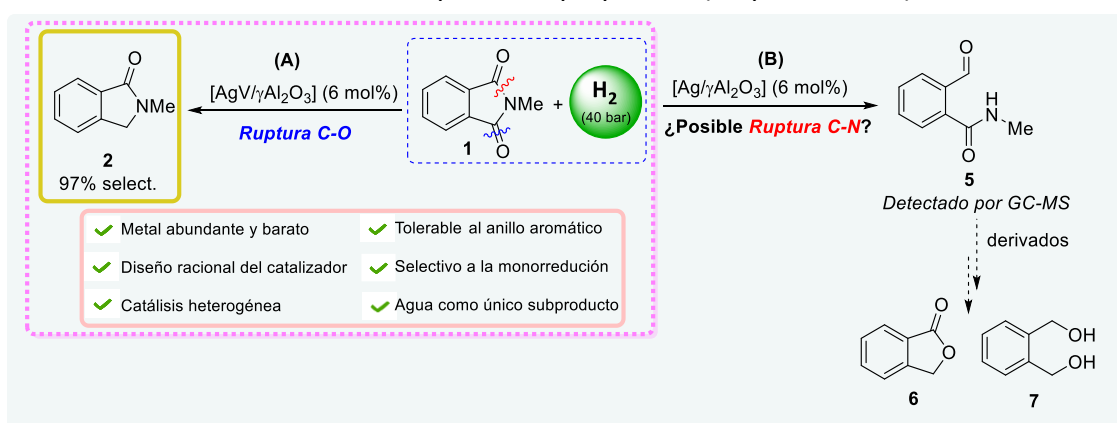


Esquema 37.-Mecanismo propuesto para la hidrogenación selectiva con rotura (C-O) de *N*-metilftalimida (**1**) mediante el empleo del sistema catalítico $[\text{Ag(1)VO}_x(4)/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3]$.

IV. Conclusiones y perspectivas de futuro

4.1. Conclusiones

- Se ha llevado a cabo el diseño racional a medida de una serie de materiales bimetalicos heterogéneos con el fin de encontrar un protocolo catalítico selectivo para el proceso de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**), sustrato de partida estable y fácilmente accesible que puede servir como producto de partida de una variedad de productos de alto valor añadido tras su hidrogenación.
- Mediante un proceso cuidadoso de optimización, se ha estudiado el efecto de varios parámetros tales como la naturaleza del metal hidrogenante, influencia del soporte, temperatura de calcinación y relación molar (Ag:V) sobre la actividad catalítica del material heterogéneo con el fin de diseñar un material nanoestructurado óptimo catalíticamente. Este proceso ha permitido establecer ciertas relaciones preliminares de estructura-actividad entre las diversas especies catalíticas implicadas en la reacción:
 - El átomo de Ag, como metal hidrogenante imprescindible para desarrollar una metodología que preserve la existencia de estructuras aromáticas tras el proceso de hidrogenación.
 - El soporte (γ -Al₂O₃), dadas sus propiedades físico-químicas enaltece la actividad del material sólido final.
 - La presencia de una mayor cantidad en peso de vanadio con respecto a la de plata en el agregado bimetalico soportado conduce a un incremento en la selectividad hacia el compuesto **2** en el proceso de hidrogenación de **1** (Esquema 38, **A**). Por el contrario, la ausencia de las especies de vanadio impide la formación de **2**, y por el contrario se observa la formación del compuesto **5** propuesto (Esquema 38, **B**).



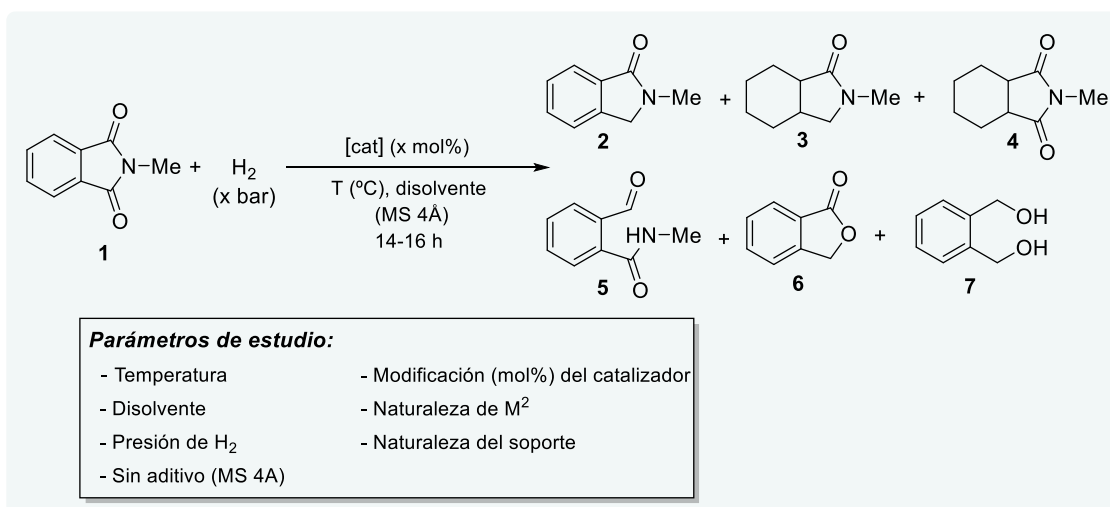
Esquema 38.-Resumen de los parámetros optimizados en la reacción de hidrogenación de *N*-metilftalimida (**1**) con un sistema heterogéneo bimetalico (Ag/V).

- Finalmente, ha sido presentada una propuesta tentativa de un ciclo mecanístico para el proceso selectivo de hidrogenación con rotura (C-O) de la *N*-metilftalimida (**1**).

4.2. Perspectivas de futuro

Desafortunadamente, debido a la situación tan excepcional provocada por la pandemia del COVID-19, todos los experimentos propuestos para continuar con el trabajo Fin de Máster no se pudieron avanzar debidamente en el laboratorio. No obstante, me siento afortunada de haber iniciado el camino de una investigación muy interesante enfocada en el diseño racional de materiales sólidos multifuncionales que permiten controlar la selectividad en la reacción de hidrogenación de ftalimidias. Además, hasta el momento se han obtenido resultados muy prometedores a pesar del poco tiempo que pudimos trabajar físicamente en el laboratorio. Por ello, al tratarse de resultados bastante preliminares pensamos que de cara a un futuro que asegure una correcta continuación de esta línea de trabajo, será necesario optimizar y estudiar más profundamente diversos parámetros del proceso.

En este aspecto, los distintos parámetros que se deben tener en cuenta son: influencia de la temperatura, disolvente, presión de H₂; ausencia de tamiz molecular (MS 4Å) como aditivo; variación del contenido de catalizador y del metal con capacidad oxofílica para observar la función de la plata. A su vez, con el fin de estudiar la influencia de la naturaleza química del soporte alúmina se preparará un soporte ácido de tipo (SO₄-Al₂O₃) para así favorecer la escisión del enlace (C-O) de ftalimidias, o bien, un soporte de carácter básico como (KF-Al₂O₃) para promover principalmente la hidrogenólisis (C-N) de la amida.



Esquema 39.-Resumen de los diferentes parámetros a optimizar para la reacción de hidrogenación catalítica de *N*-metilftalimida (**1**).

Paralelamente, se emplearán diferentes técnicas de caracterización para poder conocer más en profundidad el comportamiento catalítico de los materiales e intentar abordar la hipótesis mecanística propuesta. Para ello, mediante la técnica de TPR se podrá estudiar la reducibilidad de la especie de vanadio ($V^{5+} \rightarrow V^{4+} \rightarrow V^{3+}$), así como, el efecto promotor de los centros de plata y el efecto del soporte en aumentar la reducibilidad de las especies oxidadas de vanadio. A su vez, el empleo de técnicas como TEM y EDX nos ofrecerá información acerca del tamaño de partícula y dispersión de los agregados metálicos que constituyen el catalizador.

Complementariamente, se estudiará la etapa de activación de la molécula de hidrógeno mediante intercambio isotópico de H/D y se realizarán estudios catalíticos disminuyendo la carga del catalizador para observar si existe un período de inducción, y confirmar que la reducción de la especie de vanadio ($V^{5+} \rightarrow V^{3+}$) es clave en la activación del grupo carbonilo, como se postula en el apartado 3.4. Finalmente, mediante la técnica de XPS podremos conocer el estado electrónico inicial y final del catalizador. Además de lo anterior, el empleo de cálculos DFT podrá servir para mostrar si el efecto cooperativo proveniente de una actuación sinérgica en el agregado bimetálico que constituye el sistema catalítico juega o no un papel clave en el proceso global. En este punto, se estudiará también la estabilidad del catalizador en reacción y se evaluará su reutilizabilidad.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se deberá realizar un estudio del alcance de sustratos en nuestra metodología. Por ejemplo, se harán reaccionar ftalimidas distintamente substituidas para comprobar si el impedimento estérico supone un obstáculo en el transcurso de la reacción. A su vez, mediante el empleo de experimentos cinéticos con el hemiaminal intermedio (*N*-metilhidroxilactama) resultaría interesante llevar a cabo un estudio mecanístico de la reacción. Por último, considerando los resultados preliminares obtenidos hacia la rotura (C-N) de la imida con el sistema [Ag/ γ -Al₂O₃], una vertiente que podría complementar positivamente esta línea de investigación radica en el hecho de diseñar una metodología para controlar la selectividad hacia dicha rotura en la hidrogenación de imidas.²⁶

V. Parte experimental y caracterización

5.1. Materiales y reactivos

Los disolventes utilizados en los procesos de extracción y purificación por cromatografía son todos de grado técnico. Para llevar a cabo las reacciones se han utilizado THF (del SPS, sin estabilizante), DMF (ACROS Organics, 99.8%, extra seco con tamiz molecular), acetona (Scharlau, grado técnico). Por otro lado, los precursores metálicos, soportes y sustratos de partida son comerciales y se han empleado sin aplicar una posterior purificación. Ag(acac) (Sigma-Aldrich, 97%), Pd(acac)₂ (Sigma-Aldrich, 97%), Pt(acac)₂ (Sigma-Aldrich, 97%), Ru(acac)₃ (Sigma-Aldrich, 97%), VO(acac)₂ (ACROS Organics, 99%), hidroxapatita (Sigma-Aldrich, grado de reactivo, *powder*), γ -Al₂O₃ (ABCR, 99%, *nanopowder*), KOH (Sigma-Aldrich, 90%), Ph₂SiH₂ (Sigma-Aldrich, 97%), NH₄OH (PanReac AppliChem-ITW Reagents, 25% NH₃).

5.2. Técnicas de caracterización

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética nuclear es la técnica de referencia para asignar o caracterizar la estructura de moléculas orgánicas. Particularmente, en el presente trabajo de Fin de Máster, ha sido necesario sintetizar y caracterizar la *N*-metilisoindolinona (**2**), producto deseado de la reacción de hidrogenación catalítica heterogénea de la *N*-metilftalimida (**1**). Así, su espectro de RMN de ¹H ha sido adquirido con un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Se ha utilizado como disolvente deuterado CDCl₃ (> 99.8% D, Euriso Top). El residuo no deuterado del CDCl₃ se ha utilizado como referencia interna para RMN de ¹H (7.26 ppm).

Espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado (ICP-AES)

El contenido de metal depositado en los catalizadores se ha determinado mediante espectrometría de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente (ICP-AES). En un procedimiento general, una cantidad conocida del sólido a analizar es disgregada con la ayuda de agitación magnética con una mezcla de HCl:HNO₃ (3:1 v/v). Una vez se encuentra totalmente disuelta, la muestra es enrasada hasta 50 mL con agua ultra-pura y, finalmente, analizada en los servicios centrales del ITQ mediante el uso de un espectrómetro Varian 715-ES ICP-Optical Emission Spectrometer.

Los resultados son medidos en ppm y tratados como se muestra a continuación, donde *x* es la concentración en ppm del analito en la disolución de medida e *y* es la cantidad conocida y pesada de catalizador (Ecuación 1):

$$\frac{x \text{ mg } M^1 \text{ o } M^2}{L \text{ dis.}} \cdot \frac{1 \text{ L dis.}}{10^3 \text{ mL dis.}} \cdot \frac{50 \text{ mL dis.}}{y \text{ mg pesados cat.}} \cdot 100 = \% \text{ en peso de } M^1 \text{ o } M^2 \quad (1)$$

5.3. Técnicas de separación por cromatografía

Cromatografía de capa fina

La cromatografía de capa fina se ha utilizado para monitorizar el avance de la reacción de síntesis de la *N*-metilisoindolinona (**2**). Se utilizan placas de cromatografía Merck Silica Gel 60 F-254 (referencia 5553 Merck). Una vez eluidas, son visualizadas con una lámpara UV (254 nm) y reveladas con una disolución acuosa de molibdato cérico amónico (preparada calentando 10 g de $[\text{Ce}(\text{SO}_4)_2]$, 2.25 g de ácido fosfomolibdico y 80 mL de H_2SO_4 concentrado en un litro de H_2O).

Cromatografía de columna

La cromatografía de columna ha sido requerida para purificar la mezcla de la reacción de síntesis de la *N*-metilisoindolinona (**2**). Se ha utilizado Silica Gel Merck 60 con un tamaño de partícula de 0.04-0.06 mm (referencia 109385 Merck).

Cromatografía de gases (GC) y cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas (GC-MS)

Durante el desarrollo del estudio de la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**) las mezclas de reacción fueron analizadas mediante cromatografía de gases (GC), una técnica fundamental para la separación de mezclas complejas volátiles en función de su tamaño, polaridad o interacciones con la fase estacionaria, entre otros. Una vez eliminado el catalizador, las mezclas de reacción fueron analizadas en un cromatógrafo de gases Burker-430 equipado con un detector de ionización de llama (FID, del inglés *Flame Ionization Detector*) y una columna capilar HP-5 (30 m, 250 μm , 0.25 μm). Además, se ha utilizado nitrógeno como gas portador y un volumen de muestra inyectado de 1 μL . Para una correcta separación de toda la variedad de posibles productos resultantes de la reacción de estudio, se utilizó el siguiente programa de temperaturas en el horno:

i) temperatura inicial del horno, mantenida durante 1 minuto: 100 °C, ii) aumento progresivo de la temperatura desde 100 °C hasta 280 °C a una velocidad de 30 °C/min, manteniendo la temperatura durante 3 minutos. Tiempo total del análisis: 10 min. La temperatura del inyector y detector se fijaron en 280 °C.

Para una correcta cuantificación y adecuado seguimiento de la reacción de estudio, se realizó un calibrado de adición de patrón interno para determinar los factores de respuesta tanto de la *N*-metilftalimida (**1**) y *N*-metilisoindolinona (**2**) respecto al dodecano (patrón interno). Con esta finalidad, se preparan una serie de muestras con cantidades variables de **1** y **2**, manteniendo siempre idéntica la de patrón interno.

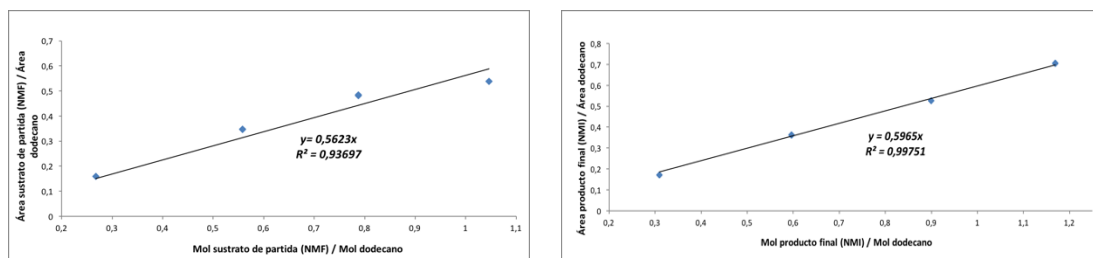


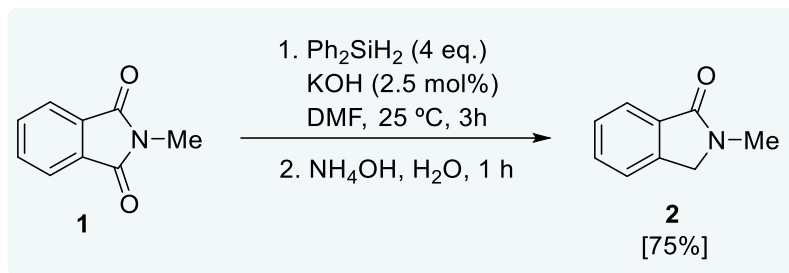
Figura 8.- Calibrado para determinar los factores respuesta de: i) *N*-metilftalimida (NMF), ver la figura de la izquierda. ii) *N*-metilisoindolinona (NMI), ver la figura de la derecha.

Realizando un ajuste lineal, y considerando como un punto adicional la intersección (0, 0); se obtiene una ecuación de la recta con una pendiente determinada. Como se puede observar en la Figura 8, el calibrado para estos dos compuestos se ha realizado adecuadamente puesto que la correlación lineal del ajuste (R^2) es aceptable en ambos casos. Teniendo en cuenta la definición propia de dicha pendiente, y etiquetándola como factor de respuesta (FR), podemos determinar el FR para ambos compuestos (*N*-metilftalimida (NMF): $FR=0.5623$ y *N*-metilisoindolinona (NMI): $FR= 0.5965$). Por tanto, conociendo los valores del factor respuesta de los diferentes compuestos frente al dodecano, la cantidad de patrón interno presente en la reacción y el área de los picos del cromatograma, se pueden calcular los moles de NMF y NMI (nuestros analitos) presentes en la mezcla de reacción, como se muestra en la (Ecuación 2).

$$FR = \frac{\Delta Y}{\Delta X} = \frac{\Delta Ar}{\Delta nr} = \frac{\frac{A \text{ analit}}{A \text{ p.i.}}}{\frac{n \text{ analit}}{n \text{ p.i.}}} \quad (2)$$

De manera complementaria a la cromatografía de gases, se utilizó la cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas para identificar la estructura de los productos de la reacción de hidrogenación de la *N*-metilftalimida (**1**). Para ello se tuvo en cuenta tanto la relación *M/Z* de las posibles estructuras como sus posibles patrones de fragmentaciones. Adicionalmente el sistema posee una librería de espectros con la que ha sido posible poder comparar los patrones de fragmentación. El sistema está compuesto por un cromatógrafo de gases Agilent 6890N con espectrómetro de masas Agilent 5973N como detector, el cromatógrafo está equipado con una columna capilar HP-5 MS (30 m, 250 μ m, 0.25 μ m), utilizando helio como gas portador.

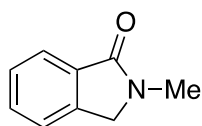
5.4. Procedimiento de síntesis tradicional y caracterización de la *N*-metilisoindolinona (**2**)



Esquema 40.-Síntesis directa de la *N*-metilisoindolinona (**2**). Entre corchetes se indica el rendimiento del compuesto aislado.

Con la finalidad de elaborar un método analítico para seguir la reacción de hidrogenación (C-O) de la *N*-metilftalimida (**1**) fue necesario sintetizar la *N*-metilisoindolinona (**2**) mediante un procedimiento tradicional de la literatura, con alguna modificación.⁷⁴ Para empezar, se pesan tanto la *N*-metilftalimida (**1**) (6.08 mmol, 1000 mg), como el KOH (0.15 mmol, 9.5 mg) en un matraz de 2 bocas y 50 mL previamente secado en la estufa. Seguidamente el matraz es purgado con una corriente de N₂ y se le añaden 7 mL de DMF anhidra, observándose una disolución completa de **1** con la ayuda de la agitación mecánica. A continuación se añaden gota a gota 4.7 mL de Ph₂SiH₂ (24.3 mmoles) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que el análisis mediante cromatografía de capa fina muestra una conversión total del sustrato de partida (Hex:AcOEt 8:2). Una vez finalizada la reacción, se añade NH₄OH (3 mL) y se deja agitando durante una hora adicional para destruir el exceso de Ph₂SiH₂ y los posibles sililacetales intermedios. Transcurrido el tiempo necesario, se añaden 30 mL de H₂O y se realiza una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) para separar los silanoles de los compuestos orgánicos de interés. Una vez extraídas, las fases orgánicas reunidas se limpian con salmuera (50 mL), se secan con MgSO₄ anhidro y se concentran en el rotavapor. Finalmente, el producto **2** es purificado mediante cromatografía de columna utilizando mezclas Hex:AcOEt.

2-Metilisoindolin-1-ona (**2**)



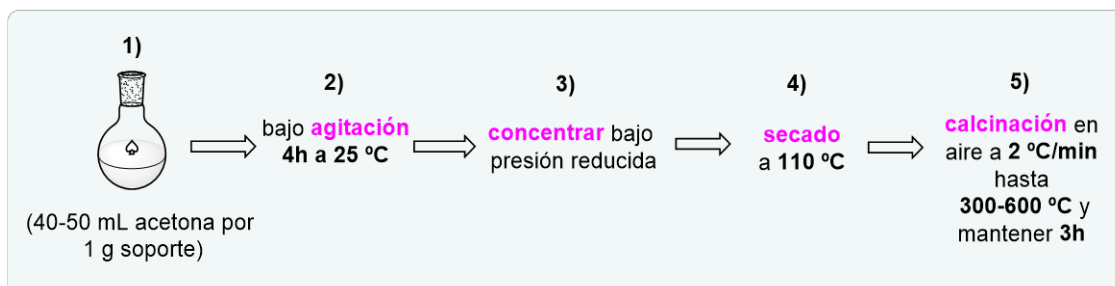
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.13 (s, 3H). Los datos espectroscópicos coinciden con la bibliografía.⁷⁵ En la primera parte de la sección “resultados y discusión” aparece el espectro de ¹H RMN del compuesto obtenido.

5.5. Síntesis de los sistemas bimetálicos de $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ y derivados

Para la realización del presente trabajo se han preparado distintos sistemas heterogéneos bimetálicos basados en nanopartículas o nanoclústeres metálicos soportados sobre matrices sólidas. Estos catalizadores se encuentran constituidos por un metal con afinidad por activar el hidrógeno molecular ($M^1 = \text{Pt, Pd, Ru y Ag}$) y un metal oxofílico con propiedades de ácido de Lewis ($M^2 = VO_x$) que han sido dispersados y estabilizados sobre soportes de naturaleza química diversa como HAP o $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Para la síntesis de estos sistemas bimetálicos de estructura $[M^1VO_x/\text{soporte}]$ se ha empleado un método de química en disolución (*wet-impregnation*), conocido como método de impregnación húmeda (Esquema 40).⁴⁷ En concreto, se basa en poner en contacto una disolución del precursor metálico con la cantidad adecuada de soporte. Para ello, en primer lugar (1), se disuelven por completo las cantidades deseadas de los precursores metálicos $[M^1(\text{acac})_x$ y $VO(\text{acac})_2]$ en acetona (50 mL/g de soporte) con la ayuda de agitación magnética. Una vez preparada una disolución completamente homogénea de los metales que se desean depositar, se añade el soporte (HAP o $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$) y se deja (2) bajo agitación durante 4 horas a temperatura ambiente para conseguir que ambos precursores metálicos queden uniformemente dispersados sobre la matriz sólida. Transcurrido este tiempo, (3) la mezcla de síntesis obtenida es concentrada bajo presión reducida para eliminar el disolvente y (4) se lleva a la estufa 110 °C durante una noche hasta total sequedad para facilitar su manipulación posterior. A continuación, se moltura el catalizador con la finalidad de disminuir el tamaño de las partículas formadas, y así aumentar la superficie activa del sólido, ya que puede ser relevante tanto en la eficiencia tanto del posterior tratamiento térmico como en la catálisis de la reacción. Finalmente, (5) se realiza un proceso de activación térmica bajo una atmósfera estática de aire (300 o 600 °C, 2 °C/min, 3 horas) con varios objetivos. En primer lugar, favorecer la descomposición de los ligandos orgánicos (acac) constituyentes de los precursores metálicos, y de esta manera, estabilizar las nanopartículas obtenidas en la calcinación sobre la matriz sólida del nuevo material nanoestructurado. Con este tratamiento térmico se pretende también alcanzar estados de oxidación positivos de los átomos metálicos que constituyen el material ya que, teniendo en cuenta el mecanismo de reacción propuesto por el profesor Kaneda para la hidrogenación de amidas mediante el sistema $[\text{PtV}/\text{HAP}]$, consideramos que, previamente a la realización de la reacción, es vital para el proceso catalítico que tanto el átomo metálico encargado de la activación del hidrógeno ($M^1 = \text{Pd, Pt, Ru, Ag}$) como el de naturaleza oxofílica (VO_x) se encuentren en elevados estados de oxidación.

Además, cabe destacar que, debido a su naturaleza electrónica, la plata es fotosensible y fácilmente reducible al estado metálico mediante la luz. Por tanto, considerando que el primer paso del mecanismo de reacción debe ser la disociación del H₂ por las nanopartículas de Ag⁺ soportadas, todas las etapas de la síntesis y posterior almacenamiento de los catalizadores deben realizarse en ausencia total de luz.



Esquema 41.- Síntesis de los materiales [M¹VO_x/soporte] y [Ag/γ-Al₂O₃].

Tabla 5.- Catalizadores heterogéneos bimetálicos [M¹VO_x/soporte] y [Ag/γ-Al₂O₃] sintetizados mediante impregnación húmeda.

| Catalizador ^a | (wt% [M1/M2] teórico) ^b | (wt% [M1/M2] medido) ^c |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|
| Pt(1)VO _x (1)/HAP ^d | [7.1% Pt/1.9% V] | [5.2% Pt/1.7% V] |
| Pd(1)VO _x (1)/HAP ^d | [4.0% Pd/1.9% V] | [2.7% Pd/1.8% V] |
| Ru(1)VO _x (1)/HAP ^d | [3.8% Ru/1.9% V] | [2.7% Ru/1.9% V] |
| Ag(1)VO _x (1)/HAP ^d | [4.1% Ag/1.9% V] | [3.9% Ag/1.8% V] |
| Ag(1)VO _x (1)/γ-Al ₂ O ₃ ^d | [4.1% Ag/1.9% V] | [4.6% Ag/1.7% V] |
| Ag(1)VO _x (1)/γ-Al ₂ O ₃ ^e | [4.1% Ag/1.9% V] | [4.5% Ag/1.7% V] |
| Ag(1)VO _x (4)/γ-Al ₂ O ₃ ^d | [3.8% Ag/7.3% V] | [4.4% Ag/6.2% V] |
| Pt(1)VO _x (4)/γ-Al ₂ O ₃ ^e | [3.8% Ag/7.3% V] | [3.6% Ag/5.9% V] |
| Ag/γ-Al ₂ O ₃ ^d | [4.1% Ag] | [3.7% Ag] |
| Ag/γ-Al ₂ O ₃ ^e | [4.1% Ag] | [4.3% Ag] |

^{a)} Los números entre paréntesis para cada material indican los milimoles relativos de metal añadidos en la síntesis por cada gramo de soporte y se corresponden de la siguiente manera: (1 = 0.4 mmoles; 4 = 1.6 mmoles). Si no se muestra nada entre paréntesis se refiere entonces a una cantidad fijada de 0.4 mmoles de metal añadido por cada gramo de soporte. ^{b)} Valores teóricos teniendo en cuenta la descomposición completa de los precursores [M(acac)_x]. ^{c)} Medidos mediante ICP-AES. ^{d)} Catalizadores calcinados en mufla a 300 °C. ^{e)} Catalizadores calcinados en mufla a 600 °C.

5.6. Procedimiento general para la reacción de hidrogenación catalítica de la *N*-metilftalimida (**1**)

En un vial de vidrio de 4 mL protegido de la luz, se añaden secuencialmente *N*-metilftalimida (**1**) (0.125 mmol, 20.1 mg), 20 μ L de dodecano como patrón interno, catalizador (0.0075 mmol, 6 mol%), 25-30 mg de tamiz molecular de 4Å (previamente activado a 300 °C bajo vacío) y, finalmente, 1 mL de THF anhidro (sin estabilizante, de la máquina SPS). A continuación, los viales son cerrados con tapones de rosca con un septum incorporado y perforados con agujas. Una vez hecho esto, los viales son introducidos en una autoclave de PARR de acero inoxidable de 300 mL de capacidad, provisto de un carrusel de aluminio que permite albergar hasta 7 reacciones en paralelo. Una vez sellado, éste es purgado hasta tres veces con 20 bares de H₂ y posteriormente presurizado hasta los 40 bares de H₂. Seguidamente, es depositado sobre una placa agitadora acoplada a un bloque de aluminio precalentado a 120 °C. Una vez transcurrido el tiempo de reacción (13-15 horas), el autoclave es enfriado con un baño de hielo, despresurizado y abierto cuidadosamente. Finalmente, la mezcla de reacción es diluida en AcOEt, centrifugada, decantada y analizada mediante cromatografía de gases.

VI. Bibliografía

- 1) P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chem.*, Theory and Practice, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- 2) P. T. Anastas and M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 686-694.
- 3) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff and T. C. Williamson, *Appl. Catal. Gen.*, 2011, **221**, 3-13.
- 4) A. Ivankovic, A. Dronjic, A. M. Bevanda and S. Talić, *Int. J. Sust. Green Energy*, 2017, **6**, 39-48.
- 5) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 2008, 3352-3365.
- 6) C. G. Brundtland, *Our Common Future*, The World Commission on Environmental Development, Oxford University Press, Oxford, 1987.
- 7) J. R. H. Ross, *Contemporary Catalysis*, 2019, 3-38.
- 8) M. D. Ramos, MoleQla: Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide, Nº17, 2015, 22-24.
- 9) Q. Lu, B. Wang, H. Yu and Y. Fu, *ACS Catal.*, 2015, **5**, 4881-4889.
- 10) **a)** S. Werkmeister, K. Junge and M. Beller, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 289–302. **b)** J. Pritchard, G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. M. Hensen and E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 3808–3833. **c)** A. M. Smith and R. Whyman, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 5477–5510. **d)** P. A. Dub and T. Ikariya, *ACS Catal.*, 2012, **2**, 1718-1741. **e)** J. R. Cabrero-Antonino, R. Adam and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 12820-12838.
- 11) **a)** H. Miyachi, A. Azuma, A. Ogasawara, E. Uchimura, N. Watanabe, Y. Kobayashi, F. Kato, M. Kato and Y. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 2858–2865. **b)** M. A. Bhat, M. A. Al-Omar, M. A. Ansari, K. M. A. Zoheir, F. Imam, S. M. Attia, S. A. Bakheet, A. Nadeem, H. M. Korashy, A. Voronkov, V. Berishvili and S. F. Ahmad, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 8850–8867. **c)** K. E. Kil, P. Poutiainen, Z. Zhang, A. Zhu, J. K. Choi, K. Jokivarsi and A. L. Brownell, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 9130–9138.
- 12) **a)** F. M. A. Geilen, B. Engendahl, A. Harwardt, W. Marquardt, J. Klankermayer and W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 5510-5514. **b)** P. A. Willems, *Science*, 2009, **325**, 707-708. **c)** A. Corma, S. Iborra and A. Velty, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2411-2502.
- 13) Y. C. Yuan, C. Bruneau and R. Gramage-Doria, *Synthesis*, 2018, **50**, 4216-4228.

- 14) a)** L. Wan, X. Sun, S. Shi, J. Zhang, X. Li, Z. Li and K. Guo, *Catal. Commun.*, 2017, **88**, 30-34. **b)** M. Sani, G. Fossati, F. Huguenot and M. Zanda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 3526–3529. **c)** C. J. Perry and Z. Parveen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2001, **2**, 512-521. **d)** A. A-M. Abdel-Hafez, *Arch. Pharm. Res.*, 2004, **27**, 495–501. **e)** M. M. Heravi, R. H. Shoar and L. Pedram, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2005, **231**, 89–91. **f)** B. Martin, H. Sekljic and C. Chassaing, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1851–1853. **g)** Y. Wang, F. Wang, Q. Song, Q. Xin, S. Xu and J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 1506–1515. **h)** Md. A. Ali, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, J. Hasegawa and K-i. Shimizu, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 14256–14260. **i)** Md.A. Ali, S.K. Moromi, A.S. Touchy and K-i. Shimizu, *ChemCatChem*, 2016, **8**, 891–894. **j)** V. Polshettiwar, C. Len and A. Fihri, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 2599–2626.
- 15)** S. Higson, F. Subrizi, T. D. Sheppard and H. C. Hailes, *Green Chem.*, 2016, **18**, 1855-1858.
- 16)** D. Cantillo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2011, 3008-3013.
- 17)** S. Takebayashi, J. M. John and S. H. Bergens, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 12832-12834.
- 18) a)** M. Hamon, N. Dickinson, A. Devineau, D. Bolien, M.-J. Tranchant, C. Taillier, I. Jabin, D. C. Harrowven, R. J. Whitby, A. Ganesan and V. Dalla, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1900–1912. **b)** I. R. Hardcastle, S. U. Ahmed, H. Atkins, G. Farnie, B. T. Golding, R. J. Griffin, S. Guyenne, C. Hutton, P. Kaellblad, S. J. Kemp, M. S. Kitching, D. R. Newell, S. Norbedo, J. S. Northen, R. J. Reid, K. Saravanan, H. M. G. Willems and J. Lunec, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 6209–6221. **c)** S. Ito, Y. Hirata, Y. Nagatomi, A. Satoh, G. Suzuki, T. Kimura, A. Satow, S. Maehara, H. Hikichi, M. Hata, H. Ohta and H. Kawamoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5310–5313. **d)** S. Lee, C. Shinji, K. Ogura, M. Shimizu, S. Maeda, M. Sato, M. Yoshida, Y. Hashimoto and H. Miyachi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 4895–4900.
- 19) a)** J. R. Cabrero-Antonino, R. Adam, V. Papa, M. Holsten, K. Junge and M. Beller, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 5536-5546. **b)** F. Hassanzadeh and E. Jafari, *J. Res. Med. Sci.*, 2018, 4-7.
- 20) a)** H. Adkins and H. I. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, **52**, 4349-4358. **b)** H. Hennige, R. P. Kreber, M. Konrad and F. Jelitto, *Chem. Ber.*, 1988, **121**, 243-252.
- 21)** M. J. Milewska, T. Bytner and T. Połoński, *Synthesis*, 1996, 1485-1488.
- 22)** A. J. McAlees, R. McCrindle and D. W. Sneddon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 2037-2038.

- 23)** a) X. B. Meng, H. Li, Q. H. Lou, M. S. Cai and Z. J. Li, *Carbohydr. Res.*, 2004, **339**, 1497-1501. b) N. A. Tolmachova, V. G. Dolovanyuk, I. I. gerus, I. S. Kondratov, V. V. Polovinko, K. Bergander and G. Haufe, *Synthesis*, 2011, **7**, 1149-1156. c) A. Muller, K. Polborn and K. T. Wanner, *J. Heterocycl. Chem.*, 2007, **44**, 575-590. d) B. L. Chenard and F. S. Menniti, *Curr. Pharm. Des.*, 1999, **5**, 381-404. e) G. Hofner, C. E. Hosel, C. Parsons, G. Quack and K. T. Wanner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 2231-2234.
- 24)** A. Aravelo, S. Ovando-Segovia, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Organometallics*, 2013, **32**, 2939-2943.
- 25)** J. R. Cabrero-Antonino, I. Sorribes, K. Junge and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 387-391.
- 26)** V. Papa, J. R. Cabrero-Antonino, A. Spannenberg, K. Junge and M. Beller, *Cat. Sci. Technol.*, 2020, doi:10.1039/D0CY01078B.
- 27)** M. Ito, A. Sakaguchi, C. Kobayashi and T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 290-291.
- 28)** L. Shi, X. Tan, J. Long, X Xiong, S. Yang, P. Xue, H. Lv and X. Zhang, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 546-548.
- 29)** A. Kumar, T. Janes, N. A. Espinosa-Jalap and D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 7453-7457.
- 30)** a) U.K. Das, T. Janes, A. Kumar and D. Milstein, *Green Chem.*, 2020, **00**, 3079-3082. b) U. K. Das, Y. Ben-David, G. Leitus, Y. Diskin-Posner and D. Milstein, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 479-484.
- 31)** R. Aoun, J-L. Renaud, P. H. Dixneuf and C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2021-2023.
- 32)** A. M. Maj, I. Suisse, N. Pinault, N. Robert and F. Agbossou-Niedercorn, *ChemCatChem*, 2014, **6**, 2621-2625.
- 33)** A. J. McAlees and R. McCrindle, *J. Chem. Soc. C*, 1969, 2425-2435.
- 34)** N. T. Khi, H. Baik, H. Lee, J. Yoon, J-H. Sohn and K. Lee, *Nanoscale*, 2014, **6**, 11007-11012.
- 35)** K. W. Lee, J. Park, H. Lee, D. Yoon, H. Baik, S. Haam, J-H. Sohn and K. Lee, *Nanoscale*, 2015, **7**, 3460-3465.
- 36)** X. Cui, A-E. Surkus, K. Junge, C. Topf, J. Radnik, C. Kreyenschulte and M. Beller, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 11326.

- 37) a)** L. Liu and A. Corma, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 4981-5079. **b)** X. Cui, W. Li, P. Ryabchuk, K. Junge and M. Beller, *Nat. Catal.*, 2018, **1**, 385-397.
- 38)** Y. Pouilloux, F. Autin, C. Guimon and J. Barrault, *J. Catal.*, 1998, **176**, 215-224.
- 39) a)** V. M. Deshpande, K. Ramnarayan and C. S. Narasimhan, *J. Catal.*, 1990, **121**, 174-182. **b)** V. M. Deshpande, W. R. Patterson and C. S. Narasimhan, *J. Catal.*, 1990, **121**, 165-173.
- 40) a)** G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith and R. Whyman, *J. Catal.*, 2011, **278**, 228-238. **b)** G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith and R. Whyman, *J. Catal.*, 2010, **269**, 93-102. **c)** G. Beamson, A. J. Papworth, C. Philipps, A. M. Smith and R. Whyman, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 869-883.
- 41) a)** J. Ullrich and B. Breit, *ACS Catal.*, **2018**, **8**, 785-789. **b)** M. Stein and B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 2231-2234.
- 42)** L. Chen, Y. Zhu, H. Zheng, C. Zhang and Y. Li, *Appl. Catal. A*, 2012, **411-412**, 95-104.
- 43) a)** J. Coetzee, H. G. Manyar, C. Hardacre and D. J. Cole-Hamilton, *ChemCatChem*, 2013, **5**, 2843-2847. **b)** R. Burch, C. Paun, X. M. Cao, P. Crawford, P. Goodrich, C. Hardacre, P. Hu, L. McLaughlin, J. Sa and J. M. Thompson, *J. Catal.*, 2011, **283**, 89-97.
- 44)** M. Li, G. Li, N. Li, A. Wang, W. Dong, X. Wang and Y. Cong, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1414-1416.
- 45)** Y. Takeda, T. Shoji, H. Watanabe, M. Tamura, Y. Nakagawa, K. Okumura and K. Tomishige, *ChemSusChem*, 2015, **8**, 1170-1178.
- 46)** K. Liu, J. Pritchard, L. Lu, R. van Putten, M. W. G. M. Verhoeven, M. Schmitkamp, X. Huang, L. Lefort, C. J. Kiely, E. J. M. Hensen and E. A. Pidko, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 9761-9764.
- 47)** T. Mitsudome, K. Miyagawa, Z. Maeno, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, J. Yamasaki, Y. Kitagawa and K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 9381-9385.
- 48)** R. Coeck, S. Berden and D. E. De Vos, *Green Chem.*, 2019, **21**, 5326-5335.
- 49)** M. J. Mendes, O. A. A. Santos, E. Jordao and A. M. Silva, *Appl. Catal. A*, 2001, **217**, 253-262.
- 50)** W. Rachmady and M. Albert Vannice, *J. Catal.*, 2000, **192**, 322-334.
- 51)** A. Primo, P. Concepcion and A. Corma, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 3613-3615.

- 52) a)** T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, Y. Morita, T. Kamachi, A. S. Touchy, W. Onodera, K. Kon, S. Furukawa, H. Ariga, K. Asakura, K. Yoshizawa and K.-i. Shimizu, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 14848-14859. **b)** T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, A. S. Touchy, W. Onodera, K. Kon, Y. Morita, T. Kamachi, K. Yoshizawa and K.-i. Shimizu, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 1001-1006.
- 53)** Y. Xie, P. Hu, T. Bendikov and D. Milstein, *Catal. Sci. Technol.*, 2018, **8**, 2784-2788.
- 54)** M. Tamura, S. Ishikawa, M. Betchaku, Y. Nakagawa and K. Tomishige, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 7503-7506.
- 55) a)** Y. Li Alain, Alexandra Gellé, Andreanne Segalla and Audrey Moores, **Silver Nanoparticules in Organic Transformations**, *Centre for Green Chemistry and Catalysis, Department of Chemistry, McGill University, 801 Sherbrooke St. West, Montreal, QC H3A 0B8, Canada.* **b)** X-Y Dong, Z-W Gao, K-F Yang, W-Q Zhang and L-W Xu, *Catal. Sci. Technol.*, 2015, **5**, 2554-2574. **c)** C. Wen, A. Yin and W-L. Dai, *Appl. Catal. B. Env.*, 2014, **160-161**, 730-741.
- 56) a)** R. Van Santen and H. Kuipers, *Adv. Catal.*, 1987, **35**, 265–321. **b)** W-L. Dai, Y. Cao, L-P. Ren, X-L. Yang, J-H. Xu, H-X. Li, H-Y. He and K-N. Fan, *J. Catal.*, 2004, **228**, 80–91. **c)** J.H. Lee, S.J. Schmiege and S.H. Oh, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2008, **342**, 78–86. **d)** L. Zhang, C.B. Zhang and H. He, *J. Catal.*, 2009, **261**, 101-109. **e)** R. Yamamoto, Y. Sawayama, H. Shibahara, Y. Ichihashi, S. Nishiyama and S. Tsu- ruya, *J. Catal.*, 2005, **234**, 308–317. **f)** Q. Zhang, S. Cai, L. Li, Y. Chen, H. Rong, Z. Niu, J. Liu, W. He and Y. Li, *ACS Catal.*, 2013, **3**, 1681-1684. **g)** A. J. Nagy, G. Mestl and R. Schlögl, *J. Catal.*, 1999, **188**, 58–68. **h)** V. Purcar, D. Donescu, C. Petcu, R. Luque and D. J. Macquarrie, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2009, **363**, 122–128. **i)** O. Magaev, A. Knyazev, O. Vodyankina, N. Dorofeeva, A. Salanov and A. Boronin, *Appl. Catal. A: Gen.*, 2008, **344**, 142–149. **j)** T. Mitsudome, S. Arita, H. Mori, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 7938-7940. **k)** R. Xu, X. Wang, D. Wang, K. Zhou and Y. Li, *J. Catal.*, 2006, **237**, 426–430. **l)** A. Wang, Y-P. Hsieh, Y-F. Chen and C-Y. Mou, *J. Catal.*, 2006, **237**, 197–206. **m)** H. Liu, D. Ma, R.A. Blackley, W. Zhou and X. Bao, *Chem. Commun.*, 2008, 2677-2679.
- 57) a)** T. Mitsudome, Y. Mikami, H. Funai, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 138-141. **b)** K-i. Shimizu, K. Sugino, K. Sawabe and A. Satsuma, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 2341-2351.
- 58) a)** K-i. Shimizu, R. Sato and A. Satsuma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3982-3986. **b)** K-i. Shimizu, K. Ohshima and A. Satsuma, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 9977-9980. **c)** K-i. Shimizu, M. Nishimura and A. Satsuma, *ChemCatChem*, 2009, **1**, 497-503.

- 59) a)** K-i. Shimizu, Y. Miyamoto and A. Satsuma, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 84-91. **b)** T. Mitsudome, Y. Mikami, H. Mori, S. Arita, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Chem. Commun.*, 2009, 3258-3260. **c)** S. Cai, H. Rong, X. Yu, X. Liu, D. Wang, W. He and Y. Li, *ACS Catal.*, 2013, **3**, 478-486.
- 60) a)** K-i. Shimizu, Y. Miyamoto and A. Satsuma, *J. Catal.*, 2010, **270**, 86-94. **b)** Y. Mikami, A. Noujima, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Chem. Lett.*, 2010, **39**, 223-225. **c)** B. Çelen, D. Ekiz, E. Pişkin and G. Demirel, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2011, **350**, 97-102. **d)** T. Mitsudome, Y. Mikami, M. Matoba, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 136-139. **e)** R. Rajesh and R. Venkatesan, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2012, **359**, 88-96. **f)** M. B. Gawande, H. Guo, A. K. Rathi, P. S. Branco, Y. Chen, R. S. Varma and D. L. Peng, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 1050-1054. **g)** L. Li, Z. Niu, S. Cai, Y. Zhi, H. Li, H. Rong, L. Liu, L. Liu, W. He and Y. Li, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 6843-6846. **h)** J. Feng, D. Fan, Q. Wang, L. Ma, W. Wei, J. Xie and J. Zhu, *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, 2017, **520**, 743-756. **i)** M. Pashaei and E. Mehdipour, *Appl. Organometal Chem.*, 2018, **3**, 1-11.
- 61) a)** B. C. Ranu, R. Dey, T. Chatterjee and S. Ahammed, *ChemSusChem*, 2012, **5**, 22-44. **b)** H. Cong and J. A. Porco, *ACS Catal.*, 2012, **2**, 65-70. **c)** W. Sheng, Q. Yang and J. Weng, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 3692-3705. **d)** N. Yan, C. Xiao and Y. Kou, *Coord. Chem. Rev.*, 2010, **254**, 1179-1218. **e)** T. M. Benn and P. Westerhoff, *Environ. Sci. Technol.*, 2008, **42**, 4133-4139. **f)** L. Rizzello and P.P. Pompa, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 1501-1518. **g)** C. T. Dinh, T. D. Nguyen, F. Kleitz and T. O. Do, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, **3**, 2228-2234. **h)** A. Desireddy, B. E. Conn, J. S. Guo, B. Yoon, R. N. Barnett, B. M. Monahan, K. Kirschbaum, W. P. Griffith, R. L. Whetten, U. Landman and T. P. Bigioni, *Nature*, 2013, **501**, 399-402.
- 62)** P. G. N. Mertens, F. Cuypers, P. Vandezande, X. Ye, F. Verpoort, I. F. J. Vankelecom and D. E. De Vos, *Appl. Catal. A*, 2007, **325**, 130-139.
- 63) a)** M. Bron, D. Teschner, U. Wild, B. Steinhauer, A. Knop-Gericke, C. Volckmar, A. Wootsch, R. Schlögl and P. Claus, *Appl. Catal. A*, 2008, **341**, 127-132. **b)** A. B. Mohammad, K. H. Lim, I. V. Yudanov, K. M. Neyman and N. Rösch, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2007, **9**, 1247-1254. **c)** K. H. Lim, A. B. Mohammad, I. V. Yudanov, K. M. Neyman, M. Bron, P. Claus and N. Rösch, *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 13231-13240.
- d)** M. Bron, D. Teschner, A. Knop-Gericke, F. C. Jentoft, J. Kröhnert, J. Hohmeyer, C. Volckmar, B. Steinhauer, R. Schlögl and P. Claus, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, **9**, 3559-3569. **e)** J. Hohmeyer, E. V. Kondratenko, M. Bron, J. Kröhnert, F. C. Jentoft, R. Schlögl and P. Claus, *J. Catal.*, 2010, **269**, 5-14.

- 64) a)** L. Tian, Q. Yang, Z. Jiang, Y. Zhu, Y. Pei, M. Qiao and K. Fan, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 6168-6170. **b)** X. Yang, A. Wang, X. Wang, T. Zhang, K. Han and J. Li, *J. Phys. Chem. C*, 2009, **113**, 20918-20926. **c)** M. Bron, D. Teschner, A. Knop-Gericke, B. Steinhauer, A. Scheybal, M. Hävecker, D. Wang, R. Födisch, D. Hönicke, A. Wootsch, R. Schlögl and P. Claus, *J. Catal.*, 2005, **234**, 37-47.
- 65)** T. Mitsudome, M. Matoba, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 5255-5258.
- 66)** M. Kaushik, A. Y. Li, R. Hudson, M. Masnadi, C-J. Li and A. Moores, *Green Chem.*, 2016, **18**, 129-133.
- 67)** A. Y. Li, M. Kaushik, C-J. Li and A. Moores, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2016, **4**, 965-973.
- 68) a)** P. C. Preusch and J. W. Suttie, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 3301-3305. **b)** G. A. Kraus and P. J. Thomas, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1395-1397. **c)** W. S. Johnson, M. S. Plummer, S. P. Reddy and W. R. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 515-521. **d)** R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 3910-3915. **e)** E. J. Corey and W. G. Su, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7534-7536. **f)** G. A. Kraus and P. J. Thomas, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1395-1397. **g)** K. Kaneda, T. Mitsudome, T. Mizugaki and K. Jitsukawa, *Molecules*, 2010, **15**, 8988-9007. **h)** S. Nishimura, A. Takagaki and K. Ebitani, *Green Chem.*, 2013, **15**, 2026-2042. **i)** T. Mitsudome, A. Noujima, Y. Mikami, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, **49**, 5545-5548. **j)** Y. Mikami, A. Noujima, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5466-5468.
- 69) a)** G.D. Yadav, P.A. Chandan and D.P. Tekale, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2012, **51**, 1549-1562. **b)** D. sun, Y. Yamada and S. Sato, *Appl. Catal. A*, 2014, **475**, 63-68. **c)** W. Zhu, F-F. Cai, Y. Wang, S-Y. Sang and G-M. Xiao, *Chem. Pap.*, 2017, **71**, 763-773. **d)** V. Rekha, N. Raju, C. Sumana and N. Lingaiah, *Catal. Lett.*, 2017, **147**, 1441-1452.
- 70)** T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon and K-I. Shimizu, *Chem. Rec.*, 2018, **18**, 1374-1393.
- 71)** G. Ding, C. Li, Y. Shen, B. Lu, Z. Zhang and X. Xie, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 1241-1250.
- 72) a)** S. Biswas, D. Roy, S. Ghosh and S. M. Islam, *J. Org. Chem.*, 2019, **898**, 120877-120886. **b)** A. Sheoran, J. Kaur, P. Kaur, V. Kumar, K. B. Tikoo, J. Agarwal, S. Bansal and S. Singhal, *J. Molec. Struct.*, 2020, **1204**, 127522-127527.
- 73)** K-i. Schimizu, K. Sugino, K. Sawabe and A. Satsuma, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 2341-2351.

- 74)** C. Schneider, S. R. Prat and T. Kolb, *Fuel*, 2020, **267**, 116726-116734.
- 75)** Y. Zhu, L. Chuanzhao, A. O. Biying, M. Sudarmadji, A. Chen, D. T. Tuan and A. M. Seayad, *Dalton Trans.*, 2011, **40**, 9320-9325.