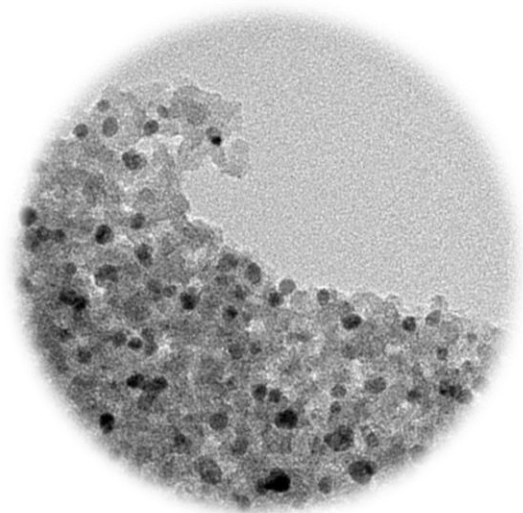


TESIS DOCTORAL
Reacciones de Acoplamiento C-C Activadas por
Nanopartículas y Carbenos de Paladio Generados
desde Sales de Piridina-Imidazolio



Iñigo Sarobe Martínez

Septiembre 2017

Los Doctores en Ciencias Químicas Dr. Víctor Martínez Merino y Dr. Alfonso Cornejo Ibergallartu como Directores de la Tesis para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas: “Reacciones de Acoplamiento C-C Activadas por Nanopartículas y Carbenos de Paladio Generados desde Sales de Piridina-Imidazolío.” realizada en el Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra por D. Iñigo Sarobe Martínez, autorizan la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Pamplona, a 15 de Septiembre de 2017.

Fdo. Víctor Martínez Merino

Fdo. Alfonso Cornejo Ibergallartu

El trabajo descrito en esta memoria, ha contribuido a la elaboración de las siguientes publicaciones:

- Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts *New Journal of Chemistry.*, **2014**, 38, 6103-6113. DOI: 10.1039/c4nj01019a

Alfonso Cornejo,^{a,b} Gad Fuks,^a Víctor Martínez-Merino,^b Iñigo Sarobe,^b M José Gil,^b Karine Philippot,^c Bruno Chaudret,^a Fabien Delpech,^{a} and Céline Nayral.^{a*}*

a) Université de Toulouse; INSA, UPS, CNRS; LPCNO (Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objects), 135 avenue de Rangueil, F-31077 Toulouse, France. b) Departamento de Química Aplicada, Edificio “Los Acebos”, Campus de Arrosadía, Universidad Pública de Navarra, E31006, Pamplona, Spain. c) CNRS, LCC (Laboratoire de Chimie de Coordination de CNRS), 205 route de Narbonne, BP 44099, F-31077 Toulouse, France ; Université de Toulouse, UPS, INPT, F-31077 Toulouse Cedex 4, France.

Además del artículo en una revista indexada, en breve se publicarán los siguientes trabajos que ya han sido objeto de comunicación en congresos:

-Unexpected Findings about the Mizoroki-Heck mechanism for NHC-Palladium catalysts: experimental and theoretical. XXXVI Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). Sitges 25-29 Junio 2017, *Spain*

*Alfonso Cornejo, Iñigo Sarobe, María José Gil and Víctor Martínez-Merino.**

Departamento de Química Aplicada-INAMAT, Edificio “Los Acebos”, Campus de Arrosadía, Universidad Pública de Navarra, E31006, Pamplona, Spain.

-Theoretical insights on an adequate design of Palladium catalysts for C-C coupling reactions. Terceiro Simpósio Iberoamericano de Química Orgánica (SIBEAQO-III). Porto 23-26 Septiembre 2016, *Portugal*

Alfonso Cornejo,^a Iñigo Sarobe, María José Gil,^a and Víctor Martínez-Merino.^{a,b}*

a)Departamento de Química Aplicada-INAMAT, Edificio “Los Acebos”, Campus de Arrosadía, Universidad Pública de Navarra, E31006, Pamplona, Spain b)UNED Pamplona, C/Sadar s/n, 31006 Pamplona, Spain.

-A study improving the production of furfural and furfuryl alcohol from a synthetic hemicellulose part of biomass. XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). A Coruña, Julio de 2015, *Spain*

*Alfonso Cornejo, Iñigo Sarobe, María José Gil and Víctor Martínez-Merino.**

Departamento de Química Aplicada-INAMAT, Edificio "Los Acebos", Campus de Arrosadía, Universidad Pública de Navarra, E31006, Pamplona, Spain.

-Synthesis and immobilization of pyridil-NHC-Pd complexes. Application in C-C cross-coupling reaction and hydrogenation. XXXIV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ). Santander 15-18 Septiembre 2013, *Spain*

Iñigo Sarobe,^a Alfonso Cornejo,^a Alejandro V. Martínez,^b José Ignacio García,^b José Antonio Mayoral,^b María José Gil,^{a} and Víctor Martínez-Merino.^{a*}*

a) Departamento de Química Aplicada, Edificio "Los Acebos", Campus de Arrosadía, Universidad Pública de Navarra, E31006, Pamplona, Spain b) Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea, CSIC-Universidad de Zaragoza, calle Pedro Cerbuna, 12, E-50009 Zaragoza, Spain.

Desearía agradecer a mis dos directores de Tesis, el Dr. Alfonso Cornejo Ibergallartu y el Dr. Víctor Martínez Merino el esfuerzo depositado y su constante ayuda, sin la cual la realización de este trabajo no hubiese sido posible.

Este trabajo tampoco hubiera sido posible sin la generosa financiación del Gobierno de Navarra a través del Programa de Formación de Tecnólogos. Durante el desarrollo de este trabajo he disfrutado de la concesión de la beca 048/01/11 que lleva por título "*Nanopartículas para activar reacciones químicas*" concedida al grupo DSEO del departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra y de la contratación en calidad de Colaborador de Proyecto en el proyecto de investigación IIM14196.RI1.

También quería agradecer la ayuda prestada por el grupo de Catálisis Heterogénea de la Universidad de Zaragoza, en especial a los Dres. Alejandro Víctor Martínez, José Ignacio García, José María Fraile y José Antonio Mayoral; al Departamento de Química Aplicada, particularmente al Dr. Jesús Echeverría y al Departamento de Física de la Universidad Pública de Navarra, en especial a la Dra. Silvia Larumbe, y por supuesto dentro del grupo de investigación a la Dra. M^a José Gil, por haber hecho de esta experiencia algo tan positivo.

Quisiera agradecer especialmente a mi grupo de investigación, el Dr. Víctor Martínez Merino, la Dra. M^a José Gil y el Dr. Alfonso Cornejo, el trato sobresaliente recibido durante todos estos años, en los que he disfrutado de buena ciencia, pero sobretodo el hacerme sentir en familia, mi familia científica. Recuerdo la mañana en la que le comuniqué a Víctor mi deseo de trabajar en el laboratorio dentro del grupo, aquella misma tarde, Alfonso ya me puso manos a la obra. Sinceramente, y de corazón, gracias por ayudarme a hacer realidad mi sueño, vuestra disposición y por tener siempre las puertas abiertas. M^a José, tu trato ha sido muy cercano en todo momento y has hecho de "madre" dentro de esta familia científica, recibéndome siempre con alegría en tu despacho, muchísimas gracias. Víctor, muchísimas gracias por las horas y horas que has sacrificado de tu tiempo para que esta tesis siguiera adelante y todas tus contribuciones, que han resultado muy relevantes para la explicación teórica de las reacciones que se han abordado. Muchas gracias por tu paciencia y por atenderme siempre que lo he necesitado, aunque en ocasiones fuese como el de "la petaca". Muchas gracias por invertir tantas horas en mi formación y aportarme tantas cosas a nivel científico y personal...en fin, muchas cosas imposibles de resumir en un párrafo. ¡MUCHÍSIMAS GRACIAS POR TODO!

Es en días como hoy, escribiendo a punto de depositar con los nervios a flor de piel, con cansancio acumulado de semanas y semanas luchando cuchillo en boca, cuando gestos como el tuyo, María, el traerme un café al escritorio sin que te lo pida, cobran especial importancia, te detienen, te hacen darte cuenta de quién está realmente a tu lado...y es que hay cosas importantes en esta vida, como defender esta tesis, pero ningún proyecto en mi vida es tan importante como el nuestro. Mi vida no tiene sentido si tú no estás a mi lado María. La verdad, todo sea dicho, esta tesis ha sido una de las metas más importantes de mi vida, y la he luchado como si de una batalla a vida o muerte se tratase, pero cuando me enteré de que venías al mundo con nosotros, Saioa, nada es tan importante en mi vida. Y solo deseo estar tan a la altura, como lo son los 1418 metros del monte que te da el nombre, cariño. Has sido la noticia más hermosa que he recibido en la vida. Sois mis chicas, lo más importante de mi vida. Y falta una más, Kela, mi perrica, tumbada sobre mis pies, te miro, y me devuelves la mirada, como si contigo no fuese la cosa, pues sí, tú también eres muy importante en mi vida. Gracias por tu explosiva alegría, con la que me inundas cada día. Gracias por tus lametones matutinos, por seguirme allí a donde vaya sin mirar atrás y por tu mirada que no juzga. Has contribuido mucho a esta tesis, aparte de levantar mi ánimo a diario, nos hemos despejado juntos en la calle, en el monte...

Si, hoy estoy cansado, agotado, y en casos como el de hoy sois vosotros, Tata, Mamá, Aita, Cuñadete, Ane, Xabier los que siempre estáis conmigo, con quienes disfruto de veras, con quienes grito a los cuatro vientos cuando tenemos algo que celebrar, quienes me ofrecen su regazo cuando me escuchan llorar. Abuelo, Yaya, Tata, Mama, Cuñadete, Aita, Ane, Xabier, tíos, hemos pasado juntos por esto, todos hemos pasado por el aro de lo que supone hacer una tesis...la alegría de recibir la beca, la fascinación de los primeros experimentos, la frustración de que no salen los siguientes...Gracias por preguntarme a ver qué tal iba la tesis, y gracias también por no preguntarme por cómo iba la tesis, cuando sentíais que era mejor no preguntar. Pero sobre todo gracias por estar a mi lado, sufrir conmigo y sentir la alegría conmigo. Gracias por quererme de manera tan especial, por ser mi Tata, mis padres, mi cuñadete, mis sobrinos, mis tíos, mis primos, mis "agüelos". Por haberme enseñado las lecciones más importantes de mi vida.

Mis primos, creerme que escribir esto es muy emocionante...me ha hecho muy feliz haber crecido a vuestro lado, y hemos tenido una infancia muy feliz juntos, en Azagra, con los abuelos, jugando en el Ramillo. Sois muy importantes en mi vida y quiero también que estéis aquí. Primo Fer, sabes que eres muy especial para mí, gracias, simplemente te quiero mucho.

Mi cuadrilla, no sé quién de todos está peor de la cocotera, sois los mejores amigos del mundo. Sois buenos, sois buenos de verdad. Gracias por estar a mi lado en los momentos más importantes de mi vida, pero sobre todo, por estar conmigo en todos los demás momentos, en los que tan solo estando juntos, ya lo pasamos genial, da igual dónde o cómo. Mikel, Adri, Pablo, Edwin, Gil, Iñaki, Jota, Miguel, Chechu y Gori.

Señor Patxi, las dos últimas temporadas de paloma no pudimos subir todos los días a la palomera porque había que escribir la tesis. ¡Así que prepárate para la siguiente!; A coger hongos, a cazar, a pescar, a las vacas, a buscar rastros de jabalí, no imaginas la fuerza que me daba para toda la semana. Esker mila Patxi!! Mi familia Elizalde Arbilla, la Amatxi de Ilarregi y Elizaldes, Maite, Maite bigarrena, Oscar, Itziar, Iván, os quiero mucho, a toda la primada Arbilla, radio patio y allegados, sois encantadores, os habéis preocupado mucho, muchas gracias de verdad.

A mis compis de laboratorio, Alberto, Xabi, Siby, Ainara, Irantzu, Rodrigo, Sandra, Mentxu, Coral, Txema, Jesús, Idoia, Alex, Zuberoa, Nerea, Paula, y en general a todos los demás compañeros del Departamento de Química Aplicada de la UPNA. Gracias por el día a día a vuestro lado, por los buenos ratos que hemos pasado juntos, por los chistes, las sesiones de terapia en grupo, los cafés a media mañana, y por estar disponibles todas las veces que he necesitado vuestra ayuda. Sin vosotros no habría sido posible llegar hasta aquí. Gracias, gracias, y gracias.

Por último, quería dedicar unas líneas a Alfonso Cornejo, pero no desde el punto de vista de Director de Tesis, sino desde compañero, de amigo, y aunque te sepa mal que te llamen así, de maestro. Alfonso, me has enseñado la mayor parte de lo que sé de este oficio, te has preocupado por mí, y me has ayudado como no lo ha hecho nadie. Has invertido muchísimas horas en que este proyecto siguiese adelante y llegase a buen puerto. Has luchado conmigo en el laboratorio horas y horas, y has tomado relevo cuando yo no llegaba. Sé que dirás que a ti también te interesa que esto saliese adelante, pero no ha sido solo por eso, me has ayudado de verdad. Aquí cierro esta etapa, escuchando una de tus canciones favoritas, que nos ha acompañado en esta etapa juntos, Gagnants Perdants de Noir Desir.

La ausencia de evidencia, no evidencia la ausencia.

Contenido

P. Prólogo	17
Acrónimos y abreviaturas	31
1. Antecedentes	35
Las reacciones de acoplamiento C-C en la Química Sostenible	37
Reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio	44
La reacción de Mizoroki-Heck	46
Acoplamiento de Suzuki-Miyaura	47
El acoplamiento de Stille	49
Acoplamiento de Negishi	49
El acoplamiento de Kumada	50
El acoplamiento de Hiyama	50
Acoplamiento de Sonogashira	50
Acoplamiento de Buchwald-Hatwing	51
Cianuración catalizada por paladio	51
Carbonilación catalizada por paladio	51
Entendiendo el ciclo catalítico en las reacciones de tipo Heck y Suzuki	52
Adición oxidante:	54
-Ligandos de tipo fosfano	56
-Ligandos de tipo "pincer" y de tipo "paladaciclo"	57
-Ligandos de tipo macrocíclico	62
Complejos de paladio con carbenos N-heterocíclicos (NHC-Pd) como catalizadores en las reacciones de acoplamiento C-C	63
Química de coordinación de los carbenos de tipo N-heterocíclico	65
Síntesis de complejos de carbenos N-heterocíclicos	70
1. Desprotonación "in situ" de sales de azolio con una base	71
1.1 Desprotonación con una base externa	71
1.2 Desprotonación con complejos metálicos con un ligando básico	75

2. Transmetalación desde un complejo de NHC-Ag(I)	75
3. Uso de NHCs libres aislados	78
4. Inserción de un metal en el enlace C=C de olefinas de bis(imidazolidin-2-ilideno).....	81
5. Uso de aductos de carbeno o formas “protegidas” de carbenos NHC libres.	82
6 Adición oxidativa vía activación del enlace C _{2im} -X (X=Me, halógeno, H) de un catión de imidazolio	84
7. Otros métodos	87
Actividad catalítica de complejos NHC-Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Heck y de tipo Suzuki.	88
Nanopartículas de Paladio(0) como catalizadores de las reacciones de acoplamiento C-C.	108
Métodos de síntesis de nanopartículas metálicas.	111
Descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica	113
Síntesis por deposición química de vapor.....	113
Síntesis electroquímica	114
Aproximación organometálica. Desplazamiento de ligandos de compuestos organometálicos.....	114
Reducción química de una sal metálica	116
Pd(0) NPs: Consideraciones mecanísticas en las reacciones de acoplamiento C-C.....	117
Nanopartículas de Pd(0) estabilizadas en disolución como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”	123
Nanopartículas de Paladio(0) soportadas como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”	134
PdNPs soportadas en polímeros	135
PdNPs soportadas en Sílices estructuradas.....	142
PdNPs soportadas en nanotubos de carbono.	147
2. Objetivos	149
3. Materiales y Métodos	153
Seguimiento de reacciones y caracterización experimental.....	155
Métodos DFT para los estudios teóricos.....	158

4. Preparación de complejos piridinaNHC-Pd(II) y NPs de Paladio(0) a partir de sales de 1-(2-piridil)imidazolio.	161
Introducción	163
Estudio teórico de la reacción de sales de imidazolio con acetato de paladio(II)	171
Síntesis de sales de imidazolio 1,3-disustituidas.....	177
Preparación de complejos de piridinaNHC-Pd(II).....	187
Cinética de la reacción de sales de 1-(2-piridil)imidazolio y acetato de paladio	190
Optimización de la síntesis de complejos 2b-f y 3b-e	195
Caracterización de los complejos dibromuro[3-alkil/aryl-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio(II) 2b-f.....	198
Difracción de rayos X.....	198
Espectrometría de masas de alta resolución	199
Espectroscopia de RMN en disolución	204
Caracterización de los complejos con dos ligandos piridinaNHC, 3b-e	208
Difracción de rayos X.....	208
Espectrometría de masas de alta resolución	210
Espectroscopia de RMN en disolución	211
Caracterización de los acetatos de [3-alkil/aryl-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno] paladio(II) 4e-f	220
Espectrometría de masas.....	220
Espectroscopia de RMN en disolución	223
Formación de nanopartículas de paladio en el medio de reacción	227
Caracterización de los sólidos NP a-g.....	230
Microscopía electrónica de transmisión (TEM).....	230
Espectrometría de masas de alta resolución	236
Espectroscopia de infrarrojo	237
Espectroscopia de RMN en disolución	237
Difracción de rayos X en polvo	240

Determinación del contenido de nanopartículas de paladio(0) en los residuos NPa-g	241
Análisis del mecanismo preferente de formación de los complejos 3	244
Experimental	247
Síntesis de sales de 1-(2-piridil)imidazolio	247
Métodos generales para la síntesis de los complejos 2b-f	252
Método general para la síntesis de los complejos 3b-e	256
Síntesis de los sólidos NPa-g	261
Análisis elemental: contenido en paladio en catalizadores y análisis de lixiviado metálico	272
5. Actividad catalítica de los complejos 2b-2f, 3e y NPa-g en reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono	275
Reacciones activadas por calefacción convencional	277
Reacciones activadas por microondas	283
Reacciones activadas por mezclas de PdNPs, complejos y sales de imidazolio	296
Experimental: Test catalíticos	299
Calefacción convencional	299
Calefacción microondas	303
6. Soportado de sales de imidazolio y sus derivados de paladio	305
Introducción	307
Funcionalización de sílices	317
Síntesis de alcoxisilanos derivados de 1-(2-piridil)imidazol	317
Anclaje de sales de 1-(2-piridil)imidazolio en sílices	326
Caracterización de las sílices funcionalizadas por análisis elemental de C y N	329
Caracterización de las sales de imidazolio soportadas en sílices por CPMAS- ¹³ C-RMN	331
Paladación de las sílices funcionalizadas con sales de 1-(2-piridil)imidazolio	334
Caracterización de las sílices que soportan Pd por análisis elemental de N y Pd	336
Caracterización de las sílices que soportan Pd por TEM	338
Caracterización de las sílices que soportan Pd por espectroscopia infrarroja	342

Caracterización de las sílices que soportan Pd por MAS-RMN	344
Actividad catalítica de las sílices funcionalizadas con paladio	351
Recuperabilidad de los catalizadores de paladio soportados en sílices	357
Reciclado de las sílices que soportan Pd para reacciones de Mizoroki-Heck en DMF..	359
Reciclado de las sílices que soportan Pd para reacciones de Mizoroki-Heck en agua..	361
Lixiviado de paladio durante los experimentos de reciclado catalítico de las sílices ...	362
Cambios morfológicos en las sílices por los procesos de reciclado catalítico.....	366
Experimental:	373
Síntesis de sales de imidazolio sililadas.....	373
Funcionalizado de sílices	376
Paladación de sílices funcionalizadas.....	379
Test catalíticos de las sílices con paladio	384
Experimental correspondiente a la publicación “Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts” ^[308]	387
7. Alcance y limitaciones como catalizadores de los complejos Pd ^{II} (py-NHC)XY	393
Introducción	395
Validación del método B2-PLYP-D sobre complejos de paladio	399
Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por carbenoides de paladio	403
Reducción de Pd(II) a Pd(0): datos experimentales	404
Reducción de Pd(II) a Pd(0): modelos computacionales a nivel B2-PLYP-D.....	416
Datos experimentales sobre la cinética de la reacción de Mizoroki-Heck.....	428
Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck: modelos computacionales a nivel B2-PLYP-D	432
8. Conclusiones	451
9. BIBLIOGRAFÍA	457

P. Prólogo

Esta memoria se enmarca dentro del trabajo desarrollado durante los últimos años por el grupo de investigación *Diseño, Síntesis, Evaluación y Optimización de nuevas sustancias de interés* (DSEO) de la *Universidad Pública de Navarra* sobre catalizadores metálicos, su inmovilización y el estudio de la influencia del soporte en su actividad catalítica. El trabajo ha sido financiado por el Gobierno de Navarra a través del Programa de Formación de Tecnólogos mediante la concesión de la beca 048/01/11 que lleva por título “*Nanopartículas para activar reacciones químicas*” al grupo de investigación DSEO, por la propia Universidad Pública de Navarra a través de las ayudas a los Grupos de Investigación y por la inestimable ayuda financiera del grupo dirigido por José A. Mayoral, José I. García y José M.^ª Fraile Dolado gracias al proyecto CTQ2011-28124-C02-01 del Ministerio de Economía y Competitividad.

Desde la descripción del primer carbeno libre N-heterocíclico, NHC,^[1] la síntesis de complejos metálicos con dichos ligandos ha despertado un interés creciente. Los ligandos tipo NHC son capaces de formar un enlace σ muy robusto entre el metal y el ligando, lo que en principio disminuiría el problema del lixiviado del metal que aqueja a una gran parte de los catalizadores organometálicos soportados. De particular interés resultan los NHC bidentados, ya que proporcionan una estabilidad adicional a los complejos formados. Concretamente los ligandos quelantes que combinan restos imidazolilideno con grupos N-coordinantes, como la piridina o la pirimidina, presentan un comportamiento hemilábil del heteroátomo que permite la disociación reversible del átomo dador del centro metálico, generando nuevas posiciones de coordinación para la complejación de las especies que intervienen en los diferentes ciclos catalíticos.

Desde el año 2007 y en el marco del proyecto CICYT CTQ-2008-05138, el Grupo de Investigación DSEO viene trabajando en la síntesis de ligandos de tipo NHC derivados de sales de imidazolio con sustituyentes de tipo piridina en la posición 1 y con sustituyentes tanto alquílicos como arílicos en la posición 3 del imidazol. El grupo ha adquirido una gran experiencia en la síntesis de complejos de rutenio con dichos ligandos NHC, NHC-Ru. Estos complejos han demostrado buenas propiedades catalíticas en las reacciones de transferencia de hidrógeno y ciclopropanación asimétrica. También se ha adquirido experiencia en el análisis de los mecanismos de reacción involucrados en dichas reacciones, tanto a nivel computacional mediante métodos DFT como a nivel experimental, con el objetivo de mejorar y en su caso optimizar el diseño de los propios catalizadores, lo que se ha plasmado en la Tesis Doctoral de Coral Aranda (Diciembre de 2015). Cabe también destacar que durante los últimos años,

miembros del grupo de investigación han trabajado en la síntesis y caracterización de nanopartículas.^[2]

Desde mediados de la década de 1990 los complejos de NHC-Pd han sido ampliamente utilizados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono (C-C) debido a su alta estabilidad y buenas propiedades catalíticas hasta el punto de que están siendo implantados en procesos industriales de química fina.^[3] Aunque existe una gran variedad de métodos para la síntesis de complejos NHC-Pd, la mayoría de ellos emplean bien condiciones de reacción drásticas o bien involucran procesos sintéticos de múltiples etapas, por lo que no resultan medioambientalmente benignos. Por lo tanto resulta de especial interés, el desarrollo de una metodología sintética que proporcione dichos complejos en altos rendimientos y que resulte igualmente sostenible.

Del mismo modo, durante los últimos años los cálculos empleando la Teoría del Funcional de Densidad (DFT por sus siglas en inglés) se han erigido como una herramienta imprescindible tanto para comprender la relación estructura-reactividad química de determinadas especies como para dilucidar diferentes mecanismos de reacción, lo que permite mejorar el diseño de catalizadores y las metodologías de síntesis. El comportamiento tan particular de los catalizadores de paladio en las reacciones de acoplamiento ha sido objeto de una intensa investigación^[4] tanto desde el punto de vista experimental como teórico, mediante cálculos DFT para intentar dilucidar los complejos mecanismos involucrados. Sin embargo, a pesar del interés que han despertado los complejos NHC-Pd, que sepamos, todavía no se ha realizado ningún estudio pormenorizado desde el punto de vista mecanocuántico del mecanismo de formación de los complejos NHC-Pd a partir de sales de imidazolio.

Las nanopartículas de paladio también han aparecido como catalizadores muy eficaces tanto en fase “homogénea” como soportadas. Es bien sabido que la química de dichas nanopartículas está estrechamente ligada a los ligandos o estabilizantes presentes en su superficie.^[5] Precisamente, una de las peculiaridades de las sales de imidazolio es que se pueden asimilar estructuralmente a líquidos iónicos y por lo tanto se podrían utilizar para la estabilización de nanopartículas metálicas. Hasta la fecha no tenemos constancia de que se hayan descrito nanopartículas metálicas estabilizadas por ligandos del tipo NHC-piridina. Sin embargo su naturaleza como agentes quelantes bidentados apunta a su posible interés como ligandos estabilizantes de nanopartículas de paladio.

El uso de catalizadores en fase “homogénea” tiene algunos inconvenientes serios, como su difícil separación de la mezcla de reacción, lo que impide su reutilización en posteriores reacciones con el consiguiente coste económico y medioambiental. Una posible estrategia para intentar salvar estos inconvenientes consiste en la inmovilización del catalizador en un soporte. Idealmente se obtendrían catalizadores que pueden ser separados fácilmente del medio de reacción y ser reutilizados un número elevado de veces o incluso emplearse en procesos de flujo en continuo.

Una de las características más importantes de las sales de imidazolio, de las que se derivan los ligandos NHCs, es la modularidad en su síntesis que facilita sobremanera su inmovilización en soportes clásicos como la sílice o las resinas poliméricas. Existen numerosos ejemplos de catalizadores de paladio inmovilizados tanto en soportes orgánicos como en soportes inorgánicos.^[5-6] Sin embargo, el uso de catalizadores de paladio inmovilizados en las reacciones de acoplamiento C-C cuenta con el inconveniente del propio ciclo catalítico que rige estas reacciones. Los mecanismos más comúnmente aceptados para dichas reacciones implican durante el ciclo catalítico tanto especies de paladio(II) como de paladio(0), produciéndose al final del ciclo catalítico la formación de especies de paladio(0) que, sin la adecuada estabilización, dan lugar a la formación de “paladio negro” sin actividad catalítica y a la consiguiente desactivación del catalizador.

Los catalizadores basados en sales de imidazolio inmovilizadas parecen, por lo tanto, ideales para ser capaces de inmovilizar tanto las especies de paladio(II) formando complejos NHC-Pd como las de paladio(0) en forma de nanopartícula y, por lo tanto, deberían permitir un elevado número de ciclos de reacción de dichos catalizadores.

En esta Memoria se aborda la síntesis e inmovilización de complejos de paladio activos en la reacción de acoplamiento C-C, concretamente en las reacciones de olefinización de haloarilos (reacción de Mizoroki-Heck) y en el acoplamiento de haloarilos con ácidos arilborónicos (reacción de Suzuki-Miyaura). Los catalizadores consistirán en complejos de tipo piridina-NHC-Pd o bien en nanopartículas de paladio estabilizadas por sales de piridina-imidazolio.

Con el objetivo de facilitar su lectura, esta Memoria se ha estructurado en varios capítulos. A continuación de este prólogo figuran los acrónimos y abreviaturas más utilizadas en la memoria, seguidos de los antecedentes en la materia que desarrollamos en nuestro estudio. Tras los antecedentes, se exponen los objetivos iniciales propuestos para el desarrollo de este trabajo.

La memoria finaliza con un recordatorio de las principales conclusiones. A continuación, se resume el contenido de dichos capítulos.

1. Antecedentes.

Comenzaremos presentando el concepto de Química Sostenible y del empleo de la catálisis como herramienta para el desarrollo de este tipo de química, centrándonos en las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono catalizadas por Pd. Tras una breve exposición de las diferentes reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd descritas hasta la fecha, nos centraremos en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”, discutiendo para cada etapa del ciclo catalítico las diferentes consideraciones mecanísticas que influyen en éste, y que son necesarias tener en cuenta a la hora de desarrollar catalizadores de Pd activos en estas reacciones como, por ejemplo, el ligando empleado, en función del cual clasificaremos exponiendo ejemplos representativos, los diferentes complejos organometálicos de Pd descritos hasta la fecha. A continuación, expondremos en mayor detalle todo cuanto atañe a la química de los complejos carbénicos N-heterocíclicos de Pd, empezando por su química de coordinación para pasar a explicar las diferentes metodologías sintéticas desarrolladas y exponer diferentes ejemplos de actividad catalítica que presenta esta familia de complejos de Pd en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C de tipo “Suzuki” y de tipo “Heck”.

Finalmente, expondremos las ventajas del uso de nanopartículas en las reacciones de acoplamiento y, tras la descripción de algunos conceptos básicos y metodologías sintéticas para su obtención, nos centraremos en el empleo de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas en disolución como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y “Suzuki”. Se enumerarán algunos ejemplos representativos de catalizadores basados en nanopartículas en función del ligando estabilizante empleado, centrándonos en las nanopartículas estabilizadas por sales de imidazolio, por ser la cuestión que nos atañe en este trabajo, en primer lugar desde un punto teórico, y, posteriormente, aportando los más destacables ejemplos presentados en la literatura. Concluiremos el apartado de introducción con el empleo de nanopartículas de Pd(0) inmovilizadas como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”. Siendo a día de hoy una cuestión aún sin resolver, expondremos las consideraciones mecanísticas más importantes para este tipo de procesos y clasificaremos los catalizadores desarrollados en función del soporte empleado.

2. Objetivos.

De acuerdo con los antecedentes citados, se describen los objetivos últimos que se persiguen en el trabajo descrito en esta memoria.

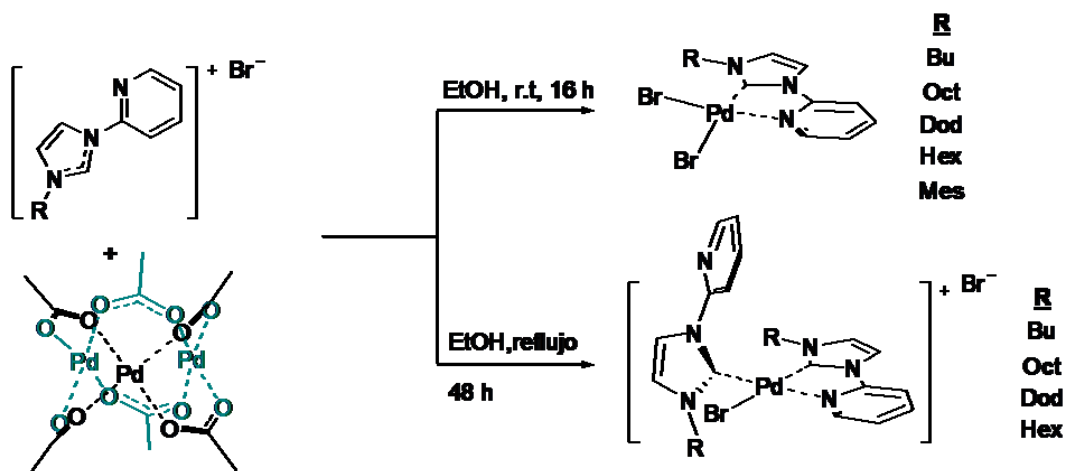
3. Materiales y métodos

En este Capítulo se detallarán las metodologías tanto experimentales como de cálculo teórico empleados para la realización de esta Memoria.

4. Preparación de complejos piridina NHC-Pd(II) y NPs de Paladio (0) a partir de sales de 1-(2-piridil)imidazolio.

En primer lugar se presentará un estudio teórico para explicar el mecanismo de formación de complejos del tipo dibromuro [3-(alquil/aril)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio a partir de sales de 1-(2-piridil)imidazolio-3-sustituidas y acetato de paladio considerando condiciones de reacción sostenibles. El estudio teórico de la reacción apunta a que las condiciones de reacción más favorables consistirían en hacer reaccionar una sal de 1-(2-piridil)imidazolio con acetato de paladio, que en realidad se trata de un trímero, en un disolvente de tipo etanol. De llevar a cabo la reacción en condiciones de control cinético se obtendrían complejos $[PdBr_2(L-\kappa^2C,N)]$, mientras que las reacciones llevadas a cabo en condiciones de control termodinámico proporcionarían mayoritariamente los complejos dicarbenoides $[PdBr(L-\kappa C)(L-\kappa^2C,N)]Br$ (Esquema P.1).

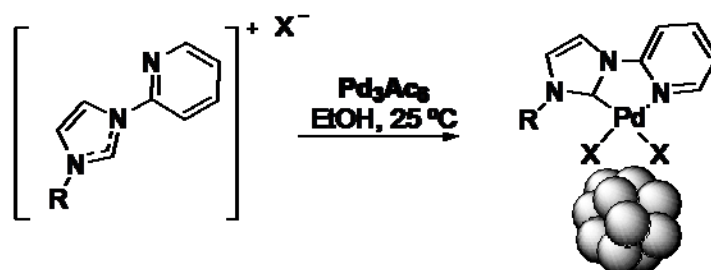
Esquema P.1 Síntesis de los complejos $[PdBr_2(L-\kappa^2C,N)]$ y $[PdBr(L-\kappa C)(L-\kappa^2C,N)]Br$, donde $L = pyim$



Para validar las conclusiones del estudio teórico, se sintetizó una pequeña librería de sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituídas con grupos alquilo (introduciendo variaciones en la longitud de la cadena lateral) o arilo (fenilo y mesitilo), que nos permite evaluar la influencia del sustituyente lateral tanto en la síntesis como en la actividad catalítica de los complejos NHC-Pd. La síntesis de complejos de tipo dibromuro[3-(alquil/aril)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio se describirá mediante la reacción en etanol de la sal de imidazolio con acetato de paladio a temperatura ambiente (en relación 1:1 en presencia de KBr o en relación 2:1) para obtener rendimientos equivalentes e incluso mejores a los presentados en la literatura. Tal como revela el estudio cuidadoso de los crudos de reacción se pudo observar en los mismos la presencia de complejos $[\text{PdBr}(\text{L-}\kappa\text{C})(\text{L-}\kappa^2\text{C,N})]\text{Br}$, que llegan a ser el producto mayoritario cuando la síntesis de complejos tiene lugar a mayores temperaturas y tiempos de reacción (Esquema P.1). Tanto los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L-}\kappa^2\text{C,N})]$ como $[[\text{PdBr}(\text{L-}\kappa\text{C})(\text{L-}\kappa^2\text{C,N})]\text{Br}$ se han caracterizado completamente incluyendo su estructura en fase sólida, mediante difracción de rayos X.

Los crudos de la reacción evidencian, mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), la formación colateral de nanopartículas de paladio cuya morfología está relacionada con la sal de 1-(2-piridil)imidazolio empleada en la síntesis de complejos (Esquema P.2). La formación de nanopartículas de paladio ya se había observado con anterioridad cuando se hacía reaccionar acetato de paladio en un medio etanólico en presencia de sólidos cuya superficie estaba funcionalizada con sales de dialquilimidazolio.^[7] En nuestro caso, la reacción es inicialmente homogénea y las nanopartículas de paladio obtenidas aparecen formando pequeños agregados. Se observan tamaños de partícula similares y en algunos casos menores a los descritos en la literatura y están estabilizadas por los propios complejos de paladio, que son el producto principal de la reacción.

Esquema P.2. Formación de PdNPs en el crudo de reacción



La formación de nanopartículas de paladio en la síntesis de los carbenos de paladio nos indujo a desarrollar una caracterización exhaustiva de los crudos de reacción obtenidos durante la formación de complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L-}\kappa^2\text{C,N})]$ para comprender el proceso y su selectividad. De él se

deduce el mecanismo de formación de dichas nanopartículas de paladio y su estabilización mediante los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]$ y $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$, mejor que con las propias sales de imidazolio $[\text{LH}]\text{Br}$ que es lo que la mayor parte de autores ha supuesto hasta ahora. El mismo estudio apunta a un nuevo mecanismo para la formación de las especies $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$ que consistiría en la adición oxidante de sales de 1-(2-piridil)imidazolio a nanopartículas de paladio que pudo ser validada experimentalmente. La librería de complejos $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$ descrita en el esquema P.1 se ha obtenido en condiciones de control termodinámico (etanol a reflujo), pero van acompañadas de una cantidad importante de paladio negro. Este hecho induce a pensar que la alta energía de estabilización de las PdNPs mostrada por $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$ es inferior a la propia energía de agregación de las PdNPs y que la energía de activación para la agregación se supera lentamente en etanol a reflujo.

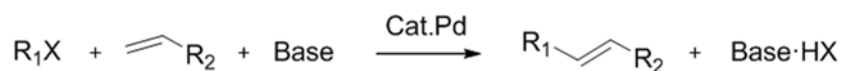
Los crudos de reacción a temperatura ambiente corresponden mayoritariamente a complejos de $[\text{PdBr}_2(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]$, conteniendo solo una pequeña proporción del paladio como nanopartículas. La difracción de rayos X en polvo de estos crudos de reacción apunta a que en ellos coexisten especies de paladio(II) y paladio(0). El tamaño de las fases de paladio(0) se pudo determinar mediante la ecuación de Scherrer y coincide con el determinado mediante TEM.

5. Actividad catalítica de los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]$ y $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$ y de las PdNPs en reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono.

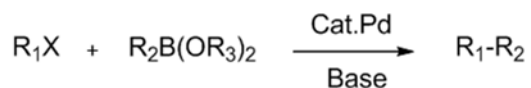
Los complejos y nanopartículas obtenidos se han evaluado catalíticamente en las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura sobre diferentes sustratos (Esquema P.3). Los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]$ muestran actividades catalíticas similares a las mostradas por la mayoría de complejos NHC-Pd descritos en la literatura, mientras que los complejos de tipo $[\text{PdBr}(\text{L}-\kappa\text{C})(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]\text{Br}$ son bastante menos activos. Sin embargo, los catalizadores basados en la mezcla $[\text{PdBr}_2(\text{L}-\kappa^2\text{C},\text{N})]$ /nanopartículas muestran una gran actividad en las reacciones de acoplamiento estudiadas, superior a la mostrada por los complejos aislados, y catalizan el acoplamiento incluso de sustratos menos activos, como bromuros y cloruros de arilo.

Esquema P.3: Reacciones generales de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura.

Heck-Mizoroki



Suzuki-Miyaura

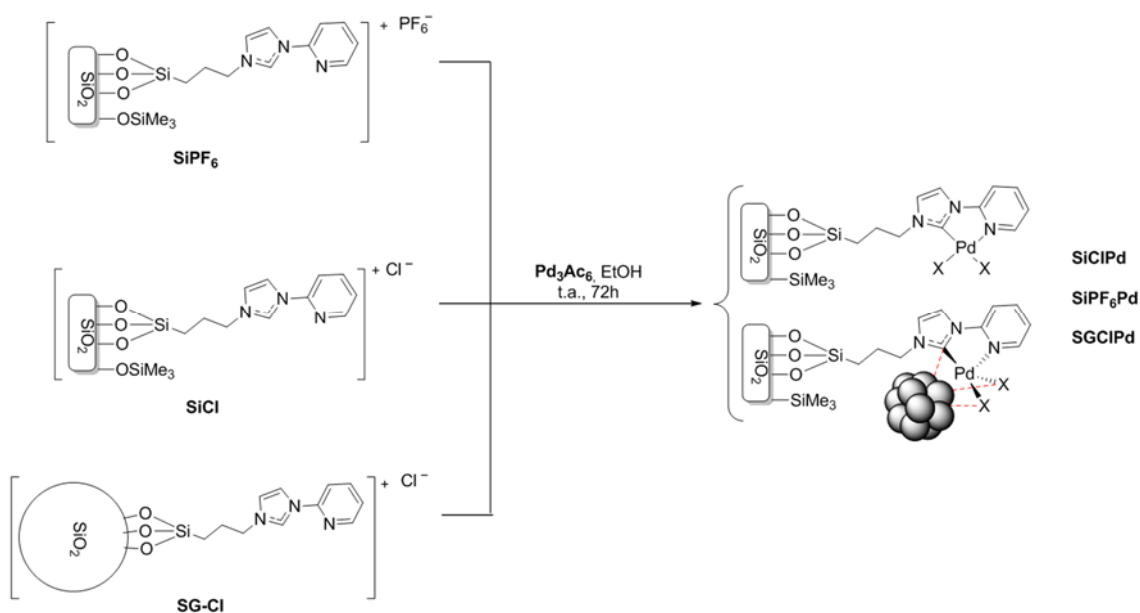


Igualmente hemos estudiado otros métodos de activación térmica como la irradiación de la reacción catalítica con microondas. Esta metodología proporciona resultados claramente superiores a los obtenidos con calefacción convencional, reduciendo el tiempo de reacción considerablemente y aportando una mejora notable en la sostenibilidad de las reacciones de acoplamiento estudiadas.

6. Soportado de sales de imidazolio y sus derivados de paladio.

En este capítulo se aborda la inmovilización de los catalizadores de paladio en soportes de tipo sílice y se estudia la influencia del efecto del soporte en la actividad del catalizador. En función de los resultados obtenidos en el capítulo anterior, consideramos que la estrategia óptima para la síntesis de catalizadores soportados de Pd basados en complejos de NHC-Pd y nanopartículas de paladio consistiría en reproducir las condiciones de reacción homogénea pero en presencia de sílices funcionalizadas con sales de 1-(2-piridil)imidazolio (Esquema P.4).

Esquema P.4: Síntesis de catalizadores soportados de paladio basados en complejos y nanopartículas.



La inmovilización de las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituídas en un soporte silíceo se ha estudiado mediante el anclaje en uno o en dos pasos, siendo el primero el que proporciona mayor grado de funcionalización de la superficie sólida. El reactivo que se ancla, cloruro de 1-(2-piridil)-3-[3-(trietoxisilil)-1-propil]imidazolio, se obtuvo por cuaternización de 1-(2-piridil)imidazol con (3-cloropropil)trietoxisilano. También se preparó hexafluorurofosfato de 1-(2-piridil)-3-[3-(trietoxisilil)-1-propil]imidazolio, mediante intercambio iónico del anterior, para estudiar el efecto del contranión en la morfología del catalizador y en su actividad. Estas sales de imidazolio con sustituyentes etoxisilanos se hicieron reaccionar tanto con sílice comercial como con sílices sintetizadas mediante la metodología sol-gel, para poder estudiar la influencia de la superficie del soporte en la actividad final del catalizador. Finalmente, las sílices funcionalizadas se cargan con el metal mediante la reacción con acetato de paladio(II) en etanol a temperatura ambiente.

Los catalizadores en fase sólida obtenidos se han caracterizado empleando métodos de análisis complementarios que apuntan a que en todos los casos podrían coexistir complejos NHC-Pd y nanopartículas de paladio soportadas. El método de funcionalización resulta ser reproducible y muy eficaz, ya que los grados de funcionalización con paladio son superiores a los obtenidos por otros autores para catalizadores soportados basados en complejos carbénicos y/o nanopartículas de paladio, tanto en soportes orgánicos como inorgánicos. Además, las nanopartículas de paladio soportadas examinadas presentan morfologías similares a las

descritas en la literatura al emplear metodologías clásicas potencialmente más peligrosas como la hidrogenación de precursores organometálicos, lo que supone una ventaja adicional.

La actividad catalítica de las sílices funcionalizadas con paladio se ha examinado sobre las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura con diferentes halogenuros de arilo, presentando en todos los casos buenos resultados catalíticos incluso en la arilación de Suzuki-Miyaura con cloruros de arilo. La actividad catalítica de estas sílices podría guardar relación con el diámetro medio de las nanopartículas soportadas, ya que se observó una actividad catalítica creciente al disminuir el diámetro medio de partícula, y la distribución de las nanopartículas en la muestra.

Los catalizadores en fase sólida fueron reutilizados en la reacción de Mizoroki-Heck con el fin de evaluar su recuperabilidad y estabilidad en disolventes orgánicos de alta permitividad, como la DMF. Los catalizadores pudieron ser reutilizados en 20 ocasiones en el acoplamiento cruzado carbono-carbono entre yodobenceno y acrilato de butilo en DMF, sin observar pérdida aparente de la actividad catalítica para la mayoría de ellos, aunque sí que se observó un ligero lixiviado de paladio. Este número de reutilizaciones es superior al descrito hasta la fecha para sistemas catalíticos similares como es el caso de complejos NHC-Pd o de nanopartículas estabilizadas por sales de imidazolio inmovilizadas cuando se emplean en la reacción de acoplamiento disolventes de alta permitividad y coordinantes. Finalmente se evaluó la actividad y reciclabilidad de los catalizadores soportados en medio acuoso, observando en todos los casos rendimientos cuantitativos y reutilizando los catalizadores durante 10 ciclos consecutivos sin observar pérdida en la actividad catalítica ni detectar lixiviado metálico en el medio de reacción.

7. Alcance y limitaciones como catalizadores de los complejos Pd^{II}(NHC)₂XY

Estudiaremos en profundidad los mecanismos catalíticos de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por complejos de Pd(II) con ligandos bidentados de piridina-imidazol-2-ilideno, para lo cual se procede a un extenso análisis mediante cálculos mecano-cuánticos híbridos, a nivel B2-PLYP-D, contrastando los resultados teóricos con los resultados obtenidos experimentalmente, con el objetivo de acercarnos más a la comprensión del proceso completo de reacción. Para ello comenzaremos por validar para nuestro estudio cómo se ajustan los diferentes métodos de cálculo, con el fin de garantizar la veracidad de las predicciones obtenidas. De dicha validación se desprende que los métodos doble híbridos como B2-PLYP-D resultan los más adecuados para nuestro estudio, nivel al cual todavía no se ha llegado en los estudios teóricos de la reacción de Mizoroki-Heck.

El mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por carbenoides de paladio presenta al menos dos etapas clave que no se han aclarado hasta el momento: los procesos de reducción de los carbenoides de paladio(II) a paladio(0) antes de comenzar el ciclo catalítico y al final del mismo. Con el fin de aportar algo de luz a la comprensión de estas etapas clave, se procederá en primer lugar al estudio mediante datos experimentales de la reducción de Pd(II) a Pd(0) para ser estudiada posteriormente mediante modelos computacionales a nivel B2-PLYP-D. Esto nos permitirá entre otras cosas, comprender el proceso completo de reacción de Mizoroki-Heck catalizada por complejos de Pd(II) con ligandos bidentados de piridina-imidazol-2-ilideno; deducir qué factores actúan como determinantes en el ciclo catalítico, considerando tanto las etapas principales del ciclo catalítico así como varias etapas competitivas habitualmente no consideradas; identificar las posibles especies catalíticamente activas en función del catalizador empleado, esté éste soportado o no, algunas de ellas prácticamente no consideradas hasta la fecha en los estudios teóricos publicados y propuestas tan solo como probables a partir de datos cinéticos y de EXAFS. Los resultados aportados en este estudio, obligarían a replantear algunos de los mecanismos publicados para explicar la reacción de Mizoroki-Heck en fase homogénea y explicarían, además, algunas cuestiones como el verdadero papel de los ligandos que acompañan al metal, o la formación de paladio negro en ausencia de haluro de arilo y presencia de alqueno, típico al final de la reacción de acoplamiento cuando se emplea el catalizador fase homogénea.

Acrónimos y abreviaturas

Ac	Acetato
AcN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
APT	<i>Attached Proton Test</i>
APTS	(3-aminopropil)triétoxisilano
Ar	Arilo
BA	Butilamina
BAC	Acrilato de butilo
BC	Cinamato de butilo
BMIIm	1-butil-3-metilimidazolio
BSSE	<i>Basis set superposition error</i>
ca.	<i>Approximately</i>
cat.	Catalizador
C-C	Carbono-carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CD ₂ Cl ₂	Diclorometano-d2
CD ₃ OD	Metanol-d4
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
CPMAS- ¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de ángulo mágico con polarización cruzada.
CVD	<i>Chemical Vapor Deposition</i>
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density functional theory</i>
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dod	Dodecil
DSEO	Diseño, síntesis, evaluación y optimización de nuevas sustancias de interés
DVB	Divinilbenceno
e.g.	Ejemplo
Et ₂ O	Éter etílico
EtOH	Etanol
Exp.	Experimental
EXSY	<i>EXchange Spectroscopy</i> en ¹ H-RMN bidimensional
fcc	Red cúbica centrada en las caras
FID	Detector por ionización de llama
FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
GC	Cromatografía de gases
h	Horas
HDA	Hexadecilamina
HDMS	Hexametildisilazano
HETCOR	<i>Heteronuclear correlation</i> en ¹ H, ¹³ C-RMN bidimensional
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> en ¹ H, ¹³ C-RMN bidimensional

ICP	Plasma de acoplamiento inductivo
IL	Líquido iónico
IR	Infrarrojo
L	Ligando
MAS	<i>Magic angle spinning</i>
Me	Metil
MeOH	Metanol
Mes	Mesitol o2,4,6-trimetil-1-fenil
min.	Minutos
MS	<i>Mass spectrometry</i>
MW	Microondas
n	número
NaAc	Acetato de sodio
ND	No determinado
NEt ₃	Trietilamina
NHC	Carbeno N-heterocíclico
NHC-M	Complejo metálico con carbeno N-heterocíclico
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect spectroscopy en ¹H,¹H-RMN bidimensional</i>
NPs	Nanopartículas
Oct	Octil
OMe	Metoxi
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program</i>
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio(II)
Ph	Fenil
PhPTS	2-(difenilfosfino)etiltriétoxisilano
ppb	Partes por billón
ppm	Partes por millón
PS	Poliestireno
PTS	propiltriétoxisilano
PSI	Libras por pulgada cuadrada
PVP	Polivinil pirrolidona
Py	Piridina
R	Sustituyente
r.t.	<i>Room temperature</i>
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
scCO ₂	CO ₂ supercrítico
SG	Sol-gel
SILs	Líquidos iónicos soportados
SMD	<i>Solvation Model based on solute electron Density</i>
t	Tiempo
T ^a	Temperatura
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio

TEM	Microscopía electrónica de transmisión, por sus siglas en inglés.
TEOS	Tetraetil ortosilicato
THF	Tetrahidrofurano
TOAB	Bromuro de tetraoctilamonio
TOF	<i>Turnover Frequency</i>
TON	<i>Turnover Number</i>
TS	Estado de transición por sus siglas en inglés
VB	Estireno
VBIm	1-vinil-3-butylimidazolio
XPS	Espectroscopia de Fotoelectrones emitidos por Rayos X b

1. Antecedentes

Las reacciones de acoplamiento C-C en la Química Sostenible

El concepto de Química Sostenible nació en la Environmental Protection Agency (EPA) de Estados Unidos, como un enfoque eficaz o herramienta conceptual para la protección del medio ambiente. Su objetivo final es la reducción de la contaminación por sustancias peligrosas para la salud y para el medio ambiente. Anastas y Warner^[8] dieron una definición de Química Sostenible como la aplicación de un conjunto de principios que reducen o eliminan el empleo o la generación de sustancias peligrosas durante el diseño, síntesis y aplicación de compuestos químicos. La Química Sostenible, también llamada en inglés “Green Chemistry”, se basa en los 12 principios formulados por Paul Anastas y John Warner, que se resumen a continuación:^[9]

1. Prevenir la formación de residuos, usando conscientemente los productos.
2. Diseñar productos químicos menos tóxicos con similar funcionalidad.
3. Diseñar síntesis químicas más seguras.
4. Utilizar materias primas renovables.
5. Utilizar catalizadores con la máxima selectividad.
6. Evitar el uso innecesario de compuestos químicos derivatizados.
7. Maximizar la economía atómica.
8. Utilizar disolventes más seguros y con bajo impacto ambiental.
9. Aumentar la eficiencia energética de los procesos.
10. Diseñar los productos químicos para que sean biodegradables.
11. Monitorizar los procesos en tiempo real, para prevenir la contaminación.
12. Reducir al mínimo las posibles fuentes de accidentes.

La Química Sostenible está enraizada en los conocimientos fundamentales de la Química Física, la Química Inorgánica y la Química Orgánica precisando del auxilio de las técnicas analíticas para llegar a fructificar en forma de nuevos procedimientos químicos que, a través de desarrollo adecuado de la ingeniería química, conduzcan a nuevos procesos industriales inherentemente limpios y seguros y económicamente rentables. El desarrollo de la Química Sostenible está así íntimamente vinculado a las actividades químicas industriales y proporciona a la industria química

nuevas ideas y herramientas que le permiten salvar algunas de las serias consecuencias de aparecer como el origen principal de la contaminación química, y en consecuencia ser considerada por la opinión pública como la culpable de la destrucción de la naturaleza.

Podrían formularse tres objetivos globales de la Química Sostenible:

- 1) Reducción de la introducción de recursos extinguidos en la ecosfera.
- 2) Reducción de la generación de productos químicos susceptibles de provocar contaminación, o resultar peligrosos, durante los procesos de producción que requieran conversiones químicas.
- 3) Mejora en el diseño de productos, idóneos para su función, con carácter inocuo intrínseco, y estables en su utilización pero no persistentes tras su uso.

Con respecto al ámbito de aplicación de la Química Sostenible, los principios están dirigidos a la química preparativa y aparentemente a la síntesis orgánica. Sin embargo, el ámbito es más amplio y contiene aspectos tales como la producción energética o el cambio climático.

En la Figura 1.1 se muestran los componentes del proceso químico de manera simplificada; se entiende que el proceso químico comprende no solo la conversión que tiene lugar en el reactor, sino también todas las operaciones, tanto las previas como las posteriores, que terminan con el aislamiento y la purificación del producto. Las materias de partida son todas las sustancias que sufren conversión bajo la acción de reactivos y catalizadores. Los disolventes son empleados con gran frecuencia como fluido que permite el contacto entre los reactivos tanto en la reacción química propiamente dicha como en los procedimientos de aislamiento y purificación. La energía se emplea fundamentalmente en la calefacción, el enfriamiento y la agitación requerida por el conjunto del proceso, incluida la recuperación de disolventes y materiales auxiliares. El producto de la reacción viene acompañado de productos secundarios, resultado de las rutas de conversión alternativas a la que conduce al producto principal así como de productos concomitantes, consecuencia inevitable de la estequiometría de la reacción química empleada. Los productos secundarios y concomitantes, junto con los disolventes, constituyen la masa principal de los residuos del proceso.^[9]

Todo producto químico empleado o producido tiene un potencial nocivo como contaminante o como sustancia peligrosa. Por otro lado, toda sustancia de partida es el producto de una secuencia sintética de procesos previos, en cada uno de los cuales se ha requerido energía y se han producido residuos. Es más, estas materias de partida y reactivos han requerido la extracción de materiales fósiles o minerales del subsuelo, lo que lleva a asumir que el empleo de cualquier

sustancia supone unos efectos ambientales y ha de tenerse en cuenta que no existe ningún proceso químico absolutamente inocuo. En primer lugar resulta inevitable el consumo de energía y ésta actualmente, se corresponde con una emisión de dióxido de carbono.

Figura 1.1 Constituyentes del proceso químico.



Precisamente esta Memoria se basa en el desarrollo de metodologías sostenibles para una de las reacciones de mayor trascendencia en la síntesis orgánica y para la química fina en general: las reacciones de acoplamiento C-C. Para ello, haremos especial hincapié en cinco de los doce principios de la Química Sostenible: el empleo de métodos catalíticos, el diseño de síntesis químicas menos peligrosas, la utilización de disolventes más seguros, el control de las condiciones de reacción y el aumento de la eficiencia energética.

En lo referente a los catalizadores recordar que, según la definición clásica, un **catalizador** es un material que, sin consumirse, acelera la velocidad a la que se alcanza un equilibrio, sin modificarlo. El catalizador no aparece en la ecuación estequiométrica, pero interviene en la conversión y aparece, por tanto, en el mecanismo y en la ecuación cinética de la reacción.

El empleo de catalizadores en las reacciones químicas constituye uno de los pilares de la Química Sostenible puesto que mediante el empleo de catalizadores se mejora considerablemente la eficiencia energética y la seguridad del proceso, posibilitando el empleo de condiciones de presión y temperatura más suaves, y si los catalizadores son lo suficientemente selectivos, mejorarán la economía atómica del proceso.

Aunque los catalizadores se pueden clasificar de muchas maneras: según el tipo de centro activo que portan, el tipo de transformación química que favorecen, el carácter homogéneo o heterogéneo del catalizador, etc. Esta última es una de las más interesantes desde el punto de vista de la Química Sostenible, pues puede posibilitar la recuperación del propio catalizador.

Los catalizadores homogéneos son sustancias químicas bien definidas que se encuentran en la misma fase en la que tiene lugar la reacción. Entre sus ventajas destacar que en fase homogénea se facilita el acceso de los reactivos al centro catalítico y se minimizan los problemas de transporte

de materia lo que suele mejorar ostensiblemente la cinética global del proceso químico. Puesto que los centros de reacción están perfectamente definidos, el estudio de los mecanismos involucrados resulta más sencillo que en el caso de la catálisis heterogénea. Sin embargo, los catalizadores homogéneos pueden presentar inconvenientes tanto medioambientales como económicos. Particularmente en el caso de catalizadores metálicos u organometálicos que, en general, son caros y pueden contaminar el producto de reacción y los efluentes.

Casi opuestas son las ventajas e inconvenientes de los *catalizadores heterogéneos* que, aunque también suelen ser caros pueden ser recuperados y reciclados en ciclos catalíticos consecutivos, lo que minimiza este inconveniente y es una ventaja desde el punto de vista medioambiental. El hecho de estar en una fase diferente a reactivos y productos, el catalizador heterogéneo es típicamente un sólido, hace que se pueda separar fácilmente del medio de reacción mediante una simple operación unitaria, pero lleva asociados problemas de difusión para acceder a su centro activo y problemas relacionados con la inercia del soporte respecto a la reacción. Este último aspecto es menos importante entre los *catalizadores másicos*, donde la fase activa constituye el conjunto del catalizador, pero puede llegar a ser relevante entre *catalizadores soportados*, que consisten en pequeñas cantidades de material catalíticamente activo sobre la superficie de otro material, por lo general un sólido poroso. En general un buen catalizador heterogéneo debe presentar:^[10]

-*Buenas propiedades mecánicas* que aseguren la integridad del catalizador tanto en el medio de reacción como en los procesos de separación.

-*Alta estabilidad térmica*, con el fin de poder operar a altas temperaturas cuando sea necesario sin que tenga lugar una degradación del catalizador.

-*Buena accesibilidad al centro activo*, condicionada tanto por la estructura física del soporte como por sus propiedades químicas.

-*Facilidad en los procesos de separación y reciclado*, evitando la contaminación de los productos finales.

-*Posibilidad de adaptación a un proceso continuo* para poder llevar a cabo, en el caso de optimizar la reacción, reacciones en reactores de flujo.

-*Estabilización de la especie catalítica*: lo que se consigue con una correcta funcionalización de la superficie del soporte.

Habitualmente, las reacciones en las que se emplean catalizadores heterogéneos transcurren en varias etapas:

- Difusión del reactivo hasta el catalizador.
- Adsorción del reactivo sobre la superficie del catalizador.
- Reacción.
- Desorción de los productos desde la superficie del catalizador.
- Difusión de los productos al medio de reacción.

Por lo tanto, características físicas del soporte como el tamaño de partícula, el área superficial, la estructura de poro o el diámetro de éste, tienen una gran influencia en la actividad del catalizador siendo los materiales porosos los soportes más comúnmente empleados.^[6a] Se designan *microporosos* aquellos materiales con diámetro de poro inferior a 2 nm, *mesoporosos* a los de diámetro entre 2 nm y 50 nm, y *macroporosos* a los de diámetro superior a los 50 nm. Por lo general, los soportes macroporosos permiten la penetración de líquidos y facilitan el flujo de los reactivos pero suelen portar poca carga de catalizador, mientras que los soportes microporosos presentan mayor superficie activa y carga de catalizador pero presentan mayor impedimento a la difusión de la fase líquida. Por tanto, es preciso encontrar un compromiso entre ambos parámetros para elegir el soporte adecuado. Los sólidos porosos de carácter inorgánico más empleados como soportes de un catalizador metálico, quizás sean la sílice y la alúmina.^[9] Aunque los soportes poliméricos orgánicos pueden resultar más modulables.^[11]

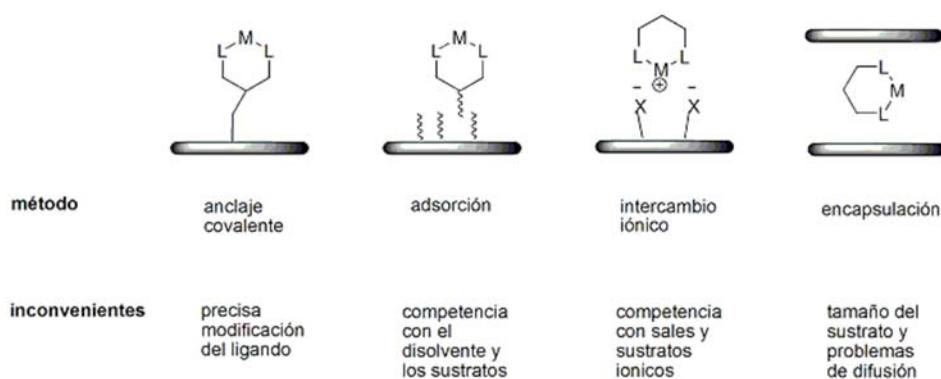
Se han desarrollado diversas estrategias para la inmovilización de catalizadores. Una clasificación de dichas estrategias se basa en el tipo de interacción que se da entre el catalizador y el soporte:^[12]

- Inmovilización covalente: es una de las metodologías de inmovilización más empleadas tanto en soportes orgánicos como inorgánicos. Típicamente, el anclaje covalente se realiza a través del ligando de la especie organometálica siendo su principal ventaja que no se produce pérdida de la especie inmovilizada aunque puede seguir produciéndose pérdida de metal activo o “*leaching*”. El principal inconveniente que plantea esta estrategia es que se requiere una modificación del ligando con respecto a su análogo para la fase homogénea, lo que supone, habitualmente, un mayor coste sintético. En la mayor parte de los ejemplos se tiende a alejar el centro activo del soporte, aunque en algunos casos la proximidad al soporte puede potenciar la selectividad del propio catalizador.^[13] La unión del ligando al soporte se lleva a cabo empleando un “espaciador” o “*linker*”, que ha de contener grupos funcionales que le permitan unirse tanto al soporte como al

ligando funcionalizado.^[12] Se pueden distinguir dos estrategias diferentes para la inmovilización mediante la formación de enlaces covalentes con el soporte.

- *Co-polimerización*, en la que se sintetiza el soporte *in situ* y permite, por lo tanto, diseñar y ajustar sus características. Requiere un doble esfuerzo sintético ya que además de modificar el ligando se han de tener en cuenta las características del soporte que se quiere generar.^[14]
- *Anclaje*, en la que el ligando funcionalizado se hace reaccionar con un soporte ya formado. Su principal ventaja es que permite emplear soportes comerciales perfectamente caracterizados.^[7a]
- Intercambio iónico: también llamado inmovilización mediante formación de pares iónicos, permite la inmovilización de catalizadores sin efectuar ningún tipo de modificación sintética en el ligando ya que la interacción soporte-catalizador es electrostática. Dada la naturaleza de la interacción que posibilita la inmovilización, el catalizador ha de ser una especie cargada tanto en el momento de ser inmovilizado como durante todo el proceso catalítico para que no se dé lixiviado de la especie activa. Los catalizadores inmovilizados empleando esta metodología son, por lo tanto, muy sensibles al tipo de disolvente empleado. Un ejemplo de inmovilización mediante intercambio iónico en soportes inorgánicos es el uso de un soporte que presente zonas cargadas de iones móviles como es el caso de las arcillas de tipo laponita, bentonita o montmorillonita.^[15]

Figura 1.1. Principales estrategias para la inmovilización de catalizadores (adaptado de la referencia.^[10b])



- Encapsulación: la encapsulación de catalizadores homogéneos tiene lugar en celdas regulares de un soporte. La inmovilización mediante el empleo de esta metodología depende del tamaño de la celda y del tamaño del complejo que se ha de alojar en ella para prevenir problemas de lixiviado durante el proceso catalítico. Entre los soportes

habitualmente empleados se encuentran las zeolitas^[16] o sílices^[17] sintetizadas alrededor del catalizador a inmovilizar. Típicamente, la encapsulación sigue la aproximación “barco en una botella” no existiendo un enlace covalente catalizador-soporte. Se ha descrito también como encapsulación la inmovilización de compuestos organometálicos mediante interacciones débiles con un soporte polimérico.^[18]

- **Adsorción:** también denominada fase líquida soportada, consiste básicamente en una disolución de catalizador que es adsorbida en la superficie porosa del soporte y que se denomina fase soportada. La fase soportada está en contacto con la fase en la que están los reactivos, en la que es insoluble (fase móvil). La actividad de este tipo de catalizadores depende de los disolventes empleados y del transporte entre fases.^[19] Recientemente se ha descrito la inmovilización de nanopartículas de paladio en fases líquidas soportadas de líquido iónico en arcillas laminares de tipo laponita.^[20]

La trascendencia de las reacciones de acoplamiento C-C en síntesis química, y en particular aquellas catalizadas por paladio, queda meridianamente clara con la concesión del premio Nobel a Richard Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki en 2010. Estas reacciones se basaron inicialmente en catalizadores de paladio homogéneos pero no tardaron en trasladarse a la catálisis heterogénea usando complejos de paladio soportados^[21] o bien empleando paladio(0) como metal soportado,^[21-22] explorando prácticamente todas las posibilidades que acabamos de comentar en los párrafos anteriores. Sin embargo, a pesar de todo el trabajo realizado sobre las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio,^[4] siguen siendo investigadas^[5] para establecer claramente sus mecanismos, alcance y aplicabilidad.

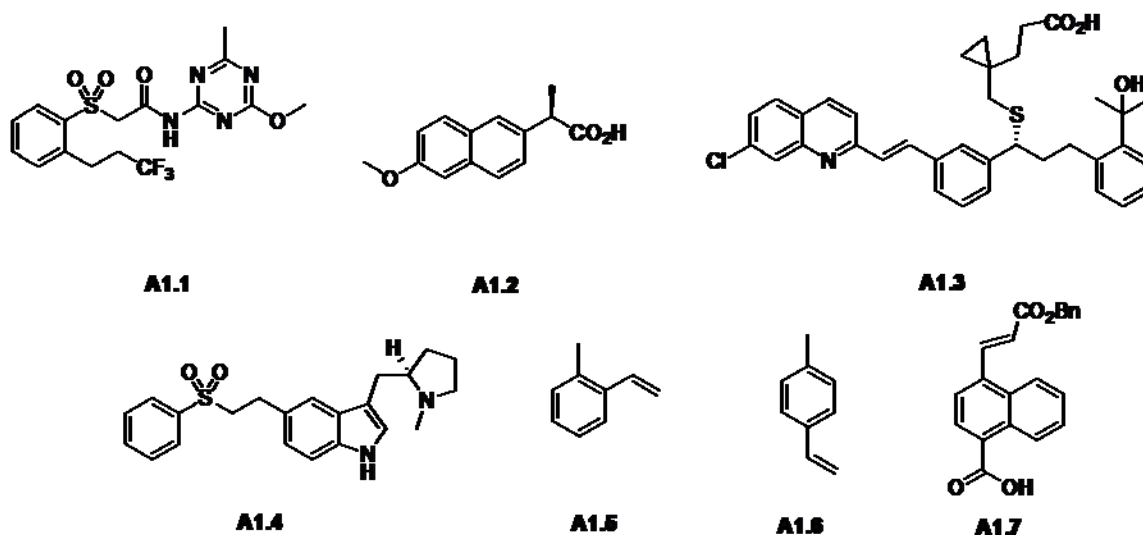
Realmente el paladio como catalizador es clave en la Química Sostenible. Se emplea no solo en las reacciones de acoplamiento carbono-carbono, sino también en la hidrogenación, craqueo de petróleo, hidrotratamiento de productos derivados del petróleo, purificación y almacenamiento de hidrógeno, oxidación de alcoholes o en los convertidores catalíticos de los automóviles, por citar solo algunas de las más relevantes. En alguno de esos procesos el paladio en forma de nanopartículas presenta una actividad catalítica superior a la de sus complejos organometálicos.

Puesto que esta memoria se centra en las reacciones de acoplamiento C-C bajo la catálisis con nuevos catalizadores de paladio, recordaremos el estado actual del conocimiento en ambos aspectos.

Reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento C-C consisten en la unión de dos fragmentos de hidrocarburos a través de un enlace C-C para dar lugar a una sola molécula, habitualmente utilizando un catalizador metálico. Dentro de este tipo de reacciones se habla de *acoplamiento cruzado*, cuando los compuestos acoplados son diferentes, y *homoacoplamiento* cuando el enlace carbono-carbono se da entre dos moléculas iguales. Pese a que también se han descrito reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por catalizadores de níquel y cobre,^[23] a día de hoy es imposible desligar las reacciones de acoplamiento C-C de los catalizadores de paladio. De hecho hasta que los catalizadores de paladio comenzaron a aplicarse, las reacciones de formación de enlaces C-C estaban restringidas a reacciones estequiométricas con reactivos como los organolitados o los reactivos de Grignard. El uso de catalizadores de paladio en las reacciones de acoplamiento cruzado desde finales de los 60 ha supuesto la aparición de un gran número de metodologías para la formación de enlaces C-C a partir de, usualmente, un haluro de arilo y un alqueno (reacción de Mizoroki-Heck^[24]), un alquino (reacción de Sonogashira^[25]), un ácido organoborónico (reacción de Suzuki-Miyaura^[26]), un organocinc (reacción de Negishi^[27]), un organoestannano (reacción de Stille^[28]), o un organomagnesiano (reacción de Kumada^[29]), como posibilidades más habituales en la síntesis orgánica.

Figura 1.3. Ejemplos de síntesis a escala industrial empleando la reacción de Mizoroki-Heck.

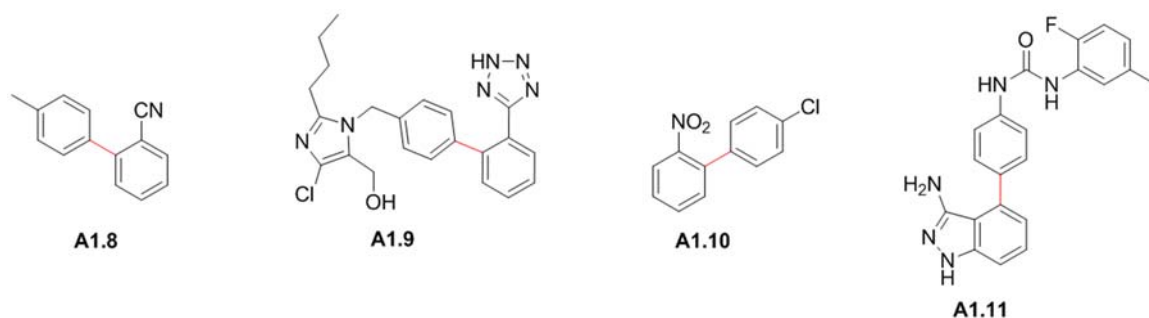


En esta Memoria nos centraremos, como reacciones test, en las reacciones de Mizoroki-Heck y de Suzuki-Miyaura, principalmente porque se trata de dos de las reacciones de mayor aplicación industrial,^[3e, 30] tanto para la producción de agroquímicos y farmacéuticos, como de polímeros y materiales de alta tecnología. Por ejemplo, la reacción de Mizoroki-Heck se ha empleado tanto en

la síntesis industrial de herbicidas (Prosulfuron, Ciba-Geigy Novartis, **A1.1**), como del antiinflamatorio Naproxeno (Merck, **A1.2**), del antiasmático Singulair (**A1.3**), del antagonista del receptor de serotonina Eletriptan (Pfizer, **A1.4**) o en la síntesis de 2-viniltolueno (**A1.5**) y 4-viniltolueno (**A1.6**) de la Dow Chemical, que son co-monómeros en la polimerización de estireno. Igualmente destacar la reacción de Mizoroki-Heck en la síntesis del fragmento **A1.7** de un antagonista para el tratamiento de la rinitis alérgica (Figura 1.3).

Del mismo modo, la reacción de Suzuki-Miyaura se ha aplicado en la síntesis de algunos productos de Química Fina, particularmente biarilos,^[3e, 30] como el 2-ciano-4'-metilbifenilo (**A1.8**), que es un antagonista del receptor AT₂ desarrollado por Clariant, o en la ruta alternativa de la síntesis del Losartan (Merck, **A1.9**), igualmente en la síntesis de **A1.10**, intermedio del fungicida Boscalid, o en la síntesis del inhibidor de la tirosina-quinasa ABT-869 (**A1.11** de Abbott) (Figura 1.4).

Figura 1.4. Ejemplos de la aplicación industrial de la reacción de Suzuki-Miyaura



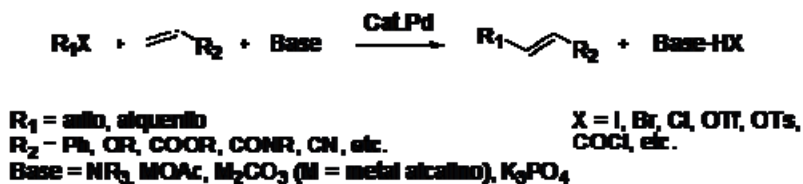
Las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, presentan mecanismos muy complejos, y pueden verse afectadas por múltiples factores, entre los más destacados, el ligando empleado, la naturaleza y concentración de los reactivos, la base o el disolvente empleado para llevar a cabo la reacción. Por lo general, la especie catalítica se forma en el medio de reacción, y se emplean complejos de Pd(0) estabilizados con ligandos lábiles pero también se pueden usar como precatalizadores los complejos de Pd(II), que son más estables que los complejos de Pd(0). En el caso de que se empleen complejos de Pd(II) como precatalizadores, éstos deberán sufrir una reducción hasta Pd(0) al entrar en el ciclo catalítico. Una vez que se ha formado la especie de Pd(0), tiene lugar la adición oxidante del electrófilo R-X al catalizador de Pd(0), y se genera una especie organometálica de Pd(II). A continuación, dependiendo de la categoría a la que pertenezcan las transformaciones, los siguientes pasos del ciclo difieren.

A continuación, resumiremos las distintas reacciones de acoplamiento que se han desarrollado con diferentes sustratos, centrándonos en las reacciones de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura, y pasaremos a explicar las consideraciones mecanísticas más importantes de ambas reacciones.

La reacción de Mizoroki-Heck

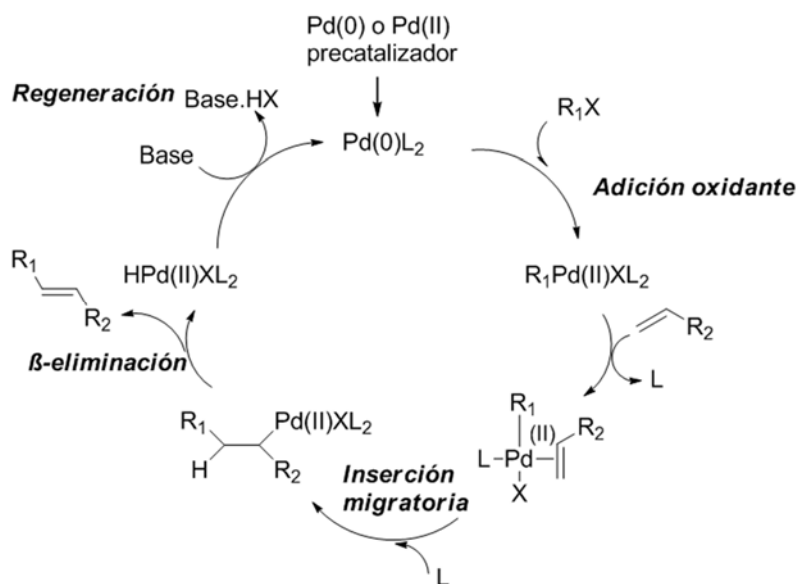
La reacción de Mizoroki-Heck, consiste en la arilación o vinilación de alquenos con haluros o pseudo-haluros de arilo o vinilo catalizada por paladio en presencia de una base que, normalmente, se añade en cantidad estequiométrica (Esquema 1.1).

Esquema 1.1. Reacción general de Mizoroki-Heck



El mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de Mizoroki-Heck consiste en un ciclo catalítico en fase homogénea que comenzaría con una especie de Pd(0) (Figura 1.5) En el caso de que el catalizador de paladio fuese un complejo o sal de Pd(II), éste sería reducido *in situ* a una especie de Pd (0), [PdL₂], posibilitando la adición oxidante del haluro de arilo o vinilo (R₁X) que proporciona el intermedio de Pd(II), [R₁PdXL₂]. Este paso de adición oxidativa funciona bien con centros metálicos ricos en densidad electrónica, y mejor aún con una vacante de coordinación, siendo este paso el que se asume como determinante de la velocidad de reacción.

Figura 1.5. Mecanismo comúnmente aceptado de la reacción de Mizoroki-Heck en fase homogénea



A continuación tiene lugar la pérdida de un ligando (L) del complejo [R₁PdXL₂], creando una vacante de coordinación que ocuparía la olefina (Figura 1.5). Dicha olefina se insertará en el enlace Pd-R₁ tras la entrada de una unidad de L en la esfera de coordinación del paladio (inserción

migratoria), dando lugar a la formación del nuevo enlace carbono-carbono. La inserción de la olefina en el enlace R_1 -Pd es *syn* para formar un enlace σ Pd-C, que es inestable y que, tras la rotación del nuevo enlace C-C y un proceso de β -eliminación, da lugar al producto deseado, y a especies de tipo $[PdHXL_2]$. La base añadida al medio de reacción eliminaría la especie HX regenerando de nuevo la especie activa de Pd(0), PdL_2 .^[31] Este mecanismo, aun siendo el más aceptado, es todavía discutido, pues el mecanismo depende de un gran número de variables como por ejemplo el precursor del complejo de Pd(0) activo, el ligando estabilizante, la base, la temperatura y el disolvente utilizado, que discutiremos en el próximo apartado.

Se han planteado mecanismos alternativos al propuesto en la Figura 1.5. Un ejemplo de ello es el mecanismo de Shaw^[32], en el que se propone un ciclo catalítico basado en especies de Pd(II) y Pd(IV), o el mecanismo propuesto por Amatore y Jutand^[33] y de Vries^[34] quienes proponen versiones aniónicas del ciclo catalítico, con la formación de especies aniónicas de Pd(0) al inicio del ciclo catalítico y de intermedios de reacción aniónicos. Estos autores han propuesto posteriormente otro mecanismo iónico vía intermedios catiónicos, en el que en función del sustrato, el mecanismo puede ser puramente iónico o puede darse una competencia entre el mecanismo iónico y el mecanismo neutro.^[31c, 35]

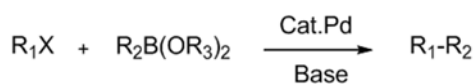
Como catalizadores de Pd, se han empleado tanto especies de Pd generadas *in situ* por precursores de Pd^[36] nanopartículas estabilizadas de Pd(0) y especies de Pd(0) y Pd(II) heterogeneizadas en soportes inorgánicos como sílices, alúmina y soportes de carbono entre otros.

Acoplamiento de Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura consiste en el acoplamiento cruzado de haluros o pseudohaluros de arilo o vinilo con ácidos organoborónicos o ésteres de dichos ácidos en presencia de una base y un catalizador de Pd (Esquema 1.2).^[31c, 37] Esta reacción fue descrita por primera vez en el año 1979 por Suzuki y Miyaura^[26, 38] y a día de hoy es una de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono más importantes. Probablemente, el éxito de esta reacción es que presenta compatibilidad con una gran variedad de sustratos y grupos funcionales, los cuales, requieren la activación por una base o fluoruro para que pueda sufrir transmetalación. Además los compuestos borónicos son normalmente comerciales, estables y poco tóxicos o en su defecto, son relativamente fáciles de sintetizar.^[39] Como ventaja adicional, no es necesario el empleo de disolventes anhidros pudiéndose utilizar agua como co-disolvente e incluso como disolvente.^{[31c,}

40]

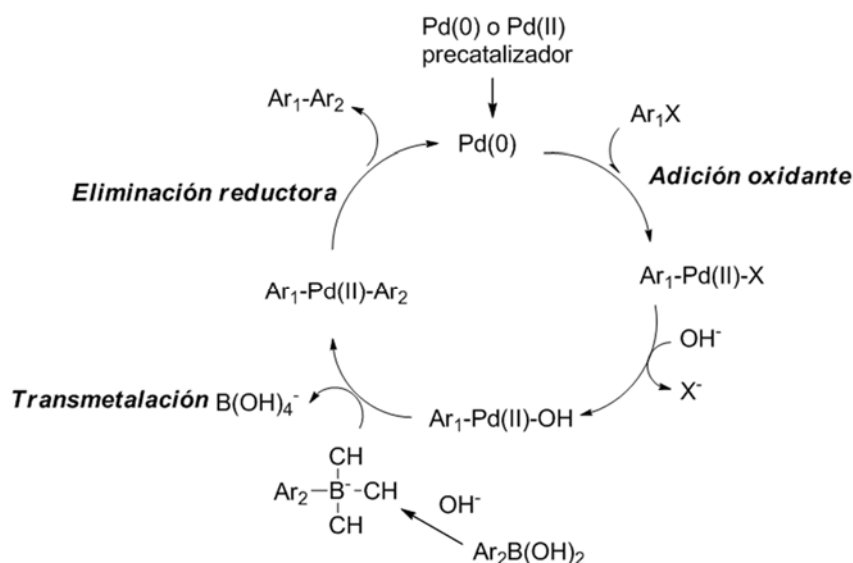
Esquema 1.2. Reacción de Suzuki-Miyaura



$R_3 = \text{H, alquil}$

Se ha demostrado en numerosas publicaciones la bondad de la activación de la reacción por microondas para incrementar la velocidad de reacción.^[41] También puede ser utilizada para llevar a cabo alquilaciones.^[41] Otras especies organoboradas como sales de trifluoroborato también pueden ser empleadas en esta reacción.^[42]

Figura 1.6. Mecanismo aceptado para la reacción de Suzuki-Miyaura



Al igual que en el caso de la reacción Mizoroki-Heck, en el mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de Suzuki-Miyaura, se alternan especies de paladio(II) y paladio(0) (Figura 1.6.). En el caso de emplear un precursor de Pd(II), éste es reducido *in situ* a Pd(0), permitiendo la adición oxidante del haluro de arilo (Ar_1X), que dará lugar a un complejo de Pd(II), $[Ar_1PdXL_2]$. A continuación la base (OH^-) desplaza al haluro (X^-) para dar un intermedio más reactivo $[Ar_1PdOHL_2]$. Posteriormente, tiene lugar una reacción de transmetalación en la que el grupo arilo del ácido arilborónico (Ar_2) y el grupo OH^- del complejo $[Ar_1PdOHL_2]$ se intercambian, dando lugar a intermedios $B(OH)_4^-$ y $[Ar_1PdAr_2L_2]$. En la última etapa del ciclo catalítico tiene lugar la eliminación reductora obteniendo el producto de acoplamiento (Ar_1-Ar_2) y la recuperación del catalizador que vuelve al ciclo catalítico.

El acoplamiento de Stille

La reacción de Stille es una alternativa muy versátil a la reacción de Suzuki. Reemplaza el reactivo organoborado con estannanos. Como el estaño tiene cuatro grupos funcionales orgánicos, es importante el conocimiento de las velocidades relativas de transmetalación de cada grupo, siguiendo estas el siguiente orden: alquínil > vinil > aril > alil ≥ bencil > alquil.

Esquema 1.3. Acoplamiento de Stille.

El acoplamiento de Stille es particularmente popular ya que los estannanos pueden ser sintetizados, purificados y conservados fácilmente. La reacción también presenta la ventaja de que evoluciona bajo condiciones neutras, haciéndola más tolerante incluso frente a diferentes grupos funcionales que la reacción de Suzuki. También puede ser utilizada para sintetizar un gran número compuestos entre los que se incluyen estirenos, cetonas aromáticas y derivados de biarilos.^[43]

Acoplamiento de Stille-Kelly

El acoplamiento de Stille-Kelly es un acoplamiento cruzado intramolecular catalizado por paladio, empleando diestannanos como hexabutildiestannano o hexametildiostannano. El intermediario mono-haluro mono-estannano sufre una ciclación bajo las condiciones de reacción para proporcionar el producto deseado.^[44]

Acoplamiento de Negishi

El acoplamiento de Negishi emplea reactivos de organocinc como reactivos de partida para acoplamientos cruzados con organohaluros y equivalentes. El método es compatible con un buen rango de grupos funcionales en el organohaluro, entre los que se incluyen cetonas, ésteres, aminas y nitrilos. El reactivo de organocinc se puede preparar *in situ* mediante un gran número de metodologías, como la transmetalación del correspondiente reactivo de organo-litio o de Grignard,^[45] o vía adición oxidativa de Zn (0) activado a un organohaluro.^[46]

Esquema 1.4. Acoplamiento de Negishi

El acoplamiento de Kumada

El acoplamiento cruzado de organohaluros con reactivos de Grignard es conocido como acoplamiento de Kumada. Aunque presenta una tolerancia limitada a diferentes grupos funcionales, la mayor reactividad y basicidad de los reactivos de Grignard permite que las reacciones tengan lugar bajo condiciones suaves.^[47]

Esquema 1.5. Acoplamiento de Kumada



El acoplamiento de Hiyama

Los organosilanos también se pueden acoplar con organohaluros (o sus equivalentes) empleando catalizadores de paladio. Como ocurre en la reacción de Suzuki, la reacción de transmetalación no tiene lugar sin la activación por una base o un fluoruro.^[48] El uso de un silanol como organosilano es un método reciente que ha logrado evitar uno de los requisitos limitadores de la reacción, que era el de tener un fluoruro como activador,^[48] contribuyendo a ampliar el número de sustratos disponibles para este tipo de acoplamiento.

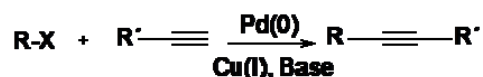
Esquema 1.6. Acoplamiento de Hiyama



Acoplamiento de Sonogashira

La reacción de Sonogashira, ofrece una ruta extremadamente útil con aril-y alquenil –alquinos. El alquino se introduce por lo general a través de su sal de cobre. Dicha sal se genera *in situ* a partir de una sal de Cu (I), como CuI o CuCN, y un alquino terminal en presencia de una base de tipo amina.^[49] En este caso el grupo protector TMS puede ser eliminado siguiendo la reacción para proporcionar el producto alquino terminal. Éste puede ser funcionalizado adicionalmente, posiblemente a través de un segundo acoplamiento de Sonogashira. Las mejoras recientes en la reacción han permitido el desarrollo de acoplamientos libres de cobre y aminas.^[50]

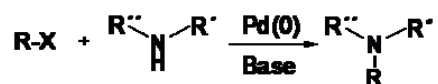
Esquema 1.7. Acoplamiento de Sonogashira



Acoplamiento de Buchwald-Hatwing

El uso de catalizadores de paladio también se ha extendido a la formación de enlaces C-N. En 1995, Buchwald y Hartwig publicaron de forma independiente el acoplamiento, catalizado por paladio, de haluros de arilo con aminas en presencia de cantidades estequiométricas de base.^[51]

Esquema 1.8. Acoplamiento de Buchwald-Hatwing



También se ha publicado el acoplamiento de cloruros de arilo con aminas, incluyendo anilinas, y empleando ligandos NHC.^[52] El uso de catalizadores basados en ligandos *Josiphos* puede facilitar el acoplamiento directo de amoniaco con bromuros de arilo, proporcionando predominantemente la monoarilamina.^[53]

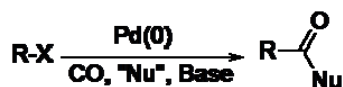
Cianuración catalizada por paladio

La cianuración de haluros aromáticos catalizada por paladio es hoy en día una buena alternativa a la reacción de Rosemund-Von Braun, en la que con frecuencia se emplean condiciones fuertes de reacción y puede requerir una elaboración laboriosa. Como el cianuro es un nucleófilo σ -donor fuerte, y puede envenenar el catalizador, es necesario que su concentración se mantenga baja durante la reacción. Para ello, se emplea habitualmente $\text{Zn}(\text{CN})_2$ como fuente de cianuro, ya que su solubilidad en DMF (disolvente comúnmente empleado para esta reacción), es limitada ($1,8 \cdot 10^{-4}$ g/ml en DMF a 80°C).

También se ha publicado una fuente de cianuro no tóxica como alternativa. El $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ puede ser utilizado en combinación con catalizadores de paladio para sintetizar nitrilos de arilo desde sus correspondientes haluros,^[54] e incluso se ha conseguido que la reacción tenga lugar sin la necesidad de ligandos de fosfano.^[55]

Carbonilación catalizada por paladio

Esquema 1.9. Carbonilación catalizada por paladio



Como la mayoría de reacciones de formación de enlaces C-C, la carbonilación catalizada por paladio es compatible con un gran número de grupos funcionales. Esto le proporciona ventajas

significativas sobre la química de organolitio y Grignard para la síntesis de aril aldehídos, ácidos, ésteres y amidas. Los ésteres y las amidas se sintetizan por carbonilación en presencia de los correspondientes alcoholes^[56] o aminas.^[57] La carbonilación del trietilsilano proporciona el correspondiente aldehído.^[58]

Entendiendo el ciclo catalítico en las reacciones de tipo Heck y Suzuki

El estudio de los mecanismos involucrados en una reacción mediada por paladio resulta muy complejo ya que están involucrados una gran cantidad de pasos y rutas con barreras energéticas muy similares, que compiten entre sí, lo que hace que los mecanismos sean muy complicados de definir. Además, el corto tiempo de vida medio de los intermedios de reacción, hace que estos sean difíciles de detectar. Por si fuera poco, el número de variables a considerar es muy amplio, por ejemplo, la elección de ligando puede tener un efecto dramático en una reacción, ya que tanto factores estéricos como electrónicos tienen un fuerte impacto; el disolvente utilizado y los aditivos presentes en la mezcla de reacción también son particularmente importantes, y estas variables pueden influir en qué especies de paladio actúan como especies activas en la reacción catalítica, y definen, entre otros, el alcance del sustrato y la selectividad en las diversas etapas del ciclo catalítico.

Aunque se podría emplear la vía experimental para investigar los mecanismos involucrados, esta complejidad y la fugacidad de muchos intermedios hace que la investigación completa de los mecanismos de reacción mediante el empleo de datos experimentales y espectroscópicos sea a día de hoy casi imposible. No obstante, la química computacional es una buena herramienta para esclarecer mecanismos de reacción, y puede proporcionar información valiosa, sobre todo en el estudio de pasos específicos de la reacción de acoplamiento.

Aun con todo, computacionalmente resulta complicado reflejar el efecto de muchas de las variables antes mencionadas que influyen en la reacción, sobre todo cuando existen varias rutas de energía similar que compiten entre sí, y ligeras variaciones en las condiciones empleadas pueden hacer que se vean favorecidas unas rutas catalíticas frente a otras completamente diferentes. Por ejemplo, cuando se emplea Pd como catalizador, el empleo de ligandos relativamente grandes puede dar lugar a diferentes conformaciones posibles de productos intermedios o estados de transición, y cada uno de ellos, requeriría una evaluación computacional individual para poder definir al completo los mecanismos de reacción involucrados.

La mayor parte de las reacciones catalizadas por Pd, transcurren mediante un mecanismo de Pd^{0/II} y siguen un ciclo catalítico similar dado que en todas ellas tiene lugar una adición oxidante y una

eliminación reductora. La etapa diferenciadora entre ellas, es la etapa de transmetalación y depende de si se utiliza o no un organometálico diferente del centro metálico, donde se lleva a cabo el proceso catalítico de acoplamiento. En función de esto, podemos dividir a grosso modo, esta familia de reacciones en dos grandes grupos: las reacciones de tipo Heck y las reacciones de tipo Suzuki. Las etapas consecutivas que se dan en las reacciones de acoplamiento tanto de Heck como de Suzuki, son en el orden aquí expuesto, la adición oxidante, la inserción migratoria (en reacciones de tipo “Heck”), la transmetalación (en reacciones de tipo “Suzuki”), la eliminación β -H (en reacciones de tipo “Heck”) y por último la eliminación reductora.

En las reacciones de tipo Heck no es necesaria la presencia de otro organometálico para llevar a cabo el proceso de acoplamiento y, por tanto, no dependen de una etapa de transmetalación. Dentro de estas reacciones se encontrarían: Las reacciones de Mizoroki-Heck, la reacción de Heck-Cassar (Sonogashira sin cobre) y la reacción de Cadiot-Chodkiewicz, aunque solo la reacción de Mizoroki-Heck se podría considerar formalmente como un proceso de activación C-H vinílico. En estas reacciones, tras la adición oxidante del electrófilo R-X al catalizador de Pd(0) para generar una especie organometálica de Pd(II), tienen lugar tres etapas clave más, que son la coordinación de la olefina al centro metálico, la inserción migratoria que da lugar a la formación de un nuevo enlace C-C y la β -eliminación de hidrógeno, a través de la cual se obtiene el alqueno.

Por otro lado, se encontrarían las reacciones de tipo “Suzuki”. Englobaría a todas aquellas reacciones que requieren de una etapa de transmetalación para que el proceso se pueda llevar a cabo, y por tanto, aquellas que dependen de otro organometálico como director del proceso que se encargue de transferir al centro metálico catalítico el resto orgánico a acoplar. Ejemplos de este tipo de reacciones de acoplamiento son las reacciones de Suzuki-Miyaura, Negishi, Stille, Kumada e Hiyama, anteriormente descritas. En estas reacciones, tras la adición oxidante, tiene lugar una etapa de transmetalación en la que se incorpora el nucleófilo a la esfera de coordinación del metal generándose una nueva especie de Pd(II), que contiene los dos restos orgánicos que se van a acoplar, y la eliminación reductora, en la que se libera el producto de reacción y se regenera la especie catalítica de Pd(0).

La formación de la especie catalítica activa con los ligandos es un paso importante en los procesos de acoplamiento, que puede ejercer una gran influencia sobre la actividad del catalizador.^[59] De la eficacia de este proceso depende la cantidad de especie catalítica que se incorpora al ciclo catalítico de manera efectiva, lo que influye en la velocidad de la reacción y va a permitir, entre otras cosas, el empleo de menores cargas de catalizador metálico.^[60] La formación de la especie catalítica ocurre normalmente por desplazamiento de los ligandos lábiles presentes en la fuente

de Pd(0) o por reducción de la fuente de Pd(II) empleada.^[61] En este proceso, no siempre bien estudiado, reside gran número de las posibilidades de alcanzar un catalizador con gran TON.^[62]

Las especies catalíticas se pueden formar en el medio de reacción empleando una fuente de paladio, como Pd⁰₂(dba)₃ o Pd^{II}(OAc)₂ y el ligando necesario, o bien usar un catalizador previamente sintetizado, como por ejemplo complejos organometálicos, nanopartículas estabilizadas, etc., o emplear una mezcla de ambos métodos. Las reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo catalizadas por paladio están tremendamente condicionadas por la naturaleza de los ligandos. Por ello, el desarrollo de nuevos ligandos ha traído consigo la evolución de las reacciones de acoplamiento cruzado. Lo que no impide que en numerosos casos se han alcanzado similares TON prescindiendo de los ligandos a los que se achacaba el origen de altos TON.^[62] De hecho el 'efecto homeopático' en la catálisis de la Mizoroki-Heck por Pd₃(OAc)₆ reside en la formación de clusters solubles de Pd(0) en equilibrio con el ciclo catalítico, pero que a alta concentración evolucionan a Pd negro.^[63] Estos clusters de Pd(0) se estabilizan con sales de amonio cuaternarias, como TBAB, y ahí reside el efecto positivo de estas sales sobre algunos precatalizadores de Pd(II).^[64]

En teoría, la elección cuidadosa del ligando a emplear es de suma importancia, dado que puede facilitar dos pasos de especial importancia en el ciclo catalítico, influyendo consecuentemente en la actividad catalítica final del catalizador empleado. Por un lado, el empleo de ligandos σ -donores fuertes, como trialkilfosfanos, incrementa la densidad electrónica alrededor del metal, acelerando la adición oxidativa del catalizador al sustrato. Este paso es el que comúnmente se considera que es el determinante de la velocidad de la reacción en complejos fosforados. La elección del ligando también determina el mecanismo por el cual tiene lugar la adición oxidativa.^[65] El paso de eliminación se acelera con el uso de ligandos voluminosos, en particular ligandos de fosfano con un gran ángulo de Tolman.^[66] Expliquemos cada una de las etapas con más detalle:

Adición oxidante:

En general, el primer paso en el ciclo catalítico es la adición oxidativa de un haluro de arilo o triflato de arilo a un centro metálico de paladio, con la escisión del enlace C-X. En ella, el Pd(0) se oxida a Pd(II), a través de la ruptura del enlace halógeno o pseudohalógeno-resto orgánico. Es una adición en *cis*, quedando resto orgánico y el haluro o pseudohaluro en posición *cis* con respecto al centro metálico de Pd y habitualmente se trata de la etapa limitante de la reacción de acoplamiento C-C. La viabilidad de la reacción viene determinada por la energía de activación,

dependiendo por lo tanto de la fuerza de los enlaces que van a entrar en juego, así, enlaces C–X y/o Pd–P muy fuertes, aumentarán la energía de activación, desfavoreciendo el proceso.

Existe una serie de factores que pueden influir tanto en la selectividad como en la facilidad con la que los (pseudo)haluros de arilo experimentan la adición oxidativa. Entre ellos los más importantes quizás sean el efecto del ligando empleado, el disolvente en el que tiene lugar la reacción de acoplamiento, el efecto del catalizador y el halógeno empleado.

Esta primera etapa del ciclo catalítico se ve favorecida cuando el complejo inicial de paladio posee una densidad de carga elevada, por lo que los complejos con bajo estado de oxidación unidos a ligandos ricos en electrones suelen presentar buenas reactividades. En el caso de no tener esa disponibilidad de carga, se vería dificultada la capacidad del átomo metálico para actuar como nucleófilo sobre el enlace C–X. Además, este proceso también se ve favorecido cuando el centro metálico está menos impedido, al facilitarse la inserción en el enlace C–X.

En cuanto al ligando empleado, la adición oxidante se encuentra favorecida por una gran densidad electrónica del Pd, resultando idóneos para favorecer esta etapa, ligandos que sean buenos σ y π -dadores. Por otro lado, los ligandos π -aceptores son los que más la desfavorecen. En particular, los ligandos voluminosos suelen proporcionar las mayores reactividades, lo que podría ser debido a la reactividad de complejos de Pd monoligandos como especies catalíticas activas en el medio de reacción. Además de los efectos del ligando en la adición oxidativa, los estudios computacionales y experimentales concluyen que en la adición oxidativa a Pd(0), la elección de disolvente también influye en la ruta de reacción favorecida, lo que estaría relacionado con el tipo de especies catalíticas activas que se forman en la reacción.^[4]

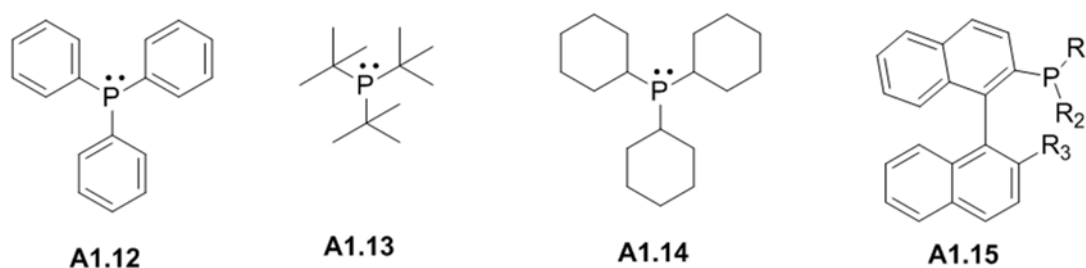
Las características electrónicas y estéricas de los ligandos influyen sobremanera en la velocidad de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Este hecho hace que una de las estrategias para obtener catalizadores que ofrezcan buenos resultados catalíticos, sea precisamente el desarrollo de ligandos adecuados. Según las consideraciones mecanísticas anteriormente citadas, los ligandos óptimos para este tipo de catálisis serán aquellos que sean dadores electrónicos, y que presenten sustituyentes voluminosos, ya que incrementan la densidad electrónica del Pd, y disminuyen la fortaleza del enlace que tiene lugar entre el complejo de Pd y el sustrato, facilitando la etapa de eliminación reductora e incrementando la velocidad de reacción.^[67] Además, teniendo en cuenta que en el mecanismo de reacción intervienen tanto especies de Pd(0) como especies de Pd(II), los ligandos empleados deben de ser capaces de estabilizar las especies de Pd(0) formadas, ya que de no ser así, se formaría paladio negro, teniendo lugar rápidamente la inactivación del catalizador.^[31b]

Los ligandos del precursor del catalizador de paladio empleado en la reacción de acoplamiento, determinan además la solubilidad y la estabilidad térmica del mismo, no solo en el medio de reacción, sino que permite el desarrollo de catalizadores que pueden ser manipulados sin la necesidad de mantener precauciones especiales. Siendo así, en los últimos años se han desarrollado distintas familias de ligandos, que han permitido desarrollar catalizadores de diferentes características. A continuación se enumeran las familias de ligandos más importantes, como los ligandos de tipo fosfano, los ligandos de tipo “pincer” y de tipo “paladaciclo”, los ligandos de tipo macrocíclico, y finalmente los ligandos de tipo carbenoide N-heterocíclicos, que desarrollaremos con mayor profundidad por ser los ligandos empleados en este trabajo para el desarrollo de catalizadores, basados tanto en complejos como en nanopartículas de Pd, describiendo su química de coordinación, las metodologías sintéticas desarrolladas hasta la fecha, y, finalmente, aportaremos algunos ejemplos de complejos de Pd N-heterocíclicos empleados en la catálisis de las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Heck y de tipo Suzuki.

-Ligandos de tipo fosfano

Conviene comenzar con esta familia de ligandos, dado que fueron los primeros ligandos utilizados en las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd. Como características a resaltar, estos ligandos destacan por la fortaleza que proporciona el enlace P-Pd, lo que permite estabilizar muy bien el centro metálico. También presentan buenas características como dadores de densidad electrónica. Sin embargo, ha de decirse que los complejos fosfanopaladio son muy sensibles al aire y a la humedad dando lugar a la degradación del complejo por lo que tienen que ser empleados en atmósfera inerte.^[68] Además, dichos complejos no son estables térmicamente dado que a temperaturas mayores a 120 °C, necesarias en muchos casos para activar enlaces C-Cl y C-Br, se observa la ruptura del enlace P-C tras la etapa de adición oxidativa del ciclo catalítico dando lugar a la formación de paladio negro.^[69]

Figura 1.7. Fosfanos empleadas como ligandos en complejos de paladio



Entre los ligandos de tipo fosfano empleados en complejos de paladio, destacar los de la Figura 1.7. Entre ellos hay derivados de trifenilfosfano, como Ph₃P **A1.12**, trialquilfosfano, como el voluminoso t-Bu₃P **A1.13** o el Cy₃P **A1.14**, o bien mezcla alquilo/arilo como los dialquilbilarilfosfanos

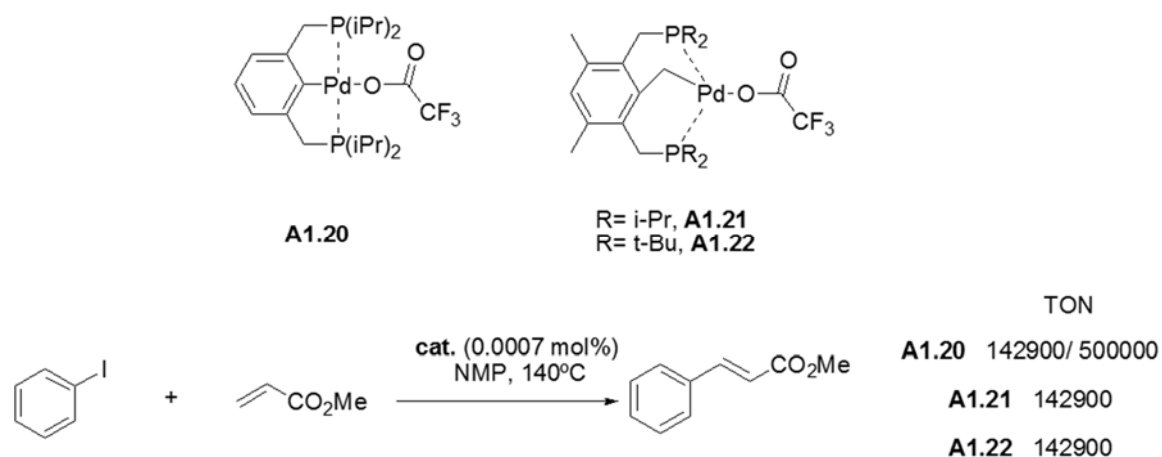
A1.15.^[70] También se han usado ligandos basados en óxidos de fosfano. Estos últimos presentan la ventaja de ser menos sensibles al aire y a la humedad ya que son menos propensos a la oxidación, aunque como desventaja, son peores dadores de densidad electrónica. Tenemos ejemplos de todos ellos como catalizadores de paladio tanto en la reacción de Mizoroki-Heck^[70-71] como en la de Suzuki-Miyaura.^[70, 72] Quizá la conclusión más importante de todos estos trabajos puede resumirse en que es necesario generar una vacante de coordinación en el Pd(0) que se puede conseguir bien utilizando un ligando de poco carácter σ -dador o bien con un ligando σ -dador pero muy voluminoso que conduzca a la formación de Pd⁰L como especies catalíticamente activas. Ejemplos de esto último son los complejos de Pd(0) con ^tBu₃P **A1.13** que catalizan la Mizoroki-Heck de PhCl activados con estireno a temperatura ambiente usando Cy₂NMe como base (4-MeCO, 32 h, 1,5 mol % Pd, TOF 2 h⁻¹), mientras que se requieren 120 °C para catalizar los desactivados (4-MeO, 26 h, 1,5 mol % Pd, TOF 2 h⁻¹) u orto-sustituídos (2,6-Me sobre MAM, 39 h, 1,5 mol % Pd, TOF 1 h⁻¹).^[73] De forma similar ligandos del tipo ^tBu₂P(2-arilfenil), más parecidos a **A1.15**, con Pd(OAc)₂ son excelentes para la Suzuki-Miyaura de PhCl desactivados con ácido fenilborónico a temperatura ambiente usando KF como base (4-MeO, 21 h, 1,5 mol % Pd, TOF 3 h⁻¹).^[72b]

-Ligandos de tipo “pincer” y de tipo “paladaciclo”

Los ligandos de tipo “pincer” son ligandos tridentados que pueden unirse al centro metálico con al menos un enlace de tipo σ entre el carbono y el metal, y otros dos átomos dadores, generalmente átomos de P, N, S u O, enlazados de forma covalente en la posición orto al carbono, a través de un espaciador.^[37] El empleo de este tipo de ligandos, resulta atractivo dado que dan lugar a complejos metálicos que presentan una alta estabilidad térmica, y resultan menos propensos a la disociación gracias a la mayor robustez del enlace σ entre el C y el Pd. Las modificaciones sintéticas en dichos ligandos, permiten jugar tanto con la reactividad como con la estereoselectividad de las reacciones de acoplamiento.

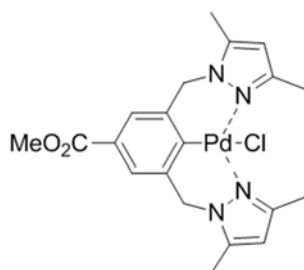
Los primeros ejemplos de este tipo de complejos fueron descritos en 1997 empleando dadores de tipo fosfano para dar catalizadores con valores de TON del orden de 143.000 en el acoplamiento de yodobenceno con acrilato de metilo en NMP a 40 °C (TOF 2.380 h⁻¹), y que a 140 °C puede llegar hasta 520.000 pero con menor TOF 1.490 h⁻¹ (**A1.20** Esquema 1.10).^[74] Mucho más activo se muestran incorporando un metileno entre el arilo y el metal TOF 13.220 h⁻¹ a 140 °C (**A1.21** Esquema 1.10), pero su actividad se ve algo limitada por sustituyentes muy voluminosos en el fósforo como el ^tBu de **A1.22** (TOF 3.575 h⁻¹ a 140 °C, Esquema 1.10).^[74] La catálisis sobre bromuros de arilo es considerablemente más lenta (**A1.21** para PhBr TOF 2.110 h⁻¹ a 140 °C).^[74]

Esquema 1.10. Reacción de Mizoroki-Heck catalizada por complejos pincer PCP

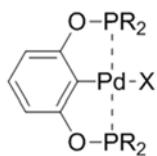


Para los complejos obtenidos a partir de ligandos de tipo pincer, existe controversia con respecto al mecanismo de reacción dada su alta estabilidad. Algunos autores apuntan a que el mecanismo de reacción no implicaría la descomposición del complejo y la formación de especies de paladio(0) sino un ciclo catalítico que involucraría especies de paladio(II) y (IV) tras la adición oxidativa del haloareno,^[74] aunque el estudio de las especies lixiviadas a partir de complejos *pincer* SCS-Pd inmovilizados tanto en sílices como en polímeros (**A1.29** y **A1.30** respectivamente en el Esquema 1.11), de acuerdo con el test de tres fases apunta a que la catálisis tiene lugar solo con dichas especies, apuntando de nuevo al mecanismo Pd(0)/Pd(II).^[75] Se conoce una gran variedad de complejos de tipo *pincer*-Pd (Esquema 1.11), proporcionando en todos los casos buenos valores de TON y TOF en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C con una gran variedad de sustratos.^[3d, 76]

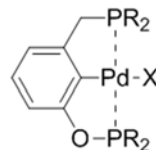
Esquema 1.11. Algunos ejemplos de complejos pincer paladio



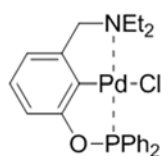
A1.23



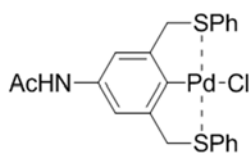
A1.24



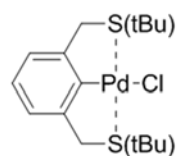
A1.25



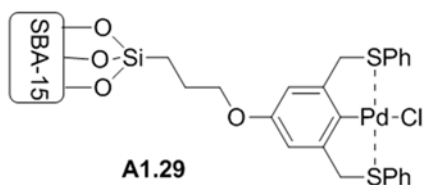
A1.26



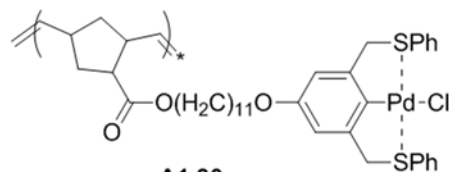
A1.27



A1.28



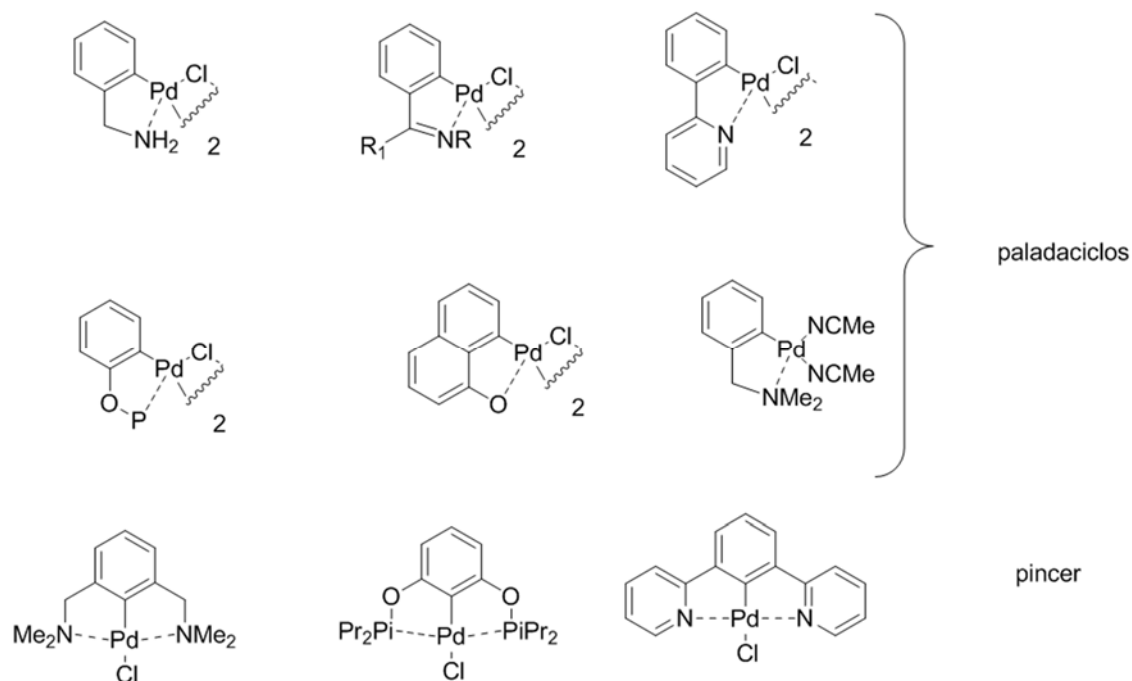
A1.29



A1.30

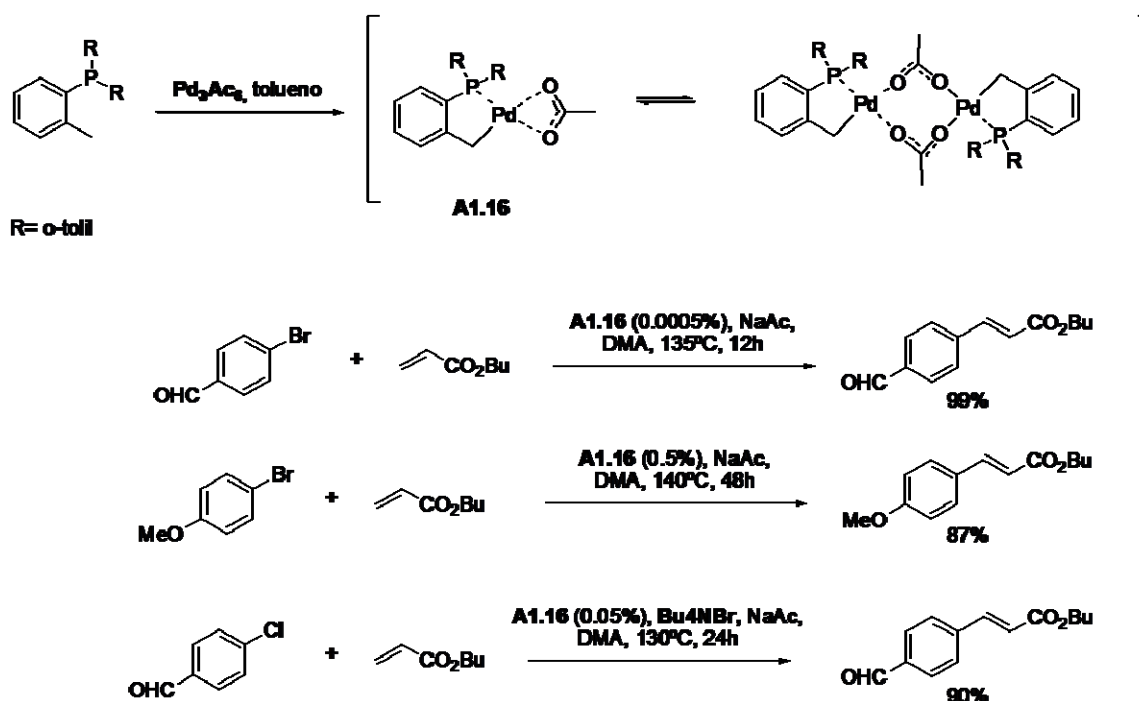
Otra familia de catalizadores térmicamente estables descrita para estas reacciones, fue la de los paladaciclos introducida por Herrmann y Beller.^[77] Los paladaciclos son complejos de paladio que contienen al menos un enlace metal carbono y que además estabilizan al átomo de paladio con otro átomo dador. Se trata de complejos estructuralmente similares a los *pincer*, tanto que en algunas publicaciones no se hace una distinción clara de ambos tipos de complejos.^[76a]

Esquema 1.12. Ejemplos de paladacilos y de complejos de tipo pincer

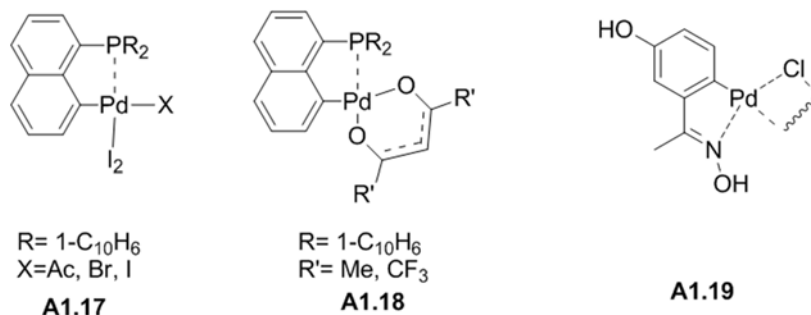


Consisten de hecho en una modificación de los fosfanos mencionados anteriormente. En el caso de los primeros paladacilos se empleó tris(*o*-tolil)fosfano que, en presencia de acetato de paladio, además de complejar al metal es capaz de realizar una ortometalación para dar lugar a un complejo de paladio que en disolución estaría en equilibrio con su dímero (**A1.16**, Esquema 1.13).^[77] Son capaces de catalizar el acoplamiento Mizoroki-Heck de PhBr activados con acrilatos con TOF's de 10.000 h⁻¹ a 130 °C (4-CHO), aunque con desactivados u orto sustituidos producen catálisis más lentas [a 140 °C: 4-MeO, 48 h, 0,5 mol % Pd, TOF 4 h⁻¹; 2-Me, 48 h, 1,0 mol % Pd, TOF 4 h⁻¹].^[78] También llegan a catalizar el acoplamiento de PhCl activados pero en exceso de TBAB a 130 °C (4-MeCHO, 24 h, 0,1 mol % Pd, TOF 34 h⁻¹).^[78] Estos catalizadores son más estables que los basados en fosfanos convencionales y, de hecho, no se observa prácticamente la formación de paladio negro, lo que hace que sean muy activos, aunque en algunos casos precisen la adición de estabilizantes.

Esquema 1.13. Síntesis de paladacilos y equilibrio en disolución. Actividad catalítica



Los paladacilos de Shaw (**A1.17** y **A1.18** en Esquema 1.14) son diferentes a los derivados de fosfanos introducidos por Beller. En este caso, el paladio se encuentra unido, además de al átomo de fósforo del fosfano, a un carbono con hibridación sp^2 .^[79] Estos complejos son aún más estables que los descritos por Beller y han sido probados sobre todo en la reacción de Mizoroki-Heck con yoduros de arilo.^[80] Ante todo destacar los paladacilos con ligandos oxima del grupo de Carmen Nájera (de la familia de **A1.19** en Esquema 1.14) que pueden catalizar la reacción de Mizoroki-Heck de PhI con acrilatos a 160 °C en DMF y NEt_3 con TONs de hasta de 10^{10} y TOF de 140.000.000 h^{-1} , aunque en DMF a 110 °C trabajan a TOFs de 6667 h^{-1} .^[81]

Esquema 1.14. Paladacilos de Shaw (**A1.17** y **A1.18**) y solubles en agua (**A1.19**).

Además de los paladacilos de Shaw y Beller se han descrito infinidad de paladacilos^[62, 76a] con diferentes tamaños de ciclo y de átomos dadores. Algunos autores apuntan a que los paladacilos son meros reservorios de la especie catalítica de Pd(0) que sería similar a la que se forma en los

sistemas sin ligando y que la reacción seguiría un ciclo catalítico semejante,^[63, 82] radicando la única diferencia en la etapa de preactivación que tendría lugar mediante la liberación lenta de especies de Pd(0) tras la descomposición o reducción del paladaciclo.^[83]

-Ligandos de tipo macrocíclico.

El empleo de ligandos macrocíclicos para el desarrollo de catalizadores de Pd, también constituye una metodología exitosa, sobre todo cuando se desean obtener catalizadores que muestren una extraordinaria estabilidad térmica. Los catalizadores que se obtienen mediante el empleo de este tipo de ligandos presentan, en términos generales, una elevada actividad catalítica atribuida a que son capaces de liberar especies de Pd(II) o Pd(0) al medio de reacción, lo que justifica que catalicen reacciones de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura con sustratos ricos electrónicamente. Un ejemplo de ello es la actividad catalítica presentada por complejos de paladio desarrollados a partir de ligandos macrocíclicos de tipo *salen* (Esquema 1.15) llamados complejos de tipo Robson, que son capaces de catalizar el acoplamiento con 4-cloroanisol empleando cargas de catalizador de 0,1 mol %, recuperando dichas especies de paladio al final de la reacción.^[37] Sin embargo los complejos de tipo ftalocianina o porfirina de Pd (Esquema 1.15), que fijan más intensamente el metal y no lo liberan al medio de reacción, son casi inactivos en las reacciones de acoplamiento C-C.^[84]

Esquema 1.15. Complejos macrocíclicos de paladio



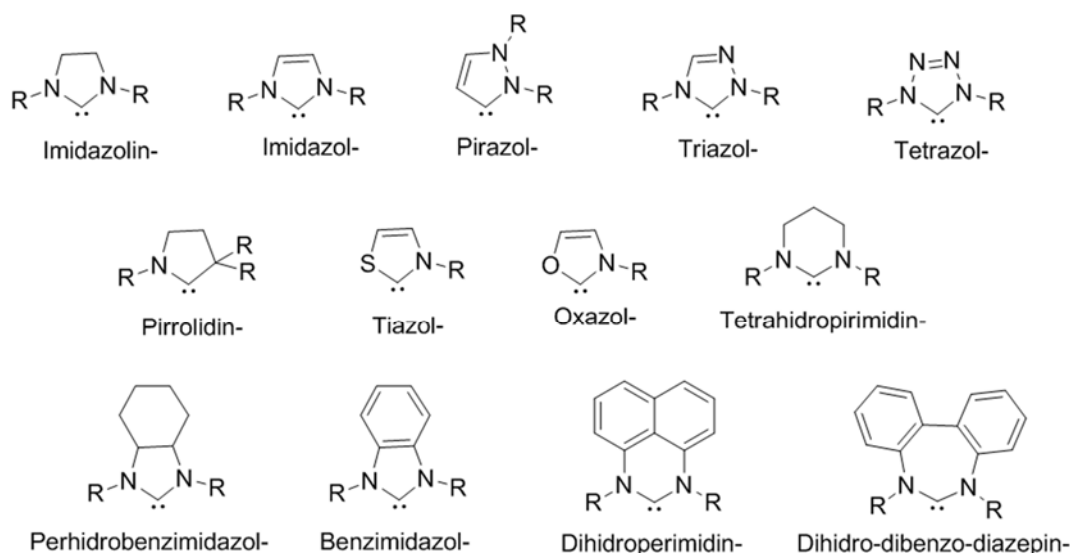
Complejos de paladio con carbenos N-heterocíclicos (NHC-Pd) como catalizadores en las reacciones de acoplamiento C-C.

Los complejos NHC-Pd son excelentes catalizadores para un gran número de reacciones ya que además de su elevada actividad, presentan un prolongado tiempo de vida media del catalizador. Ambas características son consecuencia de las propiedades dadoras de densidad electrónica de los ligandos NHC, y en consecuencia la fortaleza de su enlace con los centros metálicos. Los complejos NHC-Pd presentan, además, la ventaja de ser menos tóxicos y sobre todo mucho más estables química y térmicamente que otros catalizadores, como los correspondientes fosfanos.^[3b]

Los ligandos de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC) son carbenos cíclicos con, al menos, un sustituyente amino en posición α .^[85] En los últimos años, se han desarrollado diferentes subclases de carbenos dentro de esta familia de ligandos. Quizás las subclases de carbenos N-heterocíclicos más frecuentes sean las que se representan en la Figura 1.8.

Los ligandos NHC son buenos candidatos para sustituir a otros ligandos típicamente σ -dadores, como los fosfanos o los heterociclos N-dadores, por la mayor energía del enlace metal-carbeno,^[86] y resultan además muy interesantes para ser empleados como catalizadores dentro de la química sostenible, ya que pueden contribuir a la disminución del lixiviado metálico si están adecuadamente diseñados.

Figura 1.8. Relación de clases de NHCs más frecuentes

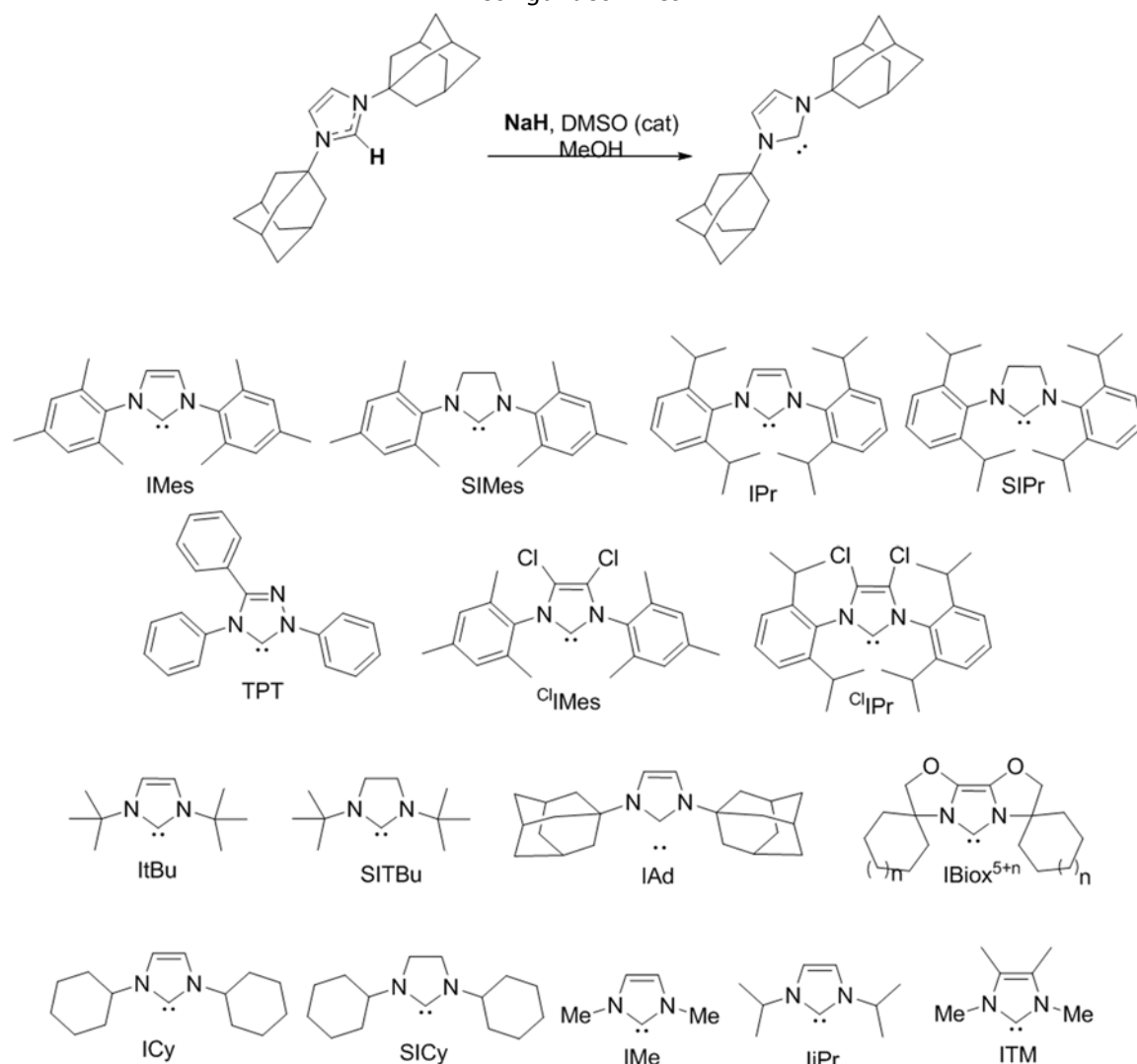


*Para obtener el nombre generico de cada subclase se añade el sufijo "ilideno"

La química de los ligandos tipo NHC fue descrita, en primer lugar, por Wanzlicken 1961.^[87] Posteriormente, a partir del primer trabajo sobre la formación de complejos metálicos con

ligandos N-heterocíclicos derivados de imidazol, pirazol y triazol descritos por Öfele,^[88] Lappert desarrolló su química de coordinación.^[89] Sin embargo, el estudio que determinó la aplicación de estos ligandos en catálisis fue la síntesis y caracterización del primer carbeno libre descrita por Arduengo.^[1a] Este carbeno N-heterocíclico, estable tanto en presencia de oxígeno ambiental como de humedad, estaba basado en el anillo imidazol-2-ilideno con un grupo adamantilo como sustituyente en cada átomo de nitrógeno del heterociclo. El impedimento estérico de los grupos adamantilo juega un papel decisivo, protegiendo al carbeno de la dimerización (Esquema 1.16). El hecho de que algunos carbenos pudieran ser aislados y manipulados trabajando en condiciones clásicas de atmósfera inerte impulsó el interés en su química de coordinación.

Esquema 1.16. Formación del primer NHC estable. Relación de acrónimos más empleados para los ligandos NHCs

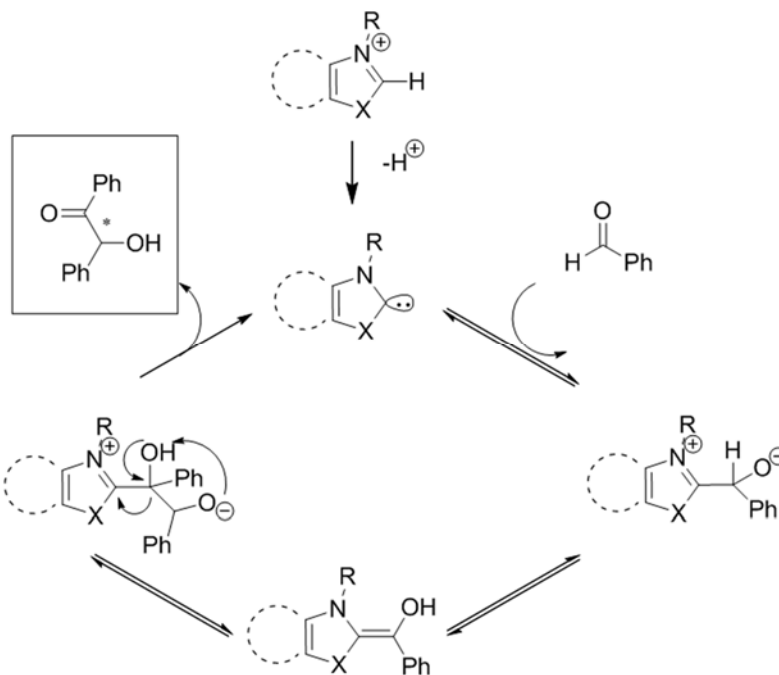


La obtención de ligandos de tipo NHC para aplicaciones en catálisis homogénea fue estudiada por Herrmann,^[3b] Enders^[90] y Dixneuf y Cetincaya,^[91] convirtiéndose en una familia de ligandos cuya aplicabilidad actualmente es comparable a la de los clásicos ciclopentadienilos y los fosfanos.^[92]

De las subclases de NHC mencionadas anteriormente, los más utilizados en catálisis en la actualidad son los imidazol-2-ilidenos, imidazolin-2-ilidenos y triazol-2-ilidenos, de los cuales, los más significativos se recogen en la Figura 1.8. Los triazol-2-ilidenos son buenos organocatalizadores^[93] mientras que los imidazol-2-ilidenos y los imidazolin-2-ilidenos se han impuesto como ligandos muy versátiles de metales de transición para catálisis organometálica.^[3c, 94]

También es destacable la potencialidad de los NHC como organocatalizadores^[95] y la posible aplicación en este campo de una buena parte de los ligandos descritos en esta Tesis. El mecanismo de participación de un NHC en la condensación benzoínica puede servir como ejemplo de este tipo de organocatálisis (Esquema 1.17). La organocatálisis está en fuerte desarrollo en la actualidad,^[96] y aunque los NHC habituales no catalizan enantioselectivamente, cuando se combinan con aminas secundarias quirales sí se han obtenido buenas enantioselectividades en condensaciones de carbonil derivados, epoxidaciones y esterificaciones, pero no tan buenos en la reacción de aziridinización (<65 % ee).^[97]

Esquema 1.17. Condensación benzoínica catalizada mediante organocatálisis con NHC.^[95a]

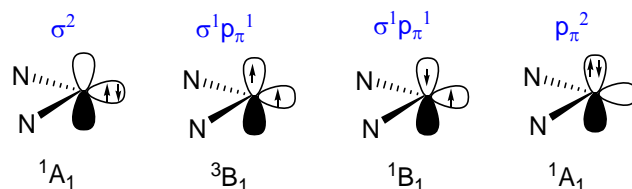


Química de coordinación de los carbenos de tipo N-heterocíclico

Los carbenos son compuestos neutros con un átomo de carbono divalente que presenta seis electrones en su esfera de coordinación.^[98] En general los NHC presentan una geometría que puede corresponder a unos orbitales frontera tipo orbital híbrido sp^2 y un orbital p, perpendicular

al plano del sp^2 , que generalmente se denominan σ y p_π , respectivamente. Así, hay cuatro configuraciones electrónicas posibles en los carbenos N-heterocíclicos (Figura 1.9).

Figura 1.9. Configuración electrónica de los carbenos N-heterocíclicos, adaptado de la ref^[98]



El estado fundamental habitual es un estado singlete 1A_1 de configuración σ^2 . Descartando la elevada energía del estado singlete 1A_1 con configuración p_π^2 , solo contribuyen significativamente los estados electrónicos triplete 3B_1 y singlete excitado 1B_1 que presentan los orbitales σ y p_π semiocupados. Con esta estructura electrónica, la estabilidad de los NHCs depende de la diferencia de energía, o *gap*, entre los estados singlete-triplete σ - p_π (E_{S-T}).^[99] Si esta energía es superior a 40 kcal/mol, se encuentra favorecido el estado singlete.^[100] En los NHCs de tipo imidazolin-2-ilideno, bencimidazol-2-ilideno e imidazol-2-ilideno, la energía entre el estado singlete y el estado triplete es de 65 a 85 kcal/mol, lo que indica claramente que el estado electrónico singlete 1A_1 de configuración σ^2 está favorecido en estos casos.^[99] La principal explicación de la estabilidad de este estado en los NHC, se relaciona con el efecto inductivo de los nitrógenos que son σ -atractores, por tanto, estabilizan el orbital σ del átomo de carbono. Esta estabilización del orbital σ sin casi afectar la del p_π aumenta la diferencia de energía entre los estados singlete y triplete.^[98] Paralelamente, se produce cierta estabilización adicional del estado singlete por el efecto mesómero de donación π de los pares de electrones solitarios de los átomos de nitrógeno sobre el orbital p_π vacío del carbono carbénico.^[101] Todo ello contribuye al elevado *gap* E_{S-T} de los NHC y, por tanto, a su estabilidad.

La estructura electrónica descrita para los NHC hace que tengan gran tendencia a dimerizar.^[102] Pero la estabilidad de los carbenos NHC monoméricos también dependerá de aspectos estéricos además de los electrónicos.^[102] La estabilidad electrónica estará relacionada tanto con la densidad electrónica de tipo σ que los nitrógenos retiran del carbeno, como con la densidad electrónica de tipo π que se cede al orbital p_π del carbeno, que a su vez implicará a los orbitales p_π de los átomos de nitrógeno y que puede extenderse hasta los carbonos 4 y 5 del anillo de imidazol.^[1a] De hecho el *gap* E_{S-T} en los imidazolin-2-ilidenos es ~70 kcal/mol mientras que en los imidazol-2-ilidenos es de ~85 kcal/mol y por tanto muestran menos tendencia a dimerizar.^[99] Afortunadamente, el efecto estérico debido a sustituyentes voluminosos sobre los nitrógenos protege a los carbenos N-heterocíclicos de la dimerización. Así, la familia de los NHCs basados en anillos de imidazol con

N-sustituyentes voluminosos, como refleja el Esquema 1.16, es una de las más estables termodinámicamente frente a la dimerización.^[103]

En este sentido se ha intentado racionalizar la energía de dimerización de los NHCs^[102] separando los efectos estéricos y los electrónicos.^[104] Uno de los límites del tipo de cálculos publicados hasta la fecha, es que predicen únicamente la estabilidad termodinámica de un NHC sin tener en cuenta la posible estabilidad cinética.^[105] En ese estudio, la energía de dimerización de un NHC, E_{dim} , se describe mediante la ecuación **I.1.**, donde $NHC_{estérico}$ y $NHC_{electrónico}$ son los parámetros utilizados para expresar las propiedades estéricas y electrónicas respectivamente y A, B y C son parámetros empíricos deducidos (típicamente $A=+3,22$; $B=+1,99$ y $C=-220,34$ kcal/mol cuando se incluyen los efectos de solvatación)^[105] para reproducir un conjunto de valores de E_{dim} .

$$(Ec\ I.1) \quad E_{dim} = A * NHC_{estérico} + B * NHC_{electrónico} + C$$

Para estimar la contribución electrónica a la energía de dimerización se utiliza la diferencia de energía entre el estado singlete y el estado triplete de forma que $NHC_{electrónico} = E_{S-T}$ y para la contribución estérica se asume que $NHC_{estérico} = \%V_{bur}$, que se define como el volumen encerrado en el solapamiento entre una esfera de radio 3 Å centrada alrededor del metal con los átomos del ligando dentro de esta esfera. La longitud del enlace M-L se establece de igual valor para todos los ligandos unidos al mismo metal. Cuando un ligando es más voluminoso, mayor será la cantidad de la esfera ($\%V_{bur}$) que es ocupada por dicho ligando.^[106] Los valores de E_{S-T} y $\%V_{bur}$ utilizados se obtienen mediante cálculos DFT. Este método permite estimar un rango de energías de dimerización dentro del cual un NHC permanece relativamente estable como monómero ($E_{dim} > -2,6$ kcal/mol en fase gas, $+3,3$ en THF) o dimeriza ($E_{dim} < -18,9$ kcal/mol en fase gas, $-9,4$ en THF).^[105]

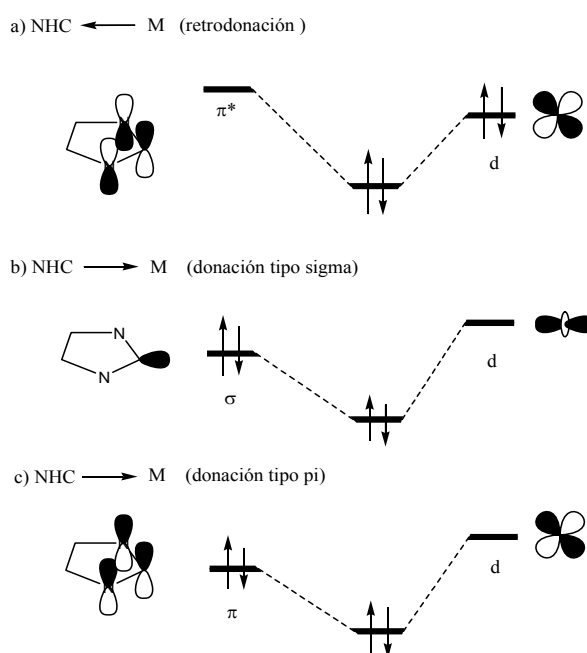
La dificultad para obtener y aislar carbenos libres estables por su tendencia a dimerizar,^[102] hace que la obtención de los complejos metálicos M-(NHC) sea realizada generalmente mediante desprotonación *in situ* de sales cuaternarias de los correspondientes heterociclos^[107] o mediante metalación de dichas sales.^[108] La energía de enlace M-NHC varía mucho: desde 26 kcal/mol para complejos aniónicos de titanio hasta 98 kcal/mol para los catiónicos de oro, teniendo un valor medio alrededor de 70 kcal/mol.^[109] En esos valores el término más importante es la interacción orbitalica, mientras que la estérica es de menor entidad y contribuye al ajuste fino de las energías relativas de enlace. Las tendencias generales observadas en los enlaces M-NHC pueden resumirse en:^[109]

- A) Los metales con mayor contribución de electrones d, forman enlaces M-(NHC) más fuertes, por lo que la energía de enlace carbeno-metal aumenta de izquierda a derecha en los metales de transición.
- B) Los complejos aniónicos presentan energías M-(NHC) más débiles que los catiónicos, y en los primeros el término estérico es desestabilizante mientras que en los segundos es estabilizante.
- C) Los ligandos adicionales L_nM-NHC que aumenten la densidad electrónica sobre el metal debido a interacciones secundarias tipo π , aumentarán la interacción orbitalica metal-carbeno aunque también aumentarán la repulsión estérica tipo Pauli.

Los ligandos NHC se consideraron, en un principio, como σ dadores puros con una capacidad de retrodonación de densidad electrónica tipo π^* despreciable. Posteriormente, se describieron ejemplos que evidenciaron una contribución considerable de retrodonación tipo π^* al enlace M-(NHC).^[86a-c] También se conocen complejos donde los NHC actúan como ligandos de tipo π -dador.^[3b] En la Figura 1.10 se muestran las tres contribuciones enlazantes que se dan en los complejos con enlace M-NHC.^[109]

- La retrodonación electrónica de los orbitales d del metal al orbital π^* del carbeno NHC ($\pi^* \rightarrow d$).
- La donación $\sigma \rightarrow d$ de carbeno a metal.
- La donación $\pi \rightarrow d$ de carbeno a metal.

Figura 1.10. Contribuciones enlazantes en el enlace M-(NHC) adaptado ^[109]



Las entalpías de disociación de ligandos NHC (BDE) en algunos complejos se han determinado experimentalmente y en general coinciden bastante aproximadamente con las calculadas mediante métodos DFT (BP86/TZP(Ru):TZ2P, incluyendo efectos relativísticos con la aproximación ZORA (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Energía de disociación de enlace M-NHC (BDE) en algunos complejos característicos^[109]

complejo	BDE [kcal/mol] experimental	BDE [kcal/mol] DFT
Cp*Ru(Itol)Cl	18,8	26,2
Cp*Ru(SIMes)Cl	16,8	19,2
Cp*Ru(Imes)Cl	15,6	19,2
Cp*Ru(lpr)Cl	11,1	11,6
Cp*Ru(SIPr)Cl	12,1	10,9
(ItBu)Ni(CO) ₂	37,0	44,3
(ItAd)Ni(CO) ₂	42,0	46,5

La Tabla 1.1 claramente refleja la mayor BDE de los ligandos NHC saturados (SIMes o SIPr) frente a los correspondientes insaturados (Imes o lpr), y el efecto estérico de los sustituyentes arílicos del NHC (BDE Itol > Imes > lpr). Algo similar ocurre en los complejos (NHC)Ni(CO)₂ (BDE ItAd > ItBu). Las frecuencias de elongación de CO en complejos [(NHC)Ir(CO)₂Cl] también se aproximan adecuadamente mediante cálculos DFT (PBE/SDD(Ir):SVP).^[109]

Como se refleja en la Tabla 1.2 para complejos de níquel(0), las BDE calculadas para los ligandos NHC arílicos son mayores que las de los fosfanos, no así las BDE de NHC alquílicos impedidos.^[110] Además, las diferencias estéricas entre fosfanos y NHCs son más que notables como refleja la Figura 1.11. En los complejos metal-fosfanos, los sustituyentes en el fósforo apuntan en dirección contraria al metal formando un cono. Así, la demanda estérica de estos ligandos se puede describir mediante los parámetros del ángulo de cono descritos por Tolman.^[66] Sin embargo, la topología de los carbenos N-heterocíclicos es diferente, siendo más complicado definir los parámetros que determinan la demanda estérica, pese a que se utiliza como parámetro orientativo el %V_{bur} definido anteriormente.

Tabla 1.2. Demanda estérica y energía de enlace de algunos ligandos característicos de tipo NHC y tipo fosfano en $Ni(CO)_3L$

L	%V _{bur} M-L(2,00 Å)	BDE [Kcal/mol] DFT
Imes	26	41,1
SIMes	27	40,2
lad	37	20,4
I ^t Bu	37	24,0
PPh ₃	22	26,7
P ^t Bu ₃	30	28,0

Los sustituyentes sobre los nitrógenos del ligando NHC tienen un gran impacto estérico, ya que se disponen hacia el metal formando una especie de bolsillo. Finalmente, la rotación en torno al enlace metal-carbeno puede producir cambios sustanciales en las interacciones estéricas y electrónicas.

Figura 1.11. Demanda estérica de ligandos característicos de tipo fosfano y NHC



Síntesis de complejos de carbenos N-heterocíclicos

Tal y como se ha explicado en el punto anterior, los ligandos NHCs resultan versátiles tanto topológica como electrónicamente, por lo que son ampliamente utilizados en la síntesis de complejos de metales de transición. Aunque los primeros complejos NHC-M se describieron en el año 1968, en las décadas de los años 70 y 80 apenas se hicieron progresos en este campo^[111] hasta que se demostró que los carbenos estéricamente protegidos pueden obtenerse como especies libres estables.^[1a] Sin embargo, la aparición de la primera aplicación catalítica de los complejos NHC-Pd^[112] (Tabla 1.3), así como el descubrimiento de su excelente papel como ligandos estabilizantes en una gran variedad de catalizadores homogéneos, impulsó el desarrollo de numerosas metodologías para la síntesis de complejos NHC-M.

Al contrario que en el caso de los ligandos de tipo fosfano, la coordinación de los NHCs a los centros metálicos requiere habitualmente de la activación de un precursor, típicamente una sal

de azolio, lo que hace que los correspondientes complejos NHC-M sean relativamente menos accesibles que los compuestos análogos de fosfanos.

Existen diferentes metodologías para sintetizar complejos NHC-M, la mayoría de ellas a partir de las correspondientes sales de azolio (sales de imidazolio, triazolío, tetrazolio, pirazolío, bencimidazolio, oxazolío o tiazolio),^[3b, 89a, 113] siendo probablemente la más común, la desprotonación de la correspondiente sal de azolio y la posterior reacción del carbeno generado con un precursor metálico. Los métodos de síntesis de complejos NHC-M se pueden clasificar de acuerdo a la naturaleza de la sal de azolio y el método de activación empleado, siendo las más comunes:

1. Desprotonación de una sal de azolio con una base.
2. Transmetalación desde un complejo NHC-Ag.
3. Uso de carbenos libres aislados.
4. Inserción de un metal en el enlace C=C de olefinas de bis(imidazolidin-2-ilideno).
5. Uso de aductos de carbeno o formas “protegidas” de carbenos NHC libres.
6. Adición oxidativa vía activación del C2_{im}-X (X=Me, halógeno, H) de un catión de imidazolio.

A continuación, se explicará con más detalle en qué consiste cada una de ellas:

1. Desprotonación “in situ” de sales de azolio con una base.

Las sales de azolio son relativamente ácidas en tanto en cuanto el átomo de hidrógeno de la posición 2, H2_{im}, tiene un pK_a≈12 siendo por lo tanto fácil de arrancar por bases para dar lugar *in situ* a un carbeno, NHC que reaccione posteriormente con un precursor metálico para dar lugar a un complejo NHC-M. De este modo, el carbeno no tiene que ser aislado, por lo que se simplifica el procedimiento experimental al evitar la manipulación de NHCs libres, que frecuentemente son sensibles al aire y a la humedad. Podemos distinguir dos tipos de metodologías:

1.1 Desprotonación con una base externa

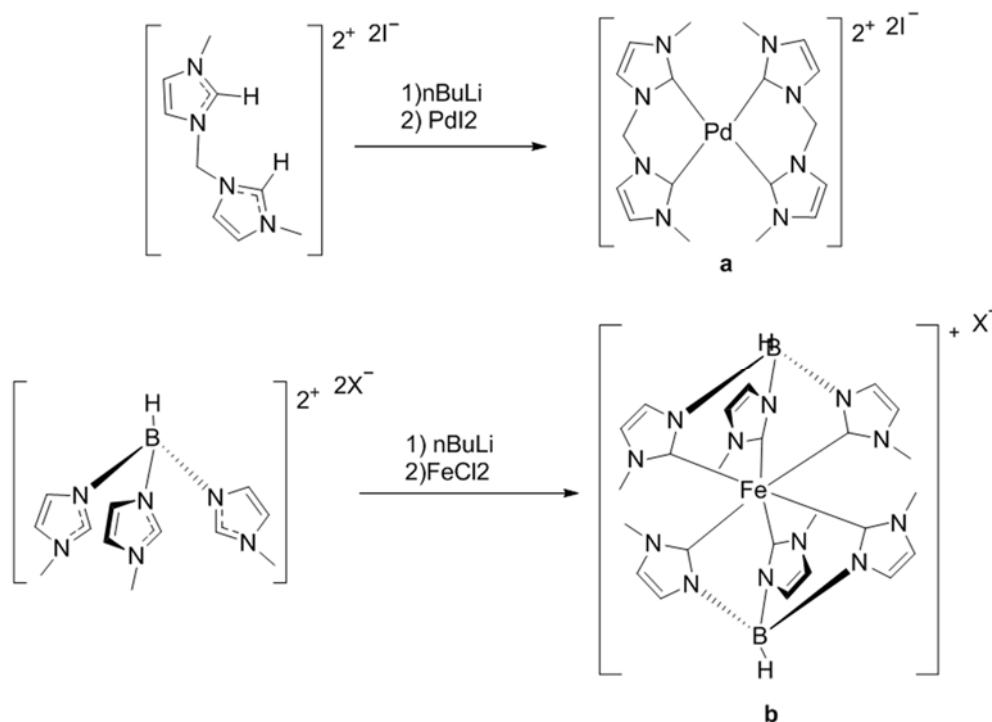
En la desprotonación de sales de azolio, pueden utilizarse bases relativamente fuertes para dar lugar a los complejos NHC deseados, previamente a la adición del precursor metálico. La elección de la base es a veces crucial para alcanzar los productos deseados, ya que los cambios en la basicidad y nucleofilia de la misma pueden producir variaciones en los productos de reacción. Para la elección de la base, se tiene que tener en cuenta la acidez/basicidad de la sal de azolio/NHC. La basicidad de los ligandos NHCs se ha estudiado tanto desde un punto de vista experimental^[114] como teórico.^[115] Se ha calculado que para los carbenos más básicos, la sal de azolio tendría en acetonitrilo valores de pK_a de 39,1, mientras la sal de azolio del carbeno menos

básico mostraría, teóricamente un valor de pK_a de 25,6, lo que implica que el NHC menos básico en acetonitrilo es más básico que el fosfano más básico $[HP(tBu)_3]^{1+}$, $pK_a \approx 10$.^[115]

De acuerdo con estos valores de pK_a de las sales de azolio, no es fácil justificar por qué bases relativamente débiles como Et_3N , $NaAc$, y Cs_2CO_3 proporcionan resultados excelentes en la preparación de complejos NHC-M a partir de sales de azolio, dado que no se deberían producir concentraciones elevadas de NHC en el medio de reacción; es más probable que los buenos rendimientos proporcionados por este método sean debidos a la estabilidad del complejo resultante NHC-M que favorecería el balance energético de la reacción desplazando el equilibrio hacia la formación del complejo.^[116]

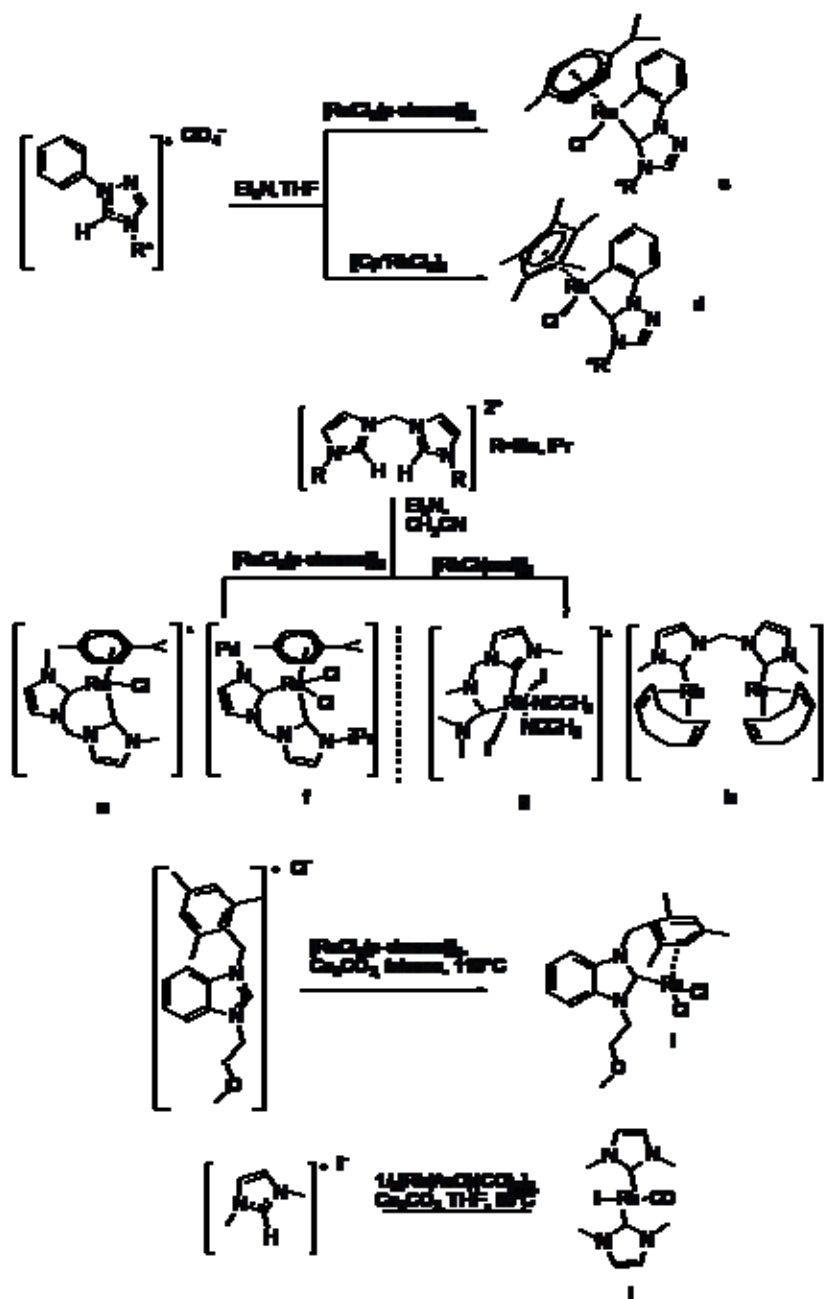
También ha sido habitual emplear bases fuertes como NaH ,^[117] $nBuLi$,^[118] $tBuLi$,^[119] $tBuOLi$ o $tBuOK$,^[120] $NaOEt$ ^[121] y $KN(SiMe_3)_2$ ^[122] para la desprotonación de sales de imidazolio, triazolio, y bencimidazolio tanto para obtener complejos monocarbénicos, como para quelatos bis-^[118a, 123] y tris-carbénicos.^[118b] Como ejemplo de bases muy fuertes mencionar la síntesis de complejos $[CH_2(NHC)_2]Pd$ mediante desprotonación de la correspondiente sal de imidazolio con $nBuLi$ a $-70^\circ C$ y posterior tratamiento con PdI_2 , para obtener el complejo 'a' (Esquema 1.18).^[118a] De manera análoga se pueden obtener escorpionatos de Fe mediante la desprotonación con $nBuLi$ de sales de triazolio dando lugar a un complejo quelato tris-NHC-Fe 'b'.^[118b]

Esquema 1.18. Tratamiento "in situ" de sales de azolio con bases fuertes



También se han empleado bases más débiles como la trietilamina para desprotonar sales de triazolio en presencia de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ o $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ para dar los correspondientes complejos NHC-Ru y NHC-Rh respectivamente.^[124] En el caso de sales quirales de triazolio, la reacción con $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ da lugar a complejos plano cuadrado con quiralidad axial y un exceso enantiomérico por encima del 97 %, dependiendo del tamaño del sustituyente quiral en el ligando de triazolilideno.^[125] Se ha descrito también el tratamiento de sales de feniltriazolio con complejos de Ru y Rh en presencia de trietilamina para dar lugar a complejos ortometalados de rutenio, 'c', y rodio, 'd', con disposición pseudo-tetraédrica de los ligandos con diastereoselectividades superiores al 95 % (Esquema 1.19).^[113b]

Esquema 1.19. Tratamiento "in situ" de sales de azolio con bases relativamente débiles

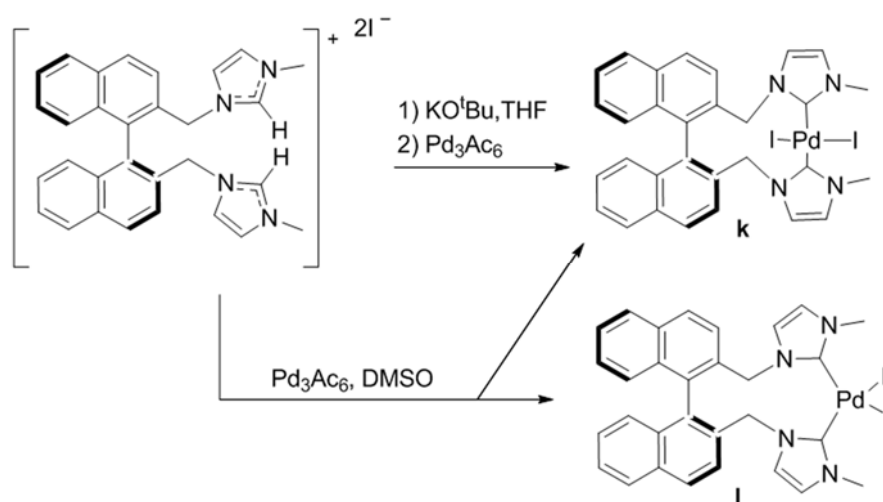


El tratamiento de sales de azolio con trietilamina en presencia de $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ^[116] y $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ ^[126] también se ha utilizado para la obtención de complejos quelatos bis-NHC de Ru, 'e' y 'f', o de Rh, 'g' y 'h',^[116, 126-127] pudiendo obtenerse, en función de las condiciones de reacción y del puente entre los anillos de imidazol, complejos mono- y bis-NHC.^[126] Igualmente se ha descrito la formación de complejos NHC-M mediante tratamiento de sales de imidazolio y benzimidazolio con $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ en presencia de Cs_2CO_3 proporcionando $[\text{RuCl}_2(\text{NHC})(\text{p-cimeno})]$ y obteniendo complejos similares a 'i'.^[128] De forma similar se ha descrito la síntesis de series de complejos NHC-Rh(I), $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{NHC})_2$ mediante reacción de $[\text{Rh}(\text{AcO})(\text{CO})_2]_2$ y la correspondiente sal de imidazolio en presencia de Cs_2CO_3 , 'j' (Esquema 1.19).^[129]

Incluso el acetato de sodio, que es una base débil, se ha usado frecuentemente en la desprotonación de sales de imidazolio. Por ejemplo en la desprotonación de una sal de fosfanoimidazolio con acetato de sodio y el posterior tratamiento del ligando con PdCl_2 para obtener el complejo fosfino-NHC quelado de Pd(II).^[130] El acetato de sodio también se ha utilizado en la desprotonación de sales de bisimidazolio con puentes metileno, proporcionando quelatos de Pd y Ni,^[131] e igualmente en la síntesis de complejos bis-NHC de Rh^[132] e Ir^[133] con la particularidad de que el acetato entra finalmente en la esfera de coordinación del metal.

En ocasiones, la selectividad en la formación de complejo NHC-M depende del método de preparación del mismo. Así, la desprotonación *in situ* de la sal de bisimidazolio 3,3'-dimetil-1,1'-metil(binaftil)imidazolio con ^tBuOK y el tratamiento del NHC generado con Pd_3Ac_6 proporciona exclusivamente el isómero *trans*, 'k', mientras que la reacción directa de la sal de imidazolio con Pd_3Ac_6 en DMSO aplicando calentamiento secuencial proporciona la mezcla de isómeros *cis*, 'l',^[134] y *trans* 'k' (Esquema 1.20).^[135]

Esquema 1.20.



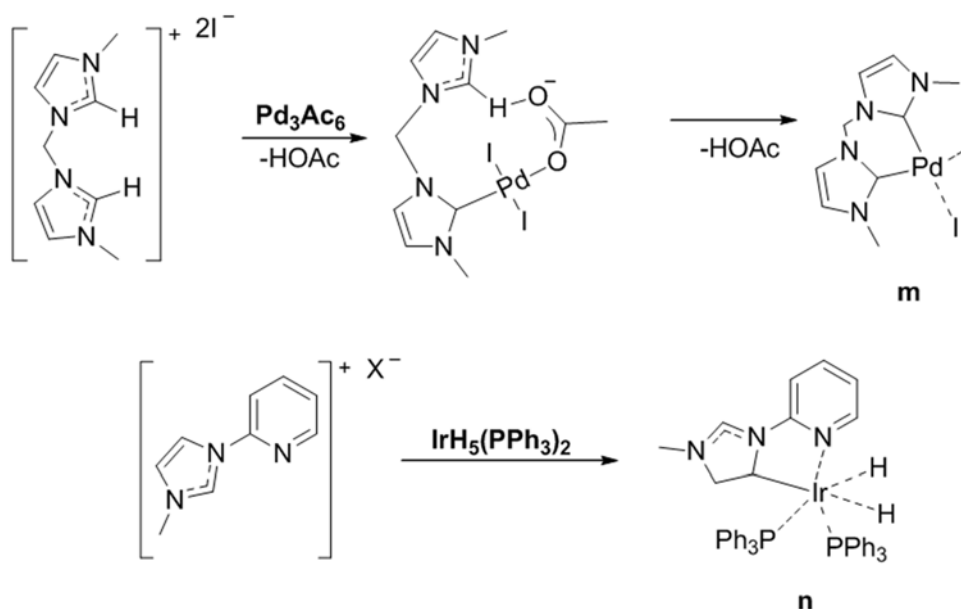
Los disolventes básicos como amoníaco líquido también se pueden utilizar para desprotonar sales de azolio y generar los correspondientes NHCs. Este método se aplicó por primera vez para obtener complejos NHC-Ru, NHC-Rh y NHC-W.^[136]

1.2 Desprotonación con complejos metálicos con un ligando básico.

Una estrategia complementaria a la anterior consiste en la desprotonación *in situ* de sales de azolio empleando complejos que contengan ligandos básicos coordinados al centro metálico. Los complejos metálicos más frecuentemente utilizados son los que presentan ligandos del tipo acetato, alcóxido, hidruro o acetilacetonato por ser comerciales o de síntesis sencilla como en el caso de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ^[108a] y $[\text{CrH}(\text{CO})_5]$.^[88]

Mediante esta metodología, se pueden obtener complejos NHC-Pd como 'm', (Esquema 1.21) o 'k' (Esquema 1.20).^[135] Se ha descrito también la síntesis de complejos NHC-Ni monodentados,^[112, 131, 136b, 137] bidentados^[113c, 131, 138] y tridentados^[139] de imidazolilideno, triazolilideno^[82] y bencimidazolilideno.^[82] Los hidruros metálicos también pueden utilizarse para generar complejos NHC-M a partir de las correspondientes sales de imidazolio aunque en algunos casos se describe la metalación en los C5_{im} , 'n' (Esquema 1.21).^[140]

Esquema 1.21. Síntesis de complejos NHC-Pd empleando $\text{Pd}(\text{Ac})_2$ y NHC-Ir con hidruros de iridio



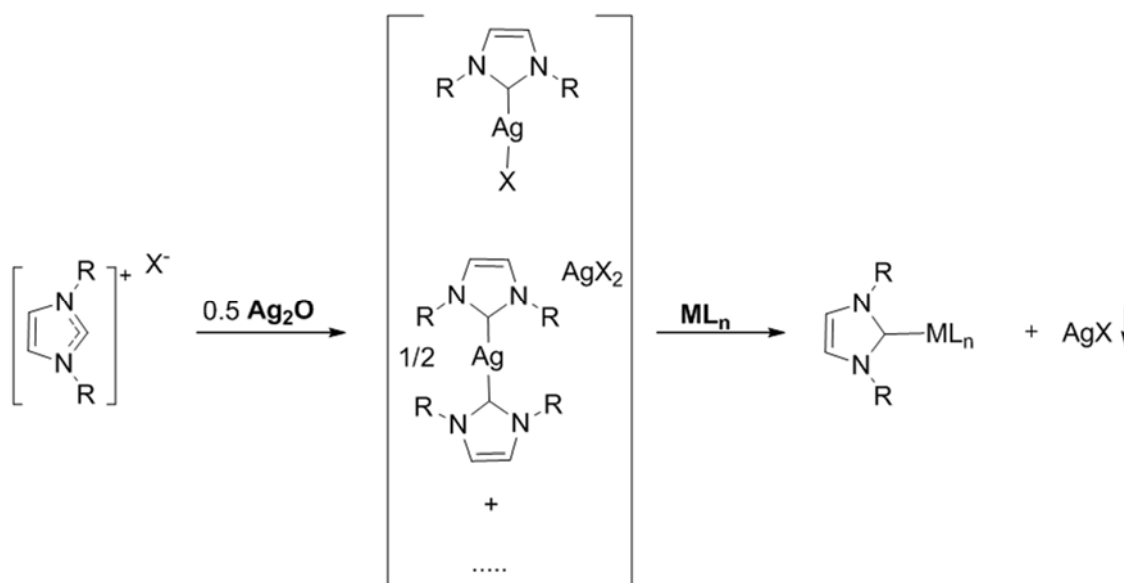
2. Transmetalación desde un complejo de NHC-Ag(I)

El empleo de bases fuertes requiere frecuentemente trabajar en atmósfera inerte y, en muchos casos, puede ser incompatible con la presencia de algunos grupos funcionales en la sal de imidazolio. El uso de complejos de NHC-Ag(I) como reactivos de transferencia de carbeno es una

alternativa interesante ya que los carbenoides de plata son, por un lado, fáciles de obtener y por otro lado son relativamente estables. Además, en muchos casos, las reacciones de transmetalación se pueden llevar a cabo en condiciones aeróbicas con una amplia gama de metales: Au, Cu, Ni, Pd, Pt, Rh, Ir y Ru.

Los complejos NHC-Ag(I) se sintetizan habitualmente por reacción de una sal de azolio con una especie de Ag(I), normalmente Ag_2O produciendo agua y un complejo mono- o bis- NHC de Ag(I) normalmente con rendimiento cuantitativo (Esquema 1.22). Debido a ello, pueden utilizarse en muchos casos sin ser purificados, añadiendo al medio de reacción un complejo metálico (normalmente con algún ligando halogenuro) para dar lugar al correspondiente complejo NHC-M y en su caso AgX . La labilidad del enlace NHC-Ag y la baja solubilidad del halogenuro de plata constituyen las fuerzas motrices de la reacción. Los NHC-Ag(I) saturados, son relativamente inactivos en la reacción de transmetalación debido a una donación electrónica más intensa del NHC saturado al centro de plata, lo que disminuye la labilidad del enlace NHC-Ag(I).^[141]

Esquema 1.22. Síntesis de complejos NHC-Ag

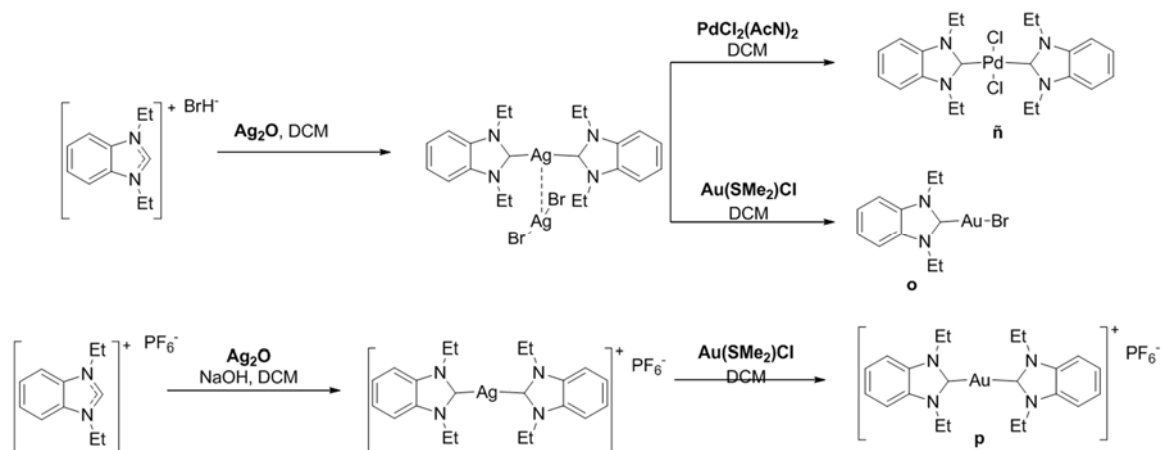


A pesar de los numerosos ejemplos de síntesis de complejos mediante transmetalación y de los numerosos ejemplos de descripción de la estructura de los complejos NHC-Ag(I), se sabe poco de su estructura en disolución. En la Memoria de Tesis Doctoral de Coral Aranda, se hace un estudio pormenorizado de las diferentes estequiometrias y disposiciones de dichos NHC-Ag en disolución y del mecanismo de la transmetalación.

El primer ejemplo de transmetalación de un ligando NHC de un complejo NHC-Ag(I) a un centro metálico data del año 1998, y en dicho trabajo, se describe la transmetalación a partir de un

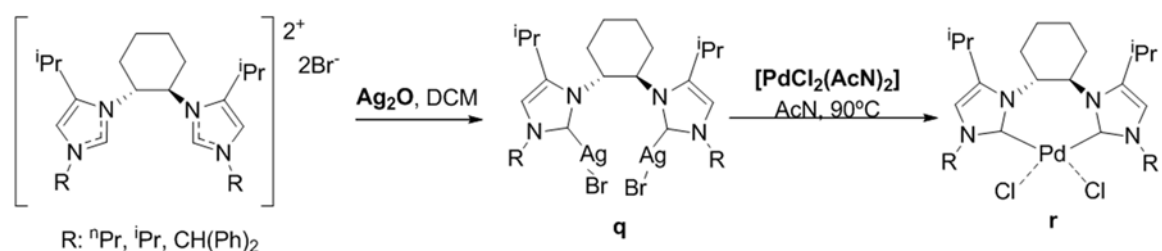
complejo benzimidazolilideno-Ag(I) a $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ y $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ para obtener los respectivos complejos de Pd, 'ñ', y Au, 'o' y 'p' (Esquema 1.23).^[108c] A partir de este primer trabajo el número de publicaciones en las que se obtienen complejos de metales de transición por transmetalación de complejos NHC-Ag(I) se ha incrementado notablemente.^[141-142]

Esquema 1.23. Síntesis de complejos NHC-Pd y NHC-Au por transmetalación



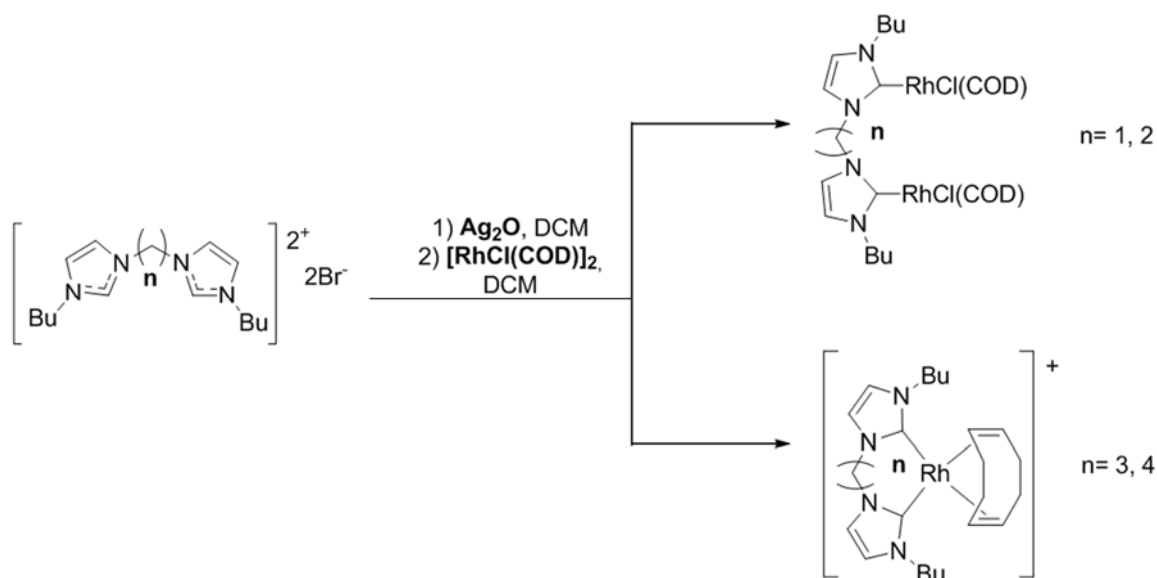
En el caso de la síntesis de complejos NHC-Pd, se han empleado como fuentes de paladio diferentes complejos como $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$, $[\text{PdBr}_2(\text{COD})]$, $[\text{PdBr}(\text{CH}_3)(\text{COD})]$, $[\text{PdCl}(\text{CH}_3)(\text{COD})]$, PdCl_2 , $[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$, $[\text{PdCl}_2(\text{AcN})_2]$ y $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$.^[141-142] Por ejemplo, el complejo 'r' se sintetiza por tratamiento de la sal de bisimidazolilideno para obtener en primera instancia el complejo binuclear Ag-NHC-Ag 'q', que se hace reaccionar con $[\text{PdCl}_2(\text{AcN})_2]$ para proporcionar el complejo NHC-Pd quiral 'r' (Esquema 1.24).^[143]

Esquema 1.24. Síntesis de complejos NHC-Pd por transmetalación



Tal y como ocurre con otras metodologías de síntesis de complejos NHC, en ocasiones, pequeñas variaciones en la estructura de las sales de azolio de partida o en las condiciones de reacción puede dar lugar a diferentes complejos como en el caso de los complejos NHC-Rh sintetizados a partir de sales de bis(imidazolilideno) con diferentes puentes alquílicos (Esquema 1.25).^[132]

Esquema 1.25. Síntesis de complejos NHC-Rh a partir de sales de bis(imidazolio) con diferentes puentes alquílicos.

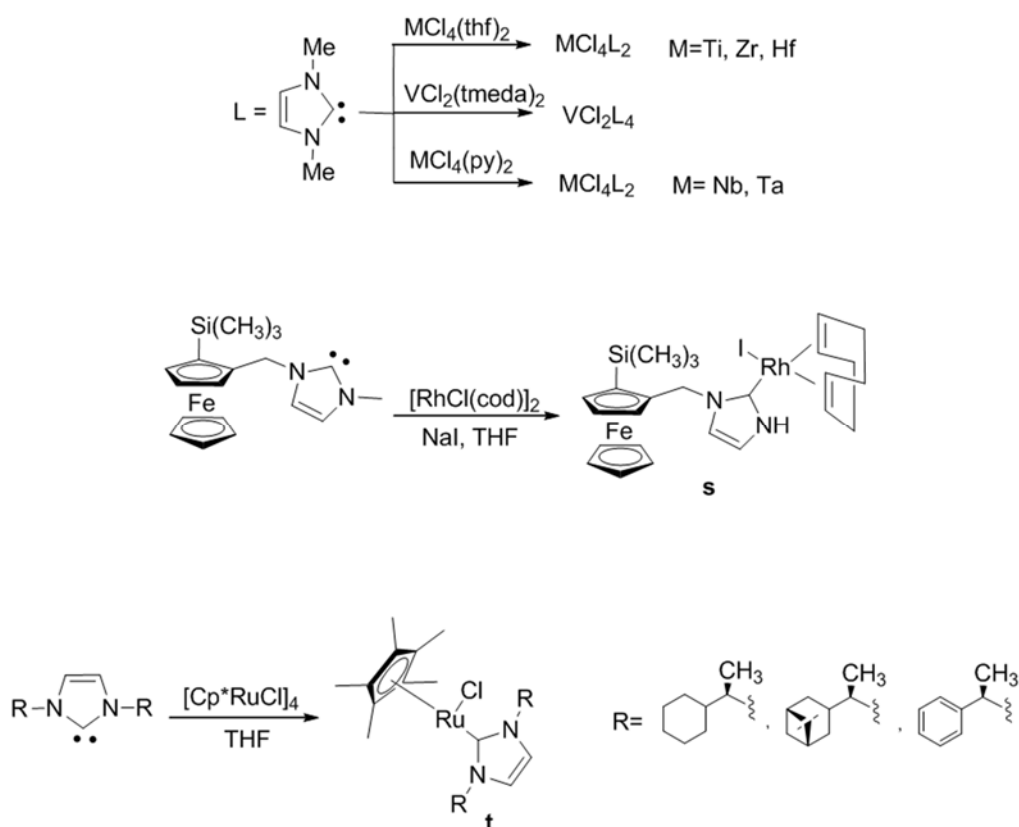


Aunque en la mayor parte de los casos se emplean NHC-Ag para la transferencia de carbenos a otro metal, también se han descrito complejos NHC-Cr, NHC-Mo y NHC-W en la transferencia de ligando NHC a Rh(I), Pd(II), Pt(II), Cu(I), Ag(I) y Au(I).^[144]

3. Uso de NHCs libres aislados

Como se ha mencionado, los primeros NHCs libres^[1a] eran demasiado inestables para ser utilizados como ligandos en la síntesis de complejos de metales de transición dada su tendencia a la dimerización y su alta reactividad. Sin embargo, tanto los pares de electrones solitarios de los átomos de nitrógeno como el doble enlace C=C (en los NHCs insaturados) proporcionan suficiente estabilidad cinética como para permitir aislar este tipo de ligandos NHC^[145] como para emplearlos en la síntesis de complejos NHC-M siendo la principal ventaja de esta metodología que los ligandos NHC libres pueden emplearse directamente para reemplazar cualquier ligando lábil en un complejo.

Esquema 1.26. Uso de NHCs aislados en la preparación de NHC-M

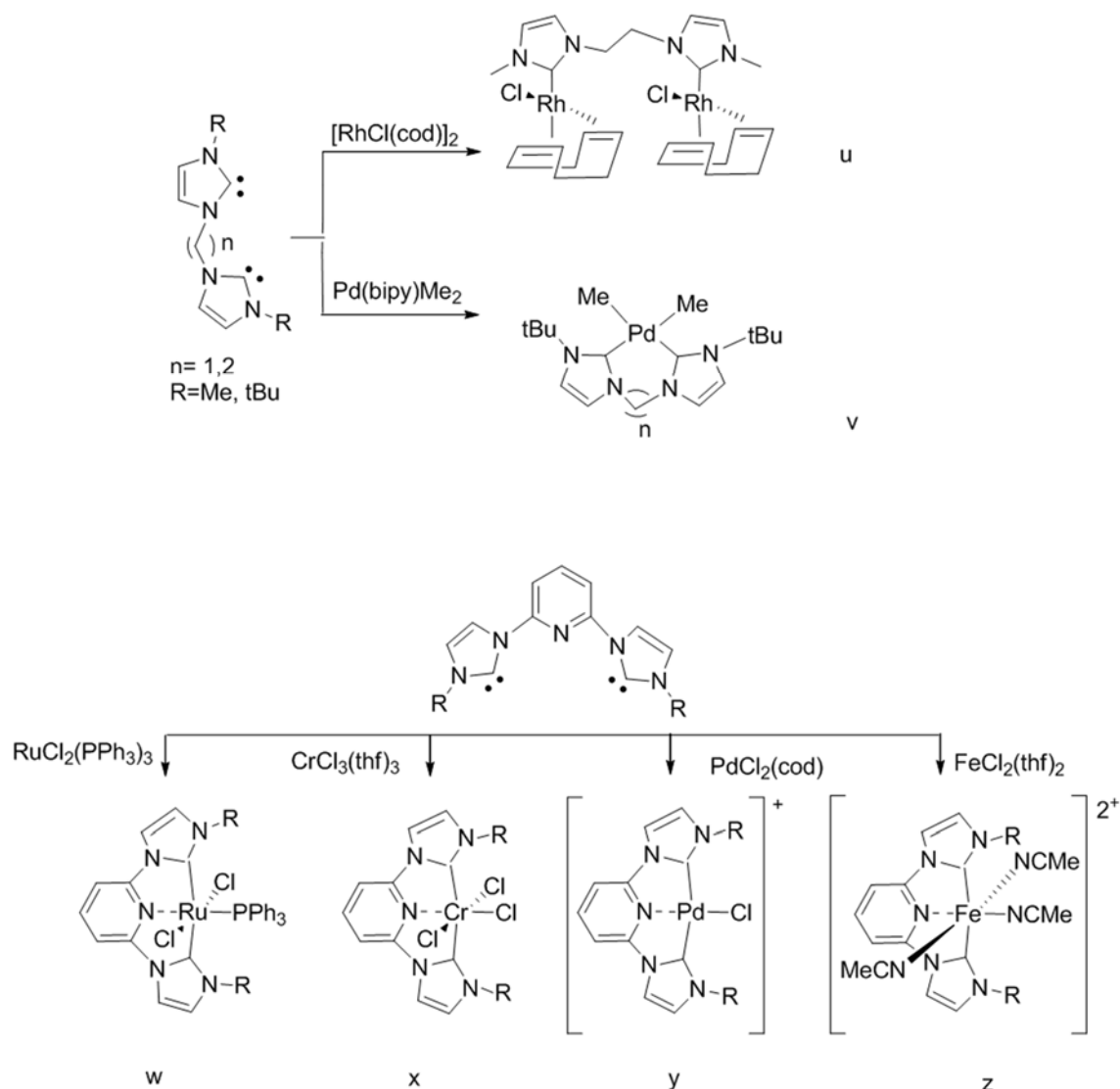


Los ligandos NHC “libres” se obtienen típicamente por desprotonación de una sal de azolio con una base relativamente fuerte como NaH o KOBut.^[3b, 98, 113c] Los ligandos imidazol-2-ilidenos y triazol-2-ilidenos reaccionan con una gran variedad de complejos metálicos tal y como se muestra en el Esquema 1.26 y son capaces de desplazar ligandos como tetrahydrofurano, carbonil, fosfanos, olefinas e incluso piridina de la esfera de coordinación del metal. De este modo se ha descrito la síntesis de complejos NHC-M quirales,^[146] de rodio, ‘s’,^[147] y rutenio, ‘t’.^[148] La alta estabilidad de los NHCs posibilita nuevas series de complejos de metales de transición temprana con altos estados de oxidación de Ti, V, Zr, Hf, etc. incapaces de presentar retrodonación π , que hasta entonces solo eran posibles como carbenos de tipo Schrock (Esquema 1.26).^[149]

En el caso de la reacción con carbonilos metálicos homolépticos $\text{M}(\text{CO})_n$ ($\text{M} = \text{Cr, Mo, W, Fe, Ni}$), los NHCs pueden reemplazar uno o dos ligandos de carbonilo fácilmente.^[120] Se ha descrito también la reacción de NHCs libres con complejos diméricos con ligandos puente como halogenuros, monóxido de carbono o acetonitrilo que resultan en la escisión de la estructura dimetálica.^[150] Igualmente, se ha descrito la preparación de ligandos NHC aislados para la síntesis de complejos quelatos bis-NHC-Rh, ‘u’ y bis-NHC-Pd, ‘v’ mediante reacción con $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ ^[136] y

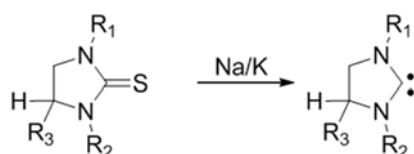
$\text{Pd}(\text{bipy})\text{Me}_2$ ^[123] respectivamente. De manera análoga se han preparado complejos piridil-bis-NHC de Ru 'w',^[122] Cr 'x',^[151] Pd 'y',^[152] o Fe 'z'^[151a, 153] (Esquema 1.27).

Esquema 1.27. Uso de bis- y tris-NHCs aislados en la preparación de NHC-M



Además de utilizar bases fuertes y sales de azolio para generar NHC libres, también se han empleado derivados de tioureas cíclicas (por ejemplo 1,3,4,5-tetrametil-2(3H)-tiona) en presencia de Na y K metálicos para dar los correspondientes carbenos. (esquema 1.28)^[154]

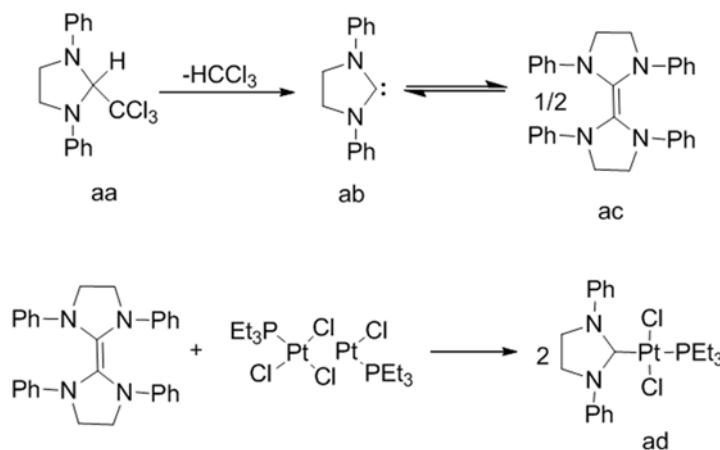
Esquema 1.28. Uso de tionas cíclicas para la síntesis de ligandos NHC



4. Inserción de un metal en el enlace C=C de olefinas de bis(imidazolidin-2-ilideno)

En los primeros intentos de sintetizar NHC libres se procedió a la síntesis de 1,3-difenilimidazolidin-2-ilideno^[108a] mediante eliminación térmica de cloroformo a partir de 'aa', pero en lugar del NHC libre 'ab' se obtuvo su dímero la olefina 'ac' (Esquema 1.29).^[87, 155]

Esquema 1.29. Inserción metálica en un enlace C=C de olefinas de bis(imidazolidin-2-ilideno)

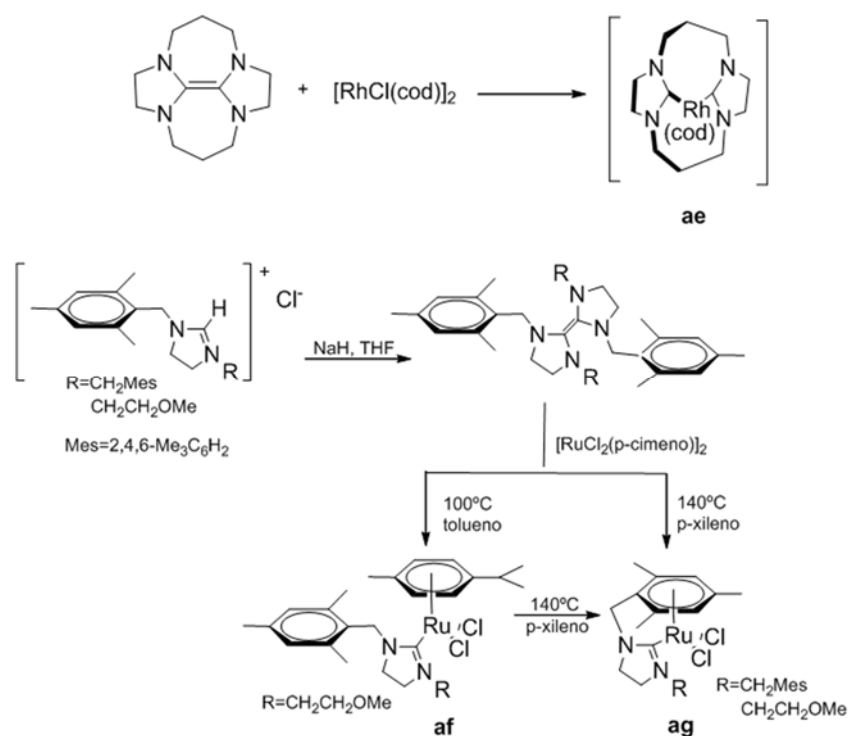


A la vista de esos resultados, se postuló que el carbeno 'ab' podría ser generado como un intermedio en la formación de 'ac', y se propuso la existencia de un equilibrio entre el monómero 'ab' y el dímero 'ac' que fue evidenciado posteriormente.^[102, 156] Este equilibrio es la base para la preparación de enetetraaminas que pueden adicionarse a precursores metálicos como $[\text{PtCl}_2(\text{Pet}_3)]_2$ dando lugar a complejos de tipo NHC-M como 'ad' (Esquema 1.29).^[157]

Naturalmente, también se ha descrito la reactividad de las enetetraaminas hacia otros metales de transición^[111a-d] rindiendo los correspondientes complejos metálicos mono-, bis-, tris- e incluso tetrakis-carbénicos.^[89b] El calentamiento de enetetraaminas a reflujo en tolueno en presencia de precursores metálicos como carbonilos de manganeso, hierro, rutenio, cromo cobalto o níquel proporciona los correspondientes complejos NHC-M^[89b, 111b, 134, 158] incluso reemplazando ligandos como PPh_3 y $\text{P}(\text{Ome})_3$.^[89b] De este modo, las enetetraaminas transanulares reaccionan con complejos diméricos de Rh(I) como $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (cod = 1,5-ciclooctadieno) dando lugar al quelato $(\text{NHC})_2\text{-M}$, 'ae', mediante la inserción del átomo metálico en el enlace C=C.

En el caso de la síntesis de complejos de rutenio por reacción de $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ con enetetraaminas con grupos mesitilmetileno, la escisión de los puentes cloro del precursor de rutenio genera el complejo 'af' en condiciones relativamente suaves, pero en condiciones más drásticas, el areno es desplazado por el mesitilo para dar lugar al complejo 'ag' (Esquema 1.30).^[128] De forma similar se han obtenido complejos mono-NHC-M (M=Rh y Ru)^[159] y $(\text{NHC})_3\text{-Ir(III)}$.^[111c, 111d]

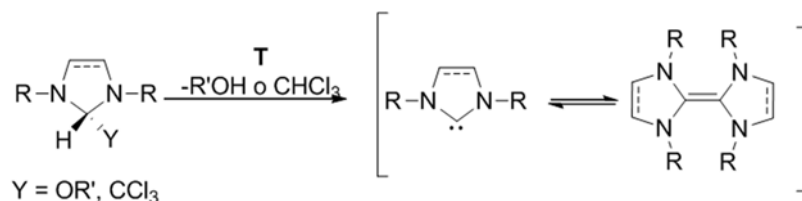
Esquema 1.30. Síntesis de complejos NHC-Rh y NHC-Ru mediante inserción metálica en el doble enlace de enetetraminas.



5. Uso de aductos de carbeno o formas "protegidas" de carbenos NHC libres.

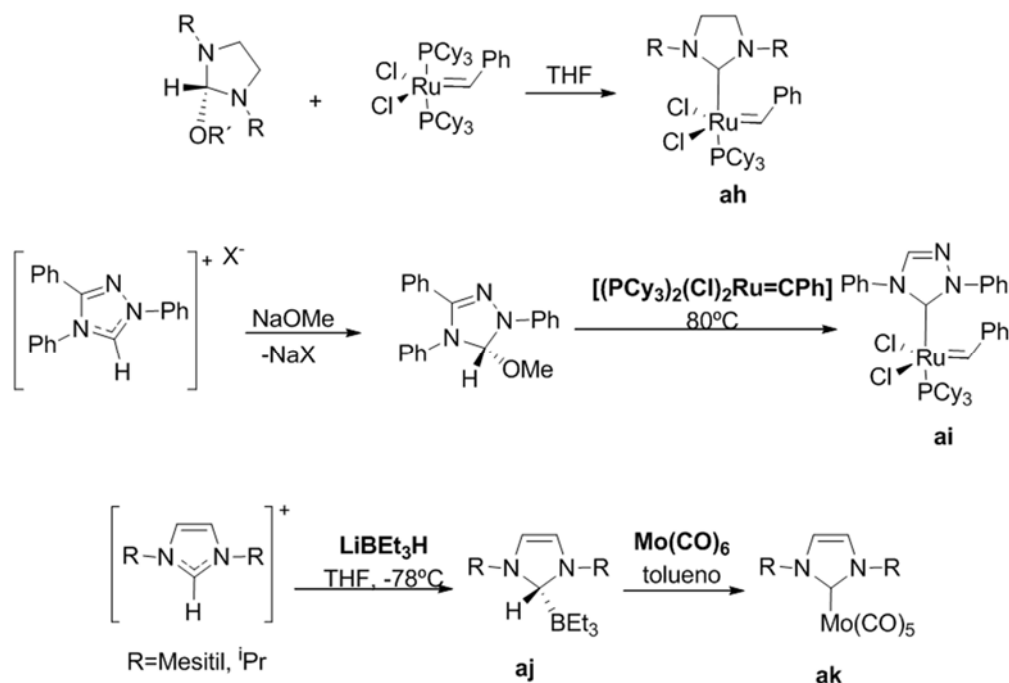
Tal y como se ha mencionado, los NHC libres son relativamente inestables y han de manipularse en atmósfera inerte. Por ello, el empleo de formas protegidas constituye una buena alternativa para la preparación de complejos NHC-M. Los anillos N-heterocíclicos con grupos alcóxido o triclorometilo en el C2_{im} (Esquema 1.31) se pueden considerar como aductos de NHC libres ya que pueden eliminar fácilmente el correspondiente alcohol o cloroformo proporcionando un carbeno libre.

Esquema 1.31. Equilibrio de carbenos libres y enetetraminas a partir de aductos de NHC.



No se ha establecido claramente todavía si el NHC liberado reacciona con el metal o dimeriza en primer lugar formando la correspondiente enetetramina para posteriormente insertar el metal. De hecho, los aductos NHC-triclorometil y NHC-alcoxi generan olefinas cuando se tratan a altas temperaturas.^[160]

Esquema 1.32. Uso de aductos NHC-alcóxido y NHC- CCl_3



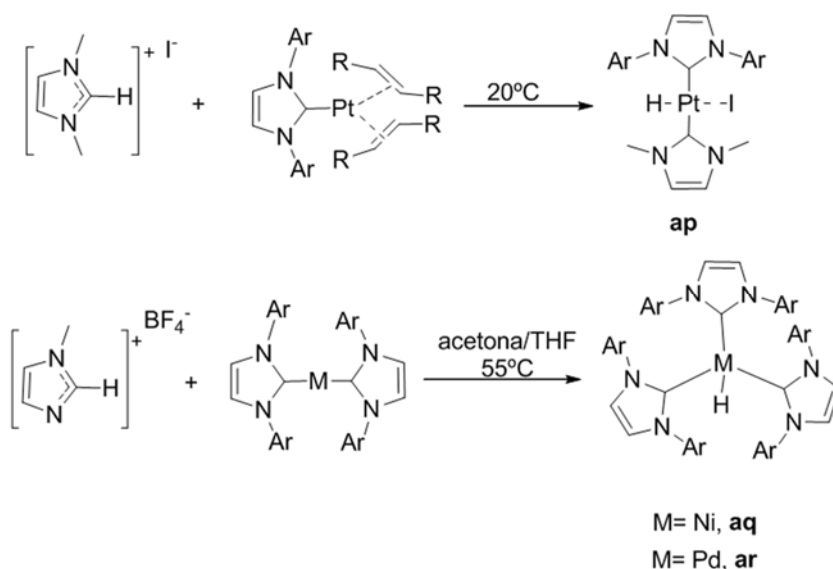
La reacción de sales de triazolío y benzimidazolío con metóxido de sodio da lugar a los correspondientes metoxi-triazoles y metoxibenzimidazoles^[161] los cuales pueden también ser utilizados como precursores de complejos de triazolilideno y benzimidazolilideno.^[162] De este modo se ha descrito la síntesis de complejos de Ru, 'ah', utilizando aductos de NHC-alcoxi, tras desplazar un ligando de tipo fosfano de la esfera de coordinación del centro metálico (Esquema 1.32).^[163] De manera análoga se pueden sintetizar complejos triazolilideno Ru(II), 'ai', con rendimientos superiores a los alcanzados empleando NHCs libres aislados.^[162, 164] También se ha descrito la preparación de aductos estables NHC-borano 'aj' mediante adición de $\text{Li}[\text{HBEt}_3]$ a las

correspondientes sales de imidazolio que se han empleado posteriormente para la síntesis de complejos NHC-Mo (Esquema 1.32).^[154b]

6 Adición oxidativa vía activación del enlace C2_{im}-X (X=Me, halógeno, H) de un catión de imidazolio

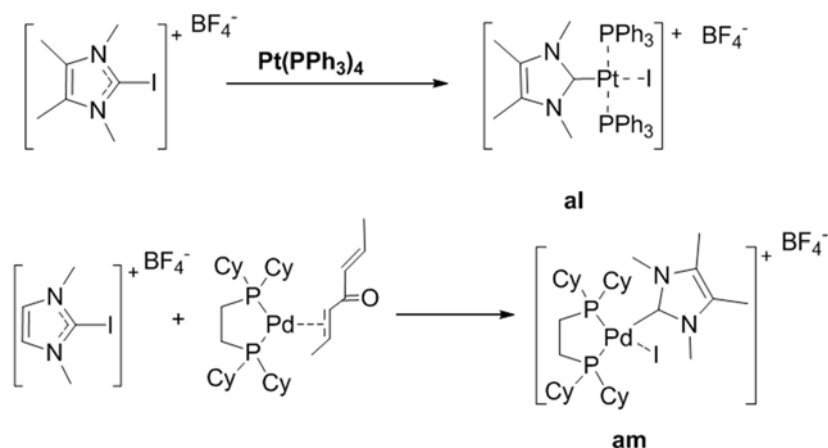
Una metodología alternativa a las anteriores para la síntesis de NHC-M consiste en la adición oxidativa directa de enlaces C2_{im}-X (X=Me, halógeno, H) de cationes de imidazolio a complejos de metales de transición, típicamente del grupo 10, relativamente ricos en densidad electrónica. Las primeras referencias a la adición oxidativa de enlaces C2_{im}-H de sales de imidazolio a metales persiguen la obtención de hidruros metálicos, de platino 'ao',^[165] de níquel 'aq', o de paladio 'ar' (Esquema 1.33).^[166]

Esquema 1.33. Adición oxidativa de sales de imidazolio con enlaces C2_{im}-H



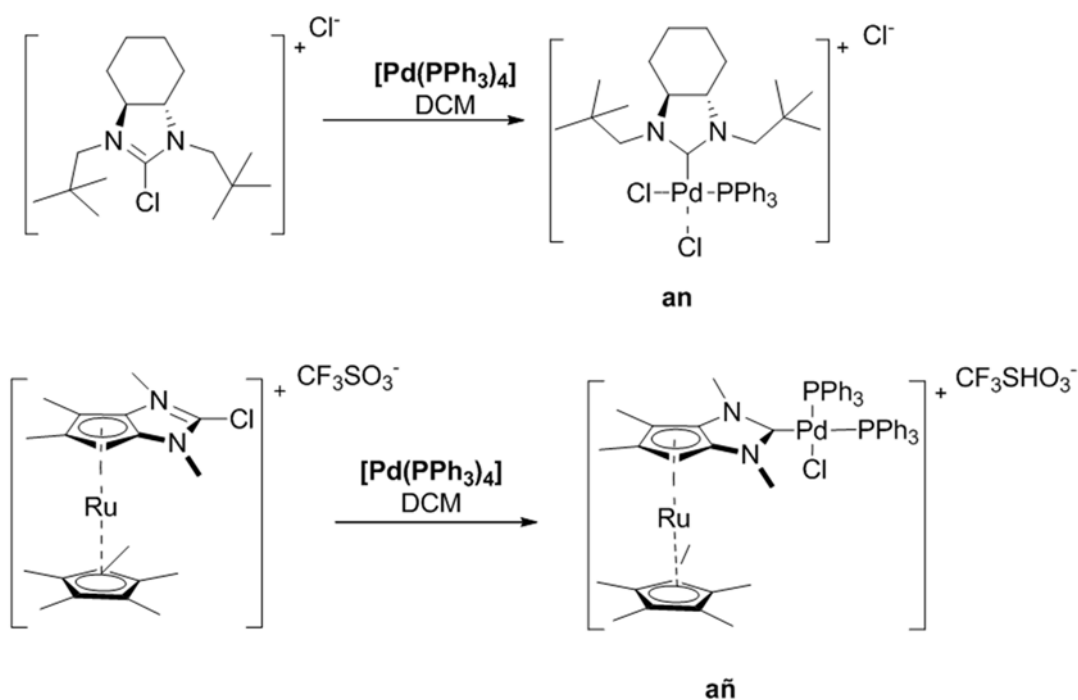
Se ha descrito la adición oxidativa de sales de 2-yodo-imidazolio a complejos tanto de platino, 'al', como de paladio, 'am', en estado de oxidación 0 (Esquema 1.34)).^[167] De manera similar se han descrito las adiciones oxidativas de enlaces C2_{im}-H y C2_{im}-Me a otros centros metálicos como por ejemplo Ni.^[167a] Los cálculos teóricos predicen que la adición oxidativa a Pt(0) y Ni(0) es más exotérmica que la de Pd(0) siguiendo el orden C2_{im}-halógeno > C2_{im}-H > C2_{im}-Me.

Esquema 1.34. Adición oxidativa de enlaces C2_{im}-X a complejos metálicos del grupo 10



La adición oxidativa de 2-cloroimidazolio, menos reactivo, sobre Pd(0) también ha sido útil en la preparación de series de complejos de NHC-Pd(II). Por ejemplo, en el caso de la síntesis de complejos quirales NHC-Pd, como 'an', enantioméricamente puros,^[168] o de estructuras relativamente complejas como 'añ'(Esquema 1.35).^[169]

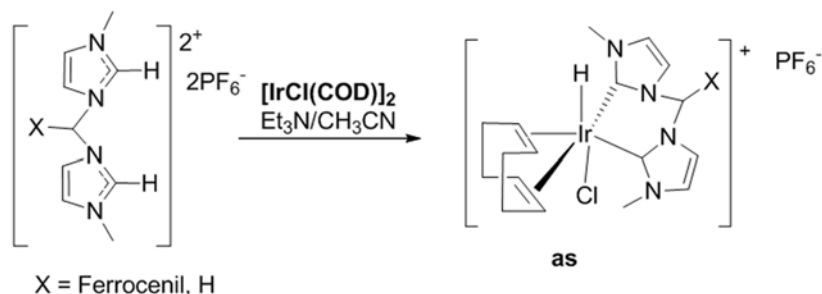
Esquema 1.35. Síntesis de NHC-Pd mediante adición oxidativa de enlaces C2_{im}-Cl a complejos de paladio



La adición oxidativa del enlace C2_{im}-H de la sal de imidazolio, debería ser lógicamente seguida por la eliminación reductiva de HX que estaría favorecida en presencia de una base débil, lo que explicaría porque los complejos NHC-M-H son tan poco comunes en la bibliografía. Por ejemplo, la reacción entre una sal de ferrocenil-bisimidazolio con $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ en presencia de NEt_3 da lugar

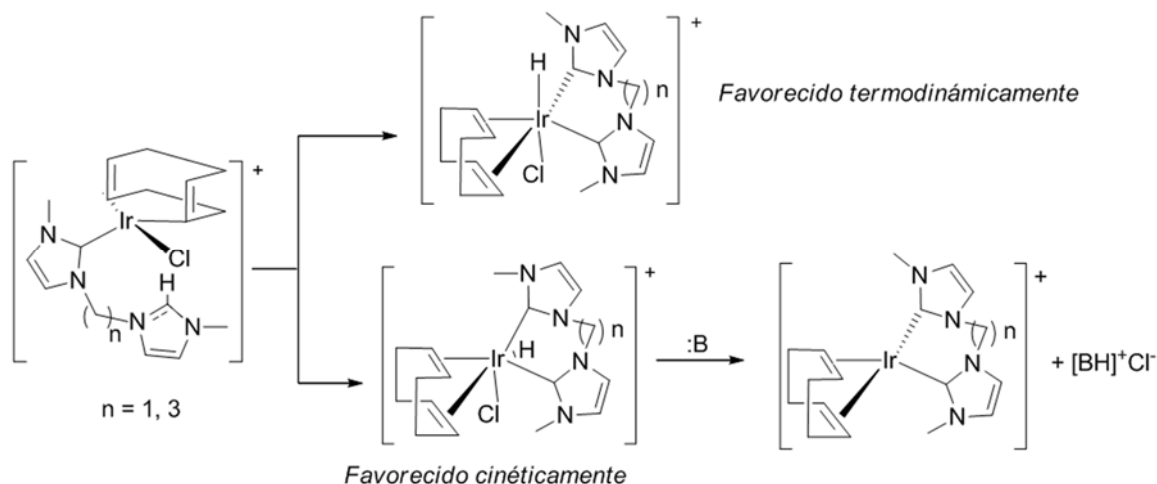
a un complejo estable de NHC-Ir(III)-H 'as', aunque en este caso es posible que la presencia de la base pueda conducir la reacción por la vía de la metalación mediante la formación del correspondiente carbenoide libre (Esquema 1.36).^[127d, 170]

Esquema 1.36. Síntesis de ferrocenil-bisNHC-Ir



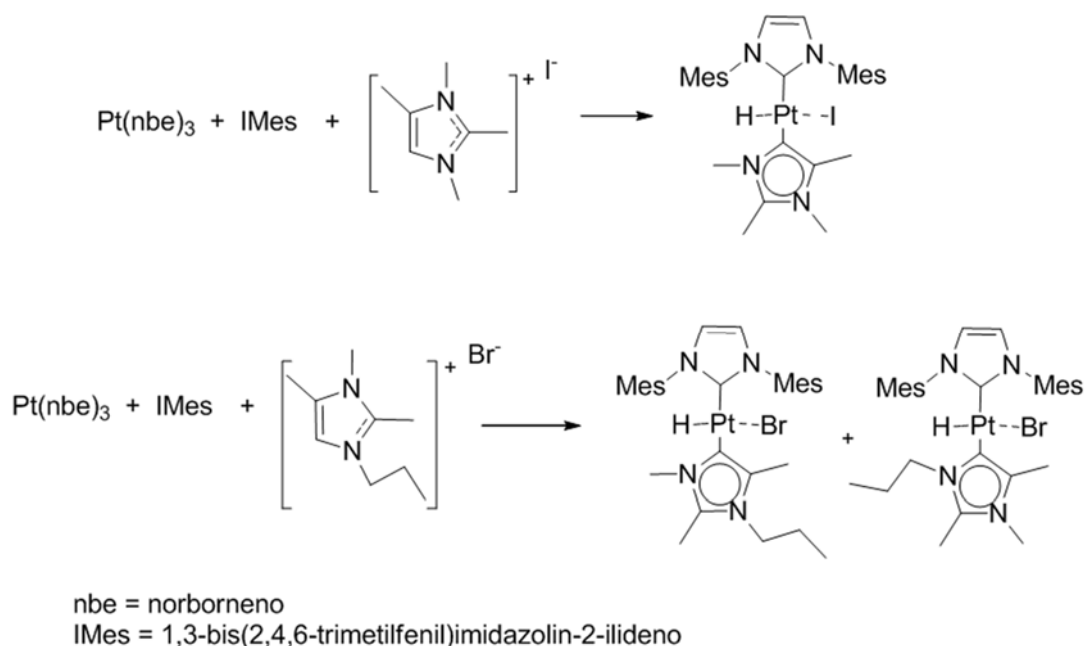
En el caso de la adición oxidativa de una sal de bis(imidazolio), el efecto quelante, como cabe esperar, también favorece la formación del complejo. Se ha intentado racionalizar el mecanismo de este tipo de procesos y, de los resultados teóricos se concluye que la metalación del segundo anillo de imidazolio también tiene lugar a través de un mecanismo de adición oxidativa de C2_{im}-H al centro metálico siendo los productos *trans* más favorables termodinámicamente aunque los productos *cis* estarían favorecidos cinéticamente al propiciar la posterior eliminación reductiva de H-X de la esfera de coordinación del metal (Esquema 1.37).^[170]

Esquema 1.37. Síntesis de NHC-Ir y eliminación reductiva de HX en NHC-Ir-H



El bloqueo de la posición C2_{im} con grupos alquílicos puede forzar la adición oxidativa de C4_{im}-H o C5_{im}-H produciendo carbenos anormales como en la adición oxidativa de sales de imidazolio C2-metiladas, sobre Pt(nbe)₃ que da lugar a la formación de carbenos en las posiciones C4_{im} y C5_{im} (Esquema 1.38).^[171]

Esquema 1.38. Síntesis de carbenos anormales mediante adición oxidativa.

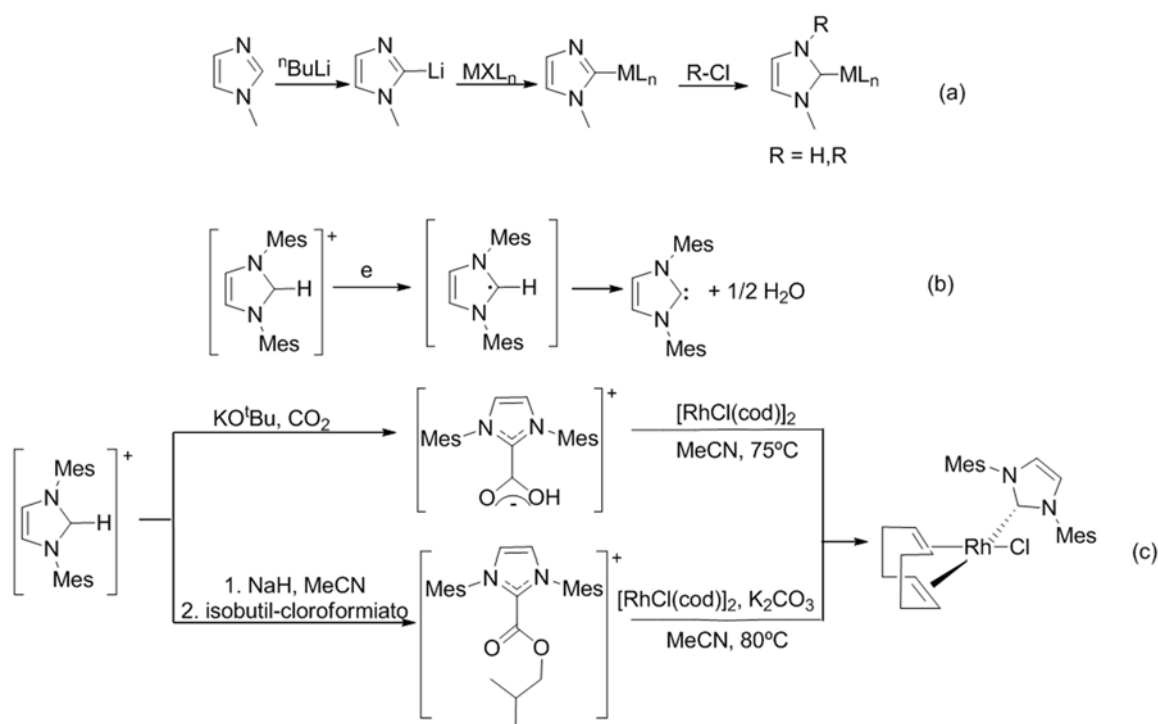


7. Otros métodos

Además de los métodos mencionados anteriormente, cabe destacar otros como:

1. La transmetalación de imidazoles litiados en la posición C2_{im} a carbenos de tipo Fisher (Esquema 1.39 a).^[172] El método puede ser utilizado para algunos complejos de metales de transición que contengan halogenuros u otros ligandos lábiles como en el caso de la preparación de bis-NHC-Au(I), a partir de AuCl(Sme₂), AuCN,^[173] AuCl(THT)^[174] donde THT = tetrahidrotiofeno, AuCl(PPh₃)^[173] y [MCl(CO)₅]⁻ (M=Cr, W).^[175]
2. La reducción electroquímica de sales de imidazolio resulta un método útil para la síntesis de carbenos libres (Esquema 1.39 b).^[176]
3. Los imidazolio-2-carboxilatos, obtenidos mediante reacción de sales de imidazolio y CO₂ en presencia de una base fuerte, se pueden emplear como precursores de complejos NHC-M (M= Rh, Ir, Ru y Pd) en condiciones de reacción relativamente suaves con buenos rendimientos (Esquema 1.39 c).^[177] De manera alternativa se puede emplear un éster de imidazolio, obtenido mediante reacción de cloroformiato de isopropilo en presencia de NaH, en la reacción de transferencia de NHC en condiciones relativamente suaves.^[177]

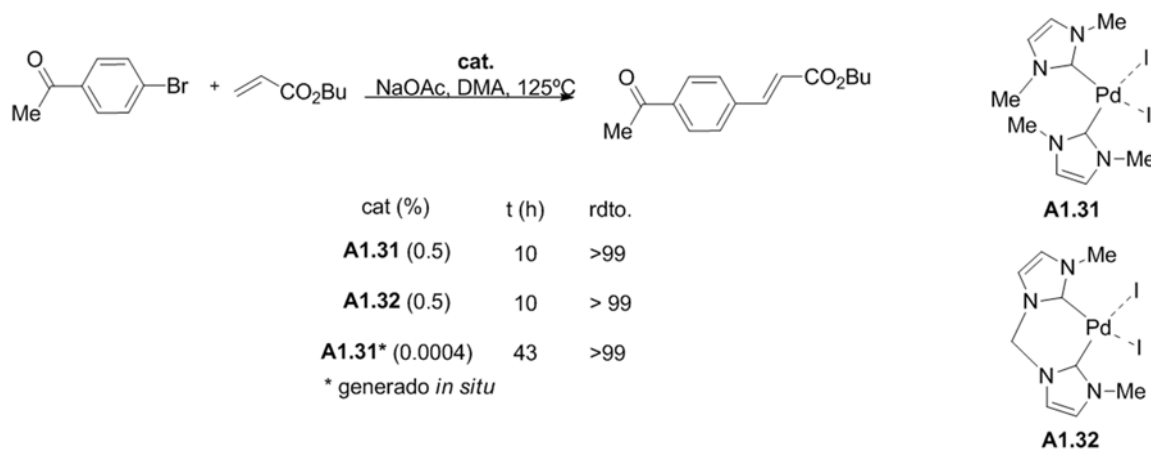
Esquema 1.39. Otros métodos de síntesis de NHC-M



Actividad catalítica de complejos NHC-Pd en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Heck y de tipo Suzuki.

Como se ha comentado, el primer trabajo sobre la formación de complejos metálicos con ligandos N-heterocíclicos derivados de imidazol, pirazol y triazol fue desarrollado por Öfele,^[88] siendo Lappert quien desarrolló su química de coordinación,^[89] y Arduengo quien comenzó la aplicación de estos ligandos en catálisis.^[1a]

Tabla 1.3. Primeras aplicaciones de NHC-Pd en la catálisis reacciones de acoplamiento C-C.

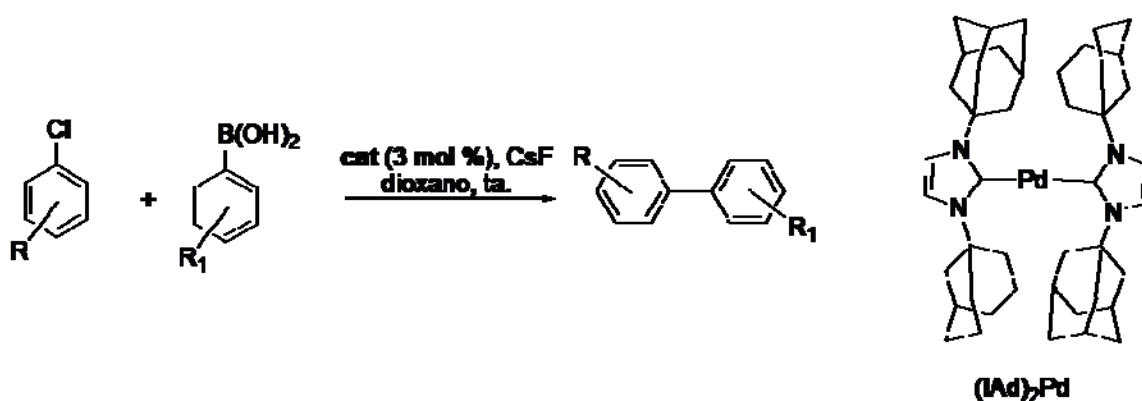


Las primeras aplicaciones de los complejos NHC-Pd aparecen descritas para los complejos **A1.31**-**A1.32**^[138b] (Tabla 1.3) que, tras una etapa de pre-reducción con hidracina para generar la especie

de paladio(0) catalíticamente activa, se emplearon en el acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo con cargas de catalizador bajas para los bromuros (>0,0003 mol %) y moderadas para los cloruros (0,1-1 mol %) obteniendo rendimientos del orden del 99 % después de varias horas a 125°C en DMA.^[112]

Desde entonces, los complejos de tipo NHC-Pd han proporcionado tan buenos rendimientos que han aparecido varias revisiones sobre sus aplicaciones en la catálisis de reacciones de acoplamiento C-C.^[3d, 37, 68, 178] A destacar la influencia que ejerce la densidad electrónica de los nitrógenos imidazólicos en la actividad catalítica de los arilos. Los fenil derivados análogos a **A1.32** fueron más activos cuando portaban dadores de electrones.^[179] Igualmente se conoce que los complejos de tipo NHC-Pd con ligandos muy voluminosos sobre el nitrógeno, como **(lad)₂-Pd** que, tanto generado *in situ* como aislado, es capaz de catalizar la reacción de acoplamiento de cloroarenos con ácidos borónicos a temperatura ambiente con buenos rendimientos, aunque con cargas de catalizador del 3 % (Tabla 1.4).^[180]

Tabla 1.4. Reacciones de Suzuki-Miyaura catalizadas por complejos **(lad)₂-Pd**

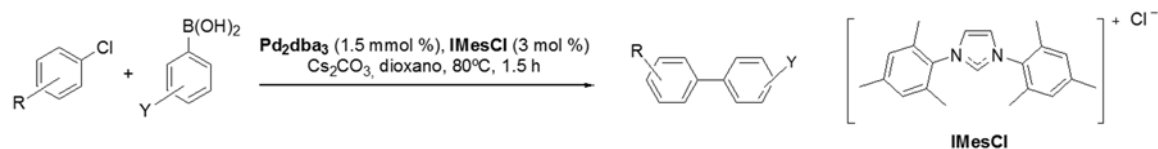


R	R ₁	t(h)	Rdto(%)	TOF (h ⁻¹)
4-Me	H	0,33	97 (80°C)	98,0
4-Me	H	2	75	12,5
4-CF ₃	3-OCH ₃	24	97	1,3

Se ha descrito, asimismo, el uso de ligandos NHC menos voluminosos que en **lad**, como es el caso de **Imes**, **SIMes** o **lpr** para formar complejos de paladio *in situ* con buena actividad catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura. Así, el complejo generado *in situ* entre **Imes** y Pd₂dba₃ proporcionó excelentes actividades en la reacción de acoplamiento entre cloruros de arilo no activados y

ácidos borónicos, también con cargas de paladio del 3 mol % pero en dioxano a 80 °C (Tabla 1.5)^[181]

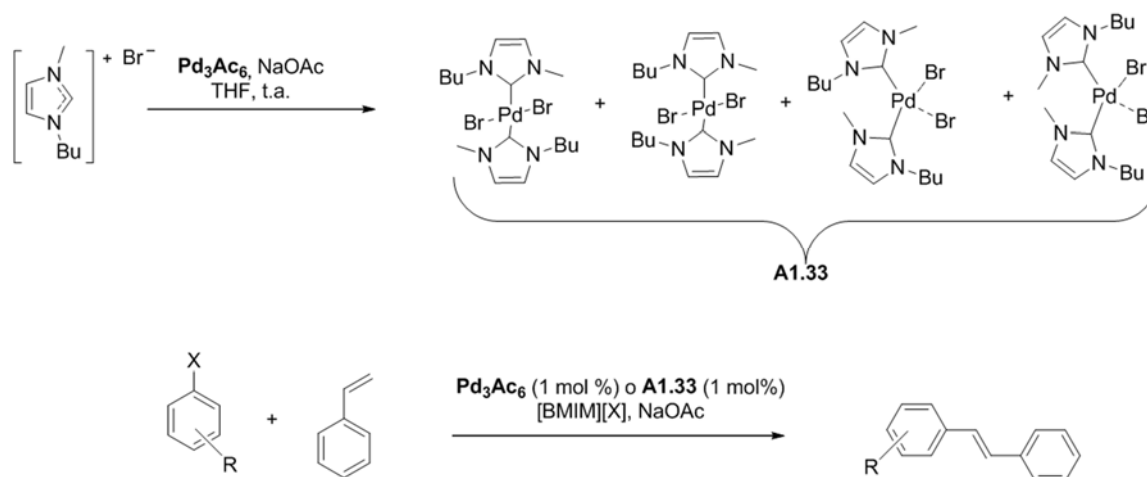
Tabla 1.5



R	Y	Rdto (%)	TOF (h ⁻¹)
4-Me	H	96	21,3
4-Me	4-OMe	99	22,0
2,5-diMe	H	89	19,8
4-CO ₂ Me	H	99	22,0

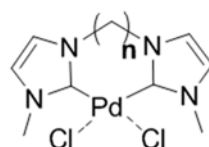
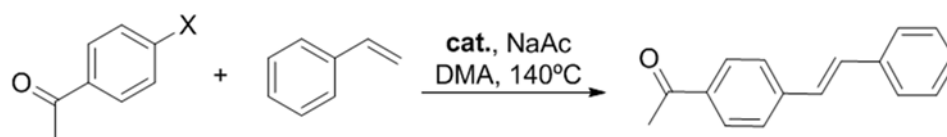
Otro ejemplo de la efectividad de los complejos de tipo NHC-Pd generados *in situ*, es la actividad catalítica del acetato de paladio en líquidos iónicos como el bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio, [BMIM][Br], o el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIM][BF₄] (Tabla 1.6)

La actividad catalítica de Pd₃Ac₆ en LI parece consecuencia de la reacción de [BMIM][Br] con Pd₃Ac₆, para dar una mezcla de dicarbenoides de Pd(II) tipo **A1.33** (tabla 1.6) que son análogos de **A1.31**.^[182]

Tabla 1.6. Actividad catalítica de Pd(OAc)₂ en líquidos iónicos

Sustrato	Catalizador	T/°C	Conversión (%)	Selectividad (%)
Yodobenceno	[BMIM][Br]/ Pd ₃ Ac ₆	100	10	99
	[BMIM][BF ₄]/ Pd ₃ Ac ₆	100	21	92
	[BMIM][Br]/ A1.33	90	94	99
4-bromobenzaldehido	[BMIM][Br]/ Pd ₃ Ac ₆	100	100	90
	[BMIM][BF ₄]/ Pd ₃ Ac ₆	100	45	71
	[BMIM][Br]/ A1.33	100	71	90
1-bromo-4-fluorobenceno	[BMIM][Br]/ Pd ₃ Ac ₆	100	100	90
	[BMIM][BF ₄]/ Pd ₃ Ac ₆	100	<1	
4-bromoacetofenona	[BMIM][Br]/ Pd ₃ Ac ₆	110	79	88
	[BMIM][BF ₄]/ Pd ₃ Ac ₆	110	<1	

La formación de complejos de tipo quelato es una manera efectiva de obtener catalizadores con mayor estabilidad y, por lo tanto, de soportar condiciones de reacción más drásticas que los fosfanos tradicionales. El caso de los complejos NHC-Pd con dos ligandos NHC y un puente metileno, [CH₂-(NHC)₂]₂Pd (**A1.32**, Tabla 1.3), es un ejemplo de ello con buena actividad catalítica. También se han estudiado las actividades catalíticas variando la longitud del puente entre NHCs hasta cuatro carbonos.^[183] Aunque todos los catalizadores fueron activos en la reacción de acoplamiento de estireno con *p*-bromoacetofenona empleando cargas bajas de catalizador (≤0,01 mol %) en DMA a 140 °C, los catalizadores con puentes etilénicos, como **A1.35**, fueron los más activos (0,001 mol %, 30 h a 140 °C, 99 % conversión). Sin embargo, fueron prácticamente inactivos a 0,5 mol % (30 h a 140 °C) para el acoplamiento de estireno con *p*-cloroacetofenona (Tabla 1.7)

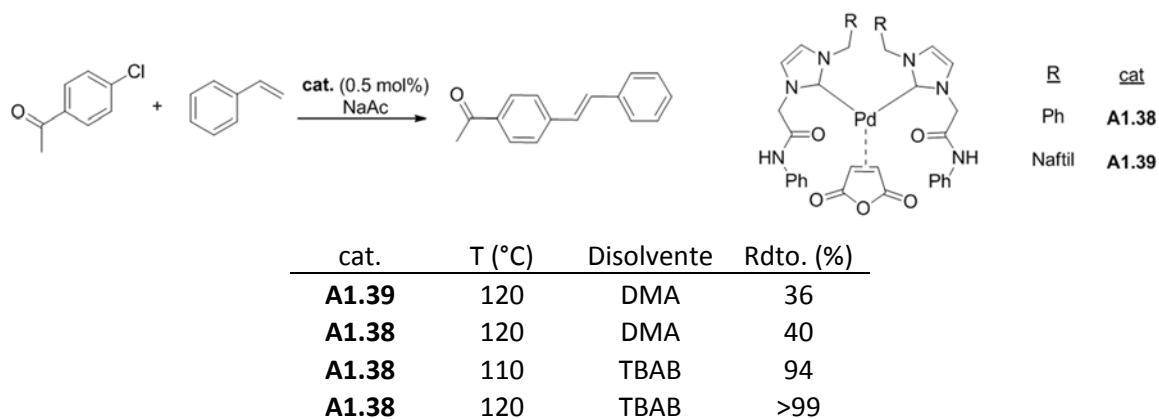
Tabla 1.1. Mizoroki-Heck con estireno catalizada por $[(CH_2)_nNHC_2]PdCl_2$


n	cat
1	A1.34
2	A1.35
3	A1.36
4	A1.37

X	cat.	Mol %	t (h)	Conversión(%)	TON	TOF[h ⁻¹]
Br	A1.34	0,01	8,0	64 (2 % <i>cis</i>)	4571	571
Br	A1.35	0,01	7,3	100 (2 % <i>cis</i>)	7143	978
Br	A1.36	0,01	7,3	100 (1 % <i>cis</i>)	7143	978
Br	A1.37	0,01	7,3	100 (3 % <i>cis</i>)	7143	978
Br	A1.35	0,001	30,0	99 (3 % <i>cis</i>)	70714	2357
Br	A1.36	0,001	30,0	84 (3 % <i>cis</i>)	60000	2000
Br	A1.37	0,001	30,0	88 (1 % <i>cis</i>)	62857	2095
Cl	A1.34	0,5	30,0	< 1	1	0
Cl	A1.35	0,5	30,0	0	0	0
Cl	A1.36	0,5	30,0	< 1	< 1	0
Cl	A1.37	0,5	30,0	10	14	0

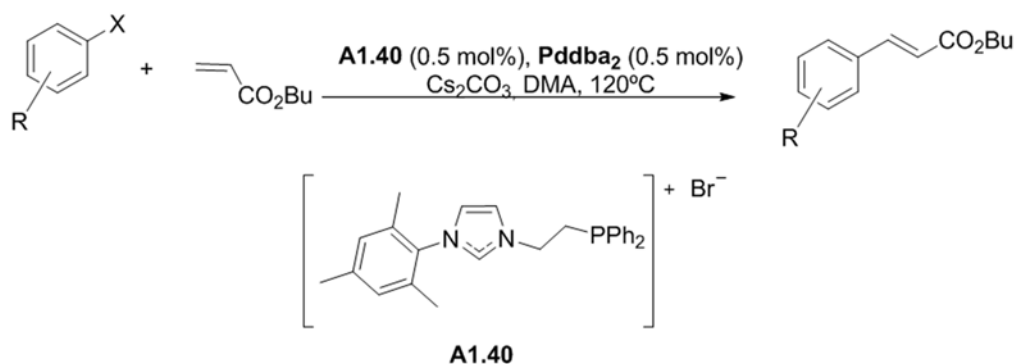
También se han publicado complejos de Pd(II) con ligandos NHC híbridos o mixtos con un sustituyente dador más débil que el NHC, como por ejemplo N, P, carbonilos, etc. El interés de este tipo de ligandos radica, fundamentalmente en dos aspectos: el efecto quelante producido por la coordinación de un segundo átomo dador y el carácter hemilábil del sustituyente que facilitaría una nueva posición de coordinación durante el ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento C-C. Ejemplo de ello son los complejos **A1.38** y **A1.39**^[184] con ligandos NHC- amida, que han mostrado buena actividad en la reacción de acoplamiento de *p*-cloroacetofenona y estireno con cargas de catalizador moderadas (0,5 mol %) en DMA a 120 °C (Tabla 1.8). Su actividad se incrementó con el aumento de la permitividad del medio (TBAB vs DMA en la Tabla 1.8).

Tabla 1.2. Actividad de complejos NHC-Pd quelantes con ligandos hemilábiles



De la misma manera, se han empleado complejos NHC-Pd generados *in situ* con ligandos quelantes-C,P como **A1.40** (Tabla 1.9).^[185] Este catalizador, al 0,5 mol %, permite la reacción de acoplamiento de acrilato de butilo con bromuros de arilo activados con conversión completa (100 % de rendimiento) en 15 minutos a 120 °C en DMA. El catalizador también es activo con bromuros de arilo con sustituyentes dadores de densidad electrónica, como en el caso de metilo o metoxi, pero incrementando el tiempo de reacción hasta 3 h para obtener >99 % conversión. El efecto del impedimento estérico del sustituyente en el arilo es notable (véase el 2-Me en la Tabla 1.9). De nuevo la actividad catalítica desciende notablemente sobre el acoplamiento de cloruros de arilo (13 % conversión en 2h a 120 °C).

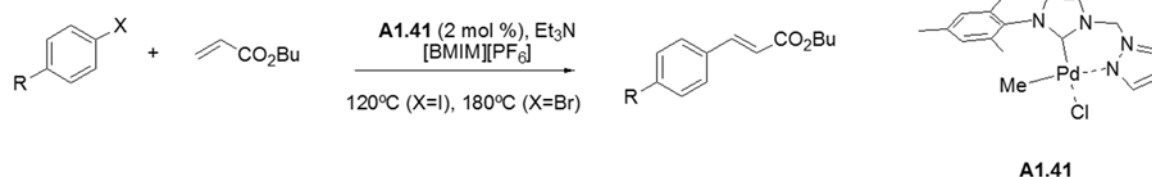
Tabla 1.9. Actividad de complejos NHC-Pd con ligandos quelantes-C,P



X	R	t (h)	Rdto. (%)	TOF(h ⁻¹)
Br	4-CHO	0,25	100	800
Br	H	1	100	200
Br	4-Me	1,5	100	133
Br	2-Me	1	35	70
Br	3,5-diMe	1	99	198
Br	4-MeO	3	99	66
Br	3-MeO	2	99	99
Cl	H	2	13	13

Ligandos de tipo pirazol-NHC con puente metileno son ejemplos de usar un nitrógeno como dador hemilábil. Los correspondientes complejos [PdClMe(pirazol-CH₂-NHC)]**A1.41** no son particularmente activos en la reacción de acoplamiento de acrilato de butilo con yoduros y bromuros de arilo empleando [BMIM][PF₆] como disolvente (carga 2 mol % y conversiones de ≥92 % yoduros y ≤80 % bromuros a ≥120 °C, Tabla 1.10). Sin embargo, pudieron reutilizarse durante dos ciclos catalíticos adicionales, pero esta reciclabilidad se debe probablemente a la capacidad del líquido iónico de estabilizar nanopartículas de paladio.

Tabla 1.10. Actividad de complejos pirazol-NHC-Pd-Me en la reacción de Mizoroki-Heck.

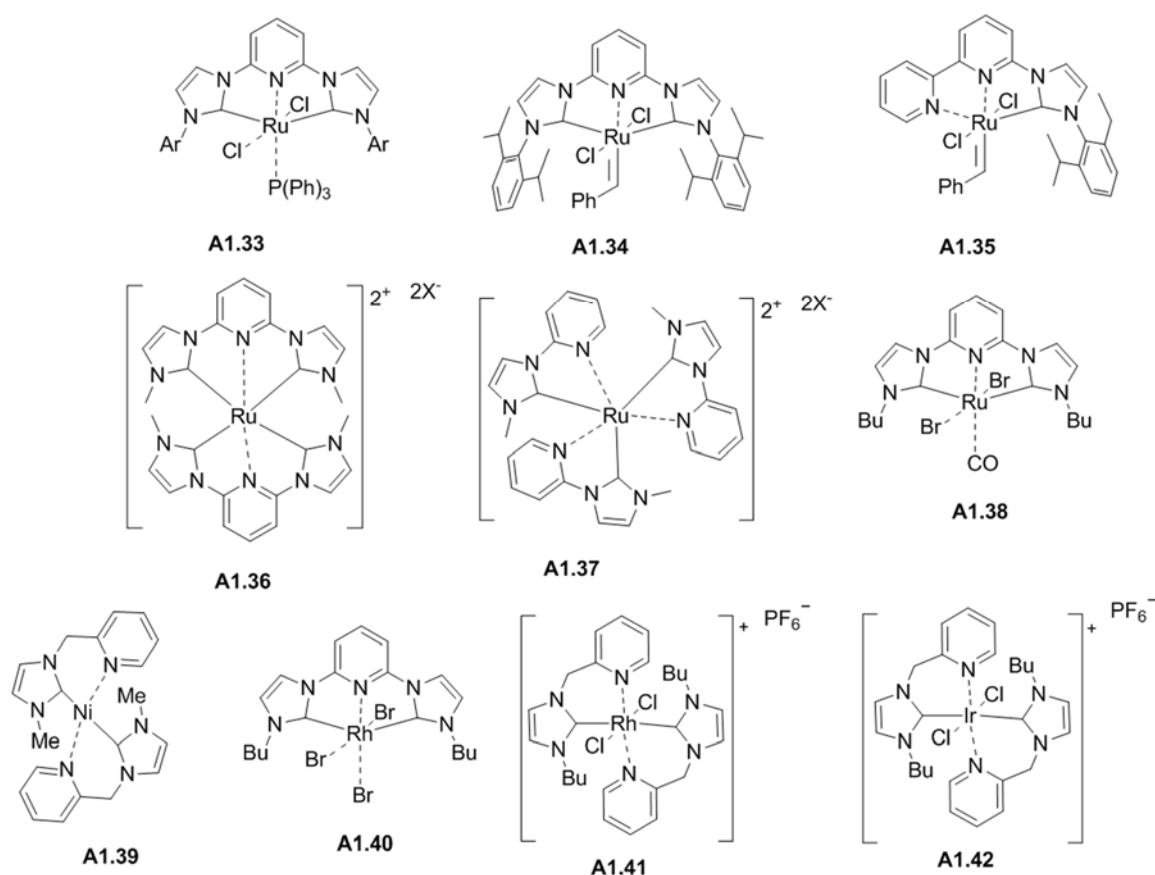


R	X	Ciclo /rendimiento (%)		
		1	2	3
Me	I	92	89	94
MeO	I	94	90	91
NO ₂	I	93	91	91
F	I	95	90	94
NO ₂	Br	80	72	76
F	Br	72	77	68
CF ₃	Br	77	84	74
CH ₃ CO	Br	77	73	81

El complejo [PdClMe(pirazol-CH₂-NHC)] **A1.41** también mostró actividad en la reacción de Suzuki-Miyaura, aunque con cargas igualmente elevadas.^[186]

En lo que respecta a complejos con ligandos tipo piridina-NHCy piridina-(NHC)₂, se han descrito complejos con diferentes metales de transición. Los más comunes han sido con metales que adoptan un entorno octaédrico como es el caso de rutenio (**A1.33**,^[122] **A1.34**,^[187] **A1.35**,^[187] **A1.36**,^[188] **A1.37**,^[188] **A1.38**^[127b]), níquel (**A1.39**^[189]), rodio (**A1.40**,^[127a] **A1.41**^[178b]) o iridio (**A1.42**^[178b]) (Figura 1.12).

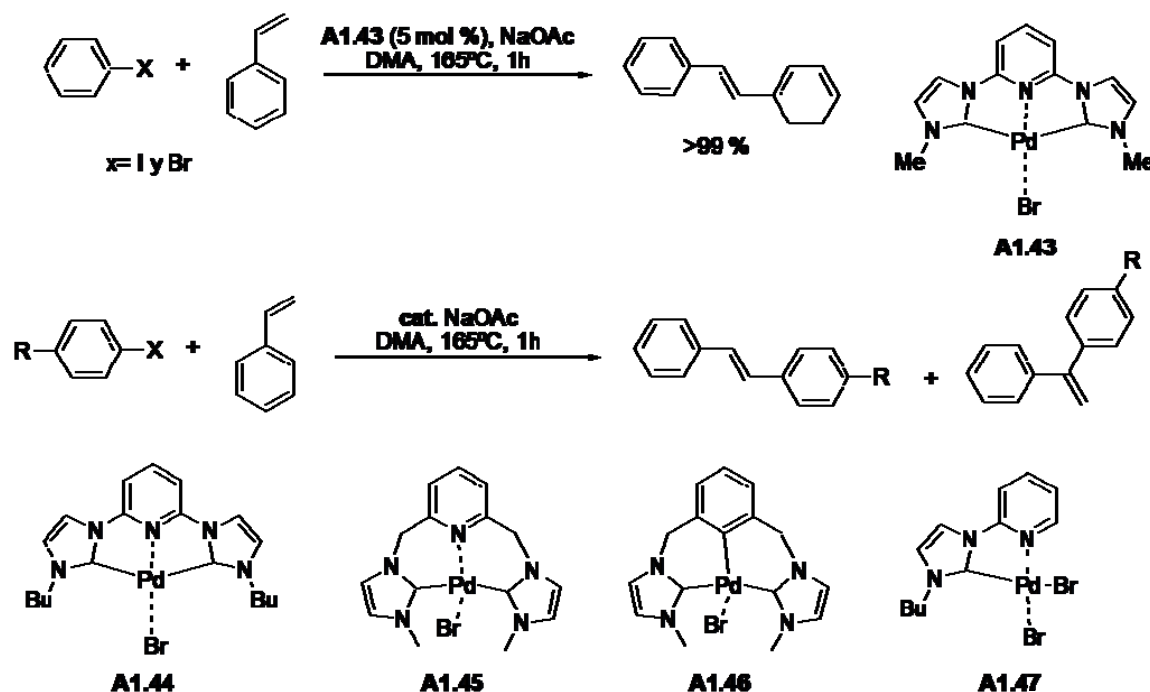
Figura 1.12. Complejos de ligandos piridina-NHC con Ru, Ni, Rh e Ir.



Por supuesto, se han descrito complejos de tipo piridina-NHC-Pd, principalmente con ligandos tridentados o pincer-C,N,C, y su aplicación en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C. De hecho, uno de los ejemplos más representativos corresponde a los complejos de tipo [piridina-(NHC)₂]-Pd en los que la piridina ejerce de puente entre los dos ligandos de tipo carbénico, como el N-metil sustituido **A1.43**. La actividad catalítica de este complejo en el acoplamiento de estireno con yodo o bromobenceno, puede considerarse baja si atendemos a la carga de catalizador y temperatura de reacción (5 mol % en DMA a 165 °C, Tabla 1.11).^[139b] Los autores atribuyeron esta baja actividad catalítica a la insolubilidad del catalizador, lo que se atribuyó a la planaridad del complejo que favorece las interacciones π - π entre diversos centros metálicos. Para paliar este efecto, reemplazaron los grupos metilo de **A1.43** por sustituyentes butilo **A1.44**, o introdujeron un puente metilénico entre el átomo de N del imidazol y la piridina **A1.45**,^[190] con el objetivo de romper la planaridad de su geometría y favorecer su solubilidad en disolventes orgánicos. En **A1.45**^[190] pueden darse, además, fenómenos de atropisomerización, tal como también ocurre en **A1.46** en el que se ha reemplazado el anillo de piridina por un anillo bencénico dando lugar a un pincer-C,C,C.^[190] Tal y como puede apreciarse en la Tabla 1.11, **A1.44** y **A1.45** presentan actividades catalíticas similares, **A1.46** es menos activo, y todos son bastante más activos que

A1.43, llegando a catalizar el acoplamiento de cloruros de arilo activados. A destacar que la adición de $[\text{NBu}_4]\text{Br}$ favorece la actividad en el acoplamiento de cloruros de arilo.

Tabla 1.11. Actividad catalítica de los complejos **A1.43**, **A1.44** y **A1.45**



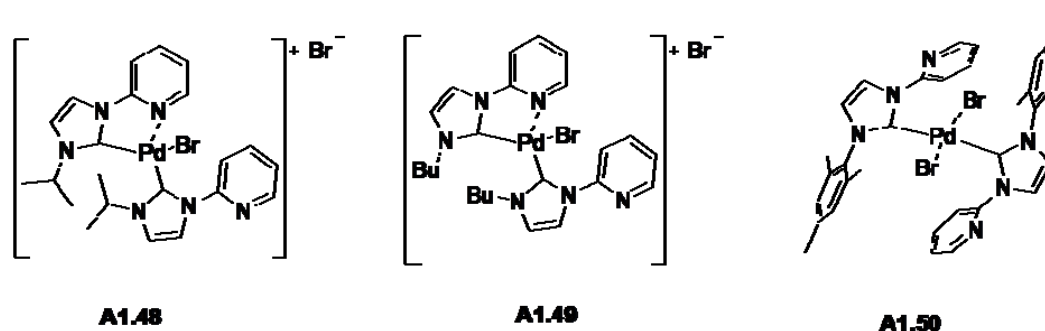
Cat.	mol %	R	X	$[\text{NBu}_4]\text{Br}$	t(h)	Rdto*	TOF(h^{-1})
A1.44	0,02	CH ₃	I	No	7	97	693
A1.44	0,2	OCH ₃	Br	No	1,5	96	320
A1.45	0,2	OCH ₃	Br	Sí	1	97	485
A1.45	0,2	OCH ₃	Cl	Sí	18	11	3
A1.44	0,2	CHO	Cl	No	22	80	18
A1.44	0,2	CHO	Cl	Sí	0,5	95	950
A1.47	0,2	CHO	Cl	Sí	0,5	95	950
A1.45	0,2	CHO	Cl	Sí	0,5	90	900
A1.46	0,2	CHO	Cl	Sí	19	70	18
A1.44	0,002	CHO	Cl	Sí	2	95	23750
A1.44	0,0005	CHO	Cl	Sí	22	27	2455

*rendimiento acumulado. La selectividad hacia la olefina 1,2 disustituida es de ca.90 %

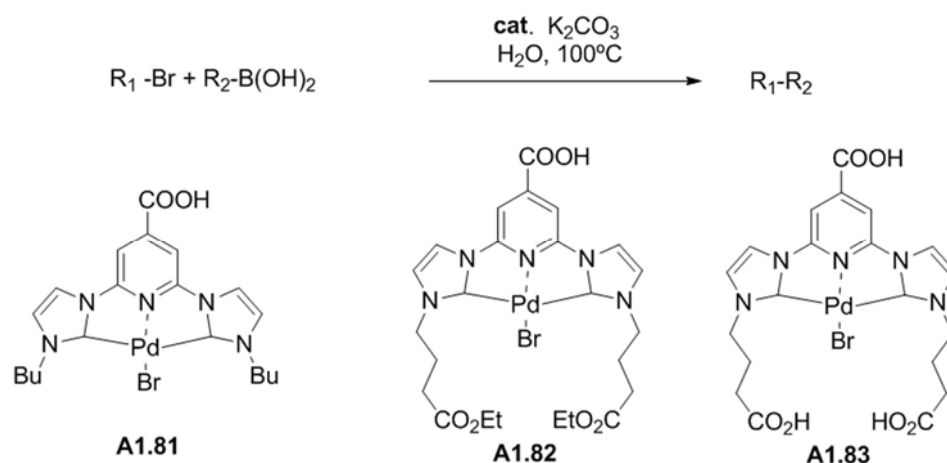
Dado que los centros metálicos de paladio tienen tendencia a ser tetracoordinados, un ligando tridentado podría saturar su esfera de coordinación, por lo que se sintetizó el complejo bidentado piridina-NHC-Pd, **A1.47**.^[139a] Solo se describe un ensayo con **A1.47**, siendo su actividad equivalente a la de **A1.44** (Tabla 1.11). Se han descrito complejos de paladio con dos ligandos piridina-NHC obtenidos mediante adición oxidativa de sales de 1-(2-piridil)imidazolio a Pd_2dba_3 , dando **A1.48**, **A1.49** o **A1.50** (Figura 1.13).^[191] En el caso de que el sustituyente en N3_{im} del anillo de imidazol sea alquílico se obtienen estructuras en forma de par iónico, como **A1.48** y **A1.49**, donde uno de los ligandos presenta coordinación $\kappa^2\text{-C,N}$ y el otro $\kappa\text{-C}$. Pero en el mesitil derivado

A1.50 el modo de coordinación fue κ -C para ambos ligandos (Figura 1.13). Aunque los autores no describen su actividad catalítica, es probable que sea baja dada la congestión estérica en torno al átomo de paladio.^[191]

Figura 1.13. Complejos de tipo $[Pd(\text{piridina-NHC})_2]$



Una de las bondades que presentan los ligandos de tipo piridínico es que pueden modificarse con relativa facilidad. De este modo, se ha descrito la introducción de un grupo carboxílico en la posición 4 del anillo de piridina de los complejos tipo pincer para dar **A1.81** que ha permitido su inmovilización en resinas de tipo Tentagel formando un enlace de tipo éster.^[192] La catálisis de **A1.81**,^[193] al 0,1 mol % en agua a 100 °C, permitió la conversión prácticamente completa de bromuros de arilo en presencia de ácidos arilborónicos, portando tanto grupos dadores como atrayentes de densidad electrónica. La introducción en los sustituyentes de butilo en N3_{im} de grupos menos hidrofóbos como ésteres, **A1.82**, o ácidos carboxílicos, **A1.83**, permitió alcanzar resultados de actividad similares con la décima parte de catalizador (0,01 mol %). (Tabla 1.12).^[194]

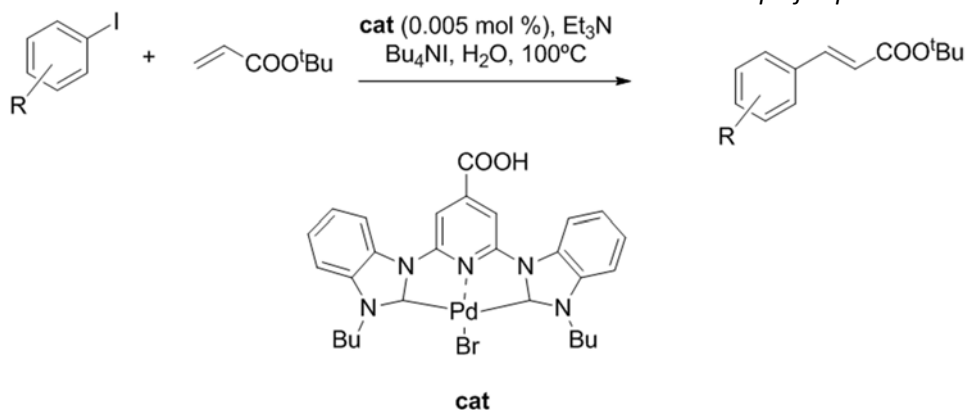
Tabla 1.12. Aplicación de [piridina-(NHC)₂]Pd(II) en el acoplamiento Suzuki-Miyaura


Entrada	R ₁	R ₂	Rdto.		
			A1.81 (0,1 mol %)	A1.82 (0,01 mol %)	A1.83 (0,01 mol %)
1	4-AcC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	>99	>99	>99
2	4-AcC ₆ H ₄	1-Naftil	>99	>99	>99
3	4-AcC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	>99		
4	4-AcC ₆ H ₄	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	>99		
5	4-AcC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	>99	>99	>99
6	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	>99		
7	4-FC ₆ H ₄	1-Naftil	>99		
8	Ph	C ₆ H ₅	>99		
9	Ph	1-Naftil	>99		
10	Ph	4-FC ₆ H ₄	>99		
11	Ph	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	>99		
12	Ph	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	>99		
13	4-MeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	>99	35	69
14	4-MeC ₆ H ₄	1-naftil	94		
15	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	>99	24	87
16	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	92		
17	4-MeOC ₆ H ₄	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	>99		
18	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	>99	91	50
19	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		>99	>99
20	4-CNC ₆ H ₄	1-Naftil		>99	>99

Lógicamente este tipo de catalizadores pincer-C,N,C son aplicables con igual éxito sobre las reacciones Mizoroki-Heck (Tabla 1.13). Portando el grupo ácido en la posición 4 del anillo de piridina y actuando los bencimidazol-2-ilideno como carbenoides, la reacción de acoplamiento entre acrilato de *tert*-butilo y diferentes yoduros de arilo se pudo realizar en medio acuoso empleando cargas de catalizador bajas (0,005 mol %, 100 °C). Sin embargo, se hace preciso emplear yoduro de tetrabutilamonio, que parece actuar como agente de transferencia de fase, para aumentar la velocidad de reacción (Tabla 1.13). Los rendimientos obtenidos en varias horas

son $\geq 95\%$ para yoduros de arilo con sustituyentes dadores de densidad electrónica, que descienden en presencia de sustituyentes atrayentes como metilcarbonilo o CF_3 (Tabla 1.13).^[195] Este dato induce a pensar que la etapa limitante del mecanismo ha cambiado. Igualmente se observa el efecto de impedimento estérico que producen los sustituyentes en posición *orto* respecto al halógeno.

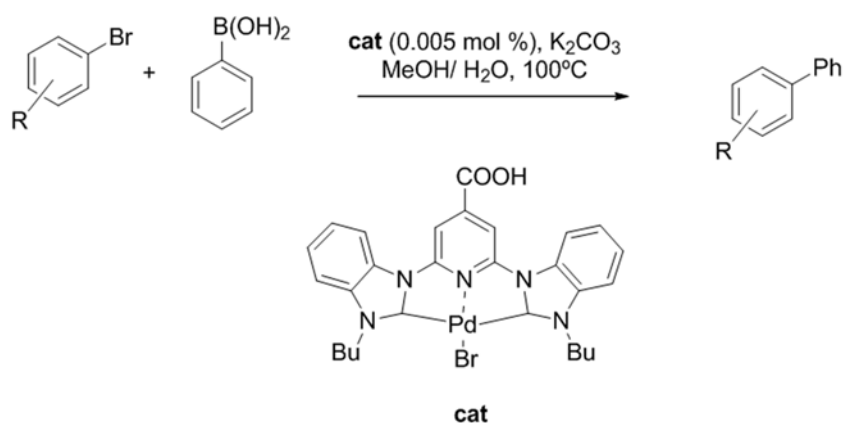
Tabla 1.13. Reacción de Mizoroki-Heck en medio acuoso con complejos piridina-NHC



R	t (h)	Rdto. (%)	TOF(h ⁻¹)
H ^a	5	7	280
H	5	97	3880
4-Me	5	94	3760
2-Me	18	96	1067
2-OMe	8	85	2125
2-CF ₃	5	80	3200
4-CH ₃ C(O)	12	79	1317

^aSin yoduro de tetrabutilamonio

Este mismo tipo de complejos pincer-C,N,C, portando bencimidazol-2-ilideno como carbenoide, catalizan también la reacción de Suzuki-Miyaura de bromuros de arilo y ácidos arilborónicos en medio metanol/agua a reflujo (0,005 mol %),^[196] logrando conversiones prácticamente cuantitativas en 3 h con todo tipo de bromoarenos (Tabla 1.14). En las condiciones ensayadas tampoco se nota el efecto *orto* del sustituyente en el arilo. Lógicamente 4-cloro-1-bromobenceno se acopló selectivamente por su posición 1 con los ácidos arilborónicos (entrada 6, Tabla 1.14).

Tabla 1.14. Reacción de Suzuki-Miyaura con complejos piridina-(NHC)₂ solubles en H₂O

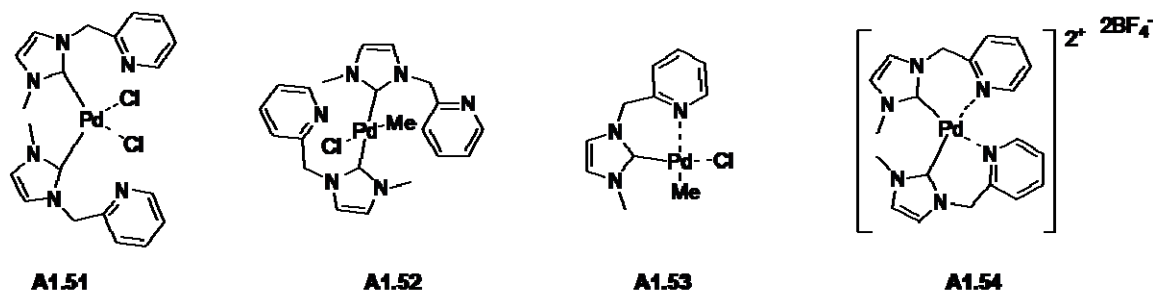
Entrada	R	t(h)	Rdto (%)	TOF*
1	H	3	>99	>6600
2	2-Me	3	98	6533
3	3-Me	3	98	6533
4	4-Me	3	97	6467
5	4-MeO	3	99	6600
6	4-Cl	3	>99	>6600
7	4-CN ^a	3	99	6600
8	4-CO ₂ Et ^a	3	93	6200
9	4-F	3	99	6600
10	4-NO ₂	12	>99	>1650
11	3,5-bis-(CF ₃)	8	95	2375

^aReacción en H₂O

Una alternativa al diseño clásico de complejos de tipo piridina-NHC paladio consiste en introducir un puente de tipo metilénico entre el ligando NHC y el ligando piridina que, en principio, debería aportar mayor flexibilidad al complejo, dando lugar a un ligando de tipo picolil-NHC. De hecho, se han publicado tanto complejos en los que la piridina no aparece coordinada al átomo de paladio, **A1.51** y **A1.52**, como aquellos donde se coordina una piridina, **A1.53**, o dos ligandos de tipo piridina, **A1.54**, dependiendo de la intensidad de enlace de los átomos coordinantes que están presentes en cada especie.^[197] Se puede observar, en cualquier caso, que el complejo **A1.54** activo en la Mizoroki-Heck de yoduros de arilo (0,02 mol % en DMA a 120 °C), no es activo con cargas bajas para el acoplamiento de 4-bromoacetofenona con acrilato de butilo debido, probablemente, a su baja nucleofilia. Sin embargo los complejos **A1.52** y **A1.53** catalizan el acoplamiento de acrilatos con bromuros activados con cargas bajas de catalizador (0,03-0,00005 mol %, DMA, 120 °C , varias horas), e incluso el acoplamiento con 4-clorobenzaldehído al 0,2 mol % (Tabla 1.15). El catalizador, **A1.53**, que solo contiene un ligando NHC bidentado κ^2 -C,N, resultó ser el catalizador más activo en el acoplamiento de ácido fenilborónico con 4-bromoacetofenona. Puede observarse, en todos los casos que las mejores actividades se encuentran para complejos

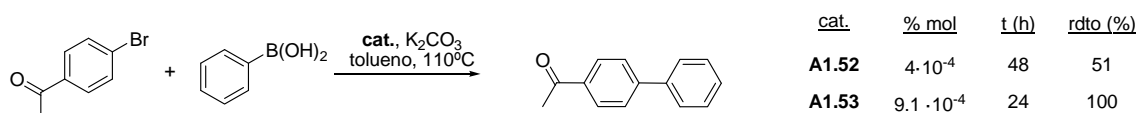
con un grupo metilo coordinado al paladio que los autores atribuyen a la mayor facilidad para dar lugar a la especie activa de paladio(0).^[198]

Tabla 1.3



Cat.	% mol	X	R	t (h)	Rdto. (%)	TOF*
A1.54	$2,0 \cdot 10^{-2}$	I	H	5	92	920
A1.51^a	$3,0 \cdot 10^{-2}$	Br	-COCH ₃	5	98	725
A1.53	$1,6 \cdot 10^{-4}$	Br	-COCH ₃	48	63	8203
A1.53	$1,0 \cdot 10^{-4}$	Br	-COCH ₃	120	61	5083
A1.52	$7,5 \cdot 10^{-5}$	Br	-COCH ₃	72	71	13148
A1.52^b	$5,0 \cdot 10^{-5}$	Br	-COCH ₃	120	85	14167
A1.52^b	$2,0 \cdot 10^{-1}$	Cl	-CHO	24	66	14
A1.53^b	$2,1 \cdot 10^{-1}$	Cl	-CHO	24	75	15

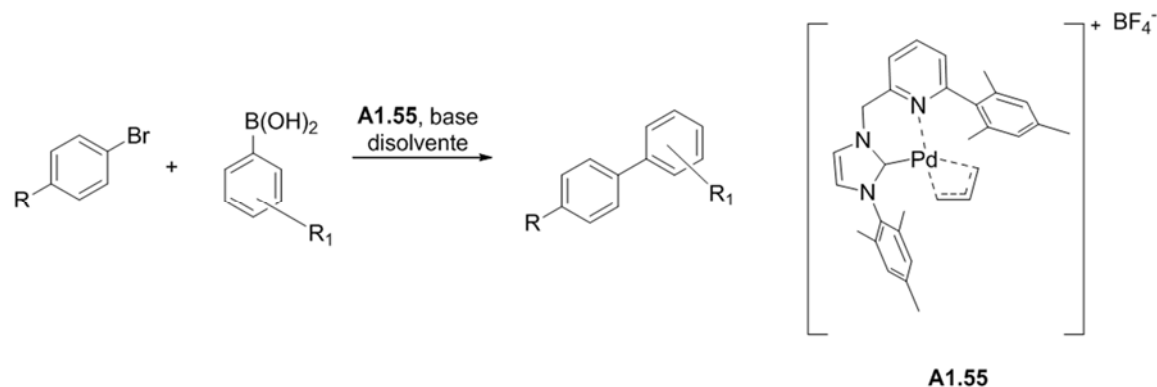
a) En presencia de hidracina. b) En presencia de (Pr)₃NBr



Una alternativa para controlar los posibles modos de coordinación de los ligandos picolil-NHC con el centro metálico consiste en incluir sustituyentes voluminosos tanto en el anillo de imidazol como en la posición 6 del anillo de piridina. Los correspondientes complejos alílicos de paladio, **A1.55**, fueron moderadamente activos en la reacción de acoplamiento de ácido fenilborónico con bromuros de arilo activados, obteniendo conversiones cuantitativas aunque con cargas de catalizador relativamente elevadas (0,5 mol %). El uso de aditivos como trifenilfosfano permitió rebajar la carga de catalizador (Tabla 1.16), lo que los autores atribuyen a que dicho trifenilfosfano desplaza el ligando piridina. Además, el trifenilfosfano ayudaría a estabilizar las nanopartículas de paladio que los autores detectan en el medio de reacción. La base utilizada influye igualmente en

el rendimiento catalítico, mostrándose superior el LiOH frente a carbonatos y acetatos. La mezcla tolueno/agua resulta más efectiva que DMF o IPA, y de nuevo aparece el efecto orto negativo de los dadores de electrones sobre el halogenuro de alquilo en rendimiento de la reacción.

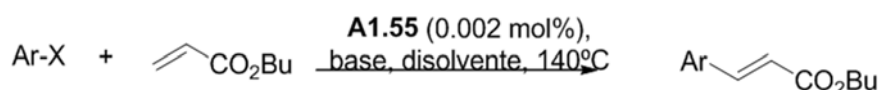
Tabla 1.16. Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por **A1.55**



R	R1	A1.55 (mol %)	Base	Disolvente	Rdto. (%)	TOF (h ⁻¹)
CHO	H	0,5	Na ₂ CO ₃	DMF	0	0
CHO	H	0,5	Na ₂ CO ₃	IPA	0	0
CHO	H	0,5	Na ₂ CO ₃	Tolueno/H ₂ O	79	26
CHO	H	0,5	K ₂ CO ₃	Tolueno/H ₂ O	88	29
CHO	H	0,5	LiOH	Tolueno/H ₂ O	99	33
CHO	H	0,5	NaAc	Tolueno/H ₂ O	41	14
CHO ^a	H	0,5	Na ₂ CO ₃	Tolueno/H ₂ O	90	30
CHO ^a	H	0,05	LiOH	Tolueno/H ₂ O	>99	333
NMe ₂	H	0,05	LiOH	Tolueno/H ₂ O	85	283
OH ^a	H	0,05	LiOH	Tolueno/H ₂ O	>99	333
2-CHO ^a	H	0,5	LiOH	Tolueno/H ₂ O	>99	333
2-OMe ^a	H	0,5	LiOH	Tolueno/H ₂ O	18	6
2-bromopiridina ^a	H	0,5	LiOH	Tolueno/H ₂ O	20	7
CHO ^a	2,4,6-Me ₃	0,05	LiOH	Tolueno/H ₂ O	40	133
2-CHO ^a	2,4,6-Me ₃	0,5	LiOH	Tolueno/H ₂ O	51	17

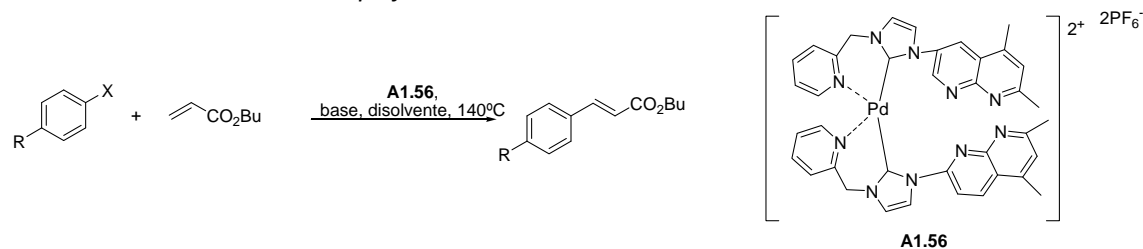
a) Usando PPh₃ como aditivo

El mismo complejo alílico **A1.55** fue más activo en el acoplamiento de acrilato de butilo con bromobenceno, alcanzando rendimientos del 77 % en 12 horas a 140 °C en NMP con cargas de catalizador del 0,002 mol %. Sorprendentemente no se detectó reacción ni en DMF ni en xileno. La diisopropilamina fue la mejor base y, de nuevo, la adición de trifetilfosfano permitió obtener rendimientos cuantitativos en 6 h. El efecto *orto* negativo de los dadores de electrones parece inexistente en este caso. Destacar que **A1.55**, a pesar de la baja carga de catalizador utilizada, presenta una cierta actividad catalítica sobre los cloruros de arilo activados (Tabla 1.17).^[199]

Tabla 1.17. Reacción de Mizoroki-Heck catalizada por **A1.55**

Ar-X	Base	Aditivo ^a	Disolvente	Tiempo (h)	Rdto (%)	TOF(h ⁻¹)
C ₆ H ₅ Br	Morfolina	–	NMP	12	56	2333
C ₆ H ₅ Br	iPr ₂ NH	–	NMP	12	77	3208
C ₆ H ₅ Br	iPr ₂ NH	–	Xileno	12	0	0
C ₆ H ₅ Br	iPr ₂ NH	–	DMF	12	0	0
C ₆ H ₅ Br	iPr ₂ NH	PPh ₃	NMP	6	99	8250
C ₆ H ₅ Br	Et ₂ NH	PPh ₃	NMP	12	99	4125
4-Me ₂ NC ₆ H ₅ Br	iPr ₂ NH	PPh ₃	NMP	12	83	3458
2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ Br	iPr ₂ NH	PPh ₃	NMP	12	83	3458
5-Bromoindol	iPr ₂ NH	PPh ₃	NMP	12	37	1542
4-(OHC)C ₆ H ₄ Cl	iPr ₂ NH	PPh ₃	NMP	22	19	432

Otros picolil-NHC complejos de paladio dicatiónicos portando heterociclos en N_{3im}, como 2,4-dimetil-1,8-naftirid-7-il, **A1.56**,^[200] también son activos sobre la Mizoroki-Heck de acrilato de butilo con bromuros y yoduros de arilo (Tabla 1.18). Los acetatos resultan ser bases más adecuadas que los carbonatos en este acoplamiento en un medio de DMA, ligeramente mejor que en DMF a 140 °C y donde la adición de bromuro de tetrabutilamonio incrementa notablemente la actividad del catalizador (entradas 1 a 7). Lógicamente catalizan mejor el acoplamiento de los yoduros de arilo que sus bromuros equivalentes y muy poco el de los cloruros incluso aunque estén activados y se usen cargas del 0,5 mol % (entradas 6-9 y 26). Sobre los bromuros activados se ha llegado a detectar actividad catalítica a nivel de 0,0001 mol % (100 % de rendimiento en 20 h, entrada 13). Con estos bromuros, los acetatos y los carbonatos rinden cantidades equivalentes de producto acoplado (entradas 14-17). Las reacciones van mejor en atmósfera de nitrógeno que en presencia de aire (entrada 21), pero son insensibles a la presencia de agua. Los sustituyentes dadores de electrones inducen velocidades más lentas (entradas 18-23) y de nuevo el efecto *orto* negativo sobre el rendimiento de la reacción es acusado (entrada 25). Cuando la temperatura desciende desde 140 a 80 °C la reacción prácticamente no tiene lugar (entrada 24).

Tabla 1.18. Actividad del complejo **A1.56** en la reacción de Mizoroki-Heck

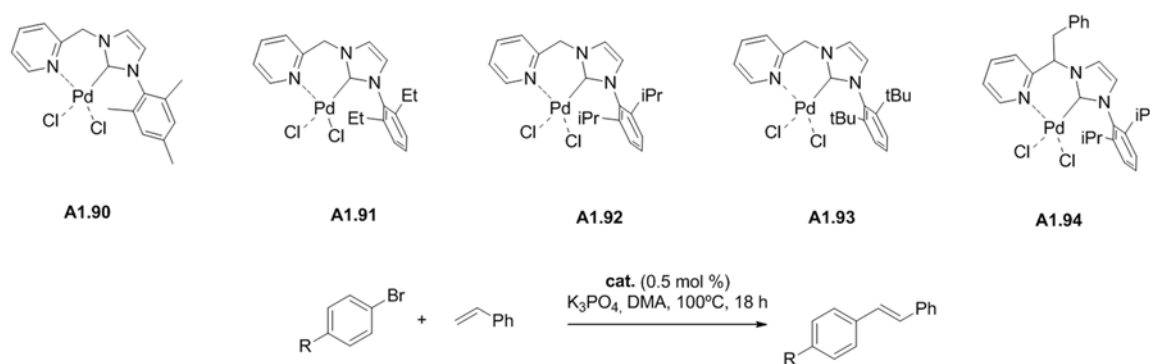
entrada	R	X	disolvente	base	A1.56 (mol %)	t (h)	Rdto. (%)	TOF(h ⁻¹)
1	H	Br	DMF	Na ₂ CO ₃	0,5	6	37	12
2	H	Br	DMF	Cs ₂ CO ₃	0,5	6	27	9
3	H	Br	DMF	NaAc	0,5	6	33	11
4 ^a	H	Br	DMF	Na ₂ CO ₃	0,5	6	61	20
5 ^a	H	Br	DMF	NaAc	0,5	6	72	24
6 ^a	H	Br	DMA	NaAc	0,5	6	85	28
7	H	I	DMA	NaAc	0,5	0,5	100	400
8	H	I	DMA	NaAc	0,5	0,5	100	400
9	Cl	I	DMA	NaAc	0,5	0,5	100	400
10	C(O)CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	0,5	100	400
11	C(O)CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,05	0,5	100	4000
12	C(O)CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,005	0,5	100	40000
13	C(O)CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,0001	20	100	50000
14	CHO	Br	DMA	NaAc	0,5	0,5	100	400
15	CHO	Br	DMA	NaAc	0,05	0,5	100	4000
16	C(O)CH ₃	Br	DMF	Na ₂ CO ₃	0,05	0,5	100	4000
17	CHO	Br	DMF	Na ₂ CO ₃	0,5	0,5	100	400
18 ^a	CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	6	91	30
19 ^a	CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,05	6	61	20
20	CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	6	38	13
21 ^{a,b}	CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	6	83	28
22 ^a	OCH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	6	88	29
23 ^a	OCH ₃	Br	DMA	NaAc	0,05	6	60	200
24 ^{a,c}	C(O)CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	14	13	2
25 ^a	2-CH ₃	Br	DMA	NaAc	0,5	6	13	4
26 ^a	C(O)CH ₃	Cl	DMA	NaAc	0,5	6	11	4

a) Adición de Bu₄NBr (20 mol %); b) en aire; c) a 80 °C; d) según medida más precisa de los propios autores

Un estudio posterior analiza el efecto de los sustituyentes tanto en el imidazol como en el puente piridina-NHC de complejos de PdCl₂ portando ligandos picolil-NHC, **A1.90-A1.94**,^[201] en este caso, sobre el acoplamiento de bromuros de arilo con estireno (Tabla 1.19). La reacción llevada a cabo a 100 °C en DMA con cargas moderadas de catalizador (0,5 mol %) y usando fosfatos como base ofrece TOF's < 11 h⁻¹. El efecto de los sustituyentes N1_{im}-Ph sobre el TOF refleja un orden 2,6-diPr **A1.92** ≈ Et **A1.91** > Me**A1.90** > ^tBu**A1.93**, que induce a pensar en un efecto óptimo en el tamaño tal vez relacionado con la selectividad de vías de aproximación de los reactivos al catalizador y con el hueco necesario para alojarlos. En la misma dirección parece apuntar el aumento del TOF que induce la presencia de un grupo bencilideno en el puente piridina-NHC. Sin embargo, los

sustituyentes dadores de densidad electrónica en el bromuro de arilo tienen poco efecto sobre la velocidad de reacción (entradas 1, 2, 4, 7 y 8 para **A1.90**, **91** y **92**) y de nuevo los fuertemente atractores (entrada 10) la hacen más lenta. Al igual que ocurría con los *pincer-C,N,C* de la tabla 1.13 los sustituyentes que retiran densidad bajan la velocidad. Mientras que con los más parecidos (picolil-NHC)₂Pd²⁺ **A1.56** ocurre lo contrario. Parece pues que dependiendo del entorno del paladio pudiera cambiar el mecanismo, o al menos las etapas limitantes del ciclo catalítico. De nuevo el efecto *orto* negativo sobre el TOF de los sustituyentes los fuertemente dadores de electrones es muy acusado (entrada 5 vs 4). Lógicamente los yoduros de arilo son más reactivos que los bromuros equivalentes (entrada 6 vs 5).

Tabla 1.19. Mizoroki-Heck catalizada por derivados de (picolil-NHC-Ar)PdCl₂

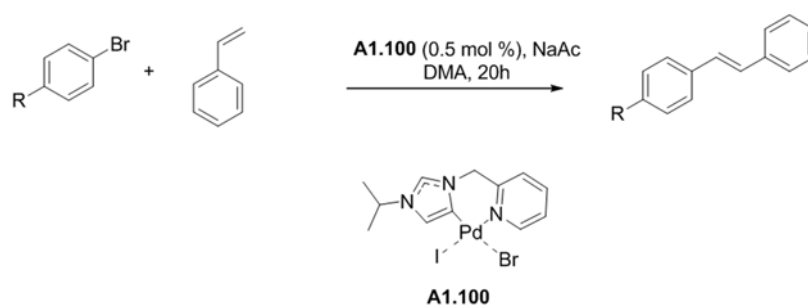


		Rendimientos y TOF's									
	R	A1.90	TOF	A1.91	TOF	A1.92	TOF	A1.93	TOF	A1.94	TOF
1	H	69	7,7	83	9,2	93	10,3	85	9,4	97	10,8
2	4-Me	64	7,1	88	9,8	89	9,9	60	6,7	92	10,2
3	2-Me	70	7,8	68	7,6	78	8,7	50	5,6	85	9,4
4	4-OMe	56	6,2	79	8,8	81	9,0	64	7,1	92	10,2
5	2-OMe	35	3,9	40	4,4	43	4,8	25	2,8	46	5,1
6	2-OMe^a	82	9,1	90	10,0	94	10,4	88	9,8	97	10,8
7	4-NMe₂	61	6,8	66	7,3	75	8,3	49	5,4	80	8,9
8	4-NH₂	73	8,1	86	9,6	74	8,2	60	6,7	92	10,2
9	4-Cl	56	6,2	79	8,8	81	9,0	64	7,1	92	10,2
10	4-COMe	36	4,0	27	3,0	55	6,1	61	6,8	87	9,7

a) 4-yodoanisol

Otro ejemplo de la utilización de complejos con ligandos de tipo picolil-NHC consiste en la síntesis de carbenos "anormales" empleando la posición 5 del anillo de imidazol, **A1.100**. Los resultados de la Tabla 1.20^[202] inducen a pensar que son más inactivos (95 % rendimiento en DMA 140 °C, 20 h y NaOAc como base) que sus homólogos **A1.90-94** (90 % rendimiento en DMA 100 °C, 18 h y K₃PO₄ como base), pero presentan diferentes halógenos en la esfera de coordinación y se usan diferentes bases. Sorprendentemente por la similitud de los catalizadores, con **A1.100** los sustituyentes que atraen electrones son un orden de magnitud más rápidos que los dadores (Tabla 1.20).

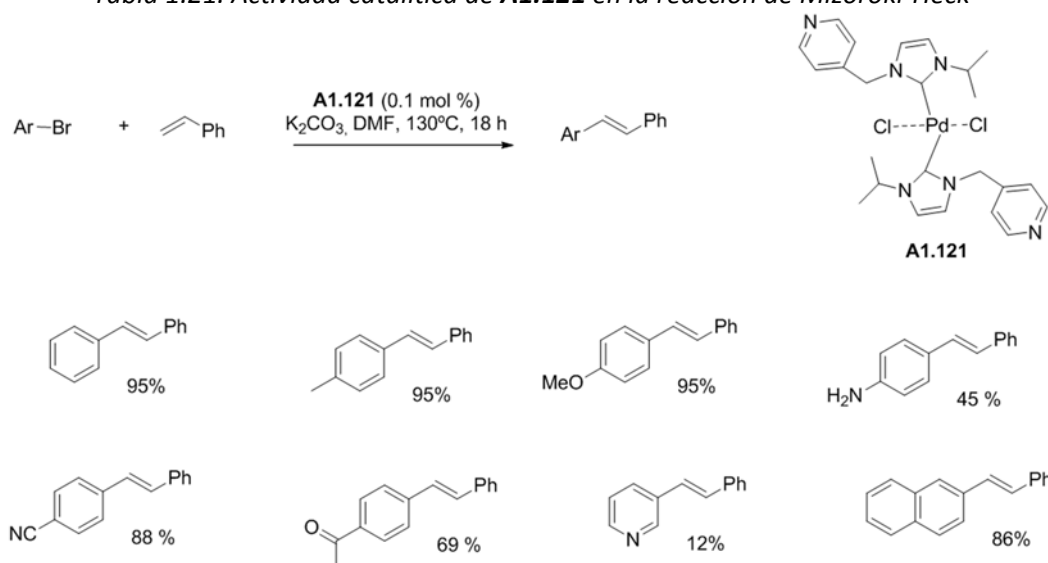
Tabla 1.20. Actividad catalítica de A1.100



R	T (°C)	Conversión (%)	TOF(h ⁻¹)
NO ₂	80	9	0,9
NO ₂	140	94	9,4
CHO	140	95	9,5
CH ₃	140	9	0,9
OCH ₃	140	5	0,5

La actividad catalítica que muestran los complejos de paladio con ligandos 4-picolil-NHC **A1.121**.^[203] en la Mizoroki-Heck de PhBr y estireno (Tabla 1.21), parece inferior a la de sus homólogos con un solo ligando 2-picolil-NHC **A1.90-94** (Tabla 1.19). La imposibilidad de coordinar la piridina en **A1.121** requiere la presencia de dos carbenos para estabilizar el complejo. Estos dicarbenoides de PdCl₂ al 0,1 mol % requieren 130 °C para completar la reacción en un tiempo similar al de los monocarbenoides de PdCl₂ al 0,5 mol % y 100 °C. Pero de forma similar, ambos tipos de complejos de PdCl₂ catalizan el acoplamiento de bromuros de arilo con sustituyentes que retiran carga de forma más lenta que los que portan dadores de electrones.

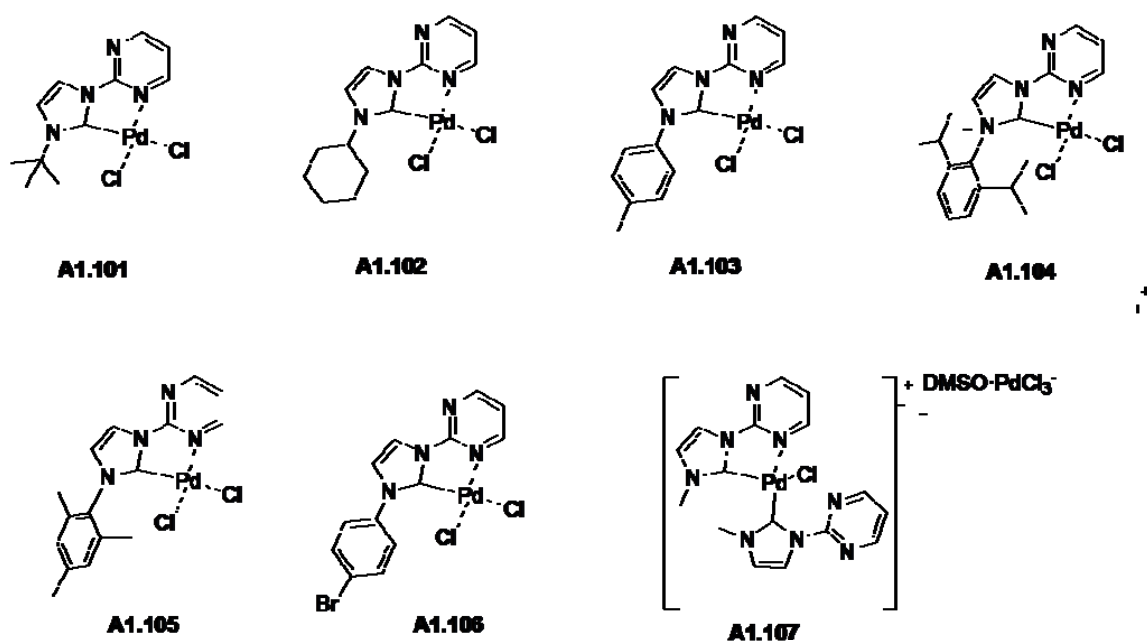
Tabla 1.21. Actividad catalítica de **A1.121** en la reacción de Mizoroki-Heck



Finalmente, se han descrito ejemplos de complejos análogos de PdBr₂(pyNHC-κ²-C,N) **A1.47** en los que se reemplaza el halógeno coordinante por cloro, la piridina en el ligando pyNHC por pirimidina

y el butilo en N3_{im} por otros alquilo y arilo: **A1.101-A1.106**, pero cuando intentan preparar el derivado N3_{im}-Me obtienen el par iónico dicarbenuide- κ^2 -C,N y κ -C **A1.107**, con el segundo metal formando parte del contraanión (Figura 1.14).^[204] La reacción de Mizoroki-Heck de estireno con bromoacetofenona en condiciones similares a la tabla 1.7 indicó que la sustitución en N3_{im} tenía poca relevancia en la actividad del catalizador (TOF 732-783 h⁻¹ para **A1.101-A1.106** en DMA a 140 °C) y que esta serie era ligeramente menos activa que la equivalente a **A1.34** PdCl₂(CH₂NHC₂) pero portando N3_{im}-PhOMe (TOF 1236 h⁻¹). Sin embargo, el par iónico **A1.107** mostró una buena actividad catalítica (TOF 4615 h⁻¹) en el acoplamiento del bromoareno activado, pero probablemente se deba a la contribución de su anión [Pd(DMSO)Cl₃]⁻ en la catálisis.

Figura 1.14. Complejos de tipo pirimidina-NHC



Nanopartículas de Paladio(0) como catalizadores de las reacciones de acoplamiento C-C.

Dado que una parte de esta Memoria se centra en la síntesis y catálisis con nanopartículas de paladio, consideramos importante incluir una serie de generalidades que sirvan de modo introductorio para entender las peculiaridades de las nanopartículas en lo relacionado con su síntesis y propiedades físico-químicas.

La Nanotecnología se dedica al estudio, diseño, síntesis y aplicación de materiales y sistemas funcionales mediante el control de la materia a escala nanométrica ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) considerándose nanopartícula, a un objeto cuyas dimensiones se encuentran en el rango de la nanoescala, es decir entre 1 y 100 nm,^[10a] y habitualmente entre 1 y 10 nm. Los materiales, en función del número de dimensiones que tengan comprendidas en la nanoescala se pueden agrupar en las siguientes categorías^[205]:

-Cerodimensionales (0D): sus tres dimensiones se encuentran en la escala nanométrica. Los ejemplos más comunes de este grupo son las nanopartículas, los nanocristales y los nanoclústeres. De entre todos los nanomateriales, las nanopartículas son las estructuras termodinámicamente más estables, ya que presentan menor energía de superficie, y por lo tanto menor energía interna.

-Unidimensionales (1D): mantienen dos de sus dimensiones dentro de la nanoescala. Los ejemplos más comunes son los nanotubos y los nanohilos.

-Bidimensionales (2D): aquellos materiales que presentan una dimensión en la escala nanométrica, por lo general el espesor. Los ejemplos más comunes de este tipo de materiales son las nanoláminas y los nanodiscos.

-Tridimensionales (3D): Aquellos materiales cuya estructura interna es nanoestructurada. El ejemplo más común son las nanojaulas.

El primer estudio científico sobre coloides, fue publicado en el año 1857 por Michael Faraday. En este estudio, quedó demostrada de manera experimental, la influencia de partículas metálicas sobre la luz.^[23] Posteriormente, en la década de 1930, se fabricaron tanto el primer microscopio electrónico como el primer microscopio electrónico de transmisión comercial (TEM, de sus siglas en inglés, *Transmission Electron Microscope*) y se puso en marcha la técnica de la microscopía electrónica de barrido (SEM, de sus siglas en inglés, *Scanning Electron Microscopy*) lo que permitió la consecución de grandes avances en este campo hasta nuestros días, entre ellas, la microscopía

de efecto túnel (STM, de sus siglas en inglés, *Scanning Tunneling Microscopy*) y la microscopía de fuerza atómica (AFM, de sus sigla en inglés, *Atomic Force Microscopy*), importantes herramientas que permitieron caracterizar y manipular estructuras a escala atómica.

No obstante, conviene aclarar que el concepto moderno de nanopartícula de metal de transición difiere del concepto de coloide clásico en bastantes aspectos entre los cuales se encuentran el tamaño y la estabilidad en disolución.^[206] Una de las características más notables de las nanopartículas es que, a diferencia de lo que ocurre con los coloides clásicos, las nanopartículas de metales de transición pueden aislarse y presentan composiciones bien definidas. En la mayoría de los casos las nanopartículas de metales de transición son más pequeñas (1-10 nm de diámetro), están constituidas por unos pocos cientos de átomos y presentan una distribución de tamaños relativamente estrecha en comparación con los coloides clásicos que presentan por lo general tamaños mayores a 10 nm de diámetro. Debido a ello, las nanopartículas metálicas presentan propiedades únicas basadas en su gran relación superficie/volumen denominadas “*quantum size effect*” que se traducen en cambios espectaculares en las propiedades magnéticas y electrónicas.^[207] Todo ello confiere a las nanopartículas de metales de transición una alta reactividad y diferentes propiedades catalíticas.^[207] Estas propiedades físico-químicas no siempre coinciden con las de sus análogos a escala macroscópica debido a fenómenos cuánticos y superficiales dando lugar por lo tanto a la aparición de nuevas aplicaciones. Por ejemplo, sustancias opacas en su forma macroscópica pueden llegar a ser transparentes en forma de nanopartícula, tal y como ocurre con el cobre. Materiales estables termodinámicamente como el aluminio pueden ser combustibles en forma de nanopartículas, e igualmente materiales aislantes pueden llegar a ser conductores en forma de nanopartículas, tal y como sucede con algunas siliconas.^[208]

La aparición de nuevas propiedades en los materiales en forma de nanopartículas también está siendo explotada en el campo de la catálisis. Un ejemplo de ello es el oro que a escala nanométrica presenta excelentes propiedades catalíticas, mientras que a escala macroscópica es inerte.^[10a] La aparición de estas propiedades está relacionada con el reducido tamaño de las nanopartículas que hace que aumenten la energía superficial, el número de átomos superficiales, el confinamiento espacial y se reduzcan el número de imperfecciones.^[23]

Sin duda, la variable más dependiente del tamaño de la nanopartícula es la fracción de átomos superficiales: cuando disminuye el tamaño de una partícula, la fracción de átomos superficiales aumenta por lo que los átomos superficiales tendrán un menor número de átomos vecinales y por lo tanto un menor número de coordinación, presentando consecuentemente mayor

reactividad. A modo de ejemplo, para nanopartículas que cristalicen en una celda cúbica centrada en las caras (*fcc*), si la partícula presenta **n** capas, el número total de átomos en la nanopartícula, **G_n**, y el número de átomos superficiales, **S_n**, vienen dados por la Ecuación 1.2 y la Ecuación 1.3 respectivamente. En la Tabla 1.22 se presentan los valores calculados para las **n** capas de átomos que conforman las partículas *fcc* así como el porcentaje de átomos superficiales.^[23, 209] De este modo, para una nanopartícula de paladio de 3.02 nm de diámetro que cristalizase con una celda *fcc*, aproximadamente el 45 % de los átomos de paladio estarían en su superficie mientras que una partícula de 1.38 nm tendría aproximadamente el 76 % de sus átomos en la superficie.






Ecuación 1.2. Número total de átomos en una nanopartícula con una celda *fcc* y **n** capas de átomos

$$G_n = \frac{10}{3}n^3 + 5n^2 + \frac{11}{3}n + 1; \quad \text{para } n \geq 0$$

Ecuación 1.3 Número de átomos superficiales en una nanopartícula con una celda *fcc* y **n** capas de átomos

$$S_n = 10n^2 + 2; \quad \text{para } n \geq 1$$

Tabla 1.22. Números mágicos estructurales de partículas *fcc* de **n** capas. El diámetro **d** en nanómetros para el paladio es de 0.275 Å.^[23, 209]

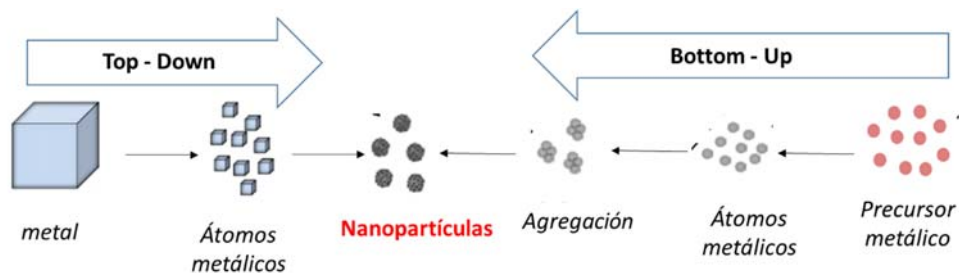
Nº capas (n)	Diámetro	Nº átomos en la capa (S _n)	Nº átomos en el cluster (números mágicos) (G _n)	% átomos superficiales (S _n /G _n)	
1	3d	12	13	92 %	
2	5d	42	55	76 %	
3	7d	92	147	63 %	
4	9d	162	309	52 %	
5	11d	252	561	45 %	

Por lo tanto, aunque las nanopartículas metálicas de gran tamaño (>10 nm), presentan una mayor estabilidad química, su actividad catalítica resulta menor, mientras que para nanopartículas de diámetros inferiores a los 10 nm, se observa un incremento importante en dicha actividad conforme disminuye su diámetro, aunque su estabilidad disminuye como demuestra la facilidad con la que las superficies de las nanopartículas de este tamaño se oxidan en contacto con el aire. La mayor reactividad de las nanopartículas metálicas de < 10 nm, ha provocado que la investigación de las aplicaciones catalíticas de las nanopartículas se centren en ellas.

Métodos de síntesis de nanopartículas metálicas.

Se conocen diferentes metodologías para la síntesis de nanopartículas metálicas,^[6b] pero principalmente se usan dos aproximaciones (Figura 1.15). Por un lado, el método físico (“*top-down*”) que consiste en la subdivisión mecánica del metal, y por otro lado el enfoque sintético, o método químico (“*bottom-up*”), que consiste en la nucleación y el crecimiento de las partículas a partir de los átomos metálicos.^[210] Generalmente, el método físico proporciona nanopartículas de mayor diámetro medio (> 10 nm) y polidispersas,^[211] mientras que el método químico ofrece ventajas en cuanto al control del tamaño y reproducibilidad.

Figura 1.15. Aproximaciones “*top-down*” y “*bottom-up*”. Adaptado de la ref.^[23]



Dado que en el presente trabajo se utilizará un método químico para la obtención de nanopartículas, a continuación se resumen los métodos químicos más comunes,^[23, 212] que describiremos muy brevemente:

1. Descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica
2. Síntesis por deposición química de vapor
3. Síntesis electroquímica
4. Reducción química de una sal metálica
5. Desplazamiento de ligandos de compuestos organometálicos
6. Síntesis de nanopartículas mediante la aproximación organometálica.

En todos ellos, el proceso de formación de las nanopartículas sigue los siguientes pasos:

- a) Generación de átomos individuales en estado de oxidación cero.
- b) Nucleación para formar clústeres iniciales de átomos.
- c) Crecimiento del clúster hasta un tamaño específico.
- d) Reacción de los átomos externos del clúster con los agentes estabilizantes

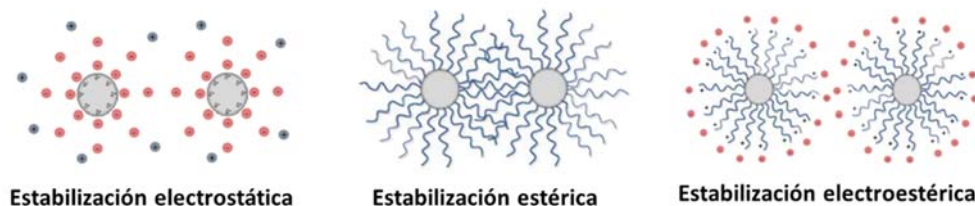
Desde el punto de vista termodinámico, las nanopartículas de metales de transición no son estables y tienden a formar una masa metálica o “*bulk*”, dado que entre ellas intervienen fuerzas de Van der Waals responsables de los fenómenos de agregación, por lo que su estabilización debe estar orientada a la generación de una fuerza de repulsión que las contrarreste. Las nanopartículas

deben, por tanto, estabilizarse cinéticamente mediante el uso de un ligando o estabilizante para prevenir su aglomeración, ya que ésta ocasionaría la pérdida de las propiedades asociadas a la nano-escala. En la mayoría de los casos la desaceleración de los procesos de aglomeración se debe esencialmente a la estabilización cinética aportada por los aniones o polímeros adsorbidos en superficie. La elección del agente estabilizante es además crítica para optimizar el comportamiento de las nanopartículas en disolución así como sus propiedades, reactividad y actividad catalítica.^[209, 213]

Las nanopartículas pueden ser estabilizadas electrostáticamente y/o estéricamente, por ejemplo, mediante el uso de polímeros solubles en agua como la polivinilpirrolidona (PVP), sales de amonio cuaternarias, surfactantes, o polioxoaniones.^[209] En los tipos de estabilización descritos en la literatura, se pueden distinguir principalmente tres mecanismos (Figura 1.16):^[23, 212]

1. Estabilización electrostática: se logra mediante el empleo de compuestos iónicos como haluros, carboxilatos, polioxoaniones o sales de tetraalquilamonio solubles en el medio en el que se sintetiza o dispersa la nanopartícula. Los iones y sus respectivos contraiones generan una doble capa sobre la superficie de las nanopartículas, cada una de ellas de signo opuesto a la otra, lo que produce una repulsión de tipo electrostático entre nanopartículas evitando la agregación de las mismas, siempre que la diferencia de potencial en la doble capa sea suficiente.^[23, 212]
2. Estabilización estérica: en este caso se adsorben moléculas (polímeros, oligómeros, dendrímeros)^[23] en la superficie de las nanopartículas o se da la coordinación de ligandos (fosfanos, tioles, aminas o del monóxido de carbono), de manera análoga a la observada en los compuestos de coordinación.^[23, 214] De este modo se genera una capa protectora que evita la agregación, dado que las moléculas adsorbidas limitan entre sí su movimiento, provocando una disminución de la entropía y por tanto un aumento de la energía libre. Asimismo, cuando dos capas protectoras comienzan a interpenetrarse, se da un aumento local de la concentración de moléculas adsorbidas originando una repulsión osmótica ya que el disolvente trata de restablecer el equilibrio mediante la dilución de las moléculas y separando de este modo las partículas.^[212]

Figura 1.16. Principales mecanismos de estabilización electrostática entre partículas metálicas coloidales. Adaptado de la ref.^[212]



3. Estabilización electroestérica: ambos tipos de estabilización pueden alcanzarse de manera simultánea empleando compuestos con un grupo polar capaz de generar una doble capa eléctrica y una cadena lipofílica capaz de proporcionar la repulsión estérica, como es el caso de agentes tensioactivos iónicos.^[23, 212, 215]

A continuación, se expondrán brevemente los métodos químicos comúnmente empleados para la obtención de nanopartículas metálicas activas en reacciones catalíticas:

Descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica

Este método de síntesis consiste en la descomposición de compuestos organometálicos por acción del calor, la luz o por fenómenos de cavitación acústica para dar lugar a átomos del elemento cerovalente “desnudo” conducente a las nanopartículas. El crecimiento de las nanopartículas es controlado por el agente estabilizante.

Entre las aplicaciones en las que se ha empleado esta metodología se encuentran la síntesis de organosoles de Pd y Pt por termólisis de precursores como acetato de paladio,^[216] acetilacetonato de paladio,^[217] [Pd(trioctilfosfano)]^[218] o haluros de platino.^[212, 219]

La termólisis se realiza habitualmente empleando disolventes con altos puntos de ebullición como la metilisobutilcetona o el difenilmetano. Se han obtenido nanopartículas metálicas por degradación de complejos organometálicos como H_2PtCl_6 por radiólisis con rayos γ ^[220] o la reducción de la sal metálica por agentes reductores producidos radiolíticamente.^[206, 209] En la reducción sonoquímica, la cavitación acústica es la responsable de generar especies activas capaces de reducir la sal metálica y a continuación, el metal reducido proporciona las nanopartículas metálicas.^[221]

Síntesis por deposición química de vapor

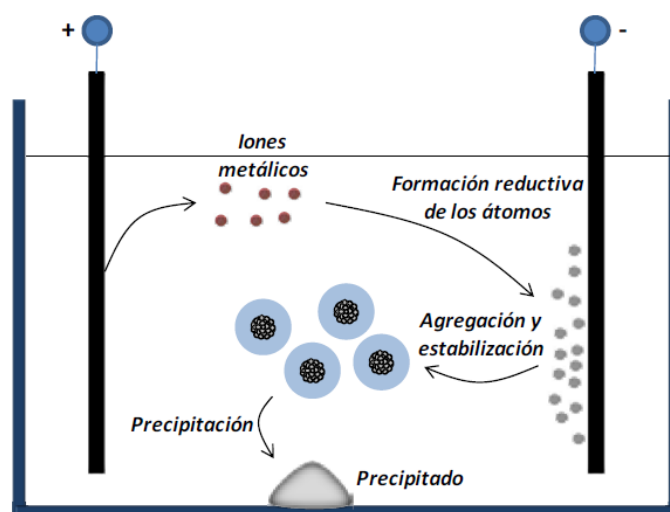
La síntesis por deposición química o CVD de vapor (de “*Chemical Vapor Deposition*” en inglés) consiste en la evaporación de precursores metálicos y la posterior reacción o descomposición para dar lugar a la formación de nanopartículas sobre un sustrato determinado. El principal inconveniente de esta metodología es que el control del tamaño de las nanopartículas no es muy

bueno.^[212, 222] Pese a que esta metodología no se emplea habitualmente para la síntesis de nanopartículas metálicas, es muy utilizada para la formación de coloides de otras sustancias.

Síntesis electroquímica

Esta metodología utiliza como fuente de átomos metálicos un ánodo de sacrificio que es oxidado en presencia de una sal de amonio cuaternario que actúa tanto de electrolito como de agente estabilizante de las partículas resultantes. Los cationes metálicos son reducidos en el cátodo para dar lugar a los átomos que forman las nanopartículas cuyo crecimiento está gobernado por la sal de amonio cuaternario (Figura 1.17). Esta metodología se ha empleado, por ejemplo, para la síntesis de coloides de paladio dispersos en una mezcla de THF/acetonitrilo,^[223] aunque también se han descrito ejemplos con Ni, Cu, Rh y Pt.^[224]

Figura 1.17. Síntesis electroquímica de coloides metálicos. Tomado de la ref.^[23]

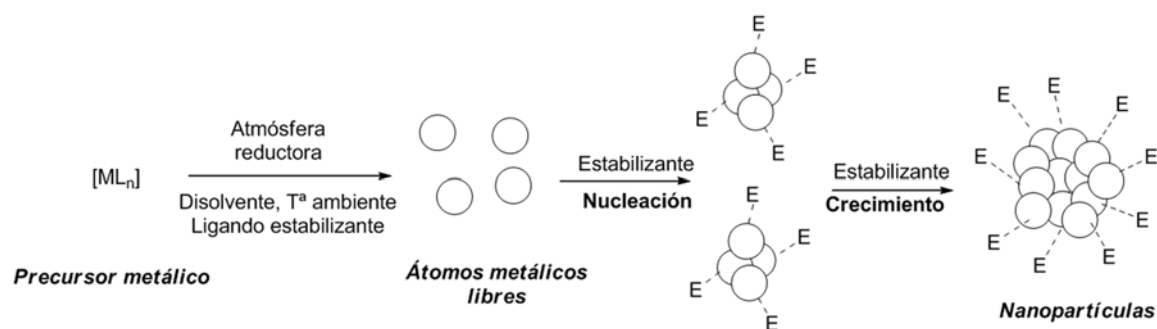


La síntesis electroquímica permite un control del tamaño de las nanopartículas mediante el control de la intensidad de corriente (a mayor intensidad menor tamaño) y de la elección de la sal de tetraalquilamonio. Una vez sintetizadas, las nanopartículas pueden ser fácilmente recuperadas por precipitación.^[212] La elección de la sal también determinará la solubilidad de los coloides en diferentes disolventes.

Aproximación organometálica. Desplazamiento de ligandos de compuestos organometálicos

Esta metodología se basa en la reducción de ligandos de complejos organometálicos (espontáneamente o en presencia de un reductor) para liberar átomos metálicos y así, en presencia de un agente estabilizante, proporcionar nanopartículas metálicas.^[225] (Figura 1.18)

Figura 1.18. Síntesis de nanopartículas metálicas mediante la aproximación organometálica.



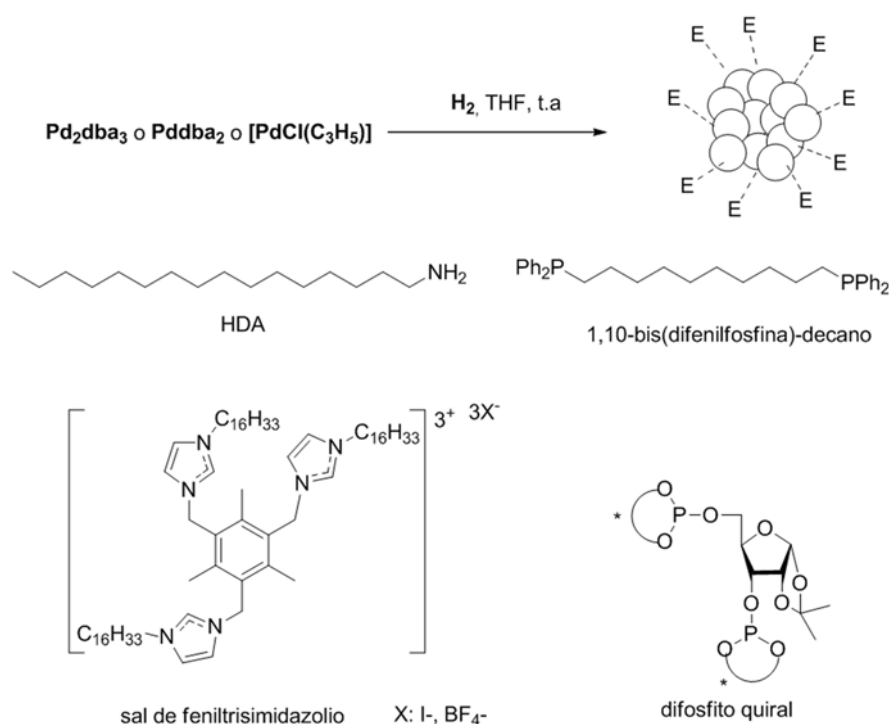
Lógicamente, dicho precursor organometálico debe contener ligandos capaces de ser hidrogenados, para liberar átomos metálicos cerovalentes que puedan dar lugar al proceso de nucleación. Los precursores más atractivos para ser reducidos desde el punto de vista sintético son los complejos con ligandos olefínicos dado que la hidrogenación de la olefina rinde alcanos que difícilmente interactúan con los átomos metálicos no interfiriendo en las fases de nucleación y crecimiento.^[23, 226] De este modo, se ha descrito la formación de nanopartículas metálicas a partir de $[Ni(COD)_2]$,^[227] o $[Ru(COD)(COT)]$.^[228] Los complejos del tipo $M(dba)_2$ o $M_2(dba)_3$ (donde dba = dibencilidenacetona; $M = Pd, Pt$), son también atractivos dado que la reducción del ligando proporciona 1,5-difenilpentan-3-ona. Así complejos como $Pddba_2$, $Ptdba_2$ o Pd_2dba_3 son precursores habituales en la síntesis de nanopartículas de Pd o Pt.^[229] Puede darse también el caso de que, además de reducir el ligando, se dé también la reducción del metal. Esto es frecuente en complejos alílicos que descomponen con relativa facilidad como en el caso de $[Rh(C_3H_5)_3]$.^[230]

Una de las principales ventajas de la aproximación organometálica es que permite controlar el tamaño de las nanopartículas sintetizadas mediante el agente estabilizante y de la relación metal/estabilizante. Entre los agentes estabilizantes comúnmente empleados se encuentran polímeros como la polivinilpirrolidona (PVP),^[231] la nitrocelulosa (NC) o el acetato de celulosa (AC),^[232] ligandos como tioles o aminas de cadena larga,^[233] alcoholes,^[228] fosfanos,^[229] fosfitos,^[214, 234] oxazolinas,^[235] aminoalcoholes^[236] y también ligandos NHC.^[237]

Un ejemplo de manejo de las variables que permite la aproximación organometálica para la obtención de nanopartículas consiste en la hidrogenación de Pd_2dba_3 en presencia un ligando estabilizante. Por un lado, la hidrogenación de Pd_2dba_3 en THF en presencia de 1-hexadecilamina, HDA, proporciona en todos los casos nanopartículas de paladio. Sin embargo, en función de la relación HDA/Pd se obtienen partículas aglomeradas (HDA/Pd=0,1) o partículas bien definidas de 6 nm (HDA/Pd=10). Cuando el precursor de paladio es $[Pd(C_3H_5)_2]$ no se observa estabilización del metal salvo que se dé una relación de HDA/Pd de 10, en cuyo caso se obtienen aglomerados de partículas con forma de esponja. En cambio, si el agente estabilizante en la reducción de Pd_2dba_3

es un difosfano, como bis(difenilfosfano)-1,10-decano, se obtienen nanopartículas de 1,6 nm incluso con una relación fosfano/Pd de 0,2. En un disolvente como tolueno en lugar de THF, no llegan a observarse partículas bien definidas.^[233a] En cambio, cuando se reduce $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en THF en condiciones similares y empleando sales de tris-imidazolio como ligando se obtienen nanopartículas de paladio de 4,2 nm.^[237b] Del mismo modo, el empleo de ligandos quirales de tipo difosfito como estabilizantes proporciona igualmente nanopartículas de paladio de 4,2 nm.^[213a, 234] (Figura 1.19). La hidrogenación de precursores $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$, $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ y PdCl_2 en presencia del líquido iónico $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$, también proporciona nanopartículas de paladio.^[238]

Figura 1.19. Síntesis de nanopartículas de Pd mediante la aproximación organometálica.



Reducción química de una sal metálica

Este método se basa en la reducción química de sales metálicas con agentes reductores tanto en forma gaseosa (hidrógeno o monóxido de carbono),^[239] como en hidruros^[240] o borohidruro sódico,^[241] sales, como el citrato de sodio,^[242] e incluso alcoholes.^[212, 243] Esta metodología es muy utilizada en la síntesis de nanopartículas metálicas por su simplicidad, reproducibilidad y por proporcionar nanopartículas monodispersas.

Resulta particularmente interesante la síntesis de nanopartículas de paladio mediante reducción con etanol. Uno de los primeros ejemplos incluye la reducción de PdCl_4^{2-} con etanol para obtener nanopartículas de paladio estabilizadas con PVP. El tamaño de las nanopartículas puede

controlarse tanto con la relación Pd/PVP como empleando etapas de crecimiento sucesivas.^[243a, 243c]

Pd(0) NPs: Consideraciones mecanísticas en las reacciones de acoplamiento C-C

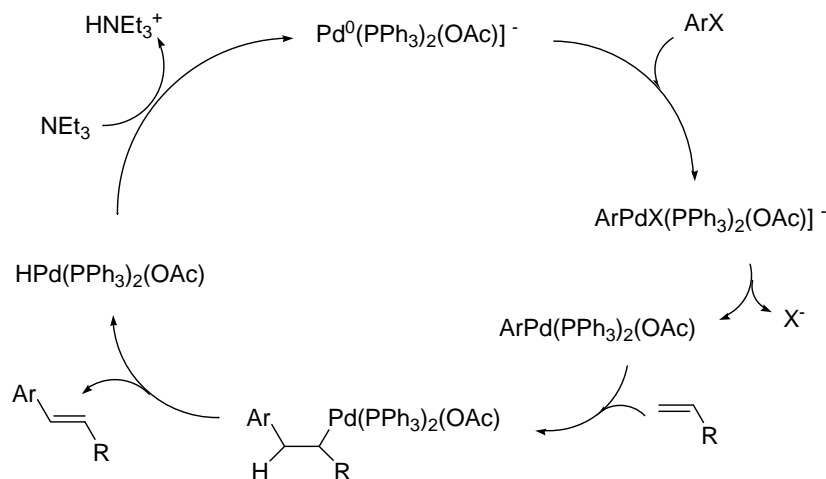
Los estudios mecanísticos con nanopartículas inmovilizadas, presentan con respecto a los catalizadores homogéneos, la dificultad de incluir los procesos de difusión de especies moleculares que tienen lugar desde la superficie de las nanopartículas, los fenómenos de disolución y de redeposición de paladio que influyen sobremanera en la velocidad de reacción, y que están fuertemente influenciados por las condiciones empleadas en cuanto a temperatura, base empleada, aditivos, disolvente, etc.^[244] No obstante, se han realizado numerosos estudios, para tratar de determinar los mecanismos de reacción y las especies involucradas en el proceso catalítico. Sin embargo, las conclusiones resultan en muchos casos contradictorias. Por un lado, se ha llegado a afirmar que las especies activas son las superficies metálicas de las nanopartículas, y por otro, que las responsables de la actividad catalítica encontrada son especies de paladio solubles formadas en el transcurso de la reacción, de modo que las nanopartículas soportadas actuarían de mero reservorio de paladio.

Aunque inicialmente se creía que, cuando se empleaban catalizadores soportados, tenía lugar un mecanismo de reacción heterogéneo en el que la catálisis tendría lugar en la superficie de las nanopartículas,^[245] diferentes autores observaron que, durante la reacción de acoplamiento de tipo "Heck", tenía lugar el desprendimiento de átomos de paladio de la superficie de las nanopartículas^[31b, 246] y su posterior deposición favorecida por condiciones reductoras una vez que disminuía la concentración de halogenuros de arilo, es decir, cuando la reacción de acoplamiento finalizaba. Este hecho demostraría que la catálisis podría tener lugar por especies de paladio solubles en el medio de reacción. Para las reacciones de tipo "Suzuki", se observó una clara influencia de las condiciones de reacción en el mecanismo de reacción involucrado. Así, cuando la reacción de acoplamiento tenía lugar a bajas temperaturas, podrían estar favorecidos mecanismos de reacción en la superficie de las nanopartículas sin la necesidad de que se viesen involucradas especies de paladio solubles; mientras que, si la reacción tenía lugar a elevadas temperaturas, la catálisis sería llevada a cabo por especies de paladio desprendidas de la superficie de las nanopartículas.

En general las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio(0) inmovilizado, seguirían el mecanismo de reacción similar a los vistos en fase homogénea para el acoplamiento de organometálicos con organohaluros o triflatos (Figuras 1.5 y 1.6).^[247] Aunque en el caso de Pd(0) coordinado con fosfanos y generado a partir de Pd(OAc)₂ o presencia de acetatos, probablemente el mecanismo esté participado por especies aniónicas (Esquema 1.40).^[247] La participación de

especies de paladio (IV) como intermediarios también se ha tenido en consideración, pero solo sería significativa en condiciones oxidantes y con especies muy concretas.^[31b, 247]

Esquema 1.40. Versión aniónica propuesta del ciclo catalítico.^[247]



Cuando el catalizador de paladio(0) está formado por PdNPs inmobilizadas/retenidas en un sustrato, se pueden tomar en consideración varios mecanismos.^[31b] Así, la reacción podría tener lugar en la superficie de la nanopartícula de Pd, o podría tener lugar un mecanismo cuasi homogéneo, en el que se formarían especies solubles de paladio^[34, 64, 248], o producirse el lixiviado de complejos metálicos desde el paladio soportado, por ejemplo mediante adición oxidativa al sustrato.^[247] A pesar de algunas publicaciones en las que se evidencia mediante diversos test, pero no se prueba un mecanismo de reacción heterogéneo, es cada vez más y más aceptado que son especies de paladio solubles, lixiviadas desde el catalizador soportado, las verdaderas especies catalíticas en las reacciones de acoplamiento catalizadas por nanopartículas de paladio soportadas.^[31b, 34] De hecho, se afirma que son especies de paladio solubles formadas por lixiviado las que catalizarían la reacción de acoplamiento C-C cruzado, mientras que las partículas sólidas darían lugar a reacciones laterales como la deshalogenación reductiva de haluros de arilo u homoacoplamiento.^[247]

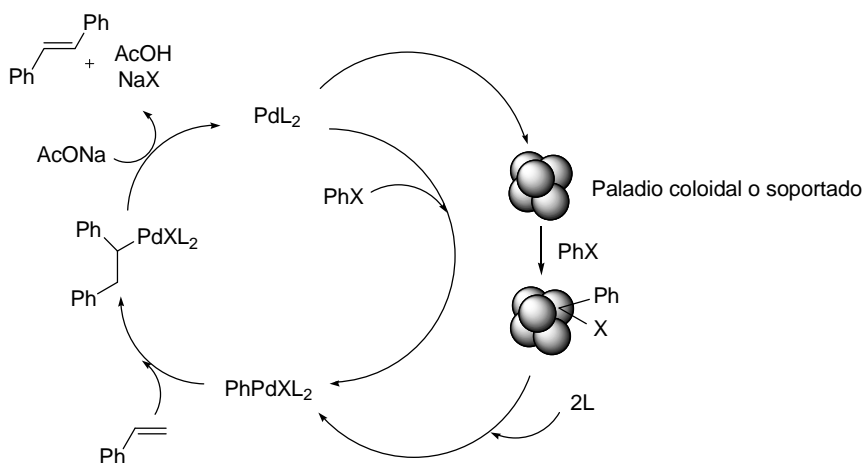
Una aproximación frecuentemente utilizada para determinar si el mecanismo de reacción involucrado es homogéneo, consiste en el estudio del lixiviado de paladio, para lo cual se emplean por lo general dos tipos de pruebas, los test de filtración en caliente y el test de las tres fases. El test de filtración en caliente consiste en separar el catalizador sólido del medio de reacción una vez comenzada ésta, para evaluar la capacidad catalítica del filtrado en ausencia de catalizador sólido. La evolución de la reacción en ausencia de catalizador sólido, pone de manifiesto la presencia de especies solubles de paladio y mecanismos de reacción homogéneos. Este test

presenta el inconveniente de que variaciones en la temperatura de reacción al llevar acabo la prueba propician la redeposición de las especies solubles de paladio, observando una disminución en la actividad catalítica.^[244a, 246a, 246b] El test de las tres fases consiste en separar las especies necesarias para que tenga lugar la reacción de acoplamiento en tres fases: una en la que se encuentra el catalizador inmovilizado, una segunda fase en la que se encuentra el sustrato olefínico disuelto en el medio de reacción, y una tercera fase en la que se encuentra el halogenuro de arilo inmovilizado. De este modo, la catálisis solo tendría lugar si se ve involucrado un mecanismo homogéneo de reacción. Esta prueba ha servido para evidenciar que las especies de paladio lixiviadas del catalizador soportado podrían ser capaces de catalizar la reacción de acoplamiento, y que la etapa del ciclo catalítico en la cual tiene lugar el lixiviado de especies de paladio desde la superficie de las nanopartículas es la adición oxidante.^[249]

Existen diversos estudios fundamentados en los test de lixiviado anteriormente mencionados que evidencian de una manera o de otra que, con el empleo de catalizadores inmovilizados, tiene lugar lixiviado metálico y que las especies disueltas generadas serían las responsables de catalizar la reacción de acoplamiento. No obstante, otros estudios han evidenciado la presencia de otros mecanismos de reacción involucrados cuando se emplean nanopartículas inmovilizadas. Éste es el caso de los estudios realizados empleando métodos espectroscópicos. En estos estudios, se recurre a la técnica rápida de absorción de rayos X QEXAFS^[250], que permite monitorizar tanto la fase sólida del catalizador inmovilizado como el medio de reacción, aportando información tanto de la morfología de las nanopartículas como de las especies de paladio solubles en el medio de reacción. Aplicando QEXAFS a la reacción de Mizoroki-Heck de estireno con PhBr catalizada por Pd/Al₂O₃ en NMP y NaOAc como base a 150 °C, se pudo determinar que el 14 % del Pd total permanecía en disolución (hasta el equivalente a 0,3 mol %).^[250] Este lixiviado no se producía hasta alcanzar los 150 °C y era entonces cuando comenzaba la reacción de acoplamiento. Durante la fase de catálisis activa la mayor parte del Pd(0) lixiviado está en forma coloidal como PdNPs de 2 nm (i.c.=8,7), y cuando se termina la reacción por falta de reactivos, o fase inactiva, el Pd lixiviado está como una mezcla de un 20-30 % de Pd(0) coloidal y un 80-70 % de complejos [PdBr₄]²⁻/[Pd₂Br₆]²⁻, composición ratificada mediante espectroscopia XANES.^[250] En la parte final de la reacción se inicia una fase de disolución/redeposición del Pd(0) que hace crecer el tamaño de las PdNPs. En base a los datos obtenidos los autores^[250] proponen un mecanismo participado por Pd(0) coloidal de donde se desprenden especies de Pd(II) después de la adición oxidativa del PhBr en su superficie (esquema 1.41). Al final del ciclo catalítico se genera Pd(0) de baja coordinación que volvería a depositarse en el coloide. Aunque dependiendo de la reactividad del halogenuro de arilo y de capacidad coordinante de los ligandos podría continuar el ciclo de forma

completamente homogénea sin pasar por el coloide. Por ejemplo los autores sugieren que, sin la presencia de ligandos fuertes, los yoduros de arilo seguirían el mecanismo completamente homogéneo y los bromuros de arilo el coloidal.^[250]

Esquema 1.41: Mecanismo Mizoroki-Heck catalizado por PdNPs en NMP a 150 °C. Adaptado de la ref.^[250]



Para reacciones de acoplamiento catalizadas por PdNPs a temperaturas moderadas parece que el mecanismo más probable es el heterogéneo. En este sentido también se ha estudiado, la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por PVP-Pd(0) mediante espectroscopia EXAFS, XAS y XPS.^[251] El acoplamiento 4-yodoanisol y ácido fenilborónico, en 0,67 mol % de PVP-Pd en MeOH/PhMe 50:50 a 60 °C y usando KOMe como base, mostró TOFs de 93 h⁻¹ para PdNPs de 1,8 nm, 50 h⁻¹ (2,6 nm), 13 h⁻¹ (3,2 nm) y 14 h⁻¹ (4,0 nm). 50 h⁻¹ (2,6 nm). Los TOFs permanecen constantes cuando se refieren al número de vacantes en la superficie, indicando que es ahí donde se produce la reacción o donde se produce el lixiviado. Las pruebas de envenenamiento con Hg o la adición de Pd(OAc)₂ hacen concluir a los autores que las especies catalíticas no están en disolución y por tanto debe tratarse de un mecanismo heterogéneo sobre la superficie de las PdNPs.^[251]

Como acabamos de apuntar, algunos autores también han procedido a la adición de un exceso de Hg elemental al medio de reacción tanto al inicio de la reacción como durante ésta. El Hg elemental inhibe las reacciones superficiales que se darían en la nanopartícula por envenenamiento del catalizador, como resultado de la amalgamación de la superficie del mercurio con partículas heterogéneas presentes en el medio de reacción. La adición de mercurio a las nanopartículas metálicas, retardaría la habilidad de dichas partículas para catalizar de manera efectiva la reacción, por lo que el cese de la conversión de sustrato, indicaría la participación de mecanismos heterogéneos. De todas formas, es importante añadir que, debido

a la gran densidad del mercurio elemental, la agitación del medio de reacción puede verse perjudicada, afectando por lo tanto a la fiabilidad de este test.

Dadas las dificultades que entraña determinar los mecanismos de reacción involucrados cuando se emplean catalizadores de Pd inmovilizados, y la cantidad de variables que influyen en él, es difícil presentar un mecanismo general para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd(0) inmovilizado. Sin embargo, nos ha parecido adecuado, resumir una serie de generalidades, en las cuales, mayoría de los autores parecen coincidir:

-Se han observado cambios en la estructura cristalina que presentan las nanopartículas de paladio en forma de Pd/C, antes de la reacción de acoplamiento, y una vez finalizada ésta, lo que evidenciaría la participación de mecanismos de reacción homogéneos.^[252]

-En ocasiones, la re-deposición de las especies de Pd disueltas puede tener lugar no solo en el soporte original, sino que puede tener lugar en otro tipo de soportes añadidos al medio de reacción, o si el soporte no está debidamente funcionalizado con ligandos capaces de estabilizar nanopartículas, éstas pueden precipitar como partículas de Pd libres.^[246a] Naturalmente, el Pd redepositado presenta, habitualmente, propiedades diferentes debido al crecimiento de cristalitos en comparación con el sistema de Pd original, y por lo tanto, habitualmente la actividad catalítica disminuye tras cada reutilización del catalizador, cuando éste se emplea en múltiples ocasiones.^[253]

-Una de las características que ha de considerarse a la hora de diseñar un catalizador reutilizable es, por lo tanto, la efectividad estabilizando de nuevo e inmovilizando las especies de Pd(0) regeneradas, formadas en la eliminación reductiva por el soporte sólido debidamente funcionalizado.

-También ha de considerarse, que el paladio redepositado no estabilizado podría catalizar otras reacciones laterales no deseadas, como el homoacoplamiento de haluros de arilo, mientras que el Pd disuelto catalizaría la reacción de acoplamiento cruzado deseada.

-El estado de oxidación del paladio en el soporte sólido también puede tener un efecto en la cantidad de lixiviado metálico (el Pd(II) es propenso a sufrir lixiviado).^[247] Éste se vería favorecido cuando se emplean disolventes polares como la DMF o la *N,N*-dimetilacetamida.

-En el caso de considerar la participación de mecanismos de reacción heterogéneos, el soporte influiría en la estructura del Pd inmovilizado creando lugares de mayor reactividad como aristas,

de alta actividad catalítica en la estructura cristalina, o puede proporcionar cavidades de reacción, por ejemplo, en el caso de Pd soportado en zeolitas.

-La activación de la superficie de Pd por el soporte también podría proporcionar una mejor desorción, permitiendo una formación de coloides más rápida o complejos en disolución, sirviendo por tanto el Pd heterogéneo como reservorio para especies disueltas. Como se ha encontrado en reacciones de Heck catalizadas por Pd/C, Pd/alumina, Pd en zeolitas o Pd en silicoaluminofosfatos, el Pd se puede disolver al comienzo de la reacción mientras los reactivos actúan probablemente como ligandos para la formación de complejos.^[247]

- Cuando la reacción finaliza, una parte del paladio precipitaría en el soporte, pero otra parte permanecería en disolución por la contribución de los haluros. Jugando con el disolvente, la temperatura de reacción, la adición de agentes reductores y trabajando bajo condiciones inertes se podría minimizar la concentración final de Pd en disolución.^[246a, 253-254] A veces la concentración final podría verse reducida a menos de 1 ppm.^[253]

De todos modos, parece obvio que, en este tipo de reacciones de acoplamiento, diferentes especies de paladio darían lugar a ciclos catalíticos múltiples, lo que significa, que varios ciclos catalíticos entrarían en juego simultáneamente. Un símil muy adecuado de esta visión mecanística cuando se emplean catalizadores de Pd inmovilizados, es el que presentan los autores Alan J. Reay e Ian J. S. Fairlamb, en su artículo *"Catalytic C-H bond functionalisation chemistry: the case for quasi-heterogeneous catalysis"*^[5] en el que comparan una rotonda de carretera simple y una rotonda múltiple, como analogía de que en lugar de un ciclo catalítico simple con especies de paladio simples, diferentes especies catalíticas operarían en ciclos similares simultáneamente que contribuirían al ciclo catalítico general (Esquema 1.42).

Esquema 1.42: Rotonda múltiple situada en Swindon, Reino Unido, como analogía de los ciclos catalíticos simultáneos que tendrían lugar con diferentes especies catalíticas formadas durante el transcurso de la reacción de acoplamiento C-C cruzado catalizada por Pd (en ausencia de ligandos fuertemente coordinantes y ligandos bien definidos). Adaptado de la ref^[5]



Nanopartículas de Pd(0) estabilizadas en disolución como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”

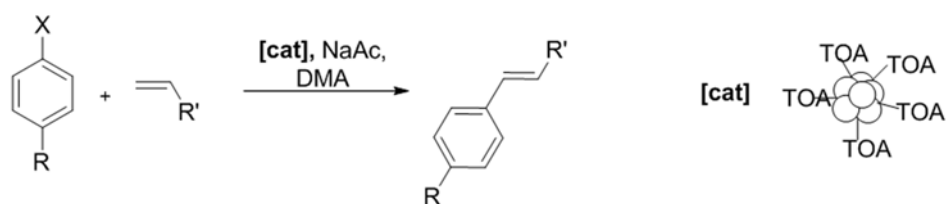
Desde mediados de los años 1990, se ha desarrollado una intensa labor investigadora para desarrollar metodologías que empleen nanopartículas de paladio como catalizadores para las reacciones de acoplamiento C-C. Aunque el uso de nanopartículas puede conducir a unos resultados catalíticos superiores a los de los complejos de paladio, y es posible en ciertos casos una separación sencilla del coloide que permite su reutilización en ciclos catalíticos consecutivos, el uso de nanopartículas de paladio en la catálisis de reacciones de acoplamiento C-C cuenta con un inconveniente difícil de evitar, como es el propio mecanismo de las reacciones de Mizoroki-Heck y de Suzuki-Miyaura, tal y como se ha explicado anteriormente. De acuerdo con los mecanismos comúnmente aceptados, las especies catalíticas serían especies moleculares originadas a partir de la reacción de los átomos superficiales tras la adición oxidante del halogenuro de arilo.^[255] La consecuencia de este fenómeno puede ser favorecer un proceso de maduración de Ostwald, consistente en que las partículas más pequeñas se disuelven y progresivamente se van depositando sobre las más grandes con el fin de llegar a un estado termodinámico más estable, así como el lixiviado de dichas especies moleculares, cuando de catalizadores inmovilizados se trata. Aun así, el uso de nanopartículas de paladio como catalizadores en las reacciones de acoplamiento C-C ha generado resultados tan esperanzadores que ha dado lugar a la publicación de varias revisiones.^[22]

Tal y como se ha visto en el apartado de síntesis de nanopartículas, la química de las nanopartículas va a venir gobernada por su química de superficie, o lo que es lo mismo, por su estabilizante. El uso de ligandos orgánicos resulta por lo tanto muy atractivo, ya que permite modular dichas propiedades. Es por ello que consideramos oportuno ordenar la siguiente exposición en función del ligando empleado como estabilizante. No tratamos de exponer exhaustivamente todos los catalizadores basados en nanopartículas activos en las reacciones de acoplamiento publicados hasta la fecha, sino más bien, presentar las diferentes familias de catalizadores homogéneos basados en nanopartículas, aportando los ejemplos que hemos considerado más representativos. Trataremos con mayor detalle los catalizadores basados en nanopartículas estabilizadas por sales de imidazolio, por ser el estabilizante empleado en este trabajo.

Conviene comenzar con el primer ejemplo de nanopartículas de paladio empleadas conscientemente como catalizador en la reacción de Mizoroki-Heck. Este primer ejemplo consistió en el empleo de coloides estabilizados por bromuro de tetraoctilamonio (TOA)

obtenidos mediante reducción de PdCl₂ en presencia de boronato de amonio. El coloide formado catalizó el acoplamiento de bromoacetofenona y acrilato de butilo de forma muy exotérmica en 5 min a 165 °C con TOF de 24000 h⁻¹.^[256] La presencia de fosfanos en el coloide indujo una reacción más lenta, aunque ligeramente mejor que la catalizada por los correspondientes complejos fosfano y Pd(0). El acoplamiento de estireno con bromuros no activados o cloruros de arilo activados catalizado por los coloides de Pd fue pobre incluso con cargas del 1 mol % y a 140 °C en DMA.^[256] (Tabla 1.23).

Tabla 1.23. Reacción de Mizoroki-Heck catalizada por NPs estabilizadas por bromuro de tetraoctilamonio (TOA)

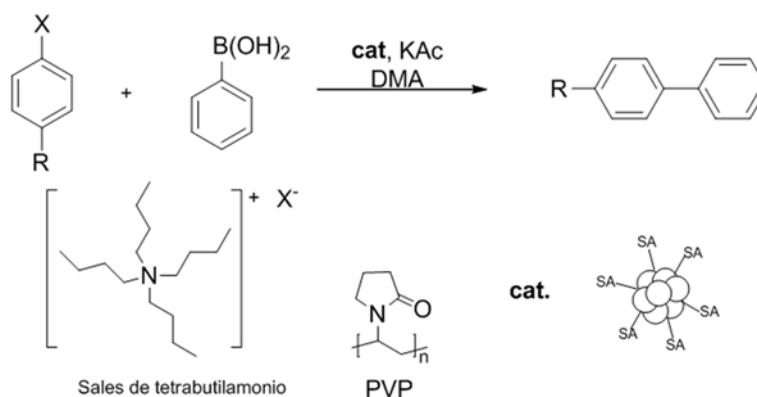


X	R	R'	mol %	T (°C)	Rdto. (%)
Br	CH ₃ CO	CO ₂ Bu	0,05	140	97
Br	CH ₃ CO	CN	0,2	140	93
Br	H	Ph	1	140	13
Cl	-CN	Ph	1	140	<5

Casi simultáneamente apareció el primer ejemplo de catalizador basado en nanopartículas de paladio para catalizar la reacción de Suzuki-Miyaura. Concretamente, dichos catalizadores consistían en nanopartículas de Pd/Ni estabilizadas por sales de tetrabutilamonio o polivinil pirrolidona. Estas nanopartículas bimetálicas catalizaron la reacción de acoplamiento entre bromuros y cloruros de arilo con ácido fenilborónico utilizando cargas altas (2-5 mol %) en DMA a 120 °C y KOAc como base. Los TOF's fueron bajos, ≈ 20 h⁻¹ para los bromuros de arilo activados, ≈ 1 h⁻¹ para los cloruros activados y < 1 h⁻¹ para los bromuros con sustituyentes fuertemente dadores de densidad electrónica. (Tabla 1.24).^[257]

A partir de entonces, se han empleado diferentes tipos de estabilizantes para aplicar nanopartículas como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, entre ellos polímeros, dendrímeros y líquidos iónicos aunque también se han empleado moléculas pequeñas y distintos materiales inorgánicos. En los siguientes apartados se exponen algunos ejemplos representativos de las diferentes familias, aunque nos centraremos en el empleo de sales de imidazolio como estabilizantes.

Tabla 1.24. NPs de Pd/Ni como catalizadores para la reacción de Suzuki-Miyaura.



X	R	Pd/Ni (mol %)	T (°C)	t (h)	Rdto (%)	TOF (h ⁻¹)
Br	H	2	100	3,5	100	14,3
Br	NO ₂	2	120	2,5	100	20,0
Br	COCH ₃	2	120	2,5	100	20,0
Br	CF ₃	5	120	14	86	1,2
Br	OCH ₃	5	120	23	47	0,4
Cl ^a	NO ₂	5	120	14	92	1,3

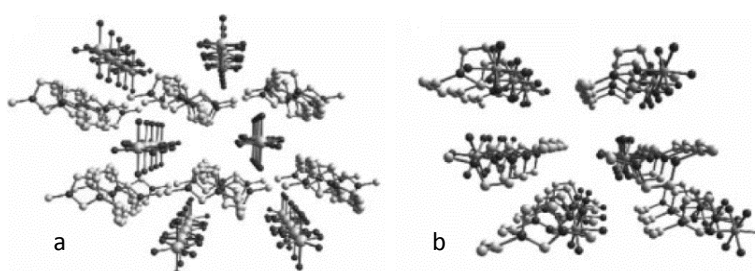
a) En presencia de [Bu₄N]Br

Inicialmente, las sales de amonio cuaternarias se utilizaron mucho como estabilizantes en la síntesis de nanopartículas de metales de transición. Se cree que dicha estabilización es debida esencialmente a los aniones adsorbidos en la superficie metálica de la nanopartícula que atraerían a los cationes de amonio tetrasustituidos.^[212, 258] Una alternativa a las sales de amonio cuaternarias, son las sales de imidazolio 1,3-disustituidas con aniones poco coordinantes. Muchas de estas sales, al igual que las anteriores, se definen en la actualidad como líquidos iónicos, esto es, sales cuyo punto de fusión está por debajo de los 100 °C. Las sales de imidazolio se comenzaron a emplear en la década de 1990^[259] como disolventes en síntesis.^[260] Una de las propiedades más notables de los líquidos iónicos basados en sales de imidazolio es que presentan estructuras organizadas, principalmente a través de puentes de hidrógeno,^[261] que inducen direccionalidad estructural, lo que hace que se puedan considerar como soportes líquidos (materiales nanoestructurados)^[262] que condicionan la morfología de las nanopartículas, como ya se ha demostrado con nanopartículas de rutenio.^[263]

Los estudios de rayos X realizados sobre líquidos iónicos basados en sales de 1,3-dialquilimidazolio muestran que su estructura en estado sólido consiste en una extensa red de cationes y aniones conectados por puentes de hidrogeno en los que la unidad de red está constituida por un catión de imidazolio rodeado al menos de tres aniones y cada anión aparece rodeado al menos de tres cationes de imidazolio.^[264] La ordenación tridimensional de las sales de imidazolio se produce generalmente a través de cadenas de anillos de imidazolio (Figura 1.20), lo que genera canales en

los cuales los aniones están generalmente acomodados como cadenas^[265] generando regiones hidrofílicas e hidrofóbicas. Este patrón estructural depende de la geometría del anión, y de las disposiciones internas a lo largo de las columnas de imidazolio, lo que varía con el tipo de sustituyentes de la sal. Esto hace que sean ideales para la estabilización de nanopartículas metálicas cuyo crecimiento quedaría condicionado por la estructura del líquido iónico.^[262, 266] Los aniones y cationes forman agregados $[(\text{BMI})_x(\text{X})_{x-n}]^{n+}[(\text{BMI})_{x-n}(\text{X})_x]^{n-}$, (BMI: 1-*n*-butil-3-metilimidazolio), por lo que es probable que la estabilización de la nanopartícula ocurra vía agregados aniónicos como $[(\text{BMI})_{x-n}(\text{X})_x]^{n-}$ en lugar de por aniones X^{1-} aislados.^[266d, 267]

Figura 1.20. Una vista tridimensional simplificada del catión 1-sec-butil-3-metilimidazolio con SbF_6^- (a) y PF_6^- (b) en la que se distinguen los canales formados. Tomado de la ref^[213e]

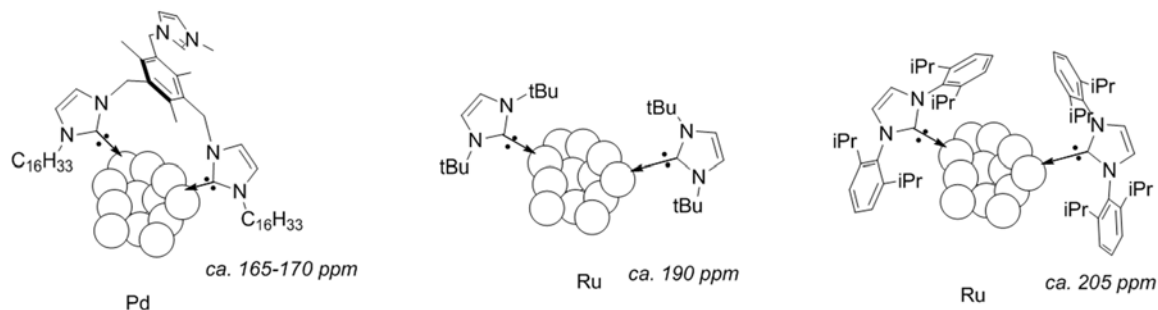


Uno de los puntos quizás más interesantes de la estabilización de nanopartículas por líquidos iónicos es la posibilidad de que se formen enlaces carbeno-metal (NHC-M) en la superficie de las mismas. Este mecanismo de estabilización, se ha demostrado en la superficie de nanopartículas de Ir(0) mediante experimentos de ^1H y ^2H RMN, aunque no se evidencia que la coordinación sea a través del $\text{C}_{2\text{im}}$.^[268] Algo similar ocurre en las nanopartículas de Au estabilizadas por líquidos iónicos obtenidas mediante intercambio de ligando en la que se observa mediante ^1H -RMN, el ensanchamiento clásico de las señales correspondientes al posible ligando NHC.^[269]

En cualquier caso, la RMN en disolución es incapaz de dilucidar el modo de estabilización de estas partículas por el líquido iónico, dado que la lenta relajación en las proximidades de la superficie de la nanopartícula impide la correcta detección de los núcleos cercanos a ésta. Este inconveniente puede solventarse empleando ^{13}C -RMN de ángulo mágico en fase sólida, con secuencias de polarización cruzada, ^{13}C -MAS-CP-RMN. De este modo, en el caso de nanopartículas de Pd estabilizadas por sales de fenil trisimidazolio (Figura 1.21)^[237b] se detecta una señal ancha a aproximadamente 167 ppm que los autores asignan a $\text{C}_{2\text{im}}$ -Pd y por lo tanto se infiere la formación de un carbeno NHC que interactúa con la superficie de la nanopartícula. De manera análoga, se ha determinado la coordinación de ligandos NHC en la superficie de nanopartículas de rutenio mediante ^{13}C -MAS-CP-RMN empleando ligandos marcados isotópicamente con ^{13}C en $\text{C}_{2\text{im}}$

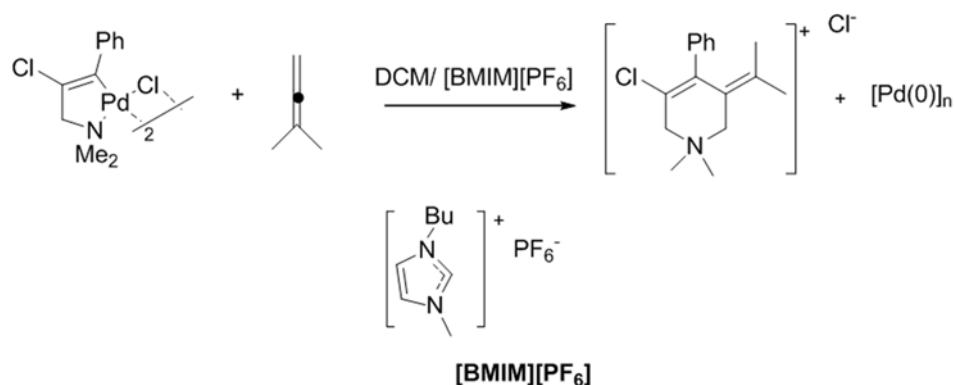
evidenciando la coordinación a través de dicho C2_{im} mediante la aparición de señales a 190 y 205 ppm.^[237a]

Figura 1.21. Nanopartículas estabilizadas por ligandos NHC.



Los líquidos iónicos ejercen un papel excelente como disolvente para las reacciones de Mizoroki-Heck catalizadas por paladio, hasta el punto de que se han publicado algunas revisiones.^[270] De hecho, tal y como se refleja en la Tabla 1.6 y en la Tabla 1.10, se han descrito los líquidos iónicos como disolventes para la catálisis en reacciones de Mizoroki-Heck, empleando tanto Pd(OAc)₂ como complejos de tipo (NHC)₂-Pd en [BMIM][PF₆] y [BMIM][Br] con muy buena actividad. Dado que el mecanismo más aceptado para la reacción de Mizoroki-Heck incluye especies en disolución de Pd(0), la elevada actividad de las nanopartículas de paladio en IL puede deberse a la formación de complejos NHC-Pd inducidos por el líquido iónico.^[182] Probablemente a través de un mecanismo parecido, se ha descrito que los paladaciclos reaccionan con un exceso de dimetilaleno en diclorometano para dar lugar a la formación de nanopartículas de paladio que son posteriormente estabilizadas en [BMIM][PF₆] (Esquema 1.43).^[186, 271]

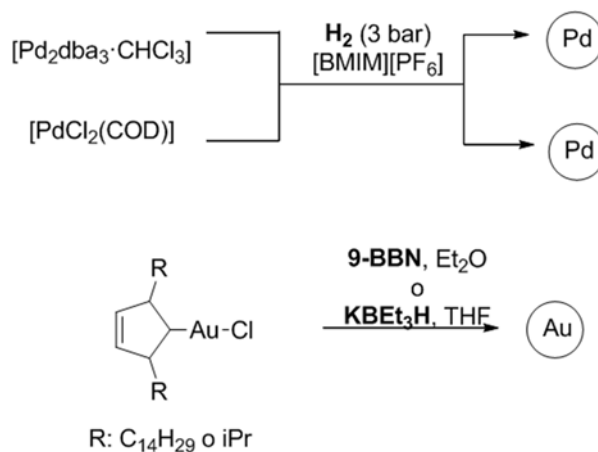
Esquema 1.43.



Hay muchos trabajos publicados que contienen síntesis de nanopartículas de metales de transición estabilizadas por una pléyade de líquidos iónicos.^[272] Los métodos de preparación de dichas nanopartículas no difieren en demasía de los métodos ya presentados anteriormente. En general reducción en líquidos iónicos de Pt₂dba₃,^[273] [Ru(COD)(COT)],^[274] [Ni(COD)₂],^[272]

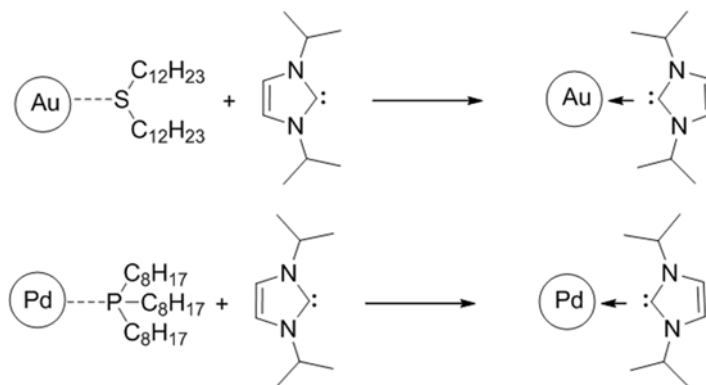
[Pd₂dba₃·CHCl₃] y [PdCl₂(COD)] (Esquema 1.44),^[275] [Pd(acac)₂],^[276] [IrCl(COD)]₂, RhCl₃^[277] o RuO₂.^[274b] Incluso se ha descrito el caso en el que un complejo NHC-M es empleado como precursor organometálico en la síntesis de nanopartículas. Concretamente la reducción de NHC-AuCl con borohidruros da lugar a la formación de nanopartículas de oro estabilizadas bien por los ligandos NHC o por la sal de imidazolio correspondiente, cuyo tamaño depende en gran medida de los sustituyentes en las posiciones 1 y 3^[278] (Esquema 1.44).

Esquema 1.44. Síntesis de NPs por reducción en IL



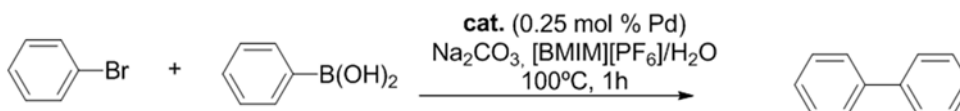
Otro de los métodos para la obtención de nanopartículas estabilizadas por líquidos iónicos es el intercambio del ligando de la superficie de la nanopartícula por un líquido iónico. De este modo, nanopartículas de oro estabilizadas con ligandos de tipo tioéter, y de paladio estabilizadas con trioctilfosfano, pueden intercambiar sus estabilizantes por ligandos NHC aunque, en ambos casos, se agregaron tras unas horas, lo que los autores achacaron a una posible disociación del complejo correspondiente (Esquema 1.45).^[269] Más recientemente, nanopartículas de paladio encapsuladas en PVP se han transferido a [BMIM][PF₆] para ser posteriormente soportadas en una arcilla de tipo laminar en forma de monocapa de líquido iónico.^[20b]

Esquema 1.45



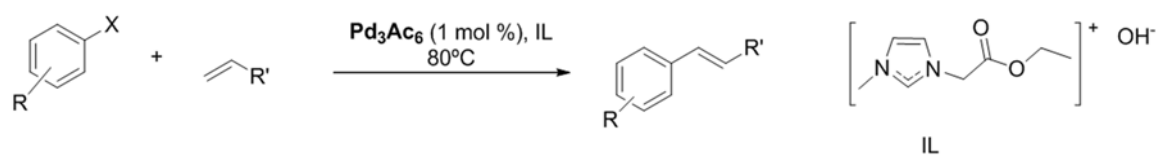
Las nanopartículas obtenidas mediante reducción de $[\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3]$ y $[\text{PdCl}_2(\text{COD})]$ en presencia de $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ (Esquema 1.44),^[275] catalizan la reacción de ácido fenilborónico con bromobenceno en una mezcla de $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]/\text{H}_2\text{O}$ a 100 °C con cargas de catalizador al 0,25 mol % y carbonato como base, (Figura 1.22) con conversiones superiores al 90 % en 1 h, permitiendo su uso en 10 ciclos catalíticos, aunque con una pequeña pérdida de actividad catalítica y con una variación en la morfología de las nanopartículas.

Figura 1.22. Suzuki-Miyaura catalizada por NPs de Pd



La modularidad que permite la síntesis de sales de imidazolio 1,3-disustituidos, permite diseñar líquidos iónicos multifuncionales capaces de actuar tanto como estabilizante, como de base y medio de reacción. De este modo, en el transcurso de la reacción de acoplamiento entre halogenuros de arilo y acrilatos o estireno catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mol %) sin base adicional a 80 °C en dichos líquidos iónicos, se observa la formación *in situ* de nanopartículas esféricas de paladio de 5 nm que presentan una elevada actividad catalítica capaz de hacer reaccionar incluso cloruros de arilo activados o bromuros de arilo desactivados (Tabla 1.25). Como fuente de Pd(II) se obtienen mejores conversiones en productos de acoplamiento C-C según el orden $\text{Pd}_3\text{Ac}_6 > \text{PdCl}_2 > \text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 > \text{Pd}/\text{C}$.^[279] Además, el catalizador puede recuperarse y emplearse en cinco ciclos de reacción sin una pérdida notable de actividad catalítica, en el acoplamiento de 4-yodoanisol con estireno, aunque con lixiviados del 1% del paladio inicial en cada ciclo.^[279] Los estirenos o los acrilatos se acoplan con conversiones similares después de 8h a 80 °C (Tabla 1.25). En ese tiempo de reacción también tiene poca relevancia que los sustituyentes sobre el haluro de arilo sean dadores o atrayentes de densidad electrónica.

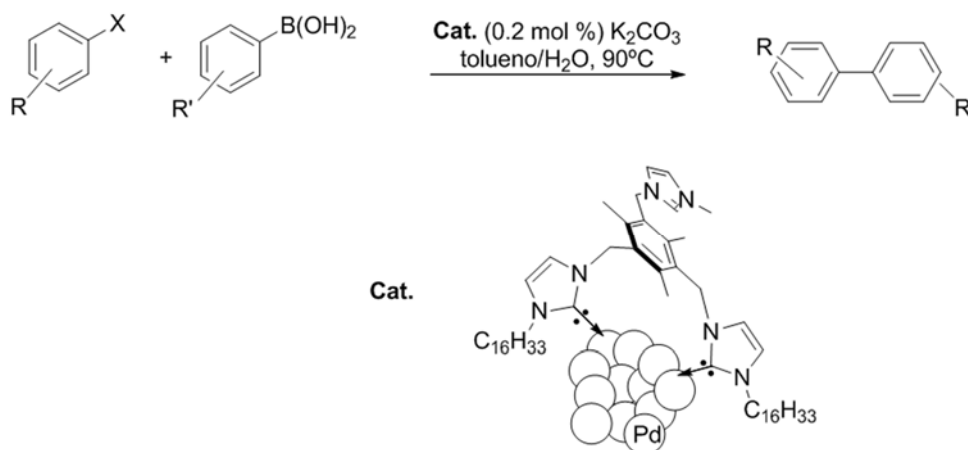
Tabla 1.25. Mizoroki-Heck catalizada por NPs de paladio durante 8 h en IL multifuncional.



R	X	R'	Rdto. (%); # uso
H	I	Ph	94
4-NO ₂	I	Ph	98
4-CH ₃ O	I	Ph	96 #1
			95#2
			93 #3
			93 #4
			90 #5
H	I	COOBu	94
4-CH ₃ O	I	COOBu	98
4-CH ₃ O	I	COOMe	95
H	I	COOMe	95
4-CH ₃	I	COOMe	96
2-C ₁₀ H ₇	I	COOBu	98
4-CN	Br	COOBu	94
4-CH ₃ CO	Br	COOBu	93
4-CH ₃ CO	Br	Ph	93
4-CH ₃ CO	Br	COOMe	95
4-CHO	Br	COOBu	92
H	Cl	Ph	85
4-CH ₃ O	Cl	COOBu	89
4-CN	Cl	COOBu	86
4-CO	Cl	COOBu	83

En un exhaustivo estudio de nanopartículas de Pd, generadas por hidrogenación de Pd₂dba₃ y estabilizadas por sales de fenil-trisimidazolio del tipo líquido iónico (Figura 1.21),^[237b] se demuestra la formación de enlaces carbeno-PdNPs cuando el contraión de la sal es yoduro, pero el imidazolio permanece catiónico en el entorno de las PdNPs cuando el anión es BF₄¹⁻. El sistema de PdNPs estabilizadas por carbenos cataliza el acoplamiento de la 4-bromoacetofenona, 4-BrPhCOME, con ácidos fenilborónicos con cargas de catalizador del 0,2 mol % en mezclas de tolueno/H₂O 80:20 a 90 °C (TOF 950 h⁻¹) mucho mejor que en THF/H₂O o solo en tolueno. Los tiempos de reacción fueron desde 0,5 h para 4-BrPhCOME hasta 22 h de los bromuros menos activos. Como bases el orden preferente fue carbonatos > fosfatos > acetatos >>> NBu₃ > hidróxido de potasio. También mostraron actividad en el acoplamiento de cloruros de arilo activados a 130 °C (4-ClPhCOME, TOF 22 h⁻¹). El patrón de los sustituyentes fue el esperado siendo los dadores de densidad electrónica sobre los arilos los que hicieron más lenta la reacción.

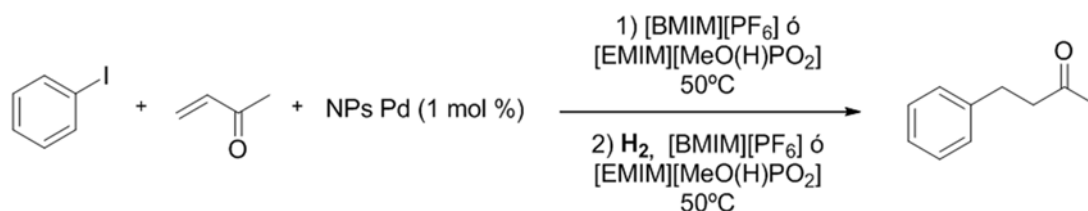
Tabla 1.26. Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por PdNPs estabilizadas por sales de fenil-trisimidazolio



X	R	R'	T (°C)	Rdto. (%)
Br	4-OH	H	90	62
Br	4-CHO	H	90	80
Br	4-CH ₃ CO	H	90	95
Br	4-CH ₃ CO	4-OMe	90	90
Cl	4-PhCO	H	110	47
Cl	2-NO ₂	H	110	24
Cl	2,4-(NO ₂) ₂	H	110	85

La hidrogenación de Pd₂dba₃ en presencia de [BMIM][PF₆] o en [EMIM][MeO(H)PO₂] permite la obtención de nanopartículas capaces de catalizar procesos secuenciales de acoplamiento de yodoarilos con metilvinilcetona e hidrogenación, empleando cargas de 1 mol % Pd para obtener rendimientos globales del proceso de hasta el 92 %. En el caso de emplear [EMIM][MeO(H)PO₂] (Esquema 1.45), además se consigue evitar la adición de base y es posible reutilizar el catalizador. A lo largo de los diferentes reusos, se detecta una variación en la morfología de las nanopartículas de paladio.^[280]

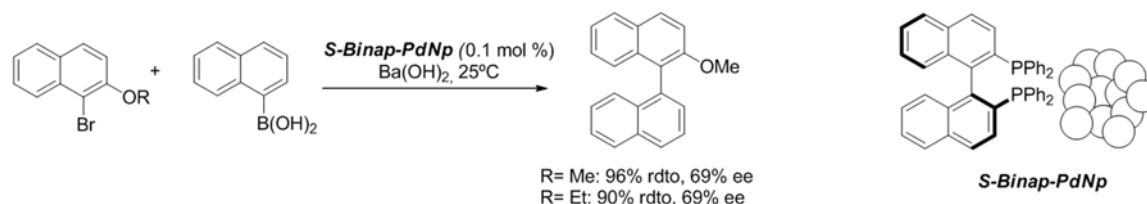
Esquema 1.45



Al igual que los carbenos, los fosfanos son útiles para estabilizar PdNPs. Así, la reacción de K₂PdCl₄ con NaBH₄ en presencia de un fosfano quiral como (S)-binap o (S)-segfos produce nanopartículas de 1,2-1,7 nm de diámetro. Estas nanopartículas son capaces de catalizar de forma asimétrica la reacción de Suzuki-Miyaura entre bromuros de naftilo y ácido 1-naftilborónico con excesos

enantioméricos moderados y con conversiones elevadas a temperatura ambiente (Esquema 1.46).^[281] Existe un ejemplo similar para la sustitución alílica enantioselectiva catalizada por nanopartículas de paladio estabilizadas por ligandos quirales de tipo fosfito.^[213a]

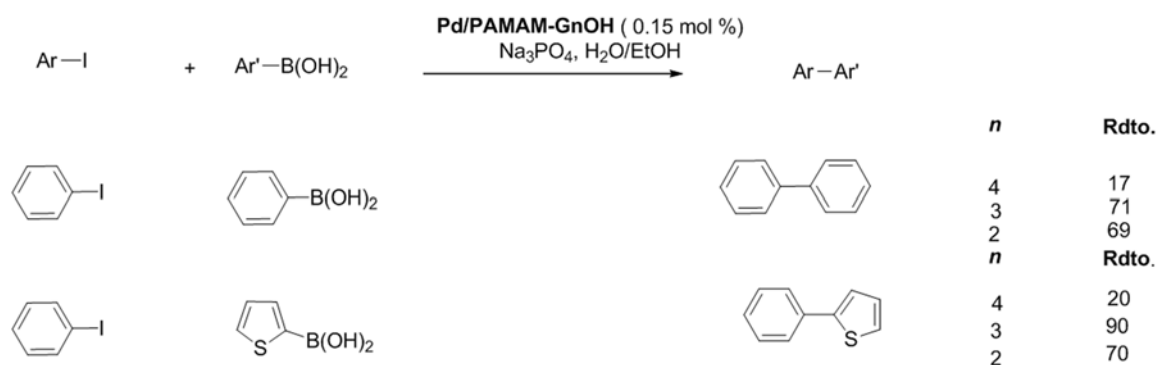
Esquema 1.46. Obtención de binaftilos con quiralidad axial.



Algunos dendrímeros de poli(propilenimina) perfluorados estabilizan PdNPs de 2-3 nm con sus grupos amina mediante encapsulación después de la reducción de complejos de Pd(II) en presencia de dicho dendrímero. Este sistema encapsulado es capaz de catalizar la reacción de acoplamiento entre halogenuros de arilo y acrilato de butilo, aunque con resultados modestos ya que los autores emplean cargas de catalizador de entre el 3 y el 5 mol %, con rendimientos que no superan el 70 % para el acoplamiento con yodobenceno. Sin embargo, la terminación amina del dendrímero evita en algunos casos el uso de base y además el catalizador puede ser recuperado sin que se observe lixiviado de paladio.^[282]

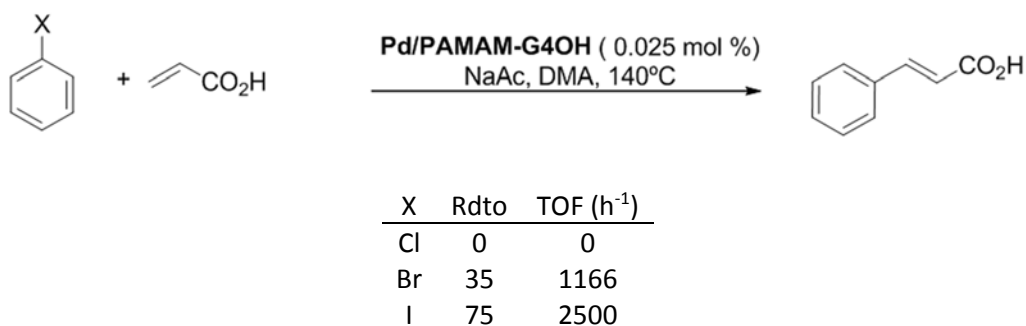
También se han obtenido nanopartículas de Pd mediante reducción de K_2PdCl_4 con $NaBH_4$ en presencia de dendrímeros de poli(amido-amina), con terminaciones -OH de diferentes generaciones, PAMAM-GnOH.^[283] En función de la generación del dendrímero, n , se obtuvieron diferentes tamaños de partícula (3,6 nm para $n= 2$ y 1,4 nm para $n= 3$ y 4) que son activas en el acoplamiento de yodobenceno tanto con ácido fenilborónico como con ácido 2-tiofenilborónico con cargas de catalizador también bastante altas, 1,5 mol % a reflujo 24 h en $H_2O/EtOH$ 60:40. Aunque los mejores valores de actividad se aprecian para nanopartículas estabilizadas por dendrímeros de segunda y tercera generación (Tabla 1.27). Pero hay que reseñar que solamente en los dendrímeros de cuarta generación no se aprecia formación de paladio negro, aunque son más inactivos. En general parecen mejores estabilizantes que PVP-Pd y con menor lixiviado.

Tabla 1.27. PdNPs encapsuladas en PAMAM-GnOH catalizando la reacción de Suzuki-Miyaura.



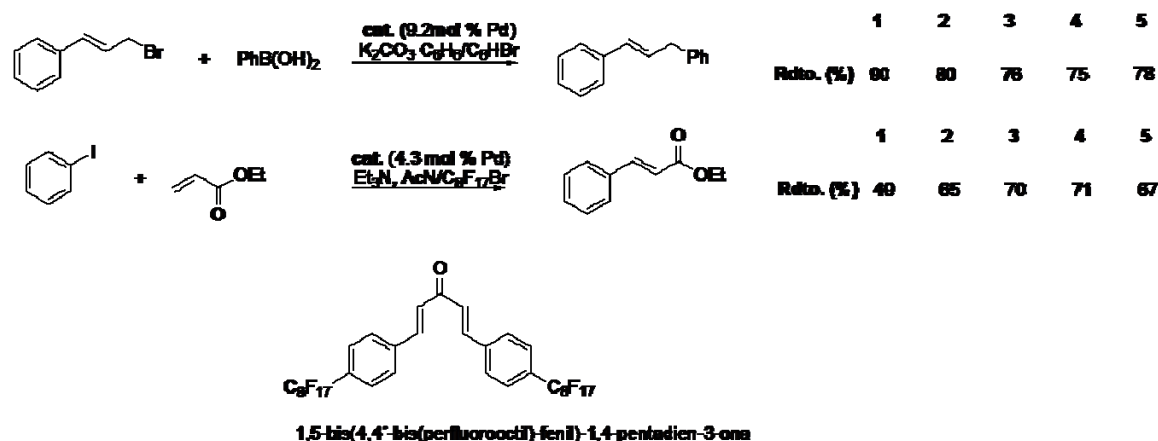
Otros autores describen para sistemas similares de paladio encapsulado en PAMAM-G4-OH actividades catalíticas superiores, con cargas de catalizador del orden del 0,025 mol Pd % cuando la reacción se hace en DMA a 140 °C (Tabla 1.28). Sin embargo, estas NPs no resultan demasiado atractivas ya que el dendrímero sufre una gran degradación en el transcurso de la reacción, dando lugar a una disminución en la actividad catalítica y un gran lixiviado de Pd.^[284]

Tabla 1.28. Actividad catalítica de Pd encapsulado en PAMAM-G4-OH



Otra alternativa es el uso de nanopartículas de paladio estabilizadas por ligandos perfluorados, como por ejemplo 1,5-bis(4,4'-bis(perfluorurooctil)-fenil)-1,4-pentadien-3-ona. Dichas nanopartículas son por lo tanto estables en disolventes perfluorados, lo que permite llevar a cabo la reacción en condiciones bifásicas, tal y como se ha descrito para el acoplamiento de yodobenceno y acrilato de butilo y el acoplamiento entre ácido fenilborónico y bromuro de cinamilo. De hecho, los catalizadores, aunque con cargas elevadas de paladio (4,3 mol % y 9,2 mol % respectivamente a 80 y >100 °C, TOF's 0,3 y 1,2 h⁻¹ respectivamente), pudieron ser empleados en 5 ciclos consecutivos sin pérdida apreciable de actividad (Tabla 1.29).^[285]

Tabla 1.4. Actividad de nanopartículas de paladio estabilizadas por ligandos perfluorados en reacciones de acoplamiento C-C en condiciones bifásicas.



Nanopartículas de Paladio(0) soportadas como catalizadores en las reacciones de tipo “Heck” y de tipo “Suzuki”

Como ya se ha mencionado, el diseño de procesos más eficientes, es uno de los pilares de la química sostenible. Una de las rutas para alcanzar este objetivo, es el diseño de catalizadores que puedan ser separados y reutilizados, lo que se puede alcanzar soportando el catalizador, en este caso nanopartículas, en un soporte que permita su recuperación posterior.

Aunque se ha demostrado la recuperabilidad de muchos catalizadores de paladio en las reacciones de acoplamiento, hay que recordar que este hecho no evidencia que el mecanismo de reacción sea necesariamente heterogéneo. Como hemos visto, esto es debido a lo complicado que resulta determinar la naturaleza de las especies activas (ya que el Pd puede catalizar las reacciones de acoplamiento en concentraciones de ppb), y a los rápidos cambios que sufren estas especies catalíticas durante el transcurso de la reacción. Ha de decirse que tampoco resulta sencillo demostrar cómo se producen los procesos catalíticos en los sólidos inmovilizados.

Los soportes más comúnmente empleados para NPs de Pd incluyen polímeros,^[286] resinas,^[287] carbón activo,^[22] nanotubos de carbono,^[288] y diversos materiales inorgánicos.^[289] Aunque se han estudiado infinidad de soportes para inmovilizar nanopartículas y complejos de paladio activos en las reacciones de acoplamiento C-C,^[21, 247] los soportes que nos resultaron más atractivos para el desarrollo de este trabajo fueron los sólidos inorgánicos, ya que presentan mayor estabilidad térmica y mecánica que otros soportes, como por ejemplo los polímeros orgánicos. Además, para este tipo de soportes, se han estudiado diferentes metodologías de inmovilización que permiten soportar el catalizador de manera relativamente sencilla, como son la impregnación, el anclaje covalente o el intercambio iónico, y presentan la ventaja adicional de que económicamente no

son muy costosos, lo que resulta interesante a la hora de un posible escalado. Entre los diversos materiales que se han desarrollado destacan los polímeros, las sílices estructuradas, y aunque no tan frecuentes, como soportes de última generación, los materiales híbridos organosilíceos y los nanotubos de carbono. A continuación, describiremos sin entrar en una discusión exhaustiva, las ventajas e inconvenientes del empleo de cada uno de estos soportes para la síntesis de catalizadores inmovilizados, enumerando sus características más importantes, y presentando al final de cada grupo algunos ejemplos representativos.

PdNPs soportadas en polímeros

Los polímeros han sido seleccionados para la inmovilización de especies activas en las reacciones de acoplamiento debido a que son materiales inertes, presentan gran homogeneidad química y grupos funcionales distribuidos al azar que hacen posible el anclaje covalente de especies mediante reacciones químicas. Además, pueden ser fácilmente recuperados del medio de reacción para su posterior reuso por filtración o centrifugación dada su insolubilidad en la mayoría de disolventes.

En la mayor parte de los ejemplos presentados en la literatura,^[290] el ligando es anclado de manera covalente sobre un poliestireno, siendo el paladio agregado en un paso posterior, en el que tiene lugar la coordinación al ligando inmovilizado. También es posible emplear directamente el polímero para estabilizar el Pd⁰ en forma de nanopartículas.^[291] Entre los polímeros más frecuentemente utilizados, podría decirse que se encuentran las resinas Merrifield, los copolímeros de poliestireno-divinilbenceno y etilenglicol dimetilacrilato, y, por último, los polímeros de solubilidad selectiva.

Las *resinas Merrifield* son resinas de poliestireno funcionalizadas con grupos clorometilo. Su atractivo se basa en la facilidad de anclaje en la matriz polimérica de compuestos orgánicos mediante reacciones de sustitución nucleofílica. Existen diferentes tipos de resinas Merrifield en función de la carga de cloruros bencílicos reactivos y la estructura del polímero. Las resinas Merrifield han sido empleadas exitosamente en la inmovilización de catalizadores de paladio activos en las reacciones de acoplamiento cruzado.^[290a]

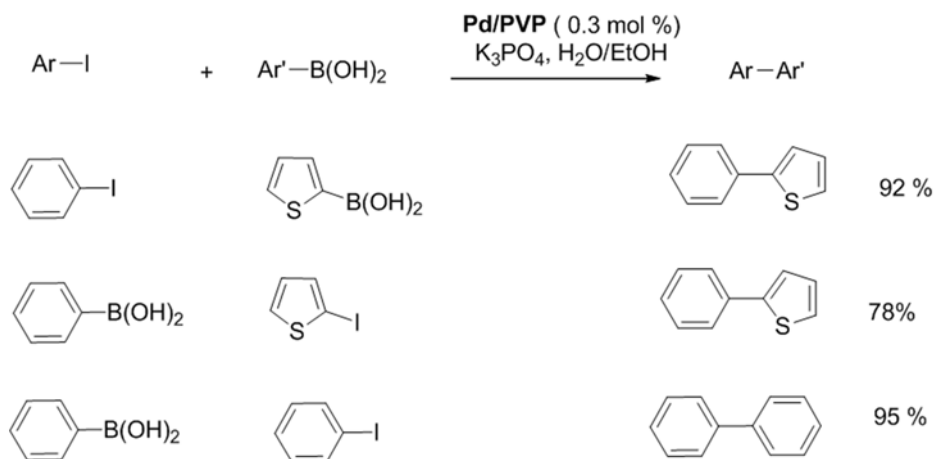
Los *copolímeros basados en poliestireno-divinilbenceno y etilenglicol-acrilato de dimetilo*, proporcionan la ventaja de que presentan grupos vinílicos terminales capaces de reaccionar con grupos olefínicos terminales mediante polimerización radicalaria que permite anclar grupos orgánicos catalíticos en un solo paso en una copolimerización con el monómero. El catalizador/ligando/precursor debe ser previamente funcionalizado con una cadena alquílica que presente un grupo vinílico terminal, para poder ser soportado en el polímero.

Con el fin de poder recuperar el catalizador por simple precipitación, se han desarrollado catalizadores solubles en determinados disolventes e insolubles en otros, lo que permite disolverlo o precipitarlo para poder reutilizarlo en reacciones sucesivas, son los llamados *polímeros de solubilidad selectiva*. Estructuralmente, las estrategias que se siguen para obtener un polímero de estas características son limitar la longitud del polímero y evitar el entrecruzamiento de polímero vinílico mediante la presencia de grupos funcionales que favorezcan la solubilidad en un determinado medio, o por la propia naturaleza del polímero, que determina de antemano su solubilidad. Un ejemplo de este tipo de polímeros son las resinas de poliestireno, en las que es posible modificar su solubilidad en función de la longitud del polímero y evitando el entrecruzamiento del polímero vinílico. Por lo general, presentan como ventajas adicionales la sencillez de su síntesis, su bajo coste y la posibilidad de ajustar su estructura a los requerimientos del medio de reacción en el que van a ser utilizados. Aunque estos soportes son comunes en la síntesis de catalizadores orgánicos soportados, su empleo para soportar especies de paladio activas en las reacciones de acoplamiento C-C no es tan común.

La hidrogenación de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ en diclorometano en presencia de polivinilpirrolidona (PVP), proporciona nanopartículas de paladio de diferentes tamaños en función de la presión de hidrógeno empleada y del tiempo de reacción variando entre los 1,7 y los 3,7 nm. Dichas nanopartículas catalizan el acoplamiento de 4-bromobenzaldehído y acrilato de butilo con cargas de catalizador de tan solo 0,025 mol % siendo el TOF mayor cuanto más pequeña es la nanopartícula y, por lo tanto, mayor el número de átomos relativos de paladio en la superficie de la misma, lo que evidencia la relación entre la actividad catalítica de la nanopartícula y su estructura.^[248] Estas nanopartículas de Pd/PVP también son activas en la reacción de Suzuki-Miyaura. Así la reducción de H_2PdCl_4 por etanol en presencia de PVP proporciona nanopartículas con un diámetro de 3,6 nm que catalizan el acoplamiento de yoduros de arilo y ácido fenilborónico en medio etanólico acuoso 40 % a reflujo con cargas del 0,3 % con TOFs $< 26 \text{ h}^{-1}$ (Tabla 1.30), demostrando por fluorescencia que la velocidad de reacción depende de la concentración de paladio coloidal en la disolución. Según los autores la dependencia lineal de la velocidad con la concentración de Pd apunta a que la reacción ocurre en la superficie de la nanopartícula.^[292] Al igual que en el caso de la reacción de Mizoroki-Heck, la velocidad de reacción depende en gran medida de los átomos presentes en la superficie de la nanopartícula, y los mismos autores^[243c] encontraron que en el acoplamiento de yodobenceno con ácido fenilborónico con una carga de catalizador de 1 mol %, la actividad catalítica desciende en el orden PdNPs (3,9 nm) $>$ (3 nm) \approx (5,2 nm) $>$ (6 nm) variando hasta en un factor de 2, sugiriendo de nuevo que la actividad catalítica aumenta con un descenso del tamaño de partícula y con el consiguiente aumento de átomos en

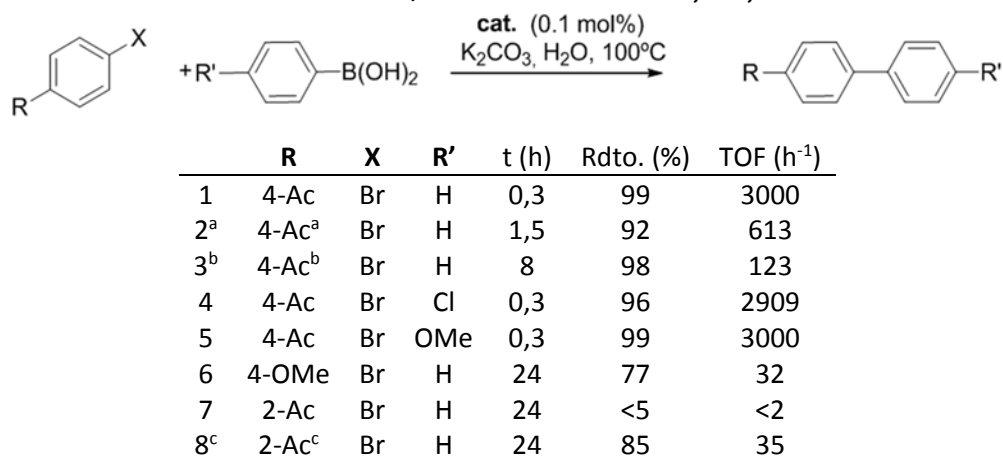
las aristas y vértices de la misma. En el caso de las partículas más pequeñas (3 nm) se produciría una mayor adsorción de los intermedios de reacción que justificaría un pequeño descenso de la actividad.^[243c]

Tabla 1.30. Actividad de PdNPs/PVP en la reacción de Suzuki-Miyaura



Del mismo modo, la reducción de PdCl₂ con NaBH₄ en presencia de ácido poliacrílico proporciona nanopartículas de paladio en PAA de 5 nm.^[293] El sistema heterogéneo cataliza la Suzuki-Miyaura con TOF's de 3000 h⁻¹ para bromuros activados (entrada 1, Tabla 1.31). La actividad disminuye con la concentración de Pd, clásico en las reacciones en fase heterogénea (entradas 1 vs 2). Los sustituyentes dadores de electrones sobre PhBr ralentizan mucho la reacción (entradas 1 vs 6) pero casi no tienen efecto sobre el borónico (entradas 1 vs 4 y 5). El efecto *orto* de los atrayentes de electrones también es muy acusado, pero se puede soslayar trabajando en presencia de bromuros de amonio y exceso de borónico (entradas 1 vs 7 y 8).

Tabla 1.31. PdNPs/PAA catalizando Suzuki-Miyaura

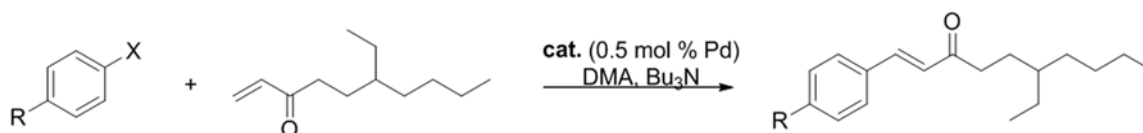


^a0,01 mol % Pd. ^b60 °C. ^c+1,5 PhB(OH)₂ + [Bu₄N]Br

La reducción de acetato de paladio por polietilenglicol (PEG) produce nanopartículas cristalinas estabilizadas por el mismo polímero, que son eficientes en la catálisis de la Mizoroki-Heck entre yoduros y bromuros de arilo con acrilato de etilo o estireno sin añadir disolvente, aunque con cargas de catalizador elevadas (4,5 mol %). El catalizador puede recuperarse mediante filtración y reutilizarse en 9 ciclos consecutivos aunque se detecta lixiviado metálico en los reusos.^[294]

Las PdNPs obtenidas por la reducción de K_2PdCl_4 con $NaBH_4$ en presencia de un copolímero de poliestireno-polióxido de etileno en forma de micela en agua, estabilizado con cloruro de cetilpiridinio como surfactante, son relativamente activas en la reacción de Mizoroki-Heck con yoduros de arilo y acrilato de 2-etilhexano en sistemas bifásicos líquidos (TOF's < 100 h^{-1} a 90 °C, Tabla 1.32). En DMA, las PdNPs/PS-POE-PC presentan una actividad similar a $[PdCl_2(AcN)_2]$, como se ve en las primeras 4 entradas de la Tabla 1.32. Estas PdNPs se pueden reciclar 3 veces, tanto en sistemas bifásicos como en DMA. Son más activas en los sistemas bifásicos, aunque se realizaron a menor temperatura en DMA (80 °C). La actividad para catalizar el acoplamiento de bromuros de arilo activados es baja, incluso a 120°C en DMA (TOF's < 20 h^{-1} , Tabla 1.32).^[295] Como en el sistema anterior, los bromuros de amonio aumentan la actividad de las PdNPs (dos últimas entradas de la Tabla 1.32), probablemente por incrementar el lixiviado de Pd.

Tabla 1.32. Mizoroki-Heck catalizada por PdNPs/PS-POE-PC



X	R	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto.(# ciclo)	TOF(h^{-1})
I ^a	H	DMA	80	2	70	70
I ^a	H	DMA	80	4	86	43
I	H	DMA	80	2	52	52
I	H	DMA	80	4	83 #1	42
I	H	DMA	80	4	79#2	40
I	H	DMA	80	4	87#3	44
I	H	DMA/H ₂ O/heptano	90	2	90#1	90
I	H	DMA/H ₂ O/heptano	90	2	86#2	86
I	H	DMA/H ₂ O/heptano	90	2	94#3	94
Br	CH ₃ CO	DMA	120	15	73	10
Br	CH ₃ CO ^b	DMA	120	13	98	15

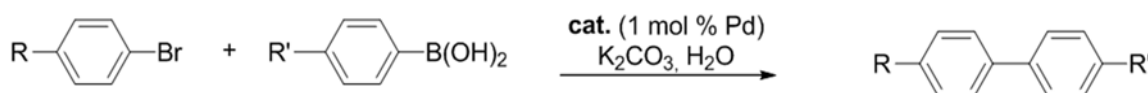
^aReacción catalizada por $[PdCl_2(AcN)_2]$.^bEn presencia de Bu_4NBr

Las nanopartículas obtenidas por reducción de $Pd(OAc)_2$ con $NaHBET_3$ en presencia de microgeles basados en copolímeros *N,N*-dimetilacrilamida, presentan diámetros en torno a los 2,3 nm y permiten realizar de manera cuantitativa el acoplamiento del ácido fenilborónico con 4-bromoacetofenona en una mezcla de DMA/H₂O. Sin embargo, las cargas de paladio son

relativamente altas (1 mol %) y el sistema no es activo en el acoplamiento con 4-cloroacetofenona.^[296]

Un método particularmente sofisticado se basa en atrapar PdNPs en un dendrímero de 3ª generación de poliamidoamina (PAMAM), que su vez está atrapado en el polímero de etilenglicol dimetilacrilato (PEGDMA) en un medio de DMF/diglyme que posteriormente se evapora quedando un conjunto microporoso.^[297] Cuando se añade Pd(OAc)₂ durante la polimerización quedan atrapadas nanopartículas cristalinas de paladio en torno a 2,0 nm que son capaces de catalizar cuantitativamente el acoplamiento de 4-bromoacetofenona y ácido fenilborónico en agua a 80 °C con cargas de catalizador de 1 mol % (TOF's < 25 h⁻¹, Tabla 1.33).^[297] El catalizador es ligeramente más activo sobre PhBr activados que los anteriormente descritos y es recuperable durante más usos (8 consecutivos) y manteniendo la morfología de las nanopartículas de paladio. Los sustituyentes fuertemente dadores en PhBr reducen la velocidad de la reacción, pero casi no influyen sobre el ácido fenilborónico (Tabla 1.33)^[297].

Tabla 1.33. Suzuki-Miyaura catalizada por PdNPs/PEGDMA-PAMAM



R	R'	t (h)	Rdto. (%)	TOF (h ⁻¹)
CH ₃ CO	H	4	96	24
CN	H	4	83	21
OH	H	4	86	22
CH ₃ O	H	8	82	10
CH ₃ O	CH ₃ O	8	81	10

Mejor soporte parece el copolímero de estireno y 4 vinilpiridina. La reducción de Pd(OAc)₂ con LiB(Et₃)H proporcionó sin embargo un elevado número de especies en forma coloidal de pequeño tamaño (los autores no facilitan el diámetro) en cada micela de polímero (10-1000) debido a la rápida nucleación proporcionada por el hidruro. La actividad catalítica fue superior a los sistemas anteriores sobre el acoplamiento de 4-bromoacetofenona con estireno pero a mayor temperatura (140 °C, TOF < 190 h⁻¹, Tabla 1.34) aunque sin observar la formación de paladio negro.^[298]

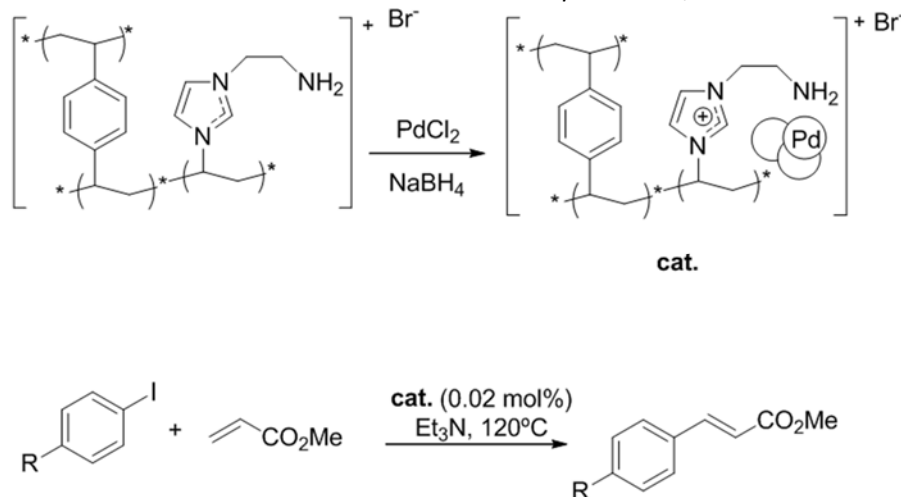
Tabla 1.34. Mizoroki-Heck catalizada por PdNPs/polivinilpiridina.



% mol Pd	t (días)	Rdto (%)	TOF (h ⁻¹)
0,05	2	92	15
0,005	4	73	61
0,0012	5	68	189
0,05	1 (en DMF)	83	28

Como se puede deducir a partir de los párrafos anteriores, el soportado de las PdNPs arroja TOFs en las reacciones de acoplamiento C-C bastante menores que la mayor parte de los complejos de Pd(II) en fase homogénea. Un ejemplo de mejora ostensible de la actividad viene de nanopartículas de paladio estabilizadas en copolímeros de 'líquidos iónicos' con restos amina (bromuro de 1-Aminoetil-3-vinilimidazolio) con divinilbenceno para proporcionar alto entrecruzamiento. La reducción de PdCl₂ con NaBH₄ en presencia de dichos copolímeros da lugar a la formación de nanopartículas de paladio de en torno los 7-8 nm, aunque el análisis XPS revela que al menos una parte de la superficie de las nanopartículas presenta especies de Pd²⁺. Los sólidos obtenidos son activos en la reacción de Mizoroki-Heck entre yoduros de arilo no activados y acrilatos con cargas de catalizador del 0,02 mol % Pd en ausencia de disolvente (Tabla 1.35). La base idónea fue la NEt₃, mucho mejor que los carbonatos, acetatos e hidróxidos alcalinos.^[299] La temperatura necesaria para completar la reacción en un tiempo razonable fue 120 °C, arrojando para R=H TOFs de 4900 h⁻¹ a 140 °C, 1213 h⁻¹ a 120 °C, 304 h⁻¹ a 100 °C y < 8 h⁻¹ a 80 °C. El catalizador se puede reutilizar en tres ciclos consecutivos sin pérdida apreciable de actividad, variación en la morfología de las partículas de paladio, ni pérdida apreciable de paladio, aunque los test de filtrado en caliente revelan que durante la reacción una parte del paladio pasa a la fase homogénea y, presumiblemente, se redeposita en el polímero al consumirse el yodobenceno.^[299] Sorprendentemente con respecto al resto de citas de PdNPs anteriores, los sustituyentes dadores de densidad electrónica sobre el yoduro de arilo (al menos por efecto resonante) incrementan la velocidad de la reacción. Parece, por tanto, que el mecanismo es diferente utilizando este tipo de soporte.

Tabla 1.35. Mizoroki-Heck catalizada por PdNPs/PDVB-IL.

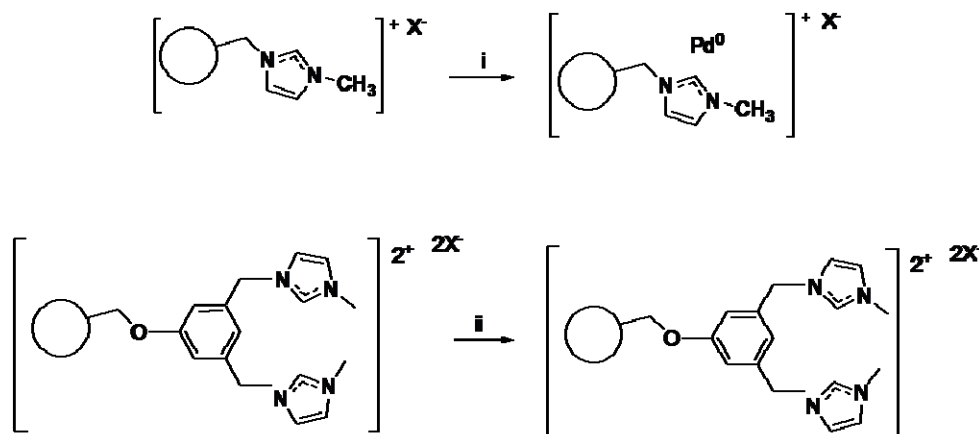


R	t (h)	Rdto (%); # uso	TOF(h ⁻¹)
H	4	95 #1	1188
H	4	95 #2	1188
H	4	94 #3	1175
4-F	3	93	1550
4-Cl	2	94	2350
4-OH	1	98	4900
4-OMe	3	96	1600
4-Me	6	93	775

Mención especial merecen los catalizadores soportados a partir de 'líquidos iónicos' soportados sobre resinas Merrifield (SILLPS) y funcionalizándolas con acetato de paladio a 50 °C en DMF/H₂O (1:1) y Na₂CO₃, o bien por reducción de acetato de paladio con NaBH₄ en EtOH publicados por S. Luis, M.I. Burguete y col.^[300] En el primer caso se supone que se obtienen complejos de carbeno-Pd(II) cuya estructura concreta se desconoce, mientras que en el segundo caso se supone que el polímero contiene Pd(0) soportado.^[300b] Ambos sistemas catalizan bien las reacciones de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura, siendo mejor para su reuso los sólidos funcionalizados con Pd(0). Estos catalizadores de Pd(0) pueden integrarse en sistemas de flujo continuo en EtOH a 200 °C, cerca del punto crítico, arrojando TOFs de hasta 61 h⁻¹ para el acoplamiento PhI y acrilato de metilo.^[300b] Utilizando N-metilimidazol como reactivo para modificar las Merrifield, analizan el efecto del contraión que acompaña al metilimidazolio como soportes de Pd(II), siendo SbF₆⁻ y BF₄⁻ más activos que CF₃SO₃⁻ y Cl⁻; sin embargo el contraión SbF₆⁻ aguanta muchos menos reusos que el Cl⁻ (Esquema 1.47).^[300a] Mejor todavía son los 1,3-fenildiimidazolios soportados en las Merrifield que duran 5 reusos a 130 °C sin pérdida de actividad para la misma Mizoroki-Heck. Con un método más exclusivo de formación de complejos de Pd(II), tratamiento de la sal de imidazolio con KO^tBu y Pd₃(OAc)₆, las resinas de 1,3-fenildiimidazolio al 0,2 mol % de Pd alcanzan en batch TOFs de 1421 h⁻¹ a 90 °C para la condensación de acrilato con PhI y 14 h⁻¹ a 130 °C con 4-bromoacetofenona.^[14]

Cambiando la base de NEt_3 o NaOAc a una resina funcionalizada con 2,3-dimetilimidazolio y manteniendo como portador de paladio otra resina con $\text{Pd}(0)$ pudieron trabajar en batch hasta 8 ciclos regenerando el catalizador con NaOAc y trabajando al 0,1 mol % de Pd en DMF a $130\text{ }^\circ\text{C}$ intercambiando acoplamiento C-C de PhI con acrilato de metilo ($\text{TOF } 371\text{ h}^{-1}$), con fenilacetileno ($\text{TOF } 41\text{ h}^{-1}$) y con ácido fenilborónico ($\text{TOF } 25\text{ h}^{-1}$).^[300c]

Esquema 1.47. Síntesis de complejos de paladio en MeOH/DMF y en EtOH a temperatura ambiente



i) a) Pd_2Ac_8 , HCl , THF/MeOH , b) NaBH_4 ii) Pd_2Ac_8 , base fuerte

Igualmente, se han sintetizado nanopartículas de paladio por reducción de $(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4$ con metanol/ H_2O estabilizadas por polímeros acrilamida e imidazol que presentan una mezcla de complejos $(\text{imidazol-1-il})_n\text{-Pd(II)}$ e $(\text{imidazol-1-il})_n\text{-nanopartículas de Pd(0)}$ fijos a la cadena polimérica, que son tremendamente activos en la Suzuki-Miyaura con haluros de arilo inactivados en agua a $100\text{ }^\circ\text{C}$ en presencia de TBAF (TOF 's: 4-yodotolueno 119.000 h^{-1} , 4-bromoanisol 12500 h^{-1} , 4-cloroanisol 49 h^{-1}), pudiendo ser reusados al menos 5 veces con la máxima conversión.^[301] Realmente resultan muy sorprendentes estos elevadísimos TOF s, si los comparamos con otros sistemas poliméricos de similar interacción con el paladio como los monómeros y copolímeros piridínicos, o incluso los aminoalquilimidazólicos. Suponiendo que no ha habido error en la determinación del contenido de Pd , tal vez la explicación obedezca a que estos autores han bajado la concentración de las PdNPs como para estar al nivel del 'efecto homeopático' que hemos comentado anteriormente.

PdNPs soportadas en Sílices estructuradas.

Aunque en la literatura se encuentren recogidos un gran número de métodos para la inmovilización de catalizadores de paladio en soportes inorgánicos, de todos ellos, la sílice es uno de los soportes más ampliamente empleados debido a sus propiedades ventajosas para su uso en

catálisis, lo que nos animó como veremos a lo largo del trabajo, a emplearla como soporte de nuestros catalizadores: excelente estabilidad tanto térmica como química, alta resistencia mecánica (mayor a la que presentan los soportes orgánicos), amplia disponibilidad y el hecho de que los grupos orgánicos se pueden anclar fuertemente a la superficie para proporcionar centros catalíticos. Además, se puede sintetizar fácilmente empleando la metodología sol-gel. Tanto para la inmovilización de complejos de Pd-NHC como de nanopartículas de Pd, las sílices han sido el soporte más utilizado, empleando diferentes estrategias de inmovilización, que permiten incluso inmovilizar tanto complejos como nanopartículas, como veremos más adelante en el capítulo 3, dedicado a la inmovilización de los catalizadores desarrollados en este trabajo.

Los soportes basados en sílices estructuradas, presentan una elevada área superficial, que puede ser químicamente modificada con el fin de anclar especies activas. Pueden ser fácilmente sintetizadas mediante la metodología Sol-Gel, y la geometría de sus cavidades y poros puede ser controlada mediante el empleo de moléculas orgánicas en su síntesis^[2a, 302] conocidas como agentes directores o “templates”. En función de las características de sus poros, podemos clasificar estos materiales en tres grupos: materiales a) **microporosos**, b) **mesoporosos** y c) **macroporosos**.

Los *materiales microporosos*, se encuentran representados fundamentalmente por las **zeolitas**, aluminosilicatos cristalinos cuya fórmula general es $M_{x/n}^{n+}[(AlO_2)_x(SiO_2)_y]^{x-} \cdot zH_2O$, y su estructura primaria se encuentra formada por tetraedros de SiO_4^{4-} y AlO_4^{5-} donde los átomos de Si y Al se encuentran situados en el centro y los átomos de oxígeno en los vértices del tetraedro. Estos tetraedros se encuentran organizados en subestructuras que se combinan para formar diferentes estructuras cristalinas, según del tipo de zeolita que se trate, que proporcionan una red tridimensional de poros, canales y espacios abiertos denominados microporos, cuyo tamaño de apertura viene determinado por el número de átomos de oxígeno que contiene. Por lo general, la apertura de poro de las zeolitas más grandes no supera los 10 Å, lo que podría suponer una desventaja cuando se desean emplear compuestos orgánicos de mayor diámetro. Por otro lado, la geometría del entrecruzamiento de los canales influye en la estructura de la red (mono-, bi- o tri-dimensional). Este tipo de soporte, de carácter marcadamente ácido y con capacidad para hidratarse y deshidratarse reversiblemente, ha permitido el diseño de catalizadores con excelentes propiedades catalíticas aplicados a nivel industrial.

Dentro de las sílices estructuradas, las *sílices mesoporosas*, se encuentran representadas fundamentalmente por el material mesoporoso **MCM-41** (Mobil Composition of Matter 41) y los sólidos de tipo **SBA**. La sílice **MCM-41**, con un sistema de poros uniforme, en forma de varilla, que

presentan una estructura de prisma con base hexagonal fue obtenida en el año 1991, y fue el primer material poroso que presentó un empaquetamiento hexagonal de canales de tamaño de poro uniforme con un diámetro interno entre 20-100 Å y con áreas superficiales entre 500-1100 m².g⁻¹. Puede ser sintetizada fácilmente mediante policondensación hidrolítica de precursores de silicato, como por ejemplo el TEOS (tetraetil ortosilicato), en condiciones básicas, dirigida por un surfactante, típicamente una sal de amonio cuaternaria, que actúa como agente estructural, dirigiendo las interacciones electrostáticas entre los “composites” orgánicos e inorgánicos, que se agrupan formando una estructura determinada,^[205] y que permite ajustar el tamaño de poro en función de la longitud de la cadena alquílica del catión. Como consecuencia de la distribución homogénea de los poros este material es atractivo para aplicaciones en cromatografía, química supramolecular y catálisis. Como se ha comentado anteriormente, la superficie de las sílices mesoporosas puede ser modificada químicamente a través de los grupos silanoles, funcionalizando la superficie, por ejemplo, con ligandos estabilizantes de nanopartículas. Aunque no tan utilizada, en las reacciones de acoplamiento también se ha empleado la sílice **MCM-48**, que merece ser mencionada debido a su gran estabilidad térmica, superior a la de la sílice MCM-41, su gran superficie específica comprendida entre 1000 y 2500m²g⁻¹ y su sistema de poros, que favorece una gran difusión de reactivos y productos, y que permite la encapsulación de nanopartículas ajustando el tamaño de poro. Los sólidos de tipo **SBA**, o material de tipo *Santa Barbara Amorphous*, son sílices de poro entre 5-30 nm cuya estabilidad térmica es superior a la de la sílice MCM-41. Pueden ser obtenidos en condiciones ácidas, mediante el empleo de compuestos alquílicos no iónicos como óxido de polietileno, y bloques de polímeros anfifílicos como agentes estructurales y codisolventes orgánicos. Un ejemplo de este tipo de sólidos es SBA-16,^[303] que se puede sintetizar a partir del copolímero de óxido de polietileno y de propileno F-127 en MW con una forma regular de rombo dodecaedro.

Los *materiales macroporosos* abarcan principalmente las **sílices amorfas**, obtenidas por lo general por policondensación hidrolítica de precursores silíceos moleculares, que da lugar a la síntesis de óxido de silicio, con diferentes características de área superficial, y número de grupos silanoles en función de las condiciones de síntesis empleadas. Existen sílices amorfas de gran área superficial (200m²/g). Al igual que en la sílice amorfa, la superficie puede ser químicamente modificada para introducir nuevos grupos funcionales.

Se han desarrollado multitud de aproximaciones a la hora de *funcionalizar soportes basados en sílice*, dando como resultado catalizadores de paladio activos y con buena recuperabilidad en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C. Aunque en el capítulo 3 expondremos con más detalle

ejemplos de este tipo de catalizadores, a continuación presentaremos algunos ejemplos destacados.

Usando sílices mesoporosas SBA-15 se inmovilizaron nanopartículas de paladio en el interior de los poros hexagonales mediante hidrogenación de PdCl_2 para obtener una dispersión homogénea de nanopartículas de paladio con diámetros de partícula de entre 7,6 y 9,5 nm, que son activos en las reacciones de Mizoroki-Heck (Tabla 1.36) y Suzuki-Miyaura. Los dadores de electrones sobre el haluro de arilo disminuyen la velocidad de la reacción en ambos casos. El TOF de 2500 h^{-1} para el acoplamiento en NMP a 140 °C de acrilato de metilo con PhI, desciende a 833 h^{-1} con 4-metilPhI y a 119 h^{-1} con 4-bromoacetofenona. El catalizador puede reutilizarse durante 5 ciclos sin pérdida notable de actividad, aunque los autores no indican la cantidad de Pd utilizada.^[289b]

Tabla 1.36. Mizoroki-Heck catalizada por PdNPs/SBA-15



R	X	R'	Pd mol %	Rdto. (%)
H	I	CO ₂ Me	0,04	99
H	I	Ph	0,04	99
CH ₃	I	CO ₂ Me	0,04	99
CH ₃	I	Ph	0,04	95
CH ₃ CO	Br	CO ₂ Me	0,2	95
CH ₃ CO	Br	Ph	0,2	90

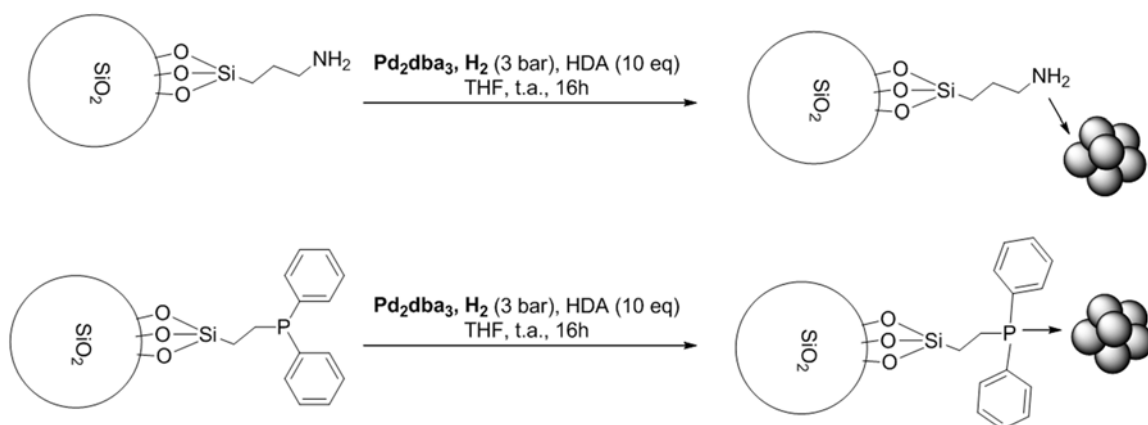
Similarmente, la funcionalización de la superficie de la sílice mesoporosa SBA-15 con NPs de Pd, mediante impregnación a partir de una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en THF seguida de una reducción *in situ*, proporciona NPs de paladio activas en el acoplamiento de yoduros y bromuros de arilo con estireno y acrilato de metilo a cargas de 0,02 mol % de Pd, mostrando una excelente reciclabilidad durante al menos 5 reacciones, aunque observándose un ligero lixiviado de paladio (0,1-0,4 ppm).^[304] Alcanzan un TOF de 6000 h^{-1} en el acoplamiento de acrilato de metilo con 4-bromoacetofenona a 120 °C que desciende a 52 h^{-1} con PhBr (los autores no indican ni el disolvente ni la base), pero son más de 5 veces más activas que las PdNPs/TSM1.

Una aproximación que resulta innovadora, es el catalizador formado por nanosferas de sílice con nanopartículas de Pd encapsuladas en sílice porosa.^[305] PdNPs/PVP de 20 nm obtenidas de forma convencional se trataron con nanosferas de sílice de 250 nm funcionalizadas con propilaminas, y la sílice resultante funcionalizada con PdNPs se recubrió con otra capa de TEOS. Las nanosferas permiten mayor concentración de NPs por unidad de masa, y la estructura porosa de sílice que

recubre a las nanopartículas de paladio una mayor facilidad para que los reactivos alcancen el catalizador y al mismo tiempo protege a las nanopartículas de la agregación pudiendo además separarse por centrifugación. El sistema es activo en la hidrogenación de arilalquenos y nitroaromáticos para dar arilalcanos y anilinas, así como en la reacción de Mizoroki-Heck (PhI con estireno en DMSO y NEt_3 a $120\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{TOF } 25\text{ h}^{-1}$).^[305]

Otra posibilidad es crear *organosilicatos periódicos mesoporosos*.^[306] Estos materiales híbridos, consisten en estructuras mesoporosas similares a las sílices MCM-41 anteriormente descritas, con moléculas orgánicas que forman parte de la pared del mesoporo, inmovilizadas en el soporte a partir de grupos alcóxilano terminales. Presentan una elevada área superficial, de hasta $1000\text{ m}^2/\text{g}$, con una anchura del canal del mesoporo de entre 10 y 50 nm, sin ser necesario el anclaje post-síntesis del catalizador, o de ligandos que lo inmovilicen, lo que lo hacen muy ventajoso para su empleo como soporte. El precursor orgánico con los grupos alcóxilano terminales, se emplea como fuente de silicio en el gel de síntesis en combinación o no con un precursor exclusivamente síliceo como el TEOS. Aunque se han descrito numerosas publicaciones en las que diversas moléculas orgánicas han sido incluidas,^[307] su empleo en catálisis no está muy extendido. Un ejemplo de ello corresponde a la inmovilización de nanopartículas de paladio mediante descomposición de Pd_2dba_3 y Ptdba_2 en atmósfera de hidrógeno (3 bar) y en presencia de 10 equivalentes de HDA y de nanopartículas de sílice (Esquema 1.48). Trabajo de investigación paralelo al que se describe en esta memoria, en el seno del Grupo de Investigación, y en el que he tomado parte.^[308]

Esquema 1.48. Inmovilización de PdNPs sobre SiNPs modificadas con grupos amino y fosfano.



Las nanopartículas de paladio inmovilizadas (Esquema1.48), presentaron una estructura cristalina *fcc* y tamaños de partícula de 3,6 nm en el caso de las sílices funcionalizadas con grupos amino, y de 5,1 nm en el caso de las inmovilizadas en nanopartículas funcionalizadas con grupos fosfano. Estas últimas presentaron TOFs para el acoplamiento de PhI con acrilato de butilo de 490 h^{-1} (con

NEt₃, DMF, 100 °C), con estireno de 205 h⁻¹ (con NEt₃, DMF, 100 °C) y con ácido fenilborónico de 276 h⁻¹ (con K₂CO₃, DMF/H₂O, 100 °C), con cargas de catalizador en todos los casos de 0,1 mol %. Los catalizadores pudieron ser recuperados hasta en ocho ciclos consecutivos (PhI con Acrilato, >95 % rendimiento en 3 h), aunque con variaciones notables en la morfología de las nanopartículas.^[308]

Otro ejemplo de SILLPS aparecido recientemente, consiste en la inmovilización de nanopartículas de paladio obtenidas tanto mediante reducción de H₂PdCl₄ en etanol en presencia de PVP, como por hidrogenación de Pd₂dba₃ en presencia de HDA y estabilizadas en [BMIM][PF₆] e inmovilizadas en arcillas laminares de tipo laponita. La laponita es un magnesiosilicato sintético que presenta una estructura de tipo sándwich formada por capas compuestas de láminas de óxido de magnesio octaédrico, entre dos láminas de óxido de silicio tetraédrico. Aunque no ha sido muy estudiada como soporte de catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, ni como soporte de nanopartículas metálicas, es conveniente citarla por la alta reciclabilidad que se ha alcanzado con este sistema que no usa disolvente, pues dichos sólidos han podido utilizarse en el acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de butilo en ausencia de disolvente, durante 14 ciclos consecutivos con cargas de paladio de 1 mol % Pd y una nanocapa de IL sobre la laponita, sin pérdida aparente de actividad catalítica (TOF 5 h⁻¹ a 100 °C sin disolvente).^[20b] Sin embargo a 0,1 mol % Pd pierden notablemente la actividad después del primer ciclo.^[20b] La condensación de acrilato de butilo con bromuros de arilo requiere mayores cargas (2 mol % Pd) y temperaturas (120 °C) y es escasamente reciclable. Mecánicamente hablando, los sustituyentes dadores de densidad electrónica sobre PhBr aceleran la reacción [TOF 4 h⁻¹(H) y 5 h⁻¹(4-MeO) a 120 °C sin disolvente]. Esta metodología no sirve para el acoplamiento de cloruros de arilo. Los mismos sólidos acortan enormemente el tiempo de reacción usando MW como fuente de energía (acrilato con PhI, 10 min a 80 °C sin disolvente, TOF 580 h⁻¹), pero se reciclan peor (9 usos) incluso a temperaturas bajas que es el mejor de los casos, mientras que la presencia de sales de amonio es necesaria para transmitir la energía de MW.^[20a] Como dato a destacar, las PdNPs soportadas en las laponitas sin la contribución de los IL presentan un elevado grado de reciclabilidad (> 50 reusos) y pueden reactivarse por calcinación (acrilato con PhI TOF 25 h⁻¹a 100 °C sin disolvente).^[309]

PdNPs soportadas en nanotubos de carbono.

Entre los nuevos materiales desarrollados para su empleo como soporte en catálisis, merecen especial mención los nanotubos y los materiales híbridos organosilíceos periódicos nanoporosos (PMOs). La amplia utilización desde hace muchos años del carbón activo como soporte para catalizadores metálicos, destacando el catalizador de paladio soportado en carbón activo^[310] promovió el empleo de diferentes metales soportados sobre nanotubos de carbono con fines

catalíticos. El carbón activo es un material mal definido estructuralmente, pues se compone de diferentes hidrocarburos aromáticos condensados de diferentes tamaños y composiciones conectados a partir de puentes metileno, oxígeno, nitrógeno o sulfuro, presentando una gran variedad de heteroátomos y grupos funcionales en su composición. Los nanotubos de carbono, son químicamente y estructuralmente homogéneos. Éstos se sintetizan a temperaturas comprendidas entre 800 y 1000 °C, empleando catalizadores metálicos. Se obtienen láminas de grafito plegadas sobre sí mismas, que pueden separarse del catalizador mediante un tratamiento ácido. La insolubilidad que presentan, su estructura definida, así como su elevada capacidad de adsorción, hacen que sea un soporte idóneo para inmovilizar nanopartículas de Pd para su empleo en las reacciones de acoplamiento.^[311] Estructuralmente pueden diferenciarse dos grupos:

-*Nanotubos de carbono de pared única*: consistentes en cilindros de 1,3 nm de diámetro y 100 nm de longitud. Su estructura química periódica es similar a la del grafito.

-*Nanotubos de pared múltiple*: formados por varios cilindros concéntricos.

Un ejemplo de nanopartículas de Pd inmovilizadas en nanotubos de carbono, son las NPs de Pd que sintetizadas en presencia de 4-(3-fenilpropil)piridina y líquidos iónicos, fueron soportadas en nanotubos de carbono de pared múltiple modificados con sales de imidazolio (otra variante de SILP).^[312] Catalizan el acoplamiento PhI con metilvinilcetona en NMP y Na₂CO₃ a 90 °C con un TOF de 77 h⁻¹. El sistema catalítico solo es ligeramente mejor que las PdNPs/SiO₂ (TOFs de 54 h⁻¹).^[312] El catalizador pudo ser recuperado durante 4 reacciones y los autores no describen pérdidas significativas en la actividad.

A destacar la alta actividad mostrada en las reacciones de acoplamiento C-C de las nanopartículas de paladio soportadas en grafeno (G) o en óxido de grafito (GO) sobre el acoplamiento de PhBr con ácido fenil borónico en EtOH/H₂O 1:1 y K₂CO₃ a temperatura ambiente (TOF Pd/GO 2381 h⁻¹ o Pd/G 3571 h⁻¹).^[313] Las PdNPs se depositaron por reducción de Pd(NO₃)₂ con hidracina asistida por microondas, para obtener un sólido con NPs bien dispersas de entre 7 y 9 nm. Cuando la reacción de acoplamiento se produjo en MW a 80 °C al 0,007 ml % Pd, se obtuvo un 63 % de bifenilo en 5 min (TOF 108000 h⁻¹) y 95 % en 10 min (TOF 81000 h⁻¹). Estos sólidos son capaces de catalizar el acoplamiento de bromobenceno con ácido fenilborónico con una carga de 0,3 mol % durante al menos 8 ciclos consecutivos (MW a 80 °C en 5 min), sin pérdida aparente de actividad catalítica. En el mismo medio también catalizan la Mizoroki-Heck de estirenos con todo tipo de bromuros de arilo bajo MW en 10 min, aunque a mucha mayor temperatura 180 °C y presión (TOFs 1700-1900 h⁻¹). El óxido de grafito como soporte es ligeramente peor que el grafeno en cuanto a actividad catalítica y reciclabilidad, pero ambos son mucho más activos que el Pd/C.^[313]

2. Objetivos

De acuerdo con los antecedentes citados anteriormente, el objetivo último que se persigue en el trabajo descrito en esta Memoria es la obtención de catalizadores de paladio para las reacciones de acoplamiento C-C de Mizoroki-Heck y de Suzuki-Miyaura y aproximar su mecanismo de acción a través de:

1. Síntesis sostenible de complejos NHC-Pd:
 - i) Realizar un estudio teórico que explique el mecanismo para la formación de complejos piridina-NHC-Pd a partir de sales de piridinimidazolio y acetato de paladio en diferentes condiciones de reacción. Estudiar las condiciones de reacción que aumenten la sostenibilidad del proceso, esto es, temperaturas suaves de reacción, el relevo de disolventes nocivos para el medio ambiente por otros no tan perjudiciales, o la mejora de la economía atómica del proceso entre otros.
 - ii) Validar experimentalmente las conclusiones obtenidas del estudio teórico. Para ello será precisa la obtención de una librería de sales de 1-(2-piridil)imidazolio-3-sustituídas.
 - iii) Estudiar experimentalmente el mecanismo de formación de complejos NHC-Pd así como de todos los posibles subproductos.
 - iv) Caracterizar los catalizadores obtenidos y los posibles subproductos.

- 2) Inmovilización de catalizadores de paladio:
 - i) Inmovilizar sales de 1-(2-piridil)imidazolio mediante estrategias en uno o dos pasos. Para la última, será necesaria la síntesis de sales de imidazolio sustituidas en la posición 3 con alcoxisilanos. Obtener dichas sales con diferentes contraniones.
 - ii) Funcionalizar con dichas sales tanto sílices comerciales como nanopartículas de sílice obtenidas mediante la metodología sol-gel.
 - iii) Transformar las sales inmovilizadas en catalizadores de paladio.
 - iv) Caracterizar los sólidos obtenidos mediante técnicas complementarias como TEM, XPS, CHN, IR, análisis elementales de paladio y MAS-RMN.

- 3) Actividad catalítica
 - i) Evaluar la actividad catalítica tanto de los complejos NHC-Pd, como de los catalizadores soportados en las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono de Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura con diferentes halogenuros de arilo.
 - ii) Evaluar la recuperación y reuso de los catalizadores inmovilizados sobre la reacción de acoplamiento C-C entre yodobenceno y acrilato de butilo.

- iii) Explorar la comprensión del mecanismo de acción de los catalizadores sintetizados en la reacción de Mizoroki-Heck mediante cálculos mecano-cuánticos híbridos, contrastando los resultados teóricos con los resultados experimentales.

4) Sostenibilidad:

- i) Ensayar métodos de activación no convencional de las reacciones de acoplamiento C-C como la calefacción por microondas.
- ii) Estudiar la sustitución de disolventes como la N,N-dimetilformamida por otros más benignos medioambientalmente como el agua, para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento C-C.

3. Materiales y Métodos

Seguimiento de reacciones y caracterización experimental

Los reactivos y disolventes comerciales se han adquirido en Sigma-Aldrich y Acros con calidad ACS Reagent y/o HPLC grade. Todos los disolventes se han secado según los protocolos habituales.^[139] Salvo indicación contraria las reacciones se han realizado en atmósfera inerte de nitrógeno empleando técnicas de Schlenk. En el caso de los experimentos de RMN descritos en la publicación **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**^[308] todas las manipulaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón empleando botellas Fischer–Porter y empleando técnicas de vacío o caja de guantes. El tetraetoxisilano (TEOS) fue adquirido a Alfa Aesar, la hexadecilamina (HDA; Z99 %) y la butilamina (BA; Z99.5 %) a Fluka, el aminopropiltriethoxisilano (APTES; 98 %) y propiltriethoxisilano (PTES; 97 %) de Aldrich, el 2-(difenilfosfino)etiltriethoxisilano (PhPETES) de Gelest. El THF se adquirió de SDS (99.9 %), y se secó y destiló sobre sodio/benzofenona. El Pd₂(dba)₃ y el Pt(dba)₂ se adquirieron de NanoMeps. Todos los reactivos y disolventes fueron desgasificados antes de su uso.

Los espectros de IR se han registrado en un FT-IR Nicolet-Avatar 360. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Mettler FP80-FP82HT sobre microscopio y no se han corregido. Los experimentos de RMN se realizaron a 300 K en un espectrómetro Bruker Avance III 400, a 400 MHz y 101 MHz para ¹H y ¹³C respectivamente, utilizando una señal residual de CHCl₃, CH₂Cl₂ o de DMSO como referencia.^[140] Los experimentos HRMAS RMN se realizaron empleando una sonda 4 mm HRMAS, con una frecuencia de giro de la muestra de 4000 Hz a temperatura ambiente.

Disolvente	¹ H-RMN ^[140] (δ ppm)	¹³ C-RMN ^[140] (δ ppm) ¹
CDCl ₃	7,26	77,16
CD ₂ Cl ₂	5,32	53,84
CD ₃ OD	3,31	49,00
(CD ₃) ₂ SO	2,50	39,52

Los experimentos de CPMAS-¹³C-RMN se realizaron en la Universidad de Zaragoza en un espectrómetro Bruker Avance III WB400, empleando una sonda 4 mm MAS BB/1H y un rotor de zirconia en ángulo mágico en N₂ a 10 kHz. Los espectros de polarización cruzada ¹H-¹³C CP se registraron empleando un pulso ¹H π/2 con una duración de 3 μs, un tiempo de contacto de 3 ms y una secuencia spinal64 de desacoplamiento de protón con una duración de 5,3 μs, con una relajación de 7s). Los experimentos se midieron a 300 K y se referenciaron añadiendo una pequeña cantidad de CDCl₃, los desplazamientos químicos se indican en ppm. En el caso de los experimentos de CPMAS-¹³C-RMN descritos en la publicación **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**,^[308] los experimentos de MAS-RMN se realizaron en un Bruker

Avance 400WB con una sonda de 4 mm, y una frecuencia de rotación de la muestra de 12 kHz. Los desplazamientos químicos de ^1H , ^{29}Si y ^{13}C , se referenciaron al tetrametilsilano (TMS) a 0 ppm. Los desplazamientos químicos del ^{31}P , se referenciaron a una muestra externa de H_3PO_4 . Los microanálisis se realizaron en el “Service de microanalyses du Laboratoire de Chimie de Coordination” (C, H, N) o por la compañía Antellis (Pd, Pt).

Los espectros de masas se han registrado con un espectrómetro de trampa iónica Agilent Serie 1100 Waters micromass ZQ 4000 equipado con una sonda de ionización por electrospray (ESI). El instrumento fue ajustado a un voltaje capilar de 3,8 kV y un voltaje cónico de 40 V. La muestra, de una concentración de 0,1 mg/mL, se bombeó a una velocidad de 5 mL/min.

Las medidas de Espectrometría de Masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro de masas MicrOTOF-Q equipado con una fuente de Electrospray (MicrOTOF-Q, Bruker Daltonics, Bremen, Germany) de la Universidad de Zaragoza. Se operó con un flujo de inyección de 0.2 ml/min de Metanol y se inyectaron 5 μl de muestra. Condiciones de nebulización:

Presión del gas de nebulización (N_2) = 1,6 bar

Caudal de Gas de secado (N_2) = 8L/min y temperatura 190 °C

El espectro fue adquirido en un rango de masas m/z de 50 a 1200 en modo positivo y negativo. En modo positivo (ESI+) el Voltaje del capilar y del endplate offset fueron de -4800V y de -500V respectivamente. En modo negativo (ESI-) el Voltaje del capilar y del endplate offset fueron de 4800V y de -500V respectivamente.

La espectrometría de Masas MALDI-TOF se realizó en un espectrómetro de masas Bruker MicroFLEX MALDI-TOF de la Universidad de Zaragoza. En la ionización MALDI se ha utilizado un láser de nitrógeno y como matriz ditranol. El modo de medida ha sido en reflector positivo en el rango de masas de 300-3500 con los siguientes voltajes de fuente y detector (IS1 19 Kv, IS2 15,90 Kv, lens 9,65 Kv y reflector 20 Kv). El modo de medida lineal en el rango de masas de 200-2000 con los siguientes voltajes de fuente y detector (IS1 20 Kv, IS2 18,55 Kv, lens 9,10 Kv).

Los análisis estructurales por difracción de rayos X se registraron sobre un monocristal a 100,0 (2) K en un difractómetro Bruker SMART APEX CCD con una radiación procedente de una fuente de molibdeno $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) empleando un monocromador de grafito, y variando ω cada 0,3°. Se corrigió la absorción en los datos aplicando un método multi-scan con el programa SADABS.¹ Las estructuras se resolvieron por el método Patterson y se refinó por mínimos cuadrados usando la matriz completa basada en F_2 , con diferentes versiones del paquete de programas Bruker

¹ (a) Blessing, R. H. Acta Crystallogr. 1995 A51 33-38. (b) SADABS: Area-detector absorption correction, Bruker-AXS, Madison, WI, 1996.

SHELXTL.² El factor de acuerdo $wR2$ y de ajuste final (S , GoF final), se basó en $F2$, y el factor $R1$ convencional se basó en F . Los análisis por difracción de Rayos X en polvo se han registrado en un espectrómetro Siemens D5000 empleando un voltaje de 40 kV, y una intensidad de 30 mA y una longitud de onda de 1,54056 Å (K-alfa de Cu).

Las muestras para análisis de TEM se prepararon por evaporación lenta de una gota de disolución coloidal depositada en una rejilla de cobre cubierta de carbono y se midieron en un microscopio JEOL 2000 de la Universidad de Zaragoza. En el caso de las muestras correspondientes a la publicación **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**^[308], éstas se prepararon empleando la misma metodología aunque en caja de guantes y los análisis TEM se realizaron en el “Service Commun de Microscopie Electronique de l’Université Paul Sabatier” (TEMSCAN) en un microscopio modelo JEOL JEM 200 CX trabajando a 200 kV con una resolución de 4.5 Å y en un microscopio modelo JEOL JEM 1011 trabajando a 100 kV con una resolución de 4.5 Å. En ambos casos, la distribución de tamaños se determinó midiendo aproximadamente 150 partículas con el software Image J.

Los análisis elementales de paladio fueron realizados mediante espectroscopia de absorción atómica en un Perkin Elmer del Departamento de Química Aplicada de la Universidad Pública de Navarra y mediante ICP en el Servicio de Ayuda a la Investigación de la Universidad Pública de Navarra. Los análisis elementales de C, H y N fueron hechos en el Servicio de Análisis de la Universidad de Zaragoza y en el Servicio de Ayuda a la Investigación de la Universidad Pública de Navarra. En el caso de las muestras correspondientes a la publicación **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**^[308] los microanálisis se realizaron en el “Service de microanalyses du Laboratoire de Chimie de Coordination” (C, H, N) o por la compañía Antellis (Pd, Pt).

El seguimiento de las reacciones se ha realizado mediante TLC de sílice (POLYGRAM SIL G/UV254 de la marca Macherey-Nagel y reveladas bajo luz UV de 254 o 365 nm, mediante ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker Avance III 400 utilizando la señal de 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón, o mediante cromatografía de gases empleando un equipo GC-FID Agilent 6890 con columna TecknoKR TRB-FFAP (25 m, 320 µm, Tecknocroma) como fase estacionaria y He como gas portador a una presión constante de 16 psi con un ratio de 15 para el Split del inyector y una temperatura de entrada de 230 °C. El detector FID operó a 250 °C con un flujo de hidrógeno de 40 mL/min., un flujo de aire de 450 mL/min. y con un flujo de He de 45 mL/min. El horno operó a una temperatura

² (a) SHELXTL Package v. 6,10, Bruker-AXS, Madison, WI, 2000. (b) Sheldrick, G. M. SHELXS-86 and SHELXL-97; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.

inicial de 40 °C durante 5 minutos seguido de una rampa de 15 °C/min hasta alcanzar 200 °C, temperatura que se mantuvo durante 4 minutos.

Los reactivos y los productos se calibraron utilizando patrones comercialmente disponibles. Se empleó como patrón interno 1,3,5-trimetoxibenceno. Los tiempos de retención fueron los siguientes:

Compuesto	Tiempo de retención (min.)
N,N-dimetilformamida	8,12
1,3,5-trimetoxibenceno	15,27
Yodobenceno	10,13
4-yodoanisol	14,09
Bromobenceno	8,46
4-nitroyodobenceno	16,94
Estireno	6,83
Acrilato de butilo	5,06
Trans-cinamato de butilo ^a	16,58
1,1-difeniletano ^b	14,96
Trans-estilbeno ^b	18,25
Bifenilo ^b	14,14
3-(4'-Metoxifenil)-2-propenoato de butilo ^a	25,21
3-(4'-Nitro)-2-propenoato de butilo ^a	43,30

a) Los productos se purificaron a partir de una de las reacciones descritas en el Capítulo 5 y su ¹H RMN correspondió con la descrita en la literatura. b) producto comercial

Métodos DFT para los estudios teóricos

Las optimizaciones geométricas y el cálculo de frecuencias se han realizado en todos los casos a nivel de teoría mPW1PW91/CEPPdI-31. Es decir, el método mPW1PW91^[314] utilizando un grupo de bases híbrido para los átomos de paladio y yodo compuesto por CEP-121G como potencial efectivo para los electrones internos (ECP: los 28 electrones [Ar]3d¹⁰ del Pd y los 46 [Kr]4d¹⁰ del I) y un conjunto de bases doble- ζ para los electrones externos,^[315] empleando un conjunto de bases estándar 6-31G(d)^[316] para el resto de elementos químicos. CEP-121G presenta un ECP relativístico basado en funciones de onda atómicas Dirac-Fock para los electrones internos del Pd y del I (también se denomina potencial efectivo de electrones internos SBKJ). Las estructuras que corresponden a puntos estacionarios y estados de transición se han caracterizado por no poseer ninguna o solo una frecuencia imaginaria en la dirección de formación de enlace respectivamente.

Según se indica en el texto, se han realizado también cálculos puntuales de energía a diferentes niveles de teoría sobre las geometrías mPW1PW91/CEPPdI-31. Los métodos B3LYP^[317] y M06^[318], que como mPW1PW91, corresponden a métodos basados en la aproximación de gradiente generalizada (GGA) incluyendo parcialmente la energía exacta intercambio Hartree-Fock (HF). También se denominan métodos 'hyper GGA' y ocupan el cuarto peldaño de "la escalera de

Jacob".^[319] B3LYP (20 % intercambio HF) y mPW1PW91 (25 % intercambio HF) son métodos GGAs híbridos cuyo funcional de densidad depende de las densidades de espín y de su gradiente reducido, mientras que M06 (27 % intercambio HF) es un método *meta*-GGAs híbrido cuyo funcional de densidad depende además de las densidades de energía cinética de espín. Por la manera en que está parametrizado, M06 implícitamente considera la correlación electrónica a nivel medio, por lo que debiera ser suficiente para describir las fuerzas de dispersión en gran parte de los complejos. Sin embargo, B2-PLYP^[320] es un método doble híbrido más preciso que combina la energía de intercambio exacta HF con un cálculo de la correlación electrónica según la teoría de perturbaciones de orden 2 (PT2) dentro de un cálculo DFT. En este trabajo se ha empleado la dispersión empírica de Gimme,^[321] es decir como B2-PLYP-D^[322] que considera las interacciones no-covalentes escaladas a nivel $s_6=0,55$. Por tanto B2-PLYP-D incluye la correlación electrónica a larga distancia y ocupa el quinto peldaño de "la escalera de Jacob".^[323]

También se ha analizado en algunos casos el efecto del grupo de bases en la energía. Hemos añadido funciones de polarización y difusas hasta 6-31+G(d,p) y 6-311+G(2d,p).^[316] El átomo de paladio igualmente se ha tratado con otros grupos de bases como SDD incluyendo el ECP MDF28,^[324] o tratando todos sus electrones con el grupo de bases DGDZVP.^[325] En los cálculos de energía puntuales se ha empleado un criterio de convergencia de campo autoconsistente de 10^{-6} a.u., pero en la localización de algunos estados de transición se han tenido que emplear criterios de convergencia incluso menores que 10^{-10} a.u..

Las energías libres de activación de los ciclos catalíticos investigados se basan en las diferencias entre las energías libres de Gibbs estándar entre el estado de transición de la etapa limitante y el catalizador en estado estándar. La energía libre de activación de una determinada etapa en el ciclo catalítico es la diferencia entre la correspondiente estructura del estado de transición en estudio y mínimo local que la origina. Las energías libres de Gibbs estándar en fase gas "G" a 298,15 K y 1 atm se han calculado por suma de la energía potencial "E", que viene directamente de la parte "SCF" del cálculo mecano cuántico al nivel indicado, y las correcciones correspondientes a la energía de vibración en el punto cero y las térmicas de entalpía y entropía calculadas a nivel mPW1PW91/CEPPdI-31 en fase gas en condiciones ideales. Las correcciones a la entalpía y entropía están escaladas por 0,9781 y 0,9821, respectivamente, según las recomendaciones de factores de escalado de frecuencia publicados para mPW1PW91.^[326] Los cálculos de energía realizados a nivel 6-31G(d), y ocasionalmente 6-31+G(d,p), se han corregido con método de contrapeso^[327] (CP), para minimizar el error de superposición de bases (BSSE).

El efecto del disolvente en la energía libre se ha calculado con el modelo universal de solvatación (SMD),^[328] en el que la contribución electrostática se deduce del tratamiento del campo de reacción auto consistente que incluye la solución de la ecuación inhomogénea de Poisson para el término de acuerdo con el formalismo de la ecuación integral en el modelo que trata al disolvente como un continuo polarizable (IEF-PCM).^[329] La contribución de la energía de solvatación a la energía libre (ΔG_{solv}) representa la contribución a la energía potencial del aumento de la energía potencial del soluto debido a la distorsión nuclear y electrónica para conseguir el estado polarizado más favorable del soluto en la fase líquida (ΔE_{EN}), de la energía libre de polarizar el soluto (G_{P}) y del cambio de energía libre (ΔG_{CDS}) como consecuencia de la energía de cavitación del disolvente (C), los cambios en la energía de dispersión (D), y los cambios en la estructura local del disolvente (S), que muestra la ecuación 3.1. El término ΔG_{solv} se calcula restando la energía potencial en fase gas a la energía SMD (ecuación 3.2). De manera que la energía libre de Gibbs estándar de una especie química en disolución (ΔG°) sería la suma de la energía libre de Gibbs estándar en fase gas ($\Delta G^{\circ}_{\text{gas}}$) más la contribución de la energía de solvatación (ΔG_{solv}) y el cambio de concentración ($\Delta G^{\circ}_{\text{conc}}$) de la fase gas en estado estándar (1 atm) a disolución en estado estándar (1 M) que equivale a +1,89 kcal/mol (ecuación 3.3).

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta E_{\text{EN}} + G_{\text{P}} + \Delta G_{\text{CDS}} \quad \text{ecuación 3.1}$$

$$\Delta G_{\text{solv}} = G_{\text{SMD}} - E \quad \text{ecuación 3.2}$$

$$\Delta G^{\circ} = \Delta G^{\circ}_{\text{gas}} + \Delta G_{\text{solv}} + \Delta G^{\circ}_{\text{conc}} \quad \text{ecuación 3.3}$$

El método SMD está parametrizado para H, C, N, O, F, Si, P, S, Cl y Br, pero ha dado resultados coherentes en complejos organometálicos de Pd,^[330] Cu,^[331] o Rh.^[332] En nuestro caso además hemos comprobado que rinde mejores resultados que IEF-PCM con radios UA0, UFF o UAKS, o que otros métodos como CPCM.

Todos los cálculos de esta memoria se han realizado con el paquete de programas Gaussian.^[333] Los grupos de bases utilizados en los cálculos vienen por defecto en el programa Gaussian o se han tomado de ESM Basis Set Exchange^[334] (<https://bse.pnl.gov/bse/portal>).

4. Preparación de complejos piridinaNHC-Pd(II) y NPs de Paladio(0) a partir de sales de 1-(2-piridil)imidazolio.

Introducción

Como se ha mencionado en los antecedentes, desde que Arduengo^[1] describió en 1991 el primer carbeno N-heterocíclico (NHC) libre, el interés por los complejos con ligandos NHC ha aumentado exponencialmente. Particularmente, los complejos de tipo NHC-Pd han sido muy utilizados como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado C-C debido a su alta estabilidad y buenas propiedades catalíticas, hasta el punto que ya están siendo empleados como catalizadores en la industria de la química fina.^[3]

Los ligandos NHC quelantes resultan de particular interés, ya que proporcionan una estabilidad adicional a los complejos formados. Concretamente, los ligandos quelantes que combinan imidazolilideno con sustituyentes de menor energía de enlace con el metal, como por ejemplo un anillo de piridina o de pirimidina, son aún más interesantes porque además de la ya comentada mayor estabilidad del complejo, el comportamiento hemilábil del heteroátomo permite la disociación reversible del átomo dador del centro metálico, generando nuevas posiciones de coordinación para la complejación de las especies que intervienen en los diferentes ciclos catalíticos.

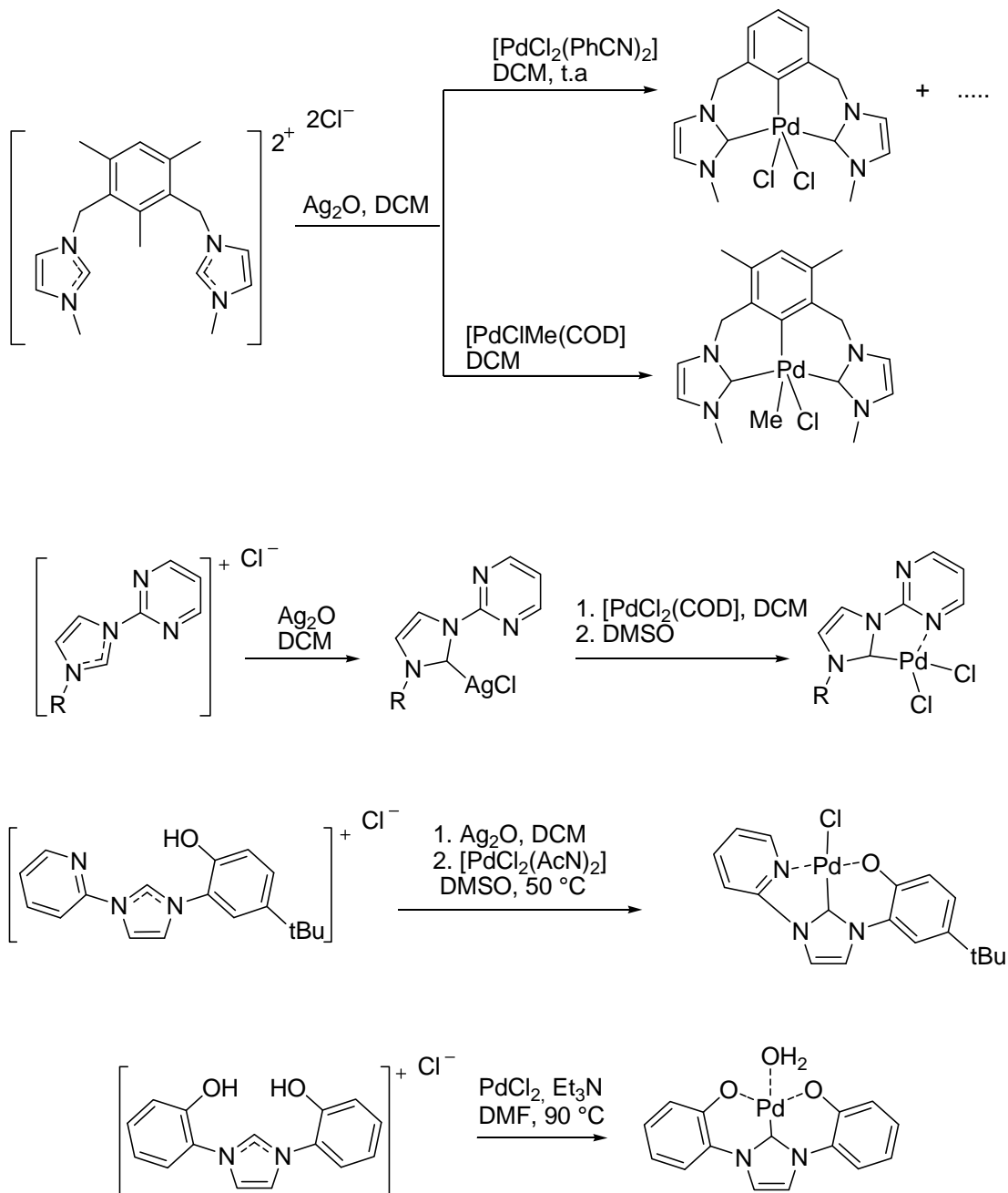
En los antecedentes se han descrito una gran variedad de metodologías sintéticas para la preparación de complejos NHC-M, pero en el caso de los complejos NHC-Pd, sin duda alguna, las más populares son la transmetalación desde un carbeno de plata a un complejo de paladio^[143, 199, 204, 335] y la reacción de sales de imidazol con una fuente de paladio en medio básico.^[112, 118a, 138a, 138c, 183, 190, 193, 336] En buena lógica, estas metodologías son aplicables a la síntesis de complejos NHC-Pd con ligandos quelantes^[138a, 138c, 139, 143, 183, 189-190, 193, 199, 203-204, 336a, 336c, 336d, 337].

Como ya se ha citado, la transmetalación consiste en la transferencia del ligando NHC de un complejo NHC-Ag(I) a un complejo de paladio. Esta metodología está muy extendida dado que los complejos NHC-Ag(I) se sintetizan en condiciones muy suaves, normalmente a partir de una sal de imidazolio y la cantidad estequiométrica de óxido de plata (I), típicamente en diclorometano a temperatura ambiente o a 40 °C. No menos importante, los complejos NHC-Ag son especies muy estables que pueden almacenarse y manipularse en condiciones habituales de un laboratorio.

La posterior transmetalación del carbeno de plata a un complejo de paladio o a sus sales inorgánicas, proporciona los correspondientes NHC-Pd en condiciones de reacción relativamente suaves como en el caso de complejos mesitil-(NHC)₂-Pd (Esquema 4.1).^[204, 337c] De manera análoga se ha descrito la síntesis de complejos ariloxi-pirimidina-(NHC)-Pd mediante transmetalación del correspondiente carbeno de plata a [PdCl₂(AcN)₂].^[338] Pero también se preparan directamente los

pincer-O,C,O-Pd desde la sal de bis-ariloxi-imidazolio y PdCl₂ por tratamiento con trietilamina a 90 °C en DMF (Esquema 4.1).^[338]

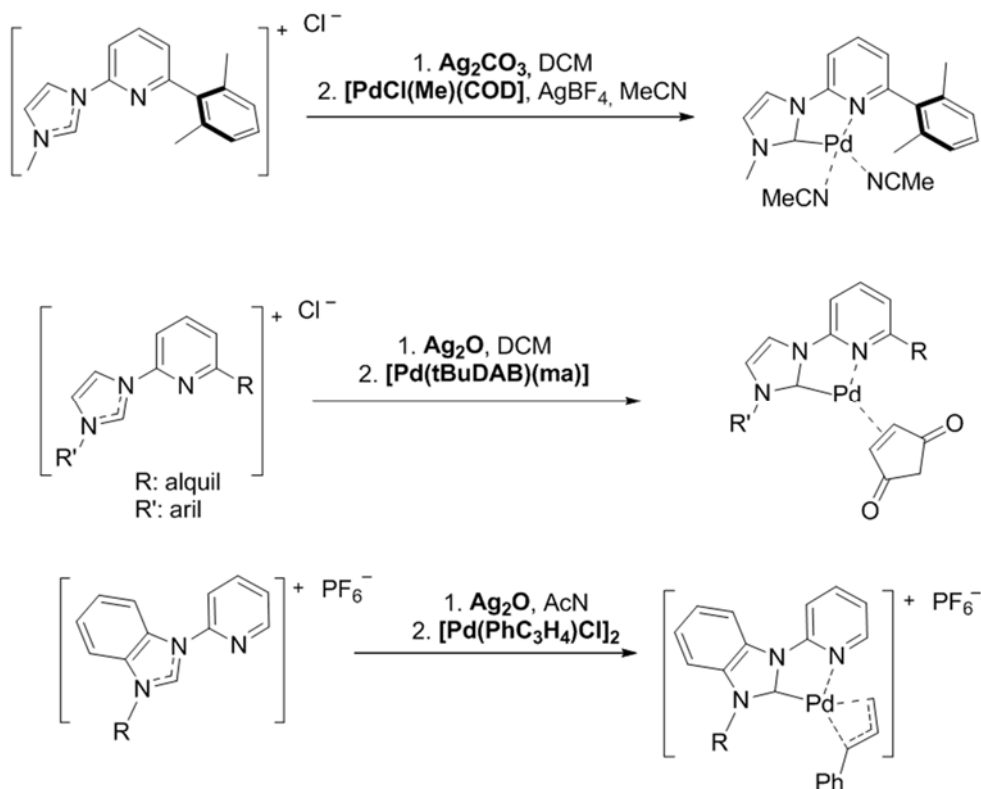
Esquema 4.1. Preparación típica de quelatos de Pd desde sales de imidazolio



En el caso de la preparación de complejos de piridina-NHC-Pd, se ha descrito desde sales de (2'-piridil)imidazolio 6'-sustituídas mediante transmetalación a temperatura ambiente a [PdCl(COD)], aunque con rendimientos discretos (18 %) por estar bastante impedida estéricamente la posición de coordinación del N.^[339] Con la posición 6 de la piridina libre los rendimientos mejoran

notablemente (ca. 90 %), como en la transmetalación del carbeno de plata de 3-mesitil-1-(2-piridil)imidazolio a $[\text{Pd}(\text{tBuDAB})(\text{TCNE})]$,^[340] o de los carbenos de plata de sales de 1-(2-piridil)bencimidazolio a $[\text{Pd}(\text{PhC}_3\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ ^[335a] (Esquema 4.2).

Esquema 4.2. Síntesis de complejos piridina-NHC-Pd

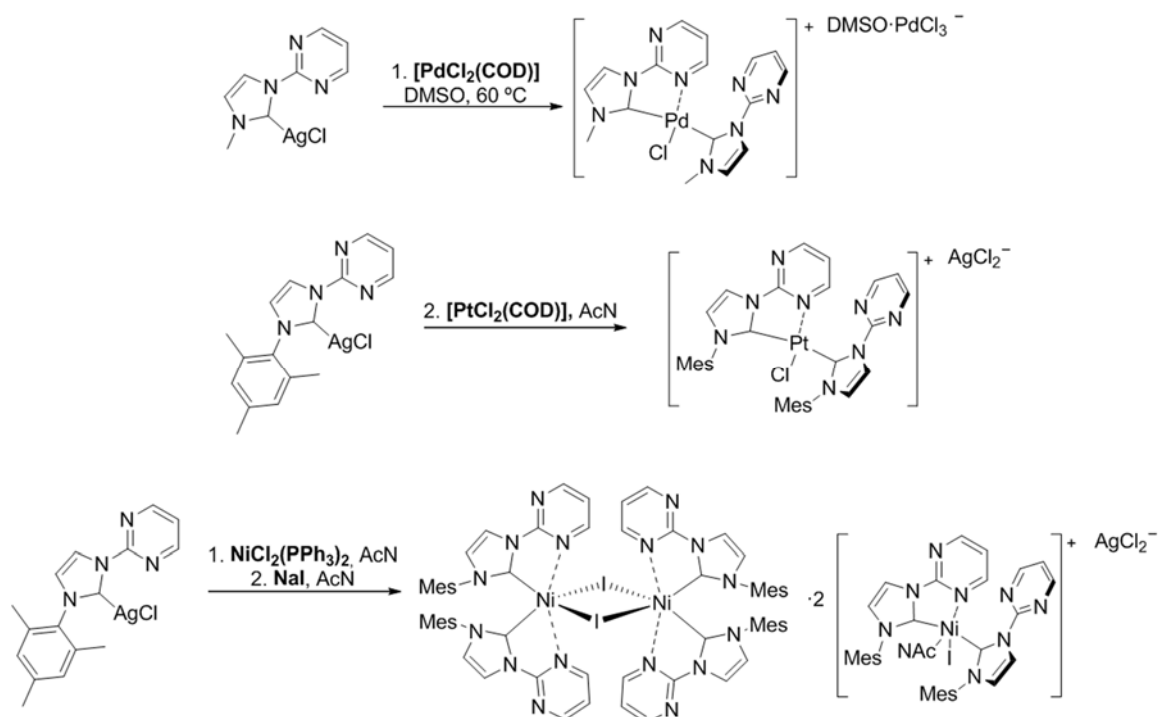


La transmetalación de complejos NHC-Ag a complejos de paladio proporciona habitualmente complejos con estequiometrías $[\text{PdL}(\text{NHC})]$ o $[\text{PdLL}'(\text{NHC})]$ que viene determinada por la geometría y hapticidad del ligando. No obstante, en algunas reacciones de transmetalación se ha observado la aparición de subproductos con estequiometría $[\text{PdX}(\kappa^1\text{-L})(\kappa^2\text{-L})]\text{X}$ (L= NHC-pirimidina) (Esquema 4.3).^[204] De manera análoga, se han obtenido complejos tetracoordinados de platino $[\text{PtCl}(\kappa^1\text{-L})(\kappa^2\text{-L})][\text{AgCl}_2]$,^[341] o penta o hexacoordinados de níquel $[\text{Ni}(\text{I})(\kappa^2\text{-L})_2(\text{AcN})][\text{Ag}_4\text{I}_8]$,^[342] así como pentacoordinados de paladio dipositivo $[\text{Pd}(\text{AcN})(\kappa^2\text{-L})_2]^{2+}$ con ligandos κ^2 -pirimidina-NHC.^[341]

La estrategia alternativa a la transmetalación es la reacción directa entre una sal de imidazolio y una fuente de paladio en medio básico. En una parte importante de los casos, el medio básico viene dado por el contranión del paladio catiónico (e.g. acetato), aunque en algunos casos se requiere la adición de una base, como carbonato de cesio o carbonato potásico,^[118a, 336a, 336b] pero la NEt_3 puede servir como hemos visto al final del Esquema 4.1. Habitualmente la reacción entre la sal de imidazolio y el precursor de paladio se realiza en THF o en dioxano^[112, 336a, 336b] a una

temperatura fija o empleando DMSO usando el método de calentamiento secuencial.^[138a, 138c, 183, 190, 193, 336b-d]

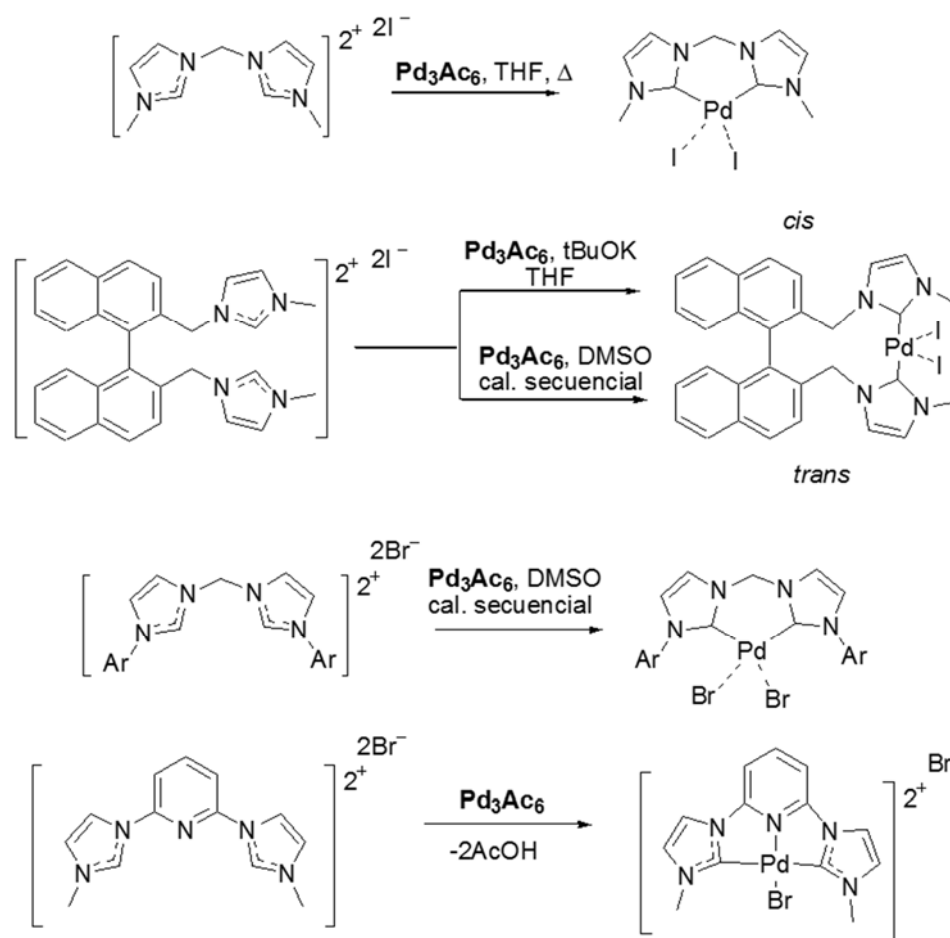
Esquema 4.3. Complejos $[PdX(\kappa^1-L)(\kappa^2-L)]X$



La preparación de $[(NHC)_2PdI_2]$ ^[112] es un ejemplo típico de síntesis por tratamiento de las sales de imidazolio a temperatura fija: 1,3-dimetilimidazolio con $Pd(OAc)_2$ en THF, 30 min a reflujo, 75 % rendimiento. Sin embargo, la sal de metilendiimidazolio requirió $170\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 min para rendir solo un 40 % de $[(CH_2(NHC)_2)_2PdI_2]$ ^[112] (Esquema 4.4). Un caso llamativo es el del ligando quiral binaftilo-bisimidazol-2-ilideno del Esquema 4.4 cuyo tratamiento con base fuerte (*tert*-butóxido potásico) en presencia de $Pd(OAc)_2$ dio exclusivamente el complejo de Pd con los carbenos en *trans* en THF a temperatura ambiente 2 h (21 % de rendimiento), mientras que por calefacción a $140\text{ }^\circ\text{C}$ durante 6 h en DMSO sin base dio una mezcla de un 41 % del isómero *trans* y 33 % del *cis* fácilmente separables por cromatografía.^[135]

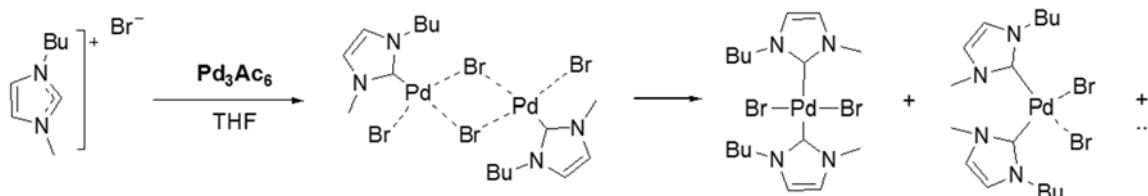
Los complejos de bromuros de paladio con ligandos dicarbenoides también se pueden obtener por calentamiento secuencial en DMSO.^[138a, 138c, 183, 190, 193, 336b-d] Por ejemplo la síntesis de quelatos $[(CH_2(NHC)_2)_2PdBr_2]$ con sustituyentes voluminosos en el anillo de imidazol^[337a] se han preparado con rendimientos del 60-70 % por reacción de la sal de imidazolio con acetato de paladio(II) en DMSO y de forma similar el complejo tipo pincer-C,N,C $[(piridina(NHC)_2)_2PdBr]Br$ se preparó con un 70 % de rendimiento después de calentar la mezcla de sales 12 h en DMSO a $50\text{ }^\circ\text{C}$ y 1 h a $160\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 4.4).^[135, 138a, 139b]

Esquema 4.4. Síntesis de complejos de paladio con ligandos dicarbenoides bis-(NHC)



A pesar del gran número de artículos relacionados con la síntesis de complejos NHC-Pd que han aparecido en los últimos años, poco se ha razonado sobre el control de la formación de los dicarbenoides de paladio. La reacción del bromuro de BMIM.Br con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en THF a $45\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2h proporciona un 50 % del dímero $[\text{PdBr}(\mu\text{-Br})(\text{NHC})_2]$, pero después de 2 h a reflujo lo que se obtiene es una mezcla de *trans*- $[\text{PdBr}_2(\text{NHC})_2]$ 55 % y *cis*- $[\text{PdBr}_2(\text{NHC})_2]$ 19 % que pueden separarse por cromatografía (Esquema 4.5).^[343]

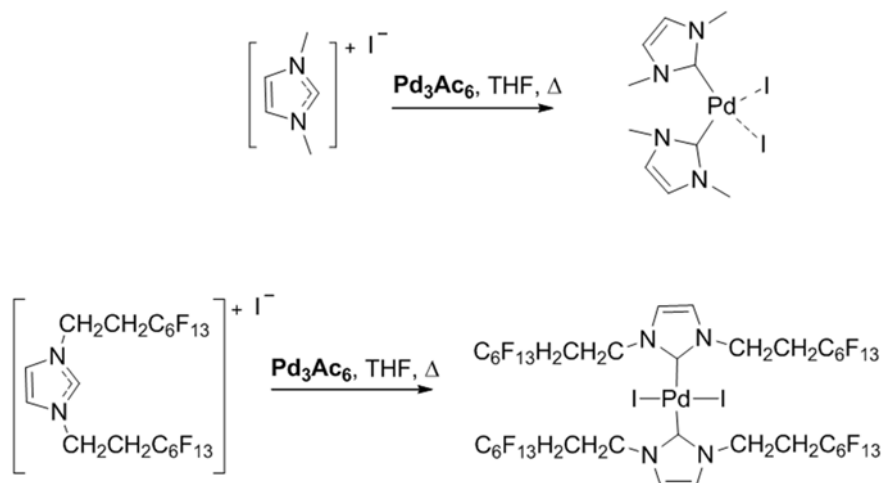
Esquema 4.5. Reacción de BMIM.Br con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$



Sin embargo cuando el yoduro de 1,3-dimetilimidazolio se calienta con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en condiciones similares (30 min de reflujo en THF) se obtiene un 75 % del isómero *cis*- $[\text{PdI}_2(\text{NHC})_2]$ (Esquema

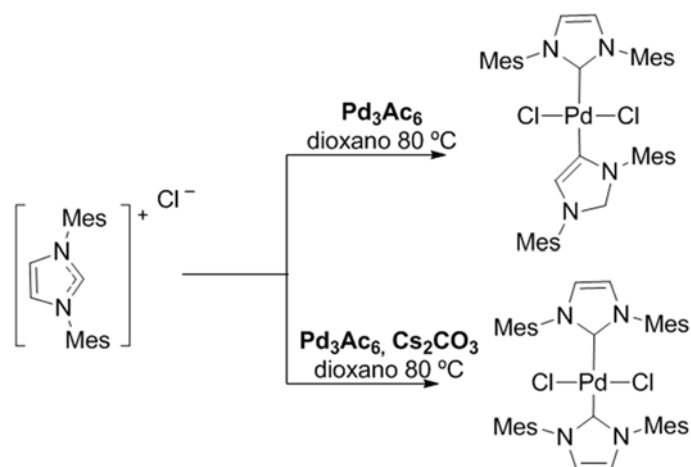
4.6),^[112] mientras que en el caso de emplear 1,3-sustituyentes fluoruroalquilados de cadena larga se favorece la formación de isómeros *trans* (73 % después de 2 h de reflujo en THF, Esquema 4.6).^[336a]

Esquema 4.6. Síntesis de complejos *cis/trans*-[PdI₂(NHC)₂]



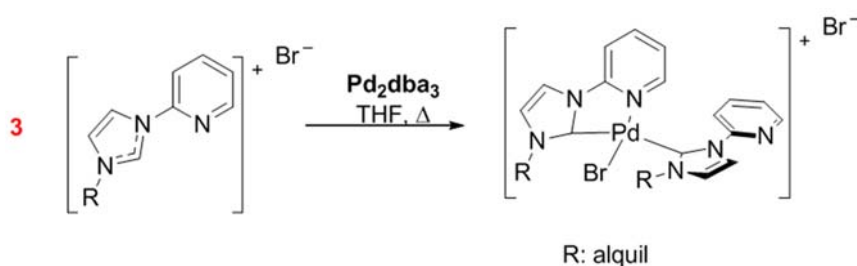
Por tanto parece que pequeños cambios de las características estéreo-electrónicas de los ligandos ejercen una gran influencia en su disposición en el entorno plano-cuadrado del paladio. Pero no hay que menospreciar la posibilidad de que se formen complejos de paladio con carbenos “anormales”, o mejor inusuales (Esquema 4.7), en las condiciones citadas. De hecho es lo que ocurre cuando el cloruro de 1,3-dimesitilimidazolio se calienta con Pd(OAc)₂ en dioxano a 80 °C produciendo un 74 % de un complejo con dos carbenos, uno de ellos enlazado al metal por C2_{im} y el otro por C4_{im}. Aunque el producto sería el clásico *trans*-[PdCl₂(NHC)₂] (69 %) cuando el calentamiento se realiza en presencia de carbonato de cesio (Esquema 4.7).^[112, 336a, 336b]

Esquema 4.7. Producción de carbenos inusuales de Pd



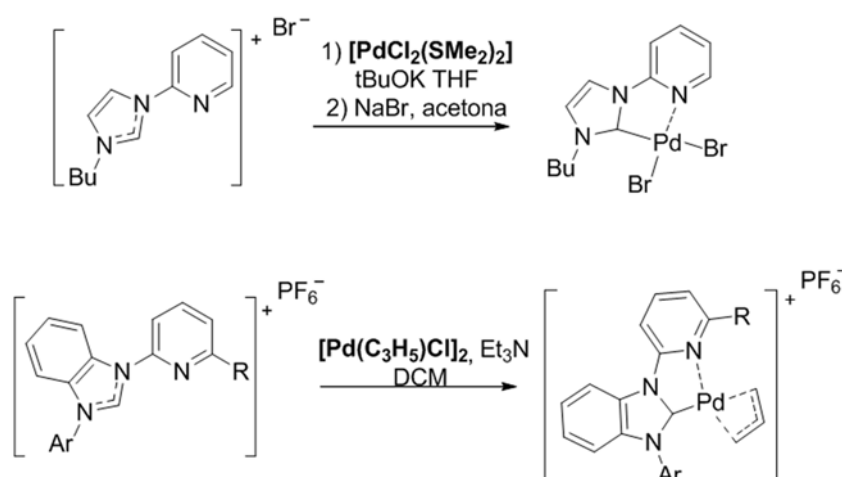
Cuando se pretende utilizar estas condiciones de reacción con ligandos piridina-NHC nos encontramos con dos tipos de productos según las características de los sustituyentes sobre N3_{im}. Si N3_{im} porta sustituyentes voluminosos, como el mesitilo, el producto principal no es el par iónico [PdBr(κ¹-L)(κ²-L)]Br (L=piridina-NHC), que ya lo hemos visto como producto en la transmetalación de 3-metil-1-(2-pirimidil)imidazol-2-ilidenos (Esquema 4.3); pero sí se forma el par iónico con otros sustituyentes de menor demanda estérica. Así el tratamiento del bromuro de 3-mesitil-1-(2-piridil)imidazolio con Pd₂(dba)₃ en relación 3:1 en THF a reflujo durante 3 h dio un 52 % de rendimiento del *trans*-[PdBr₂(κ¹-L)₂], mientras que cuando sobre N3_{im} había n-butilo o isopropilo, el producto obtenido fue el [PdBr(κ¹-L)(κ²-L)]Br en un 52-62 % (Esquema 4.8).^[191]

Esquema 4.8. Preparación de [PdBr(κ¹-L)(κ²-L)]Br (L=piridina-NHC) por adición oxidativa sobre Pd⁰



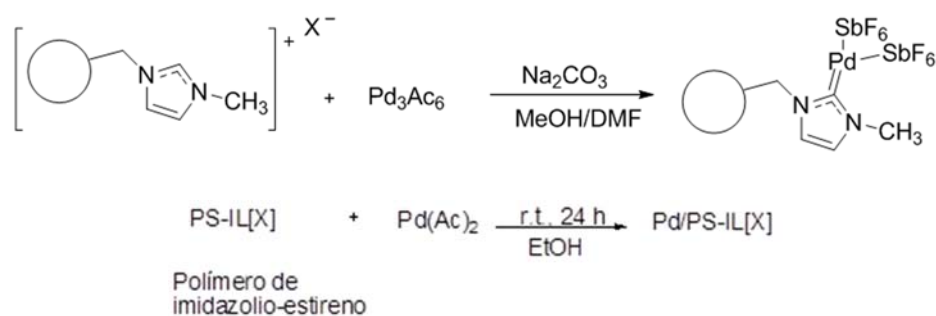
Cuando se pretende formar un quelato de Pd(II) con un solo ligando de 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno el tema no es tan sencillo. Hasta el momento se conocen pocos métodos efectivos. Solo un 38 % del N3_{im}-butil derivado de [PdBr₂(NHCpy)] se puede obtener por tratamiento de [PdCl₂(SMe₂)₂] con *tert*-butóxido potásico en THF a -80 °C, 12 h, seguido del desplazamiento del anión con un exceso de NaBr.^[139a] Pero cuando empleamos además ligandos alílicos, el tratamiento con NEt₃ es suficiente para la formación del complejo de paladio. De hecho se obtienen buenos rendimientos de los complejos (66-81 %) cuando se trata de [PdCl(alil)]₂ con sales de 1-(2-piridil)bencimidazolio, incluso C₆py-sustituídas, en DCM y NEt₃, durante 1 h a temperatura ambiente (Esquema 4.9).^[344]

Esquema 4.9. Síntesis de complejos (piridina-NHC)Pd^{II} en medio básico.



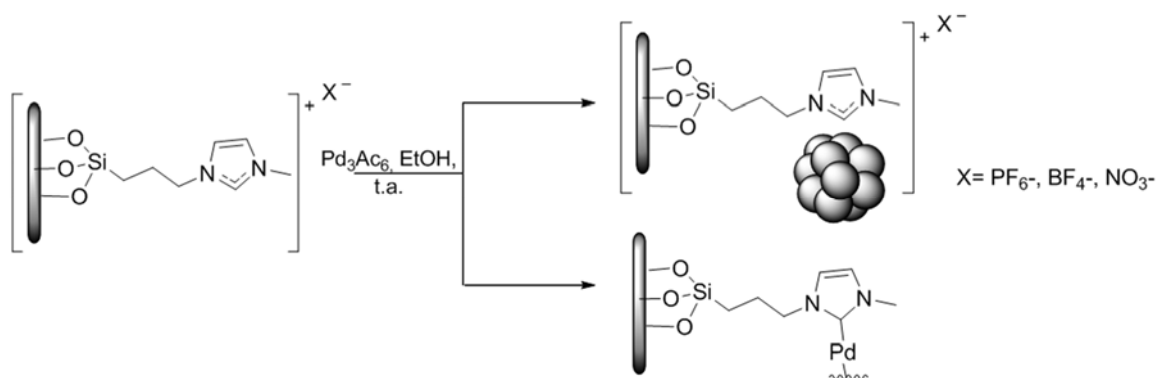
Los complejos de NHC –Pd también se han tratado de fijar a un soporte,^[300] pero en la mayoría de los casos se perseguía la formación de Pd-NPs soportadas por reacción de sales de imidazolio inmovilizadas con acetato de paladio en DMF/H₂O, DMF/MeOH, THF/MeOH.^[14, 300]

Esquema 4.10. Tratamiento con sales de Pd(II) de polímeros funcionalizados con sales de imidazolio



También persiguiendo la formación de Pd-NPs soportadas, el tratamiento de sílices funcionalizadas con sales de imidazolio con Pd(OAc)₂ en etanol a temperatura ambiente rindió nanopartículas cuando el contraión fue NO₃¹⁻, BF₄¹⁻ o PF₆¹⁻, pero además de formaron carbenos de paladio, aunque los autores no precisan en qué relación, cuando el contraión fue cloruro (Esquema 4.11).^[7, 14]

Esquema 4.11. Vías de síntesis alternativas para complejos de tipo (NHC)-Pd



Teniendo en cuenta todo lo que antecede, parece claro que un método barato de producir Pd-NPs sería la reducción de las sales de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en etanol a temperatura ambiente en presencia de especies estabilizantes que pudieran ser sales de imidazolio. Éstas no solo estabilizarían las Pd-NPs sino que también producirían carbenos de paladio en proporción desconocida para el caso de las sales de piridina-imidazolio. Además desde el punto de vista conceptual interesaría disponer de complejos de Pd(II) con un solo ligando de piridina-NHC, que deberían ser mucho más activos como catalizadores de las reacciones de acoplamiento C-C que los dicarbenoides de Pd(II). Por tanto controlar estas reacciones resultaba clave para la consecución de los objetivos de esta memoria.

Como se verá más adelante, nuestros primeros intentos de producción de complejos de Pd(II) con ligandos piridina-NHC de forma controlada por reacción de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en etanol y presencia de sales de piridina-imidazolio a temperatura ambiente resultaron en una serie de mezclas de diferentes complejos de Pd(II) y Pd-NPs, que podían seguirse por RMN. Por ello vimos la necesidad de comprender el mecanismo de esta reacción para optimizar el proceso, y para ello hemos empleado herramientas experimentales y mecanocuánticas.

Estudio teórico de la reacción de sales de imidazolio con acetato de paladio(II)

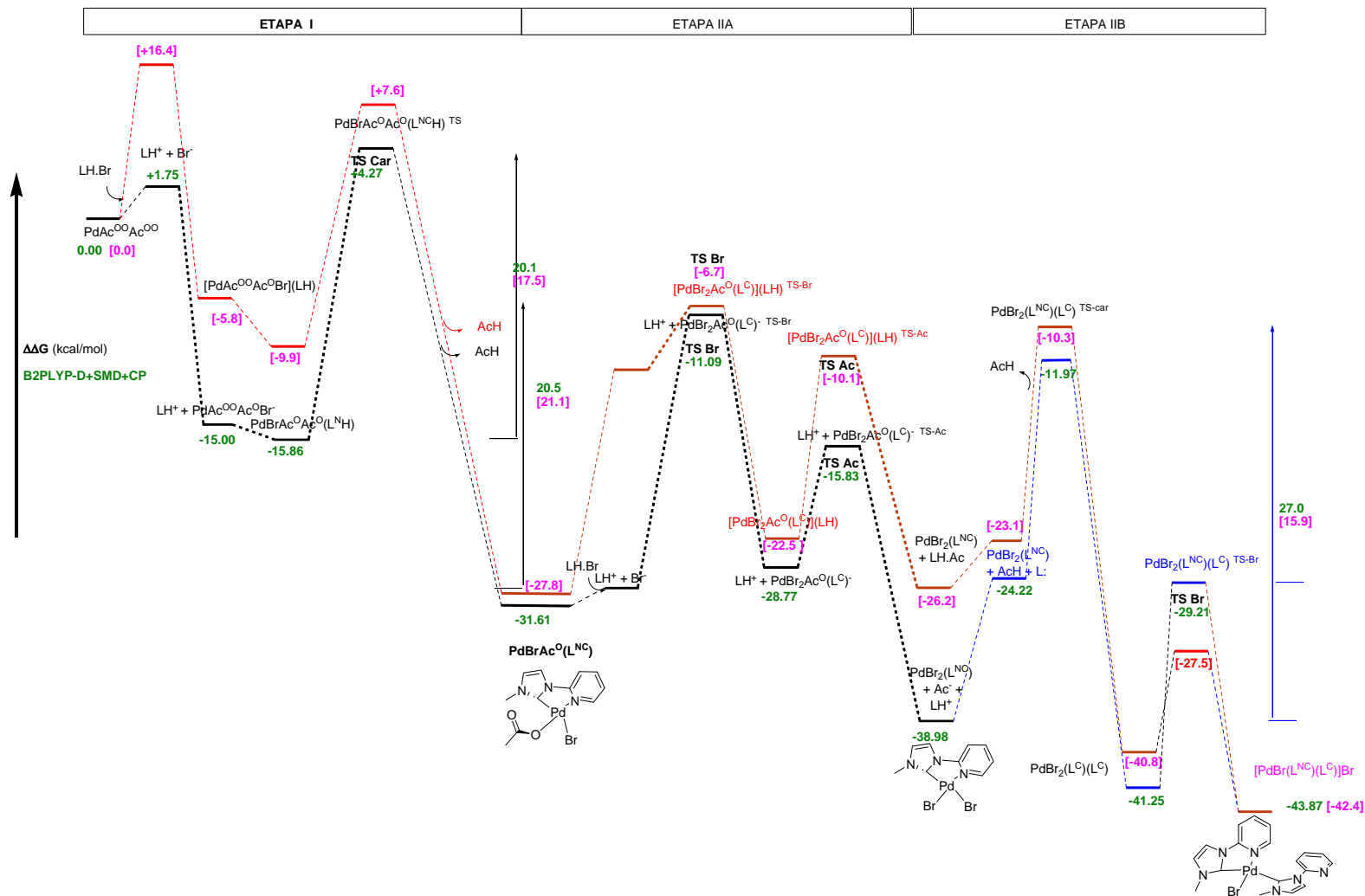
Las observaciones mediante RMN y TEM de los productos de reacción entre las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituídas y acetato de paladio(II) en etanol indican que se forman, en proporción variable con el tiempo y la temperatura, complejos del tipo $[\text{PdBr}_2(\kappa^2\text{-L})]$, **2**, y $[\text{PdBr}(\kappa^1\text{-L})(\kappa^2\text{-L})]\text{Br}$, **3**, y nanopartículas de paladio, donde **L** será 3-metil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno en nuestro estudio teórico. Para estudiar esta reacción hemos utilizado la sal más simple de la serie, el bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio ($\text{LH}\cdot\text{Br}$), y como acetato de paladio su monómero $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ que está en equilibrio en etanol con su forma trimérica $[\text{Pd}_3(\mu\text{-OAc})_6]$ más estable separados 11,2 kcal/mol en etanol o 9,3 kcal/mol en CHCl_3 . A efectos de facilitar la comprensión

de las fórmulas hemos utilizado como exponente de cada ligando el símbolo atómico de los átomos que coordinan con el metal. El estudio mecanístico de la reacción se ha realizado a niveles B2-PLYP-D/CEP-121G(Pd):6-31G(d) y M06/CEP-121G(Pd):6-31+G(p,d) para los cálculos puntuales de energía sobre geometrías optimizadas en fase gas a nivel mPW1PW91/CEP-121G(Pd):6-31G(d). Los errores derivados de la superposición de bases (BSSE) se corrigieron empleando el método de contrapeso según se indica en el capítulo 3. La energía de solvatación se ha calculado a nivel SMD mPW1PW91/CEP-121G(Pd):6-31G(d) sobre las geometrías en fase gas en los disolventes CHCl₃ ($\epsilon= 4,81$) y etanol ($\epsilon= 24,5$).

Sorprendentemente, a pesar de que los cálculos a nivel M06^[318] son los indicados por la mayor parte de los autores para la modelización de especies organometálicas, se comprobó que los resultados obtenidos empleando B2-PLYP-D^[320] se ajustan mejor a los datos experimentales. Así, de manera general, de acuerdo con B2-PLYP-D, la reacción de **LH·Br** con acetato de paladio transcurre en dos pasos (Esquema 4.12): en el primero de ellos, tendría lugar la formación **[PdBr(OAc)⁰(L^{Nc})]** con estados de transición (TS) de 20,1 kcal/mol en etanol y 17,5 kcal/mol en CHCl₃. Esta especie evolucionaría en el segundo paso, en primer lugar hasta **[PdBr₂(L^{Nc})]**, complejo tipo **2** (etapa IIA), y posteriormente hasta **[PdBr(L^{Nc})(L^C)]Br**, complejo tipo **3** (etapa IIB).

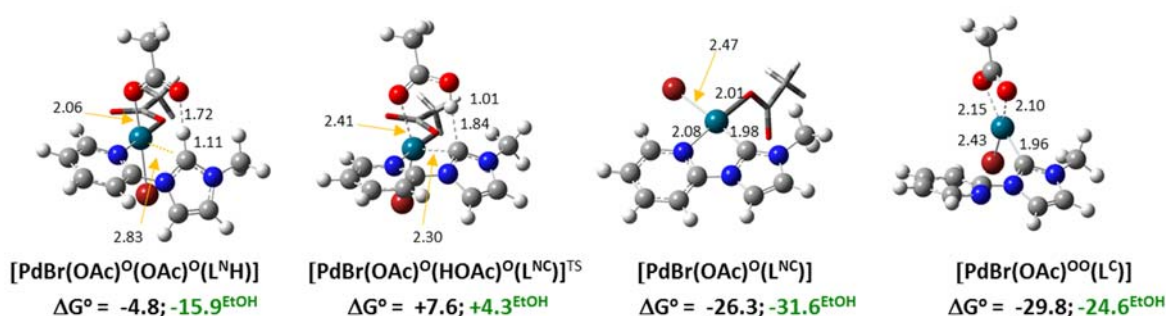
Como se ha comentado anteriormente, de acuerdo con los cálculos B2-PLYP-D+SMD+BSSE, en condiciones estándar, la mayor parte de **LH·Br** estaría en forma de par iónico en cloroformo mientras que en etanol el grado de disociación sería del 14 %. Cantidades que seguramente estarán subestimadas pues, a pesar de que las energías de solvatación SMD de un buen número de iones son bastante próximas a las experimentales, en el caso concreto del bromuro, SMD claramente la subestima. Además, en las condiciones experimentales se usan concentraciones $\approx 0,05$ M y, en ese caso, el grado de disociación en etanol deducido de SMD aumentaría hasta el 69 %, por lo que consideraremos que **LH·Br** en etanol está como una especie disociada en LH⁺ y Br⁻. De hecho, la disociación en etanol tendría un coste energético de solo 1,8 kcal/mol mientras que en cloroformo dicho coste energético sería de 16,4 kcal/mol, siendo éste el punto de mayor energía de todo el mecanismo en CHCl₃. Una vez disociado, el bromuro podría reaccionar rápidamente con el acetato de paladio sin un TS apreciable para generar LH⁺ y la especie intermedia **[Pd(OAc)⁰⁰(OAc)⁰Br]¹⁻** como par iónico en cloroformo (**[LH][Pd(OAc)⁰⁰(OAc)⁰Br]** -5,8 kcal/mol) y disociada en etanol (-15,0 kcal/mol).

Esquema 4.12. Mecanismo propuesto para la reacción de bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ de acuerdo a las energías libres en kcal/mol B2PLYP-D/CEP-121G(Pd):6-31G(d) en fase gas incluyendo BSSE y energías de solvatación SMD en EtOH (negro) y CHCl_3 (rojo, valores en corchetes).



El catión imidazolio LH^{1+} reaccionará con $[\text{Pd}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{OAc})^{\text{O}}\text{Br}]^{1-}$ preferentemente por el átomo de nitrógeno de la piridina N1_{py} (Esquema 4.12) más que por el carbono 2 del anillo de imidazol C2_{im} (no mostrado). La adición de LH^{1+} a la esfera de coordinación del paladio conduce a $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NH}})]$ (-15,9 kcal/mol en EtOH y -9,9 kcal/mol en CHCl_3), que ya muestra una clara contribución del acetato para la extracción del protón H2_{im} (distancia $\text{O}\dots\text{H2}_{\text{im}}$ 1,72 Å; Figura 4.1), ocurre sin aparente estado de transición en fase gas. Posteriormente se produce en $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NH}})]$ la transferencia del protón H2_{im} al acetato, con un estado de transición de menor energía (no mostrado), seguido por el ataque de C2_{im} al metal (2,30 Å) con desplazamiento de HOAc (2,41 Å) $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{HOAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]^{\text{TS}}$ (+4,3 en EtOH, Figura 4.1) y que representa el paso limitante de la etapa I (TS +20,1 en EtOH y 17,5 kcal/mol en CHCl_3 , esquema 4.12). El producto de la reacción $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ (-31,6 kcal/mol en EtOH) es el típico complejo de Pd(II) de geometría plano cuadrada, donde el carbeno presenta la menor distancia al metal (1,98 Å) seguido del acetato monocoordinado (2,01 Å) y la piridina (2,08 Å, Figura 4.1). Precisamente la piridina en $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ (-26,3 kcal/mol gas) sería fácilmente desplazada por el segundo oxígeno del acetato en fase gas para dar $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{C}})]$ (-29,8 kcal/mol gas, Figura 4.1) cuyo ligando carbenoide está monocoordinado. Sin embargo, esta última especie, $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{C}})]$ (-24,6 kcal/mol en EtOH), está fuertemente penalizada por la energía de solvatación, por lo que en disolución etanólica el complejo presentará el ligando carbénico dicoordinado $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ (-31,6 kcal/mol en EtOH, Figura 4.1).

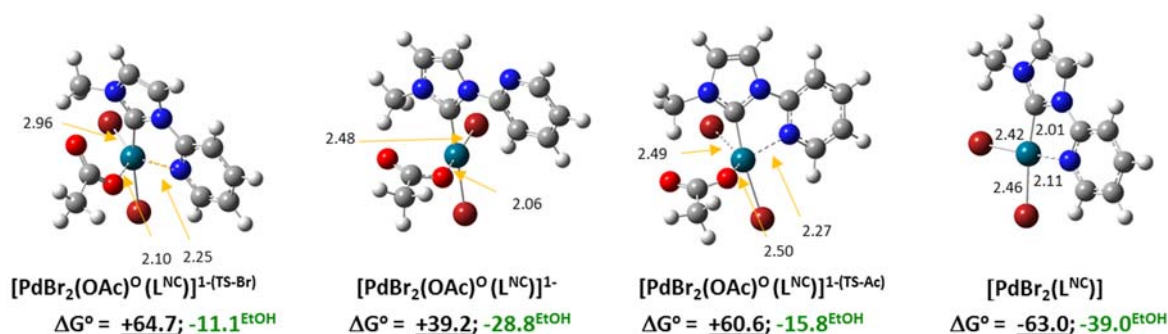
Figura 4.1 Estructuras seleccionadas de la etapa I. Energías libres **B2-PLYP-D** kcal/mol en fase gas incluyendo BSSE, e incluyendo además la **energía de solvatación SMD** en etanol. Distancias mPW1PW91 en Å



Con la participación de nuevas sales $\text{LH}\cdot\text{Br}$, el producto de la etapa I $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ podría conducir a los complejos bromados mono $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ y dicarbénicos $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ según las etapas consecutivas IIA y IIB (Esquema 4.12). La formación de $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ en etanol (etapa IIA) tendría lugar a una velocidad similar a la etapa I, pues el estado de transición del paso limitante en la etapa IIA requiere aproximadamente la misma energía (TS +20,5 kcal/mol en EtOH). Este

estado de transición $[\text{PdBr}_2\text{Ac}^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]^{1-\{\text{TS-Br}\}}$ (-11,1 kcal/mol en EtOH) corresponde al desplazamiento de la piridina (2,25 Å) en la esfera de coordinación del metal $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ (-31,6 kcal/mol en EtOH) por el bromuro (2,96 Å) de la sal **LH.Br** (Figura 4.2). El producto de este primer paso de la etapa IIA $[\text{PdBr}_2\text{Ac}^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]^{1-}$ (-28,8 kcal/mol en EtOH) evoluciona rápidamente a través del estado de transición $[\text{PdBr}_2\text{Ac}^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]^{1-\{\text{TS-Ac}\}}$ (-15,8 kcal/mol en EtOH) hacia el más estable $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ (-39,0 kcal/mol en EtOH). En el TS de este segundo paso de la etapa IIA $[\text{PdBr}_2\text{Ac}^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]^{1-\{\text{TS-Ac}\}}$ el acetato (2,50 Å, Figura 4.2) es desplazado por el N_{1_{py}} (2,27 Å) del ligando carbenoide. Cuando la reacción se realiza en CHCl₃ (Esquema 4.12) los aniones estarán como pares iónicos, y el TS del primer paso, que también es el limitante, será de +21,1 kcal/mol.

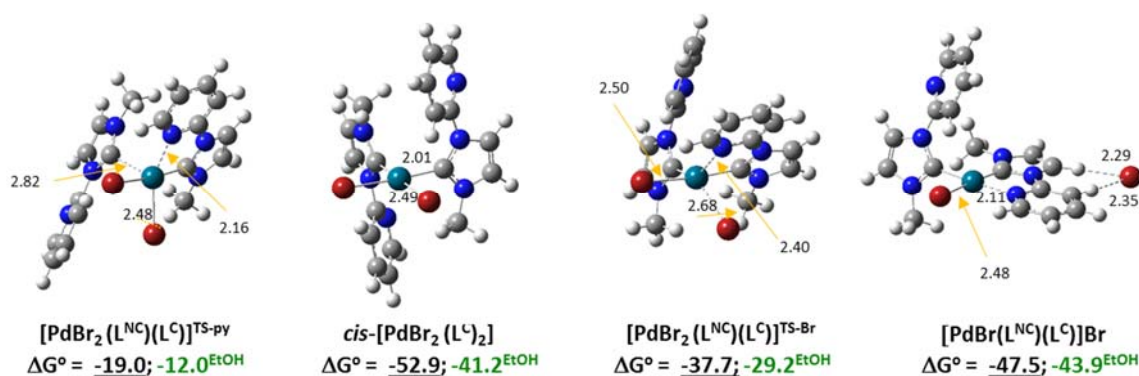
Figura 4.2 Estructuras seleccionadas de la etapa IIA. Energías libres **B2-PLYP-D** kcal/mol en fase gas incluyendo BSSE, e incluyendo además la **energía de solvatación SMD** en etanol. Distancias mPW1PW91 en Å



El producto de la etapa IIA no solo es el complejo $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ (-39,0 kcal/mol en EtOH), sino que además se forma acetato de imidazolio. Precisamente los iones acetato OAc^{1-} e imidazolio LH^{1+} están en equilibrio con el carbeno libre **L**: y el ácido acético pasando por un estado de transición de relativa baja energía (-24,2 kcal/mol en EtOH y -23,1 kcal/mol en CHCl₃) que permitiría el ataque posterior del carbeno **L**: sobre $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ para dar el complejo dicarbenoide termodinámicamente más estable *cis*- $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{C}})]_2$ (-41,3 en EtOH y -40,8 kcal/mol en CHCl₃) en lo que sería la etapa IIB (esquema 4.12). Este paso transcurre a través del estado de transición $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]^{\text{TS-PY}}$ (-12,0 kcal/mol en EtOH) donde a la formación del nuevo enlace Pd..C_{2_{im}} (2,82 Å) acompaña la rotura del Pd-N_{1_{py}} (2,16 Å) del otro ligando carbénico (Figura 4.3). Este paso será el limitante de la etapa IIB (TS 27,0 kcal/mol en etanol). El producto *cis*- $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{C}})]_2$ (-41,3 en EtOH) evoluciona con mucho menor coste energético (TS 12,0 kcal/mol en etanol) hacia el par iónico $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ (-43,9 kcal/mol en etanol y -42,4 kcal/mol en CHCl₃). El estado de transición $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]^{\text{TS-Br}}$ de este segundo paso de la etapa IIB presenta la reentrada de una piridina sobre el metal (Pd-N_{1_{py}} 2,40 Å) y la salida de un bromuro de la esfera de coordinación (Pd..Br 2,68 Å). Este segundo paso resulta más favorable con los dos restos piridínicos en disposición *syn* mejor

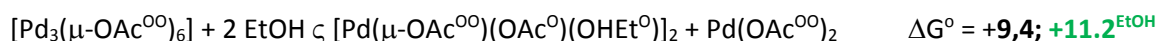
que *anti* (Figura 4.3). El par iónico $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ cuya presencia en CHCl_3 se corrobora por los desplazamientos de C3_{py} y H5_{im} a campos más bajos, está en equilibrio con sus especies iónicas disociadas $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]^{1+}$ y Br^{1-} .

Figura 4.3 Estructuras seleccionadas de la etapa IIB. Energías libres **B2-PLYP-D** kcal/mol en fase gas incluyendo BSSE, e incluyendo además la **energía de solvatación SMD** en etanol. Distancias mPW1PW91 en Å



Del mecanismo general expuesto en el Esquema 4.12, al que habría que incorporar como paso previo la disociación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ desde la estructura más estable $[\text{Pd}_3(\mu\text{-OAc}^{\text{OO}})_6]$ (Ecuación 4.1), se desprende que la reacción de acetato de paladio(II) con bromuros de imidazolio en etanol producirá el complejo $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ en condiciones de control cinético, pero originaría el dicarbenoide $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ en condiciones de control termodinámico. Los estados de transición de los pasos limitantes en las etapas hacia el intermedio $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ (TS 20,1 kcal/mol en etanol) y el producto subsiguiente $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ (TS 20,5 kcal/mol en etanol) son suficientemente inferiores al que conduce hasta $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ (TS 27,0 kcal/mol en etanol) como para poder obtener mayoritariamente $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ o $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$, según las condiciones térmicas de la reacción.

Ecuación 4.1



La permitividad del disolvente puede cambiar por completo los productos de reacción. En disolventes de baja permitividad como el CHCl_3 gran parte de las especies del Esquema 4.12 presentarán una contribución importante de pares iónicos en lugar de tener los iones disociados. Ello cambia por completo el perfil energético de los estados de transición. Mientras que para producir $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ se requiere superar una barrera 21,1 kcal/mol (TS) en CHCl_3 , acceder de éste hasta $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ solo requiere atravesar una barrera 15,9 kcal/mol (TS) en CHCl_3 . Por tanto

$[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ será el producto principal, cinética y termodinámicamente, con mayor preferencia si cabe sobre su especie covalente *cis*- $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{C}})]_2$.

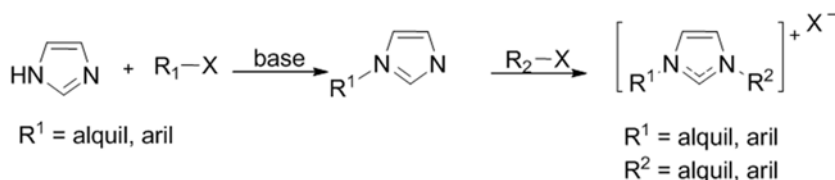
En conclusión los complejos tipo $\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})$ deberían obtenerse por reacción de bromuros de 1-(2-piridil)imidazolio con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, incluso en proporción 2:1, en disolventes de alta permitividad dieléctrica, a temperaturas poco elevadas y/o con tiempos de reacción cortos. Por el contrario, los complejos dicarbenoides $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ deberán obtenerse en disolventes de baja permitividad, con altas temperaturas y/o en tiempos largos de reacción.

Síntesis de sales de imidazolio 1,3-disustituidas

El paso previo fue preparar las sales de 1-(2-piridil)imidazolio. Pensamos en sintetizar una batería de sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituidas con sustituyentes tanto alquílicos como arílicos, con el objeto de crear diferentes necesidades estereoelectrónicas.

La bibliografía muestra que hay dos vías principales para la síntesis de sales de imidazolio N,N'-disustituidas o 1,3-disustituidas. Una consiste en hacer reaccionar imidazol con uno de los sustituyentes en medio básico para posteriormente cuaternizar el imidazol 1-sustituido con el sustituyente deseado en posición 3. De manera análoga, las sales de imidazolio asimétricamente N,N'-disustituidas, se pueden sintetizar mediante alquilación de imidazoles monosustituídos comerciales (Esquema 4.13).^[119, 139a, 185, 345] A día de hoy, existen ejemplos de esta metodología empleando disolventes polares próticos, como metanol o etanol, polares apróticos, como el 1,4-dioxano, o incluso *quasi*-apolares como el xileno.^[346] Así mismo, se ha descrito la cuaternización de imidazoles 1-sustituídos impedidos estéricamente por calefacción en ausencia de disolvente.^[191]

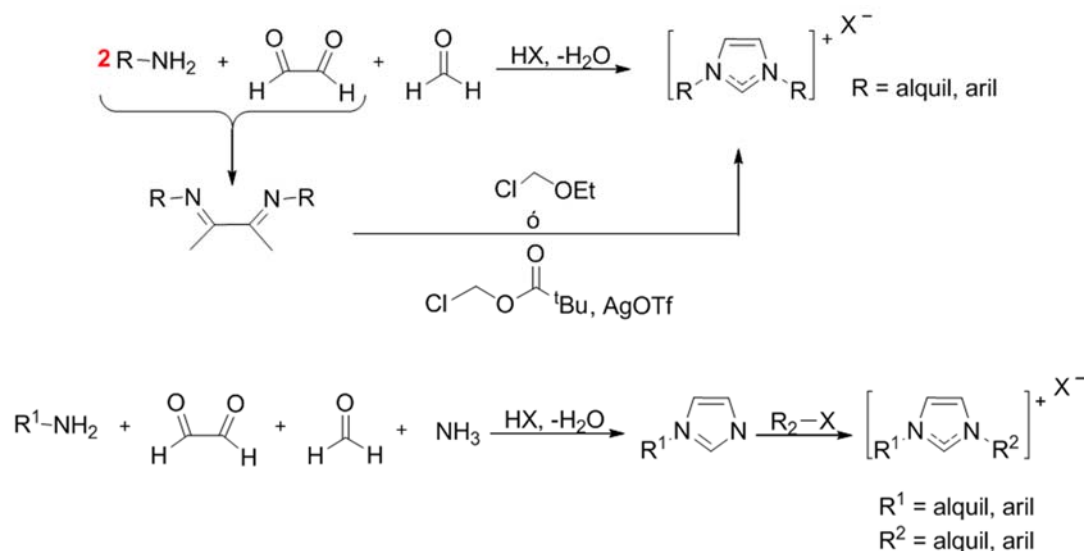
Esquema 4.13. Síntesis de sales de imidazolio a partir de imidazol o imidazol 1-sustituido



De manera alternativa, se puede sintetizar directamente el núcleo imidazolio mediante reacciones sucesivas de condensación (Esquema 4.14). Se emplean para ello compuestos dicarbonílicos que se hacen reaccionar con aminas primarias, para obtener las correspondientes diiminas que reaccionan con formaldehído u otros agentes condensantes, para generar el correspondiente anillo de imidazol. Esta ruta, es la comúnmente elegida para la mayoría de sales

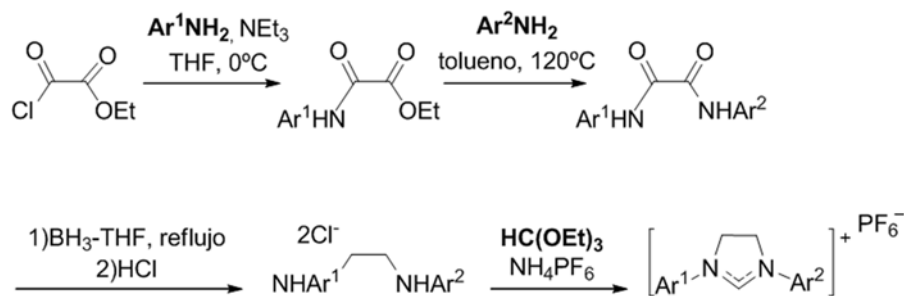
de imidazolio con sustituyentes impedidos estéricamente y requiere una elección cuidadosa del contranión, ya que influye en gran medida en la solubilidad de la sal de imidazolio: los contraniones no coordinantes como OTf⁻ o BF₄⁻ incrementan la solubilidad de la sal.

Esquema 4.14. Construcción del anillo de imidazolio a partir de compuestos dicarbonílicos.



Las sales de 4,5-dihidroimidazolio 1,3-disustituídas se pueden preparar a partir de diamidas que pueden ser fácilmente reducidas a diaminas empleando borano, y posteriormente, reaccionar con ortoformiato de etilo para obtener el ciclo, permitiendo la variación independiente de los sustituyentes en las posiciones 1 y 3 del anillo (Esquema 4.15).^[347]

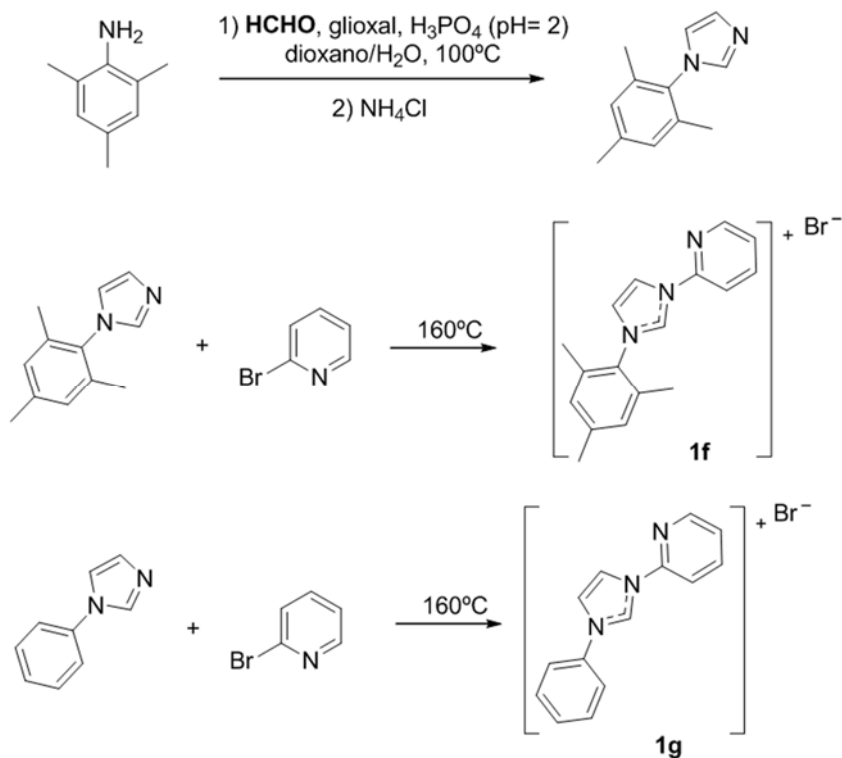
Esquema 4.15. Síntesis de sales de 4,5-dihidroimidazolio 1,3-diaril sustituídas



Siguiendo métodos similares a los que acabamos de describir se abordó la preparación de sales de 1-(2-piridil)imidazolio-3-sustituídas **1** con sustituyentes alquílicos (metilo 'a', butilo 'b', octilo 'c', dodecilo 'd' y hexadecilo 'e,') y arílicos (mesitilo 'f' y fenilo 'g'). Los bromuros de 1-(2-piridil)imidazolio 3-aril sustituidos **1f** y **1g** se obtuvieron mediante sustitución nucleófila aromática del átomo de bromo en la 2-bromopiridina con 1-fenilimidazol y 1-mesitilimidazol. Este último no es comercial y se preparó siguiendo en la literatura^[138c] mediante reacción de 1,3,5-trimetilanilina con cloruro amónico, paraformaldehído y glicoxal en una mezcla agua/1,4-dioxano (1:1) y posterior

reacción con NH₄Cl proporcionando un rendimiento global de 1-mesitilimidazol aislado del 15 % (Esquema 4.16), a pesar de que los autores se describen un 40 % de rendimiento de producto final aislado.

Esquema 4.16. Síntesis de bromuros de 1-(2-piridil)imidazol 3-aryl sustituido



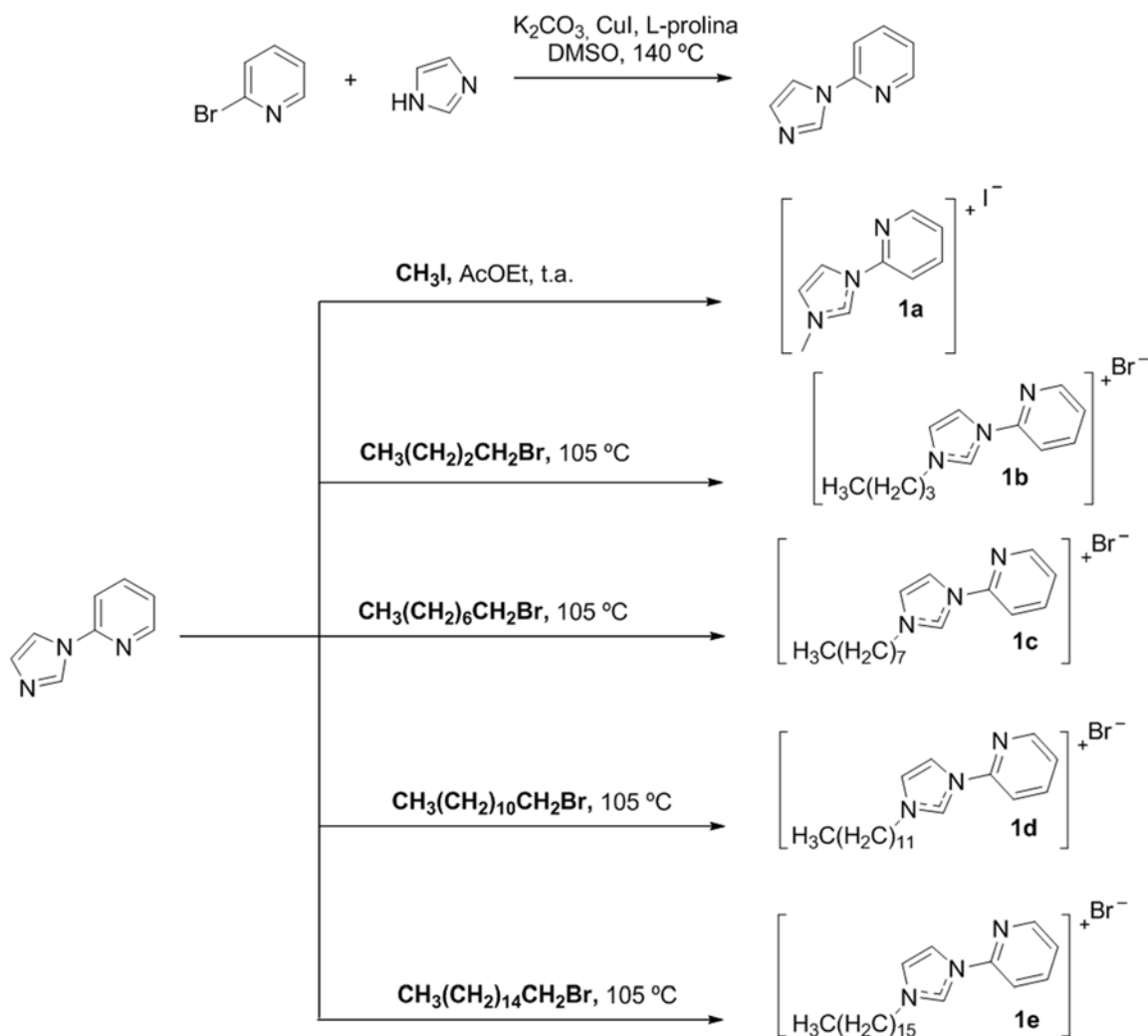
El bromuro de 3-(mesitil)-1-(2-piridil)imidazol **1f** se intentó sintetizar en xileno a 140 °C, según el método descrito por Crabtree para la síntesis de sales de 1-(2-pirimidil)imidazol a partir de 2-cloropirimidina e imidazoles 1-sustituídos.^[346b] Sin embargo no se observó reacción entre 2-bromopiridina y 1-mesitilimidazol después de 96 horas a reflujo de xileno. Pero trabajando sin disolvente a 160 °C sí se obtuvo **1f** con un rendimiento del 70 %. Pero con 1-fenilimidazol el rendimiento de la sal **1g** se redujo al 14 %. en las mismas condiciones de reacción. El estudio de la preparación de 3-(fenil)-1-(2-piridil)imidazol **1g** empleando diferentes relaciones de reactivos a diferentes temperaturas (Tabla 4.1), arrojó como mejores condiciones trabajar sin disolvente a 220 °C y con un ligero exceso de 2-bromopiridina 1,1:1 (73 % de rendimiento **1g** aislado). Trabajar con mayor exceso de 2-bromopiridina respecto al 1-fenilimidazol, 2:1, solo complicó la purificación de **1g**, resultando un menor rendimiento de producto aislado (60 %).

Tabla 4.1. Optimización de las condiciones de síntesis de bromuro de 3-(fenil)-1-(2-piridil)imidazolio **1g**.

2-Bromopiridina/ 1-fenilimidazol	T (°C)	1g (% Rdto. Aislado)
1,15	160	14
1,1	220	73
2,0	220	60

El más nucleófilo 1-butilimidazol tampoco reaccionó con 2-bromopiridina en xileno a 140 °C. El calentamiento convencional a 160 °C^[139a, 191] sin disolvente proporcionó el 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** con rendimientos moderados aunque con una reproducibilidad limitada (mejor rendimiento 56 %). El empleo de calefacción con microondas a temperaturas de 140-180 °C, como recomiendan algunos autores,^[348] arrojó mezclas irresolubles de productos de reacción en todos los casos. Ante estos hechos se decidió cambiar de estrategia sintética y se optó por la preparación primero del 1-(2-piridil)imidazol **1**, para posteriormente cuaternizarlo con los correspondientes halogenuros de alquilo. De hecho, **1** ya ha sido utilizado como producto de partida para la formación de carbenos N-heterocíclicos, líquidos iónicos, ligandos de polímeros de coordinación y catalizadores con metales de transición.^[349] La síntesis de **1** la hemos realizado mediante una adaptación de la reacción de Ullman,^[349a, 349e, 350] donde un halogenuro de arilo reacciona con una amina, generalmente en presencia de un catalizador de cobre como CuI, un aminoácido, generalmente prolina, y una base, normalmente K₂CO₃, en un disolvente polar aprótico, habitualmente DMSO. En nuestro caso, la reacción de 2-bromopiridina con imidazol en dichas condiciones rindió un 74 % de **1** (Esquema 4.7). Aunque desde el punto de vista de la sostenibilidad del proceso hubiera sido interesante la utilización de agua como disolvente, no es recomendable el cambio de disolvente por la descomposición del ligando durante la calefacción en agua.^[349e]

La cuaternización de 1-(2-piridil)imidazol **1** con 1-bromobutano, 1-bromooctano, 1-bromododecano o 1-bromohexadecano a 105 °C durante 16 h sin disolvente resultó un éxito (Esquema 4.17) y obtuvimos buenos rendimientos de los bromuros de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** (80 %), 3-octil-1-(2-piridil)imidazolio **1c** (93 %), 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1d** (85 %) y 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** (95 %). Los productos de reacción fueron purificados mediante disolución en metanol del crudo de reacción y posterior precipitación en acetato de etilo o dietiléter. En el caso de la cuaternización con metilo, ésta se llevó a cabo haciendo reaccionar 1-(2-piridil)imidazol con yoduro de metilo, en acetato de etilo a temperatura ambiente, y posteriormente se purificó por precipitación en dietiléter, rindiendo yoduro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio **1a** (82 %).

Esquema 4.17. Síntesis de las sales de imidazolio **1a-e**.


Las sales de imidazolio **1a-1g** se caracterizaron mediante RMN e IR. Sus espectros ^1H -RMN evidenciaron la formación de sales de imidazolio por el desplazamiento de la señal del protón del imidazol $\text{H}_{2_{\text{im}}}$ a más campos bajos ($\delta = 11\text{-}12$ ppm) que el de 1-(2-piridil)imidazol **1** ($\delta = 8.34$ ppm), lo que da idea de la acidez relativa de dicho protón (Tabla 4.2).

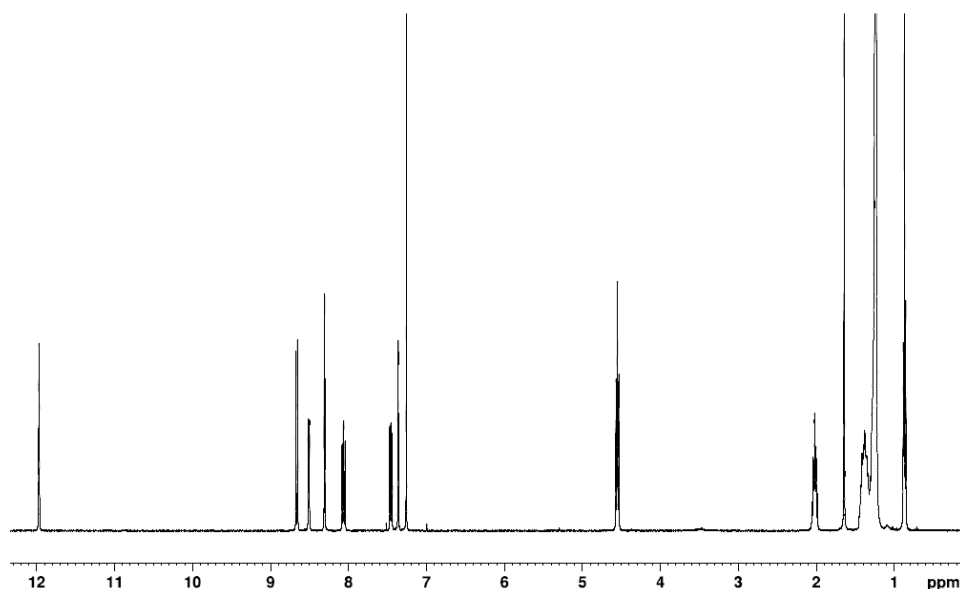
 Tabla 4.2. Rendimiento aislado de las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituidas [LH]X y los desplazamientos (δ ppm) de las señales $\text{H}_{2_{\text{im}}}$ en ^1H -RMN y $\text{C}_{2_{\text{im}}}$ en ^{13}C -RMN en CDCl_3 .

[LH]X	X^-	3-sustituyente	Rendimiento%	δ $\text{H}_{2_{\text{im}}}$	δ $\text{C}_{2_{\text{im}}}$
1a	I	CH_3	82	11,30 ^a	135,6 ^a
1b	Br	C_4H_9	80	11,86	136,0
1c	Br	C_8H_{17}	93	11,75	135,9
1d	Br	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	85	12,03	136,0
1e	Br	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	95	12,05	135,8
1f	Br	2,4,6-Me ₃ Ph	70	11,40	135,8
1g	Br	Ph	73	12,00	134,1

^aEn DMSO-d_6

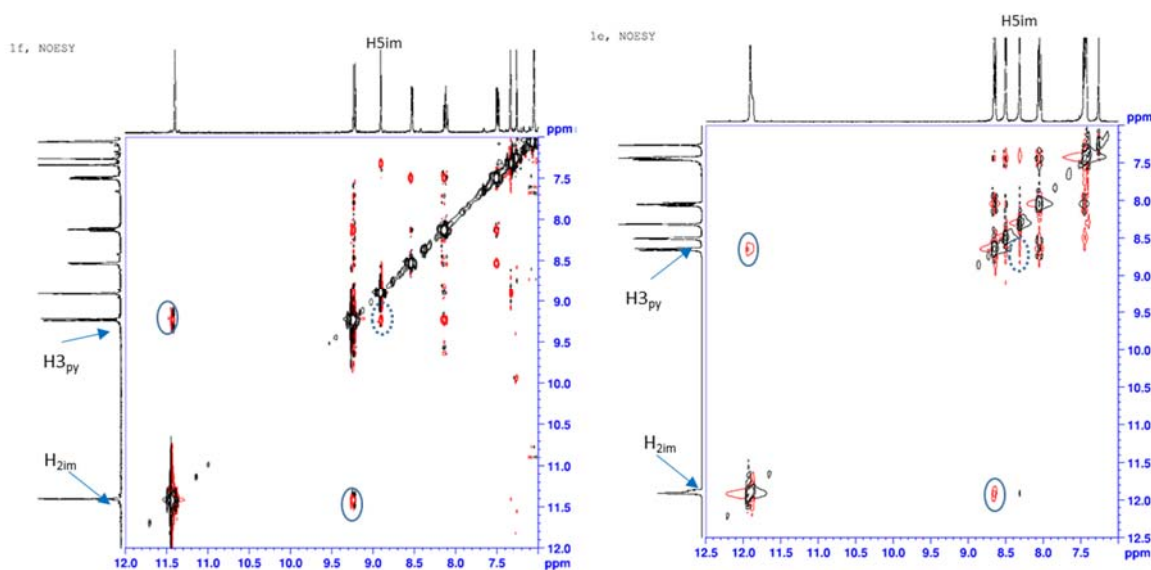
La asignación de las señales de ^1H y ^{13}C -RMN en **1a-1g** se ha realizado en base a los desplazamientos y constantes de acoplamiento por analogía con las deducidas de los experimentos de correlación $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC, $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HETCOR, $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY y $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY realizados para **1e**.

Figura 4.4. ^1H RMN del bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** en CDCl_3 a 300 K



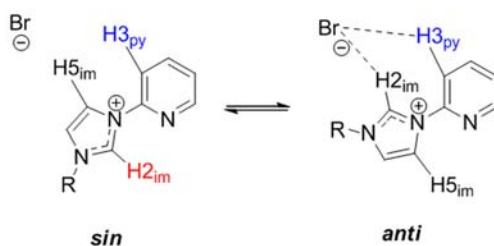
El hexadecil derivado **1e** disuelto en CDCl_3 presenta los protones del imidazol en ^1H RMN a 300 K como un triplete centrado en 12,05 ppm que corresponde a $\text{H}_{2\text{im}}$ (Figura 4.4) y sendos tripletes a 8,30 ppm y 7,36 ppm con constantes de acoplamiento de *ca.* 1,8 Hz que corresponden con $\text{H}_{5\text{im}}$ y $\text{H}_{4\text{im}}$ respectivamente, pues según delata el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY el protón a 7,36 ppm presenta interacción dipolar con el primer metileno CH_2 en α o 'C1' del resto hexadecilo a 4,55 ppm. En cuanto a los protones del anillo de piridina, el protón que aparece a campo más bajo es $\text{H}_{3\text{py}}$ (8,68 ppm, $^3\text{J}_{3\text{py}-4\text{py}} = 8,2$ Hz) mientras que $\text{H}_{6\text{py}}$ lo hace a 8,52 ppm como doble-doblete ($^3\text{J}_{6\text{py}-5\text{py}} = 4,8$ Hz, $^4\text{J}_{6\text{py}-4\text{py}} = 1,8$ Hz). El protón $\text{H}_{4\text{py}}$ es un ddd a 8,07 ppm de constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{4\text{py}-3\text{py}} = 8,2$ Hz $^3\text{J}_{4\text{py}-5\text{py}} = 7,5$ Hz, $^4\text{J}_{4\text{py}-6\text{py}} = 1,8$ Hz. De igual forma $\text{H}_{5\text{py}}$ a 7,46 ppm es un ddd de constantes de acoplamiento $^3\text{J}_{5\text{py}-4\text{py}} = 7,5$ Hz, $^3\text{J}_{5\text{py}-6\text{py}} = 4,8$ Hz, $^4\text{J}_{5\text{py}-3\text{py}} = 0,7$ Hz. Sin embargo, los desplazamientos para $\text{H}_{2\text{im}}$ y $\text{H}_{3\text{py}}$ en el butil derivado **1b** en DMSO-d_6 se muestran a campos mucho más altos 10,10 y 8,03 ppm, respectivamente, que en CDCl_3 , lo que evidenciaría la proximidad del contraión (Br^{-1}) sobre esos protones en CDCl_3 formando pares iónicos mientras que en DMSO-d_6 las sales estarían disociadas. En este sentido destacar que los espectros $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY en CDCl_3 revelaron que la interacción dipolar entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{2\text{im}}$ era mucho más intensa que la interacción entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{5\text{im}}$ (esta última se aprecia solo tenuemente en el caso de **1f** y se confunde con el ruido de fondo en **1e**, Figura 4.5).

Figura 4.5. $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY para **1e** (3-hexadecil) y **1f** (3-mesitil) en la región 12,5-7,0 ppm



La interacción dipolar preferente entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{2\text{im}}$ en el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY apunta a que la disposición *anti* $\text{C}_{2\text{im}}\text{-N}_{1\text{py}}$ es la preferida para los bromuros de imidazolio en CDCl_3 (Figura 4.6), contrariamente a como suelen dibujarse estas estructuras en la bibliografía.

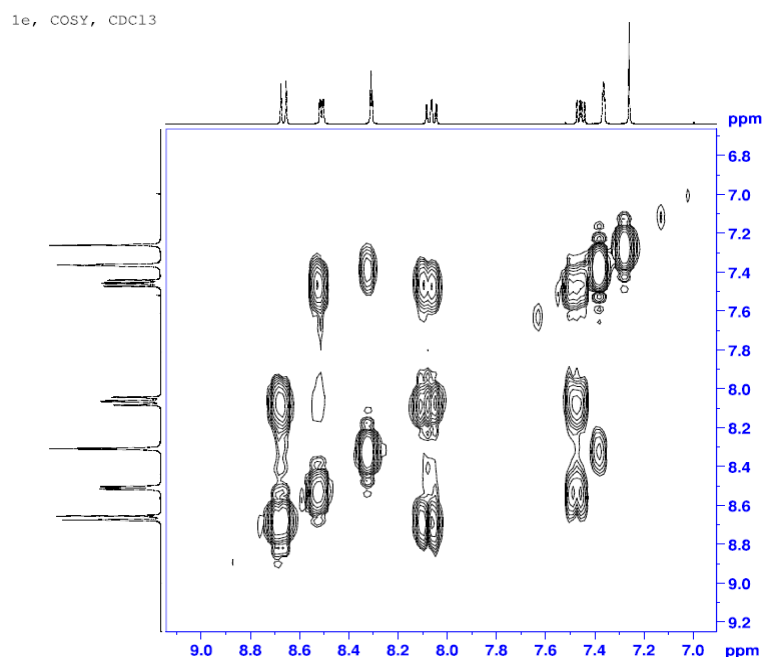
Figura 4.6. Equilibrio *syn/anti* para los bromuros de 1-(2-piridil)imidazolio en CDCl_3



Un análisis conformacional detallado del equilibrio de la figura 4.6 puede encontrarse en la memoria de Tesis Doctoral de Coral Aranda Magallón, también elaborada en el grupo DSEO.

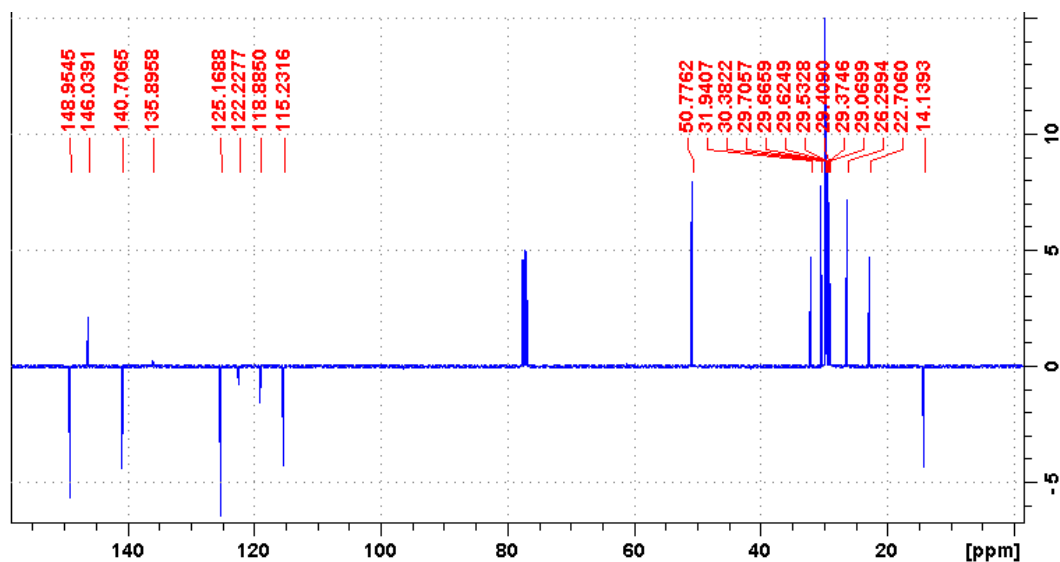
Lógicamente, todos los átomos de hidrógeno del resto imidazol y de la piridina presentan correlación entre sí en el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (Figura 4.7).

Figura 4.7. $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** en CDCl_3 a 300 K (detalle)



El espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN que, en este caso se realizó empleando una secuencia de APT, permite asignar rápidamente el carbono cuaternario C2_{py} a 146,0 ppm (Figura 4.8).

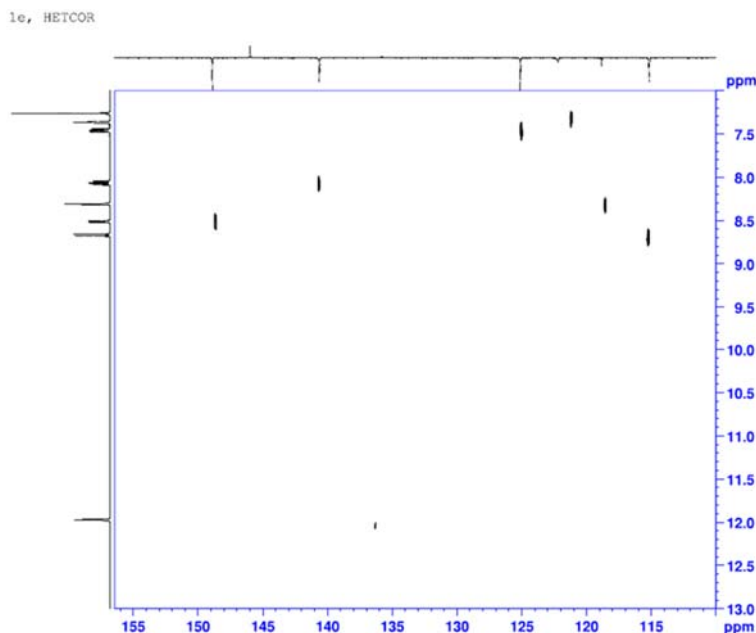
Figura 4.8. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (APT) del bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** en CDCl_3 a 300 K



Curiosamente, el C2_{im} , a pesar de ser terciario aparece con baja intensidad y como carbono secundario o cuaternario de acuerdo con su fase en la secuencia APT. La correlación $\text{H2}_{\text{im}}\text{-C2}_{\text{im}}$ se manifiesta claramente en el espectro $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HETCOR (Figura 4.9). Es probable a la acidez del

átomo de hidrógeno H2_{im} y la movilidad rotacional de la piridina con la translacional del bromuro contribuyan a la fase observada para C2_{im} en APT.

Figura 4.9. ¹H,¹³C-HETCOR de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** en CDCl₃ a 300 K (detalle)



Los espectros de correlación ¹H,¹³C-HETCOR y ¹H,¹³C-HMBC permiten asignar los desplazamientos de la mayoría de los carbonos, el primero los correspondientes a los C enlazados a un determinado H y el segundo los C a dos o 3 distancias de enlace de un H dado. Bien es cierto que en el caso de **1e** con 16 C en el sustituyente imidazólico la mayor parte de ellos salen demasiado próximos para distinguirlos (Tabla 4.3).

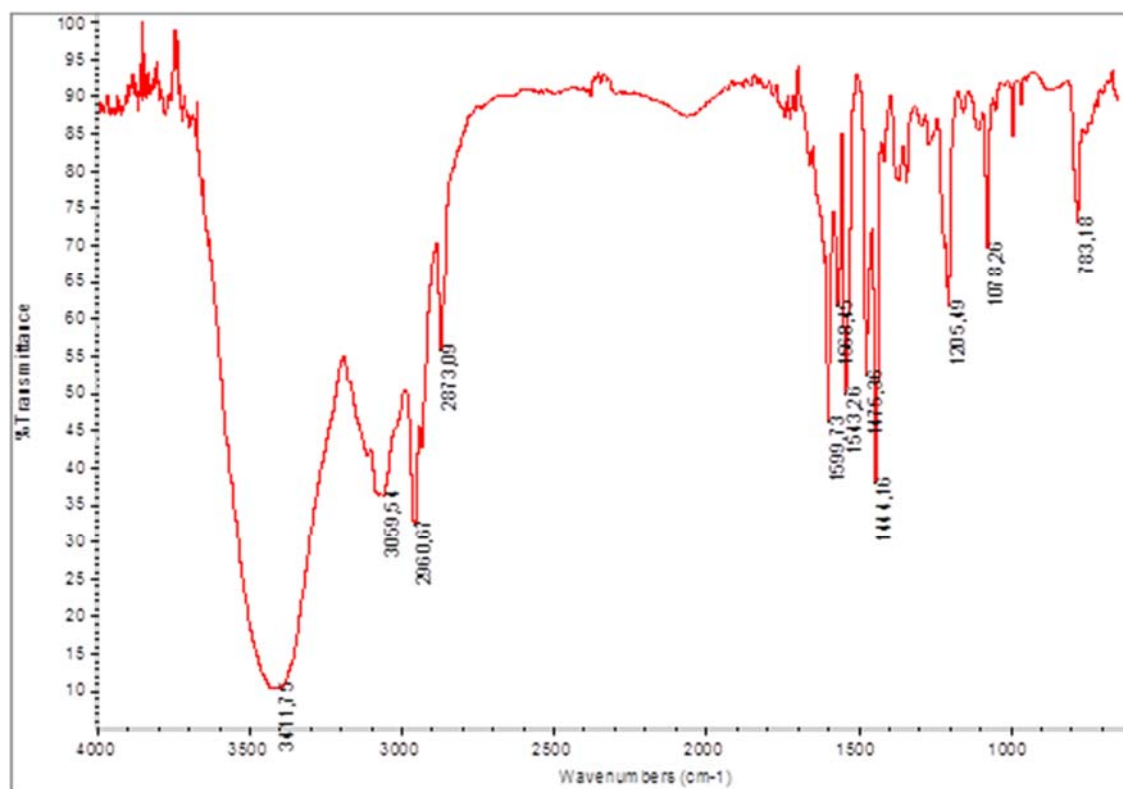
Tabla 4.3. Desplazamientos RMN más relevantes del bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** en CDCl₃ a 300 K

Posición	¹ H RMN δ(ppm)	Posición	¹³ C RMN δ(ppm)
H2 _{im}	12,05	C2 _{im}	135,9
H4 _{im}	7,46	C4 _{im}	122,2
H5 _{im}	8,30	C5 _{im}	118,9
H2 _{py}	-	C2 _{py}	146,0
H3 _{py}	8,68	C3 _{py}	115,2
H4 _{py}	8,07	C4 _{py}	140,7
H5 _{py}	7,32	C5 _{py}	125,2
H6 _{py}	8,51	C6 _{py}	148,9
CH _{2-α}	4,55	C _{C1}	50,8
CH _{2-β}	2,03	C _{C2}	30,3
CH _{3-ω}	0,87	C _{C16}	14,1

Por otro lado, las sales **1a-g** se analizaron empleando espectroscopía FTIR (Figura 4.10). Además de las consabidas bandas de tensión propias del enlace C-H a ca. 2950-3000 cm⁻¹ en las sales con

restos alquílicos **1a-e**, y a ca. 3100 cm^{-1} en las sales con restos aromáticos **1f-g**, sin duda, la banda más representativa aparece a ca. 1600 cm^{-1} y puede atribuirse a la vibración de los enlaces C=C y C=N en el anillo de piridina. Esta banda principal, aparece acompañada de las bandas correspondientes a las vibraciones de tensión C-H del anillo de piridina sobre 3050 cm^{-1} . Mientras que las tensiones C=C y C=N del anillo de imidazolio aparecen a ca. 1570 cm^{-1} y 1540 cm^{-1} .

Figura 4.10. Espectro FTIR del bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** en KBr



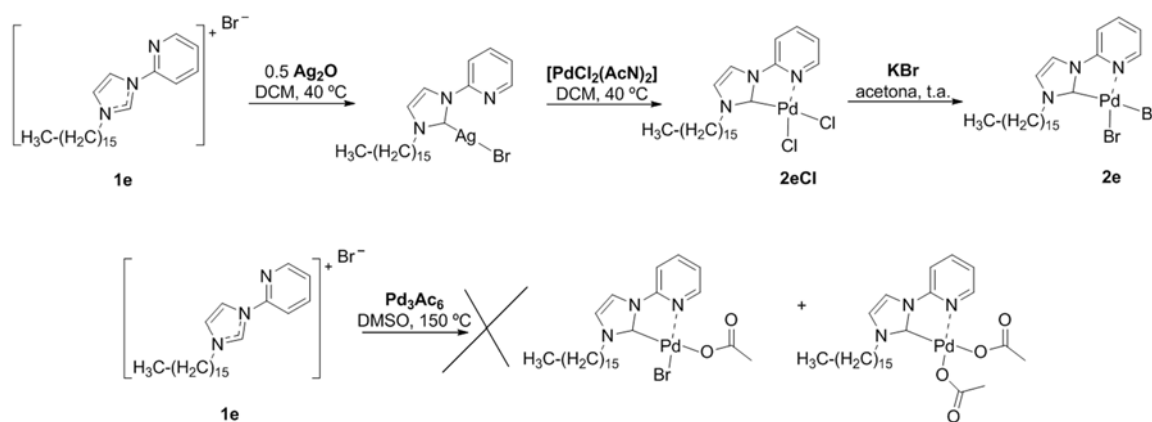
Los puntos de fusión de las sales **1a-g** oscilaron entre los $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ para **1c** y los $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ para **1g**. Las sales **1c**, **1d** y **1e** mostraron puntos de fusión de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ respectivamente, por lo que pueden considerarse por definición líquidos iónicos, ya que su temperatura de fusión se encuentra por debajo de los $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Finalmente, tal y como cabría esperar, el análisis de masas por ESI⁺-HRMS de las sales **1a-1f** no mostró el ion molecular sino, en todos los casos, solo el del catión sin el haluro con la distribución isotópica esperada (véase parte experimental).

Preparación de complejos de piridinaNHC-Pd(II)

Siguiendo la bibliografía anteriormente expuesta en la introducción del capítulo, inicialmente se ensayó la síntesis del complejo dibromuro[3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio **2e** por dos metodologías. En primer lugar se probó la vía clásica de transmetalación (Esquema 4.18) a partir del correspondiente carbeno de plata que se obtuvo tras la reacción cuantitativa de **1e** con la cantidad estequiométrica de Ag₂O. Dicho carbeno se hizo reaccionar con [PdCl₂(CH₃CN)₂] en DCM a 40 °C durante 16 horas para dar el complejo dicloruro[3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio **2eCl** que hubo de ser purificado mediante cromatografía de columna. A continuación se trató **2eCl** con un exceso de bromuro sódico en acetona durante 4,5 horas proporcionando un rendimiento de producto final aislado **2e** de tan solo el 11 % después de tres etapas. También se intentó sintetizar el complejo **2e** haciendo reaccionar la sal **1e** con Pd(OAc)₂, mediante calentamiento secuencial en DMSO hasta 150 °C, pero obtuvimos a una mezcla de reacción que no pudo ser resuelta (Esquema 4.18), probablemente debido a la formación de una mezcla entre el complejo deseado y otros complejos de paladio con uno o ningún ligando bromuro.

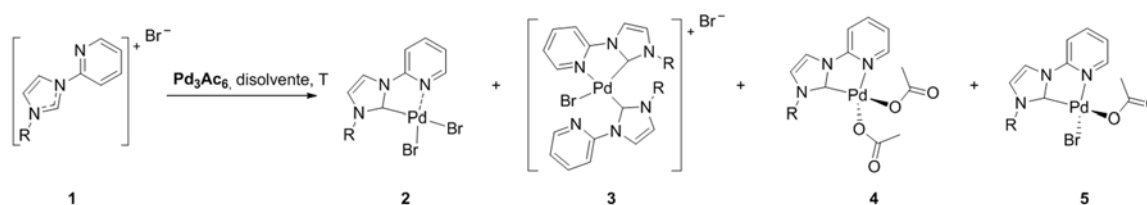
Esquema 4.18. Ensayos iniciales de preparación del complejo **2e**.



Puesto que la estrategia de tratamiento de sales de imidazolio con acetato de paladio había funcionado también en otros disolventes, ensayamos una batería de métodos para la síntesis de **2e** (Tabla 4.4). Por un lado se hizo reaccionar **1e** con un equivalente de Pd(OAc)₂ y de bromuro de tetrabutilamonio, como donador de haluros, tanto en disolventes apróticos de alta permitividad (DMF $\epsilon = 36,7$) como de permitividad moderada (THF $\epsilon = 7,58$). La reacción en DMF, tanto a temperatura ambiente como a 5 °C, dio una mezcla de la sal de partida **1e** y del complejo de paladio **2e** en relación *ca.* 1:1 acompañada de otras especies que derivan probablemente de un intercambio incompleto de acetato y bromuro en torno al paladio. Sin embargo, cuando la DMF se sustituyó por THF, el producto mayoritario fue el bromuro de bromuro[(3-(1-hexadecil)-1-(2-

piridil)imidazol-2-ilideno-κC][3-(1-hexadecil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio(1+) **3e**, tal como predicen los cálculos DFT para el modelo teórico de mecanismo expuesto en el Esquema 4.12, acompañado de **2e** y **1e** en una relación molar de 66:20:14 (Tabla 4.4). Cuando se reemplazó el bromuro de tetrabutilamonio como dador de haluro por un equivalente adicional de **1e** (relación **1e**/Pd(OAc)₂, 2:1) en THF, el complejo **3e** fue el mayoritario tanto si la reacción se llevaba a cabo en THF a temperatura ambiente (el 94 % del paladio reaccionado lo hace para formar **3e**), como si se realiza a reflujo (el 100 % del paladio reacciona para formar **3e**). De manera análoga, cuando dos equivalentes de **1e** se hicieron reaccionar con acetato de paladio a temperatura ambiente en DMF durante 20 horas, se encontró que la distribución de **1e/2e/3e** fue 27/6/67.

Tabla 4.4. Estudio de la síntesis de complejos de Pd(II) **2** y **3** desde sales de imidazolio y Pd(OAc)₂



[LH]Br	[LH]Br/Pd(OAc) ₂	Dador de Br	Disolvente	T (°C)	t (h)	2/3 ^[a] (%)
1e	1:1	Bu ₄ NBr	DMF	5	4	<50:0
1e	1:1	Bu ₄ NBr	DMF	25	1	<50:0
1e	2:1	-	DMF	25	24	6:67
1e	1:1	Bu ₄ NBr	THF	25	1	20/66
1e	2:1	-	THF	70	0,5	0:36
1e	2:1	-	THF	25	3,5	2:46
1e	1:1	KBr	EtOH	25	6	61:7
1b	1:1	KBr	EtOH	25	6	49:8
1c	1:1	KBr	EtOH	25	6	38:12
1d	1:1	KBr	EtOH	25	6	57:8
1f	1:1	KBr	EtOH	25	6	66/nm

[a] Rendimiento respecto a paladio, calculado por RMN

A pesar de que se ha empleado etanol como disolvente en la inmovilización de especies de paladio en sales de imidazolio soportadas^[7, 14] o directamente como agente reductor en la síntesis de nanopartículas de paladio a partir de compuestos de paladio(II),^[243a, 243c, 243d, 351] no se ha descrito hasta la fecha la síntesis de complejos NHC-Pd empleando etanol como disolvente. Por ello, apoyándonos en los resultados obtenidos en los cálculos DFT, decidimos reemplazar el THF y la DMF por etanol, en la reacción entre **1d** y Pd(OAc)₂, empleando esta vez bromuro potásico como dador de bromo, y evitar la adición de un segundo equivalente de ligando en beneficio de la economía atómica del proceso. Haciendo reaccionar una mezcla **1d**/Pd(OAc)₂/KBr 1:1:1 en etanol

a temperatura ambiente se detectó por ^1H RMN un 57 % de rendimiento de **2d** tras 6 horas de reacción que alcanzó un 75 % tras 20 horas. Se extendió esta metodología al resto de sales y, de este modo, se cuantificó la formación de los complejos **2b-f** por RMN después de 6 h de reacción según indica la Tabla 4.4. Los complejos mono carbenoides **2b-f** siempre estuvieron acompañados de una menor cantidad de sus respectivos complejos dicarbenoides **3b-f**, en proporción variable desde 1:3 hasta 1:10. Los complejos de mayores rendimientos de reacción a las 6 h **2d** (57 %), **2e** (61 %) y **2f** (66 %) se aislaron fácilmente empleando cromatografía flash de columna sobre sílica con mezclas de DCM/acetona y DCM/metanol, como eluyentes, rindiendo los complejos puros (43 %-44 %). En el caso de **2b** solo se aisló un 16 %, y en los casos de **2a** y **2g**, no pudieron resolverse adecuadamente las mezclas.

En la reacción de **1b-f** con acetato de paladio y KBr en etanol, se detectan por ^1H -RMN además se detectaron pequeñas cantidades de otras especies de paladio, $[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}]$ **4** y $[\text{Pd}(\text{OAc})\text{BrL}]$ **5** cuya síntesis se describe posteriormente, y que también serían intermedios de reacción o proceden de los múltiples equilibrios de intercambio de ligandos (Tabla 4.5). Adicionalmente se ensayaron sin éxito dos modificaciones del medio de reacción. Se añadieron dos equivalentes de Cs_2CO_3 al medio de reacción de **1b**, para promover la abstracción de hidrógeno en el imidazolio y evitar la formación de ácido acético,^[336b, 352] pero se observó una disminución de la relación **2b/3b** y de los rendimientos de **2b** detectado y aislado (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Relación de especies (% mol ligando) en los crudos de reacción **1**/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{KBr}$ 1:1:1 tras 6 h en EtOH a r.t.

	$\text{N3}_{\text{im-R}}$	2^a	3^a	4^a	5^a	% Pd reaccionado	Rendimiento 2 aislado(%)
1b	C_4H_9	49	17	7	0	74	16
		17 ^b	13 ^b	8 ^b	9 ^b	46 ^b	7 ^b
1c	C_8H_{17}	36	24	6	0	66	38
1d	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	57	16	0	3	76	44
		38 ^c	17 ^c	5 ^c	0 ^c	59 ^c	24 ^c
1e	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}$	61	15	0	8	85	24
1f	2,4,6- Me_3Ph	66	0	0	0	66	43

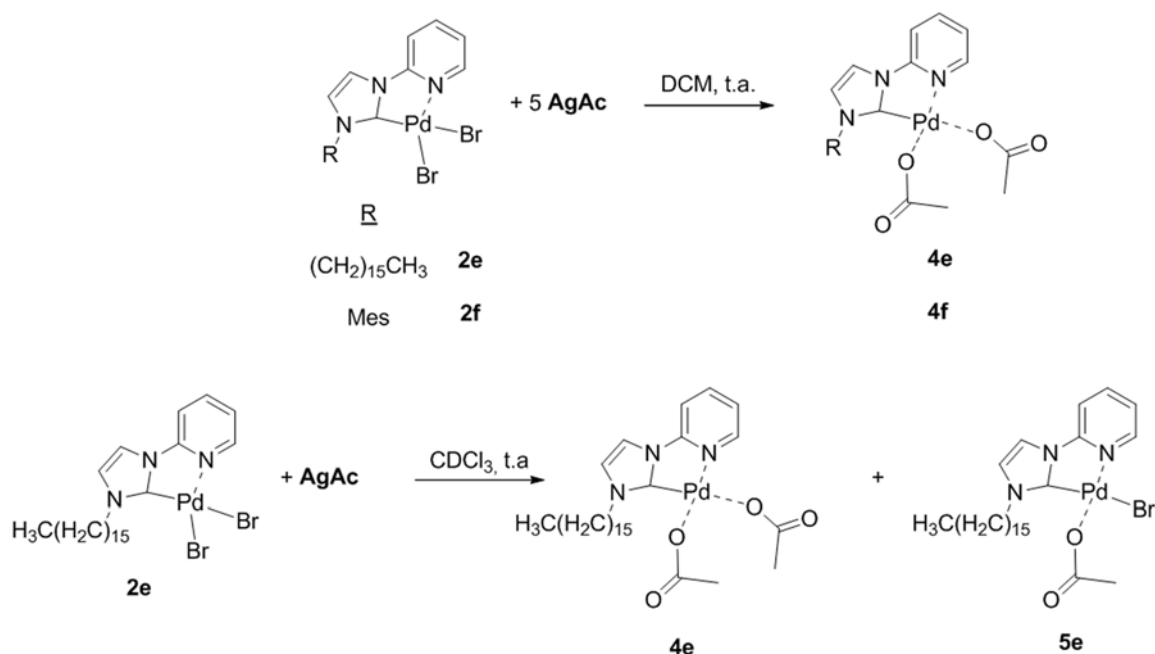
a) ^{a)} Determinados por RMN. ^{b)} se añadieron dos equivalentes de Cs_2CO_3 . ^{c)} se empleó acetona como disolvente de reacción

Igualmente se estudió el efecto de otros disolventes polares próticos (isopropanol) y su posible producto de oxidación (acetona) en la formación del complejo **2d** con y sin la adición de KBr. En ambos casos, la baja solubilidad de las especies implicadas en el medio de reacción condujo a resultados poco fiables, aunque en ambos casos, apuntan a que la cinética de reacción es más lenta que en el caso de la reacción en etanol. Se cuantificó el rendimiento de producto final aislado al emplear acetona como disolvente en lugar de etanol, observándose igualmente una

disminución en el rendimiento hasta el 24 % (frente al 44% en etanol). Finalmente, cuando se añadió un exceso de KBr (5 equivalentes) bajo las condiciones optimizadas, la velocidad de reacción se ralentizó sin observar ningún incremento en rendimiento de producto final (Tabla 4.5).

Para corroborar la presencia de los compuestos intermedios **[Pd(OAc)₂L]** **4** y **[Pd(OAc)BrL]** **5** en el medio de reacción se intentaron sintetizar según el Esquema 4.19. Para ello, en primer lugar, se hicieron reaccionar los complejos **2e** y **2f** con un exceso de acetato de plata para obtener cuantitativamente los complejos **4e** y **4f**. Sin embargo, la reacción de **2e** con acetato de plata (1:1) indicó que el intercambio del segundo Br⁻ por OAc⁻ es más rápido que el primero, y se producen crudos de reacción con mezclas de **2e**, **4e** y, presumiblemente, **5e**, de difícil resolución.

Esquema 4.19. Síntesis de complejos de estequiometría **[Pd(OAc)₂(L)]**

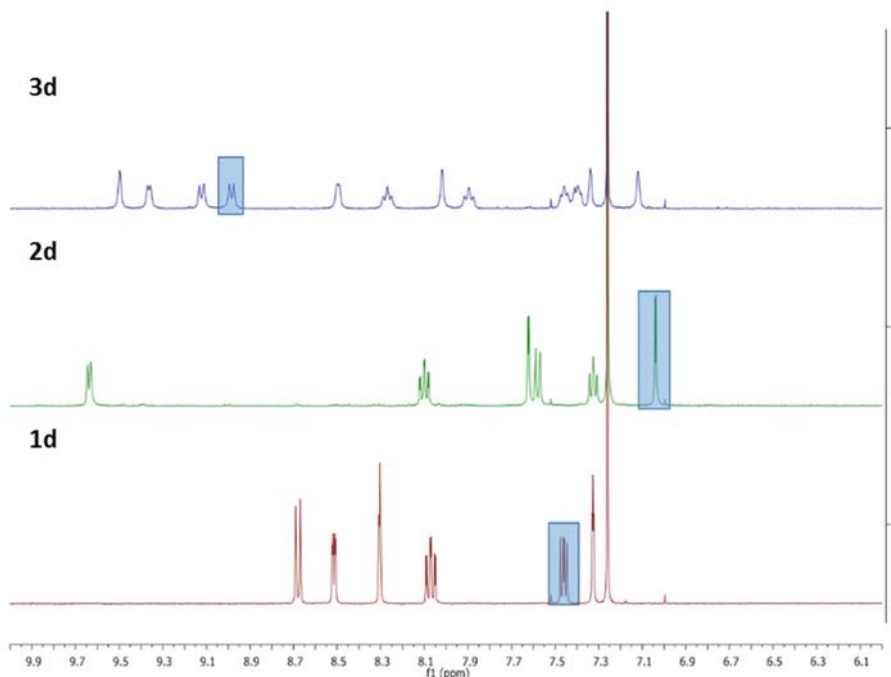


Puesto que, de acuerdo con los cálculos teóricos, el control cinético la reacción de **[LH]Br** con Pd(OAc)₂ en etanol parece la clave de producir los complejos monocarbenoides **[PdBr₂(L^{Nc})]** **2** en cantidades importantes, se estudió con mayor precisión la cinética de esta reacción.

Cinética de la reacción de sales de 1-(2-piridil)imidazolio y acetato de paladio

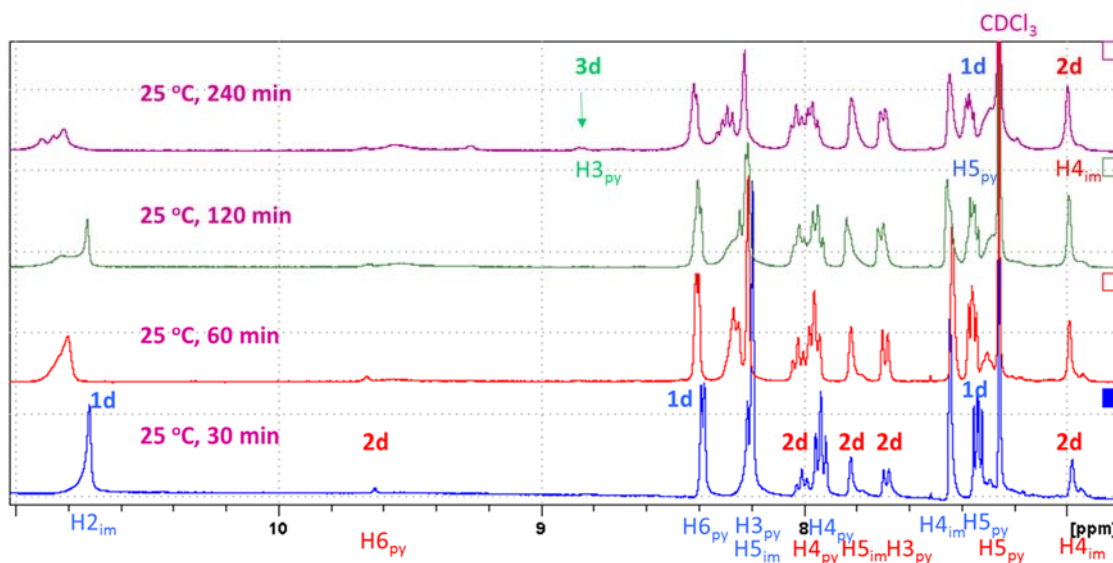
Hemos seguido la reacción del dodecil derivado **1d** con Pd(OAc)₂ (2:1) en etanol, empleando concentraciones de 0,054 M y 0,027 M respectivamente, a 0 °C, 25 °C y 75 °C, y también la reacción **1d**/Pd(OAc)₂/KBr (1:1:1) a 25 °C. La evolución de las concentraciones de **1d**, **2d** y **3d** en cada caso se siguió por integración de las señales ¹H RMN de la mezcla de reacción a 7,44 ppm (H_{5py} **1d** 7,46 ppm en CDCl₃), 6,94 ppm (H_{4im} **2d** 7,05 ppm en CDCl₃) y 8,86 ppm (H_{3py} (L^C) **3d** 8,98 ppm en CDCl₃, Figura 4.11).

Figura 4.11. Superposición de los espectros de ^1H RMN de **1d**, **2d** y **3d**. Las regiones sombreadas corresponden con las señales empleadas en la cuantificación de especies.



Las señales estudiadas aparecen ligeramente desplazadas en el medio de reacción respecto a las correspondientes de los compuestos puros en CDCl_3 debido a la mayor permitividad del medio de reacción (Figura 4.12). En particular las de los protones de ligandos móviles fuertemente afectados por la permitividad como H6_{py} en **2d** y **3d**, H3_{py} y H5_{im} en **1d** y **3d**.

Figura 4.12. Señales utilizadas (1ª fila) de la mezcla de reacción a 25°C para el seguimiento de la evolución de las concentraciones mediante ^1H RMN



Los valores de concentración obtenidos (Tabla 4.6) muestran que cuando la reacción tiene lugar a 75°C , el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ desaparece prácticamente en los primeros 30 minutos de reacción, mientras

que la concentración de **2d** aumenta rápidamente, hasta alcanzar un máximo para desaparecer posteriormente dando lugar a la formación de **3d**, cuya concentración aumenta progresivamente en el tiempo a costa de **2d** y **1d**, tal como preveían los cálculos DFT.

Tabla 4.6. Evolución de las concentraciones de **1d**, **2d** y **3d**, expresadas como Molaridad de ligando, en la reacción entre **1d** y acetato de paladio en etanol a diferentes temperaturas.

Reacción **1d**/Pd(OAc)₂ (2:1) a 0°C en etanol

t/min	[1d] /M	[2d] /M	[3d] /M	[Pd(OAc) ₂] /M
0	0,054	0,000	0,000	0,027
30	0,046	0,007	0,000	0,019
240	0,035	0,018	0,001	0,008
1800	0,031	0,021	0,003	0,004

Reacción **1d**/Pd(OAc)₂ (2:1) a 25°C en etanol

t/min	[1d] /M	[2d] /M	[3d] /M	[Pd(OAc) ₂] /M
0	0,054	0,000	0,000	0,027
30	0,038	0,015	0,000	0,011
60	0,036	0,018	0,001	0,009
120	0,032	0,021	0,000	0,005
240	0,030	0,024	0,000	0,003
1380	0,027	0,025	0,002	0,000

Reacción **1d**/Pd(OAc)₂ (2:1) a 75°C en etanol

t/min	[1d] /M	[2d] /M	[3d] /M	[Pd(OAc) ₂] /M
0	0,054	0,000	0,000	0,027
30	0,031	0,011	0,012	0,004
60	0,027	0,010	0,017	0,000
120	0,027	0,007	0,020	0,000
240	0,025	0,004	0,025	0,000
1380	0,022	0,002	0,030	0,000

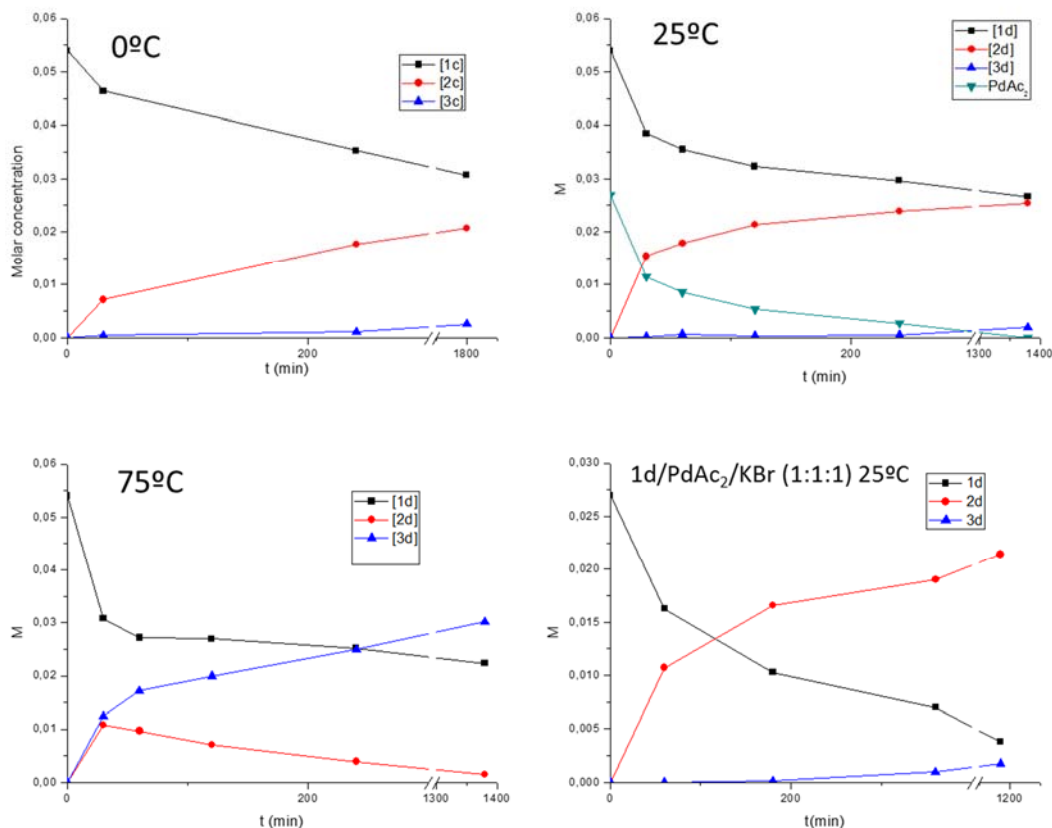
Reacción **1d**/Pd(OAc)₂/KBr (1:1:1) a 25°C en etanol

t/min	[1d] /M	[2d] /M	[3d] /M	[Pd(OAc) ₂] /M
0	0,027	0	0	0,027
60	0,016	0,011	0,000	0,016
180	0,010	0,017	0,000	0,010
360	0,007	0,019	0,001	0,007
1170	0,004	0,021	0,002	0,004

En el caso de la reacción a 25 °C, se aprecia la disminución paralela de la concentración de **1d** y Pd(OAc)₂ y el aumento de la concentración de **2d** sin que llegue a apreciarse la formación de una cantidad significativa de **3d** hasta tiempos largos de reacción. La cinética de la reacción a 0 °C fue mucho más lenta que a 25 °C, mientras que la realizada a 25 °C en presencia de KBr sustituyendo

el exceso de **1d** fue solo algo más lenta que con dos equivalentes de **1d**, pero las tres siguieron perfiles de reacción muy similares (Figura 4.13).

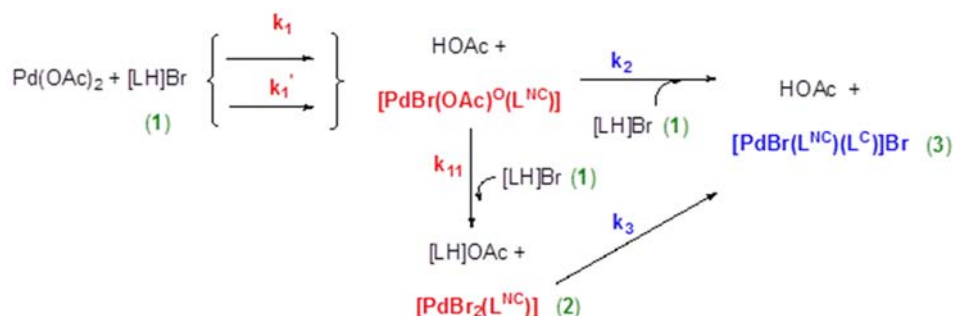
Figura 4.13. Perfiles cinéticos de la reacción entre **1d** y acetato de paladio en etanol



El mecanismo propuesto para la formación de los complejos **2** y **3** por reacción del bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio con Pd(OAc)₂ (Esquema 4.12) es una simplificación donde solo figuran las reacciones preferentes que conducen a $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}\text{L}^{\text{NC}}]$ (etapa I $\Delta G_1^{\#} = +20,13^{\text{EtOH}}$ kcal/mol), $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2** (etapa IIA $\Delta G_{11}^{\#} = +20,53^{\text{EtOH}}$ kcal/mol), y $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3** (etapa IIB $\Delta G_3^{\#} = +27,01^{\text{EtOH}}$ kcal/mol). Sin embargo hay otras dos reacciones competitivas, una en la etapa I y otra en la etapa II, que deben considerarse para reproducir mejor los datos experimentales. La reacción de LH^{1+} con a $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{OO}}(\text{OAc})^{\text{O}}]^{1-}$ para dar $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}\text{L}^{\text{NC}}]$ y HOAc, además de por el ataque por el N_{1py}, también puede producirse por reacción directa de C_{2im} sobre el metal aunque con un estado de transición (etapa I $\Delta G_1^{\#} = +21,75^{\text{EtOH}}$ kcal/mol) ligeramente mayor que $\Delta G_1^{\#}$. Por otro lado, la etapa II pudiera producirse directamente hacia $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3**, sin pasar por $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2**, reaccionando primero el catión LH^{1+} con $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}\text{L}^{\text{NC}}]$ a través de un estado de transición $\Delta G_2^{\#} = +27,22^{\text{EtOH}}$ kcal/mol (etapa II directa). Todo ello se muestra en el Esquema 4.20, donde se destacan las constantes cinéticas de las vías principales de producción de los complejos

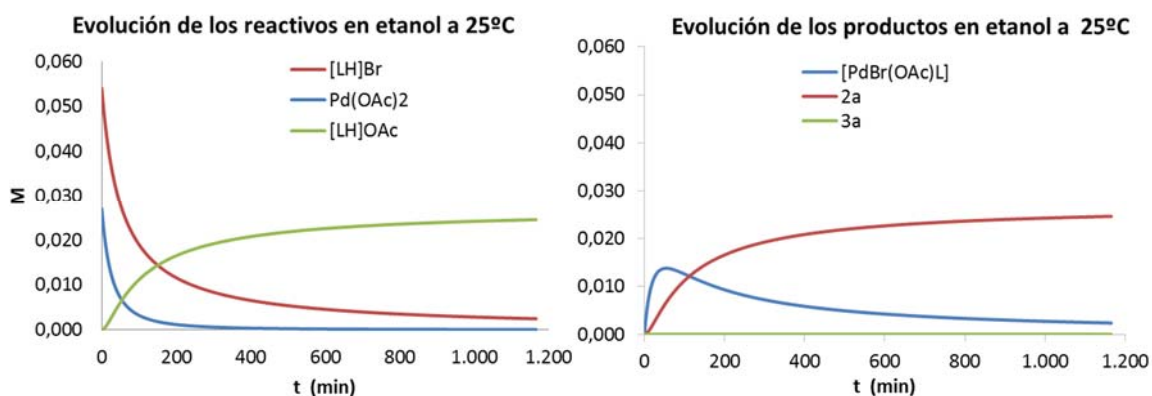
2 y 3. A partir de las energías libres de activación anteriores hemos aproximado las constantes de velocidad asignado un valor de $6,3 \cdot 10^{12}$ a las constantes de la ecuación de Eyring a 298 K.^[353] Así se deducen los valores de $k_1 = 1,08 \cdot 10^{-2}$, $k_1' = 7,15 \cdot 10^{-4}$, $k_{11} = 5,52 \cdot 10^{-3}$, $k_2 = 7,57 \cdot 10^{-8}$ y $k_3 = 9,75 \cdot 10^{-8} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ para el acoplamiento del bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

Esquema 4.20. Mecanismo de formación de los complejos **2** y **3** a partir de **1** y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



Utilizando las constantes cinéticas estimadas hemos simulado la evolución de la concentración de todas las especies previstas en los cálculos DFT (B2-PLYP-D) a lo largo de la reacción entre el bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio y acetato de paladio (2:1) en etanol a temperatura ambiente desde concentraciones iniciales de 0,054 M y 0,027 M respectivamente (Figura 4.14).

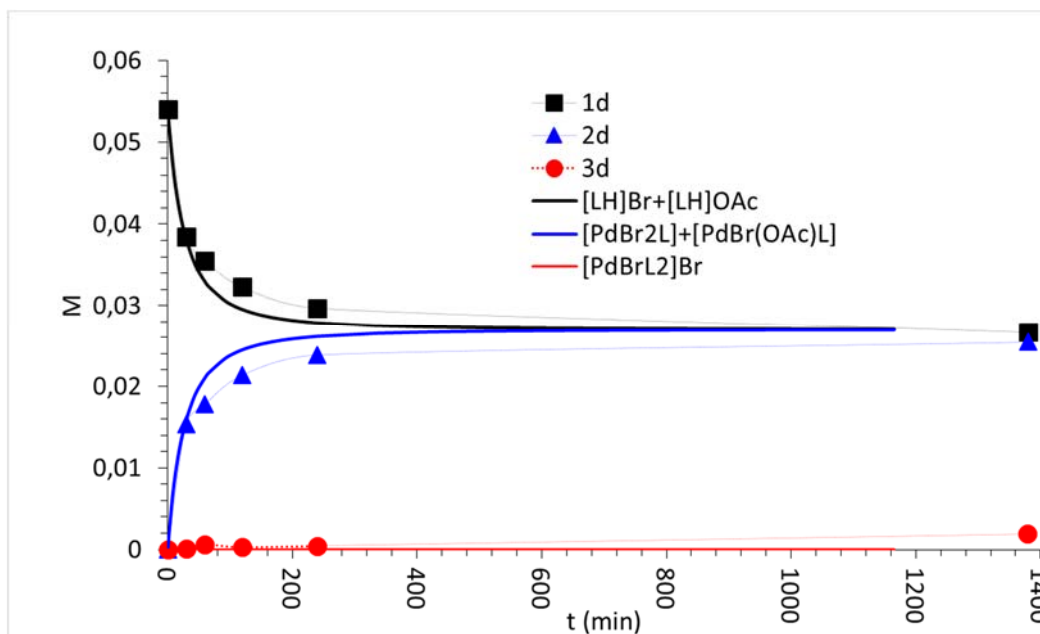
Figura 4.14. Simulación de la evolución de las especies correspondientes a la reacción de bromuro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1) en EtOH según B2-PLYP-D a 25 °C.



En la figura 4.14 puede apreciarse cómo desaparecen rápidamente tanto $[\text{LH}]\text{Br}$ como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para dar lugar a la formación de $[\text{PdBr}(\text{OAc})(\text{L}^{\text{NC}})]$, que es el mayoritario en los instantes iniciales para transformarse casi por completo en $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2a** con el paso del tiempo, mientras que prácticamente no se observa la aparición de $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3a**. El hecho de trabajar con 2 equivalentes de imidazolio $[\text{LH}]\text{Br}$ produciría una cantidad de $[\text{LH}]\text{OAc}$ similar a **2a**, que podría separarse por cromatografía de columna.

La evolución de las concentraciones de $[\text{LH}]\text{Ac}$ y $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]$ no se pudo determinar con suficiente precisión por $^1\text{H-RMN}$, aunque se intuyen sus $\text{H}_{2\text{im}}$ y $\text{H}_{4\text{im}}$ en la Figura 4.12. Sin embargo sí se pudo observar (Figura 4.15) que la evolución de las concentraciones experimentales de **1d** y **2d** se ajustan razonablemente bien con la suma de las concentraciones calculadas por B2-PLYP-D del 3-metil derivado $\text{LH}\cdot\text{Br}+\text{LH}\cdot\text{Ac}$ y $[\text{PdBr}(\text{OAc})^{\text{O}}(\text{L}^{\text{NC}})]+[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ respectivamente.

Figura 4.15. Comparación de los perfiles cinéticos experimentales (línea de puntos) de la reacción de **1d** con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1) en etanol a 25°C y teóricos (línea continua)



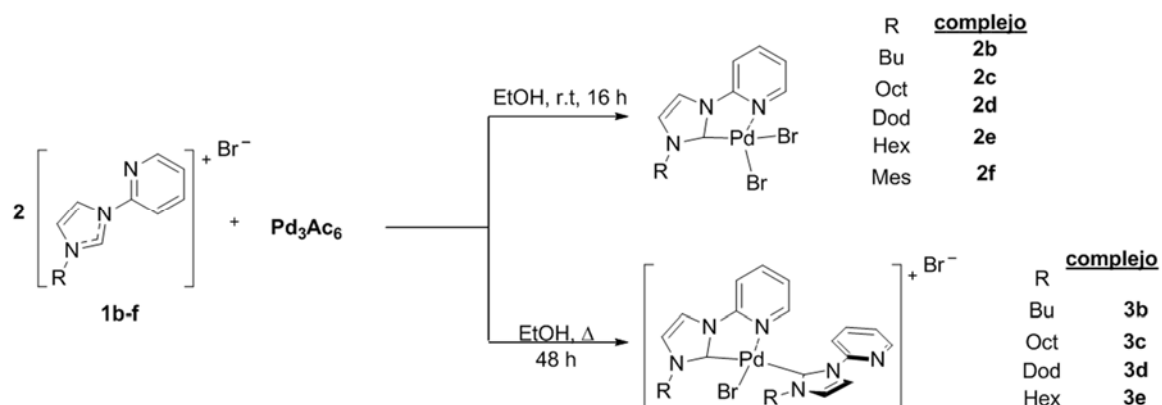
La Figura 4.15 y la evidente similitud de en la evolución de las concentraciones de las especies cuando se comparan las Figuras 4.14 (formación de **2a** teórica) y 4.13 (formación de **2d** experimental) en etanol a 25°C , apoyan claramente el mecanismo propuesto en los Esquemas 4.12 y 4.20.

Optimización de la síntesis de complejos **2b-f** y **3b-e**

Atendiendo a los resultados cinéticos experimentales y el mecanismo propuesto, rediseñamos la preparación de los complejos. Así $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2b-f** se pueden sintetizar por reacción de los bromuros de 1-(2-piridil)imidazolio **1b-e** con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2:1) en etanol a temperatura ambiente durante 16 horas, mientras que $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3b-e** se obtendrían con los reactivos en igual proporción y medio pero a reflujo durante 48 horas (Esquema 4.21). Los complejos **2b-f** se pueden aislar fácilmente tras centrifugar el crudo de reacción, decantar y purificar el sólido obtenido. El análisis por resonancia de los sólidos obtenidos mostró que los complejos **2b-f** aparecían casi puros, y se obtuvieron cristalinos después de una cromatografía flash de columna empleando mezclas DCM/acetona 5:1 en todos los casos. Los rendimientos de producto aislado **2b-f** variaron

desde un 40 % para **2b**, hasta un 60 % para **2e**, siendo el resto en torno al 48 % **2c**, **2d** y **2f**. Se trata de rendimientos muy similares a los descritos en la bibliografía (43 % para **2b**),^[139a] aunque empleando en este caso un solo paso de síntesis, lo que compensaría el gasto adicional de ligando al utilizar relaciones 2:1.

Esquema 4.21. Síntesis de los complejos **2b-f** y **3b-e**



El análisis del sobrenadante después de la centrifugación, para el caso de la reacción entre **1b** y Pd(OAc)₂, mostró la presencia muy mayoritaria de [LH]OAc (Figura 4.16), como cabía esperar según el mecanismo en el Esquema 4.12.

La síntesis de complejos de estequiometría [PdBr(L^C)(L^{NC})]Br que proponemos en el Esquema 4.21 difiere de otras en que no necesitamos intermedios de carbenos de plata (Esquema 4.3) o que no partimos de paladio(0), en forma de Pd₂(dba)₃ (Esquema 4.8). Siguiendo el método propuesto en el Esquema 4.21 se hizo reaccionar **1b-e** con Pd(OAc)₂ en etanol, empleando una relación molar 2:1, sin la adición de KBr, a una temperatura de 75 °C durante 48 h. Los crudos de reacción, filtrados sobre celita, se llevaron a sequedad y se analizaron por RMN, revelando que los únicos productos presentes eran los cationes de ligandos de partida **1b-e** y los complejos **3b-e**, con conversiones de ligando comprendidas entre un 58 % para **1c** y un 74 % para **1b**. En ninguno de los casos pudo detectarse la presencia de complejos **2b-e**. Los complejos **3b-e**, se purificaron por precipitación en dietiléter proporcionando rendimientos aislados que variaron desde 30 % para **3d** hasta 58 % para **3b** (Tabla 4.7). Los rendimientos aislados parecen claramente condicionados por la cadena alquílica, siendo sensiblemente mayores para **3b**, que tiene una cadena alquílica más corta y por lo tanto menor solubilidad en éter dietílico. El complejo **3f** no pudo ser purificado, obteniéndose mezclas que no pudieron ser resueltas. Para tratar de mejorar el rendimiento de la reacción, se decidió adicionar los reactivos en una relación molar **1e**/Pd(OAc)₂ de 3 tal y como se describe en la bibliografía partiendo de Pd₂(dba)₃.^[191] Aunque esta relación molar resulta perjudicial en términos de economía atómica, en el caso de **3e** consiguió mejorar el rendimiento

de producto final desde un 57 % a un 82 %, aunque la purificación del complejo es más complicada debido al exceso de sal **1e** sin reaccionar, con lo que concluimos que este exceso de reactivo no es beneficioso en las condiciones empleadas.

Figura 4.16. Espectros ^1H y ^{13}C RMN del sobrenadante de la reacción entre **1b** y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y cuyo contenido es principalmente $[(\text{LH})\text{OAc}]$.

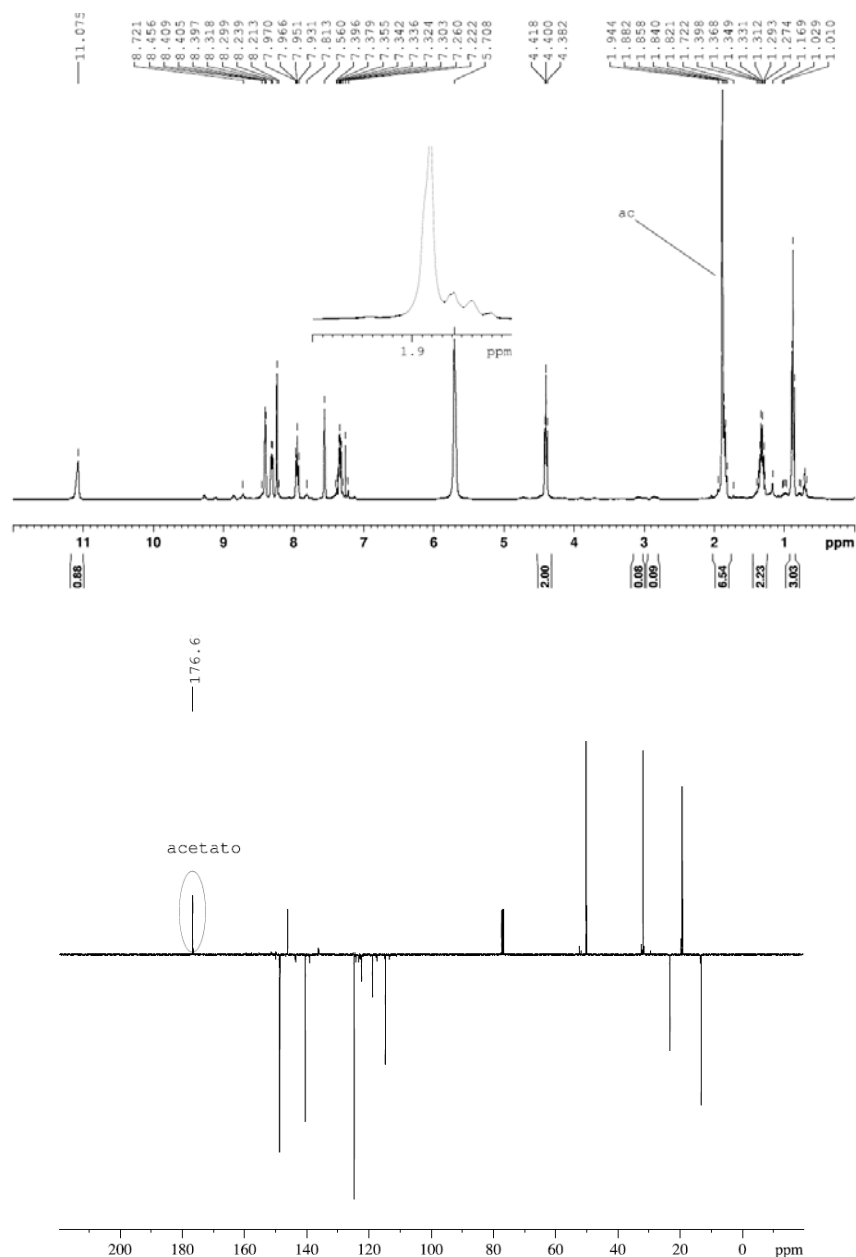


Tabla 4.7. Preparación de **3b-e** por reacción de **1b-e** con Pd(OAc)₂ (2:1) a reflujo en etanol (48 h)

	rendimiento (% mol L)	[LH]Br+[LH]OAc (% mol L)	Rendimiento aislado (% mol Pd)
3b	74	26	58
3c	58	42	35
3d	68	32	40
3e	57	43	30

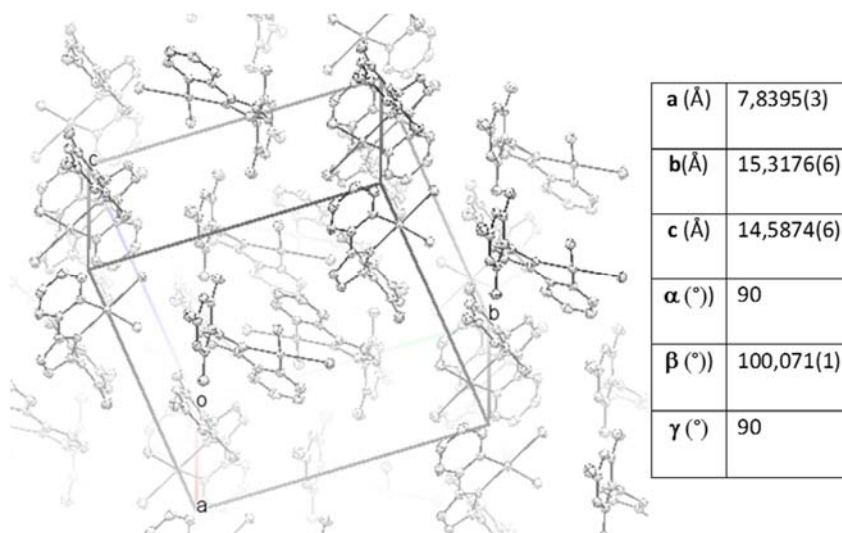
Caracterización de los complejos dibromuro[3-alquil/aryl-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio(II)

2b-f

Difracción de rayos X

Como se ha reflejado en la introducción no se había podido sintetizar con anterioridad complejos de estructura [PdBr₂(L^{Nc})] cuando la piridina portaba arilos sobre N3_{im}, como es el caso del mesitil derivado **2f**. Mediante una recristalización en acetona, conseguimos cristales de una calidad suficiente para llevar a cabo un análisis de difracción en rayos X. El N3_{im}-mesitil derivado **2f** cristalizó en celda unidad de tipo monoclinica, con un grupo espacial P 2₁/n y los parámetros de red recogidos en la Figura 4.17.

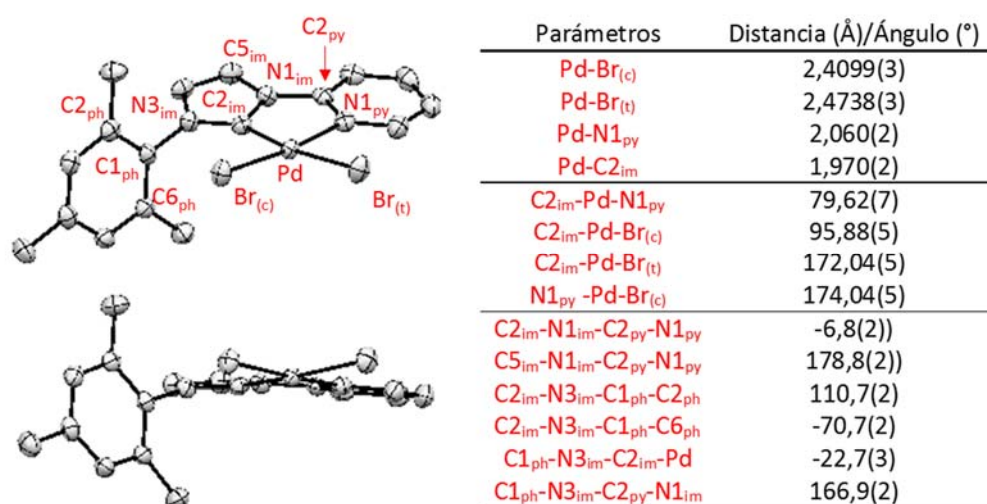
Figura 4.17. Celda unidad y parámetros de red del N3_{im}-mesitil derivado **2f**



Cuando se analiza pormenorizadamente la estructura molecular de **2f** en estado sólido (Figura 4.18) se puede apreciar que el átomo de paladio en el complejo está en un entorno plano-cuadrado, tal como se ha descrito para el N3_{im}-butil derivado **2b**,^[139a] ligeramente distorsionado debido a la propia geometría del ligando (C2_{im}-Pd-N1_{py} 79,6°). Las distancias Pd-C2_{im} (1,97 Å) y Pd-N1_{py} (2,06 Å) son 0,01 Å menores que las N3_{im}-butil derivado.^[139a] Las dos distancias Pd-Br son

diferentes entre sí y apuntan a la fuerte influencia *trans* del carbeno del ligando sobre el halógeno haciendo que Pd-Br_(t), *trans* respecto al carbeno C2_{im}, sea mayor (2,47 Å) que Pd-Br_(c), *cis* respecto al carbeno (2,41 Å). Ambas son ligeramente menores que las del más nucleófilo N3_{im}-butil derivado (2,49 y 2,43 Å).^[139a] El anillo de piridina y el anillo de imidazol, son prácticamente coplanares con un diedro C5_{im}-N1_{im}-C2_{py}-N1_{py} de 178,8°, que se distorsiona algo por la parte del carbeno C2_{im}-N1_{im}-C2_{py}-N1_{py} -6,8°. Sin embargo el anillo de mesitilo adopta una disposición angular al plano imidazol-piridina (C2_{im}-N3_{im}-C1_{ph}-C2_{ph} 110,7°), relativamente alejada de la perpendicularidad, y claramente distorsionada (C1_{ph}-N3_{im}-C2_{im}-Pd -22,7°) fuera de ese plano, como muestra la parte inferior de la Figura 4.18.

Figura 4.18. Parámetros moleculares y diagramas ORTEP (elipsoides representadas al 80 %) del N3_{im}-mesitil derivado **2f** donde se han omitido los átomos de hidrógeno para mayor claridad.

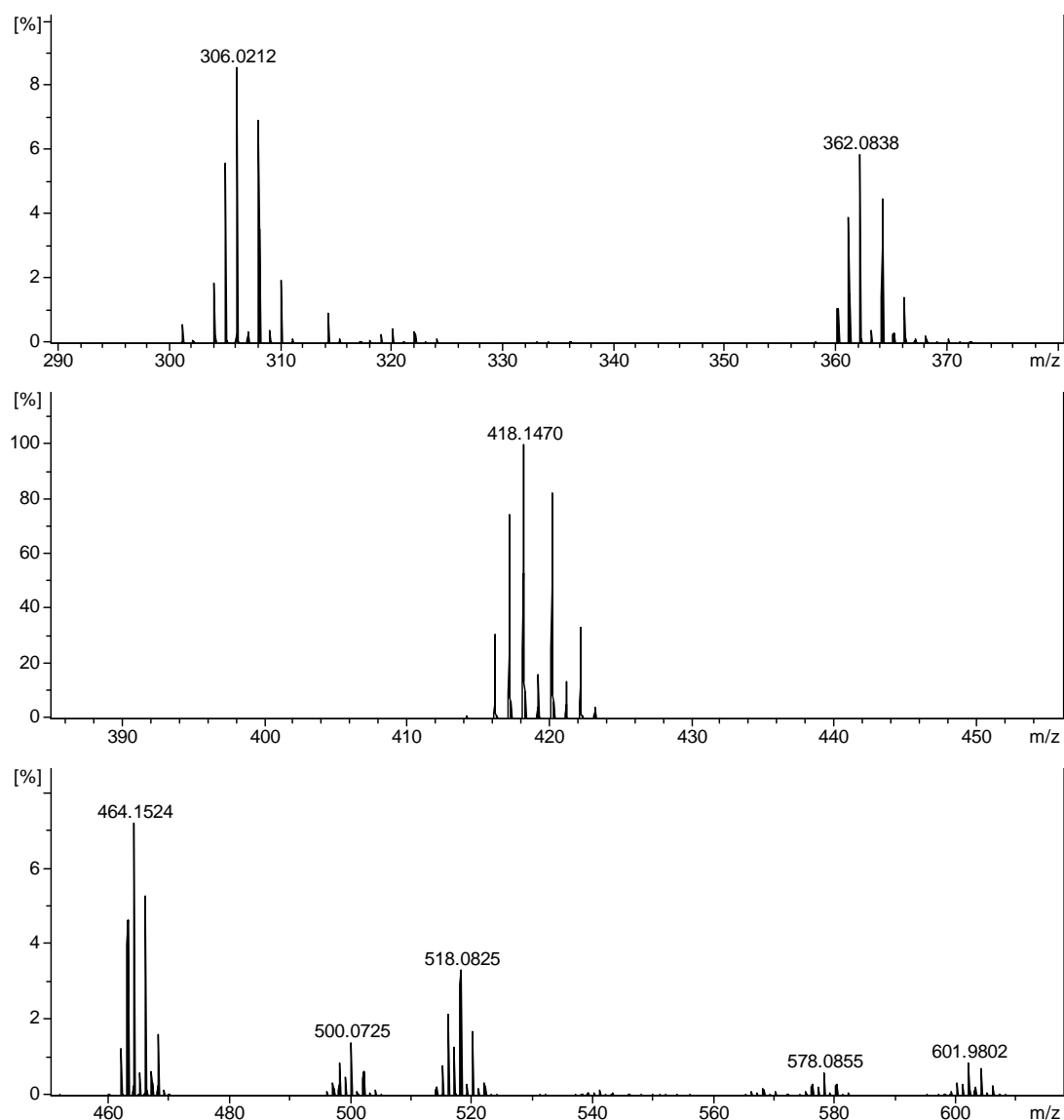


Espectrometría de masas de alta resolución

El análisis de masas de alta resolución por ionización positiva mediante electrospray, ESI-HRMS⁺, de los complejos [PdBr₂(L^{Nc})] **2b-f** mostró la alta reactividad del paladio sobre los C_{sp3}-H próximos estéricamente en las condiciones del experimento, tal como muestra la Figura 4.19 para el N3_{im}-dodecil derivado **2d**. En lugar de detectarse catión molecular M¹⁺ se llega a observar, con baja intensidad, su sal sódica [M+Na]¹⁺ (m/z= 601,980 en el caso de **2d**, Figura 4.19), que seguramente proviene de la interacción con el formiato sódico usado como patrón del experimento. El catión [M-Br]¹⁺ (m/z= 500,072 en el caso de **2d**, Figura 4.19) que aparece débil por su inestabilidad, se observa con mayor intensidad como su hidrato [M-Br+H₂O]¹⁺ (m/z= 518,082 en el caso de **2d**, Figura 4.19) y más estable todavía el formiato [M-2Br+HCOO]¹⁺ (m/z= 464,152 en el caso de **2d**, Figura 4.19). Las distribuciones isotópicas son coincidentes cuando se comparan los m/z experimentales con los teóricos propuestos (Figura 4.19 y Esquema 4.22 respectivamente para **2d**).

Toda la familia de complejos **2** presentan como m/z de mayor intensidad un catión que corresponde a la pérdida de un Br⁻ y una molécula de HBr desde la masa molecular (m/z= 418,147 en el caso de **2d**, Figura 4.19). Los cálculos DFT a nivel M06 predicen que la especie más estable en fase gas para este tipo de cationes sería un hexapaladaciclo como el mostrado para **2d** en el Esquema 4.22.

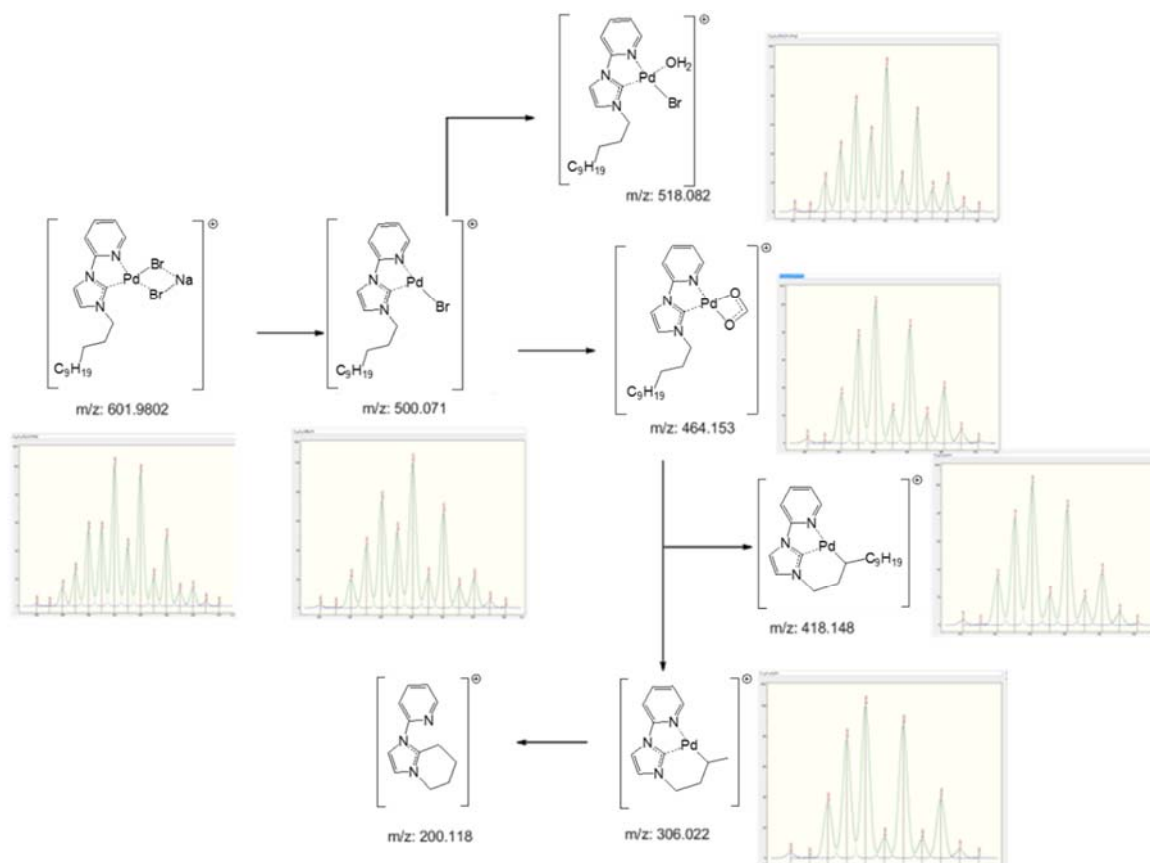
Figura 4.19. Detalle de las señales principales en ESI-HRMS⁺ para el N3_{im}-dodecil derivado **2d**



El catión de mayor intensidad [M-Br-HBr]¹⁺ (m/z= 418,147 en el caso de **2d**, Figura 4.19), posiblemente originado desde el formiato como propone el Esquema 4.22, experimenta la pérdida de fragmentos de su cadena alquílica como el catión [C₁₂H₁₄N₃Pd]¹⁺ (m/z= 306,021), común en todos los derivados alquílicos **2b-e**, que es coherente con el metilhexapaladaciclo representado en el Esquema 4.22. Curiosamente la intensidad relativa de [C₁₂H₁₄N₃Pd]¹⁺ (m/z= 306,021), disminuye con la longitud de la cadena en N3_{im} 100 % (**2b** C₄), 19 % (**2c** C₈), 9 % (**2d** C₁₂)

y 3 % (**2e** C₁₆) como se aprecia en la Tabla 4.8. La pérdida del metal en este catión originaría el de m/z= 200,118 (Esquema 4.22) que se observa en toda la serie alquílica a muy baja intensidad.

Esquema 4.22. Probable proceso de fragmentación de **2d** en presencia de MeOH y 1% de HCOOH y el patrón Na[HCOO].



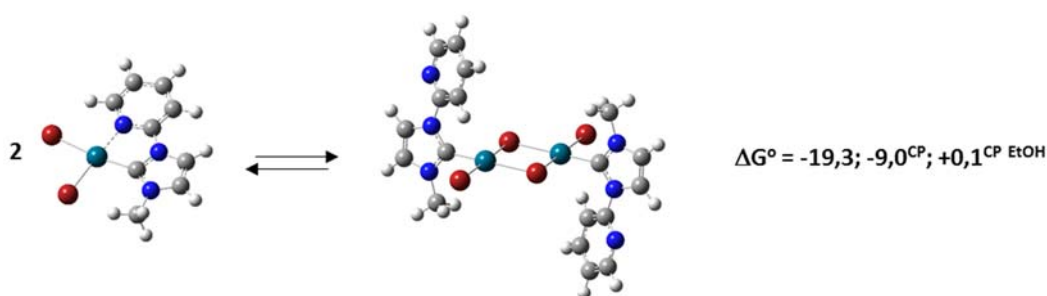
El mesitil derivado **2f** también muestra cationes en su espectro ESI-HRMS⁺ que son equivalentes a los anteriormente comentados para la serie alquílica **2b-2e**, gracias a la coordinación con el metal de los metilos en orto del grupo mesitilo. Precisamente esa interacción hace que el catión $[M-Br]^{1+}$ de **2f** sea particularmente estable (m/z 449,964; i.r. 46 %), y similarmente el ligando ciclado después de perder el metal y halógenos $[M-PdBr-BrH]^{1+}$ (m/z 262,134; i.r. 32 %, Tabla 4.8).

Tabla 4.8. Relaciones m/z más relevantes para los compuestos **2b-f** encontradas en ESI-HRMS⁺

2b <i>butil</i>	m/z: Teórico	C ₁₂ H ₁₅ Br ₂ N ₃ PdNa	C ₁₂ H ₁₅ BrN ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃	C ₂₄ H ₃₀ Br ₃ N ₆ Pd ₂
	Experimental (abundancia %)	489,8548 489,8537 (2,25)	387,9492 387,9399 (0,92)	306,0222 306,0208 (100)	306,0222 306,0208 (100)	200,1182 200,1174 (68,68)	854,8130 854,8105 (10,09)
2c <i>octil</i>	m/z: Teórico	C ₁₆ H ₂₃ Br ₂ N ₃ PdNa	C ₁₆ H ₂₃ BrN ₃ Pd	C ₁₆ H ₂₂ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃	C ₃₂ H ₄₆ Br ₃ N ₆ Pd ₂
	Experimental (abundancia %)	545,9175 545,9332 (0,07)	444,0088 444,0129 (2,05)	362,0850 362,0889 (100)	306,0222 306,0242 (18,75)	200,1182 200,1166 (1,28)	966,9385 966,9406 (18,66)
2d <i>dodecil</i>	m/z: Teórico	C ₂₀ H ₃₁ Br ₂ N ₃ PdNa	C ₂₀ H ₃₁ BrN ₃ Pd	C ₂₀ H ₃₀ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃	C ₄₀ H ₆₂ Br ₃ N ₆ Pd ₂
	Experimental (abundancia %)	601,9802 601,9802 (0,85)	500,0714 500,0725 (1,40)	418,1477 418,1470 (100)	306,0222 306,0212 (8,58)	200,1182 200,1184 (0,48)	1079,641 1079,0641 (0,17)
2e <i>hexadecil</i>	m/z: Teórico	C ₂₄ H ₃₉ Br ₂ N ₃ PdNa	C ₂₄ H ₃₉ BrN ₃ Pd	C ₂₄ H ₃₈ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ Pd	C ₁₂ H ₁₄ N ₃	C ₄₈ H ₇₈ Br ₃ N ₆ Pd ₂
	Experimental (abundancia %)	658,0429 658,0437 (0,69)	556,1340 556,1369 (2,88)	474,2105 474,2100 (100)	306,0222 306,0219 (3,32)	200,1182 200,1237 (0,29)	1191,1896 1191,1900 (0,03)
2f <i>mesitil</i>	m/z: Teórico	C ₁₇ H ₁₇ Br ₂ N ₃ PdNa	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₃ Pd	C ₁₇ H ₁₆ N ₃ Pd		C ₁₇ H ₁₆ N ₃	C ₃₄ H ₃₄ Br ₃ N ₆ Pd ₂
	Experimental (abundancia %)	551,8705 551,8719 (1,79)	449,9618 449,9640 (46,07)	368,0380 368,0381 (100)		262,1339 262,1339 (32,25)	978,8447 978,8447 (20,45)

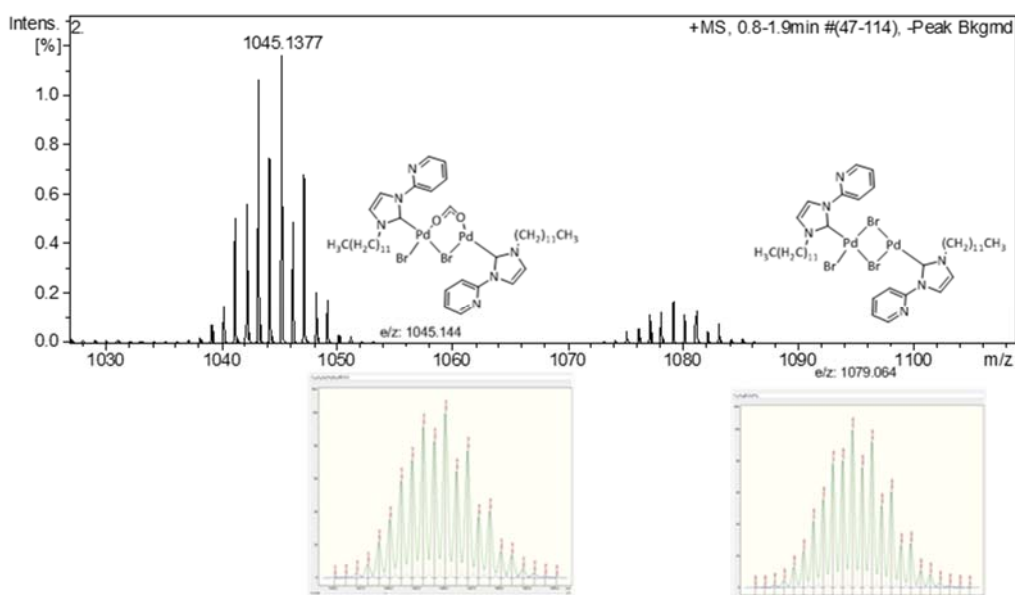
Finalmente, destacar la detección de cationes que provienen de dímeros $[\text{PdBr}(\mu\text{-Br})(\text{piridina-NHC-}\kappa\text{C})_2]$, como $[\text{M}_2\text{-Br}]^{1+}$ de intensidad muy débil para **2d** y **2e** (C_{12} y C_{16}) pero significativa 10-20 % para el resto (Tabla 4.8). Dímeros del tipo $[\text{PdBr}(\mu\text{-Br})(\text{NHC-}\kappa\text{C})_2]$ se han aislado con anterioridad en disolución por reacción de BMIM con acetato de paladio en THF a temperatura moderada.^[182] En el caso de los ligandos 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno, los cálculos B2-PLYP-D predicen que los dímeros serán más estables en fase gas pero no en disolución (Esquema 4.23). Por ello no es de extrañar que no hayamos aislado los dímeros de **2b-2e**, en disolución pero sí se detecten en forma gaseosa en el ESI-HRMS⁺.

Esquema 4.23. Estabilidad relativa B2-PLYP-D (gas, +BSSE según CP, e incluyendo además energía de solvatación en EtOH) monómero-dímero para el N_{3im}-metil derivado en kcal/mol



Acompañando a los cationes $[\text{M}_2\text{-Br}]^{1+}$ ($m/z = 1079,043$ en el caso de **2d**, Figura 4.20), se detectan con mayor intensidad los correspondientes formiatos $[\text{M}_2\text{-2Br+HCOO}]^{1+}$ ($m/z = 1045,138$ en el caso de **2d**, Figura 4.20).

*Figura 4.20. Detalle de las señales de mayor m/z en el espectro ESI-HRMS⁺ del N_{3im}-dodecil derivado **2d** y comparación con la distribución isotópica teórica.*

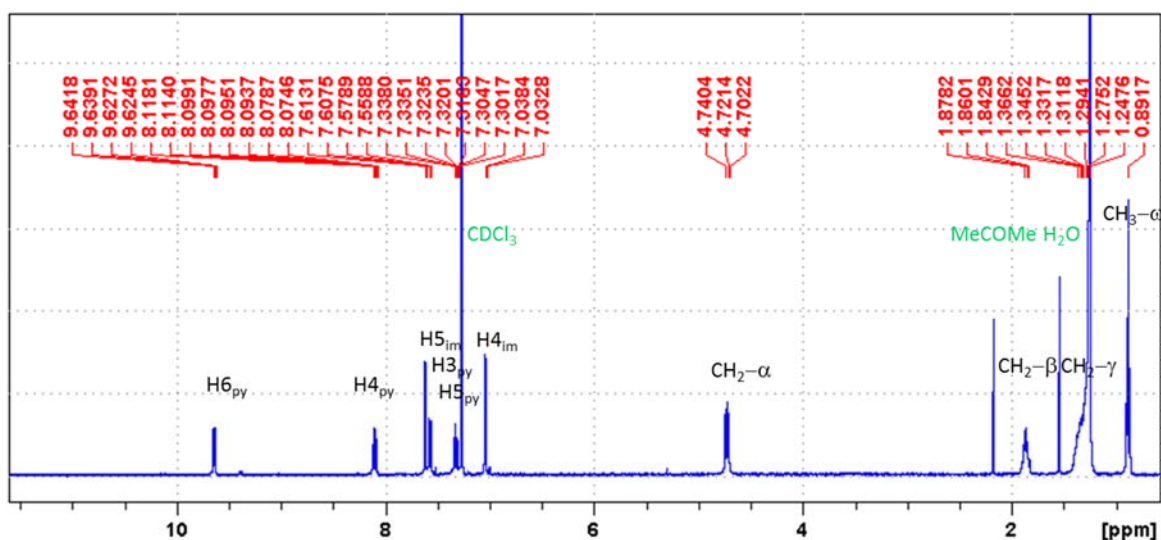


Espectroscopia de RMN en disolución

Los espectros en disolución de los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2b-f** muestran un solo juego de señales tanto en ^1H RMN como en ^{13}C RMN, en experimentos medidos en CDCl_3 , CD_2Cl_2 o DMSO-d_6 , lo que estaría de acuerdo con los cálculos B2PLYP-D que descartan la presencia significativa de dímeros $[\text{PdBr}(\mu\text{-Br})(\text{L}^{\text{C}})]_2$ en disolución. Se aprecian algunos H en baja concentración (<5 %) que corresponden a $[\text{PdBrCl}(\text{L}^{\text{NC}})]$ en lo que parece un intercambio de halógenos con disolventes clorados (cloroformo o DCM) durante los procesos de purificación o de disolución para los experimentos RMN (véase el último capítulo para una discusión en profundidad).

La asignación de las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para toda la familia de complejos, se ha realizado a partir de un estudio completo del N3_{im} -dodecil derivado **2d**. Lógicamente la señal en ^1H -RMN del protón $\text{H}_{2_{\text{im}}}$ del imidazolio **1d** desaparece en el complejo **2d** (Figura 4.21) y la señal $\text{H}_{6_{\text{py}}}$ se desplaza a campos más bajos, (9,63 ppm) como consecuencia de la proximidad del Br en la rígida estructura planar de **2d** (Esquema 4.23).

Figura 4.21. Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 a 300 K para el N3_{im} -dodecil derivado **2d**



Las constantes de acoplamiento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ en ^1H -RMN y sus correlaciones en el experimento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY permiten asignar inequívocamente casi todos los desplazamientos de los protones aromáticos, así como los $\text{CH}_2\text{-}\alpha$, $\text{CH}_2\text{-}\beta$, $\text{CH}_2\text{-}\gamma$ y $\text{CH}_3\text{-}\omega$ de la cadena alquílica (Figura 4.22).

La interacción dipolar de $\text{H}_{4_{\text{im}}}$ (7,03 ppm) con $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ (4,72 ppm) en el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (Figura 4.23) permitió distinguir entre $\text{H}_{4_{\text{im}}}$ y $\text{H}_{5_{\text{im}}}$ (7,61 ppm, $^3J=2,2$ Hz). El resto de interacciones fueron las esperadas: $\text{H}_{6_{\text{py}}}$ (9,63 ppm) de la piridina con $\text{H}_{5_{\text{py}}}$ a 7,32 ppm, la de éste con $\text{H}_{4_{\text{py}}}$ a 8,11 ppm y la de éste con $\text{H}_{3_{\text{py}}}$ a 7,57 ppm.

Figura 4.22. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY en CDCl_3 a 300 K para el $\text{N}3_{\text{im}}$ -dodecil derivado **2d**

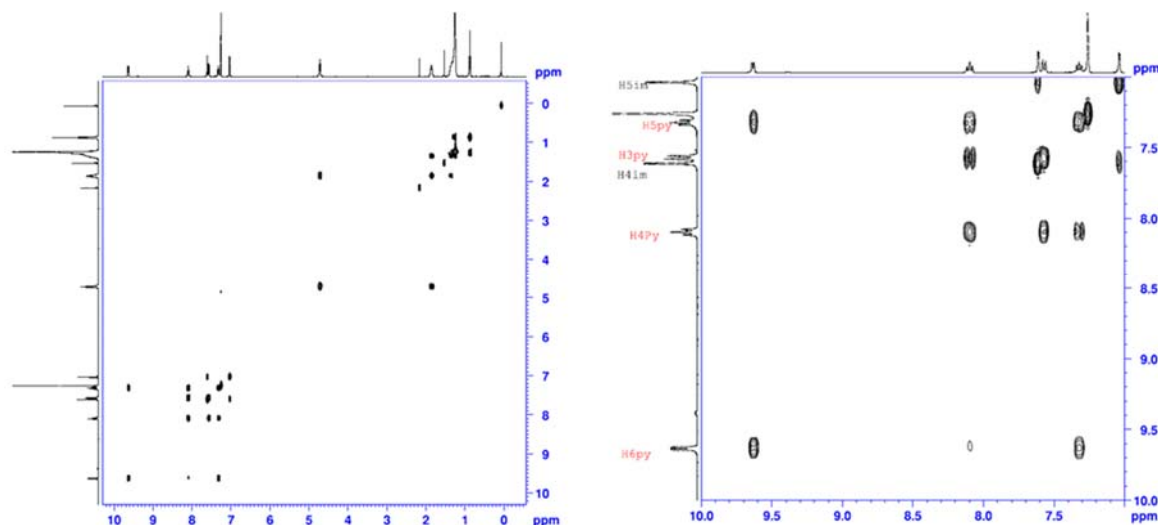
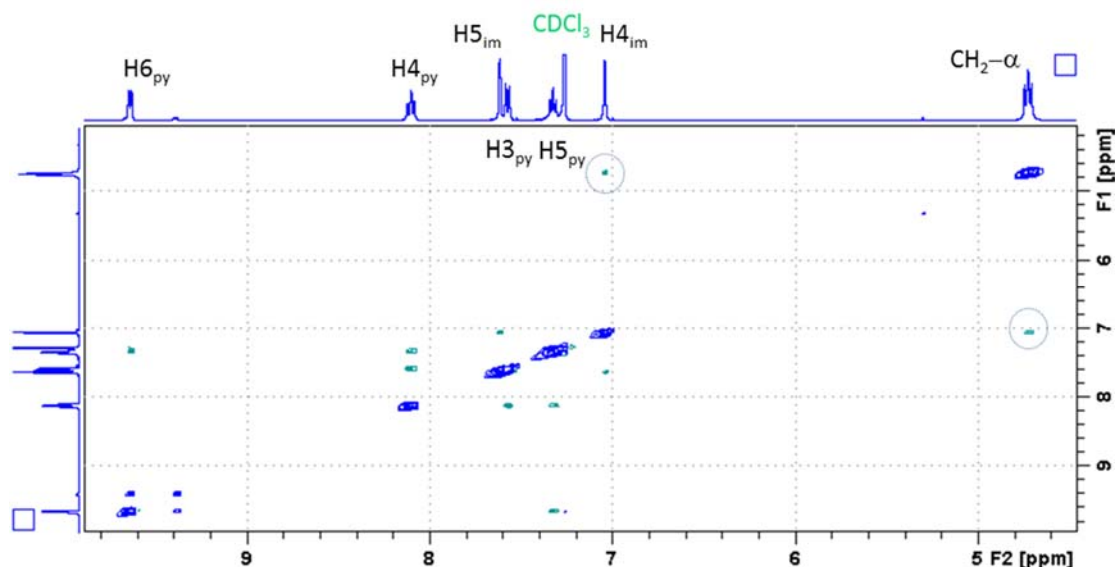


Figura 4.23. Interacciones en el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY en CDCl_3 a 300 K para el $\text{N}3_{\text{im}}$ -dodecil derivado **2d**



Los desplazamientos de los carbonos aromáticos de **2d** se asignaron en su totalidad mediante $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (APT) (Figura 4.24) y la correlación a larga distancia $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC (Figura 4.25). La señal del carbono $\text{C}2_{\text{im}}$ apareció como carbono cuaternario a 157,2 ppm desplazándose a campos mucho más bajos respecto a su homóloga $\text{C}2_{\text{im}}$ del imidazolio **1d** (136,0 ppm). El otro carbono cuaternario del ligando, $\text{C}2_{\text{py}}$, apareció a 151,4 ppm en **2d**, unos 6 ppm hacia campos más bajos respecto a su homólogo en la sal **1d**. Los carbonos terciarios piridínicos aparecieron a 152,4 ppm ($\text{C}6_{\text{py}}$), el de campo más bajo por estar en orto de $\text{N}1_{\text{py}}$, 141,8 ppm ($\text{C}4_{\text{py}}$), 122,9 ppm ($\text{C}5_{\text{py}}$) y 111,4 ppm ($\text{C}3_{\text{py}}$), tal como muestra la Figura 4.24. Sus correlaciones protón/carbono a larga distancia (HMBC) son las que cabía esperar: $\text{H}6_{\text{py}}$ (9,63 ppm) con $\text{C}2_{\text{py}}$ y $\text{C}4_{\text{py}}$, pero también

intensa con C5_{py} (Figura 4.25), H4_{py} (8,11 ppm) con C2_{py} y C6_{py}, H3_{py} (7,57 ppm) con C5_{py} y H5_{py} (7,32 ppm) con C3_{py} y también con C6_{py}.

Figura 4.24. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (APT) en CDCl_3 a 300 K para el N3_{im}-dodecil derivado **2d**

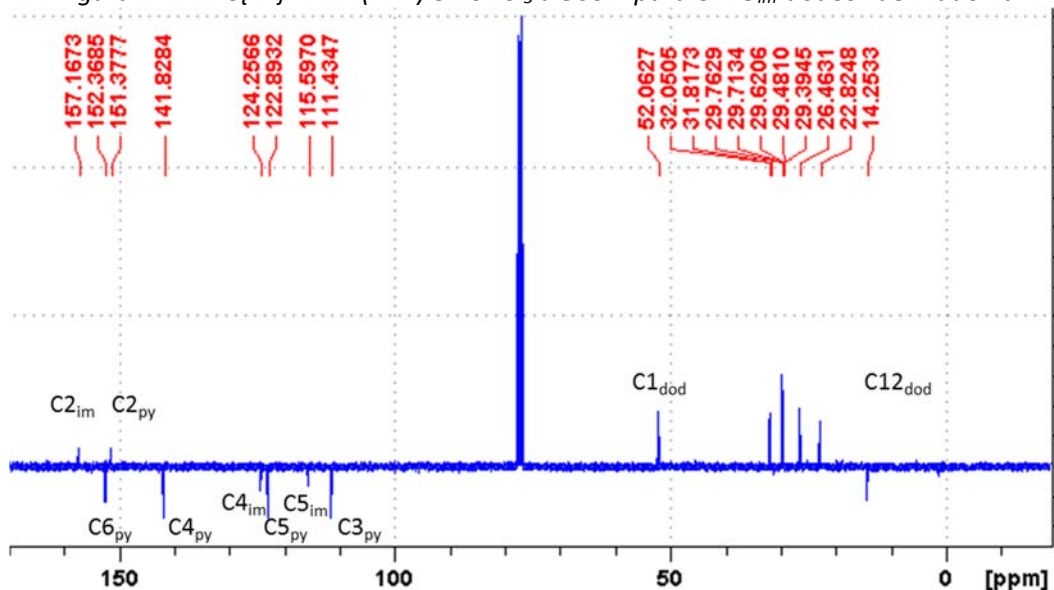
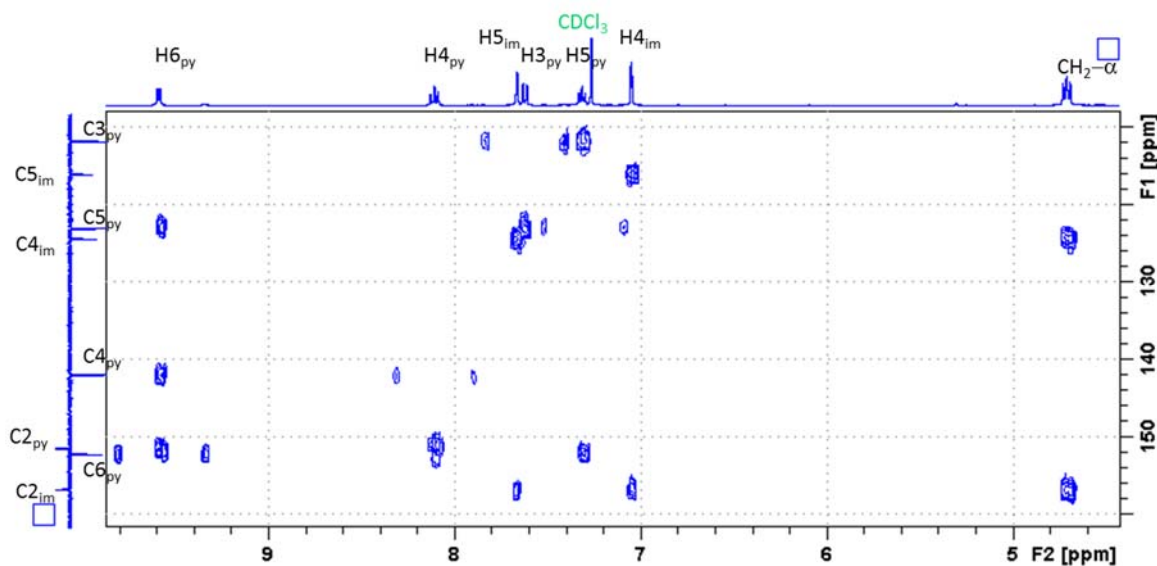


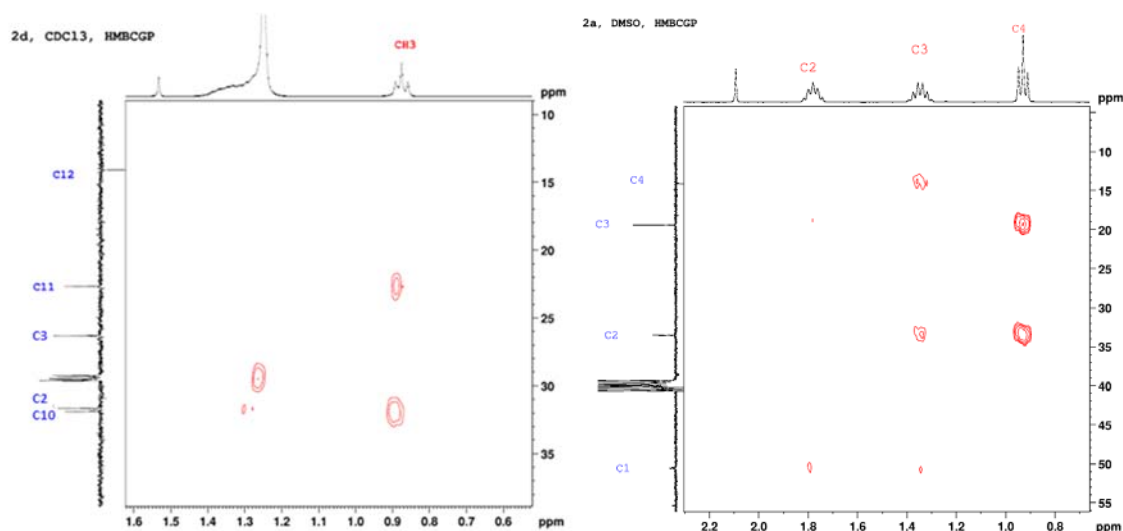
Figura 4.25. Detalle del espectro $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC en CDCl_3 a 300 K para el N3_{im}-dodecil derivado **2d**



Los carbonos terciarios del imidazol-2-ilideno se distinguen fácilmente (Figura 4.25), pues el metileno en alfa ($\text{CH}_2\text{-}\alpha$) a 4,72 ppm correlaciona con C2_{im} y C4_{im} (124,3 ppm) pero no con C5_{im} (115,6 ppm). En el mismo espectro $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC se pueden calcular las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{H,C}}$ que aparecen como dobletes para cada protón/carbono directamente enlazados, como los 189 Hz para C6_{py}-H6_{py} o 164 Hz para C4_{py}-H4_{py} (Figura 4.25), pero también algunas $^2J_{\text{H,C}}$ como los 11 Hz para H4_{im}/C5_{im} y $^3J_{\text{H,C}}$ como los 12 Hz para H6_{py}/C2_{py}.

La correlación $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC también permite asignar los carbonos alquílicos unidos a N3_{im} , de manera prácticamente completa hasta C8, y dejando algunos sin asignar en los de cadena larga como **2d**. En cualquier caso sirve para comprobar que los desplazamientos de los carbonos no son inversamente proporcionales a la distancia al imidazol. Aunque C1_{dod} es quien aparece a campos más bajos (52,1 ppm) y C2_{dod} casi le sigue (31,8 ppm), el antepenúltimo carbono C10_{dod} aparece casi pegado al anterior (32,1ppm) según demuestran sus correlaciones H/C (Figura 4.26, izquierda), el penúltimo C11_{dod} a 22,8 ppm y el último C12_{dod} a 14,3 ppm. El grueso de los carbonos centrales aparecen entre 29,8 y 29,4 ppm. El elevado desplazamiento que se observa para el antepenúltimo carbono de la cadena (para C10 en el caso de **2d**) es común a toda la serie alquílica (C2 para en el caso de **2b**, Figura 4.26 derecha, o C6 para en el caso de **2c**, etc.). La señal a 26,5 ppm parece corresponder a C3_{dod} por similitud con el resto de la serie de cadena larga.

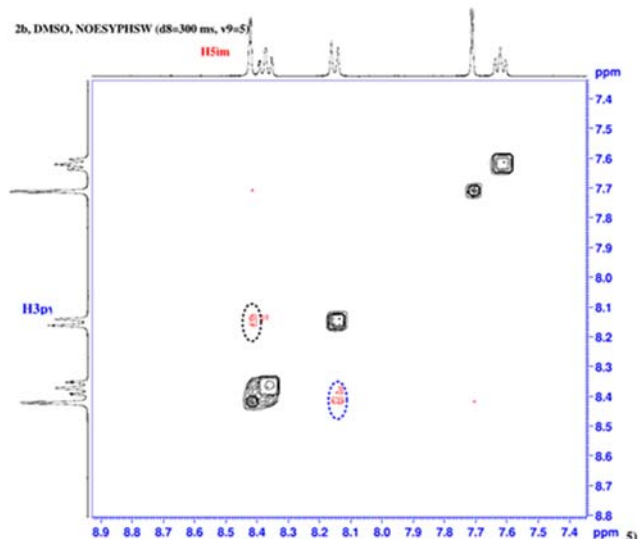
Figura 4.26. Detalles de los espectros $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC de **2d** ($\text{N3}_{\text{im}}\text{-C}_{12}$, izquierda) y de **2b** ($\text{N3}_{\text{im}}\text{-C}_4$, derecha)



Con la estructura plano cuadrada de los complejos **2b-f** propuesta por los cálculos DFT y confirmada para el complejo **2f** en estado sólido, cabría esperar que se observase una interacción dipolar entre H5_{im} y H3_{py} en el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY. Desgraciadamente en los derivados alquílicos **2b-e**, los desplazamientos de ambas señales en CDCl_3 están tan próximas que la esperada interacción NOE entre H5_{im} y H3_{py} aparecería casi en la diagonal del espectro y, por tanto, difícil de detectar (Figura 4.23). Tampoco en CD_2Cl_2 están suficientemente separados los desplazamientos. Sin embargo, sí que se puede apreciar dicha interacción dipolar en DMSO-

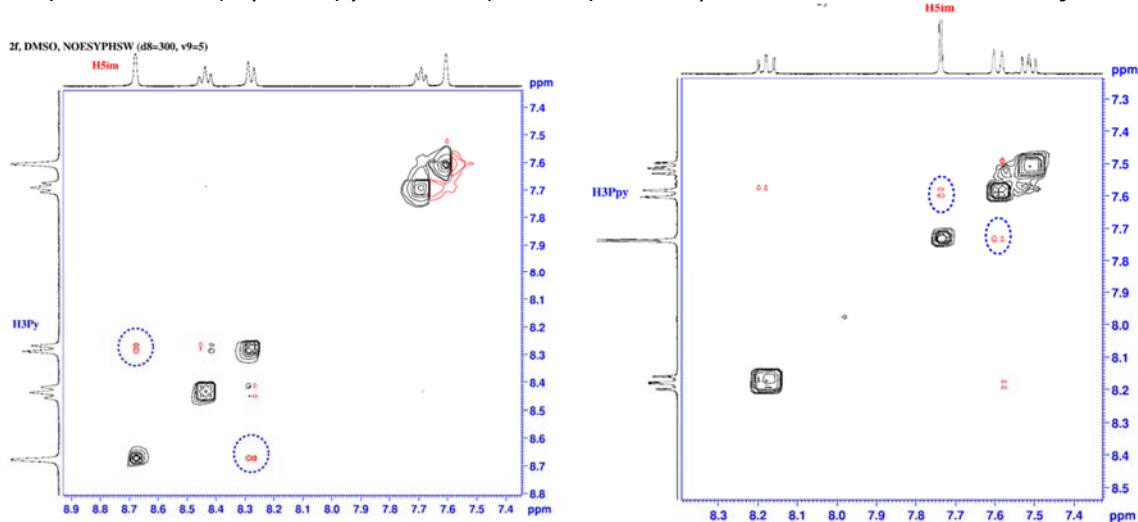
d_6 donde H_{5im} , aunque próximo a H_{4py} , está desplazado 0,3 ppm a campos más bajos que H_{3py} (Figura 4.27)

Figura 4.27. Detalle del espectro $^1H, ^1H$ -NOESY con tiempo de mezcla aleatorio (300 ms) en $DMSO-d_6$ a 300 K para el N_{3im} -octil derivado **2b**



El N_{3im} -mesitil derivado **2f**, muestra claramente la interacción dipolar H_{5im} y H_{3py} tanto en CD_2Cl_2 (Figura 4.28 derecha) como en $DMSO-d_6$ (Figura 4.28 izquierda). Todo ello viene a confirmar la planaridad del sistema conjugado piridina-imidazol también en disolución.

Figura 4.28. Detalle del espectro $^1H, ^1H$ -NOESY con tiempo de mezcla aleatorio (285 ms – 315 ms) en $DMSO-d_6$ (izquierda) y en CD_2Cl_2 (derecha) a 300 K para el N_{3im} -mesitil derivado **2f**



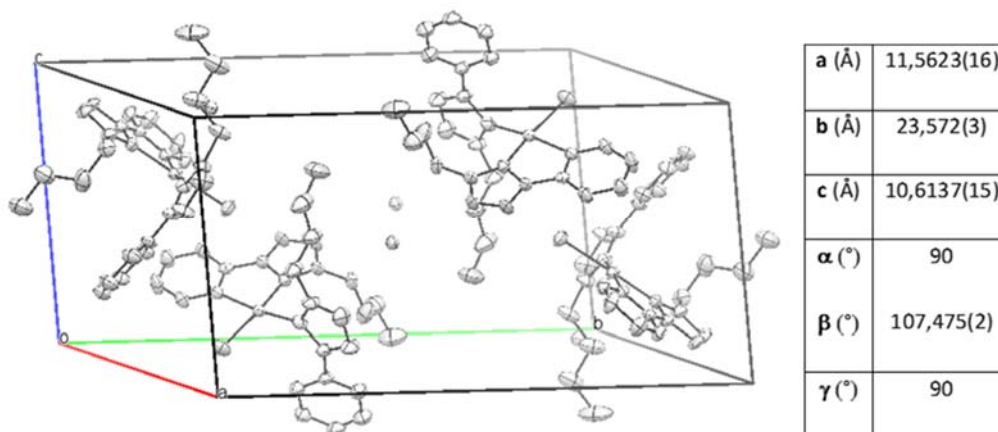
Caracterización de los complejos con dos ligandos piridinaNHC, 3b-e

Difracción de rayos X

El N_{3im} -butil derivado **3b** también pudo recrystalizarse en una mezcla de diclorometano-éter dietílico, para obtener cristales de una calidad suficiente para realizar un análisis de XRD. El

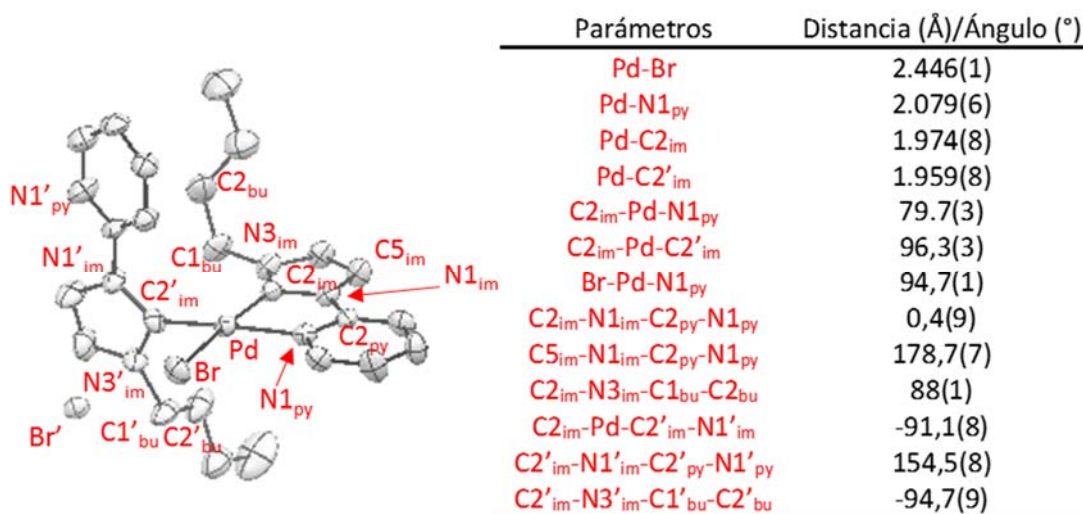
complejo **3b** cristalizó en una celda unidad de tipo monoclinica con un grupo espacial $P2_1/c$ (Figura 4.29), que engloba a 4 pares iónicos del tipo $[PdBr(L^{NC})(L^C)]Br$ y cada par presenta un ligando 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno que coordina con el metal por su carbeno $C2_{im}$ y la piridina $N1_{py}$, mientras que el otro ligando lo hace solo por el carbeno $C2'_{im}$ (Figura 4.30).

Figura 4.29. Celda unidad y parámetros de red del $N3_{im}$ -butil derivado **3b**



El entorno de coordinación del paladio en **3b** es plano-cuadrado con una ligera distorsión en el ángulo $C2_{im}$ -Pd- $N1_{py}$ de $79,7^\circ$ debido a la propia estructura del ligando 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno (Figura 4.30). Los dos carbonos tienen una disposición *cis* con un ángulo $C2_{im}$ -Pd- $C2'_{im}$ de $96,3^\circ$. Las dos distancias Pd-carbeno son las esperadas, en torno a $1,97 \text{ \AA}$ y similares al complejo mono ligando **2f**. Lo mismo puede decirse del enlace Pd-Br ($2,45 \text{ \AA}$) con la salvedad de que un bromo ha saltado fuera de la esfera de coordinación empujado por la piridina de uno de los ligandos. La distancia $N1_{py}$ -Pd es ligeramente más larga ($2,08 \text{ \AA}$) que en **2f** a pesar de que en **3b** forma parte de un catión, posiblemente por el fuerte carácter dador de densidad electrónica de los dos carbonos. En el ligando bidentado los anillos de imidazol y piridina son prácticamente coplanares entre sí, con un diedro $C2_{im}$ - $N1_{im}$ - $C2_{py}$ - $N1_{py}$ de $0,4^\circ$, y con el metal. Sin embargo, en el ligando mono dentado son casi antiperiplanares con un diedro $C2'_{im}$ - $N1'_{im}$ - $C2'_{py}$ - $N1'_{py}$ de $154,5^\circ$. Además el imidazol de este ligando monodentado es perpendicular al sistema planocuadrado, un diedro $C2_{im}$ -Pd- $C2'_{im}$ - $N1'_{im}$ de $-91,1^\circ$. Igualmente ambos butilos son también perpendiculares a sus respectivos imidazoles 88° y -95° . El anión Br^{-1} se ubica en las proximidades de $C4'_{im}$ y $C2'_{bu}$ en el ligando monodentado (3 \AA).

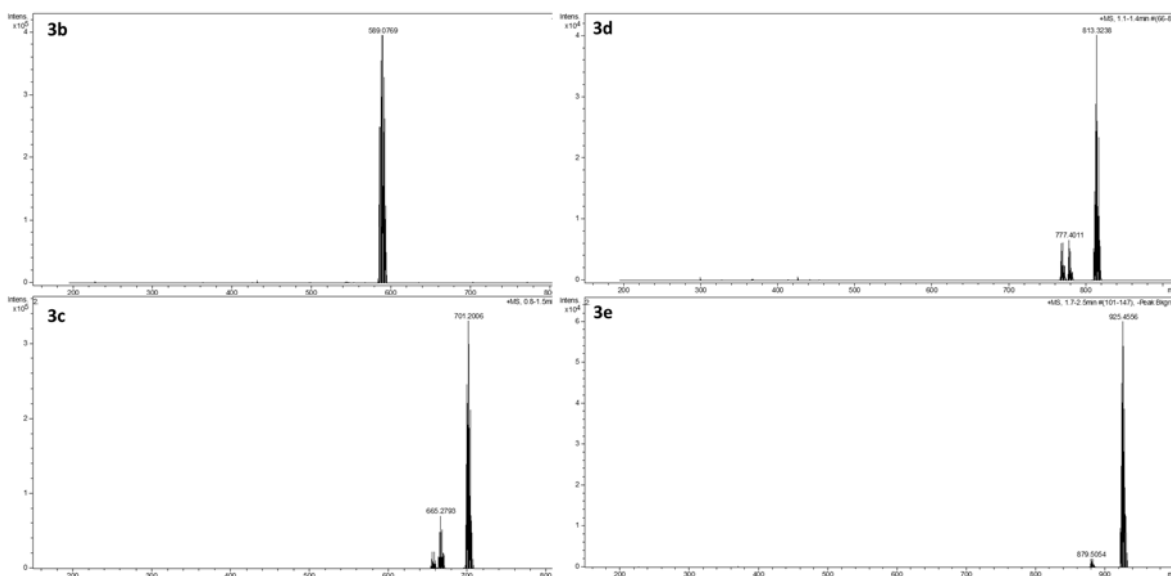
Figura 4.30. Parámetros moleculares y diagrama ORTEP (elipsoides representadas al 50 %) del $N3_{im}$ -butil derivado **3b** donde se han omitido los átomos de hidrógeno para mayor claridad.



Espectrometría de masas de alta resolución

Al contrario que en el caso de los complejos $[PdBr_2(L^{NC})]$ con un solo ligando 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno **2b-f**, los complejos incluyendo dos ligandos $[PdBr(L^{NC})(L^C)]Br$ **3b-e** presentaron espectros ESI-HRMS⁺ limpios con solo un catión $[PdBr(L^{NC})(L^C)]^{1+}$ correspondiente a la pérdida de bromuro del ión molecular (i.r. 100 %, Figura 4.31).

Figura 4.31. Espectros HRMS-ESI⁺ de los $N3_{im}$ -alquil derivados **3b-e**



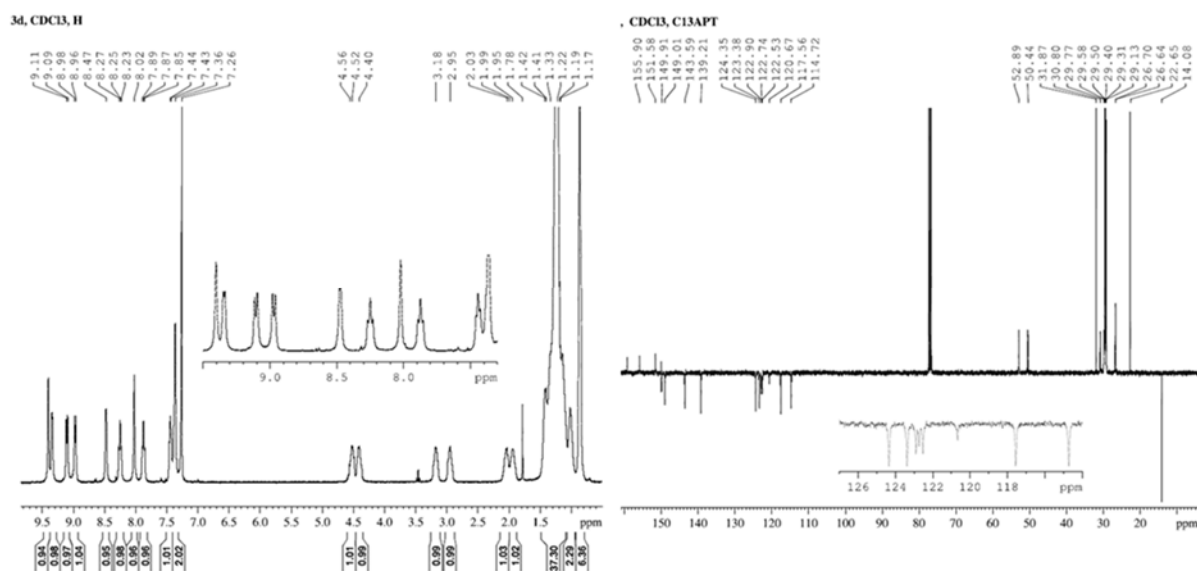
Solo en algunos de ellos se observó además el catión con formiato $[Pd(HCOO)(L^{NC})(L^C)]^{1+}$, si se había empleado como disolvente MeOH con 1 % de HCOOH en el experimento (i.r. 0 % para **2b**, 21 % para **2c**, 17 % para **2d**, 0 % para **2e**), y cantidades variables del catión con cloruro $[PdCl(L^{NC})(L^C)]^{1+}$, si en su purificación/cristalización se había empleado algún disolvente clorado

(i.r. 0 % para **3b**, 5 % para **3c**, 16 % para **3d**, 3 % para **3e**). Las distribuciones isotópicas para los tres cationes fueron las esperadas. (Figura 4.31).

Espectroscopia de RMN en disolución

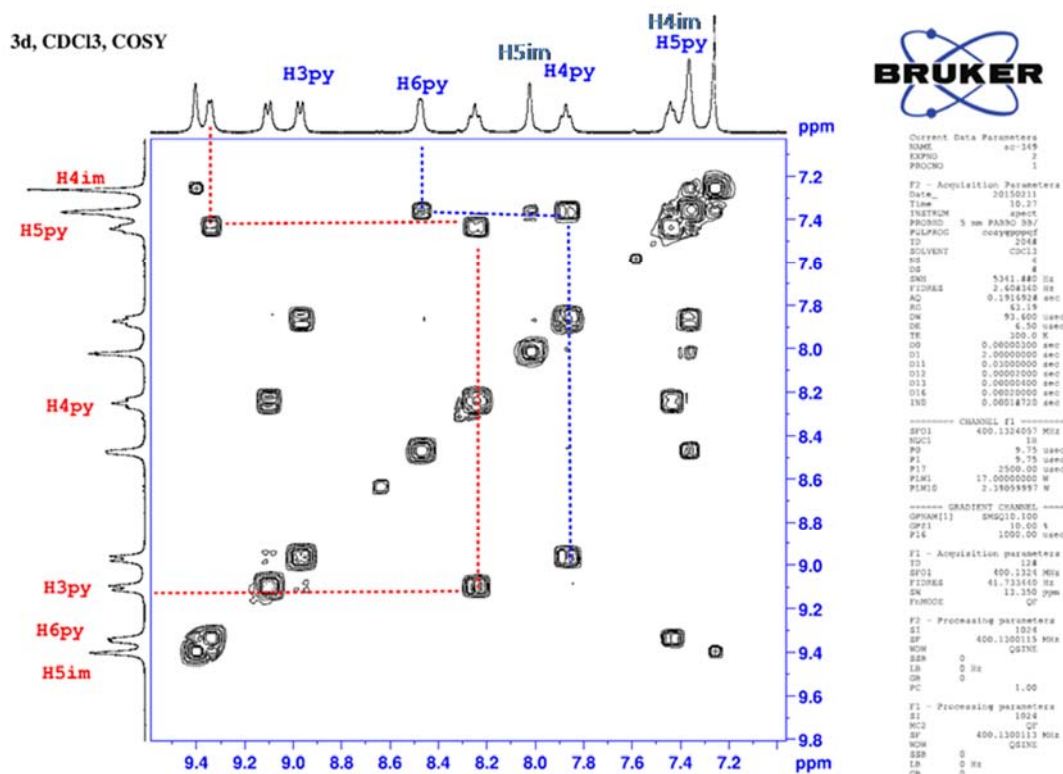
En cuanto a la estructura de los complejos **3b-e** en disolución, se pudo observar que aparecen dos grupos de señales tanto en ^1H RMN como en ^{13}C -RMN (Figura 4.32), lo que confirma que los ligandos piridina-NHC tienen dos modos de coordinación diferente. La proximidad del ligando bromuro coordinado condiciona, indudablemente, el desplazamiento químico del hidrógeno más próximo a él, $\text{H}_{6\text{py}}$ del ligando $\text{L-}\kappa^2\text{C,N}$, que aparece en todos los casos a *ca.* 9,40 ppm, mientras que el $\text{h}_{6\text{py}}$ del ligando monodentado $\text{L-}\kappa\text{C}$ aparece sobre 8,47 ppm, algo que sería coherente con una estructura en disolución similar a la observada en estado sólido (Figura 4.30).

Figura 4.32. Espectros ^1H -RMN (izquierda) y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (APT) en CDCl_3 a 300 K del $\text{N}3_{\text{im}}$ -dodecil derivado **3d**



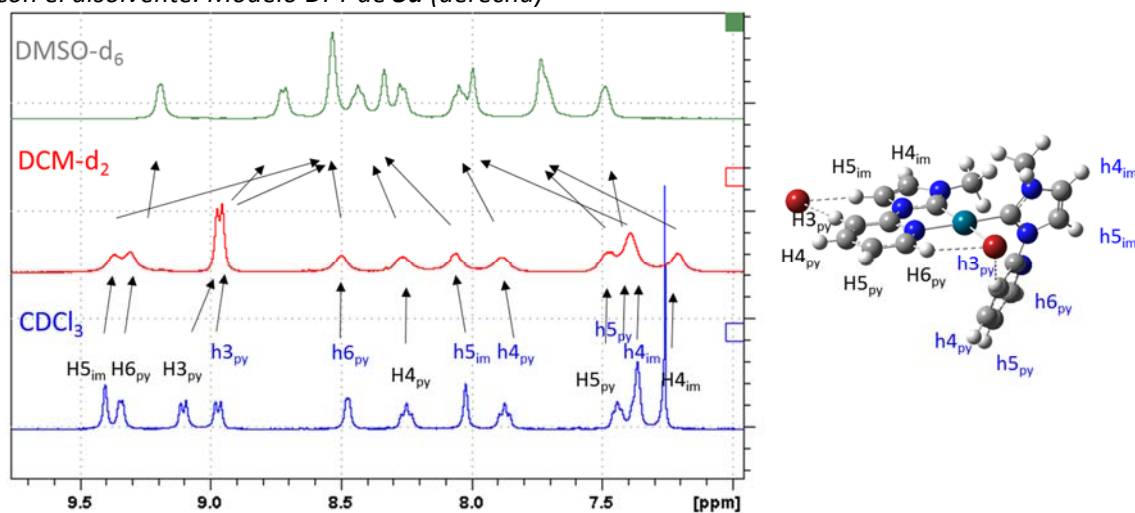
Puesto que las constantes de acoplamiento de los protones de la piridina son características, se pueden asignar fácilmente los dos grupos de señales de protones para los ligandos mono $\text{L-}\kappa^2\text{C,N}$ y bidentados $\text{L-}\kappa^2\text{C,N}$ mediante $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (Figura 4.33).

Figura 4.33. Correlación ^1H , ^1H -COSY para **3d** en CDCl_3 a 300 K. Las señales en rojo corresponden al ligando bidentado $L\text{-}\kappa^2\text{C,N}$ mientras que aquellas en azul corresponden al monodentado a $L\text{-}\kappa^2\text{C,N}$



Los cálculos DFT predicen que en disolución el Br^- de los complejos N3_{im} -alquílicos tipo $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ estará próximo a los H5_{im} y H3_{py} del ligando bidentado como se muestra para **3a** en la (Figura 4.34 derecha) y no junto a H4_{im} y el butilo que se observa en el empaquetamiento de **3b** en estado sólido (Figura 4.30).

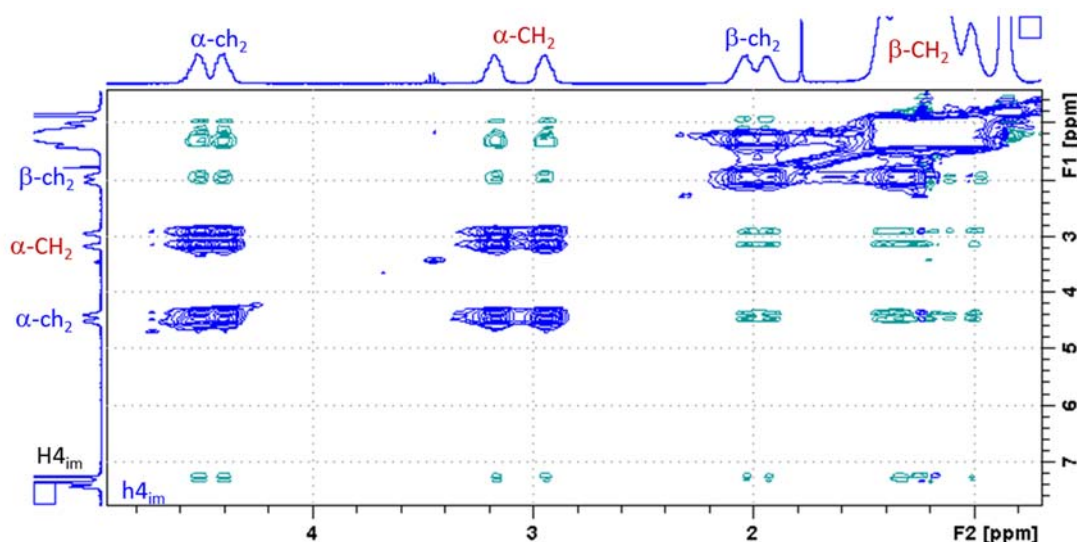
Figura 4.34. Evolución de los desplazamientos ^1H -RMN de protones aromáticos para **3d** a 300 K con el disolvente. Modelo DFT de **3a** (derecha)



La evolución de los desplazamientos de H_{5im} y H_{3py} con la permitividad del disolvente ($CDCl_3$ $\epsilon=4,71$, $DCM-d_2$ $\epsilon=8,93$ o $DMSO-d_6$ $\epsilon=46,8$) que se observa en la Figura 4.34, pone en evidencia su proximidad al Br^{1-} en disolventes de baja permitividad donde aparecen a campos bajos (9,40 y 9,12 ppm) que se desplazan a campos más altos cuando aumenta la permitividad por alejamiento del anión (en DMSO ambos sobre 8,53 ppm). Previamente se habían identificado las señales en cada disolvente por $^1H, ^1H$ -COSY (no mostrado).

Las interacciones dipolares NOE de los N_{3im} - CH_2 (o $CH_2-\alpha$) con sus vecinos H_{4im} permiten distinguir entre los dos protones del imidazol-2-ilideno H_{5im} y H_{4im} , pero no permiten distinguir a cuál de los dos ligandos pertenece cada imidazol pues, en el tiempo del experimento $^1H, ^1H$ -NOESY, los ligandos intercambian sus posiciones y tanto H_{4im} como h_{4im} presentan NOE(-) con $CH_2-\alpha$ y $ch_2-\alpha$ (Figura 4.35 para **3d**). Además, los protones equivalentes de ligandos diferentes como $CH_2-\alpha$ y $ch_2-\alpha$ o $CH_2-\beta$ y $ch_2-\beta$ aparecen como NOE(+) entre sí (Figura 4.35). En la misma Figura 4.35 se puede apreciar que los protones de los metilenos en alfa o beta de N_{3im} no son equivalentes lo que implica una cierta rigidez al menos en los dos primeros carbonos del sustituyente sobre N_{3im} . Hecho que es evidente la DRX de **3b** donde la rotación del butilo está impedida por la piridina del otro ligando (Figura 4.30). Las constantes de acoplamiento geminal para los protones diastereotópicos de $CH_2-\alpha$ y $ch_2-\alpha$ son respectivamente $J=92,5$ Hz ($L-\kappa^2C,N$)- y $J=46,1$ Hz ($L-\kappa C$).

Figura 4.35. Interacciones dipolares en $^1H, ^1H$ -NOESY para el N_{3im} -dodecil derivado **3d** en $CDCl_3$ a 300 K



Los espectros de correlación protón/carbono $^1H, ^{13}C$ -HMBC no solo han permitido asignar los desplazamientos de los carbonos sino que además permiten asignar las cadenas sobre N_{3im} al imidazol correspondiente (Figura 4.36), pero no hemos podido distinguir correlaciones de

H5_{im}/C2_{py} como para asignar mediante esta técnica cada imidazol a su piridina enlazada. Este último aspecto se intuye al ver la evolución de los desplazamientos H5_{im} y H3_{py} con el cambio de polaridad del disolvente y alejarse el Br¹⁻ de ellos como refleja la Figura 4.34.

Figura 4.36 Detalles del espectro ¹H, ¹³C-HMBC del N3im-dodecil derivado **3d** en CDCl₃ a 300 K

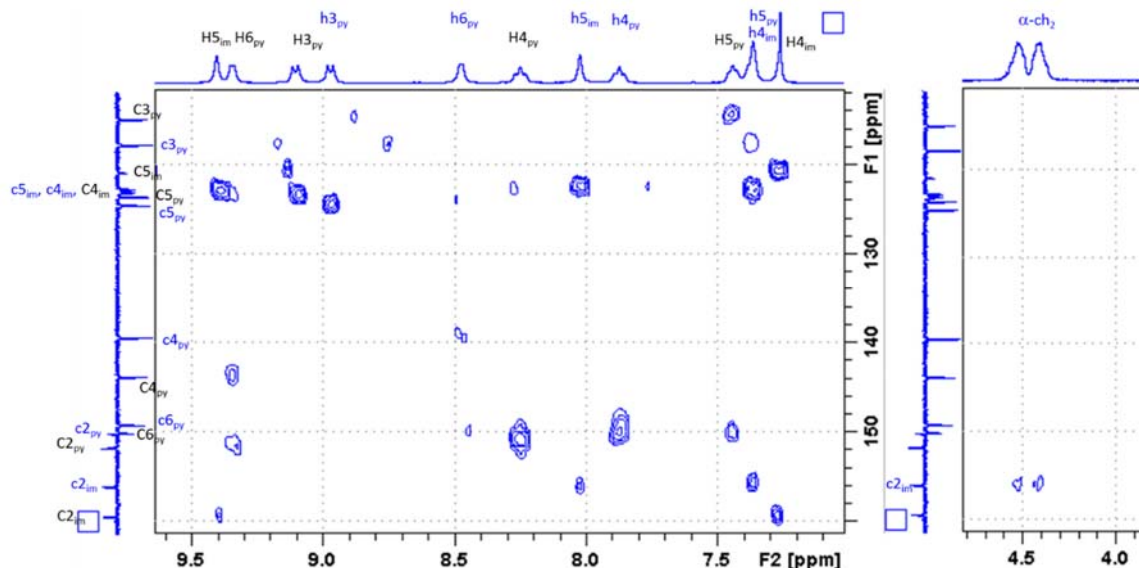
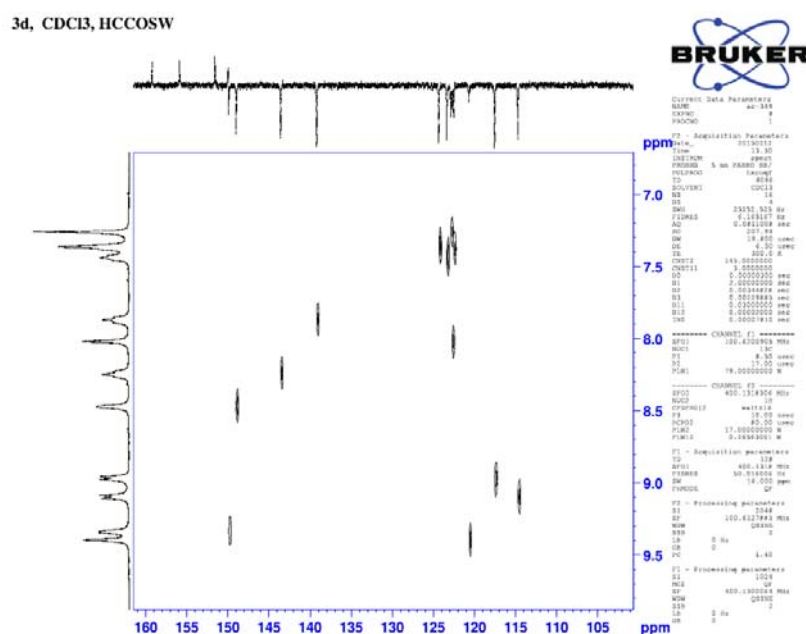


Figura 4.37. Detalle del espectro ¹H, ¹³C-HETCOR para **3d** en CDCl₃ a 300 K

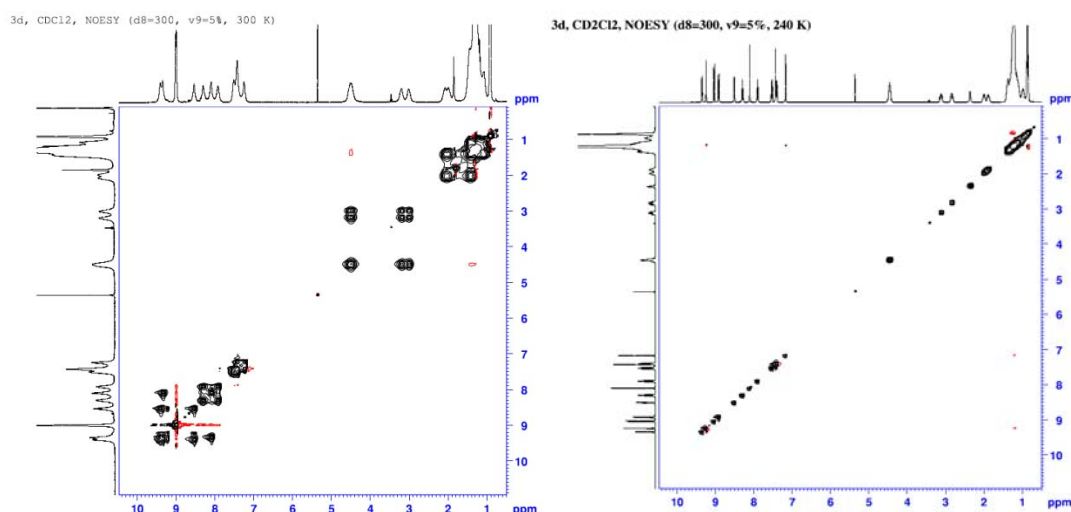


Los desplazamientos del carbono del ligando bidentado salen a campos más bajos 159,4 ppm (C2_{im}) que el del monodentado 156,0 ppm (c2_{im}), y lo mismo ocurre con los carbonos de la piridina coordinada con el Pd(II): 150,0 (C6_{py}) vs 149,1 ppm (c6_{py}) y 143,7 (C4_{py}) vs 139,3 ppm (c4_{py}, Figura 4.36). Con los protones en meta ocurre lo contrario 124,5 (c5_{py}) vs 123.5 ppm (C5_{py}) y 117,7 (c3_{py}) vs 114,8 ppm (C3_{py}), como cabía esperar (Figura 4.42). El metileno del ligando

monodentado $\text{ch}_2\text{-}\alpha$ aparece a campos más bajos que el del bidentado $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ posiblemente por su proximidad al metal y al bromo coordinado (Figuras 4.36 y 4.35). La asignación de carbonos por correlación H/C directamente enlazados $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HETCOR (Figura 4.37) es coherente con la asignación por correlación a larga distancia $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC (Figura 4.36)

Los experimentos $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY, como el detalle de la Figura 4.35, muestran señales en fase con las señales de la diagonal del espectro que corresponden a un intercambio intenso (EXSY) entre las señales del mismo tipo de protones de los dos ligandos, uno bi y el otro monodentado, que intercambian sus posiciones en la esfera de coordinación del metal. Fenómeno que algunos autores describen como ‘fluxionalidad’ de los ligandos. Lógicamente este intercambio debiera desaparecer o al menos disminuir a baja temperatura, como así ocurre a 240 K (Figura 4.38 derecha).

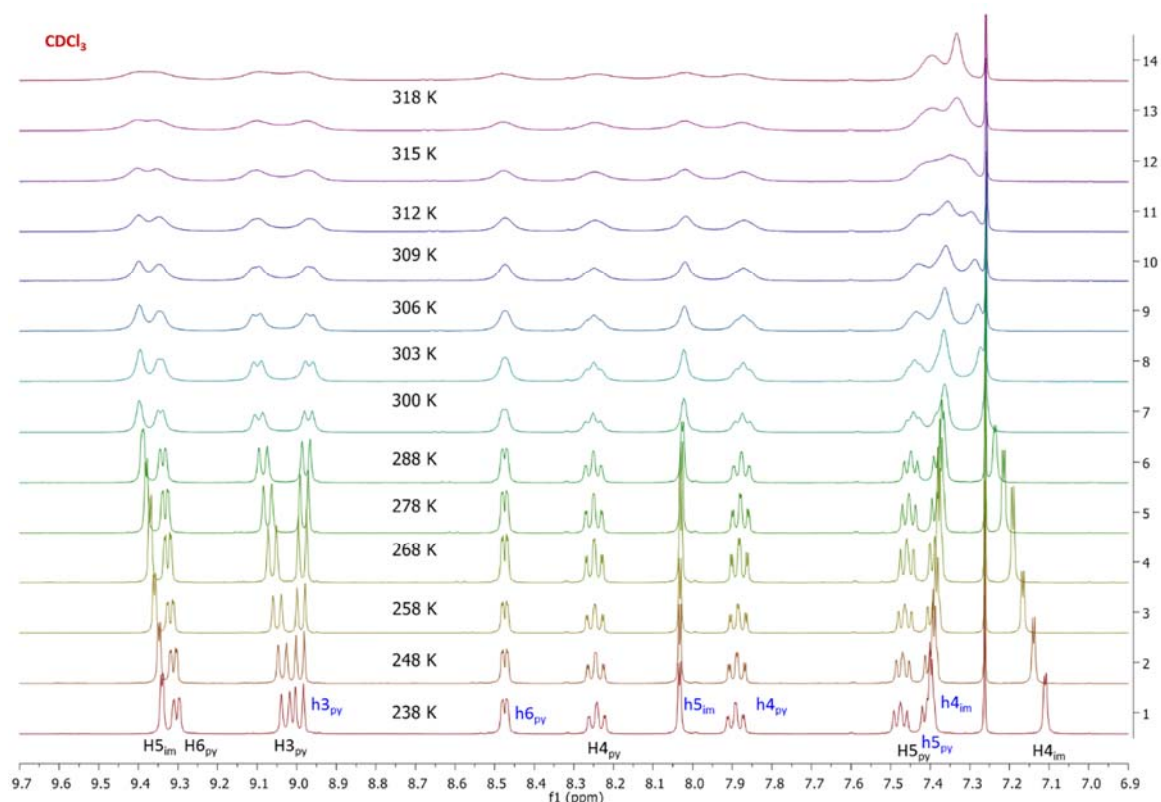
Figura 4.38. Espectros $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY ($d_8= 285\text{ ms}$ - 315 ms) de **3d** en CD_2Cl_2 a 300 K (izq.) y a 240 K (derecha)

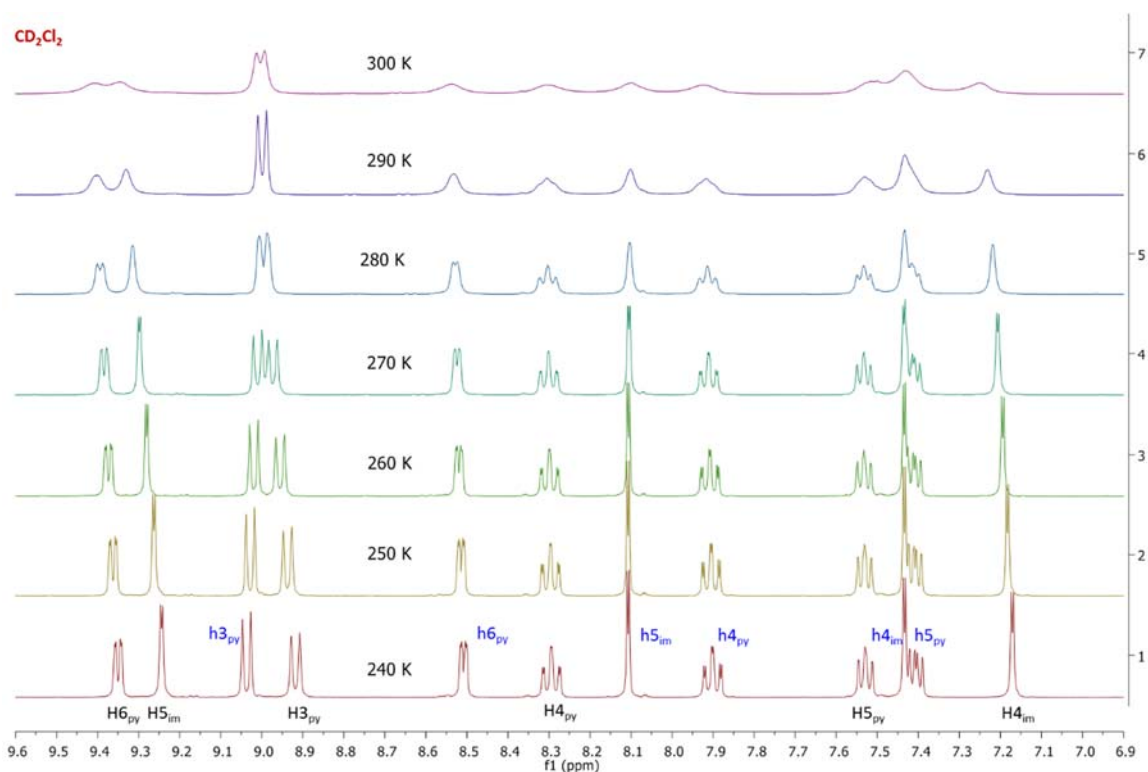


Como era de esperar las señales de los protones se hacen más definidas con el descenso de la temperatura (Figura 4.38) y por el contrario se ensanchan con el ascenso térmico. Este fenómeno sobre el ensanchamiento de las señales en ^1H -RMN que coalescen con la temperatura permite estimar, de manera aproximada, la energía libre del estado de transición que rige el proceso de rotación conformacional utilizando el método de Gasparro.^[354] Como se puede apreciar en la combinación de espectros a temperatura variable desde 318 hasta 238 K para del N3_{im} -docecil derivado **3d** en CDCl_3 (Figura 4.39) las señales de los protones comienzan a experimentar un ensanchamiento notable hacia 300 K. Los protones más próximos a los dos bromos en **3d**, H6_{py} , H5_{im} y H3_{py} (Figura 4.34), se desplazan a campos más bajos con el ascenso de la temperatura. También se observa el mismo fenómeno sobre H4_{im} . Por el contrario, todos

los protones aromáticos del ligando monodentado o casi no se desplazan, o lo hacen hacia campos altos ($h4_{im}$) con el ascenso de la temperatura. Cuando se incrementa la permitividad del disolvente hasta el CD_2Cl_2 ($\epsilon=8,93$), donde todavía se aprecia la formación de pares iónicos, los desplazamientos son menos acusados que en $CDCl_3$ ($\epsilon=4,71$) pero siguen la misma tendencia. En CD_2Cl_2 la temperatura de coalescencia de $H5_{im}$ estará por encima de 300 K y ya se aprecia un notable ensanchamiento de señales sobre 280 K, como muestra la Figura 4.39 (abajo). Además la distancia promedio del Br^{1-} al $H5_{im}$ en CD_2Cl_2 a 240 K parece que ha aumentado respecto al $CDCl_3$ pues el desplazamiento de $H5_{im}$ ya figura a campos más altos que el de $H6_{py}$ en CD_2Cl_2 . Similarmente ocurre con $H3_{py}$ y $h3_{py}$ que intercambian posiciones con el disolvente (Figura 4.39).

Figura 4.39. Detalle de los espectros 1H -RMN del $N3_{im}$ -dodecil derivado **3d** en $CDCl_3$ en (arriba) o en CD_2Cl_2 (abajo) a temperatura variable.

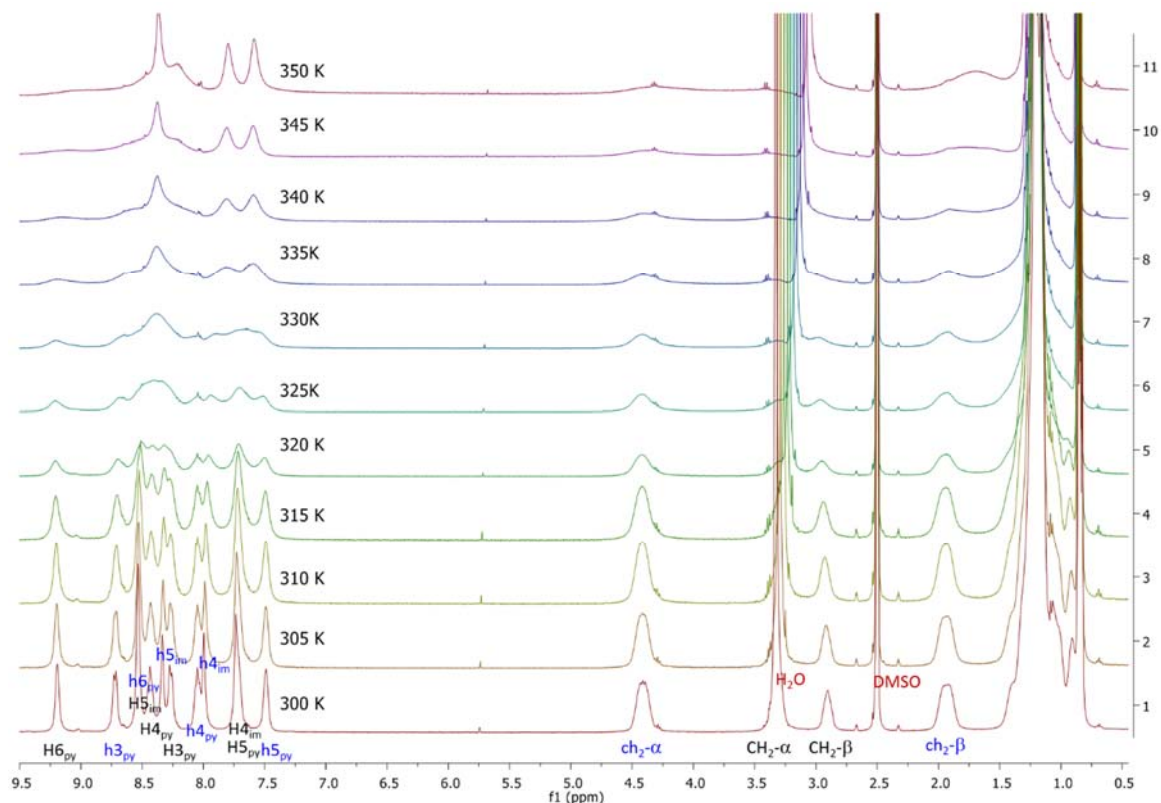




En DMSO- d_6 ($\epsilon=46,8$) se produce la práctica disociación del par iónico quedando los protones ligados a un catión $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{Nc}})(\text{L}^{\text{C}})]^{1+}$ y desplazándose la mayor parte hacia campos más bajos salvo H5_{im} y H3_{py} , que se desplazan hacia campos altos por la pérdida de la influencia del Br^{1-} , y H6_{py} que permanece inalterado su desplazamiento porque conserva su interacción con Br-Pd . La Figura 4.40 ya muestra ensanchamiento de señales a 300 K, pero casi no se puede bajar la temperatura de los experimento sin que el disolvente *DMSO- d_6* solidifique. Sí que se aprecia sobre 350 K la coalescencia de las señales de protones equivalentes, y que estén separados en los espectros de menor temperatura, como H6_{py} y h6_{py} o $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ y $\text{ch}_2\text{-}\alpha$.

Utilizando el método de Gasparro^[354] sobre el ensanchamiento de las señales durante la coalescencia de las señales de ^1H -RMN a diferentes temperaturas, se puede estimar, de manera aproximada, la energía libre del estado de transición que rige el proceso de coalescencia. Cuando dos grupos de núcleos magnéticamente equivalentes se intercambian mediante un proceso intramolecular, el espectro RMN es función de la diferencia entre sus frecuencias de resonancia ($\nu_A - \nu_B = \Delta\nu$) y de la velocidad de intercambio (k). Las velocidades de intercambio a diferentes temperaturas se pueden calcular aproximadamente comparando la anchura de las señales en su altura media ($\Delta(\nu)^{1/2}$ en Hz), con la anchura media de la misma señal determinada a una temperatura donde la velocidad de intercambio es muy pequeña (Ecuación 4.2).

Figura 4.40. Detalle de los espectros ^1H -RMN del N3_{im} -dodecil derivado **3d** en DMSO-d_6 a temperatura variable



Según la teoría del estado de transición, la constante de velocidad dependerá de la temperatura según la ecuación de Eyring (Ecuación 4.3, donde k_B es la constante de Boltzman y h la de Planck). Por tanto, se puede utilizar esta relación para estimar la barrera de activación del cambio conformacional, que en su forma lineal se puede expresar como la Ecuación 4.5 (donde $\ln\left(\frac{k_B}{h}\right)=23,76$).

$$\kappa = \frac{\pi}{\sqrt{2}} (\Delta v_{1/2}^e - \Delta v_{1/2}^0) \quad \text{Ecuación 4.2}$$

$$\kappa = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} \quad \text{Ecuación 4.3}$$

$$\kappa = \left(\frac{\kappa_B T}{h}\right) e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \quad \text{Ecuación 4.4}$$

$$\ln\left(\frac{\kappa}{T}\right) = \frac{-\Delta H^\ddagger}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} + \ln\left(\frac{\kappa_B}{h}\right) \quad \text{Ecuación 4.5}$$

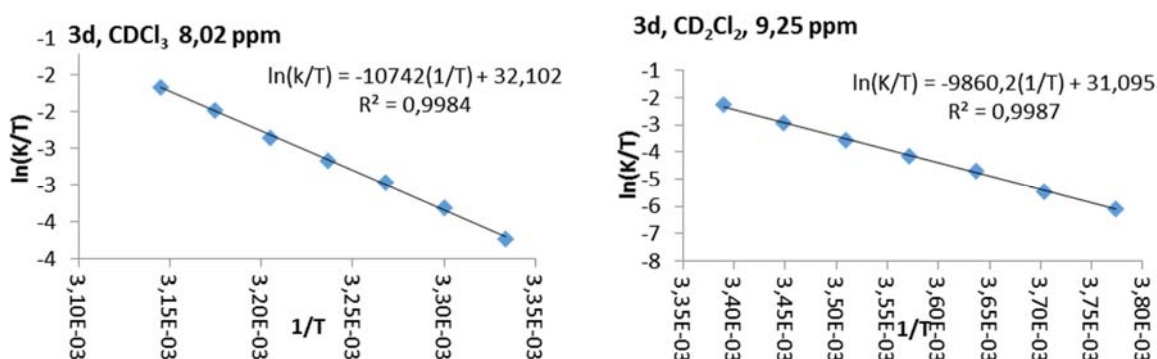
En nuestro caso hemos estudiado la variación de la anchura de las señales en CDCl_3 y CD_2Cl_2 , concretamente sobre H5_{im} en el ligando monodentado en CDCl_3 (8,02 ppm a 300K) y sobre H5_{im} en el ligando bidentado en CD_2Cl_2 (9,25 ppm a 300K, Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Ensanchamiento de las señales de H_{5im} para el N_{3im} -dodecil derivado **3d** en $CDCl_3$ (8,02 ppm a 300 K, izquierda) y en CD_2Cl_2 (9,25 ppm a 300 K, derecha)

T (K)	$\Delta\nu_{1/2}^e$ (Hz)	κ (s ⁻¹)	ln(k/T)	1/T	T (K)	$\Delta\nu_{1/2}^e$ (Hz)	k (s ⁻¹)	ln(k/T)	1/T
CDCl₃					CD₂Cl₂				
258	3,33	0,00			255	3,89	0,00	-	0,00392
300	6,59	7,24	-3,724	0,00333	265	4,16	0,60	-6,091	0,00377
303	8,28	11,00	-3,316	0,00330	270	4,41	1,16	-5,454	0,00370
306	10,48	15,88	-2,958	0,00327	275	5,02	2,51	-4,696	0,00364
309	13,05	21,59	-2,661	0,00324	280	5,86	4,38	-4,159	0,00357
312	16,94	30,23	-2,334	0,00321	285	7,52	8,06	-3,565	0,00351
315	22,85	43,36	-1,983	0,00317	290	10,94	15,66	-2,919	0,00345
318	30,27	59,85	-1,670	0,00314	295	17,57	30,39	-2,273	0,00339

La representación gráfica de $\ln(k/T)$ frente a $1/T$ (Figura 4.41) permite estimar los valores de ΔH^\ddagger y ΔG^\ddagger . En CD_2Cl_2 la entalpía para alcanzar el estado de transición (ΔH^\ddagger) $19,6 \pm 0,3$ Kcal/mol es ligeramente inferior al valor obtenido en $CDCl_3$ ($21,3 \pm 0,4$ kcal/mol). Las energías libres para alcanzar el estado de transición ΔG^\ddagger desde **3d** se pueden estimar en $15,3 \pm 0,3$ kcal/mol en CD_2Cl_2 y $16,4 \pm 0,4$ kcal/mol en $CDCl_3$.

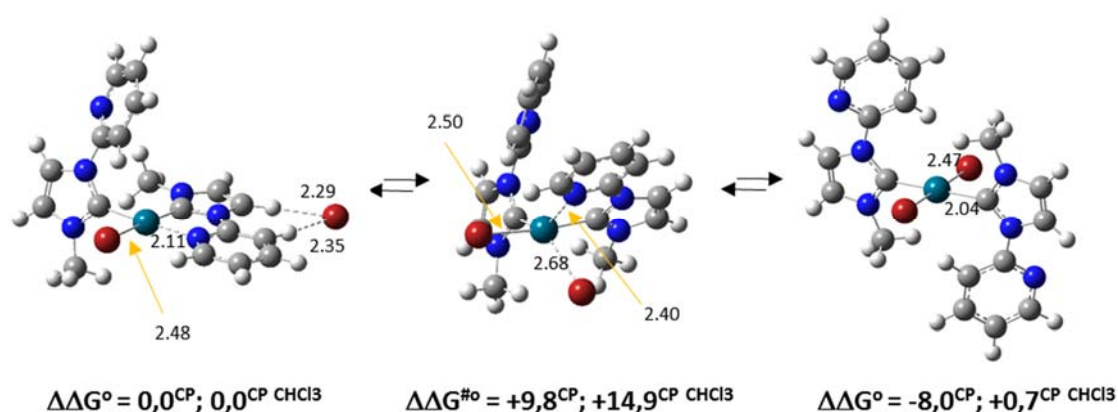
Figura 4.41. Representación de $\ln(k/T)$ frente a $1/T$ para **3d** en $CDCl_3$ (izquierda) y CD_2Cl_2 (derecha)



Los cálculos teóricos (Esquema 4.24) indican que en realidad el intercambio de ligandos monodentados a bidentados en disolventes de baja permitividad se realiza a través de la entrada/salida del bromuro en la esfera de coordinación del metal. Utilizando como modelo

computacional el N_{3im}-metil derivado **[PdBr(L^{NC})(L^C)]Br 3a** se calcula un estado de transición en cloroformo de 14,9 kcal/mol (B2-PLYP-D) para el desplazamiento de la piridina coordinada por el ion bromuro, que vuelve a entrar en la esfera de coordinación del metal. El producto sería **PdBr₂(L^C)(L^C)**, cuya disposición preferente presenta ambos carbenos en *trans*, es más estable en fase gas que **3a** pero la solvatación favorece netamente al par iónico. Desde **PdBr₂(L^C)(L^C)** cualquiera de las dos piridinas puede volver a entrar en la esfera de coordinación y desplazar al bromuro volviendo a originar **3a** (Esquema 4.24). Como se ve la predicción teórica para **3a** (14,9 kcal/mol) se aproxima mucho a la energía de transición experimental para **3d** (15,3 kcal/mol en CD₂Cl₂ y 16,4 kcal/mol en CDCl₃). Puesto que en disolución es más estable el par iónico **[PdBr(L^{NC})(L^C)]Br** solo vemos este en ¹H-RMN, pero la energía de intercambio es baja y por ello en experimentos como ¹H,¹H-NOESY se detecta la equivalencia de átomos en ambos ligandos.

Esquema 4.24. Equilibrio **[PdBr(L^{NC})(L^C)]Br 3a** \rightleftharpoons **PdBr₂(L^C)(L^C)** Energías B2-PLYP-D en fase gas incluyendo la corrección BSSE (CP) y la energía de solvatación SMD en CHCl₃ en kcal/mol



Caracterización de los acetatos de [3-alkil/aril-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno] paladio(II) 4e-f

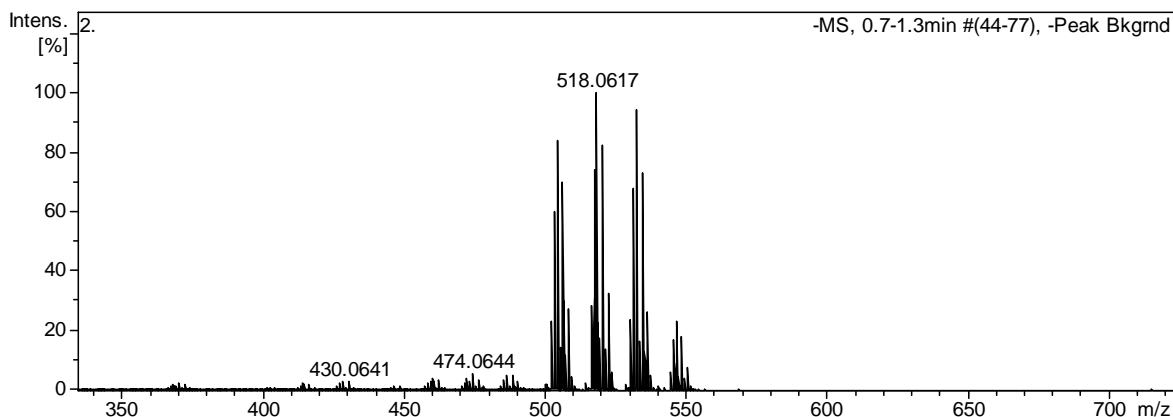
Ya se ha comentado en el esquema 4.19 la estrategia de síntesis de complejos de paladio(II) con los ligandos acetato y 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno **[Pd(OAc)₂(L^{NC})]** a partir de los homólogos **[PdBr₂(L^{NC})]** **2e-f**. En los dos casos intentados, N_{3im}-hexadecilo **4e** y N_{3im}-mesitilo **4f**, no pudieron obtenerse cristales de buena calidad. Pero el resto de espectroscopias parecen confirmar ambos complejos

Espectrometría de masas

Los productos se analizaron tanto con ionización positiva ESI-HRMS⁺ como negativa ESI-HRMS⁻ para distinguir **[Pd(OAc)₂(L^{NC})]** de sus homólogos **[PdBr₂(L^{NC})]**. El N_{3im}-mesitil derivado **4f** presenta un espectro HRMAS-ESI⁻ con varias especies que corresponden con la adición de un ligando acetato sobre ion molecular **[Pd(OAc)₃(L^C)]¹⁻** (m/z 546,084, i.r. 23,5 %) y la sustitución sucesiva de los tres ligandos acetato por ligandos formiato provenientes del medio estándar

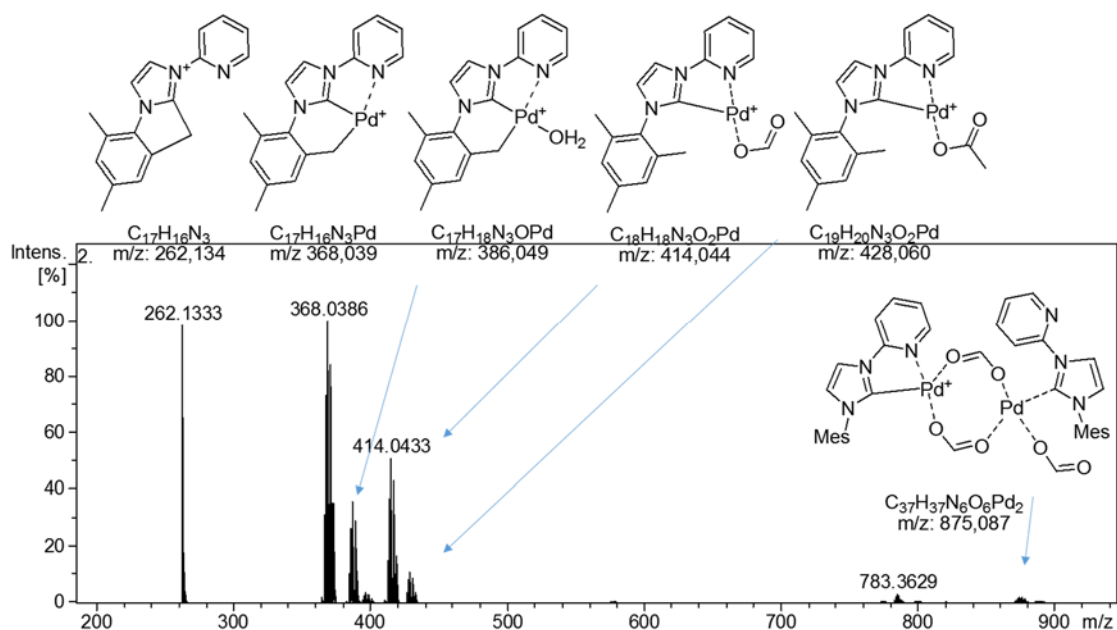
utilizado en el experimento, 1 % de HCOOH en MeOH y el patrón Na[HCOO], tal como muestra la Figura 4.42: $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{OFo})(\text{L}^{\text{C}})]^{-1}$ (m/z 532,070, i.r. 93,4 %), $[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{OFo})_2(\text{L}^{\text{C}})]^{-1}$ (m/z 518,062, i.r. 100 %) $[\text{Pd}(\text{OFo})_3(\text{L}^{\text{C}})]^{-1}$ (m/z 504,040, i.r. 83,9 %). El intercambio OAc/OFo resulta lógico por la mayor acidez del ácido fórmico.

Figura 4.42. Espectro ESI-HRMS⁻ del N3_{im}-mesitil derivado **4f**,



El patrón de roturas en HRMS-ESI⁺ para **4f** (Figura 4.43), presenta también la carbometalación observada en sus homólogos bromados **2b-f**. El catión más intenso (100 %) corresponde a la pérdida de un ligando acetato y una unidad de ácido acético, probablemente derivada de la metalación con uno de los grupos metilo en *orto* del mesitilo (m/z 368,039). El hidrato del catión anterior es también significativo (m/z 386,049, i.r. 35,7 %, Figura 4.43).

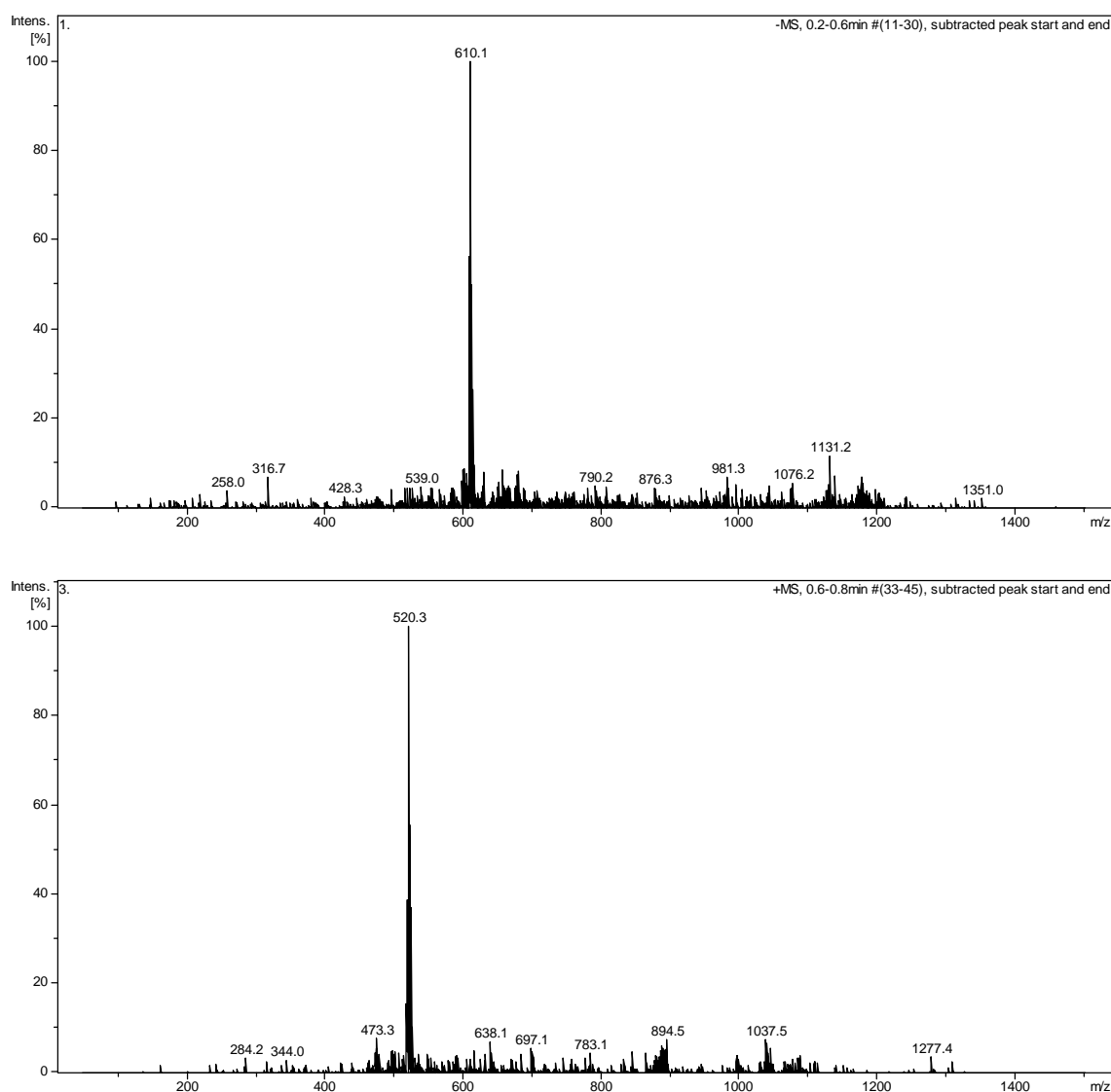
Figura 4.43. Espectro ESI-HRMS⁺ del N3_{im}-mesitil derivado **4f**



El esperado $[\text{Pd}(\text{OAc})(\text{L}^{\text{NC}})]^{1+}$ es menos intenso (m/z 428,061, i.r. 10,9 %) que su formiato $[\text{Pd}(\text{Ofo})(\text{L}^{\text{NC}})]^{1+}$ (m/z 414,043, i.r. 50,9 %, Figura 4.43). Muy llamativa resulta la señal de m/z 262,133 (i.r. 98,6 %) que parece provenir de los dos anteriores por pérdida de Pd(OAc) o Pd(Ofo) y que probablemente corresponda al ligando ciclado con el metilo en *orto* a través de C2_{im} (Figura 4.43). Esta señal también aparece en **2f**, aunque a menor intensidad (i.r. 32,5 %, Esquema 4.8). El más intenso de los dímeros (m/z 875,084, i.r. 2,3 %) solamente presenta formiatos en la esfera de coordinación, probablemente como $[(\text{L}^{\text{NC}})\text{Pd}(\mu\text{-Ofo})_2\text{Pd}(\text{Ofo})(\text{L}^{\text{C}})]^{1+}$, que van sustituyéndose por acetatos dando cationes de todavía menor intensidad.

La espectrometría de masas del N3_{im}-hexadecil derivado **4e** fue realizada en unas condiciones de ionización más drásticas y sin alta resolución (Figura 4.44). Aun así, las señales principales (i.r. 100 %) son mucho más intensas que el resto (i.r. <15 %) y son acordes con los de alta resolución de **4f**.

Figura 4.44. Espectros ESI-MS⁻ (arriba) y ESI-MS⁺ (abajo) N3_{im}-hexadecil derivado **4e**

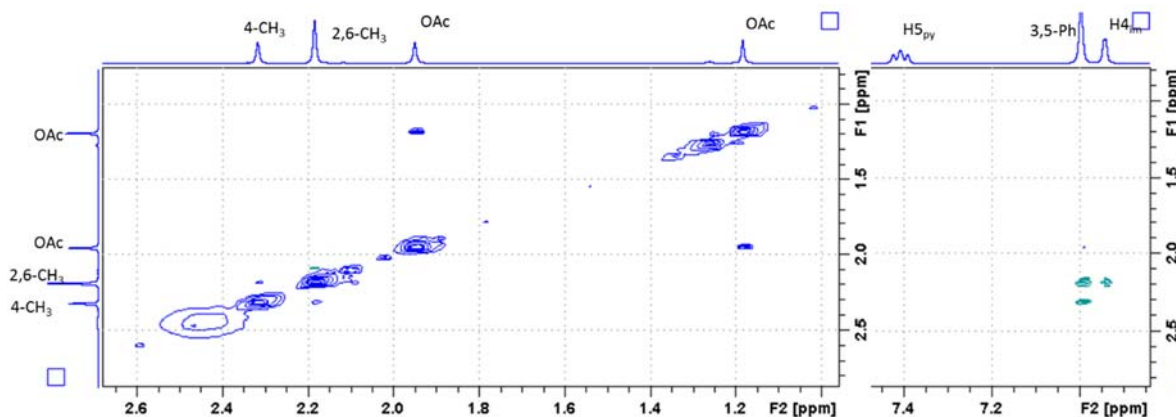


La señal de m/z 610,1 (100 %) en el espectro ESI-MS⁻ de **4e** (Figura 4.44 arriba) es coherente con la especie $[\text{Pd}(\text{O}^-\text{Fo})_3(\text{L}^{\text{C}})]^{1-}$ (m/z calc 610,212) que también es muy intensa en el caso de **4f** (i.r. 83,9 %). Mientras que la señal de m/z 520,3 (100 %, Figura 4.44, abajo) en el espectro ESI-MS⁺ de **4e** es coherente con la especie $[\text{Pd}(\text{O}^-\text{Fo})(\text{L}^{\text{NC}})]^{1+}$ (m/z calc 520,217) que también es muy intensa en el caso de **4f** (i.r. 50,9 %).

Espectroscopia de RMN en disolución

El espectro ¹H RMN en CD₂Cl₂ del N3_{im}-mesitil derivado **4f**, presenta las señales correspondientes a los CH₃ de los ligandos acetato claramente diferenciadas, una de ellas a 1,95 ppm y la otra a 1,18 ppm. Ambos metilos presentan interacción dipolar positiva (EXSY) en el espectro de ¹H,¹H-NOESY lo que induce a pensar en un nuevo intercambio rápido de ligandos, en este caso de acetatos (Figura 4.45). Teniendo en cuenta que la disociación de acetato no está favorecida en disolventes como CDCl₃ o CD₂Cl₂, lo más probable es que se trate de intercambio del entorno de los acetatos a través del giro del ligando piridina-carbeno apoyado en que los acetatos, al igual que él, pueden actuar como ligandos mono o bidentados sobre el metal.

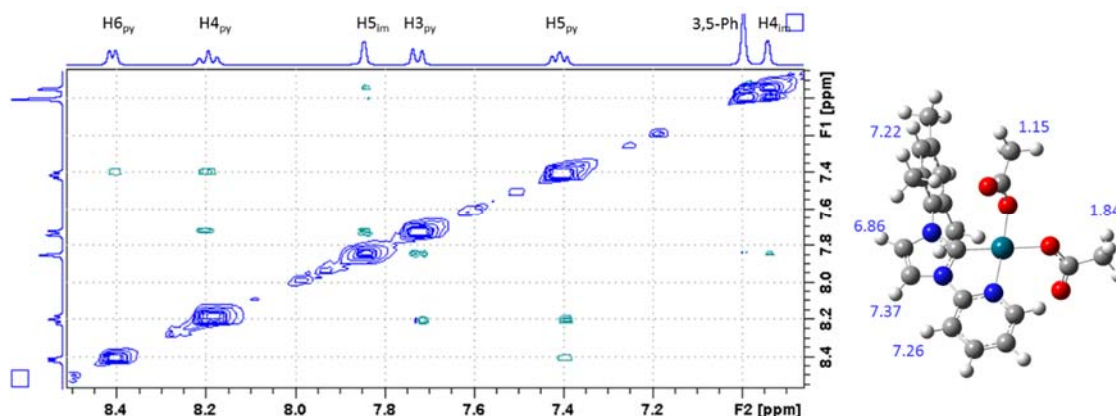
Figura 4.45. Detalles del ¹H,¹H-NOESY del N3_{im}-mesitil derivado **4f** en CD₂Cl₂ a 300 K



En cualquier caso la especie principal de **4f**, al igual que para la **2f**, sería la que posee el ligando 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno actuando como bidentado y los acetatos como monodentados, pues en su espectro ¹H,¹H-NOESY aparece la interacción dipolar entre H5_{im} y H3_{py} muy intensa (Figura 4.46). Esta disposición además justifica la clara diferencia de desplazamiento de los protones de ambos acetatos, apareciendo a campos mucho más altos el que está sometido al campo cercano del mesitilo, tal y como predicen los cálculos B3LYP con el método GIAO (Figura 4.46, derecha). Por lo demás el espectro ¹H RMN en CD₂Cl₂ de **4f** presenta desplazamientos muy parecidos a su homólogo dibromado **2f** ($\Delta\delta_{\text{H}} \pm 0,1$ ppm), salvo H6_{py} que aparece a campos mucho más altos en **4f** (8,41 ppm, $\Delta\delta_{\text{H}} -1,3$ ppm, Figura 4.46) probable consecuencia de la menor

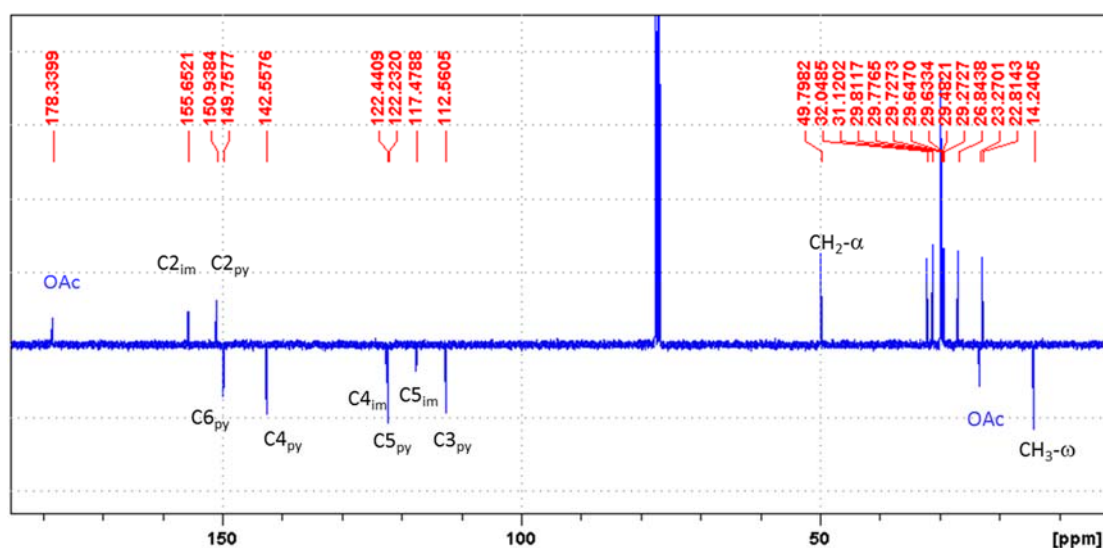
influencia del campo del acetato sobre esa posición, tal vez por su libertad de giro. Como era de esperar H_{4im} presenta NOE con los metilos en *orto* del mesitilo (Figura 4.45).

Figura 4.46. Zona aromática del ¹H,¹H-NOESY del N_{3im}-mesitil derivado **4f** en CD₂Cl₂ a 300 K. Desplazamientos (ppm) predichos para **4f** por GIAO B3LYP/CEP(Pd):6-311+G(2d,p) (derecha)



El espectro ¹³C RMN en CD₂Cl₂ del N_{3im}-mesitil derivado **4f** refleja el cambio de densidad electrónica del metal con desplazamientos de C_{6py}, C_{2im} y C_{1ph} hacia campos más altos (-2,3, -1,4 y -2,3 ppm respectivamente) que su homólogo dibromado **2f**, mientras que el resto de carbonos presentan desplazamientos similares ($\Delta\delta_c \pm 0,5$ ppm) en ambos tipos de complejos. El carbono carbonílico de ambos acetatos aparece a 177,1 ppm pero los CH₃ de ambos acetatos aparecen diferenciados a 24,3 y 21,4 ppm que, según GIAO B3LYP, corresponderán al más cercano a la piridina y al mesitilo respectivamente. El rápido intercambio en ¹H,¹H-NOESY hace que se perciban interacciones dipolares similares sobre ambos CH₃ de acetatos.

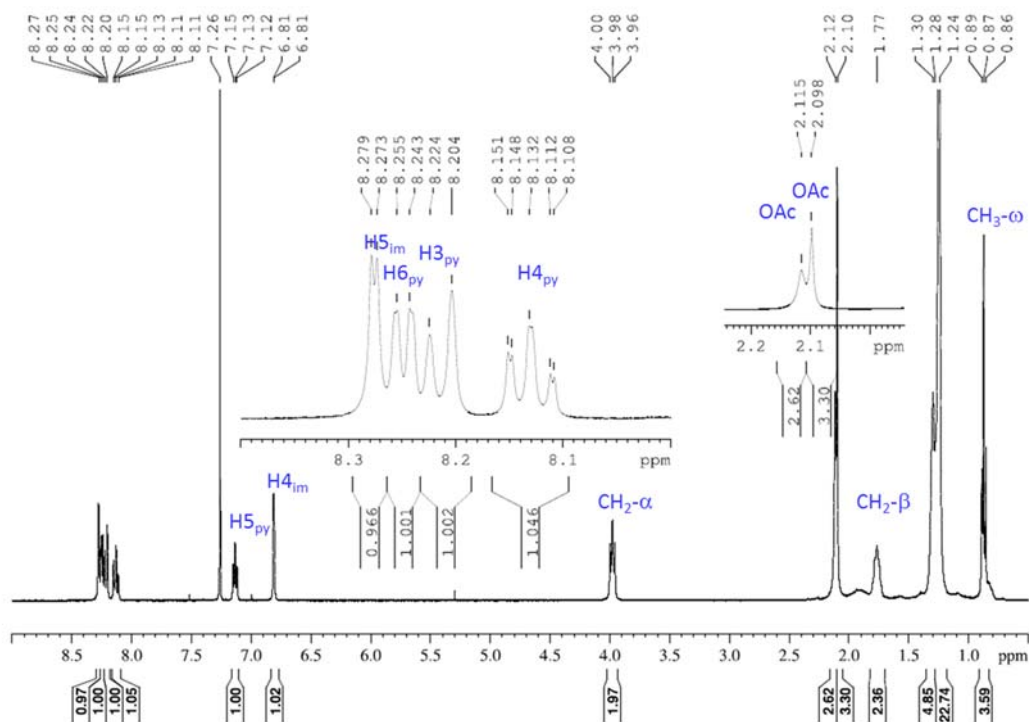
Figura 4.47. Espectro de ¹³C RMN (APT) del N_{3im}-hexadecil derivado **4e** en CDCl₃ a 300 K



Sin embargo el N3_{im}-hexadecil derivado **4e** presenta espectros de RMN con notables diferencias respecto al N3_{im}-mesitil derivado **4f**. Por un lado el ¹³C-RMN en CDCl₃ a 300 K de **4e** (Figura 4.47) presenta dos acetatos equivalentes con desplazamientos para sus carbonos de 178,4 y 23,3 ppm. De nuevo se vuelve a percibir el desplazamiento a campos más altos de C6_{py}, C2_{im} y C1_{hx} en **4e** (-2,6, -1,5 y -2,3 ppm respectivamente) con respecto a **2e**, pero acompañados de un movimiento equivalente de H4_{im} (-1,8 ppm) y contrario de H5_{im} (+1,9 ppm).

Por otro lado, el espectro de ¹H RMN del N3_{im}-hexadecil derivado **4e** presenta diferencias respecto a su homólogo dibromado **2e** y al N3_{im}-mesitil derivado **4f** que no solo parecen consecuencia del cambio de sustituyente en N3_{im} y aniones, sino más bien de disposición de los ligandos (Figura 4.48). Como ocurre en **4f**, el H6_{py} de **4e** se desplaza a campos notablemente más altos (8,25 ppm) que el de su homólogo dibromado **2e** (9,57 ppm) y lógicamente también el primer metileno de N3_{im} **4e** (3,98 ppm) con respecto al de **2e** (4,71 ppm). Pero a diferencia de lo observado para los mesitil derivados **4f/2f**, en el hexadecil derivado **4e** los protones H3_{py} (8,21 ppm) y H5_{im} (8,28 ppm) aparecen a campos más bajos (0,6 ppm ambos) que sus homólogos en el dibromado **2e**, mientras que H4_{im} (6,81 ppm) de **4e** se desplaza 0,2 ppm a campos más altos que en **2e**.

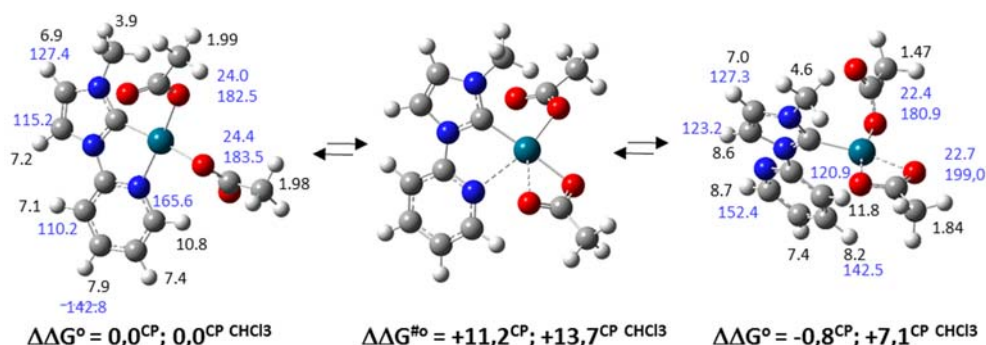
Figura 4.48. Espectro de ¹H RMN del N3_{im}-hexadecil derivado **4e** en CDCl₃ a 300 K



La hipótesis más plausible, pues las relacionadas con la disociación de un acetato o la dimerización en disolución requieren mucha más energía, es que el acetato haya desplazado a

la piridina de la esfera de coordinación y que **4e** responda más bien a una estructura tipo $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{OAc}^{\text{OO}})(\text{L}^{\text{C}})]$ con uno de los acetatos dicoordinado, mejor que con ambos acetatos monocoordinados $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ como veíamos en el caso de **4f**. Una manera sencilla de comprobarlo sería observar si existe interacción dipolar intensa entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{5\text{im}}$ en el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY, típica de la estructura $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$. Sin embargo $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{5\text{im}}$ están demasiado cercanos, y con $\text{H}_{6\text{py}}$ en medio de ambas señales (Figura 4.48), como para poder asegurar si dicha interacción existe o no. Los cálculos teóricos sobre un modelo simplificado $\text{N}_{3\text{im}}$ -metil derivado **4a** efectivamente predicen que ambas formas $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ y $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{OAc}^{\text{OO}})(\text{L}^{\text{C}})]$ estarían cercanas en energía en fase gas ($\Delta\Delta G^\circ = -0,8$ kcal/mol), aunque la energía de solvatación en CHCl_3 claramente favorece la primera ($\Delta\Delta G^\circ = +7,1$ kcal/mol, Esquema 4.25).

Esquema 4.25. Equilibrio $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **4a** ζ $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{OAc}^{\text{OO}})(\text{L}^{\text{C}})]$ Energías B2-PLYP-D en fase gas incluyendo la corrección BSSE (CP) y la energía de solvatación SMD en CHCl_3 en kcal/mol. Desplazamientos (δH ppm y C ppm) predichos por GIAO B3LYP/CEP(Pd):6-311+G(2d,p)



Tal vez la simplificación de $\text{N}_{3\text{im}}$ -hexadecil **4e** por $\text{N}_{3\text{im}}$ -metil **4a** sea demasiado drástica en lo que respecta al efecto disolvente para reproducir el equilibrio, pero los cálculos GIAO B3LYP apuntan a que la especie presente en disolución se trate preferentemente de la disposición $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ (Esquema 4.25, izquierda) pues los desplazamientos de los H y C aromáticos no debieran estar muy influenciados por la longitud de la cadena en $\text{N}_{3\text{im}}$. Teniendo en consideración que el método GIAO aplicado sobre geometrías en fase gas sobreestima el efecto del campo que ejercen los átomos con pares de electrones sobre los C-H muy próximos pues los acerca mucho más que en disolución y que los ligandos monodentados tienen más libertad conformacional en disolución, se puede observar en el Esquema 4.25 que el giro del ligando piridina desde $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ hacia $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{OAc}^{\text{OO}})(\text{L}^{\text{C}})]$ produce el desplazamiento de $\text{H}_{5\text{im}}$ y $\text{C}_{5\text{im}}$ a campos más bajos y expone $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{C}_{3\text{py}}$ a la proximidad del átomo de paladio induciendo su desplazamiento a campos bajos también. Todo lo contrario puede decirse de $\text{H}_{6\text{py}}$ y $\text{C}_{6\text{py}}$. Al comparar los desplazamientos del mesitil derivado **4f** con los del hexadecil derivado **4e**, se

observa ese efecto experimentalmente tanto sobre H_{5im} y H_{3py} ($\Delta\delta_H +0,4$ ppm en ambos) como sobre C_{5im} y C_{3py} ($\Delta\delta_C +2,0$ y $+1,4$ ppm) pero mucho menos intensamente que lo predicho por GIAO. Hacer notar también que C_{6py} y C_{2im} de **4e** se desplazan a campos más altos ($\Delta\delta_C -1,1$ y $-3,5$ ppm) respecto a **4f** como predice cualitativamente GIAO para piridina-NHC's monocoordinadas por el carbeno. El resto de carbonos aromáticos son muy similares en **4f** y **4e**. Experimentalmente solamente se observa un tipo de acetato en el ^{13}C -RMN de **4e** (Figura 4.47), aunque GIAO predice dos tipos de acetatos para $[Pd(OAc^O)(OAc^{OO})(L^C)]$ y un solo tipo de acetato para $[Pd(OAc^O)_2(L^{NC})]$ (Esquema 4.25) debe tenerse en cuenta que la energía de activación de paso de un isómero a otro es baja. Todo ello apoyaría la participación significativa de $[Pd(OAc^O)(OAc^{OO})(L^C)]$ siendo mayoritaria la disposición $[Pd(OAc^O)_2(L^{NC})]$ para **4e** en disolución de $CHCl_3$.

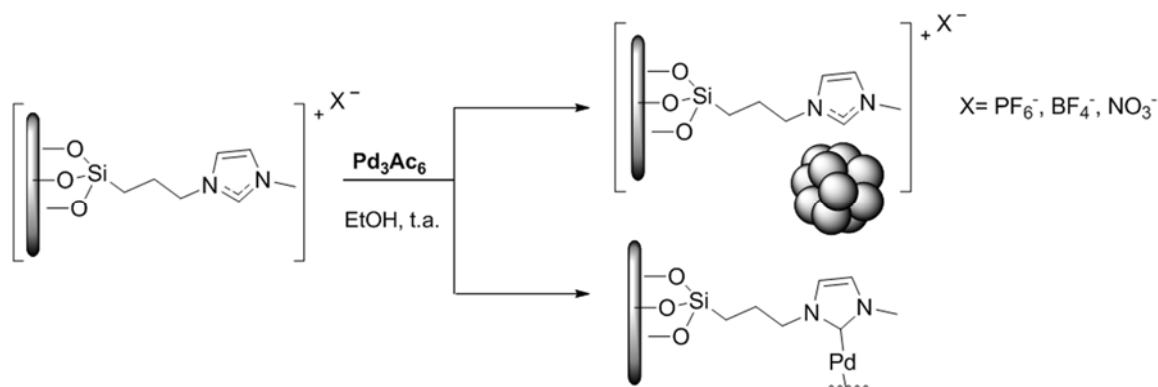
Formación de nanopartículas de paladio en el medio de reacción

Como se ha dicho en la introducción de este capítulo, la síntesis de complejos con estequiometrías $[PdX(\kappa^1-L)(\kappa^2-L)]X$, similares a **3**, ya ha sido descrita tanto mediante la transmetalación de carbenos de plata^[204] (Esquema 4.2), como por la adición oxidativa de sales de 1-(2-piridil)imidazolio a Pd_2dba_3 ^[191] (Esquema 4.8). Por otro lado, también se ha descrito que en determinados lotes comerciales de Pd_2dba_3 se ha detectado la presencia de hasta un 40 % nanopartículas de paladio.^[355]

Esto nos hizo pensar que en los medios de reacción conducentes a los complejos de tipo **2** y **3** pudieran encontrarse nanopartículas de paladio. De hecho, en dichas reacciones se observa un progresivo oscurecimiento del medio de reacción cuando se realiza a temperatura ambiente, que es mucho más drástico cuando la reacción se realiza a 75 °C en etanol. En cualquiera de los casos, la aparición de nanopartículas de paladio en estos medios de reacción no es demasiado sorprendente ya que el etanol es un agente reductor conocido en la síntesis de nanopartículas de paladio a partir de H_2PdCl_4 .^[243a, 243c, 243d, 351] Además, la formación de nanopartículas de paladio por reducción de un precursor organometálico en presencia de sales de imidazolio ya ha sido descrita con anterioridad; de hecho, existen algunos ejemplos en los que se describe el empleo de dichas sales en la formación y estabilización de nanopartículas de metales de transición;^[356] por ejemplo, se ha descrito la formación de nanopartículas de paladio al hacer reaccionar bromuro de 1-butil-3-metilimidazolio ($[BMIm]Br$) o cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio ($[BMIm]Cl$) con $Pd(OAc)_2$.^[7b] Paralelamente se ha demostrado que las nanopartículas estabilizadas de esta manera, constituyen sistemas catalíticos altamente activos,^[213e] con la ventaja de que su preparación es relativamente sencilla.

Además, en algunos trabajos en los que se persigue la síntesis de nanopartículas de paladio soportadas, estabilizadas por sales de imidazolio inmovilizadas mediante tratamiento con Pd(OAc)₂ en etanol a temperatura ambiente, se observó que, cuando el contranión es un halogenuro, además de nanopartículas, se obtuvo el correspondiente complejo inmovilizado (Esquema 4.11).^[7, 14] Sin embargo, la obtención de unas u otras especies no está en absoluto sistematizada.

Esquema 4.11. Síntesis de nanopartículas y complejos de tipo (NHC)-Pd inmovilizados

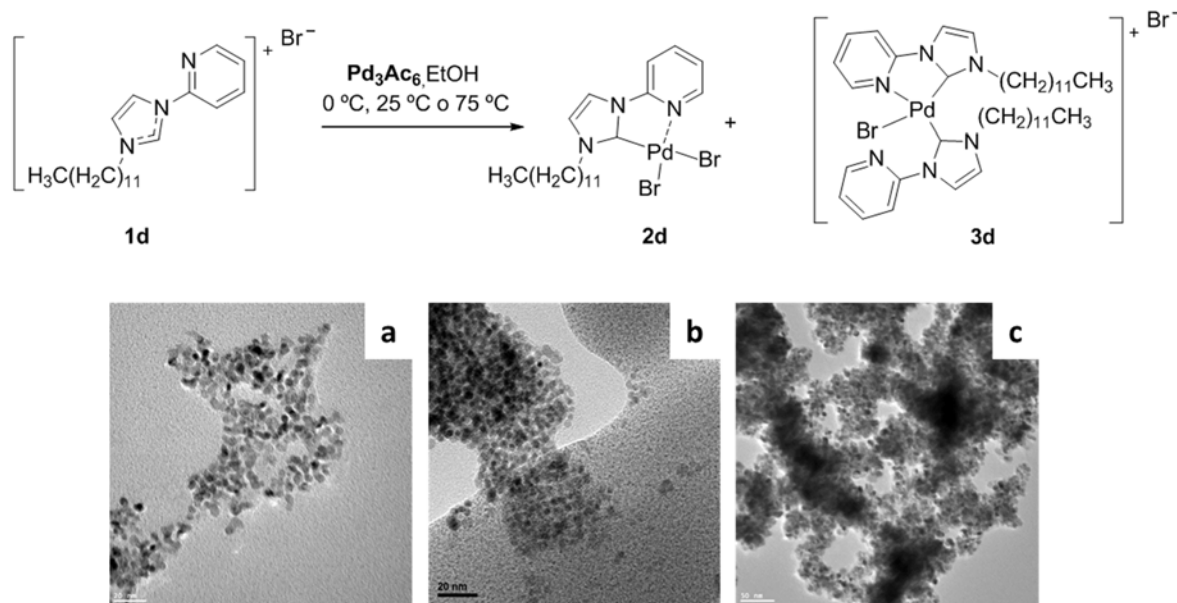


Muchas sales de imidazolio son líquidos iónicos y, de acuerdo con los puntos de fusión medidos, las sales **1a-g** pueden ser consideradas como tales.^[272a, 272b] Los líquidos iónicos provenientes de sales de imidazolio, presentan estructuras pre-organizadas, principalmente a través de puentes de hidrógeno que inducen direccionalidad estructural^[261] y una alta auto-ordenación molecular,^[266d, 357] que genera canales donde se ubican los aniones formando cadenas.^[265] El patrón estructural de cada líquido iónico depende, en última instancia de la geometría del anión, y de las disposiciones internas a lo largo de las columnas de imidazol con el tipo de sustituyentes N-alquílicos. Esta estructura típica de los líquidos iónicos se puede adaptar o es adaptable a muchas especies, ya que proporciona regiones hidrofóbicas o hidrofílicas y una alta polarizabilidad direccional que puede ser orientada paralela o perpendicularmente a las especies incluidas y ser utilizada como “conductor entrópico” para la formación espontánea de nanoestructuras bien definidas y ampliamente ordenadas, resultando en una herramienta potencial la síntesis y estabilización de nanopartículas.^[266a-c]

La presencia de nanopartículas en los crudos de reacción del N_{3im}-dodecil derivado **1d** con acetato de paladio (2:1) en etanol a temperaturas de 0 °C, 25 °C y 75 °C conducentes a la formación de los complejos [PdBr₂(L^{Nc})] **2d** y [PdBr(L^C)(L^{Nc})]Br **3d** (Esquema 4.26) se detectó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM, por sus siglas en inglés). Como muestra el Esquema 4.26, aparecieron nanopartículas de paladio en las tres temperaturas ensayadas.

Aun asumiendo la imposibilidad de cuantificar la cantidad total de nanopartículas a partir de una micrografía TEM, el número de nanopartículas observado fue menor en los crudos de la reacción a 0 °C que a 25 °C y en ésta que a 75 °C. Del mismo modo, el diámetro de las nanopartículas fue significativamente mayor en el crudo a 75 °C (6,7 nm) que en el de 25 °C (3,1 nm) y 0 °C (4,3 nm).

Esquema 4.26. Reacción del N3_{im}-dodecil derivado **1d** con Pd(OAc)₂ en etanol a 0 °C (a), 25 °C (b) y a 75 °C (c) e imágenes TEM de los crudos de reacción

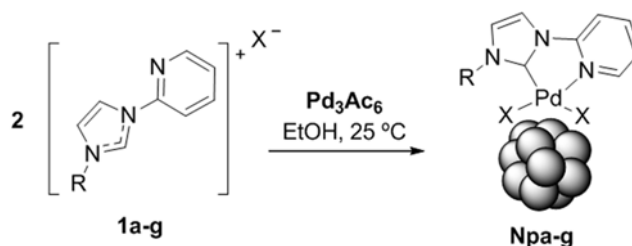


Por tanto, parece ser que nuestros complejos de paladio tipo **2** o **3** estabilizan bien las PdNPs y nos propusimos la síntesis de una familia de catalizadores basados en nanopartículas de paladio mediante reacción de acetato de paladio con las sales **1a-g** en etanol, a temperatura ambiente. Esta metodología resulta de especial interés dado que las condiciones de reacción son relativamente suaves y no entrañan el peligro potencial de otras metodologías como la hidrogenación de precursores organometálicos o el empleo de reductores fuertes. Además, esto nos permitiría estudiar y detallar el efecto de las modificaciones introducidas en las sales de partida **1a-g** en la formación de nanopartículas, en su morfología y en su actividad catalítica. Conviene recordar que tanto el tamaño de las nanopartículas como su morfología, y consecuentemente su actividad catalítica, dependen del método de preparación, y más concretamente, del agente estabilizante empleado, la temperatura y tipo de agente reductor utilizados.^[358] Aunque esta dependencia ya ha sido demostrada previamente en la literatura^[358] (por ejemplo, la reducción de PdCl₂ con pirogalol da lugar a nanopartículas grandes de 19,8 nm de diámetro, mientras que la reducción con hidracina da lugar a nanopartículas de 4,2 nm bajo las mismas condiciones), no existe a día de hoy que sepamos, ningún estudio en el que se detalle el efecto de las modificaciones introducidas en el sustituyente lateral de las sales de partida **1a-**

g en la morfología de las nanopartículas obtenidas por reducción en etanol a temperatura ambiente.

La reacción de los bromuros de 1-(2-piridil)imidazolio **1a-g** con $\text{Pd}_3(\text{OAc})_6$ en etanol a temperatura ambiente empleando una relación **1a-g**/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 2:1 durante 72 horas como veremos, conducirá mayoritariamente a complejos de paladio tipo $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{Nc}})]$ **2** rodeando o embebiendo las nanopartículas de paladio o PdNPs (Esquema 4.27). A los pocos minutos de reacción se observó un cambio de coloración de naranja a negro, evidenciando la formación de paladio (0). El medio de reacción se centrifugó durante 10 minutos a 8000 rpm y se eliminó el sobrenadante, cuyo análisis indicó que estaba compuesto principalmente por sales de imidazolio **1a-g**, probablemente como acetatos, y los complejos **3a-g**. El residuo sólido resultante de la centrifugación se llevó a sequedad en vacío a 50 °C (**NPa-g**) y se caracterizó empleando TEM, XPS, RMN, IR y análisis elemental.

Esquema 4.27. Síntesis de nanopartículas



Caracterización de los sólidos NPa-g

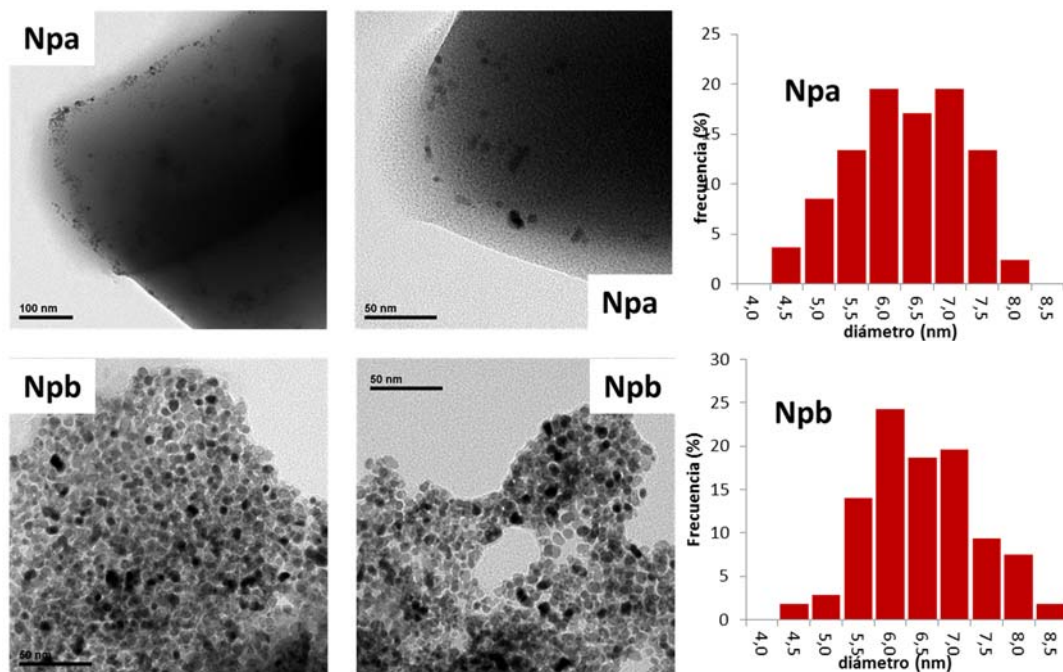
Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Las nanopartículas encontradas en el residuo **NPa** de la reacción del N_{3im}-metil derivado **1a** (Figura 4.49), presentaron un diámetro medio de 6,10 nm, con una desviación estándar de 0,94 nm mostrando una distribución bastante ancha de tamaño de partícula, aunque dichos valores están en el rango de otros ejemplos descritos de nanopartículas de paladio estabilizados por sales de imidazolio, en los que las partículas presentan diámetros de 2 a 10 nm.^[7a] Aunque las imágenes obtenidas mediante microscopía TEM no permitieron realizar una cuantificación extensa, se observa que el número de nanopartículas es relativamente escaso cuando se emplea la sal **1a** y no se distinguen grandes agregados.

Partiendo del N_{3im}-butil derivado **1b** se puede observar una mayor presencia de nanopartículas en la imagen TEM de **NPb** (Figura 4.49). En este caso las partículas de 6,23 nm aparentan ser más uniformes y mejor definidas que en el caso anterior con una distribución de tamaños de partícula ligeramente más estrecha (desviación estándar, *d.e.* ±0,86 nm). Pero la Figura 4.49

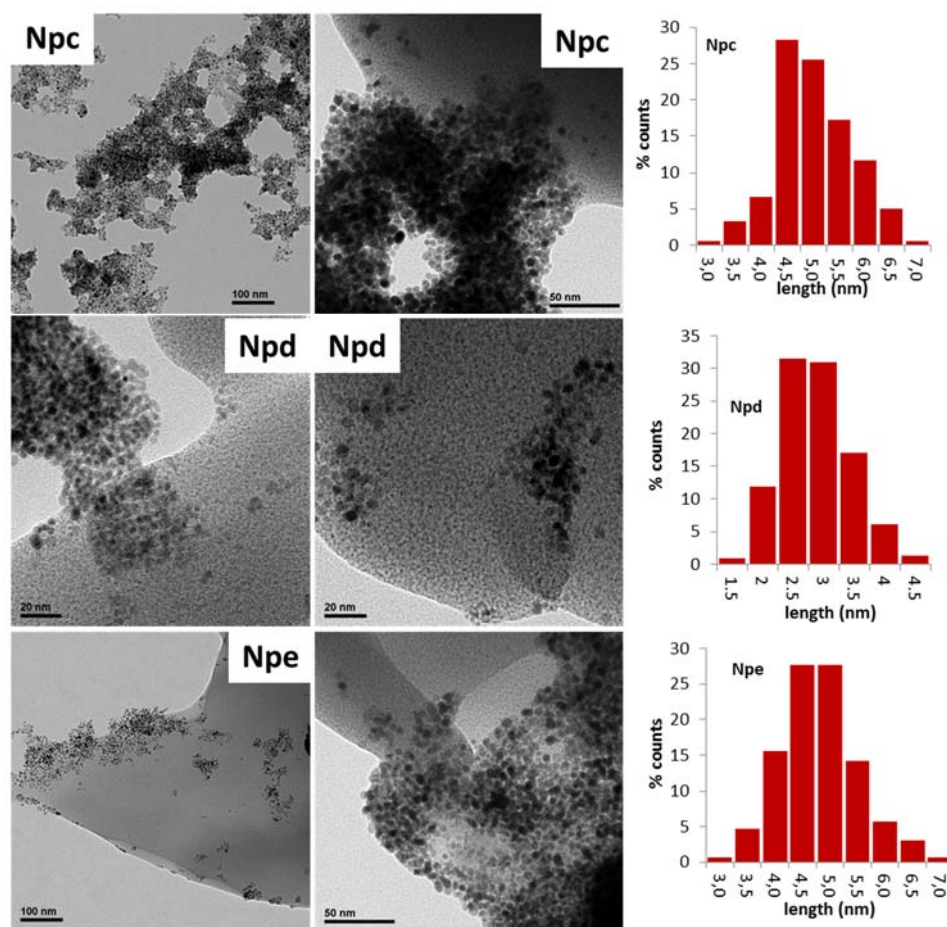
claramente indica que el incremento en tres átomos de carbono de la cadena lateral de la sal de imidazolio no tiene un efecto muy notable en el tamaño medio de las nanopartículas.

Figura 4.49. Imágenes TEM para **Npa** y **Npb** y la distribución de diámetros de partícula



Como cabría esperar, un aumento del tamaño de la cadena lateral alquílica tuvo como efecto general una disminución del tamaño de las nanopartículas, y distribuciones de diámetro de partícula más estrechos que en los casos anteriores (Figura 4.50). Además se observó que, a diferencia de las nanopartículas observadas en **Npa** y **Npb**, la mayor parte de éstas presentan morfología esférica. Así las **Npc**, que provienen del N_{3im}-octil derivado **1c**, presentan un diámetro medio de 4,78 nm, es decir, 1,5 nm menores que las ‘butil’ nanopartículas **Npb**. Las ‘dodecil’ nanopartículas **Npd** son las que presentan menor diámetro medio (2,94 nm). Mientras que el diámetro medio vuelve a aumentar hasta 4,57 nm en las ‘hexadecil’ nanopartículas **Npe**, valor similar al observado para las ‘octil’ nanopartículas **Npc**. Usando cadenas laterales desde octil hasta hexadecil en las sales de 1-(2-piridil)imidazolio la distribución de diámetros de las nanopartículas resultantes fue bastante estrecha, entre 0,45 nm y 0,70 nm. Además, se analizaron varios lotes de **Npd** y **Npe**, y pudo constatarse que esencialmente los tamaños observados se mantienen constantes, con diámetros medios de 2,92 nm y 3,13 nm para **Npd**, y 4,49 nm y 4,57 nm para **Npe**, manteniendo la distribución de diámetros de partícula en ambos casos (ver Experimental). Probablemente el aumento de 12 a 16 carbonos en la cadena de N_{3im} tenga un efecto importante en la difusividad del medio etanólico y/o la formación de canales.

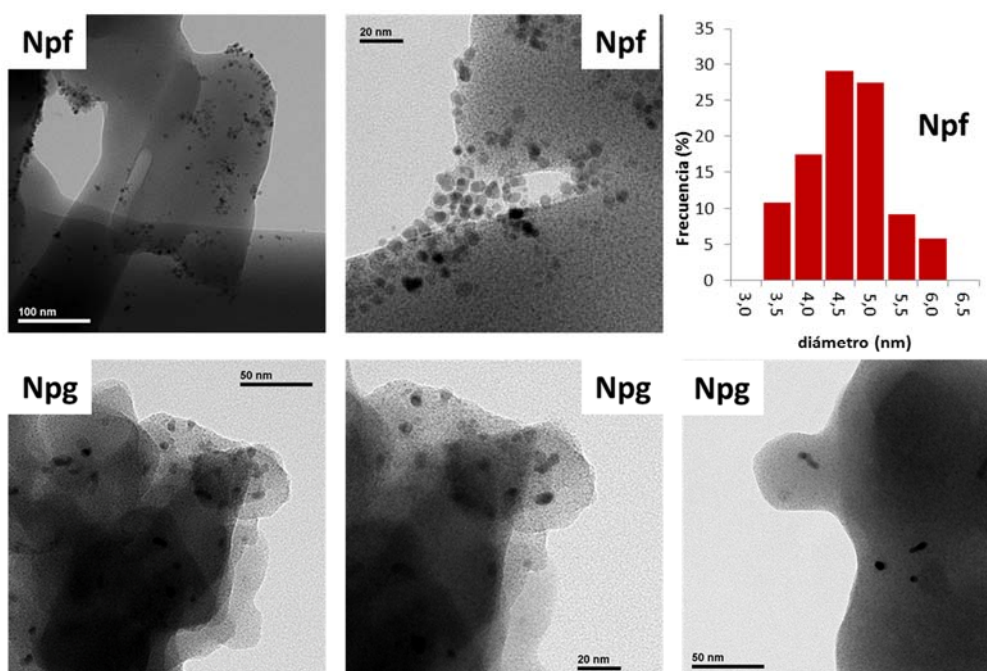
Figura 4.50. Imágenes TEM de las ‘octil’, ‘dodecil’ y ‘hexadecil’ nanopartículas **Npc**, **Npd** y **Npe**



En el caso de las nanopartículas obtenidas en presencia de sales de 1-(2-piridil)imidazolio con sustituyentes aromáticos **NPf** y **NPg** (Figura 4.51), se obtuvieron resultados ligeramente diferentes. Las nanopartículas en **NPf**, derivadas del N_{3im}-mesitil derivado **1f**, presentaron un diámetro medio de 4,36 nm (*d.e.* ±0,65 nm), muy similar al de las ‘octil’ **Npc** y ‘hexadecil’ **Npe** nanopartículas. Sin embargo, en **NPf** se observa una menor cantidad de nanopartículas en las micrografías TEM y las morfologías son más variadas y no siempre bien definidas (Figura 4.51). Finalmente, en el caso de las nanopartículas en **NPg**, derivadas del N_{3im}-fenil derivado **1g**, se observaron pocas y mucho más dispersas. No se aprecia la formación de agregados en ninguna imagen TEM de **NPg**, están más bien aisladas (Figura 4.51). En una estimación poco fiable, dado que el escaso número de partículas por imagen, se puede aproximar un diámetro medio de 5,24 nm para las nanopartículas en **NPg**.

Por lo tanto, puede establecerse que las nanopartículas presentes en los residuos **NPa-NPg** obtenidos por reducción del acetato de paladio(II) en etanol a 25 °C en presencia de bromuros de 3-alkuil/aril-1-(2-piridil)imidazolio **1a-g** son de tamaño entre 3 y 6 nm y bastante uniformes (*d.e.* <1 nm, Tabla 4.10).

Figura 4.51. Imágenes TEM de las ‘mesitol’ **NPf** y ‘fenil’ **NPg** nanopartículas



Afinando un poco más el análisis de tamaños y *d.e.* mostrados en la tabla 4.10 puede afirmarse que el diámetro descende conforme aumenta la longitud de la cadena alquílica hasta alcanzar los doce átomos de carbono, para posteriormente volver a aumentar ligeramente con el aumento de la cadena (**NPa** ≈ **NPb** > **NPc** ≈ **NPe** > **NPd**). La misma tendencia puede observarse para la desviación estándar de los diámetros de nanopartícula medidos. Cabe destacar asimismo que, en todos los casos observados salvo en **NPa**, las nanopartículas presentan formas cuasi esféricas y aparecen formando agregados. En cuanto a las nanopartículas estabilizadas por 3- aril-1-(2-piridil)imidazolios **NPf-NPg**, cabe destacar la similitud encontrada entre las de **NPf** y **NPc** y **NPe**, tanto en tamaño de partícula como en dispersión, lo que indicaría que en estos casos regiría un mecanismo similar de estabilización. Mientras que en **NPg**, como sucedió en el caso de **NPa**, las nanopartículas de paladio fueron relativamente poco abundantes. Curiosamente los complejos **2a** y **2g** no pudieron ser aislados en su momento.

Tabla 4.10. Diámetro medio y desviación estándar de las nanopartículas presentes en **NPa-g**.

Sólido	R	∅ (nm)	σ (nm)	n
NPa	C ₁	6,10	0,94	82
NPb	C ₄	6,23	0,86	107
NPc	C ₈	4,78	0,83	180
NPd	C ₁₂	2,94	0,46	227
NPe	C ₁₆	4,49	0,70	296
NPf	Mes	4,36	0,65	120
NPg	Ph	5,24	0,53	

Al comparar los tamaños de partícula obtenidos en **NPa-f** con los presentados en la literatura, los valores de diámetro fueron similares y en algunos casos menores a los obtenidos por reducción de sales de Pd(II) con hidrógeno en presencia de sales de imidazolio.^[359] Por ejemplo, la reducción con hidrógeno de [Pd(acac)₂] en presencia de [BMIm]PF₆ como estabilizante, proporciona nanopartículas de 4,9 nm; mientras que la reducción de [Pd(COD)Cl₂] da nanopartículas algo mayores (6 a 8 nm) y la reducción de PdCl₂ produce las nanopartículas todavía mayores (7 a 12 nm). Nuestros resultados son comparables a los presentados en la literatura por reducción con hidrógeno del Pd(OAc)₂ en presencia de [BMIm]PF₆, donde obtienen nanopartículas de 2 a 5 nm de diámetro. El empleo de otro tipo de metodologías alternativas como la ablación laser utilizando BMIM·PF₆ como estabilizante y Pd(0) como sustrato, también proporciona nanopartículas de tamaño similar (4,2 nm).^[360]

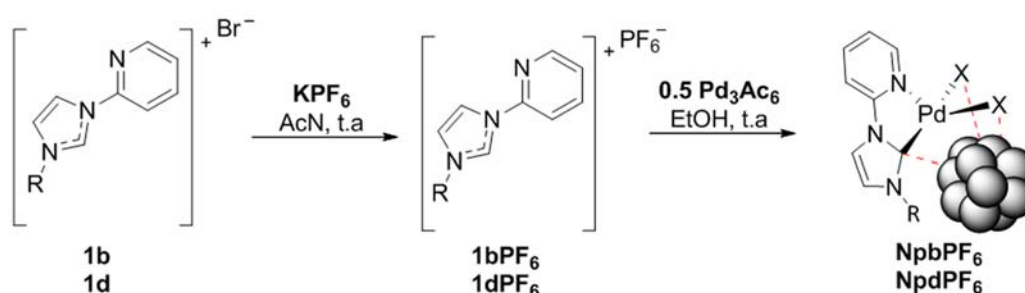
En la literatura se recogen diversos ejemplos que ilustran la influencia del contranión de la sal de imidazolio sobre en el diámetro y la morfología de las nanopartículas obtenidas empleando sales de imidazolio inmovilizadas tanto en sílice como en poliestireno (Tabla 4.11).^[7]

Tabla 4.11. Variación del tamaño de nanopartículas metálicas inmovilizadas en soportes inorgánicos en función del contranión utilizado

	Diámetro (nm)
Pd/SiO ₂ -IL[PF ₆]	2-10
Pd/SiO ₂ -IL[BF ₄]	~10
Pd/SiO ₂ -IL[NO ₃]	~2
Pd/PS-IL[Cl]	4-6
Pd/PS-IL[BF ₄]	10-13
Pd/PS-IL[PF ₆]	3-8

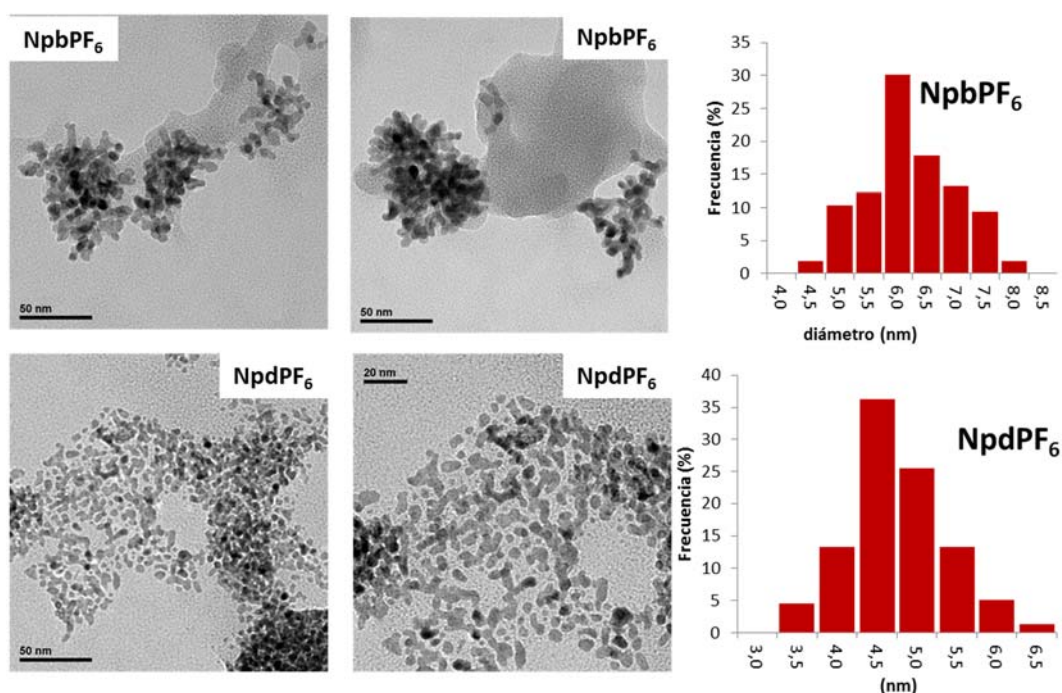
En nuestro caso comprobamos la influencia del contranión en la morfología de las nanopartículas de paladio, transformando los bromuros **1b** y **1d** en los hexafluorurofosfatos **1bPF₆** y **1dPF₆** mediante intercambio iónico del bromuro con hexafluorurofosfato de potasio en acetonitrilo. El acetato de paladio se redujo con etanol en presencia de **1bPF₆** o **1dPF₆** en condiciones similares a las ya descritas para los bromuros (Figura 4.52).

Figura 4.52. Preparación de nanopartículas de paladio en presencia de hexafluorurofosfatos



Como puede observarse en las imágenes TEM del residuo sólido de la reacción (Figura 4.53), en ambos casos se observa la aparición de nanopartículas de paladio. Las nanopartículas en los residuos **NPbPF₆** y **NPdPF₆** se encuentran peor definidas que sus análogos de **NPb** y **NPd**, siendo su forma más difícil de calificar. En cualquier caso, y de manera tentativa, se pudo efectuar una medida de los diámetros de dichas nanopartículas y, en ambos casos, se trató de distribuciones relativamente estrechas (Figura 4.53). Los diámetros medios de partícula de las ‘butil’ **NPbPF₆** (5,96 nm), fueron similares a sus homólogas bromadas **NPb** (6,23 nm), mientras que las ‘dodecil’ **NPdPF₆** fueron netamente mayores (4,51 nm) que las bromadas de **NPd** (2,94 nm).

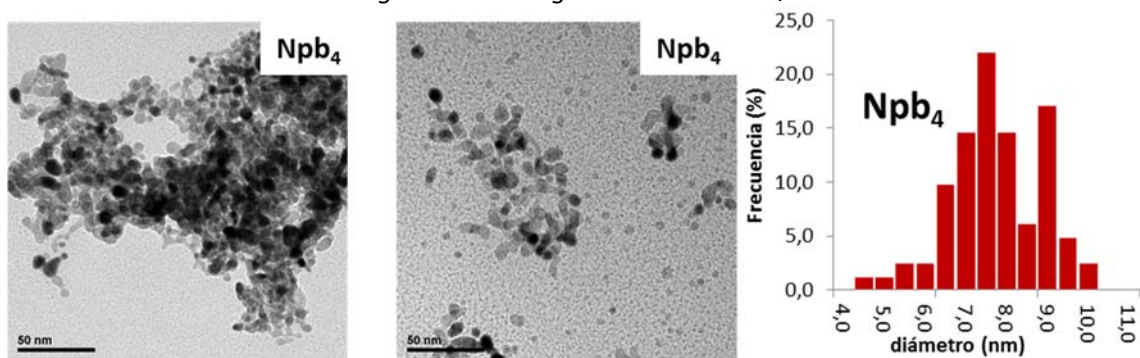
Figura 4.53. Micrografías TEM para **NPbPF₆** y **NPdPF₆**



También ensayamos la producción de ‘butil’ nanopartículas pero empleando mayor proporción de sal de imidazol frente al paladio (**1b**/Pd) y así comprobar su influencia en la morfología y el tamaño. Empleando una relación **1b**/Pd de 4:1 en etanol a temperatura ambiente, se obtuvo un residuo sólido **NPb₄** que en TEM mostró estar compuesto por aglomerados de nanopartículas de morfología variable (Figura 4.54). La estimación tentativa de los diámetros de partícula en **NPb₄** (7,48 nm), indicó un tamaño medio algo mayor que las **NPb** (6,23 nm), que conlleva además una mayor dispersión de tamaños (Figura 4.54).

Las imágenes TEM mostradas en las figuras anteriores muestran una matriz mayoritaria que no está formada por nanopartículas de paladio. Para averiguar su composición analizamos los residuos **NPa-g** con el resto de técnicas de caracterización clásicas para sustancias organometálicas.

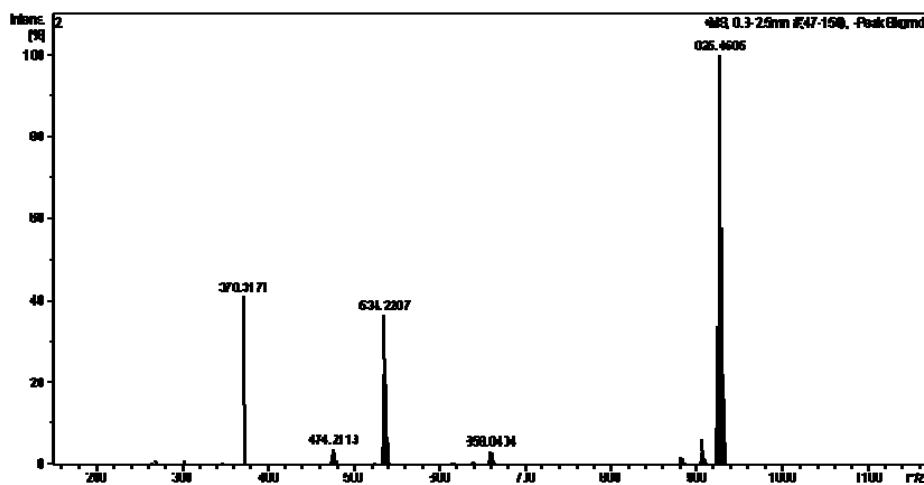
Figura 4.54. Imágenes TEM de Npb_4



Espectrometría de masas de alta resolución

La caracterización completa de los residuos sólidos se realizó con un lote de ‘hexadecil’ **NPe**. El espectro ESI-HRMS⁺ (Figura 4.55) muestra la señal de mayor intensidad a m/z 925,451 (i.r. 100 %), que corresponde con $[PdBr(L^{CN})(L^C)]^{1+}$, típica monoseñal de **3e**, acompañada del complejo equivalente con acetato $[Pd(OAc)(L^{CN})(L^C)]^{1+}$ mucho menos intenso (m/z 903,545; i.r. 5,9 %). Las dos señales siguientes en intensidad corresponden a los cationes $[LH]^{1+}$ de **1e** (m/z : 370,317; i.r. 41,3 %) y $[Pd(OAc)(L^{NC})]^{1+}$ (m/z 534,230; i.r. 36.6 %) típico de $[Pd(OAc)_2(L^{NC})]$ **4e**, aunque por la elevada intensidad pudiera corresponder también a $[PdBr(OAc)(L^{NC})]$ **5e**, o incluso del intercambio aniónico entre $[PdBr_2(L^{CN})]$ **2e** y el subproducto de la reacción $[LH](OAc)$ durante el experimento de ESI-HRMS⁺. Las otras dos señales de menor intensidad son típicas de **2e** (Tabla 4.8): una de m/z 658,040 (i.r. 3,2 %) que corresponde a $[PdBr_2(L^{CN})]Na^+$, y la otra de m/z 474,213 (i.r. 3,9 %) que es la rotura principal de **2e** tras perder dos ligandos bromuro y metalar la cadena lateral.

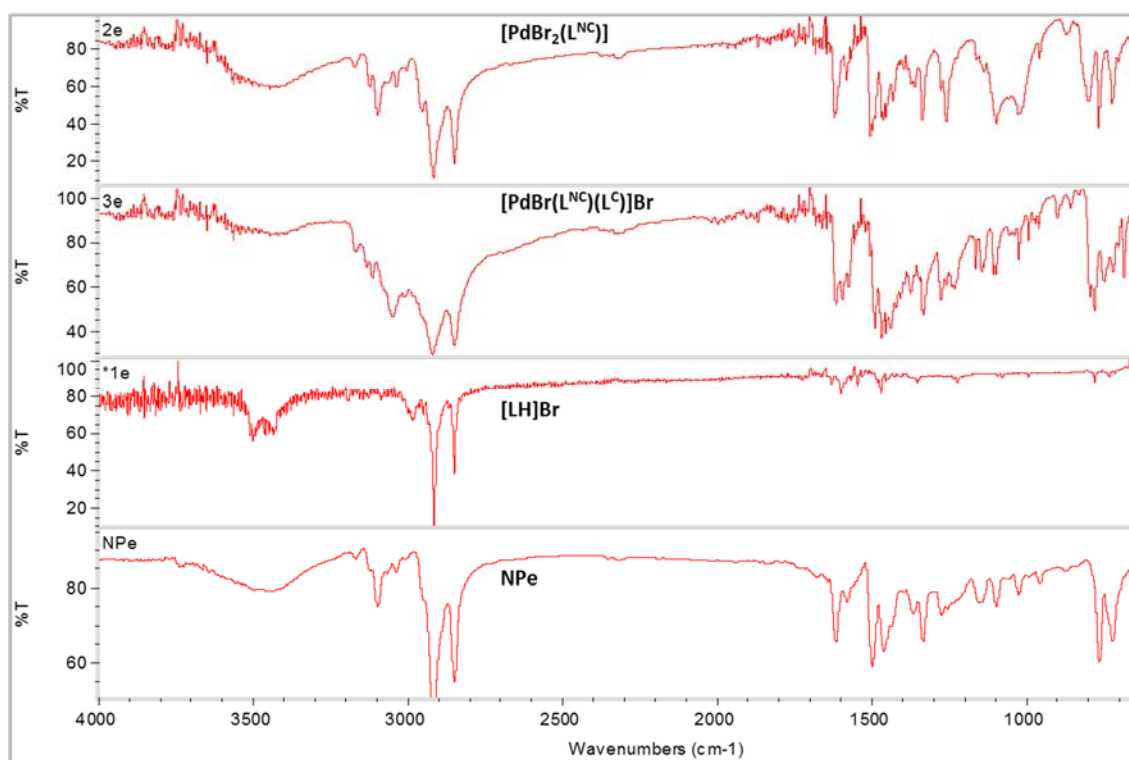
Figura 4.55. Espectro HRMS-ESI del crudo de reacción conducente a **NPe**



Espectroscopia de infrarrojo

El espectro infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) del residuo sólido **NPe** se comparó con los espectros correspondientes a la sal de partida [LH]Br **1e** y los productos de la reacción de ésta con el metal [PdBr₂(L^{CN})] **2e** y [PdBr(L^{CN})(L^C)]Br **3e** (Figura 4.56). A primera vista se puede apreciar que el espectro infrarrojo del residuo **NPe** es esencialmente idéntico a [PdBr₂(L^{CN})] **2e**. Por lo que cabe suponer que, mayoritariamente, las nanopartículas de paladio están embebidas en complejos [PdBr₂(L^{CN})] **2e**, seguramente acompañados por pequeñas cantidades de [LH](OAc) y [PdBr(L^{CN})(L^C)]Br **3e** como muestra el ESI-HRMS⁺, aunque no en la proporción que pudiera sugerir este último.

Figura 4.56 Espectros FT-IR de los 'hexadecil' derivados **2e**, **3e**, **1e** y **NPe** de 650 a 4000 cm⁻¹

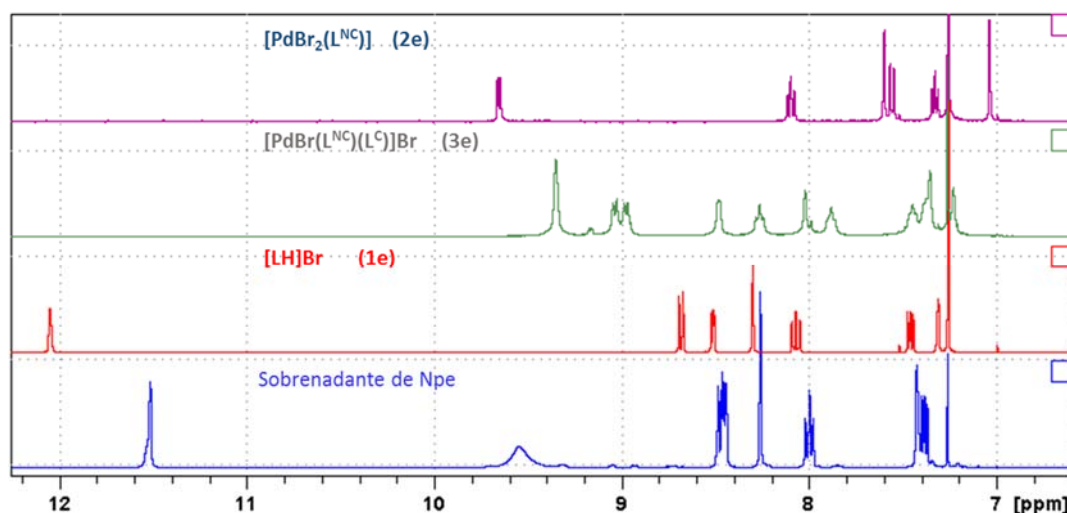


Espectroscopia de RMN en disolución

Los productos de la reacción de **1e**/Pd(OAc)₂ 2:1 en etanol durante 3 días a temperatura ambiente son un sobrenadante y el residuo sólido centrifugado **NPe**. El sobrenadante muestra un espectro de ¹H RMN donde se identifica claramente una mezcla de sales de imidazol, que probablemente son [LH](OAc) pues presentan la señal de H_{2im} ancha y desplazada a campos más altos, manteniendo en una estructura de desplazamientos y acoplamiento para el resto de protones similar al bromuro de imidazolio [LH]Br **1e**, y una pequeña cantidad del complejo [PdBr(L^{CN})(L^C)]Br **3e** con (Figura 4.57). La cantidad de **3e** se incrementará a medida que

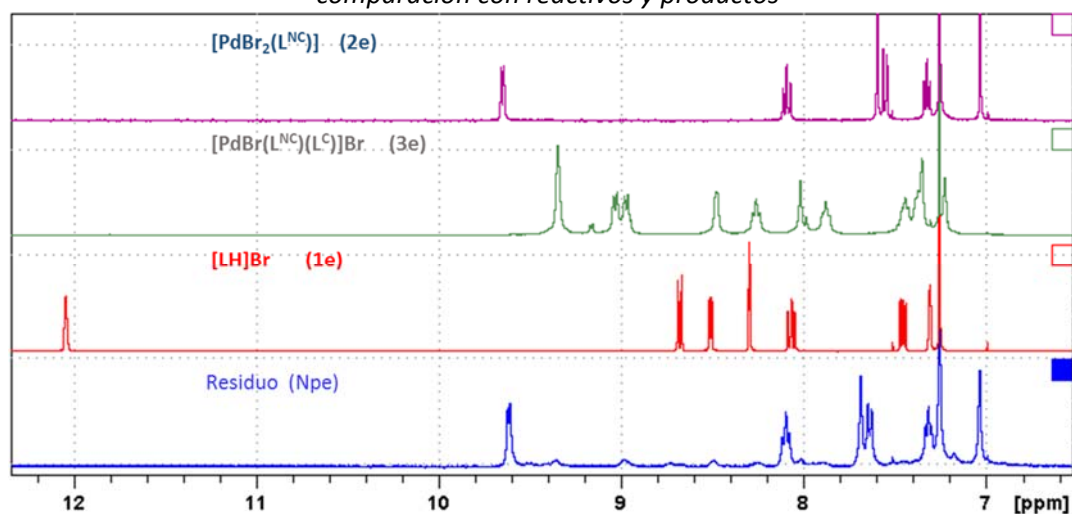
transcurre el tiempo de reacción. Sorprende que casi no se detecte el complejo $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2e** disuelto en el medio etanólico de reacción.

Figura 4.57. Detalle del espectro ^1H RMN en CDCl_3 a 300 K del **sobrenadante** de la reacción conducente al residuo 'hexadecil' **NPe** y su comparación con reactivos y productos



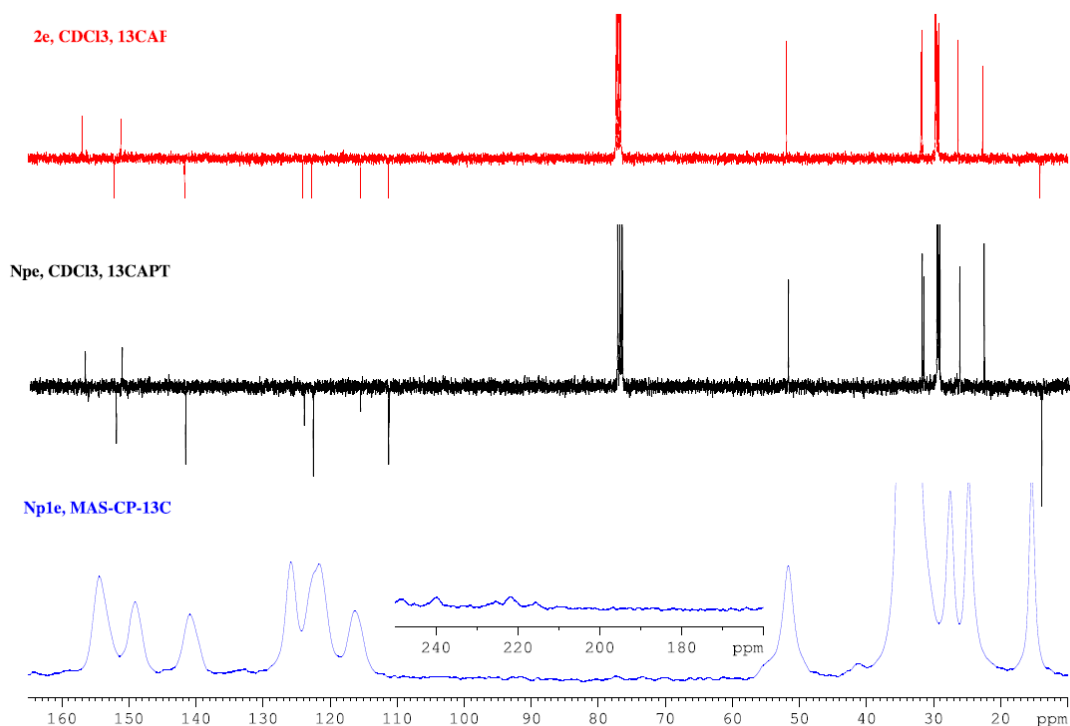
El residuo centrifugado 'hexadecil' **NPe** muestra a través ^1H RMN una mezcla compuesta principalmente por el complejo $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2e** acompañado por una pequeña cantidad de $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{CN}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3e** y prácticamente sin sales de imidazolio (Figura 4.58). Podemos pues asegurar que las nanopartículas de paladio quedan embebidas en los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2e**. La presencia de más o menos cantidad de sal de imidazolio dependerá de si se ha eliminado bien el sobrenadante.

Figura 4.58. Detalle del espectro ^1H RMN en CDCl_3 a 300 K del residuo 'hexadecil' **NPe** y su comparación con reactivos y productos



De igual manera el espectro de ^{13}C -RMN con secuencia APT (Figura 4.59) es prácticamente idéntico para **NPe** y **2e**, lo que indica la presencia mayoritaria de **2e** en **NPe**. En cualquier caso, de existir una interacción entre **3e**, **1e** o **2e** y las nanopartículas de paladio, sería muy difícil de observar en disolución a causa del llamado efecto “knight-shift” que se debe a la mala relajación de la señal correspondiente debida a la coordinación con especies de tamaño relativamente grande y, consecuentemente, a la poca libertad de movimiento.^[233a] Para intentar establecer si existe una interacción directa entre $\text{C}_{2\text{im}}$ y la superficie de las nanopartículas de paladio se realizó un experimento de ^{13}C utilizando MAS-RMN (Figura 4.59) con polarización cruzada y se observó que, básicamente, el espectro en fase sólida y el espectro en disolución para **NPe** son coincidentes, no detectándose señales a *ca.* 177 ppm de acetatos coordinados correspondientes a su carboxilato. Tampoco se percibe una señal clara correspondiente a la interacción de $\text{C}_{2\text{im}}$ con la superficie de la nanopartícula de paladio que, según se describe en la bibliografía para la interacción de sales de feniltrisimidazolio con nanopartículas de paladio, debería aparecer como una señal ancha a *ca.* 167 ppm.^[237b] Solo ligeros hombros sobre 160-165 ppm por encima de la señal a *ca.* 155 ppm de $\text{C}_{2\text{im}}$ en **2e** (Figura 4.59), que no son mayores que los detectados a *ca.* 215-240 ppm cuyos desplazamientos serían coherentes con imidazol-2-ilidenos libres. El espectro CPMAS- ^{13}C -RMN parece consecuencia de que la mayor parte de $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2e** no está sobre la superficie de las PdNPs.

Figura 4.59. Comparación de los espectros ^{13}C -RMN de **2e** y **NPe** y CPMAS- ^{13}C -RMN de **NPe**

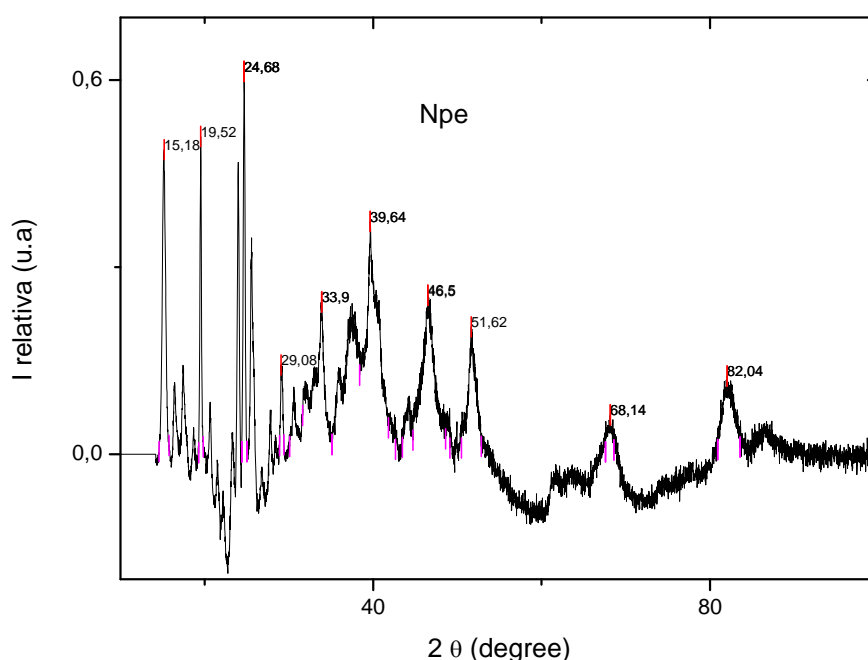


En cualquier caso, los RMN anteriores son coherentes con la presencia masiva de **2e** en el residuo **NPe** detectada por FT-IR (Figura 4.56) y ESI-HRMS⁺, aunque la alta presencia de acetatos en los cationes de la Figura 4.55 quizá se deba a restos de sobrenadante en la muestra.

Difracción de rayos X en polvo

El residuo **NPe** también se analizó mediante XRD en polvo, obteniendo un difractograma (Figura 4.60) que presenta dos zonas bien diferenciadas. Una de ellas, con 2θ menores de 35° , correspondería según la base de datos del aparato a la difracción de restos de acetato de paladio(II), pero según CPMA-S-¹³C-RMN (Figura 4.59) los acetatos no serían abundantes en la muestra. La poca anchura de las señales de ángulos $15,18^\circ$; $19,52^\circ$; $24,68^\circ$; $29,08^\circ$ y $33,09^\circ$ y su intensidad, parece indicar que las señales corresponden a dominios cristalinos muy grandes o muy abundantes, y aunque la base de datos del aparato (JPDS-00-018-1502) apunta a la presencia de acetato de paladio, no todas las señales corresponden con éste, por lo que es probable que se trate de especies de Pd (II) provenientes bien de algún resto de acetato de paladio inicial, o de especies $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2e** o $[\text{PdBr}(\text{OAc})(\text{L}^{\text{CN}})]$ sin parametrizar en dicha base de datos.

Figura 4.60. DRX en polvo del residuo 'hexadecil' **NPe**



La zona del espectro DRX con 2θ mayores que 35° presenta picos mucho más anchos y podrían corresponder con pequeñas regiones cristalinas de las nanopartículas de paladio. Las señales 2θ a $39,64^\circ$; $46,50^\circ$; $68,14^\circ$ y $82,04^\circ$ corresponden con las reflexiones de los planos (100), (200), (220), (311) respectivamente de un empaquetamiento cúbico compacto, fcc de paladio (0), mientras que la reflexión del plano (222) correspondería con el hombro que parece junto a la

señal de 82.04°, tal como indica la bibliografía (JCPDS card, 05-0681).^[243a, 361] Además, de acuerdo con la ficha 01-089-4897 de JPDS,^[362] la celda *fcc* tendría un parámetro de red de 3,8898 Å. Quedaría por identificar la señal que aparece a 2θ de 51,62°. Aplicando la ecuación de Scherrer,^[363] a la señal más ancha correspondiente a la fase cúbica de paladio con un coeficiente *K* de 0,94, y teniendo en cuenta que la longitud de onda de la fuente de cobre es de 0,1548 nm, se obtuvo que el tamaño de la fase cristalina de paladio(0) fue de 5,22 nm (Tabla 4.12), esto es, muy próxima a la determinada mediante TEM (4,49 nm Tabla 4.10).

Tabla 4.12. Parámetros FCC de paladio(0) de **NPe** medida mediante DRX en polvo

2θ	θ	FWHM(°)	FWHM (rad.)	diam (Å)
39,64	19,82	1,61	0,028	55,05
46,50	23,25	1,74	0,030	52,16
68,14	34,07	0,79	0,014	126,96
82,04	41,02	1,53	0,027	72,48

Determinación del contenido de nanopartículas de paladio(0) en los residuos **NPa-g**

El contenido de paladio en los residuos **NPa-g** se determinó por espectroscopia de absorción atómica (AA) de muestras digeridas en medio ácido. La Tabla 4.13 muestra una comparación del contenido de paladio encontrado en **NPa-g** con el contenido teórico de los complejos **2a-g** y **3a-g**. Las muestras presentaron un contenido de paladio relativamente similar comprendido entre 15,40 % para **NPa** y 16,74 % para **NPc**, salvo las muestras de **NPb** y **NPf** que anormalmente mostraron un 24,73 % y un 5,48 % respectivamente. Puede observarse además que el contenido de paladio es relativamente bajo, dado el porcentaje teórico de paladio para los complejos **2** es mayor en todos los casos salvo en **NPb**, lo que hace presumir que además de los complejos de la serie **2a-g**, según los casos podríamos tener cantidades apreciables de **3a-g** así como de las sales de partida **1a-g**. Aunque hay que hacer notar que la determinación del Pd por AA es muy sensible a la correcta digestión de las muestras, pues el contenido orgánico interfiere notablemente en el resultado.

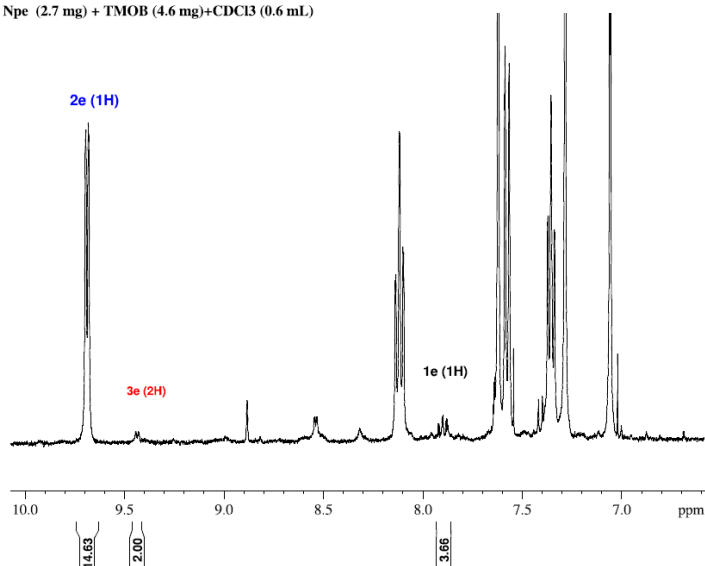
Tabla 4.13. Contenido de Pd en **NPa-g** por AA y comparación con los complejos **2** y **3**.

R	Cat.	% Pd	% Pd	% Pd
C1	NPa	15,40	2a 25,02	3a 18,20
C4	NPb	24,73	2b 22,76	3b 15,91
C8	NPc	16,74	2c 20,32	3c 13,63
C12	NPd	16,16	2d 18,36	3d 11,91
C16	NPe	14,40	2e 16,74	3e 10,58
Mes	NPf	5,48	2f 20,10	3f 13,42
Ph	NPg	15,87	2g 21,83	3g 15,02

Aproximadamente se puede determinar el contenido de paladio en forma de nanopartículas por resta del contenido de **1e**, **2e**, **3e** en el residuo **NPe** utilizando la integración de señales ^1H RMN, de manera análoga a como se describe la determinación de la pureza del complejo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.^[355] Para ello, se realizó el espectro ^1H RMN de las muestras teniendo en cuenta que el análisis de RMN solo considera las especies que están en disolución. De este modo, cuando se cruzaron los datos procedentes de los análisis elementales de C, H, N y Pd de **NPe** con la relación de especies detectadas por ^1H RMN empleando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno (Tabla 4.14), entradas 1 y 2), se observó que el contenido de paladio formando parte de complejos era ligeramente menor que el detectado por análisis elemental (13,9 % frente a 14,4 %), aunque el correspondiente porcentaje de C y N era superior al detectado análisis elemental. Como ya se ha visto anteriormente, en **NPe** se pueden encontrar nanopartículas de paladio que no aparecerán reflejadas en el espectro de ^1H RMN. Del mismo modo, tampoco aparecería la posible humedad de la muestra que sí se reflejaría en el resto de parámetros. De este modo, se realizó una serie de cálculos iterativos variando ligeramente la relación de especies y añadiendo cantidades de agua y de paladio en forma de nanopartículas (entradas 3 y 4), de modo que, en la mejor de las aproximaciones, respecto a los datos experimentales, es coherente con la presencia en **NPe** de un 9,1 % del paladio en forma de nanopartículas (entrada 4, Tabla 4.14).

Tabla 4.14. Contenido de especies orgánicas detectadas por ^1H -RMN y calculadas en **NPe**

Npe (2.7 mg) + TMOB (4.6 mg)+CDCl₃ (0.6 mL)

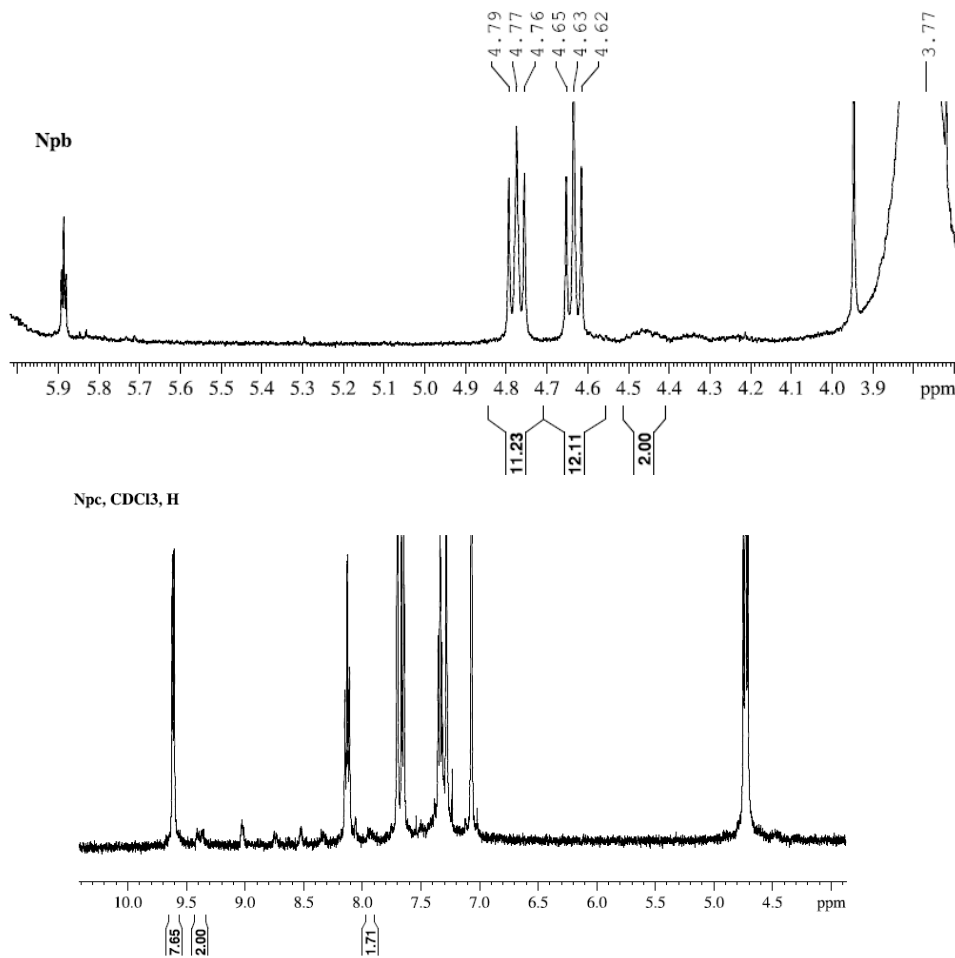


	1e (mmol)	2e (mmol)	3e (mmol)	Pd (mmol)	H₂O^d (%)	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	Pd (%)	Pd NPs (%)
1^a						43,6	5,8	6,5	-	14,4	
2^b	3,7	14,7	1,0	-	0	49,1	6,7	7,2	23,5	13,9	
3	2,0	14,7	0,5	1,0	6,2	44,9	6,6	6,6	22,8	15,1	4,8
4	3,0	14,3	0,7	1,5	6,0	45,0	6,8	6,6	22,0	14,6	9,1

a) Datos experimentales b) Datos calculados a partir de la integración de ^1H RMN

Se procedió de manera análoga para determinar la cantidad de nanopartículas en **NPb-d** (Tabla 4.15) y, a partir de las relaciones de especies **1**, **2** y **3** determinadas mediante ^1H RMN y los análisis elementales de paladio, se pudo inferir de nuevo el contenido en nanopartículas. Llama la atención que en el 'butil' **NPb** supuestamente hasta un 52 % del paladio de la muestra podría estar en forma de nanopartículas, frente a los más homogéneos 10 % lo estaría en el 'octil' **NPc**, 7 % en el 'dodecil' **NPd** (Tabla 4.15) o el ya visto 9 % del 'hexadecil' **NPe** (Tabla 4.14).

Tabla 4.15. Contenido de especies orgánicas detectadas por ^1H -RMN y calculadas en **NPb-d**



	mmol 1	mmol 2	mmol 3	mmol Pd (0)	% H ₂ O ^a		% Pd	% Pd NPs ^e
NPb	12,11	11,23	1			exp.	24,73	
						Calculado	12,48	
	10	11,23	0,5	13	0		24,73	52
NPc	1,75	7,65	1			exp.	19,64	
						Calculado	17,12	
	0,5	7,65	1	1	3,45		19,60	10
NPd	1,18	9,09	1			exp.	17,38	
						Calculado	16,40	
	1,18	9,09	1	0,8	0,27			7,4

a) % calculado en masa

No se realizó estimación para los **NPa**, **NPf** y **NPg**, al no disponer de toda la información sobre los respectivos complejos **2** y **3**. Pero de los análisis anteriores puede deducirse que en general el contenido de PdNPs en los residuos **NPc-e** es bajo (7-10 %) y solo en **NPb** esperaríamos un alto contenido en PdNPs (52 %).

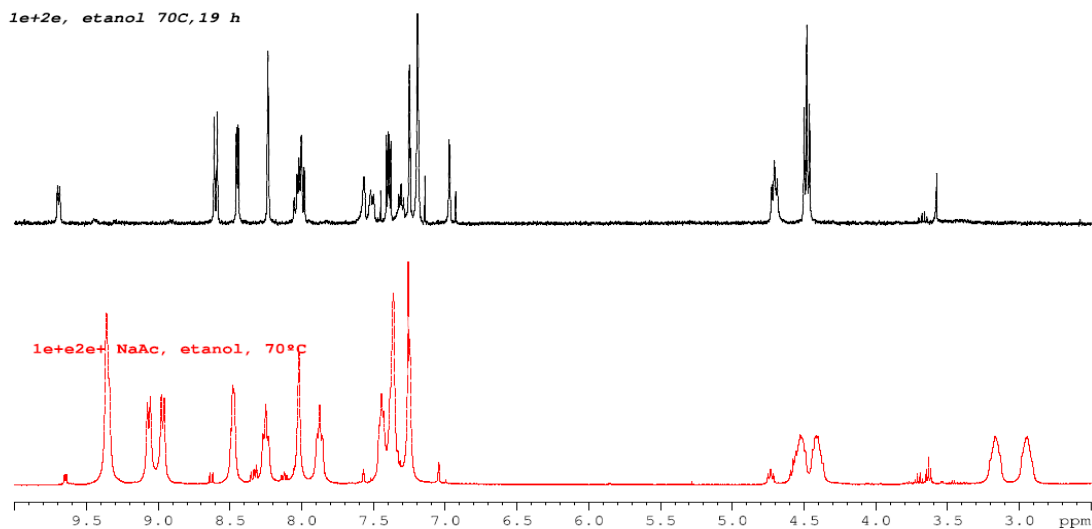
Análisis del mecanismo preferente de formación de los complejos **3**

¿Realmente los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{CN}})]$ **2** y $[\text{PdBr}(\text{L}^{\text{CN}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3** se forman por reacción de las sales de imidazolio con el acetato de paladio(II), como hemos visto en el análisis mecanístico mediante cálculos B2-PLYP-D (Esquema 4.12), o lo hacen por reacción de las mismas sales con las PdNPs formadas por reducción del acetato en etanol?

El residuo sólido **NPe**, cuyo paladio está un 87 % como **2e** un 4 % como **4e** y un 9 % como PdNPs, se calentó a reflujo en THF y no se observó ningún cambio en su espectro de RMN. Posteriormente, el sólido **NPe** se lavó cuidadosamente con etanol y diclorometano para eliminar la mayor parte de las especies orgánicas y organometálicas, y a continuación se hicieron reaccionar las PdNPs ‘desnudas’ con un exceso de bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1d** a reflujo en THF. El análisis ^1H RMN del crudo de reacción, permitió detectar **3d** en el medio de reacción correspondiente a la transformación de un 16 % de la sal de imidazolio inicial. Paralelamente se probó la reacción de **1d** con Pd_2dba_3 en THF a temperatura ambiente y atmósfera de hidrógeno, para dejar PdNPs libres, y el ^1H RMN del sobrenadante reveló que un 43 % de **1d** se habría transformado en **3d** durante este proceso. Este conjunto de observaciones apunta a que las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituidas muestran tendencia a realizar procesos de adición oxidativa sobre cualquier fuente de Pd(0) y corrobora resultados experimentales anteriores (Esquema 4.8).^[191] Pero lo hacen mucho más lento que con fuentes de paladio(II) en presencia de bases.

Para comprobarlo hicimos reaccionar los ‘hexadecil’ derivados **2e** con **1e** (1:1) en etanol a reflujo con el fin de establecer si **3** puede formarse por mera reacción de **1** y **2**, en un medio de reacción reductor. No se observó la aparición de **3e** ni la formación de paladio negro (Figura Figura 4.61). Sin embargo, tras añadir un equivalente de acetato de sodio, se observó la formación de **3e** con un rendimiento del orden del 94 % (Figura 4.61) y la aparición de una pequeña cantidad de paladio negro. Ello viene a corroborar el mecanismo preferente de obtención de los complejos **3** por el intermedio $[\text{PdBr}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{L}^{\text{CN}})]$ o en presencia de la base acetato para abstraer el protón de C2im, como se propone en el mecanismo B2-PLYP-D (Esquema 4.12).

Figura 4.61. Espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 300 K para la reacción de **1e** con **2e** en etanol y en etanol Na(OAc)



Experimental

Síntesis de sales de 1-(2-piridil)imidazolio

1-(2-piridil)imidazol **1**

Se suspenden en DMSO anhidro (9 ml) 2-bromopiridina (2205 mg, 13,9 mmol), imidazol (1140 mg, 16,8 mmol), CuI (265 mg, 1,4 mmol), L-prolina (321 mg, 2,8 mmol) y carbonato potásico (4623 mg, 33,5 mmol). La suspensión resultante se agita a 140 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se deja enfriar, se disuelve en agua (40 mL) y se extrae con acetato de etilo (3x40 mL). La fase orgánica se lava entonces con cloruro sódico (3x40 mL), se seca con MgSO₄ y se concentra a vacío para obtener un aceite que se purifica mediante cromatografía flash (SiO₂, acetato de etilo) proporcionando 2-piridilimidazol **1** (1500 mg, 74 %).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 8,48 (1H, d, J=4,8 Hz, H_{6py}), 8,34 (1H, ancha, H_{2im}), 7,82 (1H, dt, J= 1,6, 7,8 Hz), 7,63 (1H, d, J=1,0 Hz, H_{4im}), 7,35 (1H, d, J=8,2 Hz, H_{3py}), 7,23 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz, H_{5py}), 7,19 (1H, s, H_{5im}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 149,1, 138,9 (2C), 134,9, 130,6, 121,9, 121,2, 116,0, 112,2.

Yoduro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio **1a**

A una disolución de 2-piridilimidazol **1** (660 mg, 4,55 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se añadió yoduro de metilo (563 µL, 9,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas resultando en una suspensión blanquecina. Se eliminaron los volátiles mediante destilación a presión reducida y el sólido resultante se suspendió en acetato de etilo y se recogió por filtración para ser posteriormente lavado con acetato de etilo (30 mL) y éter dietílico (30 mL) para proporcionar yoduro de 3-metil-1-(2-piridil)imidazolio **1a** (1068 mg, 82 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 10,04 (1H, s, H_{2im}), 8,65 (1H, dd, J=0,92, 4,76 Hz, H_{3py}), 8,50 (1H, t, J=1,82 Hz, H_{5im}), 8,22 (1H, dt, J= 1,64 Hz, 8,0 Hz, H_{6py}), 8,02 (1H, d, J=8,20 Hz, H_{4py}), 7,97 (1H, t, J=1,71 Hz, H_{4im}), 7,64 (1H, dd, J=4,93, 7,38 Hz, H_{5py}), 3,98 (3H, s, H_{me}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 149,7 (C_{6py}), 146,8 (C_{2py}), 141,1 (C_{4py}), 136,0 (C_{2im}), 125,6 (C_{5py}), 125,3 (C_{4im}), 119,5 (C_{5im}), 114,6 (C_{3py}), 36,9 (C_{me}).

Punto de fusión: 160 °C

IR (KBr-cm⁻¹): 3080, 3041 (C-H), 1602 (C=C, C=N, py), 1573, 1536 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1268, 1207, 1073, 779 (C-C, C-H).

Bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b**

Se agitan 1-(2-piridil)imidazol **1** (500 mg, 3,45 mmol) y 1-bromobutano (0,74 mL, 6,9 mmol) a 105°C durante 24 horas. El sólido resultante se deja enfriar, se disuelve en una cantidad mínima de metanol y se añade sobre acetato de etilo. Se genera un precipitado blanco que se recupera mediante filtración y se seca para dar lugar a bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** (777 mg, 80 %).

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 11,86 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H, $\text{H}_{2\text{im}}$); 8,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$); 8,52 (ddd, $J = 4,8$, 1,7, 0,7 Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$); 8,34 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$); 8,07 (td, $J = 7,8$, 1,9 Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$); 7,47 (ddd, $J = 7,5$, 4,9, 0,7 Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$); 7,42 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$); 4,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{bu}}$); 2,11-1,96 (m, 2H, $\text{HC}_{2\text{bu}}$); 1,56-1,37 (m, 2H, $\text{HC}_{3\text{bu}}$); 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, $\text{HC}_{4\text{bu}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 148,8 ($\text{C}_{6\text{py}}$), 145,8 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 140,6 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 136,0 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 125,1 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 121,7 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 118,7 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 115,2 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 50,4 ($\text{C}_{1\text{bu}}$), 32,2 ($\text{C}_{2\text{bu}}$), 19,5 ($\text{C}_{3\text{bu}}$), 13,5 ($\text{C}_{4\text{bu}}$).

e/m (M^+) (sin bromuro): 202,1435; calculado 202,1338

Punto de fusión: 125 °C

IR ($\text{KBr}\text{-cm}^{-1}$): 3069 (C-H), 1599 (C=C, C=N, py), 1568, 1543 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1265, 1205, 1078, 783 (C-C, C-H).

Bromuro de 3-octil-1-(2-piridil)imidazolio **1c**

Se agitan a 105 °C durante 24 horas 1-(2-piridil)imidazol **1** (612 mg, 4,22 mmol) y 1-bromooctano (0,74 mL, 4,22 mmol). El sólido resultante se deja enfriar y entonces se lava con dietiléter proporcionando bromuro de 3-octil-1-(2-piridil)imidazolio **1c** (1323 mg, 93 %).

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 11,75 (s, 1H, $\text{H}_{2\text{im}}$), 8,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 8,49 (dd, $J = 4,8$, 1,3 Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,32 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 8,03 (td, $J = 8,1$, 1,8 Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 7,52 (s, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 7,44 (dd, $J = 7,5$, 4,9 Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 4,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{oct}}$), 2,01 (dt, $J = 15,0$, 7,5 Hz, 2H, $\text{HC}_{2\text{oct}}$), 1,44 – 1,30 (m, 4H, $\text{HC}_{3\text{oct}}$, $\text{HC}_{4\text{oct}}$), 1,29-1,23 (dd, $J = 19,1$, 7,1 Hz, 6H, $\text{HC}_{5\text{oct}}$, $\text{HC}_{6\text{oct}}$, $\text{HC}_{7\text{oct}}$), 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $\text{HC}_{8\text{oct}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 148,9 ($\text{C}_{6\text{py}}$), 146,0 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 140,7 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 135,9 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 125,1 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 122,1 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 118,8 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 115,2 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 50,7 ($\text{C}_{1\text{oct}}$), 31,6 ($\text{C}_{6\text{oct}}$), 30,3, 29,0, 29,0 ($\text{C}_{5\text{oct}}$), 26,2, 22,6 ($\text{C}_{7\text{oct}}$), 14,0 ($\text{C}_{8\text{oct}}$).

e/m (M^+) (sin bromuro): 258,1993; calculado 258,1964

Punto de fusión: líquido a temperatura ambiente.

IR (KBr-cm⁻¹): 3053 (C-H), 1599 (C=C, C=N, py), 1568, 1542 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1274, 1208, 1077, 785 (C-C, C-H).

Bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio 1d

Se agitan a 105 °C durante 16 horas 1-(2-piridil)imidazol **1** (145 mg, 1,0 mmol) y 1-bromododecano (0,24 mL, 1 mmol). El sólido resultante se deja enfriar y entonces se disuelve en la mínima cantidad de metanol y se añade sobre dietiléter. Se forma un precipitado blanco que se recupera mediante filtración y se seca proporcionando bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1d** (333 mg, 85 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 12,03 (s, 1H, H_{2im}), 8,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{3py}), 8,51 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,7 Hz, 1H, H_{6py}), 8,30 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{4im}), 8,07 (ddd, *J* = 8,2, 7,6, 1,8 Hz, 1H, H_{4py}), 7,46 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 0,6 Hz, 1H, H_{5im}), 7,35 – 7,31 (m, 1H, H_{5py}), 4,55 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, HC_{1dod}), 2,08 – 1,97 (m, 2H, HC_{2dod}), 1,47 – 1,32 (m, 4H, HC_{3dod}, HC_{4dod}), 1,32 – 1,20 (m, 14H, HC_{5dod}, HC_{6dod}, HC_{7dod}, HC_{8dod}, HC_{9dod}, HC_{10dod}, HC_{11dod}), 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, HC_{12dod}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 148,8 (C_{6py}), 145,9 (C_{2py}), 140,7 (C_{4py}), 136,0 (C_{2im}), 125,1 (C_{5py}), 121,9 (C_{4im}), 118,8 (C_{5im}), 115,2 (C_{3py}), 50,7 (C_{1dod}), 31,8 (C_{10dod}), 30,3, 29,5, 29,4 (C_{6dod}), 29,3, 29,3, 29,0, 26,2, 22,6 (C_{11dod}), 14,0 (C_{12dod}).

e/m (M⁺) (sin bromuro): 314,2655; calculado 314,2591

Punto de fusión: 60 °C

IR (KBr-cm⁻¹): 3193 (C-H), 1601 (C=C, C=N, py), 1562, 1542 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1270, 1219, 1070 y 774 (C-C, C-H).

Bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio 1e

Se agitan 1-(2-piridil)imidazol **1** (525 mg, 3,62 mmol) y 1-bromohexadecano (1,11 mL, 3,62 mmol) a 105 °C durante 16 horas. El sólido resultante se deja enfriar, se disuelve en la mínima cantidad de metanol y se añade sobre dietiléter. Se forma un precipitado blanco que se recupera mediante filtración y se seca proporcionando bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazolio **1e** (1539 mg, 95 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 12,05 (s, 1H, H_{2im}), 8,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H_{3py}), 8,52 (ddd, *J* = 4,8, 1,8, 0,8 Hz, 1H, H_{6py}), 8,30 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H_{5im}), 8,07 (ddd, *J* = 8,3, 7,6, 1,8 Hz, 1H, H_{4py}), 7,46 (ddd, *J* = 7,5,

4,8, 0,8 Hz, 1H, H4_{im}), 7,31 (s, 1H, H5_{py}), 4,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, HC1_{hex}), 2,06-1,99 (m, 2H, HC2_{hex}), 1,47 – 1,33 (m, 4H, HC3_{hex}, HC4_{hex}), 1,33 – 1,21 (m, 22H, HC5_{hex}, HC6_{hex}, HC7_{hex}, HC8_{hex}, HC9_{hex}, HC10_{hex}, HC11_{hex}, HC12_{hex}, HC13_{hex}, HC14_{hex}, HC15_{hex}), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, HC16_{hex}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 148,9 (C6_{py}), 146,0 (C2_{py}), 140,7 (C4_{py}), 135,8 (C2_{im}), 125,1 (C5_{py}), 122,2 (C4_{im}), 118,8 (C5_{im}), 115,2 (C3_{py}), 50,7 (C1_{hex}), 1,9 (C14_{hex}), 30,3, 29,7 ancha, 29,6, 29,6, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,0, 26,3, 22,7 (C15_{hex}), 14,1 (C16_{hex}).

e/m (M⁺) (sin bromuro): 370,3252; calculado 370,3217

Punto de fusión: 90 °C

IR (KBr-cm⁻¹): 2981(C-H), 1598 (C=C, C=N, py), 1562, 1537(C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1225, 1081, 784 (C-C, C-H).

Bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **1f**

Se agitan 2-bromopiridina (1,346 g, 8,52 mmol) y 1-mesitilimidazol (800 mg, 4,26 mmol) a 160°C durante 16 horas. La mezcla se deja enfriar, el sólido resultante se disuelve en metanol (5 mL), se añade sobre dietiléter (150 mL) y el sólido precipita. Este sólido se recupera por filtración y se lava exhaustivamente con dietiléter proporcionando bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **1f** como un sólido blanco(1,024 g, 70 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 11,40 (t, $J=1,4$ Hz, 1H, H2_{im}), 9,23 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, H3_{py}), 8,91 (t, $J=1,8$ Hz, 1H, H5_{im}), 8,53 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,9$ Hz, 1H, H6_{py}), 8,12 (dt, $J=7,6$ Hz, 1,8 Hz, 1H, H4_{py}), 7,50 (dd, $J=7,4$ Hz, 4,8 Hz, 1H, H5_{py}), 7,34 (t, $J=8$ Hz, 1H, H4_{im}), 7,05 (s, 2H, H3_{ar}, H5_{ar}), 2,35 (s, 3H, Me4_{ar}), 2,19 (s, 6H, Me2_{ar}, Me6_{ar}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 148,7 (C6_{py}), 145,9 (C2_{py}), 141,7 (C4_{ph}), 140,8 (C4_{py}), 135,8 (C2_{im}), 134,0 (C2_{ph}, C6_{ph}), 130,6 (C1_{ph}), 130,1 (C3_{ph}, C5_{ph}), 125,6 (C5_{py}), 123,8 (C4_{im}), 120,1 (C5_{im}), 116,6 (C3_{py}), 21,2 (Me4_{ar}), 17,9 (Me2_{ar}, Me6_{ar}).

e/m (M⁺) (sin bromuro): 264,1621; calculado, 264,1495

Punto de fusión: > 250°C

IR (KBr-cm⁻¹): 2964 (C-H), 1595 (C=C, C=N, py), 1537 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1471, 1437, 1238, 1091, 800 (C-C, C-H).

Bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)imidazolio **1g**

Se agitan 2-bromopiridina (1,043 g, 6,6 mmol) y 1-fenilimidazol (865 mg, 6 mmol) a 240-260 °C durante 2 horas sin disolvente. La mezcla se deja enfriar y el sólido resultante se disuelve en metanol (5 mL). Se añade dietiléter (150 mL) y el sólido resultante se disuelve en metanol (5 mL). Se añade dietiléter (150 mL) y el sólido precipita. Este sólido se recupera por filtración y se lava exhaustivamente con dietiléter proporcionando bromuro de 1-(2-piridil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio **1g** como un sólido blanco (1,323 g, 73 %).

¹H RMN (400MHz, CDCl₃): 11,99(s, 1H, H_{2im}), 9,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{6py}), 8,58 (s, 1H, H_{4im}), 8,54-8,53 (m, 1H, H_{6py}), 8,13-8,18 (m, 2H, H_{3py}, H_{4py}), 7,81 (s, 1H, H_{5im}), 7,68-7,46 (m, 5H, Ph).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 148,7, 145,6, 140,9, 134,0, 133,6, 130,8, 130,6, 125,5, 122,1, 120,6, 119,8, 116,3. e/m (M⁺) (sin bromuro): 222,1132; calculado 222,1026

Punto de fusión: 170 °C

IR (KBr-cm⁻¹): 2983 (C-H), 1596(C=C, C=N, py), 1544(C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1476, 1440, 1274, 1246, 1053, 760(C-C, C-H).

Hexafluorurofosfato de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b.PF₆**

Se agitan a temperatura ambiente durante 60 horas bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** (300 mg, 1,1 mmol) y hexafluorurofosfato potásico (235 mg, 1,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se filtra el crudo de reacción, se lava con acetonitrilo y se seca proporcionando hexafluorurofosfato de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b.PF₆** (264 mg, 71 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 9,31 (t, J = 1,6 Hz, 1H, H_{2im}), 8,51 (ddd, J = 4,6, 1,8, 0,8 Hz, 1H, H_{3py}), 8,15 (t, J = 1,9 Hz, 1H, H_{6py}), 7,98 (td, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H, H_{4im}), 7,81 (dt, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H, H_{4py}), 7,53 (t, J = 1,85 Hz, 1H, H_{5im}), 7,48 – 7,45 (m, 1H, H_{5py}), 4,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H, HC_{1bu}), 1,96 – 1,88 (m, 2H, HC_{2bu}), 1,44 – 1,35 (m, 2H, HC_{3bu}), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H, HC_{4bu}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 149,3 (C_{6py}), 145,9 (C_{2py}), 140,6 (C_{4py}), 140,6 (C_{2im}), 125,4 (C_{5py}), 123,2 (C_{4im}), 119,5 (C_{5im}), 113,9 (C_{3py}), 50,6 (C_{1bu}), 31,9 (C_{2bu}), 19,4 (C_{3bu}), 13,3 (C_{4bu}).

Hexafluorurofosfato de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1dPF₆**

Se agitan a temperatura ambiente durante 60 horas bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1d** (150 mg, 0,38 mmol) y hexafluorurofosfato potásico (84 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se filtra el crudo de reacción, se lava con acetonitrilo y se seca proporcionando hexafluorurofosfato de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1dPF₆** (264 mg, 75 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 9,35 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H, H_{2im}), 8,53 (ddd, *J* = 4,82, 1,77, 0,78 Hz, 1H, H_{3py}), 8,19 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H, H_{6py}), 8,02 (dq, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H, H_{4im}), 7,87 (dt, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H, H_{4py}), 7,5-7,47 (m, 2H, H_{5im}, H_{5py}), 4,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, HC_{1dod}), 1,98-1,91 (m, 2H, HC_{2dod}), 1,40 – 1,19 (m, 18 H, HC_{3dod}, HC_{4dod}, HC_{5dod}, HC_{6dod}, HC_{7dod}, HC_{8dod}, HC_{9dod}, HC_{10dod}, HC_{11dod}), 0,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, HC_{12dod}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 149,3 (C_{6py}), 145,8 (C_{2py}), 140,7 (C_{4py}), 125,4 (C_{5py}), 122,9 (C_{4im}), 119,6 (C_{5im}), 114,0 (C_{3py}), 51,0 (C_{1dod}), 31,9 (C_{10dod}), 30,1, 29,6, 29,5 (C_{6dod}), 29,3, 28,9, 26,2, 26,2 (C_{11dod}), 14,1 (C_{12dod}).

Métodos generales para la síntesis de los complejos 2b-f

Método 1

En un Schlenck acondicionado, se suspenden la sal de imidazolio correspondiente (1,05 mmol), bromuro potásico (135 mg, 1,05 mmol) y acetato de paladio (235 mg, 1,05 mmol) en etanol anhidro (14 mL). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina mediante destilación a presión reducida y el sólido resultante se purifica mediante cromatografía flash de columna sobre sílice.

Método 2

Un Schlenck acondicionado se carga con la sal de imidazolio correspondiente (2,0 mmol), acetato de paladio (224 mg, 1,00 mmol) y etanol anhidro (7 mL). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se separa el sobrenadante y el sólido resultante se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂, DCM/acetona 5:1).

Dibromuro[3-(1-butil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio **2b**

Método 1: DCM/acetona/MeOH 4:1:0.1, 16 % rendimiento.

Método 2: 40 % rendimiento.

^1H RMN(CDCl_3 , δ): 9,68 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,10 (td, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 7,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 4,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{bu}}$), 1,92 – 1,79 (m, 2H, $\text{HC}_{2\text{bu}}$), 1,42 (dq, $J = 14,9, 7,4$ Hz, 2H, $\text{HC}_{3\text{bu}}$), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, $\text{HC}_{4\text{bu}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 157,0 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 152,2 ($\text{H}_{6\text{py}}$), 151,2 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 141,8 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 124,1 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 122,8 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 115,5 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 111,3 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 51,7 ($\text{C}_{1\text{bu}}$), 33,6 ($\text{C}_{2\text{bu}}$), 19,6 ($\text{C}_{3\text{bu}}$), 13,7 ($\text{C}_{4\text{bu}}$).

Análisis elemental: calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$: C, 30,83, N, 8,99; Encontrado: C, 31,25, N, 9,07.

IR ($\text{KBr}\text{-cm}^{-1}$): 3106 (C-H), 1618 (C=C, C=N, py), 1578, 1496 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1261, 1143, 1096, 781 (C-C, C-H).

Dibromuro[3-(1-octil)-1-(2-piridil- κN)imidazol-2-ilideno- κC]paladio 2c

Método 1: DCM / acetona 10:1, 38 % rendimiento.

Método 2: 48 % rendimiento.

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 9,59 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,10 (td, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 7,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 7,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 4,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{oct}}$), 1,90 – 1,80 (m, 2H, $\text{HC}_{2\text{oct}}$), 1,41 – 1,19 (m, 10H, $\text{HC}_{3\text{oct}}$, $\text{HC}_{4\text{oct}}$, $\text{HC}_{5\text{oct}}$, $\text{HC}_{6\text{oct}}$, $\text{HC}_{7\text{oct}}$), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{HC}_{8\text{oct}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 156,7 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 152,0 ($\text{H}_{6\text{py}}$), 151,3 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 141,8 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 124,2 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 122,7 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 115,7 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 111,6 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 51,9 ($\text{C}_{1\text{oct}}$), 31,8 ($\text{C}_{6\text{oct}}$), 31,7, 29,2, 29,2, 26,3, 22,6 ($\text{C}_{7\text{oct}}$), 14,1 ($\text{C}_{8\text{oct}}$).

Análisis Elemental: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$: C, 36,70, N, 8,03. Experimental: C, 36,92, N, 8,03

IR ($\text{KBr}\text{-cm}^{-1}$): 3053 (C-H), 1581 (C=C, C=N, py), 1561, 1533 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1275, 1182, 1096, 782 (C-C, C-H).

Dibromuro[3-(1-dodecil)-1-(2-piridil- κN)imidazol-2-ilideno- κC]paladio 2d

Método 1: DCM/acetona 5:1, 44 % rendimiento.

Método 2: 44 %, rendimiento.

^1H RMN(CDCl_3 , δ): 9,54 (dd, $J = 5,8, 1,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,10 (ddd, $J = 8,2, 7,6, 1,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 7,69 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 7,30 (ddd, $J = 7,3, 5,8, 1,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 4,69 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{dod}}$), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,40 – 1,20 (m, 18H), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, C_{12}).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 156,4 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 151,9 ($\text{H}_{6\text{py}}$), 151,2 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 141,8 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 124,2 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 122,7 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 115,8 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 111,7 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 51,9 ($\text{C}_{1\text{dod}}$), 31,9 ($\text{C}_{10\text{dod}}$), 31,7, 29,6, 29,6, 29,6, 29,5, 29,3, 29,3, 26,3, 22,7 ($\text{C}_{11\text{dod}}$), 14,1 ($\text{C}_{12\text{dod}}$).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$: C, 41,44, N, 7,25. Experimental: C, 41,85 N, 7,20.

IR ($\text{KBr}\text{-cm}^{-1}$): 3155 (C-H), 1614 (C=C, C=N, py), 1567, 1552 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1264, 1159, 1136, 1097 y 779 (C-C, C-H).

Dibromuro[3-hexadecil-1-(2-piridil- κN)imidazol-2-ilideno- κC]paladio **2e**

Método 1: DCM/acetona 5:1, 23 % rendimiento.

Método 2: 60 % rendimiento.

El compuesto **2e** también se sintetiza siguiendo una ruta sintética alternativa:

En un Schlenck previamente acondicionado, se suspenden en diclorometano (20 mL) bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1e** (270 mg, 0,60 mmol) y óxido de plata (I) (69 mg, 0,30 mmol). La suspensión resultante se protege de la luz y se agita a 40 °C durante 12 horas. Una vez transcurrido este periodo de tiempo se deja enfriar el medio de reacción y se filtra sobre celita y el disolvente se destila bajo presión reducida proporcionando **1e-Ag** (311 mg, 93 % de rendimiento). El complejo **1e-Ag** se transfiere a un Schlenck previamente acondicionado y se añaden bis(acetonitrilo)dicloropaladio (145 mg, 0,56 mmol) y diclorometano (15 mL). La solución resultante se agita a 40 °C durante 5 horas. Una vez transcurrido este periodo se deja enfriar, se filtra y el disolvente se evapora para dar lugar a un aceite que se purifica mediante cromatografía flash (SiO_2 , diclorometano/acetona 5:1) proporcionando dicloruro[3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio **2e-Cl** (50 mg, 15 % de rendimiento). El compuesto **2e-Cl** se transfiere a un matraz, se disuelve en acetona (15 mL) y se añade bromuro de sodio (51 mg, 0,50 mmol). La suspensión resultante se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este periodo se filtra y el disolvente se evapora proporcionando dibromuro[3-hexadecil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio **2e** (50 mg, 11 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 9,73 (dd, $J = 5,8, 1,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,10 (ddd, $J = 8,2, 7,6, 1,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 7,56 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 7,36 (ddd, $J = 5,9, 1,2, 1,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 7,04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 4,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, $\text{HC}_{1\text{hex}}$), 1,90-1,84 (m, 2H, $\text{HC}_{2\text{hex}}$), 1,43 – 1,17 (m, 26 H, $\text{HC}_{3\text{hex}}$, $\text{HC}_{4\text{hex}}$, $\text{HC}_{5\text{hex}}$, $\text{HC}_{6\text{hex}}$, $\text{HC}_{7\text{hex}}$, $\text{HC}_{8\text{hex}}$, $\text{HC}_{9\text{hex}}$, $\text{HC}_{10\text{hex}}$, $\text{HC}_{11\text{hex}}$, $\text{HC}_{12\text{hex}}$, $\text{HC}_{13\text{hex}}$, $\text{HC}_{14\text{hex}}$, $\text{HC}_{15\text{hex}}$), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H, $\text{HC}_{16\text{hex}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 157,0 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 152,2 ($\text{H}_{6\text{py}}$), 151,2 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 141,7 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 124,1 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 122,7 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 115,5 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 111,3 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 51,9 ($\text{C}_{1\text{hex}}$), 31,9 ($\text{C}_{14\text{hex}}$), 31,7 ($\text{C}_{2\text{hex}}$), 29,7, 29,7, 29,7, 29,6, 29,6, 29,6, 29,5, 29,3, 29,2, 26,3 ($\text{C}_{3\text{hex}}$), 22,7 ($\text{C}_{15\text{hex}}$), 14,1 ($\text{C}_{16\text{hex}}$).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$: C, 45,34, N, 6,61. Experimental: C, 45,54, N, 6,64.

IR (KBr-cm^{-1}): 3038 (C-H), 1582 (C=C, C=N, py), 1501 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1257, 1097, 768 (C-C, C-H).

Dibromuro[3-(2,4,6-trimetilfenil)-1-(2-piridil- κN)imidazol-2-ilideno- κC]paladio2f

Método 1: DCM/metanol 8:1, 43 % rendimiento.

Método 2: 48 % rendimiento.

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ): 9,35 (b, 1H, $\text{H}_{6\text{py}}$), 8,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{im}}$), 8,42 (td, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{py}}$), 8,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{py}}$), 7,68 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{5\text{py}}$), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{im}}$), 6,98 (s, 2H, $\text{H}_{3\text{py}}$, $\text{H}_{5\text{py}}$), 2,30 (s, $J = 9,4$ Hz, 3H, $\text{Me}_{4\text{ph}}$), 2,02 (s, 6H, $\text{Me}_{2\text{ph}}$, $\text{Me}_{6\text{ph}}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (DMSO-d_6 , δ): 156,4 ($\text{C}_{2\text{im}}$), 151,9 ($\text{C}_{6\text{py}}$), 150,6 ($\text{C}_{2\text{py}}$), 143,5 ($\text{C}_{4\text{py}}$), 139,1 ($\text{C}_{1\text{ph}}$), 136,1 ($\text{C}_{4\text{ph}}$), 134,8 ($\text{C}_{2\text{ph}}$, $\text{C}_{4\text{ph}}$), 129,0 ($\text{C}_{3\text{ph}}$, $\text{C}_{5\text{ph}}$), 126,1 ($\text{C}_{3\text{py}}$), 124,2 ($\text{C}_{4\text{im}}$), 118,4 ($\text{C}_{5\text{im}}$), 113,3 ($\text{C}_{5\text{py}}$), 21,3 ($\text{C}_{\text{me}4\text{ph}}$), 18,2 ($\text{C}_{\text{me}2-6\text{ph}}$).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$: C, 38,56, N, 7,93. Experimental: C, 38,94, N, 8,00.

IR (KBr-cm^{-1}): 3075 (C-H), 1575 (C=C, C=N, py), 1533 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1488, 1454, 1275, 1098, 849 (C-C, C-H).

Método general para la síntesis de los complejos 3b-e

En un Schlenck previamente acondicionado se suspenden en etanol (10 mL), la correspondiente sal de imidazolio (0,56 mmol) y acetato de paladio(II) (62 mg, 0,28 mmol). La disolución se agita a 75 °C durante 48 horas y pasado este tiempo, se deja enfriar y se filtra sobre celita. El disolvente se destila a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disuelve en diclorometano. A continuación se añade sobre dietiléter para obtener el complejo **3** correspondiente, como un sólido blanco que se recoge mediante filtración.

Bromuro de bromuro[(3-(1-butil)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno-κC][3-(1-butil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio**3b**

57 % rendimiento.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 9,37 (s, 1H, κ²C,N-H_{5im}), 9,36 (s, 1H, κ²C,N H_{6py}), 9,08 (d, J=7,9 Hz, 1H, κ²C,N-H_{3py}), 8,98 (d, J=7,9 Hz, 1H, κ¹C-H_{3py}), 8,50 (s, 1H, κ¹C-H_{6py}), 8,25 (t, J=7,2 Hz, 1H, κ²C,N), 8,03 (s, 1H, κ¹C-H_{5im}), 7,88 (t, J=7,34 Hz, 1H, κ¹C-H_{4py}), 7,45 (t, J=7,05 Hz, 1H, κ²C,N H_{5py}), 7,38 (s, 2H, κ¹H_{5py}, κ²C,N-H_{4im}), 7,32 (s, 1H, κ¹C-H_{4im}), 4,57-4,49 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 4,49-4,38 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 3,26-3,18 (m, 1H, κ²C,N-H_{C1}), 3,00-2,90 (m, 1H, κ²C,N-H_{C1}), 2,09-1,98 (m, 1H, κ¹C-H_{C2}), 1,98-1,88 (m, 1H, κ¹C-H_{C2}), 1,49-1,42 (m, 2H, κ¹C-H_{C3}), 1,40-1,32 (m, 1H, κ²C,N-H_{C2}), 1,32-1,25 (m, 1H, κ²C,N-H_{C2}), 1,13-1,02 (m, 2H, κ¹C-H_{C3}), 0,98 (t, 3H, J=6,4 Hz, η²-H_{C4}), 0,79 (t, 3H, J= 5,2 Hz, κ²C,N-H_{C4}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 159,2 (κ²C,N-C_{2im}), 155,9 (κ¹C-C_{2im}), 151,6 (κ²C,N-C_{2py}), 150,1 (κ¹C-C_{2py}), 149,9 (κ²C,N-C_{6py}), 149,0 (κ¹C-C_{6py}), 143,6 (κ²C,N-C_{4py}), 139,2 (κ¹C-H_{4py}), 124,4 (κ¹C-C_{5py}), 123,4 (κ²C,N-C_{5py}), 123,0 (κ²C,N-C_{4im}), 122,8 (κ¹C-C_{5im}), 122,5 (κ¹C-C_{4im}), 120,6 (κ²C,N-C_{5im}), 117,6 (κ¹C-C_{3py}), 114,7 (κ²C,N-C_{3py}), 52,6 (κ¹C-C₁), 50,2 (κ²C,N-C₁), 32,7 (κ²C,N-C₂), 31,7 (κ¹C-C₂), 19,9 (κ²C,N C₃, κ¹C-C₃), 13,6 (κ²C,N-C₄), 13,5 (κ¹C-C₄).

e/m (M⁺): Calculado sin bromuro: 589,0728. Experimental: 589,0769.

Análisis elemental: Calculado para C₂₄H₃₀Br₂N₆Pd: C, 43,10, N, 12,57. Experimental: C, 43,1, N, 12,46.

IR (KBr-cm⁻¹): 3046 (C-H), 1617 (C=C, C=N, py), 1595, 1496 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1270, 1144, 1102, 787(C-C, C-H).

Bromuro de bromuro[(3-(1-octil)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno-κC)[3-(1-octil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio**3c**

35 % rendimiento.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 9,37 (s, 1H, κ²C,N-H5_{im}), 9,35 (s, 1H, κ²C,N-H6_{py}), 9,04 (d, J=8,1 Hz, 1H, κ²C,N-H3_{py}), 8,98 (d, J=7,6 Hz, 1H, κ¹C-H3_{py}), 8,49 (d, J=4,2 Hz, 1H, κ¹C-H6_{py}), 8,27 (t, J=7,6 Hz, 1H, κ²C,N-H4_{py}), 8,03 (s, 1H, κ¹C-H5_{im}), 7,89 (t, J=7,5 Hz, 1H, κ¹C-H4_{py}), 7,46 (t, J=7,5 Hz, 1H, κ²C,N-H5_{py}), 7,39 (t, J=4,2 Hz, 1H, η¹-H5_{py}), 7,36 (s, 1H, κ²C,N-H4_{im}), 7,20 (d, J=4,8 Hz, 1H, κ¹C-H4_{im}), 4,57-4,48 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 4,48-4,38 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 3,20-3,09 (m, 1H, κ²C,N-H_{C1}), 2,99-2,88 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 2,11-1,99 (m, 1H, κ¹C-H_{C2}), 1,98-1,89 (m, 1H, κ¹C-H_{C2}), 1,50-0,95 (m, 22H), 0,93-0,81 (m, 6H).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 159,4 (κ²C,N-C2_{im}), 156,0 (κ¹C-C2_{im}), 151,6 (κ²C,N-C2_{py}), 150,0 (κ¹C-C2_{py}), 150,0 (κ²C,N-C6_{py}), 149,1 (κ¹C-C6_{py}), 143,7 (κ²C,N-C4_{py}), 139,3 (κ¹C-H4_{py}), 124,4 (κ¹C-C5_{py}), 123,4 (κ²C,N-C5_{py}), 122,8 (κ²C,N-C4_{im}), 122,5 (κ¹C-C4_{im}), 120,8 (κ²C,N-C5_{im}), 117,7 (κ¹C-C3_{py}), 114,7 (κ²C,N-C3_{py}), 52,9 (κ¹C-C1), 50,4 (κ²C,N-C1), 31,7, 30,7, 29,8, 29,1 29,0, 26,7, 22,6, 14,1.

e/m (M⁺): Calculado (sin bromuro) 701,1980. Experimental: 701,2006.

Análisis elemental: Calculado para C₃₂H₄₆Br₂N₆Pd: C, 49,21, N, 10,76. Experimental: C, 49,14, N, 10,69.

IR (KBr-cm⁻¹): 3044 (C-H), 1595(C=C, C=N, py), 1574 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1273, 1168, 1099, 792 (C-C, C-H).

Bromuro de bromuro[(3-(1-dodecil)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno-κC)[3-(1-dodecil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio**3d**

40 % rendimiento.

De manera alternativa, **3d** también se sintetiza siguiendo la ruta de adición oxidativa previamente descrita en la literatura.^[191]

En un Schlenck previamente acondicionado, se disuelven en tetrahidrofurano (7 mL) bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **2d** (153 mg, 0,39 mmol), y bis(dibenzilideneacetona)paladio (107 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agita a 70 °C durante 3 horas y se deja enfriar. El disolvente se destila y a continuación se añaden diclorometano (12

mL) y dietiléter (70 mL). Se obtiene un precipitado blanco que se recupera mediante filtración, **3d** (45 mg, 21 % de rendimiento).

^1H RMN (CDCl_3 , δ): 9,40 (s, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{im}}$), 9,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H6}_{\text{py}}$), 9,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H3}_{\text{py}}$), 8,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H3}_{\text{py}}$), 8,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H6}_{\text{py}}$), 8,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{py}}$), 8,02 (s, 1H, $\kappa^1\text{C-H5}_{\text{im}}$), 7,87 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H4}_{\text{py}}$), 7,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{py}}$), 7,36 (b, 2H, $\eta^2\text{-H4}_{\text{im}}$, $\kappa^1\text{C H5}_{\text{py}}$), 7,26 (s, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{im}}$), 4,56-4,47 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 4,47-4,37 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 3,14-3,07 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-C}_{\text{C1}}$), 2,99-2,88 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H}_{\text{C1}}$), 2,09-1,98 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,98-1,93 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,48-1,11 (m, 40H), 0,87-0,84 (m, 6H).

^1H RMN (CDCl_3 , δ , 263K): 9,36 (d, $J = 2,24$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{im}}$), 9,32 (dd, $J = 5,6, 1,3$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H6}_{\text{py}}$), 9,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H3}_{\text{py}}$), 8,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H3}_{\text{py}}$), 8,48 (d, $J = 4,9, 1,1$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H6}_{\text{py}}$), 8,25 (td, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{py}}$), 8,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H5}_{\text{im}}$), 7,88 (td, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H4}_{\text{py}}$), 7,47 (td, $J = 6,7$ Hz, 0,85 Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{py}}$), 7,40-7,38 (m, 2H, $\eta^2\text{-H4}_{\text{im}}$, $\kappa^1\text{C-H5}_{\text{py}}$), 7,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{im}}$), 4,55-4,35 (m, 2H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 3,16-3,05 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H}_{\text{C1}}$), 2,93-2,80 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H}_{\text{C1}}$), 2,05-1,96 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,96-1,83 (m, 1H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,46-0,91 (m, 40H), 0,85 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

^1H RMN (CD_2Cl_2 , δ , 265K): 9,32 (dd, $J = 5,7, 1,3$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H6}_{\text{py}}$), 9,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{im}}$), 8,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H3}_{\text{py}}$), 8,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H3}_{\text{py}}$), 8,48 (d, $J = 4,8, 1,0$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H6}_{\text{py}}$), 8,26 (t, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{py}}$), 8,06 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H5}_{\text{im}}$), 7,87 (td, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1H, $\kappa^1\text{C-H4}_{\text{py}}$), 7,52-7,46 (m, 0,85 Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H5}_{\text{py}}$), 7,40 (d, $J = 2,2$ Hz, $\eta^2\text{-H4}_{\text{im}}$), 7,38-7,35 (m, 1H, $\kappa^1\text{C H5}_{\text{py}}$), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H4}_{\text{im}}$), 4,50-4,38 (m, 2H, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 3,16-3,05 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H}_{\text{C1}}$), 2,93-2,83 (m, 1H, $\kappa^2\text{C,N-H}_{\text{C1}}$), 2,05-1,95 (1H, m, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,95-1,83 (1H, m, $\kappa^1\text{C-H}_{\text{C1}}$), 1,44-0,92 (m, 40H), 0,85 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,83 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ , 300 K): 159,4 ($\kappa^2\text{C,N-C2}_{\text{im}}$); 156,0 ($\kappa^1\text{C-C2}_{\text{im}}$); 151,7 ($\kappa^2\text{C,N-C2}_{\text{py}}$); 150,1 ($\kappa^1\text{C-C2}_{\text{py}}$); 150,0 ($\kappa^2\text{C,N-C6}_{\text{py}}$); 149,1 ($\kappa^1\text{C-C6}_{\text{py}}$); 143,7 ($\kappa^2\text{C,N-C4}_{\text{py}}$); 139,3 ($\kappa^1\text{C-C4}_{\text{py}}$); 124,5 ($\kappa^1\text{C-C5}_{\text{py}}$); 123,5 ($\kappa^2\text{C,N-C5}_{\text{py}}$); 123,0 ($\kappa^2\text{C,N-C4}_{\text{im}}$); 122,9 ($\kappa^1\text{C-C5}_{\text{im}}$); 122,6 ($\kappa^1\text{C-C4}_{\text{im}}$); 120,8 ($\kappa^2\text{C,N-C5}_{\text{im}}$); 117,7 ($\kappa^1\text{C-C3}_{\text{py}}$); 114,8 ($\kappa^2\text{C,N-C3}_{\text{py}}$); 53,0 ($\kappa^1\text{C-C}_{\text{C1}}$); 50,6 ($\kappa^2\text{C,N-C}_{\text{C1}}$); 32,0 (CH_2); 30,9 (bs, CH_2); 29,9 (bs, CH_2); 29,8 ($\kappa^1\text{C-C}_2$); 29,7 (CH_2); 29,6 (bs, CH_2); 29,5 (CH_2); 29,4 (bs, CH_2); 29,2 (CH_2); 26,8 (bs, CH_2); 26,8 (bs, CH_2); 22,8 ($\kappa^1\text{C-C}_{\text{C11}}$, $\kappa^2\text{C,N-C}_{\text{C11}}$); 14,2 ($\kappa^1\text{C-C}_{\text{C12}}$, $\kappa^2\text{C,N-C}_{\text{C12}}$)

e/m (M^+): Calculado (sin bromuro) 813,3232. Experimental 813,3288.

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{N}_6\text{Pd}$: C, 53,79, N, 9,41. Experimental: 53,54, N, 9,36.

IR (KBr-cm⁻¹): 3113 (C-H), 1617 (C=C, C=N, py), 1574, 1559 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1276, 1165, 1144, 1104 y 784 (C-C, C-H).

Bromuro de bromuro[(3-(1-hexadecil)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno-κC)[3-(1-hexadecil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio3e

30 % rendimiento.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 9,35 (s, 2H, κ²C,N-H5_{im}, κ²C,N H6_{py}), 9,04 (d, J=8,1 Hz, 1H, κ²C,N-H3_{py}), 8,98 (d, J=7,64 Hz, 1H, κ¹C-H3_{py}), 8,48 (d, J=3,6 Hz, 1H, κ¹C-H6_{py}), 8,26 (t, J=7,7 Hz, 1H, κ²C,N-H4_{py}), 8,02 (s, 1H, κ¹C-H5_{im}), 7,88 (t, J=6,9 Hz, 1H, κ¹C-H4_{py}), 7,45 (t, J=6,1 Hz, 1H, κ²C,N-H5_{py}), 7,41-7,32 (m, 2H, κ¹C-H5_{py}, κ²C,N-H4_{im}), 7,23 (s, 1H, κ¹C-H4_{im}), 4,60-4,47 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 4,47-4,35 (m, 1H, κ¹C-H_{C1}), 3,21-3,09 (m, 1H, κ²C,N-H_{C1}), 3,00-2,90 (m, 1H, κ²C,N-H_{C1}), 2,11-2,00 (1H, m, κ¹C-H_{C2}), 2,00-1,89 (1H, m, κ¹C-H_{C2}), 1,63-0,94 (m, 54H), 0,86 (6H, t, J=6,8 Hz).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 159,3 (κ²C,N-C2_{im}), 155,9 (κ¹C-C2_{im}), 151,5 (κ²C,N-C2_{py}), 150,0 (κ¹C-C2_{py}), 149,9 (κ²C,N-C6_{py}), 149,0 (κ¹C-C6_{py}), 143,6 (κ²C,N-C4_{py}), 139,2 (κ¹C-C4_{py}), 124,3 (κ¹C-C5_{py}), 123,4 (κ²C,N-C5_{py}), 122,9 (κ²C,N-C4_{im}), 122,7 (κ¹C-C5_{im}), 122,5 (κ¹C-C4_{im}), 120,6 (κ²C,N-C5_{im}), 117,6 (κ¹C-C3_{py}), 114,6 (κ²C,N-C3_{py}), 52,9 (κ¹C-C1), 50,4 (κ²C,N-C1), 31,9 (κ¹C-C15), 30,7 (κ²C,N-C15), 29,7, 29,6, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 26,7, 26,6, 22,6, 14,1.

e/m (M⁺): Calculado (sin bromuro 925,4485). Experimental, 925,4546.

Análisis elemental: Calculado para C₄₈H₇₈Br₂N₆Pd: C, 57,34, N, 8,36. Experimental: C, 57,44, N, 8,43.

IR (KBr-cm⁻¹): 3049 (C-H), 1576 (C=C, C=N, py), 1506 (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1277, 1099, 780 (C-C, C-H).

Bis(etanoato-κO)[3-(1-hexadecil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio4e

A una disolución de **2e** (7,6 mg, 0,012 mmol) en CDCl₃ (0,7 mL) se añadió acetato de plata (8,8 mg, 0,039 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para obtener **4e**.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 8,28 (d, J=2,08 Hz, 1H, H5_{im}), 8,25 (dd, J= 5,62, 0,90, 1H, H3_{py}), 8,21 (d, J=8,24 Hz, 1H, H6_{py}), 8,13 (td, J= 7,86, 1,44, 1H, H4_{py}), 7,13 (t, J= 6,17 Hz, 1H, H5_{py}), 6,81 (d, J=2,08 Hz, 1H, H4_{im}), 3,98 (t, J=7,68, 2H, C1_{hex}), 2,12 (bs, 3H, H_{AcCH3}), 2,10 (b, 3H, H_{AcCH3}), 1,81-1,72 (m, 2H,

C_{2hex}), 1,34-1,20 (m, 26H, C_{3hex}, C_{4hex}, C_{5hex}, C_{6hex}, C_{7hex}, C_{8hex}, C_{9hex}, C_{10hex}, C_{11hex}, C_{12hex}, C_{13hex}, C_{14hex}, C_{15hex}), 0,87 (t, J=6,86, 2H, C_{1hex}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 178,3 (C_{C=O}), 155,7 (C_{2im}), 151,0 (C_{2py}), 149,8 (C_{6py}), 142,6 (C_{4py}), 122,4 (C_{4im}), 122,3 (C_{5py}), 117,5 (C_{5im}), 112,6 (C_{3py}), 49,8 (C_{1hex}), 32,1 (C_{14hex}), 31,1 (C_{3hex}), 29,9 (b), 29,7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 26,9 (C_{4hex}), 23,3 (C_{2ac}), 22,8 (C_{15hex}), 14,3 (C_{16hex}).

Bis(etanoato-κO)[3-(2,4,6-trimetifenil)-1-(2-piridil-κN)imidazol-2-ilideno-κC]paladio**4f**

A una disolución de **2f** (100 mg, 0,190 mmol) en DCM (20 mL) se añadió acetato de plata (150 mg, 0,66 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró sobre celita para obtener **4f** tras evaporar el disolvente a presión reducida.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 8,47 (dd, 1H, J= 1,24, 5,8 Hz, H_{6py}), 8,27 (td, 1H, J= 1,5, 7,9 Hz, H_{4py}), 7,86 (d, 1H, J= 2,0 Hz, H_{5im}), 7,83 (d, 1H, J= 8,3 Hz, H_{3py}), 7,33 (ddd, 1H, J= 0,7, 5,7, 7,2 Hz, H_{5py}), 6,98 (s, 2H, H_{3ph}, H_{5ph}), 6,90 (d, 1h, J= 2,0 Hz, H_{4im}), 2,31 (s, 3H, H_{6me}), 2,23 (s, 6H, H_{2me}, H_{4me}), 2,05 (s, 3H, H_{CH₃COO}), 1,29 (s, 3H, H_{CH₃COO}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 177,6 (C_{C=O}), 159,2 (C_{2im}), 151,0 (C_{2py}), 150,9 (C_{6py}), 142,4 (C_{4py}), 140,0 (C_{4ph}), 135,1 (C_{2ph}, C_{6ph}), 133,3 (C_{1ph}), 129,4 (C_{3ph}, C_{5ph}), 124,8 (C_{4im}), 123,0 (C_{5py}), 115,5 (C_{5im}), 111,2 (C_{3ph}), 21,4 (C_{2ac}), 21,1 (4-Me), 18,4 (2,6-Me).

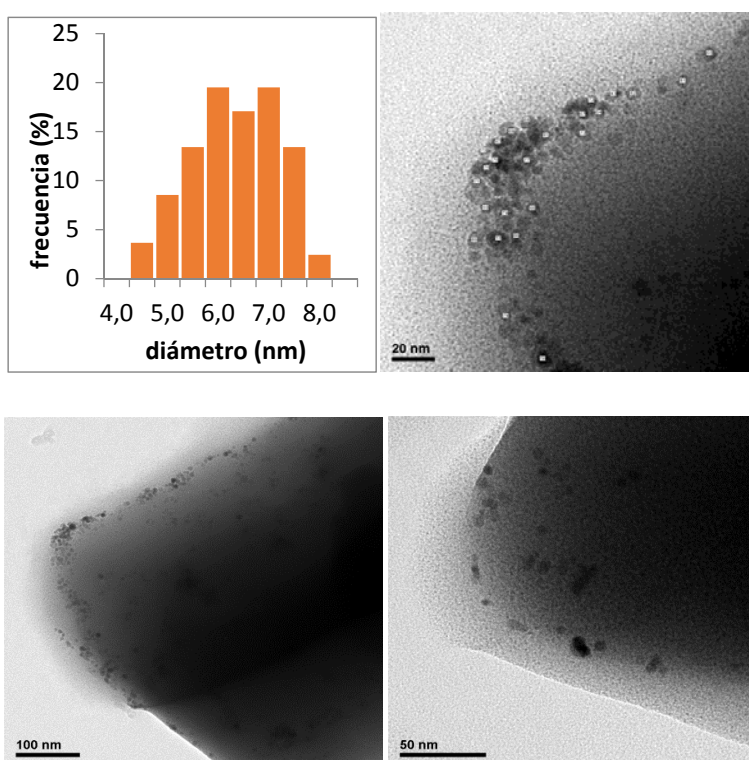
Síntesis de los sólidos NPa-g

Síntesis de NPa

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden yoduro 3-metil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1a** (106 mg, 0,37 mmol), acetato de paladio(II) (41 mg, 0,18 mmol) y etanol (5 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 15,4 %

Análisis morfológico:



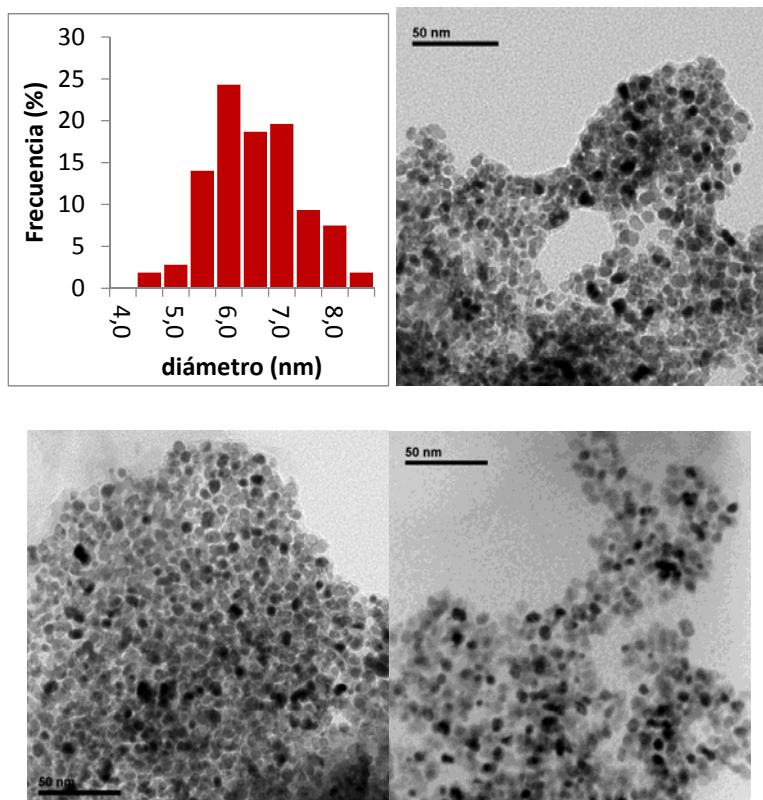
Parámetro	nm
Media	6,11
σ	0,94
σ^2	0,88
Mínimo	3,76
Máximo	8,99
n	82
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,21$

Síntesis de NPb

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden bromuro 3-butil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1b** (107 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (43 mg, 0,19 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 24,7 %

Análisis morfológico:

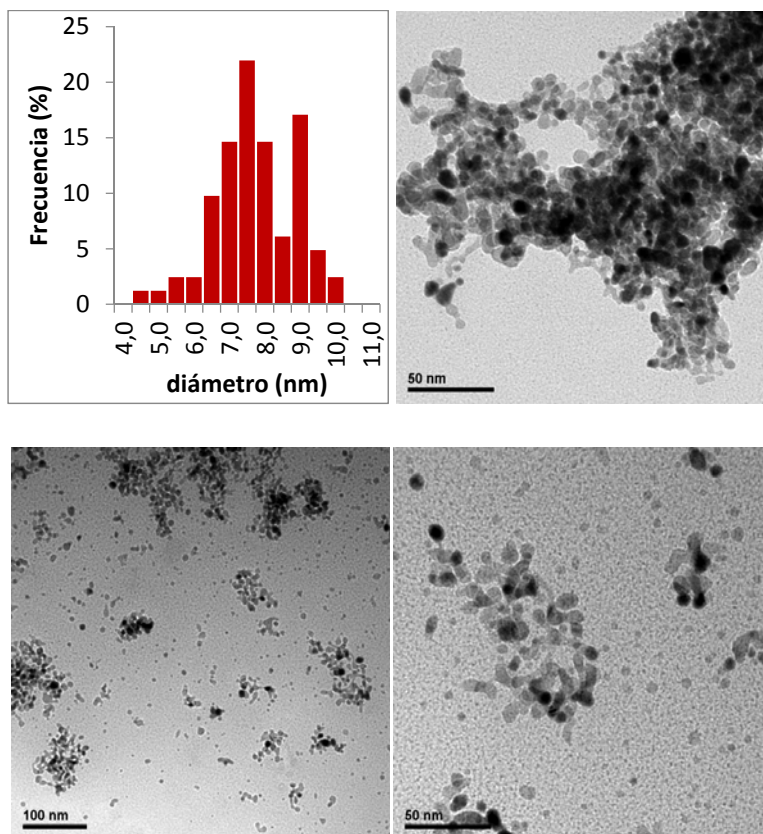


Parámetro	nm
Media	6,24
σ	0,86
σ^2	0,74
Mínimo	4,22
Máximo	8,28
n	107
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,16$

Síntesis de NPb₄

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1b** (62 mg, 0,18mmol), acetato de paladio(II) (10 mg, 0,04 mmol) y etanol (5 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis morfológico:



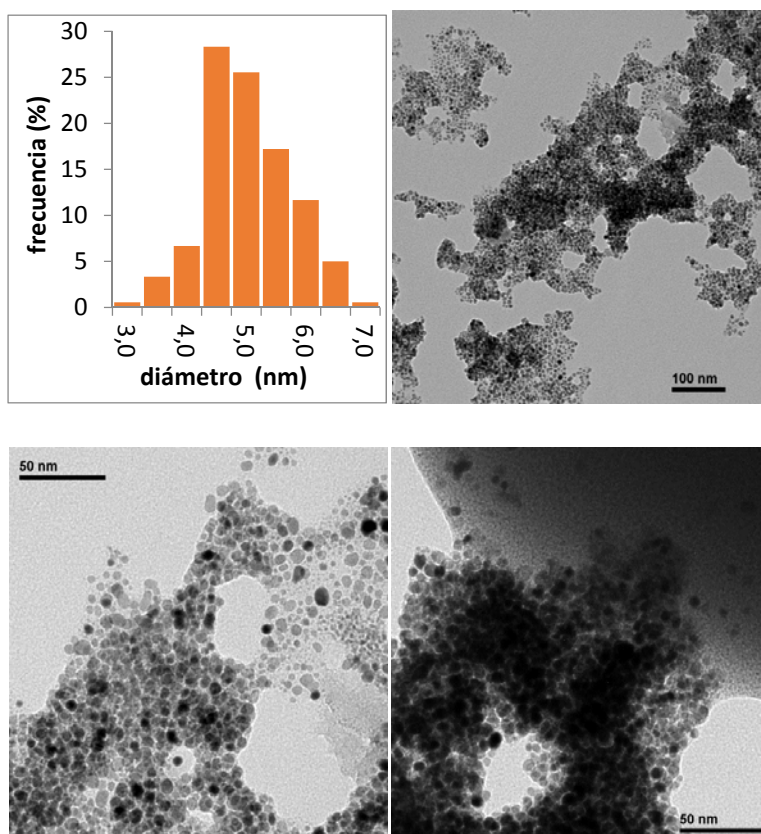
Parámetro	nm
Media	7,48
σ	1,20
σ^2	1,43
Mínimo	4,12
Máximo	11,24
n	82
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,26$

Síntesis de NPc

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden bromuro de 3-octil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1c** (128 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (43 mg, 0,19 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agitó a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifugó a 8000 rpm durante 10 minutos. Se eliminó el sobrenadante y el sólido resultante se secó bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 16,74 %

Análisis morfológico:



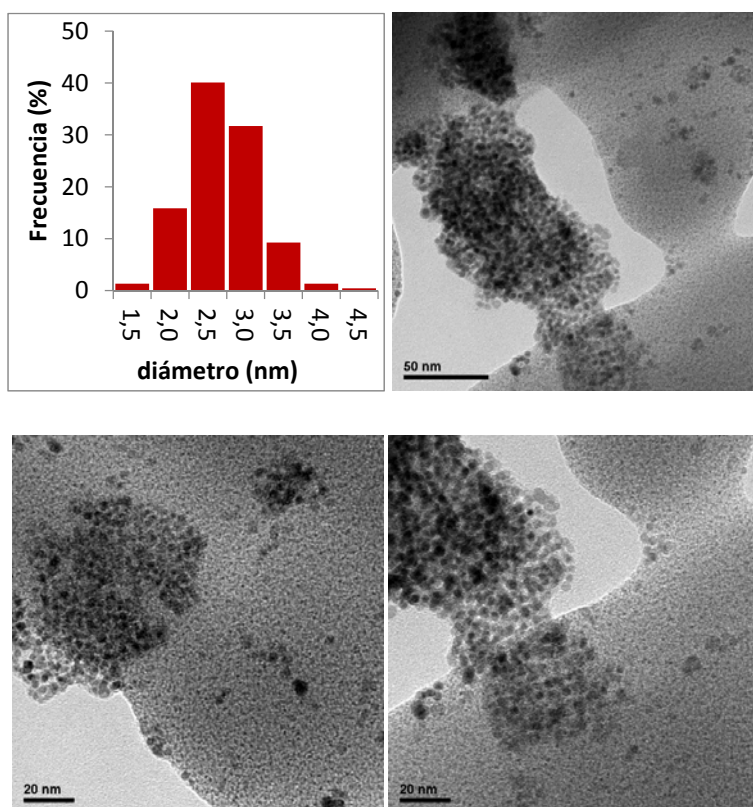
Parámetro	nm
Media	4,78
σ	0,83
σ^2	0,69
Mínimo	0,01
Máximo	7,14
n	180
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,12$

Síntesis de NPd

En un Schleck previamente acondicionado, se añaden bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1d** (150 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (43 mg, 0,19 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se elimina y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 16,16 %

Análisis morfológico:



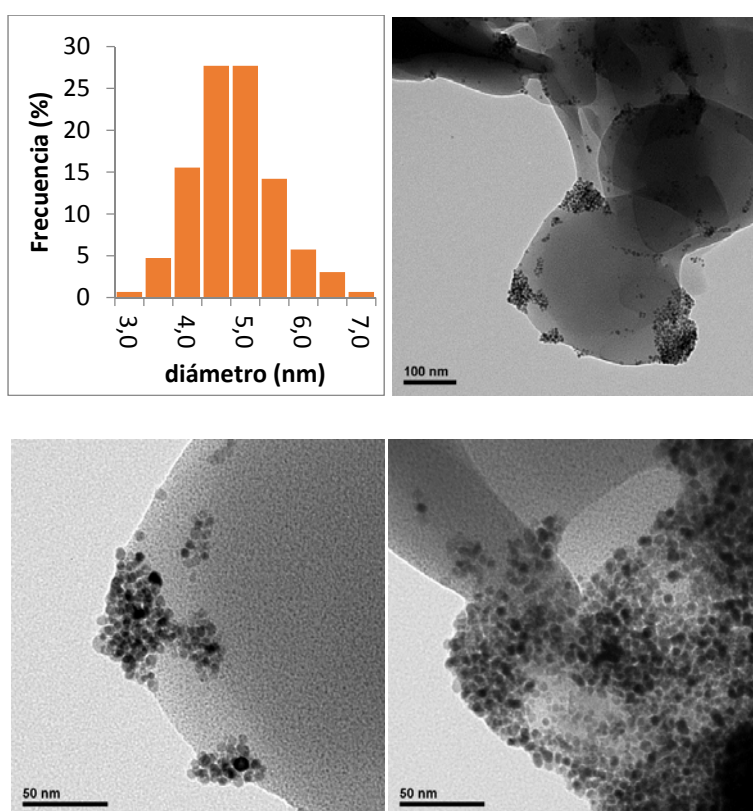
Parámetro	nm
Media	2,94
σ	0,46
σ^2	0,21
Mínimo	1,81
Máximo	4,65
n	227
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,06$

Síntesis de NPe

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden bromuro de 3-hexadecil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1e** (170 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (43 mg, 0,19 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 50 °C.

Análisis elemental Pd: 14,40 %

Análisis morfológico:



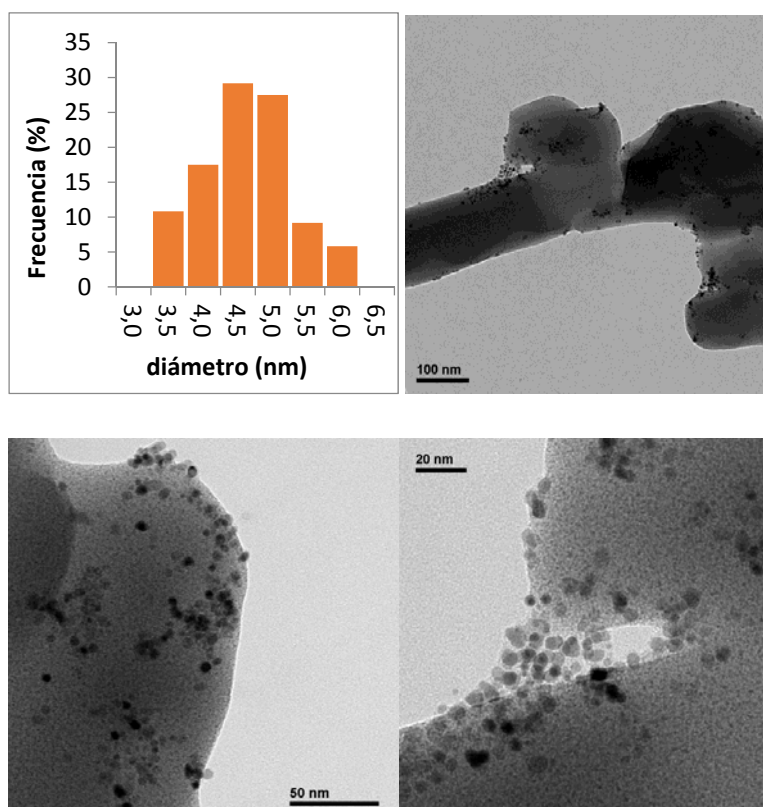
Parámetro	nm
Media	4,57
σ	0,70
σ^2	0,49
Mínimo	2,78
Máximo	6,80
n	296
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,08$

Síntesis de NPf

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden bromuro de 3-mesitil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1f** (130 mg, 0,38 mmol), acetato de paladio(II) (43 mg, 0,19 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 5,48 %

Análisis morfológico:



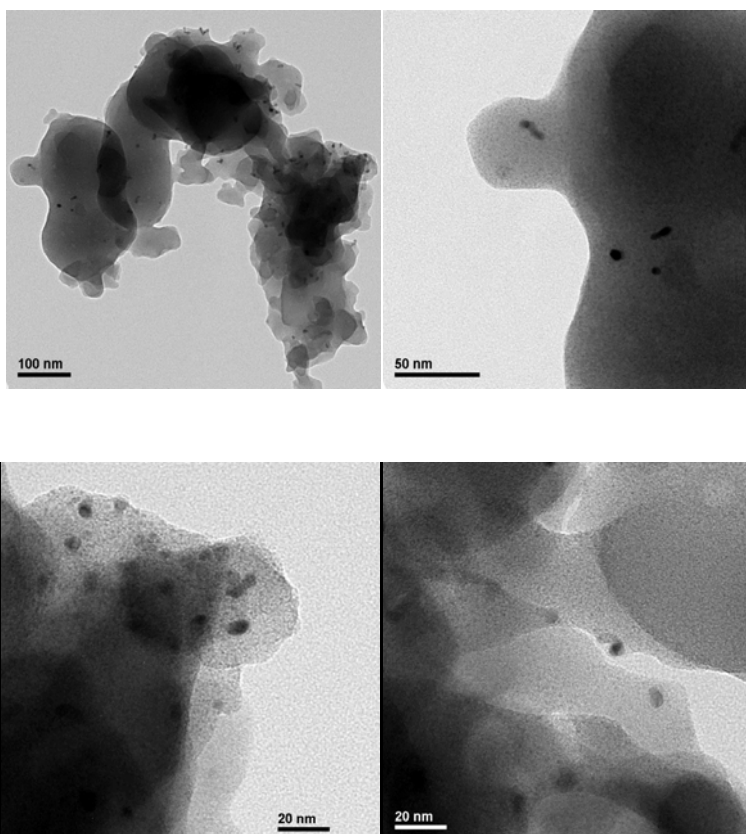
Parámetro	nm
Media	4,36
σ	0,65
σ^2	0,42
Mínimo	3,05
Máximo	5,86
n	120
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,11$

Síntesis de NPg

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden bromuro de 3-fenil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1g** (206 mg, 0,68mmol), acetato de paladio(II) (77 mg, 0,34 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis elemental Pd: 15,87 %

Análisis morfológico:

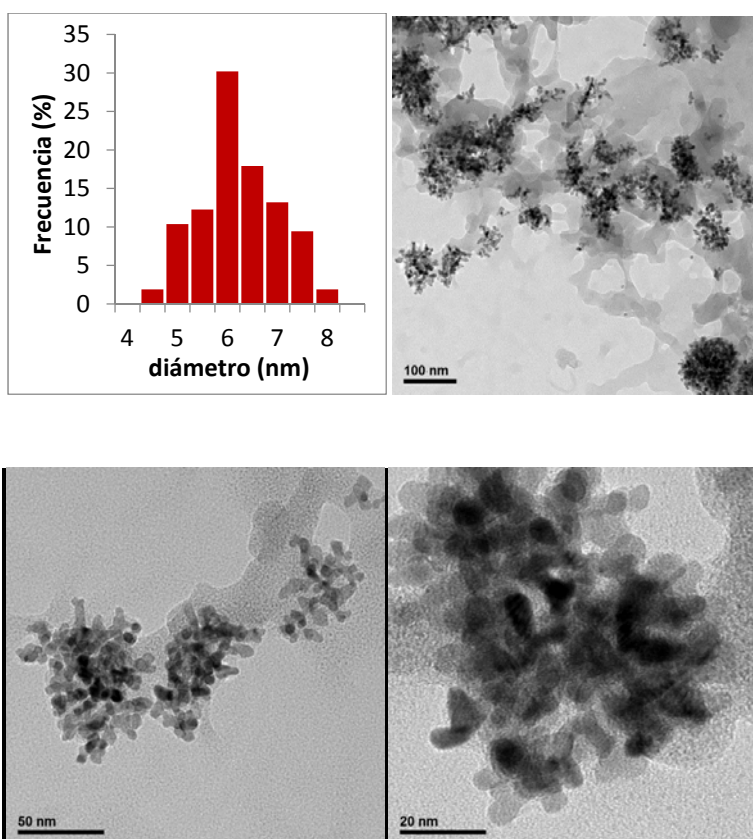


Parámetro	nm
Media	5,24

Síntesis de 4bPF₆

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden hexafluorurofosfato de 3-butil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1b.PF₆** (147 mg, 0,52mmol), acetato de paladio(II) (28 mg, 0,26 mmol) y etanol (7 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis morfológico:

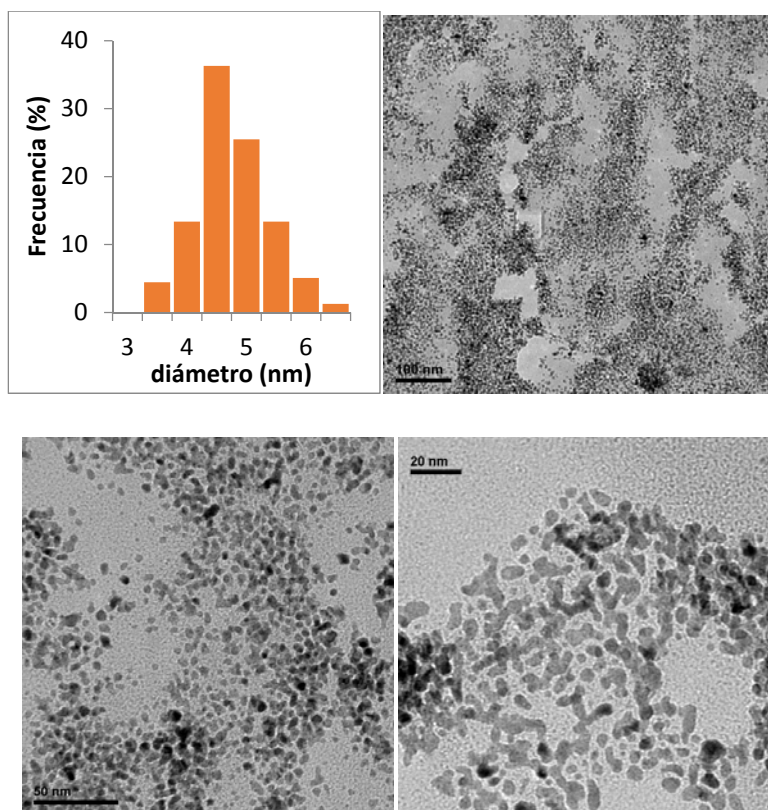


Parámetro	nm
Media	5,96
σ	0,99
σ^2	0,98
Mínimo	0,85
Máximo	8,84
n	106
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,19$

Síntesis de 4dPF₆

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden hexafluorurofosfato de 3-dodecil-1-(2-piridil)-2-imidazolio **1dPF₆** (101 mg, 0,22mmol), acetato de paladio(II) (25 mg, 0,11 mmol) y etanol (3 mL). La suspensión se agita a 25 °C durante 3 días y la mezcla resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos. Se elimina el sobrenadante y el sólido resultante se seca bajo vacío a 50 °C.

Análisis morfológico:

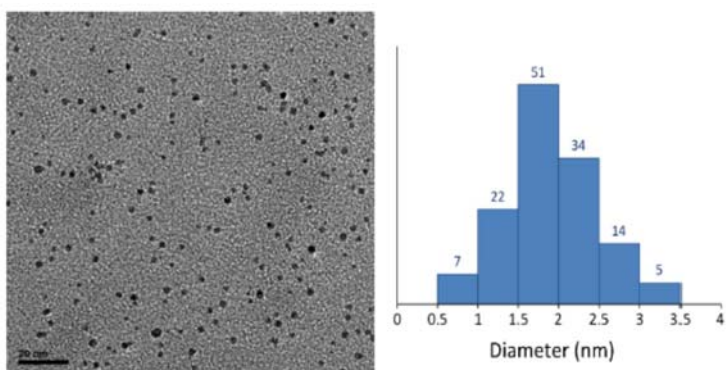


Parámetro	nm
Media	4,51
σ	0,64
σ^2	0,41
Mínimo	3,10
Máximo	6,57
n	157
Intervalo de confianza (95,0 %)	$\pm 0,10$

PVP/ Pd(Descripción e imágenes TEM tomadas de [20b])

En un matraz de 100 mL se prepara una disolución 2 mM de H_2PdCl_4 mezclando $PdCl_2$ (35 mg, 0,2 mmol), HCl (0,2 M, 2mL) y H_2O (98 mL). Una mezcla de H_2O (140 mL), etanol (94 mL), PVP (444 mg) y 100 mL de la disolución de H_2PdCl_4 (2mM) se agita a reflujo durante 3 horas. Pasado este tiempo, la solución resultante se evapora a presión reducida y se disuelve en etanol (66 mL) dando lugar a una dispersión coloidal PVP/ Pd con un tamaño medio de partícula de $1,8\pm 0,6$ nm.

Análisis morfológico:



Análisis elemental: contenido en paladio en catalizadores y análisis de lixiviado metálico

Preparación de disoluciones para el cálculo de la recta patrón:

Disolución madre de Pd²⁺

Se añaden 53 mg de Pd(OAc)₂ a un matraz previamente acondicionado junto con 10 mL de agua regia y se digiere a temperatura de reflujo durante 60 minutos. A continuación se deja enfriar, se diluyen con agua desionizada y se enrasa en un matraz aforado de 100 mL. A partir de esta disolución se preparan las siguientes disoluciones:

Patrones de Pd²⁺

-Blanco: se añaden 2 mL de agua regia a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa la disolución con agua desionizada.

-Disolución 1: se añade 1 mL de disolución madre de Pd²⁺ a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa la disolución con agua desionizada para obtener una disolución de concentración 2,5 mg Pd/L.

-Disolución 2: se añaden 2 mL de disolución madre de Pd²⁺ a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa la disolución con agua desionizada para obtener una disolución de concentración 5 mg Pd/L.

-Disolución 3: se añaden 3 mL de disolución madre de Pd²⁺ a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa la disolución con agua desionizada para obtener una disolución de concentración 7,5 mg Pd/L.

-Disolución 4: se añaden 4 mL de disolución madre de Pd²⁺ a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa la disolución con agua desionizada para obtener una disolución de concentración 10 mg Pd/L.

Digestión de muestras

-Muestras sólidas

Se añade una masa conocida de catalizador soportado a un matraz previamente acondicionado y se digiere con 10 mL de agua regia a temperatura de reflujo durante 30 minutos. Una vez digerida la muestra, se deja enfriar la disolución, se diluye con agua desionizada y se añade a un matraz aforado de 100 mL hasta su análisis.

-Contenido en Pd en disoluciones orgánicas

Se hace pasar la muestra por un microfiltro de 0,45 μm a un matraz esférico y se elimina el disolvente en la medida de lo posible. El residuo sólido seco se digiere con 10 mL de agua regia a temperatura de reflujo durante 30 minutos. A continuación se arrastra el contenido del matraz con agua desionizada y se enrasa en un matraz aforado de 100 ml. Se conserva la disolución hasta su análisis.

-Contenido en Pd de las disoluciones acuosas

Se mide directamente la absorbancia del sobrenadante acuoso separado por centrifugación, tras pasar la muestra por un microfiltro de 0,45 μm .

Se toman las medidas de absorbancia con un espectrofotómetro de absorción atómica. Se emplean los modelos 3110 y 2100 de PerkinElmer®. Se toman las medidas de absorbancia de las disoluciones de concentración conocida para dibujar la recta patrón con el programa informático Microsoft Office Excel 2010. Se obtiene la ecuación matemática de la recta.

A continuación se mide la absorbancia de las muestras de concentración desconocida y se calcula su valor con la ecuación obtenida.

5. Actividad catalítica de los complejos 2b-2f, 3e y NPa-g en reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono

La actividad catalítica de los complejos **2b-f**, **3e** y de los sólidos **NPa-g** se ha evaluado en la reacción de Mizoroki-Heck, la primera aplicación catalítica descrita con complejos N-heterocíclicos^[112, 138b] y hoy en día reacción estándar para evaluar la actividad catalítica de nuevos catalizadores de paladio en reacciones de acoplamiento C-C.^[139b, 178a, 364] Pero también se han evaluado nuestros compuestos sobre la reacción de Suzuki-Miyaura entre halogenuros de arilo y ácido fenilborónico. En ambos casos se han empleado métodos convencionales de calefacción y también microondas. Como se esperaba, este último método ha incrementado notablemente la actividad de los catalizadores.

Reacciones activadas por calefacción convencional

En la literatura, la actividad catalítica de los complejos de tipo piridil-NHC-Pd en la reacción de Mizoroki-Heck es conocida para el butil derivado **2b** sobre el acoplamiento de 4-clorobenzaldehído con 1,4 equivalentes de estireno en presencia de 1,1 equivalentes de Na(OAc) al 0,2 mol Pd %, rindiendo un 88 % de los correspondientes *trans*-estilbeno y 7 % del 1,1-difenileno en 0,5 h a 165 °C en DMA.^[139a] En nuestro caso, decidimos evaluar el acoplamiento cruzado carbono-carbono entre yodobenceno y acrilato de butilo o estireno que permite condiciones de reacción más suaves (100 °C), en presencia de 1,5 equivalentes de trietilamina, en DMF y con cargas de catalizador fijadas en 0,01 mol Pd %. Para obtener resultados comparables entre todas las pruebas realizadas se utilizó la misma concentración de yodobenceno (0,70 M). Se evaluó además la actividad catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura entre yodobenceno y ácido fenilborónico reemplazando la trietilamina por carbonato potásico y empleando como disolvente una mezcla de DMF/H₂O 10:1.

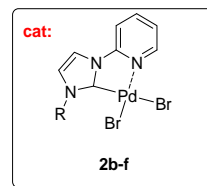
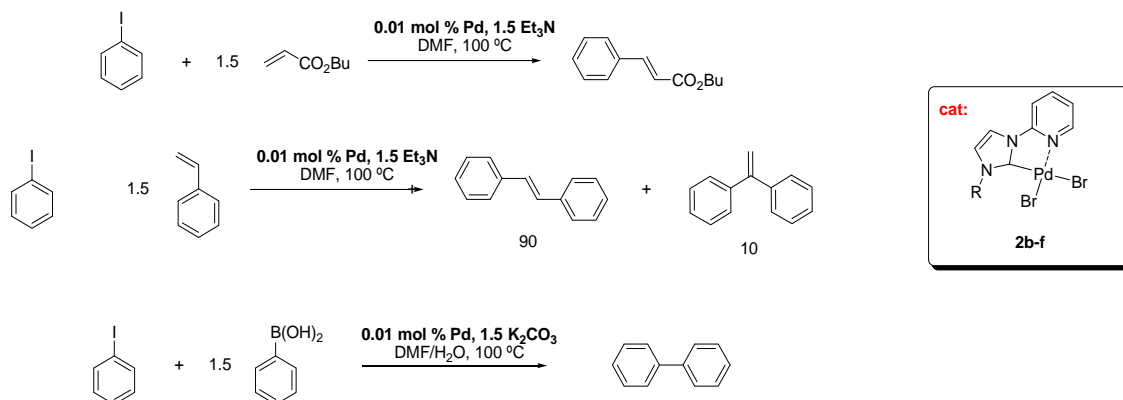
Los complejos **2b-f** mostraron actividades catalíticas comparables a las mostradas por la mayoría de complejos NHC-Pd. En el caso del acoplamiento con acrilato de butilo, se alcanzaron rendimientos cuantitativos en las dos primeras horas de reacción, con una selectividad total de *trans*-cinamato de butilo. Esta actividad catalítica fue superior a la descrita en la literatura para complejos generados *in situ* al añadir acetato de paladio a [BMIM]Br.^[182] También se evaluó la actividad catalítica del complejo **3e** en esta reacción, pero fue bastante menos activo (TOF 40 h⁻¹) ya que para alcanzar una conversión total de yodobenceno fueron necesarios 5 días de reacción, hecho que probablemente se debe a la mayor congestión en torno al átomo de paladio. La dificultad de generar un hueco de coordinación libre en los complejos tipo [PdBr(L^{CN})(L^C)]Br **3** ya se percibe en sus espectros ESI-HRMS⁺ que aparecen más 'limpios' frente a las múltiples especies que aparecen en los correspondientes a [PdBr₂(L^{CN})] **2**.

Cuando se compararon las medidas de TOF después de una hora de reacción (Tabla 5.1) el N3_{im}-mesitil derivado **2f** resultó ser el catalizador menos activo proporcionando valores de TOF de 3700 h⁻¹, frente a los 4500 h⁻¹ de N3_{im}-butil y dodecil derivados **2b** y **2d**, o los 6000 h⁻¹ del N3_{im}-hexadecil derivado **2e**.

En cualquier caso, hay que tener en cuenta que los TOF's mostrados en la Tabla 5.1 están calculados para concentraciones iniciales de yodobenceno de 0.70 M y a un tiempo de reacción de 1 h. Es por ello, que no son comparables con los que se muestran en la Tabla 7.4 que se han calculado para reacciones con concentraciones iniciales de PhI diferentes y en el tramo de máxima velocidad de reacción.

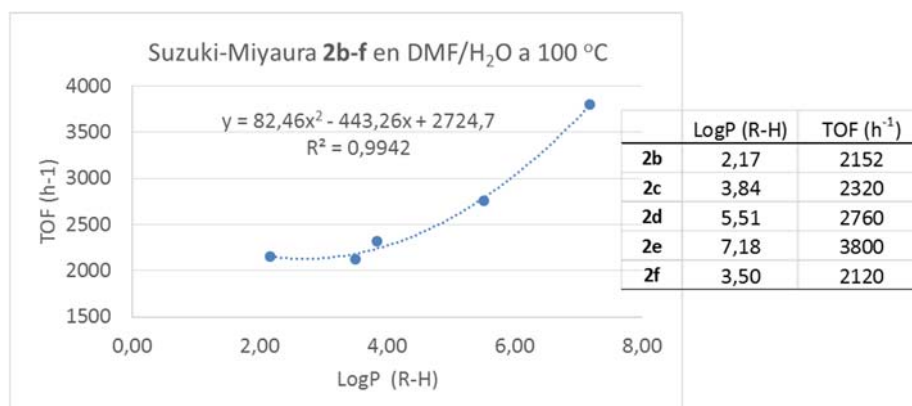
Los complejos **2b-f** también catalizan el acoplamiento de yodobenceno con estireno pero con menores TOF's (ca. 1800 h⁻¹, Tabla 5.1). La variabilidad en los TOF's (d.e. ±170 h⁻¹) parece lo suficientemente escasa como para atribuirse al efecto de los sustituyentes sobre N3_{im}. En todos los casos se obtuvieron rendimientos cuantitativos tras 5 horas de reacción con una selectividad de *trans*-estilbeno del orden del 91 %, correspondiendo el 9 % restante a 1,1-difeniletano. Los TOF's son similares a los encontrados en la literatura para complejos de tipo piridina(NHC)₂-Pd^[190] y ligeramente mejores que los publicados para catalizadores de paladio con ligandos ariloxi-NHC-piridina.^[338]

La actividad catalítica de los complejos **2b-f** en la reacción de Suzuki-Miyaura (Tabla 5.1) de yodobenceno con ácido fenilborónico en DMF/H₂O 10:1 a 100 °C, utilizando carbonato potásico como base, resultó ligeramente superior a la mostrada en el acoplamiento con estireno, rindiendo cuantitativamente el bifenilo tras 5 horas de reacción. Los valores de TOF en la serie parecen mostrar una tendencia ascendente con el cuadrado de la lipofilidad (LogP) del sustituyente en N3_{im}-R, estimada como el compuesto neutro R-H (Figura 5.1). Probablemente esto sea consecuencia de la alta permitividad del medio de reacción y la alta lipofilidad del yodobenceno.

Tabla 5.1. Actividad catalítica de los complejos **2b-f** y **3e** en reacciones de acoplamiento cruzado C-C con yodobenceno.


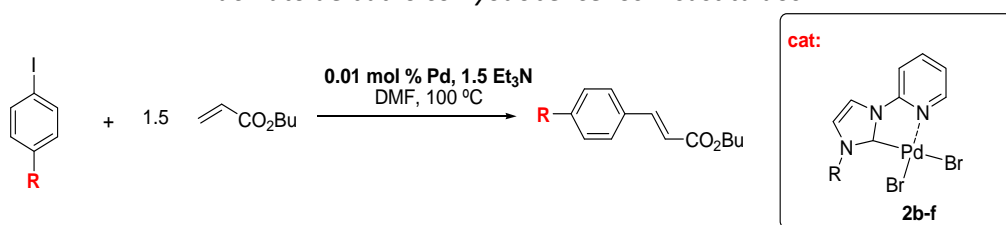
Sustrato	Catalizador	$\text{N3}_{\text{im-R}}$	t (h)	TOF (h^{-1}) ^a
$\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Bu}$	2b	C_4	1	4500
	2c	C_8	1	6000
	2d	C_{12}	1	4700
	2e	C_{16}	1	5700
	3e	C_{16}	5	40
	2f	Mesitil	1	3700
Ph-CH=CH_2	2b	C_4	2,5	2040
	2c	C_8	2,5	1680
	2d	C_{12}	2,5	1720
	2e	C_{16}	2,5	1960
	2f	Mesitil	2,5	1680
Ph-B(OH)_2	2b	C_4	2,5	2152
	2c	C_8	2,5	2320
	2d	C_{12}	2,5	2760
	2e	C_{16}	1	3800
	2f	Mesitil	2,5	2120

a) Determinado por GC al tiempo indicado de reacción.

 Figura 5.1 Actividad TOF de los complejos **2b-f** al 0,01 mol % sobre PhI y PhB(OH)_2


Como se ha comentado en los antecedentes, uno de los factores más relevantes en la velocidad de reacción de acoplamiento C-C, es el carácter de los sustituyentes del anillo aromático del halogenuro de arilo. Se estudió el efecto de tales sustituyentes en el acoplamiento entre acrilato de butilo y yodobencenos sustituidos en la posición 4 tanto con un grupo dador de densidad electrónica (metoxi) como con un grupo aceptor (nitro, Tabla 5.2). En las reacciones en las que se acopló 4-iodoanisol con acrilato de butilo se obtuvieron TOF's bastante similares a los resultantes del acoplamiento con yodobenceno (Tabla 5.2). Sin embargo, la actividad de **2a-f** en el acoplamiento de 4-nitroyodobenceno se disparó hasta TOF's mayores que 40000 h⁻¹ con rendimientos cuantitativos en 15 minutos de reacción.

Tabla 5.2. Actividad catalítica de los complejos **2b-f** en las reacciones de acoplamiento C-C de acrilato de butilo con yodobencenos 4-sustituídos.



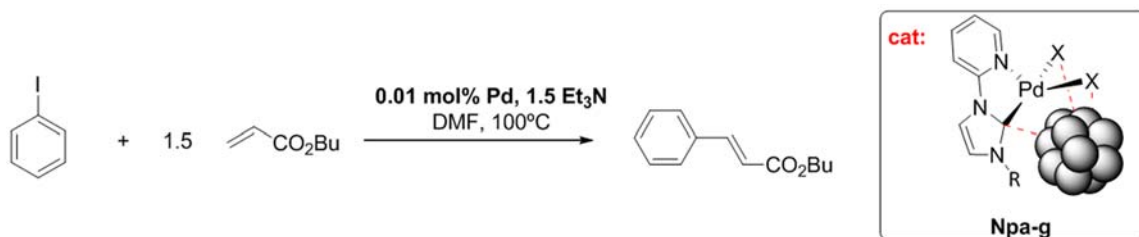
R	Catalizador	N ₃ _{im-R}	t (h)	TOF (h ⁻¹) ^a
-H	2b	C ₄	1	4500
	2c	C ₈	1	6000
	2d	C ₁₂	1	4700
	2e	C ₁₆	1	5700
	2f	Mesitil	1	3700
-OMe	2b	C ₄	1	6400
	2c	C ₈	1	4155
	2d	C ₁₂	1	4800
	2e	C ₁₆	1	5100
-NO ₂	2f	Mesitil	1	2235
	2b	C ₄	0,25	> 40000
	2c	C ₈	0,25	> 40000
	2d	C ₁₂	0,25	> 40000
	2e	C ₁₆	0,25	> 40000
	2f	Mesitil	0,25	> 40000

a) La evolución de la reacción se siguió mediante GC.

Por otro lado, los sólidos **NPb-g**, que como se ha demostrado en el capítulo anterior consisten en una mezcla de **2b-g**, como componente mayoritario, y pequeñas cantidades de complejos de tipo **3** y sales de imidazolio **1a-g**, acompañados de nanopartículas de paladio en proporción variable, usualmente entre 7-10 % del contenido de paladio total, también se han ensayado como catalizadores en la reacción de Mizoroki-Heck. La actividad catalítica mostrada por los sólidos **NPb-g** (Tabla 5.3) sobre el acoplamiento cruzado C-C entre yodobenceno y acrilato de butilo es algo superior a la mostrada por los complejos **2b-f** en las mismas condiciones (Tabla

5.2). En todos los casos, se alcanzaron rendimientos cuantitativos de reacción en tiempos menores a las dos horas de reacción y, lo que es más destacable, los valores de TOF medidos a valores de rendimiento del orden del 50 %, TOF₅₀ (Tabla 5.3) fueron próximos a 9500 h⁻¹ para **NPb**, **NPd**, **NPe** y **NPf** mientras que llegan a alcanzar valores de 13800 h⁻¹ para **NPg**.

Si comparamos la actividad de **NPb-g** en la reacción Mizoroki-Heck con la de otros catalizadores homogéneos basados en nanopartículas de Pd, encontramos que para el acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de butilo catalizado por nanopartículas de Pd dispersas en BMI·PF₆, son necesarias 14 horas de reacción a una temperatura de 100 °C, usando NEt(ⁱPr)₂ como base, para alcanzar un rendimiento de cinamato de butilo del 86 %.^[271] La misma reacción en DMF catalizada por nanopartículas de Pd sintetizadas y estabilizadas por acetato de tetrabutilamonio según la metodología descrita por Reetz y Maase,^[365] rinde una conversión del 88 % tras 4 h de reacción a 120 °C usando NEt₃ como base y una carga de 0,5 mol % de Pd.^[366] Las mismas PdNPs soportadas sobre bacterias permiten unos pocos reúsos.^[366] Mientras que la reacción realizada en una mezcla de tolueno y heptano, empleando como catalizador nanopartículas de paladio (0,1 mmol %) estabilizadas por el líquido iónico [CH₃(OCH₂CH₂)₁₆N⁺Et₃][CH₃SO₃⁻] (IL_{PEG750}), tras 9 horas de reacción a 80 °C proporciona una conversión de un 89 % en el mejor de los casos, esto es, cuando se emplea Et₃N como base.^[367] Nuestro sistema **NPb-g** rinde TOF's muy superiores a los que corresponderían a cualquiera de las citas anteriores. Probablemente sea debido a que el principio activo sean los complejos **2b-f** más que las propias PdNPs que llevan embebidas, pero, tal y como muestra la Tabla 5.3, algún tipo de sinergia en la mezcla ocurre pues **NPb-g** son más activas que **2b-f**. A pesar de ello, la Tabla 5.3 no parece mostrar una relación directa entre el contenido de PdNPs en el sólido **NPb-g** y su actividad.

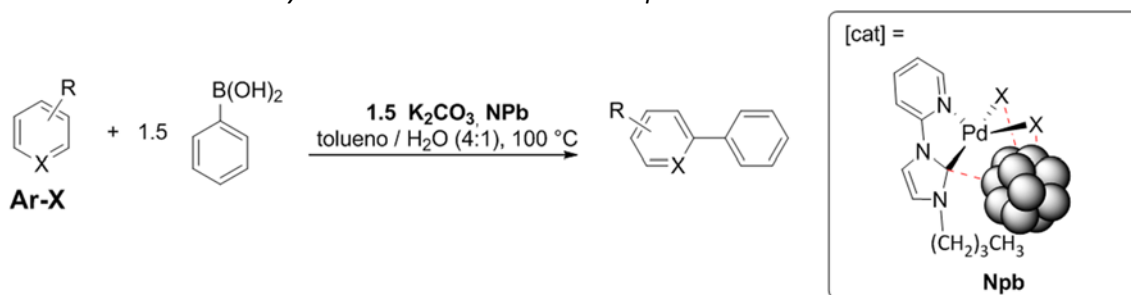
Tabla 5.3. Comparación de la actividad catalítica de **NPb-g** y **2b-g** en la reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono de yodobenceno con acrilato de butilo.


Catalizador	d _{NP} (nm)	NP (%)	t (min)	TOF (h ⁻¹)	Rdto. (%)	Cat.	t (min)	TOF (h ⁻¹)
NPb	6,2	50	30	9000	45	2b	60	4500
			60	7200	72			
NPc	4,8	10	30	7800	39	2c	60	6000
			60	6800	68			
NPd	2,9	7	30	9600	48	2d	60	4700
			60	6500	65			
NPe	4,5	9	30	10200	51	2e	60	5700
			60	6900	69			
NPf	4,4	nd	30	10000	50	2f	60	3700
			60	6500	65			
NPg	5,2	nd	30	13800	69	-	-	-
			60	8100	81			

El sólido **NPb** también es un buen catalizador con halogenuros de arilo menos activos que los yoduros de arilo en la reacción de acoplamiento cruzado C-C de Suzuki-Miyaura con ácido fenilborónico en una mezcla de tolueno/agua a 100°C (Tabla 5.4). El acoplamiento cruzado con 4-bromoacetofenona proporcionó cuantitativamente la 4-fenilacetofenona en tan solo 2 horas de reacción incluso con cargas bajas de **NPb** (0,01 mol % Pd). En el mismo tiempo se completó el acoplamiento con el poco activado 4-bromofenol usando 0,1 mol % Pd. Mayor tiempo fue necesario para obtener un acoplamiento superior al 90 % del 2-cloro-5-nitrobenzaldehído con la misma carga de catalizador, a pesar de los grupos activantes presentes en el 2-cloro-5-nitrobenzaldehído el efecto *orto* del carbonilo posiblemente dificulten el acoplamiento en este caso. La 6-bromo-2-cianopiridina requirió 5 horas para su acoplamiento completo con fenilborónico usando 0,1 mol % Pd. Sin embargo la 2,6-dibromopiridina rindió una conversión completa en 2,6-difenilpiridina en 2h a 100 °C con una carga de catalizador de 0,05 mol % Pd

En general la actividad catalítica de **NPb** resulta similar a la mostrada por nanopartículas de paladio estabilizadas con yoduros de tris-imidazoliofenilo para el acoplamiento de ácido fenilborónico con bromuros y cloruros de arilo en igual medio y con cargas del 0,2 mol % Pd.^[237b]

Tabla 5.4. Actividad catalítica en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura con bromuros y cloruros de arilo catalizadas por el 'butil' NPb.



Ar-X	mol % Pd	Tiempo (h)	Ar-Ar	Rdto. (%) ^a
	0,1	3		100
	0,1 0,01	2		100
	0,1	2		100
	0,1	5		100
	0,05	2		100
	0,1	3		> 90 %

a) La reacción se siguió por cromatografía de capa fina y los rendimientos de producto de acoplamiento se determinaron por ¹H-RMN empleando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno

Reacciones activadas por microondas

Un aspecto fundamental en el desarrollo de procesos sostenibles, es el diseño de procesos eficientes en términos energéticos. En esta línea, la calefacción con microondas resulta muy adecuada ya que las reacciones activadas por microondas transcurren en tiempos muy inferiores a los necesarios en condiciones de calefacción convencional.^[368] Además, el efecto de la calefacción con microondas depende en última instancia de las propiedades de las moléculas, lo que permite que dicha calefacción pueda ser selectiva. Por todo ello, en los últimos años se ha venido explorando su aplicación en procesos sintéticos como técnica de calefacción alternativa.^[369]

Las microondas son radiaciones electromagnéticas con longitudes de onda, λ , entre 1 cm y 1 m, equivalentes a frecuencias de entre 300 y 3000 MHz. El efecto resultante de la irradiación por microondas de un material en estado condensado es su calefacción, con la peculiaridad de que no se produce por conductividad o por convección a partir de una fuente exterior, como tendría lugar con cualquier forma habitual de calefacción de un reactor, sino que se calientan unas moléculas concretas dentro de la mezcla derivando la calefacción del conjunto de la transmisión

de energía vibracional y cinética de unas moléculas a otras.^[9] Por lo tanto, la química empleando irradiación con microondas depende en gran medida de la capacidad del medio de reacción para absorber eficientemente la energía de microondas, aprovechando el fenómeno de “calentamiento dieléctrico”, en el que intervienen la polarización dipolar o los mecanismos de conducción iónica.^[370]

Los parámetros fundamentales para el calentamiento de un material dieléctrico son la constante dieléctrica ϵ' y la pérdida dieléctrica ϵ'' . Si se somete un material dieléctrico a un campo electromagnético de frecuencia adecuada, éste experimenta un calentamiento. La aplicación de un campo eléctrico sobre estos materiales genera una polarización del mismo y, cuando los materiales dieléctricos se encuentran entre dos electrodos, actúan como un condensador, es decir, acumulan carga sin producirse corriente eléctrica entre los electrodos. Llamamos permitividad o constante dieléctrica ϵ' de un material, a la propiedad que describe su capacidad de acumular carga, y está relacionado con el momento dipolar permanente de las moléculas: la polarización dieléctrica de un material depende de la habilidad de sus dipolos para reorientarse al aplicar un campo eléctrico.

Cuando se somete un material líquido a un campo eléctrico, los dipolos moleculares se orientan con él y retornan al estado inicial al cesar ese campo, esto es, se relajan. Si se somete a un líquido dieléctrico a un campo electromagnético de frecuencia relativamente alta (2450 MHz), la relajación molecular se da en un orden de tiempo similar al de la frecuencia de inversión del campo, por lo que la reorientación de las moléculas sufre retrasos y se produce una disminución de la constante dieléctrica, denominada pérdida dieléctrica ϵ'' . Consecuentemente, la sustancia absorbe energía electromagnética y se calienta. Sin embargo, al aumentar la frecuencia notablemente (100.000 MHz), las moléculas no tienen tiempo de rotar antes del cambio de sentido del campo y tanto la constante dieléctrica como la pérdida dieléctrica, tienen valor nulo y la sustancia no se comporta como dieléctrica.

Tanto la frecuencia a la que se inicia la caída de ϵ' como la frecuencia a la que la pérdida dieléctrica ϵ'' presenta su valor máximo, son función de la molécula, de su tamaño y de las fuerzas intermoleculares. Si la frecuencia de la radiación electromagnética está dentro de la región de las microondas, las rotaciones de las moléculas polares en el líquido son más lentas que las oscilaciones del campo eléctrico. En esta situación de desfase, se absorbe energía del campo electromagnético, que se convierte en energía térmica.

El calentamiento eficaz bajo irradiación microondas depende en gran medida de la relación entre ϵ'' y ϵ' , que se relacionan mediante el factor o tangente de disipación, $\tan \delta$ (Ec. 5.1).

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'} \quad \text{Ecuación 5.1}$$

Existen además otros factores que influyen en el calentamiento de una sustancia o de un material por las microondas:

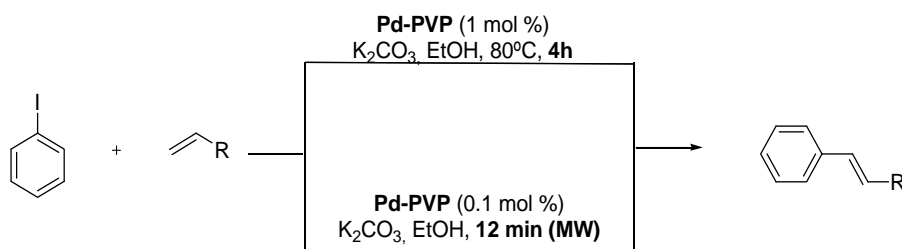
- *Campo electromagnético*: afecta a materiales con propiedades magnéticas como el Fe_3O_4 , aunque estos casos son poco comunes.
- *Mecanismos de conducción*: son responsables de la migración de los iones bajo el campo electromagnético. Dicha migración produce una fricción que genera calor.
- *Temperatura*: la absorbancia de microondas por una sustancia decrece al aumentar la temperatura.
- *Tamaño y composición de la muestra*: para compuestos de bajo peso molecular, la contribución de la rotación dipolar a las pérdidas dieléctricas disminuye al aumentar la temperatura, pero la debida a la conducción iónica aumenta. Por tanto, cuando es irradiada una muestra iónica, el calentamiento se produce inicialmente de manera preferente por pérdidas dieléctricas debidas a rotación dipolar, mientras que la contribución de la conducción iónica aumenta más significativamente cuando la temperatura aumenta.^[9-10, 371]

De manera general, el calentamiento por microondas presenta las siguientes ventajas:

- *Velocidad de calentamiento*, mayor que la que proporciona la calefacción convencional.
- *Diferente distribución de temperaturas en los diversos componentes de la mezcla reaccionante*.
- *Diferente distribución de productos* con respecto a la proporcionada por métodos de calefacción convencionales.
- *Selectividad en el calentamiento*: los productos químicos y los materiales del reactor no interaccionan de igual manera con las microondas, con lo que se puede conseguir una calefacción selectiva.
- *Ahorro energético*: El ahorro de energía resulta fundamental para la sostenibilidad de un proceso químico. A nivel de laboratorio, se estima que el ahorro que supone el empleo de microondas corresponde con un factor de aproximadamente 85 en relación al uso de métodos de calefacción convencional.
- *Calefacción volumétrica*: a diferencia de la calefacción convencional la calefacción con microondas permite calentar todo el material simultáneamente.

El empleo de las microondas ha demostrado ser muy útil a escala de laboratorio y se han descrito numerosas aplicaciones de síntesis orgánica.^[372] Muchas de estas aplicaciones tienen que ver con reacciones de condensación, reacciones que transcurren en condiciones muy enérgicas, o en tiempos de reacción muy largos, donde pueden suavizarse las condiciones de reacción, lo que suele conducir a mejores rendimientos junto a una mayor eficiencia energética. Además, la calefacción con microondas permite acceder a recursos que no son posibles con la calefacción convencional, como establecer diferentes perfiles de calefacción, la calefacción selectiva de sustancias polares en presencia de sustancias apolares y la posibilidad de realizar un control de temperatura extremadamente rápido conseguido por conexión y desconexión de la irradiación. Por otro lado, la combinación de las microondas y la catálisis tiene amplias posibilidades de aplicación en reacciones que requieren condiciones más suaves, tiempos de reacción más cortos, o el uso de compuestos poco reactivos o estéricamente impedidos. Otras ventajas específicas implican el uso de catalizadores metálicos en agua o en líquidos iónicos, disolventes que interaccionan muy eficientemente con las radiaciones microondas a través del mecanismo de conducción iónica, con un incremento de temperatura del orden de 10 °C/segundo y, en el caso de los líquidos iónicos, con presiones de vapor muy bajas.

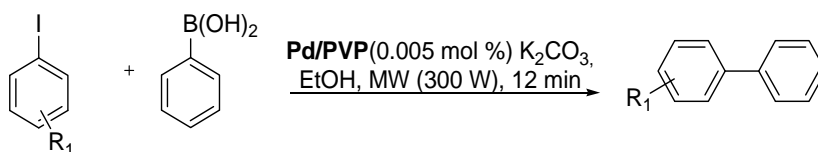
Las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por nanopartículas de paladio, son un claro ejemplo de los beneficios que puede aportar la calefacción mediante irradiación de microondas. Por ejemplo, la reducción de Pd(OAc)₂ con metanol en presencia de PVP, proporciona nanopartículas de paladio de entre 3 y 6 nm que catalizan el acoplamiento de yodobenceno con distintos acrilatos y estireno. Tal y como se aprecia en la Tabla 5.5, la calefacción microondas proporcionó mejores resultados que la calefacción convencional, ya que se obtuvieron mayores rendimientos con tiempos de reacción y cargas de catalizador considerablemente menores.^[373] Así, los tiempos de reacción pudieron ser reducidos de 4 horas a tan solo 12 minutos irradiando a 300 W, y la carga de catalizador fue reducida de 1 mol Pd % a 0,1 mol % Pd para la calefacción con microondas.

Tabla 5.5. Reacciones de Mizoroki-Heck catalizadas por Pd-PVP a) bajo calefacción convencional y b) bajo radiación microondas. Adaptado de ref.^[373]


R	T	Rdto. Conven. (%)	TOF (h ⁻¹)	Rdto. MW (%)	TOF (h ⁻¹)
Ph	80	93	23	82	4100
	120			70	3500
CONH ₂	80	>99	>25	<1	<50
	120			62	3100
CO ₂ Et	80	78	20	45	2250
	120			83	4150
CO ₂ t-Bu	80	>99	>25	22	1100
	120			72	3600
CN	80	22	6	82	4100
	120			38	1900

De manera análoga, la reducción de Pd(OAc)₂ con metanol en presencia de PVP, cataliza la reacción Suzuki-Miyaura de acoplamiento de yoduros de arilo con ácido fenilborónico con cargas de catalizador de solo el 0,005 %, en tan solo 12 minutos (Tabla 5.6).^[374]

Tabla 5.6. Acoplamiento Susuki-Miyaura catalizado por Pd/PVP usando MW

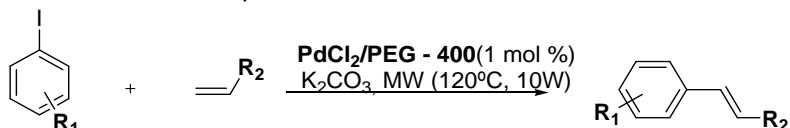


R ₁	Rdto. (%)	TOF (h ⁻¹)
H	83	83000
4-MeO	90	90000
4-Me	92	92000
2-Me	97	97000
2-NO ₂	85	85000
2-CH ₃ CO	94	94000

El cloruro de paladio(II) en PEG bajo la irradiación de microondas a potencias de tan solo 10 W genera nanopartículas que son capaces de catalizar el acoplamiento de yoduros de arilo con diferentes olefinas con buenos rendimientos en tan solo 12 minutos de reacción, aunque con

cargas de catalizador de 1 mol % (Tabla 5.7).^[375] El efecto de los sustituyentes del yoduro de arilo es menos acusado que en la calefacción convencional, pero se sigue manteniendo un descenso del TOF en los yoduros que portan dadores de electrones y aumento del TOF con los atrayentes de electrones. El efecto *orto* del sustituyente respecto al halógeno también es débil.

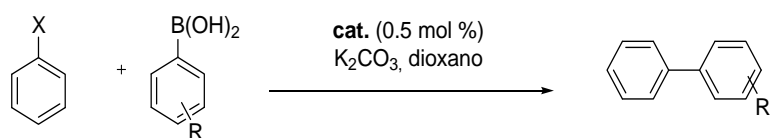
Tabla 5.7 Acoplamiento Mizoroki-Heck entre yoduros de arilo y diferentes olefinas activadas por radiación microondas.



R ₁	R ₂	Rdto. %	TOF (h ⁻¹)
H	COOH	95	475
4-MeO	COOH	87	435
4-COOH	COOH	92	460
2-COOMe	COOH	60	300
H	CN	71	355
4-MeO	CN	81	405
4-NH ₂	CN	77	385
4-COOH	CN	82	410
H	Ph	74	370
4-MeO	Ph	73	365
4-NH ₂	Ph	85	425
4-COOH	Ph	91	455
H	COO <i>n</i> -Bu	71	355
4-NH ₂	COO <i>n</i> -Bu	75	375
4-COOH	COO <i>n</i> -Bu	78	390
H	COOEt	41	205
4-MeO	COOEt	52	260
4-NH ₂	COOEt	53	265
4-MeO	COOMe	46	230

Otro ejemplo son las NPs de Pd estabilizadas en presencia de poli(N,N-dihexilcarbodiimida), Pd/PDHC, sintetizadas mediante reducción de H₂PdCl₄ en presencia de NaBH₄ en condiciones bifásicas (tolueno/agua). Dichas partículas, con un diámetro de 3 nm, catalizan el acoplamiento de yoduros y bromuros de arilo con derivados de ácido fenilborónico, empleando cargas de 0,5 mol % Pd. La irradiación de microondas hizo disminuir notablemente los tiempos de reacción (de 20 horas a 40 minutos, Tabla 5.8) y el catalizador pudo ser utilizado en cinco ciclos consecutivos, aunque con pérdida de actividad catalítica y cambios en la morfología de las partículas de paladio.^[376]

Tabla 5.8. Acoplamiento Susuki-Miyaura catalizado por Pd/PDHC en dioxano a reflujo

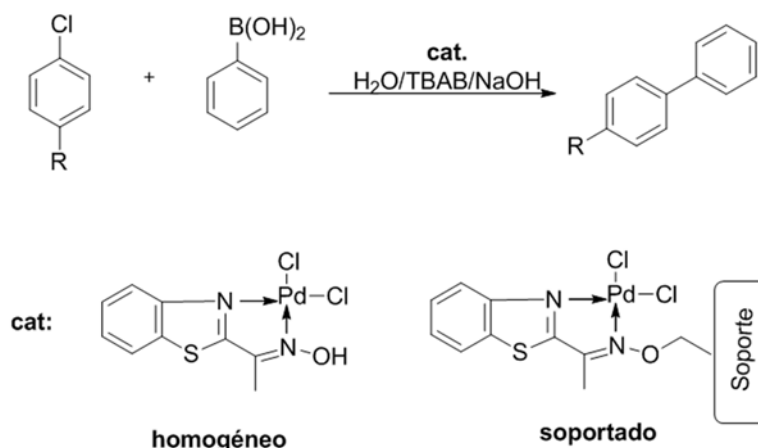


X	R	t (h)	Rdto. (%)	TOF(h ⁻¹)
I	H	20	97	10
I	H	40min ^a	95	285
Br	H	23	98	9
I	CHO	20	99	10
I	H _c	20	98	10

a) Calefacción con microondas

Algo similar se observa en el acoplamiento de cloruros de arilo activados con ácido fenilborónico catalizados por complejos de benzotiazol-Pd(II) tanto en fase homogénea, como en soportes poliméricos (Tabla 5.9). El uso de la irradiación microondas mejora notablemente la actividad catalítica pasando de las 4-7 horas con calefacción convencional a los 10 minutos con calefacción microondas para proporcionar rendimientos cuantitativos con cargas de catalizador similares.^[377] A juzgar por los resultados publicados, este tipo de complejos soportados arrojaron prácticamente la misma actividad catalítica que en fase homogénea, tanto usando calefacción convencional como activados por microondas (Tabla 5.9).

Tabla 5.9. Reacción de Suzuki-Miyaura con cloruros de arilo bajo calefacción convencional y microondas.



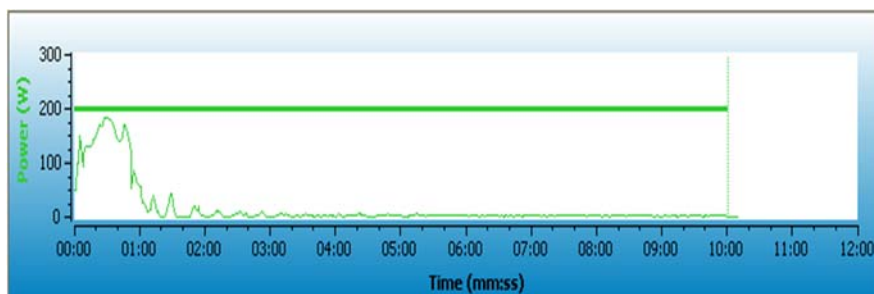
R	Cat.	mol %	Calefacción convencional (100 °C)			Calefacción microondas [160 °C (250 W)]		
			t (h)	Rdto. (%)	TOF (h ⁻¹)	t (min.)	Rdto. (%)	TOF (h ⁻¹)
MeCO	homogéneo	1	7	100	14	10	100	600
	homogéneo	0,2	7	100	71	10	100	3000
	homogéneo	0,02	7	73	521	10	85	25500
	soportado	1	7	100	14	10	100	600
	soportado	0,2	7	92	66	10	98	2940
NO ₂	homogéneo	1	4	100	25	7	100	857
	homogéneo	0,2	4	100	125	7	100	4286
	homogéneo	0,02	4	85	1063	7	100	42857
	soportado	1	4	100	25	7	100	857
	soportado	0,2	4	100	125	7	100	4286
CN	homogéneo	1	4	100	25	7	100	857
	soportado	1	4	100	25	7	100	857
Me	homogéneo	1	20	15	<1	30	7	14
	soportado	1	20	13	<1	30	3	6

Creemos que queda claro, por los ejemplos anteriores, que el empleo de metodologías de activación no convencionales como la irradiación del medio de reacción con microondas, puede proporcionar buenos resultados en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.^[378] Además la irradiación de microondas es un método de activación energética rápida y eficiente que, con el dispositivo adecuado, permite un control eficaz de dicho aporte de energía ya que este comienza y finaliza de manera inmediata a la activación de la fuente de alimentación.^[378b]

En nuestro caso se empleó un reactor que permite controlar la irradiación de microondas bien a través de la potencia de irradiación o bien controlando la temperatura de reacción (Figura 5.2).

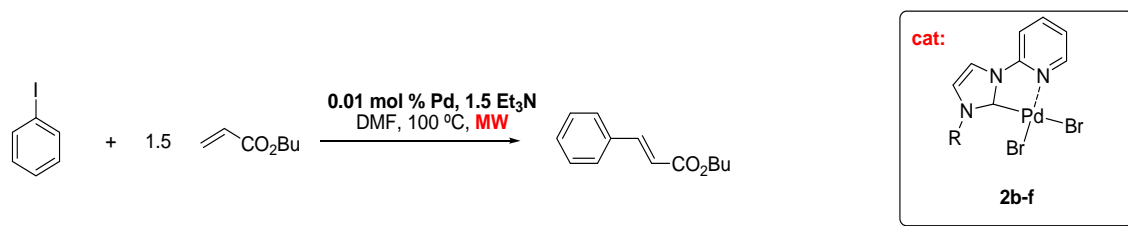
Para una comparación más sencilla con los valores obtenidos mediante calefacción convencional, se emplearon concentraciones de reactivos y catalizador similares a las descritas anteriormente y se decidió trabajar en el reactor de microondas con un programa de temperatura constante de 100 °C en lugar de un programa de potencia constante, lo que proporciona un menor consumo energético. Así, como puede observarse en la Figura 5.2, el mayor aporte de potencia al medio de reacción tiene lugar en los primeros instantes de la misma, llegando en nuestro caso hasta valores cercanos a los 200 W y descendiendo rápidamente tras alcanzar los 100 °C. Posteriormente, el aporte de radiación es puntual para corregir pequeños descensos de temperatura.

Figura 5.2. Ejemplo de programas de potencia en una reacción en la que se programó un ciclo de 10 minutos con una temperatura constante de 100 °C



La actividad catalítica de los complejos $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2b-f** en la reacción de acoplamiento cruzado de acrilato de butilo con yodobenceno bajo microondas a 100 °C en DMF y NEt_3 se muestra en la Tabla 5.10. Prácticamente todos los catalizadores, con cargas de solo 0,01 mol % Pd, indujeron rendimientos de reacción cuantitativos o casi cuantitativos durante los primeros 10 minutos de reacción, lo que supone valores de TOF superiores a 60000 h^{-1} . Estos resultados sin ser optimizados, son claramente superiores a los obtenidos para la misma reacción con calefacción convencional, reduciendo el tiempo de reacción considerablemente de dos horas a 10 minutos. Consideramos que son también mejores a los descritos para la misma reacción catalizada por PdCl_2 en $\text{BMIM}\cdot\text{PF}_6$ bajo radiación por microondas (180 °C, 5 min., 4 mol % Pd, 2450 MHz)^[379] y superiores a los obtenidos en el acoplamiento de yodobenceno y estireno catalizado por acetato de paladio en DMF bajo radiación microondas (2,8 min, 1 mol % Pd, 2450 MHz, 90 W).^[380]

Tabla 5.10. Actividad catalítica de los complejos **2b-f** en la reacción de acoplamiento cruzado de acrilato de butilo con yodobenceno bajo calefacción microondas.



Catalizador	R	t (h)	TOF (h ⁻¹)	Rendimiento (%) ^a
2b	butil	0,17	60000	100
2c	octil	0,17	56400	94
2d	dodecil	0,17	54600	91
2e	hexadecil	0,17	60000	100
2f	mesitil	0,17	60000	100

a) La reacción se monitorizó mediante GC

La actividad catalítica sobre la misma reacción y condiciones de los residuos **NPb-f** fue similar a la de **2b-f** (Tabla 5.11). Si bien, en este caso se paró la reacción a los 5 min para determinar el TOF con mayor precisión, alcanzando valores de 10⁵ h⁻¹. En todos los casos, los rendimientos de reacción fueron cuantitativos tras 10 minutos de reacción.

Tabla 5.11. Actividad catalítica de los catalizadores **NPb-f** en la reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono de yodobenceno con acrilato de butilo bajo calefacción microondas.



Catalizador	R	t (min.)	Rdto.	TOF (h ⁻¹)
NPb	butil	5	79	94800
		10	98	
NPc	octil	5	74	88800
		10	100	
NPd	dodecil	5	76	91200
		10	97	
NPe	hexadecil	5	84	100800
		10	100	
NPf	mesitil	5	85	102000
		10	100	

La actividad mostrada por los catalizadores **NPb-f** es superior a la presentada en la literatura incluso bajo condiciones más drásticas. Por ejemplo, del acoplamiento entre yodobenceno y acrilato de *n*-butilo catalizado por nanopartículas de paladio estabilizadas con PEG-400 se obtiene un rendimiento de un 71 % de producto de acoplamiento tras 12 minutos de reacción a 120 °C.^[375] Asimismo, el acoplamiento entre yodobenzonitrilo y acrilato de *n*-butilo catalizado por acetato de paladio(II) (0,01 mol %) proporciona una conversión del 63 % a una temperatura de 150 °C durante 10 minutos.^[381] La reacción entre yodobenceno y acrilato de *n*-butilo en tetrafluoroborato de 1-octanil-3-metilimidazolium catalizada por catalizadores de Pd/C requiere una concentración de 3 mol % Pd y la radiación a una potencia de 225 W durante 2 minutos para obtener un rendimiento de un 86 % de producto de acoplamiento.^[382] También en la reacción entre yodobenceno y acrilato de *n*-butilo, empleando como catalizador nanopartículas de paladio(0) estabilizadas con polivinilpirrolidona (PVP) bajo la aplicación de microondas, se obtiene un rendimiento de un 72 % al utilizar una concentración de paladio de 0,1 mol %, una temperatura de 120 °C, y 300 W durante 12 minutos, mientras que con los catalizadores **NPb-f** este rendimiento es superado bajo condiciones de reacción más suaves: 100 °C, 5 minutos al 0,01 mol % Pd.

El acoplamiento de la 4-bromoacetofenona con estireno requirió, tal y como era previsible, condiciones más drásticas. Necesitamos un programa de temperatura constante de 140 °C, lo que nos hizo reemplazar el disolvente DMF por dimetilacetamida (DMA) y la base trietilamina por carbonato potásico. Además, incrementamos la carga de catalizador hasta 0,025 mol % Pd. De este modo, los catalizadores **2b-f** proporcionaron buenos rendimientos tras 30 minutos de reacción con TOF's entre 5500 y 7000 h⁻¹ (Tabla 5.12), siendo el más inactivo el mesitil derivado **2f**. Tras un segundo ciclo de irradiación de 30 minutos, pudo medirse en todos los casos un rendimiento del orden del 95 %. Estos resultados son relevantes desde un punto de vista medioambiental dado que, por un lado se requiere una menor temperatura de reacción, y por otro lado, el tiempo de reacción se reduce considerablemente ya que bajo calefacción convencional en condiciones similares fueron necesarias 5 horas de reacción. Además, la actividad encontrada es superior a la ya mostrada por complejos pirimidina-NHC-Pd (ca. 790 h⁻¹)^[204] para la misma reacción.

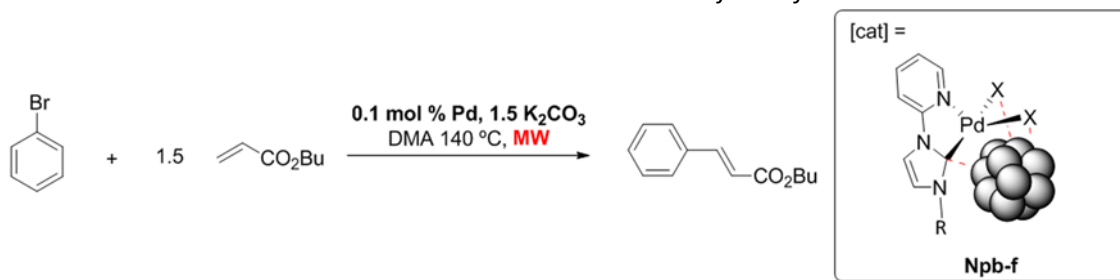
Tabla 5.12. Actividad catalítica de los complejos **2b-f** en la reacción de acoplamiento cruzado C-C entre estireno y 4-bromacetofenona bajo calefacción microondas.



Catalizador	R	t (h)	TOF (h ⁻¹)	Rendimiento(%) ^a
2b	butil	0,5	6674	83
		1	3769	94
2c	octil	0,5	6532	82
		1	3834	96
2d	dodecil	0,5	6382	80
		1	3770	94
2e	hexadecil	0,5	6978	87
		0,92	4364	100
2f	mesitil	0,5	5500	69
		1	3797	95

a) La reacción se monitorizó mediante GC

Incluso el bromobenceno, menos activado que la 4-bromoacetofenona, se acopla fácilmente con acrilato de *n*-butilo cuando la reacción es catalizada por los sólidos **NPb-g**. Utilizando una carga de a 0,1 mol % Pd a 140 °C durante 5 minutos de irradiación en microondas, se midieron rendimientos de cinamato de butilo en torno al 50 % para todos los catalizadores, lo que implica valores de TOF comprendidos entre 5000 h⁻¹ y 7200 h⁻¹ (Tabla 5.13), siendo ahora el mesitil derivado **NPf** el que mostró una actividad ligeramente superior. Tras 25 minutos adicionales de irradiación se verificó en todos los casos la conversión cuantitativa del bromobenceno.

Tabla 5.13. Actividad catalítica de **NPb-g** en la reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono de bromobenceno con acrilato de butilo bajo calefacción microondas.


Catalizador	R	t(min.)	Rdto.(%)	TOF(h ⁻¹) ^a
NPb	butil	5	50	6000
NPc	octil	5	53	6360
NPd	dodecil	5	43	5160
NPe	hexadecil	5	48	5760
NPf	mesitil	5	60	7200
NPg	fenil	5	51	6120

a) La evaluación de la reacción se evaluó mediante GC

Las actividades encontradas para **NPb-g** bajo calefacción microondas, son notablemente mejores a las presentadas en la literatura para el acoplamiento con bromuros de arilo bajo calefacción convencional. Así, al emplear como catalizador complejos de paladio con bases de Schiff (1 mol % Pd) en la reacción de acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y acrilato de metilo a 120 °C, se obtienen valores de conversión comprendidos entre 29-69 % tras 3 horas de reacción y comprendidos entre 46-100 % tras 6 horas de reacción, no alcanzándose rendimientos cuantitativos para el bromobenceno.^[383] Esta actividad catalítica es superada si se emplea como catalizador Pd(dba)₂ y sales de fosfano-imidazolio, midiéndose tras 1 hora de reacción a 120°C conversiones cuantitativas,^[185] aunque en cualquier caso no se superan los valores de conversión obtenidos con **NPb-g** bajo calefacción con microondas.

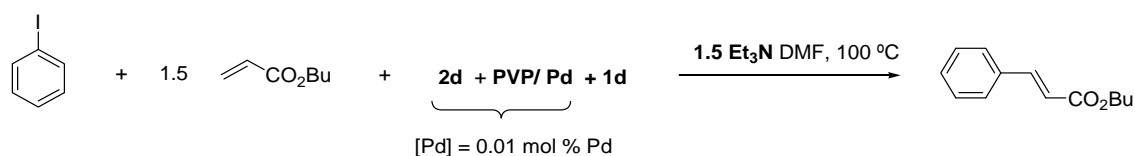
Por otro lado, las condiciones de reacción descritas en la literatura para reacciones activadas mediante microondas, son normalmente más drásticas que las que hemos empleado en nuestro estudio. Así, en el acoplamiento entre bromobenceno y acrilato de *n*-butilo en líquidos iónicos empleando catalizadores de Pd/C, a una concentración de 3 mol % e irradiando a potencia constante de 225 W durante 2 minutos, se obtiene un rendimiento de un 80 % de producto final.^[382] Sin embargo, con el catalizador **NPf** se obtienen conversiones del 60 % a los 5 minutos de reacción, tras un único pulso de potencia máxima inicial de 200 W, con una carga de catalizador de tan solo el 0,1 mol %. En la reacción entre 4-bromoanisol y estireno catalizada por acetato de paladio(II) al 0,01 % bajo radiación microondas, son necesarias 3 horas de reacción para obtener una conversión de tan solo el 35 %, y cuando se emplea como catalizador Pd/C es

necesario añadir al medio de reacción una concentración de 1,5 mol Pd % , para obtener tras este periodo de tiempo una conversión del 96 %.^[384]

Reacciones activadas por mezclas de PdNPs, complejos y sales de imidazolio

Nuestros datos experimentales de actividad catalítica indican que aunque la mayor parte del paladio activo en **NPb-g** corresponde a los complejo de tipo **2**, la presencia de una cantidad variable de nanopartículas de paladio tiene un indudable efecto positivo en la actividad de los complejos, obteniendo mejores TOF que los complejos puros y activando reacciones *a priori* menos accesibles. Una manera de constatar todo ello fue reproducir la composición de los catalizadores de tipo **NP** mediante la adición controlada de sus componentes aislados, esto es **1**, **2** y nanopartículas de paladio. Con el fin de simplificar el procedimiento no se añadió complejo de tipo **3**, dado que ya se ha comprobado que su actividad catalítica es escasa. Las nanopartículas de paladio fueron nanopartículas de paladio estabilizadas por polivinil pirrolidona, Pd/PVP que se sintetizaron mediante reducción de H₂PdCl₄ en etanol a reflujo de acuerdo a lo descrito en la literatura^[243a, 243c] y fueron facilitadas por Alejandro Martínez Esteban de la Universidad de Zaragoza.

Tabla 5.14. Actividad catalítica en la reacción de Mizoroki-Heck de **2d**/PVP/Pd/**1d** en diferentes proporciones.

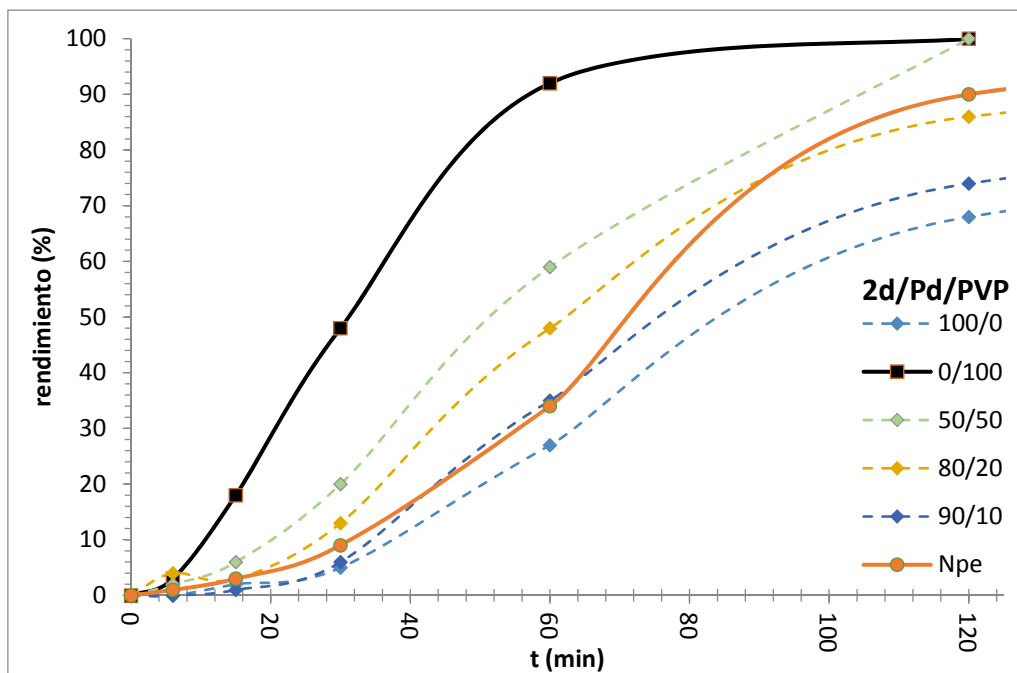


t (min)	2d : Pd/PVP (% mol : % mol)					
	100/0	0/100	50/50	80/20	90/10	NPe
	rdto. (%)					
0	0	0	0	0	0	0
6	0	3	2	4	0	1
15	2	18	6	3	1	3
30	5	48	20	13	6	9
60	27	92	59	48	35	34
120	68	100	100	86	74	90
410	100			100	100	100

Estos catalizadores ‘a la carta’ por mezcla de complejos, PdNPs y sales de imidazolio se probaron en la reacción de acoplamiento cruzado C-C de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo, con una carga total de paladio como catalizador de 0,01 mmol Pd %, añadiendo

trietilamina como base en DMF a 100 °C. En todos los casos, se ajustó la cantidad de Pd/PVP y **2d** para hacer que la proporción molar de paladio en el medio de reacción fuese del 0,01 mol %, y se añadió una cantidad de bromuro de 3-dodecil-1-(2-piridil)imidazolio **1d** equivalente al 10 % del paladio en el medio de reacción (0,001 mol % de **1d**). De este modo, se combinaron en diferentes proporciones del complejo N_{3im}-dodecil derivado **2d** y las nanopartículas de Pd/PVP desde solo tener complejo **2d** hasta únicamente tener Pd/PVP como especies activas y se compararon sus actividades con la mostrada por el sólido 'hexadecil' **NPe** (Tabla 5.14). Los resultados obtenidos indican que las nanopartículas alcanzan antes la conversión completa y que cuanto menor es la carga de Pd/PVP menor es la actividad catalítica. La representación de la evolución del rendimiento de cinamato de butilo con el tiempo en cada proporción **2d**:Pd/PVP (Figura 5.3) refleja que las PdNPs presentan un tiempo de inducción muy corto y por ello alcanzan antes la conversión completa del yodobenceno. Sin embargo, una vez que concluye dicho periodo de inducción, la velocidad de la reacción catalizada por el complejo **2d**, representada por la pendiente de la parte lineal, es solo ligeramente inferior a la de las PdNPs en PVP (Figura 5.3).

Figura 5.3. Evolución del rendimiento de cinamato de butilo con el tiempo en el acoplamiento de yodobenceno catalizado por **2d**/ PVP-Pd / **1d** en diferentes proporciones.



La curva correspondiente al rendimiento de cinamato durante la catálisis por el sólido **NPe**, se encuentra en los primeros 60 minutos de reacción situada junto a la curva correspondiente a una relación **2d**: Pd/PVP de 90:10, y presenta un periodo de inducción mucho menor que el del complejo **2d**. Posteriormente, la velocidad de reacción aumenta considerablemente y llega a

alcanzar la curva correspondiente a la relación 80:20. Este resultado es de alguna manera, coherente con la estimación que se hizo del porcentaje de paladio en forma de nanopartículas para **NPe**, que apuntaba a un valor de aproximadamente el 9 % de paladio en forma de nanopartículas.

Estos resultados sugieren que en el caso del sistema **NPe**, el ciclo catalítico se iniciaría por una pequeña cantidad de nanopartículas de paladio que sufren la adición oxidativa del halogenuro de arilo, que induce al resto del ciclo catalítico a comenzar: el complejo **2e** se reduce y comienza un ciclo catalítico en un punto diferente al que ya han iniciado las nanopartículas de paladio. Se trataría de un mecanismo similar al de una “carrera de béisbol”, en el que las bases del campo estuvieran ocupadas bien por nanopartículas de paladio (0) o por especies de paladio (II). No obstante, los resultados obtenidos deben de ser interpretados con prudencia, dado que el mecanismo de estabilización de las nanopartículas de PVP/ Pd es diferente que el de las nanopartículas de catalizador **NPe**. La principal ventaja que aportarían los catalizadores **NPb-g** es que son relativamente sencillos de obtener dado que no es necesaria la purificación mediante técnicas cromatográficas.

Experimental: Test catalíticos

Calefacción convencional

-Reacción de acoplamiento cruzado de yodobenceno con acrilato de butilo

En un Schlenck previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol % Pd), DMF (13,7 mL), yodobenceno (650 μ L, 5,80 mmol), acrilato de butilo (1254 μ L, 8,71 mmol), trietilamina (1212 μ L, 8,71 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de yodobenceno con acrilato de butilo en diferentes proporciones de **2d** / PVP-Pd / **1d** como catalizador

Las nanopartículas de PVP-Pd fueron facilitadas por Alejandro Martínez Esteban de la Universidad de Zaragoza que las preparó de acuerdo a lo descrito en la literatura.^[243a, 243c]

100 % Complejo

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden **2d** ($4,34 \cdot 10^{-4}$ mmol), DMF (5,3 mL), yodobenceno (485 μ L, 4,34 mmol), acrilato de butilo (963 μ L, 6,5 mmol), trietilamina (904 μ L, 6,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

100 % PVP-Pd

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden nanopartículas PVP-Pd ($4,34 \cdot 10^{-4}$ mmol), DMF (5,3 mL), yodobenceno (485 μ L, 4,34 mmol), acrilato de butilo (963 μ L, 6,5 mmol), trietilamina (904 μ L, 6,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

*50 % Complejo **2d** / 50 % PVP-Pd*

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden **2d** ($2,17 \cdot 10^{-4}$ mmol), nanopartículas PVP-Pd ($2,17 \cdot 10^{-4}$ mmol), **1d** ($4,3 \cdot 10^{-5}$ mmol), DMF (5,3 mL), yodobenceno (485 μ L, 4,34 mmol), acrilato de butilo (963 μ L, 6,5 mmol), trietilamina (904 μ L, 6,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

80 % Complejo 2d / 20 % PVP-Pd

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden **2d** ($3,47 \cdot 10^{-4}$ mmol), nanopartículas PVP-Pd ($8,6 \cdot 10^{-5}$ mmol), **1d** ($4,3 \cdot 10^{-5}$ mmol), DMF (5,3 mL), yodobenceno (485 μ L, 4,34 mmol), acrilato de butilo (963 μ L, 6,5 mmol), trietilamina (904 μ L, 6,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

90 % Complejo 2d / 10 % PVP-Pd

En un Schlenck previamente acondicionado, se añaden **2d** ($3,9 \cdot 10^{-4}$ mmol), nanopartículas PVP-Pd ($4,3 \cdot 10^{-5}$ mmol), **1d** ($4,3 \cdot 10^{-5}$ mmol), DMF (5,3 mL), yodobenceno (485 μ L, 4,34 mmol), acrilato de butilo (963 μ L, 6,5 mmol), trietilamina (904 μ L, 6,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 4-yodoanisol y acrilato de butilo

En un Schlenck previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol% Pd), DMF (6,8 mL), 4-yodoanisol (679 mg, 2,90 mmol), acrilato de butilo (627 μ L, 4,35 mmol), trietilamina (606 μ L, 4,35 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 4-nitroyodobenceno y acrilato de butilo

En un Schlenck previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol% Pd), DMF (6,8 mL), 4-yodonitrobenceno (723 mg, 2,90 mmol), acrilato de butilo (627 μ L, 4,35 mmol), trietilamina (606 μ L, 4,35 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de yodobenceno y estireno

En un Schlenck previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol% Pd), DMF (6,8 mL), 4-yodobenceno (325 μ L, 2,90 mmol), estireno (499 μ L, 4,35 mmol), trietilamina (606 μ L, 4,35 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de yodobenceno y ácido fenilborónico

En un Schlenck previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol % Pd), DMF (6,8 mL), H₂O (0,7 mL), 4-yodobenceno (325 µL, 2,90 mmol), ácido fenilborónico (531 mg, 4,35 mmol), carbonato potásico (602 mg, 4,35 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

Reacción de acoplamiento entre 4-bromoacetofenona y ácido fenilborónico

En un vial de Pyrex se añadieron 4-bromoacetofenona (129 mg, 0,65 mmol), ácido fenilborónico (118 mg, 0,98 mmol), carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, **NPb** (0,65 µmol Pd), tolueno (0,8 mL) y agua (0,2 mL). Se selló el vial y se agitó a 100 °C. El progreso de la reacción se midió mediante RMN siguiendo la señal de 1,3,5-trimetoxibenceno (3,77 ppm, s, 9H) y la del metilo del producto final (2,64 ppm, s, 3H).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 8,04 (dt, J = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (dt, J = 8,7, 1,9 Hz, 2H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,48 (tt, J = 7,1, 1,1 Hz, 2H), 7,40 (tt, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Reacción de acoplamiento entre 2-cloro-5-nitrobenzaldehído y ácido fenilborónico

En un vial de Pyrex se añadieron 2-fenil-5-nitrobenzaldehído (120 mg, 0,65 mmol), ácido fenilborónico (118 mg, 0,98 mmol), carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, **NPb** (0,65 µmol Pd), tolueno (0,8 mL) y agua (0,2 mL). Se selló el vial y se agitó a 100 °C. El progreso de la reacción se midió mediante RMN siguiendo la señal de 1,3,5-trimetoxibenceno (3,77 ppm, s, 9H) y la del átomo de hidrógeno del aldehído final (10,00 ppm, s, 1H). Finalmente se obtuvo 2-fenil-5-nitrobenzaldehído puro tras purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, Hexano / Acetato de etilo 5:1).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 9,99 (s, 1H), 8,85 (dd, J = 0,3, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 2,5, 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,3, 8,5 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 3H), 7,43-7,39 (m, 2H).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 190,0, 151,2, 147,6, 135,7, 134,5, 132,2, 129,9, 129,5, 129,0, 127,4, 123,1.

Reacción de acoplamiento entre 4-bromofenol y ácido fenilborónico

En un vial de Pyrex se añadieron 2-fenil-5-nitrobenzaldehído (112 mg, 0,65 mmol), ácido fenilborónico (118 mg, 0,98 mmol), carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol), una cantidad

conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, **NPb** (0,65 μ mol Pd), tolueno (0,8 mL) y agua (0,2 mL). Se selló el vial y se agitó a 100 °C. Finalmente se obtuvo 4-fenilfenol puro tras purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, Hexano / Acetato de etilo 5:1).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 7,55-7,52 (m, 2H), 7,48 (dt, $J = 2,9, 8,7$ Hz, 2H), 7,41 (tt, $J = 1,6, 7,4$ Hz, 2H), 7,30 (tt, $J = 1,2, 7,3$ Hz, 1H), 6,90 (dt, $J = 2,9, 8,63$ Hz, 2H), 4,76 (s, 1H).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 155,1, 140,8, 134,0, 128,7, 128,4, 126,8, 126,7, 115,6.

Reacción de acoplamiento entre 2-bromo-6-cianopiridina y ácido fenilborónico

En un vial de Pyrex se añadieron 2-bromo-6-cianopiridina (118 mg, 0,65 mmol), ácido fenilborónico (118 mg, 0,98 mmol), carbonato potásico (135 mg, 0,98 mmol), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, **NPb** (0,65 μ mol Pd), tolueno (0,8 mL) y agua (0,2 mL). Se selló el vial y se agitó a 100 °C. La 2-ciano-6-fenilpiridina se obtuvo pura tras su purificación mediante cromatografía de columna (SiO₂, hexano / acetato de etilo 5:1).

¹H RMN (CDCl₃, δ): 8,05-8,01 (m, 2H), 7,95 (dd, $J = 1,1, 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,1, 7,5$ Hz, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 159,1, 137,8, 137,3, 134,0, 130,3, 129,1, 127,2, 126,7, 123,6, 117,6.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 2,6-dibromopiridina y ácido fenilborónico.

A una suspensión agitada de catalizador (3,0.10⁻³ mmol de Pd) en tolueno/H₂O (4,0:1 mL), se añaden 2,6-dibromopiridina (140 μ L, 1,5 mmol), ácido fenilborónico (272 mg, 2,25 mmol) carbonato potásico (311 mg, 2,25 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. Se selló el vial y se agitó a 100 °C. El progreso de la reacción se monitoriza mediante cromatografía de capa fina (SiO₂, diclorometano) y ¹H RMN. La suspensión resultante se diluye en acetato de etilo (40 mL) y se lava con una disolución saturada en Na₂CO₃ (3 x 40 mL). La fracción orgánica se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora mediante destilación a presión reducida para proporcionar un aceite amarillento que es purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano), para proporcionar 2,6-difenilpiridina.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 8,18 (4H, dd, $J=1,31, 7,68$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J=7,20, 8,36$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=7,68$ Hz), 7,52 (4H, ddd, $J=1,16, 7,15, 7,67$ Hz), 7,47-7,43 (2H, m, $J=7,26$ Hz).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ): 156,9, 139,5, 137,5, 129,0, 128,7, 127,0, 118,6.

Calefacción microondas

Es imprescindible tener especial precaución cuando se llevan a cabo reacciones en recipientes sellados, debido al rápido incremento en la temperatura y en la presión asociados al calentamiento con microondas. A no ser que se utilice un dispositivo de alivio de presión adecuado, la alta presión podría dar lugar a una explosión.

Las reacciones bajo calefacción microondas se llevan a cabo en un CEM Discover 2.8 controlado por el software Synergy y equipado con el sistema de control de presión Intellivent™. Las reacciones tienen lugar en recipientes Pyrex con ajuste de tapa y en modo de temperatura constante con una potencia máxima de 200 W

-Reacción de acoplamiento cruzado de yodobenceno y acrilato de butilo

En un recipiente Pyrex previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol % Pd), DMF (2,5 mL), yodobenceno (111 µL, 1,0 mmol), acrilato de butilo (214 µL, 1,5 mmol), trietilamina (207 µL, 1,5 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 100 °C bajo radiación microondas y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de bromobenceno y n-acrilato de butilo

En un recipiente Pyrex previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador **NPb** (0,1 mol % Pd), DMF (0,48 mL), bromobenceno (52 µL, 0,49 mmol), *n*-acrilato de butilo (106 µL, 0,73 mmol), carbonato potásico (102 mg, 0,73 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se agita a 140 °C bajo radiación microondas y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 4-bromacetofenona con estireno

En un recipiente Pyrex previamente acondicionado, se añade el correspondiente catalizador (0,01 mol % Pd), DMA (2,5 mL), 4-bromacetofenona (99 mg, 0,5 mmol), estireno (115 µL, 1,0 mmol), carbonato de cesio (245 mg, 0,75 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La mezcla resultante se calienta a 140 °C bajo radiación microondas y la reacción se monitoriza por GC hasta que finaliza.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 7,96 (dt, J = 1,8, 8,5 Hz, 2H), 7,59 (dt, J = 1,6, 8,2 Hz, 2H), 7,55 (dt, J = 1,3, 7,2 Hz, 2H), 7,39 (tt, J = 1,6, 7,2 Hz, 2H), 7,31 (dt, J = 1,2, 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 16 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3 , δ): 197,5, 142,1, 136,7, 136,0, 131,5, 128,9, 128,8, 128,3, 127,5, 126,9, 126,5, 26,6.

6. Soportado de sales de imidazolio y sus derivados de paladio

Introducción

El principal inconveniente asociado a los catalizadores homogéneos es su difícil separación de la mezcla de reacción para su reuso en posteriores reacciones. Esto causa inconvenientes tanto económicos, dado que los catalizadores suelen ser costosos, como técnicos, ya que dichos catalizadores suelen contener metales que si están en cantidades significativas, dificultan el uso del producto de reacción en la industria farmacéutica^[385] o pueden acarrear problemas medioambientales. De este modo, una reacción en fase homogénea que conlleve un consumo relativamente elevado de catalizador y/o un proceso complicado de separación de éste, implicará que el proceso no sea viable a escala industrial.

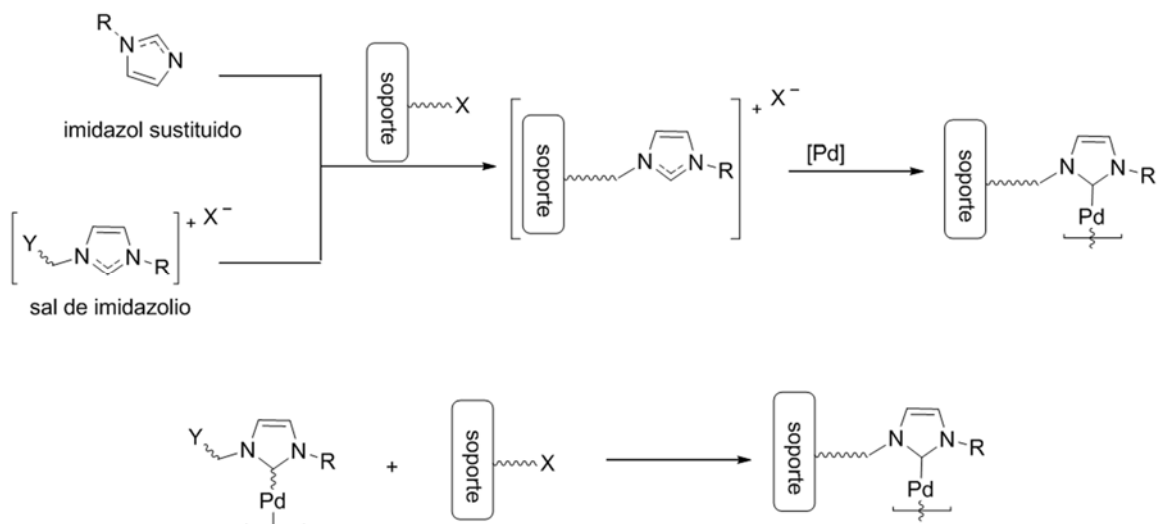
Por lo tanto, el desarrollo de sistemas catalíticos de fácil recuperación para poder ser reutilizados sin pérdida aparente de actividad catalítica es de suma importancia. Una estrategia para intentar salvar estas dificultades consiste en la inmovilización del catalizador en un soporte. Como resultado, se obtienen catalizadores que pueden ser separados fácilmente del medio de reacción y reutilizados, en el mejor de los casos, un número elevado de veces o en procesos de flujo continuo. Sin embargo, dado que los catalizadores soportados suelen ser insolubles en el medio de reacción, y por lo tanto la reacción se produce en fase heterogénea, los catalizadores soportados presentan habitualmente menores velocidades de reacción, dado que el centro activo del catalizador es menos accesible que sus análogos en fase homogénea.

La estrategia de inmovilización de complejos más aceptada consiste en seleccionar un complejo que funcione adecuadamente en fase homogénea y posteriormente realizar su heterogeinización. Dicha heterogeinización suele implicar modificaciones sintéticas que suelen ser complicadas y encarecen el catalizador. Además, las modificaciones realizadas para posibilitar la inmovilización, conllevan cambios en la estructura del catalizador que pueden influir de manera significativa en las propiedades finales del mismo, entre ellas la actividad catalítica, selectividad y el tiempo de vida medio.

Existen numerosos ejemplos de inmovilización de complejos de paladio, tanto en soportes orgánicos como en inorgánicos.^[6a] De todos ellos, la sílice es uno de los soportes más ampliamente empleados debido a sus propiedades ventajosas para su uso en catálisis: excelente estabilidad tanto química como térmica, alta resistencia mecánica (mayor a la que presentan los soportes orgánicos), amplia disponibilidad y el hecho de que los grupos orgánicos se pueden anclar fuertemente a la superficie para proporcionar centros catalíticos. Además, se puede sintetizar fácilmente empleando la metodología sol-gel.^[386]

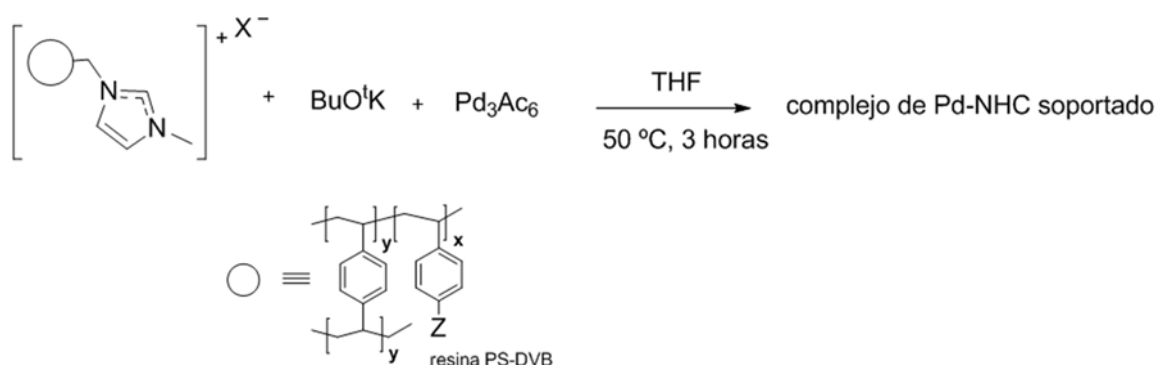
Dos estrategias son las más comúnmente empleadas para el anclaje covalente de complejos NHC-Pd (Figura 6.1).^[387] La primera de ellas consistiría en inmovilizar una sal de imidazolio en un soporte, bien haciendo reaccionar con éste un imidazol 1-sustituido o una sal de imidazolio y generar posteriormente el correspondiente complejo de paladio. La estrategia complementaria, consistiría en sintetizar el complejo NHC-Pd y hacerlo reaccionar con el soporte modificado para su inmovilización.

Figura 6.1. Estrategias comunes para la inmovilización de complejos NHC-Pd



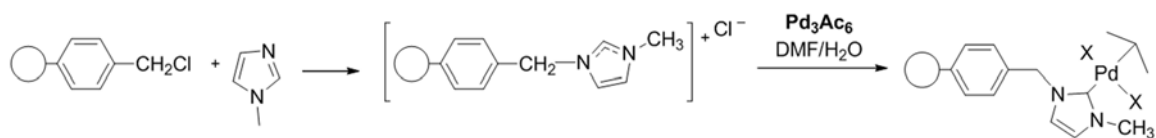
Siguiendo la primera aproximación se han obtenido complejos NHC-Pd inmovilizados en resinas poliméricas del tipo PS-DVB funcionalizadas con núcleos de imidazolio que posteriormente se hacen reaccionar con acetato de paladio(II) en presencia de una base fuerte en THF^[14] (Esquema 6.1).

Esquema 6.1. Preparación de resinas PS-DVB funcionalizadas con sales de imidazolio y paladio



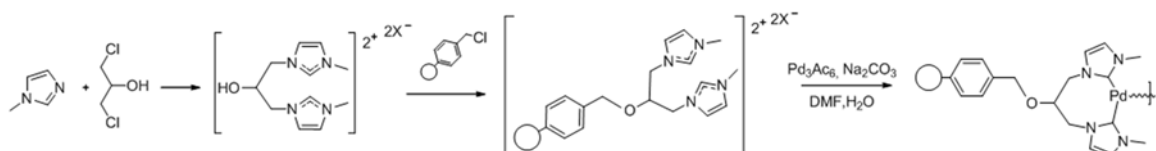
Similarmente se pueden obtener este tipo de complejos soportados por reacción directa de 1-metilimidazol con resinas Merrifield en NMP y la posterior formación de los complejos por su reacción con acetato de paladio(II) en una mezcla de DMF/agua (Esquema 6.2).^[388]

Esquema 6.2. Modificación de resina Merrifield y posterior formación de complejos de Pd



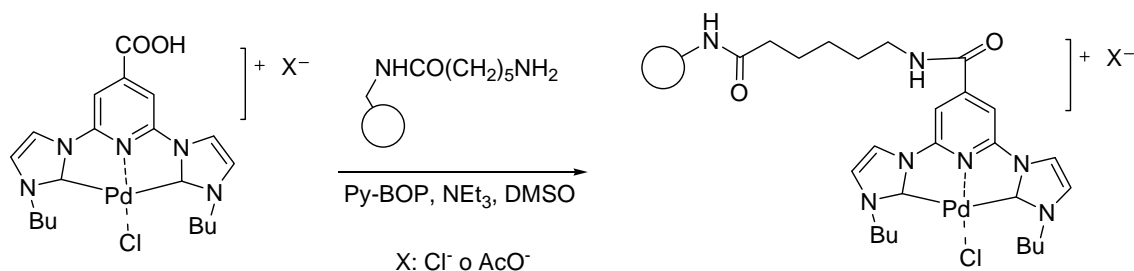
Una estrategia alternativa para conseguir la formación de complejos NHC-Pd en la superficie del material, se basa en hacer reaccionar metilimidazol con 1,3-dicloro-2-propanol para obtener la correspondiente sal de bisimidazolio que reacciona con una resina Merrifield aprovechando la reactividad del hidroxilo. El complejo inmovilizado se obtuvo mediante reacción de la sal de imidazolio inmovilizada con acetato de paladio(II) en DMF^[389] (Esquema 6.3).

Esquema 6.3. Reacción de resinas Merrifield con sales de bisimidazolio y con acetato de paladio(II) para generar complejos de Pd-NHC



La estrategia de crear antes el complejo y después inmovilizarlo, se ha aplicado con éxito con complejos *pincer* piridina(NHC)₂-Pd^{II}. Éstos se han inmovilizado sobre resinas usando espaciadores del tipo amino-amida y funcionalizando previamente la posición 4 del anillo de piridina en el ligando *pincer* con grupo carboxílico (Esquema 6.4).^[192]

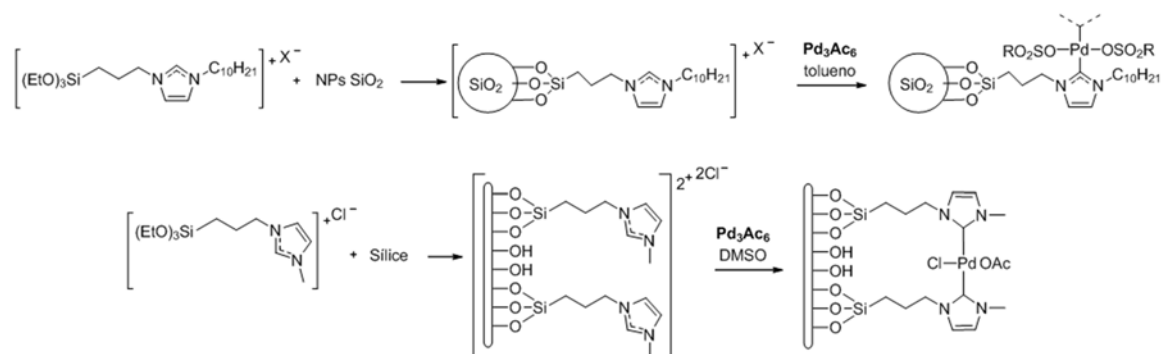
Esquema 6.4. Inmovilización en resinas de complejos de Pd previamente sintetizados



Para la preparación de catalizadores de paladio soportados en sílices se emplean, esencialmente, las mismas estrategias descritas anteriormente; esto es, formación del complejo sobre una sílice modificada o anclaje directo del complejo de paladio. Una de las metodologías más empleadas es la funcionalización de la superficie de la sílice con ligandos por anclaje covalente, entre los que se emplean comúnmente fosfanos, piridinas o mercaptanos que forman complejos con las sales de paladio en disolución.^[247] Además se han descrito algunos ejemplos de inmovilización de carbenos N-heterocíclicos en sílices.

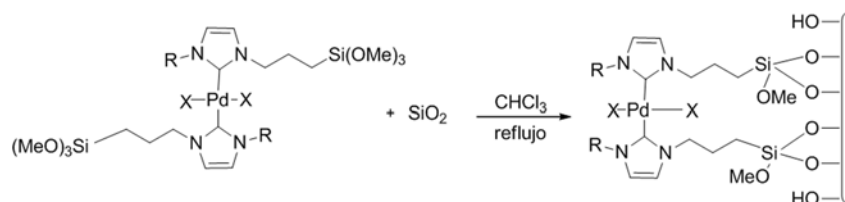
Un ejemplo del primer caso, es la inmovilización covalente de sales de 1-decil-3-(trietoxisililpropil)imidazolio en nanopartículas de sílice y la posterior obtención de los NHC-Pd^{II} por reacción del precursor NHC soportado con acetato de paladio(II) en tolueno^[390] (Esquema 6.5). Otro ejemplo similar consiste en la reacción de la sílice mesoporosa MCM-41 con cloruro de 1-(3-trietoxisililpropil)-3-metilimidazolio en tolueno, para dar lugar a la sílice modificada cuya reacción con acetato de paladio(II) en DMSO proporciona también complejos carbénicos de paladio N-heterocíclicos soportados en sílice^[391] (Esquema 6.5).

Esquema 6.5. Funcionalización de sílices con sales de imidazolio y posterior reacción con Pd(II)



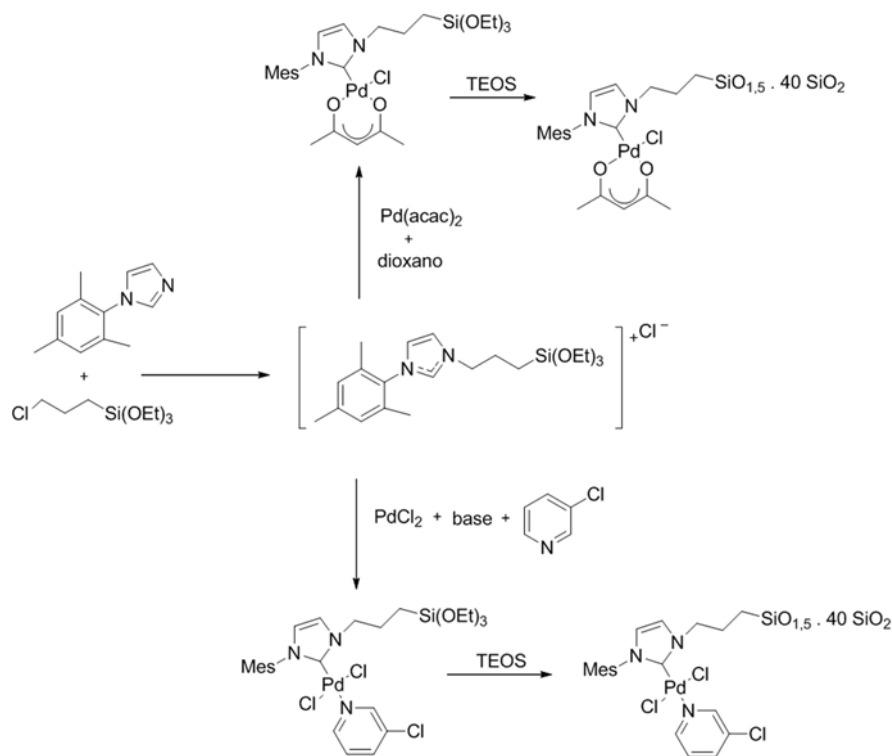
La inmovilización del complejo en sílice también se ha aplicado con éxito para complejos (NHC)₂-Pd^{II} modificados con un trialcoxisiloxano. Éstos condensan con los grupos silanol de la superficie de la sílice en cloroformo a reflujo y fijan el complejo a la superficie de la sílice (Esquema 6.6).^[392]

Esquema 6.6. Inmovilización en sílice de complejos preformados (NHC)₂-Pd^{II}.



Tanto si se emplean soportes de tipo polimérico como síliceo, otra estrategia complementaria consiste en sintetizar el complejo y el soporte secuencialmente, mediante co-polimerización en el primer caso y mediante síntesis sol-gel en el segundo. Este método se ha utilizado para la inmovilización de complejos NHC-Pd^{II} (Esquema 6.7), generando el complejo de imidazol-2-ilideno-Pd(II) convenientemente silanizado y posteriormente condensándolo mediante sol-gel con ortosilicato de tetraetilo (TEOS).^[393]

Sin embargo, en la mayoría de los casos se sigue la metodología de inmovilizar el ligando y posteriormente activarlo por complejación con el metal correspondiente.^[390-392]

Esquema 6.7. Inmovilización de NHC-Pd^{II} en sílice por co-condensación sol-gel con TEOS


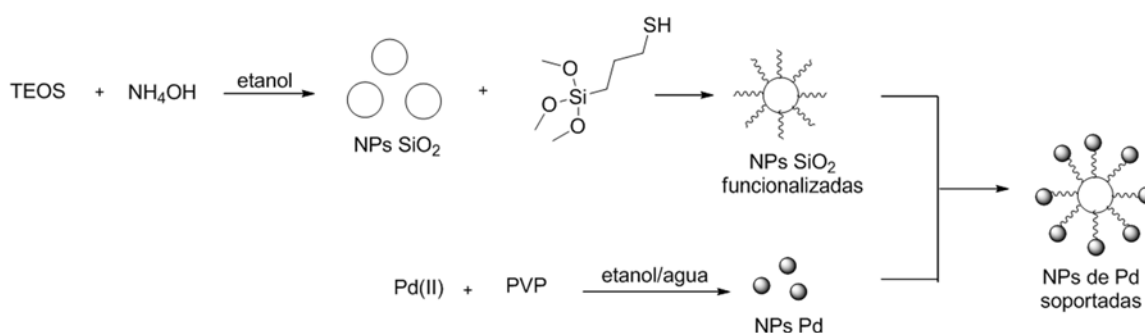
Se han soportado también PdNPs tanto en soportes inorgánicos como orgánicos o híbridos, usualmente por reducción de un precursor de paladio(II) sobre un soporte previamente modificado o no (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Nanopartículas de paladio ancladas en soportes inorgánicos y métodos de deposición comúnmente empleados.

Soporte	Precusores de Pd	Métodos de deposición	Referencia
Xerogel de sílice	K_2PdCl_4	Hidrogenación	[394]
Gel de sílice modificado	K_2PdCl_4	Reducción por carbeno de Fischer	[395]
Gel de sílice fluorurosa	K_2PdCl_4	Reducción con metanol	[396]
Espuma mesocelular sílicea	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Urea	[397]
Sílice mesoporosa (MCM-41)	$\text{Pd}(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)$	Hidrogenación	[398]
Sílice mesoporosa (SBA-15)	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	Hidrogenación	[399]
SBA-15 aminada	PdCl_2	Hidracina	[400]
SBA-15 tiolada	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]\text{Cl}_2$	No especificado Formalina	[401]
Zeolitas	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$	Hidrogenación NaBH_4	[402]
Hidróxido de doble capa	Na_2PdCl_4	Hidracina	[403]
Óxidos metálicos MgO , TiO_2 , ZrO_2	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	Hidrogenación	[404]
MgO	Na_2PdCl_4	Hidracina	[405]
Polidimetil-fosfaceno	Pd	Deposición por vapor metálico	[405]

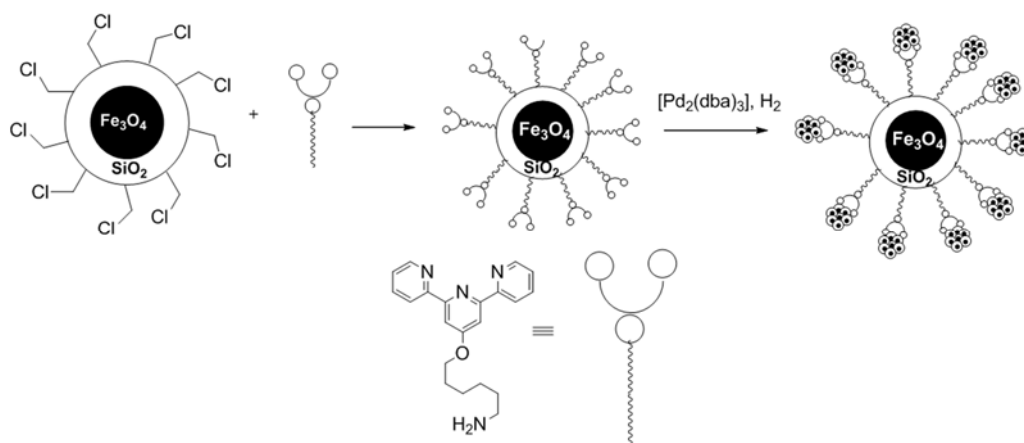
Al igual que sucede en el caso de la inmovilización de complejos NHC-Pd^{II}, las sílices han sido el soporte más utilizado para soportar nanopartículas. Una metodología se basa en la inmovilización de sales o complejos de paladio(II) que por reducción directa^[406] o durante el propio ciclo catalítico^[407] forman las NPs metálicas en la superficie de la sílice. En otra estrategia de inmovilización, que ofrece un mejor control de la síntesis, una sílice funcionalizada con grupos que fijen nanopartículas se impregna con PdNPs previamente sintetizadas. Así se han inmovilizado nanopartículas de Pd/PVP en sílices funcionalizadas con un grupos tio^[408] (Esquema 6.8) y también con grupos amino o fosfano.

Esquema 6.8. Inmovilización de nanopartículas de paladio mediante impregnación en sílice.



Una tercera aproximación consiste en la formación de nanopartículas metálicas por nucleación directa sobre la superficie de la sílice funcionalizada con ligandos que las fijen, como los *tertipridina* del Esquema 6.9.^[409]

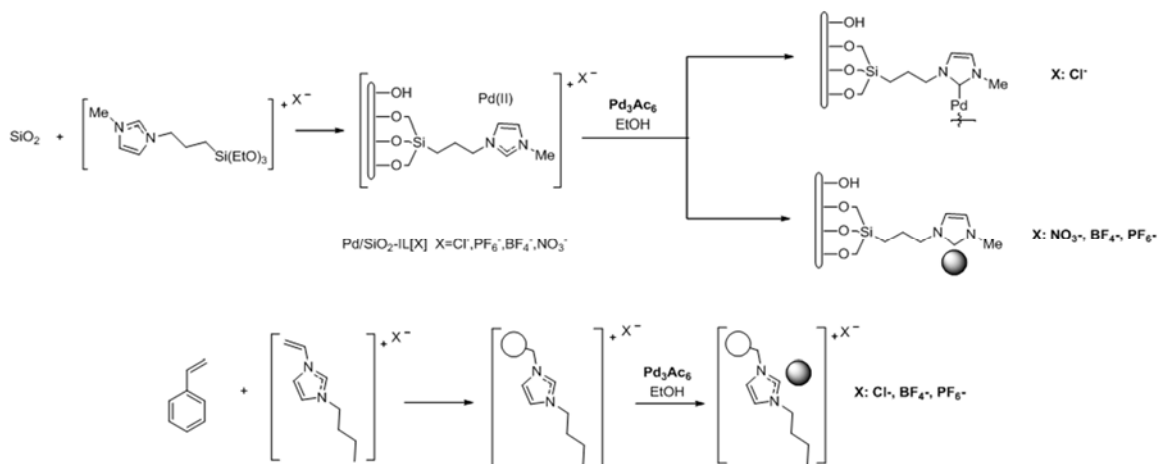
Esquema 6.9. Síntesis de NPs de Pd por nucleación directa sobre sílice funcionalizada



En el capítulo general de Antecedentes de esta Memoria ya se ha comentado que la misma metodología puede permitir la inmovilización de complejos de Pd y de nanopartículas. Por ejemplo, la reacción en etanol de acetato de paladio(II) con gel de sílice modificado con sales de N-1-(3-trietoxisililpropil)-3-metilimidazolio, da lugar, según el contranión de la sal de imidazolio

utilizado, bien a nanopartículas (contraión NO_3^- , BF_4^- o PF_6^-) o a complejos NHC-Pd (contraión Cl^-).^[7a] Sin embargo, cuando se hicieron reaccionar copolímeros de imidazolio-estireno con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en etanol se observaron nanopartículas de paladio independientemente del contraión que acompañaba al imidazolio^[7b] (Esquema 6.10). Los copolímeros se prepararon por reacción de estireno con sales de 1-vinil-3-butylimidazolio usando como contraión Cl^- , BF_4^- o PF_6^- .

Esquema 6.10. Síntesis de NPs y/o complejos de Pd sobre sílices y polímeros modificados con sales de imidazolio.



Como se ha mencionado en el Capítulo de Introducción, a pesar de la gran atención prestada a las reacciones de Heck-Mizoroki y Suzuki-Miyaura, la comunidad científica no ha sido capaz a día de hoy de llegar a un consenso acerca de la naturaleza de la catálisis en estas reacciones cuando se emplean catalizadores soportados. Los primeros intentos de dilucidar esta cuestión comenzaron en la década de 1990 intentando esclarecer en primer lugar si los compuestos catalíticamente activos se encontraban en la misma fase que los reactivos (es decir, en disolución) presentando la reacción un mecanismo catalítico homogéneo o si, por el contrario, la catálisis tenía lugar en la interfase líquido/sólido (por ejemplo en la superficie de las nanopartículas) a través de un mecanismo heterogéneo. El debate acerca de la naturaleza de la catálisis en la reacción de Heck-Mizoroki se enfrió tras varios estudios publicados en el año 2006, basados en el análisis y discusión de las publicaciones disponibles en la materia en ese periodo, llegando a la conclusión de que el mecanismo catalítico más probable en la reacción de Mizoroki-Heck, independientemente del tipo de precursor catalítico, es el homogéneo. Sin embargo, a partir del año 2006 se han publicado varios artículos que ponen en duda esta visión.^[251, 410] Aunque tanto para la reacción de Heck-Mizoroki y particularmente para la reacción de Suzuki-Miyaura (hoy en día más investigada) siguen apareciendo con regularidad publicaciones que ofrecen visiones opuestas, el mecanismo aceptado por la mayor parte de la comunidad científica es el puramente homogéneo. Tal y como se ha explicado en el Capítulo de Antecedentes, el

átomo de paladio pasaría durante el ciclo catalítico por estados de oxidación (0) y (II). En el caso de que se empleen nanopartículas como catalizador, éstas jugarían el papel de mero reservorio de paladio.^[272c]

Todo lo anterior induce a pensar que la inmovilización de nanopartículas de paladio para ser empleadas como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado C-C sea complicada, dado que durante el ciclo catalítico, una parte de dicha nanopartícula inmovilizada deberá pasar a la disolución para entrar en el ciclo catalítico, lo que dificultará su recuperación posterior. Algo similar debiera ocurrir cuando se inmovilizan complejos NHC-Pd: dichos complejos en un momento dado deberían pasar tanto al final como al principio del ciclo catalítico por un estado de oxidación formal de (0) para el átomo de paladio, que si no está convenientemente estabilizado daría lugar a la formación de paladio negro, y por lo tanto, retiraría paladio del medio de reacción y llevaría a la desactivación del catalizador.

Tal y como hemos descrito, las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituídas cuando reaccionan con acetato de paladio en etanol a temperatura ambiente dan lugar a la formación de una mezcla de nanopartículas de paladio y complejos NHC-Pd^{II} a partir de la cual se pueden aislar fácilmente dichos complejos NHC-Pd. La hipótesis que planteamos en esta parte de la Memoria es que, dado que las sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituídas son capaces de dar lugar a la formación de ambas especies, podrían utilizarse dichas sales soportadas para estabilizar nanopartículas de paladio(0) y complejos NHC-Pd y así poder ser empleadas en la catálisis de reacciones de acoplamiento cruzado C-C aprovechando que son capaces de estabilizar las especies a priori presentes en el medio de reacción.

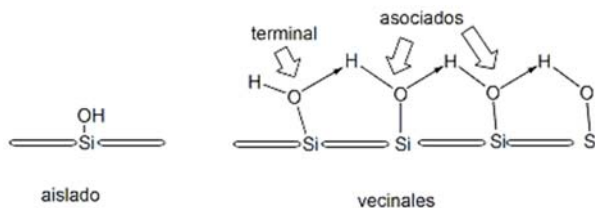
El soporte que nos pareció más interesante para la inmovilización de complejos y/o nanopartículas de paladio fue la sílice, particularmente por su disponibilidad (precio) y resistencia mecánica. Tanto en la actividad como en la recuperabilidad del catalizador soportado en sílice, intervienen una serie de variables. Entre ellas podría considerarse que las más relevantes son las siguientes:

1. Morfología de la sílice
2. Espaciador empleado
3. Método de anclaje del ligando al soporte
4. Pasivado de la superficie o “*end-capping*”

En cuanto a la morfología de la sílice, el tamaño de poro del soporte puede condicionar la movilidad de los reactivos y especies catalíticas dentro del soporte, produciendo la llamada

“limitación difusional” que hace que la actividad del catalizador habitualmente disminuya. La superficie específica de las sílices empleadas, es otro factor morfológico que limitará la cantidad de catalizador que puede ser inmovilizada. De hecho los grados de funcionalización suelen variar según el tamaño de poro y la superficie específica del soporte.^[2a, 302] Asociado a ello es la proporción de silanoles aislados y vecinales (Esquema 6.11). Ambos tipos de silanoles presentan una reactividad específica, lo que permite su modificación selectiva.

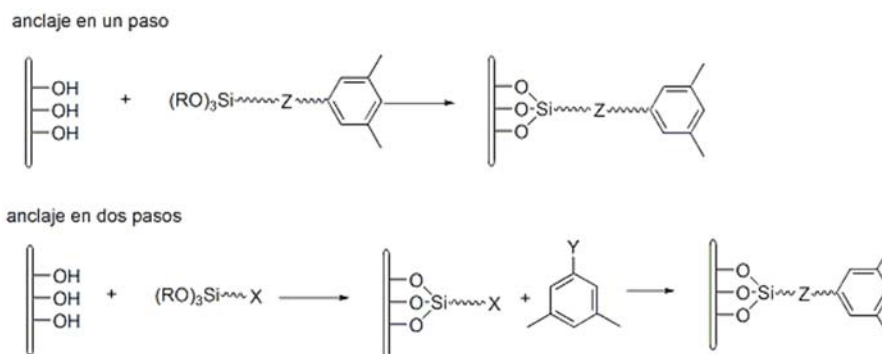
Esquema 6.11. Silanoles vecinales y aislados.



En cuanto al espaciador, tal y como se ha explicado, la inmovilización covalente de sales de imidazolio en sílice requiere la modificación química del ligando y/o del soporte para permitir su unión. En el caso de la inmovilización en sílice, el espaciador o “linker” además de un grupo funcional que reaccione con la especie a inmovilizar, contiene habitualmente trialcoxisilanos que reaccionan con los silanoles de la sílice, preferentemente los silanoles de tipo vecinal, liberando moléculas del alcohol correspondiente (normalmente etanol y metanol) para formar sistemas estables Si-O-Si y dejando la especie inmovilizada en el soporte mediante la formación de enlaces covalentes.

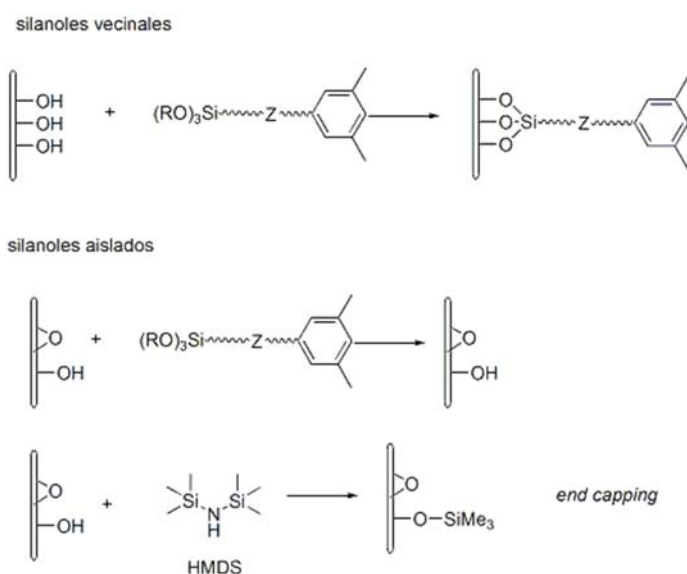
Otra variable que entra en juego es el orden de anclaje. Por ejemplo, se puede modificar en primer lugar la molécula a inmovilizar con el espaciador y posteriormente proceder a la inmovilización del conjunto (anclaje en un paso), o proceder a hacer reaccionar en primer lugar el espaciador con el soporte y en segunda instancia hacer reaccionar el conjunto con la especie a inmovilizar (anclaje en dos pasos) (Esquema 6.12 Esquema 6.12).

Esquema 6.12 Estrategias de anclaje en uno y dos pasos



El anclaje covalente empleando alcoxisilanos, tiene lugar a través de los silanoles vecinales mientras los silanoles aislados permanecerían sin reaccionar con el alcoxisilano. Los silanoles no reaccionados durante la inmovilización de las sales de 1-(2-piridil)imidazolio-3-sustituidas pueden competir con la sal de imidazolio inmovilizada para interactuar con el paladio. Para evitar esta posibilidad, se intenta dejar el menor número posible de silanoles accesibles a los reactivos. Por ello, se trata de hacer reaccionar todos los silanoles vecinales empleando un exceso de alcoxisilano mientras que los silanoles aislados se pueden bloquear haciéndolos reaccionar con hexametildisilazano (HMDS) en lo que denominamos “end-capping” o pasivado del soporte (Esquema 6.13). Lógicamente, la extensión del pasivado superficial de la sílice es diferente según el momento en el que se realice. Éste puede realizarse en dos situaciones: una como pasivado previo a toda modificación de la sílice y otra después de haber efectuado la inmovilización del ligando. El pasivado posterior a la inmovilización del ligando, conduce a una mayor concentración superficial de ligando en la sílice y a mayor actividad catalítica.^[12] Por ello, en este estudio, el pasivado del soporte se realizó de manera posterior a la inmovilización del ligando.

Esquema 6.13 Silanoles vecinales y aislados. Pasivado de silanoles aislados



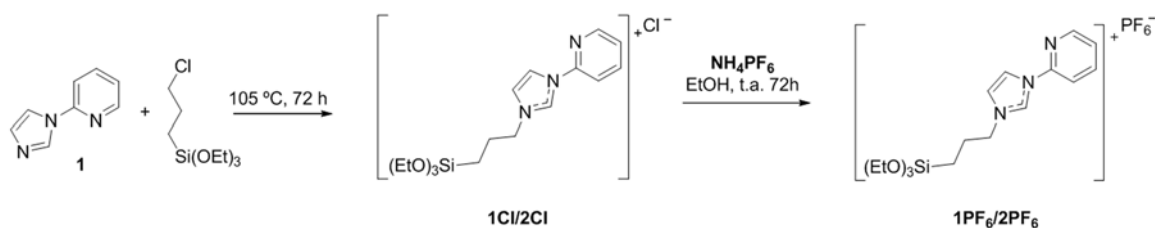
Funcionalización de sílices

Dada la relativa facilidad con la que se consiguió efectuar la cuaternización de 2-(1-imidazolil)piridina **1** con halogenuros de alquilo mostrada en el apartado de síntesis de sales de imidazolio del Capítulo 4, consideramos que, en primera instancia, la mejor estrategia para inmovilizar sales de 1-(2-piridil)imidazolio 3-sustituidas, consistiría en cuaternizar **1** con 3-cloropropiltriethoxisilano y posteriormente hacer reaccionar la sal de imidazolio resultante con el soporte de tipo sílice. Posteriormente la sílice funcionalizada con sales de piridina-imidazolio se activaría con especies de paladio.

Síntesis de alcoxisilanos derivados de 1-(2-piridil)imidazol

Siguiendo la estrategia propuesta, se hizo reaccionar (3-cloropropil)triethoxisilano con 2-(1-imidazolil)piridina **1** tanto en tolueno como en clorobenceno a 110 °C y 135 °C respectivamente, para formar el cloruro de imidazolio correspondiente, pero el rendimiento estuvo lejos de ser cuantitativo. La reacción sin disolvente a 90 °C mostró, tras 20 horas de reacción, la formación de cloruro de 3-[3-(triethoxisililpropil)-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl**, aunque la reacción evolucionó lentamente y no se pudo observar la conversión total de **1**. Cuando se aumentó la temperatura de reacción a 105 °C, se observó la conversión cuantitativa tras 72 horas de reacción proporcionando **1Cl** (Esquema 6.14).

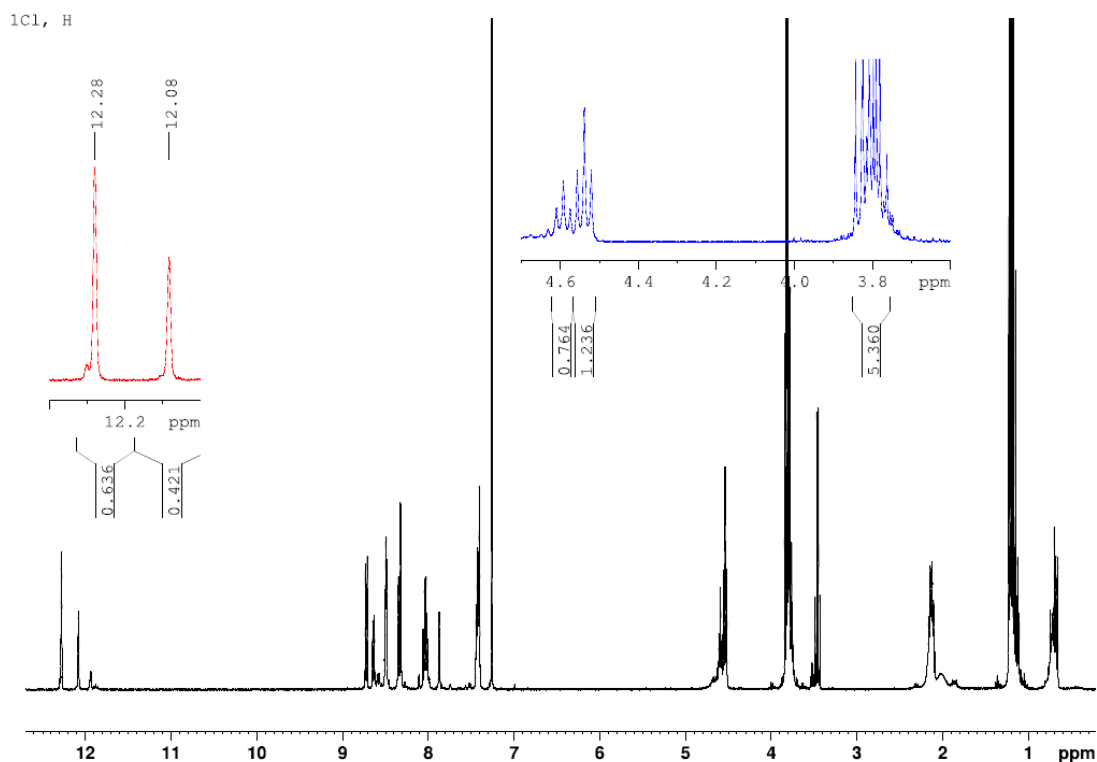
Esquema 6.14. Síntesis de cloruro de 3-[3-(triethoxisililpropil)-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl** y hexafluorurofosfato de 3-[3-(triethoxisililpropil)-1-(2-piridil)imidazolio **1PF₆**.



Tal y como se describe en los estudios de Kume^[7] en los que se inmoviliza paladio en soportes modificados con sales de imidazolio empleando la metodología de reducción alcohólica, pueden obtenerse complejos o nanopartículas de diferente tamaño y diferente actividad catalítica en función del contraión utilizado. Para comprobar el efecto del contraión se procedió al intercambio iónico del anión cloruro (Cl⁻) por un contraión más voluminoso como el hexafluorurofosfato (PF₆⁻). Para ello, se hizo reaccionar **1Cl** con 1,2 equivalentes de hexafluorurofosfato amónico en etanol durante 3 días a temperatura ambiente, para, tras el correspondiente tratamiento acuoso, obtener la sal de imidazolio con el nuevo contraión **1PF₆** con un 70 % de rendimiento (Esquema 6.14).

Hay que hacer notar que el espectro de ^1H RMN mostró, además de las especies mayoritarias **1Cl** y **1PF₆**, la presencia de al menos otras dos especies, una de ellas en una cantidad significativa. Como puede observarse en el espectro de ^1H RMN de la mezcla **1Cl** (Figura 6.2), a campos bajos aparecen tres señales a 12,28, 12,08 y 11,94 ppm con una integración relativa 63:28:9 y que corresponden con $\text{H}_{2\text{im}}$ de las sales de imidazolio que hemos designado como **1Cl**, **2Cl** y **3Cl**. Solamente de las dos primeras hemos podido identificar todos su protones y carbonos en los espectros de RMN. Además, se pueden observar claramente dos tripletes centrados a 4,54 ppm y 4,59 ppm con una integración relativa de 68:32 respectivamente y que son coherentes con metilenos en alfa de $\text{N}_{3\text{im}}$ de sales de imidazolio similares a sus homólogos en la serie **1a-e**.

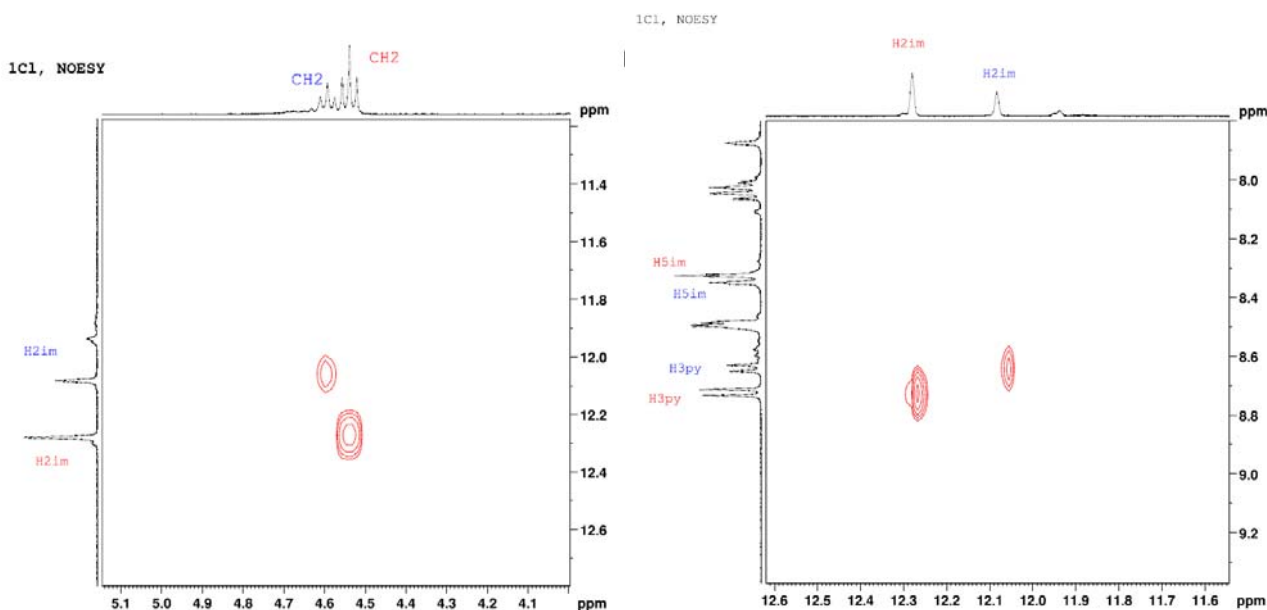
Figura 6.2. Espectro ^1H RMN para la mezcla **1Cl** en CDCl_3 a 300 K



De acuerdo con las integraciones, asignamos el $\text{H}_{2\text{im}}$ a 12,28 ppm y el $\text{N}_{3\text{im}}\text{-CH}_2\text{-}$ 4,54 ppm a **1Cl** y lógicamente el $\text{H}_{2\text{im}}$ a 12,08 ppm y el $\text{N}_{3\text{im}}\text{-CH}_2\text{-}$ 4,59 ppm a **2Cl**. De hecho, puede apreciarse una interacción dipolar en el experimento NOESY entre las señales a 12,28 ppm y 4,54 ppm y para las señales a 12,08 ppm y 4,59 ppm lo que confirmaría esta asignación (Figura 6.3). Los protones aromáticos de las especies **1Cl** y **2Cl** se pueden diferenciar gracias a la fuerte interacción dipolar de $\text{H}_{3\text{py}}$ con los protones imidazólicos (Figura 6.3). Claramente el NOE de cada $\text{H}_{3\text{py}}$ con cada $\text{H}_{2\text{im}}$, pero no $\text{H}_{5\text{im}}$, indica una orientación de la piridina tal que $\text{N}_{1\text{py}}$ y $\text{C}_{2\text{im}}$ están mayoritariamente en disposición *anti* en ambas especies. Algo que es coincidente con lo

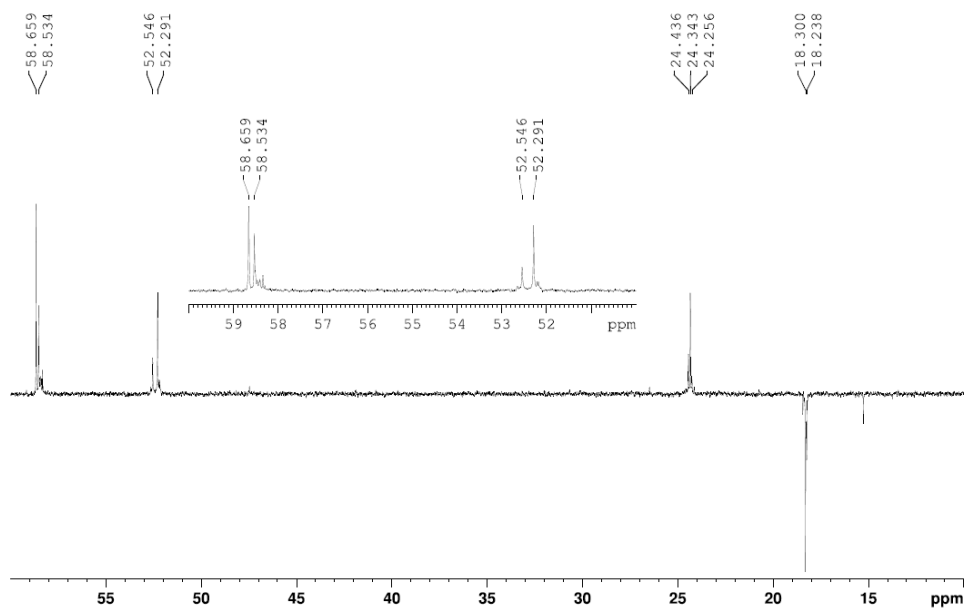
observado en otras sales de imidazolio como **1a-e** y dado el claro desplazamiento de H_{2im} y H_{3py} a campos bajos, probablemente el contraión Cl¹ esté cercano a H_{3py} y H_{2im}. Además, en el experimento ¹H,¹H-NOESY no se observan señales NOE positivo tipo EXSY, lo que confirma que los protones de **1Cl** y **2Cl** no se intercambian. En cuanto a desplazamientos, el protón más afectado es H_{4im} que aparece a 0,4 ppm a campos más bajos en **2Cl** que en **1Cl**, probablemente por la proximidad del silicio parcialmente hidrolizado.

Figura 6.3. Detalles del ¹H,¹H-NOESY para la mezcla **1Cl** en CDCl₃ a 300 K (rojo **1Cl** y azul **2Cl**).



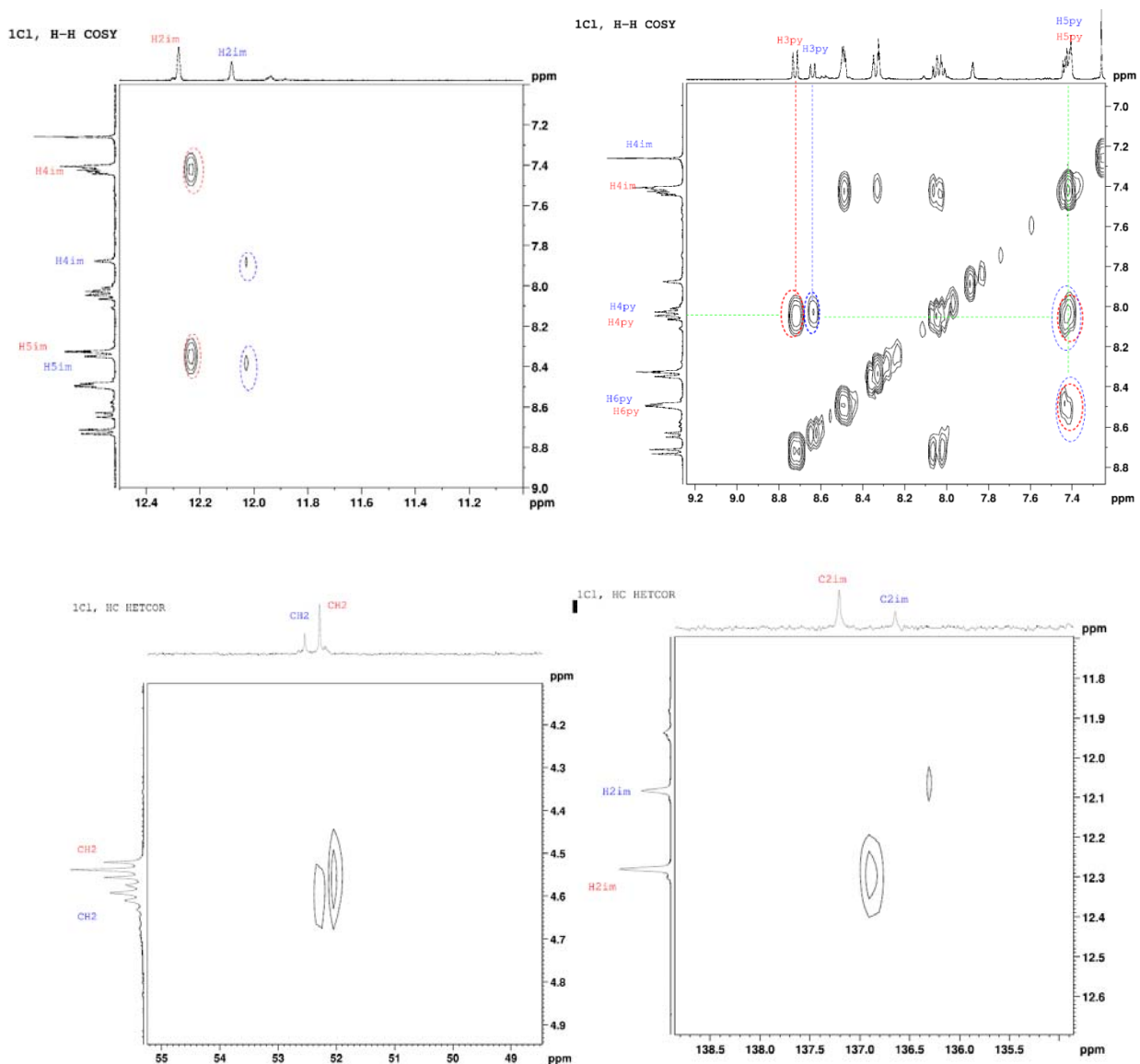
En la región entre 3,85-3,75 ppm aparecen dos tripletes (Figura 6.2), uno de ellos centrado en 3,82 ppm y que correspondería a los metilenos del trietoxisilano en **1Cl** y otro a 3,76 ppm que correspondería al mismo metileno del probable grupo dietoxisilano, a juzgar por las integraciones, en **2Cl**. La integración de la mezcla de tripletes a 3,85-3,75 ppm equivale a 5 veces la integración de las señales de H_{2im} a 12,28 y 12,08 ppm. Esta integración sería coherente con una mezcla de trietoxisilanos/dietoxisilanos en proporción 63:30 que coincide con la encontrada para los protones H_{2im} a 12,28 y 12,08 ppm (63:29).

Figura 6.4. Espectro de ^{13}C -RMN (APT) en CDCl_3 a 300 K para **1Cl** en la región alquílica.



La alta presencia del dietoxisilano **2Cl** induce a pensar que la prolongación de la calefacción durante la síntesis favorece la hidrólisis del trietoxisilano **1Cl**.

El espectro de ^{13}C -RMN adquirido con una secuencia de APT muestra como las señales de la región alquílica aparecen duplicadas (Figura 6.4) y siempre en una relación similar a la mostrada para las señales del espectro de ^1H -RMN (aun sabiendo que la integración en el espectro de ^{13}C no es fiable). La asignación completa de protones y carbonos de **1Cl** y **2Cl** se consiguió combinando los espectros anteriores con los de correlación $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HETCOR (Figura 6.5) y $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC, pero no los del tercer componente **3Cl** dada su baja concentración.

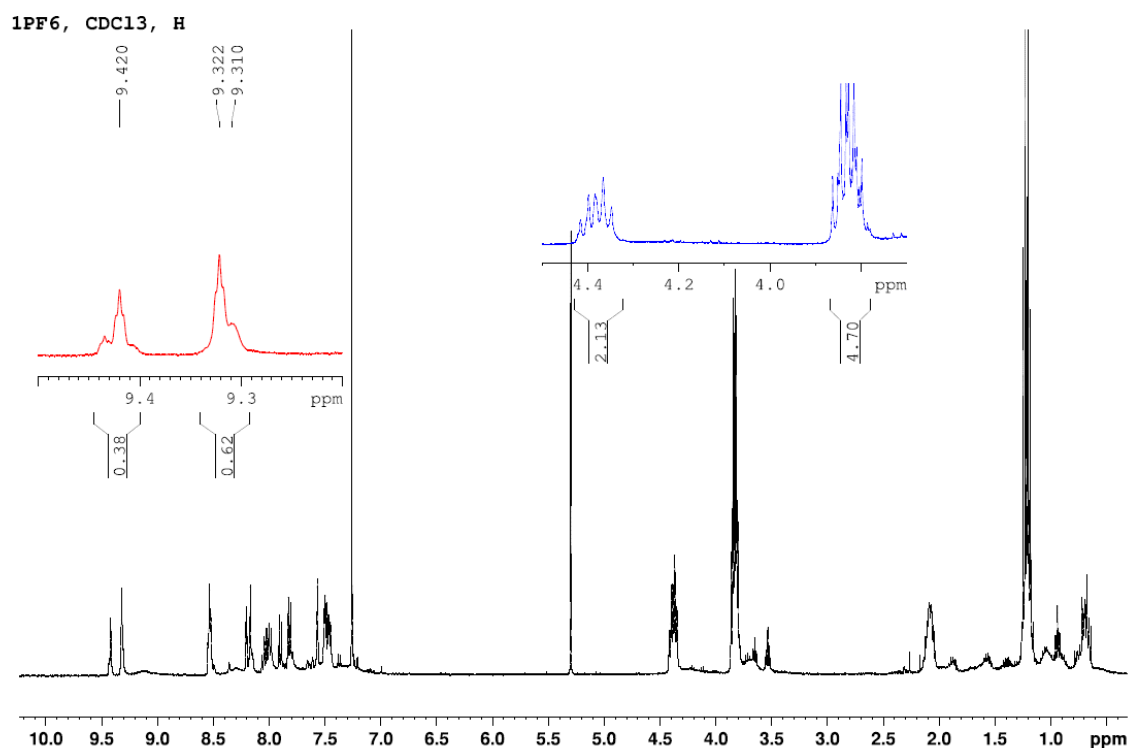
Figura 6.5. Espectros ^1H , ^1H -COSY, (arriba) y ^1H , ^{13}C -HETCOR de la mezcla **1Cl** en CDCl_3 a 300 K

El intercambio de anión $\text{Cl}^-/\text{PF}_6^-$ requiere una etapa de lavado en medio acuoso para eliminar los restos de cloruro amónico y el exceso de hexafluorurofosfato amónico, que probablemente produzca un incremento de la forma dietoxisilano (**2PF₆**) por hidrólisis de la trietoxisilano **1PF₆**. El espectro de ^1H RMN (Figura 6.6) así lo refleja.

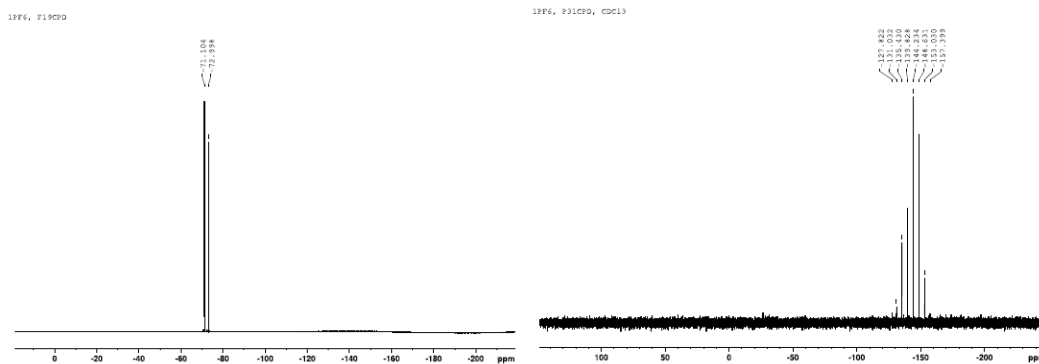
El anión PF_6^- parece estar disociado del imidazolio y como consecuencia de ello los desplazamientos de H2_{im} (9,42/9,32 ppm) y H3_{py} (7,82/7,90 ppm) se hallan a campos más altos que en sus homólogos **1Cl/2Cl** (12,28/12,08 ppm y 8,72/8,64 ppm respectivamente). La integración del mutiplete a 4,44-4,32 ppm es coherente con los dos protones del grupo N3_{im}-CH₂- común a **1PF₆** y **2PF₆** (Figura 6.6). Mientras que la integración del mutiplete a 3,88-3,77 ppm correspondería a 4,7 protones que sería coherente con una mezcla 37:62 de Si-(OCH₂CH₃)₃ **1PF₆**

y de Si-(OCH₂CH₃)₂ de **2PF₆** (Figura 6.6). Prácticamente esa misma mezcla 38:62 se deduce de la integración de los protones H_{2im} a 9,42 ppm **1PF₆** y a 9,32 ppm **2PF₆** (Figura 6.6). La asignación de carbonos en el espectro de ¹³C RMN también es coherente con la población propuesta y los carbonos poco afectados por la posición del contraión en **1Cl** y **1PF₆**, como H_{6py}, H_{4py} o Si-(O-CH₂-CH₃) prácticamente salen con idéntico desplazamiento en ambas sales (véase parte experimental).

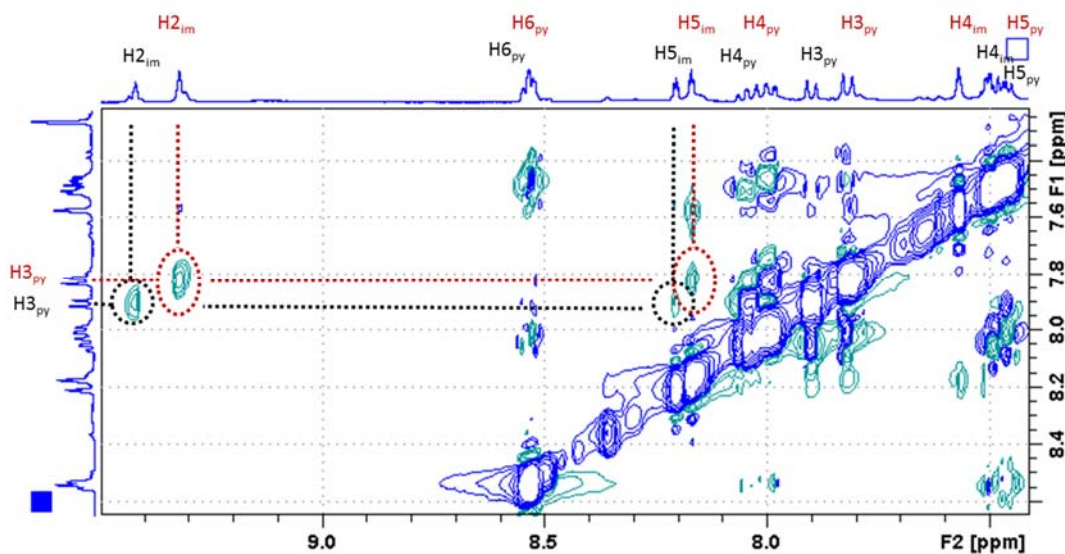
Figura 6.6. Espectro ¹H RMN para la mezcla **1PF₆** en CDCl₃ a 300 K



La presencia de hexafluorurofosfato en la mezcla **1PF₆** queda confirmada por los espectros de ¹⁹F-RMN y ³¹P-RMN (Figura 6.7). En el espectro de ¹⁹F se observa un doblete fruto del acoplamiento de los núcleos de flúor con el átomo de fósforo y, a su vez, en el espectro de ³¹P se observa el correspondiente heptuplete. Estos espectros apuntan a la presencia de una sola especie de hexafluorurofosfato, lo que apoya que **1PF₆** y **2PF₆** estarán disociados.

Figura 6.7. Espectros ^{19}F -RMN (izq.) y ^{31}P -RMN (derecha) de la mezcla 1PF_6 en CDCl_3 a 300 K


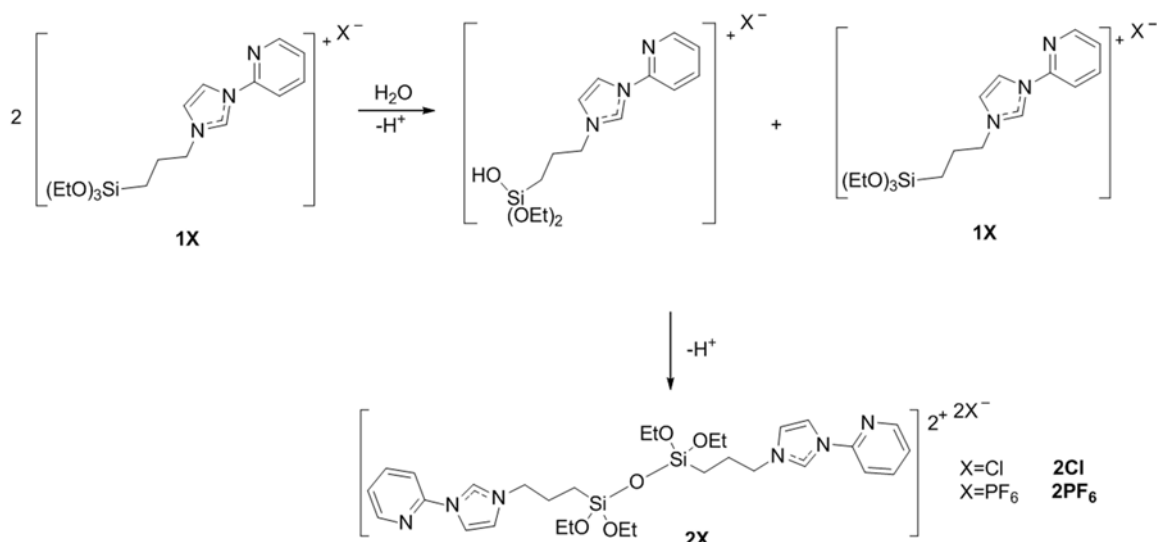
El espectro ^1H , ^1H -NOESY de la mezcla 1PF_6 (Figura 6.8) muestra una fuerte interacción dipolar entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{2\text{im}}$ (intensidad 2,2/4,8 10^4 en $1\text{PF}_6/2\text{PF}_6$), pero también otra interacción de $\text{H}_{3\text{py}}$ con $\text{H}_{5\text{im}}$ algo más débil (intensidad 1,2/2,2 10^4 en $1\text{PF}_6/2\text{PF}_6$). Lo que viene a indicar que la población de conformeros de la piridina está repartida entre la disposición $\text{H}_{2\text{im}}\text{-N}_{1\text{py}}$ *anti* (preferida) y la *syn*. Probablemente ésta sea la causa de que en cada señal de $\text{H}_{2\text{im}}$ aparezcan dos señales que corresponderían a ambos conformeros (Figura 6.6).

 Figura 6.8. Detalle ^1H , ^1H -NOESY para la mezcla 1PF_6 en CDCl_3 a 300 K (negro 1PF_6 y rojo 2PF_6).


¿Cómo se produce la formación de los dietoxisilanos 2Cl o 2PF_6 ? Probablemente siga el mismo mecanismo que cuando se hace reaccionar TEOS con agua en presencia de medio básico (Esquema 6.15). El medio básico vendría proporcionado por el propio 2-(1-imidazolil)piridina 1 , los propios 1Cl y 1PF_6 una vez generados o por los etóxidos salientes una vez que se inicie el proceso. El agua podría venir de uno de los reactivos o del hecho que los productos son altamente higroscópicos. Realmente la estructura de 2Cl o 2PF_6 solo se ha determinado por RMN, y sería necesario un ESI-HRMS para distinguir si, además podrían encontrarse especies

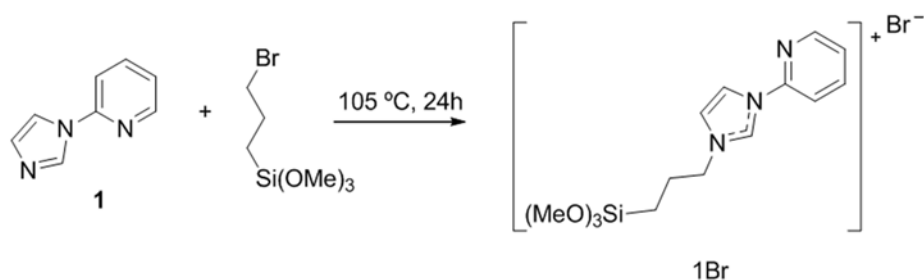
diméricas **2X** (esquema 6.15) fruto de la condensación de dos moléculas de **2Cl** o **2PF₆** entre sí respectivamente. Dada la inestabilidad de estas especies, no hemos determinado sus ESI-HRMS. Puesto que el objeto de **1Cl/2Cl** o **1PF₆/2PF₆** es funcionalizar la superficie de la sílice en principio no nos plantea problemas usar una mezcla de ellos o conocer exactamente la composición de los dietoxisilanos.

Esquema 6.15 Probable generación de las especies **2Cl** o **2PF₆**



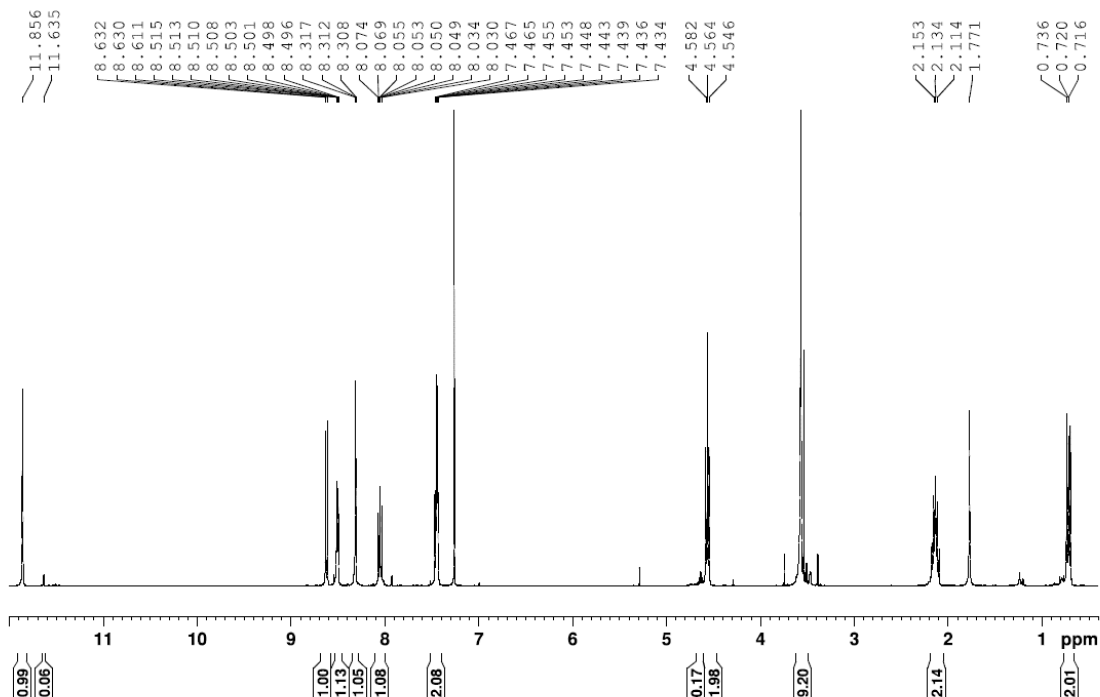
Curiosamente los trimetoxisilanos de imidazolio han resultado ser más fáciles de obtener que sus homólogos trietoxisilanos. En la etapa final de elaboración de esta Memoria y en el ámbito del Proyecto “Biorrefinería en Navarra”, se hizo reaccionar la 2-(1-imidazolil)piridina **1** con (3-bromopropil)trimetoxisilano empleando unas condiciones de reacción similares a las descritas para (3-cloropropil)triethoxisilano, pero la reacción fue unas tres veces más rápida (Esquema 6.16). En este caso, tal y como muestra el espectro de ¹H RMN (Figura 6.9) **1Br** apareció prácticamente como único producto de reacción, acompañado de únicamente un 5 % del dietoxisilano **2Br**. Esto es probablemente debido a un menor contenido de humedad en el medio de reacción y al hecho del menor tiempo de la reacción empleado, gracias a ser el Br⁻ mejor grupo saliente que el Cl⁻.

Esquema 6.16 Síntesis de **1Br**



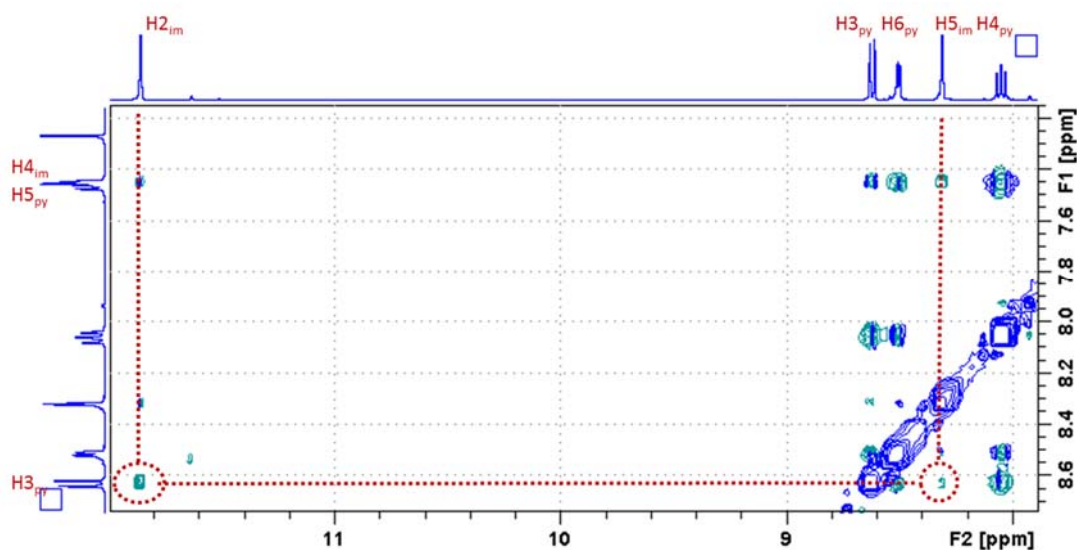
Los desplazamientos de protones (Figura 6.9) y carbonos en RMN del trimetoxisilil derivado de imidazolio **1Br** siguen el mismo patrón que el ya mostrado por su homólogo **1Cl**. A destacar que, a pesar de la poca cantidad presente del dimetoxisilil derivado, se han podido asignar los desplazamientos de todos los protones y carbonos de **2Br** (véase parte experimental).

Figura 6.9. Espectro ^1H RMN de la mezcla **1Br** en CDCl_3 a 300 K



Sin embargo, el experimento $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY (Figura 6.10) mostró la esperada interacción dipolar entre $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{2\text{im}}$ (intensidad $27,8/2,3 \cdot 10^4$ en **1Br/2Br**), pero de nuevo aparece la interacción dipolar de $\text{H}_{3\text{py}}$ con $\text{H}_{5\text{im}}$ aunque mucho más débil (intensidad $2,3 \cdot 10^4$ en **1Br**). Por tanto a diferencia de **1Cl**, la disposición $\text{H}_{2\text{im}}\text{-N}_{1\text{py}} \textit{syn}$ en **1Br** presentará una población significativa, aunque pequeña frente a la *anti*. Lo que apunta a que el anión Br^{-1} , pese a estar cercano al imidazolio y la piridina, concretamente a $\text{H}_{3\text{py}}$ y $\text{H}_{5\text{im}}$, debe estar más alejado que su homólogo Cl^{-1} favoreciendo energéticamente menos la forma *anti* respecto a la *syn*.

Figura 6.10. Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY de la mezcla **1Br** en CDCl_3 a 300 K



Anclaje de sales de 1-(2-piridil)imidazolio en sílices

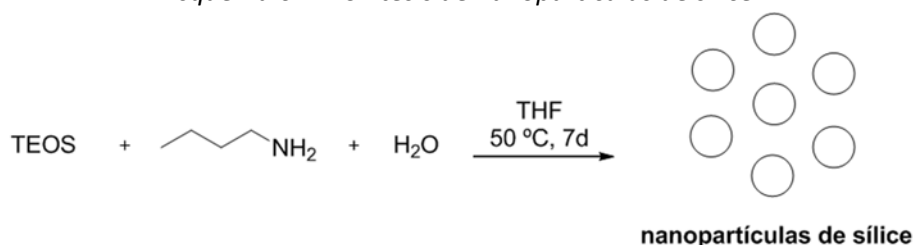
Las sales de 1-(2-piridil)imidazolio con grupos alcoxisilano **1Cl/2Cl**, **1PF₆/2PF₆** y **1Br**, descritas en el apartado anterior, se inmovilizaron mediante anclaje covalente en soportes de tipo sílice. Para ello, se emplearon dos sílices de morfología diferente a fin de estudiar el efecto del soporte en la morfología y actividad catalítica de las nanopartículas soportadas:

- La sílice comercial Silica Gel 60, **M60** (Scharlu GE0048, lote 12584701). Se trata de una sílice amorfa y porosa, con un diámetro de poro medio de 60 Å y que, de acuerdo con el suministrador, presenta una superficie específica de 500 m²/g y pH= 7,11 al 10 % de dispersión en agua. Dado que su carácter es poroso, la especie inmovilizada puede hacerlo tanto en la superficie del soporte como en su entramado de poros.
- **Nanopartículas de sílice (SG)** que se obtuvieron de acuerdo a la metodología desarrollada por Chaudret *et al.*,^[2a, 302, 308] y deberían presentar una superficie específica aproximada de 43 m²/g, mucho menor que la de la sílice comercial. Debido a la menor superficie específica y nula porosidad, el grado de funcionalización máximo debiera ser menor y el catalizador quedará soportado en la superficie de las nanopartículas de sílice con lo que la limitación difusional debería de ser menor. Esta metodología sintética consiste en una adaptación de la síntesis clásica de nanopartículas de sílice descrita por Stöber,^[386] en la que se reemplaza el etanol por un disolvente orgánico aprótico (THF) y el H₂O en condiciones estequiométricas. De este modo, la principal ventaja es que permitiría, una vez sintetizadas las nanopartículas de sílice, continuar una síntesis “onepot” para cualquier síntesis organometálica.^[308] De hecho, estas nanopartículas de sílice ya se han empleado para la síntesis “onepot” de nanopartículas Pd@SiO₂ y

Pt@SiO₂ mediante hidrogenación de Pd₂dba₃ y Ptdba₂ en presencia de dichas nanopartículas de sílice, tal y como se describe en el trabajo **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**.^[308]

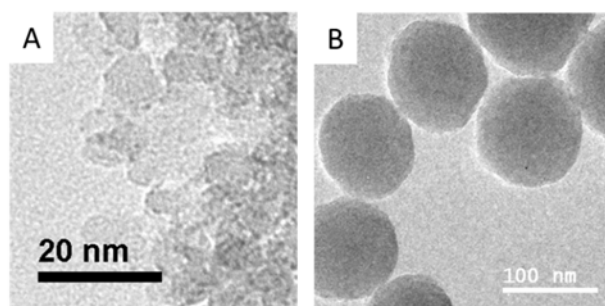
Las nanopartículas de sílice **SG** se sintetizaron usando condiciones típicas para proporcionar tamaños de nanopartícula de unos 90 nm de diámetro. Esto es, se hizo reaccionar tetraetoxisilano (TEOS) con un equivalente de agua desionizada en presencia de 1-butilamina durante 7 días (relación relativa TEOS/amina/H₂O = 1,0:0,5:4,0 siendo [TEOS]= 0,12 M) en THF anhidro a 50 °C y las nanopartículas formadas se aislaron por centrifugación y posteriormente se lavaron repetidamente con THF (Esquema 6.17).

Esquema 6.17. Síntesis de nanopartículas de sílice.



El análisis TEM de estas nanopartículas **SG** arrojó un tamaño medio de partícula de 106,4 nm, aunque el valor ha de tomarse con precaución dado que solo 22 partículas pudieron ser medidas (Figura 6.11). En cualquier caso, este valor se encuentra dentro del rango de tamaños descrito por Chaudret para esas mismas condiciones.^[2a]

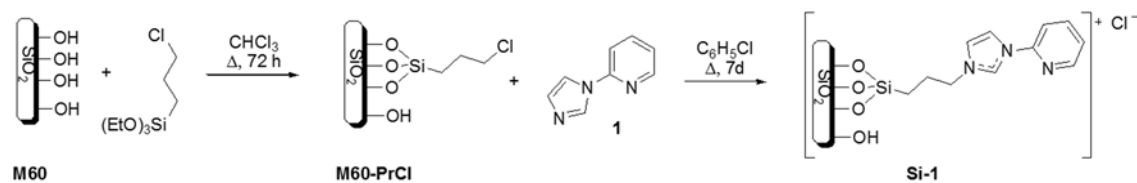
Figura 6.11. Micrografías de TEM correspondientes a A) la sílice comercial empleada y a B) las nanopartículas esféricas **SG** obtenidas mediante síntesis “sol-gel”.



El proceso de funcionalización de las sílices con sales de imidazolio se abordó mediante anclaje en uno o en dos pasos usando variantes sobre la metodología descrita en la introducción. La estrategia de *anclaje en dos pasos* (Esquema 6.18) se empleó para preparar la sílice **Si-1** mediante reacción de un exceso de (3-cloropropil)trióxido de silano con la sílice comercial **M60**, en relación de 1 mmol/g, en cloroformo a reflujo. La sílice resultante **M60-PrCl** se hizo reaccionar

con un exceso de 2-(1-imidazolil)piridina **1** (5 mmol por g de **M60-Cl**) en clorobenceno a reflujo para dar la sílice funcionalizada con cloruro de 1-(2-piridil)imidazolio **Si-1** (Esquema 6.18).

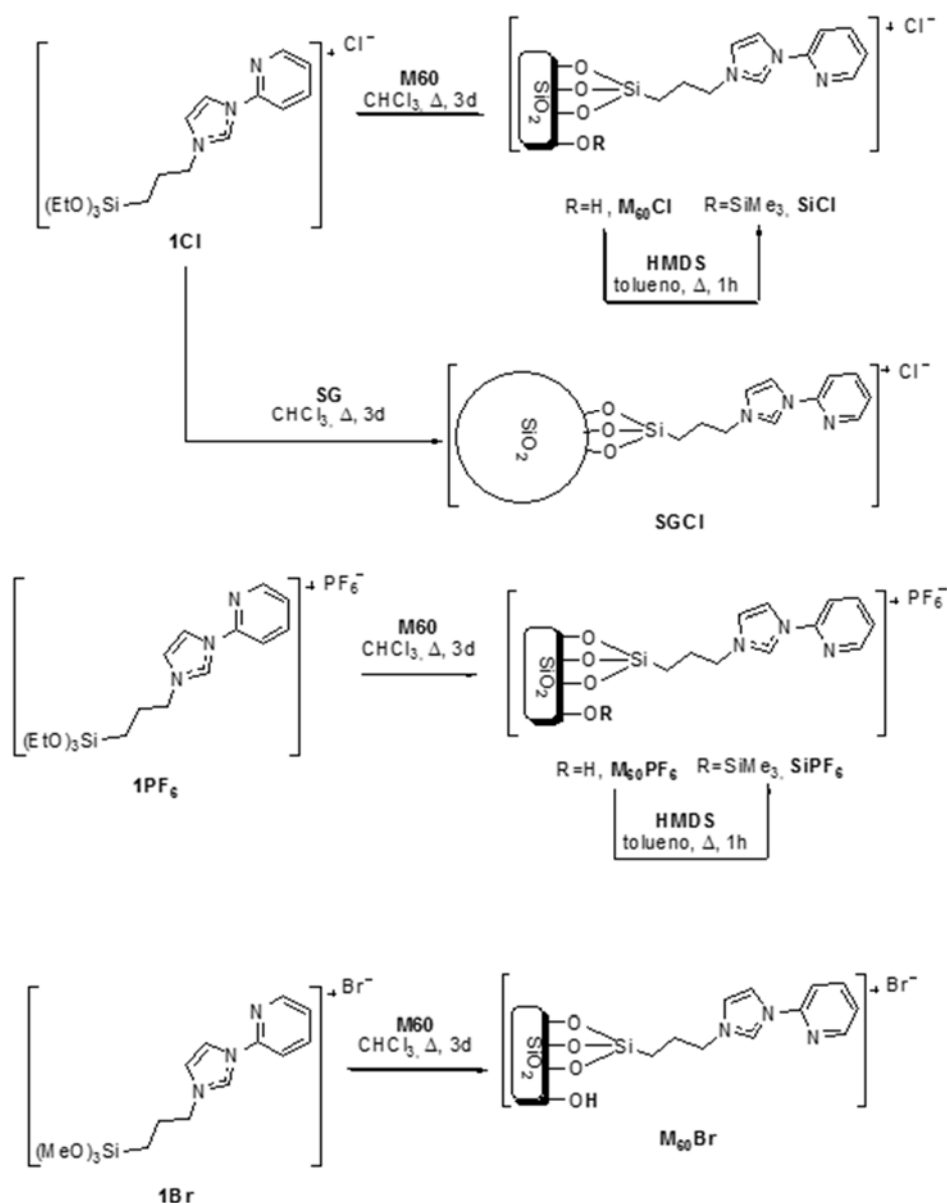
Esquema 6.18. Funcionalización de **M60** con cloruro de 1-(2-piridil)imidazolio **Si-1** en dos pasos.



Sin embargo el *anclaje* de las sales de imidazolio *en un paso* ha permitido obtener mayores grados de funcionalización que el *anclaje en dos pasos*. El *anclaje en un paso* de las sales de 1-(2-piridil)imidazolio en diferentes sílices se abordó con las mezclas **1Cl/2Cl** o **1PF₆/2PF₆**, pues *a priori* la presencia de los dietoxisilil derivados **2Cl** o **2PF₆** no resultaría perjudicial ya que solo induciría diferente número de enlaces Si-O-Si entre el espaciador y el soporte.

En este punto conviene recordar que la sílice comercial **M60** contiene un total de 3,6 mmol de grupos silanol por gramo, de los cuales 1,1 mmol/g están aislados y 2,5 mmol/g son vecinales formando puentes de hidrógeno entre sí. Esto implica que, considerando que cada unidad de espaciador o de **1Cl/1PF₆** puede inmovilizarse hasta por tres puntos, la funcionalización máxima de **M60** rondaría los 0,83 mmol/g si hubiera espacio para ello. Teniendo en cuenta estos datos, la funcionalización de las sílices se ha abordado con una proporción de sal de imidazolio a sílice de 1 mmol/g. Igualmente destacar que las nanopartículas de sílice sintetizadas presentan una superficie específica de 43 m²/g,^[2a, 302] frente a los 500 m²/g de la **M60**, por lo que trabajando con proporciones de 1 mmol/g se hace reaccionar con tanto exceso de sales de imidazolio que probablemente la funcionalización de las nanopartículas de sílice sature la totalidad de su superficie. Por ello únicamente se ha aplicado el proceso de pasivado con hexametildisilazano (HMDS), para eliminar los OH libres, a la sílice comercial **M60**.

El *anclaje en un paso* de la mezcla **1Cl** o **1PF₆** en **M60** se abordó por reacción de 1 mmol de **1Cl** o **1PF₆** por gramo de sílice en cloroformo a reflujo durante 3 días (Esquema 6.19). Las sílices resultantes **M₆₀Cl** o **M₆₀PF₆** se trataron con un exceso de HMDS en tolueno a reflujo, bajo agitación y atmósfera de N₂ durante 1 hora, para dar las sílices **SiCl** o **SiPF₆** con el menor número posible de Si-OH libres. Similarmente, aunque sin tratar con HMDS, se trató **M60** con la mezcla **1Br** para proporcionar **M₆₀Br**. Con la misma metodología se trataron las nanopartículas de sílice **SG** con la mezcla **1Cl** para dar las nanopartículas de sílice funcionalizadas con cloruros de 1-(2-piridil)imidazolio **SGCl** (Esquema 6.19).

Esquema 6.19 Preparación de **SiCl**, **SGCl**, **M₆₀Br** y **SiPF₆**


Caracterización de las sílices funcionalizadas por análisis elemental de C y N

El contenido de *proto*-ligando en las sílices **Si-1**, **M₆₀Cl**, **M₆₀PF₆**, **M₆₀Br**, **SiCl** y **SiPF₆** se analizó mediante análisis elemental de C y N (Tabla 6.2). La sílice con el *proto*-ligando anclado *en dos pasos* **Si-1** presenta un contenido de sal de imidazolio inmovilizada, basado en el contenido de N, relativamente bajo, tan solo 0,22 mmol/g. Probablemente debido a que la reacción de los clorometilenos de **M60-PrCl** con **1** no es completa después de siete días en clorobenceno a reflujo, tal y como ocurría en la síntesis de **1Cl** en clorobenceno o xileno, o a que han reaccionado con otras especies retenidas en la sílice. Sin embargo, las sílices funcionalizadas con sales de imidazolio de trietoxisilanos anclando *en un solo paso*, pero sin pasivar con HMDS, presentaron un contenido de 0,40 y 0,53 mmol de ligando/g para **M₆₀Cl** y **M₆₀PF₆** respectivamente (Tabla 6.2).

Contenido similar a los 0,40 mmol de ligando/g de las nanopartículas de sílice con el paladio incorporado **SGClPd** y cuya metalación se describe a después. El hecho de que las sales de hexafluoruro fosfato se anclen con más intensidad que los correspondientes cloruros, probablemente se deba al mayor contenido de dietoxi derivados en la mezcla de **1PF₆** frente a la mezcla de **1Cl** (Esquema 6.19 y discusión anterior). A destacar igualmente que la sílice **M₆₀Br** mostró un contenido en sal de imidazolio de 0,73 mmol/g, rozando la funcionalización máxima de la M60 (0,83 mmol/g SiO₂ inicial). Aunque se puede estimar el cálculo de ligando expresado en masa de sílice inicial, éste resulta muy arriesgado pues se desconoce la cantidad de disolventes orgánicos retenidos en el sólido y el número de enlaces *Si-O-Si* por las que el silicio del ligando se une a la superficie de la sílice. En cualquier caso la relación C/N de 3,81 para **M₆₀Br** en la Tabla 6.2 refleja que pocas especies orgánicas quedan retenidas en esta sílice, pues la relación C/N para esta sal de imidazolio con trimetoxisilanos sería 3,14 si está anclada a 3 OH de la sílice, 3,43 si está anclada a 2 OH de la sílice y 3,71 si está anclada por solo un OH de la sílice. Adicionalmente puede concluirse que usando trimetoxisilanos, como **1Br**, se consigue una mayor funcionalización de las sílices que usando trietoxisilanos, como las mezclas **1Cl** o **1PF₆**.

Tabla 6.2. Análisis elemental (C y N) de las sílices con sales de imidazolio inmovilizadas

Sílices	% C	% N	mmol C/g	mmol N/g	mmol C/N	mmol ligando/g
Si-1	5,20	0,92	4,33	0,66	6,59	0,22
M₆₀Cl	8,95	1,66	7,46	1,19	6,29	0,40
M₆₀PF₆	8,19	2,24	6,83	1,60	4,27	0,53
M₆₀Br	10,02	3,07	8,35	2,19	3,81	0,73
SGPd*	8,85	1,69	7,38	1,21	6,09	0,40
SiCl	9,20	1,45	7,67	1,04	7,37	0,35
SiPF₆	9,77	1,94	8,14	1,39	5,82	0,46

Para el caso de las sílices funcionalizadas con trietoxisilanos **Si-1**, **M₆₀Cl** y **SGClPd** la cantidad de otras sustancias retenidas es alta como lo demuestra su relación C/N > 6 (Tabla 6.2), ya que si solamente hubiera *proto*-ligandos la relación C/N de la sal de imidazolio sería 3,14 si está anclada a 3 OH de la sílice, 3,71 si está anclada a 2 OH de la sílice y 4,29 si está anclada por únicamente un OH de la sílice. Solo **M₆₀PF₆** mantiene una relación C/N baja (4,27), gracias al mayor contenido de dímeros en las sales de imidazolio usadas para funcionalizar la sílice (Esquema 6.19).

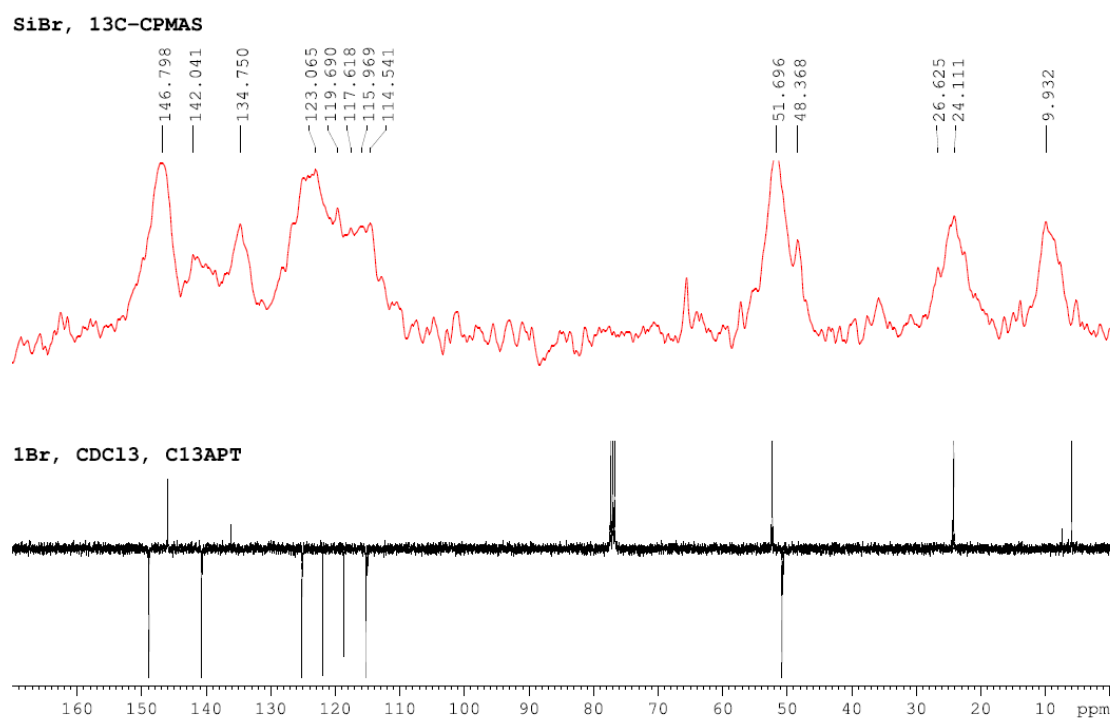
Lógicamente, las sílices pasivadas con HMDS, **SiCl** y **SiPF₆**, presentan un aumento de la relación C/N respecto a sus homólogas sin pasivar, **M₆₀Cl** y **M₆₀PF₆** (Tabla 6.2), como cabía esperar por la

introducción de grupos SiMe_3 en el sistema. Lógicamente acompañado de una disminución neta de mmol de ligando por masa de sílice funcionalizada (0,35 y 0,46 mmol L/g en **SiCl** y **SiPF₆**).

Caracterización de las sales de imidazolio soportadas en sílices por CPMAS-¹³C-RMN

Los ¹³C-RMN en fase sólida de las sílices **SiCl**, **SiPF₆** y **M₆₀Br** mediante de ángulo mágico con polarización cruzada (CPMAS) se midieron a 300 K y se referenciaron añadiendo una pequeña cantidad de CDCl_3 . Los espectros obtenidos han permitido demostrar que efectivamente las sales de imidazolio están fijadas en la superficie de la sílice sólida. En la Figura 6.12, donde se compara el CPMAS-¹³C-RMN de **M₆₀Br** con el ¹³C-RMN de **1Br**, se puede observar claramente una señal a 134,7 ppm que corresponderá al $\text{C}_{2\text{im}}$ de la sal y que se apreciaría mejor en fase sólida que en disolución dado que no puede existir intercambio con la humedad del disolvente deuterado. La cadena propílica del *proto*-ligando entre el imidazol y el silicio se aprecia con nitidez a 51,7, 26,6 y 9,9 ppm en el CPMAS-¹³C-RMN de **M₆₀Br**, las aromáticas están más agrupadas, y se aprecian restos de Si-OMe a 48,4 ppm sin condensar a la sílice. Por ello pensamos que el anclaje no será en todos los casos por medio de 3 enlaces Sílice-O-Si-R.

Figura 6.12. Comparación de los espectros CPMAS-¹³C RMN de **M₆₀Br** y ¹³C RMN de **1Br** (abajo).

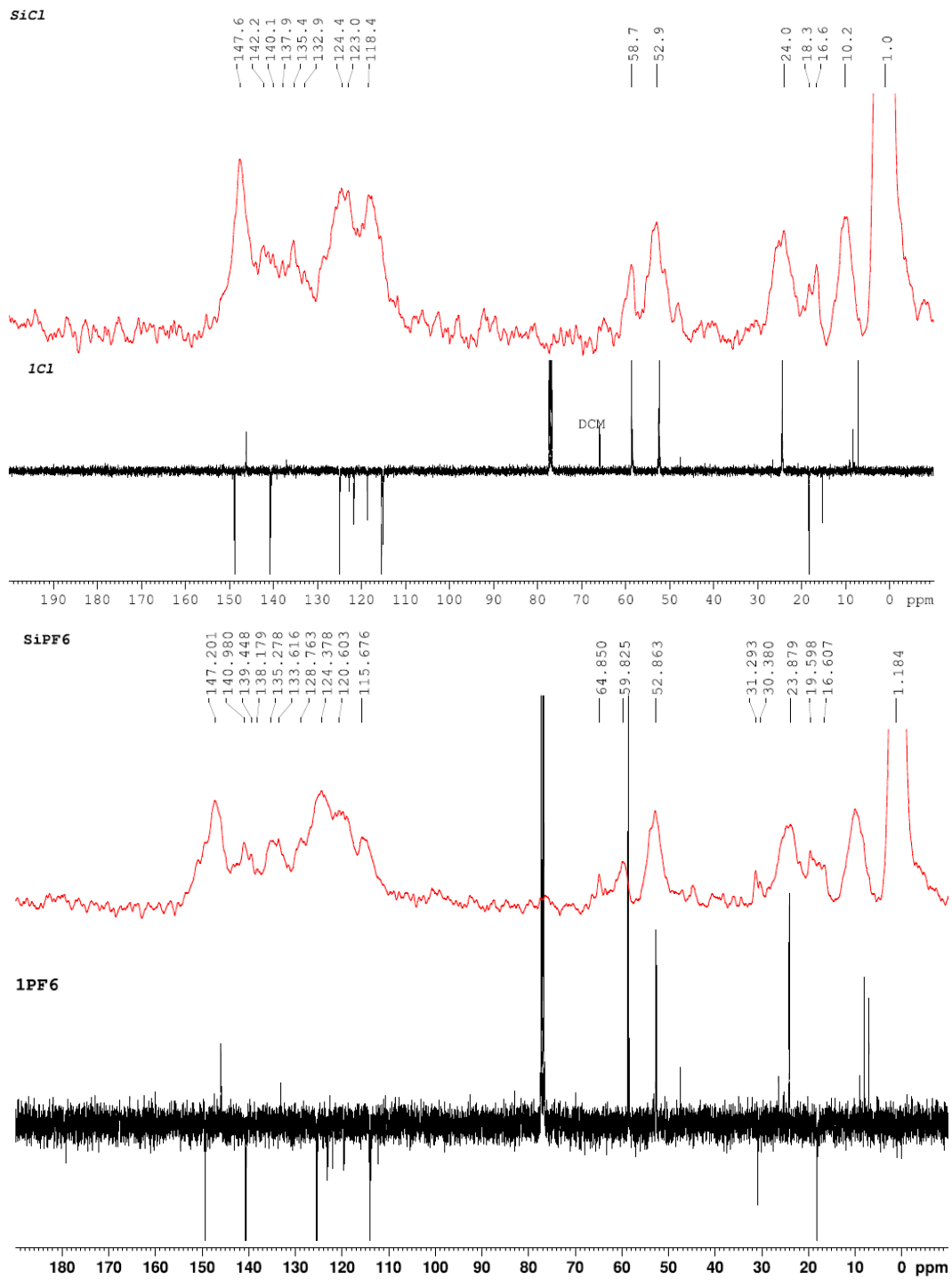


Las sílices tratadas con HMDS, **SiCl** y **SiPF₆**, muestran en CPMAS-¹³C-RMN la intensa señal de O-SiMe₃ a 1,0 y 1,2 ppm respectivamente corroborando, precisamente, su pasivación (Figura 6.13). En los mismos espectros se observan sobre 133 ppm los $\text{C}_{2\text{im}}$ y sobre 53, 24 y 10 ppm los tres metilenos de $\text{N}_{3\text{im}}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$, en ese mismo orden, de la sal anclada en la sílice. De nuevo

se aprecian grupos etoxisilano sin condensar (58,7 ppm y 18,6 ppm en **SiCl** y 59,8 ppm y 19,6 ppm para **SiPF₆**, Figura 6.13). Todo ello indica que en **SiCl**, **SiPF₆** y **M₆₀Br** las sales de imidazolio se han inmovilizado manteniendo su integridad pero solo han reaccionado parcialmente los alcoxisilanos con los silanoles de la superficie de la sílice. En cualquier caso, y con todas las reservas hacia la integración en ¹³C, se aprecia una menor cantidad de etoxisilanos libres en **SiPF₆** que en **SiCl**, lo que viene a corroborar que las sales de imidazolio diméricas se anclan mejor que las monoméricas, probablemente por acoplarse mejor a la distancia entre silanoles.

Un experimento interesante que todavía no se ha realizado, es un MAS-²⁹Si-RMN de las sílices funcionalizadas que permitiría cuantificar el grado de condensación de los silanoles.

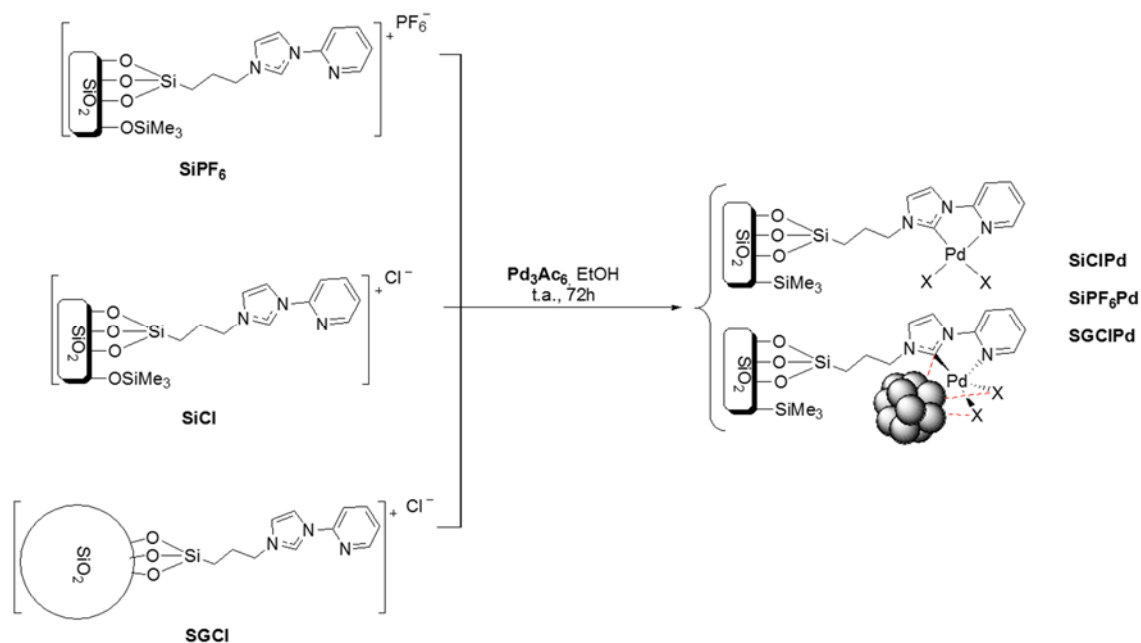
Figura 6.13. Comparación de los espectros CPMAS- ^{13}C -RMN de las sílices pasivadas SiCl y SiPF_6 con los ^{13}C RMN de $\mathbf{1Cl}$ y $\mathbf{1PF}_6$ (abajo)



Paladación de las sílices funcionalizadas con sales de 1-(2-piridil)imidazolio

El último paso, para conseguir catalizadores de paladio soportados, consistió en incorporar el paladio a las sílices funcionalizadas con sales de 1-(2-piridil)imidazolio y para ello se utilizó un método similar al que hemos descrito en fase homogénea para la metalación de las sales de imidazolio **1b-f**. Cada gramo de sílice modificada se trató con un ligero exceso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,67 mmol) en etanol a temperatura ambiente durante 72 horas para dar las sílices **SiClPd**, **SiPF₆Pd** y **SGClPd**, las dos primeras pasivadas, pero no la tercera (Esquema 6.20). En el transcurso de la reacción se observó un cambio de coloración de naranja a marrón y posteriormente a negro, más intenso en el caso de la sílice **SiClPd**. Al término de la reacción, las sílices **SiClPd** y **SiPF₆Pd** se recuperaron por filtración y a continuación se lavaron abundantemente. En el caso de **SGClPd**, que son nanopartículas de sílice funcionalizadas, se recuperaron por centrifugación (8000 rpm, 10 minutos) y a continuación se lavaron abundantemente. Tal y como se ha demostrado en los estudios que hemos realizado en fase homogénea, lo esperable es que estas sílices presenten mayoritariamente Pd(II) anclado mediante un enlace carbénico al imidazol y, puesto que se han obtenido en exceso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, una cierta cantidad de PdNPs estabilizadas preferentemente por los complejos anteriores (Esquema 6.20)).

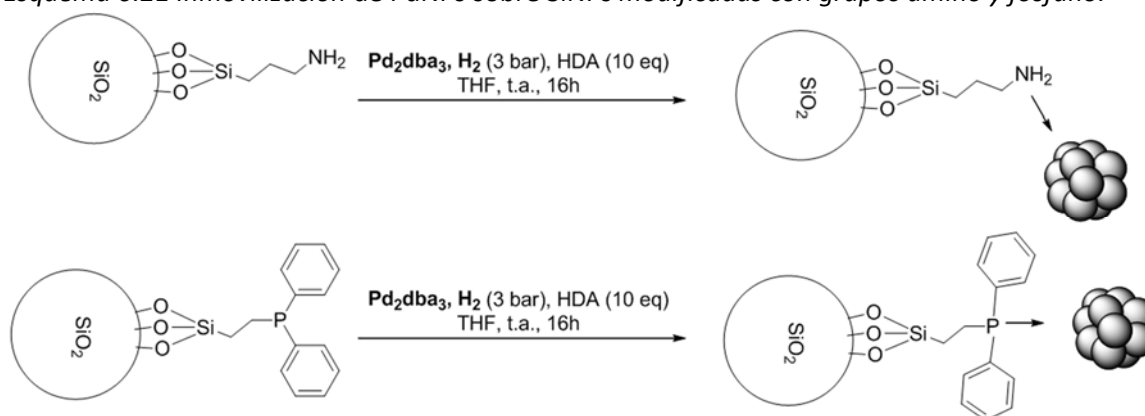
Esquema 6.20 Procedimiento general de preparación de sílices con Paladio soportado.



La paladación de **M₆₀Br** la abordamos con otra estrategia. Esta sílice, como se ha mencionado anteriormente, se preparó para estabilizar PdNPs que se utilizarían como catalizadores en el proceso de reducción de furfural a alcohol furfurílico, en el marco del Proyecto “Biorrefinería en Navarra” del que formamos parte. Así pues generamos PdNPs utilizando la misma técnica que

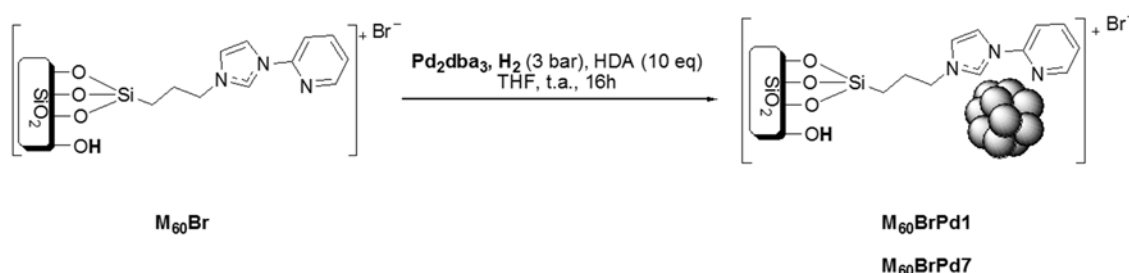
ya habíamos empleado en un trabajo conjunto con el *Laboratoire de Chimie de Coordination* y el *Laboratoire de Physique et Chimie des Nanoobjets* de Toulouse, tal y como se describe en **“Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”**.^[308] En dicho trabajo se llevó a cabo la inmovilización de nanopartículas de paladio y platino sobre nanopartículas de sílice funcionalizadas en su superficie con grupos amino y difenilfosfano. La inmovilización tanto con paladio como con platino se efectuó mediante descomposición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{Pt}(\text{dba})_2$ en atmósfera de hidrógeno (3 bar), en presencia de 10 equivalentes de hexadecilamina (HDA) y de las nanopartículas de sílice (Esquema 6.21).^[308] Las PdNPs inmovilizadas sobre SiNPs presentaron una estructura cristalina *fcc* y tamaños de PdNPs de 3,6 nm en el caso de las SiNPs funcionalizadas con grupos amino y de 5,1 nm en el caso de las PdNPs inmovilizadas sobre SiNPs funcionalizadas con grupos fosfano.

Esquema 6.21 Inmovilización de PdNPs sobre SiNPs modificadas con grupos amino y fosfano.



De este modo, la sílice M_{60}Br se trató con las PdNPs generadas *in situ* por reducción $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con H_2 en presencia de HDA y THF a temperatura ambiente (Esquema 6.22), utilizando dos proporciones de paladio diferentes: 1 % de Pd en masa con respecto a la de sílice ($\text{M}_{60}\text{BrPd1}$, equivalente a 0,13:1 mmol Pd vs ligando soportado) y siete veces más de paladio 7 % en masa respecto a la sílice :1 ($\text{M}_{60}\text{BrPd7}$, equivalente a 0,91:1 mmol Pd vs ligando soportado).

Esquema 6.22 Inmovilización de nanopartículas de paladio para dar $\text{M}_{60}\text{BrPd1}$ y $\text{M}_{60}\text{BrPd7}$



El método descrito en el Esquema 6.22 no excluye que se puedan formar complejos de Pd(II), como se ha publicado con anterioridad desde Pd₂(dba)₃ y sales de piridilimidazolio.^[191]

Las sílices con el paladio incorporado se caracterizaron empleando diferentes técnicas complementarias: TEM, XPS, RMN, IR y análisis elemental.

Caracterización de las sílices que soportan Pd por análisis elemental de N y Pd,

El análisis elemental de N para las sílices **SiClPd** y **SiPF₆Pd** arrojó un potencial contenido de ligando, 0,38 mmol L/g y 0,52 mmol L/g respectivamente (Tabla 6.3), bastante próximo al de las sílices originarias **SiCl** (0,35 mmol L/g) y **SiPF₆** (0,46 mmol L/g) de la Tabla 6.3. El contenido de paladio en las muestras se determinó mediante espectrofotometría de absorción atómica tras la digestión de las muestras en agua regia a reflujo. Para comprobar la reproducibilidad de la inmovilización de paladio en las sílices **SiClPd** y **SiPF₆Pd** se analizaron diferentes lotes y, como muestra la Tabla 6.3, éstos arrojaron valores próximos con una máxima diferencia de 0,06 mmol Pd/g. Las diferentes muestras se prepararon con una diferencia de tiempo considerable, por lo que las diferencias encontradas pueden atribuirse al error aleatorio del método de análisis. A partir de ahora nos referiremos a los valores obtenidos en el lote 2 de las mismas.

Tabla 6.3 Análisis elemental (N y Pd) de las sílices que soportan Pd.

Muestra	Lote ⁰	% N	% Pd	mmol L/g	mmol Pd/g	Rendimiento ^a
SiClPd	1	1,58	5,75	0,38	0,54	81
	2		6,15		0,58	87
SiPF ₆ Pd	1	2,17	5,92	0,52	0,56	84
	2		5,35		0,50	75
SGClPd	-	1,69	6,18	0,40	0,58	87
M ₆₀ BrPd1	-	3,00	0,89	0,71	0,084	93
M ₆₀ BrPd7	-	-	5,84		0,55	90

a) paladio inmovilizado frente a paladio empleado

Los grados de funcionalización obtenidos en los catalizadores sintetizados mediante reacción de Pd(OAc)₂ en etanol, fueron bastante parecidos 0,50-0,58 mmol Pd/g independientemente del contraión para **SiPF₆Pd**, **SiClPd** y **SGClPd**, pero proporcionalmente las sales de PF₆¹⁻ se funcionalizaron menos pues sus imidazolios estaban en mayor cantidad. El tipo de sílice M60 vs SiNPs (**SiClPd** vs **SGClPd**) no parece influir en el grado de funcionalización (Tabla 6.3, 0,58 mmol Pd /g). En cualquier caso un 75-85 % del Pd(OAc)₂ empleado permanece unido a la sílice. Las sílices con el contraión cloruro, **SiClPd** y **SGClPd**, presentan mayor número de mmol Pd fijados que mmol de ligando presentes (Tabla 6.3), por lo que necesariamente parte del metal estará como PdNPs.

El grado de funcionalización de paladio, empleando la metodología de reducción de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ con hidrógeno, resulta bajo en **M₆₀BrPd1** (0,08 mmol Pd/g) porque se ha trabajado en defecto molar de metal vs ligando (0,13:1), pero se alcanzan 0,55 mmol Pd/g, cantidad similar al método de reducción en etanol, trabajando todavía en defecto molar de metal (**M₆₀BrPd7**, 0,91:1). Hay que destacar que en **M₆₀BrPd7** todavía quedarán sin coordinar parte de las sales de imidazolio ancladas (0,71 mmol L/g vs 0,55 mmol Pd/g). En cualquier caso, la cantidad de paladio inmovilizada en **M₆₀Br** resulta ligeramente mayor que en el resto de sílices empleadas.

A la vista de los resultados mostrados en la tabla 6.3, puede concluirse que cerca del 90 % del paladio usado para anclar, bien como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, queda fijado en el soporte. Ligeramente más alto en el segundo caso, probablemente porque se ha usado en defecto molar de metal. Por lo que puede afirmarse que las sales de imidazolio son muy efectivas para fijar paladio a la sílice, desde luego mucho más que otros métodos publicados. Por ejemplo, la reacción de acetato de paladio(II) con gel de sílice funcionalizada con sales de 1-(3-trietoxisililopropil)-3-metilimidazolio en etanol, condiciones similares a las nuestras para **SGCl**, proporcionó sílices cuyo contenido en paladio, en forma de complejos NHC-Pd y/o nanopartículas, fue de solo 0,01-0,05 mmol Pd/g en función del contranión utilizado.^[7a] En este estudio, se justifica la mayor carga en paladio del catalizador cuando el Cl^- es el contranión, por la formación exclusiva de complejos carbénicos de paladio. No obstante, no es posible realizar un análisis comparativo detallado dado que en la literatura no suelen incluirse los valores del grado de funcionalización de las sílices con la sal de imidazolio. Tampoco se han conseguido cargas de metal elevadas usando soportes orgánicos. Por ejemplo, los copolímeros sintetizados por polimerización de estireno con sales de 1-vinil-3-butylimidazolio ($[\text{VBIm}]X$, ($X = \text{Cl}^-$, BF_4^- , y PF_6^-) se funcionalizaron con acetato de paladio(II) en etanol, reteniendo de 0,06 a 0,11 mmol Pd/g sobre un contenido de imidazolios de 0,20 mmol L/g y empleando como reactivo una exceso de 2,5 veces de acetato de Pd(II) respecto al ligando.^[7b] Solamente se han conseguido cargas de Pd comparables a las nuestras en resinas Merrifield funcionalizadas con poliimidazolios próximos espacialmente (ej. 3,5-bis[3-metil-1-imidazoliometilen]fenolatos o bis[3-metil-1-imidazolioetilen]aminos) que pueden actuar como sistemas bidentados sobre el metal, llegando a alcanzar 0,54 mmol Pd/g de resina con un contenido de 0,96 mmol L/g.^[14] En nuestro estudio de funcionalización de nanopartículas de sílice con grupos amino o fosfano^[308] también se han alcanzado cargas de Pd altas (0,65 o 0,56 mmol Pd/g respectivamente) pero principalmente en forma de PdNPs y un porcentaje de paladio inmovilizado respecto al utilizado sensiblemente inferior (52 % o 61 % respectivamente) al obtenido con las sílices funcionalizadas con 1-(2-piridil)imidazolio.

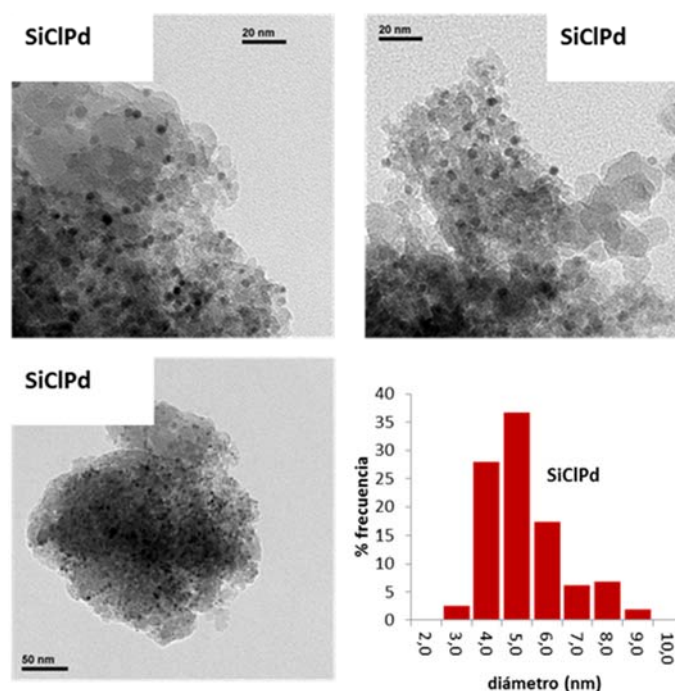
Caracterización de las sílices que soportan Pd por TEM

Los sólidos obtenidos fueron analizados mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) y, de acuerdo con la bibliografía sobre sales de imidazolio inmovilizadas en sílice, la formación de nanopartículas de paladio o de carbenos de Pd dependerá en gran medida del contranión de la sal.^[7a, 411] Por ello, lo esperable sería encontrar PdNPs solo en el caso de **SiPF₆Pd**, mientras que se formarían complejos NHC-Pd^{II} en el caso **SiClPd** y **SGClPd**. Sin embargo, para nuestra sorpresa, todos los sólidos estudiados mostraron la presencia de nanopartículas de paladio de diferente morfología (Figuras 6.14 a 6.17) y tamaño (Tabla 6.4) según el contranión y soporte empleado.

Tabla 6.4. Diámetro medio de las partículas de Pd (PdNPs) soportadas en sílices.

Sílice	Diámetro medio (nm)	σ^2	Intervalo de confianza 95 %
SiClPd	4,19	0,69	0,13
SiPF ₆ Pd	6,30	1,41	0,29
SGClPd	4,51	-	-
M ₆₀ BrPd1	4,73	0,88	0,15
M ₆₀ BrPd7	5,69	1,18	0,13

Figura 6.14. Imágenes TEM de **SiClPd** y distribución de tamaños de las PdNPs

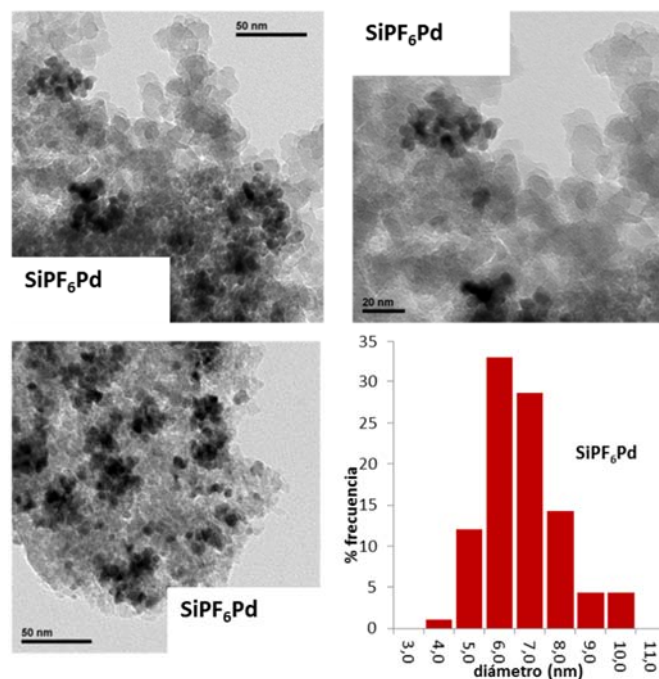


Las micrográficas de la sílice pasivada **SiClPd** (Figura 6.14) delatan la presencia de PdNPs separadas entre sí, con geometría cuasi esférica y homogéneamente dispersas en el soporte. El análisis XPS de dichas partículas (véase la parte experimental) demostró que se trataba de PdNPs y no de artefactos de microscopía. El diámetro medio de las PdNPs fue 4,19 nm (Tabla 6.4), tamaño que corresponde a los valores inferiores de otros sistemas similares previamente

descritos,^[7] y con una distribución de tamaños relativamente estrecha (0,69 nm de desviación estándar). Este tamaño medio de PdNPs en **SiClPd** es coherente con el observado en las PdNPs resultantes de la reacción del N₃_{im}-butil imidazolio **1b** con acetato de paladio (4,8 nm).

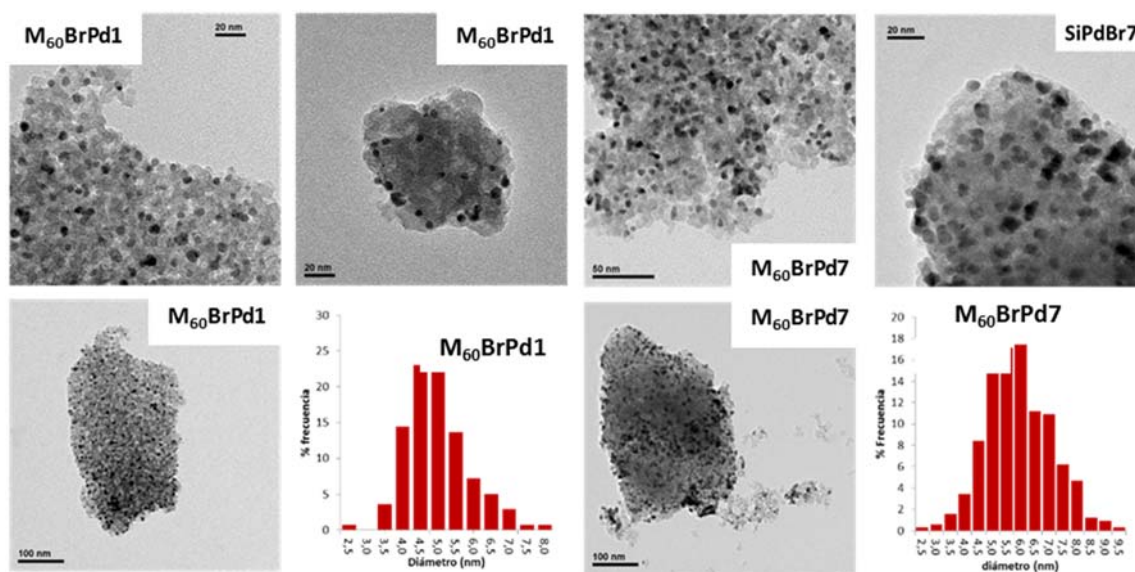
La sílice **SiPF₆Pd**, también pasivada, presentó PdNPs de mayor tamaño medio (6,30 nm) y desviación estándar (1,41 nm) que **SiClPd** (Tabla 6.4). La figura 6.15 muestra que las PdNPs de **SiPF₆Pd** adoptan una forma esférica y aparecen también en pequeños aglomerados, lo que apunta a un peor control de la morfología de las nanopartículas cuando hay presentes aniones PF₆⁻ en lugar de Cl⁻. Aunque se podría controlar el tamaño de las nanopartículas de paladio inmovilizadas entre 4 y 6 nm, simplemente cambiando el contraión de la sal de imidazolio con la que se modifica el soporte.

Figura 6.15. Imágenes TEM de **SiPF₆Pd** y distribución de tamaños de las PdNPs



Las sílices no pasivadas **M₆₀BrPd1** y **M₆₀BrPd7** (Figura 6.16) muestran PdNPs en su superficie en el mismo rango de tamaños (4,73 nm y 5,69 nm) que las sílices pasivadas y cercanos al publicado para las PdNPs (6 nm)^[233a] obtenidas en fase homogénea con reducción de Pd₂(dba)₃ en atmósfera de hidrógeno en presencia de 1-hexadecilamina con una relación HDA/Pd 10:1. Por tanto podemos concluir que el método de formación de nanopartículas desde Pd(OAc)₂ o desde Pd₂(dba)₃, tuvo poca repercusión en la morfología de las nanopartículas inmovilizadas en las sílices. Mientras que el tamaño medio de las PdNPs se incrementa ligeramente con la disminución de la basicidad del contraión, **SiClPd** < **M₆₀BrPd1** y **M₆₀BrPd7** < **SiPF₆Pd**, y paralelamente sus desviaciones estándar aumentan con el tamaño medio.

Figura 6.16. Imágenes TEM de $M_{60}BrPd1$ y $M_{60}BrPd7$ y distribución de tamaños de las PdNPs



En estudios previos sobre sílices funcionalizadas con BMIM y cargadas con $Pd(OAc)_2$ en EtOH también observan la influencia del contraión en el tamaño medio de las PdNPs pero resulta un tanto enigmática: 2-10 nm con PF_6^- , de 10 nm con BF_4^- y de 2 nm con NO_3^- .^[7] Más acorde con nuestras observaciones es el caso de copolímeros de 1-vinil-3-butimidazolio-estireno que según el contraión presenta PdNPs de 4 a 6 nm (Cl^-), de 3 a 8 nm (BF_4^-) y de 10 a 13 nm (PF_6^-).^[7]

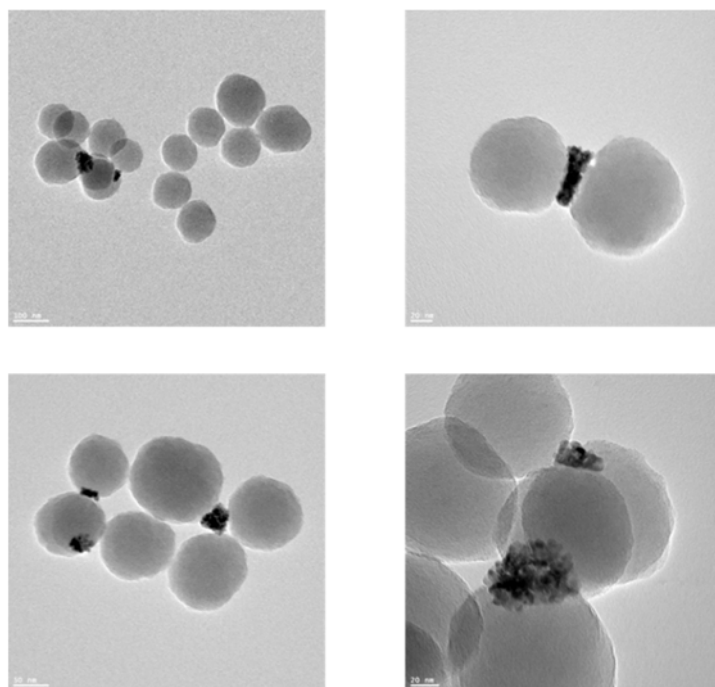
La metodología sintética empleada en nuestro estudio ha proporcionado PdNPs de tamaños similares a las obtenidas mediante el empleo de otras metodologías (Tabla 6.5), pero usando un procedimiento que consigue mayor carga metálica con menor coste y riesgo operacional.

Tabla 6.5. Relación de PdNPs obtenidas con otros métodos y/o soportes y su tamaño medio.

Soporte	Precursor de Pd	Métodos de reducción	Tamaño de NP (nm)	Referencia
Xerogel de sílice	K_2PdCl_4	Hidrogenación	3,2-5,7	[394]
Gel de sílice modificado	K_2PdCl_4	Reducción por carbeno de Fischer	12-14	[395]
Gel de sílice fluorurosa	K_2PdCl_4	Reducción con metanol	1,5-2,3	[396]
Espuma mesocelular sílicea	$Pd(OAc)_2$	Urea	2-6	[397]
Sílice mesoporosa (SBA-15)	$Pd(acac)_2$	Hidrogenación	3-3,5	[399]
SBA-15 aminada	$PdCl_2$	Hidracina	3	[400]
SBA-15 tiolada	$[Pd(NH_3)_4]Cl_2$	Formalina	3-6	[399, 401b]
Hidróxido de doble capa	Na_2PdCl_4	Hidrazina	4-6	[403]
Óxidos de MgO, TiO_2 , ZrO_2	$Pd(acac)_2$	Hidrogenación	1,6-13,9	[404]
MgO	Na_2PdCl_4	Hidrazina	30-40	[405]
Polidimetil-fosfaceno	Pd	Deposición por vapor metálico	4,5	[405]
Microsfersas "Core-shell" PS-co-P4VP	$PdCl_2$	$NaBH_4$	3,4-4,4	[412]
Polipirrol-PS "Core-shell"	$PdCl_2$	Polimerización oxidativa de pirrol	1,6-9,0	[413]
Líquido iónico en microsfersas rígidas de poli (p -fenileno)	H_2PdCl_4	$NaBH_4$	3,0-4,0	[414]
Poliacrilamida reticulada	$Pd(OAc)_2$	Etanol	18-30	[415]
Polímero mesoporoso	$Pd(OAc)_2$	Metanol	5,0-10	[416]
Estructuras metálicas-orgánicas del tipo Zeolita	$Pd(NO_3)_2$	Hidrogenación	2	[417]
Polímeros macroporosos	$Pd(OAc)_2/Na_2PdCl_4$	$NaBH_4$	2-2,7	[418]
Alginato	Na_2PdCl_4	Etanol	3,0-7,0	[419]
Óxido de grafito y grafenos	$Pd(OAc)_2$	Hidrazina	4,0-50	[420]

Curiosamente las SiNPs cargadas con paladio, **SGClPd**, presentan en TEM formaciones de aglomerados de PdNPs con un tamaño comprendido entre los 16 nm y los 52 nm. El tamaño medio de estas PdNPs dentro de los aglomerados se ha podido estimar en unos 4,5 nm. Los aglomerados de PdNPs están en contacto con al menos dos nanopartículas de sílice (Figura 6.17). Ello parece indicar que la estabilización de las PdNPs, por las sales de imidazolio o los complejos NHC-Pd^{II} formados en la superficie de las SiNPs, es solo parcial y que deja libre una parte importante de la superficie de las PdNPs que es estabilizada por las interacciones Pd..Pd de otras PdNPs. Esto mismo pudiera argüirse sobre las PdNPs estabilizadas en las superficies de otras sílices, pero al no ser SiNPs no tienen los grados de libertad necesarios como para que las PdNPs de una SiNP puedan acercarse a las PdNPs de otra SiNP.

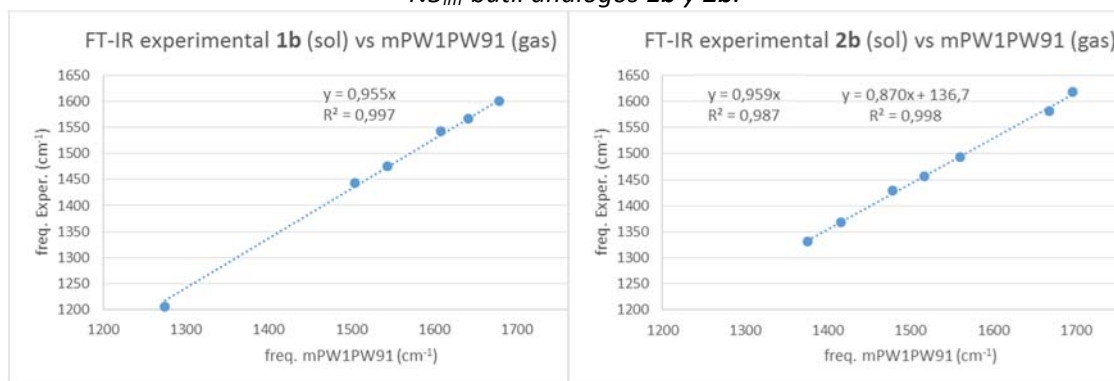
Figura 6.17. Micrografías TEM de **SGCIPd**.



Caracterización de las sílices que soportan Pd por espectroscopia infrarroja

Las sílices con paladio soportado se analizaron mediante espectroscopia FT-IR (Figura 6.19) y se compararon con los espectros de especies similares a las potencialmente presentes en su superficie: el bromuro de 3-butil-1-(2-piridil)imidazolio **1b** (Figura 4.10), el dibromuro[3-butil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno]paladio **2b** (Figura 6.19) y el propio Pd(OAc)₂ (Sigma-Aldrich). En la región de 1800 a 1400 cm⁻¹ de la Figura 4.10 aparecen cinco intensas bandas de absorción del bromuro de 1-butil-3-(2-piridil)imidazolio **1b**, una a 1600 cm⁻¹, que de acuerdo con los cálculos de frecuencia mPW1PW91 en fase gas (ajustados por 0,955 para reproducir las frecuencias experimentales en fase sólida, con R²=0,997 Figura 6.18) corresponde a las vibraciones de tensión C=C y C=N del anillo de piridina, dos a 1567 y 1543 cm⁻¹, que comúnmente se atribuyen^[7a] al anillo de imidazolio de forma acertada y corresponden principalmente sus vibraciones de tensión C=C y C=N respectivamente, y dos a 1475 y 1444 cm⁻¹ que corresponden principalmente a las vibraciones de flexión CH de la cadena alquílica en N3_{im} y al balanceo C-H en la piridina respectivamente.

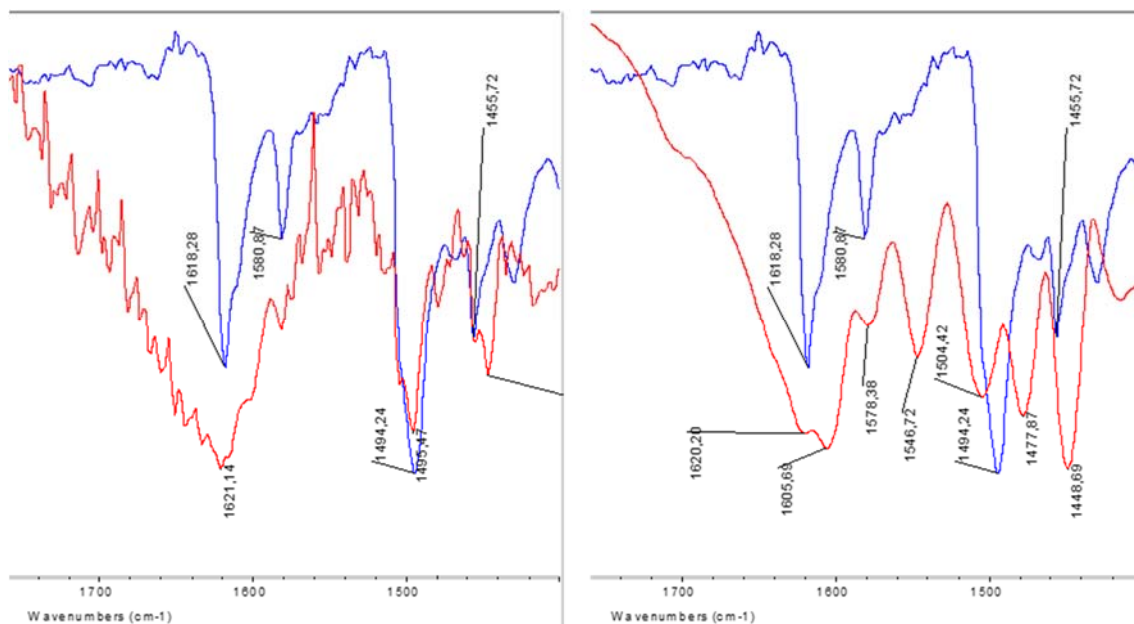
Figura 6.18. Frecuencias de vibración mPW1PW91 en fase gas de los N_{3im}-metil derivados de [LH]Br y [PdBr₂(L^{NC})] y su comparación con las frecuencias experimentales en fase sólida de los N_{3im}-butil análogos **1b** y **2b**.



En la misma región, el N_{3im}-butil derivado de [PdBr₂(L^{NC})] **2b** presenta cuatro intensas bandas de absorción (Figura 6.19), una a 1618 cm⁻¹ que corresponde, según el ajuste de mPW1PW91 (Figura 6.18, derecha), a las vibraciones de tensión C=C de la piridina; otra a 1581 cm⁻¹ que aunaría las vibraciones de tensión de C=C del imidazolideno y C=N de la piridina coordinada; otra a 1494 cm⁻¹ que es una mezcla de vibraciones donde destacan la tensión N_{1im}-C_{2py} y el balanceo de CH aromáticos; y otra a 1456 cm⁻¹ que corresponde a la vibración de flexión CH de la cadena alquílica en N_{3im}.

El espectro FT-IR de la sílice pasivada **SiCIPd** (Figura 6.19, izquierda) reproduce fielmente las bandas significativas de **2b** con las bandas de tensión piridínica a 1621 y 1581 cm⁻¹, la tensión entre anillos a 1495 cm⁻¹ y la flexión de la cadena alquílica a 1456 cm⁻¹ que evidencian la formación de complejos [PdX₂(L^{NC})] en la superficie de la sílice y donde X probablemente será Br de forma preferente. El espectro FT-IR de la otra sílice pasivada **SiPF₆Pd** (Figura 6.19, derecha) también posee bandas características de [PdX₂(L^{NC})] a 1620, 1578 y 1504 cm⁻¹, pero en este caso aparece una intensa absorción a 1605 cm⁻¹ que sería coherente con la tensión del carbonilo de acetato de paladio. Ello induce a pensar que probablemente en la sílice **SiPF₆Pd** los ligandos X en los posibles [PdX₂(L^{NC})] inmovilizados serán acetatos, algo que no sería de extrañar siendo el otro contraión el poco coordinante, PF₆⁻. Además reaparecen las bandas a 1547, 1478 y 1449 cm⁻¹ características de la sal de imidazolio **1b**, lo que indica que en la sílice **SiPF₆Pd** algunos de los ligandos inmovilizados no llegan a reaccionar para formar complejos. Esto sería coherente con los agregados de PdNPs que muestra la Figura 6.15, por tanto separadas de *proto*-ligandos de 1-(2-piridil)imidazolio. Bandas de *proto*-ligandos que también aparecen en las nanopartículas de sílice **SGCIPd**. Ello estaría de acuerdo con la presencia de 1-(2-piridil)imidazolios libres en **SGCIPd** y que gran parte del contenido de Pd esté como PdNPs en forma de agregados, tal como se muestra en la Figura 6.17.

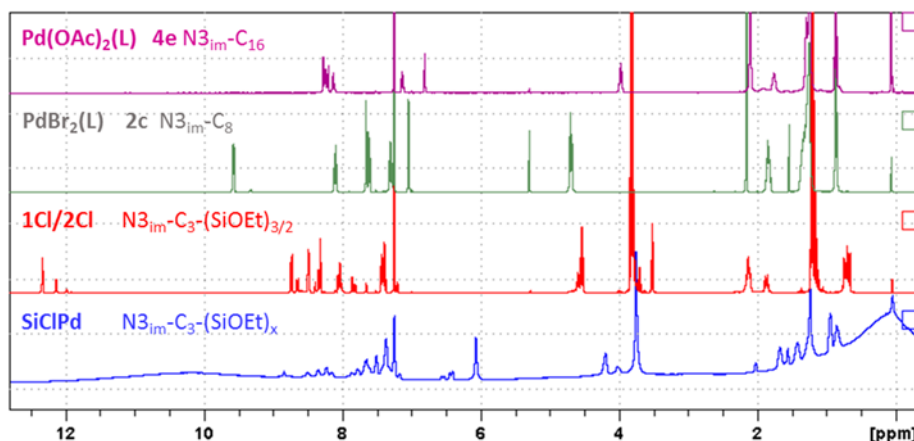
Figura 6.19. Espectros FT-IR de **SiCIPd** (izqda.), **SiPF₆Pd** (dcha.) y el **N₃im-butil PdBr₂(L^{NC})**, en la región de 1400- 1800 cm⁻¹.



Caracterización de las sílices que soportan Pd por MAS-RMN

Las sílices cargadas con paladio se analizaron mediante espectroscopia HRMAS-RMN (High Resolution Magic Angle Spinning) de geles o semisólidos y CPMAS-RMN (Cross Polarization Magic Angle Spinning CP-MAS) de sólidos. En este caso aportaron más evidencias los espectros de protón que los de carbono 13.

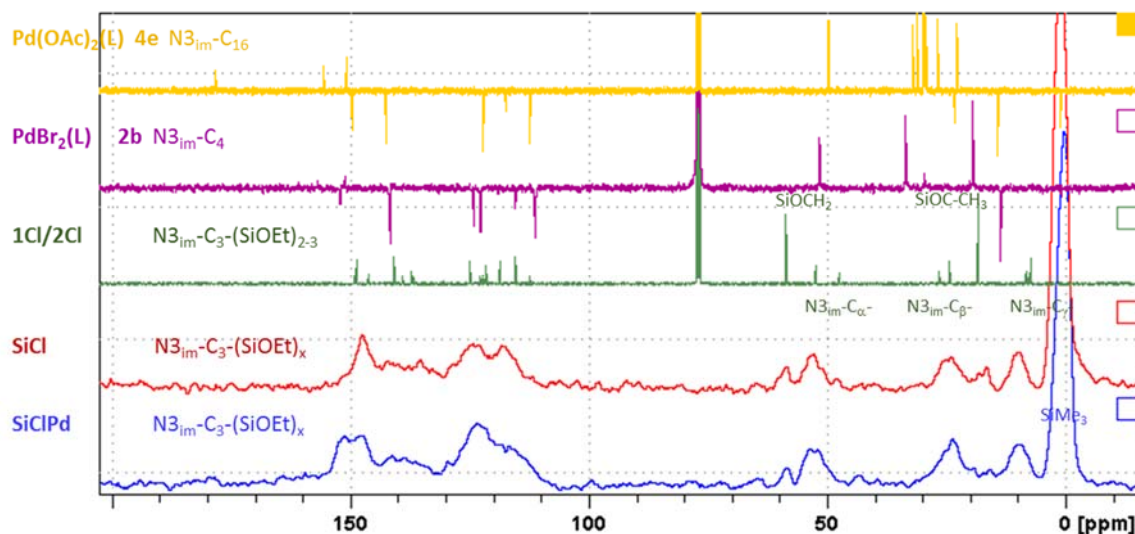
La espectroscopia HRMAS-¹H-RMN es una técnica relativamente novedosa que permite adquirir espectros de protón de sólidos, siempre que los sólidos formen un gel con un disolvente deuterado y el rotor gire a una velocidad elevada (en este estudio 4000 Hz) para proveer una alta homogeneidad en la muestra. En muchos casos pueden proporcionar información relevante sobre los sólidos o semisólidos con tiempos de adquisición relativamente cortos. Los análisis mediante HRMAS-¹H-RMN evidenciaron que las sílices **SiCIPd**, **SiPF₆Pd** y **SGCIPd** portaban sistemas anclados pero la interpretación de los espectros no fue sencilla debido a la gran variedad de entornos químicos en los catalizadores inmovilizados. El espectro HRMAS-¹H-RMN de **SiCIPd** en CDCl₃ comparado con las sales de imidazolio usadas en el anclado, **1Cl/2Cl**, el N₃im-octil derivado [PdBr₂(L^{NC})] **2c** y N₃im-hexadecil derivado [Pd(OAc^o)₂(L^{NC})] **4e** muestra un claro desplazamiento a campos más altos de todos los protones piridínicos e imidazólicos por su probable interacción con el paladio, pero no así los etoxisilanos no condensados del ligando que permanecen en los desplazamientos esperados (Figura 6.20).

Figura 6.20. Comparación de ^1H -RMN **4e**, **2c** y **1Cl/2Cl** con HRMAS- ^1H -RMN de **SiCIPd** en CDCl_3 

La Figura 6.20 muestra además que la sal de imidazolio no está presente (ausencia de $\text{H}_{2\text{im}}$ sobre 12 ppm), pero claramente el espectro de **SiCIPd** es diferente de los complejos con bromuro **2c** o acetato **4e**. Una posible explicación al desplazamiento a campos tan altos de los protones aromáticos es la posible influencia de átomos de Paladio de la superficie que estén próximos, posiblemente PdNPs, de modo similar a como los protones aromáticos del cimeno se desplazan hasta la zona de 6-3 ppm por tener un metal perpendicular a su sistema π en los complejos *half-sandwich* $[\text{RuBr}(\text{L}^{\text{NC}})(\text{cim})]\text{PF}_6$. La cadena alquílica que une imidazol con la sílice parece presentarse a 4,21 y 4,03 ppm, indicando dos tipos de $\text{N}_{3\text{im}}\text{-CH}_2$, otras dos señales para el siguiente metileno a 1,68 y 1,57 ppm y otras dos a 0,96 y 0,87 ppm para el tercero. Los grupos metilo correspondientes al pasivado de la sílice se pueden observar claramente en 0,07 ppm (OSiMe_3). Las señales de los etoxisilanos que permanecen sin condensar aparecen a 3,77 ppm ($\text{OSiOCH}_2\text{CH}_3$) y 1,25 ppm ($\text{OSiOCH}_2\text{CH}_3$). Si tenemos en cuenta las conclusiones del espectro FT-IR de **SiCIPd** (Figura 6.19) que muestra la presencia de complejos tipo **2c** y que la disposición relativa de protones HRMAS- ^1H -RMN de **SiCIPd** se aproxima a la de complejos tipo **4e**, lo más probable es que se trate del intermedio no aislado $[\text{PdBr}(\text{OAc}^{\text{O}})(\text{L}^{\text{NC}})]$ o bien de la interacción de los complejos con las PdNPs o de una mezcla de ambas situaciones.

El espectro CPMAS- ^{13}C -RMN de **SiCIPd** es poco claro respecto a los protones a campos bajos aunque corrobora la presencia de ligando en la superficie. La figura 6.21 compara el CPMAS- ^{13}C -RMN de la sílice cargada con paladio **SiCIPd** y la sílice funcionalizada solamente con sales de 1-(2-piridil)imidazolio **SiCl**; con los $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN desacoplados de las propias sales de imidazolio **1Cl/2Cl** usadas para funcionalizar la sílice; y, para distinguir en la parte aromática la formación de complejos, los espectros APT del dibromuro $\text{N}_{3\text{im}}$ -butil derivado $[\text{PdBr}_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **2b** y del diacetato $\text{N}_{3\text{im}}$ -hexadecil derivado $[\text{Pd}(\text{OAc}^{\text{O}})_2(\text{L}^{\text{NC}})]$ **4e**.

Figura 6.21. Comparación de ^{13}C -RMN **4e**, **2b** y **1Cl/2Cl** con CPMAS- ^{13}C -RMN de **SiCl** y **SiClPd** en CDCl_3 a 300K



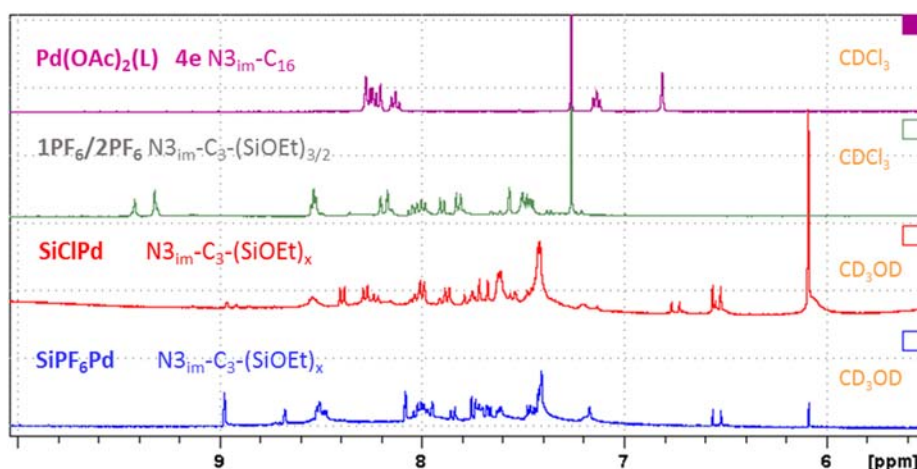
Analizando de los espectros de la Figura 6.21 de derecha a izquierda (de campos altos a bajos), se aprecia claramente en ambas sílices **SiClPd** y **SiCl** el pasivado (SiMe_3 sobre 0,1 ppm) y el espaciador del ligando $\text{N}_{3\text{im}}\text{-C}_3\text{-Si(OEt)}_x$, que en CPMAS presenta los carbonos α , β y γ (53, 24 y 10 ppm) agrupados en unas señales anchas de mucha mayor intensidad que las de los etoxisilanos (59 y 17 ppm) que permanecen sin condensar, apostillando de nuevo que la mayor parte de ellos han condensado con los silanoles de la superficie. Al llegar a la zona aromática las señales están tan próximas que la técnica CPMAS las agrupa y permite distinguir poco entre **SiClPd** y **SiCl**, e incluso entre éstos y los complejos **2b** y **4e**. Se intuye la formación de los complejos de paladio en **SiClPd** por el hombro sobre 152 ppm que correspondería al $\text{C}_{6\text{py}}$ de **2b**, más que al de su homólogo de **4e** que saldría a 150 ppm, y la prolongación del hombro hacia 110 ppm que podría asignarse a $\text{C}_{3\text{py}}$ de los complejos **2b** o **4e**. Algo similar se aprecia cuando se compara **M₆₀BrPd1** y **M₆₀Br** aunque en menor intensidad por la baja carga de metal de esta sílice (véase Tabla 6.3 y Experimental). En los espectros CPMAS- ^{13}C -RMN no parecen observarse los carbonos cuaternarios, como $\text{C}_{2\text{im}}$ y $\text{C}_{2\text{py}}$. De hecho, el también cuaternario carbonilo del potencial acetato en **SiClPd** solo puede intuirse como un mini hombro hacia 178 ppm, aunque perfectamente podría asignarse como ruido de fondo (Figura 6.21).

Si como parece ninguno de los carbonos cuaternarios se aprecia bien en CPMAS- ^{13}C -RMN, entonces el espectro de **SiPF₆Pd** debería ser muy similar al de **SiPF₆**, pues en **SiPF₆Pd** hay una presencia significativa de sales de imidazolio sin coordinar, como demuestra su TEM con la alta presencia de agregados de PdNPs (Figura 6.15), y los contraiones en los complejos de paladio serán principalmente acetatos, cuya presencia delata el FT-IR (Figura 6.19). De hecho el carbono terciario a campos más bajos en un complejo similar a **4e**, $\text{C}_{6\text{py}}$, saldría a campos más altos que

si fuera tipo **2b**, y estaría muy próximo al máximo del hombro centrado en 148 ppm de los CPMAS, por lo que la apariencia de esta señal sería muy similar en las sales de imidazolio **SiPF₆** y en los complejos **SiPF₆Pd**, como así ocurre (véase parte experimental).

Sin embargo, en el espectro HRMAS-¹H-RMN de **SiPF₆Pd**, determinado en CD₃OD por la imposibilidad de formar un gel adecuado en CDCl₃, parecen identificarse señales de la sal de imidazolio como tripletes con constantes de acoplamiento de 1,1-1,6 Hz a campos más altos (H_{2im} a 8,95 y 8,65 ppm; H_{5im} a 8,05 y 7,95 ppm) que en el reactivo **1PF₆/2PF₆**, así como las señales de la zona 7-6 ppm, que también se aprecian en **SiClPd**, coherentes con la interacción de complejos con PdNPs. Que sean tan similares **SiPF₆Pd** en **SiClPd** de la zona 7-6 ppm, tal vez se deba a que los complejos se partan cuando interaccionan con la superficie de las PdNPs, desplazándose los aniones a la propia superficie de la NP como predicen los cálculos mPW1PW91. En **SiPF₆Pd** también se detecta la presencia del contraión PF₆¹⁻ a -146,4 ppm por CPMAS-³¹P-RMN (véase parte experimental), lo que induce a pensar que estará fijo en la superficie.

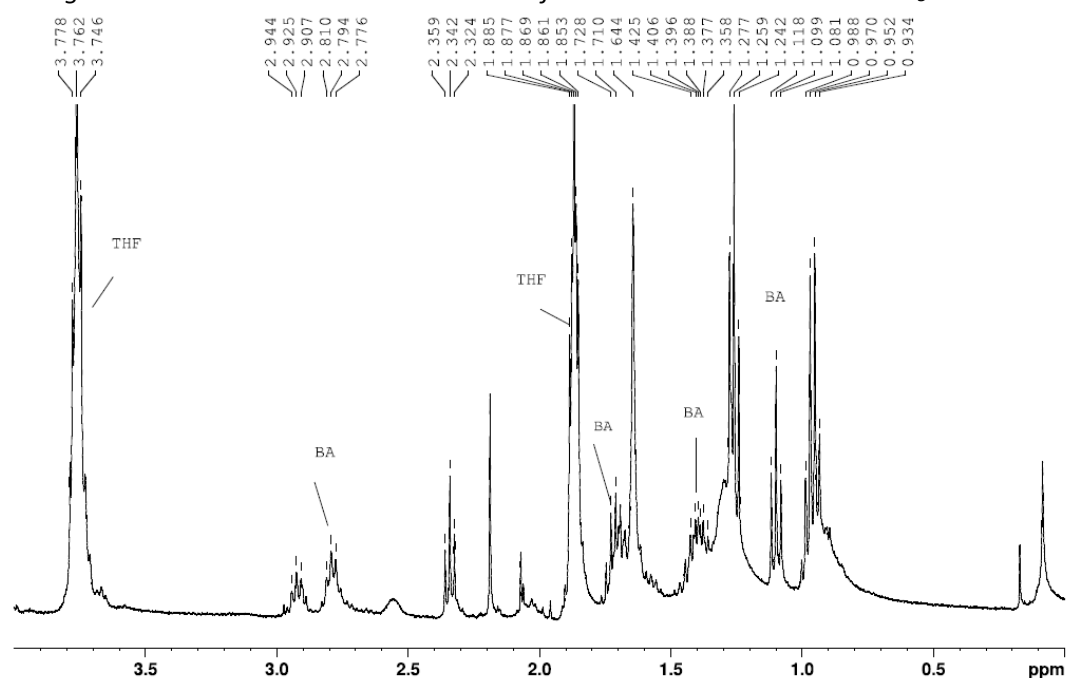
Figura 6.22. Comparación de ¹H-RMN **4e** y **1PF₆/2PF₆** en CDCl₃ con HRMAS-¹H-RMN de **SiClPd** y **SiPF₆Pd** en CD₃OD a 300 K



El espectro HRMAS-¹H-RMN de las SiNPs funcionalizadas **SGClPd** adquirido en CDCl₃ (Figura 6.23) presenta una resolución mucho mejor que el de **SiClPd**, pues el gel se forma más fácil si el sólido está formado por NPs, y aporta una información relevante que ayuda a dar una explicación al sorprendente TEM de **SGClPd** (Figura 6.17). A pesar del lavado y secado intensivo de las SiNPs funcionalizadas **SGClPd**, se pudo observar la aparición de intensas señales a 3,74 y 1,85 ppm que son coherentes con THF absorbido en la superficie de las nanopartículas de sílice, hecho ya observado en otras SiNPs.^[2a] Llamamos la atención los multipletes a 2,77, 1,71, 1,39 y 1,01 ppm coherentes con butilamina, y el multiplete a 2,94 ppm coherente con el metileno en alfa del

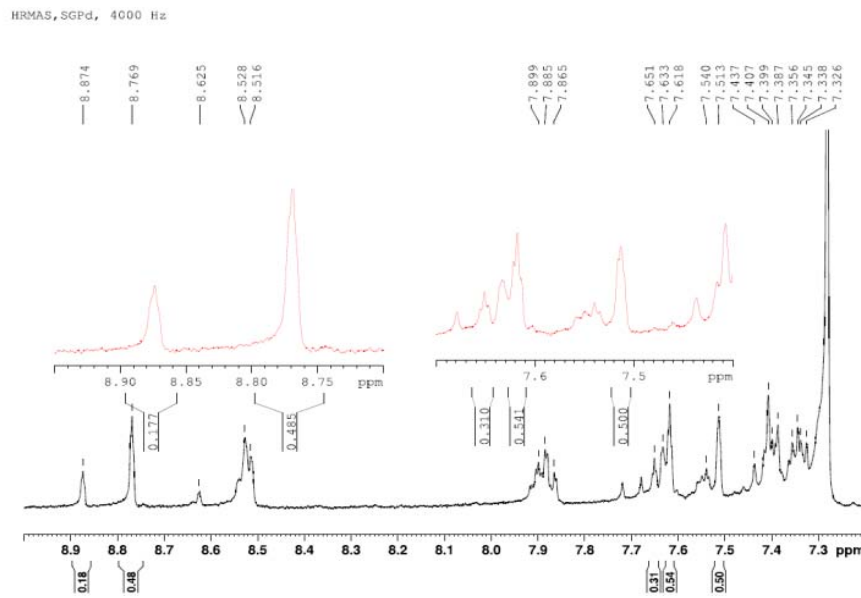
acetato de butilamina, que pueden ser consecuencia de la adsorción de estas especies en la etapa de síntesis del soporte **SG** (véase parte experimental).

Figura 6.23. HRMAS-¹H-RMN de las SiNPs funcionalizadas **SGClPd** en CDCl₃ a 300 K



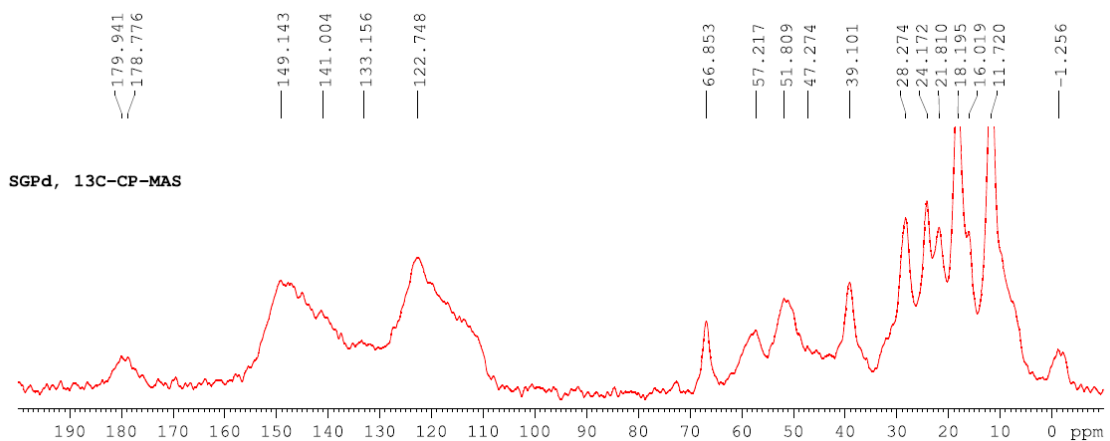
La presencia de butilamina en **SGClPd**, invalida la estimación de ligando inmovilizado mostrada en la Tabla 6.2, pues está basada en la suposición de que el N provenía exclusivamente del sistema 1-(2-piridil)imidazolio. La región aromática del espectro HRMAS-¹H-RMN de las SiNPs funcionalizadas **SGClPd** mostró la presencia de sal de 1-(2-piridil)imidazolio inmovilizada y, por analogía con **SiPF₆Pd**, se pudieron atribuir hasta cinco señales diferentes a los átomos de hidrógeno de imidazolio a 8,85 y 8,75 ppm y a 7,65, 7,60 y 7,49 ppm (Figura 6.24). Normalizando la integración de estos protones de imidazolio a 2,00, la integración correspondiente al metileno de la butilamina sería de 1,48. Esto quiere decir que la relación molar ligando/butilamina sería de 57/43, lo que implicaría que solo el 80 % del contenido de N analizado en **SGClPd** correspondería al ligando, es decir 0,32 mmol L/g. Pero debe tenerse en cuenta además la integración que correspondería al clorhidrato de butilamina, con lo que la relación molar ligando/butilamina+clorhidrato disminuiría hasta 47/52 y de este modo el grado de funcionalización de las SiNPs **SGClPd** estimado sería de 0,29 mmol L/g. Este bajo valor de funcionalización y la presencia de la amina y sus sales pueden haber dificultado la estabilización de las nanopartículas de paladio observada en las imágenes TEM de **SGClPd**, y es más consistente con el área superficial más baja esperada para esta sílice. Como en las otras sílices cargadas con metal, se aprecia en la zona 7-6 ppm de **SGClPd** protones que probablemente interaccionen con las PdNPs (véase parte experimental).

Figura 6.24. Espectro HRMAS-¹H-RMN de **SGClPd** en la zona de aromáticos



El espectro de CPDAS-¹³C-RMN de **SGClPd** (Figura 6.25), muestra la presencia de acetatos sobre 180 ppm, más posiblemente como sales de butilamonio e imidazolio. Los cloruros originales del precursor **SGCl** probablemente estén en la superficie de las PdNPs o formando parte de complejos. La zona del espectro correspondiente a la cadena alquílica es más compleja que el resto de sílices funcionalizadas, probablemente por la presencia de butilamina y las sales de butilamonio

Figura 6.25. Espectro CPDAS-¹³C-RMN de **SGClPd** en CDCl₃ a 300 K



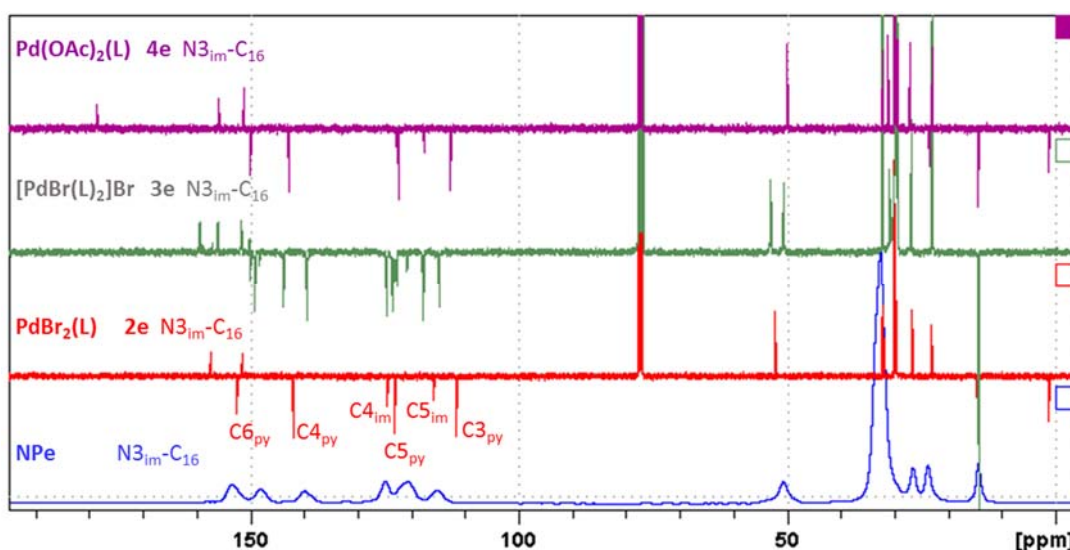
En resumen, los espectros HRMAS-¹H-RMN, en consonancia con los FT-IR, confirman la presencia de sales de imidazolio y complejos de Pd(II) en la superficie de las sílices que hemos funcionalizado y cargado con el metal. Los desplazamientos a campos muy altos de algunos

protones aromáticos inducen a pensar en una interacción de los complejos con las PdNPs que muestra la TEM. Sin embargo los espectros CPMAS- ^{13}C -RMN que hemos obtenido de estas sílices son menos concluyentes, dada la poca resolución de las señales acompañada de una baja sensibilidad por los carbonos cuaternarios. En otros estudios de complejos de Pd soportados en sílices^[421] o en polímeros^[422] utilizando CPMAS- ^{13}C -RMN, sus espectros son todavía menos resolutivos que los nuestros, detectándose mejor los C alquílicos que los aromáticos. Todo ello hace que los espectros CPMAS- ^{13}C -RMN de las sílices funcionalizadas solamente con sales de 1-(2-piridil)imidazolio sean muy parecidos a los de sílices que también presentan en la superficie complejos de esas sales con Pd(II).

A pesar de ello se han descrito desplazamientos químicos del orden de 165-170 ppm en PdNPs estabilizadas por yoduros, pero no por BF_4^- , de feniltrisimidazolio^[237b] y también por sulfonatos de alquilimidazolio^[423] que se atribuyeron a la interacción directa entre $\text{C}_{2\text{im}}$ en forma de carbeno y la superficie de las nanopartículas de paladio. Nosotros no hemos apreciado ese tipo de señales en CPMAS- ^{13}C -RMN ni en las sílices ni tan siquiera en PdNPs estabilizadas por los complejos tipo **2** y **3**, como **NPe** (Figura 6.26), probablemente porque los Br^- son muy coordinantes con el Pd^{II} , pero indirectamente los desplazamientos de $\text{C}_{6\text{py}}$ y $\text{C}_{3\text{py}}$ en **NPe** delatan la presencia de los complejos **2e** y **3e** en su superficie.

La similitud de espectros CPMAS- ^{13}C -RMN para **NPe** y **SiCIPd** en la zona aromática de 160-110 ppm nos induce a pensar que en ambos sistemas las PdNPs se estabilizan de forma similar por los complejos de Pd(II) formados.

Figura 6.26. Comparación del ^{13}C -RMN de los N_3im -hexadecil derivados **4e**, **3e** y **2e** con el CPMAS- ^{13}C -RMN de las PdNps **NPe** en CDCl_3 a 300K



Actividad catalítica de las sílices funcionalizadas con paladio

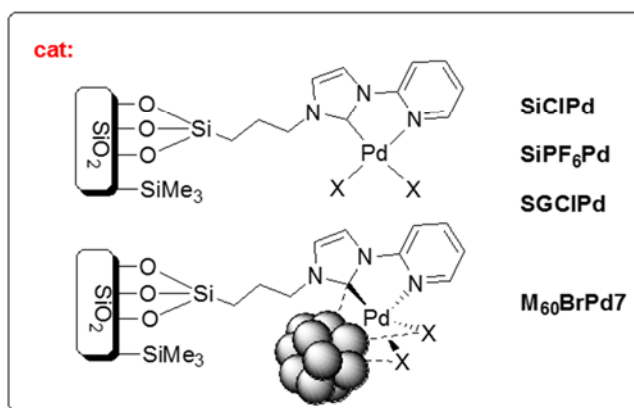
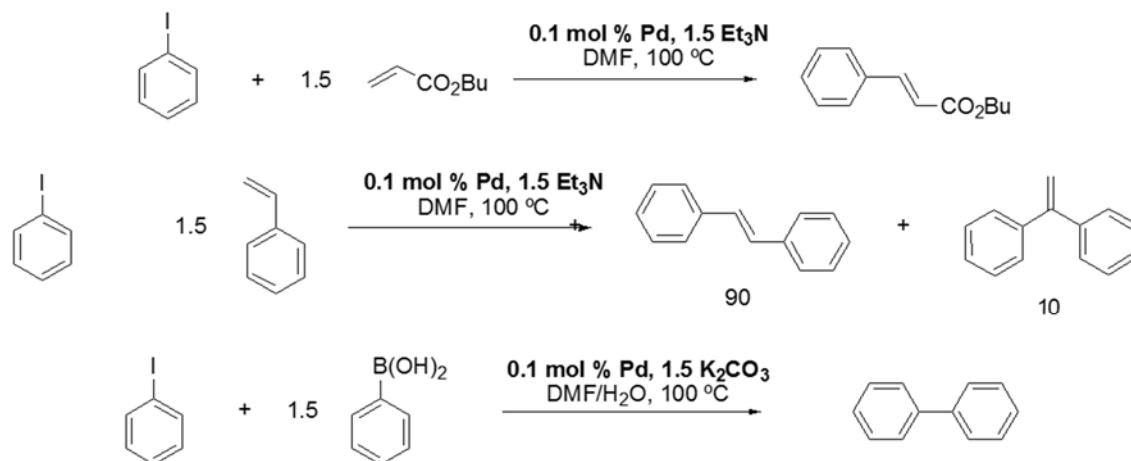
La actividad catalítica de las sílices pasivadas **SiClPd**, **SiPF₆Pd** y no pasivadas **SGClPd** y **M₆₀BrPd7** se evaluó inicialmente en las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono de yodobenceno con alquenos (Heck-Mizoroki) y ácidos fenilborónicos (Suzuki-Miyaura). Las condiciones de reacción fueron similares a las empleadas con los catalizadores homogéneos **2b-f** y **NPb-f** (Tabla 5.1), pero aumentando 10 veces la carga del catalizador hasta 0,1 % mol Pd (Tabla 6.6), porque se esperaba una disminución de la actividad catalítica como consecuencia de los efectos de difusión de reactivos y productos sobre la superficie de los sólidos. El medio de reacción se sometió a ultrasonidos durante unos segundos con el fin de disgregar el catalizador soportado y conseguir una dispersión lo más homogénea posible del sólido.

Todas las reacciones estudiadas proporcionaron rendimientos de cinamato de butilo o bifenilo superiores al 95 %. En el caso del acoplamiento de yodobenceno con estireno, de forma similar a las reacciones catalizadas en fase homogénea, se obtuvo aproximadamente un 90 % de rendimiento de *trans*-estilbeno y un 10 % de 1,1-difeniletano.

La reacción de olefinización de yodobenceno con acrilato de *n*-butilo concluyó a las dos horas, siendo la actividad catalítica creciente según **SiPF₆Pd** < **SGClPd** < **SiClPd**. Según hemos visto en el apartado anterior, la sílice **SiClPd** presenta el mayor contenido relativo de PdNPs soportadas a ligandos y las PdNPs son de menor tamaño (TOF 1830 h⁻¹), mientras que tanto **SiPF₆Pd** (TOF 1020 h⁻¹) como las SiNPs funcionalizadas **SGClPd** (TOF 1680 h⁻¹) presentan agregados de PdNPs y éstas son mayores. Posiblemente las segundas sean más activas que las primeras por plantear menores problemas de difusión al ser SiNPs funcionalizadas. Las sílices preparadas mediante hidrogenación de Pd₂dba₃ en presencia de la sal de imidazolio inmovilizada, **M₆₀BrPd7**, presentaron actividad catalítica apreciable (TOF 1110 h⁻¹) pero menor que su homólogo pasivado y clorado **SiClPd**. Probablemente el contraíón sea el mayor culpable del descenso de la actividad y también por su relación con el tamaño de las PdNPs (Tabla 6.4). La actividad catalítica de **SiClPd** (98 %, 1 h 100 °C a 0,1 mol % Pd) fue similar a la encontrada para PdNPs inmovilizadas sobre nanopartículas de sílice modificadas con grupos amino y fosfano,^[308] o a la de sílices con complejos (NHC)_xPdCl₂ inmovilizados mediante anclaje covalente (92 %, 9 h 100 °C a 0,05 mol % Pd).^[411] Pero la actividad de nuestros sólidos fue superior a la de complejos (NHC)_xPd(OAc)₂ inmovilizados en nanopartículas de sílice,^[390] que alcanzan el 99 % de rendimiento pero con cargas de catalizador de 2 mol % Pd tras 2 horas a 100 °C. Algunos complejos pincer-S,C,S de paladio(II) inmovilizados en sílice presentan conversiones próximas al 80 % tras 30 minutos de reacción para el acoplamiento de yodobenceno con acrilato de butilo a 120 °C con una carga de

de 0,13 mol Pd %.^[75] La actividad catalítica de nuestras sílices también fue superior a la mostrada por nanopartículas de paladio soportadas en resinas del tipo poliacrilamida con las que se obtiene una conversión del 85 % y una carga de 0,3 mol % Pd en condiciones de reacción similares.^[424]

Tabla 6.6. Evaluación de la actividad catalítica de *SiCl*, *SiPF₆Pd*, *SGClPd* y *M₆₀BrPd7*

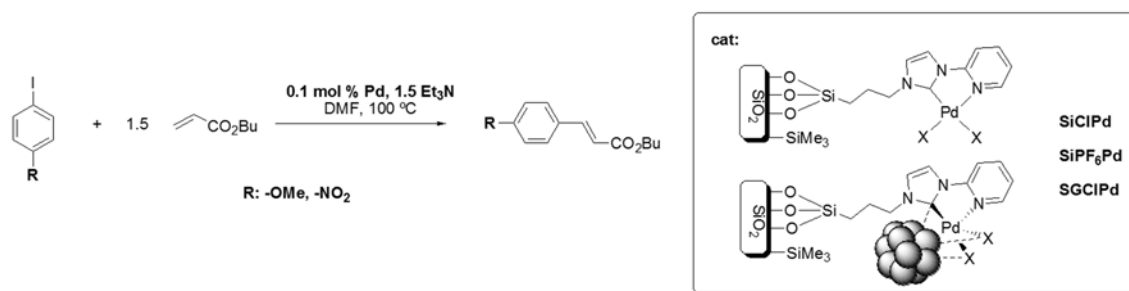


Sustrato	Catalizador	t (min.)	Rendimiento (%)	TOF (h ⁻¹)
	SiClPd	20	61	1830
	SiPF₆Pd	20	34	1020
	SGClPd	20	56	1680
	M₆₀BrPd7	20	37	1110
	SiClPd	120	76	380
	SiPF₆Pd	120	45	225
	SGClPd	30	31	620
	SiClPd	60	75	750
	SiPF₆Pd	60	55	550
	SGClPd	180	97	323

Como cabía esperar, los valores de TOF encontrados en el acoplamiento C-C de yodobenceno con estireno fueron menores a los encontrados para el acrilato de butilo y oscilaron entre 225 h⁻¹ para **SiPF₆Pd** y 620 h⁻¹ para **SGClPd** (Tabla 6.6). Quizá la alta presencia de acetatos en **SGClPd** contribuya a disminuir notablemente el período de inducción que produce la reducción del paladio en presencia de estireno. Como era de esperar por el tamaño de las PdNPs, la sílice **SiPF₆Pd** fue la menos activa.

Conclusiones similares se pueden sacar de la reacción de Suzuki-Miyaura entre yodobenceno y ácido fenilborónico catalizadas por nuestras sílices funcionalizadas con Pd (Tabla 6.6). De nuevo **SiClPd** fue la más activa (TOF 750 h⁻¹), mientras que **SGClPd** (TOF 323 h⁻¹) fue la menos activa tal vez porque en este tipo de reacción el mecanismo de reducción del paladio está relacionado con el borónico. En el mejor de los casos obtuvimos una conversión de yodobenceno del 75 % en tan solo 60 minutos, que es similar a la obtenida cuando se utilizan PdNPs soportadas en resinas Merrifield con una carga catalizadora del 0,3 mol % Pd (conversión del 96 % después de 1 h en DMF a 80 °C).^[424] Otros autores usando mayores cargas de Pd aproximan estos valores, como las nano-sílices fibrosas (KCC-1) funcionalizadas con Pd, que en cantidades de 0,5 mol % rinden una conversión del 95 % después de 4 horas reaccionando a 100 °C en una mezcla de agua etanol 3:2,^[425] o las PdNPs soportadas en óxido de grafeno que con una carga de 1 mol % Pd convierten un 87 % después de 30 minutos de reacción en una mezcla de etanol/agua a 60 °C.^[426]

Tabla 6.2. Efecto de los sustituyentes sobre el PhI en la Mizoroki-Heck con acrilato de butilo.



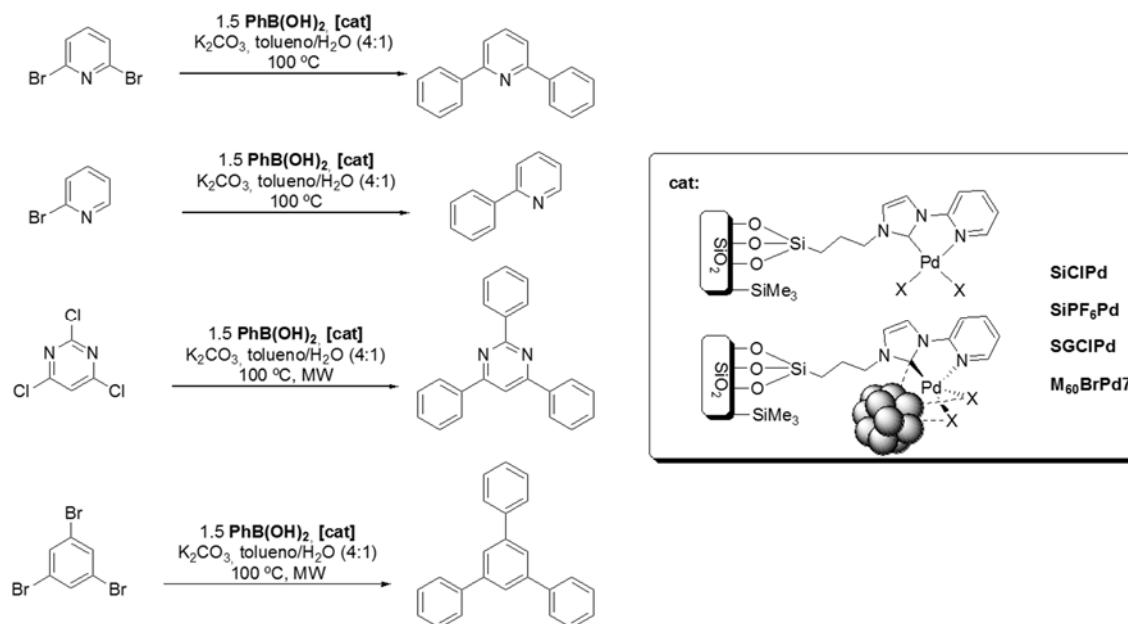
R	Catalizador	t (min.)	% Rendimiento	TOF(h ⁻¹)
-H	SiClPd	20	61	1830
	SiPF₆Pd	20	34	1020
	SGClPd	20	56	1680
-OMe	SiClPd	30	68	1360
	SiPF₆Pd	60	58	580
	SGClPd	60	49	490
-NO ₂	SiClPd	15	100	>6000
	SiPF₆Pd	15	100	>6000
	SGClPd	15	100	>6000

Como era de esperar, los sustituyentes atrayentes de electrones sobre el haluro de arilo, como el nitro, aceleran la reacción de acoplamiento con acrilato de butilo (Tabla 6.7). Sin embargo el efecto de los sustituyentes donores de electrones, como el metoxi, es mucho más acusado que en fase homogénea (**2b-e**, tabla 5.2). El hecho de que el derivado con mayor impedimento estérico en $N3_{im}$ es el menos activo en homogénea (mesitil derivado **2f**, Tabla 5.2), induce a pensar en un efecto de superficie como la causa por la que las sílices son menos activas frente al yodoanisol (Tabla 6.7). En general, nuestras sílices funcionalizadas con complejos y PdNPs son la tercera parte de activas, a pesar de usar una carga de metal 10 veces superior, que sus complejos homólogos en homogénea y 1/5 menos activas que las PdNPs en disolución para esta Mizoroki-Heck (Tabla 5.2).

También se ha ensayado la actividad catalítica de nuestras sílices en la Suzuki-Miyaura del ácido fenilborónico con haloheterociclos y polihalofenilos más interesantes desde el punto de vista sintético o aplicado (por ej. como emisores de luz^[427]). Las reacciones se realizaron en tolueno/ H_2O (4:1) y usando K_2CO_3 como base a 100 °C bien con calefacción convencional o con microondas (Tabla 6.8). La 2,6-dibromopiridina se convirtió en 2,6-difenilpiridina en menos de 2 horas con cargas de 0,1 mol % Pd de cualquier sílice pasivadas como **SiCIPd** y **SiPF₆Pd** o no como **M₆₀BrPd7** y **SGCIPd**, por lo que redujimos la carga de catalizador hasta 0,01 mol % Pd completándose la reacción en 6 horas (TOF > 1667 h⁻¹ para **SGCIPd** (Tabla 6.8). La 2-bromopiridina está menos activada y catalizada por **SGCIPd** solo se transformó un 61 % tras 24 horas de reacción. Doblando la carga de catalizador hasta el 0,2 mol % Pd y utilizando calefacción por microondas, empleando un programa de temperatura constante a 100 °C similar al descrito en el capítulo 5, se alcanzaron rendimientos cuantitativos de 2-fenilpiridina (> 95 %) tras 25 minutos bajo catálisis de **SiCIPd** o **SiPF₆Pd** (TOF > 1130 h⁻¹ (Tabla 6.8)

Tabla 6. . La síntesis de 2,4,6-trifenilpirimidina desde 2,4,6-tricloropirimidina requirió calefacción con microondas más prolongada, pero se obtuvo cuantitativamente en 75 min catalizada por 0,2 mol % Pd de **SiClPd** (TOF > 400 h⁻¹, Tabla 6.8), pero no por **M₆₀BrPd7** que incluso al 0,3 mol % Pd solo rindió un 10 % de 2,4,6-trifenilpirimidina (TOF 27 h⁻¹) acompañada de productos de mono y disustitución. Por tanto, bien la pasivación o mejor el contraíón parecen tener gran importancia al menos bajo la calefacción por microondas. Finalmente 1,3,5-tribromobenceno rindió cuantitativamente el 1,3,5-trifenilbenceno en 75 minutos con calefacción microondas y empleando como catalizador **SiClPd** al 0,2 mol % Pd (TOF > 400 h⁻¹, Tabla 6.8).

Tabla 6.8. Suzuki-Miyaura de ácido fenilborónico y halopiridinas o polihalofenilos catalizada por sílices cargadas con Pd.



Sustrato	Catalizador (mol % Pd)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a	TOF(h ⁻¹)
	SGClPd (0,01)	6	100	>1667
	SGClPd (0,1)	2	100	>500
	M ₆₀ BrPd7 (0,1)	2	100	>500
	SiPF ₆ Pd (0,1)	2	100	>500
	SiClPd (0,1)	2	100	>500
	SGClPd (0,1)	24	61	25
	SiPF ₆ Pd (0,2)	0,42 ^b	>95	>1130
	SiClPd (0,2)	0,42 ^b	>95	>1130
	M ₆₀ BrPd7 (0,3)	1,25 ^b	10 ^c	27 ^c
	SiClPd (0,2)	1,25 ^b	100	>400
	SiClPd (0,2)	1,25 ^b	100	>400

a) El rendimiento de la reacción se midió por ¹H RMN empleando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno;

b) Bajo calefacción microondas c) La conversión es del 90 %, pero se observan especies mono y di sustituidas.

A pesar de que en las reacciones de Suzuki-Miyaura de la tabla 6.8 no se ha descendido hasta tiempos de reacción o cargas que permitan diferenciar con precisión la actividad catalítica de las sílices, los datos de la tabla 6.6 nos inducen a pensar que la actividad catalítica en este tipo de reacción sigue el orden **SiClPd** > **SiPF₆Pd** > **SGClPd**. Los valores observados podrían guardar relación con el diámetro medio de las nanopartículas soportadas, aunque, como se ha visto en las correspondientes imágenes de TEM, las PdNPs en las SiNPs **SGClPd** (Figura 6.17) y en gran parte de la sílice **SiPF₆Pd** (Figura 6.15) pueden considerarse más bien como aglomerados. Además del diámetro medio, también la distribución de las nanopartículas en la muestra podría

afectar a la actividad catalítica: en el catalizador **SiCIPd** y en **M₆₀BrPd** las PdNPS crecieron dispersas en el soporte. Esta forma de crecimiento permitiría una mayor accesibilidad a la superficie catalítica de las nanopartículas. Además el contraíón parece contribuir de forma importante en la reacción de acoplamiento de la 2,4,6-tricloropirimidina.

Recuperabilidad de los catalizadores de paladio soportados en sílices

Como se ha mencionado, el propio mecanismo de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio en las que éste pasa durante el ciclo catalítico por estados de oxidación 0 y II, provoca que el diseño de catalizadores de paladio recuperables para este tipo de reacciones sea todavía un aspecto sin resolver, dado que se generan especies que no son retenidas por los ligandos inmovilizados. De hecho, durante los últimos años, se han publicado numerosos estudios describiendo la actividad catalítica de complejos y nanopartículas de paladio soportados (Tabla 6.9). La parte final del capítulo 1 de esta memoria describe de forma más precisa, incluyendo TOF's y condiciones de reacción, una visión general de la reciclabilidad de las PdNPs soportadas con diferentes estrategias.

A pesar del gran número de trabajos sobre este tema, solamente unos pocos abordan la cuestión, todavía sin resolver, del lixiviado de especies catalíticamente activas y la recuperación del catalizador,^[305, 399, 407a, 428] y más teniendo en cuenta que meticulosos estudios apuntan a las especies lixiviadas como los verdaderos catalizadores.^[429] Un ejemplo ilustrativo es el propuesto por Steel, que consiguió recuperar y reutilizar en 14 ciclos consecutivos un catalizador [py(NHC)₂PdCl]Cl soportado en una resina TentagelTM en las reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck y de Suzuki-Miyaura con conversiones cuantitativas, al 1 % de catalizador en 48 horas de reacción.^[192] Se ha descrito igualmente el reciclado de complejos (NHC)₂Pd^{II} inmovilizados en sílice en la reacción de Suzuki-Miyaura durante seis ciclos consecutivos.^[430] Wang *et al.* han conseguido reutilizar durante 5 ciclos consecutivos nanopartículas de paladio inmovilizadas en nanopartículas de sílice en el acoplamiento cruzado de yodobenceno y estireno, observando solo una pequeña pérdida de actividad catalítica tras el cuarto uso.^[408] Así, los catalizadores inmovilizados de (NHC)Pd^{II} y nanopartículas de paladio estabilizadas por sales de imidazolio inmovilizados en polímeros orgánicos, solo pudieron ser utilizados en cuatro ciclos consecutivos de reacción entre yodobenceno y acrilato de butilo.^[7b] Algo similar ocurre en algunos ejemplos de (NHC)Pd^{II} inmovilizados mediante anclaje covalente en sílice^[411] o con el catalizador Pd(0)-MCM-41 para el que, aunque con gran actividad catalítica, solo se han descrito cuatro usos en la reacción entre yodobenceno y estireno.^[428a] Hasta cinco usos se han descrito para catalizadores de paladio inmovilizado en líquidos iónicos inmovilizados en polímeros,

aunque con pérdidas de actividad catalítica de hasta el 20 % a partir del segundo ciclo.^[14] Pequeñas modificaciones en el líquido iónico soportado pueden hacer que aumente la reciclabilidad del catalizador alcanzando los 10 ciclos consecutivos^[300c] aunque con un notable *lixiviado* de paladio, acompañado de pérdida de actividad catalítica. Por último, de entre los ejemplos de complejos de paladio inmovilizados en sílice, para unas condiciones de reacción similares a las empleadas en nuestro experimento de reciclado, solo se describen tres usos del catalizador con una pérdida notable de actividad catalítica entre el primer y segundo uso.^[75] De manera más general en la Tabla 6.9 se recoge el número de reutilizaciones alcanzadas con sistemas catalíticos de Pd inmovilizados en soportes inorgánicos en reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

Tabla 6.9. Resumen del número de reutilizaciones en reacciones de acoplamiento carbono-carbono con catalizadores de paladio basados en nanopartículas de paladio soportadas en soportes inorgánicos. Tomado de la referencia ^[6a]

Soporte	Precursor de Pd	Reacción	Usos	Pérdida de actividad	Ref.
Xerogel de sílice	K ₂ PdCl ₄	Suzuki-Miyaura Sonogashira	7	No	[394]
Gel de sílice modificado	K ₂ PdCl ₄	Suzuki Sonogashira Stille	4	Sí, tras 4 usos	[395]
Gel de sílice fluorurosa	K ₂ PdCl ₄	Suzuki-Miyaura Mizoroki-Heck	15	No	[396]
Espuma mesocelular silícea	Pd(OAc) ₂	Suzuki-Miyaura Heck	10	No	[397]
SBA-15 aminada	PdCl ₂	Mizoroki-Heck	7	Sí, tras 6 usos	[400]
SBA-15 tiolada	Pd(OAc) ₂	Suzuki-Miyaura	4	No	[401]
	[Pd(NH ₃) ₄]Cl ₂	Mizoroki-Heck	7	Sí	
Zeolitas	Pd(OAc) ₂	Mizoroki-Heck	4	<5 % en cada uso Ligera disminución	[402]
	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ Pd(NO ₃) ₂	Suzuki-Miyaura	15		
Hidróxido de doble capa	Na ₂ PdCl ₄	Mizoroki-Heck Suzuki-Miyaura Sonogashira Stille	5	No	[403]
Óxidos metálicos MgO, TiO₂, ZrO₂, MgO	Pd(acac) ₂	Mizoroki-Heck	2	No	[404]
MgO	Na ₂ PdCl ₄	Suzuki-Miyaura Stille	5	No	[405]

Como vemos la mayor parte de los autores se han centrado en comprobar simplemente el número de reutilizaciones que permite su catalizador, sin entrar en factores clave que aumentarán el *lixiviado* y la pérdida de reciclabilidad, como la capacidad coordinante del disolvente utilizado y la temperatura de reacción o de recuperación del catalizador, u otros que afectarán al paladio remanente como la carga inicial de metal utilizada en el experimento de reciclado. Todo ello dificulta la comparación de la actividad catalítica de los sistemas soportados.

Por esta razón hemos recurrido a calcular los TOF's acumulados a partir de los trabajos originales, y hacer notar el disolvente y temperatura empleadas. Por ejemplo, en el trabajo de Steel^[192] anteriormente comentado se consiguen 14 reúsos en la condensación de acrilato de butilo con PhI, pero en realidad su TOF por ciclo es de solo $1,8 \text{ h}^{-1}$ a $165 \text{ }^\circ\text{C}$ en DMA, resultando un TOF acumulado de 25 h^{-1} . Mucho más atractivas serían las PdNPs estabilizadas por líquidos iónicos soportados (SILs) en laponita, recientemente descritas por el grupo de J.A. Mayoral y J.I. García, que pueden reciclarse 17 veces consecutivas catalizando el acoplamiento de acrilato de butilo con PhI sin disolvente a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ (TOF 25 h^{-1} por ciclo y por tanto un TOF $> 450 \text{ h}^{-1}$ acumulado).^[20] Incluso las PdNPs soportadas en las laponitas sin la contribución de los IL y en las mismas condiciones de reacción alcanzan un elevado grado de reciclabilidad (> 50 reúsos, pudiendo reactivarse por calcinación) que representa un TOF acumulado $> 1250 \text{ h}^{-1}$ para el acoplamiento de acrilato con PhI.^[309] Algunas de nuestras sílices ya consiguen mayores TOF incluso en el primer ciclo (**SiCIPd** TOF 1830 h^{-1} , Tabla 6.6) para la misma reacción a $100 \text{ }^\circ\text{C}$ en DMF, por lo que nos pareció necesario comprobar si era posible la reciclabilidad en este disolvente coordinante y, siguiendo los principios de la química sostenible, incluso en agua.

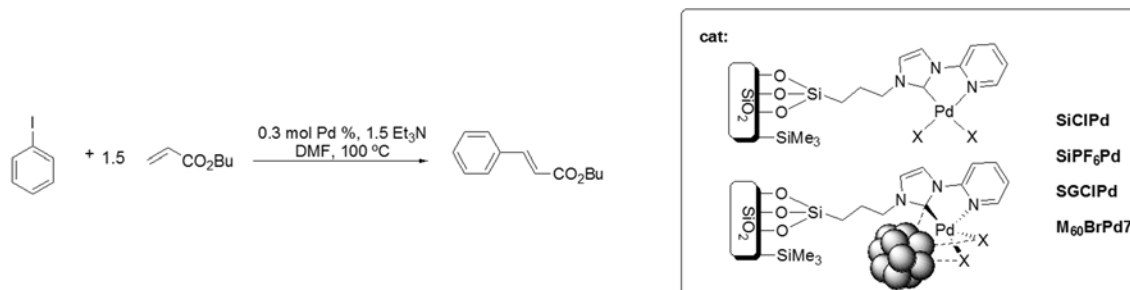
Reciclado de las sílices que soportan Pd para reacciones de Mizoroki-Heck en DMF

Los experimentos de reciclado de los catalizadores de Pd soportados en sílice se realizaron sobre el acoplamiento cruzado carbono-carbono entre yodobenceno y acrilato de butilo. A pesar de que bajaría el TOF resultante, se decidió incrementar la carga de catalizador tres veces hasta $0,3 \text{ mol } \% \text{ Pd}$ para poder operar con una masa de catalizador y volúmenes de reactivos manejables. Se mantuvo la concentración inicial de PhI en $0,7 \text{ M}$, la trietilamina como base y la temperatura a $100 \text{ }^\circ\text{C}$, agitando durante 3 horas para asegurar que la reacción se completaba (Tabla 6.10). En las reacciones no se aprecia la aparición de ningún otro producto más allá del cinamato de butilo. Al término de cada ciclo, el crudo de reacción se analizaba por cromatografía de gases y, acto seguido, el catalizador se separaba del medio de reacción por centrifugación y los sobrenadantes se guardaban para analizar el contenido de Pd mediante espectroscopia de absorción atómica.

La Tabla 6.10 claramente refleja que todos los catalizadores que tienen como contraión un halogenuro, **SiCIPd**, **M₆₀BrPd7** y **SGCIPd**, soportan 20 ciclos sin pérdida aparente de actividad independientemente de que estén pasivadas las sílices o no (TOF 111 h^{-1} por ciclo y por tanto un TOF $> 2220 \text{ h}^{-1}$ acumulado). Lógicamente el TOF acumulado parece pequeño por el elevado tiempo que hemos usado para asegurar un rendimiento de 100% y la mayor carga de metal. Si comparamos **SiCIPd** y **SGCIPd**, la formación de aglomerados en la superficie de la sílice no parece haber afectado a la reciclabilidad. Pero el contraión sí parece importante en este aspecto, pues

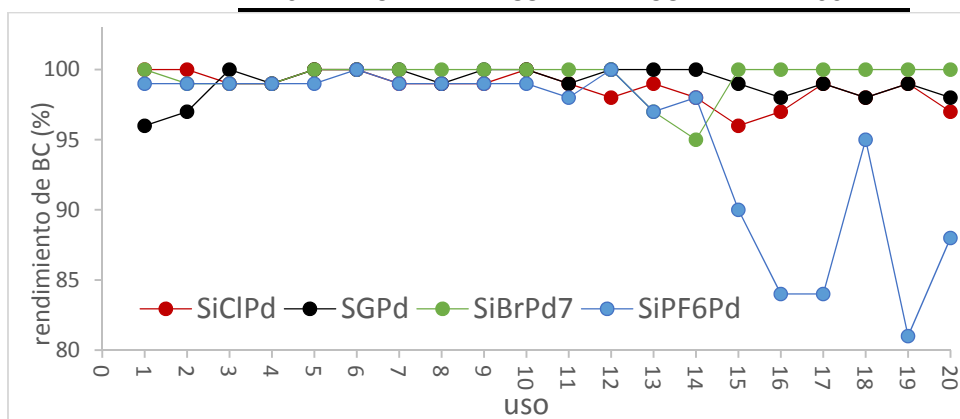
SiPF₆Pd experimenta una ligera pérdida de actividad a partir del ciclo 14 y **M₆₀BrPd7** prácticamente no baja del 100 % de rendimiento en los 20 ciclos (Tabla 6.10).

Tabla 6.10. Reciclado de los catalizadores **SiClPd**, **SiPF₆Pd**, **M₆₀BrPd7**, y **SGClPd** en la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo en DMF.



Rendimiento (%) de cinamato de butilo (BC) en t = 3 h

Uso	SiClPd	SiPF ₆ Pd	SGClPd	M ₆₀ BrPd7
1	100	99	96	100
2	100	99	97	99
3	99	99	100	99
4	99	99	99	99
5	100	99	100	100
6	100	100	100	100
7	99	99	100	100
8	99	99	99	100
9	99	99	100	100
10	100	99	100	100
11	99	98	99	100
12	98	100	100	100
13	99	97	100	97
14	98	98	100	95
15	96	90	99	100
16	97	84	98	100
17	99	84	99	100
18	98	95	98	100
19	99	81	99	100
20	97	88	98	100

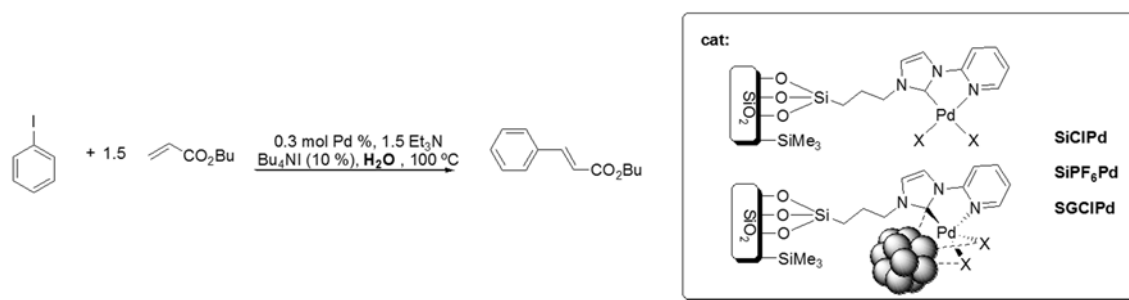


Los catalizadores **SiCIPd**, **M₆₀BrPd7** y **SGCIPd** son más reciclables que los complejos (NHC)Pd^{II} o de PdNPs estabilizadas por sales de imidazolio inmovilizadas descritas en la Tabla 6.9.^[6a, 7b, 14, 75, 300c, 411, 428a] y que las PdNPs estabilizadas en SiNPs por anclajes de difenilfosfano que nuestro grupo ya ha publicado con las mismas condiciones (8 ciclos).^[308] Aunque en este último caso el TOF >2533 h⁻¹ acumulado es similar a **SiCIPd**, porque se usó un tercio de carga de metal (TOF 317 h⁻¹ a 100 °C en DMF).

Reciclado de las sílices que soportan Pd para reacciones de Mizoroki-Heck en agua

Dada la relevancia que presenta la reacción de Mizoroki-Heck, resulta muy interesante que pueda tener lugar en medio acuoso por las numerosas ventajas económicas, tecnológicas y medioambientales asociadas a su uso como disolvente. Existen varias metodologías para llevar esto a cabo este tipo de reacciones en agua: usar ligandos/complejos solubles o sustratos en agua, utilizar promotores de transferencia de fase o emplear mezclas de disolventes. Aunque en los acoplamientos de Suzuki-Miyaura el medio acuoso es común,^[431] gracias a la solubilidad de los ácidos y ésteres borónicos, en los acoplamientos Mizoroki-Heck se ha empleado poco. Pero sí se han ensayado agentes de transferencia de fase, como las sales de tetrabutilamonio, y mezclas de disolventes como EtOH/H₂O, DMF/H₂O y CH₃CN/H₂O, empleando Et₃N, NaHCO₃ o K₂CO₃ como bases.

Tabla 6.11. Reciclado de los catalizadores **SiCIPd**, **SiPF₆Pd** y **SGCIPd** en la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo en H₂O



Rendimiento de cinamato de butilo (BC) t = 5h.

Uso	SiCIPd	SiPF ₆ Pd	SGCIPd
1	99	100	99
2	100	100	100
3	100	100	100
4	100	100	100
5	100	100	100
6	100	100	100
7	100	100	100
8	100	99	99
9	100	99	99
10	99	96	100

Para tratar, en la medida de lo posible, de reproducir las condiciones de la reacción Mizoroki-Heck empleadas en DMF, simplemente cambiamos este disolvente por agua añadiendo un 10 mol % de yoduro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase e incrementamos el tiempo de reacción hasta las 5 horas (Tabla 6.11). Después de 10 ciclos **SiCIPd** y **SGCIPd** siguen catalizando la condensación de PhI con BAc de forma cuantitativa en agua a 100 °C (TOF 67 h⁻¹ por ciclo y 667 h⁻¹ acumulado). Únicamente en el que presenta el anión menos coordinante **SiPF₆Pd** decae un poco su actividad al décimo reuso.

¿Cuál de los dos disolventes es más sostenible en este tipo de reacción?. No tiene fácil respuesta pues en el medio acuoso añadimos un 10 % de agente de transferencia y además prolongamos 2 horas la calefacción. A cambio, como veremos, el lixiviado metálico en agua es muy bajo.

Lixiviado de paladio durante los experimentos de reciclado catalítico de las sílices

El principal objetivo cuando se inmoviliza un catalizador es poder utilizarlo en usos sucesivos,^[432] tal y como se ha conseguido hacer con los catalizadores soportados. No obstante, el hecho de que un catalizador soportado pueda ser recuperado del medio de reacción por algún tipo de operación física (decantación, filtración o centrifugación) y conserve su actividad catalítica durante usos sucesivos, no implica necesariamente que el mecanismo de la reacción sea estrictamente heterogéneo, tal y como se ha explicado anteriormente.

La detección de paladio en disolución en el caso de precursores catalíticos heterogéneos, supone un paso importante para reconocer los mecanismos de catálisis en fase homogénea. La mayoría de los autores, analizan la presencia de lixiviado metálico cuando la reacción finaliza,^[294, 410c, 433] pero como se ha señalado anteriormente, la concentración de paladio en el medio de reacción es menor que en el punto en el que se alcanza la velocidad máxima de reacción dado que la concentración de halogenuro de arilo ha disminuido considerablemente. Por ello, la ausencia de paladio en disolución al final de la reacción, no puede servir como base para la hipótesis acerca del mecanismo de catálisis. Hasta ahora, hemos demostrado que las sales de 1-(2-piridil)imidazolio que se han inmovilizado son capaces de estabilizar PdNPS y de formar complejos NHC-Pd a partir de ellas. Esto es, interactúan con especies tanto de Pd(0) como de Pd(II), es decir, las especies catalíticas presentes en el medio de reacción. Por lo tanto la funcionalización de soportes con estas sales debería limitar el lixiviado de las especies catalíticas al medio de reacción una vez que ésta haya finalizado.

También es importante tener en consideración cuando se diseñan experimentos para detectar paladio en disolución, las continuas interconversiones de las especies catalíticas que tienen lugar en disolución. Por ejemplo, hay evidencias experimentales de que el contenido metálico en el

filtrado, depende de la temperatura a la que se ha realizado dicho filtrado.^[434] Aunque la velocidad de formación de aglomerados metálicos es mucho menos sensible a la temperatura que la velocidad de oxidación de paladio por el halogenuro de arilo, las bajas temperaturas son favorables para que se produzca la aglomeración metálica. En nuestro estudio de reciclado, durante el primer uso de la sílice **SiCIPd** tanto en H₂O como en DMF se realizó un test de filtrado en caliente del catalizador tras 1 hora de reacción y se añadió un nuevo lote de reactivos. En el caso de la reacción en DMF, se alcanzó un 70 % de rendimiento adicional de cinamato de butilo mientras que en el caso de la reacción en agua se alcanzó solo un 19 % de conversión adicional, lo que muestra que el lixiviado en H₂O es menor que en DMF y/o que las especies lixiviadas son menos activas.

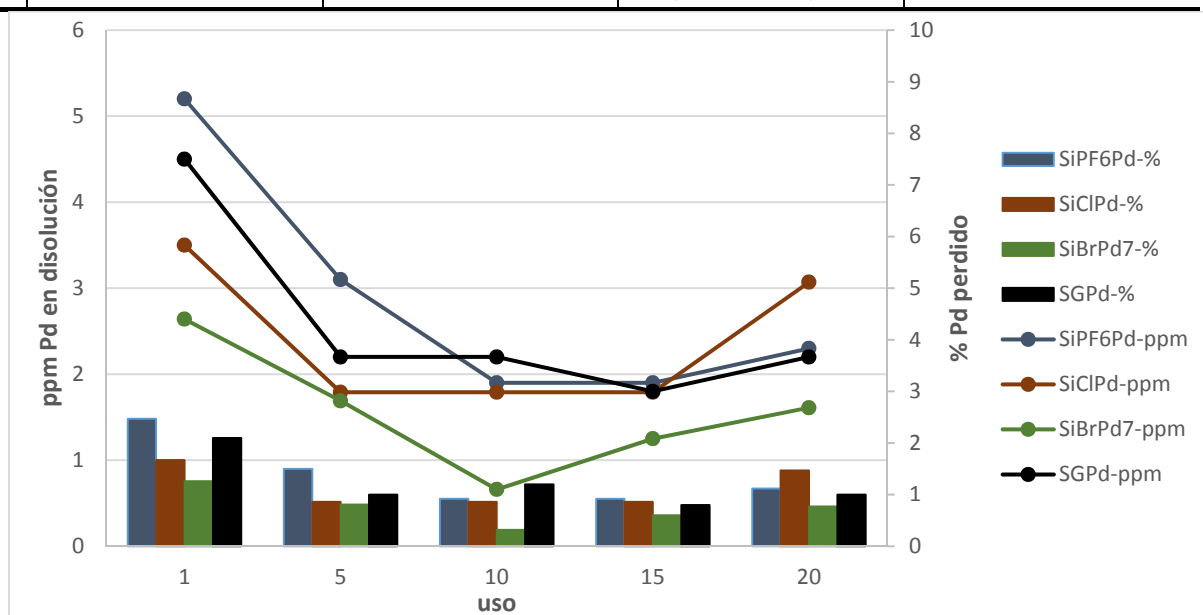
En los experimentos de reciclado de las sílices sobre la Mizoroki-Heck en DMF, tras tres horas de reacción se separó el catalizador del medio de reacción mediante centrifugación y a continuación se determinó el contenido de paladio de los sobrenadantes correspondientes a los ciclos 1, 5, 10, 15 y 20. En primera instancia, se referenció el contenido de paladio determinado en el sobrenadante, porcentaje de paladio lixiviado, al contenido de paladio inicial del catalizador fresco. En todos los casos el porcentaje de paladio lixiviado de los catalizadores (Tabla 6.12) sigue la misma tendencia, siendo más elevado en el primer uso del catalizador que en reúsos sucesivos. De este modo, en todos los casos puede decirse que, a partir del quinto uso del catalizador, el porcentaje de paladio lixiviado del catalizador es menor al 1 % con respecto al inicial (< 0,003 mol % Pd). Con esas cantidades de paladio se ha completado la condensación de bromoacetofenona con acrilatos en 20 h a 140°C en DMA catalizada por un bis(picolilimidazol-2-ilideno)Paladio(II) **A1.56** (Tabla 1.18) o se ha alcanzado algo más del 60 % de conversión en 48 h a 120°C en DMA catalizada por el cloruro(metanuro)(3-metil-1-picolilimidazol-2-ilideno)Paladio **A1.53** (Tabla 1.15). También algunos paladaciclos basados en oximas como **A1.19** (Esquema Esquema 1.13) pueden catalizar con esas cantidades ‘homeopáticas’ la conversión completa de PhI y acrilatos pero a 160 °C en 9 h, mientras que solo alcanza un 35 % a 110 °C durante 48 h.^[81]

El contenido de Pd en el sobrenadante sigue la misma tendencia para los cuatro catalizadores empleados durante los sucesivos usos (Tabla 6.12). El lixiviado metálico más acentuado se observa en el primer uso, alcanzando valores de en torno a las 5 ppm de paladio en el sobrenadante para **SiPF₆Pd** y **SiCIPd** de 3,50 ppm para **SGCIPd** y de 2,6 ppm en **M₆₀BrPd7**. Dichos valores disminuyen paulatinamente hasta las aproximadamente 2 ppm, y se mantienen prácticamente constantes, con pequeñas fluctuaciones, hasta el uso 20. Estos valores de lixiviado corresponden con lo descrito en la literatura para algunos catalizadores NHC-Pd

inmovilizados^[138a] y se encuentran en el mismo rango que los obtenidos con catalizadores mucho más sofisticados.^[300c]

Tabla 6.12. Contenido en paladio de los sobrenadantes en los usos 1, 5, 10, 15 y 20 durante la Mizoroki-Heck de PhI y BAc en DMF, expresado en ppm y en % del paladio inicial soportado.

	SiPF ₆ Pd		SiClPd		M ₆₀ BrPd7		SGClPd	
Uso	Pd (ppm)	Pd %inicial	Pd (ppm)	Pd %inicial	Pd (ppm)	Pd %inicial	Pd (ppm)	Pd %inicial
1	5,2	2,47	3,5	1,67	2,6	1,26	4,5	2,1
5	3,1	1,50	1,8	0,86	1,7	0,81	2,2	1,0
10	1,9	0,92	1,8	0,86	0,7	0,32	2,2	1,2
15	1,9	0,92	1,8	0,86	1,3	0,60	1,8	0,8
20	2,3	1,12	3,1	1,47	1,6	0,77	2,2	1,0



Globalmente el lixiviado total de Pd, aproximando los datos no conocidos de la Tabla 6.12 con medias, se puede estimar en un 22 % del Pd inicial para la sílice **SiClPd**, un 26 % perdería la **SiPF₆Pd**, un 14 % perdería la **M₆₀BrPd7** y un 23 % la **SGClPd**. Probablemente los mayores valores de lixiviado observados tras el primer uso, pueden atribuirse a un “lavado” de especies de paladio en posiciones no bien estabilizadas por el soporte. El catalizador **SiPF₆Pd** presentó el mayor lixiviado inicial, como correspondería a la menor estabilización por el contraíón, pero en el transcurso de la reacción los yoduros desprendidos del reactivo pueden cumplir la función coordinante, y de hecho a partir del ciclo 10º el lixiviado de **SiPF₆Pd** y **SiClPd** es similar (Tabla 6.12). De nuevo el bromuro como contraíón en la sílice **M₆₀BrPd7** conforma el catalizador más prometedor por su menor lixiviado (≈14 % del Pd inicial) y mayor mantenimiento de actividad. En este caso, el mayor exceso de *protoligando* inmovilizado también podría jugar un papel relevante. El lixiviado metálico de la sílice **M₆₀BrPd7** es relativamente bajo para la reacción

Mizoroki-Heck en DMF a 100 °C y, aunque supone trabajar a 1/50 de la concentración del Pd que hemos usado en las reacciones catalizadas por los complejos tipo $[PdBr_2(L^{NC})]$ **2** en homogénea (0,01 mol % Pd), quizá podría permitir el uso de estos catalizadores soportados en la industria farmacéutica y en procesos a gran escala.^[385]

Mucho menor lixiviado de paladio se detectó en la reacción Mizoroki-Heck catalizada por nuestras sílices en H₂O a 100 °C, usando un 10 % mol de $[NBu_4]I$. El contenido de paladio en los sobrenadantes estuvo por debajo del límite de detección del aparato (0,01 ppm) en todos los casos. El hecho de no detectar contenido metálico en disolución al finalizar la reacción, no significa que no exista lixiviado metálico durante la reacción tal y como demostró el test de filtrado en caliente citado anteriormente. Más bien, estos resultados permiten intuir que el sistema catalítico presenta un mayor potencial para recuperar las especies metálicas cuando disminuye la concentración de halogenuro de arilo en medio acuoso que en DMF debido, probablemente a la menor capacidad coordinante del H₂O frente a la DMF.

El contenido de paladio en los sobrenadantes es cualitativamente coherente con el contenido de metal remanente en las sílices tras los experimentos de reciclado de 20 usos en DMF a 100 °C (Tabla 6.13). Sin embargo la discrepancia cuantitativa en el contenido de Pd en disolución y en el sólido más parece una subestimación del contenido de metal en la disolución, como consecuencia de una digestión incompleta del elevado contenido orgánico del medio, que de una elevada adsorción de especies orgánicas en la superficie del sólido, pues serían solubles en DMF.

Tabla 6.13. Contenido de Pd en las sílices (mmol Pd/g) antes y después de usarse en la Mizoroki-Heck de PhI y BAc en DMF o H₂O.

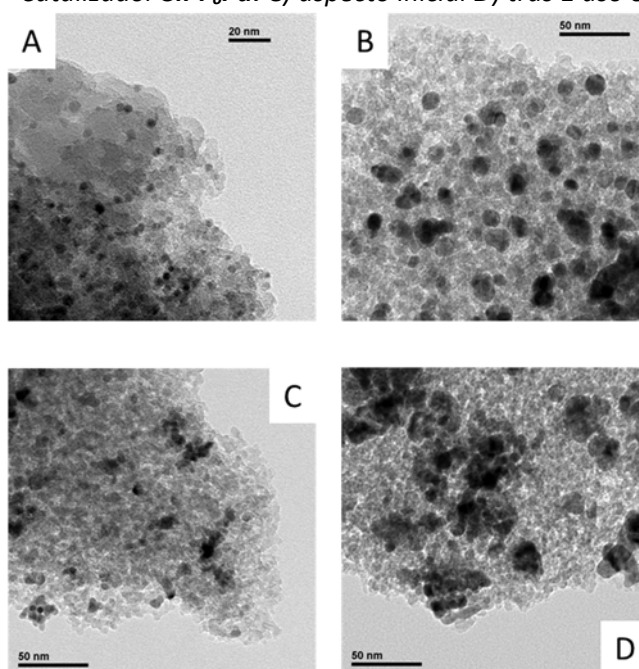
Catalizador	mmol Pd/g		
	inicial	20 usos DMF	10 usos H ₂ O
SiPF₆Pd	0,50	0,24	0,49
SiClPd	0,58	0,27	0,54
M₆₀BrPd7	0,55	0,36	-
SGClPd	0,58	No determinado	0,47

La variación del contenido de paladio en las sílices antes y después del reciclado en agua es pequeña, y las mínimas diferencias observadas pueden ser atribuidas al propio error experimental o a la adsorción en el soporte de alguna pequeña cantidad de materia orgánica (e.g. sales de amonio cuaternario). Además la inexistencia de paladio en el sobrenadante induce a pensar que especies del tipo $[PdBr_4]^{2-}$ y $[Pd_2Br_6]^{2-}$,^[250] o sus homólogas yodadas^[435], propuestas por algunos autores como las especies catalíticamente activas (véase el capítulo 7) y que debieran ser solubles en agua, no se producen o no se detectan en este medio.

Cambios morfológicos en las sílices por los procesos de reciclado catalítico

La principal causa de los cambios en el tamaño y en la morfología de las nanopartículas soportadas tras ser utilizadas en una reacción catalítica es el hecho de que las especies de paladio sufran un proceso de disolución-reabsorción. Existen en la literatura diversos ejemplos en los que se deduce la existencia de lixiviado metálico por los cambios que tienen lugar en el precursor metálico soportado: cambios en el tamaño y la forma de las partículas de paladio soportadas.^[432b, 436] Por lo tanto, de observarse algún cambio, evidenciaría de manera indirecta la disolución de paladio en el medio de reacción.^[437]

Figura 6.27. Catalizador **SiCIPd**: **A)** Aspecto inicial del. **B)** tras 1 uso en DMF. Catalizador **SiPF₆Pd**: **C)** aspecto inicial **D)** tras 1 uso en DMF.



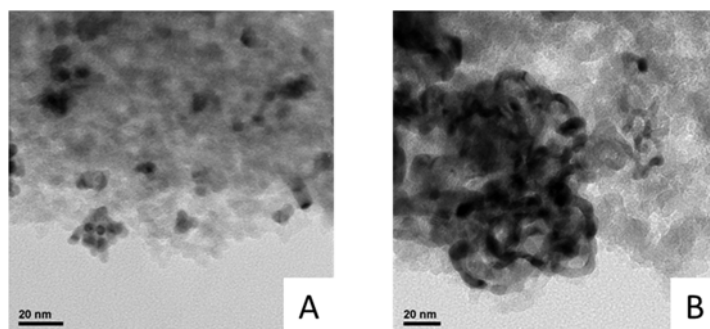
Las imágenes TEM de los catalizadores **SiPF₆Pd** y **SiCIPd** tras el primer uso en la reacción de Mizoroki-Heck de PhI con BAc (Figura 6.27) mostraron una mayor agregación y aumento del tamaño medio de las PdNPs. El diámetro medio de nanopartícula en **SiCIPd** pasó de 4,2 nm a 11,4 nm acompañado de una mayor desviación estándar que se incrementó de 0,7 nm a 1,9 nm (Tabla 6.14). De manera análoga, las nanopartículas del catalizador **SiPF₆Pd** experimentaron un incremento de tamaño medio desde los 6,3 nm del catalizador fresco a 14,0 nm tras el primer uso del catalizador, acompañado de un incremento en los valores de la desviación estándar de 1,4 nm a 3,0 nm. Resultados coherentes con la detección de especies de paladio en los sobrenadantes y con un proceso de disolución, probablemente como Pd(II) y reincorporación a la red sólida de Pd(0).

Tabla 6.14. Tamaño medio y desviación estándar de las PdNPs presentes en los catalizadores **SiClPd** y **SiPF₆Pd** frescos y tras un ciclo de reacción de Mizoroki-Heck en DMF a 100 °C.

Catalizador	Ciclo	Diámetro medio (nm)	Desviación estándar
SiClPd	0	4,2	0,7
	1	11,4	1,9
SiPF₆Pd	0	6,4	1,3
	1	14,0	3,0

Para comprobar si el sistema seguía siendo capaz de estabilizar nanopartículas tras varios ciclos catalíticos, así como para estudiar los cambios morfológicos que experimentan las partículas, se analizó el catalizador **SiPF₆Pd** mediante microscopía TEM tras ser reutilizado durante 15 ciclos catalíticos (Figura 6.28). Las nanopartículas de paladio aparecen aglomeradas y con morfologías mal definidas, por lo que no se ha podido realizar una estimación del diámetro de las nanopartículas. El hecho de que después de 15 usos a 100 °C sigan siendo PdNPs, aunque aglomeradas, induce a pensar que en su estabilización en DMF participan otras especies diferentes a los complejos anclados y que probablemente mantienen un equilibrio con ellos pues su contracción parece tener un papel relevante en la extensión del reciclado. La aparición de nanopartículas irregulares tras los experimentos de reciclado en la reacción de Mizoroki-Heck ya ha sido previamente descrita en la literatura para catalizadores basados en complejos de NHC-Pd soportados,^[411] en PdNPs estabilizadas por [BMI]PF₆,^[271] o en PdNPs estabilizadas por sales de imidazolio inmovilizadas en sílice y para nanopartículas obtenidas mediante el empleo de precatalizadores de paladio.^[266d]

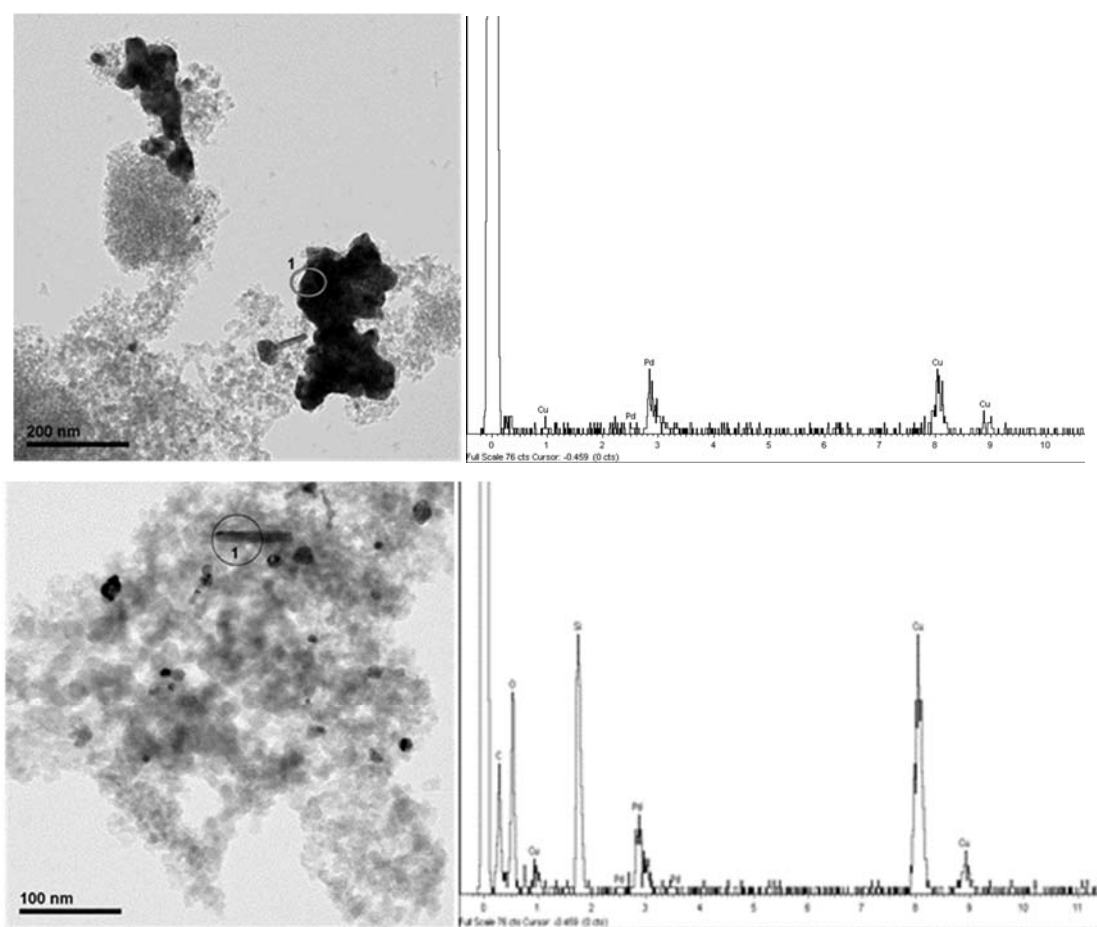
Figura 6.28. **SiPF₆Pd** antes y después de ser reutilizadas en la reacción de Heck-Mizoroki en DMF. A) Aspecto inicial del catalizador B) catalizador tras 15 usos en DMF.



Las imágenes TEM de la sílice **M₆₀BrPd7** resultaron un tanto sorprendentes (Figura 6.29) pues casi desaparecen las nanopartículas de paladio tras 20 usos en DMF y eso que se trata de la sílice catalíticamente más reciclable, con menor lixiviado metálico y completamente activa después de los 20 usos. En su lugar se ven estructuras de Pd de varias decenas de nanómetros (Figura

6.29 arriba), y otras con aspecto de cristal que presumiblemente corresponden con materia orgánica adsorbida en la superficie del soporte (Figura 6.29 abajo). El análisis XPS sobre estas estructuras adsorbidas en la sílice, mostró la presencia de paladio en las partículas de Pd y en la superficie del soporte, presumiblemente en forma de (NHC)Pd y cristales de BAc o BC. Todo ello parece indicar que puedan coexistir mecanismos de acoplamiento C-C derivados del Pd(0) relacionado con las PdNPs y con los complejos de la superficie.

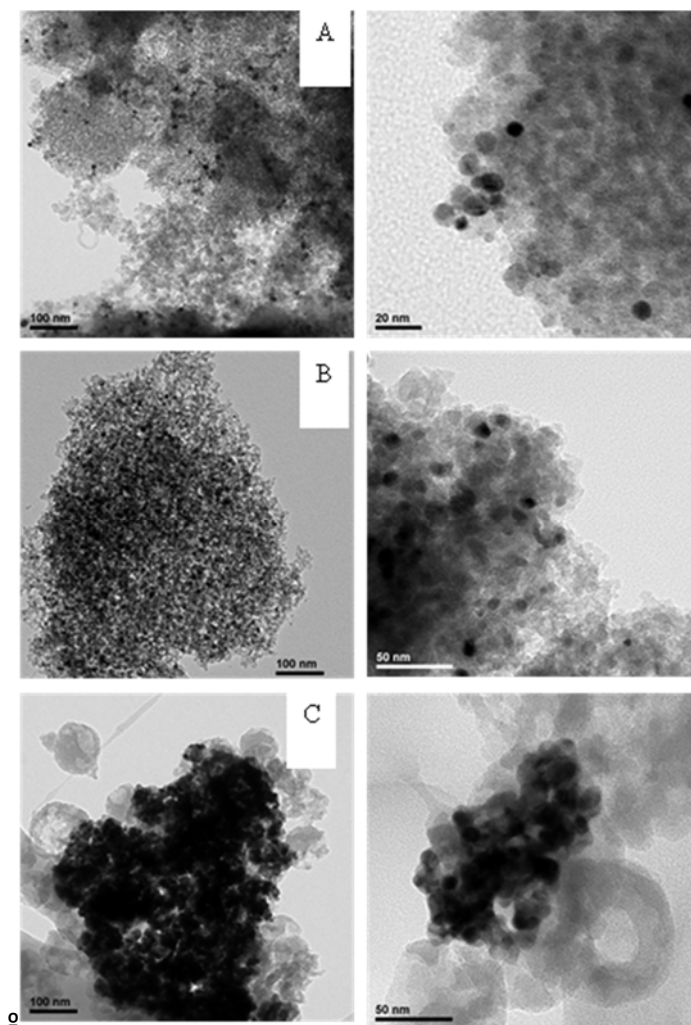
Figura 6.29. Imágenes TEM (izqda) y análisis XPS (drcha) de **M₆₀BrPd7** tras 20 ciclos en DMF



Las imágenes TEM de **SiCIPd** y **SiPF₆Pd** tras 10 ciclos de reacción del acoplamiento de PhI con BAc en medio acuoso (Figura 6.30-A,B), muestran PdNPs con unos diámetros medios del orden de 8 nm y solo un ligero aumento de la agregación de las PdNPs, consecuencia clara de un lixiviado considerablemente menor que en DMF y eso que el tiempo total de calefacción a 100 °C no es muy diferente (50 h en H₂O y 60 h en DMF). Realmente sorprenden las imágenes TEM de **SGCIPd** (Figura.30-C), que muestran una considerable degradación del soporte de SiNPs después de los 10 usos y que el sistema siga siendo catalíticamente tan activo como al principio. Parece por tanto que tras 50 h a 100 °C se han hidrolizado parcialmente las SiNPs, pero las PdNPs

permanecen adheridas a la superficie del nuevo soporte formando grandes agregados probablemente estabilizados por las sales de amonio, añadidas como catalizador por transferencia de fase, y la butilamina presente del inicio, más que por los complejos (pyNHC)Pd que verán reducido su acceso a la superficie del metal. Posiblemente estos mismos estabilizantes facilitarán el acceso/transporte al verdadero centro catalíticamente activo.

Figura 6.30. Imágenes TEM de las sílices **A) SiClPd**, **B) SiPF₆Cl** y **C) SGClPd** tras 10 ciclos del acoplamiento de PhI y BAc en H₂O a 100 °C.



El incremento de diámetro medio de las nanopartículas de paladio, así como los cambios morfológicos observados evidencian la existencia de lixiviado metálico que, como hemos visto es catalíticamente activo, y no puede descartarse la participación de mecanismos homogéneos de reacción a pesar de usar anclajes a soportes sólidos. Algo que ya ha sido observado con anterioridad en otros sistemas.^[432b, 436] La gran actividad catalítica y reciclabilidad de **M₆₀BrPd7** tras 20 usos después de perder el entramado de PdNPs y detectarse Pd adherido a la superficie probablemente en forma de complejos, hace pensar que también debe ser posible el

mecanismo 'heterogéneo' usando esos centros. Adicionalmente la poca actividad catalítica de los sobrenadantes acuosos induce a pensar que especies como $[PdX_4]^{2-}$ y $[Pd_2X]^{2-}$ no son los verdaderos catalizadores o, al menos, no los más activos. Además, resaltar que los soportes basados en SiNPs son muy adecuados para su uso en DMF, pero en reacciones en disolución acuosa pierden su macroestructura por potenciales reacciones de hidrólisis a lo largo de todo el experimento de reciclado.

De este pequeño estudio puede intuirse que podrían operar dos mecanismos promotores del lixiviado metálico. Uno operaría durante las primeras etapas de reacción y consistiría en la pérdida de paladio no inmovilizado específicamente (todo lo que no forme parte de complejos de NHC-Pd o nanopartículas de paladio bien estabilizadas) lo que explicaría la mayor pérdida de paladio en los primeros usos en DMF. El segundo mecanismo sería inherente al mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck. Tras el ciclo catalítico, una parte del paladio inicial se transforma en forma de especies de Pd(0) que podrían ser reabsorbidas y estabilizadas en la superficie del catalizador formando de nuevo partículas cuyo tamaño y morfología, dadas las condiciones de reacción, estarían peor controlados dando lugar a la formación de partículas de mayor diámetro y a la formación de agregados de paladio. Otra parte del paladio quedaría retenido en el soporte mediante la formación de especies de tipo NHC-Pd, de hecho, en el caso de **M₆₀BrPd7** llega a observarse que no hay nanopartículas de paladio tras 20 ciclos de uso y el catalizador mantiene su actividad.

Ambos mecanismos compiten además con la posibilidad de que las especies generadas se lixivien debido a la formación de complejos, bien como intermedios de reacción o bien como complejos con productos de reacción, o bien con el propio disolvente. La DMF que es a la vez un disolvente de carácter coordinante y de alta permitividad y aprótico, facilita la disolución de especies polares que no formen enlaces de hidrógeno, mientras que el agua es un disolvente poco coordinante y favorecería la disolución de especies que se aproximen a la formación de enlaces de hidrógeno. Por ello es posible que las especies catalíticamente activas en disolución sean sustancias neutras o iones muy voluminosos.

Los datos experimentales que hemos recogido no nos han permitido aislar o identificar claramente las especies catalíticamente activas, tanto de los complejos de paladio como de los catalizadores de paladio soportados en sílices, pero sí nos han permitido descartar bastantes de las hipótesis vertidas sobre el tema. En el próximo capítulo intentamos afinar nuestras conclusiones basados en cálculos B2-PYLP-D y nuevos datos que aclaran intermedios y dan una visión del potencial de los catalizadores de Pd enlazados a 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno.

¿Realmente merece la pena utilizar las sílices cargadas con paladio frente a los mismos complejos de 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno con paladio, o mejor aún la combinación de PdNPs con dichos complejos en fase homogénea para catalizar las reacciones de acoplamiento C-C?. Si nos fijamos en los TOF's que hemos manejado, la respuesta evidente es que no. Sin embargo los TOF's hay que manejarlos con cuidado. En catálisis de un solo uso, los TOF's próximos al 50% de rendimiento en homogénea son unas tres veces mayores que sus equivalentes en catálisis heterogénea. Pero en el primer caso el paladio se pierde por completo y en el segundo puede recuperarse una proporción importante. De hecho alguna de las sílices cargadas de paladio aguantan perfectamente 20 ciclos a 100 °C en disolventes coordinantes, como la DMF, durante un total de 60 h con una pérdida total de paladio que no llega al 35% del inicial.

Los TOF's en los procesos de reciclado son un tanto engañosos pues están calculados para asegurar un rendimiento del 100% y eso supone extender en demasía el tiempo si lo comparamos con el necesario para alcanzar el 50% de rendimiento. A pesar de ello las sílices cargadas con paladio alcanzan TOF_{100} acumulados $> 2220 \text{ h}^{-1}$ que serían comparables a los TOF_{100} en homogénea, pero la pérdida neta de paladio sería menos de la mitad que en homogénea. Según indica la Tabla 6.13, la sílice **M₆₀BrPd7** pierde <35% de su Paladio original, pues algún compuesto orgánico hay depositado en el sólido final según denota el XPS de la Figura 6.29 abajo. Puesto que la cantidad de Pd empleada es el 0,3 mol % respecto a 0,7 M de PhI de cada ciclo, al término de los 20 ciclos habremos transformado 14 moles de PhI, si hemos empleado un litro de disolución en cada ciclo, con una pérdida total de Pd $< 7 \cdot 10^{-4}$ moles en los efluentes. Mientras que la reacción catalizada en fase homogénea transforma 0,35 M de PhI con una pérdida de Pd del 0,01 mol %, es decir $3,5 \cdot 10^{-5}$ M. Por tanto para transformar 14 moles de PhI en homogénea se perderían $14 \cdot 10^{-4}$ moles de metal, más del doble que usando catálisis heterogénea. Este hecho abre las puertas a que nuestras sílices puedan rellenar sistemas catalíticos en flujo continuo que sean aplicables a la industria de la química fina en general, tanto farmacéutica como agroquímica.

Sin embargo a escala de laboratorio, o si existe un reactor de microondas aplicable a la producción industrial, nuestras sílices, como **M₆₀BrPd7**, serían menos recomendables que un solo uso de nuestras nanopartículas de paladio estabilizadas por complejos, como **NPf**, para catalizar las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck, pues estas últimas presentan TOF's unas 50 veces mayores que las primeras aun asumiendo el reciclado de las primeras.

Experimental:**Síntesis de sales de imidazolio sililadas****Cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1Cl**

Se añaden a un Schlenck previamente acondicionado (3-cloropropil)trietoxisilano (515 mg, 2,14 mmol) y 2-(1-imidazolil)piridina (310 mg, 2,14 mmol). La mezcla resultante se agita a 105 °C durante 72 horas proporcionando cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl** que se emplea sin más purificación. Los datos espectroscópicos del sólido resultante son coherentes con una mezcla del 3-[3-(trietoxisilil)propil] derivado **1Cl**, su homólogo 3-[3-{dietoxi(hidroxi)silil}propil] **2Cl** y probablemente el derivado 3-[3-{(dihidroxi)etoxisilil}propil] **3Cl** en una proporción 63:28:9 respectivamente.

Especie mayoritaria (aprox. 63 %) 1Cl

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 12,28 (1H, s, H_{2im}), 8,72 (1H, d, J= 8,3 Hz, H_{3py}), 8,50-8,48 (1H, m, H_{6py}), 8,32 (1H, t, J= 1,8 Hz, H_{5im}), 8,06-8,00 (1H, m, H_{4py}), 7,44-7,40 (2H, m, H_{5py}, H_{4im}), 4,54 (2H, t, J= 7,2 Hz, H_{1pr}), 3,82 (6H, q, J= 7,0 Hz, H_{1et}), 2,16-2,09 (2H, m, H_{2pr}), 1,21 (9H, t, J= 7,0 Hz, H_{2et}) 0,69 (2H, t, , J= 7,9 Hz, H_{3pr}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 148,8 (C_{6py}), 146,2 (C_{2py}), 140,9 (C_{4py}), 137,2 (C_{2im}), 125,1 (C_{5py}), 121,8 (C_{4im}), 118,7 (C_{5im}), 115,5 (C_{3py}), 58,8 (C_{1et}), 52,4 (C_{1pr}), 24,5 (C_{2pr}), 18,4 (C_{2et}), 7,3 (C_{3pr}).

Especie minoritaria (aprox. 28 %) 2Cl

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 12,08 (s, 1H, H_{2im}), 8,64 (1H, d, J= 8,3 Hz, H_{3py}), 8,50-8,48 (1H, m, H_{6py}), 8,35 (1H, t, J= 1,6 Hz, H_{5im}), 8,06-8,00 (1H, m, H_{4py}), 7,88 (1H, t, J= 1,6 Hz, H_{4im}), 7,44-7,40 (1H, m, H_{5py}), 4,59 (2H, t, J= 7,1 Hz, H_{1pr}), 3,79 (4H, q, J= 7,0 Hz, H_{1et}), 2,16-2,09 (2H, m, H_{2pr}), 1,17 (6H, t, J= 7,0 Hz, H_{2et}), 0,75-0,70 (2H, m, H_{3pr}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 149,0(C_{6py}), 146,3 (C_{2py}), 140,8 (C_{4py}), 136,7(C_{2im}), 125,1 (C_{5py}), 122,9 (C_{4im}), 118,8 (C_{5im}), 115,3 (C_{3py}), 58,7 (C_{1et}), 52,7 (C_{1pr}), 24,6 (C_{2pr}), 18,4 (C_{2et}), 8,4 (C_{3pr}).

Especie minoritaria (aprox.9 %) 3Cl

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,94 (s, 1H, H_{2im}), 8,59 (1H, d, J= 8,3 Hz, H_{3py}), el resto de señales no se ha podido asignar con certeza pues o bien están debajo de los otros componentes o bien los

espectros bidimensionales no han permitido distinguir las correlaciones o interacciones dipolares de este componente.

Hexafluorurofosfato de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1PF₆**

Se añaden a un Schlenck previamente acondicionado cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl** (826 mg, 2.14 mmol), NH₄PF₆ (419 mg, 2.57 mmol) y etanol anhidro (4 mL). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se recupera con 40 ml de diclorometano y se lava con agua en un embudo de decantación (3 x 40 mL). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra a vacío obteniendo hexafluorurofosfato de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1PF₆** (769 mg, 70 %). Los datos espectroscópicos del sólido resultante son coherentes con una mezcla del 3-[3-(trietoxisilil)propil] derivado **1PF₆** y su homólogo 3-[3-{dietoxi(hidroxi)silil}propil] **2PF₆** en proporción 2:1.

¹⁹F RMN (CDCl₃, 376.5 MHz): -72.05 (6F, d, J= 713.89 Hz)

³¹P RMN (CDCl₃, 161.9 MHz): -144.24 (1P, hp, J= 712.73 Hz)

Especie minoritaria (aprox. 38 %) **1PF₆**

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,42 (1H, t, J=1,5 Hz, H_{2im}), 8,54 (1H, m, H_{6py}), 8,20 (1H, t, J= 1,6 Hz, H_{5im}), 8,05 (1H, m, H_{4py}), 7,90 (1H, d, J= 8,2 Hz, H_{3py}), 7,49-7,44 (2H, m, H_{5py}, H_{4im}), 4,40 (2H, t, J= 6,4 Hz, H_{1pr}), 3,82 (2H, q, H_{1et}), 2,12-2,03 (2H, m, H_{2pr}), 1,20 (6 H, t, J= 7,0 Hz, H_{2et}), 0,66 (2H, m, H_{3pr}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 149,4 (C_{6py}), 146,0 (C_{2py}), 140,9 (C_{4py}), 133,6 (C_{2im}), 125,6 (C_{5py}), 123,1 (C_{4im}), 119,6 (C_{5im}), 114,2 (C_{3py}), 58,9 (C_{1et}), 52,7 (C_{1pr}), 24,3 (C_{2pr}), 18,4 (C_{2et}), 7,2 (C_{3pr}).

Especie mayoritaria (aprox.62 %) **2PF₆**

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,32 (1H, t, J=1,3 Hz, H_{2im}), 8,53 (1H, m, H_{6py}), 8,17 (1H, t, J= 1,8 Hz, H_{5im}), 8,00 (1H, m, H_{4py}), 7,82 (1H, d, J= 8,3 Hz, H_{3py}), 7,57 (1H, t, J= 1,8 Hz, H_{4im}), 7,52-7,49 (1H, m, H_{5py}), 4,36 (2H, t, J= 7,3 Hz, H_{1pr}), 3,84 (6H, q, H_{1et}), 2,12-2,03 (2H, m, H_{2pr}), 1,23 (9H, t, J= 6,96 Hz, H_{2et}), 0,69 (2H, m, H_{3pr}).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 149,4 (C_{6py}), 146,1 (C_{2py}), 140,7 (C_{4py}), 133,3 (C_{2im}), 125,5 (C_{5py}), 123,3 (C_{4im}), 119,8 (C_{5im}), 114,1 (C_{3py}), 58,7 (C_{1et}), 52,9 (C_{1pr}), 24,3 (C_{2pr}), 18,3 (C_{2et}), 8,2 (C_{3pr}).

Bromuro de 3-[3-(trimetoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1Br

Se añaden a un Schlenck previamente acondicionado (3-bromopropil)trimetoxisilano (1509 mg, 6.20 mmol) y 2-(1-imidazolil)piridina (900 mg, 6.20 mmol). La mezcla resultante se agita a 105 °C durante 24 horas proporcionando dibromuro de 3-[3-(trimetoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio que se emplea sin más purificación (**1Br** vs **2Br** 95:5).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,86 (1H, t, J=1,5 Hz, H_{2im}), 8,62 (1H, dt, J= 8,3, 0,7 Hz, H_{3py}), 8,51 (1H, ddd, J= 4,8, 1,8, 0,8 Hz, H_{6py}), 8,31 (1H, t, J= 1,9 Hz, H_{5im}), 8,05 (1H, ddd, J=7,6, 5,3, 1,9 Hz, H_{4py}), 7,47-7,43 (2H, m, H_{5py}, H_{4im}), 4,56 (2H, t, J=7,2 Hz, H_{1pr}), 3,57 (9H, s, OCH₃), 2,13 (2H, qi, J= 7,6 Hz, H_{2pr}), 0,72 (2H, t, J=8,1 Hz, H_{3pr})

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 149,0 (C_{6py}), 146,1 (C_{2py}), 140,8 (C_{4py}), 136,3 (C_{2im}), 125,3 (C_{5py}), 122,1 (C_{4im}), 118,8 (C_{5im}), 115,4 (C_{3py}), 52,4 (C_{1pr}), 50,9 (CH₃O), 24,3 (C_{2pr}), 6,1 (C_{3pr})

Especie minoritaria (aprox. 5 %) 2Br

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,63 (1H, s, H_{2im}), 8,52 (1H, d, J= 8,3 Hz, H_{3py}), 8,51-8,48 (1H, m, H_{6py}), 8,33 (1H, t, J= 1,8 Hz, H_{5im}), 8,03 (1H, ddd, H_{4py}), 7,88 (1H, t, J= 1,8 Hz, H_{4im}), 7,45-7,43 (1H, m, H_{5py}), 4,63 (2H, t, J=7,2 Hz, H_{1pr}), 3,54 (6H, s, OCH₃), 2,17-2,10 (2H, m, H_{2pr}), 1,77 y 1,24 (H₂O y Si-OH), 0,79 (2H, t, J=8,6 Hz, H_{3pr})

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 149,1 (C_{6py}), 146,1 (C_{2py}), 140,7 (C_{4py}), 136,3 (C_{2im}), 125,2 (C_{5py}), 122,1 (C_{4im}), 118,8 (C_{5im}), 115,2 (C_{3py}), 52,6 (C_{1pr}), 50,7 (CH₃O), 24,5 (C_{2pr}), 7,5 (C_{3pr})

Sílice SG:

Se añaden en el siguiente orden, a un Schlenck previamente acondicionado, tetrahidrofurano (150 ml), tetraetil ortosilicato (18 mmol, 4019 μL), butilamina (9 mmol, 890 μL) y agua desionizada (72 mmol, 1296 μL). La disolución resultante se agita a 50 °C formándose progresivamente una dispersión coloidal que a los 7 días se añade a un tubo de centrifuga. Se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos obteniendo un precipitado blanco y un sobrenadante que se elimina. Se añade tetrahidrofurano al sólido blanco y se repite el proceso tres veces. La sílice SG se seca a 50 °C mediante la aplicación de presión reducida en un desecador.

Análisis morfológico:

Se procede al recuento de 22 partículas. Se obtienen los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 106.41 nm. Mediana: 102.14 nm. Desviación estándar: 12.03 nm. Varianza de la muestra: 144.77 nm. Valor mínimo: 92.57 nm. Valor máximo: 135.58 nm.

De acuerdo con la bibliografía, no deberían presentar porosidad y su superficie específica sería de 43 m²/g.

Funcionalizado de sílices

M₆₀Cl: Anclaje en dos pasos:

Reacción de Sílice M60 con (3-cloropropil)trietoxisilano

A un matraz acondicionado se añaden sílice M60 (0.83 g), cloroformo anhidro (40 mL) y (3-cloropropil)trietoxisilano (200 mg, 0.830 mmol). La suspensión se agita a 75 °C y a las 72 horas de reacción se filtra para separar un sólido, que se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico. La sílice funcionalizada se seca a 50 °C mediante la aplicación de presión reducida en un desecador.

Inmovilización de 1. Si-1

A un matraz previamente acondicionado se añaden la sílice funcionalizada (200 mg), 2-(1-imidazolil)piridina **1** (120.5 mg, 0.830 mmol) y clorobenceno (40 mL). La suspensión se agita a 135 °C y a los 7 días de reacción se filtra para separar un sólido, **Si-1**, y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico. La sílice modificada se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 5.20 %, H: ND, N: 0.92 %.

M₆₀Cl: Anclaje en un paso

Reacción de Sílice M60 con cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1Cl. M₆₀Cl

A un matraz previamente acondicionado se añade sílice **M60** (2.14 g) y una disolución de cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl** (863 mg, 2.14 mmol) en cloroformo anhidro (25 mL). La suspensión se agita a 75 °C y a las 96 horas de reacción se filtra a vacío y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico para obtener **M₆₀Cl**. La sílice funcionalizada se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 8,95 %, H: nd, N: 1,66 %,

M₆₀PF₆: Reacción de Sílice M60 con hexafluorurofosfato de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1PF₆.

A un matraz acondicionado se añade sílice **M60** (1,26 g) y una disolución de hexafluorurofosfato de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1PF₆** (625 mg, 1,26 mmol) en cloroformo anhidro (25 mL). La suspensión se agita a 75 °C y a las 96 horas de reacción se filtra a vacío y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico para obtener **M60PF₆**. La sílice funcionalizada se seca a 50 °C en vacío.

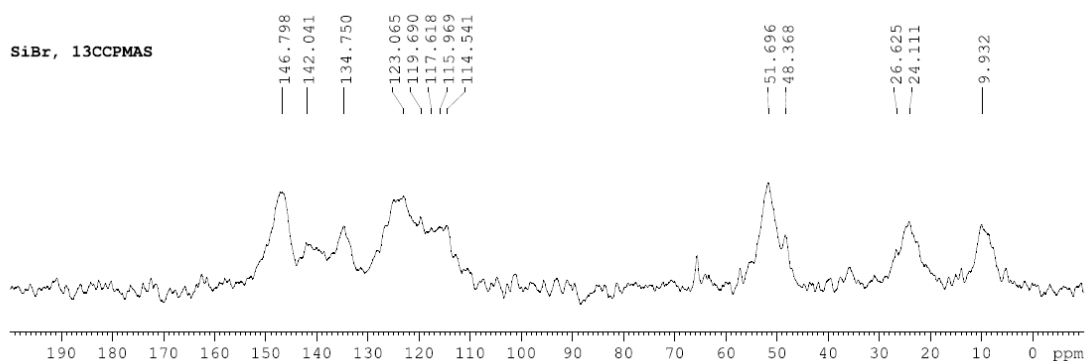
Análisis elemental C: 8,19 %, H: ND, N: 2,24 %.

M₆₀Br: Reacción de Sílice M60 con bromuro de 3-[3-(trimetoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1Br.

A un matraz acondicionado se añade sílice **M60** (6,20 mg) y una disolución de bromuro de 3-[3-(trimetoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1Br** (2408 mg, 6,20 mmol) en cloroformo anhidro (20 mL). La suspensión se agita a 75 °C y a las 24 horas de reacción se filtra a vacío y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico para obtener **SiBr**. La sílice funcionalizada se seca a 50 °C en vacío.

¹³C-CPMAS (δ, ppm): 146,8, 142,0, 123,1, 119,7, 117,6, 116,0, 114,5, 57,7, 48,4, 26,6, 24,1, 9,9

CPMAS-¹³C-RMN en CDCl₃ a 300 K:

**SGCl: Reacción de Sílice SG con cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio 1Cl.**

En un matraz acondicionado se añaden **SG** (1,3 g) y una disolución de cloruro de 3-[3-(trietoxisilil)propil]-1-(2-piridil)imidazolio **1Cl** (524 mg, 1,30 mmol) en cloroformo anhidro (14 mL). La suspensión se agita a 75 °C y a las 96 horas de reacción se deja enfriar y se añade a un tubo de centrifuga. Se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos obteniendo un precipitado

blanco y un sobrenadante que se elimina. Se añade cloroformo al sólido blanco y se repite el proceso tres veces para obtener **SGCl** que se seca a 50 °C en vacío.

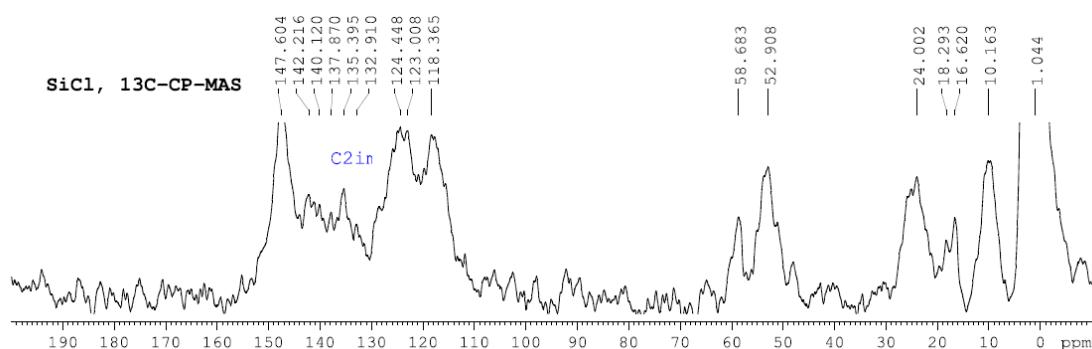
SiCl: Silanización de $M_{60}Cl$.

Sobre una suspensión de **$M_{60}Cl$** (2257 mg), en tolueno anhidro (25 mL), se añade 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,58 ml, 7,49 mmol). La suspensión resultante se agita a 115 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se deja enfriar, se filtra a vacío y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico para obtener **SiCl** que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 9.20 %, H: ND, N: 1.45 %.

^{13}C -CPMAS (δ , ppm): 147,6, 142,2, 140,1, 137,9, 135,4, 132,9, 124,4, 123,0, 118,4, 58,7, 52,9, 24,0, 18,3, 16,6, 10,2, 1,0

CPMAS- ^{13}C -RMN en $CDCl_3$ a 300 K



SiPF₆: Silanización de $M_{60}PF_6$.

Sobre una suspensión de **$M_{60}PF_6$** (1573 mg) en tolueno anhidro (20 mL), se añade 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,10 ml, 5,22 mmol). La suspensión se agita a 115 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se deja enfriar, se filtra a vacío y se lava con 100 mL de tolueno, 100 mL de acetona, 100 mL de diclorometano y 100 mL de éter etílico para obtener **SiPF₆** que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 9,77 %, H: ND, N: 1,94 %.

^{13}C -CPMAS (δ , ppm): 147,2, 141,0, 139,5, 138,2, 135,3, 133,6, 128,8, 124,4, 120,6, 115,7, 64,9, 59,8, 52,9, 31,3, 30,4, 23,9, 19,6, 16,6, 1,2

Paladación de sílices funcionalizadas

SiClPd: Inmovilización de paladio en SiCl.

Sobre una suspensión de **SiCl** (1200 mg) en etanol anhidro (13,3 mL), se añade acetato de paladio (180 mg, 0,80 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente y a los 2 días se filtra a vacío y se lava con abundante etanol, diclorometano y éter etílico para obtener **SiClPd** que se seca a 50 °C en vacío.

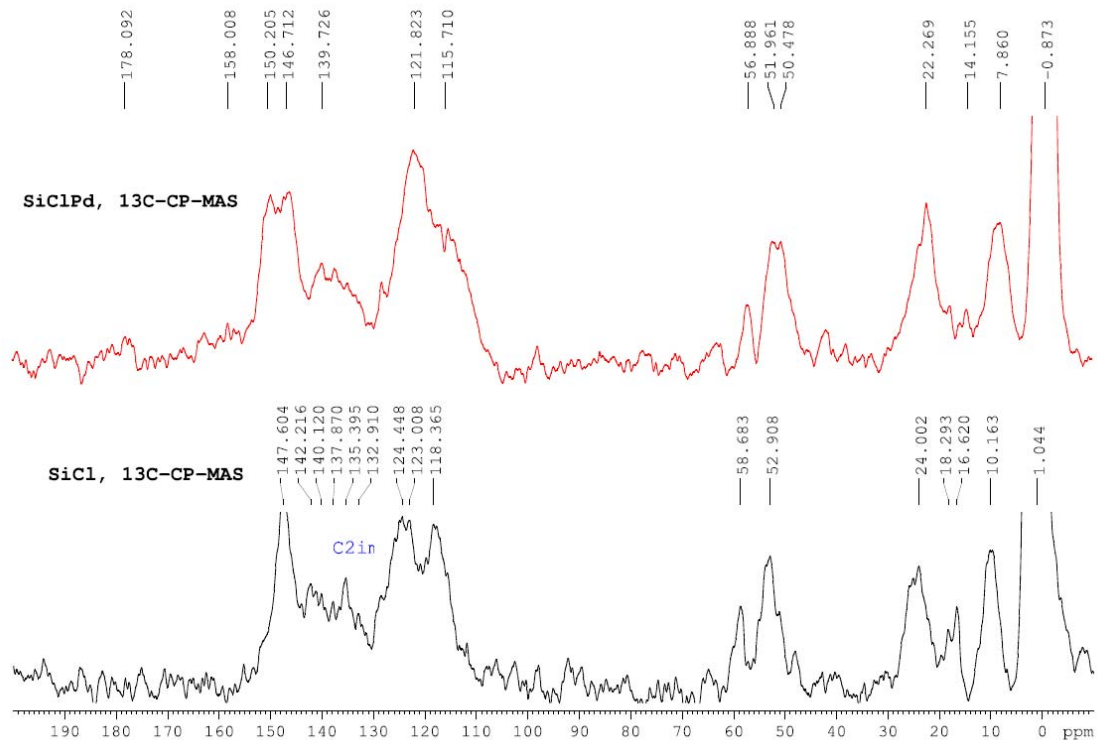
Análisis elemental C: 8,75 %, H: 1,53 %, N: 1,58 %, Pd: 6,15 %,

IR (KBr-cm⁻¹): 1621 cm⁻¹(N-Pd,py), 1581 cm⁻¹, 1495 cm⁻¹(C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1456 cm⁻¹(C=C, C-C, CH).

¹³C-CPMAS (δ, ppm): 178,1, 158,0, 150,2, 146,7, 139,7, 137,0, 121,8, 115,7, 56,9, 52,0, 50,5, 22,3, 14,2, 7,9, -0,9

HRMAS-¹H-RMN en CDCl₃ y CD₃OD a 300 K, véase texto de la discusión de resultados.

CPMAS-¹³C-RMN en CDCl₃



Análisis morfológico: Se recontaron 109 partículas: Media: 4,19 nm. Mediana: 4,20 nm. Moda: 4.31 nm. Desviación estándar: 0,69 nm. Varianza de la muestra: 0,48 nm. Valor mínimo: 2,85 nm. Valor máximo: 5,93 nm.

SiPF₆Pd: Inmovilización de paladio en SiPF₆.

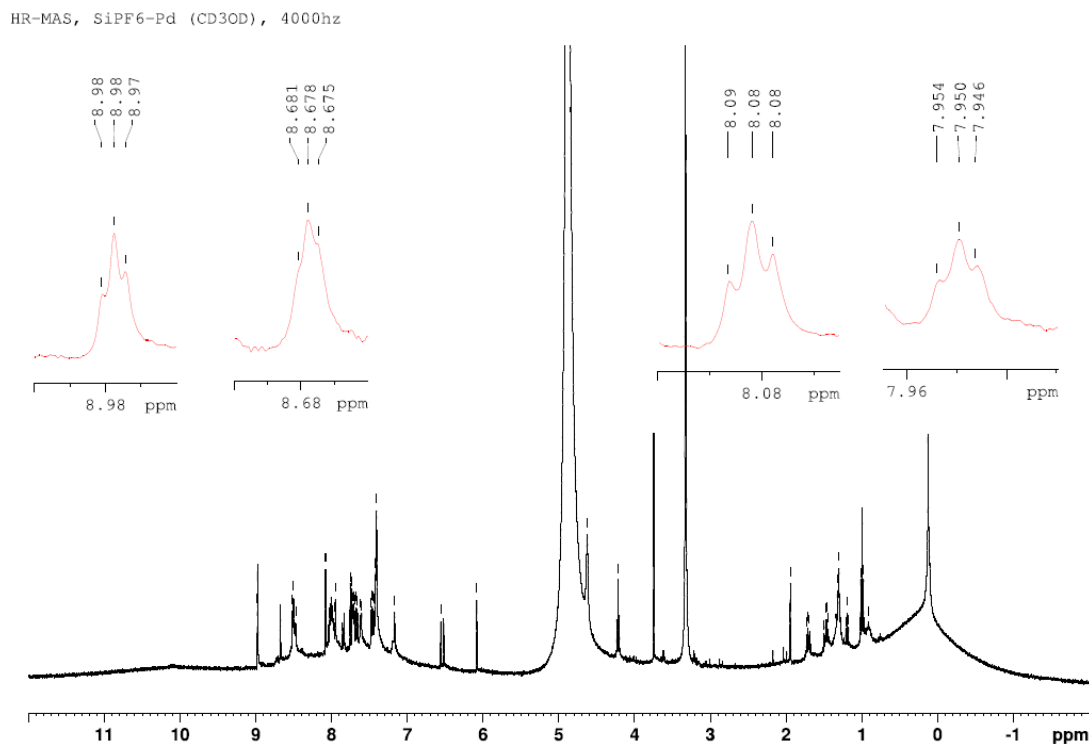
Sobre una suspensión de SiPF₆ (520 mg) en etanol anhidro (5.78 mL) se añade acetato de paladio(II) (78 mg, 0,35 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente y a los 2 días se filtra a vacío y se lava con abundante etanol, diclorometano y éter etílico para obtener SiPF₆Pd que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 9.73 %, H: 1.33 %, N: 2.17 %, Pd: 5.35 %.

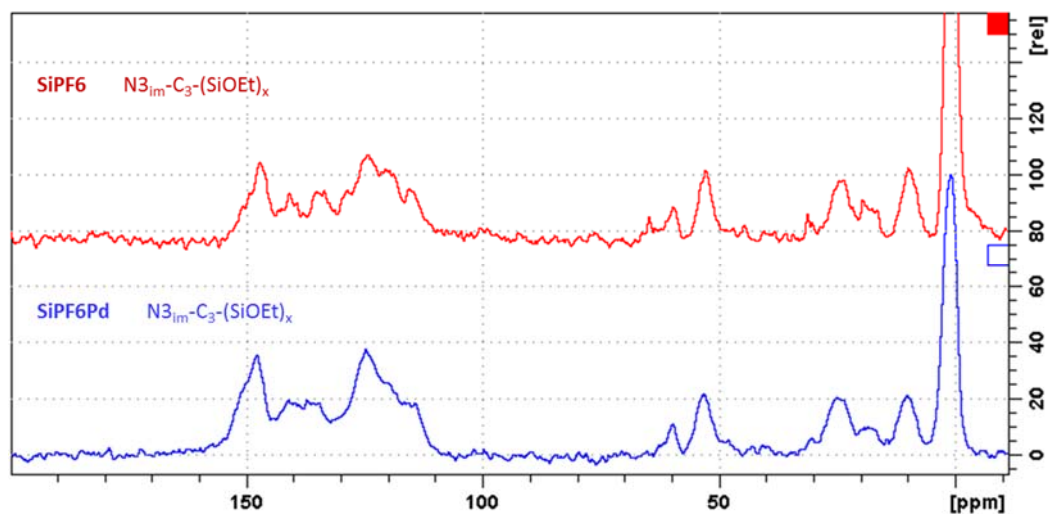
IR (KBr-cm⁻¹): 1620 cm⁻¹ (N-Pd,py), 1605cm⁻¹ (C=C,C=N,py), 1578 cm⁻¹, 1504 cm⁻¹(C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1547 cm⁻¹(C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1478 cm⁻¹, 1449 cm⁻¹ (C=C, C-C, CH).

¹³C-CPMAS (δ, ppm): 176,8, 145,8, 139,2, 135,0, 131,7, 122,7, 111,8, 57,8, 51,2, 23,1, 16,5, 8,1, -1,0

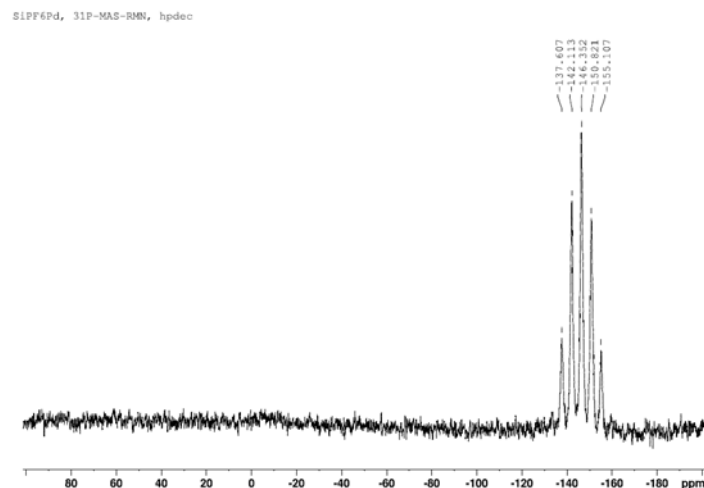
HRMAS-¹H-RMN en CD₃OD a 300 K:



CPMAS- ^{13}C -RMN en CDCl_3 a 300 K:



CPMAS- ^{31}P -RMN para SiPF_6Pd en CDCl_3 a 300 K:



Análisis morfológico: Se recontaron 90 partículas, para obtener los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 6,36 nm. Mediana: 6,22 nm. Moda: 4,66 nm. Desviación estándar: 1,25 nm. Varianza de la muestra: 1,56 nm. Valor mínimo: 4,64 nm. Valor máximo: 11,21 nm.

$M_{60}\text{BrPd1}$: Inmovilización de paladio en $M_{60}\text{Br}$ al 1 mol %.

Añadimos bajo atmósfera inerte a un Schlenck previamente acondicionado, Pd_2dba_3 (72 mg, 0,078 mmol), HDA (378 mg, 1,57 mmol) y 15 ml de THF anhidro y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. En una botella Fischer Porter añadimos bajo atmósfera inerte, 1668 mg de $M_{60}\text{Br}$. Con ayuda de una cánula transvasamos el contenido del Schlenck a la botella Fischer Porter y aplicamos una presión de H_2 de 3 bar. La suspensión resultante se agita a

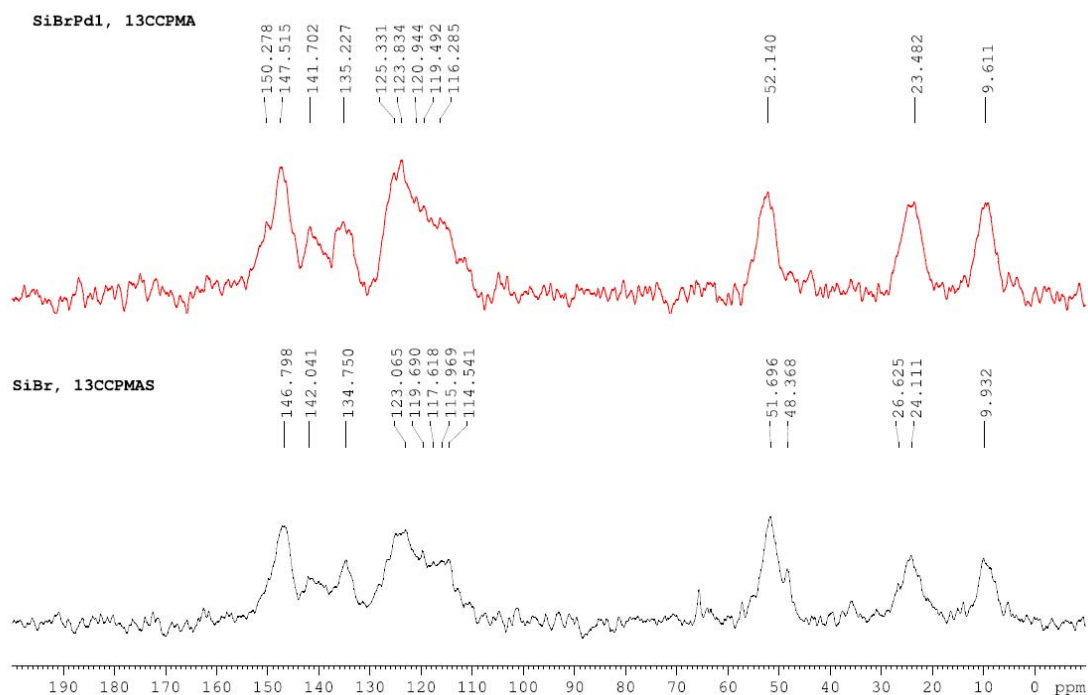
temperatura ambiente y a las 24 horas se filtra a vacío y se lava con abundante THF, etanol, diclorometano, acetato de etilo y éter etílico para obtener **M₆₀BrPd1** que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 9.59 %, H: ND, N: 3.00 %, Pd: 0.89 %.

IR (KBr-cm⁻¹): 1614 cm⁻¹ (N-Pd,py), 1538cm⁻¹ (C=C,C=N,py), 1574 cm⁻¹, 1505 cm⁻¹ (C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1538 cm⁻¹ (C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1446 cm⁻¹, 1417 cm⁻¹ (C=C, C-C, C-H).

¹³C-CPMAS (δ, ppm): 150,3, 147,5, 141,7, 137,3, 135,2, 133,7, 125,3, 123,8, 120,9, 119,5, 116,3, 52,1, 23,5, 9,6

CPMAS-¹³C-RMN en CDCl₃ a 300 K:



Análisis morfológico: Se recontaron 139 partículas, para obtener los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 4,73 nm. Mediana: 4,67 nm. Moda: 4,56 nm. Desviación estándar: 0,88 nm. Varianza de la muestra: 0,77 nm. Valor mínimo: 2,25 nm. Valor máximo: 7,71 nm.

M₆₀BrPd7: Inmovilización de paladio en M₆₀Br al 7 mol %.

Añadimos bajo atmósfera inerte a un Schlenck previamente acondicionado, Pd₂dba₃ (497 mg, 0,543 mmol), HDA (2620 mg, 10,85 mmol) y 15 ml de THF anhidro y se agita a temperatura

ambiente durante 5 minutos. En una botella Fischer Porter añadimos bajo atmósfera inerte 1668 mg de **M₆₀Br**. Con ayuda de una cánula transvasamos el contenido del Schleck a la botella Fischer Porter y aplicamos una presión de H₂ de 3 bar. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente y a las 24 horas se filtra a vacío y se lava con abundante THF, etanol, diclorometano acetato de etilo y éter etílico para obtener **M₆₀BrPd7** que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental: C: 9,52 %, H: ND, N: 3,13 %, Pd: 5,84 %.

IR (KBr-cm⁻¹): 1624 cm⁻¹ (N-Pd,py), 1545cm⁻¹ (C=C,C=N,py),1508 cm⁻¹ (C=C, C-C, C=N, C-N, Im), 1545 cm⁻¹ (C=C, C-C, C=N, C-N, Im),1448 cm⁻¹(C=C, C-C, CH)).

Análisis morfológico y XPS sobre una partícula de paladio: Se recontaron 321 partículas, para obtener los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 5,68 nm. Mediana: 5,59 nm. Moda: 6,53 nm. Desviación estándar: 1,18 nm. Varianza de la muestra: 1,40 nm. Valor mínimo: 2,41 nm. Valor máximo: 10,1 nm.

SGCIPd: Inmovilización de paladio en SGCI.

A una suspensión de **SGCI** (1248 mg) en etanol anhidro (14,0 mL) se añade acetato de paladio(II) (187 mg, 0,83 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente y a los 2 días se añade a un tubo de centrifuga. Se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos obteniendo un precipitado negro y un sobrenadante que se elimina. Se añade etanol al sólido negro y se repite el proceso tres veces. A continuación se añade diclorometano al sólido negro y se repite el proceso tres veces para obtener **SGCIPd** que se seca a 50 °C en vacío.

Análisis elemental C: 43,64 %, H: 5,80 %, N: 6,53 % Pd: 6,18 %.

IR (KBr-cm⁻¹): 1615 cm⁻¹ (N-Pd,py), 1548 cm⁻¹(C=C,C=N,py), 1582 cm⁻¹, 1494 cm⁻¹ (C=C, C-C, C=N, C-N, im), 1446 cm⁻¹, 1414 cm⁻¹ (C=C, C-C, CH).

¹³C-CPMAS (δ, ppm): 179,9, 149,1, 141,0, 133,2, 122,7, 66,9, 57,2, 51,8, 47,3, 39,1, 28,3, 24,2, 21,8, 18,2, 16,0, 11,7, -1,3

Análisis morfológico: Tras el recuento de 58 partículas se obtienen los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 4,51 nm. Mediana: 4,54 nm. Moda: 4,24 nm. Desviación estándar: 0,67 nm. Varianza de la muestra: 0,45 nm. Valor mínimo: 3,32 nm. Valor máximo: 6,08 nm.

Test catalíticos de las sílices con paladio

-Reacción de acoplamiento cruzado de 2-bromopiridina y ácido fenilborónico.

A una suspensión de catalizador (3.0×10^{-3} mmol Pd) en tolueno/H₂O (4,0:1,0 mL), se añaden 2-bromopiridina (140 μ L, 1,5 mmol), ácido fenilborónico (272 mg, 2,25 mmol), carbonato potásico (311 mg, 2,25 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La disolución resultante se somete a radiación microondas a 100 °C (potencia máxima 200 W) durante 25 minutos. La evolución de la reacción se monitoriza mediante cromatografía de capa fina (SiO₂, diclorometano) y ¹H RMN. La suspensión resultante se diluye en acetato de etilo (40 mL) y se lava con una disolución acuosa saturada en Na₂CO₃ (3x40 mL). La fracción orgánica se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora mediante destilación a presión reducida para proporcionar un aceite amarillento que es purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano) para rendir 2-fenilpiridina.

¹H-RMN (CDCl₃, δ , 400 MHz): 8,70 (1H, ddd, J= 1,05, 1,62, 4,94 Hz), 8,01-7,98 (2H, m), 7,78-7,72 (2H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,23 (1H, dddd, J= 1,65, 2,20, 7,07, 11,12).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ , 101 MHz): 157,51, 149,70, 139,44, 136,72, 128,94, 128,74, 126,91, 122,08, 120,55.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 2,6-dibromopiridina y ácido fenilborónico.

A una suspensión agitada de catalizador ($3,0 \times 10^{-3}$ mmol de Pd) en tolueno/H₂O (4,0:1,0 mL), se añaden 2,6-dibromopiridina (140 μ L, 1,5 mmol), ácido fenilborónico (272 mg, 2,25 mmol) carbonato potásico (311 mg, 2,25 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La solución resultante se somete a radiación microondas a 100 °C (máxima potencia 200W) durante 25 minutos. El progreso de la reacción se monitoriza mediante cromatografía de capa fina (SiO₂, diclorometano) y ¹H RMN. La suspensión resultante se diluye en acetato de etilo (40 mL) y se lava con una disolución saturada en Na₂CO₃ (3 x 40 mL). La fracción orgánica se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora mediante destilación a presión reducida para proporcionar un aceite amarillento que es purificado mediante cromatografía en columna (SiO₂, diclorometano), para rendir 2,6-difenilpiridina.

¹H-RMN (CDCl₃, δ , 400 MHz): 8,18 (4H, dd, J=1,31, 7,68 Hz), 7,82 (1H, dd, J=7,20, 8,36 Hz), 7,70 (2H, d, J=7,68 Hz), 7,52 (4H, ddd, J=1,16, 7,15, 7,67 Hz), 7,47-7,43 (2H, m, J=7,26 Hz).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ , 101 MHz): 156,86, 139,53, 137,48, 128,99, 128,70, 127,01, 118,64.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 2,4,6-tricloropirimidina y ácido fenilborónico.

A una suspensión agitada de catalizador ($3,0 \times 10^{-3}$ mmol de Pd) en tolueno/H₂O (4,0:1,0 mL), se añaden 2,4,6-tricloropirimidina (92 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborónico (272 mg, 2,25 mmol), carbonato potásico (311 mg, 2,25 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La disolución resultante se somete a radiación microondas a 100 °C (potencia máxima 200 W) durante 75 minutos. El progreso de la reacción se monitoriza por cromatografía de capa fina (SiO₂, diclorometano), la suspensión resultante se diluye en acetato de etilo (40 mL) y se lava con una disolución saturada en Na₂CO₃ (3 x 40 mL). La fracción orgánica se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora mediante destilación a presión reducida para proporcionar un aceite amarillento que es purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetato de etilo 8:1) para rendir 2,4,6-trifenilpirimidina.

¹H-RMN (CDCl₃, δ, 400 MHz): 8.75-8.73 (2H, m, H2), 8.37-8.28 (4H, m), 8.04 (1H, s), 7.60-7.52 (9H, m).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 164.79, 164.55, 138.18, 137.59, 130.78, 130.63, 128.49, 128.45, 128.45, 127.30, 110.31.

-Reacción de acoplamiento cruzado de 1,3,5-tribromobenceno y ácido fenilborónico.

A una suspensión agitada de catalizador ($3,0 \times 10^{-3}$ mmol de Pd) en tolueno/H₂O (4,0:1,0 mL), se añaden 1,3,5-tribromobenceno (157 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborónico (274 mg, 2,25 mmol), carbonato potásico (311 mg, 2,25 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La disolución resultante se somete a radiación microondas a 100 °C (potencia máxima 200 W). El progreso de la reacción se monitoriza por cromatografía de capa fina (SiO₂, hexano/acetato de etilo 4:1), la suspensión resultante se diluye en acetato de etilo (40 mL), se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora mediante destilación a presión reducida. A continuación el producto de reacción es purificado mediante cromatografía flash (SiO₂, hexano/acetato de etilo 4:1) para rendir 1,3,5-trifenilbenceno.

¹H-RMN (CDCl₃, δ, 400 MHz): 7,80 (3H, s), 7,73-7,69 (6H, m), 7,52-7,56 (6H, m), 7,42-7,37 (3H, m).

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃, δ, 101 MHz): 142,36, 141,17, 128,86, 127,56, 127,37, 125,19.

-Test de reciclado de la reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono de yodobenceno y acrilato de butilo en DMF

A una suspensión de catalizador (0,3 mmol % Pd) en DMF (8,8 mL), se añaden yodobenceno (1003 μ L, 8,96 mmol), acrilato de butilo (1936 μ L, 13,44 mmol), trietilamina (1871 μ L, 13,44 mmol) y una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno. La disolución resultante se agita a 100 °C. A las 3 horas de reacción la disolución se enfría, se añade a un tubo de centrifuga y se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos, obteniendo un precipitado negro y un sobrenadante que se retira para monitorizar la reacción mediante cromatografía de absorción atómica y se conserva hasta su análisis elemental. El sólido obtenido se lava en tres ocasiones con diclorometano (3x10 mL), centrifugando el coloide a 8000 rpm durante 10 minutos para ser recuperado y finalmente se seca bajo presión reducida a 50 °C hasta su próxima reutilización.

-SiClPd tras 1 ciclo en la reacción de Heck-Mizoroki en DMF

Análisis morfológico: tras el recuento de 52 partículas, se obtienen los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 11,37 nm. Mediana: 11,22 nm. Desviación estándar: 1,87 nm. Varianza de la muestra: 3,48 nm. Valor mínimo: 7,62 nm. Valor máximo: 15,53 nm.

-SiPF₆Pd tras 1 ciclo en la reacción de Heck-Mizoroki en DMF

Análisis morfológico: tras el recuento de 38 partículas, se obtienen los siguientes valores de los parámetros estadísticos: Media: 13,97 nm. Mediana: 13,91 nm. Desviación estándar: 3,04 nm. Varianza de la muestra: 9,26 nm. Valor mínimo: 7,70 nm. Valor máximo: 20,87 nm.

-SiPF₆Pd tras 15 ciclos catalíticos en la reacción de Heck-Mizoroki en DMF

Análisis morfológico: el contorno no definido de las partículas metálicas impide realizar medidas fiables de su diámetro.

-Test de reciclado de la reacción de acoplamiento cruzado carbono-carbono de yodobenceno y acrilato de butilo en agua

A una suspensión de catalizador (0,3 mmol % Pd) en H₂O (8,8 mL) se añaden yodobenceno (1003 μ L, 8,96 mmol), acrilato de butilo (1936 μ L, 13,44 mmol), trietilamina (1871 μ L, 13,44 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (331 mg, 0,90 mmol). La disolución resultante se agita a 100 °C y a las 5 horas de reacción la disolución se enfría y se añade a un tubo de centrifuga. Se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos, obteniendo un precipitado negro y el sobrenadante. El sólido

negro obtenido se seca bajo presión reducida a 50 °C y se conserva hasta su próxima reutilización. El sobrenadante se añade a un embudo de decantación y extraemos la fase orgánica con diclorometano para ser analizada mediante cromatografía de gases. La fase acuosa se conserva hasta su análisis elemental.

-SiClPd, SiPF₆Pd, SGClPd tras 10 ciclos catalíticos en la reacción de Heck-Mizoroki en agua

Análisis morfológico: el contorno no definido de las partículas metálicas impide realizar medidas fiables de su diámetro.

Experimental correspondiente a la publicación “Raspberry-like Pt and Pd@silica nanomaterials as catalysts”^[308]

Para facilitar la comparación de los resultados descritos en esta Memoria con los de la citada publicación, se reproducen a continuación los procedimientos experimentales correspondientes a la misma.

Síntesis de nanomateriales

Funcionalización de NPs de sílice APTS/PTS 1/1 con Pd

A una disolución de butilamina (60 µL, 0,60 mmol) en THF (10 mL) en una botella Fischer–Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (267 µL, 1,20 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (86 µL, 4,8 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 °C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añaden APTS (84 µL, 0,36 mmol) y PTS (83 µL, 0,36 mmol). La suspensión resultante se agita a 65°C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se añaden HDA (97 mg, 0,40 mmol) y Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 0,02 mmol). Se presuriza la botella Fischer-Porter con hidrógeno (3 bar) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella y se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: C, 13,87; H, 2,42; N, 2,71; Pd, 2,98 %.

Funcionalización de NPs de sílice APTS/PTS 1/3 con Pd

A una disolución de butilamina (119 µL, 1,20 mmol) en THF (20 mL) en una botella Fischer–Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (536 µL, 2,40 mmol). Se agita la mezcla

resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (173 μ L, 9,6 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 $^{\circ}$ C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añaden APTS (84 μ l, 0,36 mmol) y PTS (250 μ L, 1,08 mmol). La suspensión resultante se agita a 65 $^{\circ}$ C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se añaden HDA (194 mg, 0,80 mmol) y Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol). Se presuriza la botella Fischer-Porter con hidrógeno (3 bar) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella y se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: C, 11,61; H, 2,66; N, 1,76; Pd, 2,94 %.

Funcionalización de las NPs de sílice APTS/PTS 1/3 doblando la cantidad de Pd

A una disolución de butilamina (119 μ L, 1,20 mmol) en THF (20 mL) en una botella Fischer-Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (536 μ L, 2,40 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (173 μ L, 9,6 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 $^{\circ}$ C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añaden APTS (84 μ l, 0,36 mmol) y PTS (250 μ L, 1,08 mmol). La suspensión resultante se agita a 65 $^{\circ}$ C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se añaden HDA (388 mg, 1,60 mmol) y Pd₂(dba)₃ (73 mg, 0,08 mmol). Se presuriza la botella Fischer-Porter con hidrógeno (3 bar) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella y se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: Pd, 6,9 %.

Funcionalización de NPs de sílice APTS/PTS 1/3 con Pt

A una disolución de butilamina (119 μ L, 1,20 mmol) en THF (20 mL) en una botella Fischer-Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (536 μ L, 2,40 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (173 μ L, 9,6 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 $^{\circ}$ C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añaden APTS (84 μ l, 0,36 mmol) y PTS (250 μ L, 1,08 mmol). La suspensión resultante se agita a 65 $^{\circ}$ C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se

añaden HDA (194 mg, 0,80 mmol) y $\text{Pt}(\text{dba})_2$ (26,5 mg, 0,04 mmol). Se presuriza la botella Fischer-Porter con hidrógeno (3 bar) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella y se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: C, 8,52; H, 2,08; N, 1,88; Pt, 2,14 %.

Funcionalización de NPs de sílice PhPTS con Pd

A una disolución de butilamina (61 μL , 0,60 mmol) en THF (10 mL) en una botella Fischer-Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (267 μL , 1,20 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (86 μL , 4,9 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 °C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añade PhPTS (258 μL , 0,72 mmol). La suspensión resultante se agita a 65°C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se centrifuga a 20000 rpm durante 20 minutos, para obtener partículas en forma de sólido blanco. El sobrenadante es eliminado y el precipitado se lava tres veces con THF. Se añaden 10 ml de THF (10 mL) para permitir la dispersión de las NPs, HDA (96,8 mg, 0,40 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18,3 mg, 0,02 mmol). Se presuriza la botella con hidrógeno (3 bares) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella, se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: Pd 4,11 %.

Funcionalización de NPs de sílice PhPTS doblando la cantidad de Pd

A una disolución de butilamina (61 μL , 0,60 mmol) en THF (10 mL) en una botella Fischer-Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (267 μL , 1,20 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (86 μL , 4,9 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 °C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añade PhPTS (258 μL , 0,72 mmol). La suspensión resultante se agita a 65°C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y se centrifuga a 20000 rpm durante 20 minutos, para obtener partículas en forma de sólido blanco. El sobrenadante es eliminado y el precipitado se lava tres veces con THF. Se añaden 10 mL de THF para permitir la

dispersión de las NPs, HDA (194 mg, 0,80 mmol) y Pd₂(dba)₃ (36,6 mg, 0,04 mmol). Se presuriza la botella con hidrógeno (3bares) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella, se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Análisis elemental: Pd 5,95b%

Funcionalización de NPs de sílice PhPTS con Pt

A una disolución de butilamina (61 µL, 0,60 mmol) en THF (10 mL) en una botella Fischer–Porter a temperatura ambiente se añade tetraetoxisilano (267 µL, 1,20 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añade agua a la mezcla de reacción (86µL, 4,9 mmol) que se mantiene bajo agitación a 50 °C durante 7 días. La suspensión lechosa resultante se deja enfriar y se añade PhPTS (258 µl, 0,72 mmol). La suspensión resultante se agita a 65°C durante 24 h. Se deja enfriar la dispersión resultante y la dispersión resultante se centrifuga a 20000 rpm durante 20 minutos, para obtener partículas en forma de sólido blanco. El sobrenadante es eliminado y el precipitado se lava tres veces con THF. Se añaden 10 ml de THF para permitir la dispersión de las NPs, HDA (194 mg, 0,80 mmol) y Pt(dba)₂ (26,5 mg, 0,02 mmol). Se presuriza la botella con hidrógeno (3bares) y se agita a temperatura ambiente. Una vez transcurridas 24 horas se despresuriza la botella, se centrifuga la suspensión resultante a 5000 rpm durante 15 minutos, proporcionando un sólido negro. El sobrenadante se elimina y el precipitado se lava tres veces con THF. Finalmente, el sólido obtenido se seca aplicando presión reducida durante 6 horas.

Test Catalíticos

Reacción de acoplamiento cruzado entre estireno y yodobenceno

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden el catalizador ($2,80 \cdot 10^{-3}$ mmol Pd), DMF (2,5 ml), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, yodobenceno (313 µl, 2,8 mmol), estireno (480 µl, 4,2 mmol) y trietilamina (581 µl, 4,2 mmol). La disolución resultante se agita a 100°C y la evolución de la reacción se monitoriza por GC.

Reacción de acoplamiento cruzado entre ácido fenilborónico y yodobenceno

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden el catalizador ($2,80 \cdot 10^{-3}$ mmol Pd), DMF (4,5 ml), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, yodobenceno (313 μ l, 2,8 mmol), ácido fenilborónico (511 mg, 4,2 mmol), carbonato potásico (580 mg, 4,2 mmol) y agua (0,45 ml). La disolución resultante se agita a 100°C y la evolución de la reacción se monitoriza por GC.

Reacción de acoplamiento cruzado entre ácido fenilborónico y yodobenceno

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden el catalizador (3,8 mg, $1,14 \cdot 10^{-3}$ mmol Pd), DMF (2,5 ml), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, yodobenceno (128 μ l, 1,14 mmol), ácido fenilborónico (208 mg, 1,71 mmol), carbonato potásico (236 mg, 1,71 mmol) y agua (0,25 ml). La disolución resultante se agita a 100°C y la evolución de la reacción se monitoriza por GC.

Test de reciclado en la reacción de acoplamiento cruzado de acrilato de butilo y yodobenceno

En un Schlenck previamente acondicionado se añaden el catalizador (0,28 mmol Pd), DMF (2,5 ml), una cantidad conocida de 1,3,5-trimetoxibenceno, yodobenceno (312 μ l, 2,79 mmol), acrilato de butilo (600 μ l, 4,19 mmol) y trietilamina (580 μ l, 4,19 mmol). La disolución resultante se agita a 100°C y la evolución de la reacción se monitoriza por GC.

Una vez transcurridas tres horas de reacción, la disolución se deja enfriar y el medio de reacción se añade a un tubo de centrifuga y se añaden 10 mL de diclorometano. La suspensión resultante se centrifuga a 8000 rpm durante 10 minutos, obteniendo un precipitado negro, y un sobrenadante que es retirado y conservado. Se añade de nuevo diclorometano (10 mL), al sólido y se repite el proceso dos veces. Finalmente, el sólido se seca aplicando presión reducida a 50 °C.

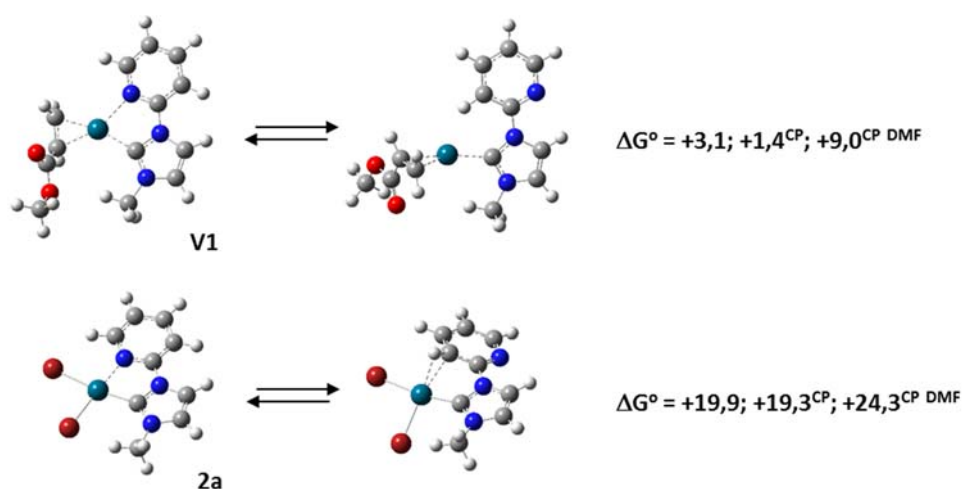
7. Alcance y limitaciones como catalizadores de los complejos Pd^{II}(py-NHC)XY

Introducción

Los resultados experimentales obtenidos con los complejos de Pd^{II}Br₂(NHC) sintetizados en esta memoria actuando como catalizadores en las reacciones de acoplamiento C-C son buenos, y mejoran ligeramente los conocidos para otros complejos de Pd(II) con ligandos de tipo carbénico. Pero, ¿este tipo de catalizadores o su forma de aplicarlos es mejorable? o, lo que es lo mismo, ¿cómo actúan realmente catalizando las reacciones de acoplamiento C-C?. Para aportar algo de luz a estas cuestiones hemos desarrollado, en el seno del Grupo de Investigación, un extenso análisis de su mecanismo de actuación en la reacción Mizoroki-Heck mediante cálculos mecano-cuánticos híbridos, a nivel B2-PLYP-D, que ha sido contrastado con datos experimentales.

Nuestra idea de utilizar ligandos bidentados κ²-C,N de tipo piridina-NHC aporta ventajas catalíticas derivadas de la baja energía del enlace Pd⁰[piridina-κ-N] (+9,0 kcal/mol en DMF para el derivado con acrilato de butilo, BAc, **V1** en la Figura 7.1) que facilitaría la desconexión de este enlace y permitiría el acceso al centro metálico de los reactivos durante el ciclo catalítico. Paralelamente, la mayor energía de enlace Pd^{II}[piridina-κ-N] (+24,3 kcal/mol para **2a** en la Figura 7.1) aporta suficiente estabilidad al pre-catalizador de Pd(II) para su manejo y almacenamiento.

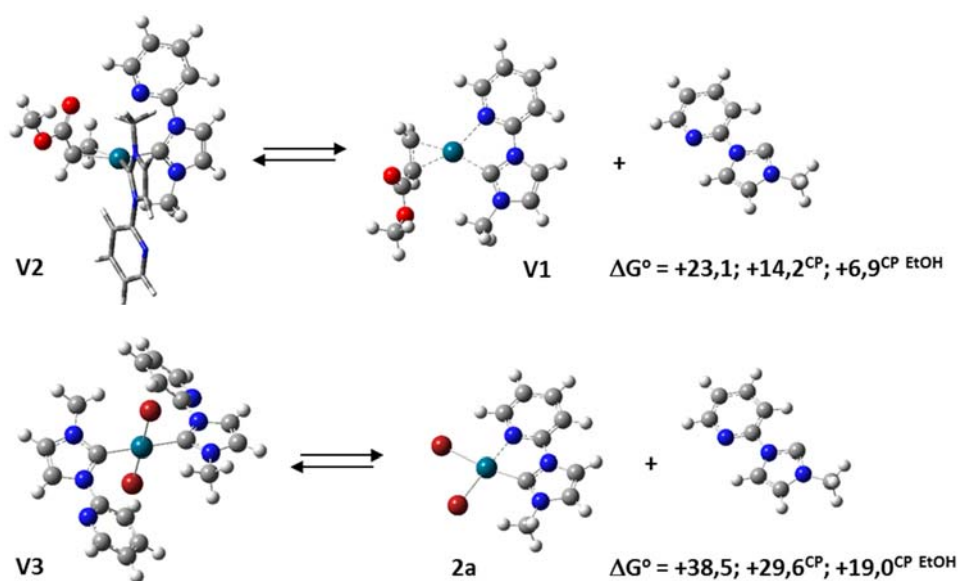
*Figura 7.1. Energía libre de descoordinación de la piridina en Pd⁰(L^{NC})(BAc^{η2}) **V1** y Pd^{II}Br₂(L^{NC}) **2a** [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, e incluyendo la corrección del error de superposición de bases (BSSE), según el método de contrapeso (CP) y la energía de solvatación en DMF (según el método SMD)]*



Tal y como hemos visto, la presencia de dos carbenos en los complejos de Pd(II) y Pd(0) disminuye notablemente la actividad catalítica en las reacciones de acoplamiento C-C

probablemente asociada a la mayor energía de enlace del carbeno con el metal que, como puede observarse en la figura 7.2, es 6,9 kcal superior a la de la piridina sobre el Pd(0) en el caso de Pd⁰(L^C)₂(BACⁿ²)**V2** en etanol y 19,0 kcal superior sobre el Pd(II) en el caso de Pd^{II}Br₂(L^C)₂**V3** en etanol. Por tanto la generación de vacantes en los complejos dicarbenoides de paladio requerirá mayor energía, si éstas se producen por disociación del enlace paladio carbeno.

Figura 7.2. Energía libre (B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, incluyendo CP e incluyendo energía de solvatación en etanol) para el intercambio carbeno/piridina en Pd⁰(L^C)₂(BACⁿ²)**V2** y Pd^{II}Br₂(L^C)₂**V3**

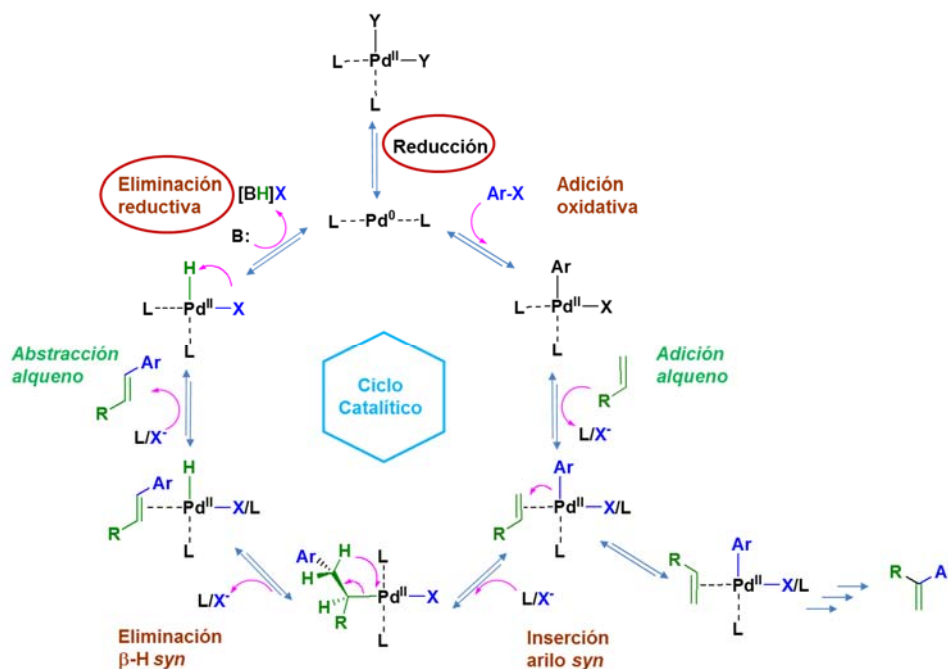


Siguiendo el mecanismo comúnmente aceptado para las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck catalizadas por complejos paladio-fosfano,^[33] el cambio de ligandos fosfano por carbeno aumentaría la nucleofilia del Pd(0) y permitiría reacciones de adición oxidativa de haluros de arilo sobre complejos de Pd(0) más rápidas (frecuentemente la etapa más lenta del ciclo catalítico). De hecho, la reducción electroquímica de complejos de Pd(II)^[438] demuestra que los complejos Pd(II)-carbeno se reducen con mayor dificultad que los de Pd(II)-fosfano y por tanto los complejos de Pd(0)-carbeno son más reactivos frente a los haluros de arilo que los de Pd(0)-fosfano. En nuestro caso la piridina unida al carbeno da un plus de nucleofilia al ligando, pero es lo suficientemente versátil como para descoordinarse del Pd(0).

Sorprende que, a pesar de la ingente información sobre la reacción de Mizoroki-Heck (excelentemente compendiada en el libro 'The Mizoroki-Heck Reaction'),^[439] el mecanismo de la misma todavía presente etapas oscuras cuando los catalizadores son complejos carbeno-Pd(0). En particular no se conoce bien cómo se reduce el Pd(II) a Pd(0) en el medio de reacción para dar la especie catalíticamente activa, ni cómo se reduce el Pd(II) a Pd(0) al término del ciclo

catalítico para iniciar un nuevo ciclo, etapas que hemos denominado ‘cajas negras’. Curiosamente, estas etapas resultan claves para comprender el mecanismo en su totalidad y para poder diseñar nuevos catalizadores mejorados.^[62]

Figura 7.3. Mecanismo de la reacción Mizoroki-Heck, basado en la referencia^[439] y circunvaladas las etapas que estimamos como ‘cajas negras’.



El ciclo catalítico de reacción Mizoroki–Heck es complejo y en los libros y artículos de revisión se suelen distinguir cuatro etapas: la adición oxidativa del haluro de arilo sobre Pd(0) para dar un complejo tetracoordinado de Pd(II); la inserción del arilo sobre el alqueno en *syn* dentro de la esfera de coordinación del Pd(II); la eliminación *syn* de hidruro en β en el complejo de Pd(II) y la eliminación reductiva del Pd(II) a Pd(0) mediante la abstracción del hidrácido con una base (Figura 7.3). Puesto que el alqueno puede adoptar diferentes orientaciones en la esfera del metal, los productos de acoplamiento pueden diferir en la posición de inserción del arilo sobre el alqueno, hecho que se refleja en la Figura 7.3 como una reacción lateral competitiva que seguirá su correspondiente ciclo catalítico. En realidad los textos obvian las dos etapas que figuran en medio del ciclo y que también requieren una cierta energía para que se produzcan: la adición del alqueno sobre el Pd(II) con la concomitante abstracción de un ligando (L) o un haluro (X⁻) y la abstracción del alqueno resultante del acoplamiento C-C acompañada por la inserción de un ligando (L) o un haluro (X⁻). La generación o supresión de vacantes en la esfera de coordinación del paladio se producirá por la salida o entrada bien de ligando o bien de haluro

dependiendo de la propia naturaleza de ambos y por tanto de su energía de enlace, por lo que dichas etapas deberían tenerse en consideración.

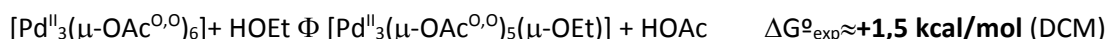
La complejidad que refleja el mecanismo expuesto en la Figura 7.3 implica que atrapar los intermedios de la reacción Mizoroki-Heck sea inabordable en muchos casos. En este sentido destacar la técnica EXAFS que ha permitido identificar para catalizadores (piridinaNHC)Pd^{II}(Me)Cl los átomos más próximos al metal y su distancia en potenciales intermedios de reacción,^[440] y la voltametría cíclica, que ha permitido identificar distintas especies aniónicas de Pd(0) como verdaderos catalizadores en el caso de emplear Pd^{II}(OAc)₂ y PR₃.^[33] Pero también se han propuesto especies neutras de Pd(0) como catalizadores activos que pueden competir con las especies aniónicas dependiendo de la permitividad del disolvente.^[441] Igualmente destacar los estudios sobre la importancia de la capacidad dadora de densidad electrónica de los ligandos y de su demanda estérica en la actividad catalítica de las especies de Pd(0).^[442] Aunque probablemente sean los estudios mecano cuánticos^[443] los que han aportado más luz a la comprensión global del proceso. Por ejemplo en el caso de catalizadores con ligandos carbénicos Pd⁰(NHC)₂ sobre la reacción de estireno y bromuros de arilo se ha propuesto mediante cálculos M06, la entrada/salida de haluro en lugar del carbeno concluyendo un ciclo catalítico cuyas especies intermedias de la mitad inferior son catiónicas.^[444] Sin embargo con ligandos fosfánicos, Pd⁰(PR₃)₂, se ha propuesto un ciclo neutro para el acoplamiento de etileno con bromobenceno (B3LYP),^[445] donde preferentemente la especie que sale/entra para dejar/ocupar vacantes de coordinación es el fosfano y no el bromuro. En el primer caso suponen que el ciclo comienza con Pd⁰(NHC)₂(PhCH=CH₂) como estructura más estable de Pd(0) en disolución, mientras que en el segundo caso la especie más estable encontrada es el complejo Pd⁰(PR₃)(CH₂=CH₂). En este sentido indicar que está demostrado cinéticamente que la primera etapa (adición oxidativa) catalizada por Pd⁰(PR₃)₂ está gobernada por la nucleofilia del Pd(0) y por la concentración de alqueno.^[446] Sin embargo los estudios experimentales sugieren que la especie de Pd(0) presenta la coordinación de dos ligandos fosfanos además del alqueno,^[447] lo que induce a pensar que B3LYP no es un método adecuado para el estudio de estos complejos. Así se demuestra en un estudio exclusivo sobre la etapa de adición oxidativa donde B3LYP-D se ajusta a los datos cinéticos y B3LYP no.^[448] En otro estudio posterior^[449] a nivel B3LYP-D3 sobre el resto de etapas que siguen a la adición oxidativa en el ciclo de estireno y clorobenceno catalizado por Pd⁰(PPh₃)₂, queda claro que la vía catiónica, preferente computacionalmente frente a la neutra, no explicaría la dependencia lineal observada en el acoplamiento para dar (*E*)-estilbenceno. Teniendo en cuenta que al menos dos etapas del ciclo completo no difieren mucho en energía, hace falta una metodología de cálculo suficientemente precisa para aproximar la

realidad. Por ello hemos comparado la validez de diversos métodos mecano-cuánticos para abordar el tratamiento energético de los complejos de paladio y, por tanto, el estudio del ciclo catalítico de Mizoroki-Heck catalizado por ellos.

Validación del método B2-PLYP-D sobre complejos de paladio

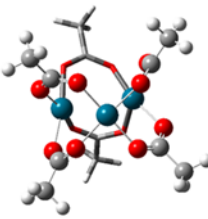
Tal y como se ha apuntado, el popular método B3LYP^[317] no resulta adecuado para estudios medianamente precisos del ciclo catalítico de la reacción de Mizoroki-Heck, a pesar de que la mayor parte de los estudios computacionales iniciales sobre esta reacción^[450] se han realizado con dicho método. La inclusión de los fenómenos de dispersión según el método de Grimme, en su versión anterior (B3LYP-D)^[321] o en la más reciente (B3LYP-D3),^[451] mejoran las predicciones pero todavía se observan ciertas inconsistencias entre los resultados computacionales y los datos experimentales. Otro método que ha ganado en popularidad y que incluye los fenómenos de correlación electrónica a nivel de distancia media es M06,^[452] también empleado con cierto éxito en este tipo de reacciones, y que está recomendado para la química organometálica e inorgánica así como para el cálculo de interacciones no covalentes. Pero para reproducir con mayor precisión las fuerzas de dispersión se requieren métodos doble híbridos como B2-PLYP-D^[322] que es un funcional híbrido estándar con correcciones sacadas de la Teoría de Perturbaciones tipo Møller–Plesset de segundo orden, e incorpora además un término empírico de corrección de dispersión tipo Grimme^[321] con $s_6=0,55$. Hasta este nivel no se había llegado en los estudios de la reacción de Mizoroki-Heck. Un estudio comparativo de diferentes métodos DFT a la hora de tratar la termoquímica y cinética de reacciones catalizadas por metales de transición 4d apuntan a los métodos doble-híbridos como idóneos,^[453] cuyos errores medios disminuyen con la incorporación de la corrección de dispersión de Grimme.^[454]

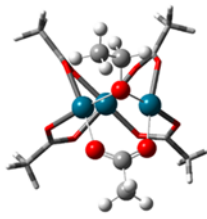
Aunque se considera en muy pocas ocasiones, desde hace más de 45 años se conoce que la estructura más estable del acetato de paladio(II) en estado sólido^[455] y en algunos disolventes^[456] corresponde a un trímero del tipo $[\text{Pd}_3(\mu\text{-OAc}^{\text{O,O}})_6]$. Recientemente^[457] se ha conseguido la sustitución de un único grupo μ -acetato por μ -etóxido en DCM a temperatura ambiente empleando una proporción metal/EtOH 1:30 (véanse las figuras en la Tabla 7.1). De los datos experimentales publicados^[457] puede deducirse una energía libre, para el equilibrio de intercambio μ -acetato/ μ -etóxido, de +1,5 kcal/mol. Energía que hemos intentado reproducir mediante diversos métodos DFT.



En la Tabla 7.1 se reproducen los resultados obtenidos utilizando geometrías en fase gas mediante el método mPW1PW91/CEP-121G(Pd):6-31G(d), es decir mPW1PW91^[314] usando ECP (potencial efectivo para representar los electrones internos) y grupo de bases CEP-121-G^[315] para el paladio y las bases estándar 6-31G(d)^[316] para el resto de átomos. En la primera fila se aportan las energías libres obtenidas con el método B2-PLYP-D/CEP-121G(Pd):6-31G(d) en fase gas incluyendo la corrección por superposición de bases (BSSE) entre el Pd y el resto de ligandos según el método de contrapeso^[327] (CP), y en disolución en N,N-dimetilformamida (DMF) por adición de la energía de solvatación calculada según el método SMD.^[328] Como se puede apreciar, tanto la energía de solvatación como el error por superposición de bases (BSSE) contribuyen poco a la energía libre de este equilibrio. B2-PLYP-D calcula de forma precisa (+1,5 kcal/mol) la energía libre del equilibrio de intercambio μ -acetato/ μ -etóxido en $[\text{Pd}^{\text{II}}_3(\mu\text{-OAc}^{\text{O},\text{O}})_6]$ por medio de etanol. Incluso el método B3LYP (4ª fila de la Tabla 7.1), usando grupos de bases grandes para minimizar el efecto del error por superposición de bases (BSSE) con funciones difusas y de polarización extra, también ajusta la energía del citado equilibrio (+1,6 kcal/mol). Igualmente M06 (2ª fila de la Tabla 7.1), con bases grandes también calcula adecuadamente la energía de este equilibrio (+1,5 kcal/mol) y, como se puede apreciar en la 3ª fila, el cambio de ECP y grupo de bases para el paladio de CEP-121G a SDD^[458] solo aumenta muy ligeramente la desviación en el cálculo de energía. Resulta evidente que en este equilibrio los efectos de correlación electrónica y de fuerzas de dispersión en general son muy similares en ambos lados del mismo.

Tabla 7.1 Energía libre (kcal/mol) para el equilibrio de intercambio μ -acetato/ μ -etóxido en DCM

	DFT	ECP y bases	gas	+ BSSE	+ SMD
	B2-PLYP-D	CEP-121G(Pd):6-31G(d)	+1.3	+1.6	+1.5
	M06	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	+1.6		+1.5
	M06	SDD(Pd):6-311+G(2d,p)	+1.7		+1.6
	B3LYP	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	+1.7		+1.6



En una segunda valoración de métodos DFT, estudiamos el equilibrio de formación del complejo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ a partir de trietilamina y $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{N,C}})]$, donde L sigue siendo el ligando 3-metil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno. La energía libre de la formación de $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ en DMF (+0,1 kcal/mol) fue determinada por métodos espectroscópicos (¹H-RMN en DMF-d₇) por el Grupo de Investigación DSEO de la UPNA. En este equilibrio necesariamente las energías de solvatación involucradas serán muy diferente a ambos lados del mismo.



En la Tabla 7.2 se resumen los resultados de las distintas metodologías ensayadas. En este caso B3LYP (+14,8 kcal/mol) se aleja mucho del resultado experimental, principalmente debido a que en este equilibrio las fuerzas de dispersión y la correlación electrónica son marcadamente diferentes a ambos lados del equilibrio. La energía de solvatación (+11,8 kcal) penaliza mucho la formación del nuevo complejo, pero la energía de formación en fase gas es intensa cuando se tienen en consideración las fuerzas de dispersión (M06 y B2-PLYP-D). De nuevo B2-PLYP-D (+0,3 kcal/mol) ajusta muy bien la energía libre experimental después de incluir la corrección BSSE. M06 con bases grandes (-1,1 kcal/mol) se aleja moderadamente del valor experimental, que posiblemente pudiera mejorarse si se incluyera BSSE, aunque a un coste computacional enorme en este caso.

Tabla 7.2 Energía libre (kcal/mol) de formación del complejo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ en DMF.

DFT	ECP and basis set	gas	+ BSSE	+ SMD
B2-PLYP-D	CEP-121G(Pd):6-31G(d)	-18.3	-11.5	+0.3
M06	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	-12.9		-1.1
B3LYP	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	+3.0		+14.8

La tercera valoración de métodos DFT se realizó sobre el equilibrio entre las formas covalente y de par iónico del complejo $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})_2\mathbf{V3}$. Realmente este complejo es un caso especial de movilidad de ligandos a temperatura ambiente, donde los dos ligandos intercambian sus posiciones pasando de mono a di coordinados a la vez que desplazan un bromuro de la esfera de coordinación del metal. En fase gas la forma más estable es la covalente $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})_2\mathbf{V3}$ con cada ligando carbénico monocoordinado, pero en disolución la forma más estable es la de par iónico $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C}})(\text{L}^{\text{C},\text{N}})]\text{Br}$, tipo **3a**, incluso en disolventes de baja permitividad como el cloroformo. La energía libre del equilibrio solo pudo establecerse a nivel cualitativo (< -1,7 kcal/mol), pues mediante $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 solamente se pudo certificar que la cantidad del par iónico era mayor del 95 % en un experimento que fue realizado por el grupo de investigación DSEO de la UPNA. En este caso la energía de solvatación favorecerá claramente la formación del par iónico.



En la Tabla 7.3 se resumen los resultados de las distintas metodologías ensayadas. Hay que hacer notar que los métodos teóricos de cálculo de la energía de solvatación, como SMD, pueden llegar

a errar la energía de solvatación de los iones en 4-6 kcal/mol. Así SMD mPW1PW91/6-31G(d) subestima la energía de solvatación del ion Br^{-1} en +6,4 kcal/mol en acetonitrilo (AcN), pero en la energía de solvatación de iones orgánicos como acetato, trimetilamonio o trietilamonio el error en AcN es menor de ± 1 kcal/mol. Por ello es de esperar que el error cometido por SMD en el cálculo de la solvatación del par iónico $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C}})(\text{L}^{\text{C,N}})]\text{Br}$ en cloroformo sea pequeño dada la baja permitividad del disolvente y porque el ion bromuro está solo parcialmente expuesto al disolvente. De nuevo B2-PLYP-D (-1,5 kcal/mol) es el método que mejor aproxima la energía del equilibrio ($< -1,7$ kcal/mol), pues seguramente la correlación electrónica a larga distancia es importante en el par iónico, algo para lo que no está suficientemente parametrizado el método M06 (+8,8 kcal/mol, 3ª fila de la Tabla 7.3). Siguiendo con M06 puede comprobarse (2ª y 3ª filas) que bases de tamaño medio tipo 6-31+G(d,p) incluyendo BSSE, dan energías similares a las de tamaño grande 6-311+G(2d,p). Aunque en este caso la reducción del uso de memoria física que supone la reducción del tamaño de las bases, no compensa el aumento de tiempo de cómputo que supone introducir la corrección BSSE mediante CP. Sin embargo la memoria física necesaria para realizar un cálculo a nivel B2-PLYP-D/CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p) de este tipo de moléculas (> 500 GB) resulta poco admisible en la mayoría de ordenadores y compensa realizar el cálculo B2-PLYP-D/CEP-121G(Pd):6-31G(d), aunque la corrección BSSE aumente el tiempo de cálculo, pues se obtiene similar precisión.

Tabla 7.3 Energía libre (kcal/mol) de formación del par iónico $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C}})(\text{L}^{\text{C,N}})]\text{Br}3\mathbf{a}$ en CHCl_3 .

DFT	ECP and basis set	gas	+BSSE(CP)	+SMD
B2-PLYP-D	CEP-121G(Pd):6-31G(d)	+15.3	+8.1	-1.5
M06	CEP-121G(Pd):6-31+G(d,p)	+19.5	+17.5	+7.9
	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	+18.5		+8.8
	SDD(Pd):6-311+G(2d,p)	+18.5		+8.8
	DGDZVP(Pd,Br):6-31+G(d,p)	+19.9	+19.7	+10.1
M06L	DGDZVP(Pd,Br):6-31+G(d,p)	+15.7	+15.5	+5.8
B3LYP	CEP-121G(Pd):6-311+G(2d,p)	+10.9		+1.2
B3LYP-D	CEP-121G(Pd):6-31+G(d,p)	+13.5	+11.6	+2.0

En lo que respecta a emplear otros ECP's para el metal, de nuevo SDD aporta similar precisión que CEP-121G (3ª y 4ª filas de la Tabla 7.3). A su vez indicar que utilizar bases completas en lugar de ECP's para el metal, como las DGDZVP,^[325] no mejora la precisión de CEP-121G (2ª y 5ª filas). La eliminación en M06 del componente Hartree-Fock en el funcional de intercambio no local usando el método M06-L, mejora la predicción de energía del equilibrio (6ª y 5ª filas), pero

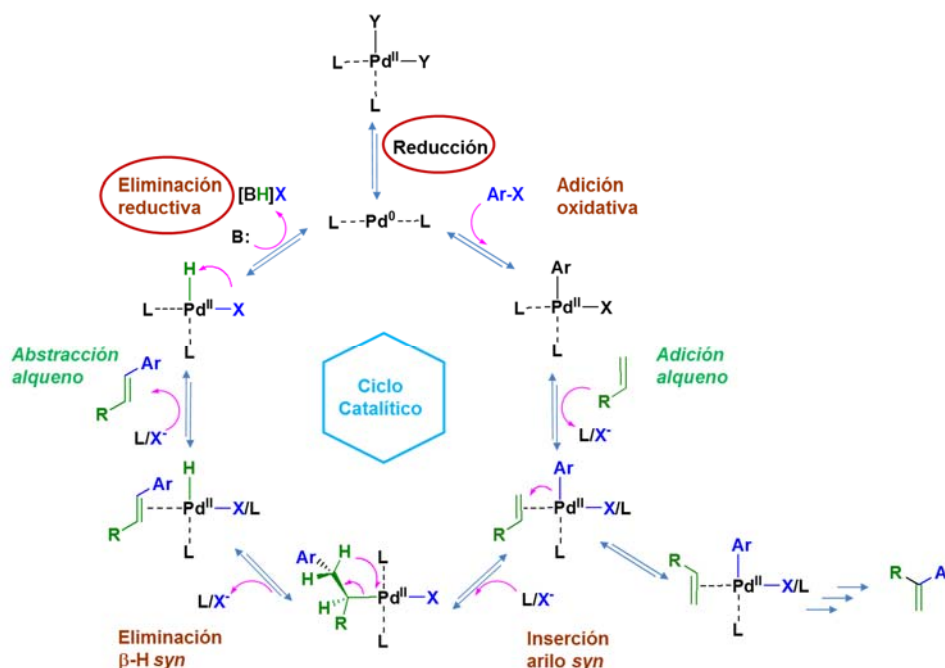
todavía queda lejos de la experimental (+5,8 kcal/mol). Sorprendentemente B3LYP con bases grandes se acerca más (+1,2 kcal/mol) a la energía experimental del equilibrio en estudio. La inclusión de la dispersión de Gimme (B3LYP-D) no mejora la predicción (+2,0 kcal/mol, 8ª y 7ª filas).

En conclusión, se necesita el nivel teórico B2-PLYP-D para describir con gran precisión los equilibrios de Pd descritos y en particular cuando involucran pares iónicos con estructuras covalentes.

Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por carbenoides de paladio

Tal y como se ha apuntado en la introducción (Figura 7.3), el mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por carbenoides de paladio presenta al menos dos etapas clave que no se han aclarado hasta el momento: los procesos de reducción de los carbenoides de paladio(II) a paladio(0) antes de comenzar el ciclo catalítico y al final del mismo.

Figura 7.3. Mecanismo de la reacción Mizoroki-Heck, basado en la bibliografía.^[439]



Para el caso de los complejos de acetato de paladio(II) con fosfanos, sí se han propuesto procesos de oxidación del ligando fosfánico inducidos por grupos acetato y acompañados por la reducción del paladio.^[459] Aunque también se postuló previamente la oxidación del alqueno con acetato acompañando a la reducción del paladio.^[460] Sin embargo cuando no hay acetatos en el medio de reacción no se conoce cómo se produce realmente la reducción ni cuál es el producto de la misma. Algunos autores han propuesto utilizar una vía electroquímica o añadir reductores

al medio, como NaBH_4 , N_2H_4 o RLi , para controlar la reducción del metal.^[461] En general se supone que se obtendrán complejos de Pd(0) con los mismos ligandos presentes en el paladio(II), pero no se sabe con certeza. Precisamente conocer cuáles son las especies catalíticamente activas es el punto clave para conocer el alcance y limitaciones de un determinado catalizador.

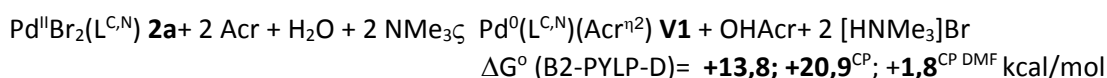
Solamente hemos encontrado en la bibliografía un trabajo que intente dar una explicación a la reducción inicial en ausencia de acetatos. Utilizando métodos DFT (B3PW91)^[462] analizaron el mecanismo completo de la reacción Mizoroki-Heck entre etileno y PhBr catalizada por fosfanos de PdCl_2 , y propusieron que la reducción del paladio se produce por transferencia del cloruro al alqueno, pero no detectan los productos que predicen: 1,2-dicloroeteno o 1,4-diclorobutano. El resto de trabajos evitan tratar de profundizar en esta reducción inicial. Nuestros cálculos a nivel B2-PLYP-D sobre carbenoides de PdBr_2 indican que esta transferencia de halógeno al alqueno cinética y termodinámicamente es desfavorable frente a otras vías.

La eliminación reductiva del Pd(II) por medio de la base al final del ciclo, tampoco ha sido casi estudiada en trabajos previos, en los que suponen que se trata de una etapa rápida.^[444] Usando modelos teóricos (B3LYP) sobre la reacción de etileno y BrPh catalizada por fosfanos de Pd(0) en DMSO y NEt_3 como base,^[445] calculan que la eliminación reductiva se produce por simple disociación de Br^{1-} y NHET_3^{1+} . Creemos que dicha conclusión es consecuencia de haber utilizado como método de solvatación CPCM con radios UAKS que sobrestima mucho la energía de solvatación de los iones.

Reducción de Pd(II) a Pd(0): datos experimentales

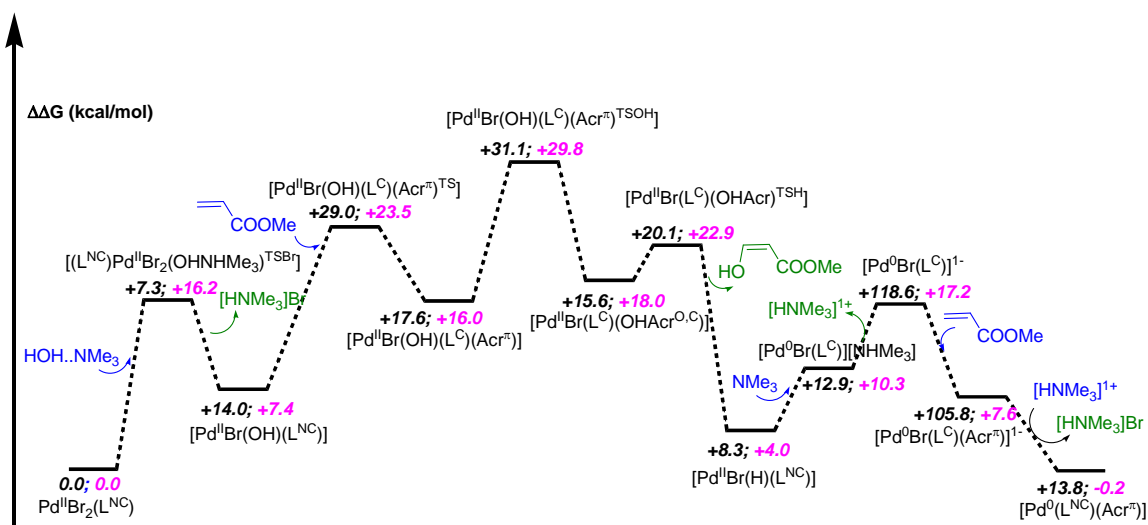
En las reacciones de acoplamiento de bromuros o yoduros de arilo con acrilato de butilo (BAC) catalizadas por carbenoides de paladio(II) derivados de **2a** en DMF y NEt_3 , que hemos realizado en condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, se ha constatado la reducción de Pd(II) a Pd(0). Necesariamente debe ser alguno de los reactivos presentes el inductor de dicha reducción. Descartada la transferencia del bromuro al alqueno por ser termodinámicamente improbable, otra hipótesis es que se trate del agua. Debe tenerse en cuenta que la cantidad de Pd(II) necesaria para catalizar la reacción completa de BAC con yoduro de fenilo en unas 2 horas a 100°C es aproximadamente 0,02 % mol respecto al reactivo limitante. La misma cantidad de agua (0,02 % mol) en las condiciones de reacción es inferior a 10 ppm, cantidad que puede estar presente en disolventes considerados como anhidros, tal y como es el caso de la DMF.

¿Cómo se produce la reducción de Pd(II) a Pd(0) con presencia de agua (1:1) en las condiciones anteriormente descritas?. Una hipótesis es que el agua participe en la oxidación del alqueno concomitante a la reducción del paladio.^[463] Los productos finales de la reacción corresponderían a un complejo de Pd(0) con el ligando carbénico y el acrilato, tipo **V1** de las Figuras 7.1 y 7.2, la formación de 3-hidroxiacrilato de butilo y la sal bromuro de trietilamonio. En el modelo computacional se han simplificado ligeramente los reactivos: acrilato de metilo (Acr) y NMe₃ en lugar de BAc y NEt₃ respectivamente. La reacción global sería fuertemente endergónica en fase gas (+20,9 kcal/mol Pd incluyendo BSSE) pero gracias a la elevada energía de solvatación favorable a los productos, la energía libre descendería hasta solo +1,8 kcal/mol Pd en DMF.



En el Esquema 7.1 se puede apreciar el hipotético mecanismo donde no se ha considerado el error BSSE y se ha simulado un disolvente de permitividad $\epsilon=24,85$ (tipo etanol). Así la reacción global de reducción del Pd(II) a Pd(0) con la formación de 3-hidroxiacrilato de metilo presentaría una energía libre de -0,2 kcal/mol Pd y una etapa limitante (inserción del hidroxilo en la posición 3 del acrilato) de +29,8 kcal/mol Pd. La energía de solvatación induce una ligera disminución de la energía de la barrera en la etapa limitante y una disminución apreciable de la energía libre global del proceso. Por otro lado la corrección BSSE incrementa notablemente ambas energías. De hecho la energía libre (B2-PLYP-D) del estado de transición en la etapa limitante ascendería desde 31,1 hasta 43,0 kcal/mol Pd en fase gas al incluir BSSE, y que finalmente la energía de solvatación en DMF rebajaría hasta 42,1 kcal/mol Pd. Llevando el cálculo a nivel M06 con bases grandes y BSSE se estima una barrera similar (41,3 kcal/mol Pd en DMF). En cualquier caso sería una energía muy elevada que justificaría la alta temperatura necesaria para que la reacción se produzca a una velocidad razonable.

Esquema 7.1: Energías libres relativas estándar (kcal/mol) en fase gas a nivel B2-PLYP-D (**negrita**) y en disolución 1M en un disolvente de permitividad $\epsilon=24,85$ (**fucsia**). No se incluye BSSE.



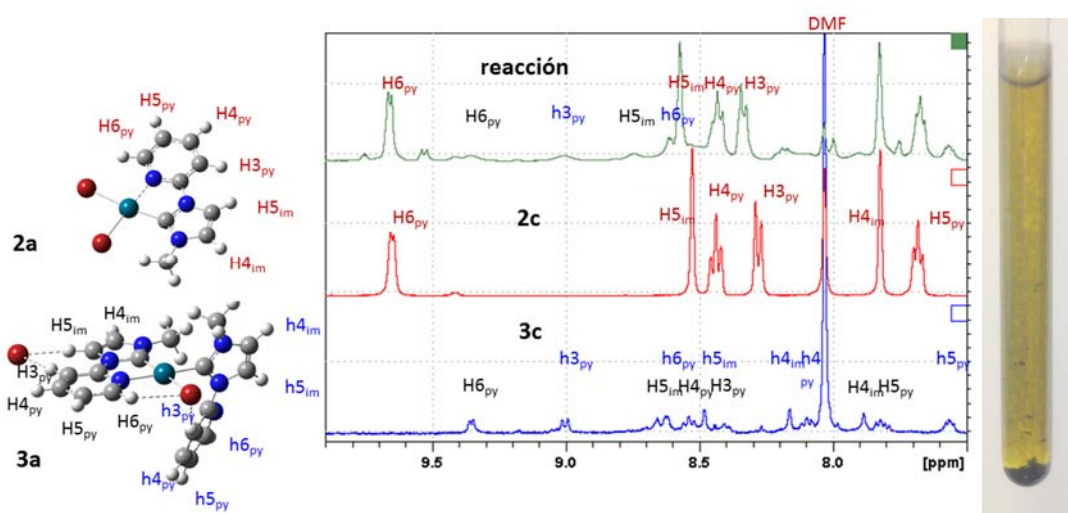
En el Esquema 7.1 únicamente se ha representado el camino más favorable encontrado:

1. La sustitución de un bromo por hidroxilo en la esfera de coordinación del metal con la participación de agua y la base,
2. La adición del acrilato de metilo al metal mediante coordinación de su sistema π en η^2 y desplazando al N1 de la piridina.
3. La inserción del hidroxilo en el C3 del alqueno (etapa limitante) originando un 3-hidroxiopropanoato de metilo enlazado mediante su C2 al metal.
4. La eliminación de hidruro en C3 y concomitante salida de 3-hidroxiacrilato de metilo, formando un hidruro de paladio(II).
5. La reducción del hidruro de paladio(II) a Pd(0) mediante la acción de la base y una nueva molécula de alqueno. Resulta clave la presencia del alqueno en la esfera de coordinación del Pd(0) para permitir la extrusión de la sal de amonio con un coste moderado de energía (aspecto que detallaremos más adelante).

El mecanismo propuesto implicaría la coexistencia de reactivos y productos en el medio y, probablemente se pudieran observar los segundos en RMN si trabajáramos en exceso de alguno de los reactivos ($\Delta G^0=+1,8^{CP DMF}$ kcal/mol Pd). Para ello realizamos la reacción de reducción del octil derivado PdII Br₂(L^{C,N}) **2c** 0,10 M en DMF-d₇ dentro de un tubo de RMN en presencia de agua, NEt₃ y BAc, en proporción molar 1:1,0:2,2:2,2 respectivamente. Mediante un experimento de

temperatura variable se registraron los espectros de ^1H y ^{13}C así como análisis bidimensionales a diferentes temperaturas y tiempos de reacción, partiendo de 300 K hasta 375 K, para volver a 300 K y, posteriormente, bajar hasta 240 K. Finalmente, la propia disolución se analizó mediante ESI⁺-HRMS y MALDI-TOF. En la Figura 7.4 se presenta la zona aromática de los espectros de ^1H -RMN a 300 K en DMF- d_7 de la reacción indicada después de 60 minutos a 375 K (parte superior) y comparativamente el reactivo **2c** (en medio) y el producto **3c** (debajo). A destacar que no se detecta hidrólisis del ligando carbénico a la sal de imidazolio (ausencia de señales sobre 10 ppm).

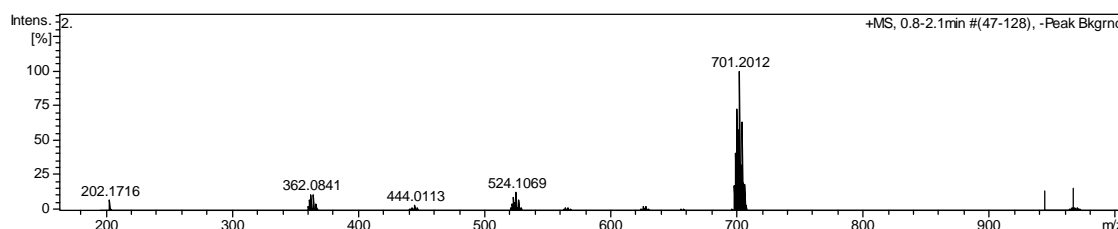
Figura 7.4 Detalle de la zona aromática en los espectros de ^1H -RMN a 300 K en DMF- d_7 de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAc 1:1,0:2,2:2 después de 60' a 375 K (arriba), **2c** en medio y **3c** abajo. A la izquierda los modelos computacionales en fase gas **2a** y **3a** (éste estará disociado en DMF). A la derecha imagen del tubo de reacción, aclarada artificialmente para percibir el sólido.



El producto dicarbénico $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C,N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3c** está acompañado también por Pd negro en suspensión (foto en Figura 7.4) que puede contener a nanopartículas de paladio. La asignación de las señales anchas (hombros) en la Figura 7.4 como pertenecientes a protones de **3c** es inequívoca, pues al descender a 240 K los hombros pasan a ser señales nítidas con las constantes de acoplamiento esperadas, y además el ESI-HRMS identifica claramente la distribución isotópica de **3c** centrada en m/z 701,2012 (Figura 7.5: $\text{M}(\mathbf{3c})\text{-Br}^+$; calc: 701,2001). Los hombros son consecuencia del intercambio de ambos ligandos piridina-NHC en **3c** de mono a bidentados, de forma lo suficientemente rápida en la escala de tiempos de ^1H -RMN como para aparecer su promedio como hombro. Debe recordarse que los entornos estereo-electrónicos de los protones 3 y 6 de la piridina en **3c** serán muy diferentes según pertenezcan al ligando mono ($h_{6\text{py}}$ y $h_{3\text{py}}$) o al bidentado ($\text{H}_{6\text{py}}$ y $\text{H}_{3\text{py}}$) ya que **3c** en DMF no será par iónico y un bromuro estará disociado (la Figura 7.4 muestra a efectos comparativos el modelo computacional N-

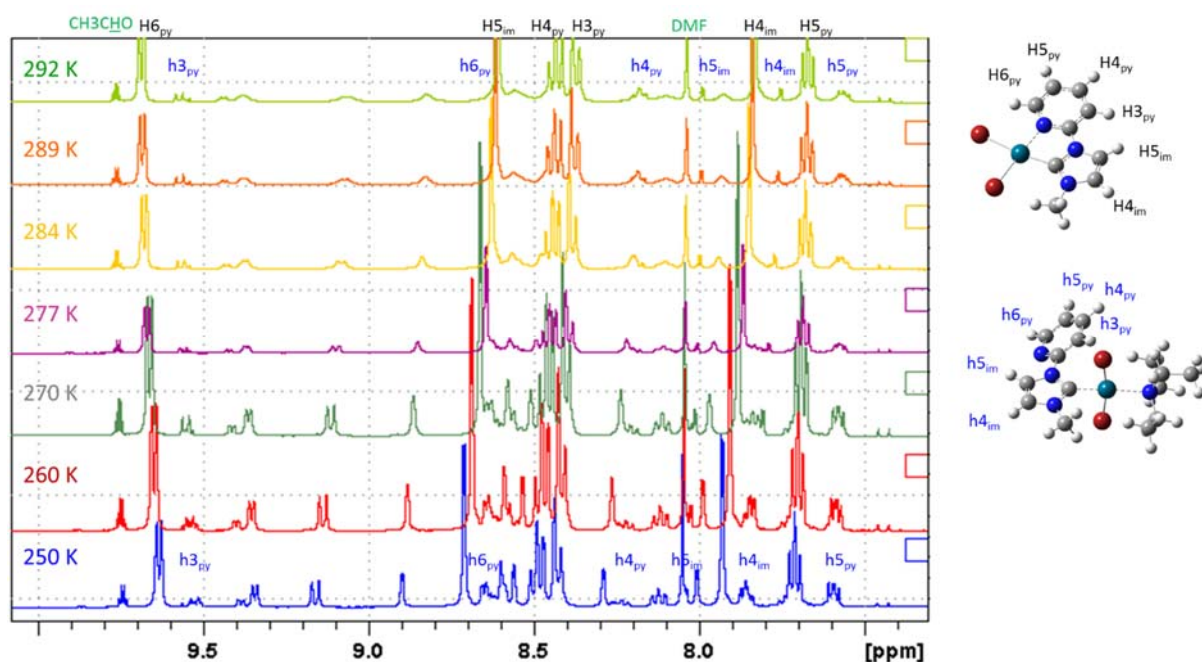
metilado **3a**, como par iónico en fase gas). La integración de las señales correspondientes a los protones en el medio de reacción a 240 K, demuestra que un 13,7 % de Pd^{II}Br₂(L^{C,N}) **2c** se ha reducido de Pd(II) a Pd(0) y su ligando carbénico se ha traspuesto a la misma cantidad de **2c** para dar [Pd^{II}Br(L^{C,N})(L^C)]Br **3c**. Por tanto un 27,4 % de ligando ha pasado de formar parte del complejo **2c** a corresponder al **3c**. La comparativa de espectros de ¹H-RMN de la reacción y de las sustancias puras (Figura 7.4) refleja que los protones H5_{im} y H3_{py} de Pd^{II}Br₂(L^{C,N}) **2c** se desplazan significativamente a campos más bajos en la mezcla de reacción (+0,04 y +0,05 ppm) y H5_{im} de [Pd^{II}Br(L^{C,N})(L^C)]Br **3c** (+0,09 ppm) como consecuencia del aumento de permitividad del medio.

Figura 7.5. ESI-HRMS de la mezcla de reacción **2c**, BAc, NEt₃ y H₂O en DMF-d₇ (60+30 min a 375 K)



En el espectro ¹H-RMN de la reacción se detecta la presencia de otro ligando no perteneciente ni a **2c** ni a **3c**, cuyos protones, como los de **2c**, no sufren coalescencia en el rango 300-240 K (Figura 7.6). El correspondiente complejo que porta este ligando supone el 10,6 % del inicial. El análisis detallado de los espectros a las diferentes temperaturas por medio de ¹H,¹H-COSY, ¹H,¹H-NOESY y ¹H,¹³C-HMBC apunta a que puede tratarse del acoplamiento de la NEt₃ sobre **2c** desplazando la piridina para dar [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)] (Tabla 7.2). Efectivamente su presencia se detecta en ESI-HRMS como catión, probablemente tras haber protonado N1_{py}, a m/z 625,0579 con una intensidad relativa (i.r.) del 3 % ([Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)]H⁺; calc: 625.0567, Figura 7.5). A partir de las concentraciones iniciales y en el equilibrio medidas por RMN durante la reacción puede inferirse la constante de equilibrio (K_c= 0,8) y energía libre de formación (+0,1 kcal/mol) de [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)] en DMF a 300 K.

Figura 7.6. Detalle de la zona aromática en los espectros VT ^1H -RMN entre 292 y 250 K en DMF- d_7 de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAc 1:1,0:2,2:40 después de 60+30' a 375 K. A la derecha los modelos computacionales en fase gas **2a** y su correspondiente $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$

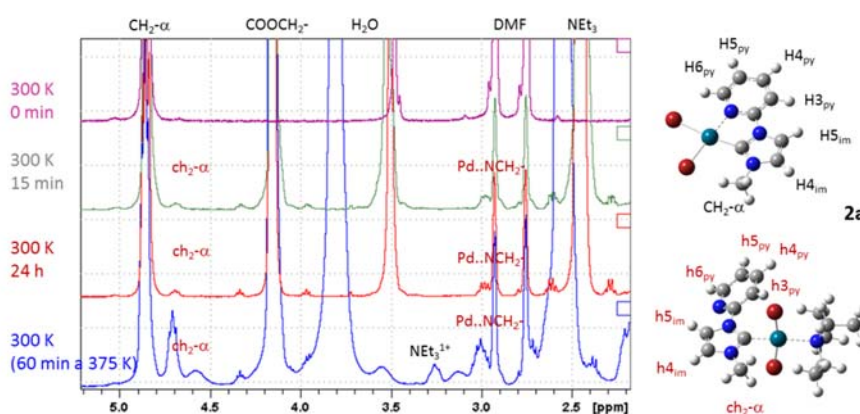


Igualmente se puede suponer que las señales detectadas correspondan a un complejo con DMF- d_7 , que también se detecta en la mezcla de reacción mediante ESI-HRMS a m/z 524,1069 $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{DMF}^{\text{O-d}_7})]$ (M-Br^+ ; i.r.=11,8 %;calc: 524,1073) como se ve en la Figura 7.5. Sin embargo, no se aprecian protones similares en el espectro ^1H -RMN de **2c** puro en DMF- d_7 . Posiblemente porque la energía de enlace en fase gas favorable a la formación del complejo ($[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{DMF}^{\text{O-d}_7})]$), que es como se detecta en ESI-HRMS, no compensa la penalización energética para la formación del complejo que supone la energía de solvatación en DMF- d_7 , hasta el grado de no poder detectarse mediante ^1H -RMN.

El análisis detallado de los espectros de RMN en la zona alifática de la mezcla de reacción, confirma los complejos ya comentados y revela la presencia de más productos de reacción. Entre ellos, el más nítido es el acetaldehído que supuso una verdadera sorpresa inicial pero que justificaría la reducción de Pd(II) a Pd(0). El acetaldehído ya aparece en la Figura 7.6 (proporción 12:100 con el reactivo) a 9,71 (q) y tiene un claro COSY con el protón a 2,16 (d; $J=2,9$ Hz) ppm y HMBC con un carbono a 201,9 ppm. En principio el acetaldehído puede producirse por la oxidación de etanol por el Pd(II), como ya hemos visto experimentalmente en la síntesis de NPs de paladio. Pero en el medio de reacción no debería haber etanol a no ser que se produjera durante la propia reacción.

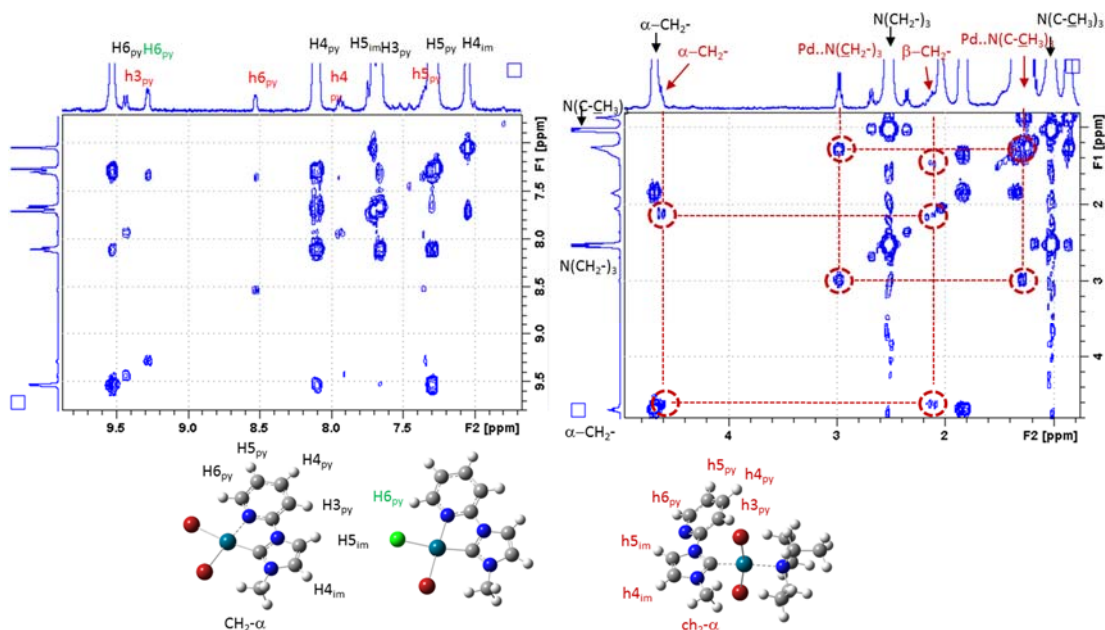
Durante la reacción de **2c**, agua, NEt₃ y BAc en proporción molar 1:1,0:2,2:2,2 en DMF-d₇ a 300 K se forma de manera inmediata el complejo [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)], como muestra la Figura 7.7. En ella se distingue de manera nítida la evolución del metileno en alfa del grupo octilo en posición 3 del imidazol-2-ilideno de [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)] a ≈4,7 ppm (ch₂-α) frente a su homólogo a ≈4,85 ppm de **2c** (CH₂-α en la Figura 7.7). Similarmente el metileno del NEt₃ coordinado al paladio en [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)] aparece sobre ≈3,0 ppm. Después del calentamiento a 375 K ocurre la reducción del Pd(II a 0) y aparecen los productos de esa reacción, entre ellos el catión de [NHEt₃]Br señalado a 3,25 ppm en la Figura 7.7, y el acetaldehído a 9,71 (q) en la Figura 7.6.

Figura 7.7. Detalle de la zona 5,2-2,2 ppm en los espectros de ¹H-RMN a 300 K en DMF-d₇ durante la reacción **2c**, agua, NEt₃ y BAc 1:1,0:2,2:2,2 a 300 K: inicial, a los 15 min, a las 24 h y después calentar 60' a 375 K (abajo). A la derecha los modelos computacionales **2a** y [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)]



En un experimento de formación del complejo [Pd^{II}Br₂(L^C)(NEt₃)] a partir de **2c** y NEt₃ 1:1 a 300 K en un disolvente de menor permitividad, como el CDCl₃, se pueden diferenciar claramente los protones de ambos complejos en el espectro ¹H, ¹H-COSY (Figura 7.8). A destacar que en CDCl₃ se establece un equilibrio de intercambio de halógeno entre el disolvente y **2c**, apareciendo una pequeña cantidad de [Pd^{II}BrCl(L^{C,N})], según se ha podido comprobar por ESI-HRMS a m/z 922,9912 (M₂-Cl⁺; calc: 922,9901). La mayor diferencia entre los espectros de protón de [Pd^{II}BrCl(L^{C,N})] y [Pd^{II}Br₂(L^{C,N})]**2c** es el desplazamiento de H6_{py}, que aparece sobre 9,3 y 9,5 ppm respectivamente en CDCl₃, como se ve a la izquierda de la Figura 7.8, donde se ha representado el enantiómero más estable de [Pd^{II}BrCl(L^{C,N})].

Figura 7.8. Detalles del $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY en CDCl_3 a 300 K de la mezcla **2c** y NEt_3 1:1 durante 48 h. Abajo los modelos computacionales **2a**, $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{BrCl}(\text{L}^{\text{C,N}})]$ y $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$

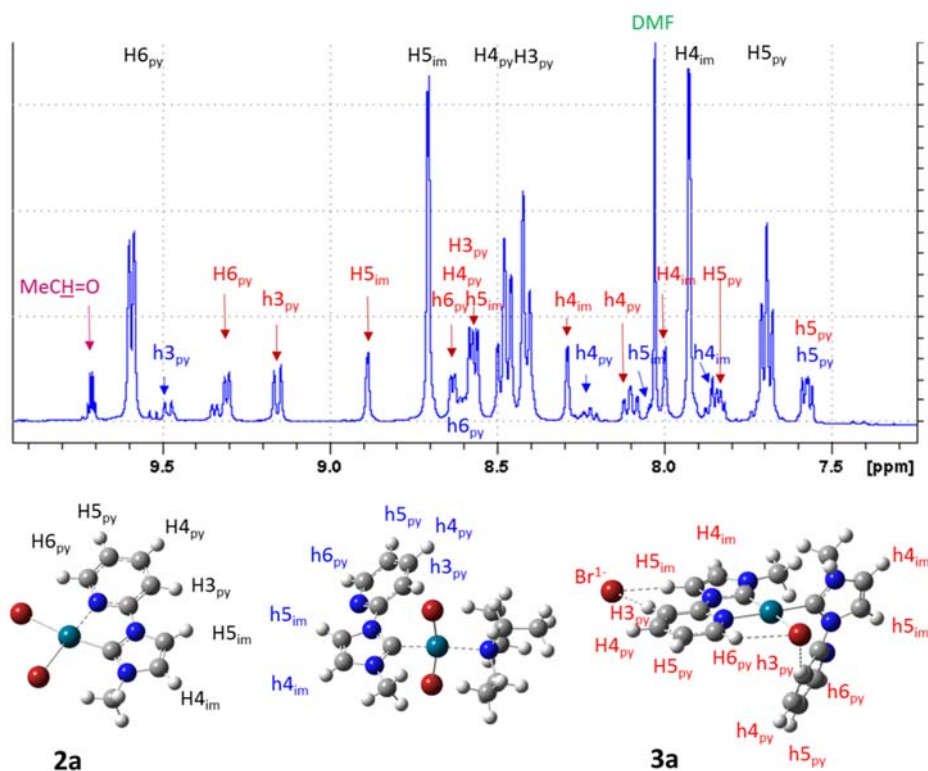


El complejo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ muestra un triplete a 2,98 ppm en CDCl_3 correspondiente a $\text{Pd}^{\text{II}}\text{..N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$ y cuyo $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY indica que está correlacionado con 1,29 ppm $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{..N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3]$ (Figura 7.8). Este último no se distingue en el espectro de ^1H -RMN porque está en la zona $-\text{CH}_2-$ del octilo), mientras que el NEt_3 libre aparece a 2,52 y 1,03 ppm. En $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC a 300 K en CDCl_3 también se confirman las correlaciones $\text{Pd}^{\text{II}}\text{..N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$ y $\text{Pd}^{\text{II}}\text{..}(\text{CH}_3\text{-CH}_2)\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$.

El espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY de la zona alifática de la reacción de **2c**, agua, NEt_3 y BAc 1:1,0:2,2:2,2 (Figura 7.9), aporta valiosa información sobre la presencia del dicarbenoide $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C,N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ **3c** después de calentar una hora a 375 K la mezcla. Claramente se observa el NOE(+) de los dos protones no equivalentes en $\text{ch}_2\text{-}\alpha$ y $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ de los octilos sobre el imidazol-2-ilideno en ambos ligandos durante su intercambio de posiciones sobre el paladio. Hecho que permite asignar también $\text{ch}_2\text{-}\beta$ y $\text{CH}_2\text{-}\beta$.

En el NOE(-) de la Figura 7.9 se aprecian las interacciones dipolares del $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ del octilo en $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C,N}})]$ **2ca** 4,85 ppm con el $\text{CH}_2\text{-}\beta$ a 1,92 ppm y el $\text{CH}_2\text{-}\gamma$ a 1,37 ppm. Igualmente las interacciones del $\text{ch}_2\text{-}\alpha$ del octilo en $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ a 4,70 ppm con el $\text{ch}_2\text{-}\beta$ a 2,21 ppm y $\text{ch}_2\text{-}\gamma$ a 1,48 ppm. Lógicamente también hay NOE(-) del $\text{O-CH}_2\text{-}$ del butilo a 4,15 ppm con $\text{O-C-CH}_2\text{-}$ a 1,63 ppm.

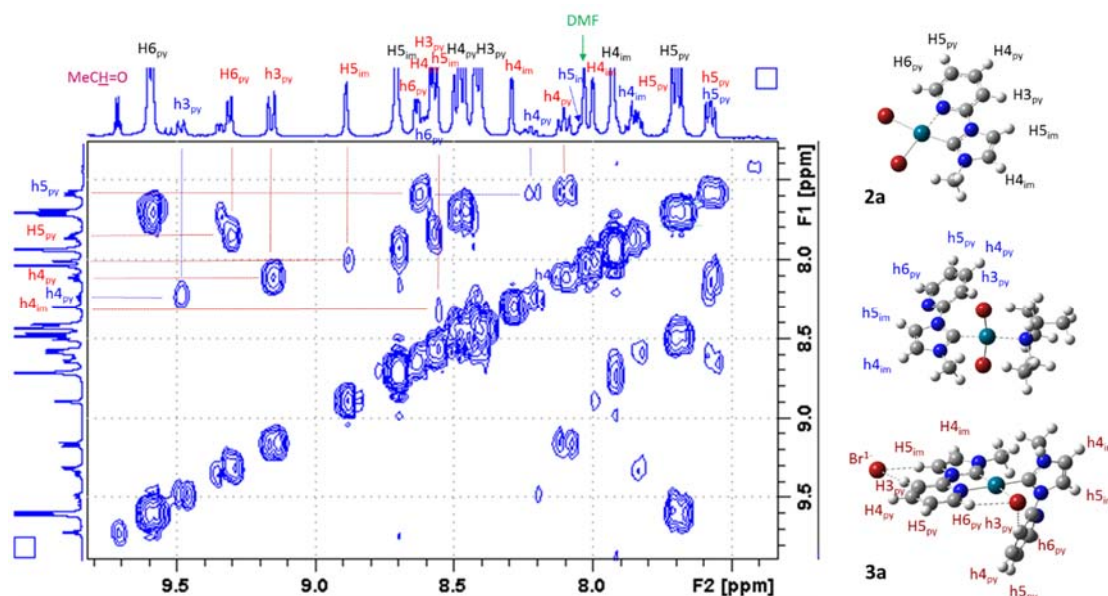
Figura 7.10. Detalle de la zona aromática del ^1H -RMN medido a 240 K de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAC 1:1,0:2,2:40 en DMF-d_7 después de 60+30' a 375 K. Abajo, los modelos computacionales en fase gas de **2a**, su correspondiente $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ y **3a**



Además, se aprecia en la Figura 7.10 una señal residual a 9,53 ppm (100:2,9 respecto a H6_{py}), que posiblemente sea el equivalente a h3_{py} (9,16 ppm) de $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C,N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ pero correspondiendo a $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{L}^{\text{C,N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$, como resultado de la reducción de la impureza del reactivo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{BrCl}(\text{L}^{\text{C,N}})]$. De hecho, se detecta en el ESI-HRMS de la mezcla de reacción el grupo de señales alrededor de m/z 655,2505 y 657,2494 (i.r.= 0,7 %) de distribución isotópica equivalente a $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3]_2\text{ClPd}^{1+}$ (m/z calc: 655,2516 y 657,2508).

La asignación de señales que aparecen en la Figura 7.10 es consistente con sus constantes de acoplamiento y con el $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY a 240 K de la Figura 7.11. A destacar que los protones 5 y 6 de la piridina no coordinada en $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ y $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C,N}})(\text{L}^{\text{C}})]\text{Br}$ prácticamente salen en el $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY con los mismos desplazamientos. Por el contrario, h3_{py} y h3_{py} salen a desplazamientos muy diferentes, ya que interactúan con sendos $\text{Br}(\text{Pd})$ neutro y cargado respectivamente. Sin embargo, h4_{py} y h4_{py} solo tienen desplazamientos ligeramente diferentes, pues están menos afectados por dicha interacción.

Figura 7.11. Detalle del $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY a 240 K de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAc 1:1,0:2,2:40 en DMF-d_7 después de 60+30' a 375 K. A la derecha los modelos de **2a**, $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ y **3a**

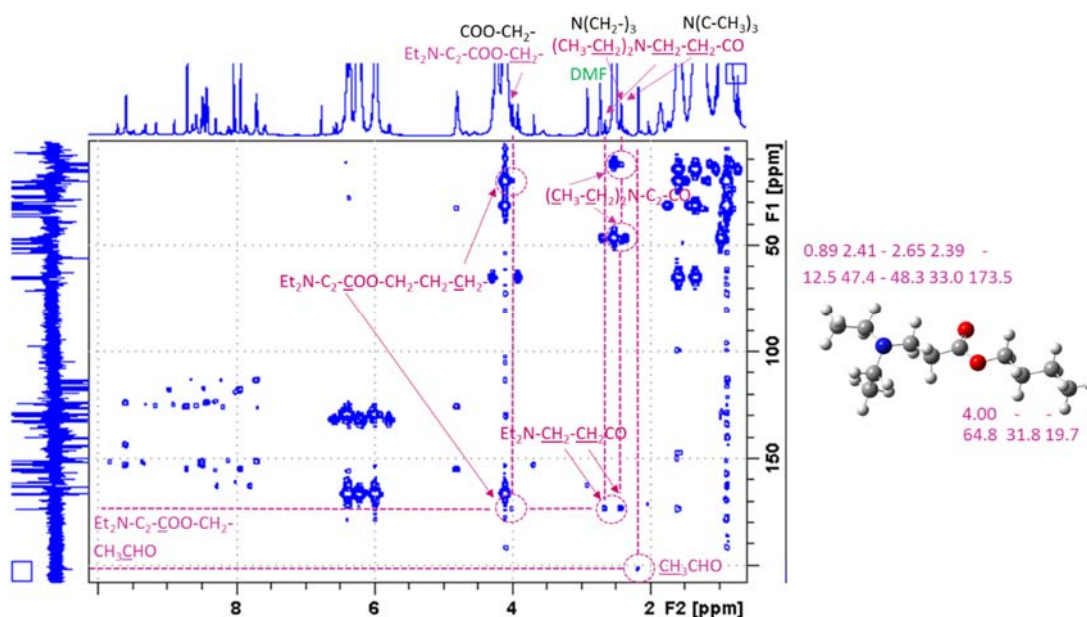


En la zona de 5 a 1 ppm del $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY a 240K se aprecia un nuevo producto. Junto a la señal del acrilato de butilo (4,10 ppm, O-CH₂-) aparece un multiplete a 4,01 ppm correlacionado con una señal a 1,52 ppm (debajo de 1.58 ppm, O-C-CH₂-) lo que indica una cantidad apreciable de otro éster butílico. Además, junto a la señal metilénica de NEt_3 (2,52 ppm) aparece un multiplete a 2,41 correlacionado con 0,90 ppm (pegado a la señal metilica de NEt_3 a 0,97 ppm). Parece tratarse de un grupo muy parecido a NEt_3 , pero la señal a 2,41 ppm presenta una correlación con un multiplete a 2,65 ppm, aunque este último no presenta correlación con la señal a 0,90 ppm. Una explicación posible es que a 2,40 ppm coexistan los CH₂ en alfa del carbonilo y del N pertenecientes a una agrupación tipo $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$. Entonces la señal a 2,65 ppm correspondería a $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$, y la de 0,90 ppm a $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$. Es decir al 3-(diethylamino)propanoato de butilo. Efectivamente en la mezcla de reacción se detecta por ESI-HRMS una m/z 202,1716 (i.r.=7,5 %) acorde con $\text{Et}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOC}_4\text{H}_9$ ($\text{M}+\text{H}^+$ calc: 202,1807).

En el $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC a 240 K se aprecian claramente los productos principales de la reducción de Pd(II) a Pd(0): $\text{CH}_3\text{-CH=O}$ y $\text{Et}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOC}_4\text{H}_9$ (Figura 7.11). El acetaldehído presenta sus H a 9,71 (q) y 2,16 (d, $J=2,9$ Hz) ppm, el segundo correlacionado con el carbono a 201,9 ppm (Figura 7.11). La proporción de aldehído respecto a **2c** (12:100) corresponde solamente a la mitad de la de **3c** respecto a **2c** (23:100), posiblemente debido a su evaporación parcial a 375 K. Algunos autores^[438] han detectado la hidrólisis de aminas tipo $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ a acetona y $\text{NHEt}(\text{iPr})$ calentando en presencia de catalizadores dicarbenoides de paladio en DMF. Suponen que se realiza mediante

la coordinación de la amina al Pd(II) y la abstracción de un hidruro del isopropilo, pero no detectan la reacción equivalente con la amina NEt_3 . Por otro lado, el mecanismo general de reducción de Pd(II) a Pd(0) que proponen queda en entredicho, pues no pueden explicar el efecto acelerador de aditivos como acetato o formiato de sodio sobre la reacción de Mizoroki-Heck.

Figura 7.12. Detalle del ^1H , ^{13}C -HMBC a 240 K de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAc 1:1,0:2,2:40 en DMF-d_7 después de 60+30' a 375 K. A la derecha los desplazamientos medidos para los protones y carbonos de $\text{Et}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOC}_4\text{H}_9$.



En la Figura 7.12 aparecen nítidas bastantes de las correlaciones ^1H , ^{13}C -HMBC del $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$. La señal a 173,5 ppm, compatible con la presencia de un éster alifático $\text{-CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-}$, presenta correlación con los multipletes a 4,00, 2,65 y 2,41 ppm que pueden corresponder a $\text{COO-CH}_2\text{-}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ y $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$. A su vez el metileno a 4,00 ppm $\text{COO-CH}_2\text{-}$ presenta correlación con los metilenos $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ a 31,8 ppm y 19,7 ppm. Igualmente el triplete a 2,65 ppm $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ presenta correlación con 33,0 ppm $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ y 47,3 ppm $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$. Finalmente el multiplete centrado a 2,41 ppm $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ presenta correlación con 47,3 y 12,5 ppm de $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$. Pero también se observa correlación entre 2,39 ppm y 48,3 ppm. Puesto que la intensidad de la correlación de 47,3 es mayor que la de 48,3 deducimos que la señal a 2,39 ppm correspondería a $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ y la de 48,3 ppm a $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$.

Efectivamente hemos sintetizado inequívocamente $\text{Et}_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOBu}$ a partir de NHEt_2 , BAc y Pd(OAc)_2 y sus desplazamientos de ^1H -RMN (^{13}C -RMN) en DMF-d_7 muestran señales de OBU

(α 4,05(63,5); β 1,59(30,5); γ 1,39(19,1) y δ 0,91(13,0) ppm), NEt₂ (α 2,46(46,5) y β 0,96(11,5) ppm), y N-CH₂-C-CO a 2,71(48,3) y N-C-CH₂-CO 2,43(31,8) ppm que coinciden, salvo muy ligeros cambios debido a la menor permitividad en el medio del compuesto puro, con los medidos en la Figura 7.12.

En el ESI-HRMS de la mezcla de reacción **2c**, agua, NEt₃ y BAc 1:1,0:2,2:40 en DMF-d₇ todavía se aprecian dos señales a baja intensidad pero que pueden ser relevantes para el mecanismo de reducción del Pd(II) a Pd(0). Por un lado una m/z 643,1748 (i.r.= 0,2 %) que es consistente con la formación del complejo [Pd^{II}Br₂(L^C)(Et₂N-CH=CH-COOBu)] (M⁺-Br, m/z calc: 643,1680) y por otro una señal a m/z 563,2605 (i.r.= 1,9 %) que sería consistente con la formación de los complejos [Pd⁰(L^{C,N})(Et₂N-CH=CH-COOBu)] o [Pd^{II}Br₂(L^C)(Et₂N-CH₂CH₂-COOBu)] (M+H⁺ y M⁺-Br-HBr respectivamente, m/z calc: 563,2588). En los espectros de ¹³C-RMN no hemos apreciado carbenos de Pd(0), pero sí hemos detectado en ¹H-RMN una pequeña cantidad (<3 %) de lo que pudiera ser (*E*)-3-(dietilamino)acrilato de butilo. En las Figuras 7.6 y 7.10 se puede observar un doblete a 7,43 ppm de J=13,3 Hz, acompañado de otro a 4,53 ppm de igual J (no mostrado) que serían equivalentes a los etilénicos publicados para (*E*)-3-(dipropilamino)acrilato de etilo^[464] (7,36 y 4,42 ppm, J=13,2 Hz en CDCl₃).

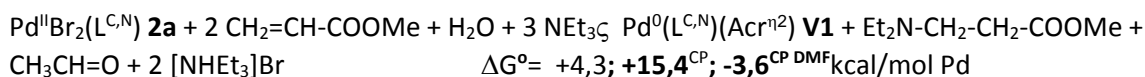
En resumen la reducción de los carbenoides de Pd(II) en presencia de acrilato de butilo, trietilamina y agua requiere el calentamiento en DMF. La reducción de complejos de Pd(II) tipo **2c** es parcial (14 %) después de 1,5 h a 375 K, produciéndose dicarbenoides de Pd(II) tipo **3c** y la cantidad equivalente de Pd(0). Paralelamente se produce (*E*)-3-(dietilamino)acrilato de butilo y 3-(dietilamino)propanoato de butilo en cantidades que no se pueden determinar con precisión por integración de ¹H-RMN dada su baja intensidad, en el primer caso, o porque sus señales están al lado de otras de mucha mayor intensidad en el segundo caso. Una estimación cualitativa apunta hacia una presencia menor del 3 % de (*E*)-3-(dietilamino)acrilato de butilo y ligeramente mayor que la del acetaldehído (>11 %) de 3-(dietilamino)propanoato de butilo. No se observa el esperado 3-hidroxiacrilato de butilo ni en RMN ni en ESI-HRMS. Sobre el mecanismo de esta reducción podemos encontrar una explicación fundamentada en cálculos B2-PLYP-D.

Reducción de Pd(II) a Pd(0): modelos computacionales a nivel B2-PLYP-D

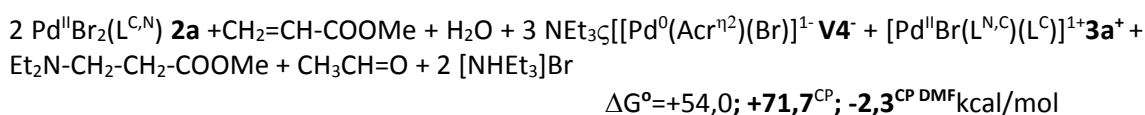
La síntesis de 3-(dietilamino)propanoato de metilo y etanol en presencia de BAc, NEt₃ y agua es intrínsecamente una reacción exergónica (-6,9^{DMF}kcal/mol). Sin embargo, la energía del estado de transición de la etapa limitante supera en más de 100 kcal la de los reactivos, por lo que sería inviable sin catalizador. En este caso el complejo de Pd(II) **2a** podría catalizarla, aunque no requiere su reducción para ello.



Durante la catálisis de la reacción anterior por paladio(II), el etanol resultante puede reducir el complejo de Pd(II) **2a** a otro complejo de Pd(0) **V1** y acetaldehído con un balance global también exergónico (-3,6^{DMF} kcal/mol). La estequiometría de la reacción da idea de la complejidad del mecanismo.

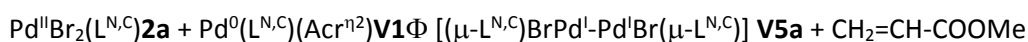


Pero en el medio de reacción no se observa Pd(0) como **V1** sino que se aprecia Pd(0) como paladio negro y NPs, mientras que el carbeno que portaba este paladio reducido se ha transferido a otro Pd(II) (tipo **2a**), resultando un dicarbenoide de Pd(II) (tipo **3a**). No disponemos de una metodología que permita calcular de forma precisa la energía libre de formación de Pd negro o NPs-Pd y así valorar la energía libre del proceso de reducción completo hasta **3a** y Pd negro (que es lo que se observa experimentalmente). Sin embargo podemos aproximar los intermedios más probables hacia el Pd negro. En el medio de reacción, sin carbenos libres, la estructura más estable de Pd(0) sería en forma de complejo con acrilatos, por ejemplo Pd⁰(Acr)₃. Pero habiendo bromuros *quasi*-libres provenientes de **3a**, la forma más estable de Pd(0) en solución de DMF debería ser [Pd⁰(Acr^{η2})(Br)]¹⁻**V4**⁻ quedando entonces el catión libre **3a**⁺ y manteniendo la reacción exergónica (-2,3^{CP DMF} kcal/mol). El sistema **3a** y Pd negro debe ser más estable que el sistema **3a**⁺ y **V4**⁻, puesto que solo hemos podido detectar **3a/3a**⁺ por RMN y ESI-HRMS, pero no **V4**⁻.



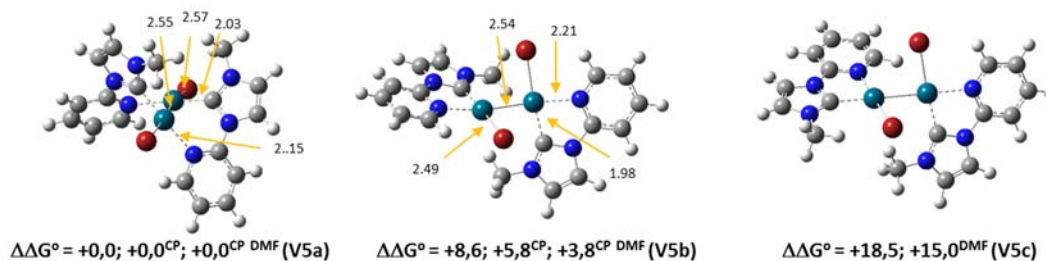
Hay que hacer notar que la energía de solvatación tiene un peso muy destacable en la energía libre del proceso global, principalmente debido a la presencia de pares iónicos o de iones disociados. El método SMD, que es francamente bueno con sustancias neutras y bastantes iones,^[465] pero falla en el cálculo de la energía de solvatación del Br¹⁻ en acetonitrilo (AcN), de permitividad similar (ε=35,7) a la DMF (ε=37,2), subestimándola por +6,4 kcal/mol. Sin embargo, con la misma isodensidad (α=1.0), solo sobrestima por -0,2 kcal/mol la solvatación del catión [NHET₃]¹⁺ en AcN. Por tanto, SMD predice la sal [NHET₃]¹⁺Br como par iónico en DMF (Δ_dG^o= +4.9 kcal/mol) y así figura en todas las ecuaciones, aunque probablemente esté disociada. Por tanto deben manejarse con cuidado las energías libres con fuerte contribución de la energía de solvatación.

A tenor de lo anteriormente expuesto puede deducirse que la reducción de Pd(II) (tipo **2a**) en presencia de humedad y los reactivos BAc y NEt₃, conduciría inicialmente a Pd(0) (tipo **V1**) que combinándose con más Pd(II) formaría un intermedio (tipo **2a+V1**) que finalmente produciría el dicarbenoide del Pd(II) (tipo **3a**) y Pd negro. Efectivamente **2a** y **V1** pueden formar un compuesto de adición mezcla de Pd(II) y Pd(0), cuya estructura más estable corresponde a un complejo de paladio(I), tipo **V5a** (-10,7^{CP DMF} kcal/mol). El complejo **V5a** es un dímero de simetría C₂ donde ambos Pd(I) están unidos entre sí y a un Br⁻, con una disposición plano-cuadrada en cada metal y con los dos ligandos bidentados 3-metil-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno-κ²-C,N (L^{C,N}) en forma de puente entre los metales con el carbeno sobre un Pd y la piridina sobre el otro Pd, que podemos formular como [(μ-L^{N,C})BrPd^I-Pd^IBr(μ-L^{N,C})]**V5a** o [Pd₂Br₂L₂], configuración SP-4-2 (Figura 7.13).



$$\Delta G^\circ = -25,7, -22,1^{\text{CP}}, -10,7^{\text{CP DMF}}$$

Figura 7.13. Energías libres relativas respecto a **V5a** [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, incluyendo la energía de solvatación en DMF (según el método SMD) y en su caso la corrección del BSSE (según el método CP) de los isómeros **V5a-V5c**. Distancias mPW1PW91 seleccionadas en Å.



Otro isómero [Pd₂Br₂L₂], algo menos estable que **V5a** (ΔΔG° = +3,8^{CP DMF} kcal/mol), corresponde a una disposición similar pero en el que cada uno de los ligandos bidentados está coordinado a un solo paladio dando el complejo [(L^{N,C})BrPd^I-Pd^IBr(L^{N,C})] **V5b** y presentando un diedro C_{2im}-Pd-Pd-C_{2im} de 116,1° ligeramente menor que los 124,5° de **V5a** (Figura 7.13). A destacar que el bromo en **V5b** está ubicado en *trans* respecto al carbeno C_{2im}, configuración SP-4-3. Pero cuando las posiciones de los átomos coordinantes de un ligando C_{2im} y N_{1py} se intercambian en un paladio dado respecto a **V5b**, entonces un C_{2im} presentará otro Pd en *trans* en lugar de un Br, resultando complejos de menor estabilidad, como **V5c** de configuraciones SP-4-4 y SP-4-3 (ΔΔG° = +18,5 kcal/mol, Figura 7.13).

La desconexión de la piridina de un ligando dado disminuye la estabilidad del complejo pues deja una vacante de coordinación sobre el Pd(I), como en el caso de [(L^C)BrPd^I-Pd^IBr(L^C)]**V5d**

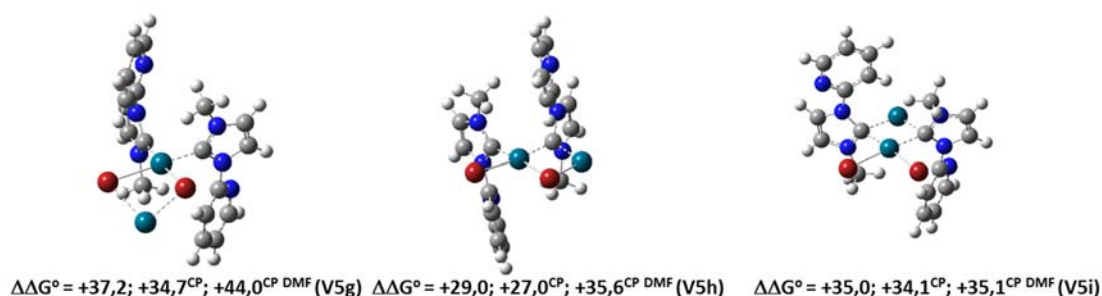
($\Delta\Delta G^\circ = +23,8$ kcal/mol, Figura 7.14). El diedro entre carbenos $C2_{im}$ -Pd-Pd- $C2_{im}$ se abre hasta $139,8^\circ$ cuando ambas $N1_{py}$ se desconectan, como en **V5d** de configuración *TS-3-1*. Parcialmente estas vacantes pueden ser ocupadas si el carbeno de cada ligando hace de puente entre los paladios como en $[(\mu-L^C)BrPd^I-Pd^I Br(\mu-L^C)]$ **V5e** ($\Delta\Delta G^\circ = +18,7$ kcal/mol, Figura 7.14). El complejo equivalente a **V5e** pero con los Br puente entre paladios $[(L^C)(\mu-Br)Pd^I-Pd^I(\mu-Br)(L^C)]$ evolucionaría a **V5b** que es mucho más estable. El movimiento de carbenos entre paladios, similar al mostrado en **V5e**, produciría estructuras intermedias con un paladio coordinado a dos carbenos mientras que en el otro aparecerían vacantes de coordinación que se convierten en sitios activos desde el punto de vista catalítico, como en el caso de $[BrPd^I-Pd^I Br(L^C)(\mu-L^{N,C})]$ **V5f** de configuraciones *TS-3-1* y *SP-4-4* ($\Delta\Delta G^\circ = +18,3$ kcal/mol, Figura 7.14).

Figura 7.14 Energías libres relativas respecto a **V5a** [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, incluyendo la energía de solvatación en DMF (según el método SMD)] de los isómeros $[Pd_2Br_2L_2]$ **V5d-V5f**



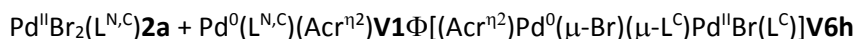
En los isómeros $[Pd_2Br_2L_2]$ anteriores cada paladio presenta un único enlace Pd-Br e intensos enlaces Pd-Pd a $2,55\text{Å}$ (**V5a**) $2,54\text{Å}$ (**V5b**) $2,56\text{Å}$ (**V5c**) $2,55\text{Å}$ (**V5d**) $2,58\text{Å}$ (**V5f**), que solo se relajan cuando hay dos carbenos puente entre ellos $2,71\text{Å}$ (**V5e**). Sin embargo la presencia de dos enlaces Pd-Br y dos Pd-carbeno($C2_{im}$) en el mismo metal de $[Pd_2Br_2L_2]$, aumenta mucho su densidad electrónica alejando al otro Pd considerablemente (Pd..Pd $2,92\text{Å}$ **V5g** y $2,96\text{Å}$ **V5h**) y volviendo mucho más inestable el sistema ($\Delta\Delta G^\circ > 35^{CP DMF}$ kcal/mol, figura 7.15). Estructuras estas que podrían interpretarse como complejos de adición Pd(II)-Pd(0): (A-2, *SP-4-2*)- $[Pd^0(\mu-Br)_2Pd^{II}(L^C)_2]$ **V5gy** (A-2, *SP-4-4*)- $[Pd^0(\mu-Br)(\mu-L^C)Pd^{II}Br(L^C)]$ **V5h**. Solo **V5i**, que presenta dos carbenos puente entre los dos paladios (A-2, *SP-4-2*)- $[Pd^0(\mu-L^C)_2Pd^{II}Br_2]$, tiene el enlace Pd-Pd intermedio ($2,72\text{Å}$) en lo que parece una reorganización de los enlaces Pd-Br de **V5e** para dar **V5f** (véanse Figuras 7.15 y 7.14)

Figura 7.15. Energías libres relativas respecto a **V5a** [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, la corrección del BSSE (según el método de CP)] y la energía de solvatación en DMF (según el método SMD)] de los isómeros [Pd₂Br₂L₂] **V5g-V5i**

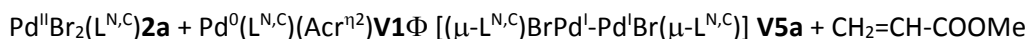


Son los complejos de adición Pd(II)-Pd(0), tipo **V5g-V5i**, los que explicarían la observación experimental de formación de dicarbenoides tipo **3a** y NPs de paladio durante el calentamiento de **2a** en presencia de BAc, NEt₃ y agua. Como se ve, son estructuras muy inestables comparadas con **V5a**, principalmente debido a que presentan una posición de coordinación libre sobre el Pd(0). Pero si ésta se ocupa con un electrófilo, como el BAc, entonces los complejos resultantes son considerablemente más estables.

Precisamente el complejo de adición entre **2a** y **V1** preferido cinéticamente no es **V5a** sino el complejo (TP-3, SP-4-4)-[(Acrⁿ²)Pd⁰(μ-Br)(μ-L^C)Pd^{II}Br(L^C)]**V6h** (Figura 7.16), que puede mirarse como el derivado acrílico de **V5h**. La formación de **V6h** es endergónica en DMF (+7,6^{CP DMF} kcal/mol) por la fuerte penalización de la energía de solvatación, pero la barrera energética del estado de transición es baja. Por el contrario, el complejo de Pd(I) **V5a** es el preferido termodinámicamente (-10,7^{CP DMF} kcal/mol) pero presenta una gran barrera energética por reacción directa de **2a** y **V1** hacia **V6a** y **V5a** ($\Delta G^{\#o} = +27,7^{CP DMF}$ kcal/mol). Sin embargo, el estado de transición de acceso a **V6h** es bajo (+14,2^{CP DMF} kcal/mol, compárese **TS_f** de la vía negra y el inicio de la vía fucsia en el Esquema 7.2).



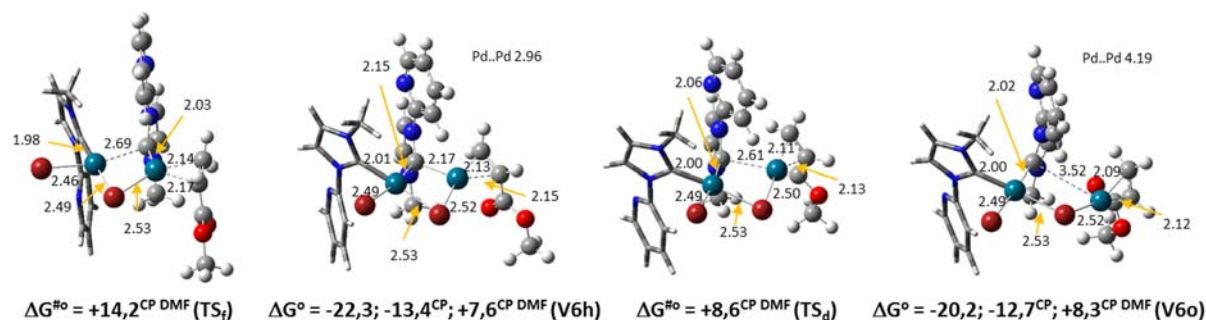
$$\Delta G^\circ = -22,3; -13,4^{CP}; +7,6^{CP DMF}. (\Delta G^{\#o} = -11,1; -2,8^{CP}; +14,2^{CP DMF})$$



$$\Delta G^\circ = -25,7; -22,1^{CP}; -10,7^{CP DMF}. (\Delta G^{\#o} = +10,1; +19,5^{CP}; +27,7^{CP DMF})$$

paladios de los complejos acrilados (Pd..Pd 3,03 Å **V6g**, 2,96 Å **V6h**, 3,52 Å **V6o**, calculadas por mPW1PW91 en fase gas) son mayores que en el complejo no acrilado **V5a** (2,55 Å).

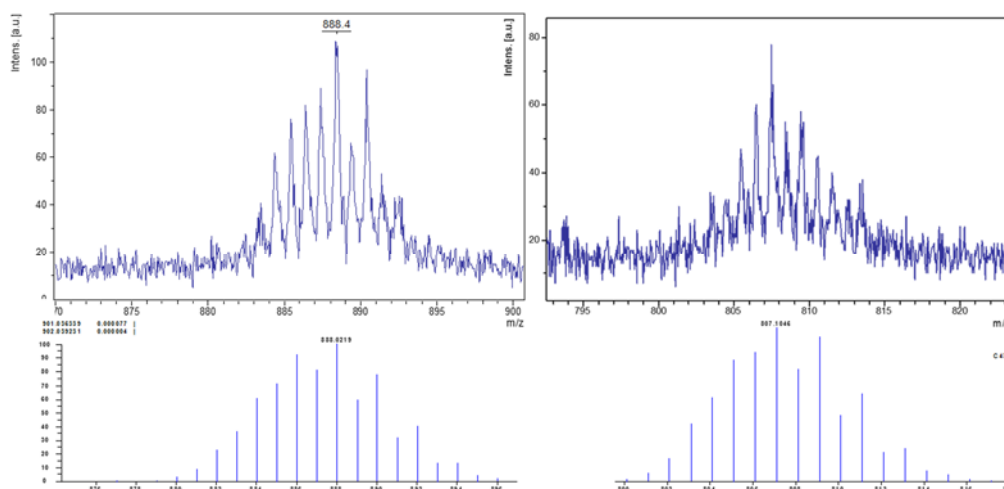
Figura 7.16. Energías libres para la reacción **2a** + **V1** Φ **V6h** Φ **V6o** [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)] y los estados de transición de formación, **TS_f**, y desconexión, **TS_d**, de **V6**. Distancias mPW1PW91 en Å.



Realmente el Pd(0) en **V6o** presenta una gran libertad conformacional y bajo impedimento estérico, por lo que **V6o** puede ser el origen de la agregación de los Pd(0) en NPs de Pd o en paladio negro, o puede ser un buen catalizador de la Mizoroki-Heck en presencia de haluros aromáticos. En la figura 7.16 se aprecia la fácil evolución desde la condensación de **2a** y **V1** hasta **V6o**, pasando por el estado de transición **TS_f** ($\Delta G^{\#o} = +14,2^{CP DMF}$ kcal/mol) para la formación de **V6h** ($\Delta G^{\#o} = +7,6^{CP DMF}$ kcal/mol) y la desconexión de C2_{im} cuyo estado de transición **TS_d** ($\Delta G^{\#o} = +8,6^{CP DMF}$ kcal/mol) da origen a **V6o** ($\Delta G^{\circ} = +8,3^{DMF}$ kcal/mol). Mientras que las distancias de enlace Pd^{II}..C2_{im}..Pd⁰ evolucionan desde 2,69 y 2,03 Å en **TS_f**, 2,01 y 2,17 Å en **V6h** y 2,06 y 2,61 Å en **TS_d** hasta 2,02 y 3,52 Å en **V6o**.

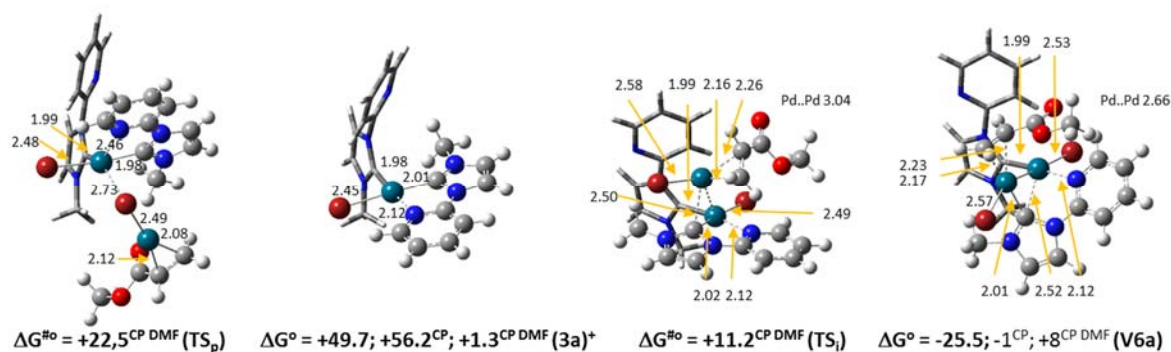
Aunque no hemos detectado en la disolución del experimento de reducción del Pd(II) a Pd(0) señales por ESI-HRMS cuya m/z confirme la presencia de isómeros de **V5** o **V6**, sí que se aprecian, usando MALDI lineal, señales débiles de m/z 888,4 (i.r.=0,8 %) y 807,5 (i.r.=0,6 %) que pueden ser consistentes con el N-octil derivado de **V5a** o sus isómeros (Figura 7.17: M⁺calc: 888,0. M⁺-Br calc: 807,1). Por tanto, debe existir una conexión preferente entre **V6** y **V5**.

Figura 7.17. Arriba: MALDI-TOF lineal de la reacción **2c**, agua, NEt_3 y BAC 1:1,0:2,2:40 (Detalles, $m/z \pm 0,5$). Abajo: simulación de M^+ y M^+-Br para isómeros $[Pd_2Br_2L_2]$ **V5** del N-octil derivado.



Como se muestra en el Esquema 7.2 y la Figura 7.17, la piridina de uno de los ligandos carbénicos en **V6o** puede desplazar el anión $[Pd^0Br(Acr^{n2})]^{1-}$ (**V4**), a la vez que genera el catión (**3a**)⁺, con muy poco gasto de energía (+1,3^{CP DMF}kcal/mol) y un estado de transición no demasiado alto (TS_p , +22,5^{CP DMF}kcal/mol). La reinsertión de (**V4**) y (**3a**)⁺siguiendo una aproximación de los paladios con sus enlaces Pd-Br en oposición (TS_i , +11,2^{CP DMF}kcal/mol), permite una vía de acceso hacia **V5a**, a través de **V6a** y TS_{ac} (vía negra del esquema 7.2), que es cinéticamente mucho más favorable que la inserción directa de **V1** y **2a** (vía fucsia del esquema 7.2). El complejo **V6a** también puede disociar un bromuro con poco gasto de energía (+20,4^{CP DMF} kcal/mol) dando (**V6**)⁺ pero es una forma de generar vacantes más energética que TS_i (Esquema 7.2).

Figura 7.17. Energías libres para la reacción $V6o \Phi (V4)^- + (3a)^+ \Phi V6a$ [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas, la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)] y los estados de transición de desplazamiento, TS_p , y re-inserción, TS_i , hacia **V6a**. Distancias seleccionadas en Å.



El anión $[Pd^0Br(Acr^{n2})]^{1-}$ (**V4**), puede adicionar otro acrilato fácilmente (TS_a , +11,6^{CP DMF}kcal/mol) para dar $[Pd^0Br(Acr^{n2})_2]^{1-}$, el cual libera Pd(0) mediante la cesión del bromuro a (**3a**)⁺ dando **3a** y

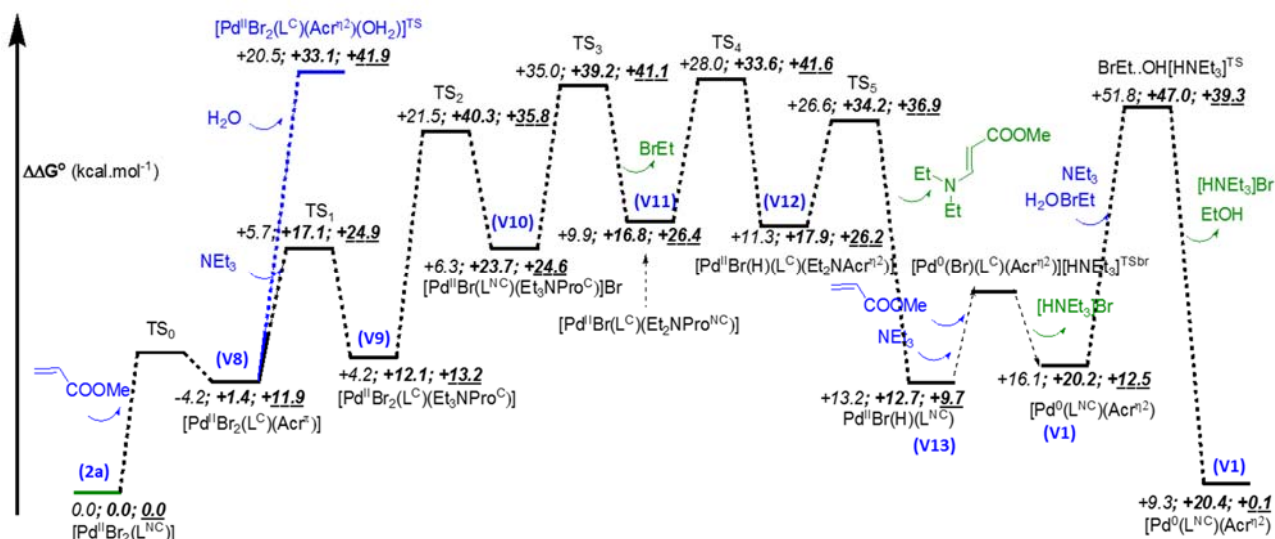
$[\text{Pd}^0(\text{Acr}^{\eta^2})_2]\mathbf{V7}$ (+14,1^{CP DMF} kcal/mol, incluyendo una energía de difusión límite 4,5 kcal/mol para disociaciones sin estado de transición a 90 °C^[448]). El complejo $[\text{Pd}^0(\text{Acr}^{\eta^2})_2]\mathbf{V7}$ sería el origen de la aglomeración de NPs y Pd negro (vía azul en el Esquema 7.2). Así pues la formación del dímero $\mathbf{V5a}$ y la de Pd negro son dos vías competitivas desde $(\mathbf{V4})^-$ cuyos estados de transición son muy similares (vías negra $\text{TS}_{\text{ac}} = 12,9$ kcal/mol y azul $\text{TS}_{\text{a}} = 11,6$ kcal/mol), que se decantará por la termodinámicamente preferente, es decir la formación de Pd negro, a tenor de los datos experimentales. No hay que olvidar que tanto $(\mathbf{V4})^-$ como $[\text{Pd}^0(\text{Acr}^{\eta^2})_2]\mathbf{V7}$ también podrían ser unos buenos catalizadores de la reacción Mizoroki-Heck pues presentan poco impedimento estérico y tienen alta densidad electrónica sobre el metal (Pd $q_{\text{APT}} = -0,165$ y $-0,385$ respectivamente). Si bien es cierto que la generación de $\mathbf{V7}$ requiere unas 13 kcal/mol más que la de $(\mathbf{V4})^-$ (Esquema 7.2).

Sin embargo la etapa limitante de todo el proceso de reducción está en la cadena de reacciones conducentes a la formación de $\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Acr}^{\eta^2})\mathbf{V1}$ desde $\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{N,C}})\mathbf{2a}$, humedad, acrilato y base (Esquemas 4.3 y 4.4). Puesto que el producto de la reacción es 3-(dietilamino)propanoato de butilo y acetaldehído, hemos explorado las posibilidades de rotura de la NEt_3 catalizada por Pd(II) hacia esos productos o sus precursores (*E*)-3-(dietilamino)acrilato de butilo, bromoetano y etanol. Tal y como hemos visto en los datos experimentales de RMN, el complejo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ se forma en el medio en cantidad apreciable. Desde éste pudiera formarse BrEt y $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{NEt}_2)]$ mediante una trasposición intramolecular directa, cuya energía de estado de transición resulta muy elevada ($\Delta\Delta G^{\#0} = +76,2^{\text{DMF}}$ kcal/mol), o mediante una disociación previa de bromuro, algo menos energética ($\Delta\Delta G^{\#0} = +60,9^{\text{DMF}}$ kcal/mol). Tampoco es fácilmente accesible la trasposición de un H del etilo desde la amina al paladio, como se ha propuesto para los complejos Pd-pincer,^[467] ni del radical etilo desde la amina al paladio, pasando por intermedios de Pd(IV) en forma catiónica ($\Delta\Delta G^{\#0} = +77,9^{\text{DMF}}$ kcal/mol) o neutra ($\Delta\Delta G^{\#0} = +66,6^{\text{DMF}}$ kcal/mol). Mucho más probable resultaría la hidrólisis de $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{NEt}_3)]$ hacia EtOH , $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{NEt}_2)]$ y $[\text{NHEt}_3]\text{Br}$, pero todavía con un estado de transición muy elevado ($\Delta\Delta G^{\#0} = +52,9^{\text{DMF}}$ kcal/mol).

Por el contrario, el complejo con acrilato $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\eta^2})]\mathbf{V8}$ permite un fácil acceso a especies más reactivas, tal y como muestra el Esquema 7.3. Mientras que la adición de agua sobre el C3 del acrilato coordinado por su sistema π en $\mathbf{V8}$ requiere un alto estado de transición ($\Delta\Delta G^{\#0} = +41,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, línea azul Esquema 7.3), la trietilamina se adiciona con relativa facilidad ($\Delta\Delta G^{\#0} = +24,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS_1) dando la especie zwitteriónica $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}_2(\text{L}^{\text{C}})(\text{Et}_3\text{NPro}^{\text{C}})]\mathbf{V9}$ donde el 3-trietilamoniopropanoato de metilo se enlaza covalentemente por su C2 al Pd. La vía

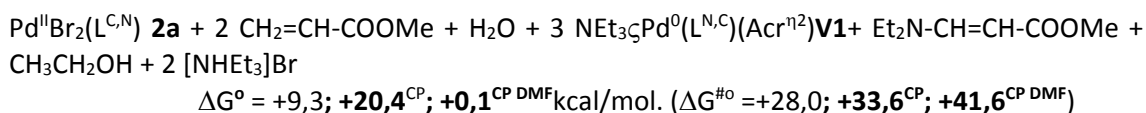
preferente de reacción de **V9** conlleva el desplazamiento de un bromuro coordinado al Pd en **V9** por la piridina ($\Delta\Delta G^{\#0} = +35,8^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₂) para dar el par iónico [Pd^{II}Br(L^{N,C})(Et₃NPro^C)]Br **V10** y la posterior reacción nucleófila intramolecular en **V10** del bromuro sobre el grupo trietilamonio ($\Delta\Delta G^{\#0} = +41,1^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₃) para dar bromoetano y un complejo con 3-(dietilamino)propanoato de metilo enlazado covalentemente al paladio por su C2 y también coordinado por la amina [Pd^{II}Br(L^C)(Et₂NPro^{NC})] **V11**. Otras reacciones de **V9**, como la transposición directa del bromo enlazado al paladio hasta un etilo del amonio para dar bromoetano o la formación de etanol por hidrólisis del grupo amónico, presentan estados de transición más 13 kcal/mol mayores que TS₃, sin considerar la corrección del error BSSE.

Esquema 7.3: Energías libres estándar relativas a **2^a** del proceso de reducción de Pd(II) con formación de (E)-3-(dietilamino)acrilato de metilo y **V1**[B2-PLYP-D en fase gas, incluyendo la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)].

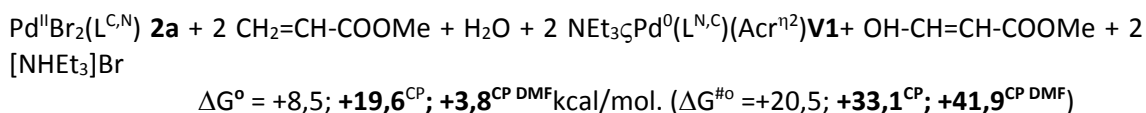


El paladio en **V11** es muy básico y puede extraer un protón de C3 del propanoato para producir un hidruro de paladio con un 3-(dietilamino)acrilato de metilo coordinado al metal por su sistema π alquénico [Pd^{II}Br(H)(L^C)(Et₂NAc^r)] **V12** ($\Delta\Delta G^{\#0} = +41,6^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₄) en lo que sería la etapa limitante de todo el proceso de producción de 3-(dietilamino)acrilato de metilo (Esquema 7.3). El hidruro **V12** disocia 3-(dietilamino)acrilato de metilo con cierta facilidad ($\Delta\Delta G^{\#0} = +36,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₅) para dar el hidruro [Pd^{II}Br(H)(L^{N,C})] **V13** en una reacción que, hasta este punto, es endérgica ($\Delta\Delta G^{\#0} = +9,7^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol). El tratamiento con base y más acrilato de metilo permite la reducción del Pd(II) en **V13** al Pd(0) en **V1** con cierta facilidad en una cadena de reacciones que comentaremos más adelante. Como se muestra en el esquema 7.3, **V1** es ligeramente más inestable que **V13**, pero la formación del primero está más favorecida por la energía de solvatación que la del segundo. Globalmente la formación de **V1**,

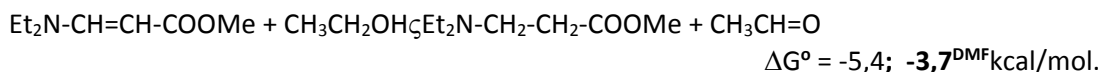
bromoetano y 3-(dietilamino)acrilato de metilo es bastante endergónica ($\Delta\Delta G^{\circ} = +12,5^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol), e incluso la hidrólisis de bromoetano a etanol todavía mantiene el proceso global de formación de **V1** ligeramente endergónico ($\Delta\Delta G^{\circ} = +0,1^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, Esquema 7.3). La hidrólisis del bromoetano en trietilamina, incluso sin la catálisis de Pd(II) o Pd(0), presenta un estado de transición de 26,8 kcal/mol en DMF que es bastante menor que el de la etapa limitante del proceso de reducción hasta **V1**.



Como se ve en el Esquema 7.3, la etapa limitante del proceso de reducción del paladio con producción de 3-(dietilamino)acrilato de metilo está en la extracción de un protón por el paladio ($\Delta\Delta G^{\#o} = +41,6^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₄), con la inserción del arilo en el acrilato muy cercana ($\Delta\Delta G^{\#o} = +41,1^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₃), que a su vez son próximas a la adición de agua sobre **V8** ($\Delta\Delta G^{\#o} = +41,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol) en la reacción competitiva con la anterior para dar 3-hidroxiacrilato de metilo. La ausencia de observación experimental de 3-hidroxiacrilato de metilo induce a pensar que en las condiciones de reacción (100 °C en DMF) es preferente el producto termodinámico y no el cinético.



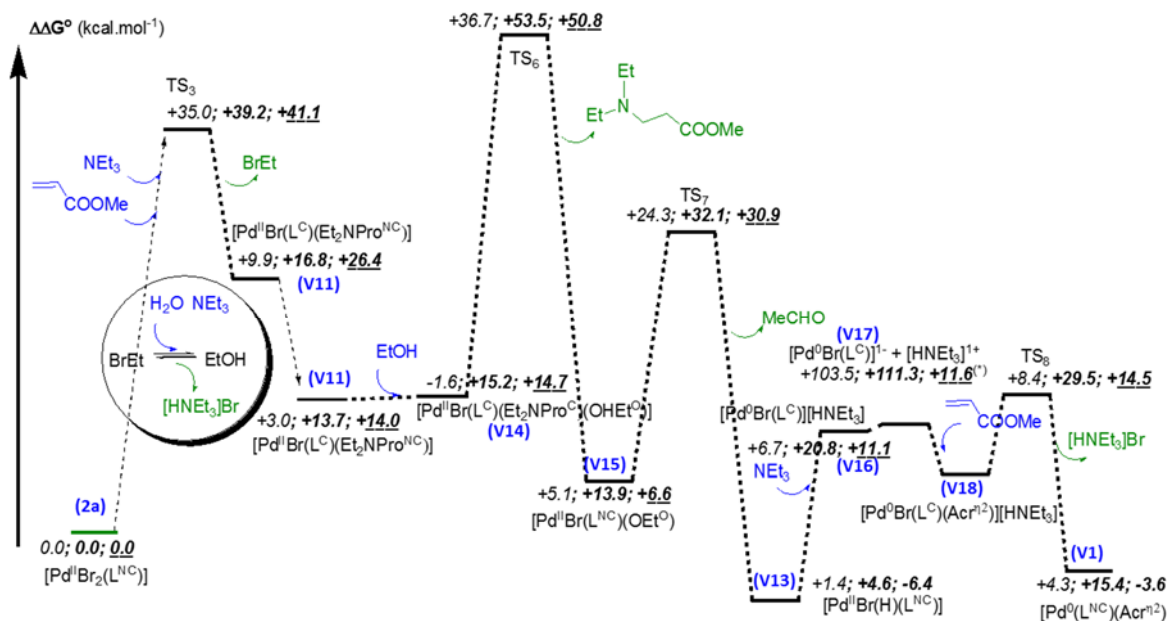
Experimentalmente hemos visto en el apartado anterior que se observa una cantidad baja de 3-(dietilamino)acrilato de metilo y una mayor cantidad de 3-(dietilamino)propanoato de metilo. De hecho la transferencia de hidrógeno desde el etanol para dar el 3-(dietilamino)propanoato de metilo y acetaldehído (-3,7 kcal/mol en DMF), convierte el proceso global de reducción del complejo de paladio(II) **2a** a **V1** con formación de 3-(dietilamino)propanoato de metilo en ligeramente exergónico (-3,6^{CP DMF} kcal/mol).



¿Cómo se produce la transferencia de hidrógeno del alcohol a la enamina?. Los estudios preliminares que hemos realizado apuntan a que el proceso catalizado por carbenos de Pd(0) y *clusters* de átomos de Pd(0) presentaría estados de transición superiores a los de la reacción catalizada por carbenos de Pd(II) como el representado en el Esquema 7.4. Partiendo de propanoato enlazado covalentemente **V11**, cuya energía de +26,4^{CP DMF} kcal/mol a +14,0^{CP DMF} kcal/mol al considerar la hidrólisis de bromoetano a etanol, puede incorporar el etanol

producido en el proceso anterior para dar **V14** (Esquema 7.4). La transferencia intramolecular del protón del etanol en **V14** al C2 del propanoato presenta un elevado estado de transición ($\Delta\Delta G^{\#0} = +50,8^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₆) pero permite la disociación del 3-(dietilamino)propanoato de metilo para dar el etóxido [Pd^{II}Br(L^{N,C})(OEt^O)]**V15**.

Esquema 7.4. Energías libres estándar relativas a **2a** del proceso de reducción de Pd(II) con formación de (E)-3-(dietilamino)propanoato de metilo, acetaldehído y **V1**. [B2-PLYP-D en fase gas, incluyendo la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)].



(*) En la energía de **V17**, que no presenta barrera de energía potencial, se ha incluido la energía libre de difusión límite (estimada en 4,5 kcal/mol a 90°C, ref^[448])

El etóxido **V15** puede realizar otra transferencia de hidrógeno, en este caso al metal, para dar acetaldehído y el hidruro **V13** con un estado de transición mucho menor ($\Delta\Delta G^{\#0} = +30,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₇) a la anterior transferencia de hidrógeno. A diferencia del proceso expuesto en el Esquema 7.3, ahora la producción del hidruro **V13**, concomitante a la de aldehído, es exergónica ($\Delta\Delta G^{\#0} = -6,4^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, Esquema 7.4).

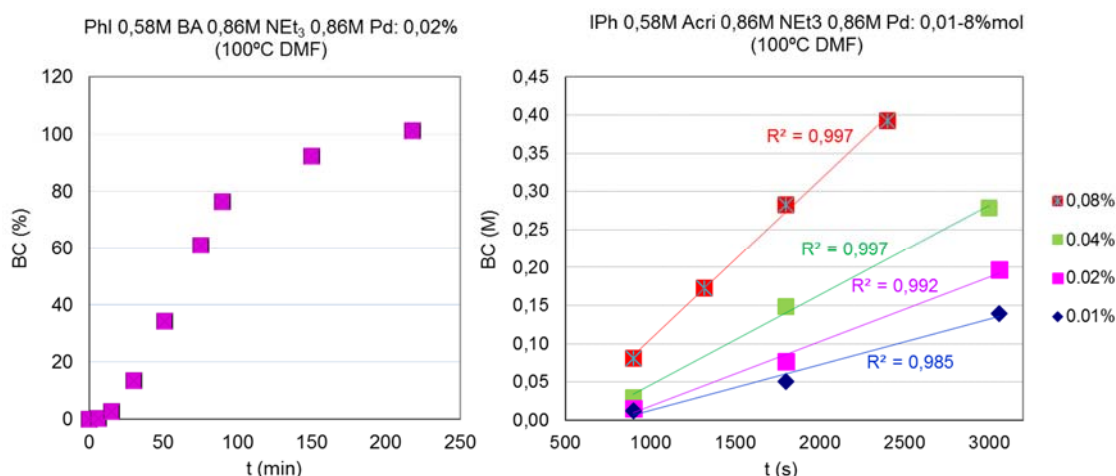
El proceso de reducción del complejo de Pd(II) **V13** al de Pd(0) **V1** se muestra también en el Esquema 7.4. Para la formación de Pd(0) desde **V13** se requiere primero la reacción de **V13** con la base, que es endergónica, para dar [Pd⁰Br(L^C)(HNEt₃)]**V16** ($\Delta\Delta G^{\#0} = +11,1^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol). La disociación posterior en el anión **V17** y el catión [HNEt₃]¹⁺, permite una fácil adición del acrilato de metilo para dar la sal [Pd⁰Br(L^C)(Acr^{n,2})]**V18**, cuya extrusión de [HNEt₃]Br se realiza entonces con poco gasto energético ($\Delta\Delta G^{\#0} = +14,5^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, TS₈) y produciendo **V1**.

En conclusión, la trasposición intramolecular del protón de **V11**, para dar el hidruro **V12** y en última instancia del 3-(dietilamino)acrilato de metilo y **V1** (Esquema 7.3) sería cinéticamente preferente a la transferencia de protones desde el alcohol sobre **V11** para dar 3-(dietilamino)propanoato de metilo y **V1** (Esquema 7.4), pero termodinámicamente la segunda reacción es netamente preferente. Los altos estados de transición de ambos procesos justifican la necesidad de emplear temperaturas altas. Mientras que el muy alto estado de transición de la etapa limitante en el proceso hacia 3-(dietilamino)propanoato de metilo posiblemente explique la coexistencia de éste y la enamina en el medio de reacción, tal y como se observa en los experimentos de seguimiento de la reacción de reducción del Pd(II) a Pd(0) por RMN.

Datos experimentales sobre la cinética de la reacción de Mizoroki-Heck

Tal y como hemos visto, la reacción de acoplamiento, en DMF a 100°C, de yodobenceno 0,35 M (PhI) con acrilato de butilo (1:1,5 BAc) catalizada por el N-octil derivado de Pd^{II}Br₂(L^{C,N}) **2c** (0,01 % mol) y medio básico de trietilamina (1:1,5 NEt₃) presenta un TOF de 6000 h⁻¹. La reacción equivalente con el 4-metoxi derivado del yodobenceno baja ligeramente el TOF hasta 4155 h⁻¹, mientras que la del 4-nitro derivado del yodobenceno incrementa notablemente el TOF (>40000 h⁻¹). Ello apunta a que en la etapa limitante el yoduro de arilo actúa como electrófilo, como puede ser el caso de la adición oxidativa indicada en el Esquema 7.1.

Figura 7.18. Evolución típica del cinamato de butilo (BC) con el tiempo (izquierda) y detalle de los tramos quasi-lineales en reacciones catalizadas por **2c** entre 0,01 y 0,08 % mol (derecha).



En un intento de concretar la influencia de los reactivos y catalizador en la velocidad de formación de cinamato de butilo (CB), realizamos un seguimiento por GC de la evolución de la reacción test de PhI, BAc y trietilamina catalizada por **2c** en DMF a 100°C empleando diferentes concentraciones. Todas las reacciones exhiben un perfil sigmoideo (Figura 7.18, izquierda). En la

parte más temprana del tramo *quasi*-lineal puede estimarse una velocidad que no debiera diferir mucho de la velocidad inicial (v_0), y que hemos determinado entre 900 y 3000 s (Figura 7.18, derecha). El tramo *quasi*-lineal también marca un dato de interés: el punto de corte con el eje x que estará relacionado con el tiempo de inducción (t_i), o de reducción de Pd(II) a Pd(0) para que la reacción de acoplamiento C-C sea significativa.

Tabla 7.4. Formación de cinamato de butilo en el tramo *quasi*-lineal ($[BC]=v_0*t + b$) de la reacción de PhI, BAc y trietilamina catalizada por **2c** en DMF a 100°C, y su tiempo de inducción (t_i)

entrada	v_0 ($10^{-4} \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$)	b (10^{-4} s)	[2c] (10^{-4} M)	[PhI] (M)	[BAc] (M)	[NEt ₃] (M)	t_i (s)
1	1,40	-978	2,1	0,52	1,55	0,78	699
2	0,60	-474	0,6	0,58	0,86	0,86	790
3	0,85	-665	1,2	0,58	0,86	0,86	782
4	1,18	-716	2,3	0,58	0,86	0,86	607
5	2,09	-1034	4,6	0,58	0,86	0,86	495
6 ^a	1,16 ^a	-849 ^a	2,3	0,58	0,86	0,86	732 ^a
7 ^b	1,50 ^b	-829 ^b	2,3	0,58	0,86	0,86	553 ^b
8	0,75	-287	2,3	0,58	0,44	0,86	383
9	1,18	-651	2,3	0,58	0,89	0,86	552
10	1,65	-1021	2,3	0,58	1,30	0,86	619
11	2,26	-1426	2,3	0,58	1,74	0,86	631
12	1,56	-1002	2,3	1,33	0,86	0,86	642
13	1,82	-1151	2,3	1,74	0,86	0,86	632
14	0,96	-582	3,2	0,58	0,86	0,43	606
15	1,54	-1125	3,2	0,58	0,86	0,86	731
16	1,62	-1212	3,2	0,58	0,86	1,29	748
17	1,68	-1334	3,2	0,58	0,86	2,30	794

^aCon presencia adicional de (NBu₄)I 0,58 M. ^bCon presencia adicional de H₂O 0,61 M.

En la Tabla 7.4 se dan las pendientes de las rectas (v_0), equivalentes a las mostradas en la derecha de la Figura 7.17, la constante de cada recta ($-b = v_0 * t_i$), así como las concentraciones de los reactivos en todos los experimentos realizados. En una reacción típica de PhI con BAc (1:3) en exceso de NEt₃ (50 %) en DMF anhidra a 100 °C se puede obtener cinamato de butilo a $1,4 \cdot 10^{-4} \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$ en el tramo *quasi*-lineal de la reacción catalizada por **2c** 0,04 % mol (entrada 1, Tabla 7.4).

El aumento de la concentración de catalizador conlleva el de la velocidad de reacción y produce, además, la disminución del tiempo de inducción (entradas 2 a 5 de la Tabla 7.4). A diferencia de los complejos fosfánicos de Pd(II),^[33, 468] los catalizadores piridina-carbenoides de paladio(II), como **2c**, no aumentan su actividad en presencia de haluros de sales de amonio cuaternarias, como (NBu₄)I (entrada 6 vs 4, Tabla 7.4). La adición de (NBu₄)I sí que conlleva el aumento del tiempo de inducción, de acuerdo con el retardo de la disociación del haluro en el hidruro equivalente a **V13** (Esquemas 4.3 y 4.4). La adición de agua aumenta ligeramente la velocidad de reacción (entrada 7 vs 4, Tabla 7.4), posiblemente por el aumento de permitividad del medio. Paralelamente el agua disminuye el tiempo de inducción, de acuerdo con su participación en el proceso de reducción de Pd(II) a Pd(0) (Esquemas 4.3 y 4.4).

Por el contrario, un aumento en la concentración de BAc aumenta el tiempo de inducción (entradas 8 a 11, Tabla 7.4), en lo que parece una confirmación de su participación en la formación de Pd negro inactivo (Esquema 7.2). Sin embargo, la concentración de PhI casi no afecta al tiempo de inducción (entradas 12 y 13 vs 4, Tabla 7.4), que apuntaría a que no participa en la reducción de Pd(II) a Pd(0) (Esquemas 7.3 y 7.4).

Además, la velocidad de formación de BC se ve claramente incrementada por la concentración de BAc (entradas 8 a 11, Tabla 7.4), mientras que la concentración de NEt₃ incrementa la velocidad de BC solo en la zona sub-estequiométrica con respecto a PhI (entradas 14 a 17, Tabla 7.4). Todo ello se pone de manifiesto en la regresión lineal múltiple relacionando los logaritmos de v_o y las concentraciones de reactivos y catalizador, que explica el 93,4 % de la varianza 'R²' de 'ln v_o' con un error estándar 's.e.' de 0,117 y una probabilidad de provenir del azar 'p' <0,01 para cada una de las variables independientes. En la regresión se han excluido las entradas 6 y 7 de la Tabla 7.4, pues corresponden a variables, [(NBu₄)I] y [H₂O], con solamente dos casos en estudio.

$$\ln v_o = -4,250 + 0,528 \ln[\text{Pd}^{\text{II}}] + 0,373 \ln[\text{PhI}] + 0,729 \ln[\text{BAc}] + 0,314 \ln[\text{NEt}_3] \quad R^2=0,934; \text{ s.e.}=0,117$$

s.e. (±0,543) (±0,065) (±0,091) (±0,100) (±0,093) n=15; F=35,5; p<0,001

La influencia de la concentración de la base desaparece cuando se trabaja en exceso de ella. Así puede deducirse una ecuación muy significativa (explicando el 95,0 % de la varianza) para reacciones con exceso de NEt₃ (> 45 % respecto a PhI), que depende exclusivamente de las concentraciones de BAc, PhI y Pd(II) como **2c**, siendo significativas todas ellas a nivel p≤0,002.

$$\ln v_o = -3,690 + 0,599 \ln[\text{Pd}^{\text{II}}] + 0,321 \ln[\text{PhI}] + 0,678 \ln[\text{BAc}] \quad R^2=0,950; \text{ s.e.}=0,099$$

s.e. (±0,468) (±0,056) (±0,077) (±0,085) n=14, F=63,3, p<0,001

Por tanto, la reacción de acoplamiento de Mizoroki-Heck entre PhI y BAc corresponde a un mecanismo complejo, con probable formación de dímeros de Pd, donde debe haber varios estados de transición próximos en energía y donde las concentraciones de BAc y paladio son las variables más influyentes para un haluro de arilo dado. Además, la naturaleza de PhI se muestra determinante en v_0 , incrementándola notablemente cuando se disminuye la densidad electrónica sobre el arilo por medio de sustituyentes (Tabla 5.2).

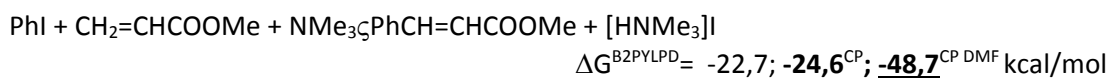
En la bibliografía aparecen trabajos que estarían de acuerdo con algunas de las conclusiones que emanan de las ecuaciones de regresión anteriores. La cinética de la reacción de Mizoroki-Heck entre yodobenceno y estireno catalizada por complejos de Pd(0) con amiditos de fósforo o con fosfanos presenta un orden de reacción 0,5 para el paladio y de 1 para el estireno, que implicaría la formación de dímeros de la especie catalíticamente activa.^[469] En un estudio EXAFS^[440] del curso de la reacción de acrilato de butilo y 4-bromoacetofenona catalizada por $[(L^{N,C})Pd^{II}(Me)Br]$, donde $L^{N,C}=3-(2,6\text{-diisopropilfenil})-1-(2\text{-piridil})imidazol-2\text{-ilideno}$, se muestra cómo a 80 °C se aprecian dos nitrógenos en la esfera de coordinación del metal a distancias promedio Pd..N_{py} a 2,21 Å y Pd..N_{im} a 2,93 Å. El N se va desligando del Pd dejando una vacante libre a 130 °C por donde suponen que iría la inserción del alqueno a través de un mecanismo neutro. Después de 5 min de calentamiento a 130 °C se aprecian especies de paladio en cuya esfera de coordinación aparece otro Pd a una distancia Pd..Pd promedio de 2,74 Å, además de dos carbonos (Pd..C a 2,00 Å) y un bromo (Pd..Br a 2,45 Å). Los autores no tienen claro a qué especie corresponde aunque apuntan a coloides de Pd estabilizados por carbenos o a dímeros de paladio. Pero en ese caso las distancias Pd-C y Pd-Br quedarían inexplicadas. Además las distancias Pd..Pd en dímeros con bromos puente deberían estar sobre 3,5-3,7 Å.^[470] Sin embargo, estructuras en equilibrio como las calculadas tipo **V5** y sus acrilatos **V6** pueden cumplir esas distancias. A los 10 minutos de reacción a 130 °C aparecen especies con paladios rodeados por dos carbonos a 2,04 Å y un bromo a 2,49 Å, con dos nitrógenos sobre 2,88 Å. Entre las hipótesis que barajaron, propusieron que fueran complejos tipo $[(L^C)Pd^{II}Br(Ph)]$. Pero esas especies solo pueden tener un N a un promedio de 2,88 Å. A los 20 minutos de reacción y siguientes a 130 °C aparecen paladios coordinados a dos C a 2,06 Å y dos Br a 2,46 Å, que interpretan como el dímero $[(L^C)(Ph)Pd^{II}(\mu\text{-Br})_2Pd^{II}(L^C)(Ph)]$. Hay que hacer notar que los experimentos EXAFS citados no son capaces de distinguir el C del N y los asignan en función de la estructura esperada.^[440] La técnica EXAFS permite obtener información de los átomos en la esfera de coordinación del metal en solución, pero se obtiene un promedio de las especies metálicas en el momento de estudio.^[471] Así el grupo de Evans identificó a 75 °C especies de paladio rodeadas de dos yodos y dos carbonos en la reacción de $Pd^{II}(OAc)_2$, metilacroleína, PhI y NEt_3 que interpretaron como un equilibrio entre

las especies $[(\text{Ph})(\text{I})_2\text{Pd}^{\text{II}}(\text{Acro}^{\eta^2})]^{1-}$ y $[(\text{Ph})(\text{I})\text{Pd}^{\text{II}}(\mu\text{-I})_2\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{Ph})]^{2-}$.^[471] El dímero correspondería al producto de la adición oxidativa y el monómero a la adición de alqueno previa a la inserción del arilo sobre el alqueno.

Igualmente el estudio cinético^[472] de la Mizoroki-Heck entre yodobenceno y acrilato de butilo catalizada por paladaciclos-C,N apunta a un mecanismo complejo, donde probablemente tengan cabida especies diméricas catalíticamente activas, y donde intervienen tanto el PhI, como el BAC y la NBU₃. A la NBU₃ le atribuyen la reducción de especies de Pd^{II} a Pd⁰ y la formación de coloides desactivantes. Mientras que la actividad catalítica es independiente del tipo de paladaciclo, asignándole al complejo de paladio un papel exclusivamente de reservorio las especies catalíticamente activas de Pd⁰. Calculan incluso la energía libre de activación de la etapa limitante en DMA (adición de PhI sobre especies desconocidas de Pd⁰) en 19,6 kcal/mol, que está seguida por otra reversible de energía próxima a la anterior y que consiste en la adición/disociación del acrilato sobre el complejo resultante de la adición oxidativa. Los sustituyentes atrayentes de electrones sobre el PhI aceleran la reacción de acoplamiento, aunque demuestran que eso es así, en reacciones competitivas, independientemente de cuál sea la etapa limitante.

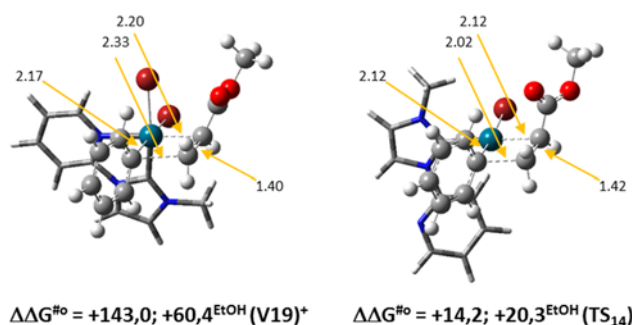
Mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck: modelos computacionales a nivel B2-PLYP-D

La reacción de Mizoroki-Heck para el modelo computacional [PhX, acrilato de metilo (Acr) y NMe₃] es exergónica en fase gas [-24,6 kcal/mol (PhI) o -15,7 kcal/mol (PhBr)] y termodinámicamente compensará la reacción previa de reducción del Pd(II) a Pd(0) por el mecanismo propuesto. La reacción de acoplamiento C-C para dar cinamato de metilo (PhCH=CHCOOMe) también está intensamente favorecida por la energía de solvatación, disminuyendo la energía libre estándar hasta -48,7 kcal/mol para la reacción con PhI (-30,6 kcal/mol en el caso de PhBr). Por tanto, globalmente la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por complejos piridina-NHC-Pd(II) estará favorecida por disolventes de alta permitividad tanto en la fase de reducción como en el propio ciclo catalítico. En este punto volver a recordar que SMD seguramente sobrevalorará la energía de solvatación del yodo, pues le asigna un radio demasiado pequeño.



Tal y como se ha demostrado para complejos de Pd(II) ligado a dos carbenos,^[444] el ciclo de la reacción de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck catalizado por complejos de tipo piridina-NHC-Pd(II) está muy desfavorecido frente al catalizado por complejos piridina-NHC-Pd(0). A efectos comparativos apuntar que la etapa limitante en el ciclo catalizado por Pd^{II}Br₂(L^{C,N}) **2a** presenta un estado de transición de Pd(IV) catiónico de +60,2^{EtOH} kcal/mol (**V19**⁺ en la Figura 7.19) que corresponde a la inserción del arilo en C3 del acrilato, mientras que la reacción equivalente catalizada por Pd⁰(L^{N,C})(Acrⁿ²)**V1** presenta un estado de transición de Pd(II) neutro para la misma inserción de 20,3^{DMF} kcal/mol (**TS14** en la Figura 7.19).

Figura 7.19 Energías libres de la etapa de inserción del arilo catalizada por **2a** (izda) y **V1** (dcha.) [B2-PLYP-D kcal/mol en fase gas e incluyendo la energía de solvatación en etanol (SMD)].



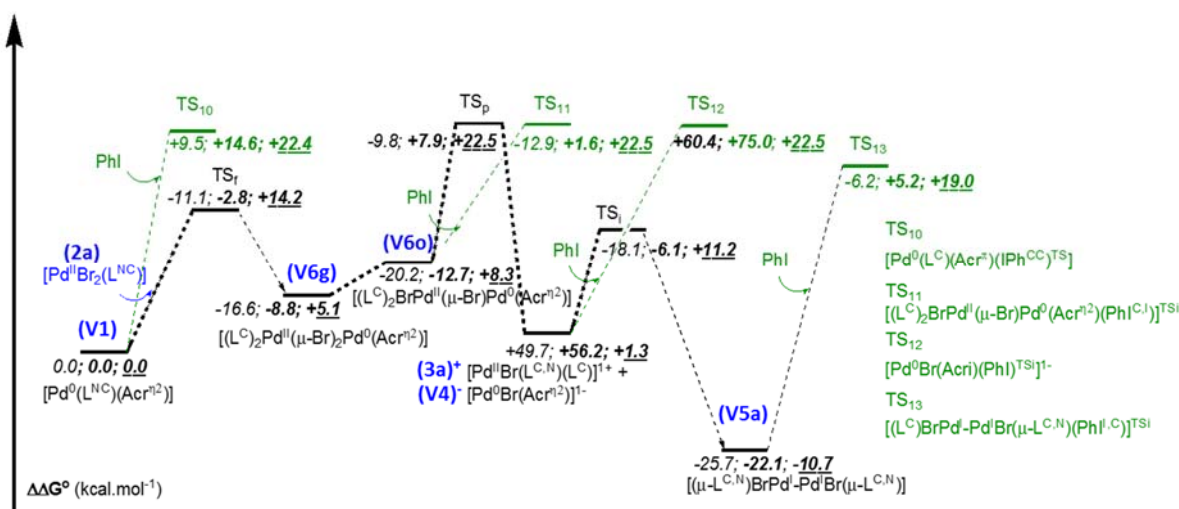
Los datos experimentales de cinética apuntan a un mecanismo cuyo orden de reacción respecto al paladio debe incluir especies diméricas. La bibliografía apunta a que éstas corresponden al intermedio de Pd(II) resultante de la adición oxidativa sobre monómeros de Pd(0).^[440, 471] Dímeros que, en el caso de usar ligandos fosfanos muy voluminosos, han sido aislados y caracterizados en condiciones de solo adición oxidativa (sin alqueno).^[473] Sin embargo hay que hacer notar que con fosfanos de tamaño medio o pequeño las especies mayoritarias en disolución son monómeros [Pd^{II}X(Ph)(PR₃)₂] y no dímeros [Pd^{II}(μ-X)(Ph)(PR₃)₂] para cualquier haluro (X=Cl, Br, I) de paladio, incluso en disolventes de baja permitividad como en benceno o THF.^[473]

Tal y como hemos visto en el apartado de reducción del N-octil derivado **2c**, sin la presencia de haluro de arilo, los productos son del dicarbenoide **3c** y Pd-negro en un proceso en el que está involucrada la humedad, además de la base y el alqueno. Los cálculos realizados con el modelo **2a** apuntan a que Pd⁰(L^{N,C})(Acrⁿ²)**V1** está en equilibrio, vía combinación con más **2a**, con otras especies catalíticamente activas como la serie de isómeros **V6**, como [(Acrⁿ²)Pd⁰(μ-Br)Pd^{II}Br(L^C)₂]**V6o**, su producto de disociación [Pd⁰(Br)(Acrⁿ²)]¹⁻**V4**, y de reinsertión **V6a**, o como [Pd⁰(Acrⁿ²)₂]**V7** y también [(μ-L^{N,C})BrPd^I-Pd^IBr(μ-L^{N,C})]**V5a**, que es la especie termodinámicamente más estable (Esquema 7.2). Precisamente esos complejos de Pd(I) en la

Figura 7.13 y de Pd(0 y II) en la Figuras 7.16 y 7.17 presentan distancias Pd-Pd, Pd-C y Pd-N acordes con las determinadas por EXAFS (Pd..Pd a 2,74Å, dos Pd..C a 2,00 Å y un Pd..Br a 2,45 Å) durante los primeros 5 min a 130°C para una reacción de Mizoroki-Heck catalizada por un complejo $[(L^{N,C})Pd^{II}(Me)Br]$,^[440] estructuralmente relacionado con nuestro complejo **2f**. Debe tenerse en cuenta que con la técnica utilizada no pueden distinguirse entre C y N.^[440]

En el momento en que el PhI se introduzca en el medio de reducción de Pd(II) a Pd(0), se establecerán reacciones competitivas, tal y como refleja el Esquema 7.5. Además, en las condiciones Mizoroki-Heck, la formación del catalizador $Pd^0(L^{N,C})(Acr^{n2})$ **V1** será concomitante a la producción de 3-(dietilamino)acrilato de butilo en la misma proporción (Esquema 7.3), pues la reducción de éste a 3-(dietilamino)propanoato de butilo (Esquema 7.4) será desfavorable frente a la adición oxidativa del PhI sobre **V1** (Esquema 7.5).

*Esquema 7.5: Energías libres estándar relativas a **V1** de las especies intermedias potenciales catalizadores de la adición oxidativa de PhI. [B2-PLYP-D en fase gas, incluyendo la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)].*



Lo más llamativo del Esquema 7.5 es que cuatro reacciones diferentes presentan estados de transición prácticamente idénticos. La adición oxidativa de PhI sobre **V1** sería, por menos de 0,1 kcal/mol, la reacción cinéticamente preferente (TS_{10} , +22,4^{CP DMF} kcal/mol), lo que no evitaría la formación cantidades apreciables de los productos del resto de reacciones. La adición de Pd(II) sin reducir **2a** sobre **V1** para dar **V6g** (TS_r , +14,2^{CP DMF} kcal/mol), es preferente a seguir reduciéndose **2a** (TS_4 , +41,6^{CP DMF} kcal/mol del Esquema 7.3). Por ello las cantidades de **V6g** serán suficientes, dada su alta reactividad, para competir por el PhI frente a **V1**. La adición oxidativa sobre **V6o**, mejor que sobre **V6g**, presenta un estado de transición de +22,5^{CP DMF} kcal/mol (TS_{11} , Esquema 7.5). Por tanto ambas adiciones oxidativas irían a la vez. Incluso la descomposición de

V6o en **(3a)⁺** y **(V4)⁻** presenta el mismo estado de transición (TS_p, +22,5^{CP DMF} kcal/mol). Si bien es cierto que posiblemente las energías de solvatación del yodo y del paladio se sobrestimen mucho con el método SMD, ya que al yodo le asigna un radio (1,98 Å) más pequeño que al bromo (3,06Å) e incluso que al cloro (2,38 Å); mientras que al paladio le asigna un radio (1,63Å) menor que el asignado al oxígeno (2,29Å) o al carbono (1,85Å). Esto inducirá la sobreestimación de la energía en los estados de transición de las adiciones oxidativas, ya que en ese proceso se aumenta el índice de coordinación tanto del paladio como del yodo, lo que deja menor superficie accesible al dieléctrico. Una forma indirecta de comprobarlo se presenta en la Tabla 7.5 donde se aportan las energías relativas a **V1** de los principales estados de transición involucrados en las reacciones competitivas tanto en DMF como en etanol.

Tabla 7.5. Efecto del disolvente sobre las energías libres estándar relativas a **V1** de los estados de transición entre reacciones competitivas [B2-PLYP-D incluyendo la corrección del BSSE y la energía de solvatación en kcal/mol]

especie	DMF	EtOH
V1	0,00	0,00
TS₁₀	22,43	21,67
TS₁₁	22,45	18,99
TS_p	22,50	20,56
(V4)⁻	1,32	0,96
TS₁₂	22,46	21,25
V5a	-10,74	-10,83
TS₁₃	18,96	17,56

Como se ve en la Tabla 7.5, al disminuir la permitividad, y con ella la energía de solvatación, la adición oxidativa sobre **V6o** (TS₁₁) desciende hasta ponerse significativamente por debajo de la disociación de **V6o** en iones **(V4)⁻** + **(3a)⁺** (TS_p). Por ello seguramente la adición oxidativa sobre **V6o** (TS₁₁) será la reacción preferente de todas ellas. Lo será sobre TS₁₀, pues este estado de transición está mucho menos penalizado por la energía de solvatación, y lo será frente a la formación de **(V4)⁻** y **V5a**, a través de TS_p por la misma razón. A destacar también que la adición oxidativa de PhI sobre **(V4)⁻** (TS₁₂, +22,5^{CP DMF} kcal/mol) tampoco está muy penalizada por la energía de solvatación, y que la adición oxidativa sobre **V5a** (TS₁₃) es la que posee la energía neta de estado de transición más alta (> 28 kcal/mol desde **V5a**), a pesar de tener la menor energía relativa respecto a **V1** (TS₁₃, +19,0^{CP DMF} kcal/mol). Pero si la reacción transcurre preferentemente por TS₁₁, entonces evitará la formación de **(V4)⁻** + **(3a)⁺**, vía TS_p, y, por tanto, de **3a** y paladio negro (Esquema 7.2, vía azul). Es decir, en presencia de PhI, la reacción de Mizoroki-Heck ocurriría preferentemente a la formación de **3a** y Pd negro.

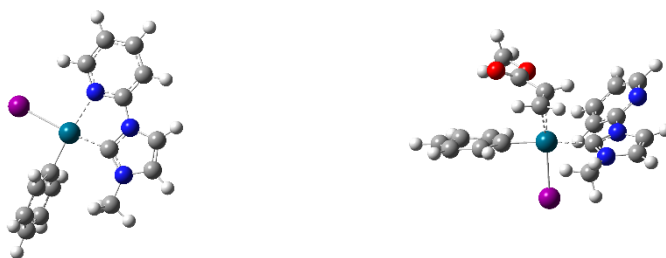
Todo lo anterior ocurrirá en fase homogénea, pero si el complejo está anclado a una superficie a través del ligando, como es nuestro caso, entonces la posibilidad de que **V1** anclado reaccione con **2a** para dar **V6g** es remota. Por tanto, el catalizador más probable en fase heterogénea será **V1** anclado, además de posibles NPs-Pd, según el método de preparación del catalizador. En el Esquema 7.6 se muestra el mecanismo del ciclo catalítico para acoplamiento Mizoroki-Heck aplicando el modelo computacional entre acrilato de metilo y PhI en DMF con NMe₃ como base en condiciones estándar. Previamente se habrá tenido que producir la reducción de **2a** hasta **V1** en presencia de humedad en ppm, que como hemos visto comparando los Esquema 7.3 y 7.4, preferentemente irá acompañada de 3-(dietilamino)acrilato de metilo y etanol (Esquema 7.3, $\Delta G^\circ = +0,1^{CP DMF}$, $\Delta G^{\#o} = +41,6^{CP DMF}$ kcal/mol), pues la reducción hasta 3-(dietilamino)propanoato de metilo y acetaldehído requiere mucha más energía (Esquema 7.4, $\Delta G^\circ = -3,6^{CP DMF}$, $\Delta G^{\#o} = +50,8^{CP DMF}$ kcal/mol) que la adición oxidativa de PhI sobre **V1** (Esquema 7.5, $\Delta G^{\#o} = +22,5^{CP DMF}$).

En resumen, el Esquema 7.6 refleja un mecanismo algo más complejo que el de la Figura 7.3, donde se pueden deducir los factores determinantes del ciclo catalítico que se compone de 4 etapas principales (línea negra) y varias competitivas (en el diagrama solo representadas dos, líneas verde y fucsia).

Etapas principales:

1. La adición oxidativa PhI sobre $[Pd^0(L^{N,C})(Acr^{\eta^2})]V1$ para dar $[Pd^{II}(I)(L^C)(Ph^C)(Acr^{\eta^2})]V20$ con la consiguiente apertura de la piridina, con un estado de transición TS₁₀ que suponen $+22,4^{CP DMF}$ kcal/mol. Como se plasma en el Esquema 7.6, la adición del yodobenceno sobre **V1** se realiza sin descoordinarse el acrilato (TS₁₀ línea negra), pues lo contrario supondría una vía desfavorable cinéticamente (línea fucsia TS_{10b} $+26,1^{CP DMF}$). Sin embargo una vez transformado el Pd(0) en Pd(II), la forma más estable del Pd(II) es reentrando la piridina y saliendo el acrilato fuera de la esfera de coordinación, es decir como $[Pd^{II}(I)(L^{N,C})(Ph^C)]V21$. El estado de transición del paso **V20** a **V21** es muy pequeño (TS_c < 3 kcal/mol) y la disociación del acrilato será preferente a la inserción del arilo en el alqueno, ya que **V20** sería improductivo para realizar dicha inserción pues ambos ligandos están en posición relativa *trans*, o índice de configuración SP-4-3 (considerando la preferencia η^2 -acrilato > I > imidazol > Ph). En su conjunto, la adición oxidativa y la disociación del acrilato, resulta un proceso claramente irreversible (**V21** $-27,8^{CP DMF}$), cuyo isómero más estable presenta arilo y carbeno en posición *cis* (SP-4-3, Figura 7.20).

Figura 7.20 $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Ph}^{\text{C}})]$ **V21**(SP-4-3) $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{C}})(\text{Ph}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})]$ **V22** (SP-4-2)



La nueva adición del alqueno a la esfera de coordinación del Pd(II), ubicando el alqueno en posición *cis* respecto al arilo, daría **V22** vía TS_t . Realmente **V22** es isómero de **V20** SP-4-3 y puede presentar otros dos estereoisómeros: SP-4-4 (cuyos imidazol y arilo están en *cis*) y SP-4-2 (cuyos imidazol y arilo están en *trans*, Figura 7.20), siendo SP-4-4 el más estable ($-15,4^{\text{CP DMF}}$ vs $-9,8^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol) y de más fácil acceso que SP-4-2 (menor TS_t). Tras la adición de alqueno sobre **V21** (TS_t) para dar $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{C}})(\text{Ph}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})]$ **V22**, sigue la inserción del arilo sobre el alqueno (TS_{14}) hacia $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Pro}^{\text{C}})]$ **V23**. El isómero **V22** SP-4-4 se obtiene más fácilmente que su reacción hacia **V23** ($\text{TS}_t < \text{TS}_{14} = -2,8^{\text{CP DMF}}$), pero el isómero SP-4-2 de **V22** presenta estados de transición similares en ambos pasos ($\text{TS}_t \approx \text{TS}_{14} = -3,6^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, Figura 7.20), siendo de menor entidad el limitante y, por tanto, cinéticamente preferido. Por esta razón en el Esquema 7.6 se representan los datos de formación (TS_t) y reacción (TS_{14}) de **V22** SP-4-2. El estado de transición limitante de esta etapa supone $+24,3^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol para PhI, que sube hasta $+26,3^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol para *p*-NO₂PhI debido a la fuerte estabilización que provoca el grupo nitro en **V21**.

Esquema 7.6: Energías libres estándar relativas a **V1** de la reacción Mizoroki-Heck entre acrilato de metilo y PhI en DMF y NMe₃ catalizada por **V1**[B2-PLYP-D en fase gas, incluyendo la corrección del BSSE (**CP**) y la energía de solvatación en DMF (**SMD**)].

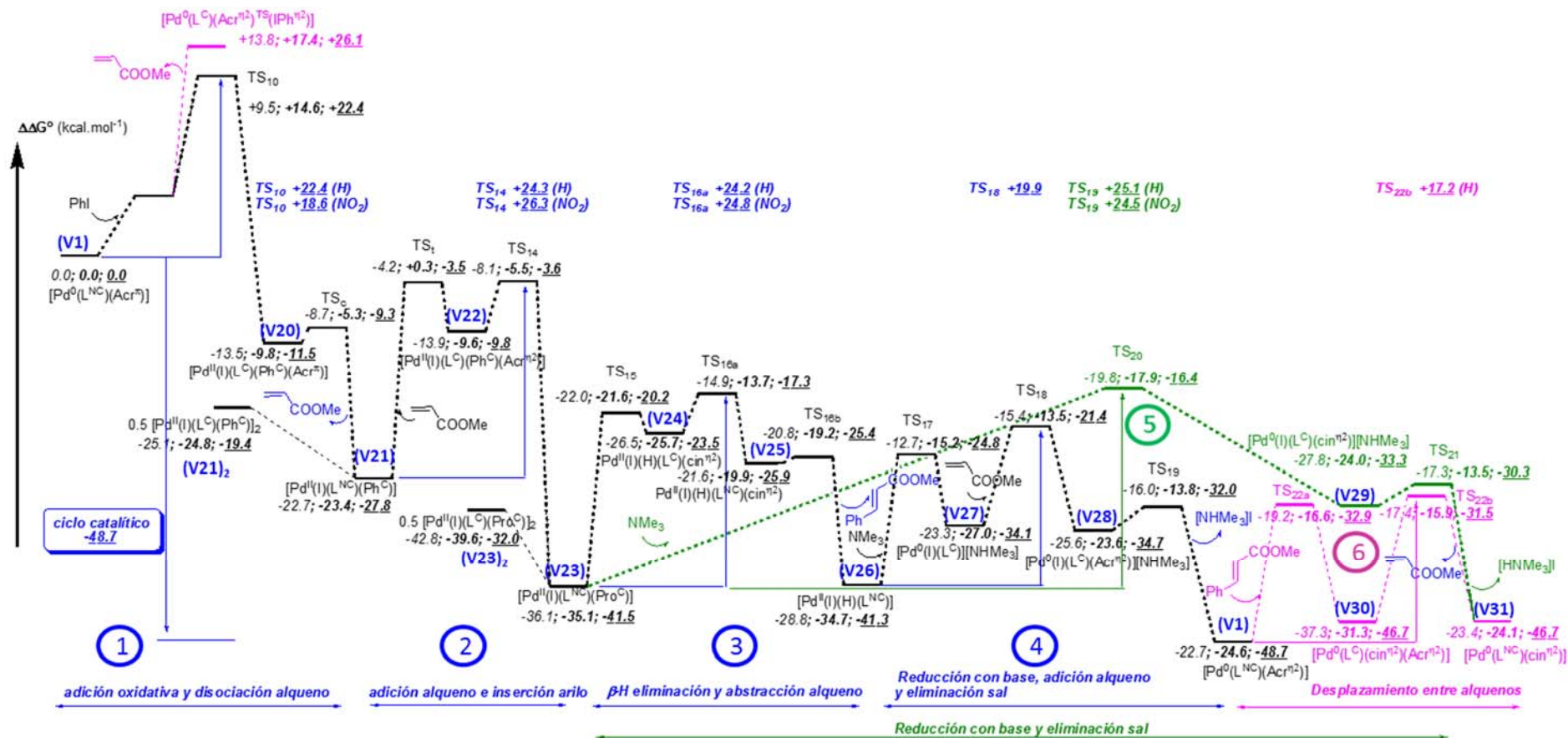
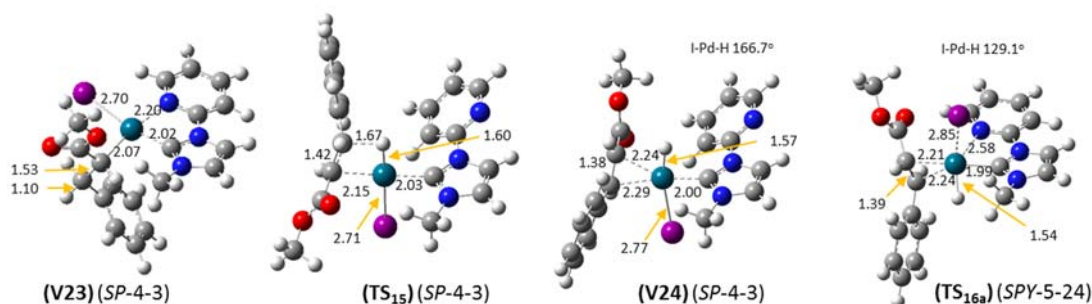


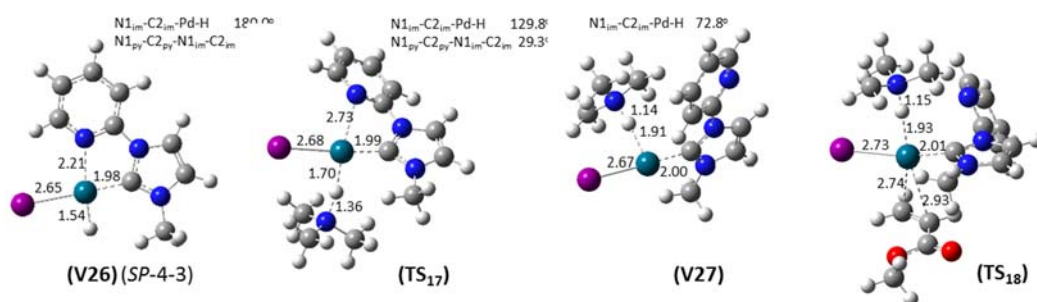
Figura 7.21. Distancias mPW1PW91 en Å de estructuras seleccionadas durante la β -H eliminación



2. La abstracción del H en β al carboxilato de $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{NC}})(\text{Pro}^{\text{C}})]\mathbf{V23}$, cuyo isómero más estable presenta los ligandos imidazolideno y alquilo en *cis* ($-41,5^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, *SP-4-3*, Figura 7.21), puede ocurrir con o sin la participación de la base (líneas verde y negra del esquema 7.6) pues, de hecho, el paladio resulta más básico que la propia trimetilamina. Las características estereo electrónicas de los estados de transición (TS_{15} - TS_{16} vs TS_{20}) determinarán la preferencia de una u otra vía. En el caso del ciclo catalítico para PhI, la vía preferente es TS_{15} - TS_{16} mientras que para el *p*- NO_2PhI es TS_{20} . Para alcanzar TS_{15} se desconecta la piridina mientras gira la cadena de 3-fenilpropanoato hasta enfrentar el C_{β} -H al Pd (no mostrado en el Esquema 7.6), y, con un poco más de energía, se pasa TS_{15} ($-20,2^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol, Figura 7.21) para dar $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{H})(\text{L}^{\text{C}})(\text{cin}^{\eta^2})]\mathbf{V24}$ ($-23,5^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol). De nuevo dos vías principales, la conducente a $\mathbf{V24}$ *SP-4-2* (con imidazolideno y cinamato en *cis*) o a $\mathbf{V24}$ *SP-4-3* (con imidazolideno y cinamato en *trans*), siendo la segunda claramente preferente en su camino hacia $\mathbf{V25}$ y $\mathbf{V26}$. La posterior disociación del cinamato en $\mathbf{V24}$ requiere pasar por una estructura de coordinación piramidal cuadrada (*SPY*) gracias a la incorporación de la piridina como ligando y la disminución del ángulo I-Pd-H desde los $166,7^\circ$ de $\mathbf{V24}$ (*SP-4-3*) hasta $83,9^\circ$ en $\mathbf{V25}$ (*SPY-5-24*). Esta evolución transcurre a través de TS_{16a} ($-17,3^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol) que a la postre es la etapa limitante de este paso en el ciclo catalítico. En la Figura 7.21 se aprecia en TS_{16a} (*SPY-5-24*) la disminución del ángulo I-Pd-H hasta $129,1^\circ$, el considerable aumento de la distancia de enlace Pd-I hasta $2,85 \text{ \AA}$ y la disminución del Pd-N_{1py} hasta $2,58 \text{ \AA}$. La estructura del complejo $\mathbf{V25}$ ($-25,9^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol) es similar a TS_{16a} con una clara disposición (*SPY-5-24*) con un ángulo I-Pd-H de $83,9^\circ$ y distancias de enlace Pd-I $2,82 \text{ \AA}$ y Pd-N_{1py} $2,27 \text{ \AA}$. La disociación del cinamato desde $\mathbf{V25}$ requiere solamente $0,5 \text{ kcal/mol}$ (TS_{16b} $-25,4^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol) para dar el hidruro $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{H})(\text{L}^{\text{N,C}})]\mathbf{V26}$, cuya configuración *SP-4-3* es la más estable ($-41,3^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol). El estado de transición limitante de esta etapa 3 ($+24,2^{\text{CP DMF}}$ kcal/mol), es similar a la etapa

anterior para PhI (+24,3^{CP DMF} kcal/mol), pero está muy poco influenciado por la presencia del grupo nitro (+24,8^{CP DMF} kcal/mol) en **V23**. Otras vías de evolución de **V23** como la abstracción directa del H en β al carboxilato por la base (que comentaremos en la próxima etapa) es menos favorable para PhI. Tampoco son favorables respecto a la vía representada en el Esquema 7.6 ni la abstracción directa del hidruro por la base en **V24** (4,1 kcal/mol > TS_{16a}) ni la disociación del yoduro (9,1 kcal/mol > TS_{16a}, no mostrados en el Esquema 7.6).

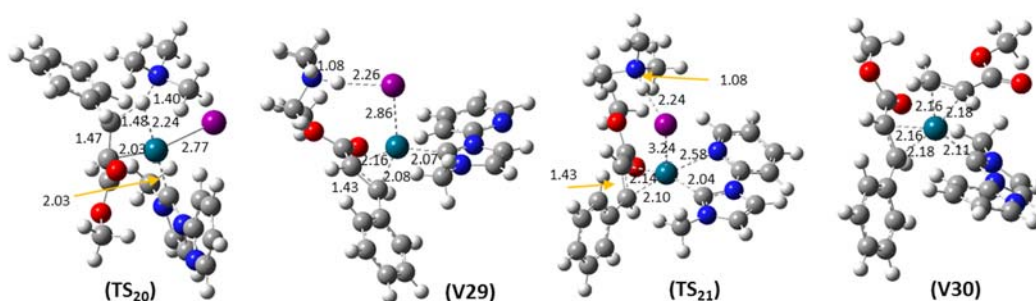
Figura 7.22. Distancias mPW1PW91 en Å de estructuras seleccionadas durante la reducción



- El hidruro [Pd^{II}(I)(H)(L^{N,C})] **V26** (-41,3^{CP DMF} kcal/mol) es muy poco ácido y requiere una reorganización electrónica en el paladio para que pueda ser captado por la base con un gasto energético no demasiado elevado. Tal y como se muestra para TS₁₇ (-24,8^{CP DMF} kcal/mol) en la Figura 7.22, la transferencia de protón entre el metal y la base va acompañada de la rotación del enlace Pd-H fuera del plano del imidazolideno desde los 180° del diedro N1_{im}-C2_{im}-Pd-H en **V26** hasta los 129,8° en TS₁₇, la elongación de la distancia del Pd-H desde 1,54 hasta 1,70 Å, y la desconexión de la piridina Pd-N1_{py} desde 2,21 hasta 2,73 Å, hacia una clara distribución lineal de los ligandos dadores (yodo y C2_{im}), típica de complejos de Pd(0), con una ubicación *quasi* perpendicular del ‘ligando’ aceptor amonio (72,8° N1_{im}-C2_{im}-Pd..HN⁺) como la que presenta [Pd⁰(I)(L^C)] [HNMe₃] **V27**. El estado de transición TS₁₇ marcaría la etapa limitante del proceso de reducción del metal al final del ciclo catalítico (+16,6^{CP DMF} kcal/mol), pero la disociación de la sal de **V27** requiere todavía más energía. La mayor parte de los trabajos publicados obvian este paso, o bien sugieren que se produce la disociación directa de amonio y haluro dejado Pd⁰(L) o Pd⁰(L)₂ libres (L= fosfanos).^[445] Por lo que hemos comprobado frente a energías de solvatación experimentales,^[328, 474] en realidad usan métodos para el cálculo de la energía de solvatación (CPCM B3LYP con radios UAKS) no tan precisos como SMD para sustancias neutras y que, además, sobreestiman muchísimo la energía de solvatación de los iones. Realmente, la vía preferente de disociación de la sal en **V27** (-34,1^{CP DMF} kcal/mol) pasa por

la adición previa de alqueno (TS₁₈, -21,4^{CP DMF} kcal/mol) para dar **V28** y la subsiguiente disociación de la sal (TS₁₉) para dar el catalizador libre **V1** y finalizar el ciclo catalítico. De esta forma el paso limitante del proceso global de reducción del paladio en la cuarta etapa del Esquema 7.6 es TS₁₈ (+19,9^{CP DMF} kcal/mol). Como se puede apreciar en la Figura 7.22, TS₁₈ es un estado de transición asíncrono donde el metal actúa como nucleófilo sobre C_β del acrilato. El producto [Pd⁰(I)(L^C)(Acrⁿ²)] [HNMe₃] **V28** presenta una disposición trigonal de los ligandos, similar a la mostrada por su homólogo con cinamato **V29** en la Figura 7.23, que también es típica de Pd(0) cuando posee ligandos con fuerte componente de π-retro donación de electrones como acrilato o cinamato.

Figura 7.23. Distancias mPW1PW91 en Å para estructuras de reacciones competitivas.



Puesto que en el par iónico **V28** (-34,7^{CP DMF} kcal/mol) el amonio interacciona con el yodo y no con el metal, seguramente estará disociado en DMF, pero no afecta al estudio del mecanismo pues la disociación de la sal ahora requiere muy poca energía (TS₁₉, -32,0^{CP DMF} kcal/mol, y de estructura similar a su homólogo con cinamato TS₂₁ de la figura 7.23). No es el caso del par iónico **V27** (-34,1^{CP DMF} kcal/mol) que mantiene una distancia Pd-H (amonio) no muy larga (1,91 Å) y una distancia N-H en el catión más larga (1,14 Å) de lo esperado (1,02 Å), indicando la gran basicidad del anión [Pd⁰(I)(L^C)]¹⁻ a través del metal. De hecho la disociación de **V27** en [HNMe₃]¹⁺ y [Pd⁰(I)(L^C)]¹⁻ (-29,7^{CP DMF} kcal/mol incluyendo la energía libre de difusión límite^[448]) es ligeramente endoérgica, pero puede ser el paso previo para la inserción de acrilato de metilo sobre el anión. Sin embargo, esta inserción sobre anión es menos favorable (5,1 kcal/mol > TS₁₈) que sobre el par iónico **V27**. Tampoco la disociación completa de **V27** hasta [HNMe₃]¹⁺, (I)¹⁻ y [Pd⁰(L^{N,C})] es una vía preferente (1,6 kcal/mol > TS₁₈).

4. El Esquema 7.6 también muestra dos reacciones competitivas (líneas verde y fucsia) que sí pueden llegar a ser significativas frente al mecanismo general (línea negra). Por un lado la abstracción β-H en el propanoato coordinado por C_α al metal de **V23** también puede ser producida por la base (línea verde del Esquema 7.6) dando lugar al par iónico

$[\text{Pd}^0(\text{I})(\text{L}^{\text{C}})(\text{cin}^{\eta^2})][\text{HNMe}_3]$ **V29** (-33,3^{CP DMF} kcal/mol, Figura 7.23). De todas las orientaciones posibles del propanoato dentro de **V23**, la única que permite una aproximación de la base al C β -H que sea competitiva con la abstracción exclusiva por parte del Pd (TS₁₅, Figura 7.21), es aquella donde C β -H interacciona con la base y parcialmente también con el metal (TS₂₀-16,4^{CP DMF} kcal/mol, figura 7.23). El estado de transición TS₂₀ presenta, a diferencia de su equivalente TS₁₅, los ligandos propanoato e imidazolideno en disposición *cis*, pero ambos estados de transición pasan por la desconexión previa de la piridina en **V23**. Desde **V29** la disociación de la sal $[\text{HNMe}_3]\text{I}$ requiere muy poca energía (TS₂₁, -30,3^{CP DMF} kcal/mol, Figura 7.23) dando el complejo $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{cin}^{\eta^2})]$ **V31** (-46,7^{CP DMF} kcal/mol, de estructura similar a **V1**).

5. El ciclo catalítico se cierra, en este caso, por desplazamiento del cinamato en **V31** por acrilato, pasando por el intermedio $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\eta^2})(\text{cin}^{\eta^2})]$ **V30** (-46,7^{CP DMF} kcal/mol, figura 7.23) y los TS_{22a} y TS_{22b} (-32,9^{CP DMF} y -31,5^{CP DMF} kcal/mol, línea fucsia del Esquema 7.6), para dar finalmente el catalizador libre $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Acr}^{\eta^2})]$ **V1** en un proceso ligeramente exergónico. Globalmente esta etapa (vías 5 y 6 del Esquema 7.6), que sustituiría a las etapas 3 y 4 del ciclo catalítico anterior (línea negra del Esquema 7.6), presenta un paso limitante TS₂₀ de +25,1^{CP DMF} kcal/mol para PhI, que es menos de 1 kcal/mol más alto que el paso limitante TS_{16a} de la etapa 3 (+24,2^{CP DMF}) con la que compite. Por el contrario, cuando el reactivo es *p*-NO₂PhI el paso limitante de la etapa 5 TS₂₀ (+24,5^{CP DMF} kcal/mol) es ligeramente menor que el de la etapa 3 TS_{16a}(+24,8^{CP DMF}). Por tanto puede afirmarse que las dos vías de abstracción del β -H coexisten (etapas 3 y 5), siendo ligeramente preferente una u otra dependiendo de la naturaleza estereo electrónica del haluro de arilo, la base y los ligandos. Hecho que pone de manifiesto que los esquemas generalizados de la reacción de Mizoroki-Heck, como el de la Figura 7.3, resultan extremadamente simples, por no decir equívocos.

La etapa 6 señalada en fucsia en el Esquema 7.6 representa, además, una vía competitiva a la acción del catalizador **V1**, que disminuirá su actividad a medida que la concentración de cinamato aumente. La reacción de **V1** con cinamato para dar **V30** y **V31** es una reacción ligeramente endergónica (+2,0^{CP DMF} kcal/mol cuando el reactivo es PhI) y sus estados de transición (TS_{22a} y TS_{22b}+15,8 y 17,2^{CP DMF}) son accesibles en las condiciones de reacción. Así, cuando la cantidad de cinamato sea significativamente mayor que la de acrilato, la cantidad de **V1** puede llegar a reducirse considerablemente en beneficio de **V30** y **V31**, y hacer todavía más lenta la reacción en su parte final.

El mecanismo del ciclo catalítico de Mizoroki-Heck expuesto en el Esquema 7.6, pone de manifiesto que el catalizador $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})]$ **V1** se aleja del comportamiento de los dicarbenoides de Pd(0), que cambian a especies iónicas durante parte del ciclo catalítico,^[444] y se comporta de forma similar a los complejos de Pd(0) con fosfanos,^[439] con la excepción de que difícilmente las especies aniónicas incluyendo carbenoides en sus ligandos, por ej. $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{C}})(\text{X})(\text{Acr}^{\text{n}2})]^{-1}$, serán especies catalíticamente preferentes frente a sus homólogos neutras $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})]$. Lo que ganan en nucleofilia los aniones carbenoideos de paladio lo pierden en inestabilidad, respecto a sus homólogos neutros, por el elevado carácter dador de electrones de los carbenos.

El ciclo catalítico expuesto en el Esquema 7.6 presenta las 4 etapas principales con energías bastante próximas en sus pasos limitantes (TS_{10} 22,4 kcal/mol, TS_{14} 24,3 kcal/mol, TS_{16a} 24,2 kcal/mol y TS_{19} 19,9 kcal/mol), siendo la inserción del arilo en el alqueno (TS_{14}) y la reorganización de ligandos posterior a la β -H abstracción (TS_{16a}) las que representarían las etapas limitantes para la reacción acoplamiento de PhI y acrilato de metilo en DMF y presencia de NMe_3 en condiciones estándar. Sin embargo la densidad electrónica sobre el sistema aromático condiciona en gran medida el valor de los TS's. Así la adición oxidativa se vuelve mucho más rápida en el caso de *p*-NO₂PhI frente a PhI (TS_{10} 18,6 vs 22,4 kcal/mol) principalmente por la estabilización en fase gas del propio TS_{10} . Sin embargo en la inserción del arilo en el alqueno ocurre lo contrario (TS_{14} 26,3 vs 24,3 kcal/mol), en gran medida por la fuerte estabilización de **V21** respecto a TS_{14} . Este paso llega a ser la etapa limitante del proceso completo para *p*-NO₂PhI. Como hemos comentado antes, el descenso de densidad electrónica en el arilo hace que las etapas 5 y 6 sean ligeramente más favorables que las 3 y 4 del ciclo catalítico. Así que, en el caso de *p*-NO₂PhI, la β -H abstracción la produciría preferentemente la base. Estrictamente, en el paso de la β -H abstracción, bien sea realizado por parte de la base (TS_{19}) o por el metal (TS_{15} , no mostrado en el Esquema 7.6), una menor densidad electrónica en el arilo solo acelera ligeramente el proceso.

Sobre el papel del disolvente en el ciclo catalítico, destacar que afecta de manera dispar a la cinética y a la termodinámica del mismo. En fase gas, el ciclo catalítico debería comenzar después de la adición oxidativa con la adición del alqueno sobre $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Ph}^{\text{C}})]$ **V21**, como han propuesto algunos autores^[462] para la reacción catalizada por difosfanos de paladio en tolueno, o comenzar por el propanoato coordinado $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Pro}^{\text{C}})]$ **V23** o el hidruro $[\text{Pd}^{\text{II}}(\text{I})(\text{H})(\text{L}^{\text{N,C}})]$ **V26** que son intermedios de menor energía en fase gas (Esquema 7.6). Destacar que en fase gas $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})(\text{cin}^{\text{n}2})]$ **V30** sería una fuente importante de disminución de la cantidad libre de $[\text{Pd}^0(\text{L}^{\text{N,C}})(\text{Acr}^{\text{n}2})]$ **V1**. Termodinámicamente el ciclo catalítico es muy exergónico (-24,6^{CP}

kcal/mol) en fase gas y el efecto disolvente todavía incrementaría más esta tendencia ($-48,7^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol). Como muestra el Esquema 7.6, la alta permitividad de la DMF incrementa notablemente el estado de transición de la adición oxidativa (etapa 1, $\text{TS}_{10} + 14,6^{\text{CP}}$ vs $+22,4^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol), la β -H abstracción por el metal (etapa 3, $\text{TS}_{15} + 13,5^{\text{CP}}$ vs $21,3^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol, $\text{TS}_{16a} + 21,4^{\text{CP}}$ vs $24,2^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol) o por la base (etapa 5, $\text{TS}_{20} + 16,8^{\text{CP}}$ vs $25,1^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol) y el intercambio de alquenos sobre **V1** (etapa 6, $\text{TS}_{22b} + 8,7^{\text{CP}}$ vs $17,7^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol). Pero disminuye notablemente los estados de transición de la reducción del metal (etapa 4, $\text{TS}_{17} + 19,5^{\text{CP}}$ vs $16,8^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol, $\text{TS}_{18} + 21,2^{\text{CP}}$ vs $19,9^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol). Mientras que la velocidad de la etapa 2 se vería poco alterada por la solvatación, debido a que la adición del alqueno varía poco ($\text{TS}_t + 23,7^{\text{CP}}$ vs $24,3^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol) y la inserción del arilo en el alqueno solo llega a alcanzarla en DMF ($\text{TS}_{14} + 17,9^{\text{CP}}$ vs $24,3^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol). En general la reacción sería algo más rápida en fase gas que en DMF pues la etapa 2, que es limitante en gas y disolución, sólo incrementa su valor desde $\text{TS}_t + 23,7^{\text{CP}}$ kcal/mol hasta $24,3^{\text{CPDMF}}$ kcal/mol.

Sin embargo, se necesita la energía de solvatación de disolventes de alta permitividad para que el proceso de reducción de Pd(II) a Pd(0) previo al comienzo del ciclo catalítico sea exergónico (Esquemas 7.3 y 7.4). La cinética de este proceso está poco afectada por la permitividad del disolvente, pues solo se incrementa algo la energía de los estados de transición de unos pasos y se descende algo en otros (Esquemas 7.3 y 7.4).

A la vista del ciclo catalítico del Esquema 7.6, puede concluirse que el ligando bidentado piridina-imidazol-2-ilideno se comporta sobre el paladio de manera similar a dos fosfanos. Por ejemplo la adición oxidativa pasa por un estado de transición similar al demostrado^[473] para el catalizador $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2$ mediante el desplazamiento asociativo de uno de los ligandos, en nuestro caso la piridina, mediante el haluro de arilo. Sin embargo el ligando bidentado piridina-NHC tiene la ventaja de que la piridina se desliga del metal con menor coste energético que el fosfano, dejando libre una vacante más fácilmente, y el carbeno es más dador de densidad electrónica que el fosfano por lo que los complejos de $(\text{NHC})\text{Pd}(0\text{-II})$ son más reactivos que los $(\text{R}_3\text{P})\text{Pd}(0\text{-II})$. Por tanto, globalmente los mecanismos de reacción catalizados por $(\text{NHC})\text{Pd}(0\text{-II})$ y $(\text{R}_3\text{P})\text{Pd}(0\text{-II})$ serán similares, salvo que la alta densidad electrónica de los Pd(0) ligados a carbenos hace improbable la presencia de especies aniónicas del tipo $(\text{NHC})\text{Pd}(\text{X})^{-1}$ y que los carbenos unidos a Pd no se oxidan tan fácilmente como los fosfanos. Por tanto la mayor parte de los aspectos mecanísticos expuestos en este capítulo serán extensibles a los catalizadores basados en $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2$.

El Esquema 7.6, posiblemente sirve para explicar el ciclo catalítico Mizoroki-Heck si el carbeno está anclado a la superficie de un soporte, pero presenta inconsistencias para catalizadores de palacio en fase homogénea, y lo mismo puede decirse de otros modelos publicados. Es conocido para complejos dicarbenoides de Pd(II),^[337a] y también para nuestros complejos del tipo **2a**, que los sustituyentes atrayentes de electrones sobre los haluros de arilo aceleran la reacción. Lo mismo se puede afirmar para los fosfanos de paladio.^[475] Ello sería consistente con un mecanismo donde la adición oxidativa fuera la etapa más lenta (etapa 1) y no la inserción del arilo en el alqueno (etapa 2). Sin embargo en el esquema 7.6, la etapa 2 es la limitante en la velocidad de la reacción. De forma similar, cálculos M06 sobre catalizadores del tipo dicarbenoides de paladio^[444] concluyen que la inserción del arilo en el alqueno es la etapa limitante, explican que los yoduros son más reactivos que los bromuros de arilo pero omiten que se contradicen los datos experimentales dado que de los sustituyentes atrayentes de electrones sobre el arilo aceleran la reacción.^[337a] Otros basados en B3LYP//B3LYP^[475] (función de onda//geometría), B3LYP-D//B3LYP^[448] o B3LYP-D3//B3LYP^[449] simplemente no comparan la adición oxidativa con el resto de etapas y otros con B3LYP//BPE^[445] concluyen que es la adición oxidativa la etapa determinante en la reacción de Mizoroki-Heck catalizada por fosfanos de paladio pero emplean un método para el cálculo de la solvatación inadecuado (CPCM) que les hace predecir como limitantes estados de transición incorrectos. De hecho, se ha demostrado cinéticamente que la adición oxidativa de PhBr sobre fosfanos de Pd(0) pasa por un TS asociativo donde la entrada del haluro de arilo sobre el metal desplaza un fosfano,^[473] y sin embargo CPCM B3LYP//BPE^[445] predice un mecanismo donde un fosfano se disocia del metal previamente a la adición de PhBr. Igualmente se ha demostrado que es necesaria la inclusión de la dispersión de Grimme en B3LYP (B3LYP-D) para obtener energías de activación para la adición oxidativa que se aproximen a las experimentales.^[448]

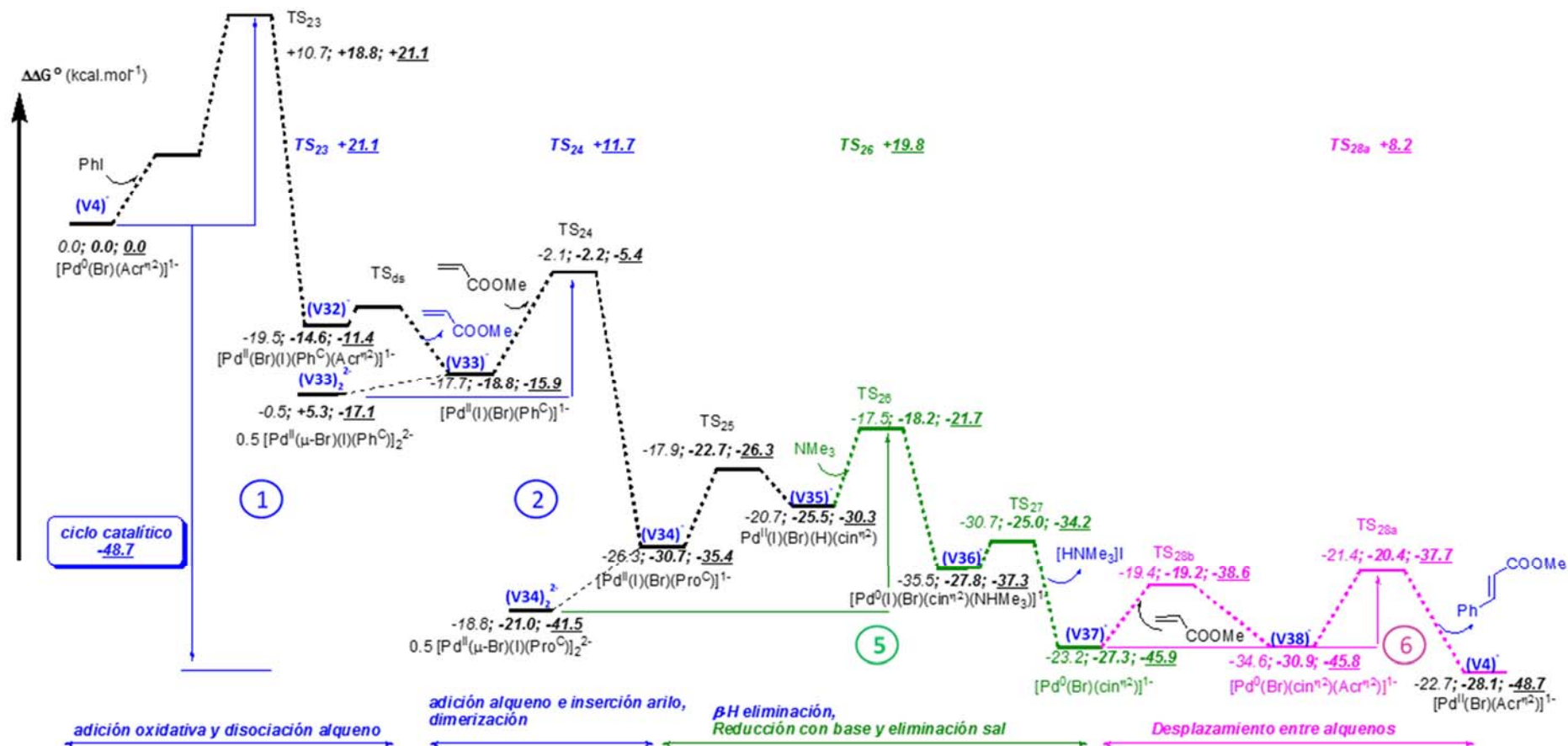
Hemos comentado ya los datos experimentales que identifican por EXAFS la presencia de dímeros en el ciclo catalítico que los autores creen que corresponden intermedios de Pd(II) resultantes de la adición oxidativa sobre monómeros de Pd(0) del tipo^[440, 471] $[(L^C)(Ph)Pd^{II}(\mu-Br)_2Pd^{II}(L^C)(Ph)]$, donde L=carbeno, o del tipo^[440, 471] $[(Ph)(I)Pd^{II}(\mu-I)_2Pd^{II}(I)(Ph)]^{2-}$ en ausencia de fosfanos o carbenos. Sin embargo no hay trabajos que estudien los dímeros como especies catalíticas, salvo el trabajo que acaba de publicarse estudiando por dinámica molecular el acoplamiento Suzuki-Miyaura donde consideran especies $PdCl^{1-}$ y Pd_2 sin más ligandos que el disolvente acuoso.^[476]

Por otro lado, nuestros datos cinéticos para reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck de PhI y acrilato de butilo catalizada por (piridina-NHC)Pd^{II}Br₂ en fase homogénea apuntan a la

participación de dímeros en el ciclo catalítico, y también los datos EXAFS para el acoplamiento de PhBr y acrilato de metilo catalizado por (piridina-NHC)Pd^{II}Br(Me),^[440, 471] los datos cinéticos para el acoplamiento de PhI y estireno catalizado por [(PPh₃)(Ph)Pd^{II}(μ-Br)₂Pd^{II}((PPh₃)(Ph))]^[469] y los datos EXAFS para el acoplamiento de PhI y metilacroleína catalizado por Pd^{II}(OAc)₂.^[440, 471] Hay que hacer notar que los complejos [(PR₃)(Ph)Pd^{II}(X)], con R=alquilo muy voluminoso y X=Br o I, son más estables en disolución que sus dímeros, mientras que [(PR₃)₂(Ph)Pd^{II}(X)] serían las especies más estables en disolución con R=alquilo poco voluminosos y solo los dímeros [(PR₃)(Ph)Pd^{II}(μ-Br)₂Pd^{II}((PR₃)(Ph))] serían los más estables para R=alquilos intermedios^[473] o arilos^[469] y en general con X=Cl.^[473] Por ello las conclusiones del experimento de catálisis con [(PR₃)(Ph)Pd^{II}(μ-Br)₂Pd^{II}((PR₃)(Ph))] no son generalizables a los acoplamientos catalizados por difosfanos de paladio. Más aún, la etapa limitante en el ciclo catalítico de los primeros es la inserción del arilo en el alqueno mientras que en los segundos es la adición oxidativa.^[469]

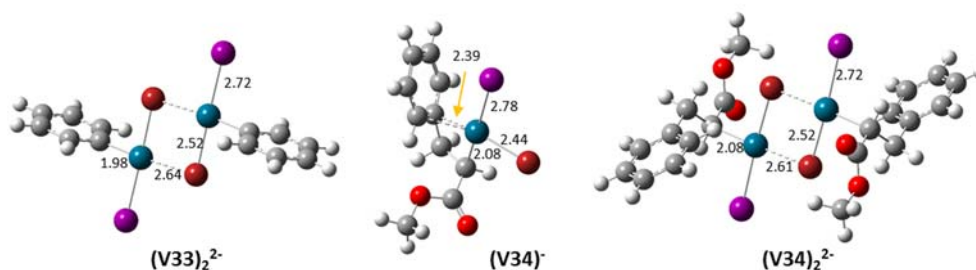
Todo ello hace pensar que el Esquema 7.6 y los mecanismos los publicados hasta la fecha distan bastante de explicar los datos cinéticos de las reacciones de acoplamiento en fase homogénea, posiblemente porque son demasiado simples. Tampoco los dímeros propuestos como intermedios [(L)(Ph)Pd^{II}(μ-Br)₂Pd^{II}(L)(Ph)] parecen ser la explicación al orden aproximadamente 0,5 del metal en las reacciones de acoplamiento homogéneas. Como indica el Esquema 7.6, el dímero (**V21**)₂ es notablemente menos estable (-19,4^{CP DMF} kcal/mol Pd) que **V21**(-27,8^{CP DMF} kcal/mol Pd). Se puede argüir que la solvatación está sobreestimada, pero no parece que sea suficiente razón pues el dímero es más estable en fase gas por solo -1,4^{CP} kcal/mol Pd (-24,8^{CP} kcal/mol vs -23,4^{CP} kcal/mol Pd). Similarmente, el dímero (**V23**)₂ (-32,0^{CP DMF} kcal/mol Pd vs -41,5^{CP DMF} kcal/mol Pd de **V23**) tampoco sería la explicación a un orden aproximadamente 0,5 del metal. Aunque no están indicados en el Esquema 7.6 pues no explicarían los datos de EXAFS, los dímeros de **V1** y **V26** también son más inestables que los monómeros en disolución. Por tanto, habrá que seguir explorando los ciclos catalíticos de otros intermedios de las reacciones competitivas en fase homogénea mostradas en el Esquema 7.5 con el fin de explicar el conjunto de datos experimentales cinéticos.

Esquema 7.7: Energías libres estándar relativas a **V4** de la reacción Mizoroki-Heck entre acrilato de metilo y PhI en DMF y NMe₃ catalizada por **V1** [B2-PLYP-D en fase gas, incluyendo la corrección del BSSE (CP) y la energía de solvatación en DMF (SMD)].



Aunque se requerirá un estudio posterior más global sobre **V6g**, sí podemos indicar que un ciclo catalizado por especies metálicas sin carbenos, como por ejemplo $[\text{Pd}^0(\text{Br})(\text{Acr})]^{1-}$ **V4⁻**, que es derivado de **V6g**, se ajustaría bastante a lo observado experimentalmente (Esquema 7.7). En ese Esquema 7.7 se ve claramente que la adición oxidativa sería la etapa limitante (Etapa 1, $\text{TS}_{23} = +22,1^{\text{CP DMF}}$), seguida de una etapa rápida de inserción del arilo en el alqueno (Etapa 2, $\text{TS}_{24} = +11,7^{\text{CP DMF}}$), para dar de forma irreversible el que seguramente sería el verdadero inicio del ciclo catalítico: el complejo del 3-fenilpropanoato coordinado por su C_α al metal, **V34⁻**, que dimeriza fácilmente a $(\text{V34})_2^{2-}$ utilizando los bromos como puentes entre metales, con preferencia sobre los yodos. En general el mecanismo sigue un proceso similar a las etapas 1,2, 5 y 6 del Esquema 7.6, donde la reducción del metal se realiza con anterioridad (etapa 5, $\text{TS}_{24} = +11,7^{\text{CP DMF}}$) al desplazamiento del producto de reacción cinamato de metilo (etapa 6). A pesar de la simplicidad del catalizador $[\text{Pd}^0(\text{Br})(\text{Acr})]^{1-}$ **V4⁻**, las conclusiones que emanen del Esquema 7.7 pueden generalizarse, con pequeñas variaciones, al ciclo catalizado por **V6g**, y su especie activa $[(\text{Acr}^{\eta^2})\text{Pd}^0(\mu\text{-Br})\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C}})_2]$ **V6o**. Realmente el entorno del Pd(0) en **V6o** es similar a **V4⁻** donde del bromo ha sido sustituido por el complejo $(\mu\text{-Br})\text{Pd}^{\text{II}}\text{Br}(\text{L}^{\text{C}})_2$, de hecho las cargas APT y NBO de los Pd(0) en ambas especies son similares (APT **V6o** -0,184, **V4⁻** -0,165; NBO **V6o** +0,047, **V4⁻** +0,016).

Figura 7.24. Distancias mPW1PW91 en Å para estructuras seleccionadas del Esquema 7.7.



Al ser la adición oxidativa la etapa limitante en el Esquema 7.7, la cinética de los haluros de arilo con sustituyentes que retiren carga del anillo será mucho más rápida, tal y como se observa experimentalmente. De hecho, tanto la etapa 1 como la 5, que son las más lentas, bajarán sus energías de estado de transición con grupos atrayentes de electrones (a efectos comparativos véase el efecto nitro en el Esquema 7.6). Además en la etapa 2, antes y después de la inserción del arilo en el alqueno nos encontramos con especies que pueden dimerizar $[\text{Pd}^0(\text{Br})(\text{I})(\text{Ph}^{\text{C}})]^{1-}$ **V33⁻** y $[\text{Pd}^0(\text{Br})(\text{I})(\text{Pro}^{\text{C},\eta^2})]^{1-}$ **V34⁻**. Por tanto el ciclo catalítico del Esquema 7.7 también explicaría la cinética próxima a 0,5 para el metal. Aunque deben considerarse con precaución las energías de solvatación SMD para aniones dinegativos, lo cierto es que la metodología que hemos empleado prevé correctamente la formación de dímeros en el ciclo catalítico de la reacción

Pd(OAc)₂, PhI y metilacroleína,^[471] y corrige ligeramente el equilibrio propuesto por Evans en su análisis EXAFS.^[471] Probablemente las especies más abundantes en ese ciclo catalítico serán los dianiones de propanoatos $[\text{Pd}^0(\mu\text{-I})(\text{I})(\text{PhAcro}^{\text{C}})]_2^{2-}$, similares a **(V34)**₂²⁻, y no los dímeros con arilos que propone Evans $[\text{Pd}^0(\mu\text{-I})(\text{I})(\text{Ph}^{\text{C}})]_2^{2-}$, similares a **(V33)**₂²⁻ (en la Figura 7.24).

Seguramente las especies activas en fase homogénea formen un entramado de equilibrios entre las derivadas de **V4** y **V6o**, y ello sería el origen de las complejas relaciones entre la velocidad determinada y las concentraciones de acrilato de butilo y PhI que hemos expuesto antes.

Nuestros catalizadores en fase heterogénea no son estrictamente complejos **V1** anclados en la superficie, pues hay NPs-Pd(0) adicionales. Por ello exhiben también una cinética donde los haluros con sustituyentes que retiran carga son más rápidos. En este sentido destacar que los análisis EXAFS^[250] sobre el acoplamiento Mizoroki-Heck de PhBr y estireno catalizado por Pd(0)/Al₂O₃ demuestra la presencia de especies Pd₂Br₆²⁻ en fase homogénea, aunque a temperaturas de 150 °C.

8. Conclusiones

La presente memoria refleja el esfuerzo realizado por nuestro equipo para progresar en el conocimiento del mecanismo de las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio. Para ello nos hemos basado en el estudio profundo de nuevos catalizadores basados en complejos de Paladio(II) con ligandos derivados de 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno y de nanopartículas de paladio(0) estabilizadas por ellos. Las conclusiones más importantes pueden resumirse en:

1. Se ha preparado una batería de sales de 1-(2-piridil)imidazolio N_{3im}-sustituídas (metil, butil, octil, dodecil, hexadecil, fenil y mesitil: **1a-g**, 3-(trietoxisilil)propil: **1PF₆** y **1Cl**, , 3-(trimetoxisilil)propil: **1Br**) con diferentes contraiones (PF₆¹⁻, Br¹⁻, Cl¹⁻), utilizando metodologías conocidas, pero por primera vez se han caracterizado al completo todos sus protones y carbonos por técnicas mono y bidimensionales de RMN.
2. Se ha establecido un nuevo método de preparación de complejos de Paladio(II) incorporando uno o dos ligandos 3-(alquil/aryl)-1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno ([PdX₂(L^{N,C})], X= Br¹⁻ **2b-f** o AcO¹⁻ **4e-f**, y [PdBr(L^{N,C})(L^C)]Br **3b-e**), a voluntad por simple control cinético o termodinámico de la reacción de las correspondientes sales de 1-(2-piridil)imidazolio con acetato de paladio(II) en etanol. También se han preparado los complejos [Pd(OAc)₂(L^{N,C})] **4e-f** por intercambio de contraión desde **2e-f**. Todos los complejos se han caracterizado completamente, incluyendo DRX de los más representativos, e identificando todos sus protones y carbonos por técnicas mono y bidimensionales de RMN.
3. Se ha estudiado el mecanismo de la reacción de las sales de 1-(2-piridil)imidazolio con acetato de paladio(II) tanto cinéticamente de forma experimental como teóricamente. Producto de ello se propone un mecanismo avalado por cálculos mecano-cuánticos de alto nivel (B2-PLYP-D) que es perfectamente coherente con los datos experimentales.
4. Se han sintetizado nanopartículas de paladio **NPa-g** estabilizadas principalmente por complejos [PdX₂(L^{N,C})], y caracterizado por TEM, FT-IR, ESI-HRMS, RMN en disolución y alguna de ellas en fase sólida (CPMAS-¹³C-RMN), así como por DRX en polvo.
5. Se han preparado sílices que, partiendo de la M60 comercial o de nanopartículas de sílice SiNPs, se han funcionalizado en su superficie con sales de 1-(2-piridil)imidazolio, de contraiones PF₆¹⁻, **SiPF₆**, Br¹⁻, **SiBr**, o Cl¹⁻, **SiCl**, y con complejos [PdX₂(L^{N,C})] acompañados de nanopartículas de paladio (**M₆₀BrPd7**, y **SGClPd**). Además algunas de las sílices comerciales han sido pasivadas con HMDS después de la funcionalización con sales de imidazolio (**SiClPd** y **SiPF₆Pd**). A efectos comparativos, también se han preparado SiNPs funcionalizadas con propilaminas, **SGA**, o propildifenilfosfanos, **SGP**, y

- cargadas con PdNPs. Todas las sílices se han caracterizado por TEM, FT-IR, HRMAS-¹H-RMN y CPMAS-¹³C-RMN y análisis elemental. El contenido metálico ha sido muy elevado para el tipo de soporte utilizado (> 0,5 mmol/g de sílice). La distribución de PdNPs en la superficie de la sílice fue homogénea cuando los contraiones fueron Br¹⁻ o Cl¹⁻ en sílices derivadas de M60, estuvieran pasivadas o no, pero formaron agregados de PdNPs cuando el contraión fue PF₆¹⁻ en las sílices derivadas de M60 y también en las sílices formadas de SiNPs con Cl¹⁻ como contraión.
6. Se ha ensayado la actividad catalítica de los complejos [PdBr₂(L^{N,C})] **2b-f** y [PdBr(L^{N,C})(L^C)]Br **3b-e**, sintetizados en esta memoria, sobre las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura. En el acoplamiento de PhI con acrilato de butilo en DMF a 100 °C, los complejos [PdBr₂(L^{N,C})] al 0,01 mol % han alcanzado TOF's de 6.000 h⁻¹ con calefacción convencional y >60.000 h⁻¹ con calefacción de MW. Mientras que la actividad de los complejos [PdBr(L^{N,C})(L^C)]Br en calefacción convencional ha resultado ser <1/100 que la de sus homólogos [PdBr₂(L^{N,C})]. Como cabía esperar los sustituyentes que retiran densidad electrónica en PhI incrementan el TOF de cualquier catalizador, mientras que los derivados PhBr son menos activos que sus homólogos PhI en este tipo de acoplamientos. Similarmente, el estireno se acopla con menor facilidad que el acrilato de butilo con los haluros de arilo. Mientras que el ácido fenilborónico en DMF/H₂O 10:1 presenta una reactividad intermedia entre estireno y acrilato de butilo. La actividad de los catalizadores [PdBr₂(L^{N,C})] en la Suzuki-Miyaura en DMF/H₂O 10:1 a 100 °C puede duplicarse por simple incremento de su lipofilidad.
 7. Las PdNPs, estabilizadas principalmente por complejos [PdBr₂(L^{N,C})], **NPa-g** presentan mucha mayor actividad catalítica que los complejos aislados sobre las reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura. Este tipo de PdNPs al 0,01 mol % catalizan el acoplamiento de PhI con acrilato de butilo en DMF a 100 °C con TOF's < 14.000 h⁻¹ usando calefacción convencional y > 100.000 h⁻¹ con calefacción de MW. Valores de TOF superiores a los de la inmensa mayoría de catalizadores publicados trabajando en DMF a 100 °C. El acoplamiento de PhBr y estireno requiere 140 °C en DMA para alcanzar TOF's > 6.000 h⁻¹ usando MW durante 5 min. Con respecto a la Suzuki-Miyaura, el acoplamiento en PhMe/H₂O 4:1 a 100 °C, usando calefacción convencional, de ácido fenilborónico con 4-bromoacetofenona alcanza un TOF > 5.000 h⁻¹ y con cloruros de arilo activados > 300 h⁻¹.
 8. La actividad catalítica de las sílices, funcionalizadas con ligandos 1-(2-piridil)imidazol-2-ilideno cargadas con paladio y PdNPs, sobre el acoplamiento de PhI y acrilato de butilo durante un solo uso en DMF a 100 °C y calefacción convencional alcanzan TOF's entre

1000 y 2000 h⁻¹ al 0,1 mol %, siguiendo el orden de actividad **SiClPd** > **SGClPd** > **M₆₀BrPd7** ≈ **SiPF₆Pd**. De nuevo se confirmó el patrón de que los haluros de arilo con sustituyentes que retiran carga resultan más reactivos en el acoplamiento C-C, por lo que alguna similitud deberá presentarse entre los mecanismos de fase homogénea y heterogénea. También de manera similar a las condensaciones homogéneas la actividad catalítica de todas las sílices fue menor en la PhI con ácido fenilborónico (TOF > 300 h⁻¹), y todavía menor con estireno (TOF > 200 h⁻¹). La pasivación de la superficie de las sílices influyó poco en la actividad catalítica. Por supuesto también catalizan la condensación del ácido fenilborónico con bromuros o haluros de heterociclos (TOF's 400-1.700 h⁻¹) a 100 °C. Pero la calefacción por MW casi no mejora la actividad catalítica de las sílices.

9. La reciclabilidad de nuestras sílices como catalizadores de las reacciones de acoplamiento C-C en disolventes coordinantes, como la DMF, es mucho más alta que las que hemos visto publicadas hasta ahora. Las sílices **SiClPd**, **SGClPd** y **M₆₀BrPd7** al 0,3 mol % aguantan más de 20 re-utilizaciones sin pérdida de actividad catalizando el acoplamiento de PhI y acrilato de butilo en DMF a 100 °C durante 3h por ciclo (TOF₁₀₀ > 2220 h⁻¹ acumulado). El lixiviado metálico en el caso de **M₆₀BrPd7** es bajo, entre 14 y 34% del inicial (dependiendo del método de determinación) después de 20 usos o 60 h en funcionamiento en DMF a 100 °C. El lixiviado en **SiClPd** es mayor que el anterior y es similar al de **SGClPd** a pesar de que esta última presenta aglomerados de PdNPs. Sin embargo de **SiPF₆Pd** es mayor y decae la actividad a partir del 14º uso. Por tanto en la reciclabilidad importa la capacidad coordinante del contraión. En general nuestras sílices parecen superiores a la mayoría de las publicadas bajo condiciones de reacción similares. Pueden competir con los complejos en fase homogénea con calefacción convencional porque presentan menor pérdida de paladio en los efluentes, pero no pueden competir con las **NPa-g** estabilizadas por complejos con calefacción de microondas porque su TOF es 50 veces menor.
10. Finalmente se ha estudiado el mecanismo de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck catalizado por los complejos [PdBr₂(L^{N,C})], particularmente en los puntos más oscuros del mismo: los procesos de reducción de Pd(II) a Pd(0) tanto en el paso previo a iniciar el ciclo catalítico como al término del mismo. La conclusión principal, después de contrastar medidas de RMN, de ESI-HRMS y MALDI-TOF, así como de EXAFS sobre complejos relacionados, con cálculos B2-PLYP-D incluyendo la energía de solvatación es que los mecanismos publicados son demasiado simples y solamente explican parte de los datos cinéticos. El mecanismo probablemente conste de un entramado de equilibrios

derivados de $[(\text{Acr}^{\text{n}2})\text{Pd}^0(\mu\text{-Br})_2\text{Pd}^{\text{II}}(\text{L}^{\text{C}})_2]$ **V6g** como reservorio de especies catalíticamente activas.

9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361; b) A. J. Arduengo, R. Krafczyk, *Chem. Unserer Zeit*, **1998**, *32*, 6.
- [2] a) N. El Hawi, C. Nayral, F. Delpech, Y. Coppel, A. Cornejo, A. Castel, B. Chaudret, *Langmuir*, **2009**, *25*, 7540; b) A. Cros-Gagneux, F. Delpech, C. Nayral, A. Cornejo, Y. Coppel, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 18147; c) B. Mehdaoui, J. Carrey, M. Stadler, A. Cornejo, C. Nayral, F. Delpech, B. Chaudret, M. Respaud, *App. Phys. Lett.*, **2012**, *100*.
- [3] a) F. Glorius, *N-Heterocyclic carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **2007**; b) W. A. Herrmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1290; c) J. A. Mata, M. Poyatos, E. Peris, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 841; d) E. Peris, R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2239; e) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Cat.*, **2009**, *351*, 3027.
- [4] K. J. Bonney, F. Schoenebeck, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 6609.
- [5] A. J. Reay, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 16289.
- [6] a) P. Taladriz-Blanco, P. Herves, J. Perez-Juste, *Top. Catal.*, **2013**, *56*, 1154; b) A. Chen, C. Ostrom, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 11999.
- [7] a) Y. Kume, K. Qiao, D. Tomida, C. Yokoyama, *Cat. Comm.*, **2008**, *9*, 369; b) K. Qiao, R. Sugimura, Q. Bao, D. Tomida, C. Yokoyama, *Cat. Comm.*, **2008**, *9*, 2470.
- [8] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry: Theory and practice*, Oxford University Press, **2000**.
- [9] R. Mestres, *Química Sostenible*, Editorial Síntesis, **2011**.
- [10] a) J. A. R. Rodríguez, "Desarrollo de materiales poliméricos multifuncionales nanoestructurados. Aplicaciones en Química Sostenible", Universitat Jaume I (Castellón), **2010**; b) D. E. D. Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. J. (Eds.), *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH, **2000**.
- [11] M. I. Burguete, J. M. Fraile, E. García-Verdugo, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2005**, *44*, 8580.
- [12] A. Cornejo, "Inmovilización de ligandos piridinoxazolínicos. Aplicación a la catálisis de ciclopropanaciones asimétricas.", Universidad Pública de Navarra (Pamplona), **2006**.
- [13] C. Aranda, A. Cornejo, J. M. Fraile, E. Garcia-Verdugo, M. J. Gil, S. V. Luis, J. A. Mayoral, V. Martinez-Merino, Z. Ochoa, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 983.
- [14] V. Sans, F. Gelat, M. I. Burguete, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, *Catal. Today*, **2012**, *196*, 137.
- [15] a) R. Selke, M. Capka, *J. Mol. Catal. A*, **1990**, *63*, 319; b) M. Bartok, G. Szollosi, A. Mastalir, I. Dekany, *J. Mol. Catal. A.*, **1999**, *139*, 227; c) J. M. Fraile, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, T. Tarnai, M. A. Harmer, *J. Catal.*, **1999**, *186*, 214; d) P. J. Alonso, J. M. Fraile, J. Garcia, J. I. Garcia, J. I. Martinez, J. A. Mayoral, M. C. Sanchez, *Langmuir*, **2000**, *16*, 5607; e) E. Mas-Marza, A. M. Segarra, C. Claver, E. Peris, E. Fernandez, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6595.
- [16] S. B. Ogunwumi, T. Bein, *Chem. Comm.*, **1997**, 901.
- [17] a) K. Hamza, R. Abu-Reziq, D. Avnir, J. Blum, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 925; b) J. Blum, D. Avnir, H. Schumann, *Chemtech*, **1999**, *29*, 32.
- [18] A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. Garcia, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, J. A. Mayoral, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12107.
- [19] a) K. T. Wan, M. E. Davis, *J. Catal.*, **1994**, *148*, 1; b) S. Fujita, T. Yoshida, B. M. Bhanage, M. Arai, *J. Mol. Catal. A.*, **2002**, *188*, 37; c) S. Fujita, T. Yoshida, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *J. Mol. Catal. A.*, **2002**, *180*, 277.
- [20] a) A. V. Martinez, F. Invernizzi, A. Leal-Duaso, J. A. Mayoral, J. I. Garcia, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 10102; b) A. V. Martinez, J. A. Mayoral, J. I. Garcia, *App. Catal. Gen.*, **2014**, *472*, 21.
- [21] Á. Molnár, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2251.
- [22] A. Balanta, C. Godard, C. Claver, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4973.

- [23] F. G. Villarraga, "Síntesis de complejos y estabilización de nanopartículas de paladio con ligandos híbridos pirazólicos y carbenos N-Heterocíclicos y su aplicación en catálisis.", Universitat Autònoma de Barcelona **2013**.
- [24] a) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320; b) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581.
- [25] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.
- [26] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437.
- [27] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821.
- [28] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636.
- [29] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374.
- [30] A. Dumrath, C. Lübbe, M. Beller, in *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 445.
- [31] a) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7449; b) N. T. S. Phan, M. Van Der Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, *348*, 609; c) L. M. Sánchez, "Preparación, caracterización y aplicación de aerogeles de carbono nanocompuestos con metales como catalizadores y electrocatalizadores de reacciones orgánicas", Universitat Autònoma de Barcelona **2012**.
- [32] B. L. Shaw, *New J. Chem.*, **1998**, *22*, 77.
- [33] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
- [34] J. G. de Vries, *Dalton. Trans.*, **2006**, 421.
- [35] a) C. Amatore, B. Godin, A. Jutand, F. Lemaitre, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1757; b) C. Amatore, B. Godin, A. Jutand, F. Lemaitre, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 2002.
- [36] A. M. Trzeciak, J. J. Ziolkowski, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 1281.
- [37] A. Molnar, *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, Wiley VCH, **2013**.
- [38] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1979**, 866.
- [39] D. G. Hall, in *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine* (Ed.: D. G. Hall), Wiley-VCH, **2006**.
- [40] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9047.
- [41] R. Giri, N. Maugel, J. J. Li, D. H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3510.
- [42] G. A. Molander, B. Canturk, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9240.
- [43] A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6343.
- [44] W. S. Yue, J. J. Li, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2201.
- [45] P. Knochel, M. A. Schade, S. Bernhardt, G. Manolikakes, A. Metzger, F. M. Piller, C. J. Rohbogner, M. Mosrin, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1261.
- [46] A. S. B. Prasad, T. M. Stevenson, J. R. Citineni, V. Nyzam, P. Knochel, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7237.
- [47] V. Bonnet, F. Mongin, F. Trecourt, G. Queguiner, P. Knochel, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4429.
- [48] S. E. Denmark, C. S. Regen, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1486.
- [49] S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8551.
- [50] Y. Liang, Y. X. Xie, J. H. Li, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 379.
- [51] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1348.
- [52] A. C. Hillier, G. A. Grasa, M. S. Viciu, H. M. Lee, C. L. Yang, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *653*, 69.
- [53] Q. L. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 10028.
- [54] T. Schareina, A. Zapf, M. Beller, *Chem. Comm.*, **2004**, 1388.
- [55] S. A. Weissman, D. Zewge, C. Chen, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1508.
- [56] M. Beller, W. Magerlein, A. F. Indolese, C. Fischer, *Synthesis*, **2001**, 1098.
- [57] K. Kumar, A. Zapf, D. Michalik, A. Tillack, T. Heinrich, H. Bottcher, M. Arlt, M. Beller, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 7.

- [58] L. Ashfield, C. F. J. Barnard, *Org. Process. Res. Dev.*, **2007**, *11*, 39.
- [59] a) Y. Macé, A. R. Kapdi, I. J. S. Fairlamb, A. Jutand, *Organometallics*, **2006**, *25*, 1795; b) I. J. S. Fairlamb, A. F. Lee, *Organometallics*, **2007**, *26*, 4087.
- [60] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3505.
- [61] a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1992**, *11*, 3009; b) A. M. Trzeciak, J. J. Ziólkowski, *Organometallics*, **2002**, *21*, 132; c) M. S. Viciu, R. F. Germaneau, O. Navarro-Fernandez, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2002**, *21*, 5470; d) X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6653.
- [62] V. Farina, *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, *346*, 1553.
- [63] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3285.
- [64] M. T. Reetz, E. Westermann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 165.
- [65] E. Galardon, S. Ramdeehul, J. M. Brown, A. Cowley, K. K. Hii, A. Jutand, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1760.
- [66] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313.
- [67] I. J. S. Fairlamb, R. J. K. Taylor, J. L. Serrano, G. Sanchez, *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1695.
- [68] N. M. Scott, S. P. Nolan, in *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**, pp. 55.
- [69] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667; b) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *491*, C1.
- [70] G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1555.
- [71] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 481.
- [72] a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1461; b) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9550; c) X. Bei, H. W. Turner, W. H. Weinberg, A. S. Guram, J. L. Petersen, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6797; d) A. Zapf, A. Ehrentraut, M. Beller, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4153.
- [73] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6989.
- [74] M. Ohff, A. Ohff, M. E. vanderBoom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11687.
- [75] K. Q. Yu, W. Sommer, M. Weck, C. W. Jones, *J. Catal.*, **2004**, *226*, 101.
- [76] a) J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2527; b) J. T. Singleton, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1837; c) I. Moreno, R. SanMartin, B. Inés, F. Churruca, E. Domínguez, *Inorg. Chim. Act.*, **2010**, *363*, 1903.
- [77] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1844.
- [78] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1848.
- [79] B. L. Shaw, S. D. Perera, *Chem. Comm.*, **1998**, 1863.
- [80] L. B. Segura, "**Reacciones de acoplamiento en medio acuoso catalizadas por complejos oxima-paladaciclo**", Universidad de Alicante **2004**.
- [81] D. A. Alonso, C. Nájera, M. C. Pacheco, *Adv. Synth. Cat.*, **2002**, *344*, 172.
- [82] M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Comm.*, **2004**, 1559.
- [83] a) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3009; b) I. P. Beletskaya, A. N. Kashin, N. B. Karlstedt, A. V. Mitin, A. V. Cheprakov, G. M. Kazankov, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *622*, 89.
- [84] C. Röhlich, K. Köhler, *Adv. Synth. Cat.*, **2010**, *352*, 2263.
- [85] P. de Fremont, N. Marion, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 862.
- [86] a) J. C. Garrison, R. S. Simons, W. G. Kofron, C. A. Tessier, W. J. Youngs, *Chem. Comm.*, **2001**, 1780; b) X. L. Hu, Y. J. Tang, P. Gantzel, K. Meyer, *Organometallics*, **2003**, *22*, 612; c) A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Kleinhenz, M. E. Light, M. B. Hursthouse, G. Eastham, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2027; d) S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 874.

- [87] H. W. Wanzlick, H. J. Kleiner, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1961**, 73, 493.
- [88] K. Ofele, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 12, 42.
- [89] a) D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 545; b) M. F. Lappert, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 358, 185.
- [90] D. Enders, H. Gielen, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, *Chem. Ber.*, **1996**, 129, 1483.
- [91] H. Kucukbay, B. Cetinkaya, S. Guesmi, P. H. Dixneuf, *Organometallics*, **1996**, 15, 2434.
- [92] R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5451.
- [93] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2988.
- [94] a) I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 642; b) D. Pugh, A. A. Danopoulos, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, 251, 610.
- [95] a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5606; b) I. I. A. J. Arduengo, L. I. Iconaru, *Dalton. Trans.*, **2009**, 6903; c) P. H.-Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Çelebi-Ölçüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 5042.
- [96] a) B. R. Buckley, M. C. Kimber, N. H. Slater, *Annual Reports Section "B" (Organic Chemistry)*, **2012**, 108, 98; b) A. T. Biju, N. Kuhl, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, 44, 1182.
- [97] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.*, **2012**, 14, 1821.
- [98] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 39.
- [99] C. Heinemann, W. Thiel, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 217, 11.
- [100] R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1475.
- [101] M. D. Su, S. Y. Chu, *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, 308, 283.
- [102] D. C. Graham, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 298.
- [103] W. A. Herrmann, C. Kocher, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 2162.
- [104] M. K. Denk, A. Hezarkhani, F.-L. Zheng, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 3527.
- [105] A. Poater, F. Ragone, S. Giudice, C. Costabile, R. Dorta, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Organometallics*, **2008**, 27, 2679.
- [106] L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5407.
- [107] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 2805.
- [108] a) H. W. Wanzlick, Schonher.Hj, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 141; b) K. M. Lee, C. K. Lee, I. J. B. Lin, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1850; c) H. M. J. Wang, I. J. B. Lin, *Organometallics*, **1998**, 17, 972.
- [109] H. Jacobsen, A. Correa, A. Poater, C. Costabile, L. Cavallo, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, 253, 2784.
- [110] R. Dorta, E. D. Stevens, N. M. Scott, C. Costabile, L. Cavallo, C. D. Hoff, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 2485.
- [111] a) B. Cetinkay, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1973**, 206; b) B. Cetinkay, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1974**, 1827; c) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. Terreros, K. P. Wainwright, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1980**, 1180; d) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. Terreros, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 239, C26; e) M. J. Doyle, M. F. Lappert, P. L. Pye, P. Terreros, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1984**, 2355.
- [112] W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 2371.
- [113] a) E. Peris, R. H. Crabtree, *C. R. Chim.*, **2003**, 6, 33; b) D. Enders, H. Gielen, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 617, 70; c) T. Weskamp, V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 600, 12.
- [114] a) Y. J. Kim, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5757; b) R. W. Alder, P. R. Allen, S. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1995**, 1267.
- [115] A. M. Magill, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8717.
- [116] M. Poyatos, M. Sanau, E. Peris, *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 2572.

- [117] a) R. E. Douthwaite, J. Houghton, B. M. Kariuki, *Chem. Comm.*, **2004**, 698; b) M. Alcarazo, S. J. Roseblade, A. R. Cowley, R. Fernandez, J. M. Brown, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3290.
- [118] a) W. P. Fehlhammer, T. Bliss, U. Kernbach, I. Brudgam, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *490*, 149; b) U. Kernbach, M. Ramm, P. Luger, W. P. Fehlhammer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 310.
- [119] W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *547*, 357.
- [120] K. Ofele, W. A. Herrmann, D. Mihalios, M. Elison, E. Herdtweck, W. Scherer, J. Mink, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *459*, 177.
- [121] S. Burling, L. D. Field, H. L. Li, B. A. Messerle, P. Turner, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 3179.
- [122] A. A. Danopoulos, S. Winston, W. B. Motherwell, *Chem. Comm.*, **2002**, 1376.
- [123] R. E. Douthwaite, M. L. H. Green, P. J. Silcock, P. T. Gomes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 1386.
- [124] D. Enders, H. Gielen, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, *Chem. Ber.*, **1997**, *130*, 1253.
- [125] D. Enders, H. Gielen, J. Runsink, K. Breuer, S. Brode, K. Boehn, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 913.
- [126] M. Poyatos, E. Mas-Marza, M. Sanau, E. Peris, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 1793.
- [127] a) M. Poyatos, E. Mas-Marza, J. A. Mata, M. Sanau, E. Peris, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 1215; b) M. Poyatos, J. A. Mata, E. Falomir, R. H. Crabtree, E. Peris, *Organometallics*, **2003**, *22*, 1110; c) E. Mas-Marza, M. Poyatos, M. Sanau, E. Peris, *Organometallics*, **2004**, *23*, 323; d) M. Viciano, E. Mas-Marza, M. Poyatos, M. Sanau, R. H. Crabtree, E. Peris, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 444.
- [128] B. Cetinkaya, S. Demir, I. Ozdemir, L. Toupet, D. Semeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 2323.
- [129] H. C. Martin, N. H. James, J. Aitken, J. A. Gaunt, H. Adams, A. Haynes, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4451.
- [130] H. M. Lee, P. L. Chiu, J. Y. Zeng, *Inorg. Chim. Act.*, **2004**, *357*, 4313.
- [131] W. A. Herrmann, J. Schwarz, M. G. Gardiner, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *575*, 80.
- [132] J. A. Mata, A. R. Chianese, J. R. Miecznikowski, M. Poyatos, E. Peris, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1253.
- [133] a) M. Albrecht, J. R. Miecznikowski, A. Samuel, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2002**, *21*, 3596; b) J. R. Miecznikowski, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2004**, *23*, 629.
- [134] M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1977**, 2172.
- [135] D. S. Clyne, J. Jin, E. Genest, J. C. Gallucci, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1125.
- [136] a) W. A. Herrmann, C. Kocher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1627; b) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Kocher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 772.
- [137] W. A. Herrmann, G. Gerstberger, M. Spiegler, *Organometallics*, **1997**, *16*, 2209.
- [138] a) J. Schwarz, V. P. W. Bohm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1773; b) W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *557*, 93; c) M. G. Gardiner, W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, J. Schwarz, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *572*, 239; d) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C. P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23; e) G. Bertrand, E. Diez-Barra, J. Fernandez-Baeza, H. Gornitzka, A. Moreno, A. Otero, R. I. Rodriguez-Curiel, J. Tejada, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 1965; f) D. S. McGuinness, W. Mueller, P. Wasserscheid, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, U. Englert, *Organometallics*, **2002**, *21*, 175.
- [139] a) J. A. Loch, M. Albrecht, E. Peris, J. Mata, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2002**, *21*, 700; b) E. Peris, J. A. Loch, J. Mata, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **2001**, 201.

- [140] a) S. Grundemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Chem. Comm.*, **2001**, 2274; b) S. Grundemann, A. Kovacevic, M. Albrecht, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10473.
- [141] J. C. Garrison, W. J. Youngs, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3978.
- [142] I. J. B. Lin, C. S. Vasam, *Comment. Inorg. Chem.*, **2004**, *25*, 75.
- [143] L. G. Bonnet, R. E. Douthwaite, R. Hodgson, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4384.
- [144] a) S. T. Liu, T. Y. Hsieh, G. H. Lee, S. M. Peng, *Organometallics*, **1998**, *17*, 993; b) R. Z. Ku, J. C. Huang, J. Y. Cho, F. M. Kiang, K. R. Reddy, Y. C. Chen, K. J. Lee, J. H. Lee, G. H. Lee, S. M. Peng, S. T. Liu, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2145.
- [145] a) A. J. Arduengo, H. Bock, H. Chen, M. Denk, D. A. Dixon, J. C. Green, W. A. Herrmann, N. L. Jones, M. Wagner, R. West, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6641; b) A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, D. A. Dixon, R. L. Harlow, W. T. Klooster, T. F. Koetzle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6812; c) A. J. Arduengo, D. A. Dixon, K. K. Kumashiro, C. Lee, W. P. Power, K. W. Zilm, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6361.
- [146] M. C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron Asymm.*, **2003**, *14*, 951.
- [147] C. Bolm, M. Kesselgruber, G. Raabe, *Organometallics*, **2002**, *21*, 707.
- [148] J. Huang, L. Jafarpour, A. C. Hillier, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2878.
- [149] a) N. Kuhn, T. Kratz, D. Blaser, R. Boese, *Inorg. Chim. Act.*, **1995**, *238*, 179; b) W. A. Herrmann, K. Ofele, M. Elison, F. E. Kuhn, P. W. Roesky, *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *480*, C7.
- [150] J. K. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2674.
- [151] a) D. S. McGuinness, V. C. Gibson, J. W. Steed, *Organometallics*, **2004**, *23*, 6288; b) D. S. McGuinness, V. C. Gibson, D. F. Wass, J. W. Steed, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12716.
- [152] A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, S. Winston, G. Eastham, M. B. Hursthouse, *Dalton Trans.*, **2003**, 1009.
- [153] A. A. Danopoulos, N. Tsoureas, J. A. Wright, M. E. Light, *Organometallics*, **2004**, *23*, 166.
- [154] a) N. Kuhn, T. Kratz, *Synthesis*, **1993**, 561; b) Y. Yamaguchi, T. Kashiwabara, K. Ogata, Y. Miura, Y. Nakamura, K. Kobayashi, T. Ito, *Chem. Comm.*, **2004**, 2160; c) F. E. Hahn, M. Paas, D. Le Van, T. Lugger, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5243.
- [155] a) H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2389; b) H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1960**, *72*, 494.
- [156] a) Y. F. Liu, P. E. Lindner, D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10626; b) M. K. Denk, K. Hatano, M. Ma, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2057; c) F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Frohlich, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 541.
- [157] D. J. Cardin, Cetinkay.B, M. F. Lappert, Manojlov.L, K. W. Muir, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1971**, 400.
- [158] P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1978**, 826.
- [159] B. Cetinkaya, I. Ozdemir, P. H. Dixneuf, *J. Organomet. Chem.*, **1997**, *534*, 153.
- [160] R. W. Hoffmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, 754.
- [161] a) D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1021; b) J. H. Teles, J. P. Melder, K. Ebel, R. Schneider, E. Gehrler, W. Harder, S. Brode, D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, *Helv. Chim. Act.*, **1996**, *79*, 61.
- [162] T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T. L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 2546.
- [163] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953.
- [164] A. Furstner, L. Ackermann, B. Gabor, R. Goddard, C. W. Lehmann, R. Mynott, F. Stelzer, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 3236.
- [165] M. A. Duin, N. D. Clement, K. J. Cavell, C. J. Elsevier, *Chem. Comm.*, **2003**, 400.
- [166] N. D. Clement, K. J. Cavell, C. Jones, C. J. Elsevier, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1277.

- [167] a) D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. F. Yates, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8317; b) D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. F. Yates, *Chem. Comm.*, **2001**, 355.
- [168] A. Furstner, G. Seidel, D. Kremzow, C. W. Lehmann, *Organometallics*, **2003**, *22*, 907.
- [169] A. J. Arduengo, D. Tapu, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16400.
- [170] M. Viciano, M. Poyatos, M. Sanau, E. Peris, A. Rossin, G. Ujaque, A. Lledos, *Organometallics*, **2006**, *25*, 1120.
- [171] D. Bacciu, K. J. Cavell, I. A. Fallis, L. L. Ooi, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5282.
- [172] H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *617*, 170.
- [173] H. G. Raubenheimer, L. Lindeque, S. Cronje, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, *511*, 177.
- [174] F. Bonati, A. Burini, B. R. Pietroni, B. Bovio, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *375*, 147.
- [175] H. G. Raubenheimer, Y. Stander, E. K. Marais, C. Thompson, G. J. Kruger, S. Cronje, M. Deetlefs, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *590*, 158.
- [176] B. Gorodetsky, T. Ramnial, N. R. Branda, J. A. C. Clyburne, *Chem. Comm.*, **2004**, 1972.
- [177] A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17624.
- [178] a) A. M. Magill, D. S. McGuinness, K. J. Cavell, G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, A. H. White, B. W. Skelton, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *617–618*, 546; b) E. Mas-Marza, M. Sanau, E. Peris, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 9961; c) S. Budagumpi, R. A. Haque, A. W. Salman, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 1787; d) S. Díez-González, S. Nolan, in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis, Vol. 21*, Springer Berlin Heidelberg, **2007**, pp. 47.
- [179] M. Micksch, T. Strassner, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 5872.
- [180] C. W. K. Gstöttmayr, V. P. W. Böhm, E. Herdtweck, M. Grosche, W. A. Herrmann, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1363.
- [181] C. Zhang, J. Huang, M. L. Trudell, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3804.
- [182] L. J. Xu, W. P. Chen, J. L. Xiao, *Organometallics*, **2000**, *19*, 1123.
- [183] S. Ahrens, A. Zeller, M. Taige, T. Strassner, *Organometallics*, **2006**, *25*, 5409.
- [184] J.-Y. Lee, P.-Y. Cheng, Y.-H. Tsai, G.-R. Lin, S.-P. Liu, M.-H. Sie, H. M. Lee, *Organometallics*, **2010**, *29*, 3901.
- [185] C. L. Yang, H. M. Lee, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1511.
- [186] R. Wang, B. Twamley, J. n. M. Shreeve, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 426.
- [187] J. A. Wright, A. A. Danopoulos, W. B. Motherwell, R. J. Carroll, S. Ellwood, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5204.
- [188] S. U. Son, K. H. Park, Y.-S. Lee, B. Y. Kim, C. H. Choi, M. S. Lah, Y. H. Jang, D.-J. Jang, Y. K. Chung, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 6896.
- [189] A. T. Normand, K. J. Cavell, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2781.
- [190] S. Grundemann, M. Albrecht, J. A. Loch, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2001**, *20*, 5485.
- [191] S. Grundemann, M. Albrecht, A. Kovacevic, J. W. Faller, R. H. Crabtree, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 2163.
- [192] P. G. Steel, C. W. T. Teasdale, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8977.
- [193] F. Churruca, R. SanMartin, B. Inés, I. Tellitu, E. Domínguez, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, *348*, 1836.
- [194] B. Inés, R. SanMartin, M. J. Moure, E. Domínguez, *Adv. Synth. Cat.*, **2009**, *351*, 2124.
- [195] Z. X. Wang, X. K. Feng, W. W. Fang, T. Tu, *Synlett*, **2011**, 951.
- [196] T. Tu, X. K. Feng, Z. X. Wang, X. Y. Liu, *Dalton. Trans.*, **2010**, *39*, 10598.
- [197] D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics*, **2000**, *19*, 741.
- [198] D. S. McGuinness, M. J. Green, K. J. Cavell, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *565*, 165.
- [199] C.-Y. Wang, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, J.-T. Chen, S.-T. Liu, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 3976.

- [200] X. Zhang, Z. Xi, A. Liu, W. Chen, *Organometallics*, **2008**, *27*, 4401.
- [201] C. S. Cao, R. Sun, Q. Chen, L. L. Lv, Y. H. Shi, G. S. Pang, *Trans. Met. Chem.*, **2013**, *38*, 351.
- [202] E. Kluser, A. Neels, M. Albrecht, *Chem. Comm.*, **2006**, 4495.
- [203] Y.-M. Liu, Y.-C. Lin, W.-C. Chen, J.-H. Cheng, Y.-L. Chen, G. P. A. Yap, S.-S. Sun, T.-G. Ong, *Dalton. Trans.*, **2012**, *41*, 7382.
- [204] D. Meyer, M. A. Taige, A. Zeller, K. Hohlfeld, S. Ahrens, T. Strassner, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2142.
- [205] A. V. Martínez, "Diseño de catalizadores basados en nanopartículas de paladio, para reacciones de interés sintético.", Universidad de Zaragoza **2015**.
- [206] J. D. Aiken, Y. Lin, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A.*, **1996**, *114*, 29.
- [207] a) O. A. Belyakova, Y. L. Slovokhotov, *Russ. Chem. Bull.*, **2003**, *52*, 2299; b) J. Jortner, U. Even, A. Goldberg, I. Schek, T. Raz, R. D. Levine, *Surf. Rev. Lett.*, **1996**, *3*, 263.
- [208] A. Simon de Dios, M. Elena Diaz-Garcia, *Anal. Chim. Act.*, **2010**, *666*, 1.
- [209] J. D. Aiken, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A.*, **1999**, *145*, 1.
- [210] N. Toshima, T. Yonezawa, *New J. Chem.*, **1998**, *22*, 1179.
- [211] I. Willner, D. Mandler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1330.
- [212] A. Roucoux, J. Schulz, H. Patin, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3757.
- [213] a) S. Jansat, M. Gomez, K. Philippot, G. Muller, E. Guiu, C. Claver, S. Castillon, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1592; b) B. Chaudret, *C. R. Phys.*, **2005**, *6*, 117; c) A. Roucoux, J. Schulz, H. Patin, *Adv. Synth. Cat.*, **2003**, *345*, 222; d) D. I. Gittins, F. Caruso, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3001; e) D. Astruc, *Nanoparticles and Catalysis*, WILEY-VCH ed., **2008**.
- [214] A. Gual, C. Godard, K. Philippot, B. Chaudret, A. Denicourt-Nowicki, A. Roucoux, S. Castillon, C. Claver, *Chemsuschem*, **2009**, *2*, 769.
- [215] Y. Lin, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8335.
- [216] K. Esumi, M. Suzuki, T. Tano, K. Torigoe, K. Meguro, *Colloid Surf.*, **1991**, *55*, 9.
- [217] K. Esumi, T. Tano, K. Meguro, *Langmuir*, **1989**, *5*, 268.
- [218] S.-W. Kim, J. Park, Y. Jang, Y. Chung, S. Hwang, T. Hyeon, Y. W. Kim, *Nano Lett.*, **2003**, *3*, 1289.
- [219] K. Esumi, O. Sadakane, K. Torigoe, K. Meguro, *Colloid Surf.*, **1992**, *62*, 255.
- [220] A. D. Belapurkar, S. Kapoor, S. K. Kulshreshtha, J. P. Mittal, *Mater. Res. Bull.*, **2001**, *36*, 145.
- [221] a) K. S. Suslick, S. B. Choe, A. A. Cichowlas, M. W. Grinstaff, *Nature*, **1991**, *353*, 414; b) N. A. Dhas, H. Cohen, A. Gedanken, *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 6834.
- [222] F. W. Benfield, M. L. H. Green, J. S. Ogden, D. Young, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1973**, 866.
- [223] M. T. Reetz, W. Helbig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7401.
- [224] M. T. Reetz, S. A. Quaiser, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 2240.
- [225] B. Chaudret, K. Philippot, *Oil Gas Sci. Technol.*, **2007**, *62*, 799.
- [226] K. Philippot, B. Chaudret, *C. R. Chim.*, **2003**, *6*, 1019.
- [227] T. Ould-Ely, C. Amiens, B. Chaudret, E. Snoeck, M. Verelst, M. Respaud, J. M. Broto, *Chem. Mat.*, **1999**, *11*, 526.
- [228] C. Pan, K. Pelzer, K. Philippot, B. Chaudret, F. Dassenoy, P. Lecante, M. J. Casanove, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7584.
- [229] A. Rodriguez, C. Amiens, B. Chaudret, M. J. Casanove, P. Lecante, J. S. Bradley, *Chem. Mat.*, **1996**, *8*, 1978.
- [230] D. Ciuculescu, C. Amiens, M. Respaud, P. Lecante, A. Falqui, B. Chaudret, *Mod. Phys. Lett. B*, **2007**, *21*, 1153.
- [231] F. Dassenoy, M. J. Casanove, P. Lecante, C. Pan, K. Philippot, C. Amiens, B. Chaudret, *Phys. Rev. B*, **2001**, *63*.
- [232] A. Duteil, R. Queau, B. Chaudret, R. Mazel, C. Roucau, J. S. Bradley, *Chem. Mat.*, **1993**, *5*, 341.

- [233] a) E. Ramirez, S. Jansat, K. Philippot, P. Lecante, M. Gomez, A. M. Masdeu-Bulto, B. Chaudret, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 4601; b) F. Dassenoy, K. Philippot, T. Ould-Ely, C. Amiens, P. Lecante, E. Snoeck, A. Mosset, M. J. Casanove, B. Chaudret, *New J. Chem.*, **1998**, 22, 703.
- [234] I. Favier, M. Gomez, G. Muller, M. R. Axet, S. Castillon, C. Claver, S. Jansat, B. Chaudret, K. Philippot, *Adv. Synth. Cat.*, **2007**, 349, 2459.
- [235] S. Jansat, D. Picurelli, K. Pelzer, K. Philippot, M. Gomez, G. Muller, P. Lecante, B. Chaudret, *New J. Chem.*, **2006**, 30, 115.
- [236] M. Gomez, K. Philippot, V. Colliere, P. Lecante, G. Muller, B. Chaudret, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 114.
- [237] a) P. Lara, O. Rivada-Wheelaghan, S. Conejero, R. Poteau, K. Philippot, B. Chaudret, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 12080; b) M. Planellas, R. Pleixats, A. Shafir, *Adv. Synth. Cat.*, **2012**, 354, 651.
- [238] F. Fernandez, B. Cordero, J. Durand, G. Muller, F. Malbosc, Y. Kihn, E. Teuma, M. Gomez, *Dalton. Trans.*, **2007**, 5572.
- [239] C. K. Tan, V. Newberry, T. R. Webb, C. A. McAuliffe, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1987**, 1299.
- [240] A. B. R. Mayer, S. H. Hausner, J. E. Mark, *Polym. J.*, **2000**, 32, 15.
- [241] a) K. Esumi, R. Nakamura, A. Suzuki, K. Torigoe, *Langmuir*, **2000**, 16, 7842; b) J. Liu, J. Alvarez, W. Ong, E. Roman, A. E. Kaifer, *Langmuir*, **2001**, 17, 6762.
- [242] D. N. Furlong, A. Launikonis, W. H. F. Sasse, J. V. Sanders, *J. Chem. Soc.-Faraday Trans.*, **1984**, 80, 571.
- [243] a) T. Teranishi, M. Miyake, *Chem. Mat.*, **1998**, 10, 594; b) A. Borsla, A. M. Wilhelm, H. Delmas, *Catal. Today*, **2001**, 66, 389; c) Y. Li, E. Boone, M. A. El-Sayed, *Langmuir*, **2002**, 18, 4921; d) O. Kanie, G. Grotenbreg, C. H. Wong, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4545.
- [244] a) K. Koehler, W. Kleist, S. S. Proeckl, *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 1876; b) R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 161.
- [245] R. L. Augustine, S. T. Oleary, *J. Mol. Catal.*, **1992**, 72, 229.
- [246] a) F. Y. Zhao, K. Murakami, M. Shirai, M. Arai, *J. Catal.*, **2000**, 194, 479; b) F. Y. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 843; c) A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *J. Mol. Catal. A.*, **2001**, 173, 249.
- [247] L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 133.
- [248] J. Le Bars, U. Specht, J. S. Bradley, D. G. Blackmond, *Langmuir*, **1999**, 15, 7621.
- [249] I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10139.
- [250] S. Reimann, J. Stoetzel, R. Frahm, W. Kleist, J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 3921.
- [251] A. F. Lee, P. J. Ellis, I. J. S. Fairlamb, K. Wilson, *Dalton. Trans.*, **2010**, 39, 10473.
- [252] R. G. Heidenreich, E. G. E. Krauter, J. Pietsch, K. Kohler, *J. Mol. Catal. A.*, **2002**, 182, 499.
- [253] K. Kohler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, M. Pietsch, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 622.
- [254] D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdinand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa, B. Izzo, P. Collins, G. J. Ho, J. M. Williams, Y. J. Shi, Y. K. Sun, *Adv. Synth. Cat.*, **2003**, 345, 931.
- [255] J. Durand, E. Teuma, M. Gomez, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 3577.
- [256] M. Beller, H. Fischer, K. Kuhlein, C. P. Reisinger, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 520, 257.
- [257] M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanninger, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4499.
- [258] a) D. Astruc, F. Lu, R. Aranzaes, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 7852; b) M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, 638; c) H. Boennemann, R. Brinkmann, S. Kinge, T. Ould-Ely, M. Armand, *Fuel Cells*, **2004**, 4, 289.
- [259] a) Y. Chauvin, B. Gilbert, I. Guibard, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1990**, 1715; b) P. A. Z. Suarez, J. E. L. Dullius, S. Einloft, R. F. DeSouza, J. Dupont, *Polyhedron*, **1996**, 15, 1217.
- [260] P. Wasserscheid, T. Welton, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH,, Weinheim, **2007**.

- [261] a) S. Tsuzuki, H. Tokuda, K. Hayamizu, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 16474; b) J. Dupont, P. A. Z. Suarez, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2006**, *8*, 2441.
- [262] a) J. Dupont, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, *15*, 341; b) J. B. Harper, R. M. Lynden-Bell, *Mol. Phys.*, **2004**, *102*, 85; c) S. Christie, R. H. Dubois, R. D. Rogers, P. S. White, M. J. Zaworotko, *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **1991**, *11*, 103.
- [263] a) T. Gutel, J. Garcia-Anton, K. Pelzer, K. Philippot, C. C. Santini, Y. Chauvin, B. Chaudret, J.-M. Basset, *J. Mater. Chem.*, **2007**, *17*, 3290; b) P. S. Campbell, C. C. Santini, D. Bouchu, B. Fenet, K. Philippot, B. Chaudret, A. A. H. Padua, Y. Chauvin, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 4217.
- [264] C. S. Consorti, P. A. Z. Suarez, R. F. de Souza, R. A. Burrow, D. H. Farrar, A. J. Lough, W. Loh, L. H. M. da Silva, J. Dupont, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 4341.
- [265] S. M. Dibrov, J. K. Kochi, *Acta Crystallogr. C*, **2006**, *62*, O19.
- [266] a) M. Antonietti, D. B. Kuang, B. Smarsly, Z. Yong, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4988; b) J. M. Cao, B. Q. Fang, J. Wang, M. B. Zheng, S. G. Deng, X. J. Ma, *Prog. Chem.*, **2005**, *17*, 1028; c) Y. Zhou, *Curr. Nanosci.*, **2005**, *1*, 35; d) F. C. Gozzo, L. S. Santos, R. Augusti, C. S. Consorti, J. Dupont, M. N. Eberlin, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 6187.
- [267] a) S. Dorbritz, W. Ruth, U. Kragl, *Adv. Synth. Cat.*, **2005**, *347*, 1273; b) D. Nohara, T. Ohkoshi, T. Sakai, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **1998**, *12*, 1933.
- [268] L. S. Ott, M. L. Cline, M. Deetlefs, K. R. Seddon, R. G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5758.
- [269] E. C. Hurst, K. Wilson, I. J. S. Fairlamb, V. Chechik, *New J. Chem.*, **2009**, *33*, 1837.
- [270] a) M. H. G. Prechtel, J. D. Scholten, J. Dupont, *Molecules*, **2010**, *15*, 3441; b) I. Favier, E. Teuma, M. Gomez, *C. R. Chim.*, **2009**, *12*, 533.
- [271] C. C. Cassol, A. P. Umpierre, G. Machado, S. I. Wolke, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3298.
- [272] a) J. Dupont, G. S. Fonseca, A. P. Umpierre, P. F. P. Fichtner, S. R. Teixeira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4228; b) R. R. Deshmukh, R. Rajagopal, K. V. Srinivasan, *Chem. Comm.*, **2001**, 1544; c) P. Migowski, J. Dupont, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 32.
- [273] C. W. Scheeren, G. Machado, J. Dupont, P. F. P. Fichtner, S. R. Teixeira, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 4738.
- [274] a) G. Salas, C. C. Santini, K. Philippot, V. Colliere, B. Chaudret, B. Fenet, P. F. Fazzini, *Dalton. Trans.*, **2011**, *40*, 4660; b) E. T. Silveira, A. P. Umpierre, L. M. Rossi, G. Machado, J. Morais, G. V. Soares, I. L. R. Baumvol, S. R. Teixeira, P. F. P. Fichtner, J. Dupont, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 3734.
- [275] J. Durand, E. Teuma, F. Malbosc, Y. Kihn, M. Gomez, *Cat. Comm.*, **2008**, *9*, 273.
- [276] A. P. Umpierre, G. Machado, G. H. Fecher, J. Morais, J. Dupont, *Adv. Synth. Cat.*, **2005**, *347*, 1404.
- [277] G. S. Fonseca, A. P. Umpierre, P. F. P. Fichtner, S. R. Teixeira, J. Dupont, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 3263.
- [278] J. Vignolle, T. D. Tilley, *Chem. Comm.*, **2009**, 7230.
- [279] A. D. Sawant, D. G. Raut, N. B. Darvatkar, U. V. Desai, M. M. Salunkhe, *Cat. Comm.*, **2010**, *12*, 273.
- [280] S. Jansat, J. Durand, I. Favier, F. Malbosc, C. Pradel, E. Teuma, M. Gomez, *Chemcatchem*, **2009**, *1*, 244.
- [281] K. Sawai, R. Tatumi, T. Nakahodo, H. Fujihara, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6917.
- [282] L. K. Yeung, R. M. Crooks, *Nano Lett.*, **2001**, *1*, 14.
- [283] Y. Li, M. A. El-Sayed, *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105*, 8938.
- [284] E. H. Rahim, F. S. Kamounah, J. Frederiksen, J. B. Christensen, *Nano Letters*, **2001**, *1*, 499.
- [285] M. Moreno-Manas, R. Pleixats, S. Villarroya, *Organometallics*, **2001**, *20*, 4524.
- [286] a) R. U. Islam, M. J. Witcomb, M. S. Scurrill, E. van der Lingen, W. Van Otterlo, K. Mallick, *Cat. Sci. Tec.*, **2011**, *1*, 308; b) J. Wang, G. Song, Y. Peng, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1477; c) Y. Yu, T. Hu, X. Chen, K. Xu, J. Zhang, J. Huang, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 3592; d)

- A. N. Kashin, D. A. Panchuk, L. M. Yarysheva, A. L. Volynskii, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Organ. Chem.*, **2011**, *47*, 48.
- [287] a) R. Najman, J. K. Cho, A. F. Coffey, J. W. Davies, M. Bradley, *Chem. Comm.*, **2007**, 5031; b) P. Das, D. Sharma, A. K. Shil, A. Kumari, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1176.
- [288] S. M. Chergui, A. Ledebt, F. Mammeri, F. Herbst, B. Carbonnier, H. Ben Romdhane, M. Delamar, M. M. Chehimi, *Langmuir*, **2010**, *26*, 16115.
- [289] a) R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, F. Petrucci, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 150; b) P. Han, X. Wang, X. Qiu, X. Ji, L. Gao, *J. Mol. Catal. A.*, **2007**, *272*, 136.
- [290] a) C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3820; b) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 3217.
- [291] R. Akiyama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3412.
- [292] Y. Li, X. M. Hong, D. M. Collard, M. A. El-Sayed, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2385.
- [293] M. M. Coulter, J. A. Dinglasan, J. B. Goh, S. Nair, D. J. Anderson, V. M. Dong, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 772.
- [294] C. C. Luo, Y. H. Zhang, Y. G. Wang, *J. Mol. Catal. A.*, **2005**, *229*, 7.
- [295] I. P. Beletskaya, A. N. Kashin, A. E. Litvinov, V. S. Tyurin, P. M. Valetsky, G. van Koten, *Organometallics*, **2006**, *25*, 154.
- [296] A. Biffis, E. Sperotto, *Langmuir*, **2003**, *19*, 9548.
- [297] S. Ogasawara, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 4608.
- [298] S. Klingelhofer, W. Heitz, A. Greiner, S. Oestreich, S. Forster, M. Antonietti, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10116.
- [299] G. Liu, M. Hou, J. Song, T. Jiang, H. Fan, Z. Zhang, B. Han, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 65.
- [300] a) B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, N. Karbass, S. V. Luis, A. Puzary, V. Sans, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2311; b) N. Karbass, V. Sans, E. Garcia-Verdugo, M. Isabel Burguete, S. V. Luis, *Chem. Comm.*, **2006**, 3095; c) V. Sans, F. Gelat, N. Karbass, M. Isabel Burguete, E. Garcia-Verdugo, S. V. Luis, *Adv. Synth. Cat.*, **2010**, *352*, 3013.
- [301] Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3190.
- [302] N. E. Hawi, "Silice en milieu non alcoolique: Synthèse de nanoparticules et enrobage de nano-objets magnétiques", Université de Toulouse (Toulouse), **2009**.
- [303] Y. K. Hwang, J.-S. Chang, Y.-U. Kwon, S.-E. Park, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **2004**, *68*, 21.
- [304] L. Li, L. X. Zhang, H. L. Shi, J. N. Yan, H. Liang, *App. Catal. Gen.*, **2005**, *283*, 85.
- [305] Y. Wang, A. V. Biradar, C. T. Duncan, T. Asefa, *J. Mater. Chem.*, **2010**, *20*, 7834.
- [306] a) T. Asefa, M. J. MacLachlan, H. Grondey, N. Coombs, G. A. Ozin, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1808; b) T. Asefa, M. J. MacLachlan, N. Coombs, G. A. Ozin, *Nature*, **1999**, *402*, 867; c) S. Inagaki, S. Guan, T. Ohsuna, O. Terasaki, *Nature*, **2002**, *416*, 304.
- [307] a) M. Álvaro, M. Benitez, D. Das, B. Ferrer, H. García, *Chem. Mat.*, **2004**, *16*, 2222; b) M. Goes, J. W. Verhoeven, H. Hofstraat, K. Brunner, *Chemphyschem*, **2003**, *4*, 349; c) M. Alvaro, B. Ferrer, V. Fornes, H. Garcia, *Chem. Comm.*, **2001**, 2546; d) C. Baleizao, B. Gigante, D. Das, M. Alvaro, H. Garcia, A. Corma, *J. Catal.*, **2004**, *223*, 106.
- [308] A. Cornejo, G. Fuks, V. Martinez-Merino, I. Sarobe, M. Jose Gil, K. Philippot, B. Chaudret, F. Delpech, C. Nayral, *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 6103.
- [309] A. V. Martinez, A. Leal-Duaso, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 59983.
- [310] a) H. U. Blaser, A. Indolese, A. Schnyder, H. Steiner, M. Studer, *J. Mol. Catal. A.*, **2001**, *173*, 3; b) J. A. Diaz-Aunon, M. C. Roman-Martinez, C. S. M. de Lecea, P. C. L'Argentiere, E. A. Cagnola, D. A. Liprandi, M. E. Quiroga, *J. Mol. Catal. A.*, **2000**, *153*, 243.
- [311] a) P. Serp, M. Corrias, P. Kalck, *App. Catal. Gen.*, **2003**, *253*, 337; b) J. P. Tessonnier, L. Pesant, C. Pham-Huu, G. Ehret, M. J. Ledoux, in *Scientific Bases for the Preparation of Heterogeneous Catalysts, Vol. 143* (Eds.: E. Gaigneaux, D. E. DeVos, P. Grange, P. A. Jacobs, J. A. Martens, P. Ruiz, G. Poncelet), **2002**, pp. 697.
- [312] L. Rodriguez-Perez, C. Pradel, P. Serp, M. Gomez, E. Teuma, *Chemcatchem*, **2011**, *3*, 749.

- [313] A. R. Siamaki, A. E. R. S. Khder, V. Abdelsayed, M. S. El-Shall, B. F. Gupton, *J. Catal.*, **2011**, 279, 1.
- [314] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **1998**, 108, 664.
- [315] W. J. Stevens, M. Krauss, H. Basch, P. G. Jasien, *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 612.
- [316] A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 5639.
- [317] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [318] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 120, 215.
- [319] J. P. Perdew, K. Schmidt, *In Density Functional Theory and Its Applications to Materials*, Van-Doren, V., Alsenoy, C. V., Geerlings, P., Eds.; American Institute of Physics, New York, **2001**.
- [320] S. Grimme, *J. Chem. Phys.*, **2006**, 124, 034108.
- [321] S. Grimme, *J. Comput. Chem.*, **2006**, 27, 1787.
- [322] T. Schwabe, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, 9, 3397.
- [323] J. P. Perdew, A. Ruzsinszky, J. Tao, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, G. I. Csonka, *J. Chem. Phys.*, **2005**, 123, 062201.
- [324] K. A. Peterson, D. Figgen, M. Dolg, H. Stoll, *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 124101.
- [325] a) N. Godbout, D. R. Salahub, J. Andzelm, E. Wimmer, *Can. J. Chem.*, **1992**, 70, 560; b) C. Sosa, J. Andzelm, B. C. Elkin, E. Wimmer, K. D. Dobbs, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96, 6630.
- [326] J. P. Merrick, D. Moran, L. Radom, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 11683.
- [327] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.*, **1970**, 19, 553.
- [328] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378.
- [329] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, 464, 211.
- [330] J. B. Gary, M. S. Sanford, *Organometallics*, **2011**, 30, 6143.
- [331] B. Chen, X.-L. Hou, Y.-X. Li, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 7668.
- [332] A. Bethegnies, V. A. Kirkina, O. A. Filippov, J.-C. Daran, N. V. Belkova, E. Shubina, R. Polic, *Inorg. Chem.*, **2011**.
- [333] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. A., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, **2010**.
- [334] K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li, T. L. Windus, *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, 47, 1045.
- [335] a) J.-Q. Huang, C.-H. Ding, X.-L. Hou, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 12010; b) A. Tronnier, D. Schleicher, T. Strassner, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 775, 155.
- [336] a) L. J. Xu, W. P. Chen, J. F. Bickley, A. Steiner, J. L. Xiao, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 598, 409; b) H. Lebel, M. K. Janes, A. B. Charette, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5046; c) M. Muehlhofer, T. Strassner, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 660, 121; d) S. K. Schneider, J. Schwarz, G. D. Frey, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 4560.
- [337] a) M. A. Taige, A. Zeller, S. Ahrens, S. Goutal, E. Herdtweck, T. Strassner, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 1519; b) J. C. C. Chen, I. J. B. Lin, *Dalton. Trans.*, **2000**, 839; c) E. Alcalde, R. M. Ceder, C. Lopez, N. Mesquida, G. Muller, S. Rodriguez, *Dalton. Trans.*, **2007**, 2696; d) K. H. Ng, Y. Li, W. X. Tan, M. Chiang, S. A. Pullarkat, *Chirality*, **2013**, 25,

- 149; e) L. Canovese, F. Visentin, C. Levi, C. Santo, V. Bertolasi, *Inorg. Chim. Act.*, **2012**, 390, 105; f) M. Chiang, Y. Li, D. Krishnan, P. Sumod, K. H. Ng, P.-H. Leung, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2010**, 1413; g) J. Jarusiewicz, K. S. Yoo, K. W. Jung, *Synlett*, **2009**, 482.
- [338] T. Yagyu, *Chem. Lett.*, **2006**, 35, 154.
- [339] V. Khlebnikov, A. Meduri, H. Mueller-Bunz, B. Milani, M. Albrecht, *New J. Chem.*, **2012**, 36, 1552.
- [340] S. Warsink, S. Bosman, J. J. Weigand, C. J. Elsevier, *App. Organomet. Chem.*, **2011**, 25, 276.
- [341] J. Ye, W. Chen, D. Wang, *Dalton. Trans.*, **2008**, 4015.
- [342] C. Chen, H. Qiu, W. Chen, D. Wang, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 3273.
- [343] L. Xu, W. Chen, J. Xiao, *Organometallics*, **2000**, 19, 1123.
- [344] A. R. Chianese, P. T. Bremer, C. Wong, R. J. Reynes, *Organometallics*, **2009**, 28, 5244.
- [345] a) A. E. Wang, J. H. Xie, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 259; b) M. C. Perry, X. H. Cui, M. T. Powell, D. R. Hou, J. H. Reibenspies, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 113; c) V. Cesar, S. Bellemin-Lapponnaz, L. H. Gade, *Organometallics*, **2002**, 21, 5204; d) W. A. Herrmann, L. J. Goossen, M. Spiegler, *Organometallics*, **1998**, 17, 2162.
- [346] a) A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, S. Winston, S. Kleinhenz, G. Eastham, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, 4499; b) D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, *Organometallics*, **2009**, 28, 321.
- [347] a) N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8503; b) A. W. Waltman, R. H. Grubbs, *Organometallics*, **2004**, 23, 3105.
- [348] K. B. Avery, W. G. Devine, C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2851.
- [349] a) A. Kiyomori, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2657; b) F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1082; c) L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1058; d) J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3667; e) L. Li, L. Zhu, D. Chen, X. Hu, R. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2692.
- [350] a) F. Monnier, M. Taillefer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 3096; b) F. Monnier, M. Taillefer, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6954; c) F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 793; d) P.-F. Larsson, A. Correa, M. Carril, P.-O. Norrby, C. Bolm, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 5691; e) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3054.
- [351] a) H. Hirai, Y. Nakao, N. Toshima, *J. Macromol. Sci. A.*, **1979**, 13, 727; b) N. Toshima, Y. Shiraishi, T. Teranishi, M. Miyake, T. Tominaga, H. Watanabe, W. Brijoux, H. Bönnemann, G. Schmid, *App. Organomet. Chem.*, **2001**, 15, 178.
- [352] R. B. Bedford, C. S. J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2283.
- [353] T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper & Row, Pub., New York, **1987**.
- [354] a) F. P. Gasparro, N. H. Kolodny, *J. Chem. Educ.*, **1977**, 54, 258; b) N. V. Shokhirev, T. K. Shokhireva, J. R. Polam, C. T. Watson, K. Raffii, U. Simonis, F. A. Walker, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 2778.
- [355] S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov, *Organometallics*, **2012**, 31, 2302.
- [356] a) S. M. Chen, Y. D. Liu, G. Z. Wu, *Nanotechnology*, **2005**, 16, 2360; b) S. Y. Gao, H. J. Zhang, X. M. Wang, W. P. Mai, C. Y. Peng, L. H. Ge, *Nanotechnology*, **2005**, 16, 1234; c) K. S. Kim, D. Demberelnyamba, H. Lee, *Langmuir*, **2004**, 20, 556; d) Y. Z. Wu, X. L. Zhao, F. Tian, X. P. Hao, J. X. Yang, *J. Rare Earths*, **2006**, 24, 115; e) R. Tatum, H. Fujihara, *Chem. Comm.*, **2005**, 83; f) S. M. Zhang, C. L. Zhang, Z. S. Wu, Z. J. Zhang, H. X. Dang, W. M. Liu, Q. J. Xue, *Acta Chim. Sin.*, **2004**, 62, 1443; g) S. M. Zhang, C. L. Zhang, J. W. Zhang, Z. J. Zhang, H. X. Dang, Z. S. Wu, W. M. Liu, *Acta Phys.-Chim. Sin.*, **2004**, 20, 554; h) B. S. Lee, S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2004**, 25, 1531; i) K. S. Kim, S. Choi, J. H. Cha, S. H. Yeon, H. Lee, *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, 1315; j) M. A. Firestone, M. L. Dietz, S. Seifert, S. Trasobares, D. J. Miller, N. J. Zaluzec, *Small*, **2005**, 1, 754; k) R. Marcilla, M. L. Curri, P. D.

- Cozzoli, M. T. Martinez, I. Loinaz, H. Grande, J. A. Pomposo, D. Mecerreyes, *Small*, **2006**, *2*, 507.
- [357] a) J. Lopes, A. A. H. Padua, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 3330; b) A. Mele, G. Romano, M. Giannone, E. Ragg, G. Fronza, G. Raos, V. Marcon, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1123.
- [358] A. Gniewek, J. J. Ziolkowski, A. M. Trzeciak, L. Kepinski, *J. Catal.*, **2006**, *239*, 272.
- [359] J. Dupont, J. D. Scholten, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1780.
- [360] M. A. Gelesky, A. P. Umpierre, G. Machado, R. R. B. Correia, W. C. Magno, J. Morais, G. Ebeling, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4588.
- [361] a) C. Amatore, F. Pfluger, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2276; b) C.-M. Lin, T.-L. Hung, Y.-H. Huang, K.-T. Wu, M.-T. Tang, C.-H. Lee, C. T. Chen, Y. Y. Chen, *Phys. Rev. B*, **2007**, *75*.
- [362] M. J. Tenorio, C. Pando, J. A. R. Renuncio, J. G. Stevens, R. A. Bourne, M. Poliakoff, A. Cabañas, *J. Supercrit. Fluids*, **2012**, *69*, 21.
- [363] A. L. Patterson, *Phys. Rev.*, **1939**, *56*, 978.
- [364] a) K. Selvakumar, A. Zapf, A. Spannenberg, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 3901; b) H. M. Lee, C. Y. Lu, C. Y. Chen, W. L. Chen, H. C. Lin, P. L. Chiu, P. Y. Cheng, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5807; c) H. V. Huynh, J. H. H. Ho, T. C. Neo, L. L. Koh, *J. Organomet. Chem.*, **2005**, *690*, 3854; d) T. Fukuyama, M. Arai, H. Matsubara, L. Ryu, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8105; e) C. M. Jin, B. Twamley, J. M. Shreeve, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3020; f) V. Gallo, P. Mastrorilli, C. F. Nobile, R. Paolillo, N. Taccardi, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 582.
- [365] M. T. Reetz, M. Maase, *Adv. Mater.*, **1999**, *11*, 773.
- [366] J. A. Bennett, I. P. Mikheenko, K. Deplanche, I. J. Shannon, J. Wood, L. E. Macaskie, *App. Catal. B-Environ.*, **2013**, *140–141*, 700.
- [367] Y. Zeng, Y. Wang, Y. Xu, Y. Song, J. Jiang, Z. Jin, *Catal. Lett.*, **2013**, *143*, 200.
- [368] C. O. Kappe, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250.
- [369] C. O. D. Kappe, D.; Murphree, S., *Practical Microwave synthesis for organic chemists: Strategies, instruments, and protocols.*, Weinheim, **2009**.
- [370] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 213.
- [371] a) A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164; b) A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, *The Journal of microwave power and electromagnetic energy : a publication of the International Microwave Power Institute*, **2007**, *41*, 44; c) A. Diaz-Ortiz, A. de la Hoz, J. Alcazar, J. R. Carrillo, M. A. Herrero, A. Fontana, J. d. M. Munoz, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2007**, *10*, 163.
- [372] A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2006**.
- [373] D. d. L. Martins, H. M. Alvarez, L. C. S. Aguiar, O. A. C. Antunes, *App. Catal. Gen.*, **2011**, *408*, 47.
- [374] D. d. L. Martins, H. M. Alvarez, L. C. S. Aguiar, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 6814.
- [375] Z. Du, W. Zhou, L. Bai, F. Wang, J.-X. Wang, *Synlett*, **2011**, 369.
- [376] Y. B. Liu, C. Khemtong, J. Hu, *Chem. Comm.*, **2004**, 398.
- [377] K. M. Dawood, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9642.
- [378] a) I. Penafiel, I. M. Pastor, M. Yus, M. A. Esteruelas, M. Olivan, E. Onate, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 7174; b) M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 717; c) V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 629; d) O. Navarro, H. Kaur, P. Mahjoor, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3173.
- [379] K. S. A. Vallin, P. Emilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6243.
- [380] M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9582.
- [381] T. N. Glasnov, S. Findenig, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1001.
- [382] X. G. Xie, J. P. Lu, B. Chen, J. J. Han, X. G. She, X. F. Pan, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 809.
- [383] S. K. C. Soh, M. Shamsuddin, *J. Chem.*, **2013**.
- [384] G. Palmisano, W. Bonrath, L. Boffa, D. Garella, A. Barge, G. Cravotto, *Adv. Synth. Cat.*, **2007**, *349*, 2338.
- [385] C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, *346*, 889.

- [386] W. Stober, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.*, **1968**, *26*, 62.
- [387] a) W. J. Sommer, M. Weck, *Coord. Chem. Rev.*, **2007**, *251*, 860; b) M. Opanasenko, P. Stepnicka, J. Cejka, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 65137.
- [388] J. W. Byun, Y. S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1837.
- [389] T. R. Kang, Q. Feng, M. M. Luo, *Synlett*, **2005**, 2305.
- [390] S. Tandukar, A. Sen, *J. Mol. Catal. A.*, **2007**, *268*, 112.
- [391] M. N. Alam, S. M. Sarkar, *React. Kin. Mec. Cat.*, **2011**, *103*, 493.
- [392] E. Tyrrell, L. Whiteman, N. Williams, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, *696*, 3465.
- [393] G. Borja, A. Monge-Marcet, R. Pleixats, T. Parella, X. Cattoen, M. W. C. Man, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 3625.
- [394] a) M. Pagliaro, V. Pandarus, F. Beland, R. Ciriminna, G. Palmisano, P. D. Cara, *Cat. Sci. Tec.*, **2011**, *1*, 736; b) J. M. Richardson, C. W. Jones, *Adv. Synth. Cat.*, **2006**, *348*, 1207.
- [395] J. d. M. Munoz, J. Alcazar, A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, *Adv. Synth. Cat.*, **2012**, *354*, 3456.
- [396] S. Saffarzadeh-Matin, F. M. Kerton, J. M. Lynam, C. M. Rayner, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 965.
- [397] F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Froeba, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3216.
- [398] a) N. Erathodiyil, S. Ooi, A. M. Seayad, Y. Han, S. S. Lee, J. Y. Ying, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 3118; b) C. P. Mehnert, D. W. Weaver, J. Y. Ying, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12289.
- [399] P. Wang, Q. Lu, J. Li, *Catal. Lett.*, **2009**, *131*, 444.
- [400] P. Wang, Q. Lu, J. Li, *Mater. Res. Bull.*, **2010**, *45*, 129.
- [401] a) P. Wang, X. Zheng, *Powder Technol.*, **2011**, *210*, 115; b) J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 454.
- [402] a) L. Djakovitch, K. Koehler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5990; b) F. Durap, M. Rakap, M. Aydemir, S. Ozkar, *App. Catal. Gen.*, **2010**, *382*, 339.
- [403] B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14127.
- [404] M. Wagner, K. Kohler, L. Djakovitch, S. Weinkauf, V. Hagen, M. Muhler, *Top. Catal.*, **2000**, *13*, 319.
- [405] N. Panziera, P. Pertici, L. Barazzzone, A. M. Caporusso, G. Vitulli, P. Salvadori, S. Borsacchi, M. Geppi, C. A. Veracini, G. Martra, L. Bertinetti, *J. Catal.*, **2007**, *246*, 351.
- [406] N. J. S. Costa, P. K. Kiyohara, A. L. Monteiro, Y. Coppel, K. Philippot, L. M. Rossi, *J. Catal.*, **2010**, *276*, 382.
- [407] a) S. Shylesh, L. Wang, W. R. Thiel, *Adv. Synth. Cat.*, **2010**, *352*, 425; b) L. M. Rossi, I. M. Nangoi, N. J. S. Costa, *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 4640; c) J. Y. Shin, B. S. Lee, Y. Jung, S. J. Kim, S.-g. Lee, *Chem. Comm.*, **2007**, 5238.
- [408] K. Gude, R. Narayanan, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, *114*, 6356.
- [409] M. Guerrero, N. J. S. Costa, L. L. R. Vono, L. M. Rossi, E. V. Gusevskaya, K. Philippot, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, *1*, 1441.
- [410] a) C. M. Crudden, K. McEleney, S. L. MacQuarrie, A. Blanc, M. Sateesh, J. D. Webb, *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 247; b) M. L. Kantam, M. Roy, S. Roy, B. Sreedhar, S. S. Madhavendra, B. M. Choudary, R. L. De, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8002; c) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5937; d) P. J. Ellis, I. J. S. Fairlamb, S. F. J. Hackett, K. Wilson, A. F. Lee, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 1820; e) S. S. Soomro, F. L. Ansari, K. Chatziapostolou, K. Koehler, *J. Catal.*, **2010**, *273*, 138; f) A. A. Kurokhtina, A. F. Schmidt, *Arkivoc*, **2009**, 185.
- [411] B. Karimi, D. Enders, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1237.
- [412] F. Wen, W. Zhang, G. Wei, Y. Wang, J. Zhang, M. Zhang, L. Shi, *Chem. Mat.*, **2008**, *20*, 2144.
- [413] S. Fujii, S. Matsuzawa, H. Hamasaki, Y. Nakamura, A. Bouleghlimat, N. J. Buurma, *Langmuir*, **2012**, *28*, 2436.
- [414] S. Li, J. Wang, Y. Kou, S. Zhang, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 1812.

- [415] B. Tamami, S. Ghasemi, *J. Mol. Catal. A.*, **2010**, *322*, 98.
- [416] J. Mondal, A. Modak, A. Bhaumik, *J. Mol. Catal. A.*, **2011**, *350*, 40.
- [417] B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 4054.
- [418] A. Desforges, R. Backov, H. Deleuze, O. Mondain-Monval, *Adv. Funct. Mat.*, **2005**, *15*, 1689.
- [419] a) A. Primo, M. Liebel, F. Quignard, *Chem. Mat.*, **2009**, *21*, 621; b) M. Chtchigrovsky, Y. Lin, K. Ouchaou, M. Chaumontet, M. Robitzer, F. Quignard, F. Taran, *Chem. Mat.*, **2012**, *24*, 1505.
- [420] G. M. Scheuermann, L. Rumi, P. Steurer, W. Bannwarth, R. Muelhaupt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8262.
- [421] B. R. Sarkar, R. V. Chaudhari, *Catal. Today*, **2012**, *198*, 154.
- [422] S. Xu, K. Song, T. Li, B. Tan, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, 1272.
- [423] A. Ferry, K. Schaepe, P. Tegeder, C. Richter, K. M. Chepiga, B. J. Ravoo, F. Glorius, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 5414.
- [424] B. Tamami, M. M. Nezhad, S. Ghasemi, F. Farjadian, *J. Organomet. Chem.*, **2013**, *743*, 10.
- [425] A. Fihri, D. Cha, M. Bouhrara, N. Almana, V. Polshettiwar, *Chemsuschem*, **2012**, *5*, 85.
- [426] N. Shang, C. Feng, H. Zhang, S. Gao, R. Tang, C. Wang, Z. Wang, *Cat. Comm.*, **2013**, *40*, 111.
- [427] A. L. Isfahani, I. Mohammadpoor-Baltork, V. Mirkhani, A. R. Khosropour, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, R. Kia, *Adv. Synth. Cat.*, **2013**, *355*, 957.
- [428] a) S. Jana, B. Dutta, R. Bera, S. Koner, *Inorg. Chem.*, **2008**, *47*, 5512; b) G. Martra, L. Bertinetti, C. Gerbaldi, R. Maggi, G. Sartori, S. Coluccia, *Catal. Lett.*, **2009**, *132*, 50; c) Z. Chen, Z. M. Cui, F. Niu, L. Jiang, W. G. Song, *Chem. Comm.*, **2010**, *46*, 6524.
- [429] J. M. Richardson, C. W. Jones, *J. Catal.*, **2007**, *251*, 80.
- [430] H. L. Qiu, S. M. Sarkar, D. H. Lee, M. J. Jin, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 37.
- [431] a) I. Maluenda, O. Navarro, *Molecules*, **2015**, *20*, 7528; b) F. S. Han, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 5270.
- [432] a) J. D. Webb, S. MacQuarrie, K. McEleney, C. M. Crudden, *J. Catal.*, **2007**, *252*, 97; b) F.-X. Felpin, E. Fouquet, C. Zakri, *Adv. Synth. Cat.*, **2009**, *351*, 649; c) I. P. Beletskaya, A. R. Khokhlov, E. A. Tarasenko, V. S. Tyurin, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 4402; d) F. X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2679; e) D.-H. Lee, J.-H. Kim, B.-H. Jun, H. Kang, J. Park, Y.-S. Lee, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1609; f) B. Nohair, S. MacQuarrie, C. M. Crudden, S. Kaliaguine, *J. Phys. Chem. C*, **2008**, *112*, 6065.
- [433] a) A. Barau, V. Budarin, A. Caragheorgheopol, R. Luque, D. J. Macquarrie, A. Prella, V. S. Teodorescu, M. Zaharescu, *Catal. Lett.*, **2008**, *124*, 204; b) D. Song, W.-B. Yi, *J. Mol. Catal. A.*, **2008**, *280*, 20.
- [434] a) B. H. Lipshutz, S. Tasler, W. Chrisman, B. Spliethoff, B. Tesche, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1177; b) S. Jayasree, A. Seayad, R. V. Chaudhari, *Chem. Comm.*, **1999**, 1067.
- [435] A. H. M. de Vries, F. J. Parlevliet, L. Schmieder-van de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Cat.*, **2002**, *344*, 996.
- [436] a) M. B. Thathagar, J. E. ten Elshof, G. Rothenberg, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2886; b) S. MacQuarrie, J. H. Horton, J. Barnes, K. McEleney, H.-P. Looock, C. M. Crudden, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3279; c) Y. Wu, D. Wang, P. Zhao, Z. Niu, Q. Peng, Y. Li, *Inorg. Chem.*, **2011**, *50*, 2046.
- [437] R. Narayanan, C. Tabor, M. A. El-Sayed, *Top. Catal.*, **2008**, *48*, 60.
- [438] J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, G. Meyer, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, *678*, 166.
- [439] A. Jutand, in *The Mizoroki–Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2009**.
- [440] S. G. Fiddy, J. Evans, T. Neisius, M. A. Newton, N. Tsoureas, A. A. D. Tulloch, A. A. Danopoulos, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 3652.
- [441] F. Proutiere, F. Schoenebeck, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8192.
- [442] S. Würtz, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1523.

- [443] M. García-Melchor, A. A. C. Braga, A. Lledós, G. Ujaque, F. Maseras, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 2626.
- [444] C. Allolio, T. Strassner, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 12096.
- [445] P. Surawatanawong, Y. Fan, M. B. Hall, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 1552.
- [446] C. Amatore, A. Jutand, *Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *178–180*, Part 1, 511.
- [447] C. Amatore, A. Fuxa, A. Jutand, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1474.
- [448] C. L. McMullin, J. Jover, J. N. Harvey, N. Fey, *Dalton. Trans.*, **2010**, *39*, 10833.
- [449] C. Backtorp, P.-O. Norrby, *Dalton. Trans.*, **2011**, *40*, 11308.
- [450] T. Sperger, H. C. Fisher, F. Schoenebeck, *Wiley Interdiscip. Rev.-Comput. Mol. Sci.*, **2016**, *6*, 226.
- [451] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*, 154104.
- [452] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 157; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account*, **2008**, *120*, 215.
- [453] M. L. Laury, A. K. Wilson, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, *9*, 3939.
- [454] M. Steinmetz, S. Grimme, *ChemistryOpen*, **2013**, *2*, 115.
- [455] A. C. Skapski, M. L. Smart, *J. Chem. Soc. D: Chem. Comm.*, **1970**, 658b.
- [456] T. A. Stephenson, S. M. Morehouse, A. R. Powell, J. P. Heffer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (Res.)*, **1965**, 3632.
- [457] R. B. Bedford, J. G. Bowen, R. B. Davidson, M. F. Haddow, A. E. Seymour-Julen, H. A. Sparkes, R. L. Webster, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6591.
- [458] a) D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chem. Acc.*, **1990**, *77*, 123; b) J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.*, **2001**, *114*, 3408.
- [459] a) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1995**, *14*, 1818; b) C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M'Barki, G. Meyer, *Organometallics*, **1995**, *14*, 5605.
- [460] a) W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2054; b) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707.
- [461] J. P. Knowles, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 31.
- [462] M. Sumimoto, T. Kuroda, D. Yokogawa, H. Yamamoto, K. Hori, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, *710*, 26.
- [463] P. W. N. M. van Leeuwen, *App. Catal. Gen.*, **2001**, *212*, 61.
- [464] H. M. Hassaneen, A. S. Shawali, *Eur. J. Chem.*, **2013**, *4*, 102.
- [465] A. V. Marenich, C. P. Kelly, J. D. Thompson, G. D. Hawkins, C. C. Chambers, D. J. Giesen, P. Winget, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, University of Minnesota, Minneapolis, **2012**.
- [466] J. Cioslowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8333.
- [467] W. J. Sommer, K. Yu, J. S. Sears, Y. Ji, X. Zheng, R. J. Davis, C. D. Sherrill, C. W. Jones, M. Weck, *Organometallics*, **2005**, *24*, 4351.
- [468] T. Jeffery, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10113.
- [469] G. P. F. van Strijdonck, M. D. K. Boele, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, *1999*, 1073.
- [470] a) J. M. Vila, M. Gayoso, M. T. Pereira, A. Romar, J. J. Fernández, M. Thornton-Pett, *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *401*, 385; b) J. Barro, J. Granell, D. Sainz, J. Sales, M. Font-Bardiá, X. Solans, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *456*, 147; c) N. Gül, J. H. Nelson, *Organometallics*, **2000**, *19*, 91.
- [471] J. Evans, L. O'Neill, V. L. Kambhampati, G. Rayner, S. Turin, A. Genge, A. J. Dent, T. Neisius, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 2207.
- [472] C. S. Consorti, F. R. Flores, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12054.
- [473] F. Barrios-Landeros, B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8141.
- [474] M. D. Tissandier, K. A. Cowen, W. Y. Feng, E. Gundlach, M. H. Cohen, A. D. Earhart, J. V. Coe, T. R. Tuttle, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 7787.
- [475] K. Albert, P. Gisdakis, N. Rösch, *Organometallics*, **1998**, *17*, 1608.
- [476] T. Hirakawa, Y. Uramoto, D. Mimura, A. Takeda, S. Yanagisawa, T. Ikeda, K. Inagaki, Y. Morikawa, *J. Phys. Chem. B*, **2017**, *121*, 164.