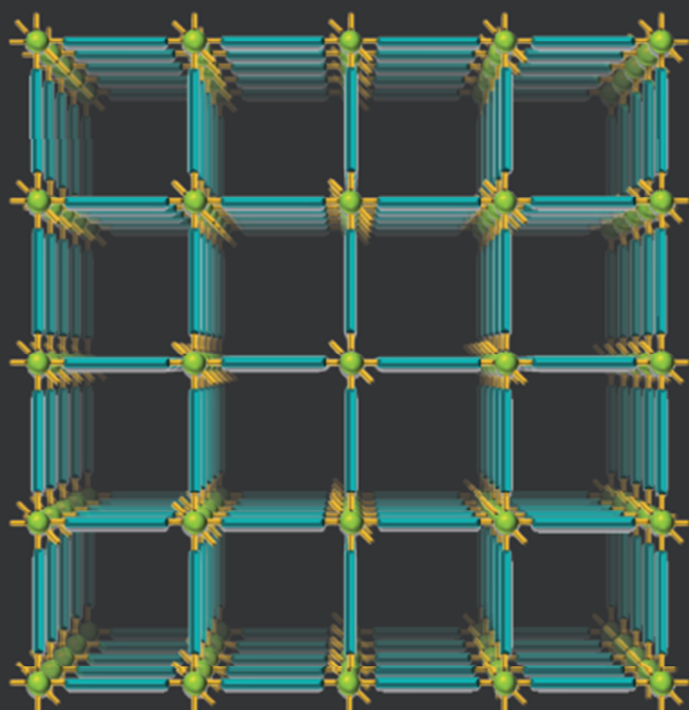
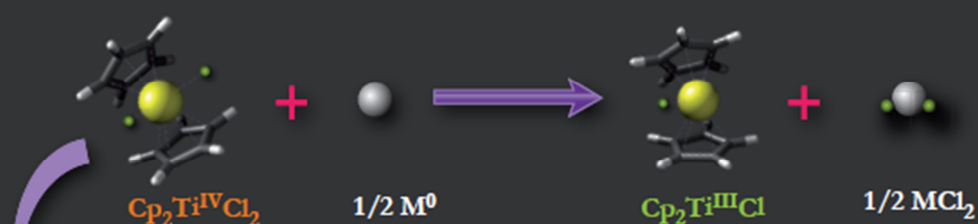




APLICACIONES DE CATALIZADORES DE Pd y Ti
EN NUEVAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO
C-C Y PREPARACIÓN DE PCPs



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**APLICACIONES DE CATALIZADORES DE
Pd Y Ti EN NUEVAS REACCIONES
DE ACOPLAMIENTO C-C
Y PREPARACIÓN DE PCP_s**

PROGRAMA OFICIAL DE
DOCTORADO EN QUÍMICA

NATALIA MUÑOZ PADIAL

GRANADA, 2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Natalia Muñoz Padial

ISBN: 978-84-9125-604-5

URI: <http://hdl.handle.net/10481/43013>

La doctoranda Natalia Muñoz Padial y los directores de la tesis Juan Enrique Oltra Ferrero y Jorge Andrés Rodríguez Navarro, garantizamos, al firmar esta Tesis Doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 28 de Noviembre de 2015

La Doctoranda



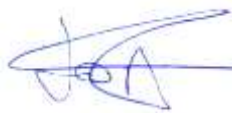
Fdo.: Natalia Muñoz Padial

Los Directores de la Tesis



Fdo.: Juan Enrique Oltra Ferrero

Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Granada



Fdo.: Jorge Andrés Rodríguez Navarro

Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Granada

Los doctores Juan Enrique Oltra Ferrero y Jorge Andrés Rodríguez Navarro,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada “APLICACIONES DE CATALIZADORES DE Pd Y Ti EN NUEVAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C Y PREPARACIÓN DE PCPs” ha sido realizada en los Departamentos de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por la licenciada Natalia Muñoz Padial y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctorado Internacional.

Granada, 28 de Noviembre de 2015

Los Directores de la Tesis



Fdo.: Juan Enrique Oltra Ferrero

Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Granada



Fdo.: Jorge Andrés Rodríguez Navarro

Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Granada

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de Tesis J. Enrique Oltra Ferrero y Jorge A. Rodríguez Navarro por haberme dado la oportunidad de llevar a cabo este trabajo y por darme la libertad de desarrollar mis propias ideas, pero sobre todo por dejar que me equivoque; gracias por ayudarme cuando lo he necesitado y por vuestro apoyo y comprensión en los momentos difíciles.

Mi más sincero agradecimiento a Sara, Elena, Carmen Montoro, Carmen Maldonado, Elsa, Marleny, Iris, Pepo, Maykel y Kiko por toda vuestra ayuda y apoyo en los momentos difíciles tanto personales como científicos, pero sobre todo por vuestra amistad y por tantos momentos grabados en mi memoria, mil gracias de corazón, sin duda, sois lo mejor de esta etapa. Quiero extender mi agradecimiento a muchos otros “becarios”: Víctor, Elsa Valero, Cala, Elo, Fran, David, Carmencilla, Fermín, Ismael, Migue, Nazaret, Alex, Chiqui... sois geniales!!! Tampoco me quiero olvidar de las últimas incorporaciones Rodrigo y Esther.

Gracias Marleny, Carmen M. y Elisa por hacer de hermanas mayores y a Kiko por esos estupendos viajes transoceánicos.

Asimismo, agradezco a todas las personas que constituyen el Departamento de Química Orgánica (en especial a Joaquín, Mariano y Guadalupe) y el Departamento de Química Inorgánica, especialmente a Elisa, Migue Galindo, Antoñillo, Puri y M^a Angustias, así como al personal del Centro de Instrumentación Científica. Gracias a todos con los que he tratado por hacer de estos años una experiencia tan agradable y provechosa.

Muchas gracias a todos los colaboradores de otras Universidades sin los que esta Tesis no se habría podido llevar a cabo.

Mi agradecimiento a la Prof. Melanie S. Sanford (Universidad de Michigan, Estados Unidos) por haberme acogido como una más. Extiendo mi gratitud a mis compañeros de estancia especialmente a Mónica (siempre te agradeceré toda tu ayuda), a Álvaro, Pablo, Nomaan, James, Melisa... y a Signe, Amanda y Naoko por ese estupendo viaje a Canadá y tantos momentos divertidos en el laboratorio. Gracias por vuestro tiempo y dedicación!

Un especial agradecimiento a mi madre, gracias por luchar tanto en la vida para que pudiera llegar hasta aquí. Gracias a mi hermano y a “l@s muñoces” especialmente a Bea, las titas y las enanas, no os imagináis cuanto os quiero. Por supuesto, no me puedo olvidar de los Moreno, muchas gracias por todo, por integrarme, aguantarme y tratarme como una más.

Jose Juan!!! Simplemente mil gracias por todo, nos vemos pronto.

En definitiva, quiero agradecer a todas aquellas personas que en algún momento han aportado su granito de arena sacándome una sonrisa, resolviéndome una duda, ayudándome con cualquier trámite...

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a las correspondientes instituciones por su financiación a través de los respectivos proyectos, sin los cuales este trabajo hubiese sido imposible. Gracias a la Junta de Andalucía (Proyecto de Excelencia P10.FQM.6050), al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyectos CTQ 2008.06790 y CTQ2011-24443) al Ministerio de Defensa (OTRI 3051), a la Comunidad Europea (Proyecto Europeo NanoMOF: NMP3-LG-2008-228604) y al CEI BioTic por su ayuda para la movilidad internacional.

Para despedirme, después de tanto agradecer, lo que tengo muy claro es que si he llegado a hacer una Tesis es principalmente por dos personas: M^a Angustias muchas gracias por guardar mi ficha de clase y Alf, mil gracias por empujarme a empezar y seguir en este mundo que me daba tanto pánico y ahora es prácticamente mi forma de vida.

A mi madre

A ti

*Cuando quieras emprender algo, habrá mucha gente que te dirá que no lo hagas,
cuando vean que no te pueden detener, te dirán cómo lo tienes que hacer
y cuando finalmente vean que lo has logrado, dirán que siempre creyeron en ti.*

JOHN C. MAXWELL

ÍNDICE

RESUMEN.....	19
SUMMARY.....	23
PRIMERA PARTE	27
1. Introducción general.....	29
1.1. Clorurobisciclopentadieniltitanio(III).....	29
1.2. Reacciones promovidas y/o catalizadas por complejos de titanoceno (III) ..	34
<i>CAPÍTULO I: Síntesis de Alenos Exocíclicos</i>	47
1. Introducción.....	49
2. Objetivos	50
3. Resultados y discusión.....	51
3.1. Estudio Mecanístico	55
3.2. Síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos catalizada por complejos de titanio (III).....	60
3.3. Síntesis formal de (±)-Stemoamida catalizada por [Cp ₂ TiCl]	62
4. Conclusiones.....	63
5. Parte experimental.....	63
5.1. Síntesis de los haluros de propargilo.....	63
5.1.1. Procedimientos generales.....	63
5.1.2. Preparación de los precursores	66

5.2.	Síntesis de alenos exocíclicos	79
5.3.	Estudio mecanístico	83
5.4.	Síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos	85
5.5.	Síntesis formal de Stemoamida.....	88
<i>CAPÍTULO II: Síntesis de (±)-Ambrox®</i>		91
1.	Introducción.....	93
2.	Objetivos	97
3.	Resultados y discusión.....	97
4.	Conclusiones	102
5.	Parte experimental.....	102
SEGUNDA PARTE.....		109
1.	Introducción general.....	111
1.1.	Clasificación de la porosidad.....	114
2.	Diseño y síntesis de MOFs.....	115
3.	Tipos de estructuras.....	119
4.	Técnicas de caracterización	127
5.	Propiedades y aplicaciones.....	137
5.1.	Almacenamiento y separación de gases	140
5.2.	Catálisis heterogénea.....	143
5.3.	Bioaplicaciones	144

<i>CAPÍTULO I: Síntesis de espaciadores orgánicos mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira</i>	147
1. Introducción.....	149
2. Objetivos	153
3. Resultados y discusión.....	154
3.1. Ligandos pirazolato	154
3.2. Ligandos 3,5-dimetilpirazolato	172
3.3. Ligandos carboxilato	177
3.4. Ligandos salicilato.....	185
4. Conclusiones.....	191
5. Parte experimental.....	192
5.1. Síntesis de espaciadores orgánicos	198
<i>CAPÍTULO II: Porphirinas como ligandos para MOFs</i>	221
1. Introducción.....	223
2. Objetivos	227
3. Resultados y discusión.....	227
4. Conclusiones.....	236
5. Parte experimental.....	236
TERCERA PARTE	249
1. Introducción general.....	251
1.1. Estrategias para la incorporación de centros activos en un MOF	252

<i>CAPÍTULO I: Inclusión de complejos de titanio en el interior de MOFs</i>	257
1. Introducción.....	259
1.1. Análisis del lixiviado	259
2. Objetivos	260
3. Resultados y discusión.....	260
3.1. Anclaje del complejo de Ti(IV) al espaciador orgánico	260
3.2. Inclusión del complejo [Cp ₂ TiCl ₂] en las cavidades de PCPs	262
3.2.1. PIZOF	263
3.2.2. UiO-67	266
3.2.3. Ni ₈ L ₆	269
3.3. Agentes reductores de [Cp ₂ TiCl ₂].....	272
3.4. Apertura radicalaria de epóxidos	273
3.4.1. Catálisis homogénea.....	274
3.4.2. Catálisis heterogénea	275
4. Conclusiones.....	282
5. Parte experimental.....	282
CONCLUSIONES.....	293
CONCLUSIONES GENERALES.....	295
GENERAL CONCLUSIONS	297
ANEXOS	299
Acrónimos.....	301

Materiales y métodos	304
Lista de publicaciones.....	311

RESUMEN

La presente Tesis Doctoral es un trabajo de investigación interdisciplinar fruto del esfuerzo y la colaboración de varios grupos de investigación en las áreas de la Química Orgánica y la Química Inorgánica.

Esta memoria está estructurada en tres partes, cada una compuesta por una introducción general, donde se realiza una revisión bibliográfica del tema en cuestión y varios capítulos. Cada uno de estos capítulos incluye una breve introducción de los antecedentes considerados más significativos, los objetivos propuestos, así como los resultados logrados y la discusión de los mismos. Además se incluye la parte experimental en donde se detallan los procedimientos seguidos y la descripción de los nuevos compuestos sintetizados. Por último, al final de esta memoria, se incluyen también como anexos una lista de acrónimos, la metodología seguida y la lista de publicaciones relacionadas con la presente Tesis Doctoral.

En las últimas décadas, los avances que ha experimentado la Síntesis Orgánica están directamente relacionados con el desarrollo de nuevos procedimientos para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Entre las diferentes metodologías descritas en bibliografía, cabe destacar las promovidas y/o catalizadas por metales de transición debido a la elevada eficacia que presentan. En este contexto, la química de radicales libres, llevada a cabo por metales de transición en bajo estado de oxidación, permite la formación de nuevos enlaces bajo condiciones de reacción suaves siendo además compatible con la presencia de numerosos grupos funcionales en el medio. Así pues, la *Primera Parte* de este trabajo titulada “Reacciones promovidas y/o catalizadas por complejos de titanio (III)” está dedicada al uso de catalizadores basados en complejos de titanio (III) en reacciones de formación de nuevos enlaces C-C. En este bloque temático se recoge una introducción general en la que se describen las principales características del complejo clorobisciclopentadieniltitanio(III), $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, la reactividad que presenta como agente de transferencia monoeléctronica y una revisión sobre las diferentes reacciones promovidas y/o catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ descritas hasta la fecha. El Capítulo I consiste en el desarrollo de una ciclación tipo Barbier de haluros propargílicos catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ para la síntesis de anillos nitrogenados y oxigenados que poseen el

grupo funcional aleno en posición exocíclica. Además, se realiza un estudio mecanístico a través de la incorporación de deuterio y la ciclación de haluros de propargilo secundarios. Por último, esta metodología se extiende a la síntesis enantioselectiva de alguno de los heterociclos seleccionados empleando el catalizador de Britzinger como fuente de titanio (III), así como a la síntesis formal del alcaloide Stemoamida. En la misma línea, la síntesis de Productos Naturales escasos constituye una de las pruebas más exigentes para demostrar la utilidad de un método o de un reactivo en Síntesis Orgánica. En el Capítulo II se lleva a cabo la síntesis total de (\pm)-Ambrox®, un producto de alto valor industrial que se emplea en perfumería fina como fijador. En particular, la etapa clave de esta síntesis consiste en la apertura radicalaria de epoxipoliprenos con posterior ciclación catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en condiciones suaves.

Por otro lado, uno de los retos de la química moderna y de la ciencia de los materiales es la preparación de nuevos compuestos híbridos poliméricos inorgánicos/orgánicos que aúnen las características estructurales y funcionales de ambos componentes y conduzca a propiedades mejoradas. Este tipo de materiales híbridos se conocen como polímeros de coordinación porosos (PCPs) o redes metalorgánicas porosas (MOFs). En este contexto, la *Segunda Parte* de este trabajo titulada “Síntesis de ligandos para la preparación de redes metalorgánicas” está dedicada a la síntesis de espaciadores orgánicos útiles en la preparación de redes metalorgánicas porosas. Así pues, los PCPs son una nueva clase de sistemas porosos caracterizados por poseer una red estructural definida por iones metálicos conectados entre sí a través de ligandos orgánicos espaciadores que dan lugar a un entramado de canales y cavidades dentro de los cuales se pueden alojar moléculas huésped. La principal ventaja de este nuevo tipo de materiales, con respecto a los materiales clásicos, reside, entre otras cosas, en la posibilidad de su diseño racional variando los iones metálicos y los ligandos orgánicos empleados. Hay que destacar que las propiedades inherentes a los residuos orgánicos y las características propias de los centros metálicos van a determinar las propiedades estructurales y funcionales del material resultante. Sin embargo, el inconveniente que presentan algunos PCPs a la hora de emplearlos en aplicaciones prácticas, es su baja estabilidad mecánica/química/térmica siendo en general significativamente menor a la de los materiales porosos clásicos, debido a la mayor labilidad de los enlaces de coordinación metal–ligando (M-O).

Así pues, en el segundo bloque temático se ha desarrollado la síntesis de espaciadores orgánicos ditópicos y politópicos de distinta longitud mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira. Dicha metodología se ha empleado para preparar ligandos tipo pirazolato, donde se generan dos o más enlaces C-C en una sola etapa, a partir de bloques de construcción comerciales o de preparación sencilla. Con el fin de comprobar la utilidad de los ligandos preparados, algunos de éstos se han empleado en la síntesis de MOFs cuya fórmula general es $[\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L})_6]$, donde L son espaciadores lineales de longitud creciente basados en el heterociclo pirazolato con diferentes funcionalizaciones (L= **64**, **66**, **69**, **80**). El uso de este tipo de ligandos espaciadores nos ha permitido demostrar la posibilidad de construir una serie isorreticular de materiales porosos con cavidades de tamaño creciente y diferente polaridad. Además, los enlaces M-N (pirazolato) han dado lugar a materiales más robustos frente a la hidrólisis. También se ha estudiado la eficiencia de estos sistemas en la captura de compuestos orgánicos volátiles tóxicos, entre los que se incluyen análogos de agentes de guerra química (DES: dietilsulfuro, modelo del Gas Mostaza), trabajando en condiciones operativas extremas (80% de humedad relativa) y comparándose con el carbón activo de alta hidrofobicidad Blücher-101408, implementado en los sistema de filtrado Saratoga® de última generación. Por otra parte, el MOF obtenido a partir del ligando **64** presenta una alta estabilidad en Fluido Corporal Simulado (FCS) por lo que ha sido usado para la incorporación y liberación controlada del metalofármaco no convencional $[\text{Ru}(p\text{-cimen})\text{Cl}_2(\text{pta})]$, conocido como RAPTA-C.

Tras los excelentes resultados obtenidos con los ligandos tipo pirazolato decidimos extender dicha metodología a la preparación de ligandos 3,5-dimetilpirazol, entre los que se encuentra el espaciador **104**, que en combinación con una sal de Co(II) dio lugar a un compuesto análogo al MOF-5 de estequiometría $[\text{M}_4\text{O}(\text{L})_6]$. Hay que destacar que los grupos metilo del ligando **104** juegan un papel fundamental en la estabilización de estos materiales puesto que protegen al material de la hidrólisis. Como consecuencia, estos materiales son altamente hidrofóbicos y presentan una elevada estabilidad térmica y química, características que posibilitan la investigación de las propiedades adsorbentes en presencia de humedad.

Asimismo, se han preparado mediante reacciones de Sonogashira una serie de ligandos tipo carboxilato y salicilato. En particular, la combinación de los ligandos carboxilato **113**,

114, **116** y **117** con $ZrCl_4$ ha dado una serie isorreticular interpenetrada de zirconio (PIZOF) que se ha empleado en la degradación de modelos de gases de guerra química como el Gas Sarín. Todos estos resultados, en los que se emplea la reacción de Sonogashira para la preparación de MOFs, constituyen el Capítulo I de la *Segunda Parte*.

Por otro lado, en el Capítulo II, se recogen los resultados obtenidos durante la estancia pre-doctoral realizada en la Universidad de Michigan, bajo la supervisión de la Prof. Melanie S. Sanford en colaboración con el grupo del Prof. Adam Matzger. En este periodo se sintetizaron una serie de porfirinas y metaloporfirinas de hierro y rutenio no simétricas. Las porfirinas sintetizadas contienen grupos carboxilato en su estructura que permitan emplearlas como ligandos en la preparación de PCPs con posibles aplicaciones catalíticas. El tratamiento de la porfirina **141** y las metaloporfirinas **142** y **143** en presencia de una sal de Zr^{4+} dio lugar a una serie de PCPs de estructura análoga a la del UiO-66.

Por último, la *Tercera Parte* titulada “Inclusión de complejos de titanio en el interior de MOFs” se centra en el desarrollo de catalizadores heterogéneos que, en contraste con los catalizadores homogéneos, evitan los problemas relacionados con el reciclaje del catalizador y el aislamiento de los productos de la reacción. Una de las ventajas de utilizar MOFs como catalizadores heterogéneos es su gran porosidad, lo que permite el paso de los reactivos a través de sus poros, incrementando así el número de centros activos accesibles. Por todo ello la síntesis de polímeros de coordinación porosos adecuados para soportar catalizadores de Ti(III) es de gran interés. En este contexto, se ha llevado a cabo la inclusión del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ en la cavidad de varios PCPs mediante técnicas de impregnación consiguiendo la heterogeneización de un catalizador que es muy versátil en Química Orgánica. Además, se ha realizado un estudio de reductores que sean solubles en el medio de reacción puesto que, en fase homogénea el catalizador activo de Ti(III) se genera *in situ* por agitación del correspondiente complejo de Ti(IV) con metales reductores como Mn o Zn.

SUMMARY

The work of this PhD dissertation has been organized/divided in three different sections. Each section encloses an introduction, with the most relevant literature on the topic, and different chapters, each of which includes a short introduction, the specific aims, an experimental section with detailed protocols and characterization of the new synthesized compounds as well as the results and discussion. A list of acronyms, description of the methodology as well as a list of publications is also included at the end of this dissertation.

In the last decades, Organic Synthesis has been focused on the development of novel protocols to create/form carbon-carbon and/or carbon-heteroatom bonds. Among the different methodologies described in the literature, those promoted/catalyzed by transition metals are particularly noteworthy due to their high efficiency. In this context, the chemistry of free radicals based on transition metals in low oxidation state is especially interesting because leads to the formation of new bonds in the presence of numerous functional groups under mild conditions. In the *First Section* of this PhD work, which is titled “Reactions promoted and/or catalyzed by titanium (III) complexes”, the use of chloridobis(cyclopentadienyl)titanium (III) complex as catalyst on C-C bonds formation has been explored. The main features as well as the reactivity of this compound, commonly named as titanocene dichloride and abbreviated as $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, as well as an update review on reactions catalyzed by this titanium complex are described in detail in the introduction.

In Chapter 1 (*First Section*), a cyclisation-Barbier-type of propargyl halides catalyzed by this titanium (III) complex has been developed in order to synthesize nitrogen or oxygen-containing heterocycles which have an allene functional group on exocyclic position. Furthermore, a mechanistic study has been carried out by incorporating deuterium and studying the cyclization of secondary propargyl halides. Finally this methodology has been extended to the enantioselective synthesis of some of heterocycles under study using Britzinger catalyst as titanium (III) source, as well as the formal synthesis of the Stemoamide alkaloid.

Besides, the synthesis of scarce natural products is one of the most demanding tests to prove/show the usefulness of a new methodology or reagent in Organic Chemistry. In Chapter 2 (*First Section*), the total synthesis of (\pm)-Ambrox[®], a diterpene natural product of high value for the fragrance industry which is used as fixative, has been carried out. The key on this synthesis lays in the opening of epoxy polyprenes via radial with subsequent cyclization catalyzed by [Cp₂TiCl] complex in mild conditions.

On the other hand, one of the most interesting challenges in Material Sciences is the synthesis of new polymeric hybrid materials comprising structural and functional features of both components (organic and inorganic), which might improve their properties. These hybrid materials are commonly known as porous coordination polymers (PCPs) or porous metal-organic frameworks (MOFs). In this context, the *Second Section* of this PhD work, which is titled “Synthesis of ligands to prepare new metalo-organic frameworks”, is focused on the synthesis of new organic spacers which can be used as connectors between metallic centers yielding novel porous materials. The main advantage of these materials, when compared with classical materials, is that they can be rationally designed by selecting the suitable metal ions and organic ligands. In fact, both functional and structural properties of these hybrids materials depend strongly on the particular features of the selected metallic centers as well as organic residues, which allow a widely range of possibilities/properties. Nevertheless, most of these PCPs show poor mechanical/chemical/thermal stability which makes difficult their use on real applications. This fragility is generally associated with the lability of the metal-ligand (M-O) coordination bond. In this section several ditopic and polytopic organic spacers of different lengths have been synthesized by Sonogashira cross-coupling in order to create a new library of suitable spacers on metal-organic framework synthesis.

In Chapter 1 (*Second Section*), different type ligands have been used as building blocks of new MOFs. This work has been carried out in collaboration with Prof. Jorge Rodríguez Navarro. In particular, we have successfully prepared an isorecticular series with increasing size, different polarity and general formula [Ni₈(OH)₄(H₂O)₂(L)₆], where L is a pyrazolate-based ligand (**64**, **66**, **69** and **80**). The M–N (pyrazolate) bond provides more robust materials against hydrolysis. Moreover, the efficacy of these systems to capture toxic volatile organic compounds, such as diethyl sulfide (a model of Mustard Gas) in extreme

conditions (80% humidity) has been studied. The results have been compared with those for commercially available materials such as an active carbon of high hydrophobicity (Blücher-101408 implemented on Saratoga® filter systems). Besides, the porous material based on ligand **64**, which shows a high stability in Simulated Body Fluid (SBF), has been used as a vehicle for the incorporation and controlled delivery of a non-conventional metallodrug [Ru(*p*-cymene)Cl₂(pta)] known as RAPTA-C.

We have also prepared 3,5-dimethylpyrazole-based ligands. In particular, spacer **104** in combination with a cobalt (II) salt affords a MOF-5 analogue with formula [M₄O(L)₆]. Noteworthy, methyl groups on this ligand play a key role on the stability of this hybrid material, protecting it from hydrolysis. As a consequence, this system is highly hydrophobic with a high thermal and chemical stability, and therefore their absorbent properties could be potentially used in humid conditions. Finally, we have also carried out the synthesis of different carboxylate and salicylate ligands. In particular, the combination of carboxylate ligands **113**, **114**, **116** and **117** with ZrCl₄ results in an interpenetrated isoreticular series (PIZOF) which has been used on the degradation of chemical warfare agents such as Sarin Gas.

The work carried out during my stay at Michigan University, under supervision of Prof. Melanie S. Sanford and in collaboration with Prof. Adam Matzger, is described in Chapter 2 (*Second Section*). The aim of this stay was to synthesize a new battery of non-symmetrical porphyrins and metalloporphyrins (iron and ruthenium) which can be exploited as precursors for the preparation of new PCPs with catalytic applications. Porphyrin **141** and metalloporphyrins **142** and **143** yielded to a new family of PCPs with a UiO-66 type structure in the presence of a zirconium (IV) salt.

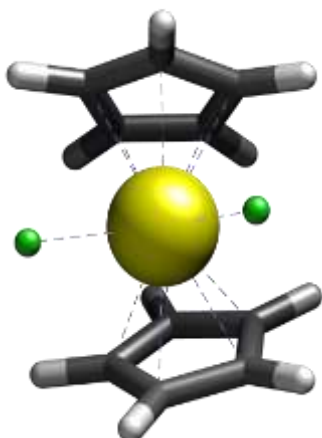
Finally, the *Third Section*, which is titled “Incorporation of titanium complexes into the MOFs cavities”, has been focused on the designed and development of new heterogeneous catalyst based on titanocene dichloride [Cp₂TiCl₂] and PCPs. In particular, MOFs provide a high number of active sites which are accessible to reagents and therefore they are good candidates to support titanium catalysts in heterogeneous catalyzed-reactions. Keeping that in mind, in this Ph.D. work [Cp₂TiCl₂] complex has been included into the cavities of different PCPs by impregnation techniques in order to prepare new

heterogeneous catalysts which can be used in multiple reactions. Moreover, an *in situ* reduction of Ti(IV) complex inside the porous material has been carried out in order to prove its potential use in real applications, as the active catalyst is the reduced form Ti(III).

In summary, the *First Section* is focused on the use of the homogeneous catalyst [Cp₂TiCl], the *Second* one on the synthesis of different organic ligands which are used on the preparation of MOFs with several applications, and finally the *Third Section* is focused on the use of these MOFs as support of titanocene complex in order to prepare a heterogeneous catalyst.

PRIMERA PARTE

*REACCIONES PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR COMPLEJOS
DE TITANIO (III)*



INTRODUCCIÓN GENERAL

*CAPÍTULO I: SÍNTESIS DE ALENOS
EXOCÍCLICOS*

CAPÍTULO II: SÍNTESIS DE (±)-AMBROX®

1. Introducción general

En las últimas décadas, los avances que ha experimentado la Síntesis Orgánica están directamente relacionados con el desarrollo de nuevos procedimientos para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Entre las diferentes metodologías descritas en bibliografía, cabe destacar las promovidas y/o catalizadas por metales de transición¹ debido a la elevada eficacia que presentan. En este contexto, la química de radicales libres, llevada a cabo por metales de transición en bajo estado de oxidación,² permite la formación de nuevos enlaces bajo condiciones de reacción suaves siendo además compatible con la presencia de numerosos grupos funcionales en el medio.³

Los complejos de titanio han experimentado un gran desarrollo en la química de radicales libres debido a que el titanio es el séptimo metal más abundante de la Tierra (el segundo de los metales de transición tras el hierro)⁴ y numerosos derivados de titanio son inocuos para la salud⁵ y respetuosos con el medio ambiente.⁶ En este sentido, los catalizadores de titanio son reactivos adecuados en Química Verde, facilitando procesos de química sostenible.

1.1. Clorobisciclopentadieniltitanio(III)

Entre los complejos de titanio utilizados como catalizadores destaca el clorobis(ciclopentadienil)titanio(III), $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$,⁷ también conocido como el “reactivo de Nugent”,⁸ uno de los agentes de transferencia monoeléctronica más relevantes en química

¹ a) P. W. Davies, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, **2010**, *106*, p. 98 y citas incluidas. b) B. C. G. Soederberg, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, p. 57 y citas incluidas.

² J. Iqbal, B. Bhatia, N. K. Nayyar, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, p. 519.

³ a) C. S. Penkett, I. D. Simpson, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B*, **1999**, *95*, p. 3. b) G. J. Rowlands, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B: Org. Chem.* **2012**, *108*, p. 15.

⁴ P. Enghag, *Encyclopedia of the Elements*, **2004**, Ed. Wiley-VHC, capítulo 18, p. 493.

⁵ E. Bermudez, J. B. Mangum, B. Asghariam, B. A. Wong, E. E. Reverdy, D. B. Janszen, P. M. Hext, D. B. Warheit, J. I. Everitt, *Toxicol. Sci.* **2002**, *70*, p. 86.

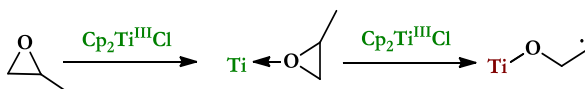
⁶ D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, p. 2126.

⁷ a) M. L. H. Green, C. R. J. Lucas, *Dalton Trans.* **1972**, p. 1000. b) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, p. 7853. c) K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuck, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, p. 2041.

⁸ a) W. A. Nugent, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, p. 8561. b) T. V. RajanBabu, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, p. 986.

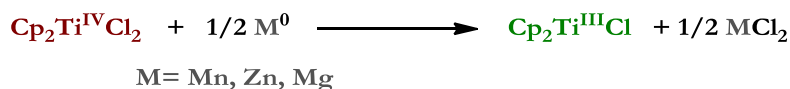
de radicales libres, desarrollado en las últimas décadas debido a que combina las ventajas de la química organometálica con las de la química radicalaria.⁹

En concreto, el complejo [Cp₂TiCl] es un reductor monoelectrónico suave utilizado por primera vez en Síntesis Orgánica en 1988⁸ por RajanBabu y Nugent para promover la apertura homolítica de epóxidos (Esquema 1).



ESQUEMA 1: APERTURA RADICALARIA DE EPÓXIDOS PROMOVIDA POR CLORURO DE BIS(CICLOPENTADIENIL)TITANIO (III)

El complejo de titanio [Cp₂TiCl] en estado de oxidación +3, que es la especie reactiva, no es comercial pero se prepara fácilmente *in situ* por agitación del reactivo diclorurobis(ciclopentadienil)titanio(IV), [Cp₂TiCl₂], bajo atmósfera inerte en presencia de metales reductores como Mn, Zn, o Mg entre otros¹⁰ (Esquema 2).



ESQUEMA 2: PREPARACIÓN DEL COMPLEJO REACTIVO [Cp₂TiCl]

Así se obtiene en disolución¹¹ la especie reactiva [Cp₂TiCl] que es un complejo de 15 e-. En disolución de THF anhidro este complejo se encuentra en equilibrio rápido (k= 3000 M⁻¹) de dos especies:¹² el monómero [Cp₂TiCl] **II** y el dímero [Cp₂TiCl]₂ **I**. En 2006, Gansäuer¹³ *et ál.* proponen la existencia de una especie intermedia semi-abierta **I'** entre los dos complejos en equilibrio que parece ser la responsable de la apertura homolítica de epóxidos (Esquema 3). Esta especie semi-abierta es un intermedio con una acidez de Lewis

⁹ P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2001, vol 1-2.

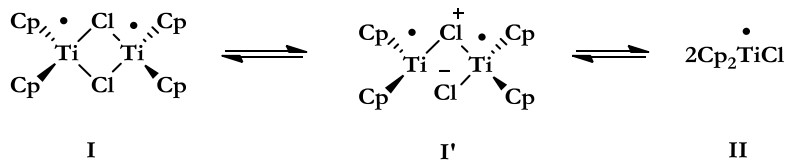
¹⁰ a) D. J. Sekutowski, G. D. Stucky, *Inorg. Chem.* 1975, 14, p. 2192. b) R. S. P. Coutts, P. C. Wailes, R. L. Martin, *J. Organomet. Chem.* 1973, 47, p. 375. c) J. M. Birmingham, A. K. Fischer, G. Wilkinson, *Naturwissenschaften*, 1955, 42, p. 96. d) D. W. Stephan, *Organometallics*, 1992, 11, p. 996.

¹¹ Cuando se cristaliza este complejo se observa en ciertas condiciones una especie trinuclear [Cp₂TiCl]₂MCl₂ (ver ref 8 y 9) que es característica exclusivamente del estado sólido y no influye a las propiedades del complejo en disolución.

¹² a) R. J. Enemærke, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, p.7853. b) R. J. Enemærke, G. H. Hjöllund, J. Larsen, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Organometallics*, 2005, 24, p. 1252.

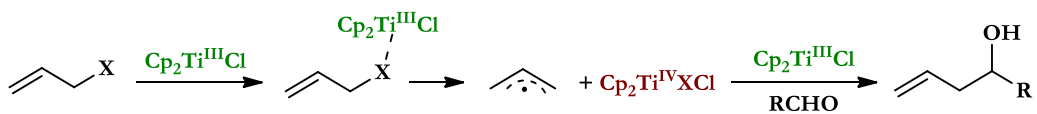
¹³ K. Daasbjerg, H. Svith, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Mück-Lichtenfeld, A. Gansäuer, A. Barchuk, F. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, p. 2041.

elevada que formaría el dímero de acuerdo con el principio de activación de electrófilos a través de asociación dimérica.¹⁴



ESQUEMA 3: ESPECIES DEL COMPLEJO DE TITANIO (III) PRESENTES EN DISOLUCIÓN DE THF ANHIDRO

Tanto la especie **I** como la **II** poseen un electrón *d* desapareado que es el que les confiere el carácter reductor monoeléctrico suave (con un potencial de reducción frente al ferrocenio/ferroceno de -0.8 y -0.4 V).^{7a} En este estudio se demostró que la especie **II** es un complejo de 15 e⁻ y, en consecuencia, sólo dispone de una vacante de coordinación que es necesaria para establecer un enlace con un heteroátomo antes de que tenga lugar la transferencia monoeléctrica de esfera interna,¹⁵ la cual iniciaría un proceso radicalario controlado, empleando por ejemplo como sustratos, epóxidos, aldehídos, cetonas o haluros activados y promoviendo y/o catalizando reacciones tipo Barbier entre otras (Esquema 4).



ESQUEMA 4: REACCIÓN TIPO BARBIER CATALIZADA POR [Cp₂TiCl]

Este reactivo presenta varias ventajas entre la que cabe destacar que tanto sus productos de hidrólisis como muchos de los compuestos que forma, no son tóxicos en comparación con la alta toxicidad que presentan algunos complejos que utilizan otros metales de transición tales como Hg, Pb, Cr, Ni, etc.¹⁶

Sin embargo, la metodología desarrollada por RajanBabu y Nugent para la apertura homolítica de epóxidos requería cantidades estequiométricas del complejo [Cp₂TiCl] lo que

¹⁴ E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, p. 411.

¹⁵ A. Cangönül, M. Behlendorf, A. Gansäuer, M. Van Gastel, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, p. 11859.

¹⁶ a) M. W. England, J. E. Turner, B. E. Hingerty, K. B. Jacobson, *Health Phys.* **1989**, 57, p. 115. b) A. K. Pandey, S. D. Pandey, V. Misra, *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2002**, 52, p. 92. c) K. Wah, K. L. Chow, *Aquat. Toxicol.* **2002**, 61, p. 53. d) L. Petrauskienė, *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, p. 336. e) D. Montvydiene, D. Mareiulionienė, *Environ. Toxicol.* **2004**, 19, p. 351.

compromete, en parte, la sostenibilidad de este proceso. Las aplicaciones como agente de transferencia monoeléctrico de este complejo experimentaron un gran auge a partir del descubrimiento del grupo del Prof. Gansäuer¹⁷ del empleo de una serie de agentes regeneradores del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ como el cloruro de 2,4,6-colidinio ($\text{Coll}\cdot\text{HCl}$), el cloruro de piridinio ($\text{Py}\cdot\text{HCl}$), o el cloruro de 2,4-dimetilpiridinio ($2,4\text{-Me}_2\text{Py}\cdot\text{HCl}$). Posteriormente, se han descrito otros agentes regeneradores como el cloruro de trimetilsilil colidinio **1**,¹⁸ o el cloruro de trietilamonio ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$)¹⁹ (Figura 1). Por tanto, una ventaja añadida de este complejo de titanio (III) es la posibilidad de emplearlo en cantidades subestequiométricas.

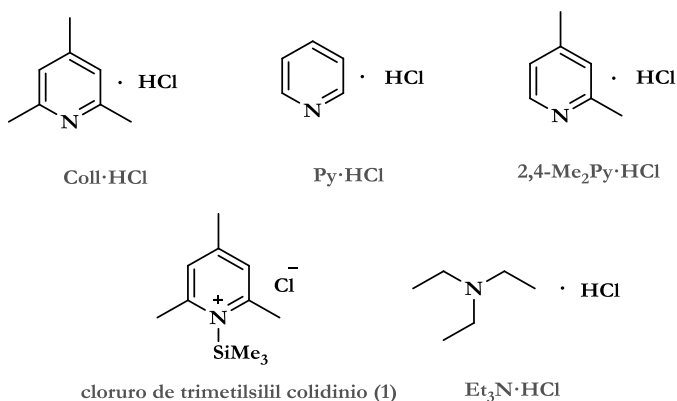


FIGURA 1: AGENTES REGENERADORES DEL COMPLEJO $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$

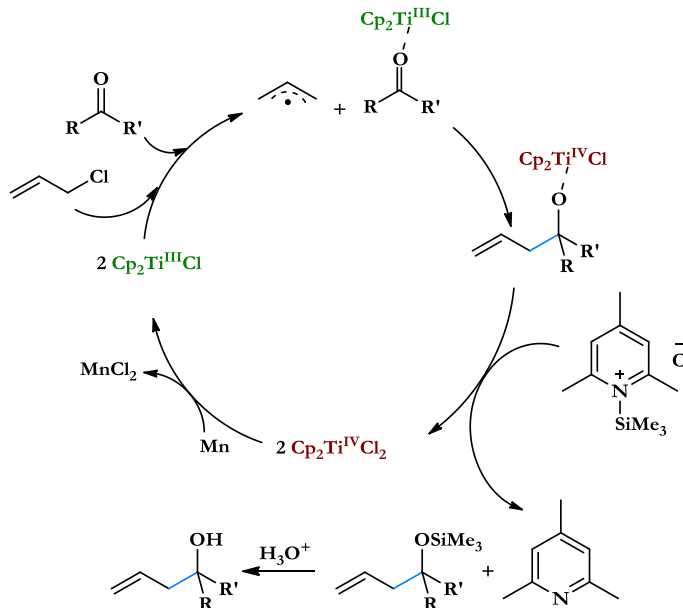
El ciclo catalítico propuesto para las alilaciones tipo Barbier²⁰ con clorurobisciclopentadieniltitanio(III) y el agente regenerador cloruro de trimetilsilil colidinio (**1**), (Esquema 5), empieza con la reducción del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ a la especie activa de titanio $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ empleando Mn; esta especie activa transfiere un electrón al pronucleófilo (en este caso un cloruro de alilo) el cual puede coordinarse al grupo carbonilo como ácido de Lewis aumentando su reactividad. El radical alílico formado ataca entonces al grupo carbonilo activado formando un alcoxi-titanoceno que es liberado por el agente regenerador **1**.

¹⁷ A. Gansäuer, M. Pierobon, H. Bluhm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, p. 101.

¹⁸ A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, p. 1935.

¹⁹ J. Streuff, M. Feurer, P. Bichovski, G. Frey, U. Gellrich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 8661.

²⁰ R. E. Estévez, J. Justicia, B. Bazdi, N. Fuentes, M. Paradas, D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, R. Robles, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, p. 2774.

ESQUEMA 5: CICLO CATALÍTICO PROPUESTO PARA ALILACIONES TIPO BARBIER CON $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$

El descubrimiento de agentes regeneradores del complejo de titanio^{17,18} y con ello la posibilidad del empleo de estos complejos en cantidades subestequiométricas abrió un nuevo campo de investigación basado en el desarrollo de complejos de titanio con ligandos quirales más caros y costosos de producir. De esta manera están descritas algunas reacciones enantioselectivas⁶ con complejos de titanio, tales como los complejos de Duthaler y Hafner, Riant, Halterman, Kagan o Brintzinger (Figura 2).

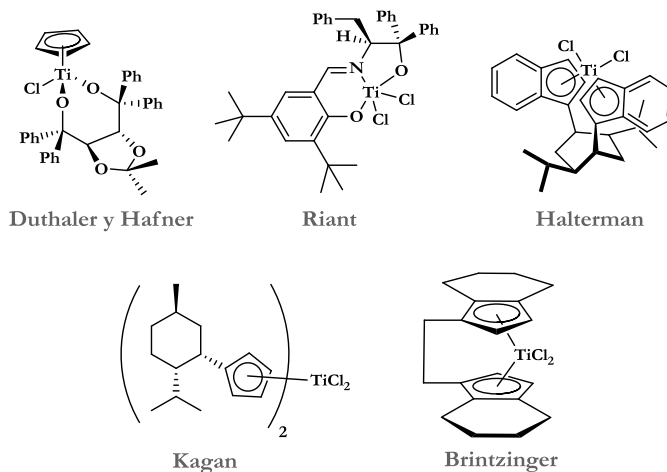
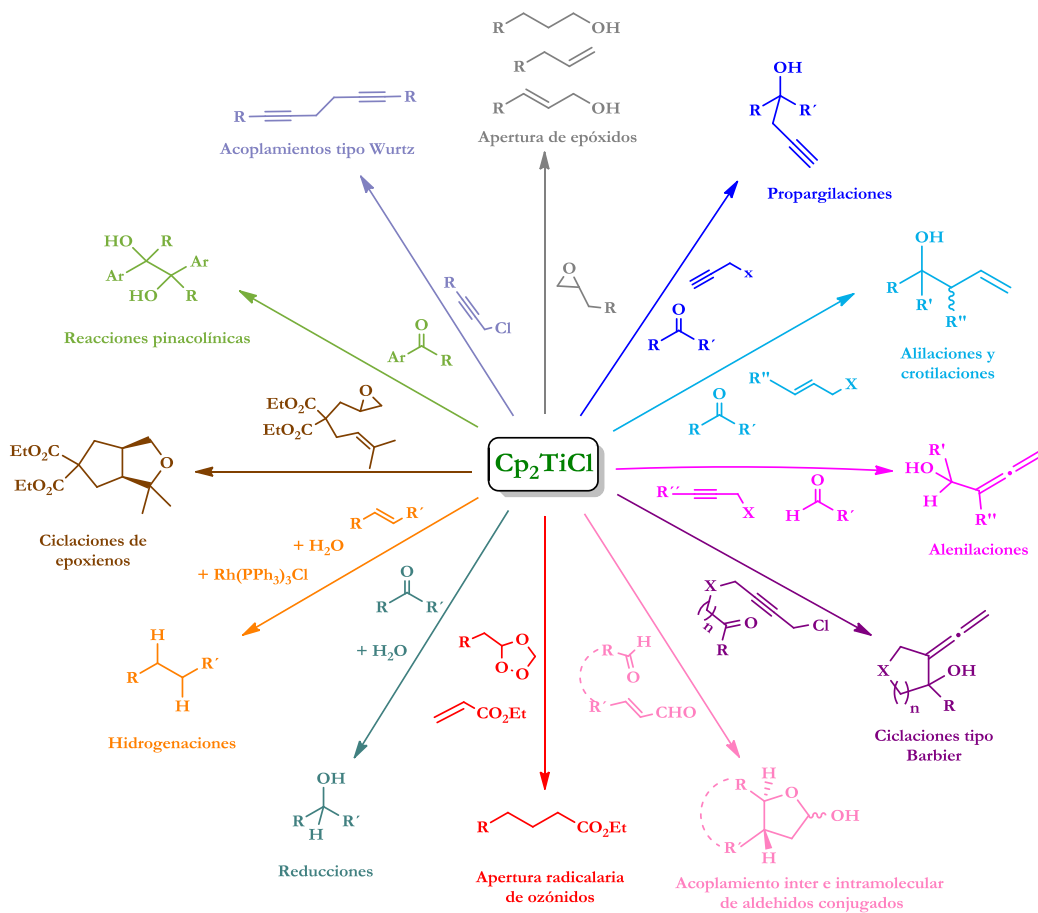


FIGURA 2: COMPLEJOS DE TITANIO EMPLEADOS EN SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA

1.2. Reacciones promovidas y/o catalizadas por complejos de titanoceno (III)

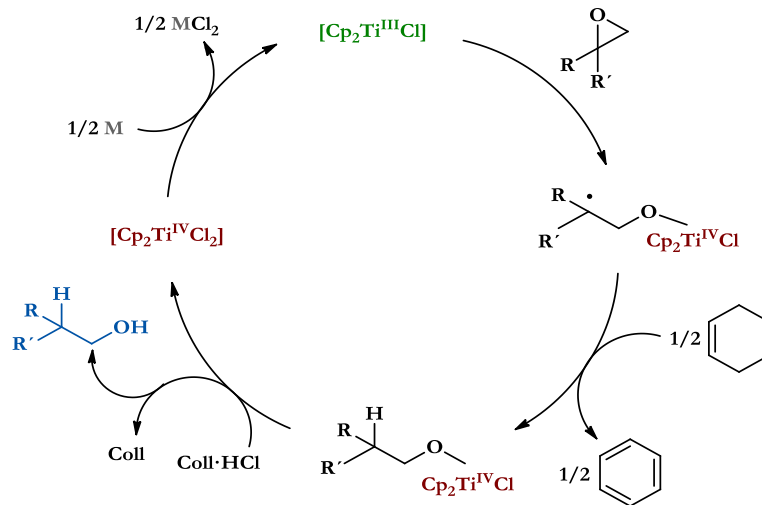
Durante las últimas dos décadas, gracias al desarrollo de una metodología que permite el empleo de los complejos de titanio (III) en cantidades subestequiométricas, se han llevado a cabo una gran variedad de reacciones de un modo eficiente, versátil y respetuoso con el medio ambiente. A continuación se muestran algunas de las reacciones promovidas y/o catalizadas por complejos de titanio (Esquema 6).



ESQUEMA 6: REACCIONES PROMOVIDAS Y/O CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE TITANOCENO (III)

Apertura radicalaria de epóxidos

La apertura radicalaria de epóxidos promovida^{8b,21} y/o catalizada¹⁸ por complejos de titanio (III) permite sintetizar, dependiendo de las condiciones de reacción, alcoholes, alquenos o alcoholes alílicos. En condiciones reductoras, el radical carbonado obtenido en la apertura radicalaria del epóxido se reduce dando lugar a un alcohol alifático (Esquema 7).



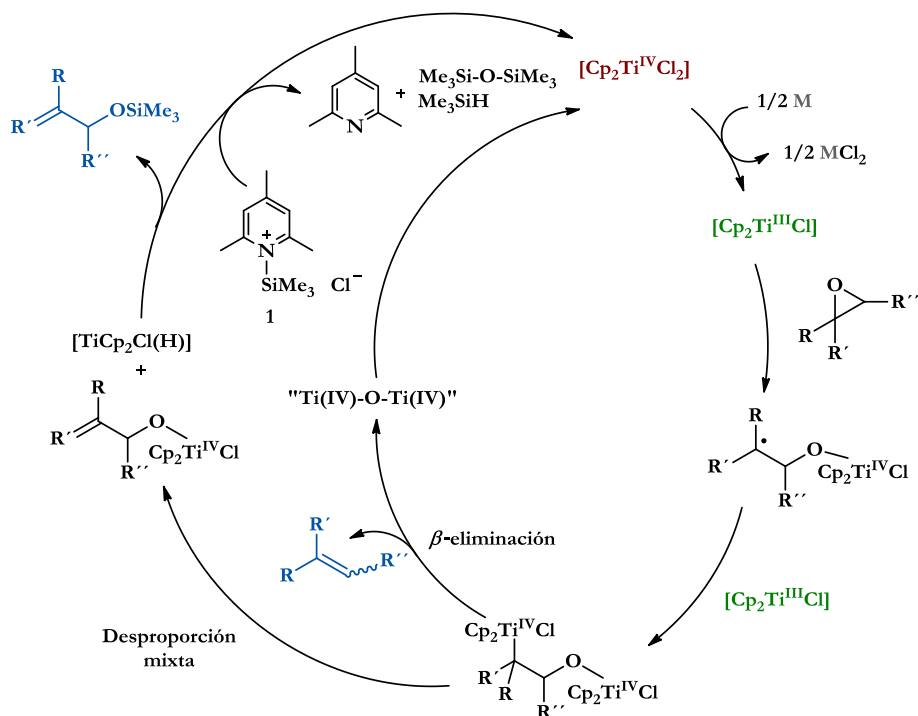
ESQUEMA 7: APERTURA DE EPÓXIDOS EN CONDICIONES REDUCTORAS CATALIZADA POR [Cp₂TiCl]

Este ciclo catalítico sólo funciona en condiciones reductoras ya que, en condiciones no reductoras se generan especies de hidruro de titanio a partir de las cuales no se puede regenerar el complejo [Cp₂TiCl₂] cuando se usa cloruro de colidinio como agente regenerador.

En condiciones no reductoras,¹⁸ se pueden obtener los correspondientes alquenos o alcoholes alílicos, dependiendo de la disposición de los grupos adyacentes al intermedio de alquil-titanoceno generado en el transcurso de la reacción; de este modo la apertura radicalaria del epóxido que evoluciona hacia el alquil-titanoceno (IV) puede experimentar una β-eliminación de "OTi"^{8a} generando el alqueno correspondiente, o bien, una

²¹ T. V. Rajanbabu, W. A. Nugent, M. S. Beattie, *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *11*, p. 6408.

desproporción mixta²² para dar lugar al alcohol alílico (Esquema 8). El uso como agente regenerador de la mezcla Me₃SiCl/2,4,6-colidina permite regenerar el complejo [Cp₂TiCl₂] a partir de [Cp₂TiClH] y de los derivados de alcoxi-titanoceno formados cuando la reacción transcurre en condiciones no reductoras.



ESQUEMA 8: APERTURA DE EPÓXIDOS EN CONDICIONES NO REDUCTORAS CATALIZADA POR [Cp₂TiCl]

Esta metodología, se ha aplicado con éxito a la ciclación radicalaria en cascada de epoxipoliprenos y su desarrollo ha constituido una excelente herramienta para la síntesis de Productos Naturales con estructura terpenoide.

Propargilaciones

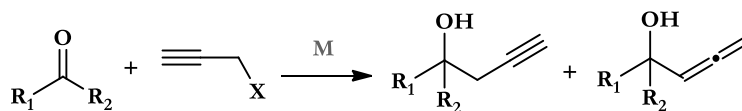
Una de las reacciones más comunes para introducir un alquino en un compuesto es la propargilación de derivados carbonílicos. Existen diferentes metodologías para llevar a cabo este proceso, siendo la propargilación tipo Barbier²³ una de las más eficientes debido

²² a) J. Justicia, T. Jiménez, S. P. Morcillo, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, p. 10837. b) A. Gansäuer, H. Bluhm, M. Pierebon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, p. 12849. c) A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 11858.

²³ C. Blomberg, *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*, Springer, Berlín, **1993**.

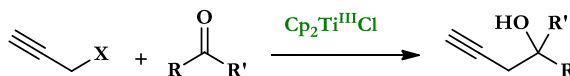
a que solo requiere un paso de reacción frente a las propargilaciones tipo Grignard²⁴ que requieren dos pasos: *i.* la preparación previa del compuesto propargílico organometálico, los cuales no son siempre fáciles de preparar, y *ii.* seguido de la etapa de acoplamiento con el derivado carbonílico.

Debido a la considerable relevancia sintética de las reacciones de propargilación,²⁵ se han estudiado diferentes metales para conseguir esta reacción a través de una estrategia tipo Barbier, incluyendo Li, Mg, Zn, In, Sn, Ce, Sm, sistemas multimetálicos de Ti y Pd y la destacable propargilación de Nozaki-Hiyama-Kishi (NHK) basada en Cr, entre otras.²⁶ Sin embargo, en la mayor parte de los métodos descritos, se obtienen mezclas de alcohol homopropargílico y el α -hidroxialeno (Esquema 9).



ESQUEMA 9: REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos

En este contexto, el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ es capaz de catalizar propargilaciones sobre aldehídos y cetonas alifáticas, aromáticas y α,β -insaturadas mediante una metodología tipo Barbier dando lugar a los correspondientes alcoholes secundarios o terciarios homopropargílicos sin observarse la formación del α -hidroxialeno²⁷ (Esquema 10).



ESQUEMA 10: REACCIÓN DE PROPARGILACIÓN CATALIZADA POR $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

Alilaciones y crotilaciones

El grupo del Profesor Reetz fue el primero en describir la reacción de alilación promovida por complejos de alil-titanoceno demostrando la elevada quimio, regio, diastereo

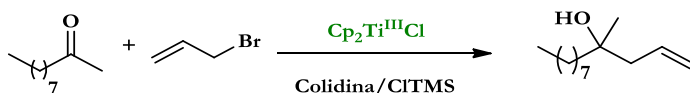
²⁴ V. Grignard, T. L. Yin, *Bull. Soc. Chim.* **1928**, *43*, p. 42.

²⁵ C-H. Ding, X-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, p. 1914.

²⁶ a) V. Grignard, T. L. Yin, *Bull. Soc. Chim.* **1928**, *43*, p. 42. b) R. Baker, M. A. Brimble, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, p. 3311. c) L. W. Bieber, M. F. da Silva, R. C. da Costa, L. O. S. Silva, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, p. 3655. d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, p. 5208. e) M. Banerjee, S. Roy, *Chem. Commun.* **2003**, p. 534. f) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiera, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokohama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, p. 3904. g) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, p. 2693. h) A. Millan, A. Martín-Lasanta, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2011**, *37*, p. 10470.

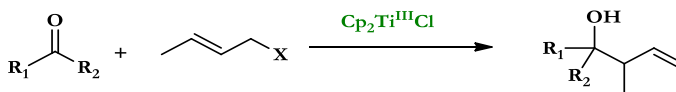
²⁷ J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, p. 14479.

y enantioselectividad de esta metodología.²⁸ Posteriormente se han desarrollado nuevas reacciones de alilación mejorando la enantioselectividad de la misma,²⁹ pero todas ellas presentan el inconveniente del empleo de cantidades estequiométricas de los complejos de titanio. En 2008, se desarrolló una nueva metodología de alilación tipo Barbier catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y el agente regenerador cloruro de trimetilsilil colidinio (**1**)^{20, 30} (Esquema 11).



ESQUEMA 11: ALILACIÓN TIPO BARBIER DE DECANONA CATALIZADA POR $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

De la misma manera, este complejo de titanio (III) es también capaz de catalizar la reacción entre haluros de crotilo y compuestos carbonílicos obteniéndose los correspondientes alcoholes homoalílicos³¹ (Esquema 12).



ESQUEMA 12: CROTILACIÓN DE COMPUESTOS CARBONÍlicos

Alenilaciones

La reacción de alenilación consiste en la incorporación de un grupo funcional aleno sobre un sustrato. Existen muchos procesos descritos para la síntesis de alenos como son las isomerizaciones de alquinos, los reordenamientos de dienos, la apertura de anillos, la transformación de alcoholes propargílicos, las adiciones 1,4 a eninos conjugados, las eliminaciones 1,2 desde alquenos, las condensaciones entre alquinos terminales y aldehídos catalizadas por Zn, etc.³² Los métodos de alenilación de compuestos carbonílicos con especies órganometálicas descritos en bibliografía son muy numerosos y conllevan el uso

²⁸ a) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westerman, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, p. 1044. b) M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, p. 1.

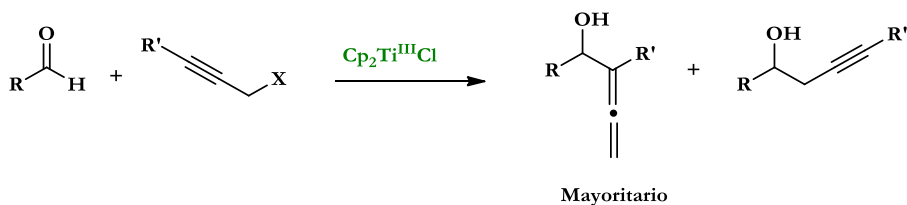
²⁹ a) M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, p. 494. b) A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, p. 2321.

³⁰ A. Rosales, J. L. Oller-López, J. Justicia, A. Gansäuer, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Chem. Comm.* **2004**, *22*, p. 2628.

³¹ I. Sancho-Sanz, D. Miguel, A. Millán, R. E. Estévez, J. L. Oller-López, E. Álvarez-Manzaneda, R. Robles, J. M. Cuerva, J. Justicia, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, p. 732.

³² a) W. M. Braje, J. Frackepohl, O. Schrake, R. Wartchow, W. Beil, H. M. R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, p. 777. b) J. E. Ezcurra, C. Pham, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, p. 4787. c) A. G. Myers, B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, p. 4492. d) T. Kusumoto, K. Ando, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, p. 1280. e) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, p. 1650. f) M. Periasamy, N. Sanjeevakumar, M. Dalai, R. Gurubrahama, P. O. Reddy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, p. 2932.

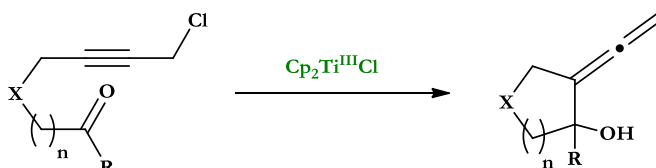
de metales muy diversos,³³ sin embargo muchos de ellos presentan inconvenientes ya que la selectividad de la reacción no es elevada y se obtienen mezclas de alcoholes homopropargílicos y α -alenílicos. Los protocolos tipo Barbier llevados a cabo con el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en condiciones catalíticas, en los que se emplean haluros propargílicos sustituidos y aldehídos, dan lugar a los α -hidroxialenos correspondientes acompañados en algunos casos, de pequeñas cantidades del alcohol homopropargílico²⁷ (Esquema 13).



ESQUEMA 13: SÍNTESIS DE α -HIDROXIALENOS CATALIZADA POR $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

Ciclaciones tipo Barbier

Aunque existen numerosos métodos para la síntesis de alenos,³² hasta 2014 no se describió una metodología general para la síntesis de alenos exocíclicos de una forma directa. Nuestro grupo desarrolló esta metodología empleando una ciclación tipo Barbier de haluros de propargilo catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ ³⁴ (Esquema 14).



ESQUEMA 14: SÍNTESIS DE ALENOS EXOCÍCLICOS CATALIZADA POR $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

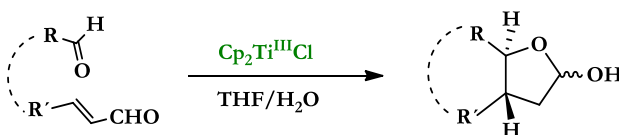
Dado que parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral recaen sobre el desarrollo de nuevas reacciones de ciclación tipo Barbier catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, esta metodología será desarrollada en detalle en el Capítulo I de la *Primera Parte* de la presente memoria.

³³ a) H. Yamamoto, *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**. b) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, C. S. Johnson, H. Lee, J. J. Song, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, p. 88. c) D. R. Fandrick, K. R. Fandrick, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Tang, A. G. Capacci, S. Rodriguez, J. J. Song, H. Lee, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 7600. d) L. N. Guo, H. Gao, P. Mayer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, p. 9829. e) J. A. Marshall, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, p. 8153. f) C.-H. Ding, X. L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, p. 1914. g) M. Yus, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, p. 7774. h) R. L. Danheiser, D. J. Carini, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, p. 3925.

³⁴ J. Muñoz-Bascón, C. Cervantes, N. M. Padial, M. Álvarez-Corral, A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, p. 801.

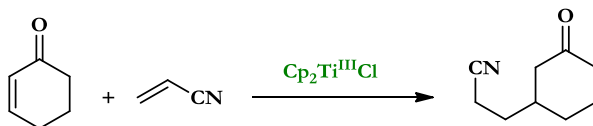
Acoplamiento de aldehídos conjugados

El complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ también es capaz de promover la adición tipo Michael de aldehídos sobre alquenos α,β -insaturados en presencia de agua, introduciendo el concepto de “umpolung”³⁵ para la química de los complejos de titanio (III).³⁶ La reacción puede llevarse a cabo de forma inter o intramolecular (Esquema 15).



ESQUEMA 15: ADICIÓN TIPO MICHAEL SOBRE ALDEHÍDOS α,β -INSATURADOS

En 2011, el grupo del Dr. Streuff amplió esta metodología para la preparación de productos 1,4- y 1,6-difuncionalizados empleando enonas y acrilonitrilos y, confirmando así el fenómeno de “umpolung” para los procesos catalizados por complejos de titanio³⁷ (Esquema 16).



ESQUEMA 16: REACCIÓN “UMPOLUNG” DESCRITA POR STREUFF

Apertura radicalaria de ozónidos

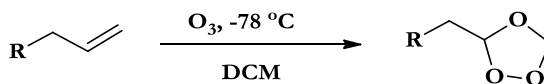
Durante muchos años, el grupo funcional ozónido (1,2,4-trioxolano) se ha considerado como un simple intermedio de reacción. Sin embargo, aunque algunos ozónidos son inestables muchos otros no lo son, pudiendo incluso ser almacenados y manipulados sin sufrir descomposición.³⁸ Además, estos compuestos se pueden preparar fácilmente p bajo condiciones respetuosas con el medio ambiente mediante el burbujeo de ozono en una disolución del alqueno correspondiente (Esquema 17).

³⁵ a) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, p. 239. b) B. T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, **1977**, *6*, p. 357. c) D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, p. 231.

³⁶ R. E. Estévez, J. L. Oller-López, R. Robles, C. R. Melgarejo, A. Gansäuer, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2006**, *8*, p. 5433.

³⁷ J. Streuff, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, p. 5507.

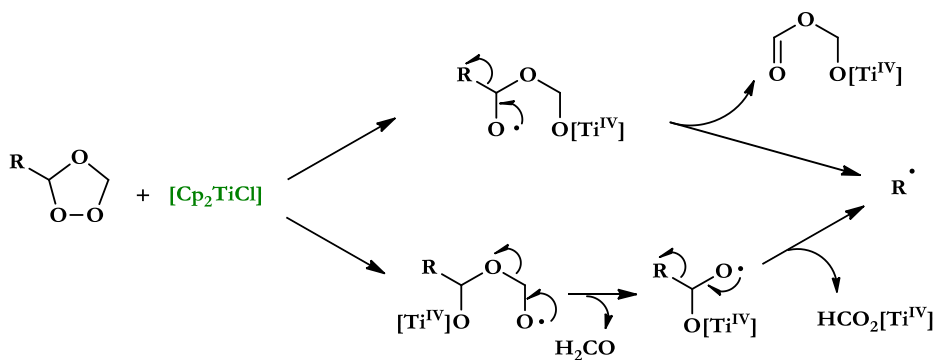
³⁸ a) W. H. Bunelle, T. A. Isbell, C. L. Barnes, S. Qualls, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, p. 8168. b) Y. S. Hon, J. L. Yan, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, p. 8525.



ESQUEMA 17: SÍNTESIS DE OZÓNIDOS

A pesar de la facilidad de preparación de los ozónidos su reactividad química ha sido muy poco estudiada, limitándose prácticamente a su reducción *in situ* en procesos de ozonolisis.³⁹

Así pues, los ozónidos poseen una baja energía del enlace O-O⁴⁰ que junto a la presencia de átomos de oxígeno con pares de electrones sin compartir les permite enlazarse a metales de transición que presenten vacantes de coordinación libres. A pesar de que generalmente se habían considerado inertes bajo condiciones radicalarias,^{38b} nuestro grupo ha demostrado que son excelentes sustratos para el complejo de transferencia monoelectrónica [Cp₂TiCl] bajo condiciones de reacción suaves. De esta manera, se pueden generar radicales carbonados (primarios, secundarios, terciarios, alílicos, propargílicos, bencílicos, etc.), imposibles de obtener a partir de los sustratos convencionales empleados tales como, epóxidos y haluros de alilo o propargilo⁴¹ (Esquema 18).

ESQUEMA 18: MECANISMO HIPOTÉTICO PARA LA GENERACIÓN DE RADICALES CARBONADOS A PARTIR DE OZÓNIDOS PROMOVIDA POR EL COMPLEJO [Cp₂TiCl]

³⁹ a) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed. John Wiley & Sons: New York, 2001, p. 1522. b) P. S. Bailey, *Ozonization in Organic Chemistry*, Vol 1, Academic press, New York, 1978.

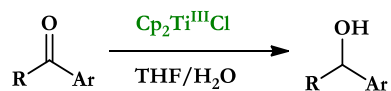
⁴⁰ Los valores descritos de la energía de disociación del enlace O-O son generalmente más bajos de 50 kcal·mol⁻¹; ver: Y. R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press: Boca Raton, 2003, p. 202.

⁴¹ A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* 2012, 77, p. 4171.

Reducciones de cetonas aromáticas

La reducción de cetonas a alcoholes es una reacción de gran interés en Síntesis Orgánica. La mayoría de los métodos convencionales empleados hacen uso de reactivos altamente inflamables, como por ejemplo H_2 , el uso de hidruros metálicos o el empleo de metales en disolución.⁴² Por ello, es deseable el desarrollo de nuevos agentes reductores, más eficaces, económicos y seguros para llevar a cabo esta transformación.

En este contexto, se realizaron estudios sobre la reducción de cetonas aromáticas y alifáticas cíclicas empleando el complejo $[Cp_2TiCl]$ en presencia de H_2O , obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios con buenos rendimientos, en lugar de los productos de pinacolización que se hubieran obtenido en ausencia de H_2O ⁴³ (Esquema 19).



ESQUEMA 19: REDUCCIÓN DE CETONAS AROMÁTICAS PROMOVIDA POR $[Cp_2TiCl]$ EN MEDIO ACUOSO

Hidrogenaciones

Generalmente, las reducciones de alquenos y alquinos se llevan a cabo empleando hidrógeno gaseoso,⁴⁴ aunque también existen procesos en los que la transferencia de hidrógeno se realiza a través de metales desde moléculas que posean hidrógenos accesibles. Esta metodología también se ha usado para la reducción de otros grupos funcionales,⁴⁵ como por ejemplo la reducción de cetonas mediada por diiodosamaricio⁴⁶ o complejos de titanio (III)⁴⁷ empleando agua como fuente de hidrógeno. En 2007, Oltra *et ál.* emplearon el complejo $[Cp_2TiCl]/H_2O$ como agente de transferencia de hidrógeno en presencia de un

⁴² F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*. 4ed. Part B, Ed: Kluwer Academic/ Plenum Publisher, New York, **2001**, p. 249.

⁴³ a) A. F. Barrero, A. Rosales, J. M. Cuerva, A. Gansäuer, J. E. Oltra, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, p. 1079. b) M. Paradas, A. G. Campaña, M. L. Marcos, J. Justicia, A. Haidour, R. Robles, D. J. Cárdenas, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, p. 8796. c) A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, E. Roldan-Molina, M. A. Castañeda, N. M. Padial, A. Gansäuer, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, p. 7672.

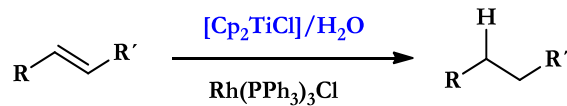
⁴⁴ a) M. B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: New York, **2001**, p. 1002. b) M. B. Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed. McGraw-Hill: New York, **2002**, p. 369. c) W. Carruthers, I. Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed. Cambridge University Press: Cambridge, UK, **2004**, p. 405.

⁴⁵ J. S. M. Samec, A. H. EÅ ll, J. B. AÅ berg, T. Privalov, L. Eriksson, J. E. Backval, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, p. 14293.

⁴⁶ H. B. Kagan, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, p. 10351.

⁴⁷ J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Synthesis*, **2005**, p. 2619.

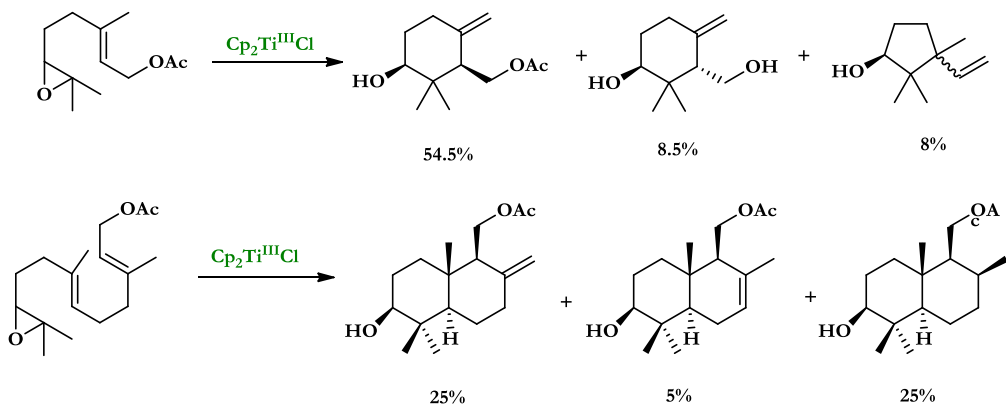
catalizador de Pd o Rh para la hidrogenación de alquenos y alquinos, obteniendo los correspondientes productos de reducción⁴⁸ (Esquema 20).



ESQUEMA 20: REDUCCIÓN DE ALQUENOS LLEVADA A CABO POR EL COMPLEJO $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]/\text{H}_2\text{O}$

Ciclaciones de epoxipoliprenos

En 1968, Groves *et al.*⁴⁹ describieron la primera ciclación radicalaria en cascada de epoxipoliprenos. Esta metodología resulta ser una excelente alternativa para la síntesis de terpenos policíclicos partiendo de precursores acíclicos relativamente simples.⁵⁰ En 2001, el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ se usó para promover la ciclación bioinspirada de epóxidos a partir de los correspondientes acetatos comerciales de farnesilo y geranilo, obteniéndose con un rendimiento aceptable los correspondientes productos cíclicos⁵¹ (Esquema 21).



ESQUEMA 21: CICLACIONES BIOINSPIRADAS DE EPÓXIDOS CATALIZADAS POR TITANOCENO (III)

Por otra parte, los compuestos policíclicos que se obtienen con esta metodología se han usado ampliamente como bloques de construcción en la preparación de diferentes

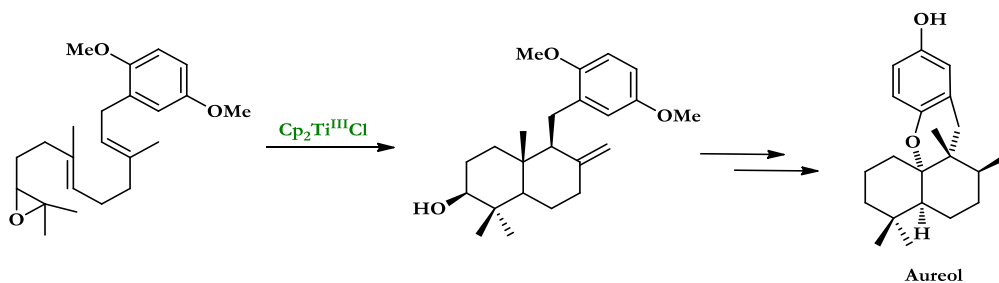
⁴⁸ A. G. Campaña, R. E. Estévez, N. Fuentes, R. Robles, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. Cárdenas, J. E. Oltra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, p. 2195.

⁴⁹ a) R. Breslow, S. S. Olin, J. T. Groves, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, p. 1837. b) J. Y. Lallemand, M. Julia, D. Mansuy, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, p. 4461.

⁵⁰ J. M. Cuerva, V. Jakoby, A. Gansa, D. Miguel, L. Álvarez de Cienfuegos, *Chem. Soc. rev.* **2011**, *40*, p. 3525.

⁵¹ A. F. Barrero, J. M. Cuerva, M. M. Herrador, M. V. Valdivia, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, p. 4074.

terpenoides y meroterpenoides, como por ejemplo en el caso de la síntesis del Aureol⁵² (Esquema 22).

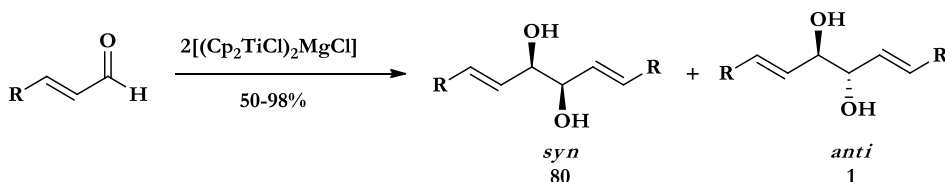


ESQUEMA 22: SÍNTESIS DEL AUREOL CON CICLACIÓN RADICALARIA CATALIZADA $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

Esta metodología se ha empleado en el Capítulo II de la *Primera Parte* de la presente Tesis Doctoral.

Reacciones pinaconílicas

El acoplamiento pinaconílico de compuestos carbonílicos promovido por titanio (III) fue descrito por Inanaga y Handa⁵³ en 1987, empleando aldehídos aromáticos y α,β -insaturados y obteniendo los dioles correspondientes con buenos rendimientos y elevada diastereoselectividad (Esquema 23).



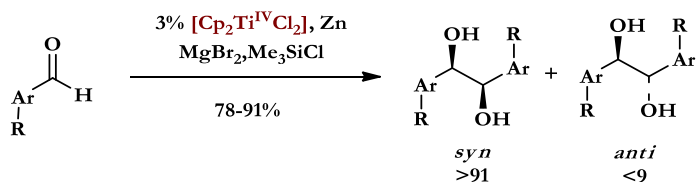
ESQUEMA 23: ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO DE ALDEHÍDOS CONJUGADOS

Posteriormente, el Profesor Gansäuer⁵⁴ desarrolló la primera versión catalítica de esta reacción empleando Me_3SiCl y Zn como agente regenerador del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en presencia de MgBr_2 (Esquema 24).

⁵² A. Rosales, J. Muñoz-Bascón, E. Roldan-Molina, N. Rivas-Bascón, N. M. Padial, R. Rodríguez-Maecker, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, p. 1866.

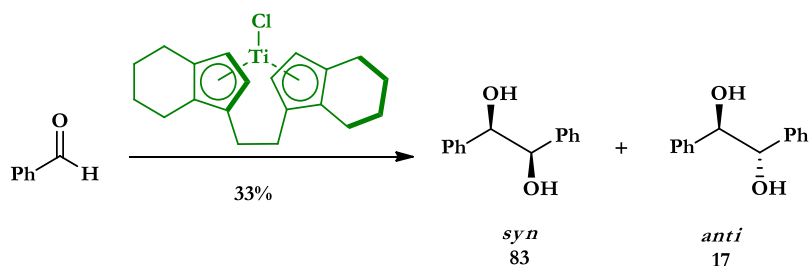
⁵³ Y. Handa, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, p. 5717.

⁵⁴ A. Gansäuer, *Chem. Commun.* **1997**, *5*, p. 457.



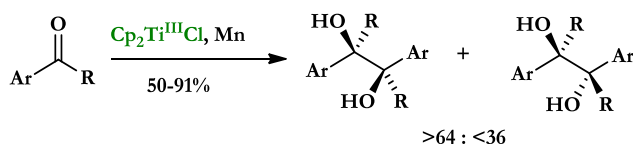
ESQUEMA 24: ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS CATALIZADA POR Ti(III)

El primer acoplamiento pinacolínico enantioselectivo fue desarrollado por Dunlap y Nicholas,⁵⁵ empleando como pre-catalizador el complejo de Brintzinger (Esquema 25).



ESQUEMA 25: ACOPLAMIENTO PINACOLÍNICO ENANTIOSELECTIVO CATALIZADO POR EL COMPLEJO DE BRINTZINGER

En este tipo de reacción, nuestro grupo de investigación realizó un avance significativo al extender esta metodología al acoplamiento pinacolínico estereoselectivo de cetonas aromáticas²⁷ (Esquema 26).



ESQUEMA 26: ACOPLAMIENTO ESTERESELECTIVO DE CETONAS AROMÁTICAS

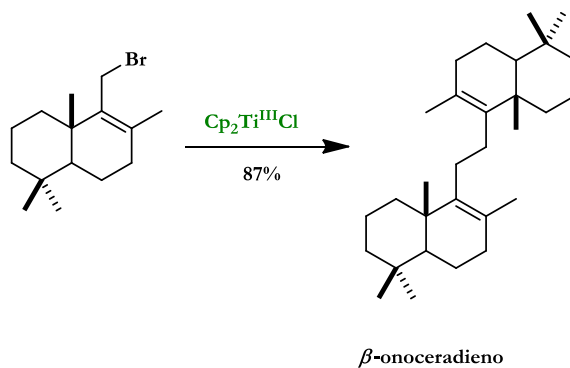
Acoplamiento tipo Wurtz

El complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ es capaz de reaccionar con haluros activados para dar las correspondientes especies diméricas a través de un acoplamiento tipo Wurtz mediante la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. Yanlong *et ál.*⁵⁶ demostraron que el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ era capaz de promover el homoacoplamiento de haluros alílicos,

⁵⁵ a) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, p. 1097. b) M. S. Dunlap, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *630*, p. 125.

⁵⁶ Q. Yanlong, L. Guisheng, Y. Huang, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *381*, p. 29.

bencílicos y de α -haloacetos. En 2005, se llevó a cabo el homoacoplamiento de haluros alílicos terpénicos mediante $[\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}\text{Cl}]$, siendo esta reacción la etapa clave en la síntesis de diferentes terpenoides simétricos como es el caso del β -onoceradieno⁵⁷ (Esquema 27).

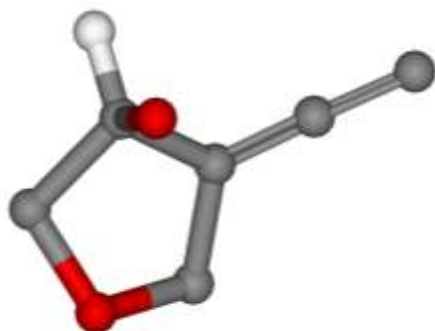


ESQUEMA 27: SÍNTESIS DE β -ONOCERADIENO MEDIANTE ACOPLAMIENTO TIPO WURTZ DE UN HALURO ALÍLICO

⁵⁷ A. F. Barrero, M. M. Herrador, J. F. Quílez del Moral, P. Arteaga, J. F. Arteaga, M. Piedra, E. M. Sánchez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, p. 2301.

CAPÍTULO I

SÍNTESIS DE ALENOS EXOCÍCLICOS



1. Introducción
2. Objetivos
3. Resultados y discusión
4. Conclusiones
5. Parte experimental

1. Introducción

Durante muchos años los alenos se han considerado como compuestos inestables o simples curiosidades químicas.⁵⁸ Entre 1874 y 1875 Van't Hoff describió, en una de las publicaciones más relevantes para el desarrollo de la Química Orgánica, la estructura correcta de los alenos y los cumulenos junto con la geometría tetraédrica de los alcanos.⁵⁹ Sin embargo, no fue hasta 1887 cuando Burton y von Pechmann describieron la primera síntesis de alenos en un intento fallido de demostrar la inexistencia de este tipo de compuestos.⁶⁰ A pesar de todo, hasta que la espectroscopia IR y Raman no empezó a usarse como herramienta en la determinación estructural no fue posible distinguir entre la función alénica y el correspondiente alquino. La característica banda de vibración del enlace C-C de los alenos a 1950 cm⁻¹ permitió probar que realmente Burton y von Pechmann habían sintetizado un aleno.⁶¹

En la última década la química de los alenos ha experimentado una verdadera explosión.⁶² El incremento de su utilidad sintética junto con su incorporación en una lista cada vez mayor de Productos Naturales y principios activos en farmacología,⁶³ ha hecho que la comunidad científica lleve a cabo un gran esfuerzo para desarrollar nuevos métodos más eficaces en la síntesis de este tipo de compuestos.

Hoy día se conoce que los alenos están presentes en más de 150 Productos Naturales, pudiéndose clasificar en alenos lineales, bromoalenos, terpenoides y carotenoides alénicos, entre otros.^{58b} Muchos de estos Productos Naturales y sintéticos alénicos presentan actividad biológica,⁶⁴ por lo que resultaría interesante incluir este grupo funcional en

⁵⁸ a) *Modern Allene Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: N. Krause, S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, p. 1196

⁵⁹ J. H. Van 't Hoff, *La Chimie dans L' Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1874**.

⁶⁰ B. S. Burton, H. Pechmann, *Ber.* **1887**, *20*, p. 145.

⁶¹ E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, p. 3208.

⁶² a) B. Alcaide, P. Almendros, T. M. del Campo, E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, p.183. b) B. Alcaide, P. Almendros, *Acc. Chem. Res.* **2014**, p. 939. c) T. Bai, S. Ma, G. Jia, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, p. 423. d) K. M. Brummond, J. E. DeForrest, *Synthesis*, **2007**, p. 795. e) G. Chen, X. Jiang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, p. 78. f) H. H. A. M. Hassan, *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, p. 413. g) H. Kim, L. J. Williams, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, p. 870. h) S. Ma, *Chem Rev.* **2005**, *105*, p. 2829.

⁶³ a) A. Hoffmann-Roeder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, p. 1196. b) P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 2818.

⁶⁴ a) S. R. Landor in the *Chemistry of the Allenes* (Ed.: S.R. Landor), *Academic Press, London*, **1982**, p. 679. b) G. Van Koten, W. de Graaf, A. Smits, J. Boersma, W. P. M. Hoekstra, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, p. 6699. c) A. P. Roszkowski, G. L. Garay, S. Baker, M. Schuler, H. Carter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, *239*, p. 382.

fármacos con el fin de aumentar su actividad. Este tipo de esqueleto también está presente en numerosos compuestos de interés, como son: la cetona “grasshopper”, el carotenoide mimulaxantín y, los terpenoides icaraside B₁ y citroside A⁶⁵ (Figura 3). Sin embargo, los métodos de síntesis descritos son escasos y presentan algunos inconvenientes.³²

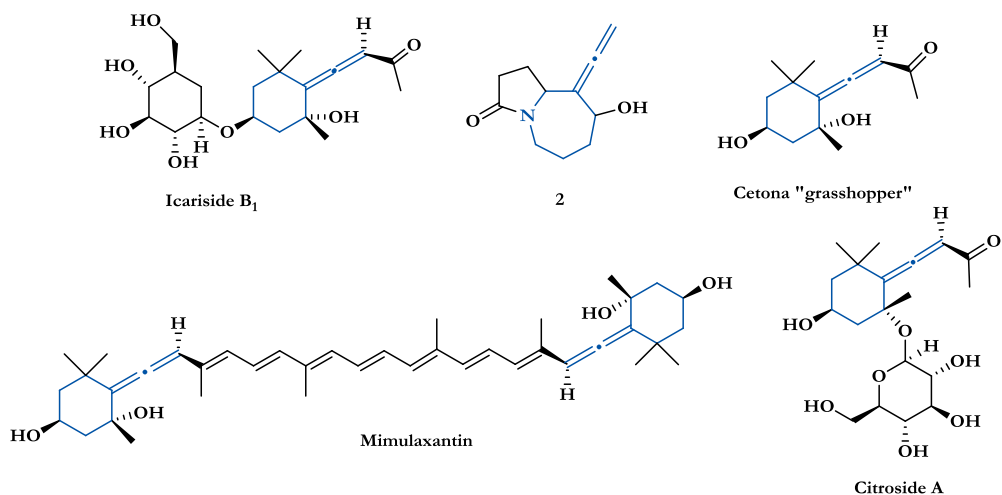


FIGURA 3: ESTRUCTURA QUÍMICA DE ALENOS EXOCÍCLICOS EN PRODUCTOS NATURALES

Por último, los alenos también resultan ser intermedios reactivos para la preparación de otros compuestos de interés, como es el caso del aleno exocíclico **2**, que ha sido descrito como un intermedio clave en la síntesis bioinspirada del alcaloide Stemoamida.⁶⁶

2. Objetivos

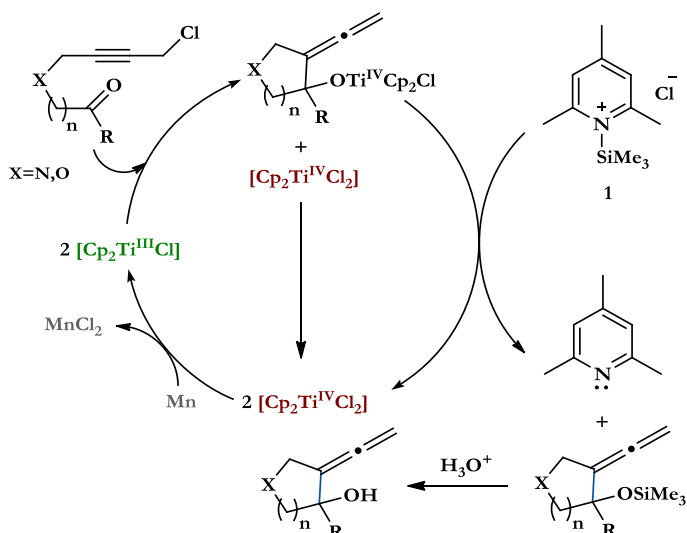
Debido a la necesidad de una metodología sencilla para sintetizar alenos exocíclicos, en este capítulo nos propusimos diseñar una ciclación tipo Barbier de haluros propargílicos catalizada por el complejo [Cp₂TiCl] para llevar a cabo la síntesis de anillos de cinco, seis y siete miembros con el grupo funcional aleno en posición exocíclica. Además, esta metodología se extenderá a la síntesis enantioselectiva de algunos de los alenos, así como a la síntesis formal del alcaloide Stemoamida.

⁶⁵ M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, p. 939.

⁶⁶ Y. Wang, L. Zhu, Y. Zhang, R. Hong, *Angew Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, p. 2787.

3. Resultados y discusión

Nuestro grupo recientemente ha desarrollado una nueva metodología para la formación de alcoholes alénicos mediante la condensación entre aldehídos y haluros de propargilo internos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$.²⁷ Esta observación nos llevó a concebir la posibilidad de desarrollar una ciclación sostenible catalizada por el mismo complejo para obtener alenos exocíclicos de una manera directa, empleando **1** como agente regenerador del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$.



ESQUEMA 28: HIPOTÉTICO CICLO CATALÍTICO PARA LA SÍNTESIS DE ALENOS EXOCÍCLICOS CATALIZADA POR EL COMPLEJO $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

La formación de los correspondientes alenos exocíclicos se llevaría a cabo a través de un proceso radicalario empleando cantidades subestequiométricas del complejo de Ti(IV) el cual se reduce a Ti(III) con Mn. Tras la formación del nuevo enlace C-C y el correspondiente alcoxitanoceno, el agente regenerador **1** cerrará el ciclo catalítico (Esquema 28). Hay que destacar que el sustrato empleado debe tener un haluro de propargilo y un grupo carbonilo convenientemente localizado. Esta estrategia permitiría preparar heterociclos tanto nitrogenados como oxigenados de diferentes tamaños.

Para comprobar esta hipótesis, se trató la tosilamida **7** con una cantidad subestequiométrica de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$, Mn en polvo, y una combinación de Me_3SiCl y 2,4,6-

colidina para formar el agente regenerador cloruro de trimetilsililcolidinio (**1**). Como se esperaba, obtuvimos la correspondiente pirrolidina con el aleno en posición exocíclica **8** con un rendimiento aceptable del 78% (Tabla 1, entrada 1).

Una vez se confirmó la capacidad del complejo de titanoceno (III) para catalizar las ciclaciones 5-*exo* hacia alenos exocíclicos, se llevó a cabo la preparación de los haluros de propargilo necesarios para la síntesis de alenos exocíclicos 6-*exo*, compuestos **11** y **15**. Las ciclaciones de estos precursores dieron los correspondientes alcoholes alénicos terciarios con buenos rendimientos, 80% y 71% respectivamente, dando lugar a las viniliden-piperidinas **12** y **16** (Tabla 1, entradas 2 y 3).

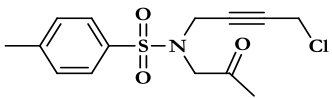
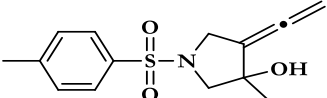
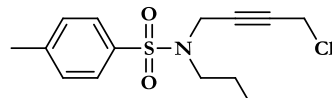
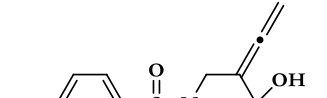
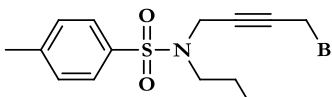
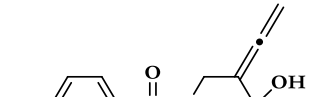
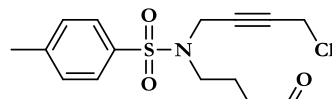
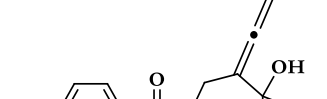
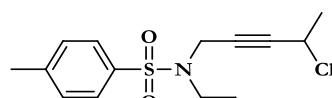
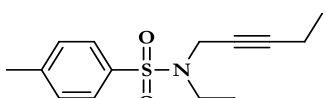
Por otra parte, los anillos de siete miembros a menudo son clasificados como anillos comunes ya que presentan una tensión relativamente baja.⁶⁷ Esto no es sorprendente, debido a que estos anillos se encuentran frecuentemente en la naturaleza donde pueden aparecer formando parte de esqueletos carbonados de diferentes alcaloides y terpenoides.⁶⁸ Sin embargo, comparados con los anillos de cinco y seis miembros, los métodos para la síntesis de anillos de siete miembros son aún escasos.⁶⁹ La ciclación de tosilamida **20** catalizada por [Cp₂TiCl] proporcionó el azepano **21** con un rendimiento del 74% (Tabla 1, entrada 4). Esta clase de heterociclos está presente en la estructura de numerosos alcaloides farmacológicamente activos, como es el caso de la Stemoamida.⁶⁶

⁶⁷ E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*. Wiley-Interscience: New York, **2001**.

⁶⁸ J. Mann, R. S. Davidson, J. B. Hobbs, D. V. Banthorpe, J. B. Harborne, *Natural products: their chemistry and biological significance*, Longman Scientific & Technical: Harlow, U.K., **1994**.

⁶⁹ J. Justicia, J. L. Oller-López, A. G. Campaña, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, p. 14911, y referencias incluidas.

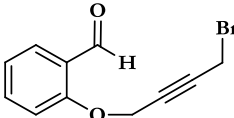
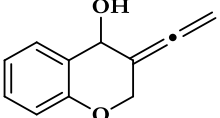
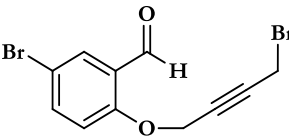
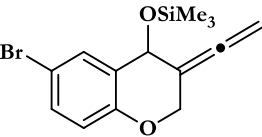
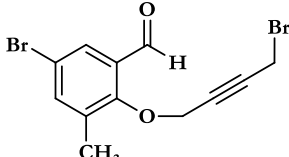
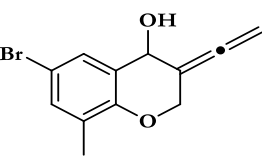
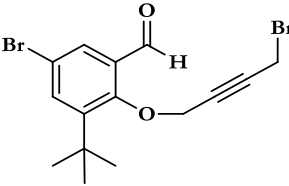
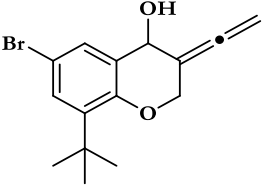
TABLA 1: CICLACIÓN TIPO BARBIER PARA COMPUESTOS NITROGENADOS

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO. (%)
1	 7	 8	78
2	 11	 12	80
3	 15	 16	71
4	 20	 21	74
5	 26	 27	98

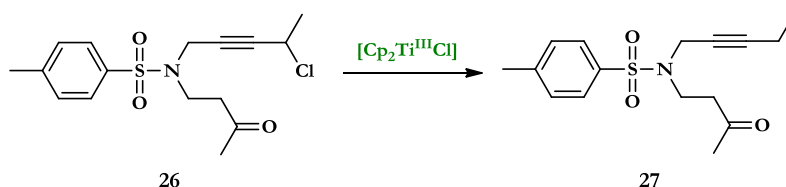
Además, esta metodología se ha extendido hacia la síntesis eficaz de heterociclos oxigenados proporcionando estructuras de benzopirano con la función alénica en posición

exocíclica. Para ello, tratamos los aldehidos **31**, **33**, **37** y **41** con el complejo de titanoceno (III) dando los correspondientes productos de ciclación **32**, **34**, **38** y **42** con altos rendimientos comprendidos entre el 84% y el 96%, (Tabla 1, entradas 1-4, respectivamente), comprobando así la compatibilidad del método con haluros de arilo. El compuesto **34** se obtuvo como el derivado trimetilsililéter en lugar del alcohol esperado.

TABLA 2: CICLACIÓN TIPO BARBIER PARA COMPUESTOS OXIGENADOS

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO. (%)
1	 <p style="text-align: center;">31</p>	 <p style="text-align: center;">32</p>	92
2	 <p style="text-align: center;">33</p>	 <p style="text-align: center;">34</p>	96
3	 <p style="text-align: center;">37</p>	 <p style="text-align: center;">38</p>	95
4	 <p style="text-align: center;">41</p>	 <p style="text-align: center;">42</p>	84

Una vez que se comprobó que los haluros de propargilo primarios habían demostrado ser sustratos adecuados para la síntesis de los alenos exocíclicos correspondientes, nos propusimos extender el método para haluros de propargilo secundarios debido a que estos últimos se encuentran formando parte de la estructura de algunos Productos Naturales. Para ello, se preparó el compuesto **26**. Sin embargo, cuando tratamos el haluro propargílico secundario **26** con una cantidad subestequiométrica de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ se obtuvo exclusivamente el producto de deshalogenación **27** con un rendimiento del 98% (Esquema 29).

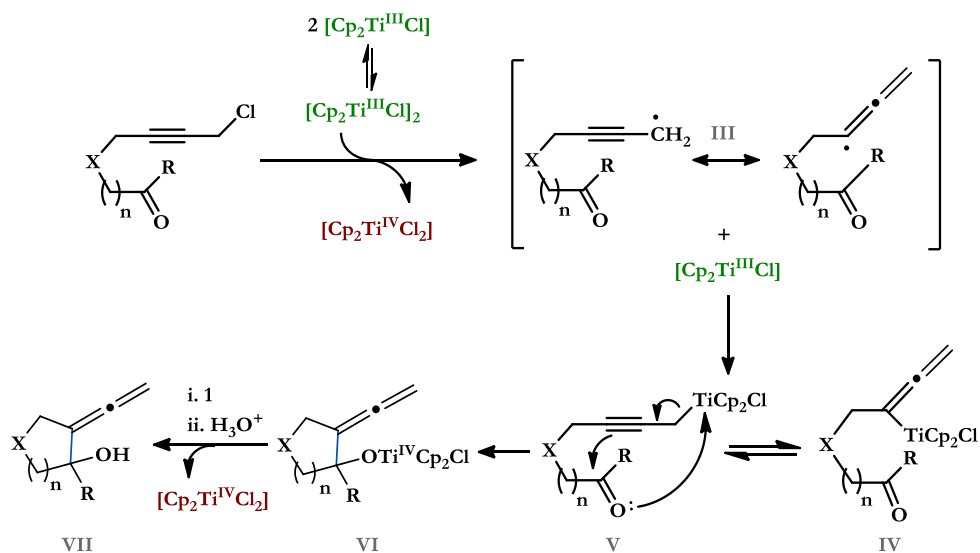


ESQUEMA 29: REACCIÓN DEL HALURO DE PROPARGILO SECUNDARIO **26** CON $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$

El comportamiento inesperado de los haluros de propargilo secundarios nos llevó a abordar el estudio mecanístico involucrado en los procesos de ciclación tipo Barbier hacia la formación de alenos exocíclicos.

3.1. Estudio Mecanístico

Sobre la base de nuestra experiencia en propargilaciones intermoleculares,²⁷ formulamos la hipótesis de que el mecanismo de ciclación tipo Barbier tendría lugar en tres etapas: *i.* generación del radical **III**, *ii.* acoplamiento radicalario con una segunda especie de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ para formar un complejo organometálico de propargil- Ti^{IV} **IV** y **V**, *iii.* adición nucleofílica al grupo carbonilo para completar el proceso de ciclación **IV**. Tras la ciclación, se produce la regeneración del catalizador mediante **1** y con el tratamiento ácido final se obtiene el alcohol **VII** (Esquema 30).

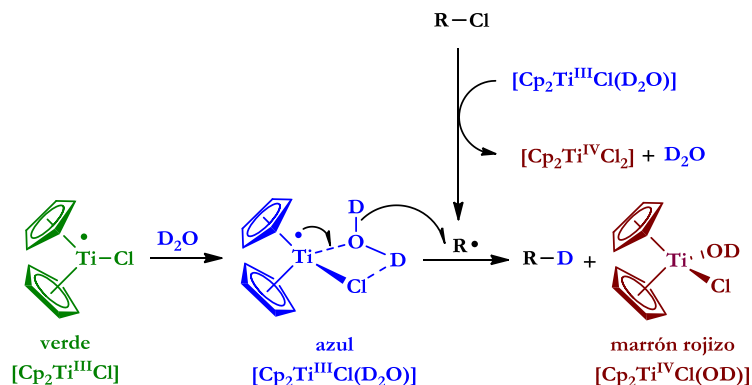


ESQUEMA 30: MECANISMO HIPOTÉTICO PARA LA CICLACIÓN TIPO BARBIER DE HALUROS DE PROPARGILO PRIMARIOS CATALIZADA POR $[\text{TiCp}_2\text{Cl}]$

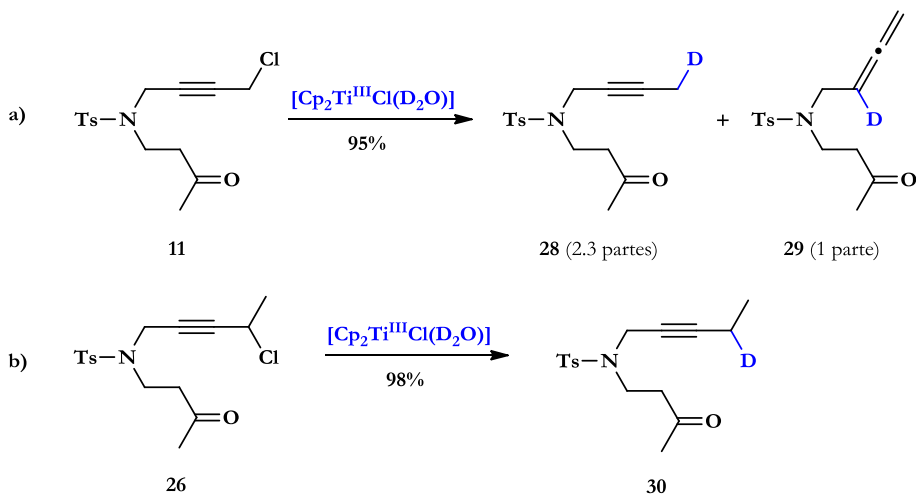
En la primera etapa el radical propargílico se generaría por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y/o la especie dimérica $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$.⁷⁰ Es bien conocido que los radicales libres son reducidos por transferencia de átomo de un hidrógeno (HAT: Hydrogen Atom Transfer) desde el agua a través del aqua-complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{H}_2\text{O})]$,⁷¹ un fenómeno que se puede emplear para estudiar radicales libres usando el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{D}_2\text{O})]$ como marcador de deuterio²⁷ (Esquema 31).

⁷⁰ La especie activa $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ generada *in situ* por agitación de una disolución de THF del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ comercial con Zn o Mn en polvo existe como una mezcla en equilibrio del monómero $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ y la especie dinuclear $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]_2$; ver ref. 7, para mayor claridad, representamos normalmente este complejo como $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$, excepto en los casos en los que el carácter dimérico de la especie involucrada sea relevante.

⁷¹ a) J. Jin, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, p. 7901. b) A. Gansuer, M. Behlendorf, A. Cangónul, C. Kube, J. M. Cuerva, J. Friedrich, M. Van Gastel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 3266.

ESQUEMA 31: GENERACIÓN *IN SITU* DE $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{D}_2\text{O})]$ Y DAT PARA RADICALES LIBRES

En este contexto, para atrapar el radical propargílico, que presumiblemente se forma en la primera etapa, se trataron los haluros de propargilo primario **11** y secundario **26** con la especie azul $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{D}_2\text{O})]$ generada *in situ* mediante la adición de D_2O a una disolución de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Tras el tratamiento, los productos finales obtenidos **28** y **29**, a partir del haluro primario (Esquema 32a), y **30**, a partir del haluro secundario (Esquema 32b), mostraron una incorporación de deuterio (ID) mayor del 95%.

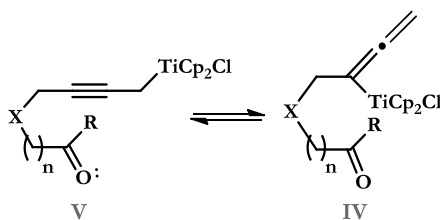
ESQUEMA 32: A) MARCAJE CON DEUTERIO DEL RADICAL PROPARGÍLICO PRIMARIO DERIVADO DE **11**.B) MARCAJE CON DEUTERIO DEL RADICAL PROPARGÍLICO SECUNDARIO DERIVADO DE **26**

Hay que destacar que los valores obtenidos para la incorporación de deuterio (>90%) son característico de las reducciones radicalarias por transferencia de átomo de deuterio (DAT: Deuterium Atom Transfer) desde el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{D}_2\text{O})]$. Sin embargo, en el

caso de la hidrólisis de un complejo de tipo alquil-Ti^{IV} con D₂O el porcentaje característico de ID es $\leq 60\%$,²⁷ confirmándose así la generación de un radical libre en la primera etapa del mecanismo.

Tanto las técnicas espectroscópicas como los cálculos teóricos han demostrado que los radicales propargílicos primarios están estabilizados por resonancia, pero con una distribución de densidades de espín desigual entre el carbono sp^2 (65%) y el carbono sp (35%),⁷² lo cual es consistente con los resultados obtenidos en la experiencia de marcaje con deuterio para el haluro de propargilo primario **11** en la que se obtuvo aproximadamente el 69% del alquino **28** y el 31% del aleno **29** (2.3/1) (Esquema 32a). Sin embargo, a pesar de los grandes avances logrados en la química de radicales libres en las últimas décadas,⁷³ la estructura y el comportamiento químico de los radicales propargílicos secundarios está aún poco estudiada. De hecho, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no existe ningún cálculo teórico realizado sobre radicales propargílicos secundarios. Así, aunque se ha sugerido un aumento relativo en la densidad de espín sobre el carbono sp^2 , no hay datos concluyentes para los radicales secundarios.⁷⁴ Por tanto, los resultados obtenidos para el caso del sustrato **26** sugieren que el radical propargílico secundario sobre el carbono sp^2 podría tener una densidad de espín mayor del 65% aumentando así la reactividad en esta posición (Esquema 32b).

La segunda etapa consiste en un acoplamiento radicalario mixto para formar los complejos alenil-Ti(IV) y propargil-Ti(IV) que se encuentran en equilibrio metalotrópico (Esquema 33).



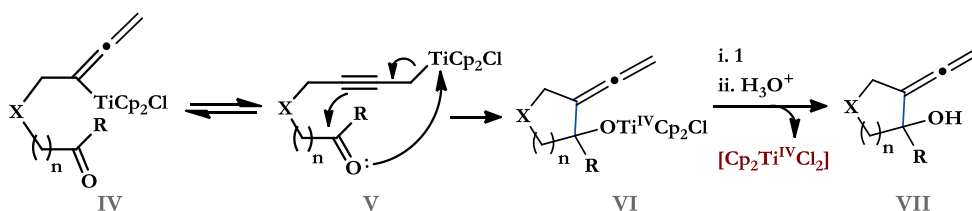
ESQUEMA 33: EQUILIBRIO METALOTRÓPICO DEL COMPLEJO FORMADO

⁷² a) P. H. Kasai, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, p. 5950. b) E. B. Jochnowitz, X. Zhang, M. R. Nimlos, M. E. Verner, J. F. Stanton, G. B. Ellison, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, p. 3812. c) D. W. Rogers, N. Matsunaga, A. A. Zavitsas, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, p. 2214.

⁷³ D. B. Guthrie, S. J. Geib, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, p. 115.

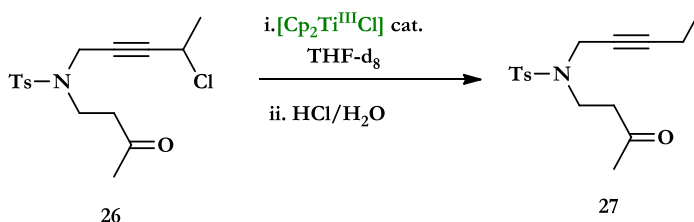
⁷⁴ R. M. Fantasier, M. L. Poutsma, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, p. 5490.

En la tercera y última etapa del mecanismo propuesto tiene lugar una adición nucleofílica favorecida por la coordinación del par de electrones del oxígeno del grupo carbonilo al titanio para compensar la deficiencia de carga. Esto promueve un movimiento de electrones que concluye con la formación de un nuevo enlace C-C dando el correspondiente alcoxi-titanoceno (Esquema 34). Hay que destacar que el único complejo que puede ciclar es el propargil-titanoceno **V**, ya que el alenil-titanoceno **IV** daría como producto un alquino endocíclico el cual poseería mucha tensión angular.



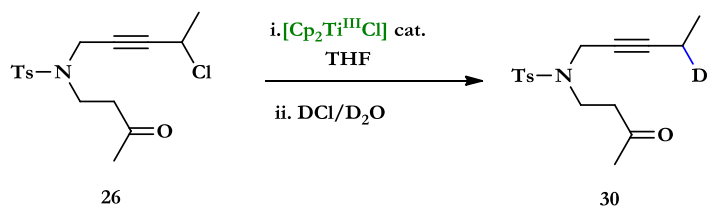
ESQUEMA 34: TERCERA ETAPA DEL MECANISMO PROPUESTO

Para intentar averiguar de dónde proviene el protón del producto de deshalogenación cuando se somete el haluro de propargilo secundario en las condiciones estándar de ciclación tipo Barbier, se trató el compuesto **26** con $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en THF- d_8 seco obteniéndose exclusivamente el producto deshalogenado **27** y no detectándose ningún derivado marcado con deuterio (Esquema 35). Este resultado sugiere que el radical secundario no se redujo por abstracción de un átomo de H del disolvente sino que el radical fue rápidamente atrapado por la especie activa de titanio (III), confirmándose la segunda etapa del mecanismo propuesto, es decir, la formación de los complejos alenil-titanoceno **IV** y propargil-titanoceno **V** tal y como se muestra en el Esquema 30.

ESQUEMA 35: DESHALOGENACIÓN REDUCTORA DE 26 EN THF- d_8

De hecho, cuando tratamos **26** con $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ en las condiciones estándar de ciclación pero la hidrólisis se realizó con una disolución $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$, se formó el producto marcado

con deuterio **30** (Esquema 36). Este resultado debe atribuirse a la deuterolisis de un complejo de propargil-titanoceno **V** apoyando el mecanismo mostrado en el Esquema 30 para haluros de propargilo primarios y sugiriendo fuertemente que los complejos de propargil-Ti(IV) secundarios no son capaces de reaccionar con el grupo carbonilo posiblemente debido a factores estéricos. Como consecuencia, la síntesis de alenos exocíclicos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ está limitada para haluros de propargilo primarios debido a la reactividad inherente de los complejos de propargil-Ti(IV).



ESQUEMA 36: FORMACIÓN DE **30** TRAS LA ADICIÓN DE $\text{DCl/D}_2\text{O}$

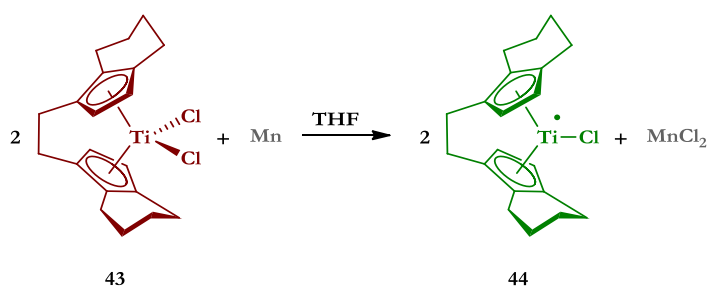
3.2. Síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos catalizada por complejos de titanio (III)

La catálisis asimétrica juega un papel crucial en la Síntesis Orgánica contemporánea por lo que el descubrimiento de nuevos métodos para la obtención de productos enantiopuros que sean eficientes es un reto importante tanto a nivel industrial como académico. Entre las diversas posibilidades, el empleo de catalizadores organometálicos quirales es una de las estrategias más poderosas empleadas para esta finalidad. En este sentido, una pequeña cantidad de un catalizador quiral bien diseñado permitiría la síntesis enantiopura de la molécula objetivo a partir del correspondiente precursor aquiral. Por tanto, los ligandos quirales empleados que modifiquen el entorno del metal intrínsecamente aquiral deben poseer estructuras tridimensionales adecuadas para generar la reactividad suficiente y la estereoselectividad deseada.⁷⁵

Como hemos visto en el apartado anterior, el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ es un precatalizador eficaz para la síntesis racémica de alenos exocíclicos a partir de los correspondientes haluros de propargilo. Para realizar la versión asimétrica de esta reacción decidimos ensayar

⁷⁵ a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, p. 2008. b) B. M. Trost, D. R. Fandrick, *Aldrichim. Acta*, **2007**, *40*, p. 59. c) T. Ooi, K. Maruoka, *Aldrichim. Acta*, **2007**, *40*, p. 77. d) M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, p. 3263. e) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, p. 7280.

un catalizador de titanio (III) enantioméricamente puro para comprobar si existe la posibilidad de diseñar un nuevo procedimiento para la obtención enantioselectiva de alenos exocíclicos. Para ello elegimos el complejo de titanio comercial de Brintzinger, (+)-dicloruro(*R,R*)-etilenebis(4,5,6,7-tetrahidro-1-indenil)titanio (IV) (**43**), como precatalizador debido a que su eficacia para la catálisis en reacciones radicalarias enantioselectivas se había demostrado previamente.²⁰ Al igual que cuando se emplea el catalizador no quiral [Cp₂TiCl], la generación del correspondiente catalizador enantiopuro **44** es realizada *in situ* por agitación con Mn en polvo de una disolución de **43** en THF (Esquema 37).



ESQUEMA 37: GENERACIÓN *IN SITU* DEL CATALIZADOR DE TITANOCENO (III) ENANTIOPURO **44** A PARTIR DEL COMPLEJO COMERCIAL **43**

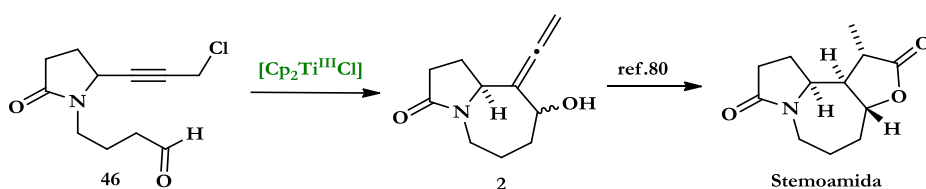
La ciclación de la tosilamida **7** catalizada por el complejo de titanio (III) **44** dio el correspondiente heterociclo (+)-**8** ópticamente activo (Tabla 3, entrada 1). El análisis por HPLC quiral indicó un exceso enantiomérico (*ee*) moderado del 29%. Hay que destacar que esta es la primera síntesis enantioselectiva catalizada por un metal de un aleno exocíclico descrita hasta la fecha. A continuación comprobamos la capacidad del complejo de Brintzinger para catalizar la formación enantioselectiva de anillos de seis miembros. Para ello tratamos el haluro de propargilo **11** en las condiciones indicadas, proporcionando el aleno exocíclico ópticamente activo (+)-**12**, con un rendimiento del 75% y un *ee* del 17% (Tabla 3, entrada 2). A pesar de los valores moderados de *ee* obtenidos, estos resultados confirman que el catalizador de titanio (III) participa en la etapa clave de formación del nuevo enlace C-C.

TABLA 3: SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ALENOS EXOCÍCLICOS CATALIZADA POR EL COMPLEJO DE TITANOCENO (III) 44. (^aDETERMINADO MEDIANTE ANÁLISIS POR HPLC QUIRAL)

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO. (%)	ee ^a (%)
1	7	(+)-8	71	29
2	11	(+)-12	75	17

3.3. Síntesis formal de (±)-Stemoamida catalizada por [Cp₂TiCl]

La síntesis de Productos Naturales constituye una de las pruebas más exigentes para demostrar la viabilidad de un nuevo método en Síntesis Orgánica. Por tanto, decidimos aplicar nuestra metodología, para la preparación de alenos exocíclicos catalizada por el complejo [Cp₂TiCl], a la síntesis del alcaloide Stemoamida. La Stemoamida se encuentra en la planta *Stemona tuberosa* que se ha empleado en la medicina tradicional China para el tratamiento de diferentes enfermedades y, por tanto, se ha convertido en molécula objetivo de varios grupos de investigación.⁷⁶ Entre ellos, Hong *et al.*⁷⁷ han desarrollado una síntesis bioinspirada empleando el aleno exocíclico **2** como intermedio clave. La ciclación del aldehído **46** catalizada por el complejo [Cp₂TiCl] dio el azepano **2** como una mezcla de diastereómeros 2.7/1.⁷⁸ Esta mezcla se puede utilizar directamente para obtener un único isómero de Stemoamida⁷⁷ (Esquema 38).



ESQUEMA 38: SÍNTESIS FORMAL DE (±)-STEMOAMIDA EMPLEANDO EL INTERMEDIO 2

⁷⁶ a) X. Zheng, X. J. Dai, H. Q. Yuan, C. X. Ye, J. Ma, P. Q. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, p. 3494. b) N. Bogliotti, P. I. Dalko, J. Cossy, *Synlett*, **2006**, p. 2664. c) Y. Kohno, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, p. 2063. d) D. R. Williams, J. P. Reddy, G. S. Amato, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, p. 6417. e) P. A. Jacobi, K. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, p. 4295. f) S. Torssell, E. Wanggren, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, p. 4246.

⁷⁷ Y. Wang, L. Zhu, Y. Zhang, R. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, p. 2787.

⁷⁸ Resultado obtenido por la Dra. Carmen Hernández Cervantes. La relación 2.7/1 *cis-trans* de los aductos formados se determinó mediante ¹H RMN.

4. Conclusiones

En resumen, hemos presentado el primer procedimiento general para una síntesis eficaz de alenos exocíclicos descrito hasta la fecha. La reacción catalizada por el complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ se lleva a cabo bajo condiciones suaves, compatible con diferentes grupos funcionales y proporciona buenos rendimientos para los heterociclos nitrogenados con el grupo aleno exocíclico de cinco, seis y siete miembros y de seis miembros para los heterociclos oxigenados. Por tanto, este método proporciona una nueva desconexión retrosintética en la posición α de un aleno exocíclico. Además, esta metodología puede realizarse de forma enantioselectiva empleando el catalizador de Brintzinger quirál.

Por último, mediante el uso de este procedimiento, se ha conseguido la síntesis formal del alcaloide Stemoamida con un número de pasos de reacción menor, demostrando así la utilidad sintética de nuestro método.

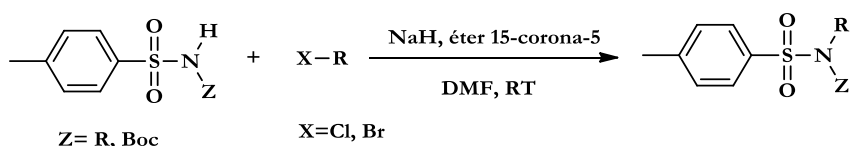
5. Parte experimental

Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos, intercaladamente se hace vacío (2 x 1 minuto). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión positiva de argón hasta su finalización.

5.1. Síntesis de los haluros de propargilo

5.1.1. Procedimientos generales

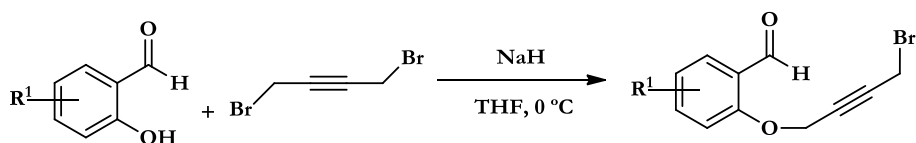
Procedimiento general A1 para las reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$. Compuestos 3, 6, 9, 13, 17, 19 y 22



A un matraz que contiene hidruro sódico (95% en aceite mineral) (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar se añade DMF seca (10 mL). La suspensión se agita a temperatura

ambiente y tras 10 min se añade el éter corona 15-corona-5 (1 equiv.). La disolución clara resultante se agita durante 15 min a temperatura ambiente, seguidamente se añade el derivado halogenado correspondiente (1 equiv.) y la mezcla se agita durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se añade salmuera (20 mL) y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra sobre filtro de pliegues y el disolvente se elimina a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/AcOEt.

Procedimiento general A2 para las reacciones S_N2. Compuestos 31, 33, 37 y 41



R¹ = H, Br, Me, *t*-Bu

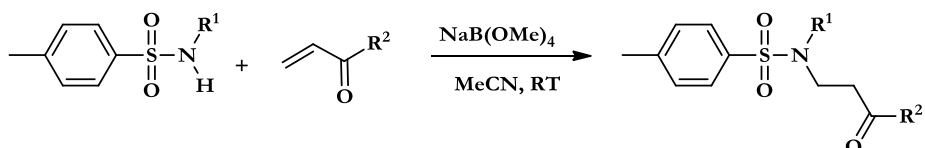
A un matraz que contiene hidruro sódico (95% en aceite mineral) (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar se añade THF seco (10 mL), la suspensión se agita a 0 °C y tras 10 min se añade el 1,4-dibromo-2-butino (1 equiv.) y la mezcla se agita durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/AcOEt.

Procedimiento general B para la desprotección del grupo protector *t*-butoxicarbonilo (Boc). Productos 4, 10, 14, 18 y 25



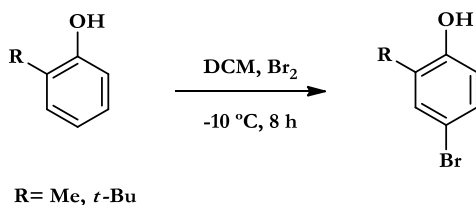
A una disolución del correspondiente derivado (1 equiv.) en DCM (15 mL) se añade TFA (3 equiv.) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se lava la fase orgánica con HCl 10% (2 x 15 mL) y salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se emplea directamente en la siguiente etapa.

Procedimiento general C para la reacción de Michael catalizada por NaB(OMe)₄. Compuestos 11, 13 y 26



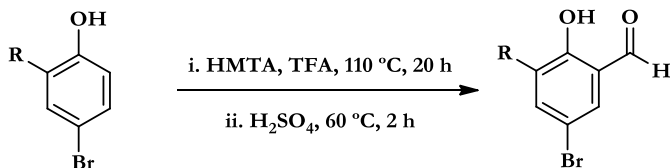
A un matraz que contiene el aceptor de Michael (1 equiv.) se añade el dador de Michael (1 equiv.) y NaB(OMe)₄ (0.03 equiv.) en MeCN (3 mL) a temperatura ambiente. La disolución resultante se agita durante 12 h. Trascurrido este tiempo, se elimina el disolvente y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/AcOEt.

Procedimiento general D para la bromación de 2-alquifenoles. Compuestos 35 y 39



A un matraz de dos bocas que contiene el correspondiente alquifenol (1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro se añade Br₂ (1 equiv.) gota a gota a -10 °C. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 8 h. Trascurrido este tiempo, se añade agua (10 mL) y una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL). La mezcla resultante se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Se reúnen las fases orgánicas, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/AcOEt para dar los correspondientes 4-bromofenoles.

Procedimiento general E para la reacción de Duff. Compuestos 36 y 40

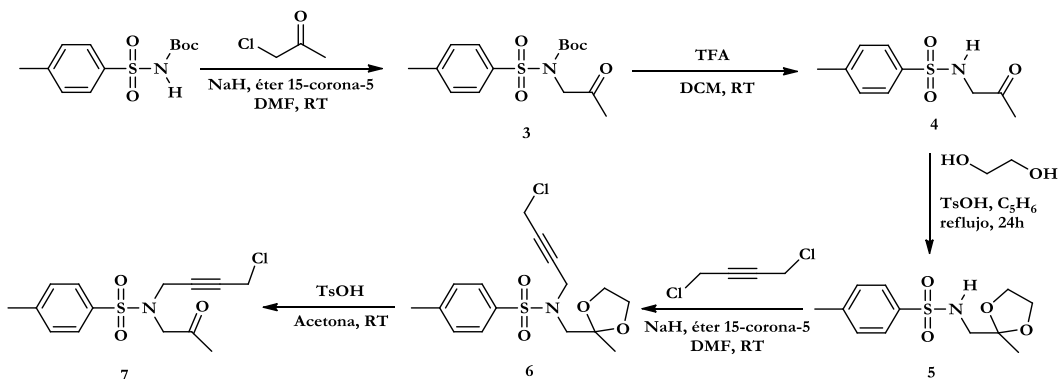


R = Me, *t*-Bu

La reacción de Duff consiste en un procedimiento de formilación de fenoles en posiciones activadas.⁷⁹ 2-Alquil-4-bromofenol (2 equiv.) y hexametilentetramina (2 equiv.) se disuelven en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (110 mL) y la mezcla de reacción resultante se agita a 110 °C durante 20 h. A continuación, la mezcla se enfría a 60 °C, se añade H_2SO_4 (33 %, 55 mL) y se calienta a reflujo durante 2 h. Tras enfriarla a temperatura ambiente, la disolución se añade sobre una mezcla hielo/agua (200 mL). La fase orgánica se lava con H_2O , salmuera y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican mediante cromatografía flash en columna empleando una mezcla de hexano/ AcOEt (50:1) para dar los correspondientes productos.

5.1.2. Preparación de los precursores

Haluro de propargilo 7



⁷⁹ J. C. Duff, E. J. Bills, *J. Chem. Soc.* 1932, p. 1987.

Compuesto 3

La reacción del producto comercial *N*-(*tert*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con 1-cloroacetona según el procedimiento general A1 proporcionó 2.12 g (88%) del producto **3** aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 201.4 (C), 150.1 (C), 144.3 (C), 136.4 (C), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 84.6 (C), 54.5 (CH_2), 27.7 (CH_3), 26.7 (CH_3), 21.6 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{S}$: 328.1219; encontrado: 328.1214.

Compuesto 4

La reacción de la tosilamida **3** según el procedimiento general B generó 1.30 g (88%) de **4** aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.35 (br s, 1H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 201.1 (C), 143.7 (C), 135.9 (C), 129.6 (CH), 127.2 (CH), 51.8 (CH_2), 27.1 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$: 228.0694; encontrado: 228.0693.

Compuesto 5

A un matraz esférico equipado con un sistema Dean-Stark se añade etilenglicol (63 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.15 mmol), la sulfonamida **4** (3 mmol) y benceno (60 mL). La mezcla se agita a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de Na_2CO_3 (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/ AcOEt (7:3) obteniéndose 800 mg (98%) del producto **5** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97–3.75 (m, 4H), 3.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.7 (C), 135.6 (C), 129.6 (CH), 127.6 (CH), 109.4 (C), 64.9 (CH_2), 49.8 (CH_2), 22.2 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$: 272.0957; encontrado: 272.0945.

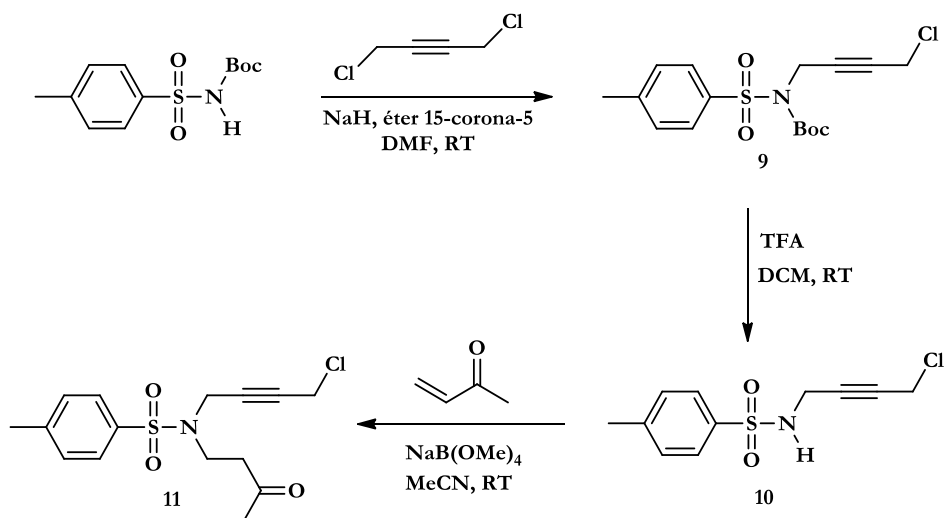
Compuesto 6

La reacción de la tosilamida **5** (1.5 g, 5.16 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino siguiendo el procedimiento general A1 proporcionó 1.27 g (72%) de **6**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J= 1.9$ Hz, 2H), 4.06–3.86 (m, 4H), 3.82 (t, $J= 1.9$ Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.6 (C), 135.8 (C), 129.5 (CH), 127.8 (CH), 109.4 (C), 80.2 (C), 79.9 (C), 64.8 (CH_2), 50.6 (CH_2), 37.9 (CH_2), 29.9 (CH_2), 22.3 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClNO}_4\text{S}$: 358.0880; encontrado: 358.0883.

Compuesto 7

Una disolución del haluro de propargilo **6** (1 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.4 mmol) en acetona (15 mL) se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina y el residuo se disuelve con acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de Na_2CO_3 (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (7:3) obteniéndose el producto **7** como un aceite incoloro. Rendimiento: 273 mg (73%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J= 1.9$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (t, $J= 1.9$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.7 (C), 143.9 (C), 135.2 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 81.1 (C), 78.7 (C), 55.4 (CH_2), 38.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 27.0 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3\text{S}$: 314.0618; encontrado: 314.0625.

Haluro de propargilo 11

**Compuesto 9**

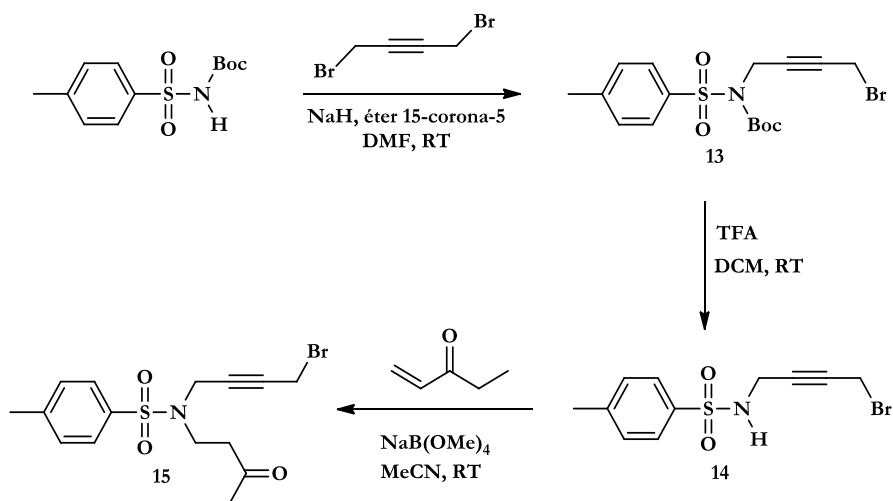
La reacción del producto comercial *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*p*-toluenesulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino de acuerdo con el procedimiento general A1 proporcionó 1.90 g (72%) del producto **9** aislado como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 150.2 (C), 144.4 (C), 136.4 (C), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 85.0 (C), 81.8 (C), 78.4 (C), 35.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.8 (CH₃), 21.5 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₆H₂₁ClNO₄S: 358.0880; encontrado: 358.0876.

Compuesto 10

La reacción de la tosiamida **9** según el procedimiento general B dio 1.20 g (88%) del producto **10**, aislado como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.43 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 143.8 (C), 136.5 (C), 129.6 (CH), 127.4 (CH), 80.6 (C), 79.4 (C), 33.1 (CH₂), 29.9 (CH₂), 21.5 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₁H₁₃ClNO₂S: 258.0356; encontrado: 258.0353.

Compuesto 11

La reacción de la tosiamida **10** (1.8 g, 6.98 mmol) con 3-buten-2-ona siguiendo el procedimiento general C dio 1.94 g (85%) del haluro de propargilo **11**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.37 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.7 (C), 144.0 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 80.1 (C), 79.7 (C), 42.8 (CH_2), 41.8 (CH_2), 38.0 (CH_2), 30.1 (CH_3), 29.8 (CH_2), 21.4 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3\text{S}$: 328.0774; encontrado: 328.0774.

Haluro de propargilo 15**Compuesto 13**

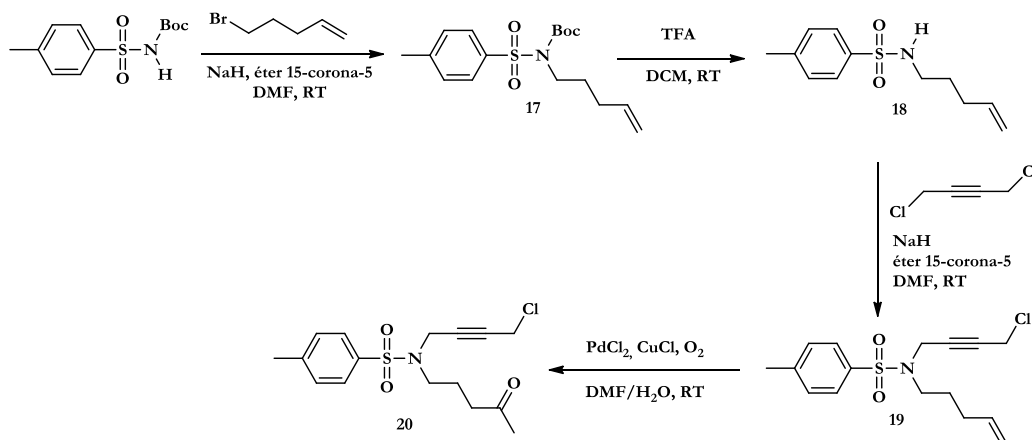
La reacción del producto comercial *N*-(tert-butoxycarbonyl)-*p*-toluenesulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino de acuerdo al procedimiento general A1 proporcionó 2.52 g (85%) del producto **13** aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 150.1 (C), 143.9 (C), 136.7 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 85.0 (C), 80.9 (C), 79.8 (C), 33.21 (CH_2), 27.8 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.5 (CH_2). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4\text{S}$: 402.0375; encontrado: 402.0376.

Compuesto 14

La reacción de la tosiamida **13** según el procedimiento general B dio 1.72 g (91%) del producto **14**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 4.64 (t, $J= 4.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J= 4.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.9 (C), 136.7 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 80.9 (C), 79.8 (C), 33.21 (CH_2), 21.5 (CH_3), 13.5 (CH_2). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrNO}_2\text{S}$: 301.9850; encontrado: 301.9843.

Compuesto 15

La reacción de la tosiamida **14** (1.72 g, 5.69 mmol) con 1-penten-3-ona siguiendo el procedimiento general C generó 1.71 g (78%) del haluro de propargilo **15**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J= 2.1$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J= 2.1$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.49-2.44 (m, 5H), 1.06 (t, $J= 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 209.4 (C), 143.8 (C), 136.7 (C), 129.7 (CH), 127.4 (CH), 80.9 (C), 79.8 (C), 41.8 (CH_2), 38.4 (CH_2), 36.2 (CH_2), 33.2 (CH_2), 21.5 (CH_3), 13.5 (CH_2), 7.6 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3\text{S}$: 386.0426; encontrado: 386.0434.

Haluro de propargilo 20

Compuesto 17

La reacción del producto comercial *N*-(*tert*-butoxicarbonil)*p*-toluensulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con 5-bromo-1-penteno de acuerdo al procedimiento general A1 proporcionó 2.01 g (80%) del producto **17** aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.80 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 151.0 (C), 144.1 (C), 137.5 (C), 137.4 (CH), 129.2 (CH), 127.7 (CH), 115.1 (CH_2), 84.0 (C), 46.7 (CH_2), 30.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.8 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$: 340.1583; encontrado: 340.1572.

Compuesto 18

La reacción de la tosilamida **17** según el procedimiento general B dio 1.14 g (95%) del producto **18**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.66 (ddd, J = 16.9, 11.8, 7.3 Hz, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.59–1.46 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.2 (C), 137.3 (CH), 136.9 (C), 129.6 (CH), 127.1 (CH), 115.4 (CH_2), 42.6 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.6 (CH_2), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$: 240.1058; encontrado 240.1053.

Compuesto 19

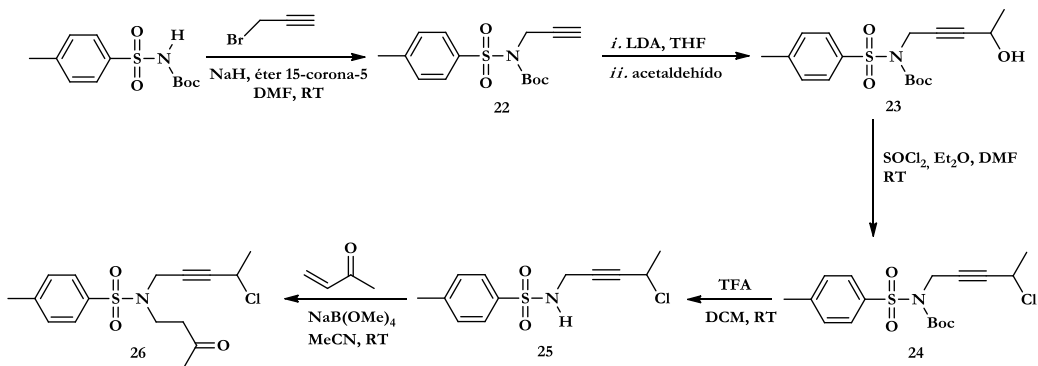
La reacción de la *p*-toluensulfonamida **18** (1 g, 4.18 mmol) con 1,4-dicloro-2-butino de acuerdo al procedimiento general A1 proporcionó 0.89 g (65%) del producto **19** aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.80 (dddd, J = 16.7, 13.5, 6.6, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 1.72–1.52 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.4 (C), 137.4 (CH), 135.7 (C), 129.2 (CH), 127.5 (CH), 115.1 (CH_2), 80.2 (C), 79.5 (C), 45.9 (CH_2), 36.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 21.4

(CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₆H₂₁ClNO₂S: 326.0982; encontrado: 326.0983.

Compuesto 20

A un matraz de tres bocas, equipado con un embudo de adición de presión compensada, que contiene el alqueno **19** (1 equiv.) se añade PdCl₂ (0.1 equiv.), CuCl (1 equiv.) y 12 mL de un mezcla DMF/H₂O (7:1). A la mezcla se le burbujea oxígeno y se agita a temperatura ambiente. Tras 1 h, se añade el alqueno a la disolución gota a gota durante 10 min usando el embudo de adición. La mezcla se agita enérgicamente bajo una presión positiva de oxígeno. El color de la disolución cambia de verde a negro a los 15 min y vuelve gradualmente a verde a las 4-5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se añade a una disolución de HCl 3N frío (20 mL), se extrae con dietil éter (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt obteniéndose 0.4 g (78%) del producto **20** aislado como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H), 4.12 (t, *J*= 1.8 Hz, 2H), 3.84 (t, *J*= 1.8 Hz, 2H), 3.16 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.57 (t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93–1.71 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 208.0 (C), 143.9 (C), 135.6 (C), 129.4 (CH), 127.3 (CH), 80.1 (C), 79.1 (C), 45.7 (CH₂), 39.8 (CH₂), 36.4 (CH₂), 30.1 (CH₃), 29.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.9 (CH₂). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₆H₂₁ClNO₃S: 342.0931; encontrado: 342.0935.

Haluro de propargilo 26



Compuesto 22

La reacción del producto comercial *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*p*-toluensulfonamida (2 g, 7.37 mmol) con bromuro de propargilo de acuerdo al procedimiento general A1 proporcionó 2.28 g (95%) del producto **22** aislado como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 4.61 (d, *J*= 2.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (t, *J*= 2.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 150.1 (C), 144.3 (C), 136.3 (C), 128.9 (CH), 128.1 (CH), 84.8 (C), 79.0 (C), 72.1 (CH), 35.6 (CH₂), 27.8 (CH₃), 21.6 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₅H₂₀NO₄S: 310.1113; encontrado: 310.1111.

Compuesto 23

A un matraz que contiene la *p*-toluensulfonamida **22** (1 equiv.) disuelta en THF seco (15 mL), bajo atmósfera inerte a -78 °C, se añade gota a gota una disolución 1 M de LDA en THF (1.2 equiv.), pasados 5 min se añade acetaldehído (1 equiv.). Tras la adición, el baño frío se retira y la mezcla reacción se deja hasta que alcance la temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se añade una disolución saturada de NH₄Cl (20 mL) y Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (3:1) obteniéndose **23** (460 mg, 65%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 4.61 (d, *J*= 1.5 Hz, 2H), 4.51 (q, *J*= 6.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 150.1 (C), 144.5 (C), 136.6 (C), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 85.6 (C), 84.8 (C), 78.9 (C), 58.2 (CH), 35.6 (CH₂), 27.7 (CH₃), 23.9 (CH₃), 21.3 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₇H₂₄NO₅S: 354.1375; encontrado: 354.1372.

Compuesto 24

A un matraz que contiene la *p*-toluensulfonamida **23** (460 mg, 1.3 mmol) disuelta en Et₂O (10 mL) se añade SOCl₂ (9.75 mmol) gota a gota y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, el contenido del matraz se añade a una mezcla hielo-agua (30 mL) y se extrae con AcOEt (40

mL), se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de KHCO_3 (2 x 20 mL), agua (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 470 mg (97%) del producto **24** aislado como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J= 8.0$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.64 (q, $J= 6.8$ Hz, 1H). 2.43 (s, 3H), 1.71 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 150.2 (C), 144.4 (C), 136.5 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 84.9 (C), 82.9 (C), 80.7 (C), 43.7 (CH), 35.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4\text{S}$: 372.1036; encontrado: 372.1045.

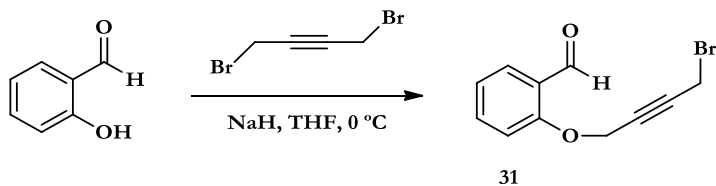
Compuesto 25

La reacción de la tosilamida **24**, según el procedimiento general B, dio 0.39 g (90%) del producto **25**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 4.98 (br s, 1H), 4.37 (q, $J= 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 143.9 (C), 136.5 (C), 129.8 (CH), 127.4 (CH), 83.8 (C), 79.6 (C), 43.1 (CH), 33.0 (CH_2), 25.8 (CH_3), 21.6 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{S}$: 272.0512; encontrado: 272.0512.

Compuesto 26

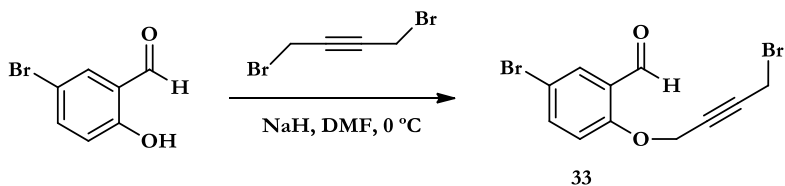
La reacción de la tosilamida **25** (0.8 g, 2.94 mmol) con 3-buten-2-ona, siguiendo el procedimiento general C, generó 0.75 g (75%) del haluro de propargilo **26**, aislado como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J= 6.8$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.38 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J= 7.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (d, $J= 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.5 (C), 143.9 (C), 134.9 (C), 129.8 (CH), 127.0 (CH), 84.8 (C), 78.6 (C), 43.2 (CH), 43.0 (CH_2), 41.6 (CH_2), 38.1 (CH_2), 29.9 (CH_3), 25.8 (CH_3), 21.2 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClNO}_3\text{S}$: 342.0931; encontrado: 342.0929.

Haluro de propargilo 31



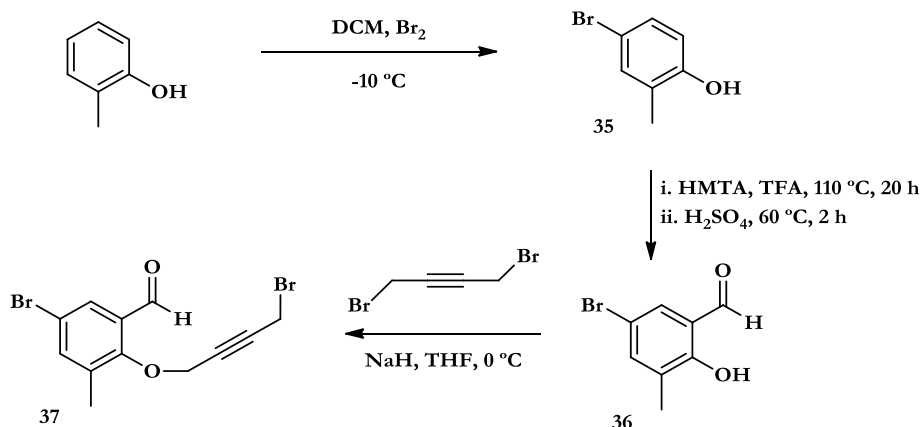
La reacción de salicilaldehído comercial (600 μ L, 4.13 mmol) con 1,4-dibromobut-2-ino de acuerdo con el procedimiento general A2, proporcionó 533 mg (51%) del producto **31** aislado como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.46 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.10–7.05 (m, 2H), 4.88 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=2.0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 189.3 (CH), 159.7 (C), 135.7 (CH), 128.5 (CH), 125.5 (C), 121.6 (CH), 113.2 (CH), 83.3 (C), 80.6 (C), 56.6 (CH_2), 13.5 (CH_2). HRMS (QTOF ES^+): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrO}_2$: 252.9864; encontrado: 252.9857.

Haluro de propargilo 33



La reacción del producto comercial 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (500 mg, 2.98 mmol) con 1,4-dibromobut-2-ino, de acuerdo con el procedimiento general A2, proporcionó 460 mg (56%) del producto **33** aislado como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.37 (s, 1H), 7.94 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.88 (t, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=2.0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 188.0 (CH), 158.6 (C), 138.1 (CH), 131.2 (CH), 126.7 (C), 115.3 (CH), 114.6 (C), 83.8 (C), 80.1 (C), 56.9 (CH_2), 13.4 (CH_2). HRMS (QTOF ES^+): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{O}_2$: 332.8949; encontrado: 332.8922.

Haluro de propargilo 37



Compuesto 35

La reacción de *o*-cresol comercial siguiendo el procedimiento general D, dio el producto **35** con un rendimiento del 82% aislado como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁸⁰ HRMS (QTOF ES-) calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrO}$: 184.9608; encontrado: 184.9610.

Compuesto 36

La reacción del bromofenol **35**, siguiendo el procedimiento general E, proporcionó el producto **36** (62%), aislado como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁸¹ HRMS (QTOF ES-) calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrO}_2$: 212.9551; encontrado: 212.9550.

Compuesto 37

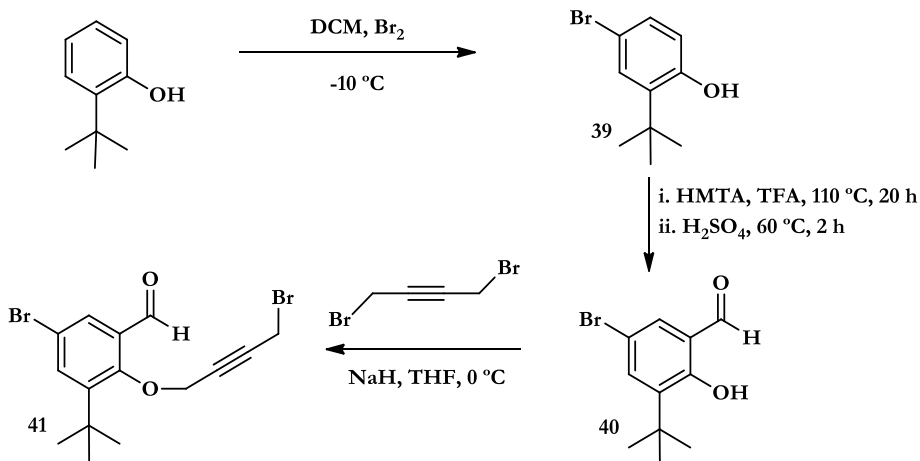
La reacción del producto **36** (215 mg, 1.0 mmol) con 1,4-dibromobut-2-ino, de acuerdo con el procedimiento general A2, proporcionó 533 mg (51%) del producto **37** aislado como un aceite verde. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.30 (s, 1H), 7.81 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J= 2.5$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J= 2.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J= 2.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 188.8 (CH), 157.6 (C), 139.7 (CH), 135.0 (C), 131.6

⁸⁰ J. Natha, M. K. Chaudhuri, *Green Chem. Lett. Rev.* **2008**, *1*, p. 223.

⁸¹ C. Baleizão, B. Gigante, H. Garcia, A. Corma, *J. Catal.* **2004**, *221*, p. 77.

(C), 129.0 (CH), 118.3 (C), 84.6 (C), 80.4 (C), 62.5 (CH₂), 15.7 (CH₃), 13.2 (CH₂). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para C₁₂H₁₁Br₂O₂: 344.9121; encontrado: 344.9117.

Haluro de propargilo 41



Compuesto 39

La reacción del producto comercial 2-*tert*-butilfenol, siguiendo el procedimiento general D, dio el producto **39** con un rendimiento del 82% aislado como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁸² HRMS (QTOF ES⁻) calculado para C₁₀H₁₂BrO: 227.0072; encontrado: 227.0071.

Compuesto 40

La reacción del bromofenol **39**, siguiendo el procedimiento general E, proporcionó el producto **40** (75%), aislado como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁸³ HRMS (QTOF ES⁻) calculado para C₁₁H₁₂BrO₂: 255.0021; encontrado: 255.0029.

Compuesto 41

La reacción del producto **40** (257 mg, 1.0 mmol) con 1,4-dibromobut-2-ino, de acuerdo con el procedimiento general A2, proporcionó el producto **41** con un rendimiento del 58%

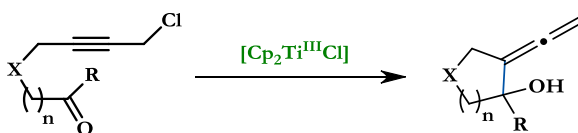
⁸² K. Kikushima, T. Moriuchi, T. Hirao, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, p. 6906.

⁸³ N. Gisch, J. Balzarini, C. Meier, *J. Med. Chem.* **2007**, *5*, p. 1658.

aislado como un aceite verde pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.23 (s, 1H), 7.80 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J=2.1$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 188.4 (CH), 159.1 (C), 146.6 (C), 136.3 (CH), 131.8 (C), 130.5 (CH), 117.8 (C), 84.5 (C), 80.3 (C), 65.2 (CH_2), 35.16 (C), 30.7 (CH_3), 13.2 (CH_2). HRMS (QTOF ES^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{O}_2$: 388.9575; encontrado: 388.9580.

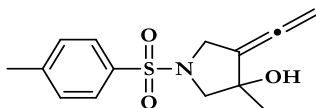
5.2. Síntesis de alenos exocíclicos

5.2.1. Procedimiento general F para las ciclaciones catalizadas por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$. Compuestos 8, 12, 16, 21, 27, 32, 34, 38 y 42



A un matraz que contiene el complejo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (0.2 equiv.) y Mn en polvo (8 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta verde-lima (aproximadamente 10-15 min). A continuación, se añade una mezcla de 2,4,6-colidina (7 equiv.) y Me_3SiCl (4 equiv.). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del sustrato correspondiente (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/ AcOEt .

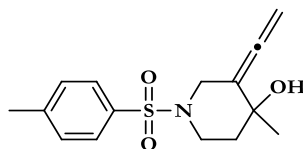
Compuesto 8



La reacción de la tosiamida 7 (300 mg, 0.96 mmol) según el procedimiento general F, dio el producto 8 (208 mg, 78%), aislado como un aceite amarillo. IR (film) ν (cm^{-1}): 3478,

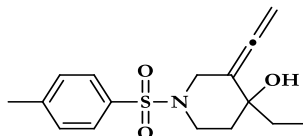
2926, 1968, 1345, 1160. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.14–4.86 (m, 2H), 4.10 (dt, $J=13.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J=13.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 199.9 (C), 143.7 (C), 132.7 (C), 129.7 (CH), 127.8 (CH), 105.6 (C), 82.0 (CH_2), 76.9 (C), 60.7 (CH_2), 48.6 (CH_2), 23.9 (CH_3), 21.7 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$: 280.1007; encontrado: 280.1001.

Compuesto 12



La reacción de la tosilamida **11** (300 mg, 0.92 mmol), según el procedimiento general F, generó 215 mg (80%) del producto **12** aislado como un aceite amarillo. IR (film) ν (cm^{-1}): 3503, 2925, 1962, 1347, 1158. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.87 (m, 2H), 4.00 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J=7.8, 5.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.93 (ddd, $J=14.4, 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.74–1.64 (m, 2H), 1.28 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.7 (C), 143.6 (C), 133.6 (C), 129.4 (CH), 127.6 (CH), 101.8 (C), 78.4 (CH_2), 67.6 (C), 46.1 (CH_2), 42.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 21.6 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 294.1164; encontrado: 294.1151.

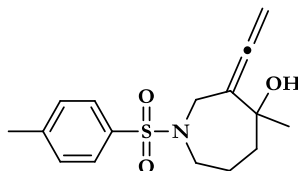
Compuesto 16



La reacción de la tosilamida **15** (300 mg, 0.77 mmol), según el procedimiento general F dio 170 mg (71%) del producto **16**, aislado como un aceite amarillo. IR (film) ν (cm^{-1}): 3501, 2924, 1961, 1344, 1162. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.85 (dd, $J=12.6, 1.1$ Hz, 1H), 3.68 (dt, $J=12.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.49–3.33 (m, 1H), 3.23–3.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.88–1.46 (m, 4H), 0.84 (t, $J=7.5$

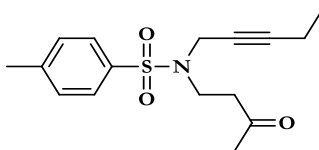
Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 202.6 (C), 143.5 (C), 134.0 (C), 129.6 (CH), 127.7 (CH), 101.5 (C), 78.8 (CH_2), 69.9 (C), 46.6 (CH_2), 42.7 (CH_2), 35.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 7.3 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 308.1320; encontrado: 308.1305.

Compuesto 21



La reacción de la tosilamida **20** (300 mg, 0.88 mmol), según el procedimiento general F, dio 200 mg (71%) del producto **21**, aislado como un aceite amarillo. IR (film) ν (cm^{-1}): 3505, 2954, 1956, 1336, 1160. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.00–4.78 (m, 2H), 4.05 (dt, J = 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 13.6, 2.1 Hz, 1H), 3.40 (ddd, J = 13.6, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 3.18 (ddd, J = 13.5, 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.9–1.59 (m, 4H), 1.38 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 205.7 (C), 143.3 (C), 136.0 (C), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 106.6 (C), 78.3 (CH_2), 72.2 (C), 48.1 (CH_2), 47.4 (CH_2), 41.5 (CH_2), 28.8 (CH_3), 24.8 (CH_2), 21.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$: 308.1320; encontrado: 308.1309.

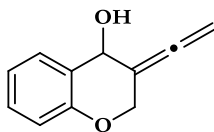
Compuesto 27



La reacción de la tosilamida **26** (300 mg, 0.88 mmol), según el procedimiento general F dio 260 mg (98%) del producto **27** aislado como un aceite amarillo pálido. IR (film) ν (cm^{-1}): 2925, 2358, 1717, 1349, 1160. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93 (qt, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 206.7 (C), 143.5 (C), 135.6 (C), 129.4 (CH), 127.8 (CH), 87.5 (C), 71.9 (C), 43.0 (CH_2), 41.8 (CH_2), 38.1 (CH_2), 30.2 (CH_3), 21.5 (CH_3), 13.4

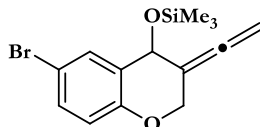
(CH₃), 12.1 (CH₂). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₆H₂₂NO₃S: 308.1320; encontrado: 308.1326.

Compuesto 32



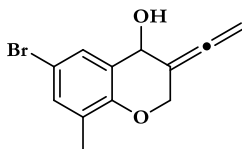
La reacción de la tosilamida **31** (100 mg, 0.40 mmol), según el procedimiento general F, proporcionó 64 mg (92%) del producto **32** aislado como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁸⁴

Compuesto 34



La reacción del haluro de propargilo **33** (80 mg, 0.24 mmol), según el procedimiento general F, dio 75 mg (96%) del producto **34**, aislado como un aceite incoloro. IR (film) ν (cm⁻¹): 2956, 1962, 1476, 1224, 998, 843, 815, 613. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.33–7.27 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.97–4.96 (m, 2H), 4.77 (dt, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 11.4, 0.9 Hz, 1H), 0.24 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 204.5 (C), 153.2 (C), 132.1 (CH), 131.8 (CH), 126.7 (C), 118.8 (CH), 112.6 (C), 96.9 (C), 77.4 (CH₂), 66.1 (CH), 64.5 (CH₂), 0.2 (CH₃). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para C₁₅H₂₁BrO₂Si: 340.0494; encontrado: 340.0491.

Compuesto 38

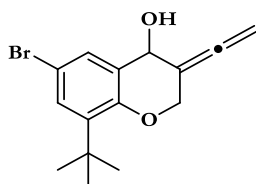


La reacción del haluro de propargilo **37** (173 mg, 0.50 mmol), según el procedimiento general F, dio 127 mg (95%) del producto **38** aislado como un aceite verdoso. IR (film) ν (cm⁻¹): 3230, 2922, 2005, 1731, 1646, 1251, 1193, 1097, 933, 843, 734, 591. ¹H RMN (400

⁸⁴ H. Y. Kang, Y. T. Kim, Y. K. Yu, J. H. Cha, Y. S. Cho, H. Y. Koh, *Synlett*. 2004, p. 45.

MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.05 (br s, 2H), 4.78 (dt, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 11.7, 1.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 203.9 (C), 151.4 (C), 133.2 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (C), 125.2 (C), 112.4 (C), 97.2 (C), 78.9 (CH₂), 65.1 (CH), 64.8 (CH₂), 15.8 (CH₃). HRMS (QTOF ES⁻) calculado para C₁₂H₁₀BrO₂: 264.9869; encontrado: 264.9868.

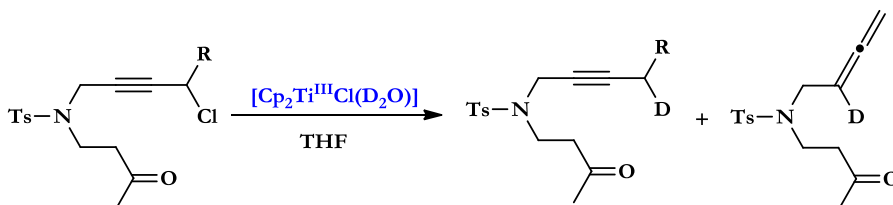
Compuesto 42



La reacción del haluro de propargilo **41** (100 mg, 0.26 mmol) según el procedimiento general F, dio 68 mg (84%) del producto **40**, aislado como un aceite verdoso. IR (film) ν (cm⁻¹): 3166, 2954, 1974, 1730, 1431, 1252, 1214, 1157, 1001, 871, 846, 733, 645, 519. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.73 (dt, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.68 (dt, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 203.6 (C), 152.2 (C), 140.7 (C), 129.8 (CH), 129.4 (CH), 126.8 (C), 113.2 (C), 97.7 (C), 79.3 (CH₂), 65.2 (CH), 64.4 (CH₂), 35.01 (C), 29.5 (CH₃). HRMS (QTOF ES⁻) calculado para C₁₅H₁₆BrO₂: 307.0339; encontrado: 307.0344.

5.3. Estudio mecanístico

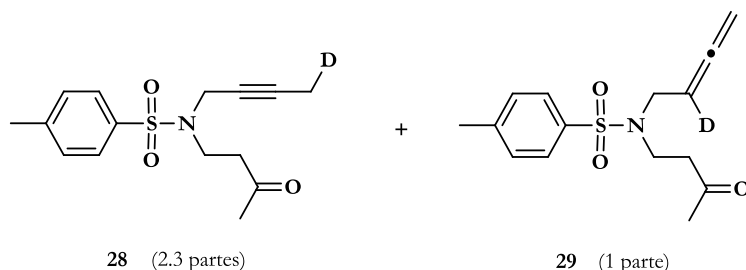
5.3.1. Procedimiento general G para el tratamiento de las tosilamidas **11** y **26** con [Cp₂TiCl(D₂O)]. Compuestos **28**, **29** y **30**



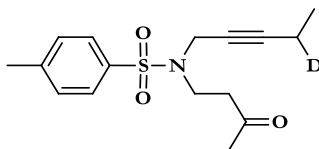
A un matraz que contiene el complejo comercial [Cp₂TiCl₂] (0.2 equiv.) y Mn en polvo (8 equiv.), bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde

marrón-rojizo hasta verde-lima (aproximadamente 10-15 min). Seguidamente se añade D₂O desoxigenada (50 equiv.), volviéndose la disolución azul oscuro, y se agita durante 15 min más. A continuación, se adiciona lentamente una disolución del haluro de propargilo (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (1 mL) durante un período de 20 min y la mezcla se agita durante 5 h. Transcurrido este tiempo, se elimina el disolvente y la suspensión se diluye con AcOEt. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se somete a cromatografía flash en columna (mezclas de hexano/AcOEt) para dar el producto correspondiente.

Compuestos 28 y 29



La reacción del haluro de propargilo **11** (200 mg, 0.61 mmol) siguiendo el procedimiento general G proporcionó una mezcla de los productos deuterados **28** (2.3 partes) y **29** (1 parte). **Compuesto 28**: IR (film) ν (cm⁻¹): 2923, 1946, 1715, 1340, 1160. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (br s, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 206.8 (C), 143.2 (C), 135.6 (C), 129.4 (CH), 127.9 (CH), 87.4 (C), 71.9 (C), 43.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 38.4 (CH₂), 30.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 11.8 (t, $^1J_{C,D}$ = 21.2 Hz, CH₂D). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₅H₁₉DNO₃S: 295.1227; encontrado 295.1220. **Compuesto 29**: IR (film) ν (cm⁻¹): 2924, 2360, 2332, 1715, 1347, 1159. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 209.2 (C), 206.5 (C), 143.3 (C), 136.4 (C), 129.8 (CH), 127.3 (CH), 85.7 (t, $^1J_{C,D}$ = 19.9 Hz, CD), 76.6 (CH₂), 47.9 (CH₂), 43.0 (CH₂), 42.0 (CH₂), 29.9 (CH₃), 21.6 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₅H₁₈DNO₃S: 295.1227; encontrado 295.1219.

Compuesto 30

La reacción del haluro de propargilo **26** (200 mg, 0.59 mmol), siguiendo el procedimiento general G, proporcionó 177 mg (98%) del producto deuterado **30**, aislado como un aceite amarillo pálido. IR (film) ν (cm⁻¹): 2923, 2264, 2235, 1716, 1347, 1159. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.97–1.81 (m, 1H), 0.89 (d, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 206.5 (C), 143.4 (C), 135.4 (C), 129.3 (CH), 127.8 (CH), 87.4(C), 72.1 (C), 42.9 (CH₂), 41.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.9 (CH₃), 21.1 (CH₃), 13.3 (CH₃), 11.8 (t, $^1J_{CD}$ = 19.3 Hz, CHD). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₁₆H₂₁DNO₃S: 309.1383; encontrado: 309.1374.

5.3.2. Reacción de control experimental sobre el sustrato **26** usando THF-d₈

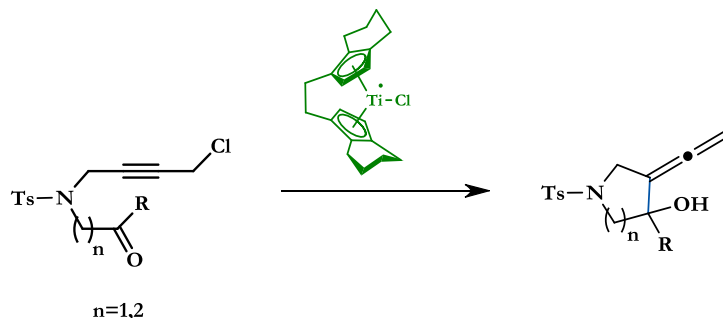
La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **26** (56 mg, 0.202 mmol) según el procedimiento general F empleando THF-d₈ seco y desoxigenado (7 mL), proporcionó 60 mg (97%) del producto de reducción no deuterado **27**.

5.3.3. Reacción de control experimental sobre el sustrato **26** usando DCl/D₂O

La reacción de *N*-(4-cloropent-2-in-1-il)-*N*-(3-oxobutil)-*p*-toluensulfonamida **26** (167 mg, 0.51 mmol), según el procedimiento general F, realizando el tratamiento final con una disolución de DCl 2N, proporcionó 156 mg (98%) del producto marcado isotópicamente con deuterio **28**.

5.4. Síntesis enantioselectiva de alenos exocíclicos

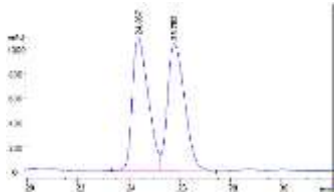
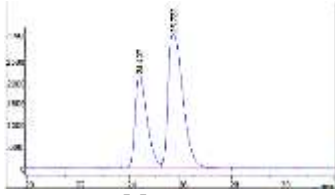
5.4.1. Procedimiento general H para la síntesis enantioselectiva.
Compuestos (+)-8 y (+)-12



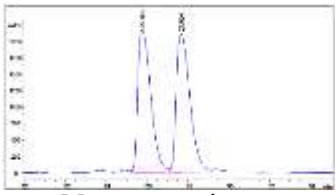
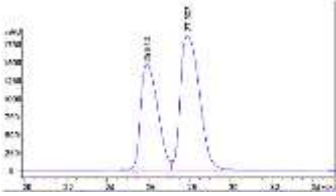
A un matraz que contiene el complejo comercial de Brintzinger, (+)-dicloro(*R,R*)-etilenobis(4,5,6,7-tetrahidro-1-indenil)titanio (IV) (0.2 equiv.), y Mn en polvo (8 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente aproximadamente durante 10-15 min. A continuación, se añade una mezcla de 2,4,6-colidina (7 equiv.) y Me₃SiCl (4 equiv.). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del sustrato correspondiente (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta la desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y salmuera (2 x 15 mL). A continuación la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna empleando mezclas de hexano/AcOEt.

Aleno (+)-8. La reacción del haluro de propargilo **7** (113 mg, 0.360 mmol), siguiendo el procedimiento general H, proporcionó 71 mg (71%) del producto **(+)-8**, aislado como un aceite incoloro. El exceso enantiomérico (*ee*), determinado por HPLC quiral (CHIRALPACK IA, hexano/*i*PrOH, 7:3), fue del 29%. $[\alpha]_D^{23} = +17.6$ (*c* = 0.012 g/mL, MeOH).

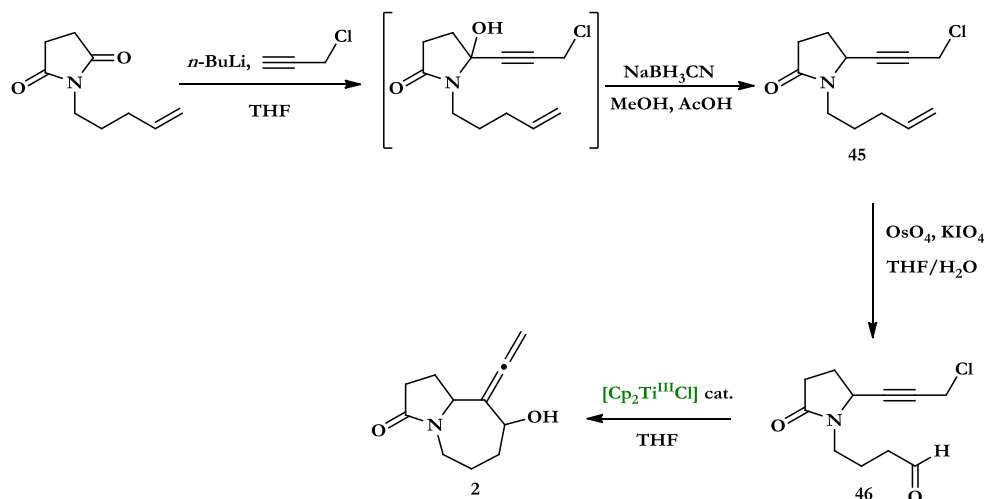
CROMATOGRAMA	TIEMPO	ÁREA	ALTURA	ANCHURA	%ÁREA
--------------	--------	------	--------	---------	-------

CROMATOGRAMA	TIEMPO	ÁREA	ALTURA	ANCHURA	%ÁREA
 MEZCLA RACÉMICA	24.367	4776.2	1090.7	0.6751	49.534
	25.782	48675.1	1043.3	0.7503	50.466
 MEZCLA ENANTIOENRIQUECIDA	24.407	68776.7	2133	0.4942	35.744
	25.722	123636.7	3090.3	0.6228	64.256

Aleno (+)-12. La reacción del haluro de propargilo **11** (174 mg, 0.724 mmol), siguiendo el procedimiento general H, proporcionó 159 mg (75%) del producto **(+)-12**, aislado como un aceite incoloro. El exceso enantiomérico (*ee*), determinado por HPLC quiral (CHIRALPACK IA, hexano/*i*PrOH, 8:2), fue del 17%. $[\alpha]_D^{23} = +5.5$ ($c = 0.010$ g/mL, MeOH).

CROMATOGRAMA	TIEMPO	ÁREA	ALTURA	ANCHURA	%ÁREA
 MEZCLA RACÉMICA	25.763	96207.2	2184.9	0.6917	49.463
	27.664	98295.6	2115.1	0.7242	50.537
 MEZCLA ENANTIOENRIQUECIDA	25.94	84312.3	1464.5	0.9257	41.439
	27.903	1191475	1859.9	1.0314	58.561

5.5. Síntesis formal de Stemoamida

**Compuesto 45**

A una disolución de cloruro de propargilo (1.06 mL, 9.2 M en tolueno) en THF (20 mL) se añade gota a gota, a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, $n\text{-BuLi}$ (6.8 mL, 1.44 M en hexano). Seguidamente, se adiciona lentamente una disolución de 1-(pent-4-en-1-il)pirrolidin-2,5-diona²⁰ (546 mg, 3.27 mmol) en THF (19 mL). Transcurridos 15 min, se añaden 8 mL de agua y la mezcla de reacción se agita durante 10 min más. La fase acuosa se extrae con Et_2O , las fases orgánicas se combinan y se lava con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se suspende en 23 mL MeOH/AcOEt (2.3:1) y se añade una disolución NaBH_3CN (164 mg, 2.61 mmol) en MeOH (3 mL) durante 15 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agita durante 15 min adicionales a esta temperatura. El disolvente se elimina y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con agua. La fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinan y se lavan con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna empleando un gradiente hexano/AcOEt desde (7:3) hasta (3:7) para dar **45** (370 mg, 1.64 mmol, 50%). IR (film) ν (cm^{-1}): 3077, 2928, 2863, 1687, 1415, 1237, 914, 698. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.90–5.76 (m, 1H), 5.09–4.97 (m, 2H), 4.43–4.37 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.63 (ddd, $J = 13.9, 8.8, 7.1$ Hz, 1H),

3.13 (ddd, $J=13.9, 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.60–2.29 (m, 3H), 2.16–2.05 (m, 3H), 1.78–1.56 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 174.0 (C), 137.6 (CH), 115.1 (CH_2), 84.1 (C), 79.9 (C), 49.2 (CH), 40.7 (CH_2), 31.0 (CH_2), 30.0, (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.1 (CH_2). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClNO}$: 226.0999; encontrado: 226.0996.

Compuesto 46

La pirrolidinona **45** (157 mg, 0.7 mmol) se disuelve en 18 mL de una mezcla THF/ H_2O (1:1) en un matraz protegido de la luz. A continuación se añaden NaIO_4 (1.2 g, 5.22 mmol) y una disolución al 2.5% de OsO_4 (174 μL , 0.03 mmol) a 0 °C. La mezcla se agita durante 4 h entre 0 °C y 5 °C. A continuación, la capa acuosa se extrae con Et_2O . Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt/acetone, 8:2) para dar **46** (94 mg, 0.41 mmol, 59 %). IR (film) ν (cm^{-1}): 2932, 1719, 1676, 1414, 1262, 1237, 1172, 866, 730. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.43–4.38 (m, 1H), 4.15 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 3.61–3.51 (m, 1H), 3.24–3.15 (m, 1H), 2.53–2.27 (m, 5H), 2.17–2.04 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 201.3 (CH), 174.4 (C), 83.9 (C), 80.1 (C), 49.2 (CH), 41.2 (CH_2), 40.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.7 (CH_2), 26.1 (CH_2), 19.7 (CH_2). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ 228.0791; encontrado 226.0792.

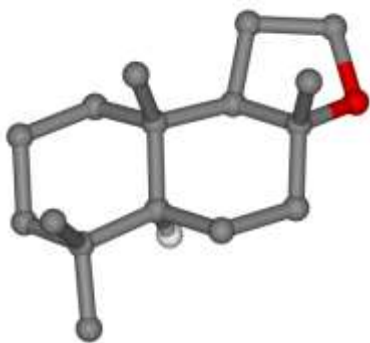
Compuesto 2

A un matraz que contiene el complejo comercial [Cp_2TiCl_2] (64 mg, 0.28 mmol) y Mn en polvo (123 mg, 2.25 mmol), bajo atmósfera de Ar se añaden 7 mL de THF desoxigenado y seco. La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta verde-lima (aproximadamente 10-15 min). A continuación, se añade una mezcla de 2,4,6-colidina (238 mg, 1.97 mmol) y Me_3SiCl (22 mg, 1.12 mmol). Seguidamente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se adiciona gota a gota una disolución del haluro de propargilo **46** (64 mg, 0.28 mmol) en 4 mL de THF desoxigenado y seco. La mezcla se agita durante 6 h. El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na_2SO_4

anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna empleando un gradiente desde 1:0 a 9:1 (AcOEt/acetona) para dar **2** (41 mg, 0.214 mmol, *cis/trans* 2.7/1, 76%). Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.⁶⁶

CAPÍTULO II

SÍNTESIS DE (±)-AMBROX®



1. Introducción
2. Objetivos
3. Resultados y discusión
4. Conclusiones
5. Parte experimental

1. Introducción

En la síntesis de Productos Naturales las metodologías ideales deberían proporcionar moléculas estructuralmente complejas utilizando materiales de partida simples y económicos a través de procedimientos respetuosos con el medio ambiente y que se rijan por el principio de economía atómica propuesto por B. M. Trost.⁸⁵ En las últimas décadas la química radicalaria ha experimentado un importante desarrollo debido a la elevada eficacia y moderada reactividad que presenta.⁸⁶ En esta línea, el catalizador $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ ha contribuido al desarrollo de procesos sostenibles en lo que hoy se conoce como “Química Verde”.⁸⁷

La ciclación radicalaria de epoxipoliprenos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ genera como producto mayoritario un compuesto con un doble enlace exocíclico, lo que permite que estos compuestos puedan volver a ser funcionalizados y utilizados en la síntesis de nuevos Productos Naturales.⁸⁸ Por tanto, esta metodología presenta algunas ventajas respecto a la ciclación “clásica” vía carbocatión, ya que además de ser altamente diastereoselectiva, proporciona rendimientos entre moderados y buenos, es compatible con otros grupos funcionales y no son necesarios grupos adicionales para estabilizar los intermedios de reacción, al contrario de lo requerido en procesos de ciclación carbocatiónica.⁸⁹

En 2001, Barrero *et al.* llevaron a cabo la primera ciclación bioinspirada mediada por $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ partiendo de epoxipoliprenos derivados de sustratos comerciales como el acetato de geranilo y el acetato de farnesilo.⁵¹ La viabilidad y utilidad sintética de las ciclaciones radicalarias catalizadas por titanoceno (III) ha quedado patente en numerosas síntesis de

⁸⁵ B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, p. 1.

⁸⁶ a) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**. b) W. B. Motherwell, D. Crich, *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic, London, **1992**. c) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, Weinheim, **1995**. d) P. Renaud, P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**.

⁸⁷ R. Noyori, *Nature Chem.* **2009**, *1*, p. 5.

⁸⁸ A. Gansäuer, J. Justicia, A. Rosales, D. Worgull, B. Rinker, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, p. 4115.

⁸⁹ a) E. E. Van Tamelen, A. Storni, E. J. Hessler, M. A. Schwartz, *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, p. 133. b) R. A. Shenvi, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, p. 3548.

Productos Naturales ya que el uso del complejo $[Cp_2TiCl]$ ha permitido sintetizar, de modo eficiente, numerosos terpenos cíclicos.⁹⁰

En este contexto, el terpenoide Ambrox®⁹¹ es uno de los productos comercialmente más importantes empleados en perfumería fina como fijador. Además, es el responsable del olor característico del ámbar gris el cual está compuesto por derivados de origen terpénico (Figura 4).

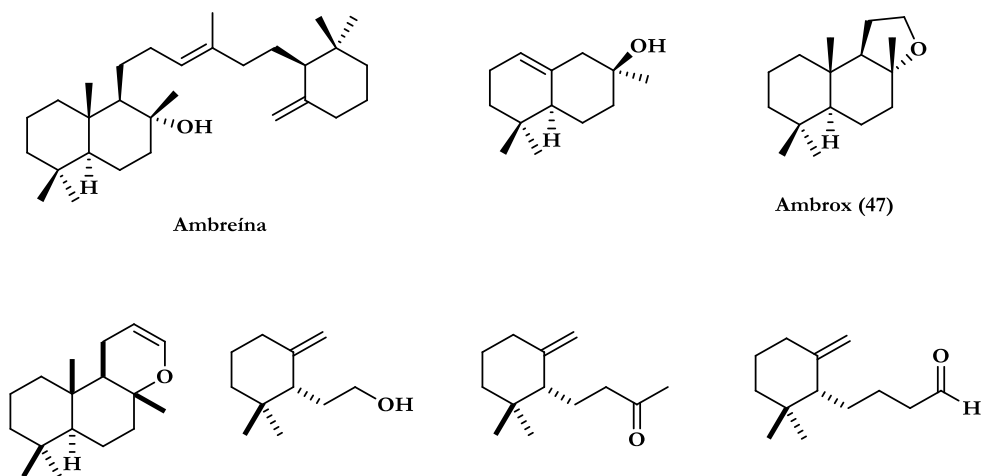


FIGURA 4: DERIVADOS TERPÉNICOS NATURALES AISLADOS DEL ÁMBAR GRIS

El ámbar gris es un sólido que se genera por la foto-oxidación de una secreción biliar que procede de los intestinos de la especie *Physeter macrocephalus* L. comúnmente conocido como cachalote (Figura 5).

⁹⁰ a) J. Justicia, L. Álvarez de Cienfuegos, R. E. Estévez, M. Paradas, A. M. Lasanta, J. L. Oller, A. Rosales, J. M. Cuerva, J. E. Oltra, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, p. 11938. b) J. Justicia, A. Rosales, E. Buñuel, J. L. Oller-López, M. Valdivia, A. Haïdour, J. E. Oltra, A. F. Barrero, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, p. 1778. c) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, p. 4293. d) J. Justicia, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, p. 8265. e) A. F. Barrero, J. M. Cuerva, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. E. Oltra, R. Chahboun, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, p. 2793. f) S. P. Morcillo, D. Miguel, A. G. Campaña, L. Álvarez de Cienfuegos, J. Justicia, J. M. Cuerva, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, p. 15.

⁹¹ Ambrox® es el nombre registrado por Firmenich para el compuesto 47.

FIGURA 5: *PHYSETER MACROCEPHALUS L.*

El ámbar gris se encuentra flotando en el mar, en las costas o incluso en el abdomen de los cachalotes.⁹² Sin embargo, existen distintas calidades de ámbar gris, siendo más valioso cuantos más años esté degradándose en la superficie marina por la exposición a la radiación solar y al aire (Figura 6). De tal manera que el ámbar gris fresco tiene un fuerte olor a estiércol, que la mayoría de la gente consideraría muy desagradable, pero conforme se va degradando va apareciendo un olor peculiar que es a la vez dulce, marino y terroso.



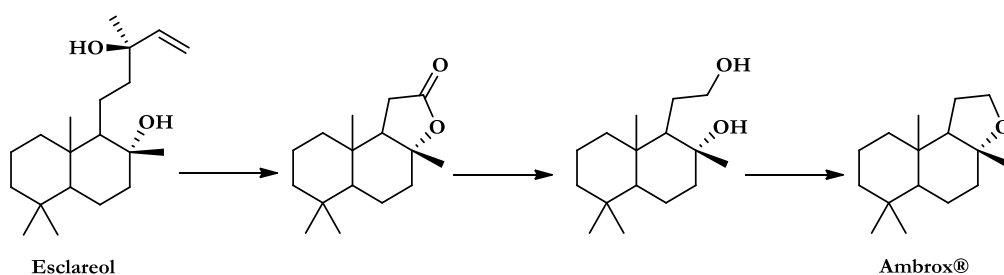
FIGURA 6: DIFERENTES CALIDADES DE ÁMBAR GRIS

En la naturaleza, el Ambrox® se produce a partir de la oxidación de la ambreína en el lecho marino. Sin embargo, debido a la explotación de los recursos oceánicos y con ella la disminución de la población de cachalotes, el ámbar gris natural es poco usado en

⁹² Kemp, Christopher, 2012, *Floating Gold: A Natural (and Unnatural) History of Ambergris*. University of Chicago Press. p. 12.

perfumería. Como consecuencia directa el Ambrox® sintético constituye el sustituto comercial más importante.

Han pasado más de sesenta años desde que Hinder *et ál.* realizaron la primera síntesis de Ambrox®.⁹³ Desde entonces se han descrito un número considerable de metodologías para la preparación de este compuesto. Entre los procedimientos descritos se encuentran semisíntesis a partir de la degradación oxidativa de Productos Naturales como esclareol, manool o ambreína⁹⁴ y ciclaciones biomiméticas de precursores tales como el ácido homofarnésico y homofarnesol entre otros⁹⁵ (Esquema 39).



ESQUEMA 39: SÍNTESIS DE AMBROX® A PARTIR DE ESCLAREOL

Sin embargo, muchos de las metodologías descritas son caras y laboriosas o sólo proporcionan bajos rendimientos del producto deseado. Por tanto, se necesitan desarrollar nuevos procedimientos para la producción de Ambrox®.

⁹³ M. Stoll, M. Hinder, *Helv. Chim. Acta*, **1950**, *33*, p. 1251.

⁹⁴ a) H. R. Schenk, H. Gutman, O. Jeger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **1954**, *37*, p. 543. b) R. C. Cambie, K. N. Joblin, A. F. Preston, *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, p. 583. c) T. de Pascual-Teresa, J. Urones, P. Montaña, P. Basabe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, p. 5717. d) H. Koyama, Y. Kaku, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, p. 2863. e) Y. P. Xie, B. G. Li, Y. G. Luo, X. Z. Chen, G. L. Zhang, *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, p. 734. f) J. H. Ding et ál. *J. Asian Nat. Prod.* **2013**, *15*, p. 828. g) R. Breslow et ál. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, p. 1837. h) C. Chapuis, *Helv. Chim. Acta*, **2014**, *97*, p. 197. i) M. Takahiro et ál. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, p. 398. j) M. Kinishita et ál. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, p. 930. k) K. Mori et ál. *Lieb. Annal. Chem.* **1990**, *4*, p. 361.

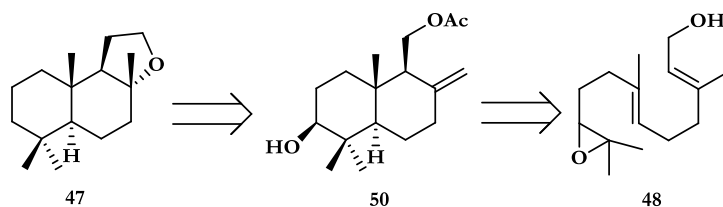
⁹⁵ a) A. F. Barrero, J. Altarejos, E. J. Álvarez-Manzaneda, J. M. Ramos, S. Salido, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, p. 2215. b) K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, p. 3647. c) R. L. Snowden et ál. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, p. 955. d) R. A. Shenvi et ál. *Org. Lett.* **2010**, *12*, p. 3548. e) A. Barrero et ál. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, p.4074. f) A. Barrero et ál. *Org. Lett.* **2005**, *7*, p. 2301. g) A. Barrero et ál. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, p. 712; h) A. Barrero et ál. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, p. 6151.

2. Objetivos

Las reacciones de apertura radicalaria de epoxipoliprenos con posterior ciclación constituyen un método complementario a las ciclaciones catiónicas⁹⁶ ya que, además de ser compatibles con muchos grupos funcionales, la generación de radicales con el complejo [Cp₂TiCl] se lleva a cabo en condiciones suaves. En este contexto, la síntesis de Productos Naturales que son escasos constituye una de las pruebas más exigentes para demostrar la utilidad de un método o de un reactivo en Síntesis Orgánica. Por tanto, nos propusimos aplicar la metodología descrita para la ciclación de epoxipoliprenos catalizada por el complejo de titanio (III) a la síntesis de productos de alto valor industrial como es el caso de (±)-Ambrox® (47).

3. Resultados y discusión.

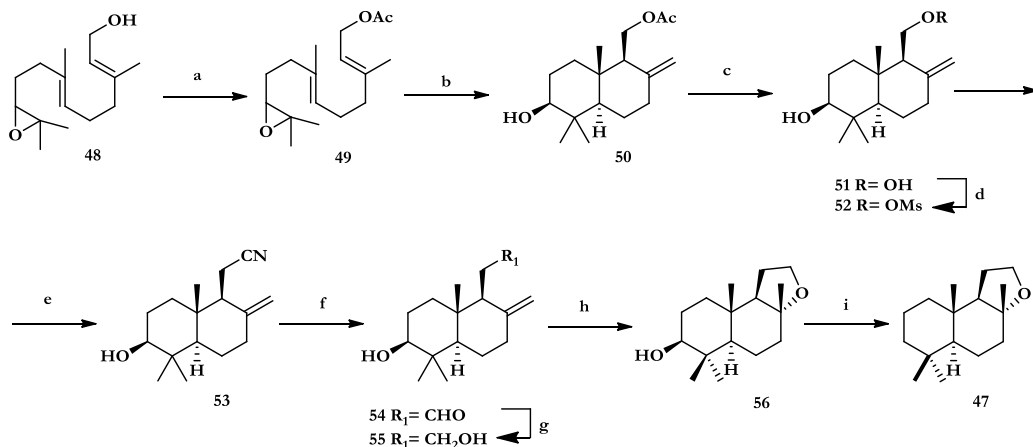
Teniendo en cuenta los antecedentes, decidimos diseñar una síntesis para (±)-Ambrox® en un proceso catalizado por [Cp₂TiCl]. En el Esquema 40 se muestra el análisis retrosintético propuesto para (±)-Ambrox® (47).



ESQUEMA 40: ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE (±)-AMBROX® (47)

Las etapas claves en la ruta sintética propuesta son la ciclación diastéroselectiva del epoxipolipreno 48 (Esquema 41, paso b) y la ciclación del compuesto 55 (Esquema 41, paso h).

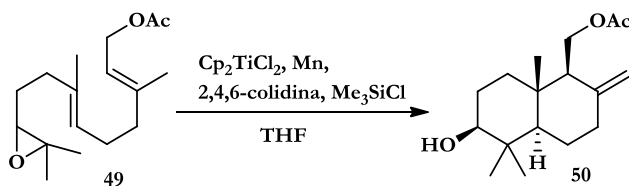
⁹⁶ a) I. Abe, M. Rhomer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, p. 2189. b) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, p. 2812. c) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, p. 4730.



ESQUEMA 41: SÍNTESIS DE (±)-AMBROX®. a) DMAP, Ac₂O; b) Cp₂TiCl; c) K₂CO₃; d) DMAP, MsCl; e) NaCN; f) DIBAL-H; g) NaBH₄; h) pTsOH; i) 1. DMAP, C₆F₅OC(S)Cl; 2. AIBN, n-Bu₃SnH

La síntesis de **47** comienza con la epoxidación regioselectiva del acetato de farnesilo que, siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía,⁹⁷ generó el epoxifarnesol (**48**). A continuación se realiza la protección del grupo hidroxilo mediante la acetilación del compuesto **48** obteniéndose de forma cuantitativa el acetato **49** (Esquema 41, paso a).

La siguiente etapa consiste en la apertura regiodivergente del acetato de epoxifarnesilo **49**, con posterior ciclación radicalaria en tándem catalizada por [Cp₂TiCl], dando lugar a la formación regioselectiva de la olefina exocíclica **50**^{52, 88, 98} (Esquema 41, paso b).



ESQUEMA 42: CICLACIÓN DEL COMPUESTO 49

Debido a que esta etapa es clave en la ruta sintética planteada, decidimos intentar optimizarla cambiando diferentes parámetros como son la cantidad del complejo [Cp₂TiCl₂] empleada, la temperatura o el tiempo de reacción (Tabla 4).

⁹⁷ S. A. Snyder, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, p. 740.

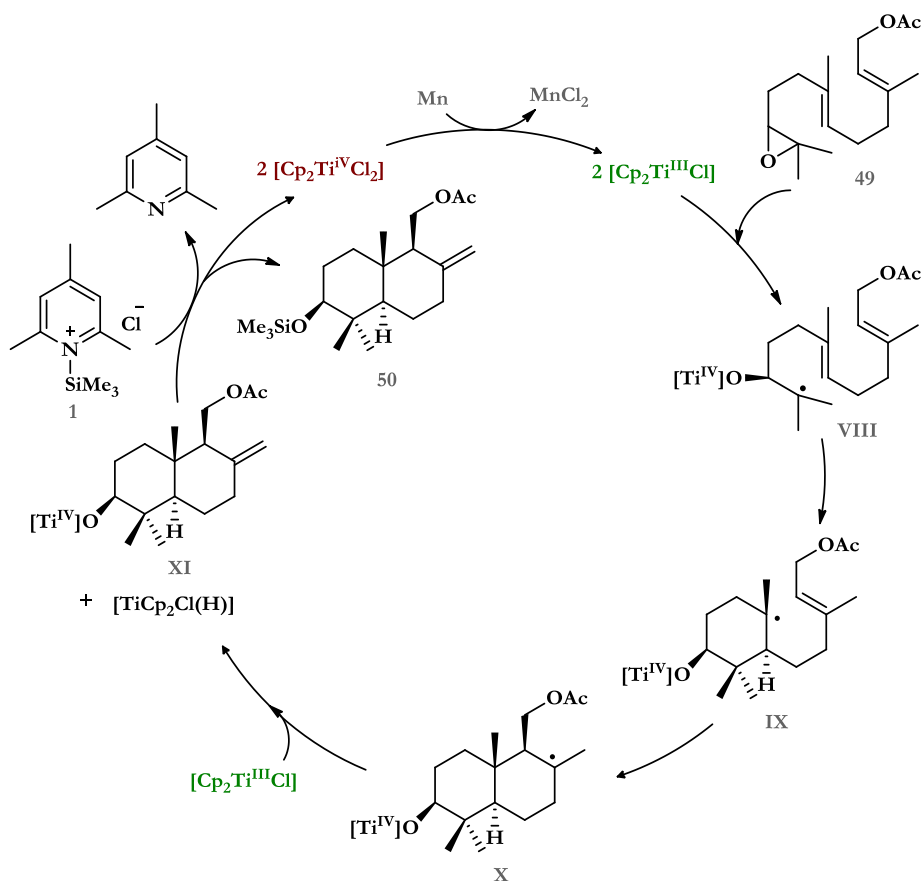
⁹⁸ a) A. Gansäuer, T. Lauterbach, D. Geich-Gimbel, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, p. 4983. b) A. Gansäuer, D. Worgull, K. Knebel, I. Huth, G. Schnakenburg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, p. 8882.

TABLA 4: OPTIMIZACIÓN PARA LA CICLACIÓN DEL EPOXIPOLIPRENO 49

ENTRADA	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	TEMPERATURA (°C)	SUSTRATO DE PARTIDA 49 (%)	PRODUCTO DE CICLACIÓN 50 (%)	OTROS (%)
1	0.1	24	0	68	10.5	21.5
2	0.1	24	RT	42	40	18
3	0.1	3	60	0	30	70
4	0.1	24	0 → 10	60	20	20
5	0.05	24	0	15	12	73
6	0.05	24	RT	50	9	41

Como podemos observar, las mejores condiciones se dieron cuando se emplearon 0.1 equivalentes del complejo [Cp₂TiCl₂] durante 24 h a temperatura ambiente (Tabla 4, entrada 2). En estas condiciones la ciclación de **49** proporcionó un moderado 40% de rendimiento de la olefina bicíclica *trans*-fusionada **50**, teniendo el doble enlace en posición exocíclica. Aunque el rendimiento para la ciclación de **49** es moderado, la reacción procede con un elevado control de la estereoquímica (regio y estereoselectiva) impuesto por la geometría del centro estereogénico del epóxido **49**.^{90b} Además, se recupera el 42% del producto de partida por lo que el rendimiento se puede considerar como satisfactorio si tenemos en cuenta que el nuevo compuesto formado tiene cuatro estereocentros con una geometría definida. Un solo producto entre 48 posibles regio y estereoisómeros.

En el Esquema 43 se muestra el mecanismo propuesto para la ciclación catalítica del acetato de epoxifarnesilo **49** empleando la mezcla CITMS/colidina como agente regenerador del complejo [Cp₂TiCl₂].

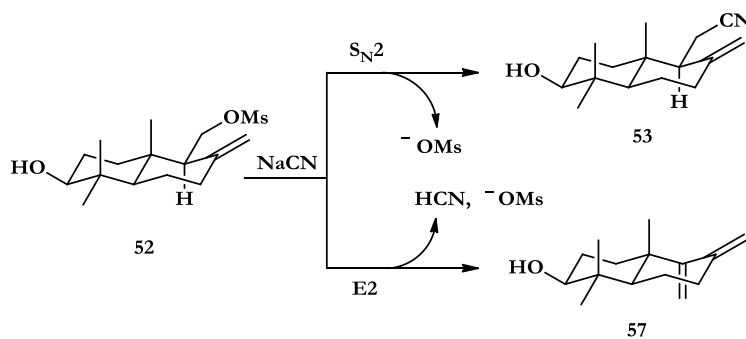


ESQUEMA 43: CICLO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA SÍNTESIS DE 50

Como se observa en el esquema, la apertura radicalaria del epóxido **49** genera el radical **VIII** el cual continúa reaccionando dando el intermedio **IX** que evoluciona hacia la especie **X**. A continuación, el radical terciario **X** es atrapado por una segunda especie de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ dando la olefina **XI** y la especie de titanio $[\text{Cp}_2\text{TiCl}(\text{H})]$. Por último, el catalizador $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ se regenera a partir de las especies de titanio formadas por acción del agente regenerador **1**.

La saponificación del acetato **50** dio el correspondiente alcohol primario **51**. Posteriormente, la mesilación de este alcohol a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ generó el intermedio **52** con un alto rendimiento (95%), (Esquema 41, pasos c y d respectivamente). A continuación, el mesilato **52** se trató con cianuro sódico para dar el nitrilo **53** (Esquema 41, paso e) con un rendimiento moderado (49%), acompañado del producto **57** (30%).

Los resultados obtenidos en esta última etapa pueden explicarse teniendo en cuenta que, bajo las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo la reacción, existe la competencia de dos procesos. Por un lado, el buen grupo saliente mesilato puede experimentar una reacción tipo S_N2 al ser atacado por el cianuro, nucleófilo, dando el correspondiente nitrilo **53**. Por otro lado, el compuesto **52** también puede experimentar una reacción tipo E2 dando el dieno **57** (Esquema 44).



ESQUEMA 44: TRANSFORMACIONES DE 52 PARA DAR LOS PRODUCTOS 53 Y 57

Hay que destacar que la introducción del grupo nitrilo es crucial para la formación del anillo de tetrahydrofurano del compuesto objetivo **47**.

La reducción del nitrilo **53** con DIBAL-H en tolueno proporcionó el correspondiente aldehído **54** con un rendimiento del 85% (Esquema 41, paso f) el cual, tras reducción con NaBH_4 , dio el alcohol primario **55** (Esquema 41, paso g). A continuación se llevó a cabo la ciclación regio y estereoselectiva de **55** mediada por el ácido *p*-toluensulfónico, formándose el derivado **56** que contiene el anillo de tetrahydrofurano característico de la molécula objetivo con un rendimiento moderado del 60% (Esquema 41, paso h).

Finalmente, mediante el empleo de una desoxigenación tipo Barton-McCombie⁹⁹ del alcohol **56** en presencia de $\text{C}_6\text{F}_5\text{OC}(\text{S})\text{Cl}$ seguida de la reducción radicalaria con *n*- Bu_3SnH y AIBN se obtuvo (±)-Ambrox® (**47**) con un rendimiento del 74%, (Esquema 41, paso i).

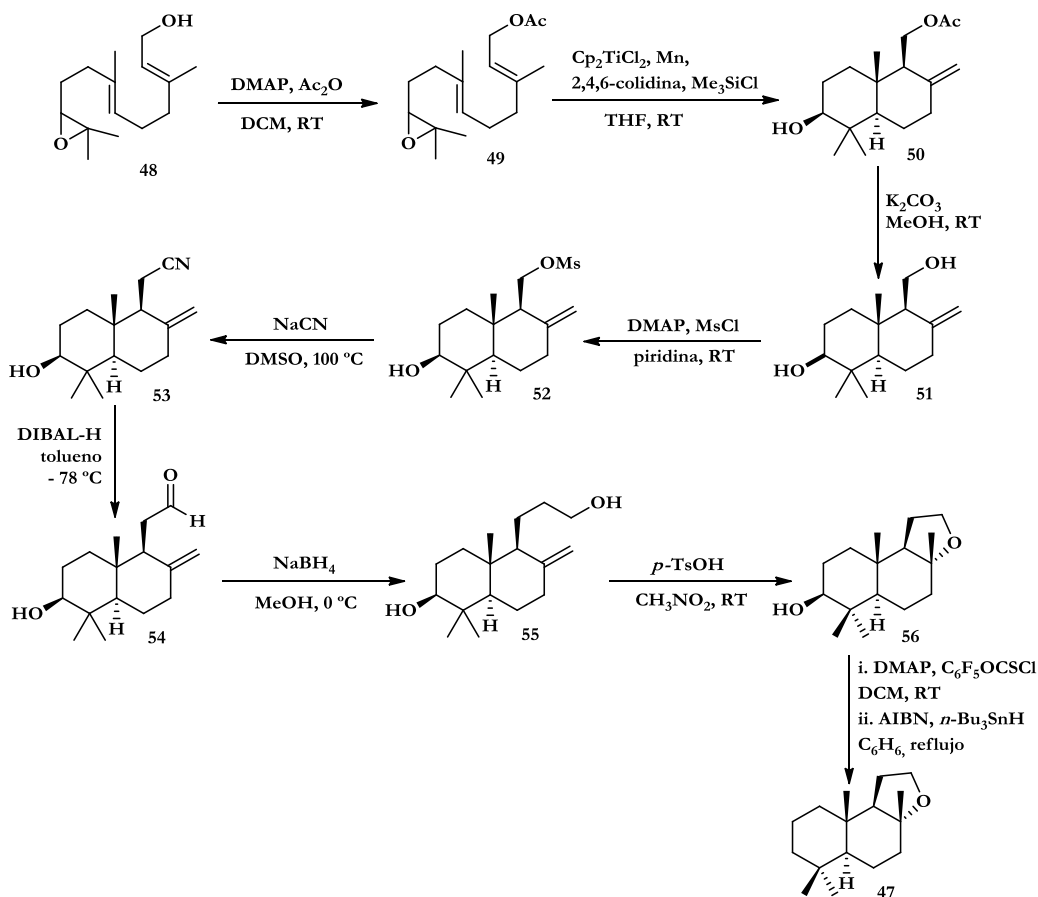
⁹⁹ a) D. H. R. Barton, J. A. Ferreira, J. C. Jaszberenyi, Free radical deoxygenation of thiocarbonyl derivatives of alcohols. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*; S. Hanessian, Ed. Marcel Dekker: New York, 1997, p. 151. b) D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* 1989, 89, p. 1413.

4. Conclusiones

Se ha desarrollado una ruta sintética concisa y diastereoselectiva para la preparación de (\pm)-Ambrox[®] (**47**) a partir del epoxifarnesol (**48**) bajo condiciones suaves. La etapa clave consiste en la apertura regiodivergente del epóxido **49** con ciclación radicalaria en tándem catalizada por [Cp₂TiCl] dando la olefina exocíclica **50**, intermedio clave en la síntesis propuesta para (\pm)-Ambrox[®] (**47**). Esto demuestra la utilidad sintética del complejo de titanio (III) en la síntesis de productos de alto valor añadido que son escasos en la naturaleza.

5. Parte experimental

Síntesis de **47**



Compuesto 49

A un matraz que contiene una disolución del epoxifarnesol (**48**)⁹⁷ (252 mg, 1.06 mmol) en 8 mL de CH₂Cl₂ se le añade DMAP (153 mg, 1.25 mmol) y Ac₂O (0.1 mL, 1.1 mmol), la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1h. Transcurrido este tiempo, se añaden 10 mL de HCl 2N, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) dando 270 mg de **49** (99%). Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.¹⁰⁰

Compuesto 50

A un matraz que contiene el complejo comercial [Cp₂TiCl₂] (25 mg, 0.1 mmol) y Mn en polvo (440 mg, 8.0 mmol) bajo atmósfera de Ar se añade THF desoxigenado y seco (15 mL), la suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta verde-lima (aproximadamente 10-15 min). A continuación, se añade una mezcla de 2,4,6-colidina (0.9 mL, 7.0 mmol) y Me₃SiCl (0.5 mL, 4.0 mmol), seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución de **49** (280 mg, 1 mmol) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en Et₂O, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) dando 112 mg (40%) del producto de ciclación **50** y 120 mg (42%) del producto de partida **49**. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.^{90b}

Compuesto 51

A una disolución del producto **50** (224 mg, 0.8 mmol) en MeOH (2 mL), se añade K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se diluye con Et₂O (30 mL) y se lava con una disolución 2N de HCl (2 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a

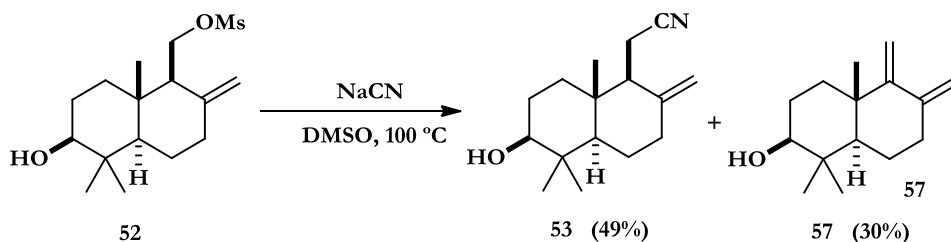
¹⁰⁰ C. Tsangarakis, E. Arkoudis, C. Raptis, M. Stratakis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, p. 583.

presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (85:15) para dar 181 mg del alcohol **51** (95%). Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.¹⁰¹

Compuesto 52

En un matraz que contiene el compuesto **51** (238 mg, 1.0 mmol) y DMAP (12 mg, 0.1 mmol) en 4 mL de piridina se añade MsCl (81 μ L, 1.05 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del alcohol (monitorizado por CCF). A continuación la mezcla de reacción se diluye con Et₂O (20 mL). La fase orgánica se lava con una disolución 2N de HCl (2 x 10 mL), con una disolución al 7% de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y con salmuera (2 x 15 mL); se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) dando 300 mg del correspondiente mesilato **52** (95%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.92 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 9.8, 8.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.43 (ddd, J = 13.2, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 13.0, 4.8 Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.13 (dd, J = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ : 145.1 (C), 108.1 (CH₂), 78.3 (CH), 66.5 (CH₂), 54.8 (CH), 54.2 (CH), 39.2 (C), 38.8 (C), 37.6 (CH₃), 37.2 (CH₂), 36.9 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 15.4 (CH₃), 15.2 (CH₃).

Compuesto 53



A una disolución del mesilato **52** (252 mg, 0.8 mmol) en DMSO (5 mL) se añade NaCN (196 mg, 4 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h a 100 °C. Transcurrido este tiempo, la mezcla se deja enfriar y se añaden 30 mL de Et₂O. La fase orgánica se lava con

¹⁰¹ W. F. Fleck, B. Schlegel, P. Hoffmann, M. Ritzau, S. Heinze, U. Gräfe, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, p. 780.

salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) dando 97 mg del nitrilo **53** (49%) y 53 mg del producto de eliminación **57** (30%). **Compuesto 53:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.96 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.25 (dd, *J*= 11.6, 4.3 Hz, 1H), 2.56–2.40 (m, 2H), 2.34 (dd, *J*= 16.7, 10.6 Hz, 1H), 2.17–2.00 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 4H), 1.45–1.28 (m, 2H), 1.12 (dd, *J*= 12.5, 2.6 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.68 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 145.7 (C), 120.0 (C), 108.2 (CH₂), 78.2 (CH), 54.1 (CH), 52.9 (CH), 39.0 (C), 38.9 (C), 37.0 (CH₂), 36.9 (CH₂), 28.2 (CH₃), 27.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 15.4 (CH₃), 13.9 (CH₂), 13.7 (CH₃). **Compuesto 57:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.81 (t, *J*= 2.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.25 (dd, *J*= 10.3, 4.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J*= 12.6 Hz, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 1.82–1.49 (m, 6H), 1.12 (dd, *J*= 12.5, 2.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 160.8 (C), 149.3 (C), 109.3 (CH₂), 103.5 (CH₂), 78.81 (CH), 51.7 (CH), 39.9 (C), 39.3 (C), 35.6 (CH₂), 35.3 (CH₂), 28.2 (CH₃), 27.7 (CH₂), 22.3 (CH₂), 20.7 (CH₃), 15.5 (CH₃).

Compuesto 54

A una disolución del nitrilo **53** (247 mg, 1.0 mmol) en tolueno (3 mL) se añade una disolución 1M de DIBAL-H en tolueno (1.19 mL, 1.19 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se adiciona acetona (0.75 mL), la mezcla se lleva hasta temperatura ambiente y se añaden 30 mL de Et₂O. La fase orgánica se lava con una disolución 2N de HCl (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (9:1) dando 212 mg del aldehído **54** (85%) aislado como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.64 (dd, *J*= 3.1, 0.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.28 (dd, *J*= 11.6, 4.5 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J*= 16.8, 10.8, 3.2 Hz, 1H), 2.46–2.40 (m, 2H), 2.35–2.30 (m, 1H), 2.09 (td, *J*= 13.1, 5.0 Hz, 1H), 1.81–1.51 (m, 5H), 1.42 (qd, *J*= 13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.21 (dd, *J*= 12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 203.0 (CH), 147.8 (C), 108.3 (CH₂), 78.5 (CH), 54.3 (CH), 50.1 (CH), 39.8 (CH₂), 39.0 (C), 38.6 (C), 37.2 (CH₂), 37.1 (CH₂), 28.2 (CH₃), 27.7 (CH₂), 23.4 (CH₂), 15.4 (CH₃), 14.6 (CH₃).

Compuesto 55

A un matraz que contiene una disolución del aldehído **54** (187 mg, 0.75 mmol) en MeOH (3.7 mL) a 0 °C se añade NaBH₄ (37 mg, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se agita a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se adiciona acetona (0.6 mL), la mezcla se lleva hasta temperatura ambiente y se añaden 30 mL de Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (85:15) dando 179 mg del alcohol **55** (95%) aislado como un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.87 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.74 (ddd, *J*= 10.1, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J*= 10.1, 7.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J*= 11.8, 4.3 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J*= 12.8, 4.3, 2.5 Hz, 1H), 2.00 (td, *J*= 13.0, 5.1 Hz, 1H), 1.82–1.56 (m, 7H), 1.55–1.45 (m, 2x OH), 1.40 (dd, *J*= 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.13 (dd, *J*= 12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.70 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 148.1 (C), 106.8 (CH₂), 78.8 (CH), 62.3 (CH₂), 54.5 (CH), 52.5 (CH), 39.1 (C), 39.1 (C), 38.0 (CH₂), 37.0 (CH₂), 28.3 (CH₃), 27.9 (CH₂), 27.1 (CH₂), 23.9 (CH₂), 15.4 (CH₃), 14.5 (CH₃).

Compuesto 56

A una disolución del alcohol **55** (100 mg, 0.39 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se añade *p*-TsOH (87 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se diluye con Et₂O (20 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa al 10% de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2) dando **56** (60 mg, 60%) como un aceite amarillo pálido. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía.¹⁰²

Compuesto 47

A una disolución del alcohol **56** (80 mg, 0.3 mmol) en DCM (10 mL) se añaden DMAP (110 mg, 0.9 mmol) y *o*-pentafluorofenil clorotionoformato (160 mg, 0.6 mmol) a 0

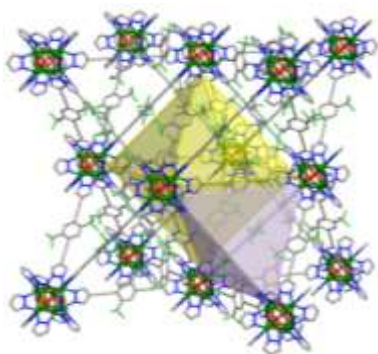
¹⁰² J. R. Janson, A. Truneh, *Phytochemistry*, **1996**, *42*, p. 1021.

°C, a continuación la mezcla se lleva hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se adiciona agua (20 mL) y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida dando 120 mg de residuo el cual se disuelve en benceno (10 mL) y se añade lentamente una mezcla de HSnBu₃ (220 mg, 0.76 mmol) y AIBN (10 mg) en benceno (10 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 h, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt (85:15) dando (**47**) (50 mg, 74%) aislado como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coinciden con los valores descritos en bibliografía para Ambrox®.¹⁰³

¹⁰³ G. Ohloff, W. Giersch, W. Pickenhagen, A. Furrer, B. Frei, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, p. 2022.

SEGUNDA PARTE

SÍNTESIS DE LIGANDOS PARA LA PREPARACIÓN DE REDES METALORGÁNICAS



INTRODUCCIÓN GENERAL

*CAPÍTULO I: SÍNTESIS DE ESPACIADORES
ORGÁNICOS MEDIANTE EL ACOPLAMIENTO
CRUZADO DE SONOGASHIRA*

*CAPÍTULO II: PORFIRINAS COMO LIGANDOS
PARA MOF*

1. Introducción general

En las últimas décadas, el interés en materiales porosos tanto de naturaleza inorgánica (zeolitas,¹⁰⁴ carbones activos¹⁰⁵ o sílices mesoporosas¹⁰⁶) como orgánica (polímeros porosos)¹⁰⁷ se ha incrementado considerablemente debido a las aplicaciones que presentan en áreas tan diversas como la agricultura, la medicina, la ciencia de los materiales o la industria, entre otras.

En este contexto, uno de los retos de la química moderna y de la ciencia de los materiales es la preparación de nuevos compuestos híbridos poliméricos inorgánicos/orgánicos que aúnen las características estructurales y funcionales de ambos componentes y que finalmente conduzca a propiedades mejoradas (posibles sinergias).

En 1833, J. J. Berzelius definió el concepto de polímero como cualquier compuesto que pudiera ser descrito como múltiples unidades de un bloque de construcción básico.¹⁰⁸ Posteriormente, en 1916,¹⁰⁹ se utilizó el término polímero de coordinación (en inglés “Coordination Polymer”, CP) para describir dímeros y trímeros de cobalto (II). John C. Bailar,¹¹⁰ en 1964, intenta agrupar todos aquellos materiales que presentan una estructura extensa formada por nodos inorgánicos conectados entre sí por moléculas orgánicas multidentadas. Sin embargo, no es hasta la década de los 90 que los polímeros de coordinación adquirieron popularidad, inicialmente Robson,¹¹¹ y posteriormente con los grupos de Yaghi,¹¹² Kitagawa¹¹³ y Férey¹¹⁴ entre otros, que desarrollan una nueva subfamilia de materiales híbridos metal-orgánicos con una estructura cristalina definida y un sistema de poros de dimensiones regulares. A esta subfamilia de CPs se les suele

¹⁰⁴ a) H. C. R. Sainte Claire Deville, *Seances Acad. Sci.* **1862**, p. 54. b) A. U. Czaja, N. Trukhan, U. Muller, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, p. 1284.

¹⁰⁵ R. C. Bansal, F. Stoeckli, *Active Carbon* Marcel Dekker: New York, **1988**.

¹⁰⁶ Zeid A. AlOthman, *Materials*, **2012**, *5*, p. 2874.

¹⁰⁷ A. G. Slater, A. I. Cooper, *Science*, **2015**, *348*, p. 6238.

¹⁰⁸ A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*; Dover Publications: New York, **1964**.

¹⁰⁹ Y. Shibata, *Journal of the College of Science, Imperial University of Tokyo*, **1916**, *37*, p. 1.

¹¹⁰ J. C. Jr. Bailar, *Preparative Inorg. Reactions*, **1964**, *1*, p. 1.

¹¹¹ B. F. Hoskins, R. Robson, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, p. 1546.

¹¹² O. M. Yaghi, G. M. Li, H. L. Li, *Nature*, **1995**, *378*, p. 703.

¹¹³ M. Kondo, T. Yoshitomi, K. Seki, H. Matsuzak, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, p. 1725.

¹¹⁴ C. Livage, C. Egger, M. Noguez, G. Férey, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, p. 2743.

conocer como materiales híbridos Metal-Orgánicos estructurados (del inglés, Metal-Organic Framework, MOF).¹¹⁵

La coexistencia de estos términos CP y MOF ha supuesto bastante controversia entre la comunidad científica, ya que algunos autores defendían su similitud mientras que otros consideraban que no eran lo mismo. Debido a esto, en 2009, la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) encargó un proyecto titulado “*Polímeros de Coordinación y Metal-Organic Frameworks: terminología y nomenclatura*”, con el fin de aclarar esta cuestión.¹¹⁶ Así pues, en este proyecto se establece que los Polímeros de Coordinación son aquellos compuestos de coordinación que se extienden en 1, 2 ó 3 dimensiones a través de enlaces de coordinación, mientras que el término Red Metalorgánica se reserva para los Polímeros de Coordinación o Redes de Coordinación que poseen un esqueleto abierto que contiene cavidades. Además, se acepta el uso de otros términos cuando se quiere enfatizar sobre alguna característica, como por ejemplo “Polímero de Coordinación Poroso” (PCP). En la presente Tesis Doctoral, se utilizarán indistintamente los términos “red metalorgánica” (MOF) y “polímero de coordinación poroso” (PCP).

Según lo expuesto anteriormente, los MOFs o PCPs son una clase de materiales cristalinos porosos constituidos por iones metálicos (normalmente *d* o *f*) enlazados a ligandos espaciadores orgánicos σ -donadores de tal forma que dan lugar a un entramado de canales y cavidades dentro de los cuales se pueden alojar moléculas huésped. La estructura, estabilidad y funcionalidad de los materiales resultantes van a estar determinadas por la naturaleza del ión metálico y la estereoquímica del enlace de coordinación (Figura 7).

En aquellos casos en que el esqueleto estructural sea lo suficientemente robusto, la posterior activación de la muestra dará lugar a la formación de una estructura con porosidad permanente.¹¹⁷

¹¹⁵ O. M. Yaghi, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, p. 10401.

¹¹⁶ a) *Coordination Polymers and Metal Organic Frameworks: Terminology and Nomenclature Guidelines*, <http://www.iupac.org/web/ins/2009-012-2-200>; b) L. Öhrström, in *Chemistry International*, IUPAC, **2010**, January–February, 23.

¹¹⁷ S. Kitagawa, M. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, p. 1739.

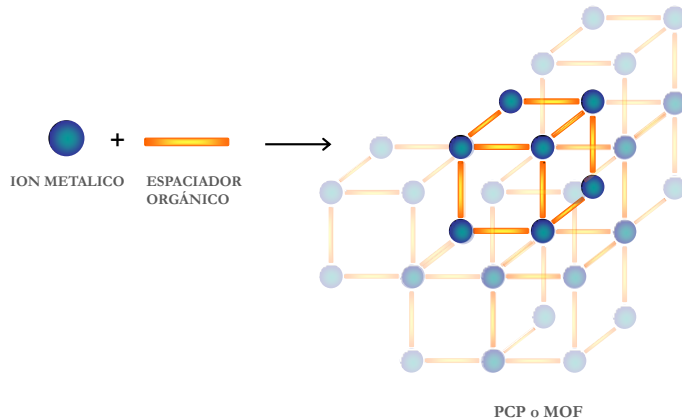


FIGURA 7: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UN MOF o PCP

Debe destacarse que la versatilidad estructural de estos sistemas es mucho mayor que la de los materiales porosos clásicos ya que la geometría de los bloques estructurales que constituyen el esqueleto poroso no va a verse limitada a una geometría tetraédrica, sino que ésta va a verse condicionada por la geometría de los iones metálicos y los ligandos puente empleados dando lugar a lo que se conoce como química reticular¹¹⁸ (Figura 8).

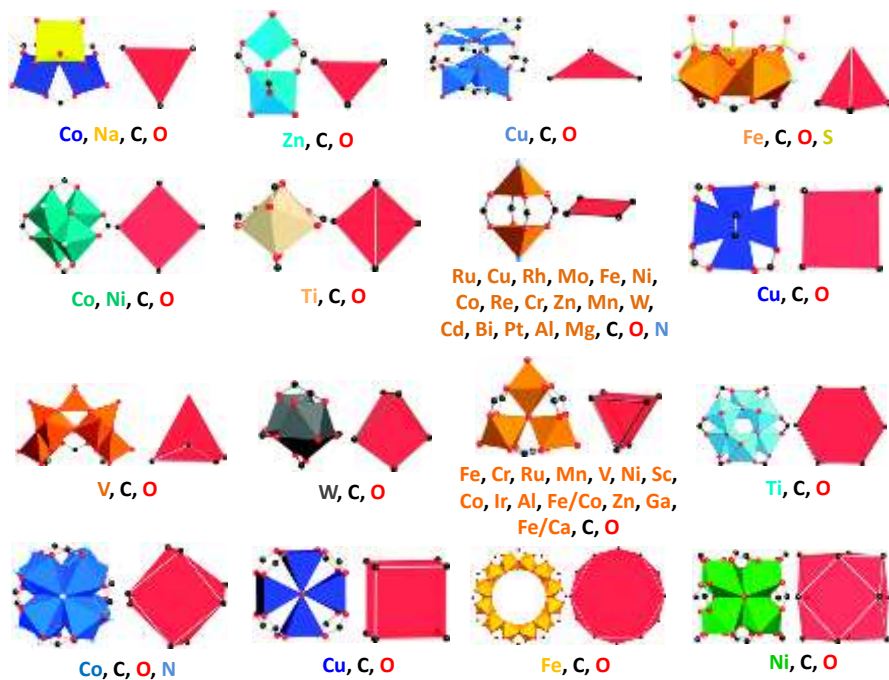


FIGURA 8: GEOMETRÍA DE ALGUNOS IONES METÁLICOS UNIDOS POR LIGANDOS ORGÁNICOS

¹¹⁸ D. J. Tranchemontagne, J. L. Mendoza-Cortes, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, p. 1257.

Por otro lado, las propiedades inherentes a los residuos orgánicos y las características propias de los centros metálicos van a determinar las propiedades estructurales y funcionales del material resultante, por lo que se van a diferenciar considerablemente de los materiales porosos inorgánicos clásicos (zeolitas y arcillas). Estas características diferencian también a los MOFs de otras clases de materiales porosos, como los aerogeles, que son amorfos, y los materiales orgánicos ordenados o parcialmente ordenados creados a partir de bloques de copolímeros.¹⁰⁷

La nanoporosidad y la gran área superficial de este tipo de materiales, ya sean microporosos o mesoporosos, ($1000-10000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$) hacen que posean propiedades únicas, haciéndolos muy interesantes en una amplia gama de aplicaciones.^{107, 119, 120}

1.1. Clasificación de la porosidad

De acuerdo con la IUPAC, los materiales porosos se pueden clasificar en tres tipos atendiendo a la distribución de tamaños de los poros (Figura 9):¹²¹

Materiales microporosos: materiales cuyo diámetro de poro es inferior a 2 nm; a su vez, estos se dividen en dos clases: *estrechos o ultramicroporos* (hasta 0.7 nm) y *anchos o supermicroporos* (de 0.7 a 2 nm). Las zeolitas, los carbones activos y algunos MOFs son materiales que contienen poros de esta dimensión.

Materiales mesoporosos: son materiales cuyos poros tienen diámetros comprendidos entre 2 y 50 nm. Por ejemplo, sílices mesoporosas, algunos MOFs y arcillas apiladas.

Materiales macroporosos: son aquellos materiales con poros superiores a 50 nm. Como, por ejemplo, vidrios, aerogeles y espumas.

¹¹⁹ S. T. Meek, J. A. Greathouse, M. D. Allendorf, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, p. 249.

¹²⁰ H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Science*, **2013**, *341*, p. 1230444.

¹²¹ *Pure Appl. Chem.* **1972**, *31*, p. 577.

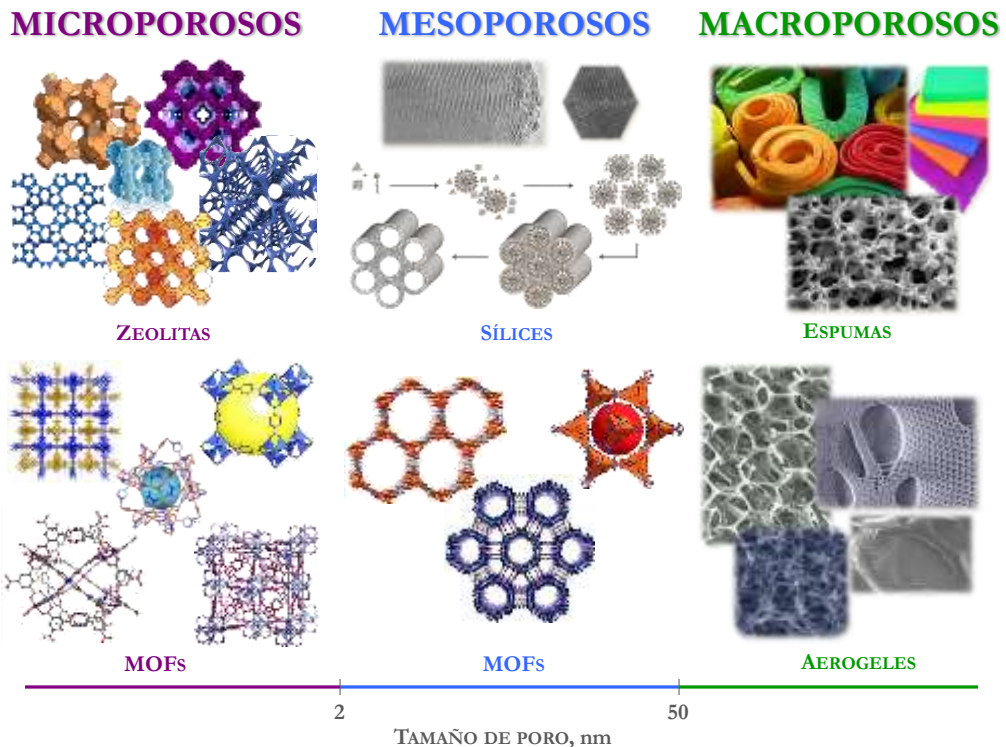


FIGURA 9: CLASIFICACIÓN DE LOS MATERIALES POROSOS SEGÚN LA IUPAC

2. Diseño y síntesis de MOFs

Como se ha indicado anteriormente, los MOFs son materiales fácilmente modulables ya que su estructura viene determinada por las características geométricas de sus unidades básicas de construcción (química reticular), es decir, de los fragmentos metálicos y de los ligandos orgánicos, así como el efecto plantilla de las moléculas huésped (frecuentemente moléculas de disolvente). En muchos casos, es necesaria además la adición de un componente auxiliar que ayude a la formación de la fase cristalina actuando como modulador del proceso de cristalización.

Así pues, existen un gran número de variables o parámetros experimentales que pueden influir en la disposición espacial de los componentes y que por tanto se deben considerar a la hora de sintetizar un nuevo MOF. La modificación de un determinado parámetro, por pequeña que sea, podría tener por ejemplo una gran influencia en la cristalinidad del

material resultante, en el rendimiento de la reacción e, incluso, en la formación de una determinada fase (Figura 10).



FIGURA 10: VARIABLES EXPERIMENTALES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA ESTRUCTURA DE LA RED OBTENIDA

Las condiciones experimentales que deben tenerse en cuenta al diseñar una nueva síntesis se detallan a continuación:

i. Metodología sintética

Existe una amplia variedad de metodologías sintéticas para obtener los MOFs, se emplean tanto síntesis convencionales (combinación directa de los iones metálicos y de los ligandos orgánicos en el disolvente o mezcla de disolventes adecuada) como no convencionales (síntesis hidro o solvotermal, aplicando un gradiente de temperatura, sonoquímicos, síntesis asistida por microondas o reacciones en estado sólido inducidas por temperatura o presión, entre otras)¹²² (Figura 11).

¹²² a) M. Kandih, M. H. Nilsen, S. Usseglio, S. Jakobsen, U. Olsbye, M. Tilset, C. Larabi, E. A. Quadrelli, F. Bonino, K. P. Lillerud, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, p. 6632. b) W. J. Son, J. Kim, W. S. Ahn, *Chem. Commun.* **2008**, p. 6336. c) S. H. Jhung, J. H. Lee, J. W. Yoon, C. Serre, G. Férey, J. S. Chang, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, p. 121. d) A. Pichon, A. Lazuen-Garay, S. L. James, *CrystEngComm*, **2006**, *8*, p. 211.

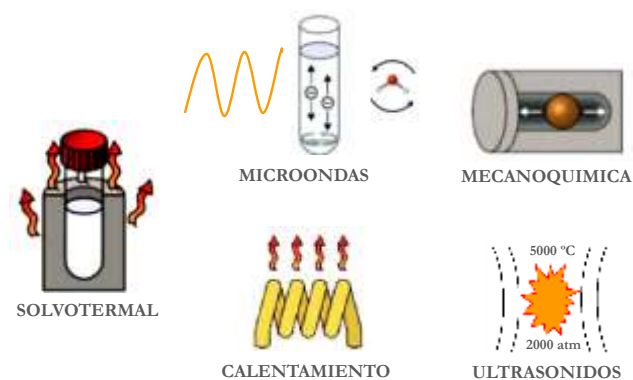


FIGURA 11: ALGUNAS METODOLOGÍAS EMPLEADAS PARA LA PREPARACIÓN DE PCPs¹²³

ii. Plantilla

En la síntesis de PCPs, es bastante común el empleo de moléculas que actúan como plantilla como por ejemplo, benceno, ciclohexano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Estas sustancias no intervienen directamente en la reacción pero sin embargo influyen en la formación de la estructura porosa.

iii. Concentración

Tanto la relación entre el metal y el ligando, como la concentración de la mezcla de reacción se deben controlar cuidadosamente ya que podemos obtener distintas estructuras simplemente cambiando la cantidad de disolvente empleado mientras que se mantienen constantes el resto de variables.

iv. Sal metálica

Existe una amplia gama de sales metálicas que pueden ser utilizadas: cloruros, bromuros, nitratos, percloratos, acetatos, sulfatos, óxidos, etc. Hay que destacar que, por lo general, se usan sales de aniones que presentan baja capacidad coordinante con objeto de favorecer el desarrollo de estructuras poliméricas.

¹²³ Imagen adaptada de: J. Gascon, F. X. Llabrés i Xamena, *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalyst: The Royal Society of Chemistry (Cambridge)*, 2013.

v. Temperatura

La temperatura, como en cualquier reacción química, va a determinar la formación de un determinado producto (energía de activación) y cinética del proceso. En general, temperaturas bajas favorecerán la formación de productos metaestables (porosos) y temperaturas altas la formación de productos termodinámicamente estables (densos). Experimentalmente, las temperaturas de reacción oscilan entre la temperatura del nitrógeno líquido (cuando se usa el método de secado por congelación) hasta alrededor de los 250 °C. En cualquier caso, el límite superior lo marca la temperatura de descomposición del ligando. Por otro lado, la posibilidad de hacer la reacción en reactores o autoclaves permite alcanzar temperaturas muy por encima del punto de ebullición de los disolventes utilizados, trabajando en algunos casos en condiciones supercríticas, en las que se favorece la disolución de los reactivos.

vi. pH

El control del pH durante la reacción es de gran importancia ya que permite la desprotonación total o parcial de los ligandos orgánicos, a su vez puede influir en la velocidad del proceso de nucleación. Por tanto, se puede modular la cinética del proceso con la adición al medio de reacción de ácidos o bases ya sean fuertes o débiles, según el caso.

vii. Tiempo

El tiempo de reacción es un factor muy variable que puede ir desde unos pocos segundos hasta algunos días o incluso semanas.

viii. Disolvente

Los más empleados son el agua y los disolventes orgánicos comunes, tales como etanol, metanol, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF). El uso de disolventes con alto punto de ebullición, como por ejemplo, DMF, dietilformamida (DEF) o dimetilsulfóxido (DMSO), es también bastante habitual, ya que a menudo se requieren altas temperaturas para formar y romper los enlaces de coordinación durante la fase de

nucleación. Así mismo, se puede usar un disolvente puro o una mezcla adecuada de disolventes para favorecer la cristalización del material.

ix. Radiación

La presencia de una radiación externa, sonicación, microondas, luz, etc. puede dar lugar a una variación considerable en la cinética de la reacción favoreciendo la formación de un determinado producto de reacción frente a otras posibles.

Por tanto, un aspecto a destacar de la síntesis modular de MOFs por auto-ensamblaje es que empleando una combinación de sal metálica-ligando dada se pueden obtener diferentes estructuras (polimorfismo), simplemente variando alguno de los parámetros de la reacción de síntesis (temperatura, pH, tiempo, disolvente, etc).

3. Tipos de estructuras

Como se ha mencionado en el apartado anterior, debido a la posibilidad que ofrece la química reticular de poder diseñar de forma racional los MOFs,¹²⁴ se pueden generar una amplia variedad de estructuras porosas con determinadas características topológicas en función de los componentes empleados y de las condiciones sintéticas.¹²⁵ Los polímeros de coordinación están formados por dos componentes principales, un conector o unidad metálica y ligandos orgánicos, aunque también existen otros componentes auxiliares como por ejemplo, moléculas no enlazantes, plantilla o contraiones. Por tanto, el diseño de estos materiales dependerá principalmente de la elección de la unidad metálica o inorgánica y de los ligandos orgánicos, ya que las características más destacadas, y que serán determinantes en la estructura que se obtenga, son el número de enlaces que se pueden formar y la orientación de los mismos.¹²⁶

Las unidades inorgánicas se conocen como unidades secundarias de construcción (SBUs del inglés Secondary Buildings Units).¹²⁷ Estas unidades son figuras geométricas simples que no solo representan la parte metálica que conforma el clúster sino también los grupos funcionales por los que están unidos, por lo que ahora el conector o espaciador

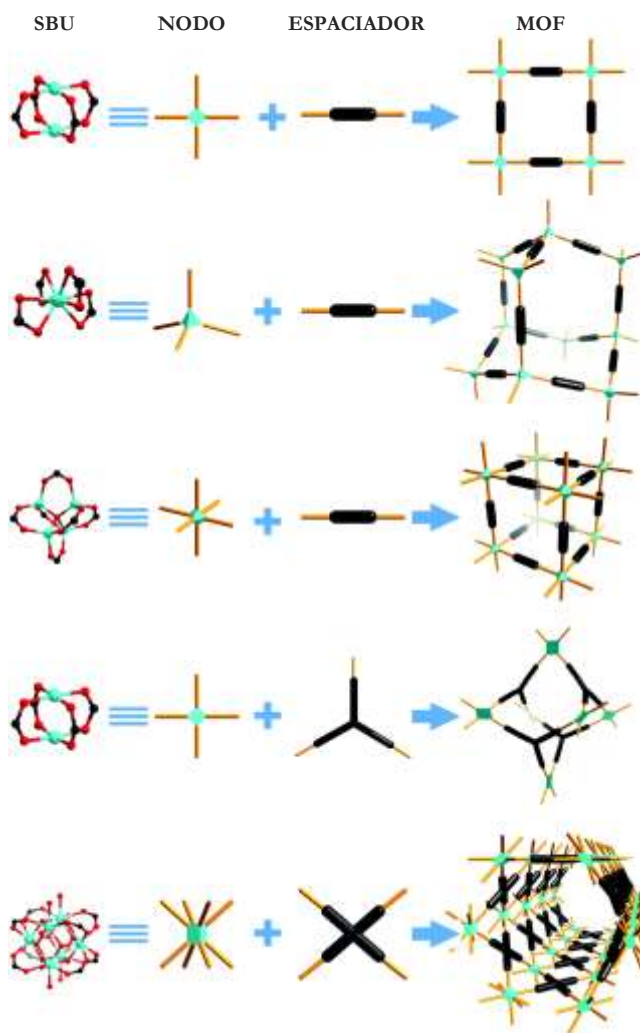
¹²⁴ N. W. Ockwig, O. Delgado-Friedrichs, M. O'Keeffe, O. M.; Yaghi, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, p. 176.

¹²⁵ J. Perry, J. Perman, M. Zaworotko, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, p. 1400.

¹²⁶ S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, p. 2334.

¹²⁷ M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, p. 319.

orgánico no engloba al ligando puente entero, sino solamente a la parte central del mismo que une los grupos funcionales integrados dentro de la unidad inorgánica. Las SBUs se generan *in situ* en el medio de reacción siendo su principal característica que presentan una conectividad direccional específica. A modo de ejemplo, en la Figura 12, se muestran algunas SBUs y las estructuras que proporcionan al combinarse con ligandos orgánicos de distinta geometría.

FIGURA 12: EJEMPLOS DE SBUs PARA MOFs¹²⁸

¹²⁸ W. Lu, Z. Wei, Z. Gu, T. Liu, J. Park, J. Tian, M. Zhang, Q. Zhang, H. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, p. 5561.

Los iones más empleados suelen ser metales de la primera o segunda serie de transición, el número de coordinación puede variar entre 2 y 7 dependiendo del metal y de su estado de oxidación, dando lugar a diferentes geometrías: lineal, angular, en forma de Y o T, tetraédrica, plano cuadrada, pirámide de base cuadrada, bipirámide trigonal, octaédrica, y sus correspondientes formas distorsionadas (Figura 13). También, se emplean frecuentemente iones lantánidos, que poseen un número de coordinación más elevado, entre 7 y 10, generando nuevas e inusuales topologías en las redes cristalinas. Además, los iones lantánidos dan lugar fácilmente a la formación de centros de coordinación insaturados, es decir, que poseen posiciones de coordinación libres que pueden ser ocupadas por ligandos orgánicos o por otras moléculas de disolvente. Estas vacantes pueden ser muy útiles para las aplicaciones en catálisis heterogénea, procesos de adsorción o en el empleo como sensores.¹²⁹

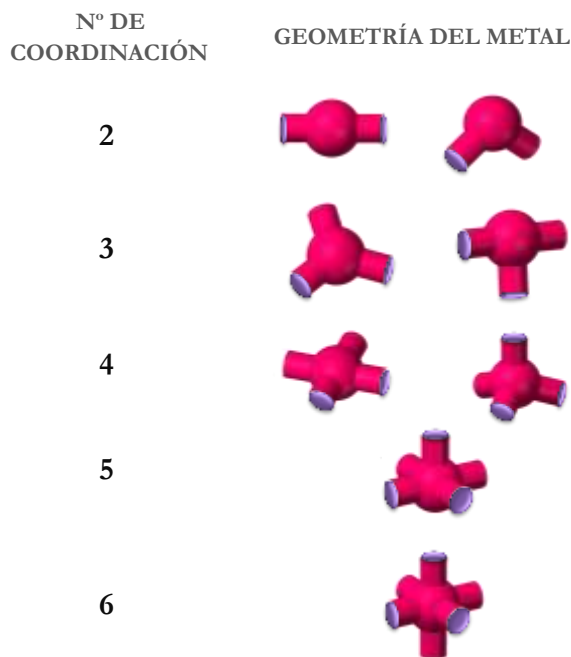


FIGURA 13: REPRESENTACIÓN DE LA GEOMETRÍA DE LOS FRAGMENTOS METÁLICOS MÁS EMPLEADOS EN LOS POLÍMEROS DE COORDINACIÓN

Con respecto a los ligandos orgánicos, se pueden clasificar en función del número de puntos de unión que poseen con el clúster metálico, así pues, los ligandos pueden ser

¹²⁹ S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, p. 2334.

ditópicos, tritópicos, tetratópicos, hexatópicos u octatópicos, entre otros (Figura 14). De la misma manera que ocurre con el componente metálico, los ligandos también van a condicionar la topología final de la red cristalina. Para el caso de espaciadores lineales, la topología de la red la marcará el entorno de coordinación y geometría del metal, pero para otro tipo de ligandos más complejos, la topología resultante será una combinación de la geometría de los iones metálicos y de los ligandos.

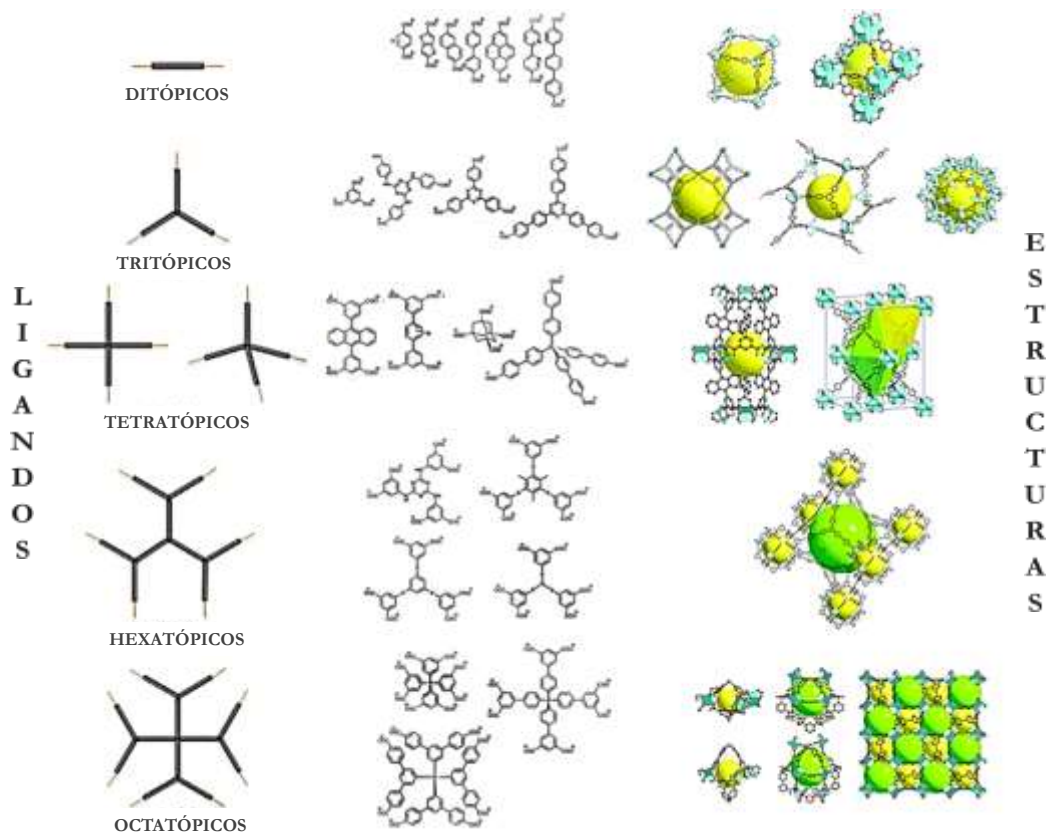


FIGURA 14: EJEMPLOS DE ALGUNOS LIGANDOS ORGÁNICOS Y DE LAS ESTRUCTURAS QUE PROPORCIONAN

Con respecto a los grupos funcionales que forman parte de la SBU, los espaciadores orgánicos que se pueden utilizar son muy variados, desde ligandos simples, como aniones CN^- o SCN^- , hasta ligandos más complejos y de mayor tamaño que posean grupos carboxilato o pirazolato, entre otros.¹²⁹

Debe destacarse que la estabilidad térmica/química del PCP resultante dependerá principalmente de la robustez de los enlaces de coordinación formados entre los iones metálicos y los ligandos que lo constituyen.

En un primer momento, los espaciadores con ácidos carboxílicos fueron los más usados en la preparación de MOFs.¹³⁰ Esto podría deberse a que cada átomo de O-donador es capaz de enlazarse con uno, dos e incluso tres iones metálicos, dando una gran variedad de estructuras. Además, estos espaciadores presentan la ventaja de que son comercialmente accesibles o se pueden sintetizar fácilmente. Sin embargo, en algunos casos, estos ligandos dan lugar a estructuras menos estables, sobre todo químicamente, debido a la labilidad del enlace M-O. A veces, su elevada sensibilidad a la hidrólisis origina el colapso de la red, incluso en presencia de humedad ambiental, como por ejemplo el caso del MOF-5, $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{benceno-1,4-dicarboxilato})_3]$.¹³¹ Esto supone un grave inconveniente en lo relativo a la aplicación práctica de estos materiales.

Por este motivo, existe la tendencia de sustituir los ligandos carboxilato por espaciadores nitrogenados que formen enlaces de coordinación más robustos y tengan una demanda estereoquímica parecida como, por ejemplo, los ligandos tetrazol, triazol o pirazol (Figura 15).

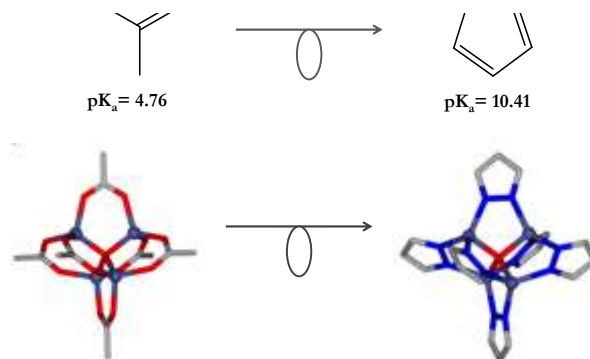


FIGURA 15: A) COMPARACIÓN DE LAS PROPIEDADES ÁCIDO-BASE DE LOS GRUPOS CARBOXILATO FRENTE A GRUPOS PIRAZOLATO; B) REPRESENTACIÓN DE LOS MOTIVOS ESTRUCTURALES QUE ORIGINAN LOS LIGANDOS TIPO CARBOXILATO Y TIPO PIRAZOLATO

¹³⁰ D. J. Tranchemontagne, J. L. Mendoza-Cortes, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, p. 1257.

¹³¹ a) S. S. Kaye, A. Dailly, O. M. Yaghi, J. R. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, p. 14176. b) L. Huang, H. Wang, J. Chen, Z. Wang, J. Sun, D. Zhao, Y. Yan, *Micropor. Mesopor. Mat.* **2003**, *58*, p. 105.

En el caso de ligandos de tipo pirazol, sus bases conjugadas, los pirazolatos, son capaces de coordinarse a los iones metálicos generando una serie de motivos de coordinación definidos. Además, los ligandos carboxilato y pirazolato pueden dar motivos estructurales muy parecidos, sin embargo, el carácter más básico de los ligandos pirazolato va a hacer que los enlaces de coordinación M–N sean más robustos que los enlaces M–O. Por tanto, se espera que las estructuras basadas en ligandos pirazolato sean más estables térmica, química y mecánicamente, que los materiales preparados con ligandos carboxilato (Figura 15). Teniendo en cuenta lo anterior, la elección de elementos dadores de los ligandos orgánicos y de la sal metálica, así como de las condiciones de síntesis es de crucial importancia en el diseño estructural de los PCPs y su posterior estabilidad.

En definitiva, el control estructural de los MOFs está basado en el hecho de que bajo ciertas condiciones de síntesis y, mediante la unión de estas SBUs a través de los espaciadores orgánicos, se pueden generar redes con distintas características estructurales y topológicas, dependiendo de la geometría y del grado de conectividad de la SBU y del ligando orgánico. En la Figura 16, se muestran algunos ejemplos de las estructuras de MOFs más representativas.

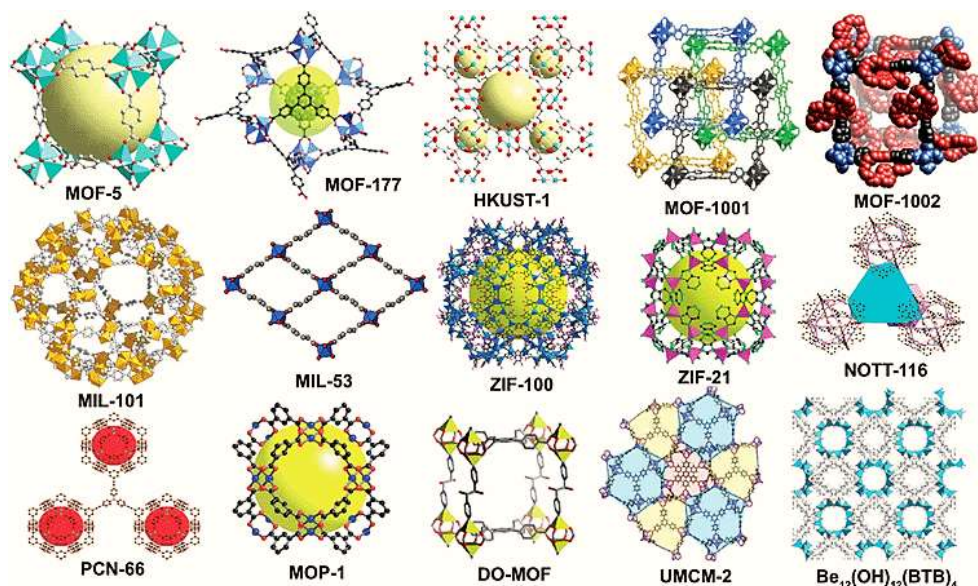


FIGURA 16: ESTRUCTURAS TRIDIMENSIONALES DE ALGUNOS DE LOS MOFs MÁS REPRESENTATIVOS¹³²

¹³² Z. Xiang, D. Cao, J. Lan, W. Wang, D. P. Broom, *Energy Environ. Sci.*, **2010**, *3*, p. 1469.

En principio, las modificaciones en el tamaño y en los sustituyentes o grupos funcionales de los ligandos orgánicos que no formen parte del clúster metálico no influyen en las características de la SBU formada, con lo que, un mismo tipo de red se puede generar con espaciadores con diferente longitud o sustituyentes que sin embargo son equivalentes en cuanto al grado de conectividad. En este sentido, en 2002 el Prof. Yaghi fue el primero que introdujo el concepto de diseño reticular.¹³³ Así pues, cuando se pueden generar estructuras con las mismas características geométricas pero con diferencias en el tamaño de poro o en las propiedades de las cavidades se crea una familia de compuestos que se conoce como “serie isorreticular” y se abrevia como IRMOFs¹³⁴ (Figura 17).

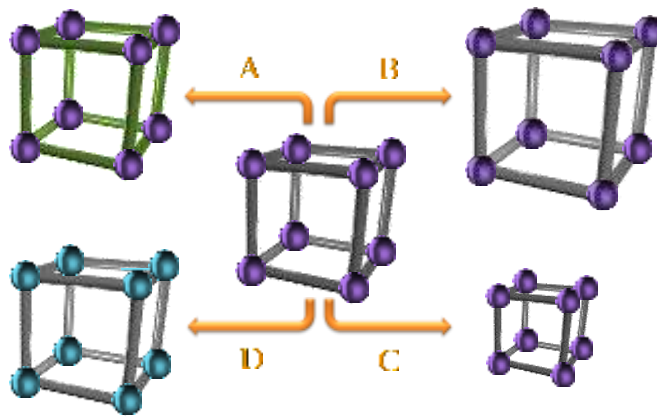


FIGURA 17: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE IRMOFs. A) MODIFICACIÓN DEL ESPACIADOR EMPLEADO. B Y C) MODIFICACIÓN EN LA LONGITUD DEL LIGANDO. D) EMPLEO DEL MISMO ESPACIADOR PERO DIFERENTE IÓN METÁLICO

En la Figura 18 se muestra la primera serie isorreticular sintetizada donde el MOF-5 es el primer elemento de esta serie. Modificaciones en la naturaleza, longitud y funcionalización del ligando original dicarboxílico condujo a la obtención de una serie isorreticular formada por un total de 16 MOFs.

¹³³ a) H. K. Chae, D. Y. Siberio-Perez, J. Kim, Y. B. Go, M. Eddaoudi, A. J. Matzger, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature*, **2004**, 427, p. 523 b). O. M. Yaghi, M. Eddaoudi, H. Li, J. Kim, N. Rosi, *The Regents of the University of Michigan, USA. Application: WO*, **2002**.

¹³⁴ H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature*, **1999**, 402, p. 276.

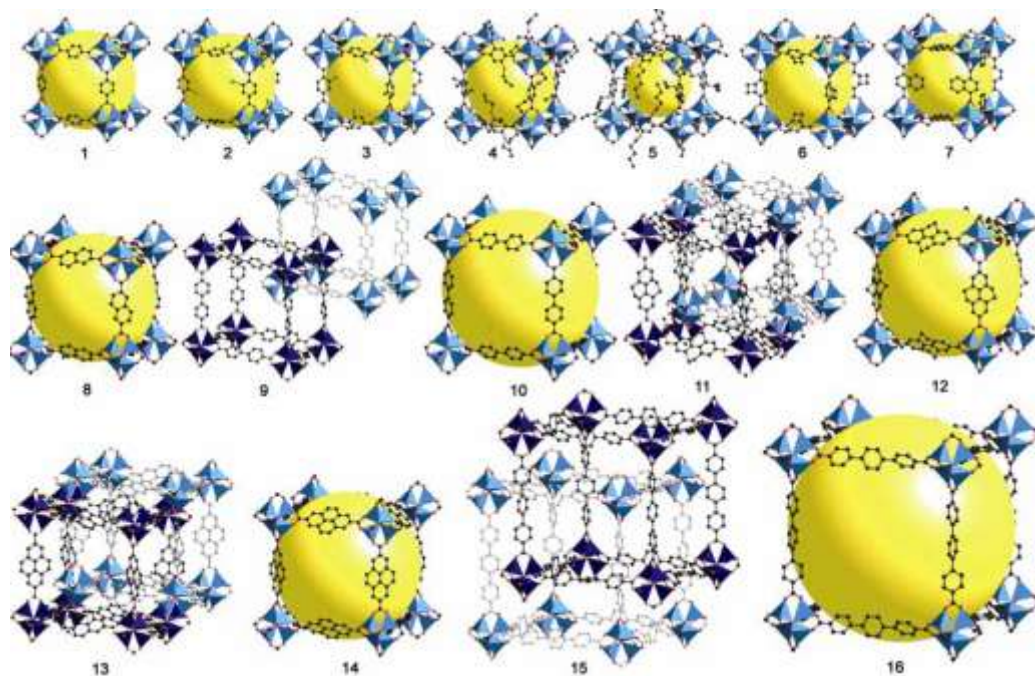


FIGURA 18: REPRESENTACIÓN DE LOS MOFs PERTENECIENTES A LA SERIE IRMOF¹³⁵

Además, no solo se puede obtener una serie isorreticular cambiando el espaciador orgánico sino que también podemos obtener una serie de IRMOFs cuando se emplean diferentes iones metálicos que generen el mismo tipo de SBU y, como consecuencia directa, el mismo tipo de estructura. En la Figura 19 se muestra un ejemplo de esta clase de series isorreticulares: la serie M-CPO-27 también conocida como M-MOF-74, en la que el ligando orgánico es el ácido 2,5-dihidroxitereftálico (DOT) y el centro metálico un nitrato de Mg, Zn, Ni, Co, Mn, Cu, Fe o Ti.¹³⁶

¹³⁵ J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *73*, p. 3.

¹³⁶ a) P. D. C. Dietzel, P. Georgiev, J. Eckert, R. Blom, T. Strässle, T. Unruh, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, p. 4962. b) M. H. Rosnes, M. Opitz, M. Frontzek, W. Lohstroh, J. P. Embs, P. Georgiev, P. D. C. Dietzel, *J. Mater. Chem. A*, **2015**, *3*, p. 4827. c) S. M. Chavan, G. C. Shearer, E. Bloch, S. Bordiga, *ChemPhysChem*, **2012**, *13*, p. 445. d) H. Deng, S. Grunder, K. E. Cordova, C. Valente, H. Furukawa, M. Hmadeh, F. Gandara, C. Whalley, Z. Liu, S. Asahina, H. Kazumori, M. O'Keeffe, O. Terasaki, J. F. Stoddart, O. M. Yaghi, *Science*, **2012**, *336*, p. 1018.

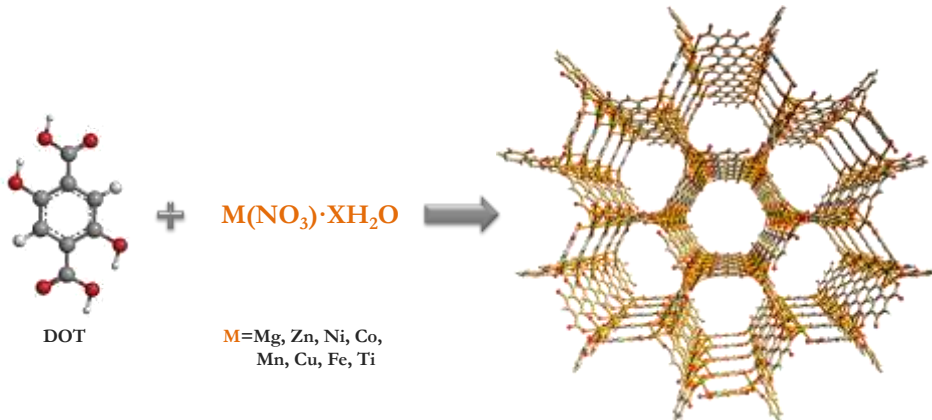


FIGURA 19: SÍNTESIS DE MOF-74 O CPO-27

Sin embargo, en algunos casos, un aumento en la longitud de los espaciadores orgánicos se traduce en la aparición de redes interpenetradas,¹³⁷ es decir, una o más redes se encuentran ocupando el espacio vacío generado por la red original, lo que da lugar a tamaños de poro más pequeños y/o menos accesibles (Figura 20).

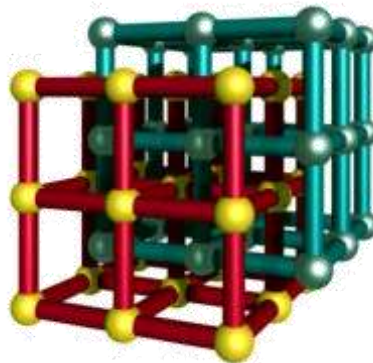


FIGURA 20: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE UNA RED INTERPENETRADA

4. Técnicas de caracterización

La determinación de las propiedades físico-químicas de un nuevo material mediante distintas técnicas es fundamental a la hora de caracterizarlo adecuadamente, así como, para determinar las potenciales aplicaciones prácticas que pueda tener dicho material.

¹³⁷ V. A. Blatov, L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, *CrystEngComm*. **2004**, *6*, p. 377.

A continuación, se resume el fundamento teórico de algunas de las principales técnicas experimentales que se han utilizado para llevar a cabo la caracterización de los materiales sintetizados.

Las técnicas empleadas podemos agruparlas en dos grandes grupos:

- i. Técnicas basadas en la interacción del material con la radiación electromagnética (IR, UV-Vis, XRD) (Figura 21).
- ii. Técnicas de caracterización fisicoquímica (AE, TGA, isothermas de adsorción, estudios de estabilidad química y mecánica).

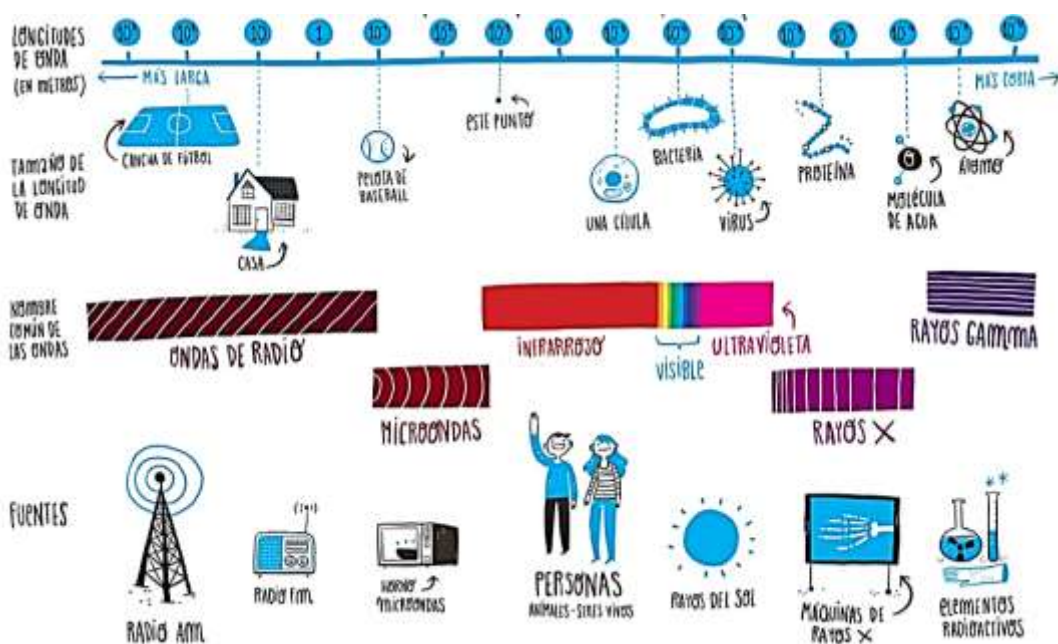


FIGURA 21: ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO¹³⁸

En la Tabla 5 se muestra la información más relevante que podemos obtener sobre la composición, la estructura o la superficie de la muestra en función de la técnica aplicada.

¹³⁸ Imagen adaptada de <http://www.las2orillas.co/la-gran-riqueza-intangible-del-espectro-electromagnetico/>

TABLA 5: PRINCIPALES TÉCNICAS EMPLEADAS EN LA CARACTERIZACIÓN DE PCPS

	INFORMACIÓN	TÉCNICA
Composición	Análisis Químico	AE
	Contenido de agua y volátiles	TGA
Estructura	Fase cristalina	XRD
	Estructura molecular (grupos funcionales)	IR
	Coordinación y Valencia	IR (Fortaleza del enlace) UV-Vis (niveles electrónicos)
Textura	Superficie específica	Adsorción de N ₂ a 77 K (modelo de Langmuir o BET)
	Porosidad	Isotermas de adsorción de gases sonda (N ₂ a 77 K)
Superficie	Especies adsorbidas	TGA
Otros	Estabilidad	Estudios de estabilidad química y mecánica

Difracción de rayos-X (XRD)

Mediante las técnicas de difracción de rayos X podemos definir la estructura de un material cristalino así como la pureza de la fase obtenida.

Las técnicas de difracción de rayos X de monocristal o de un material policristalino se fundamentan en la Ley de Bragg (ecuación [1.1]), que establece las condiciones de interferencia constructiva (difracción) de la interacción de un haz de rayos X con un material ordenado en una red periódica. Dicha ecuación relaciona las posiciones angulares

de los haces difractados, la longitud de onda λ de los rayos X incidentes y las distancias interplanares de los planos cristalinos d_{hkl} .

$$\lambda = 2 d_{hkl} \sin \theta \quad [1.1]$$

Cuando un haz de rayos X de longitud de onda λ incide sobre dos planos de átomos paralelos de índices de Miller (hkl), éste es difractado en un ángulo θ (Figura 22).

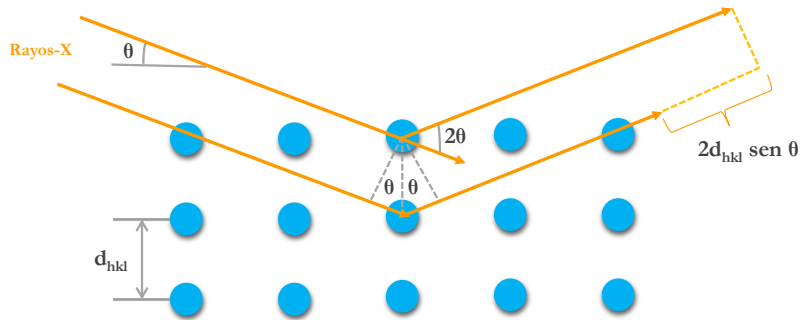


FIGURA 22: FENÓMENO DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

Las ondas difractadas producirán intensidad máxima en un detector cuando llegan en fase (interferencia constructiva). El conjunto de los diferentes picos que aparecen cuando se representa la intensidad de radiación que llega al detector frente al ángulo 2θ y que cumplen la Ley de Bragg se denomina *diagrama de difracción* o *difractograma* (Figura 23).

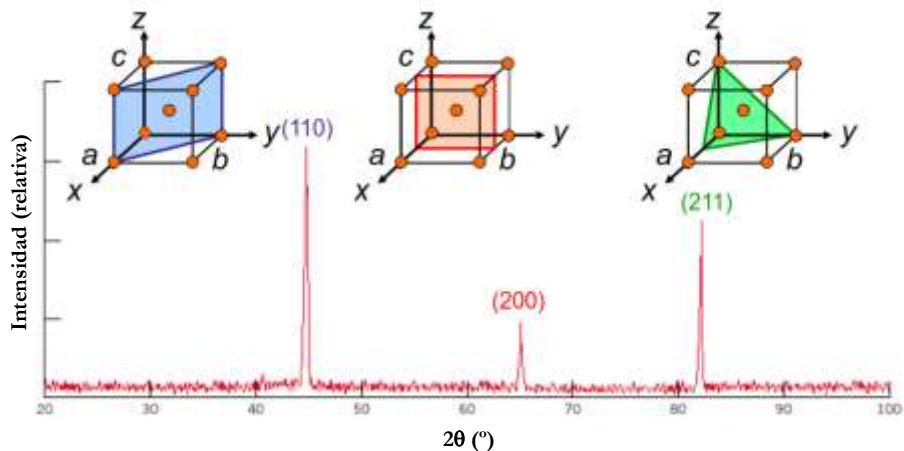


FIGURA 23: DIFRACTOGAMA DE UNA MUESTRA CRISTALINA

El valor de cada pico de un difractograma corresponde a un conjunto de planos hkl y depende del espaciado d_{hkl} . El difractograma es característico de cada especie cristalina y por tanto sirve para identificarla.

Los datos más importantes obtenidos a partir de un difractograma son:

i. Posición del pico

Cuanto menor sea el valor del ángulo 2θ , mayor es la distancia entre planos y por tanto mayor es la separación entre los motivos de repetición de la red cristalina.

ii. Intensidad de pico

Íntimamente relacionada con la naturaleza y entorno químico de los átomos y con las posiciones que estos ocupan en la red cristalina.

iii. Perfil y anchura de los picos

Proporcionan información sobre la microestructura de la muestra, de tal forma que la anchura de pico aumenta con las microdeformaciones y con la disminución del tamaño del cristal para muestras nanocristalinas (menor tamaño de partícula implica un ensanchamiento del pico).

Así pues, la determinación estructural de materiales porosos cristalinos se lleva a cabo fundamentalmente mediante técnicas de difracción de rayos X en monocristal y/o en polvo. La situación ideal sería combinar ambas técnicas ya que mediante la difracción de *rayos X de monocristal* (XRD del inglés X-Ray Diffraction) obtenemos la estructura de forma relativamente sencilla, sin embargo, en algunos casos, la muestra que analizamos puede no ser representativa del material. Para solventar esto, el paso siguiente sería realizar un ensayo de *difracción de rayos X en polvo* (XRPD, del inglés X-Ray Powder Diffraction), ya que de esta forma se evalúa la pureza de la muestra, si se ha formado una sola fase cristalina, o si quedan productos de partida sin reaccionar.

Hay que destacar que, para el caso concreto del estudio de la estructura cristalina de los PCPs, debido a la complejidad estructural de los polímeros que se generan, no suele ser fácil aislar monocristales de la calidad y del tamaño adecuado para ser estudiados mediante difracción de rayos X en monocristal. Además, como se mencionó anteriormente, el

empleo de ligandos nitrogenados para la construcción de nuestros MOFs da lugar a enlaces de coordinación M–N muy robustos que conlleva la rápida precipitación del material resultante en forma policristalina. Como consecuencia, la caracterización mediante difracción de rayos X en polvo de dichas fases policristalinas adquiere una gran importancia, no sólo para establecer la pureza de la fase, sino también para poder llevar a cabo la resolución de la estructura cristalina empleando complejos métodos computacionales de tipo *ab initio*.

En la presente Tesis Doctoral, la resolución estructural de los MOFs obtenidos en forma policristalina se ha realizado en colaboración con el grupo del Prof. Norberto Masciocchi de la Universidad de Insubria (Como, Italia).

Análisis termogravimétrico (TGA)

El análisis termogravimétrico determina la variación de masa cuando la sustancia problema se calienta en una atmósfera controlada mientras se aplica una rampa de temperatura.

La curva, que representa la variación de la masa en función de la temperatura, suministra información sobre la estabilidad térmica y la composición de la muestra original, la estabilidad térmica y composición de los intermedios que puedan formarse durante el análisis, y de la composición del residuo que queda al final del mismo (Figura 24).

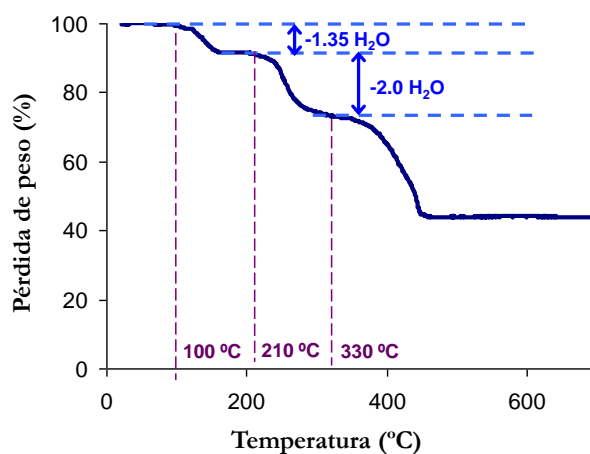


FIGURA 24: CURVA TGA EN ATMÓSFERA OXIDANTE

Esta técnica es especialmente útil para estudiar procesos de deshidratación, desorción (pérdida de componentes volátiles) y descomposición (estabilidad térmica) del ligando y el MOF objeto de estudio.

Isotermas de adsorción

La caracterización textural de la superficie porosa de los materiales sintetizados se lleva a cabo mediante estudios de fisorción de gases sonda, como N₂ (77 K). Se trata de una de las técnicas más usadas para la caracterización de materiales porosos en general y de MOFs en particular¹³⁹ y permite conocer:

- i.* Si el material posee porosidad permanente, es decir, si el esqueleto estructural es robusto y no colapsa después del proceso de activación térmica que conlleva la eliminación de las moléculas de disolvente que se encuentran ocluidas en los poros.
- ii.* Si los poros presentes en la red son accesibles y la distribución de tamaño de los mismos.
- iii.* La capacidad de adsorción que presentan frente a los distintos gases sonda.

El término adsorción fue usado por primera vez por Kayser¹⁴⁰ para describir la condensación de gases sobre una superficie. Las fuerzas implicadas en este fenómeno pueden ser de naturaleza física o química, de tal manera que se conoce como *adsorción química* o *quimisorción* al proceso que conlleva compartir o transferir electrones entre las especies adsorbidas y los átomos o iones superficiales del sólido; mientras que la *adsorción física* o *fisorción* requiere solo la presencia de fuerzas dispersivas de atracción (van der Waals) entre las moléculas de gas y los átomos o iones que componen la superficie del sólido.

Cuando las moléculas adsorbidas retornan a la fase fluida se produce el fenómeno de desorción; transcurrido un cierto periodo de tiempo, existe un equilibrio dinámico entre el número de moléculas adsorbidas y el número de moléculas desorbidas (equilibrio de adsorción).¹⁴⁰

¹³⁹ P. L. Llewellym, *Introduction to zeolite science and practice*, 2007.

¹⁴⁰ C. Christiansen, *Wied. Ann.*, **1881**, p. 23.

Los estudios sobre el proceso de adsorción de gases proporcionan información sobre la topología, la distribución del tamaño de poro, el área superficial y sobre las interacciones que ocurren entre una molécula huésped (adsorbato) y la superficie de una cavidad porosa (adsorbente). En la Tabla 6 se muestra el tipo de información que se puede extraer a partir de las isotermas de adsorción.

TABLA 6: INFORMACIÓN QUE PROPORCIONAN LAS ISOTERMAS DE ADSORCIÓN

INFORMACIÓN	MODELO EMPLEADO
Porosidad permanente	Isotermas de adsorción de gases sonda (N_2 a 77K)
Superficie específica	Datos de adsorción de N_2 a 77K. Aplicación del modelo de Langmuir ¹⁴¹ o BET ¹⁴²
Volumen de microporos	Datos de adsorción de N_2 a 77K. Modelo de Dubinin-Radushkevich ¹⁴³
Capacidad de adsorción (gravimétrica y volumétrica)	Isotermas de adsorción de diferentes gases
Entalpías de adsorción	Isotermas de asociación a diferentes temperaturas. Ecuación de Clausius Clapeyron ¹⁴⁴

Las isotermas de adsorción observadas experimentalmente se pueden clasificar en seis tipos (**I-VI**), de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC.¹⁴⁵ Las distintas formas de cada tipo de isoterma están relacionadas con diferencias en la energía de interacción entre el adsorbato y adsorbente y con la porosidad del sólido. Un esquema de la forma de estos tipos de isotermas se muestra en la Figura 25. En los últimos años, se han introducido algunas subclases,^{145d} que por simplicidad no se van a considerar.

¹⁴¹ R. Masel, *Principles of Adsorption and Reaction on Solid Surfaces*. Wiley Interscience, 1996.

¹⁴² S. Brunauer, P. H. Emmett, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, p.309.

¹⁴³ M. M. Dubinin, V. A. Astakhov, *B. Acad. Sci. USSR Ch+*, 20, p. 3.

¹⁴⁴ a) R. Clausius, *Annalen der Physik*, **1850**, *155*, p. 500. b) M. C. Clapeyron, *Journal de l'École polytechnique*, **1834**, *23*, p. 153. c) M. G. Lawrence, *Bull. Am. Meteorol. Soc.*, **2005**, *86*, p. 225.

¹⁴⁵ a) S. J. Gregg, *Adsorption, surface area and porosity*. 2 ed.; Academic Press: London, **1982**. b) Ruthven D. M. *Principles of Adsorption and Adsorption Processes*; J. Wiley, Sons: New York, **1984**. c) Do D. D. *Adsorption Analysis: Equilibria and Kinetics*; Imperial College Press: London, **1998**. d) F. Rouquerol, K. S. W. Sing, *Adsorption by powders and porous solids*; Academic Press: San Diego, USA, **1999**. e) K. S. W. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol, T. Siemieniewska, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, p. 603. f) J. Rouquerol, *Guidelines for the characterization of porous solids*, Elsevier: Amsterdam, **1994**.

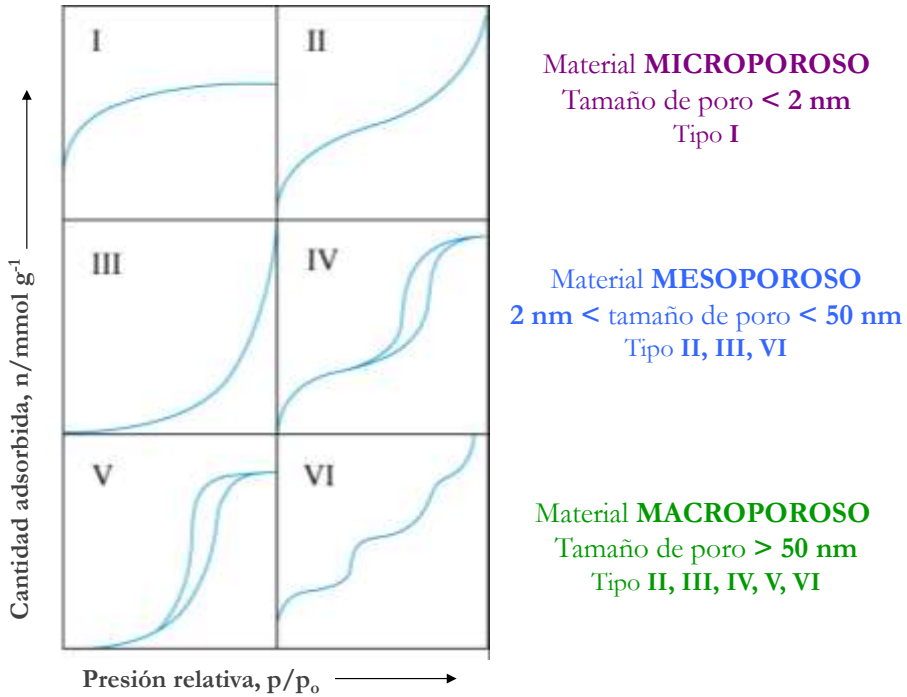


FIGURA 25: TIPOS DE ISOTERMAS DE ADSORCIÓN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA IUPAC

Los materiales cristalinos microporosos generalmente presentan un comportamiento tipo **I**, que se caracteriza por un llenado de los microporos a presiones relativas muy bajas hasta alcanzar un valor límite correspondiente al recubrimiento de la superficie por una monocapa. El tipo de interacciones que predominan son adsorbato-adsorbente.

Los materiales mesoporosos muestran isotermas tipo **II**, **III** y **VI**, mientras que los materiales macroporosos pueden mostrar isotermas tipo **II**, **III**, **IV**, **V** o **VI**, dependiendo del tipo de interacciones que tienen lugar entre el adsorbato y el adsorbente. Así pues, las isotermas tipo **II** muestran la formación de la monocapa a bajas presiones con posterior formación de la multicapa, donde las interacciones adsorbato-adsorbente son mayores que las interacciones adsorbato-adsorbato; en las tipo **III** las interacciones adsorbato-adsorbente son más débiles que las interacciones adsorbato-adsorbato; las tipo **IV** se caracterizan por la presencia de ciclos de histéresis (las curvas de adsorción y desorción no siguen la misma trayectoria); en las tipo **V** la afinidad del adsorbente por el adsorbato es baja y la histéresis enlaza con el llenado de los poros (típica de la adsorción de vapor de

agua a temperaturas cercanas a la ambiente); y finalmente la isoterma tipo **VI** describe la adsorción en multicapa de gases nobles sobre superficies altamente uniformes.

Caracterización de las propiedades químicas y mecánicas

Para poder establecer la potencial aplicación práctica de un determinado material es necesario conocer su estabilidad química y mecánica.

Los estudios de estabilidad química de los materiales sintetizados se llevan a cabo en presencia de diferentes disolventes (agua y/o disolventes orgánicos) y bajo distintas condiciones (diferente temperatura, períodos de tiempo, pH, etc.) con el fin de simular las condiciones habituales a las que estos compuestos van a estar sometidos en las aplicaciones reales. En definitiva, los ensayos de estabilidad química consisten en someter el MOF a las condiciones deseadas y, a continuación, realizar el estudio de XRPD y medidas de adsorción de gases sonda. La comparación de estos resultados con el difractograma y la isoterma de adsorción del material de partida (el no tratado químicamente) podemos conocer si dichas condiciones han modificado la estructura y/o porosidad del mismo respectivamente.

La evaluación de la resistencia mecánica de los materiales permite estudiar el efecto que el estrés mecánico origina sobre su estructura tras aplicar cierta presión. Este tipo de ensayos son muy útiles para determinar si el moldeado de estos materiales por presión afecta o no a su estructura y/o porosidad. Los ensayos se llevan a cabo compactando el MOF mediante la aplicación de diferentes presiones y, posteriormente, estudiando por difracción de rayos X en polvo y medidas de adsorción de gases sonda si este tratamiento provoca el colapso parcial o total de la estructura porosa (amorfización), la compresión de la estructura o incluso un cambio de fase (Figura 26).

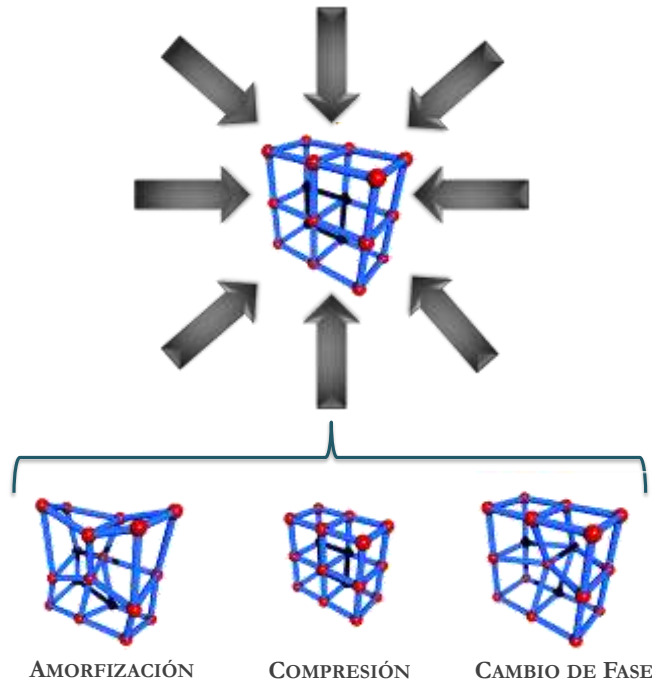


FIGURA 26: EFECTO QUE EJERCE LA PRESIÓN SOBRE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE UN PCP

5. Propiedades y aplicaciones

La posibilidad de combinar una alta variedad de iones metálicos y de ligandos orgánicos hace que los MOFs puedan poseer algunas de las propiedades intrínsecas de sus componentes,¹⁴⁶ extendiéndose más allá de las propiedades que presentan los materiales porosos clásicos. Algunas de estas propiedades pueden ser:

- i. Polaridad, hidrofobicidad e hidrofiliidad: directamente relacionado con los sustituyentes o grupos funcionales que posea el conector.
- ii. Estereoquímica: el uso de ligandos enantioméricamente puros hace que la cavidad del MOF sea homoquiral.

¹⁴⁶ a) F. Gandara, A. de Andres, B. Gomez-Lor, E. Gutierrez-Puebla, M. Iglesias, M. A. Monge, D. M. Proserpio, N. Snejko, *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, p. 378. b) M. C. Bernini, A. E. Platero-Prats, N. Snejko, E. Gutierrez-Puebla, A. Labrador, R. Saez-Puche, J. Romero de Paz, M. A. Monge, *CrystEngComm*, **2012**, *14*, p. 5493. c) Y. Kobayashi, B. Jacobs, M. D. Allendorf, J. R. Long, *Chem. Mater.* **2010**, *22*, p. 4120. d) S. Xiao, J. Tang, T. Beetz, X. Guo, N. Tremblay, T. Siegrist, Y. Zhu, M. Steigerwald, C. Nuckolls, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, p. 10700. e) R. J. Forster, T. E. Keyes, A. M. Bond, *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, p. 6389. f) C. Janiak, *Dalton Trans.* **2003**, p. 2781. g) C. Yu, S. Ma, M. J. Pechan, H. Zhou, *J. Appl. Phys.* **2007**, *101*, 09E108/1.

- iii.* Propiedades magnéticas: dependerán de la naturaleza intrínseca del metal (iones metálicos paramagnéticos de la primera serie de transición y lantánidos) y/o del ligando orgánico (radicales orgánicos que actúan de puente), así como de la interacción entre ambos.
- iv.* Propiedades conductoras y electrónicas: debido a la presencia de ligandos que son activos en procesos redox o al apilamiento de moléculas aromáticas con alta densidad de electrónica.
- v.* Aparición de fluorescencia como consecuencia de la conjugación en los espaciadores orgánicos.
- vi.* Flexibilidad estructural en respuesta a las condiciones del medio en que se encuentren.
- vii.* Transferencia de carga entre ligando-metal o metal-ligando.
- viii.* Alta estabilidad térmica en comparación con muchos polímeros orgánicos.
- ix.* Estabilidad frente a los cambios de pH.

Según lo expuesto anteriormente, gracias a la capacidad de poder diseñar racionalmente los polímeros de coordinación porosos y a las propiedades específicas que pueden poseer, es posible preparar materiales con funcionalidad a la carta. En la Figura 27 se muestran algunas de las principales aplicaciones de los MOFs.

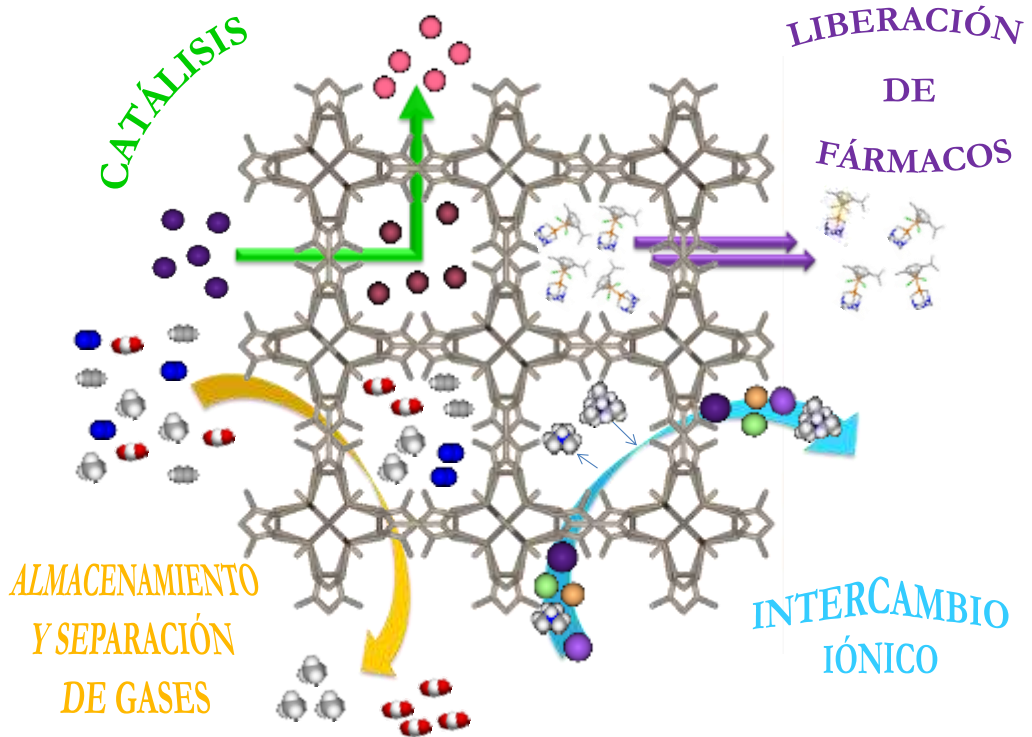


FIGURA 27: EJEMPLO DE ALGUNAS APLICACIONES DE LOS PCPs

Inicialmente, el foco de atención se centró en el uso como agentes de almacenamiento de gases debido a su elevada porosidad, con áreas superficiales y volúmenes específicos de poro elevados. Además, como ya se ha comentado anteriormente el poder controlar la forma, el tamaño y la naturaleza química de los poros, lo que permite su uso en procesos de separación y purificación de gases basados en mecanismos de adsorción.¹⁴⁷

Además de la separación y el almacenamiento de gases, existen otro tipo de aplicaciones en las que el empleo de los MOFs está ganando cada vez mayor importancia, como por ejemplo su uso:

- i. como nanomateriales luminiscentes, magnéticos, semiconductores y conductores protónicos.¹⁴⁸
- ii. como sensores.¹⁴⁹

¹⁴⁷ a) S. R. Batten, S. M. Neville, D. R. Turner, *Coordination Polymers. Design, Analysis and Application* RSC Publishing, Cambridge, 2009. b) J. R. Li, J. Sculley, H. Zhou, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, p. 869.

¹⁴⁸ a) Y. Cui, Y. Yue, Q. Qian, B. Chen, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, p. 1126. b) J. Della Rocca, W. Lin, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, p. 3725.

- iii. como nano-transportadores biocompatibles para la liberación controlada de fármacos y otras aplicaciones biomédicas.¹⁵⁰
- iv. como componentes activos en membranas de separación.¹⁵¹
- v. como catalizadores heterogéneos con centros activos bien definidos.¹⁵²
- vi. como nanoreactores.¹⁵³

5.1. Almacenamiento y separación de gases

Actualmente los MOFs poseen el récord en cuanto a superficie específica alcanzada por un compuesto cristalino, con áreas superficiales incluso por encima de los 6000 m²/g.¹⁵⁴ Estos extraordinarios valores han hecho que estos materiales sean estudiados para su uso en el almacenamiento de gases combustibles de bajo impacto medioambiental, tales como metano¹⁵⁵ e hidrógeno.¹⁵⁶ Sin embargo, la naturaleza supercrítica de estos gases, a temperatura ambiente, es el principal inconveniente a la hora de lograr un almacenamiento seguro y eficiente (a una presión segura < 40 bar) en vehículos de nueva generación. De hecho, parece que sólo en el caso del metano estos sistemas alcanzarán una aplicación real.¹⁵⁷

Aunque el fenómeno de adsorción se debe principalmente a las interacciones entre las moléculas huésped y los átomos de las paredes del adsorbente, se ha demostrado que

¹⁴⁹ a) C. A. Bauer, T. V. Timofeeva, T. B. Settersten, B. D. Patterson, V. H. Liu, B. A. Simmons, M. D. Allendorf, M. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, p. 7136. b) E. Y. Lee, S. Y. Jang, M. P. Suh, J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, p. 6374. c) B. Chen, L. Wang, F. Zapata, G. Qian, E. B. Lobkovsky, J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, p. 6718.

¹⁵⁰ a) P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J. S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, R. Gref, Nat. Mater. **2010**, *9*, p. 172. b) P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, p. 6774. c) O. M. Yaghi, Q. L., Q. Fang, O. M. El-Kadri, Int. Pat. WO 2009/042802.

¹⁵¹ P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Férey, C. Serre, Chem. Rev., **2012**, *112*, p. 1232.

¹⁵² a) C.-D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, W. J. Am. Chem. Soc. **2005**, *127*, p. 8940. b) J. Y. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. B. T. Nguyen, J. T. Hupp, Chem. Soc. Rev. **2009**, *38*, p. 1450. c) F. Gandara, B. Gomez-Lor, M. Iglesias, N. Snejko, E. Gutierrez-Puebla, A. Monge, A. Chem. Commun. **2009**, p. 2393.

¹⁵³ T. Uemura, N. Yanai, S. Kitagawa, Chem. Soc. Rev. **2009**, *38*, p. 1228.

¹⁵⁴ a) O. K. Farha, A. Oezguer Yazaydin, I. Eryazici, C. D. Malliakas, B. G. Hauser, M. G.; Kanatzidis, S.-B. T. Nguyen, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, Nat. Chem. **2010**, *2*, p. 944. b) H. Furukawa, N. Ko, Y. B. Go, N. Aratani, S. B. Choi, E. Choi, A. O. Yazaydin, R. Q. Snurr, M. O'Keeffe, J. Kim, O. M. Yaghi, Science, **2010**, *329*, p. 424.

¹⁵⁵ T. Düren, L. Sarkisov, O. M. Yaghi, R. Q. Snurr, Langmuir, **2004**, *20*, p. 2683.

¹⁵⁶ a) X. Lin, J. Jia, X. Zhao, K. M. Thomas, A. J. Blake, G. S. Walker, N. R. Champness, P. Hubberstey, M. Schröder, Angew. Chem. Int. Ed. **2006**, *45*, p. 7358. b) A. G. Wong-Foy, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, p. 3494.

¹⁵⁷ a) J. A. Mason, J. Oktawiec, M. K. Taylor, M. R. Hudson, J. Rodriguez, J. E. Bachman, M. I. Gonzalez, A. Cervellino, A. Guagliardi, C. M. Brown, P. L. Llewellyn, N. Masciocchi, J. R. Long, Nature, **2015**, *527*, p. 357 b) F. Gándara, H. Furukawa, S. Lee, O. M. Yaghi, J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, p. 5271.

existen otros factores que también pueden tener una gran influencia, como por ejemplo el tamaño de las cavidades y la fortaleza de las interacciones adsorbente-adsorbato.¹⁵⁸ Por tanto, va a ser de crucial importancia controlar la estructura y funcionalización en los MOFs con el fin de conseguir un almacenamiento eficiente. A modo de ejemplo, en la Figura 28 se muestran tres de los MOF empleados en el almacenamiento de gases.

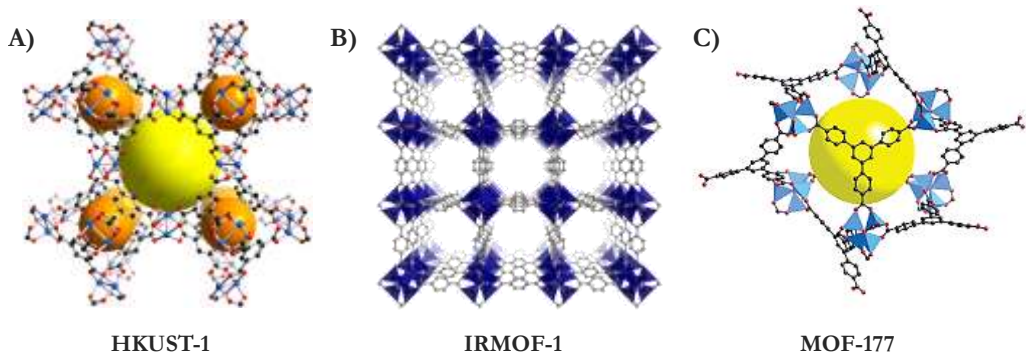


FIGURA 28: TRES DE LOS MOFs MÁS CONOCIDOS POR SUS PROPIEDADES DE ADSORCIÓN DE GASES

Por otro lado, la versatilidad de los PCPs permitiría potencialmente su posible uso en la separación de gases, lo cual ha despertado un creciente interés en la comunidad científica en los últimos años. Actualmente, los procesos empleados para la purificación de gases utilizan tamices moleculares, diferentes tipos de bases para la extracción de sulfuro de hidrógeno y dióxido de carbono, así como distintos procesos de conversión térmica y catalítica de impurezas, tales como la oxidación para eliminar sulfuro de hidrógeno, etc.¹⁵⁹

La separación en los polímeros de coordinación se puede llevar a cabo mediante tres procesos:¹⁶⁰

- i. Efecto estérico: se refiere a la propiedad de actuar como tamiz molecular que presentan los materiales con un tamaño de poro uniforme.
- ii. Separación de equilibrio: basado en los diferentes valores de energía de interacción adsorbato-adsorbente.

¹⁵⁸ H. Frost, T. Düren, R. Q. Surr, *J. Phys. Chem. B.* **2006**, *110*, p. 9565.

¹⁵⁹ A. L. Kohl, *Gas Purification*, Gulf Pub. Texas, **1997**.

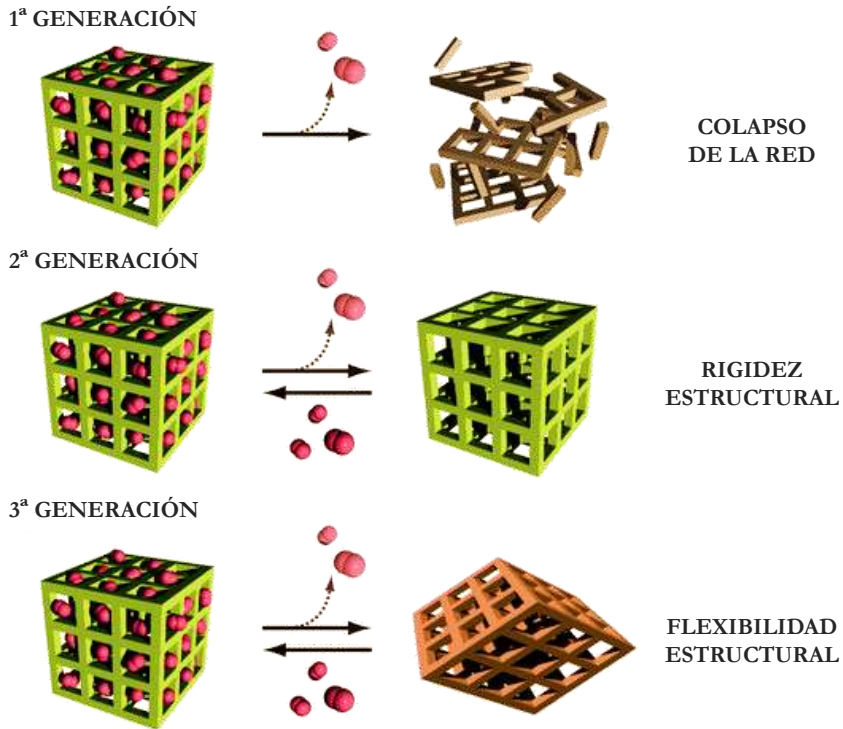
¹⁶⁰ a) R. T. Yang, *Gas Separation by Adsorption Processes*, Imperial College Press, London, **1987**. b) R. T. Yang, *Adsorbents: Fundamentals and Applications*, John Wiley&Sons, Hoboken, **2003**.

- iii. Selectividad cinética: es posible cuando los componentes de la mezcla de gases poseen una cinética de adsorción/desorción muy diferente. Se usa cuando la separación no se puede llevar a cabo mediante procesos de separación de equilibrio.

En el caso del empleo de MOFs como tamices moleculares, el tamaño de los poros o las aberturas de los mismos juega un papel crítico en la selectividad de la separación. Para la separación de moléculas pequeñas el tamaño de los poros puede ser un factor crítico dominante, sin embargo, para la separación de moléculas más grandes no solo se debe considerar el tamaño de poro, sino también la naturaleza y la dimensionalidad de la porosidad. Hay que destacar que otro factor a tener en cuenta es la flexibilidad de la red. Aunque algunos MOFs presentan una importante flexibilidad, los más empleados son los que poseen estructuras rígidas ya que permiten excluir las moléculas huésped según su forma y/o tamaño.

En este contexto, existen también una serie de MOFs flexibles que muestran lo que se conoce como una adsorción selectiva mejorada, ya que responden a una serie de estímulos externos dando lugar a transformaciones estructurales reversibles donde, generalmente, es la propia molécula huésped la que actúa como estímulo para que se dé la transformación. En la Figura 29 se muestra la clasificación que hace Kitagawa¹¹⁷ de los MOFs, atendiendo a la rigidez/flexibilidad del esqueleto estructural en función del tipo de huésped y de si éste se encuentra o no en el interior del PCP. Cabe destacar que, en el caso de los materiales porosos de tercera generación, la flexibilidad de la red junto con una superficie funcional permiten una selectividad extraordinaria en procesos de separación de gases.¹⁶¹

¹⁶¹ S. Bureekaew, S. Shimomura, S. Kitagawa, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2008**, *9*, p. 1.

FIGURA 29: CLASIFICACIÓN PARA LOS MOFs SEGÚN KITAGAWA¹⁶²

5.2. Catálisis heterogénea

Una de las ventajas de utilizar PCPs como catalizadores heterogéneos es la elevada área superficial que poseen y por tanto, el mayor número de centros activos accesibles.¹⁶³ Sin embargo, algunos PCPs no poseen un tamaño de poro suficientemente grande como para permitir el paso de las especies reactivas y, en este caso, la actividad catalítica tiene lugar en la superficie externa del material y no dentro del poro. No obstante, la naturaleza híbrida de los MOFs permite la incorporación de uno o incluso varios tipos de centros activos en la estructura, a través de lo que se conoce como modificaciones post-sintéticas, la funcionalización de los ligandos orgánicos, el intercambio del ligando o bien mediante la

¹⁶² Imagen adaptada de: S. Horike, S. Shimomura, S. Kitagawa, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, p. 695.

¹⁶³ a) F. Gandara, B. Gomez-Lor, E. Gutierrez-Puebla, M. Iglesias, M. A. Monge, D. M. Proserpio, N. Snejko, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, p. 72. b) J. Perles, N. Snejko, M. Iglesias, M. A. Monge, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, p. 6504.

combinación de las ventajas de ambos componentes para incrementar la actividad catalítica¹⁶⁴ (Figura 30).

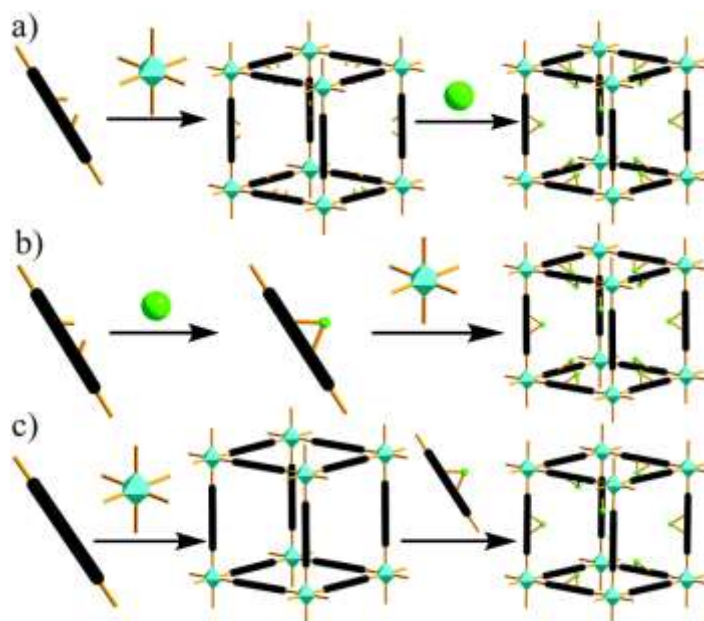


FIGURA 30: REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LAS ESTRATEGIAS EMPLEADAS PARA INTRODUCIR UN SEGUNDO CENTRO METÁLICO EN EL MOFs A TRAVÉS DE: A) MODIFICACIÓN POST-SINTÉTICA; B) USO DE COMPLEJOS METÁLICOS COMO LIGANDOS; C) INTERCAMBIO POST-SINTÉTICA DEL ESPACIADOR ORGÁNICO.¹²⁸

5.3. Bioaplicaciones

Para el empleo de MOFs en aplicaciones biológicas es preciso que los materiales posean una serie de requisitos y/o propiedades:

- i.* Elevada capacidad de adsorción de moléculas bioactivas de gran tamaño, lo que se traduce en un elevado volumen, tamaño y ventana de poro.
- ii.* Empleo de metales no tóxicos.
- iii.* El enlace metal-ligando debe ser lo suficientemente robusto como para evitar la rápida biodegradación del MOF en el medio fisiológico pero lo suficientemente lábil como para que se produzca la degradación del PCP una vez liberado el fármaco y evitar así la bioacumulación del material.

¹⁶⁴ a) T. Mueller, G. Ceder, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, p. 17974. b) X. Zhang, F. X. Llabres i Xamena, A. Corma, *J. Catal.* **2009**, *265*, p. 155.

- iv. Presencia de grupos funcionales que le confieran características adecuadas al poro, como por ejemplo hidrofobicidad, hidrofiliidad, etc; proporcionando en definitiva una interacción matriz-huésped que permita la reversibilidad del proceso de adsorción, así como un control sobre la cinética de liberación del fármaco.¹⁶⁵
- v. Presencia de centros metálicos insaturados a los que se puedan coordinar moléculas bioactivas.

En general, la liberación de las moléculas adsorbidas en las cavidades del MOFs se debe a un proceso de desorción en un medio fisiológico a través de un intercambio en fase acuosa. En este contexto, en un principio se consideró que el empleo de materiales con baja estabilidad frente a la hidrólisis no era muy útil debido a la toxicidad inherente que podrían tener los componentes del MOF. Sin embargo, en la última década se han preparado una serie de PCPs en los que se han empleado como espaciadores las propias moléculas bioactivas o con actividad terapéutica,¹⁶⁶ como por ejemplo aminoácidos, péptidos, proteínas, nucleobases, carbohidratos y otras biomoléculas más pequeñas,¹⁶⁷ de tal forma que una baja estabilidad en medio acuoso ya no supone una desventaja sino todo lo contrario. Este tipo de materiales se conocen con el acrónimo de bioMOFs (Figura 31).

¹⁶⁵ A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, p. 6260.

¹⁶⁶ Y. Xie, Z. Yu, X. Huang, Z. Wang, L. Niu, M. Teng, J. Li, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, p. 9399.

¹⁶⁷ a) E. V. Anokhina, Y. B. Go, Y. Lee, T. Vogt, A. J. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, p. 9957. b) E. Ueda, Y. Yoshikawa, N. Kishimoto, M. Tadokoro, H. Sakurai, N. Kajiwara, Y. Kojima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, p. 981. c) R. J. Radford, M. Lawrenz, P. C. Nguyen, J. A. McCammon, F. A. Tezcan, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, p. 313. d) J. An, S. J. Geib, N. L. Rosi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 38. e) R. A. Smaldone, R. S. Forgan, H. Furukawa, J. J. Gassensmith, A. M. Z. Slawin, O. M. Yaghi, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, p. 8630. f) D. N. Dybtsev, H. Chun, S. H. Yoon, D. Kim, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, p. 32.

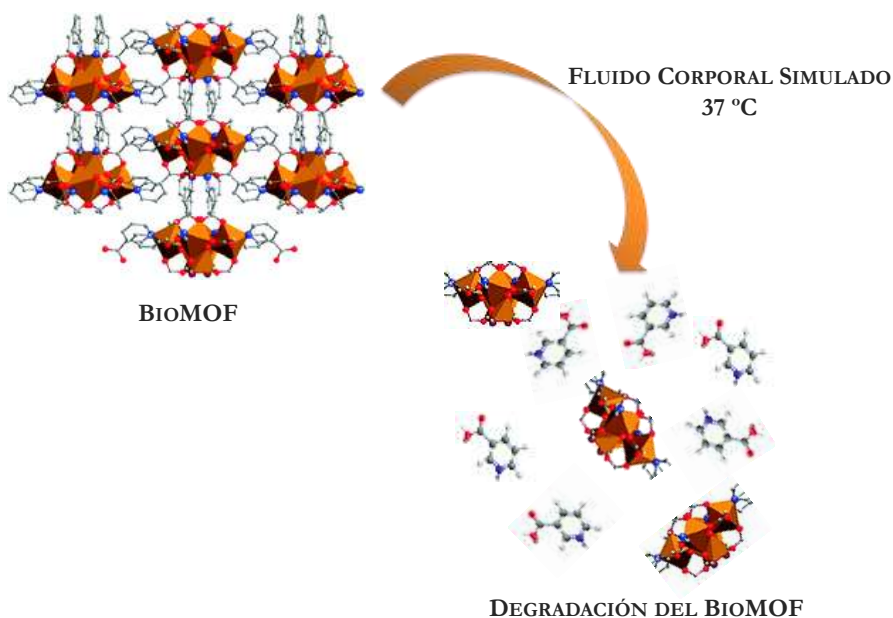


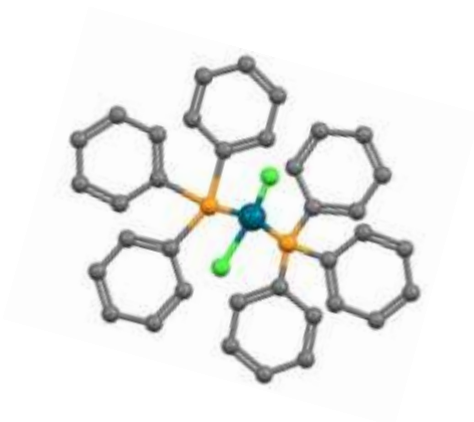
FIGURA 31: DEGRADACIÓN DE BIOMIL-1 EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS

Por tanto, la principal característica para que un MOF pueda emplearse en aplicaciones biomédicas es que la matriz sea lo suficientemente estable como para que no se produzca la degradación del mismo en el medio fisiológico, para el caso de MOF con ligandos convencionales prediseñados, o que la matriz se degrade en el medio produciéndose la liberación de sus componentes en el organismo para el caso en el que se emplean moléculas bioactivas como espaciador orgánico. Por otro lado, otro factor clave a tener en cuenta en este tipo de aplicaciones es un tamaño de partícula apropiado en el orden de los nanómetros, que permita al material atravesar las barreras celulares.¹⁶⁸

¹⁶⁸ a) D. Mishra, J. R. Hubenak, A. B. Mathur, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **2013**, *101*, p. 3647. b) J. Deng, D. Yu, C. Y. Gao, *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, p. 1533.

CAPÍTULO I

SÍNTESIS DE ESPACIADORES ORGÁNICOS MEDIANTE EL ACOPLAMIENTO CRUZADO DE SONOGASHIRA



1. **Introducción**
2. **Objetivos**
3. **Resultados y discusión**
4. **Conclusiones**
5. **Parte experimental**

1. Introducción

La química reticular permite obtener series isorreticulares de materiales porosos (IRMOFs) a partir de la modificación de la composición química, la funcionalidad y las dimensiones de los espaciadores orgánicos empleados, diseñando de esta forma estructuras que posean aplicaciones específicas (Figura 32).

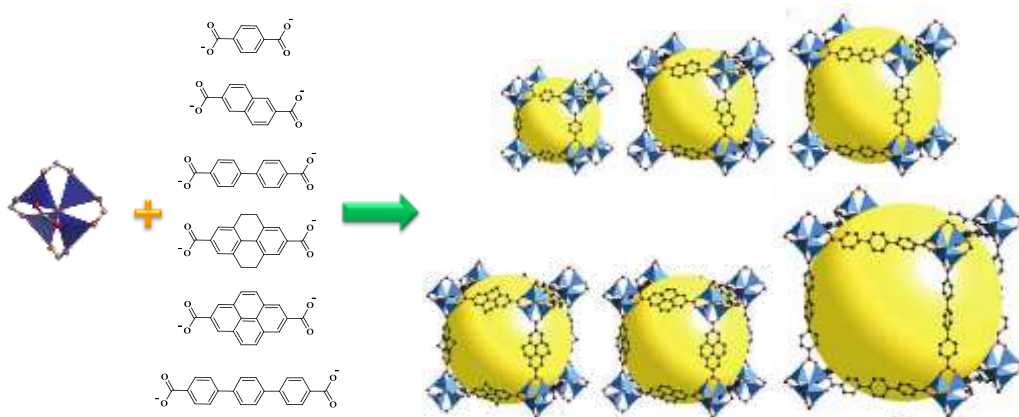


FIGURA 32: REPRESENTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE SÍNTESIS ISORRETICULAR EMPLEANDO ESPACIADORES ORGÁNICOS DE TAMAÑO CRECIENTE¹⁶⁹

En particular, el diseño de redes isorreticulares de tamaño de poro creciente se basa en el incremento de los parámetros de la red cristalina, que generalmente va acompañado de un aumento en el volumen vacío del material. Sin embargo, dicho incremento del espacio libre puede conllevar al colapso de la red porosa debido a un aumento en las tensiones estructurales una vez que se evacuen las moléculas huésped ocluidas en la red porosa durante el proceso de síntesis y/o fenómenos de interpenetración de redes. Así pues, para la obtención de una serie isorreticular estable debe tenerse en cuenta:

- i. La estabilidad química y mecánica de la red resultante que se incrementa con la presencia de enlaces de coordinación robustos M–L.
- ii. SBUs robustas y altamente direccionales que garanticen la formación del tipo de estructura deseada.

¹⁶⁹ Imagen adaptada de: M. Eddaoudi, J. Kim, N. Rosi, D. Vodak, J. Wachter, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Science*, **2002**, 295, p. 469.

- iii. El uso de espaciadores orgánicos rígidos que eviten el colapso de la red tras la eliminación de las moléculas huésped ocluidas durante el proceso de síntesis.

Por otro lado, la presencia de diferentes grupos funcionales en el espaciador orgánico permite el diseño de las propiedades finales que tendrá el IRMOF. Por ejemplo, la presencia de flúor o cadenas de hidrocarburos saturadas en el ligando cambiarán las propiedades del material haciéndolo más hidrofóbico en comparación con el PCP que esté constituido por el espaciador de la misma longitud sin dichos grupos funcionales. En este sentido, la presencia de carbonos insaturados en el ligando (como triples enlaces o anillos bencénicos) resulta interesante ya que permitiría introducir en el espaciador diferentes grupos funcionales (grupos nitro, sulfonato, carboxilato, amina, hidroxilo, etc), modificando de esta forma sus propiedades químicas y/o físicas y ampliando en definitiva el número de posibles aplicaciones de estos materiales. En este contexto, el acoplamiento cruzado de Sonogashira es una metodología ampliamente usada en Química Orgánica que permite preparar de forma sencilla moléculas orgánicas con posiciones insaturadas.

En 1975, Sonogashira y colaboradores¹⁷⁰ publicaron la reacción de acoplamiento C-C empleando un complejo paladio-fosfano¹⁷¹ y la adición de una cantidad subestequiométrica de CuI para catalizar eficazmente el acoplamiento a temperatura ambiente, a diferencia de lo que ocurría en la reacción de Heck¹⁷² y Cassar¹⁷³ que requerían altas temperaturas (>100 °C). El empleo de organocupratos era ya conocido en los acoplamientos entre acetiluros de cobre y haluros de vinilo y fenilo (reacción de Stephens-Castro).¹⁷⁴ Sin embargo, este protocolo que combina las ventajas de la reacción de Heck y Cassar con las de la reacción de Stephens-Castro se conoce como *acoplamiento de Sonogashira-Hagihara* o de *Sonogashira*. Por tanto, la reacción de Sonogashira consiste en el acoplamiento cruzado entre un haluro de arilo o vinilo con un alquino terminal catalizado por un complejo paladio-fosfano y una sal de cobre en un disolvente orgánico básico (generalmente una amina) para dar lugar a la formación de un nuevo enlace C-C entre un C_{sp^2} y un C_{sp} (Esquema 45).

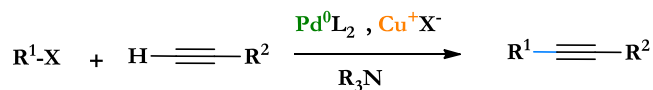
¹⁷⁰ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, p. 4467.

¹⁷¹ Nombre aceptado por la IUPAC, tradicionalmente llamado trifenilfosfina.

¹⁷² H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, p. 259.

¹⁷³ L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, p. 253.

¹⁷⁴ a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, p. 2163. b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, p. 3313.



L= fosfano

R¹= aril, heteroaril, vinil

X= I, Br, Cl, OTf

ESQUEMA 45: REACCIÓN DE ACOMPLAMIENTO C-C DE SONOGASHIRA

Existen algunos factores que determinan el rendimiento de la reacción de Sonogashira como por ejemplo, la naturaleza del vinilo y del arilo empleado. En términos generales la reactividad del yoduro de vinilo > triflato de vinilo > bromuro de vinilo > cloruro de vinilo > yoduro de arilo > triflato de arilo > bromuro de arilo > cloruro de arilo. La reacción esta facilitada por la presencia de buenos grupos salientes como yodo o triflato y por la presencia en R¹ de grupos electrón-atrayentes que disminuyen la densidad electrónica en el enlace C-X. En el caso de los arilos, las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo aceptor de electrones son las más activadas para la adición.

A pesar de la utilidad sintética, la reacción de Sonogashira presenta una serie de inconvenientes,¹⁷⁵ como por ejemplo que la formación *in situ* de acetiluros de cobre favorece el homoacoplamiento de alquinos terminales (reacción de Glaser).¹⁷⁶ Sin embargo, se ha demostrado que llevar a cabo la reacción en condiciones de atmósfera inerte¹⁷⁷ y añadir lentamente el acetileno¹⁷⁸ reduce considerablemente la cantidad de producto de homoacoplamiento obtenido.

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de Sonogashira tiene lugar a través de dos ciclos independientes conocidos como *ciclo del Pd* (ciclo del catalizador) y *ciclo del Cu* (ciclo del cocatalizador) (Esquema 46). El ciclo catalítico del Pd comienza con la *adición oxidante* del haluro de arilo o vinilo R¹X a la especie activa del catalizador de Pd (14 e⁻). El siguiente paso conecta el ciclo del Pd y del Cu mediante la *transmetalación* del acetiluro de cobre, formado *in situ*, al complejo de Pd (II). A continuación, tras una *isomerización cis-trans*, la especie resultante sufre una *eliminación reductora* que da lugar al producto de acoplamiento y regenera el catalizador. El ciclo del Cu no se ha confirmado pero la propuesta habitual es

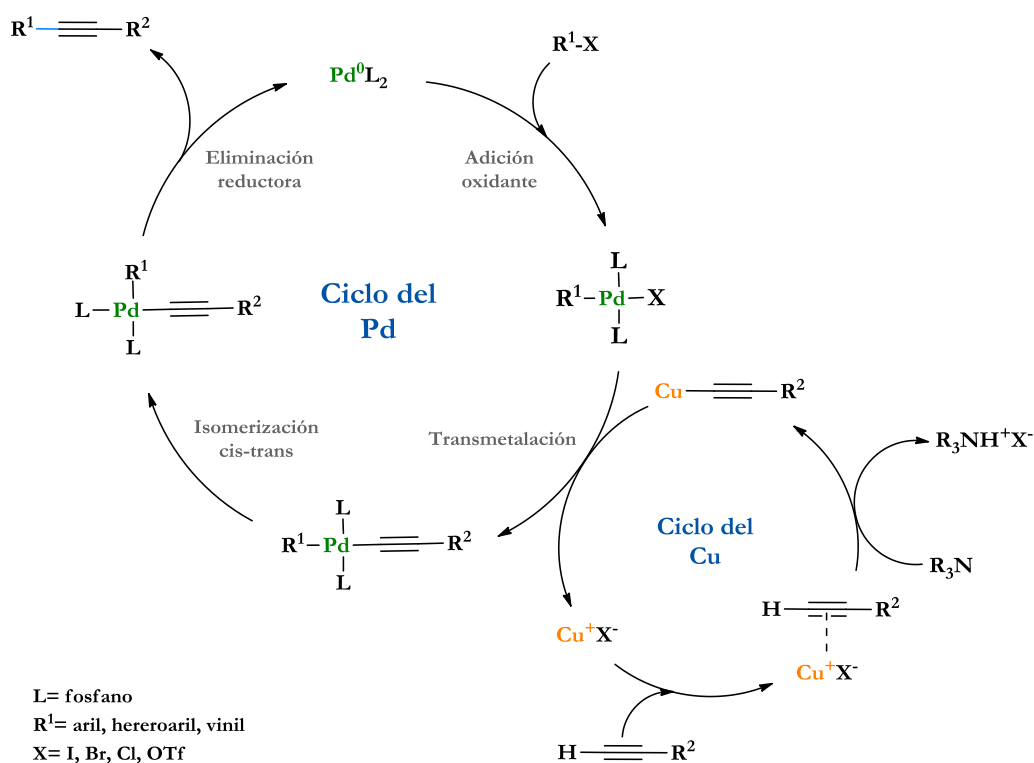
¹⁷⁵ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, p. 874.

¹⁷⁶ P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, p. 2632.

¹⁷⁷ A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, p. 1841.

¹⁷⁸ S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, p. 8551.

que la base o el disolvente orgánico básico (generalmente una amina) abstrae el protón del alquino terminal que tiene carácter ácido y da lugar a la formación de un acetiluro de cobre (I) que transmetalata con el complejo de Pd. Generalmente las aminas empleadas no son lo suficientemente básicas para desprotonar el alquino, por lo que se postula la existencia de un complejo π -alquino-Cu que potencia la acidez del hidrógeno (Esquema 46).

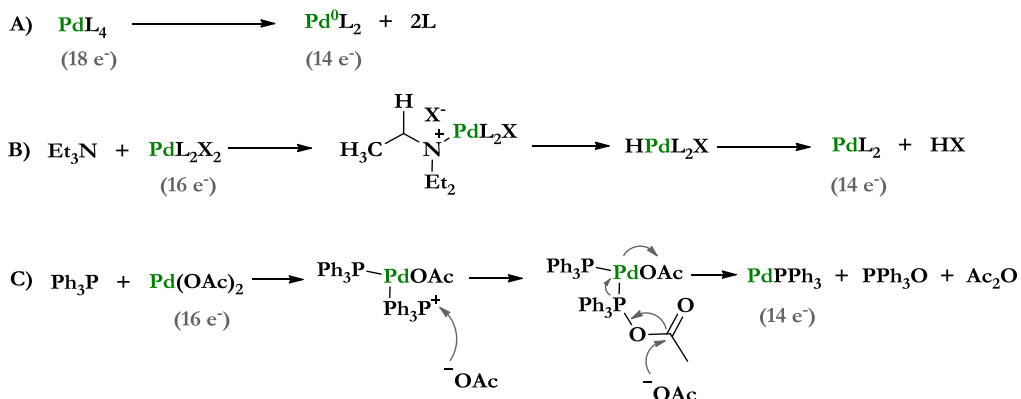


ESQUEMA 46: CICLOS CATALÍTICOS PARA LA REACCIÓN DE SONOGASHIRA

Por tanto, la reacción de Sonogashira necesita cantidades subestequiométricas de un complejo de Pd⁰ coordinativamente insaturado y deficiente en electrones, cantidades catalíticas de una sal de Cu (I), normalmente CuI, y un disolvente orgánico básico, generalmente una amina. Los catalizadores de Pd más usados en la reacción de Sonogashira poseen ligandos de trifenilfosfano (fuertes dadores σ), como son el Pd(PPh₃)₄ y el PdCl₂(PPh₃)₂. También se usan catalizadores con ligandos bidentados como son el Pd(dppe)Cl₂, el Pd(dppp)Cl₂, el Pd(dppf)Cl₂ o el Pd₂(dba)₃.¹⁷⁹ Los complejos de fórmula

¹⁷⁹ (dppe) = 1,2-bis(difenilfosfano)etano, (dppp) = 1,3-bis(difenilfosfano)propano, (dppf) = 1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno, (dba) = dibencilidenacetona.

Pd^0L_4 ($18 e^-$) son inactivos, pero al perder dos ligandos entran en el ciclo del Pd dando lugar a un complejo inestable con vacantes de coordinación ($14 e^-$). Por otra parte, los complejos de Pd^{2+} necesitan ser activados mediante su reducción a Pd^0 . Existen dos propuestas mecanísticas para la reducción del Pd^{2+} a Pd^0 , dependiendo del ligando que acompañe al metal: la reducción con una amina o la reducción con un fosfano (Esquema 47).



ESQUEMA 47: DISTINTOS MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEJO DE Pd EN UNA REACCIÓN DE SONOGASHIRA: A) MECANISMO PROPUESTO PARA LOS COMPLEJOS DE Pd^0 , B) DE Pd^{2+} POR REDUCCIÓN *IN SITU* CON UNA AMINA Y C) LOS COMPLEJOS DE Pd^{2+} POR REDUCCIÓN *IN SITU* CON UN FOSFANO.

Bajo condiciones habituales, la cantidad de catalizador necesaria para esta reacción oscila entre 0.1-5% mol mientras que la cantidad de CuX depende de lo activado que esté el haluro de arilo o vinilo (R^1X), aunque suele estar entre 0.1-3% mol. Uno de los cambios que indica que la reacción está teniendo lugar es el aumento de la turbidez del medio como consecuencia de la formación de haluros de amonio insolubles. Para evitar la formación del producto de homoacoplamiento, además de llevar a cabo la reacción en atmósfera inerte, Heitz¹⁸⁰ propuso reducir $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ con 1 equivalente de PPh_3 para formar *in situ* $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$.

2. Objetivos

Debido a la versatilidad que presenta la química reticular, nos propusimos diseñar, sintetizar y caracterizar una serie de ligandos tipo pirazolato, 3,5-dimetilpirazolato,

¹⁸⁰ H. Häger, W. Heitz, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, *199*, p. 1821.

carboxilato y salicilato de diferentes geometrías y longitudes empleando como etapa clave el múltiple acoplamiento cruzado de Sonogashira. Así como usar algunos de los espaciadores orgánicos sintetizados en la preparación de PCPs en colaboración con el grupo del Profesor Jorge A. Rodríguez Navarro y buscar posibles aplicaciones de los materiales obtenidos.

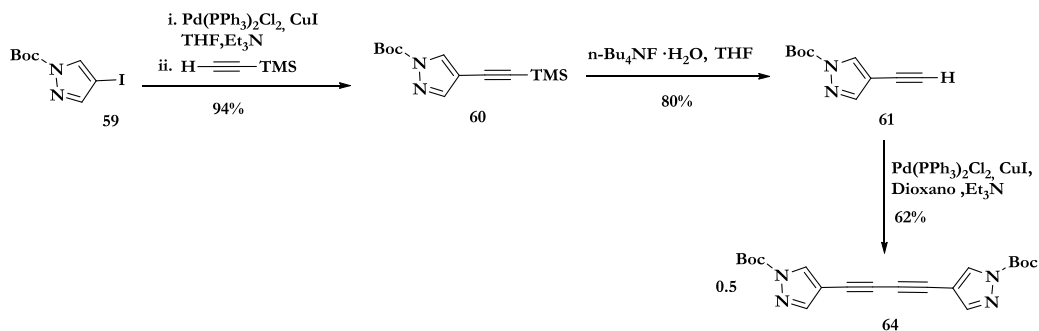
3. Resultados y discusión

3.1. Ligandos pirazolato

Como se mencionó en la introducción general, el inconveniente que presentan algunos PCPs, a la hora de emplearlos en aplicaciones prácticas es su baja estabilidad mecánica/química/térmica que es significativamente menor que la de los materiales porosos clásicos, tales como zeolitas o sílices mesoporosas. Dicha limitación se debe, en gran parte, a que algunos PCPs están formados por enlaces de coordinación de naturaleza lábil tipo M-O. Los ligandos tipo pirazolato son compuestos electrón-dadores que por una parte, poseen una química de coordinación análoga a los ligandos tipo carboxilato pero que a su vez, poseen mayor basicidad que los anteriores, lo que se traduce en la formación de enlaces de coordinación M-N más robustos. Así pues, una combinación adecuada metal-pirazolato puede dar lugar a PCPs más estables desde el punto de vista mecánico/químico/térmico que potencialmente puedan tener utilidad en aplicaciones reales.

Para comprobar esta hipótesis, se diseñó el ligando **64**, que ha sido sintetizado en un número reducido de etapas. Una de las etapas clave consiste en un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira, donde se produce la formación de un nuevo enlace simple C-C entre un carbono con hibridación sp^2 y un carbono con hibridación sp , obteniéndose el intermedio **60** que, tras la correspondiente desprotección del alquino en presencia de TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio), y posterior homoacoplamiento tipo Glaser,¹⁸¹ da lugar al espaciador altamente simétrico **64** con un rendimiento global moderado del 47%. En el Esquema 48 se muestra la ruta sintética para el espaciador **64**.

¹⁸¹ C. Glaser, *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, p. 422.

ESQUEMA 48: SÍNTESIS DEL ESPACIADOR ORGÁNICO **64**

Con objeto de comprobar si el ligando bispirazolato simétrico sintetizado **64** era buen candidato para la formación de redes porosas con alta estabilidad mecánica/química/térmica, se ha preparado una red porosa de fórmula $[\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(4,4'-(\text{buta-1,3-diino-1,4-diil})\text{bispirazolato})_6]$ abreviada como $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ ¹⁸² en colaboración con el grupo del Profesor Jorge A. Rodríguez Navarro del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada. Así pues, el espaciador **64** en combinación con agregados octanucleares de níquel (II), estructuralmente similares a las redes tridimensionales descritas por el Prof. Masciocchi,¹⁸³ condujo a la construcción del PCP $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$. En la Figura 33 se muestra las condiciones de síntesis así como la estructura obtenida.

¹⁸² Resultado obtenido por la Dra. Elsa Quartapelle Procopio.

¹⁸³ N. Masciocchi, S. Galli, V. Colombo, A. Maspero, G. Palmisano, B. Seyyedi, C. Lamberti, S. Bordiga, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, p. 7902.

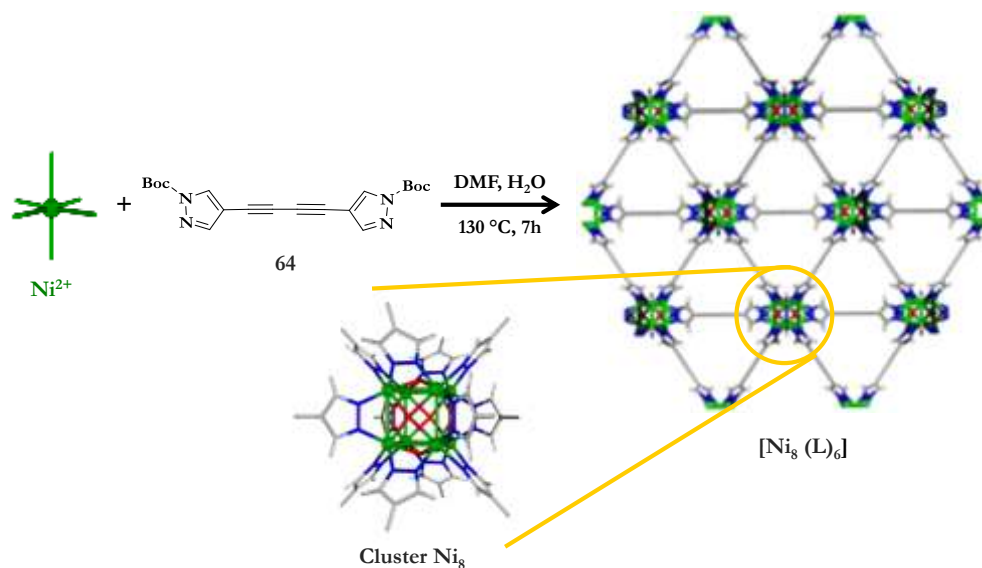


FIGURA 33: CONDICIONES DE SÍNTESIS Y ESTRUCTURA CRISTALINA PARA $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

NÍQUEL, OXÍGENO, NITRÓGENO, CARBONO

La estructura cristalina del material obtenido, $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$, se ha resuelto a partir de datos de difracción de rayos X en polvo,¹⁸⁴ debido a que, probablemente, la robustez de los enlaces M-N dificultan la formación de monocristales. La topología de la red resultante presenta un empaquetamiento cúbico compacto (*ccp*), análoga a la del níquel metálico en la que los átomos metálicos se han sustituido por clústers octanucleares de níquel (II) que se conectan a otros 12 clústers adyacentes mediante los espaciadores pirazolato, dando lugar a una red tridimensional altamente porosa que posee n huecos octaédricos y $2n$ huecos tetraédricos con un diámetro interno aproximado de 1.9 nm y 1.1 nm, respectivamente (Figura 34).

¹⁸⁴ En colaboración con el grupo del Profesor Norberto Masciocchi de la Universidad de Insubria (Como, Italia).

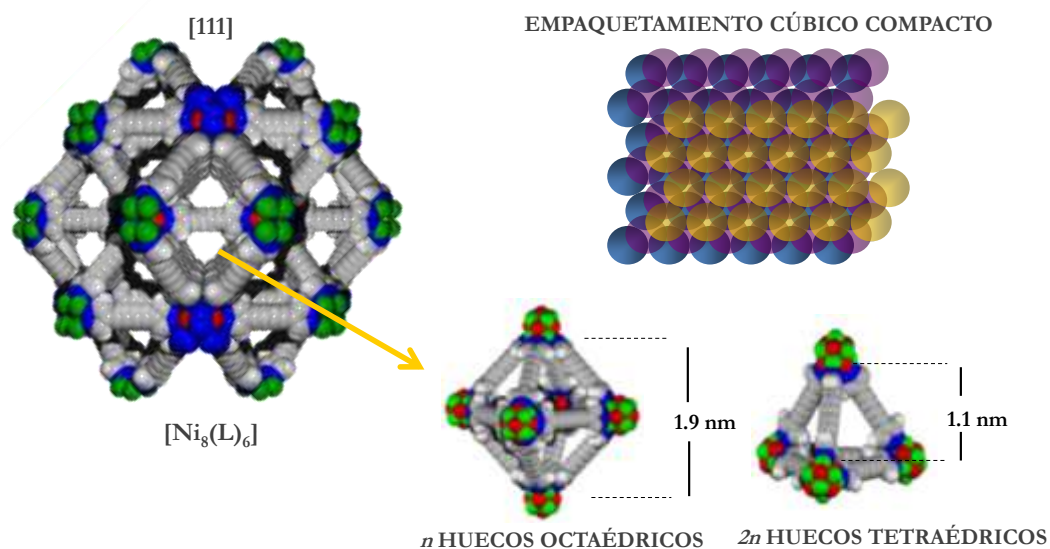
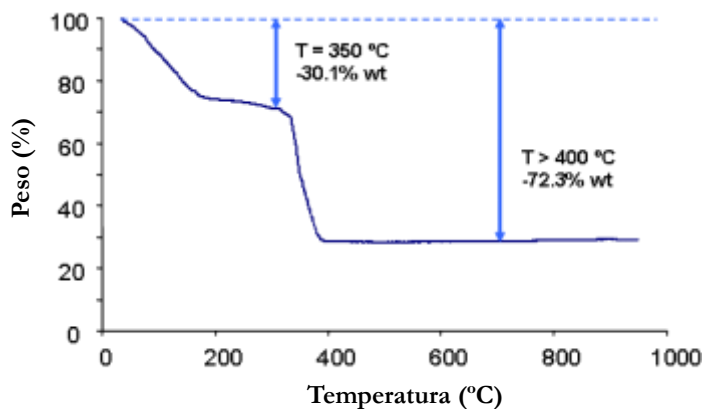


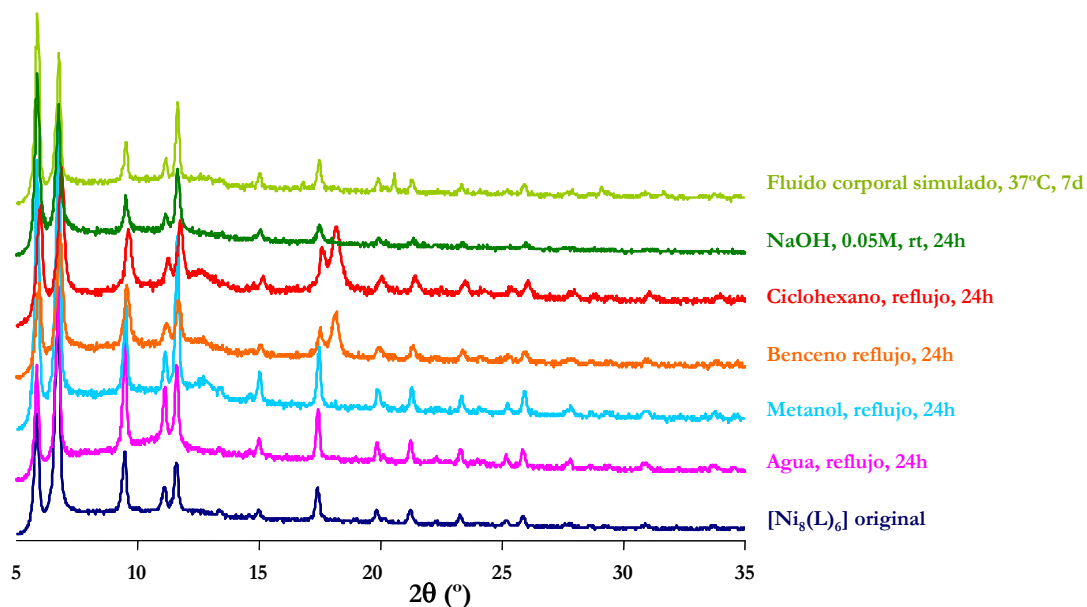
FIGURA 34: ESTRUCTURA CRISTALINA DE $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$. NÍQUEL, OXÍGENO, NITRÓGENO, CARBONO. RESALTANDO EL EMPAQUETAMIENTO TIPO CCP

Hay que destacar que el uso del ligando **64**, protegido con grupos *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), favorece la liberación lenta del ligando en el medio de formación del PCP, permitiendo así la formación de un sistema cristalino ordenado.

Para comprobar la hipótesis de partida, en la que se establece que el empleo de ligandos nitrogenados dará lugar a estructuras más robustas, se llevaron a cabo los estudios de estabilidad térmica, mecánica y química correspondientes. Así pues, el estudio de estabilidad térmica se realizó mediante el análisis termogravimétrico (TGA) de la matriz. Con esta medida puede establecer la temperatura a la que se produce la pérdida de las moléculas de disolvente incluidas en las cavidades, así como la temperatura a la que el material descompone. Para ello, en primer lugar, se procedió a intercambiar las moléculas de DMF por un disolvente mucho más volátil como DCM. En el diagrama termogravimétrico se observa una pérdida progresiva de peso hasta los 200 °C asociada a la pérdida de las moléculas de disolvente que se encuentran en la matriz porosa. A continuación, el material se mantiene estable hasta los 350 °C aproximadamente, observándose a partir de esta temperatura, una pérdida pronunciada de masa asociada a la descomposición térmica del MOF (Figura 35).

FIGURA 35: DIAGRAMA DE TGA PARA [Ni₈(L)₆]

Por otra parte, el estudio de estabilidad química es importante a la hora de determinar las potenciales aplicaciones reales del material. Para ello se registraron los diagramas de difracción de rayos X en polvo del MOF antes y después de suspenderse en distintos disolventes orgánicos y/o disoluciones acuosas. Los difractogramas demostraron la alta estabilidad química del material al no observarse, en ninguna de las condiciones experimentales ensayadas, diferencias significativas en el patrón de difracción (Figura 36).

FIGURA 36: ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUÍMICA PARA EL MOF [Ni₈(L)₆]

Además, se realizó el estudio de estabilidad mecánica de la matriz porosa obtenida aplicando presiones de hasta 2 toneladas/cm. A continuación, se evaluó si se producían modificaciones en la cristalinidad y porosidad del MOF mediante difracción de rayos X en polvo y medidas de adsorción de N₂ a 77 K. En la Figura 37 se observa como la matriz [Ni₈(L)₆] presenta una gran estabilidad frente al estrés mecánico, ya que tanto su cristalinidad como su porosidad permanecen prácticamente inalteradas tras someterse al proceso descrito.

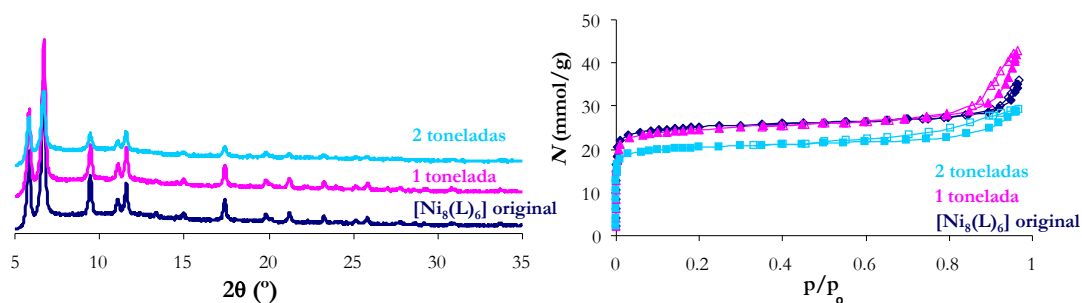


FIGURA 37: DIFRACTOGRAMA DE XRPD (IZQUIERDA) E ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE NITRÓGENO (DERECHA) TRAS LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD MECÁNICA REALIZADAS SOBRE [Ni₈(L)₆]

Las medidas de adsorción de N₂ a 77 K indican que [Ni₈(L)₆] muestra una isoterma de adsorción de tipo I, típica de materiales cristalinos microporosos. Así mismo, debe destacarse que el PCP sintetizado posee una estructura altamente porosa con una superficie de BET de 1920 m²/g.

Por último, se llevó a cabo la incorporación del metalofármaco no convencional [Ru(γ⁶-cimeno)(pta)Cl₂] conocido como RAPTA-C.¹⁸⁵ Mediante estudios de las propiedades adsorbentes del sistema antes y después de la incorporación del metalofármaco (RAPTA-C), se demostró la incorporación del mismo dentro de la estructura al observarse una disminución drástica en la superficie BET del material de 1920 m²/g a 280 m²/g debida a la encapsulación del metalofármaco en los huecos de la estructura porosa (Figura 38).¹⁸⁶

¹⁸⁵ pta=1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3.3.1.1]decano.

¹⁸⁶ Resultado obtenido por la Dra. Sara Rojas Macías.

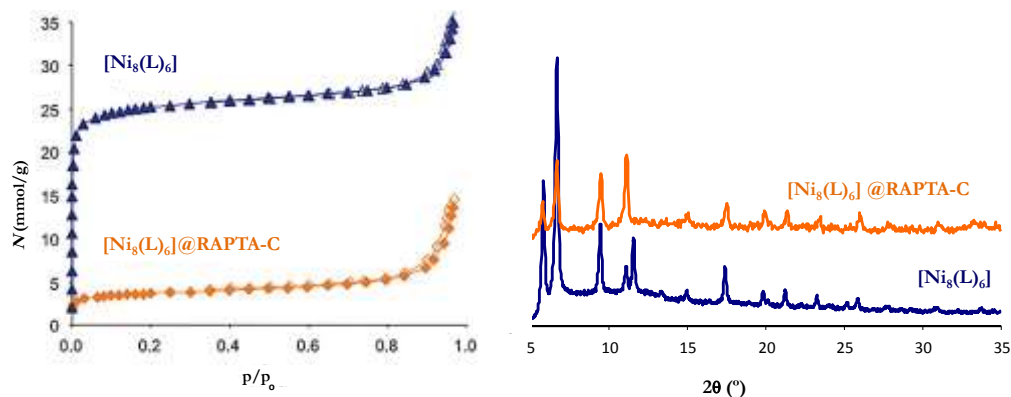
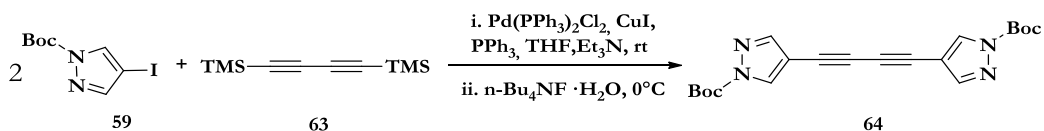


FIGURA 38: COMPARACIÓN DE LAS ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE N_2 (IZQUIERDA) Y DIFRACTOGRAMAS DE XRPD (DERECHA) TRAS LA ENCAPSULACIÓN DEL METALOFÁRMACO RAPTA-C EN $[Ni_8(L)_6]$

La alta estabilidad mecánica, térmica y química que presenta el compuesto $[Ni_8(L)_6]$ es una característica poco habitual en MOFs que, en este caso, podemos relacionar con la presencia de enlaces de coordinación más robustos tipo M-N.

Sin embargo, atendiendo a los requerimientos que deben presentar los ligandos orgánicos a la hora de usarlos en la preparación de MOFs con aplicaciones reales se decidió diseñar una ruta sintética para el ligando **64** que poseyera menor número de etapas.



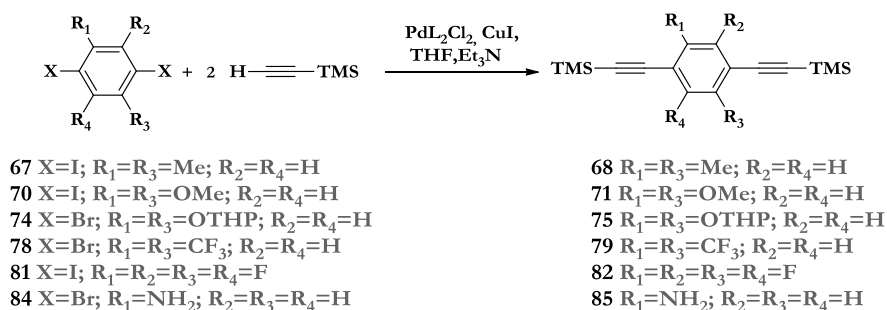
ESQUEMA 49: NUEVA RUTA SINTÉTICA DISEÑADA PARA LA PREPARACIÓN DE **64**

En el Esquema 49, se muestra la nueva ruta sintética en la que, en un solo paso, se produce la desprotección *in situ* del producto comercial **63** y la formación de dos nuevos enlaces C-C mediante un doble acoplamiento cruzado tipo Sonogashira en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$, CuI y TBAF. Hay que destacar que no solo se disminuye el número de etapas, lo que supone menor gasto económico, sino que también se incrementa la eficacia del proceso pasando de un rendimiento global del 47% al 82% (Tabla 7, entrada 2). Con esta nueva ruta sintética no solo hemos mejorado el rendimiento global de la reacción sino que hemos conseguido, al mismo tiempo, promover la eficiencia sintética del método.

Debido a los excelentes resultados obtenidos al realizar el doble acoplamiento y la desprotección del grupo alquino en un solo paso, así como a las excelentes propiedades que presenta el compuesto $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$, decidimos preparar una serie de espaciadores con distinta longitud y grupos funcionales que pudieran ser empleados a posteriori en la preparación de IRMOFs.

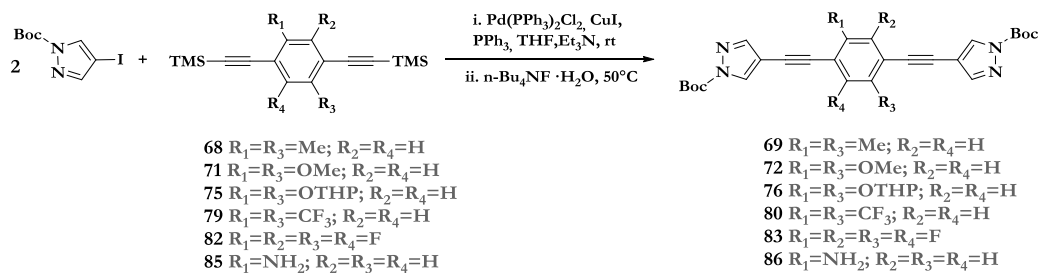
El incremento en la longitud del ligando se realizó mediante la incorporación de un anillo de benceno entre los dos grupos alquino. Para lograrlo, se hizo reaccionar el sustrato comercial **65** con el iodopirazol **59** en presencia de cantidades subestequiométricas de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI a $50\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera inerte de argón, obteniéndose **66** con un rendimiento del 94% (Tabla 7, entrada 3). Hay que destacar que la adición lenta del alquino **65** minimiza la cantidad del subproducto de homoacoplamiento obtenido.

Los sustratos **68**, **71**, **75**, **79**, **82** y **85** no se encuentran comercialmente disponibles. Sin embargo, se pueden preparar de manera sencilla mediante un múltiple acoplamiento tipo Sonogashira, en presencia de un catalizador de Pd(II), a partir de los correspondientes haloderivados según el Esquema 50.



ESQUEMA 50: SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS **68**, **71**, **75**, **79**, **82** Y **85**

Por otra parte, los espaciadores **69**, **72**, **76**, **80**, **83** y **86** se sintetizaron mediante el doble acoplamiento cruzado del correspondiente alquino protegido con el iodopirazol **59**, en presencia de TBAF, (Esquema 51), dando los correspondientes espaciadores orgánicos con rendimientos comprendidos entre el 68 y el 84%. (Tabla 7, entradas 3-9).

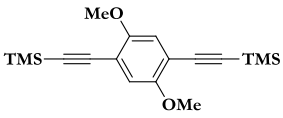
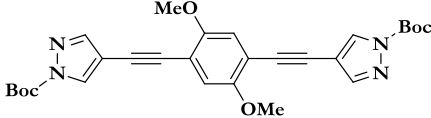
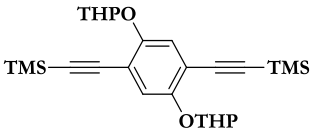
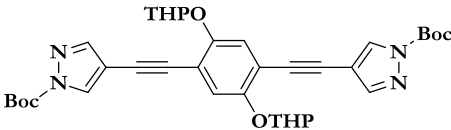
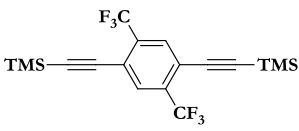
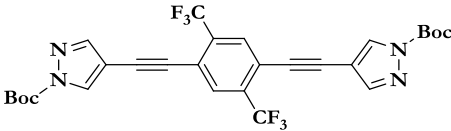
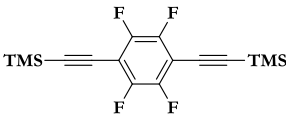
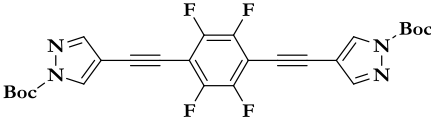
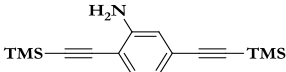
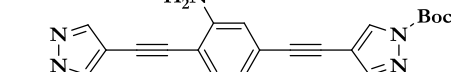


ESQUEMA 51: CONDICIONES DE PREPARACIÓN DE LOS LIGANDOS LINEALES TIPO PIRAZOLATO

TABLA 7: LIGANDOS LINEALES PIRAZOLATO SINTETIZADOS

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
1	<p>61</p>	<p>62</p>	69
2	<p>63</p>	<p>64</p>	82
3	<p>65</p>	<p>66</p>	94
4	<p>68</p>	<p>69</p>	68

Continúa

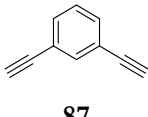
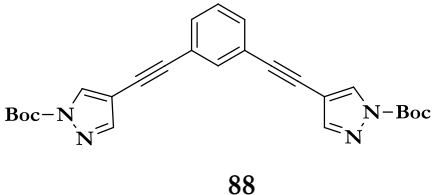
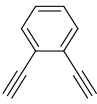
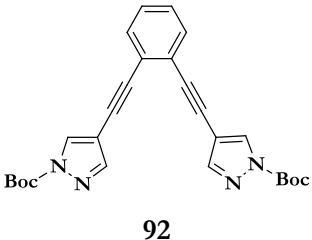
ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
5	 <p style="text-align: center;">71</p>	 <p style="text-align: center;">72</p>	72
6	 <p style="text-align: center;">75</p>	 <p style="text-align: center;">76</p>	69
7	 <p style="text-align: center;">79</p>	 <p style="text-align: center;">80</p>	84
8	 <p style="text-align: center;">82</p>	 <p style="text-align: center;">83</p>	71
9	 <p style="text-align: center;">85</p>	 <p style="text-align: center;">86</p>	69

Los espaciadores lineales sintetizados poseen tanto grupos funcionales hidrófilos (-NH₂, -OH) como hidrófobos (-CF₃, -Me, -F), constituyendo así una familia de ligandos con distintas propiedades que puede ser empleado para el diseño de PCPs con aplicaciones específicas. Hay que destacar que en todos los casos se obtuvieron mejores resultados al realizar la eliminación del grupo protector y el doble acoplamiento en un solo paso, y por tanto, el empleo del alquino protegido es beneficioso, debido probablemente a la

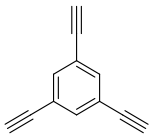
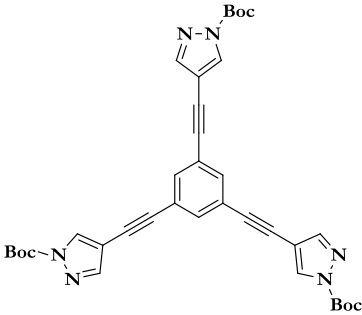
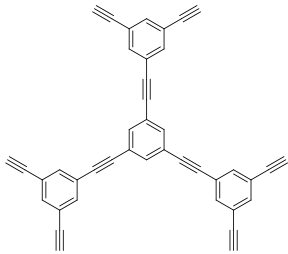
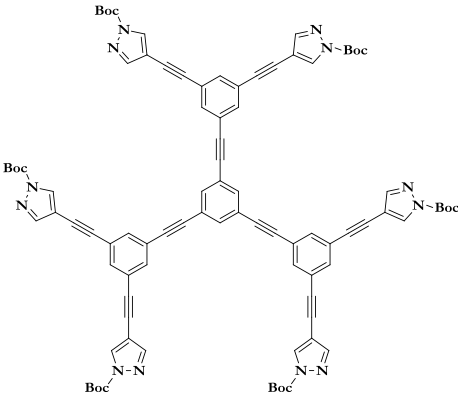
inestabilidad que poseen los alquinos terminales que pueden descomponer liberando acetileno.¹⁸⁷

Con el fin de obtener PCPs de distintas geometrías, se decidió extender esta metodología para la preparación de ligandos no lineales. Así pues, se sintetizaron los espaciadores meta **88** y orto **92** sustituidos en el anillo bencénico así como el tritópico (**96**) y el hexatópico (**100**) con rendimientos comprendidos entre el 64 y 80% (entradas 1-4, Tabla 8). En este caso, los mejores resultados se obtuvieron al emplear el alquino libre. Hay que mencionar que debido a la alta insolubilidad que presenta el compuesto **100** su caracterización se ha llevado a cabo mediante XPS (X-ray photoelectron spectroscopy).

TABLA 8: LIGANDOS PIRAZOLATO NO LINEALES

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
1	 <p style="text-align: center;">87</p>	 <p style="text-align: center;">88</p>	80
2	 <p style="text-align: center;">91</p>	 <p style="text-align: center;">92</p>	72
Continúa			

¹⁸⁷ B. C. Berris, G. H. Hovakeemian, Y. H. Lai, H. Mestdagh, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, p. 5670.

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
3	 <p>95</p>	 <p>96</p>	64
4	 <p>99</p>	 <p>100</p>	72 ¹⁸⁸

A continuación, en la Tabla 9, se muestran las distancias entre los nitrógenos que se encuentran en las posiciones más alejadas de los correspondientes ligandos tipo pirazolato.¹⁸⁹ Cabe destacar que los espaciadores **66**, **69**, **72**, **76**, **80**, **83** y **86** presentan la misma longitud (14.41 Å).

¹⁸⁸ Producto insoluble, rendimiento calculado sobre el crudo

¹⁸⁹ Resultados teóricos obtenidos con el programa Chem3D.

TABLA 9: DISTANCIAS TEÓRICAS DE LOS ESPACIADORES SINTETIZADOS

LIGANDO	DISTANCIA INTERATÓMICA (Å)
62	8.55
64	10.30
66	14.41
88	12.06
92	6.02
96	12.63
100	24.30

Los espaciadores **66**, **69** y **80** se han empleado preparación de una serie isoestructural al PCP obtenido a partir de **64** cuya fórmula general es $[\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L})_6]$, abreviada como $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ donde $\text{L1} = \mathbf{66}$, $\text{L2} = \mathbf{69}$ y $\text{L3} = \mathbf{80}$.

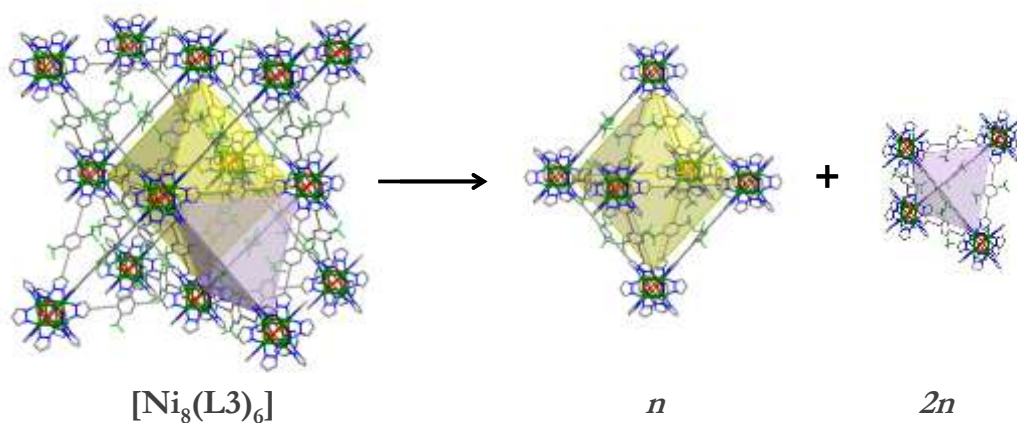


FIGURA 39: VISTA DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL MATERIAL $[\text{Ni}_8(\text{L3})_6]$ COMO UNA COMBINACIÓN DE DOS CAVIDADES: n OCTAEDROS (POLIEDRO AMARILLO) Y $2n$ TETRAEDROS (POLIEDRO LILA). **NÍQUEL**, **OXÍGENO**, **NITRÓGENO**, CARBONO, **FLÚOR**. LOS ÁTOMOS DE HIDRÓGENO HAN SIDO OMITIDOS PARA MAYOR CLARIDAD

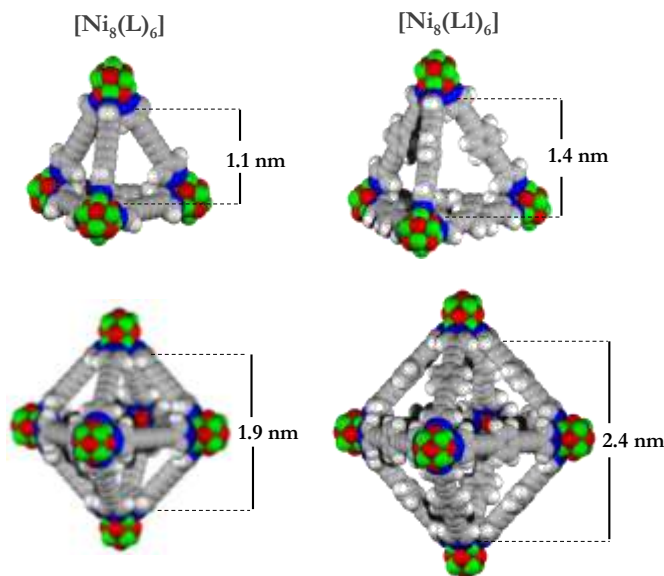


FIGURA 40: VISTA DE LOS HUECOS TETRAÉDRICOS (ARRIBA) Y OCTAÉDRICOS (ABAJO) QUE SE ENCUENTRAN EN LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ (IZQUIERDA), Y $[\text{Ni}_8(\text{L1})_6]$ (DERECHA) Y LAS DIMENSIONES DE LOS MISMOS DONDE $\text{L} = 64$ Y $\text{L1} = 66$. **NIQUEL**, **OXÍGENO**, **NITRÓGENO**, CARBONO, HIDRÓGENO (BLANCO)

Como se puede observar en la Figura 40 la estructura presenta huecos fácilmente accesibles a través de ventanas triangulares.

En la Figura 41 se representa el fragmento de bajo ángulo de los patrones de difracción para la serie isorreticular $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$, donde $\text{L1} = 66$, $\text{L2} = 69$ y $\text{L3} = 80$. Como se puede observar, la repetición del mismo patrón de difracción tiene lugar a lo largo de toda la serie mientras que la diferencia en la anchura de los picos para cada uno de los compuestos obtenidos depende del tamaño de las nanopartículas cristalinas del material obtenido. Por otro lado, el desplazamiento de los picos de difracción hacia ángulos menores indica un incremento en los parámetros de la celdilla unidad ya que aumenta la longitud del espaciador orgánico L. Además, el cambio en la funcionalización del anillo de benceno con grupos metilo y trifluorometilo en L2 y L3 no da lugar a un cambio en el patrón de difracción lo que sugiere que la estructura isorreticular se mantiene.

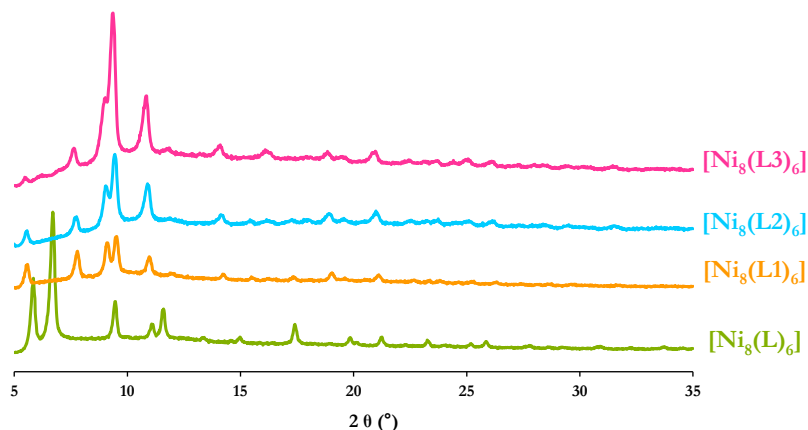


FIGURA 41: PATRONES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN POLVO DE LA SERIE ISORRETICULAR $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

La evaluación de la porosidad permanente de la serie $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ se ha realizado mediante el estudio de las isotermas de adsorción de N_2 a 77K. En la Figura 42 se observa el aumento esperado de la porosidad del material con el incremento en la longitud del espaciador orgánico. Así mismo, la introducción de funciones en el anillo de benceno sigue permitiendo el acceso de las moléculas sonda de N_2 a la estructura porosa, con el fin de facilitar la activación térmica del material, todas las muestras fueron intercambiadas previamente con CH_2Cl_2 .

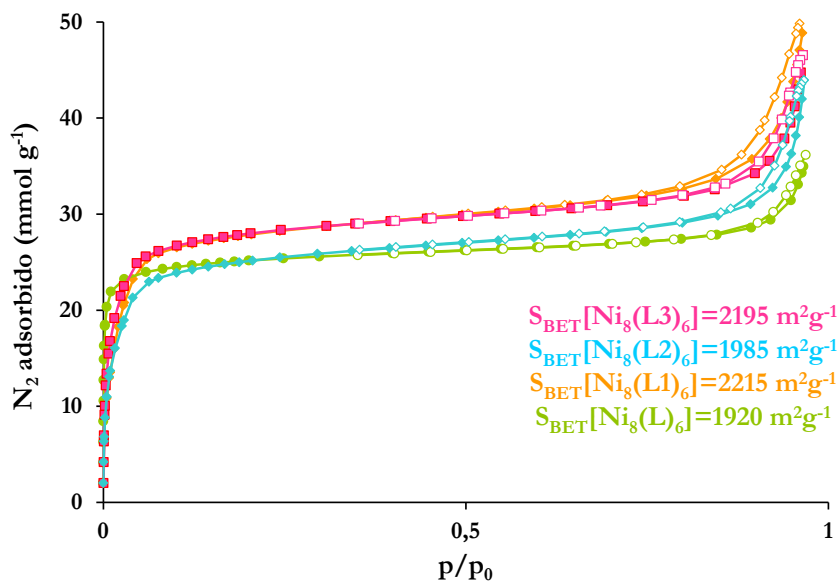


FIGURA 42: ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE N_2 (77 K) PARA LA SERIE $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

A continuación se llevó a cabo el estudio de la estabilidad térmica de la serie isorreticular $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$, mediante análisis termogravimétrico en atmósfera de aire a $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. En todos los casos se produce una caída pronunciada de peso alrededor de $300\text{ }^\circ\text{C}$ indicando claramente la descomposición de la estructura (Figura 43). El peso del residuo final es mayor para los MOFs con ligandos más cortos, debido simplemente al menor contenido (% en peso) de materia orgánica en proporción a los fragmentos metálicos.

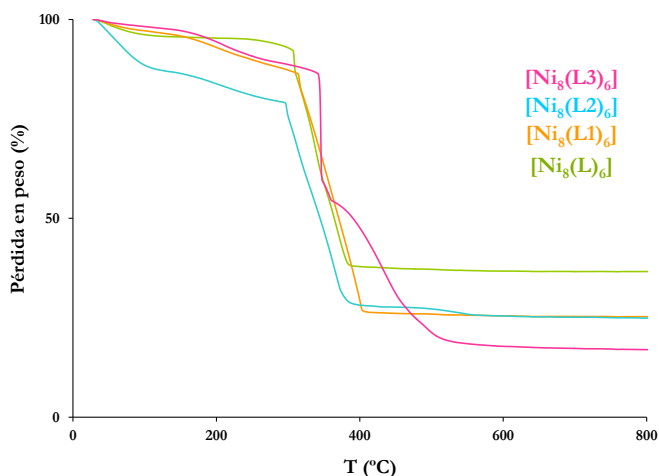


FIGURA 43: TGA DE LA SERIE ISORRETICULAR $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

Con respecto a la estabilidad mecánica, un aumento en el tamaño del ligando produce la disminución de la estabilidad mecánica. Por ejemplo, cuando $[\text{Ni}_8(\text{L1})_6]$ es sometido a una presión de 0.2 GPa tiene lugar una amorfización del material así como una reducción significativa de su capacidad de adsorción.

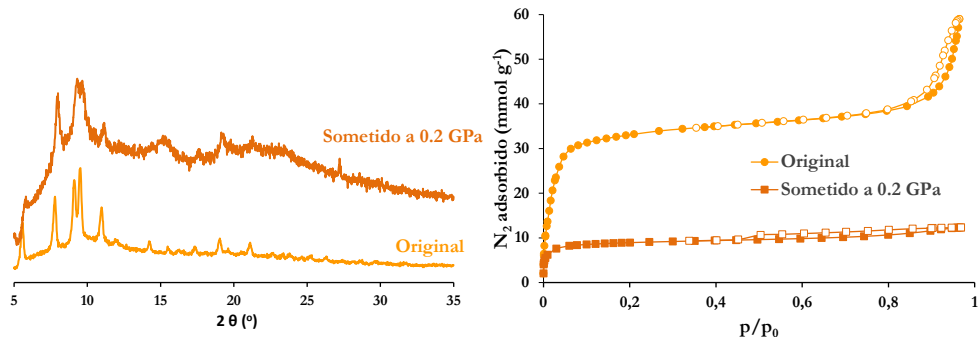


FIGURA 44: PATRONES DE DIFRACCIÓN XRPD (IZQUIERDA) E ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE N_2 (77 K) (DERECHA) PARA $[\text{Ni}_8(\text{L1})_6]$ ANTES Y DESPUÉS DEL PROCESO DE ESTRÉS MECÁNICO

Debido a la presencia de grupos funcionales hidrofóbicos en el espaciador orgánico, se decidió evaluar la hidrofobicidad que presentaban las especies sintetizadas y su estabilidad en condiciones húmedas (mediante la medida de tres ciclos de isothermas de adsorción-desorción de vapor de agua a 25 °C) con el fin de evaluar posibles aplicaciones en ambientes húmedos.¹⁹⁰

Las isothermas de adsorción de vapor de agua, que se muestran en la Figura 45 para la serie isorreticular $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$, son indicativas de la baja afinidad de estos materiales por el agua ya que la adsorción de agua comienza a presiones relativas muy altas, (próximas a la saturación). Además los materiales presentan una alta estabilidad a la humedad ambiental, que se refleja en la alta reproducibilidad de las isothermas tras varios ciclos. Hay que destacar que a medida que aumenta la longitud del ligando existe un aumento en la hidrofobicidad del material. Por otro lado, la presencia de grupos metilo en el anillo aromático no provoca un cambio significativo en la hidrofobicidad de la red. Sin embargo, la funcionalización con grupos trifluorometano sí que conlleva a un aumento significativo de la hidrofobicidad del material.

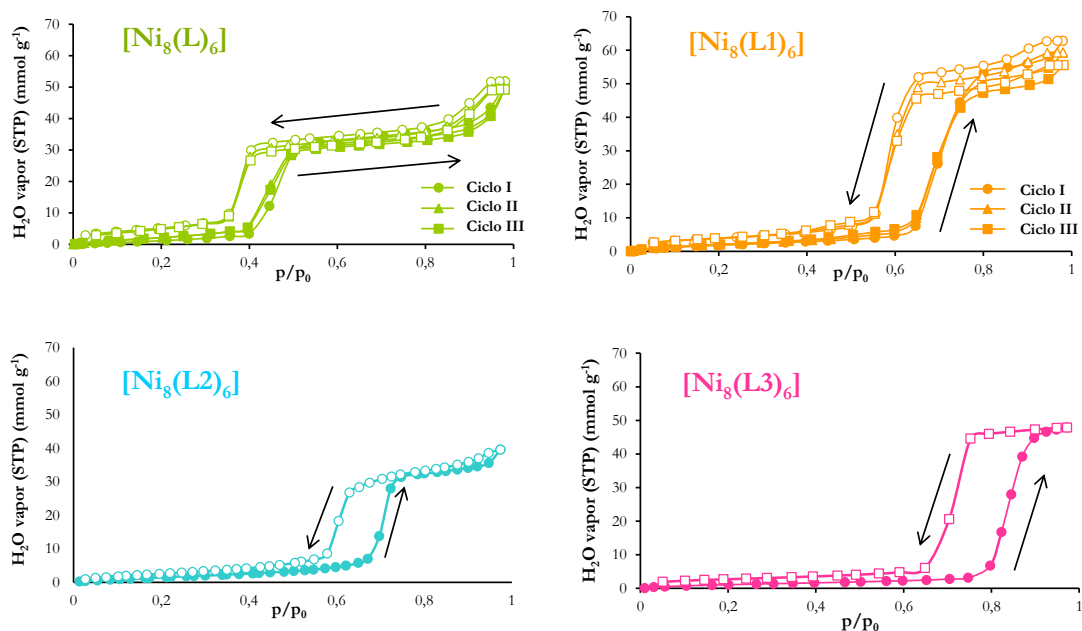


FIGURA 45: ISOTHERMAS DE ADSORCIÓN DE VAPOR DE AGUA A 298 K PARA LA SERIE $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

¹⁹⁰ Resultados obtenidos por la Dra. Carmen Montoro Cano.

Por tanto, el material $[\text{Ni}_8(\text{L}_3)_6]$ es altamente hidrofóbico (superhidrofóbico) presentando un comportamiento similar al del carbón activo no comercial **B100950** e incluso mejor que el del carbón activo comercial **B101408**, ambos de la casa Blücher-GmbH (productor del sistema de filtros Saratoga® de última generación) (Figura 46).

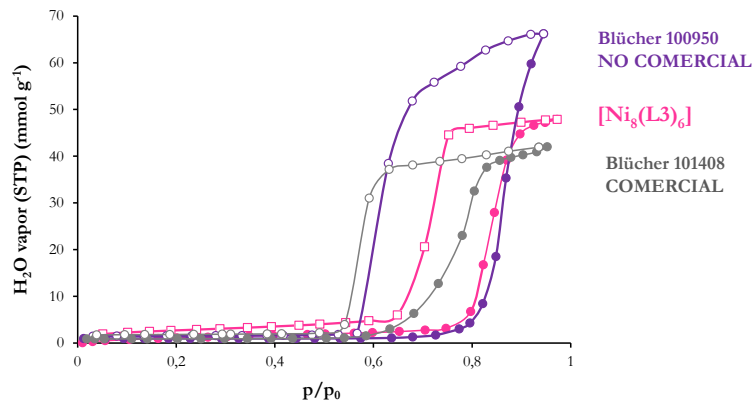


FIGURA 46: COMPARACIÓN DE LAS ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE AGUA DE $[\text{Ni}_8(\text{L}_3)_6]$ CON LOS CARBONES ACTIVOS B100950 Y B101408

Por último, se ha evaluado la competencia de las moléculas de agua con el modelo de agente de guerra química del gas mostaza (dietilsulfuro, DES, Figura 47), en condiciones de humedad extremas (humedad relativa del 80%) durante el proceso de adsorción a temperatura ambiente.

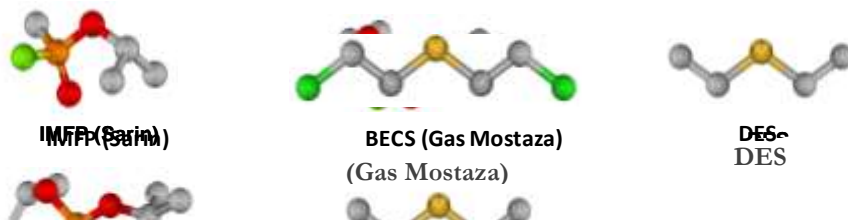


FIGURA 47: AGENTE DE GUERRA QUÍMICA BIS(2-CLOROETIL)SULFURO (BCES, GAS VESICANTE MOSTAZA), Y SU MODELOS USADO EN ESTE ESTUDIO (DES, DIETILSULFURO). AZUFRE, CLORO, CARBONO

Los resultados obtenidos muestran la adsorción selectiva del compuesto orgánico volátil con respecto a la humedad ambiental al aumentar la hidrofobicidad del material, lo que indica el efecto positivo de la funcionalización de la superficie de los poros con grupos CF_3 . Además, la comparación del perfil de la cinética de adsorción para el $[\text{Ni}_8(\text{L}_3)_6]$ y el carbón activo B-101408, en condiciones secas y húmedas es prácticamente idéntico. Sin

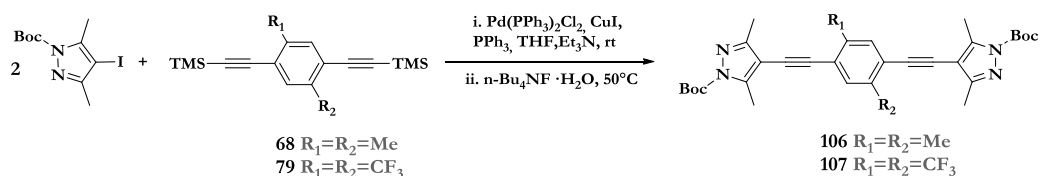
embargo, en el caso de los PCPs menos hidrofóbicos, $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ y $[\text{Ni}_8(\text{L1})_6]$, sólo se produce la adsorción de agua.¹⁹⁰

3.2. Ligandos 3,5-dimetilpirazolato

En el apartado anterior, se ha demostrado que el uso de ligandos tipo bispirazol da lugar a materiales porosos que presentan una eleva estabilidad química/térmica/mecánica debido a la naturaleza más robusta de los enlace M-N. Por tanto, decidimos extender la metodología empleada a ligandos tipo 3,5-dimetilpirazolato ya que, en un principio, la presencia de grupos metilo en el anillo nitrogenado puede proteger a los fragmentos metálicos frente a la hidrólisis, debido a la hidrofobicidad que los grupos metilos le confieren al material. Además, los grupos metilos crean impedimento estérico protegiendo en cierto modo al clúster metálico frente al ataque de otras moléculas.

Así pues, se sintetizaron los espaciadores orgánicos que se recogen en la Tabla 10. El compuesto **104**, se sintetizó en una sola etapa a 0 °C obteniéndose con un rendimiento menor que para su análogo **64**, probablemente debido a la presencia de los grupos metilo que generan un impedimento estérico en la posición 4 del pirazol.

Los espaciadores **106** y **107** se preparan bajo las condiciones del Esquema 52, obteniéndose los ligandos correspondientes con rendimientos moderados. (Tabla 10, entradas 3 y 4).



ESQUEMA 52: SÍNTESIS DE LOS ESPACIADORES LINEALES 106 Y 107

También se sintetizaron ligandos no lineales, meta y orto sustituidos (Tabla 10, entradas 5 y 6 respectivamente). Al igual que para los ligandos lineales, el rendimiento fue algo menor para el caso de los ligandos 3,5-dimetilpirazol en comparación con los pirazolato análogos. Por último, el compuesto **110** (Tabla 10, entrada 7) pudo obtenerse en forma de monocristal. A partir de difracción de rayos X en monocristal se determinó la estructura de

110 desprotegido observándose que los anillos de pirazol son coplanarios con el anillo bencénico. Y que, el ligando se empaqueta mediante interacciones π - π (Figura 48).

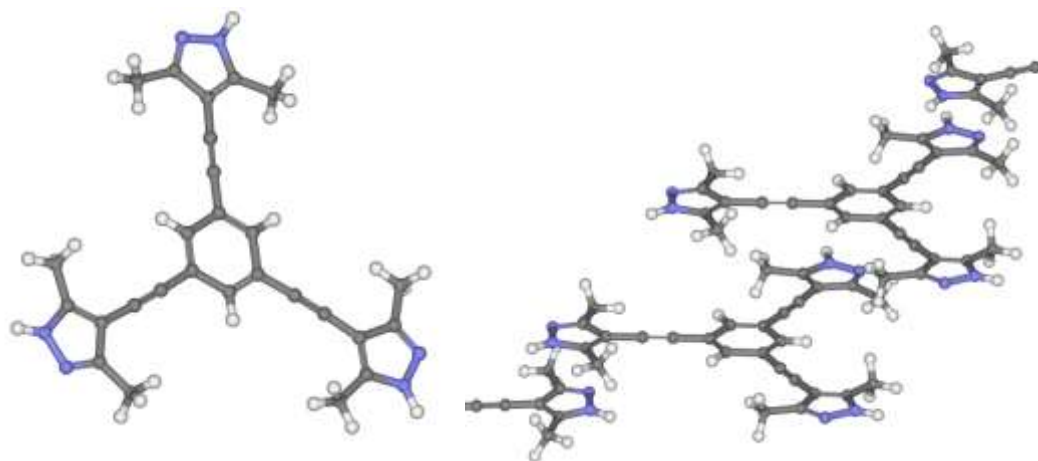
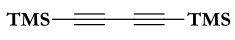
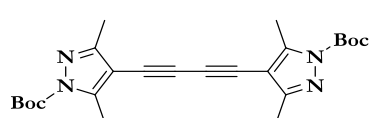
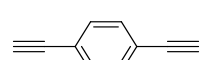
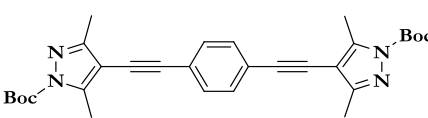
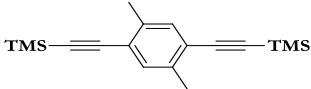
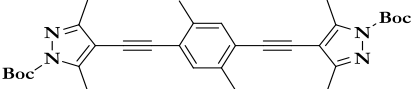
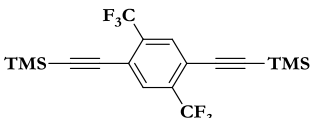
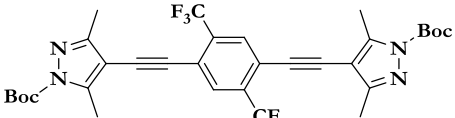
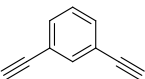
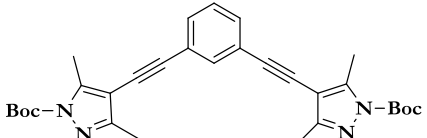
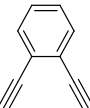
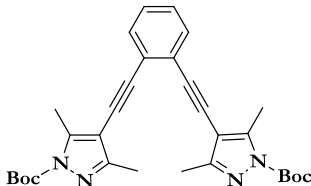
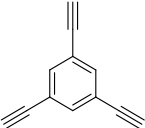
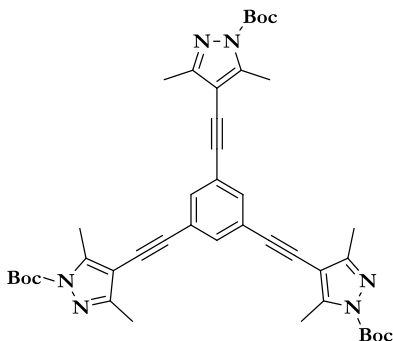


FIGURA 48: ESTRUCTURA (IZQUIERDA) Y EMPAQUETAMIENTO (DERECHA) DE 110. CARBONO, NITRÓGENO, HIDRÓGENO (BLANCO)

TABLA 10: LIGANDOS 3,5-DIMETILPIRAZOL SINTETIZADOS

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
1	 63	 104	67
2	 65	 105	78

Continúa

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
3	 68	 106	68
4	 79	 107	69
5	 87	 108	63
6	 91	 109	58
7	 95	 110	66

Quizás, el ejemplo más representativo de un PCP de segunda generación, según la clasificación que realiza Kitagawa,¹¹⁷ sea el material conocido como MOF-5 $[\text{Zn}_4\text{O}(\text{benceno-1,4-dicarboxilato})_3]$.¹³⁴ La importancia de este compuesto reside en su elevada porosidad permanente. Sin embargo, presenta baja estabilidad en presencia de humedad ambiental como consecuencia directa de la hidrólisis que sufren los enlaces M-O (carboxilato). Por tanto, cualquier aplicación práctica del MOF-5 está condicionada a su sensibilidad a la humedad ambiental, ya que las moléculas de agua causan la destrucción lenta de la red.

En este contexto, es interesante la búsqueda de materiales con estructuras similares a la del MOF-5 pero más robustos frente a la humedad. En concreto, el tratamiento de **104** con una sal de cobalto apropiada dio lugar a una estructura interpenetrada análoga al MOF-5 cuya fórmula es $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L4})_3]$, donde L4 es **104**¹⁸² (Figura 49).

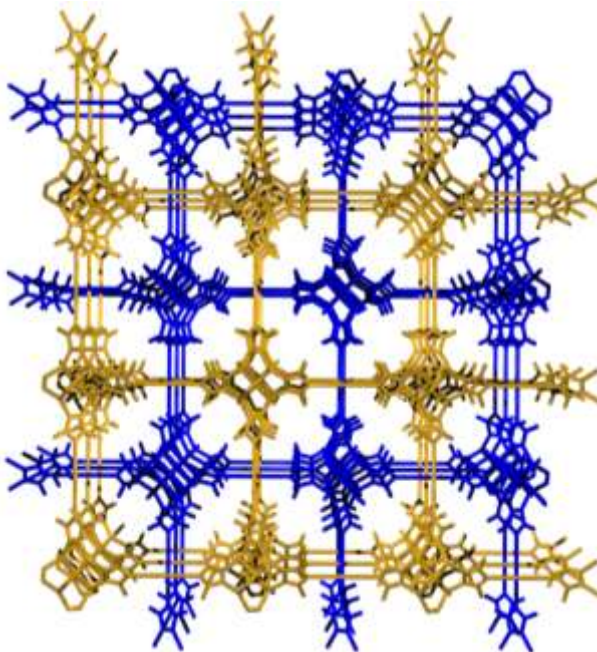
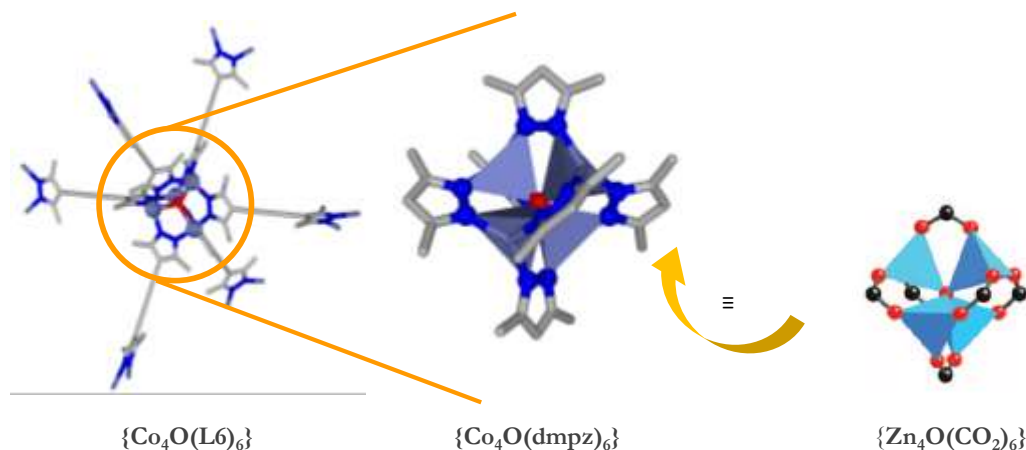


FIGURA 49: VISTA EN PERSPECTIVA DE LA ESTRUCTURA OBTENIDA A PARTIR DE 104

La estructura $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L4})_3]$ está formada por nodos octaédricos $\{\text{Co}_4\text{O}(\text{dmpz})_6\}$ que son análogos a las unidades secundarias (SBUs) que posee el MOF-5 (Figura 50).

FIGURA 50: CLÚSTER DE $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L}_4)_3]$

Hay que destacar al obtener una estructura interpenetrada se reduce el tamaño de poro significativamente. Con respecto a la estabilidad del material, se realizan los análisis termogravimétricos en atmósfera de nitrógeno y de aire sin apreciarse diferencias significativas entre ambos, lo que sugiere que la humedad ambiental no afecta a la estructura cristalina de este material. Sin embargo, con respecto a la estabilidad química, cuando $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L}_4)_3]$ se suspende en agua, metanol o benceno a temperatura ambiente, se observa una pérdida significativa de la cristalinidad. Las pruebas de estabilidad química confirman la naturaleza hidrofóbica del material ya que el agua no daña tan rápidamente la estructura como lo hacen el benceno y el metanol. Por último, el estudio de las isotermas de adsorción de N_2 dio una superficie BET de $1355 \text{ m}^2/\text{g}$ con una isoterma tipo I, características de los sólidos microporosos (Figura 51).

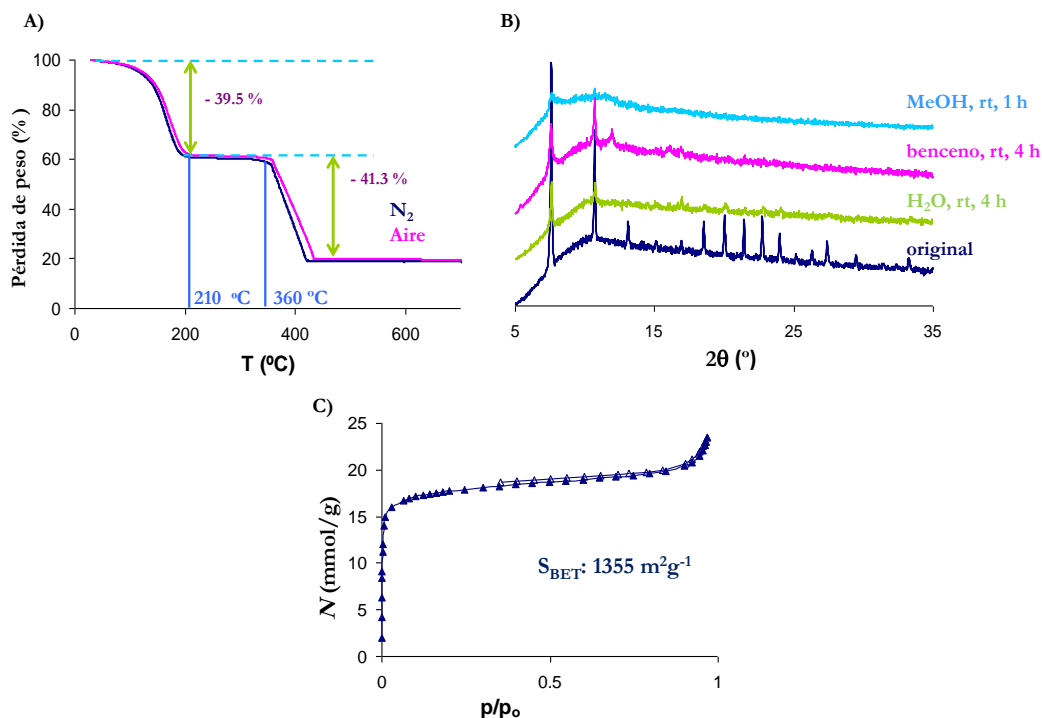


FIGURA 51: ESTUDIOS DE ESTABILIDAD TÉRMICA A) Y QUÍMICA B) E ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE NITRÓGENO C) PARA EL MATERIAL $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L})_3]$

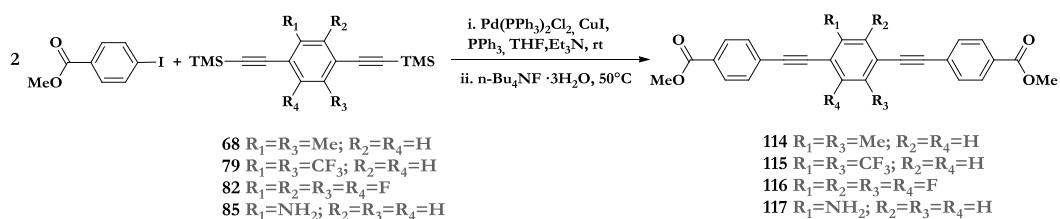
3.3. Ligandos carboxilato

A pesar de que los ligandos que poseen anillos pirazolato generan enlaces más robustos, los excelentes resultados obtenidos en la síntesis de espaciadores empleando la reacción de Sonogashira como etapa clave nos animaron a preparar ligandos tipo carboxilato. Este tipo de ligandos nos permitirá ampliar el número de metales que se pueden usar para la síntesis de materiales porosos. Por otro lado, el empleo de iones metálicos más duros (oxofílicos), procedentes de la segunda fila de la serie de transición, producen una mejora significativa en la estabilidad de los materiales aislados, como por ejemplo ocurre en el caso del compuesto $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4\text{L}_6]$ donde L es el ácido tereftálico y se conoce comúnmente como UiO-66.¹⁹¹

Así pues, se sintetizaron los ligandos que aparecen en la Tabla 11. En concreto, se espaciadores ditópicos lineales (entradas 1-6), ditópicos angulares (entradas 7 y 8), así como

¹⁹¹ J. Hafizovic Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, p. 13850.

un tritópico y un tetratópico (entradas 9 y 10 respectivamente). Los rendimientos obtenidos se encuentran entre el 63 y el 98%, siendo en la mayoría de los casos mayores que para sus análogos nitrogenados. En el Esquema 53 se muestran las condiciones de síntesis para los espaciadores **114-117** a partir de los sustratos que poseen el grupo acetileno protegido con TMS.



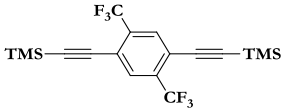
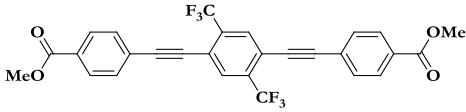
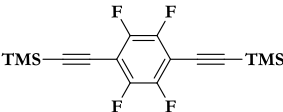
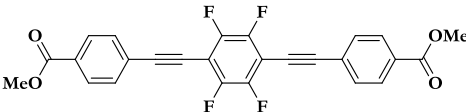
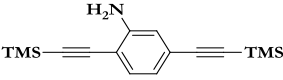
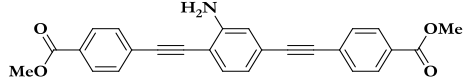
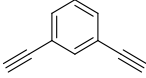
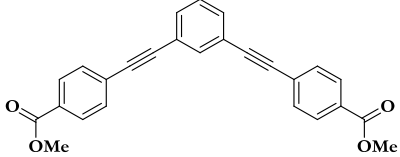
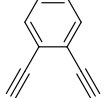
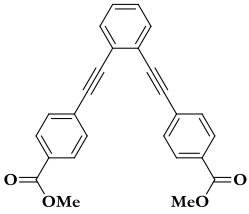
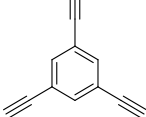
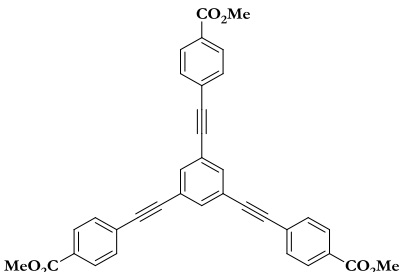
ESQUEMA 53: PREPARACIÓN DE LOS ESPACIADORES 114-117 A PARTIR DE LOS PRECURSORES QUE CONTIENEN TMS

A continuación se detallan los espaciadores tipo carboxilato sintetizados (Tabla 11).

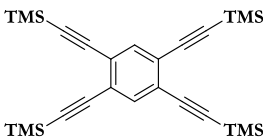
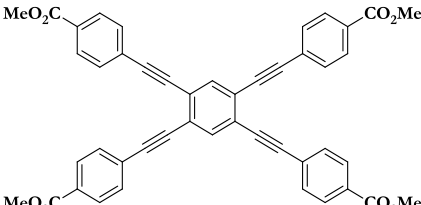
TABLA 11: ESPACIADORES TIPO CARBOXILATO SINTETIZADOS

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
1			75
2			98
3			83

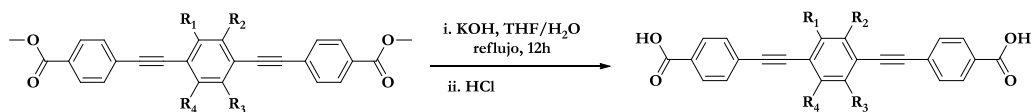
Continúa

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
4	 <p style="text-align: center;">79</p>	 <p style="text-align: center;">115</p>	89
5	 <p style="text-align: center;">82</p>	 <p style="text-align: center;">116</p>	87
6	 <p style="text-align: center;">85</p>	 <p style="text-align: center;">117</p>	63
7	 <p style="text-align: center;">87</p>	 <p style="text-align: center;">118</p>	80
8	 <p style="text-align: center;">91</p>	 <p style="text-align: center;">119</p>	72
9	 <p style="text-align: center;">95</p>	 <p style="text-align: center;">120</p>	75

Continúa

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
10	 <p style="text-align: center;">122</p>	 <p style="text-align: center;">123</p>	69

Hay que destacar que los ligandos sintetizados en la Tabla 11 requieren de un último paso antes de emplearlos como espaciadores orgánicos en la preparación de PCPs, a diferencia de lo que ocurría en el caso de los ligandos pirazolato y 3,5-dimetilpirazolato donde el grupo protector Boc se liberaba lentamente en el medio de síntesis favoreciendo así la formación de una fase cristalina. Por tanto, los ésteres metílicos deben someterse a saponificación ya que el enlace Me-O es demasiado fuerte como para que se rompa en el medio de síntesis (Esquema 54). Por otro lado, los ligandos carboxilato preparados son más insolubles que los análogos con pirazoles ya que el grupo protector Boc al ser muy voluminoso impide o debilita la interacción π - π entre los anillos.



ESQUEMA 54: SAPONIFICACIÓN DEL ÉSTER METÍLICO

En la Tabla 12 se muestran las distancias interatómicas entre los carbonos carbonílicos, que se encuentran en las posiciones más alejadas, de algunos de los ligandos sintetizados.¹⁸⁹ Los espaciadores **113-117** presentan la misma longitud (18.65 Å).

TABLA 12: DISTANCIAS INTERATÓMICAS TEÓRICAS DE LOS ESPACIADORES SINTETIZADOS

LIGANDO	DISTANCIA INTERATÓMICA (Å)
112	14.54
113	18.65
118	16.07
119	8.59
120	16.14
123	16.56

Tras la saponificación de los espaciadores **113**, **114**, **116** y **117** se obtuvieron los correspondientes diácidos H₂L5, H₂L6, H₂L7 y H₂L8 (Figura 52). Estos se hicieron reaccionar con tetracloruro de Zr, en presencia de un ácido que actúa como agente modulante, obteniéndose una serie isoestructural de PIZOF (Porous Interpenetrated Zr–Organic Frameworks).¹⁹²

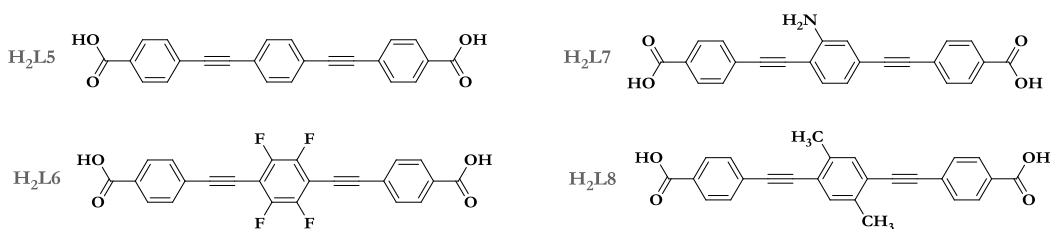


FIGURA 52: LIGANDOS EMPLEADOS EN LA PREPARACIÓN DE PIZOF

La SBU que conforma el material está constituida por seis iones de Zr⁴⁺ con una coordinación antiprisma cuadrado conectados por ocho átomos de oxígeno en la forma $\mu^3\text{-O}$, $\mu^3\text{-OH}$. A su vez, cada SBU está conectada a otras doce SBUs a través de los grupos carboxilato. En este caso, y a diferencia del sistema UiO-66, se genera una red doblemente

¹⁹² A. Schaate, P. Roy, T. Preuß, S. J. Lohmeier, A. Godt, P. Behrens, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, p. 9320.

interpenetrada que genera cuatro huecos octaédricos y ocho huecos tetraédricos por clúster metálico (Figura 53).

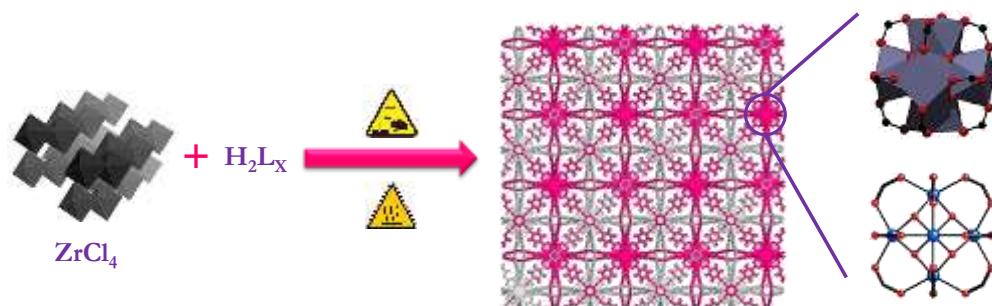


FIGURA 53: SÍNTESIS Y ESTRUCTURA DE LA SERIE ISOESTRUCTURAL DE PIZOF

Los difractogramas obtenidos para los compuestos PIZOF ($L = H_2L_5$), PIZOF-F ($L = H_2L_6$), PIZOF-NH₂ ($L = H_2L_7$) y PIZOF-CH₃ ($L = H_2L_8$), demuestran que se trata de una serie isoestructural (Figura 54).

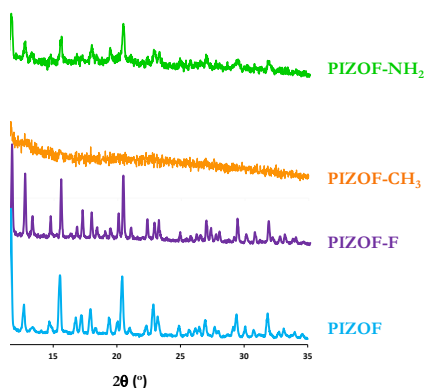


FIGURA 54: DIFRACTOGRAMAS EN POLVO PARA LA SERIE ISOESTRUCTURAL PIZOF

Los estudios de estabilidad térmica de las matrices preparadas muestran que los PCPs obtenidos son estables hasta 450 °C coincidiendo aproximadamente con la temperatura de descomposición del correspondiente ligando. Por otro lado, se observa una pérdida de masa del 40-45% entre 50 y 200 °C que atribuimos a la pérdida de moléculas de disolvente que se encuentran ocluidas en los poros del material (Figura 55).

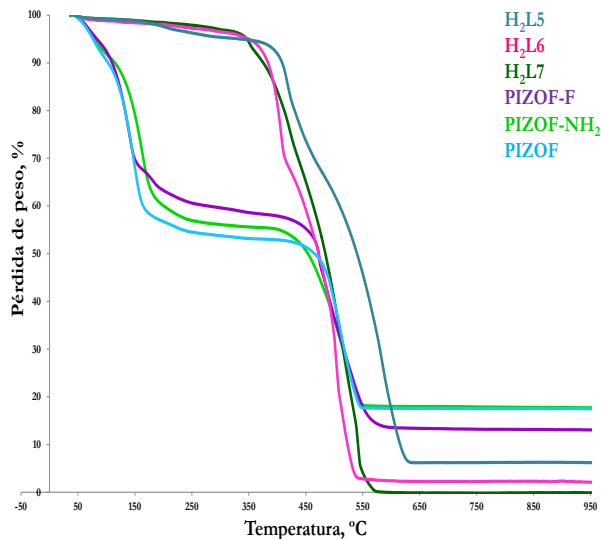


FIGURA 55: TGA DE LOS ESPACIADORES EMPLEADOS Y DE LOS PCPS CORRESPONDIENTES

A continuación, se llevó a cabo el estudio de la porosidad mediante isoterma de adsorción de N_2 para el material denominado como PIZOF, el cual presenta una isoterma tipo II, característica de materiales mesoporosos y una S_{BET} de $1900 \text{ m}^2/\text{g}$. Así mismo, se estudió su estabilidad química y térmica. Los patrones de XRPD revelan que la matriz interpenetrada PIZOF es estable tanto en condiciones ambientales, agua y THF como a temperaturas de 160 °C y 300 °C ya que no existe una pérdida de la cristalinidad del material. Este resultado demuestra que la interpenetración del material confiere una gran estabilidad térmica y química al mismo (Figura 56).

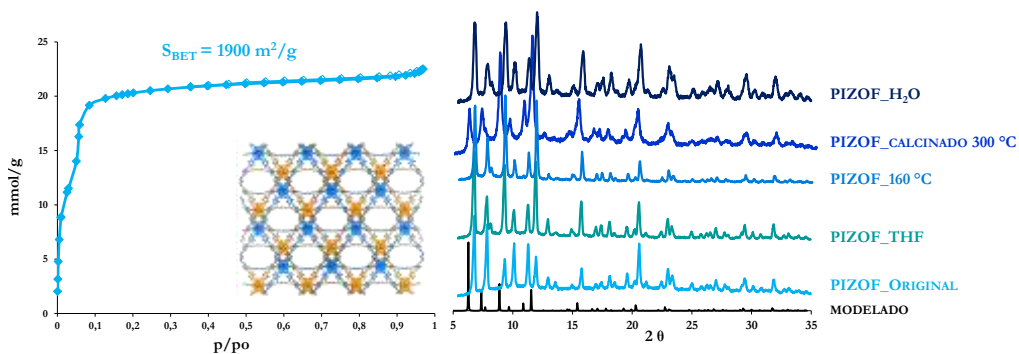


FIGURA 56: ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE N_2 (IZQUIERDA) Y XRPD (DERECHA) DEL MATERIAL INTERPENETRADO PIZOF EN DIFERENTES CONDICIONES EXPERIMENTALES

El tratamiento del PIZOF con *tert*-butóxido de litio provoca la inserción del mismo en los clúster Zr_6O_6 , lo que a su vez produce un aumento de los centros básicos. Estos centros básicos son altamente eficientes en la degradación de los enlaces P-F que se encuentran en DIFP (di-isopropilfluorofosfato), molécula modelo para el compuesto de guerra química gas Sarín (Figura 57).

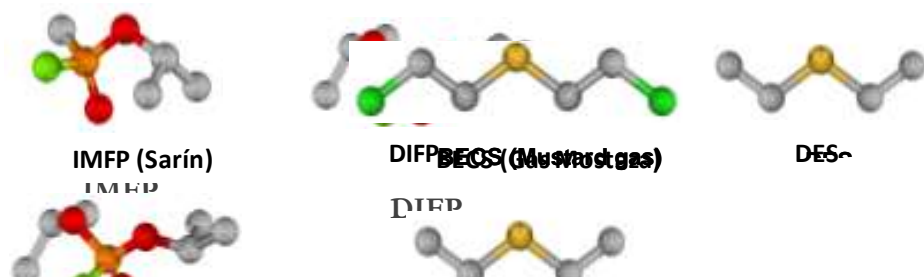


FIGURA 57: AGENTE DE GUERRA QUÍMICA ISOPROPILMETILFLUOROFOSFATO (IMFP, GAS NERVIOSO SARÍN) Y SU MODELO DIFP. FÓSFORO, FLÚOR, OXÍGENO, CARBONO

Hemos llevado a cabo una comparación del material original con el tratado con *tert*-butóxido de litio. Como se puede observar en la Figura 58 el tratamiento con *tert*-butóxido de litio provoca una pérdida de cristalinidad, así como una disminución en la capacidad de adsorción de nitrógeno que se corresponde con presencia de *tert*-butóxido en los clústeres del material y que se traduce en una disminución del tamaño efectivo del poro. Por otra parte, las curvas de TGA sugieren que el tratamiento no ha afecta a la estabilidad térmica del material. Por último, el material tratado provoca una degradación hidrolítica del compuesto modelo DIFP más rápida.¹⁹³

¹⁹³ Resultados obtenidos por la Lda. Elena López Maya.

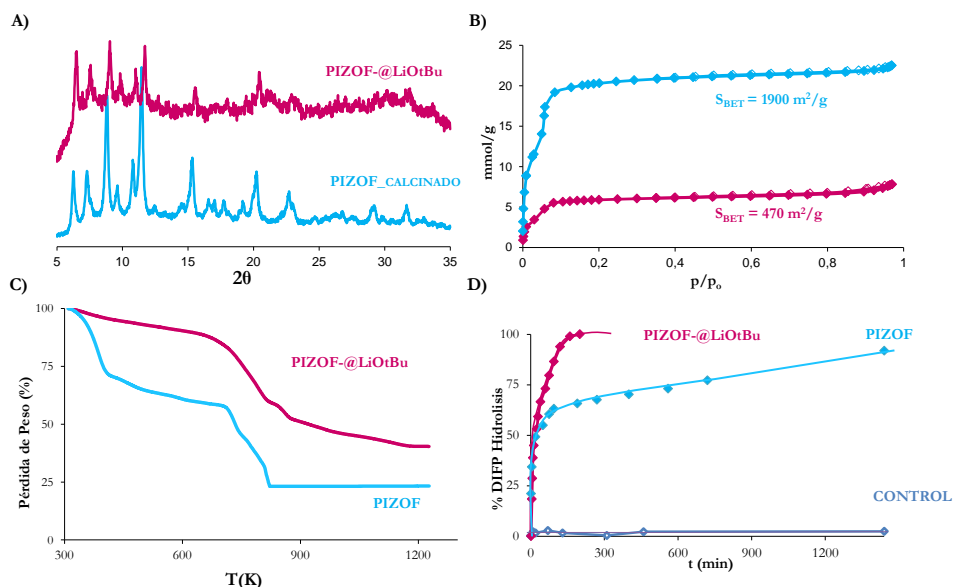


FIGURA 58: COMPARACIÓN DEL PIZOF CALCINADO CON PIZOF@LiOtBu. A) XRPD, B) ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE N₂, C) TGA Y D) CATÁLISIS DE DIFP

3.4. Ligandos salicilato

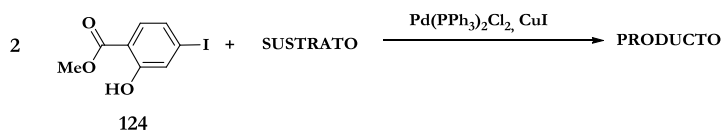
El ácido 2,5-dihidroxitereftálico (DOT) es un espaciador orgánico tetratópico ampliamente usado que contiene dos tipos de grupos funcionales próticos: *i.* dos ácidos carboxílicos y *ii.* dos grupos hidroxilo. Hay que destacar que los protones fenólicos son significativamente más ácidos que los alcoholes alifáticos, por tanto, pueden ser fácilmente desprotonados con una base suficientemente fuerte.¹⁹⁴ Este tipo de ligandos tetratópicos generan cadenas helicoidales que están conectadas a través de los espaciadores orgánicos, generándose un patrón en forma de panal de abeja con canales hexagonales unidimensionales. La presencia de canales en la estructura facilita la difusión de las moléculas a través del material, aspecto que puede ser muy ventajoso en determinadas aplicaciones.¹⁹⁵

En este contexto, decidimos preparar una serie de ligandos tipo salicilato empleando la reacción de Sonogashira como etapa clave del proceso. En la Tabla 13 se muestran los

¹⁹⁴ P. D. C. Dietzel, R. Blom, H. Fjellvåg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, p. 3624.

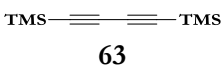
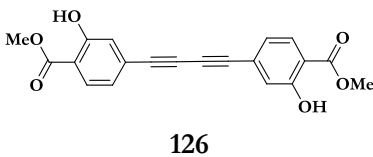
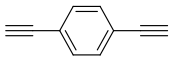
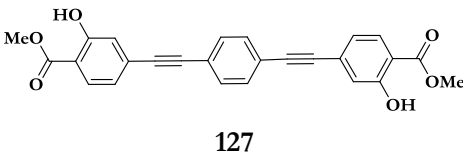
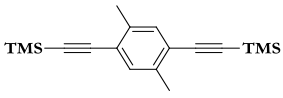
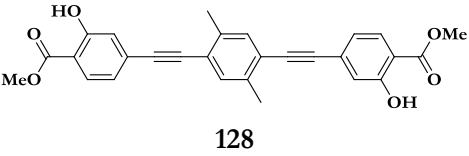
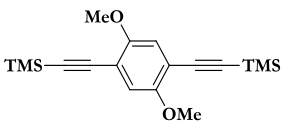
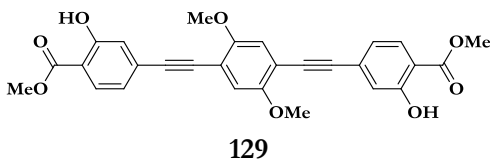
¹⁹⁵ H. Deng, S. Grunder, K. E. Cordova, C. Valente, H. Furukawa, M. Hmadeh, F. Gándara, A. C. Whalley, Z. Liu, S. Asahina, H. Kazumori, M. O'Keeffe, O. Terasaki, J. F. Stoddart, O. M. Yaghi, *Science*, **2012**, *336*, p. 1018.

espaciadores tipo salicilato sintetizados mientras que en el Esquema 55 se muestra el procedimiento general para la síntesis de los mismos.

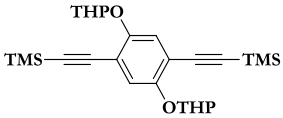
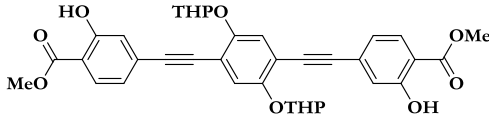
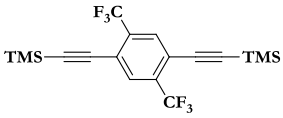
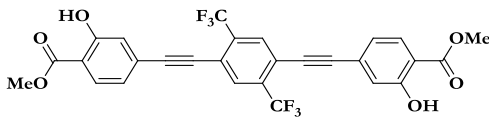
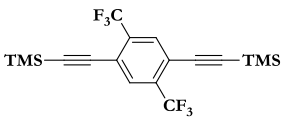
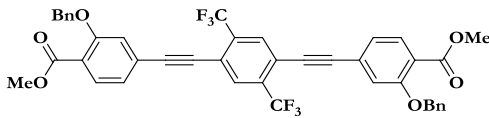
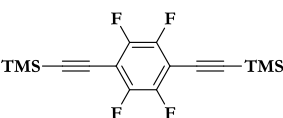
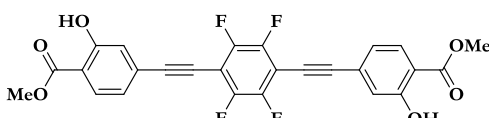
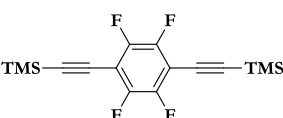
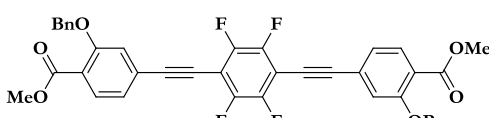
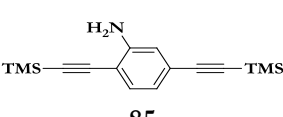
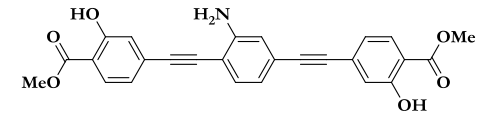


ESQUEMA 55: PREPARACIÓN DE LOS ESPACIADORES TIPO SALICILATO

TABLA 13: ESPACIADORES TIPO SALICILATO

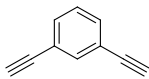
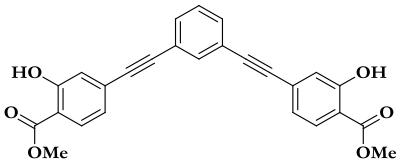

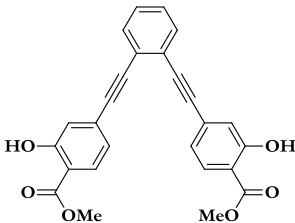
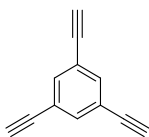
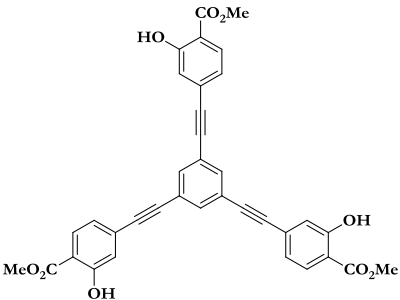
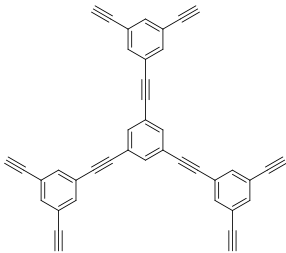
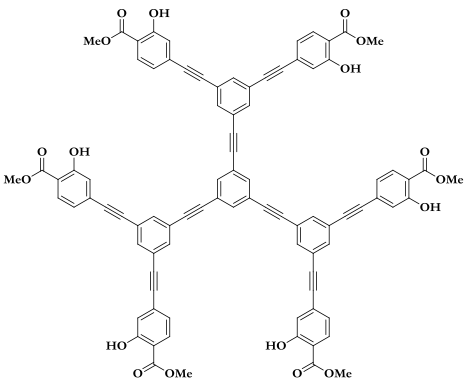
ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
1	 63	 126	69
2	 65	 127	95
3	 68	 128	85
4	 71	 129	73

Continúa

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
5	 <p style="text-align: center;">75</p>	 <p style="text-align: center;">130</p>	74
6	 <p style="text-align: center;">79</p>	 <p style="text-align: center;">131</p>	80 ¹⁹⁶
7	 <p style="text-align: center;">79</p>	 <p style="text-align: center;">132</p>	69
8	 <p style="text-align: center;">82</p>	 <p style="text-align: center;">133</p>	82 ¹⁹⁶
9	 <p style="text-align: center;">82</p>	 <p style="text-align: center;">134</p>	75
10	 <p style="text-align: center;">85</p>	 <p style="text-align: center;">135</p>	62

Continúa

¹⁹⁶ Producto insoluble, rendimiento calculado sobre el crudo de reacción.

ENTRADA	SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO.(%)
11	 87	 136	90
12	 91	 137	76
13	 95	 138	75
14	 99	 139	73 ¹⁹⁶

Los rendimientos obtenidos para los espaciadores orgánicos sintetizados se encuentran entre el 69 y 95%. En este caso, los ligandos obtenidos eran más solubles que sus homólogos carboxílicos, probablemente debido a la formación de un enlace de hidrógeno

(entre el C=O y el OH fenílico) muy favorecido ya que se forma un ciclo de 6 miembros (Figura 59). Probablemente, este enlace de hidrógeno produce el mismo efecto que el Boc en el caso de los pirazolatos, produciendo un impedimento estérico que debilita el apilamiento π - π y originando mayor solubilidad de los espaciadores obtenidos.

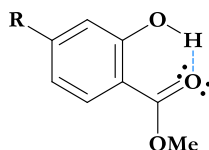


FIGURA 59: ENLACE DE HIDRÓGENO FORMADO ENTRE C=O Y OH FENÍLICO

El acoplamiento cruzado de los sustratos **79** y **82** con 4-idosalicilato de metilo (**124**) proporcionó los espaciadores insolubles **131** y **133** respectivamente (Tabla 13, entradas 6 y 8). La caracterización de estos ligandos se llevó a cabo mediante IR y XPS. En la Figura 60 se muestran en los espectros de infrarrojo de los sustratos **82** y **124** y el ligando **133** en la región comprendida entre 1700 y 450 cm^{-1} , observándose en **133** las bandas características tanto de las vibraciones correspondientes al enlace C=O (1674 cm^{-1}) como las correspondientes al enlace C=CF (1252 cm^{-1}).

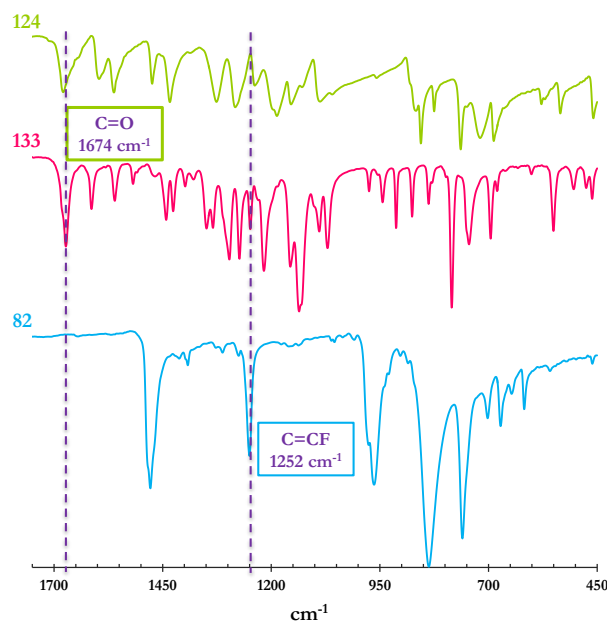
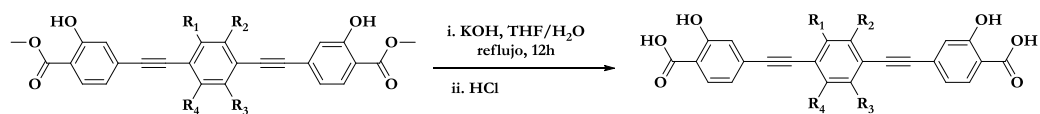


FIGURA 60: AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO DE IR PARA LOS PRECURSORES **82** Y **124** Y EL ESPACIADOR **133**

La obtención de los espaciadores **131** y **133** como sólidos insolubles fue inesperada, ya que los carboxilatos análogos (**115** y **116**) presentaban una solubilidad aceptable. Esto nos hizo pensar que la causa de la insolubilidad radicaba en la interacción entre el flúor y el grupo $-OH$ en el anillo bencénico. Para corroborar esta hipótesis, debido a la imposibilidad de obtener monocristales de ambos materiales, se trató el espaciador **133** con KOH en THF/ H_2O . Debido a la naturaleza ácida que poseen los grupos fenoles, el tratamiento con una base fuerte desprotonó el grupo hidroxilo y el espaciador se solubilizó instantáneamente debido a la formación de la correspondiente sal. En segundo lugar, se prepararon los derivados **132** y **134** en los que el grupo OH está protegido con bencilo. En este caso los productos fueron completamente solubles pudiéndose caracterizar por RMN. Estos dos hechos experimentales apoyan la hipótesis de que la insolubilidad estaba causada por una interacción F-OH. Probablemente, la presencia de grupos hidroxilo junto con la elevada electronegatividad que posee el flúor hace que se formen enlaces de hidrógeno intermoleculares O-H—F, que aproximan a las moléculas favoreciéndose así el apilamiento π - π entre los anillos aromáticos, y haciendo que el producto sea bastante insoluble.

Al igual que ocurría para los ligandos tipo carboxilato, los espaciadores sintetizados en la Tabla 13 requieren de un último paso antes de emplearlos como espaciadores orgánicos en la preparación de PCPs (Esquema 56).



ESQUEMA 56: SAPONIFICACIÓN DEL ÉSTER METÁLICO

Por último en la Tabla 14 se muestran las distancias de algunos de los espaciadores sintetizados entre los carbonos carbonílicos (primer valor) y los grupos hidroxilo (segundo valor) que se encuentran en las posiciones más alejadas.¹⁸⁹ Los espaciadores **127-135** poseen las mismas distancias interatómicas (18.65, 16.31 Å).

TABLA 14: DISTANCIAS INTERATÓMICAS PARA LOS ESPACIADORES TIPO SALICILATO

LIGANDO	DISTANCIA INTERATÓMICA (Å)
126	14.54, 12.36
127	18.65, 16.31
136	16.07, 15.91
137	8.60, 11.22
138	16.14, 14.08
139	27.42, 25.12

4. Conclusiones

Se han diseñado y sintetizado una serie de ligandos tanto lineales como angulares tipo pirazolato, 3,5-dimetilpirazolato, carboxilato y salicilato, cuya etapa clave es un acoplamiento múltiple de tipo Sonogashira, a partir de precursores comerciales o de fácil preparación empleando cantidades subestequiométricas (2-5%) del complejo de paladio $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

Los ligandos diseñados presentan las siguientes ventajas:

- i.* Son ligandos altamente simétricos facilitan el proceso de autoasociación espontáneo en la formación de sistemas ordenados (MOFs). Esto conlleva una monodispersión del tamaño de poro, pudiendo así comportarse como adsorbentes y catalizadores heterogéneos selectivos.
- ii.* La dimensión de los ligandos puente utilizados da lugar a un tamaño de poro adecuado para incluir de manera eficiente moléculas huésped de tamaño definido.
- iii.* La alta conectividad de los ligandos propuestos favorece la formación de redes estructurales de alta dimensionalidad.

- iv. La presencia de anillos bencénicos permite introducir diferentes grupos funcionales variando así sus propiedades y ampliando el número de posibles aplicaciones.

Con respecto a las aplicaciones de los ligandos diseñados en la preparación de PCPs, se han preparado una serie de matrices en colaboración con el grupo del Prof. Jorge A. Rodríguez Navarro. Así pues, los espaciadores **64**, **66**, **69** y **80** se han empleado en la síntesis de una serie isorreticular $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ robusta, mecánica, química y térmicamente estable y que presentan porosidad permanente. La incorporación de grupos hidrofóbicos en el ligando conlleva un aumento en la hidrofobicidad del material resultante. Por otro lado, con el espaciador **104** se ha obtenido una estructura análoga a la del MOF-5 pero más estable frente a la hidrólisis debido a la presencia de grupos metilo que protegen el clúster frente al ataque de moléculas de agua. Por último, el tratamiento de **113**, **114**, **116** y **117** con ZrCl_4 ha proporcionado una serie isorreticular de estructuras interpenetradas tipo PIZOF.

5. Parte experimental

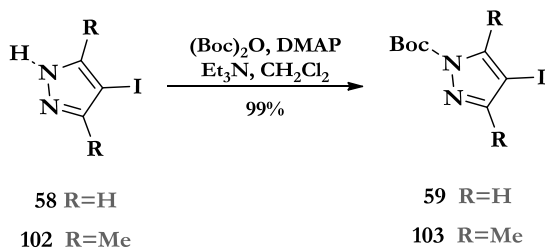
Tanto los matraces de reacción como los disolventes empleados en las reacciones que se realizaron en atmósfera inerte, se desoxigenan haciendo pasar y/o burbujeando una corriente de argón durante aproximadamente 10 minutos, intercaladamente se hace vacío (1 minuto x 2 veces). Las reacciones se llevan a cabo bajo presión positiva de argón hasta su finalización.

5.1. Preparación de los precursores

Los precursores **60**, **61**, **68**, **70**, **74**, **78**, **79** y **125** se han preparado según los procedimientos descritos en bibliografía.¹⁹⁷

¹⁹⁷ a) E. Quartapelle Procopio, S. Rojas, N. M. Padial, S. Galli, N. Masciocchi, F. Linares, D. Miguel, J. E. Oltra, J. A. R. Navarro, E. Barea *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 11751. b) N. M. Padial, E. Quartapelle Procopio, C. Montoro, E. López, J. E. Oltra, V. Colombo, A. Maspero, N. Masciocchi, S. Galli, I. Senkovska, S. Kaskel, E. Barea, J. A. R. Navarro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, p. 8290. c) Y. L. Zhao, L. Liu, W. Zhang, C. H. Sue, Q. Li, O. S. Miljanic, O. M. Yaghi, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, p. 13356. d) S. Grunder, C. Valente, A. C. Whalley, S. Sampath, J. Portmann, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart. *Chem. Eur. J.* **2012**, *49*, p. 15632.

Protección de los pirazoles 58 y 102 con Boc

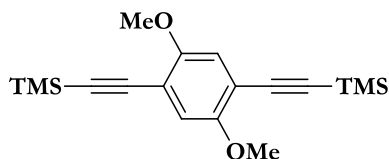


En un matraz que contiene el correspondiente 4-iodopirazol (6 g, 30.93 mmol) se añaden 80 mL de CH₂Cl₂ y 15 mL de Et₃N, a continuación se añade (Boc)₂O (10.13 g, 46.30 mmol) y por último DMAP (0.38 g, 3.09 mmol). Transcurridos unos minutos se observa el desprendimiento de un gas y la disolución pasa de ser incolora a amarilla. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Percolación (Hexano:AcOEt, 8:2). Los espectros coinciden con los descritos en bibliografía.¹⁹⁸

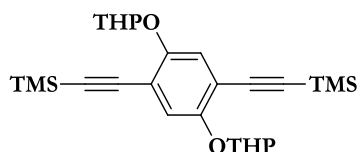
Preparación de los precursores 71, 75, 82, 85, 90 y 97

A un matraz que contiene el derivado iodado (1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfano)paladio(II), [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.018 mmol), ioduro de cobre (I) (0.018 mmol) bajo atmósfera de Ar, se añade trietilamina desoxigenada (5 mL) y THF desoxigenado (2.5 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añade trimetilsililacetileno gota a gota (2 mmol) disuelto en THF (1 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). Trascurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con cloruro de amonio (2 x 20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna (hexano).

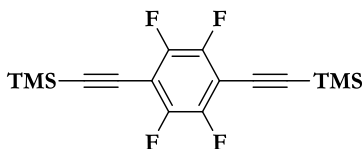
¹⁹⁸ M. I. Rodríguez-Franco, I. Dorronsoro, A. I. Hernández-Higueras, G. Antequera, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, p. 863

Compuesto 71

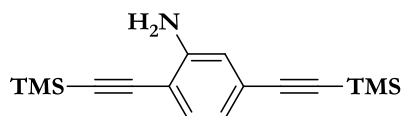
Sólido amarillo pálido (95%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.89 (s, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 0.25 (s, 18 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 154.6 (C), 116.6 (CH), 113.8 (C), 101.2 (C), 98.8 (C), 56.8 (CH_3), 0.4 (CH_3). HRMS (NALDI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_2\text{Si}_2$: 353.1369; encontrado: 353.1359.

Compuesto 75

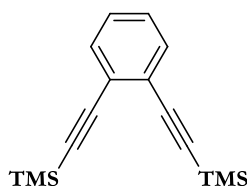
Sólido amarillo pálido (85%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (s, 2 H), 5.46 (m, 2H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2 H), 1.64-2.30 (m, 12 H), 0.22 (s, 18 H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 152.3 (C), 116.3 (CH), 113.7 (C), 102.4 (CH), 100.2 (C), 98.9 (C), 63.8 (CH_2), 30.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 19.9 (CH_2), 0.7 (CH_3). HRMS (NALDI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NaO}_4\text{Si}_2$: 493.2206; encontrado: 493.2219.

Compuesto 82

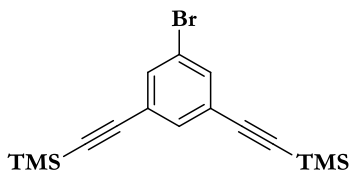
Sólido amarillo pálido (92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.16 (s, 18 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.5 (m, C), 106.1 (m, C), 88.0 (C), 85.7 (C), -0.6 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -137.08. HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{Si}_2$: 343.0961; encontrado: 343.0959.

Compuesto 85

Sólido beige (80%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.84 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 0.26 (s, 18H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 151.3 (C), 132.3 (CH), 123.7 (C), 121.3 (CH), 120.4 (CH), 116.2 (C), 108.6 (C), 104.9 (C), 98.9 (C), 95.3 (C), 0.2 (CH_3). HRMS (HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NSi}_2$: 286.5395; encontrado: 286.5387.

Compuesto 90

Aceite amarillo (83%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 0.30 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 132.3 (CH), 128.1 (CH), 125.0 (C), 106.3 (C), 100.9 (C), 0.5 (CH_3). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{Si}_2$: 271.1338; encontrado: 271.1337.

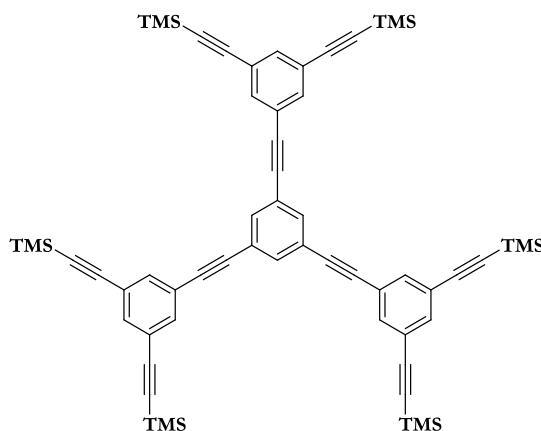
Compuesto 97

Aceite incoloro (63%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 0.21 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 140.2 (CH), 134.5 (CH), 125.0 (C), 102.3 (C), 96.6 (C), 92.9 (C), -0.21 (CH_3). HRMS (QTOF ES⁺) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrSi}_2$: 349.0443; encontrado: 349.0448.

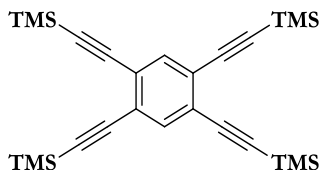
Preparación de los compuestos **98** y **122**

A un matraz que contiene el derivado bromado (1 equiv.), Bis(acetonitrilo)dicloropaldio(II), $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$, (0.015 mmol), ioduro de cobre (I) (0.015 mmol) y $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (0.03 mmol) bajo atmósfera de Ar, se añade diisopropilamina desoxigenada (10 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C. A continuación, se añade el alquino correspondiente gota a gota (1 equiv.) disuelto en THF (1 mL). La mezcla se agita a 80 °C hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con cloruro de amonio (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Purificación por cromatografía flash en columna (ciclohexano).

Compuesto **98**



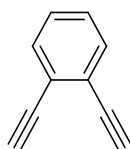
La reacción de **97** con 1,3,5-trietinilbenceno dio el compuesto **98** como un sólido blanco (70%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58–7.54 (m, 12H), 0.23 (s, 54H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 135.2 (CH), 134.6 (CH), 134.4 (CH), 123.9 (C), 123.7 (C), 123.2 (C), 103.4 (C), 95.9 (C), 89.0 (C), 88.5 (C), -0.18 (CH_3). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{66}\text{Si}_6$ (PM: 955.68 g mol $^{-1}$): C: 75.41; H: 6.96; encontrado: C: 74.98; H: 7.05

Compuesto 122

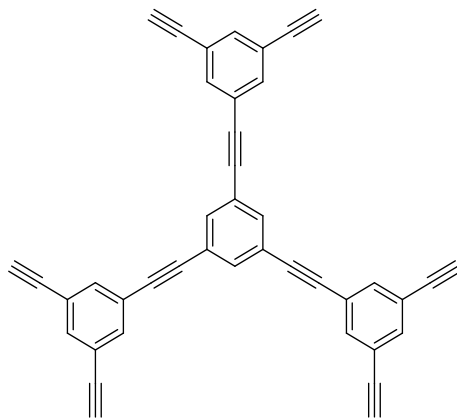
La reacción de 1,2,4,5-tetrabromobenceno con trimetilsililacetileno dio el compuesto **122** como un sólido amarillo (92%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (s, 2 H), 0.24 (s, 36 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 136.5 (CH), 126.0 (C), 102.9 (C), 101.0 (C), 0.1 (CH_3). HRMS (QTOF ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{Si}_4$: 463.2129; encontrado: 463. 2120.

Procedimiento general para la desprotección del grupo TMS con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidrato. Compuestos 91 y 99

A un disolución 0.03 M del alquino protegido (1 mmol) en THF se le añade fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidrato (1.2 mmol por grupo TMS). La mezcla se agita durante 5-15 min a temperatura ambiente hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). Trascurrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con cloruro de amonio (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 9:1).

Compuesto 91

Aceite amarillo (98%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 3.05 (s, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 132.3 (CH), 128.1 (CH), 125.3 (C), 82.3 (C), 81.4 (CH). HRMS (QTOF ES^+) calculado para C_{10}H_7 : 127.0548; encontrado: 127.0549.

Compuesto 99

Sólido blanco (95%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.84–7.62 (m, 12H), 4.38 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 134.9 (CH), 134.6 (CH), 134.5 (CH), 123.1 (C), 123.0 (C), 88.9 (C), 88.7 (C), 82.6 (C), 81.3 (CH). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{18}$ (PM: 522.59 g mol^{-1}): C: 96.53; H: 3.47; encontrado: C: 96.31; H: 3.92

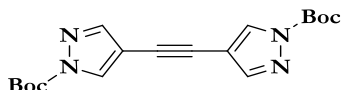
5.2. Síntesis de espaciadores orgánicos

Procedimiento general A para el acoplamiento cruzado de Sonogashira.
Compuestos 62, 66, 88, 92, 96, 100, 105, 108, 109, 110, 113, 118, 119, 120, 127, 136, 137, 138 y 139

A un matraz de dos bocas equipado con un refrigerante de reflujo que contiene el derivado iodado (1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfano)paladio(II), $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, (0.018 mmol), ioduro de cobre (I) (0.018 mmol) y trifenilfosfano (0.01 mmol) bajo atmósfera de Ar, se añade trietilamina desoxigenada (5 mL) y THF desoxigenado (2.5 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se calienta hasta 50 °C. A continuación, se añade el alquino correspondiente gota a gota (0.5 mmol) disuelto en THF (1 mL). La mezcla se agita a 50 °C hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). Trascrido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con cloruro de amonio (2 x 20 mL), se seca sobre Na_2SO_4

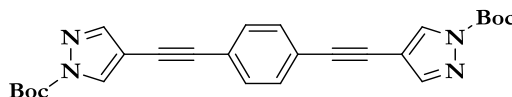
anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

Compuesto 62



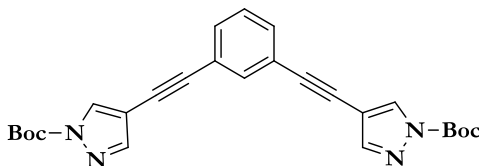
Polvo blanco (69%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 1.63 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.8 (C), 145.4 (CH), 132.7 (CH), 106.0 (C), 86.2 (C), 81.5 (C), 27.9 (CH₃). HRMS (NALDI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 381.1539; encontrado: 381.1549.

Compuesto 66

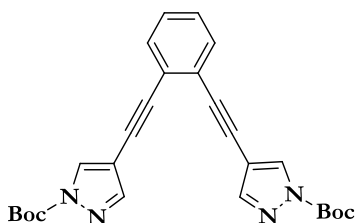


Pequeños cristales en forma de aguja de color blanco (94%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (s, 18H), 7.45 (s, 4H), 7.81 (s, 2H), 8.24 (s, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 27.9 (CH₃), 80.9 (C), 86.2 (C), 91.5 (C), 106.3 (C), 123.0 (C), 131.4 (CH), 133.1 (CH), 145.5 (CH), 147.2 (C). ATR (cm^{-1}): 3440, 2218, 1658, 1995, 1390, 1261, 1186, 1107, 1063, 1018, 845, 646. HRMS (NALDI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$: 487.1852; encontrado 487.1863.

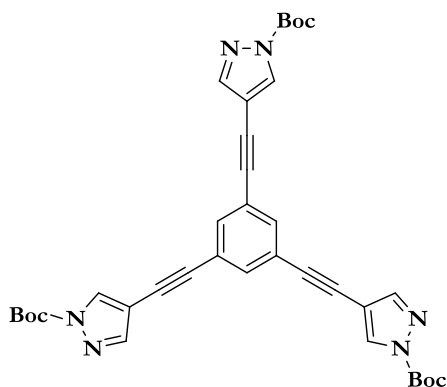
Compuesto 88



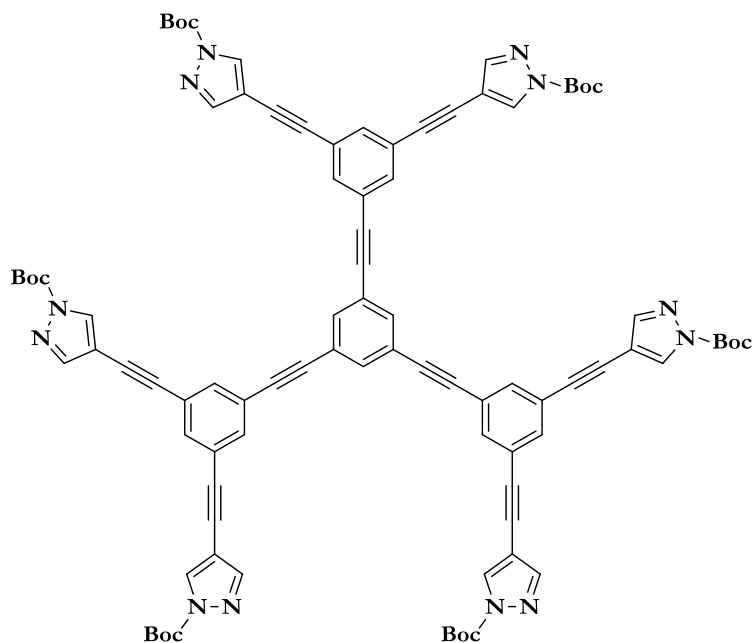
Ácete amarillo (80%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 1.65 (s, 18H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.8 (C), 145.5 (CH), 134.3 (CH), 132.8 (CH), 131.3 (CH), 128.6 (CH), 123.1 (C), 106.3 (C), 90.9 (C), 86.2 (C), 79.8 (C), 27.9 (CH₃). ATR (cm^{-1}): 3142, 2952, 1668, 1339, 1273. HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$: 459.2032, encontrado: 459.2024.

Compuesto 92

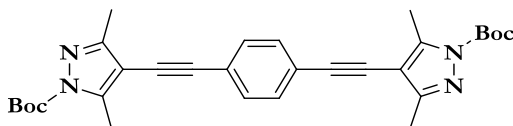
Aceite amarillo (72%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H), 1.68 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.4(C), 145.3 (CH), 132.3(CH), 131.4 (CH), 128.1 (CH), 125.0 (C), 106.3 (C), 89.9 (C), 86.0 (C), 82.8 (C), 27.5(CH_3). HRMS (NALDI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$: 481.1852, encontrado: 481.1860.

Compuesto 96

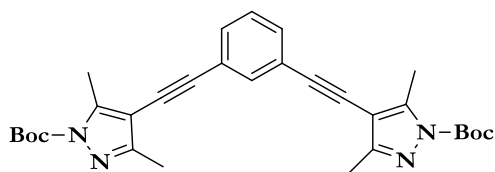
Sólido amarillo pálido (64%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (s, 3H), 7.81 (s, 3H), 7.56 (s, 3H), 1.67 (s, 27H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.8 (C), 145.5(CH), 133.8 (CH), 132.9 (CH), 123.7 (C), 106.1 (C), 90.0 (C), 86.3 (C), 80.5 (C), 27.9(CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_6$: 649.2775, encontrado: 649.2777.

Compuesto 100

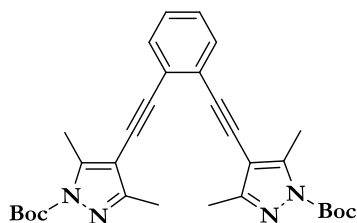
Sólido amarillo (72%). XPS calculado para $C_{90}H_{78}N_{12}O_{12}$ (PM: 1519.66 g mol⁻¹): C: 71.13 N: 11.06 O: 12.63, encontrado: C: 72.51 N: 12.01 O: 11.85

Compuesto 105

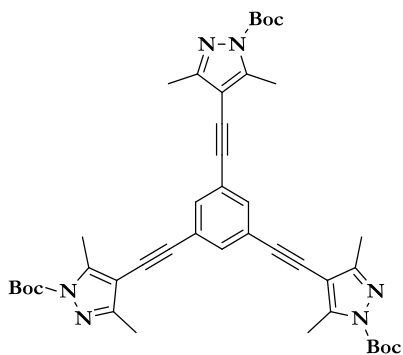
Sólido blanco (78%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (s, 4H), 2.64 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 1.67 (s, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 153.0 (C), 147.9 (C), 145.9 (C), 131.0 (CH), 122.6 (C), 106.8 (C), 93.9 (C), 85.4 (C), 81.6 (C), 27.7 (CH₃), 13.5 (CH₃), 12.8 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para $C_{30}H_{34}N_4NaO_4$: 537.2478; encontrado: 537.2481.

Compuesto 108

Aceite amarillo (63%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.62(s, 1H), 7.43 (d, 2H, $J= 8.7$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J= 8.7$ Hz), 2.64 (s, 6H), 2.40 (s, 6H), 1.65 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.8 (C), 132.8 (CH), 131.3 (CH), 128.6 (CH), 123.1 (C), 106.3 (C), 90.9 (C), 86.2 (C), 79.8 (C), 27.9(CH₃), 13.5 (CH₃), 12.8 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 537.2478, encontrado: 537.2471.

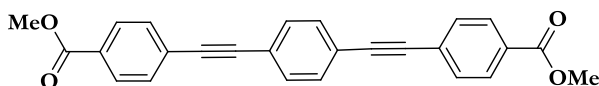
Compuesto 109

Aceite amarillo (58%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (dd, $J= 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J= 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.41 (s, 6H), 1.68 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 146.4 (C), 131.4 (CH), 128.1 (CH), 125.0 (C), 106.3 (C), 89.9 (C), 86.0 (C), 82.8 (C), 27.5 (CH₃), 13.6 (CH₃), 12.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 537.2478, encontrado: 537.2469.

Compuesto 110

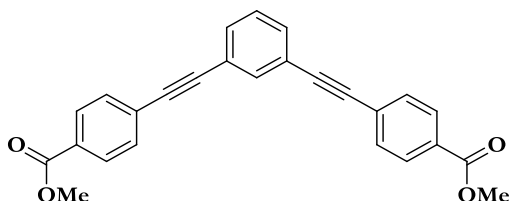
Sólido Amarillo pálido (66%) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (s, 3H), 2.64 (s, 9H), 2.39 (s, 9H), 1.67 (s, 27H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.2 (C), 148.2 (C), 146.7 (C), 133.5 (CH), 124.1 (C), 106.7 (C), 93.0 (C), 85.5 (C), 81.24 (C), 27.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 13.00 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_6$: 733.3714, encontrado: 733.3701.

Compuesto 113

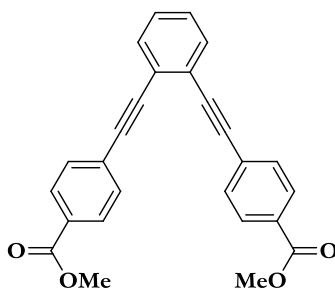


Sólido blanco (98%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 4 H, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (d, 4 H, $J = 8.5$ Hz), 7.54 (s, 4 H), 3.94 (s, 6 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 165.9 (C), 131.7 (CH), 131.6 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 127.3 (C), 123.0 (C), 91.4 (C), 89.3 (C), 52.3 (CH_3). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 2958, 2849, 1721, 1652, 1636, 1604, 1558, 1541, 1518, 1488, 1435, 1406, 1375, 1309, 1281, 1191, 1176, 1149, 1107, 955, 857, 838, 810, 768, 697, 549, 524, 490, 419. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 395.1283, encontrado: 395.1281.

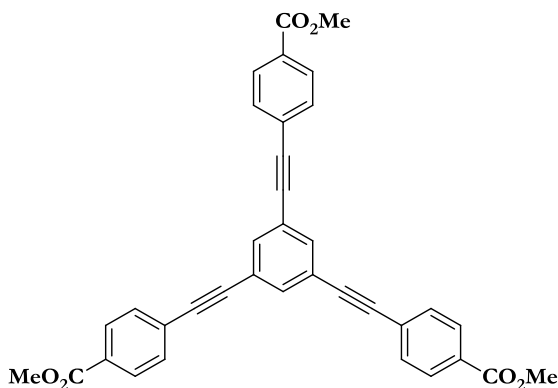
Compuesto 118



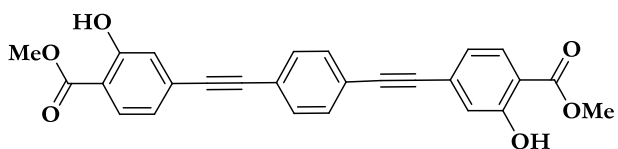
Aceite marrón (80%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.73 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.5 (C), 134.8 (CH), 131.8 (CH), 131.5 (CH), 129.7 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (C), 123.2 (C), 91.2 (C), 89.3 (C), 52.2 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 395.1283, encontrado: 395.1288.

Compuesto 119

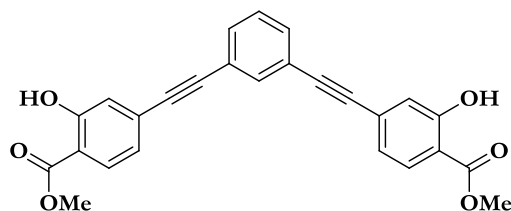
Aceite marrón (72%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, $J= 8.5$ Hz, 4H), 7.59 (d, $J= 8.5$ Hz, 4H), 7.56 (dd, $J= 5.7, 3.4$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J= 5.7, 3.4$ Hz, 4H), 3.91 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.4 (C), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 129.7 (C), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (C), 125.5 (C), 92.9 (C), 90.9 (C), 52.2 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 395.1283, encontrado: 395.1280.

Compuesto 120

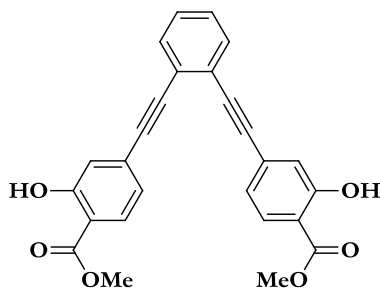
Sólido blanco (75%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J= 8.3$ Hz, 6H), 7.72 (s, 3H), 7.61 (d, $J= 8.3$ Hz, 6H), 3.95 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.4 (C), 134.6 (CH), 131.6 (CH), 129.9 (C), 129.6 (CH), 127.3 (C), 123.8 (C), 90.3 (C), 90.0 (C), 52.3 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{O}_6$: 553.1651, encontrado: 553.1652.

Compuesto 127

Sólido blanco (95%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 2H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.51 (s, 4H), 7.13 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 170.1 (C), 161.2 (C), 131.8 (CH), 130.1 (C), 129.9 (CH), 123.0 (C), 122.4 (CH), 120.4 (CH), 112.3 (C), 91.9 (C), 90.5 (C), 52.4 (CH_3). ATR v_{max} (cm^{-1}): 3142, 2952, 1668, 1339, 1273. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 427.1182, encontrado: 427.1177.

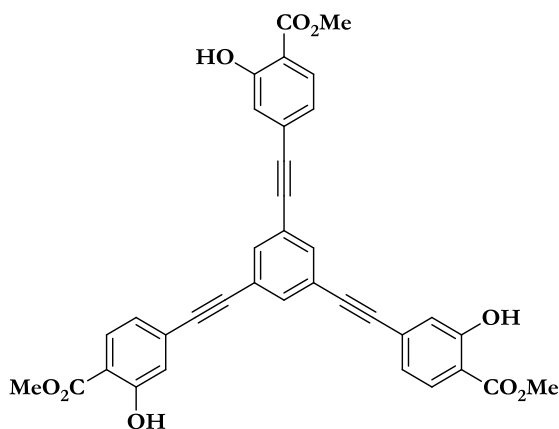
Compuesto 136

Aceite marrón (90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.76 (s, 2H), 7.79 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (dd, $J=7.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.9$, 1H), 7.12 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 170.1 (C), 161.2 (C), 134.9 (CH), 131.9 (CH), 130.1 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 123.1 (C), 122.4 (CH), 120.4 (CH), 112.2 (C), 91.3 (C), 89.1 (C), 52.4 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 427.1182, encontrado: 427.1185.

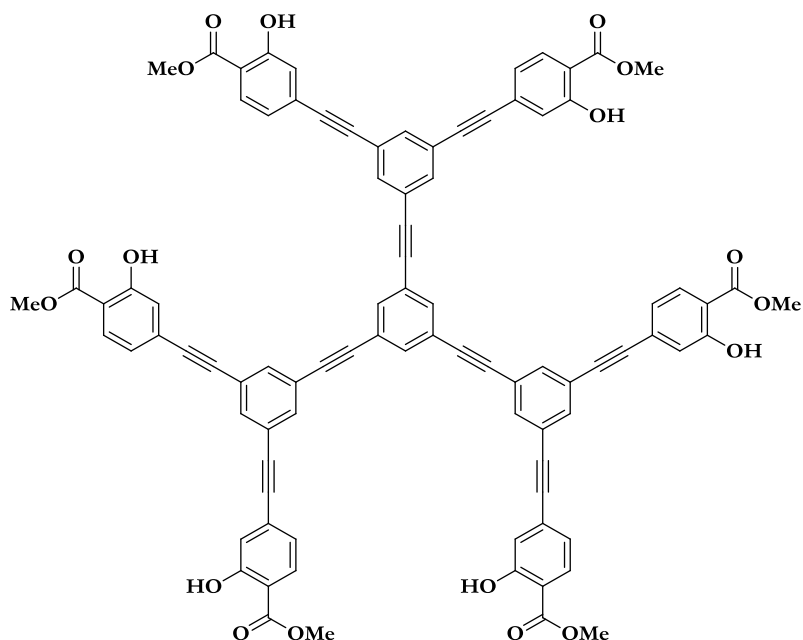
Compuesto 137

Aceite marrón (76%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 2H), 7.80 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J= 5.8, 3.3$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J= 5.8, 3.3$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J= 1.4$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J= 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 170.1 (C), 161.3 (C), 132.1 (CH), 130.3 (C), 129.9 (CH), 128.6 (CH), 125.4 (C), 122.4, (CH) 120.3 (CH), 112.3 (C), 92.7 (C), 90.9 (C), 52.4 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 427.1182, encontrado: 427.1179.

Compuesto 138



Sólido amarillo pálido. (75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.77 (s, 3H), 7.80 (d, $J= 8.2$ Hz, 3H), 7.66 (br s, 3H), 7.12 (d, $J= 1.4$ Hz, 3H), 7.01 (dd, $J= 8.2, 1.4$ Hz, 3H), 3.95 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 170.0 (C), 161.2 (C), 134.8 (CH), 129.9 (CH), 129.7 (C), 123.6 (C), 122.4 (CH), 120.5 (CH), 112.4 (C), 90.3 (C), 89.7 (C), 52.4 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{25}\text{O}_9$: 601.1499, encontrado: 601.1503.

Compuesto 139

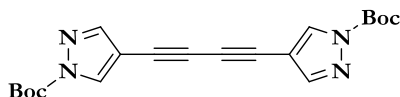
Sólido amarillo pálido. (73%). XPS calculado para $C_{90}H_{54}O_{18}$ (PM: 1423.38 g mol⁻¹): C: 75.94, O: 20.23, encontrado: C: 74.51, O: 21.57.

Procedimiento general B para reacción de desprotección y acoplamiento cruzado de Sonogashira en una sola etapa. Compuestos 64, 69, 72, 76, 80, 83, 86, 104, 106, 107, 112, 114, 115, 116, 117, 122, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 y 135

A un matraz de dos bocas que contiene el derivado iodado (1 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfano)paladio(II), [Pd(PPh₃)₂Cl₂], (0.018 mmol), ioduro de cobre (I) (0.018 mmol) y trifenilfosfano (0.01 mmol) bajo atmósfera de Ar, se añade trietilamina desoxigenada (5 mL) y THF desoxigenado (10 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añade fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (1.2 mmol). A continuación, se añade el alquino correspondiente gota a gota (0.5 mmol) disuelto en THF (1 mL). La mezcla se agita a la temperatura correspondiente hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). Trascendido este tiempo, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se redissuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con cloruro de amonio (2 x 20

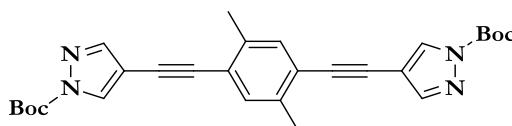
mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía flash en columna (hexano/AcOEt).

Compuesto 64



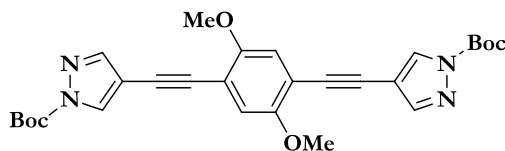
Polvo policristalino blanco (82%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 1.65 (s, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 146.6 (C), 146.0 (CH), 134.5 (CH), 105.2 (C), 86.5 (C), 76.1 (C), 71.5 (C), 27.9 (CH₃). IR (KBr) cm⁻¹ 3240, 2148, 1684, 1595, 1506, 1437, 1219, 1144, 1047, 1007, 725, 544. HRMS (NALDI) calculado para C₂₀H₂₂N₄O₄Na: 405.1539; encontrado 405.1532.

Compuesto 69



Sólido amarillo (68%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.65 (s, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 146.9 (C), 145.4 (CH), 137.2 (C), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 122.7 (C), 106.6 (C), 90.5 (C), 86.2 (C), 84.1 (C), 27.8 (CH₃), 19.9 (CH₃). IR (KBr) cm⁻¹ 3149, 3128, 2995, 2945, 2225, 1753, 1502, 1433, 1396, 1292, 1259, 1149, 1072, 1003, 957, 906, 843, 768. HRMS (TOF MS ES⁺). Calculado para: C₂₈H₃₁N₄O₄: 487.2345; encontrado 487. 2328.

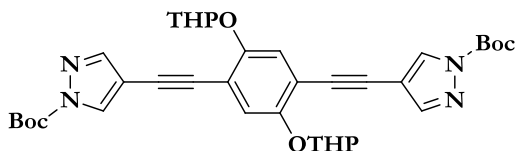
Compuesto 72



Sólido amarillo (72%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.27 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 1.66 (s, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 153.8 (C), 146.9 (C), 145.6 (CH), 132.8 (CH), 115.4 (CH), 113.1 (C), 106.6 (C), 88.0 (C), 86.2 (C), 84.7 (C),

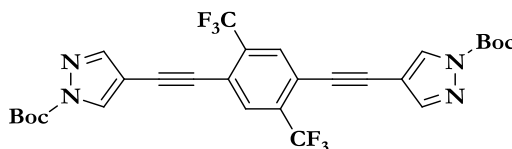
56.4 (CH₃), 27.9 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₂₈H₃₁N₄O₆: 519.2244, encontrado: 519.2246.

Compuesto 76



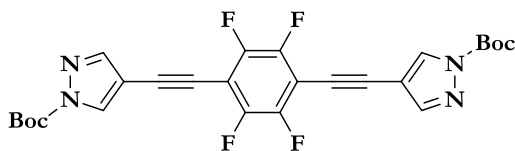
Sólido amarillo (69%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.18 (s, 2H), 5.46 (m, 2H), 3.95–3.97 (m, 2H), 3.60–3.63 (m, 2H), 1.64–2.30 (m, 12H), 1.64 (s, 18H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 152.3 (C), 146.9 (C), 145.6 (CH), 132.8 (CH), 116.4 (CH), 113.7 (C), 106.6 (C), 102.4 (CH), 88.0 (C), 86.2 (C), 84.7 (C), 63.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 25.3 (CH₂), 27.9 (CH₃), 19.9 (CH₂). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₃₆H₄₃N₄O₈: 659.3081, encontrado: 659.3085.

Compuesto 80



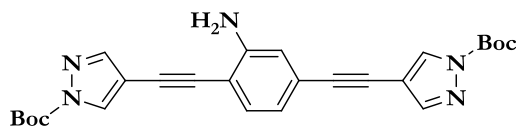
Polvo blanco (84%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (br s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.86 (br s, 2H), 1.68 (s, 18H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 146.7 (C), 145.4 (CH), 134.0 (q, ²J_{CF} = 30.5 Hz, C), 133.6 (CH), 131.2 (q, ³J_{CF} = 4.9 Hz, CH), 122.4 (q, ¹J_{CF} = 274.3 Hz, CF₃), 120.9 (C), 105.4 (C), 88.4 (C), 86.7 (C), 86.6 (C), 27.7 (CH₃). IR (KBr) cm⁻¹: 2987, 2943, 2231, 1782, 1502, 1431, 1398, 1375, 1290, 1155, 1070, 1007, 960, 912, 843, 766, 658. HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₂₈H₂₅F₆N₄O₄: 595.1780; encontrado 595.1780.

Compuesto 83



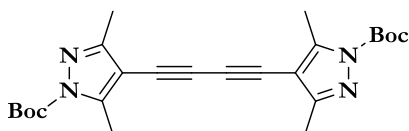
Sólido blanco (71%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 1.68 (s, 18H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -136.90. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4$: 531.1655, encontrado: 531.1658.

Compuesto 86



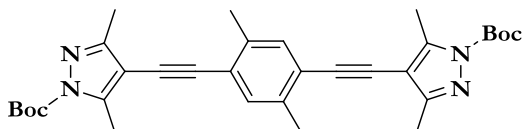
Sólido amarillo (69%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.91 (m, 2H), 4.25 (br s, 2 H), 1.66 (s, 18H). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4$: 474.2141, encontrado: 474.2146.

Compuesto 104

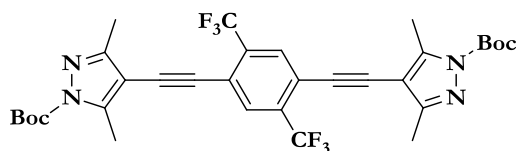


Polvo blanco (64%). ^1H RMN (CDCl_3) δ : 2.57 (s, 6H), 2.32 (s, 6H), 1.62 (s, 18H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , DEPT) δ : 153.7 (C), 148.6 (C), 147.9 (C), 105.9 (C), 86.6 (C), 78.72 (C), 72.7 (C), 27.8 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.9 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$: 439.2345, encontrado: 439.2346.

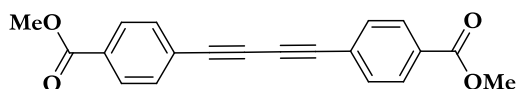
Compuesto 106



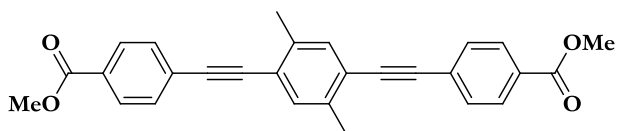
Sólido amarillo (68%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (s, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.44 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 1.65 (s, 18H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.2 (C), 148.4 (C), 145.6 (C), 140.1 (C), 136.6 (C), 132.2 (CH), 122.9 (C), 107.3 (C), 93.5 (C), 85.2 (C), 84.9 (C), 28.0 (CH_3), 20.1 (CH_3), 13.8 (CH_3), 12.8 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$: 543.2971, encontrado: 543.2946.

Compuesto 107

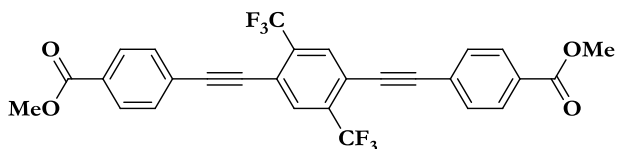
Sólido amarillo (69%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 1.67 (s, 18H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 153.3 (C), 148.1 (C), 147.7 (C), 133.5 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 30.9$ Hz, C), 130.9 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 5.1$ Hz, CH), 122.6 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 274.2$ Hz, CF_3), 121.0 (C), 106.2 (C), 89.9 (C), 89.5 (C), 85.7 (C), 28.0 (CH_3), 13.9 (CH_3), 12.9 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -61.15. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6$: 651.2406, encontrado: 651.2406.

Compuesto 112

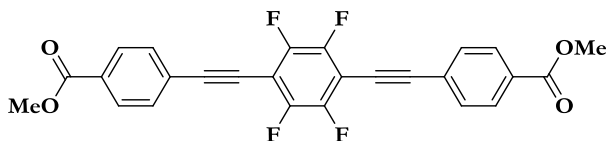
Polvo blanco (75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 3.90 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.2 (C), 132.4 (CH), 130.5 (C), 129.5 (CH), 126.0 (C), 81.8 (C), 76.2 (C), 52.3 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 319.0970, encontrado: 319.0975.

Compuesto 114

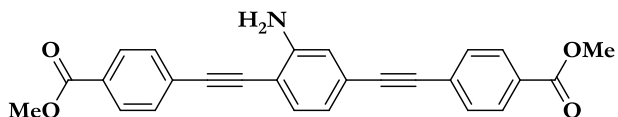
Sólido marrón-rojizo (83%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.41 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.49 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.5 (C), 137.6 (C), 132.9 (CH), 131.4 (CH), 129.6 (CH), 128.0 (C), 122.9 (C), 94.0 (C), 91.1 (C), 52.2 (CH_3), 20.0 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 427.1182, encontrado: 427.1177.

Compuesto 115

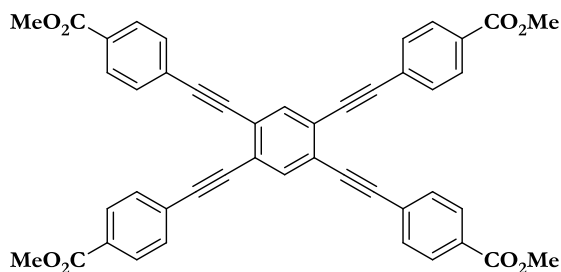
Sólido amarillo (89%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (d, $J= 8.4$ Hz, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.61 (d, $J= 8.4$ Hz, 4H), 3.92 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.3 (C), 133.5 (q, $^2J_{\text{C,F}}= 30.9$ Hz, C), 130.9 (q, $^3J_{\text{C,F}}= 5.1$ Hz, CH), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 122.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}= 274.2$ Hz, CF_3), 128.3 (C), 121.0 (C), 89.9 (C), 89.5 (C), 51.9 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -63.15. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{O}_4$: 531.4226, encontrado: 531.4216.

Compuesto 116

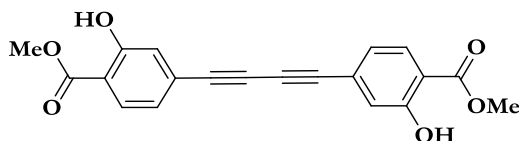
Sólido blanco (87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (d, $J= 8.2$ Hz, 4H), 7.65 (d, $J= 8.2$ Hz, 4H), 3.93 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -136.48. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}_4$: 467.0906, encontrado: 467.0912.

Compuesto 117

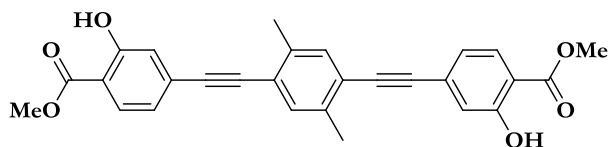
Sólido amarillo (63%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (m, 4 H), 7.56 (m, 4 H), 7.35 (d, $J= 8.3$ Hz, 1 H), 6.91-6.90 (m, 2H), 4.32 (br s, 2 H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.0 (C), 165.9 (C), 147.8 (C), 132.3 (CH), 131.5 (CH), 131.3 (CH), 130.2 (C), 130.1 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 127.7 (C), 127.6 (C), 124.3 (C), 121.6 (CH), 117.2 (CH), 108.1 (C), 95.7 (C), 92.2 (C), 89.9 (C), 88.6 (C), 52.0 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 410.1392, encontrado: 410.1390.

Compuesto 123

Sólido amarillo (69%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, 8 H, $J= 8.5$ Hz), 7.57 (d, 8 H, $J= 8.5$ Hz), 7.52 (s, 2 H), 3.94 (s, 12 H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.0 (C), 131.5 (CH), 131.3 (CH), 130.0 (C), 129.6 (CH), 127.1 (C), 123.3 (C), 91.2 (C), 89.5 (C), 52.4 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{31}\text{O}_8$: 711.2019, encontrado: 711.2014.

Compuesto 126

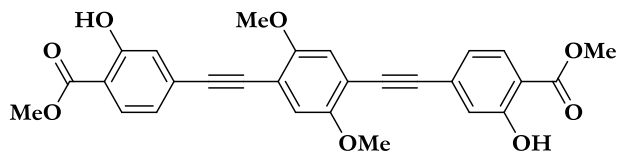
Sólido blanco (69%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.76 (s, 2H), 7.78 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J= 1.5$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J= 8.2, 1.5$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 169.9 (C), 161.1 (C), 129.9 (CH), 128.4 (C), 123.1 (CH), 121.3 (CH), 113.1 (C), 81.6 (C), 76.2 (C), 52.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_6$: 351.0869, encontrado: 351.0872.

Compuesto 128

Sólido blanco (85%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.75 (s, 2H), 7.73 (d, $J= 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.13 (d, $J= 1.5$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J= 8.2, 1.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.63 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 169.9 (C), 161.1 (C), 132.2 (CH), 129.9

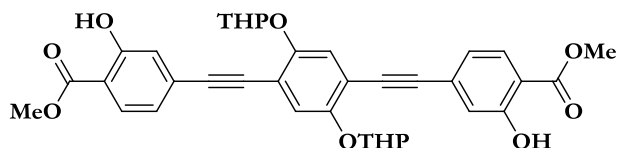
(CH), 128.4 (C), 123.1 (CH), 121.3 (CH), 113.1 (C), 81.6 (C), 76.2 (C), 52.5 (CH₃), 20.5 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₂₈H₂₃O₆: 455.1495, encontrado: 455.1492.

Compuesto 129



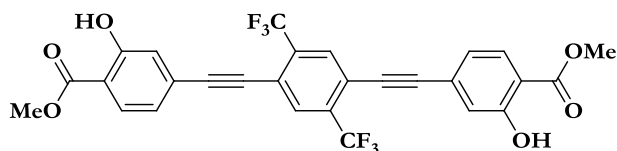
Sólido amarillo (73%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.78 (br s, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.92 (s, 6H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT) δ: 170.1 (C), 161.2 (C), 154.1 (C), 130.4 (C), 129.8 (CH), 122.5 (CH), 120.4 (CH), 115.7 (CH), 113.3 (C), 112.2 (C), 94.2 (C), 88.7 (C), 56.5 (CH₃), 52.4 (CH₃). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₂₈H₂₃O₈: 487.1393, encontrado: 487.1392.

Compuesto 130

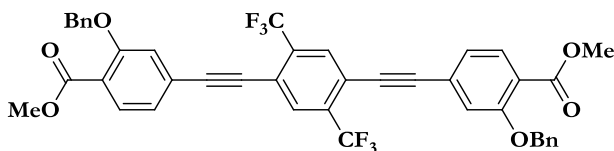


Sólido amarillo (74%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 10.75 (br s, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 5.46 (m, 2H), 3.95–3.97 (m, 2H), 3.60–3.63 (m, 2H), 1.64–2.30 (m, 12H). HRMS (TOF MS ES⁺) calculado para C₃₆H₃₅O₁₀: 627.2230, encontrado: 627.2232.

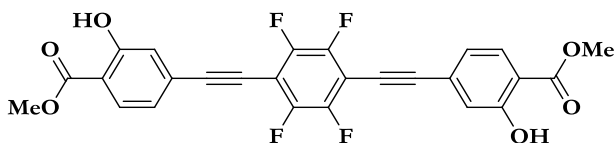
Compuesto 131



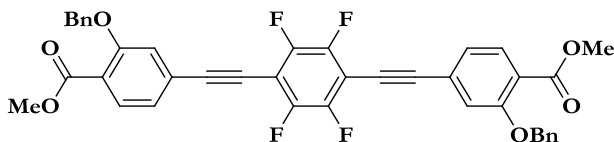
Sólido blanco (80%). XPS: calculado para C₂₈H₁₆F₆O₆ (PM: 562.41 g mol⁻¹): C: 59.80, F: 20.27, O: 17.07, encontrado: C: 60.01, F: 19.21, O: 18.13

Compuesto 132

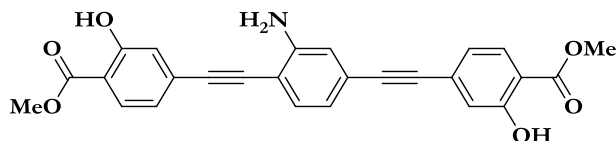
Sólido blanco (69%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.40 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 4H), 7.35–7.27 (m, 2H), 7.27–7.15 (m, 4H), 5.21 (s, 4H), 3.90 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ : 166.0 (C), 157.9 (C), 136.2 (C), 134.5 (q, $^2J_{\text{C,F}}$ = 30.9 Hz, C), 131.9 (CH), 131.5 (q, $^3J_{\text{C,F}}$ = 5.2 Hz, CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (C), 123.8 (C), 121.8 (C), 124.1 (CH), 22.6 (q, $^1J_{\text{C,F}}$ = 274.2 Hz, CF_3), 116.7 (CH), 97.5 (C), 86.0 (C), 70.8 (CH_2), 52.2 (CH_3). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -63.08. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{O}_6$: 743.1868, encontrado: 743.1869.

Compuesto 133

Sólido blanco (82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.76 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -136.29. HRMS (ESI-TOF) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_6$: 499.0805, encontrado: 499.0805.

Compuesto 134

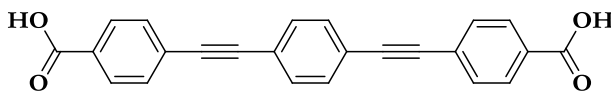
Sólido blanco (75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 2H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.51–7.47 (m, 4H), 7.38 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 4H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.25–7.10 (m, 4H), 5.23 (s, 4H), 3.91 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, CDCl_3) δ : -136.32. HRMS (TOF MS ES^+) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{O}_6$: 679.1744, encontrado: 679.1740.

Compuesto 135

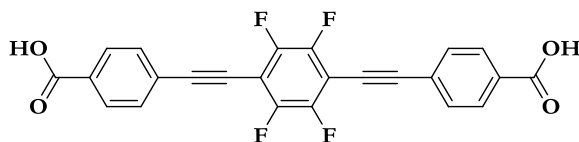
Sólido amarillo (62%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.79 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 4.40 (br s, 2 H), 3.98 (s, 6H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ 168.9 (C), 168.7 (C), 161.4(C), 161.2 (C), 147.8 (C), 131.5 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (C), 128.3 (C), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 123.3 (C), 121.9 (CH), 121.3 (CH), 120.6 (CH), 120.7 (CH), 113.1(C), 113.0 (C), 108.1 (C), 92.2 (C), 89.9 (C), 88.6 (C), 81.6 (C), 52.5 (CH_3). HRMS (TOF MS ES+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.1291, encontrado: 442.1297.

Saponificación. Síntesis de H₂L5, H₂L6, H₂L7 y H₂L8

A un matraz equipado con un refrigerante de reflujo que contiene el espaciador correspondiente (4 mmol), se le añade una disolución 1M de KOH (30 mL) y 30 mL de THF. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se elimina el THF y se acidifica con HCl 2N. El precipitado se filtra y se lava con H_2O y con dietiléter.

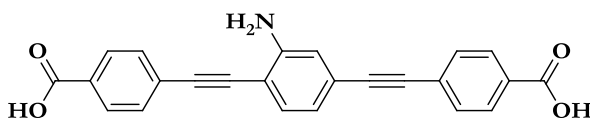
Compuesto H₂L5

Sólido blanco. (97%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.20 (br s, 2H), 8.05 (d, 4 H, J = 8.5 Hz), 7.65 (d, 4 H, J = 8.5 Hz), 7.51 (s, 4 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 367.0970, encontrado: 367.0975.

Compuesto H₂L6

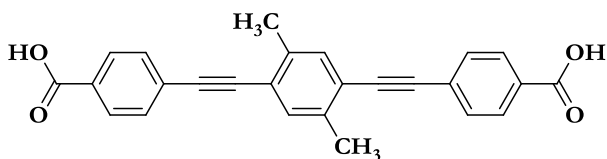
Sólido blanco (98%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.10 (br s, 2H), 8.08 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 4H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{O}_4^{19}\text{F}_4$: 439,0593, encontrado: 439.0592.

Compuesto H_2L7



Sólido amarillo (96%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.14 (br s, 2H), 7.97 (m, 4H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.32 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.94 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 5.84 (br s, 2H). HRMS (TOF MS ES $^+$) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 380.09180, encontrado: 380.09283

Compuesto H_2L8



Sólido marrón-rojizo (96%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.20 (br s, 2H), 7.99 (d, $J=8.6$ Hz, 4H), 7.55 (d, $J=8.6$ Hz, 4H), 7.32 (s, 2H). HRMS (TOF MS ES $^+$) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 395,1283, encontrado: 395.1277.

Síntesis de los PCPs

Procedimiento general para la preparación de $[\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L})_6]n$: $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$

A una disolución del ligando correspondiente (0.3 mmol) en 16 mL de DMF se le adiciona una disolución de $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.4 mmol) en 4 mL de H_2O . La mezcla resultante de color verde se calienta a reflujo durante 6 h. Transcurrido este tiempo la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente sin agitación durante 8 h, el precipitado obtenido se filtra y se lava con EtOH y éter.

Análisis elemental calculado para $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ (PM = 2802.99 g mol $^{-1}$) C, 42.65; H, 4.36; N, 18.84; encontrado. C, 42.68; H, 5.21; N, 17.98. IR (KBr) ν (cm $^{-1}$): 3446, 2930, 2150, 1670, 1523, 1390, 1338, 1257, 1221, 1173, 1099, 1065, 1014, 866, 787, 646, 606.

Análisis elemental calculado para $[\text{Ni}_8(\text{L1})_6]$ (PM = 3323.36 g mol⁻¹) C, 40.12; H, 5.61; N, 12.22; encontrado C, 40.06; H, 6.73; N, 12.38. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3435, 2933, 1657, 1491, 1388, 1255, 1167, 1103, 1061, 1018, 841, 775, 665, 646.

Análisis elemental calculado para $[\text{Ni}_8(\text{L2})_6]$ (PM= 3371.77 g mol⁻¹) C, 43.81; N, 10.38; H, 3.32; encontrado C, 43.54; N, 10.50; H, 3.63. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3427, 2925, 2210, 1657, 1547, 1487, 1439, 1390, 1344, 1244, 1167, 1105, 1061, 1018, 891, 852, 717, 644.

Análisis elemental calculado para $[\text{Ni}_8(\text{L3})_6]$ (PM = 3121.21 g mol⁻¹) C, 43.10; N, 11.22; H, 1.84; encontrado C, 43.14; N, 11.44; H, 2.52. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3437, 2937, 1893, 2198, 1672, 1495, 1425, 1390, 1306, 1246, 1163, 1142, 1076, 1016, 646.

Preparación de $[\text{Co}_4\text{O}(\text{L4})_3]$

En un vaso de precipitados se añade $\text{Co}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.20 mmol) y **104** en 50 mL de DMF hasta que la disolución se vuelve rosa, la mezcla se calienta en un reactor de Teflon a 125°C durante 70 h. El sólido azul microcristalino se filtra y se lava con DMF. (67%). Análisis elemental calculado para $[\text{Co}_4\text{O}(\text{C}_{14}\text{N}_4\text{H}_{12})_3](\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_8(\text{H}_2\text{O})_5$ (PM: 1635.37 g mol⁻¹) C, 48.47; H, 2.29; N, 17.13; encontrado C, 48.92; H, 7.09; N, 16.82.

Procedimiento general para la preparación de la serie PIZOF $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{L})_6]_n$: **[PIZOF-X]**

A una disolución del ligando correspondiente (0.3 mmol) en 10 mL de DMF se adiciona una disolución de ZrCl_4 (0.15 mmol) en 4 mL de DMF y 0.2 mL de TFA. La mezcla resultante se calienta en un reactor de Teflon a 120 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el enfriamiento se lleva a cabo aplicando una rampa de temperatura de 5 °C/h. Cuando el reactor alcanza la temperatura ambiente, el sólido obtenido se filtra y se lava con DMF y THF

Análisis elemental calculado para [PIZOF] (PM= 2865.45 g mol⁻¹): C, 60.36; H, 2.67; encontrado: C, 60.66; H, 2.85.

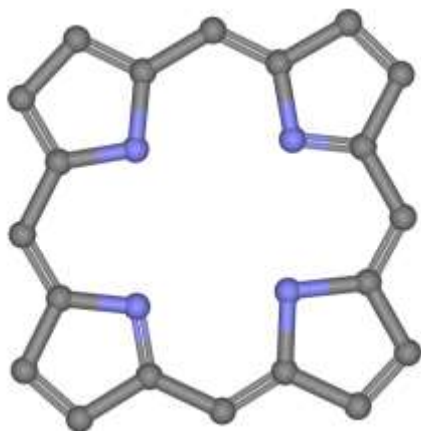
Análisis elemental calculado para [PIZOF-F] (PM= 3297,24 g mol⁻¹): C, 52.45; H, 1.59; encontrado: C, 52.52; H, 1.85.

Análisis elemental calculado para [PIZOF-NH₂] (PM= 2967,65 g mol⁻¹): C, 58.28; N, 2.83; H, 3.19; encontrado: C, 58.31; N, 2.67; H, 3.31.

Análisis elemental calculado para [PIZOF-CH₃] (PM= 3045,88 g mol⁻¹): C, 61.51; H, 3.70; encontrado: C, 61.62; H, 3.41.

CAPÍTULO II

PORFIRINAS COMO LIGANDOS PARA MOFs



1. Introducción
2. Objetivos
3. Resultados y discusión
4. Conclusiones
5. Parte experimental

1. Introducción

Las porfirinas son compuestos con estructura macroheterocíclica que presentan un esqueleto básico formado por cuatro unidades de pirrol unidos por puentes metileno. Obedecen a la regla de Hückel (al tener $4n+2$ electrones) y por lo tanto son sistemas planos y cíclicos altamente conjugados (con 26 electrones π deslocalizados) que muestran bandas muy características e intensas en la región del ultravioleta-visible. Las porfirinas poseen tres tipos de átomos de carbono, llamados α y β en referencia al pirrol y *meso* en referencia a los carbonos de los metilenos puente. Las cuatro unidades pirrónicas se definen por las letras A, B, C y D (Figura 61).

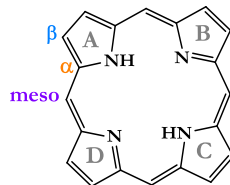


FIGURA 61: ESQUELETO BÁSICO DE UNA PORFIRINA

Las posiciones β y *meso* se pueden funcionalizar antes de formar el macrociclo o post-síntesis. Cuando dos de los carbonos *meso* poseen sustituyentes de forma alterna se denominan *trans-A₂B₂*-porfirinas (Figura 62).

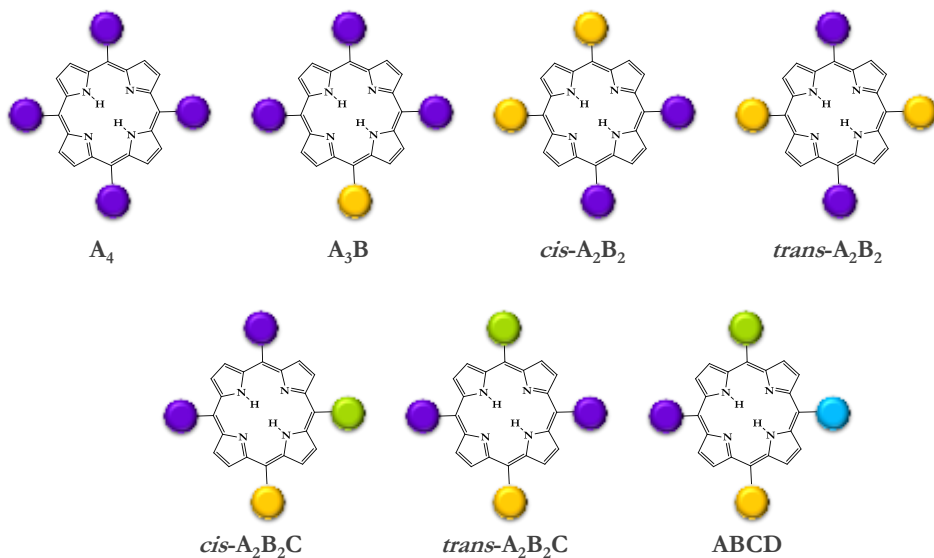


FIGURA 62: CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRINAS MESO SUSTITUIDAS

En general, en su forma de base-libre los protones centrales de las porfirinas sufren una rápida tautomerización a temperatura ambiente. Los tautómeros con hidrógenos internos adyacentes (conocido como tautómero *cis*) son termodinámicamente menos estables que los tautómeros *trans* con los hidrógenos opuestos (Figura 63).

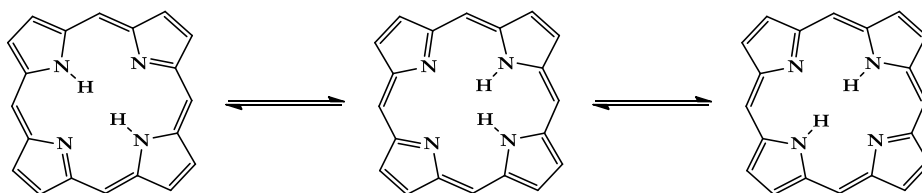


FIGURA 63: TAUTOMERÍA EN PORFIRINAS

En disolución, la especie predominante depende del pH del medio. En pH neutro predomina la base-libre o neutra (H_2P), en medio muy básico se pueden llegar a desprotonar los dos hidrógenos pirrólicos (pK_1 y pK_2) y en medio ácido se produce la protonación de los dos nitrógenos de tipo pirrolénico (pK_3 y pK_4) formándose la especie monomérica ácida (H_4P^{2+}), cambiando su color de morado a verde. Hay que destacar que los valores de pK_3 y pK_4 son muy similares por lo que es muy difícil aislar la porfirina monoprotonada (Figura 64).

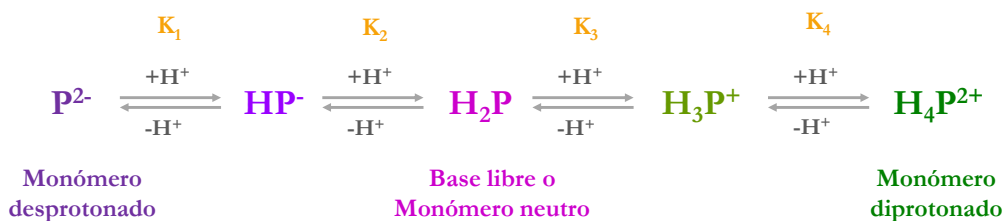


FIGURA 64: FORMAS PREDOMINANTES DE LAS PORFIRINAS EN FUNCIÓN DEL pH

Las porfirinas tienen la capacidad de coordinarse a metales de transición a través de los nitrógenos de los pirroles, dando lugar a las metaloporfirinas. El ión metálico generalmente posee carga +2 o +3 (Figura 65).

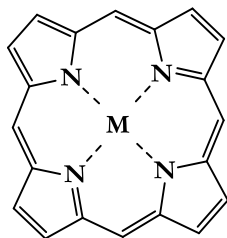


FIGURA 65: ESQUELETO ESTRUCTURAL DE UNA METALOPORFIRINA

Como se mencionó anteriormente, las porfirinas presentan un espectro UV-vis muy característico, con dos bandas de absorción en regiones diferentes: la *Banda B* o *Banda Soret* (390-425 nm) y las *Bandas Q* (480-700 nm, de 2 a 4 bandas dependiendo de la simetría de la porfirina) (Figura 66).¹⁹⁹

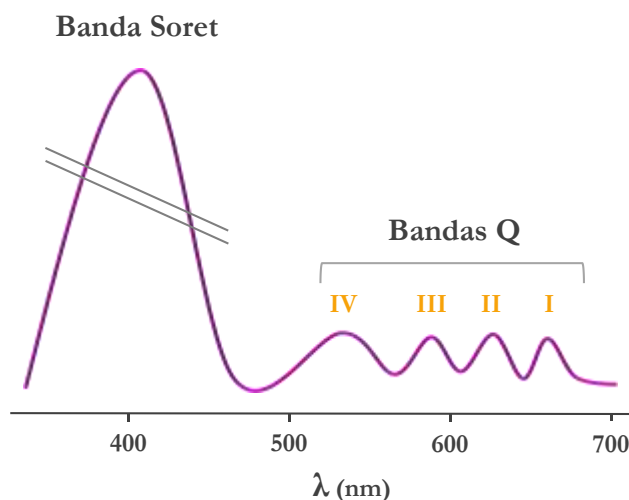


FIGURA 66: ESPECTRO UV-VIS DE LAS PORFIRINAS

Hay que destacar que cualquier pequeña modificación que se produzca en la porfirina produce una variación en la posición de la banda Soret o B, lo que se traduce en un cambio en el color de la misma. Las porfirinas, en su forma de base libre presentan geometría D_{2h} , pero al coordinarse con metales presentan una geometría D_{4h} , lo que se traduce en una

¹⁹⁹ A. Zabardasti, 2012, *Molecular Interactions of Some Free Base Porphyrins with σ - and π -Acceptor Molecules*, Molecular Interactions, Prof. Aurelia Meghea (Ed.), ISBN: 978-953-51-0079-9, InTech, DOI: 10.5772/35565. Y referencias incluidas.

disminución en el número de bandas Q debido a un menor número de transiciones posibles²⁰⁰ (Figura 67).

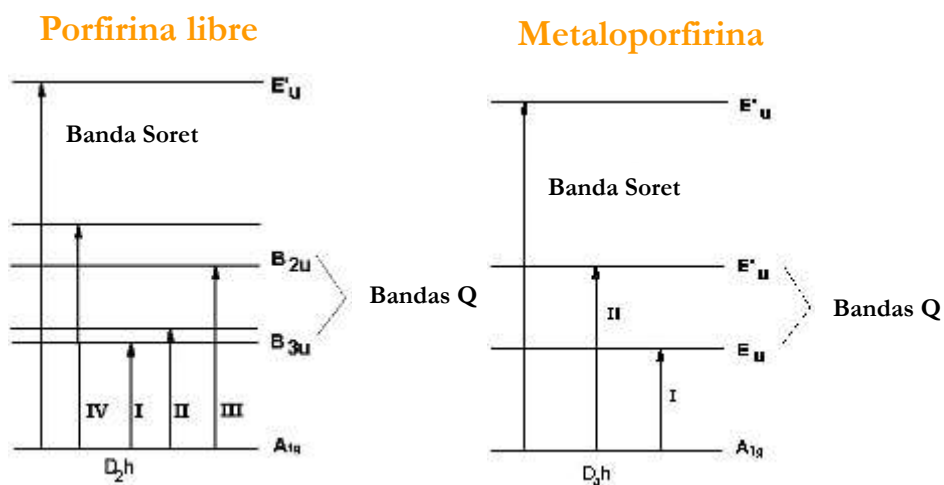


FIGURA 67: TRANSICIONES QUE SE PRODUCEN EN LAS PORFIRINAS LIBRE Y COORDINADAS

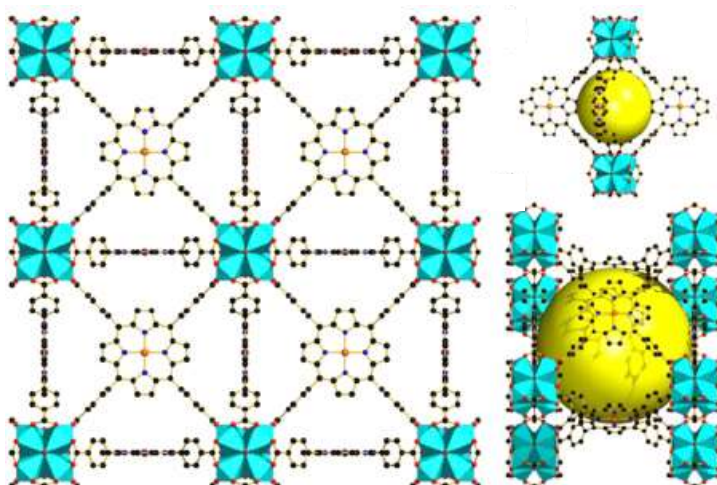
Debido a las propiedades químicas, físicas y electrónicas que presentan las porfirinas, así como su empleo como catalizadores o agentes de transferencia de energía y de electrones, la incorporación de restos de porfirina y metaloporfirina en PCPs no sólo puede mejorar las aplicaciones clásicas de las matrices, sino que también puede generar nuevas aplicaciones.²⁰¹

Por estas razones, las porfirinas se han usado previamente como espaciadores orgánicos para la síntesis de MOFs ya que proporcionan estructuras porosas rígidas con grandes tamaño de poro. Las principales aplicaciones que presentan los MOFs preparados a partir de porfirinas es la adsorción selectiva de gases, mientras que las metaloporfirinas permiten introducir un segundo metal en la estructura del PCP usándolos como catalizadores heterogéneos. Un ejemplo del uso de porfirinas como ligandos para PCPs son las matrices PCN-221 y PCN-222 descritos por Feng *et al.*²⁰² (Figura 68).

²⁰⁰ Y. Rio, M. S. Rodríguez-Morgade, T. Torres, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, p. 1877.

²⁰¹ M. Zhao, S. Ou, C. Wu, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, p. 1199.

²⁰² a) A. M. Shultz, O. K. Farha, J. T. Hupp, S. T. Nguyen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 4204. b) A. Fateeva, P. A. Chater, C. P. Ireland, A. A. Tahir, Y. Z. Khimiyak, P. V. Wiper, J. R. Darwent, M. J. Rosseinsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p. 7440. c) H. Jiang, D. Feng, K. Wang, Z. Gu, Z. Wei, Y. Chen, H. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, p. 13934. d) D. Feng, H. Jiang, Y. Chen, Z. Gu, Z. Wei, H. Zhou, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, p. 12661.

FIGURA 68: ESTRUCTURA DEL MOF PCN-221.²⁰²

2. Objetivos

Debido a las ventajas que presentan las porfirinas en la preparación de MOFs para aplicaciones catalíticas, nos propusimos diseñar una serie de *trans*-A₂-porfirinas y *trans*-A₂-metaloporfirinas que presenten grupos ácidos en su estructura para conectarse con metales y formar la red porosa. Hay que destacar que hasta la fecha las porfirinas que se han empleado en la preparación de PCP son completamente simétricas (*meso*-A₄), es decir, poseen cuatro grupos capaces de enlazarse a metales (ligandos tetratópicos).

3. Resultados y discusión

El primer paso consiste en el diseño de las *trans*-A₂-porfirinas no comerciales que se muestran en la Figura 69. Cabe destacar que la porfirina **137**, al tener anillos de benceno sin sustituyentes, se puede emplear para realizar transformaciones post-sintéticas en el MOF, mientras que la porfirina **140** se podría usar para intercambio iónico a través de los grupos SO₃H (Figura 69).

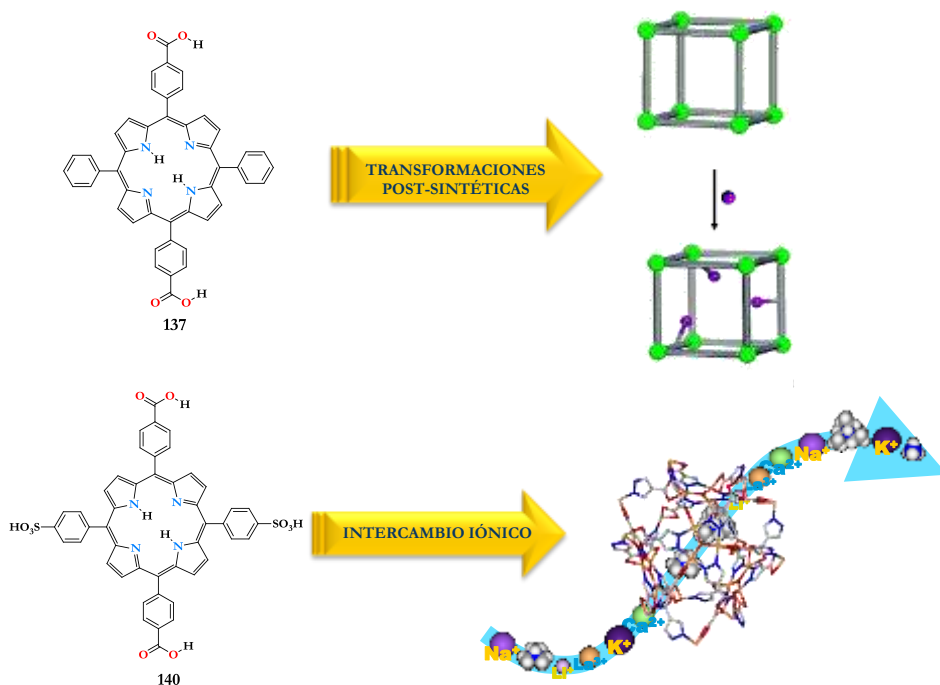
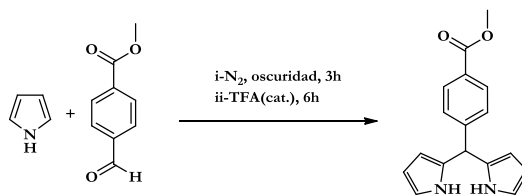
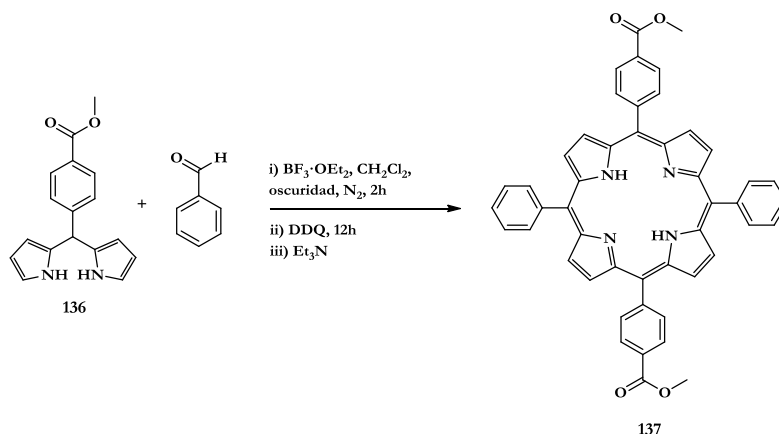


FIGURA 69: PORFIRINAS OBJETIVO Y SUS POSIBLES APLICACIONES

Así pues, la síntesis de las porfirinas comienza con la preparación del intermedio denominado como dipirrol **136** (Esquema 57). Hay que destacar que para obtener un buen rendimiento es imprescindible que esta etapa se lleve a cabo bajo estricta atmósfera de argón y en oscuridad para evitar la polimerización del pirrol.

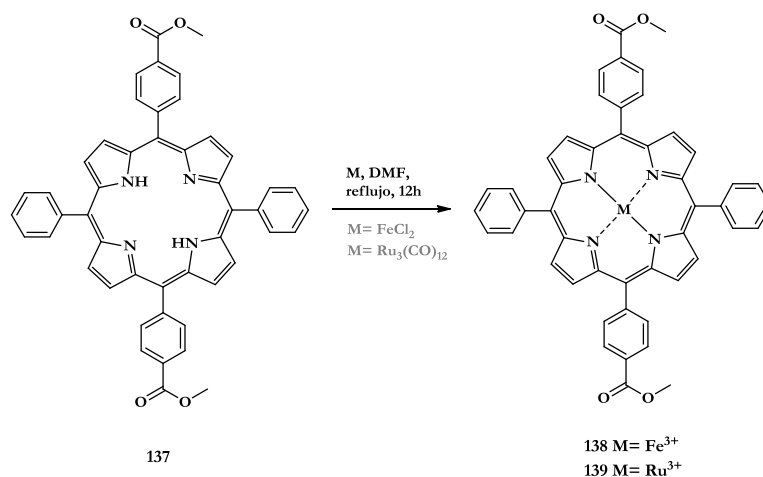
ESQUEMA 57: PREPARACIÓN DEL INTERMEDIO **136**

A continuación, se lleva a cabo la condensación con benzaldehído, seguido de una oxidación con DDQ (2,3-Dicloro-5,6-Dicianobenzoquinona) en cloroformo y atmósfera de nitrógeno (Esquema 58). Hay que destacar que la concentración de la mezcla debe de ser 0.1 M, con el fin de favorecer la ciclación frente a la polimerización del dipirrol. Además, es muy importante que la purificación se realice con alúmina neutra ya que en gel de sílice la porfirina **137** no se recupera.



ESQUEMA 58: SÍNTESIS DE LA PORFIRINA 137

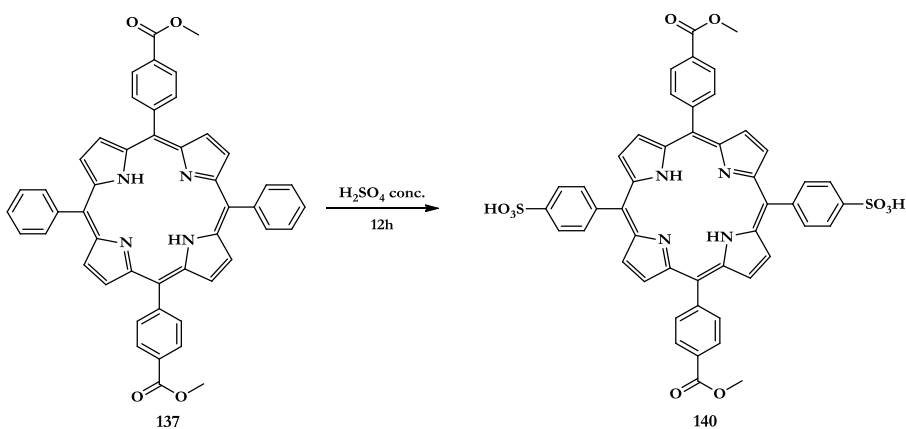
Una vez sintetizada la porfirina **137**, se llevó a cabo la preparación de las metaloporfirinas de hierro **138** y de rutenio **139** tratando **137** con cloruro de hierro (II) y con dodecarbonylo de rutenio (III) respectivamente (Esquema 59).



ESQUEMA 59: PREPARACIÓN DE LAS METALOPORFIRINAS 138 Y 139

Como se mencionó en la introducción, cualquier cambio en la simetría de la porfirina produce un cambio en la banda Soret provocando consigo un cambio de color. Además, hay que destacar que el efecto producido depende del metal coordinado, en este caso la coordinación de ambos metales provoca un efecto hipsocrómico en la banda Soret (morado, verde y naranja para **137**, **138** y **139** respectivamente).

Por último se preparó la porfirina sulfonada **140** por tratamiento de **137** con ácido sulfúrico concentrado (Esquema 60).



ESQUEMA 60: SULFONACIÓN DE **137** PARA DAR **140**

Una vez sintetizadas las porfirinas se llevó a cabo su caracterización mediante UV-vis, IR, HRMS y RMN.

Los espectros IR de la porfirina **137** y las metaloporfirinas **138** y **139** muestran las bandas características del grupo éster conjugado (Figura 70). Además la metaloporfirina de rutenio **139** presenta una banda característica de CO, en torno a 1950 cm^{-1} , lo que sugiere un grupo CO coordinado al centro metálico.

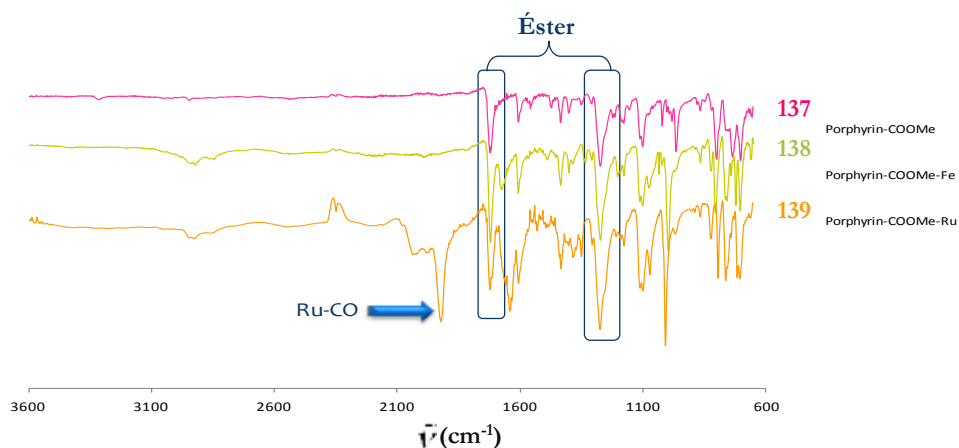


FIGURA 70: ESPECTROS IR PARA LA PORFIRINAS **137** Y LAS METALOPORFIRINAS **138** Y **139**

En la Figura 71 se muestra el espectro UV-vis característico para la porfirina **137** y las metaloporfirinas **138** y **139**. La banda Soret (400 cm^{-1}) sufre un efecto hipsocrómico que se traduce en un cambio de color en la porfirina. Por otro lado, en la región entre 700 y 500 cm^{-1} se observa una disminución en el número de bandas Q que aparecen pasando desde 4 para la porfirina libre **137** hasta 2 para las metaloporfirinas ya que el número de transiciones electrónicas que se dan es menor. La disminución del número de bandas Q junto con el cambio de color asociado a un desplazamiento de la banda Soret indica que la porfirina se ha coordinado con los metales correspondientes para dar **138** y **139**.

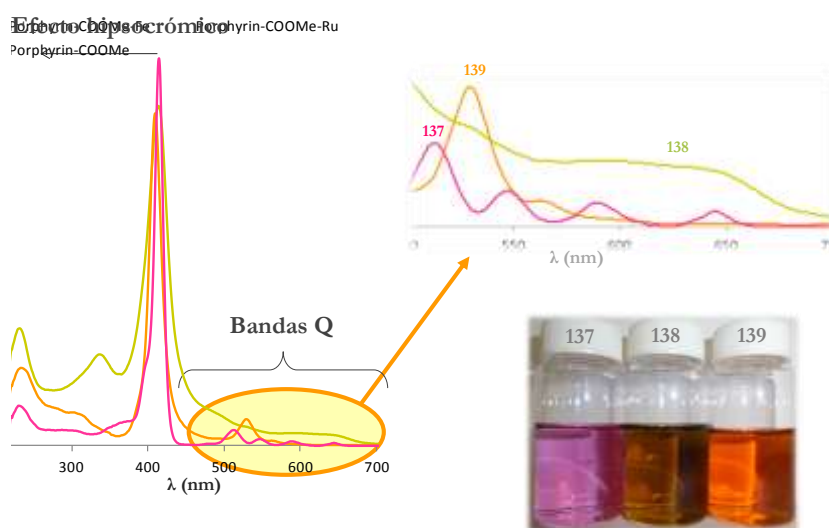


FIGURA 71: ESPECTROS UV-VIS PARA LOS COMPUESTOS 137-139

Una vez caracterizadas la porfirina **137** y las metaloporfirinas **138** y **139** se procedió a la saponificación del grupo éster en medio básico de KOH en una mezcla THF/EtOH/H₂O para dar las correspondientes porfirinas **141**, **142** y **143**.

En la Figura 72 se muestra la comparación de los espectros de IR para las porfirinas **141**, **142** y **143**. En todos los casos aparece una banda característica de ácidos carboxílicos a 1650 cm^{-1} . Hay que destacar que la metaloporfirina **143** sigue manteniendo el CO coordinado al rutenio una vez sometida a la saponificación del grupo éster.

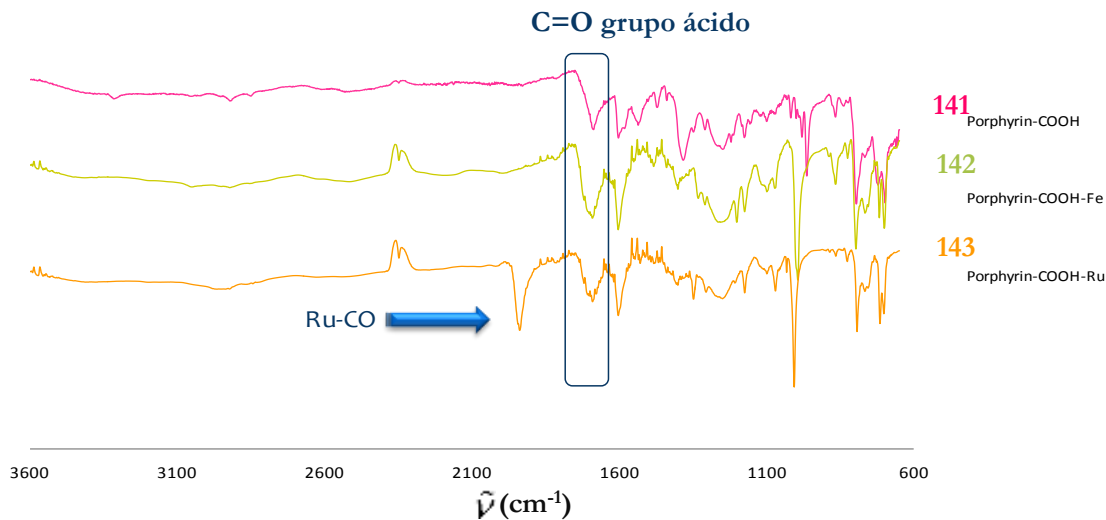


FIGURA 72: IR DE LAS PORFIRINAS 141, 142, 143

En referencia a los espectros UV-vis, se mantiene el desplazamiento hipsocrómico de la banda Soret así como la simplificación de las bandas Q. Esto indica que las porfirinas son estables a las condiciones de saponificación (Figura 73).

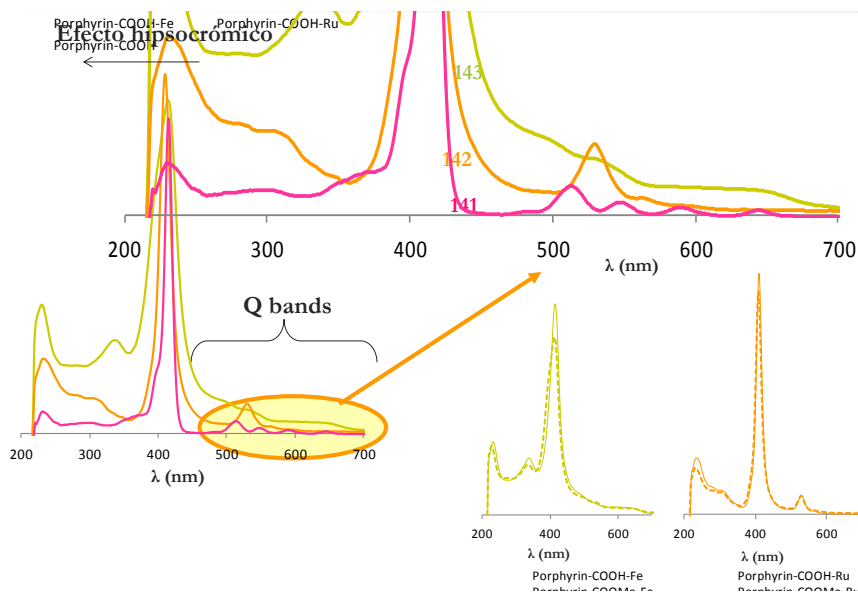


FIGURA 73: ESPECTROS ULTRAVIOLETA VISIBLE DE 141-143 Y SU COMPARACIÓN CON LAS PORFIRINAS 138 Y 139 (LÍNEA CONTINUA)

Para comprobar la estabilidad térmica que presentan las porfirinas sintetizadas se registró la curva de TGA. En la Figura 74 se observa que la porfirina de rutenio **143** es estable hasta 300 °C mientras que la porfirina libre **141** y la metaloporfirina **142** son estables hasta 450 °C. La menor estabilidad térmica de la porfirina **143** se puede asociar a la pérdida del grupo CO para la metaloporfirina de rutenio.

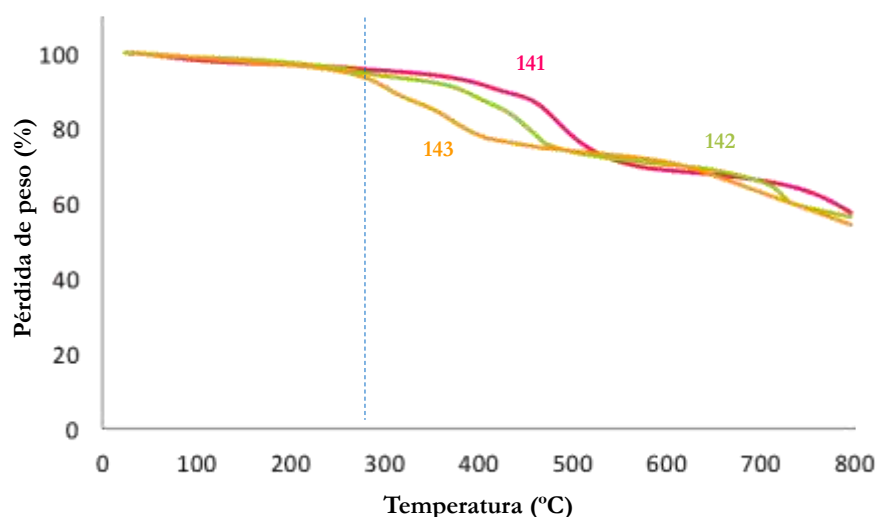


FIGURA 74: TGA PARA LAS PORFIRINAS 141, 142 Y 143

Una vez que las porfirinas se han sintetizado y caracterizado, se emplearon como espaciadores orgánicos en la preparación de MOFs. Hay que tener en cuenta que la temperatura máxima a la que se podrá llevar a cabo la reacción está marcada por la estabilidad térmica del espaciador, es decir, 300 °C para el caso de la metaloporfirina de rutenio **143** y 450 °C para las porfirina **141** y la metaloporfirina de hierro **142**.

Como punto de partida para la preparación de los MOFs decidimos usar condiciones de síntesis similares a las empleadas en la preparación del compuesto UiO-66.²⁰³ En la Figura 75 se muestran las mejores condiciones encontradas para cada una de los MOFs preparados a partir de la porfirina **141** y metaloporfirinas **142** y **143** con $ZrCl_4$ y empleando como agente modulador ácido benzoico, ya que éste además de modular la desprotonación

²⁰³ J. H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, p. 13850.

del ligando puede hacer efecto plantilla mediante un apilamiento π - π con el ligando. En la parte experimental del presente capítulo se encuentran todos los ensayos realizados.

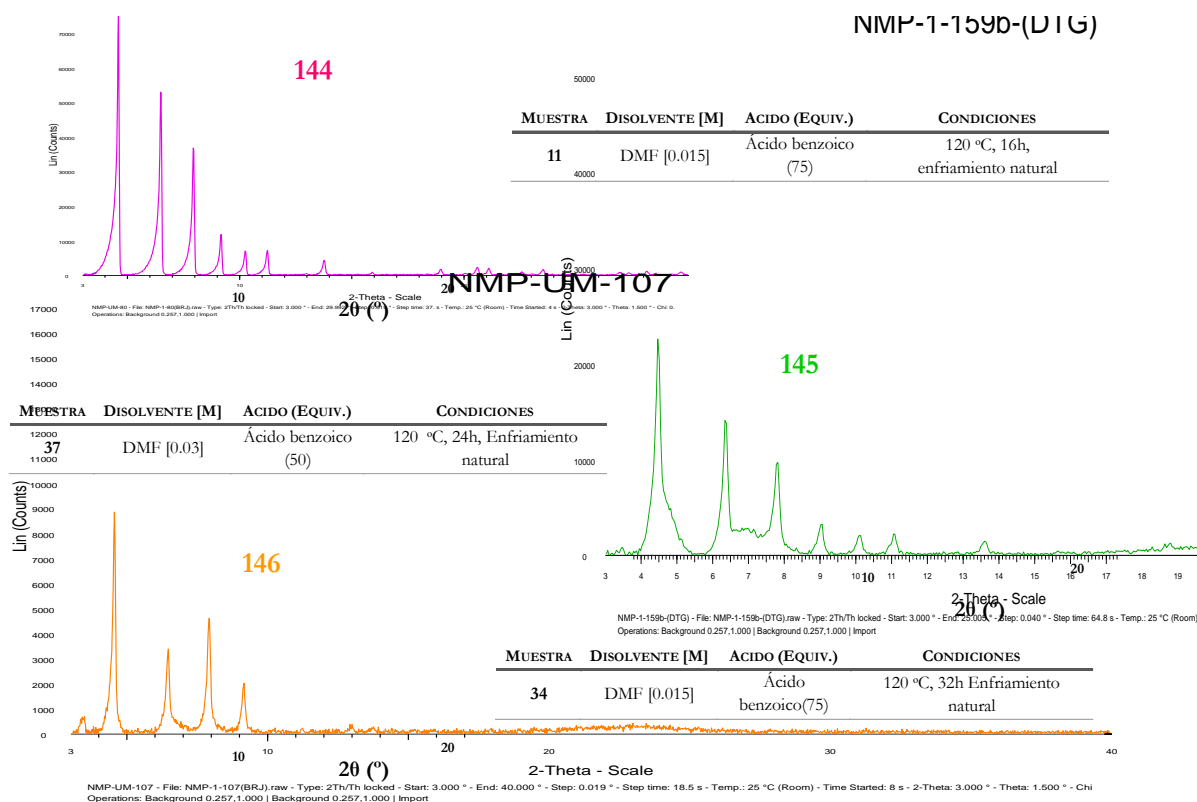


FIGURA 75: CONDICIONES ÓPTIMAS PARA LOS MOF OBTENIDOS A PARTIR DE 141-143

De acuerdo con la teoría de “ácidos y bases duras y blandas”, el zirconio (IV) es un ácido fuerte mientras que el anión carboxilato es una base fuerte lo que hace que los enlaces de coordinación que se forman entre el zirconio y los oxígenos carboxílicos sean muy fuertes y resistentes a la hidrólisis. Sin embargo, estos enlaces de coordinación entre cationes inertes como el Zr^{4+} y los aniones carboxilato hacen que las reacciones de intercambio de ligando sean extremadamente lentas siendo esto un inconveniente a la hora de reparar de defectos cristalinos de la red durante el proceso de crecimiento del cristal. Por tanto, es especialmente difícil obtener monocristales de MOF de zirconio y ligandos carboxilato.²⁰⁴

²⁰⁴ H. Jiang, D. Feng, K. Wang, Z. Gu, Z. Wei, Y. Chen, H. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, p. 13934.

Por último, se llevó a cabo el estudio de estabilidad térmica de las matrices sintetizadas mediante TGA para los materiales **144** y **146**.

En la comparación de la curva termogravimétrica de la porfirina libre **141** (curva rosa) con la matriz que se obtuvo **144** (curva violeta) se observa una importante pérdida de peso de alrededor del 30% para el sólido cristalino **144**. Esta pérdida de peso probablemente es debida a la pérdida de disolvente ocluido dentro del material lo que podría indicar que nos encontramos frente a un material poroso (Figura 76).

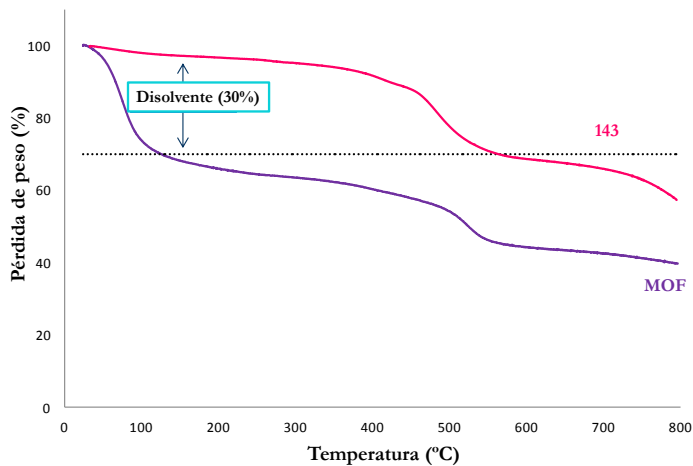


FIGURA 76: COMPARACIÓN DE LAS CURVAS DE TGA

Por otro lado, la comparación de la curva de TGA para la metaloporfirina **143** (curva naranja) y la matriz obtenida **146** (curva violeta) muestra también una diferencia en la pérdida de peso a temperaturas inferiores a 200 °C aunque en menor medida (20%). Esto nos podría indicar que se debe a la pérdida de disolvente de dentro de las cavidades (Figura 77).

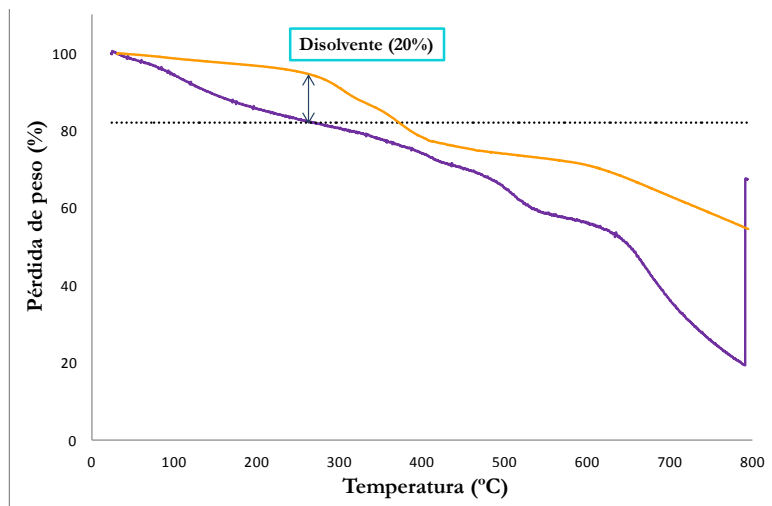


FIGURA 77: CURVA DE TGA PARA LA METALOPORFIRINA 143 Y LA MATRIZ OBTENIDA A PARTIR DE ELLA

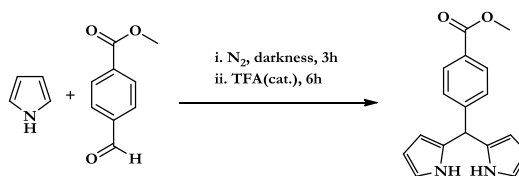
4. Conclusiones

Se han sintetizado las *meso*-porfirinas **137** y **138** no comerciales. A partir de la porfirina libre **137** se han preparado las metaloporfirinas de hierro y rutenio (**138** y **139** respectivamente) y se ha llevado a cabo su caracterización mediante IR, UV-vis, HRMS y RMN. Posteriormente se han saponificado y los materiales resultantes se han empleado en la preparación de matrices porosas combinándolas con $ZrCl_4$, se han optimizado las condiciones de síntesis mediante un estudio detallado del efecto que el disolvente y del agente modulante empleado. Por último se ha realizado el correspondiente estudio de estabilidad térmica mediante TGA en donde se observa una importante pérdida de peso que podría indicar que nos encontramos frente a un material poroso.

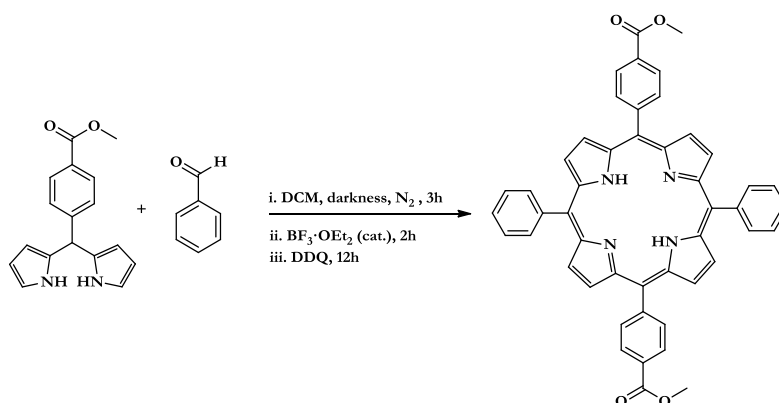
5. Parte experimental

Esta sección está redactada en inglés para cumplir con la normativa de la Universidad de Granada para obtener el título de Doctor Internacional.

5.1.1. SYNTHESIS OF PORPHYRINS

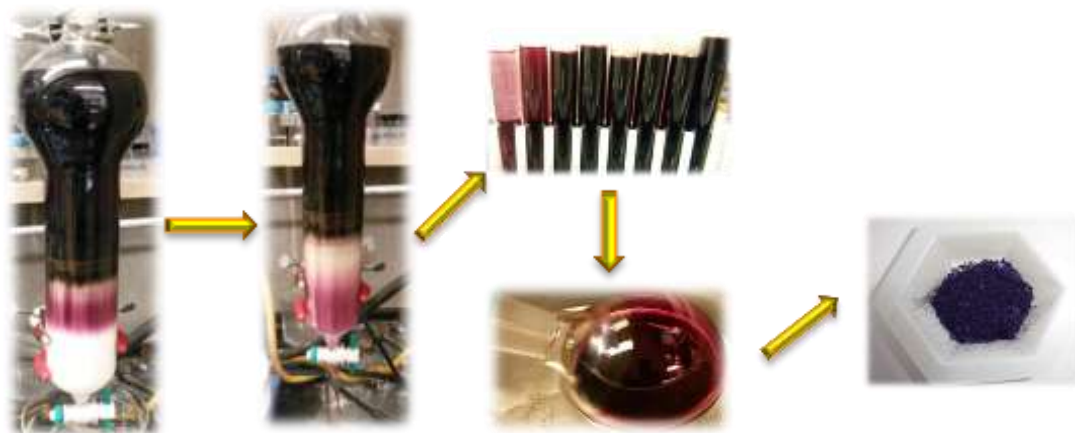
Methyl 4-(di(1H-pyrrol-2-yl)methyl)benzoate. Dipyrrole **136**

A solution of methyl-4-formylbenzoate (4.12 g, 25.3 mmol) in freshly distilled pyrrole (70 mL, 1 mol) were stirred and degassed by bubbling dry N₂ for 3 h in dark. After adding 0.4 mL of TFA (5.1 mmol) to the degassed solution, it was stirred at room temperature in the dark for 6 h. The reaction mixture was diluted with 80 mL of AcOEt and washed with 0.1 M aqueous NaOH solution and double distilled water successively. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, and the solvent and the excess of pyrrole were removed under a reduced pressure to afford light brown oil which solidified after addition of 5 mL of hexanes and 5 mL of methanol. The pale yellow fraction was collected by filtration and dried with N₂ afforded 11.9 g of product **136** (80 % yield). Keep in freezer. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (m, 4 H), 7.28 (m, 2 H), 6.72 (m, 2 H), 6.16 (m, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 5.53 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H). HRMS (QTOF ES-) calculated for C₁₇H₁₅N₂O₂: 279.1139; found: 279.1135.

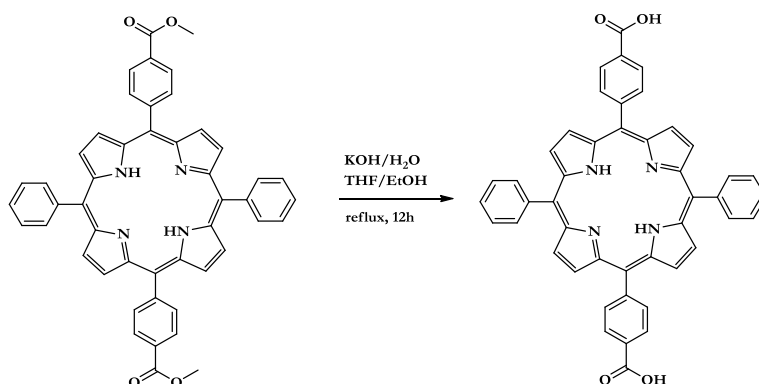
5,15-bis(4-methoxycarbonylphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrin. **137**

A solution of dipyrrole **136** (2.1 g, 7.5 mmol) and benzaldehyde purified by redistillation (Aldrich) (0.72 mL, 7.08 mmol) in 740 mL of DCM was degassed by bubbling N₂ for 3 h

in dark. Following the addition of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ purified by redistillation (Aldrich) (0.4 mL, 3.12 mmol) to the degassed solution, the reaction mixture was stirred at room temperature in the dark for 2 h. Subsequently, 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) (2.6 g, 11.45 mmol) was added to the resulting dark red solution. After stirring overnight, 4 mL of triethylamine (30 mmol) was added to the reaction mixture to neutralize the Lewis acid. The crude reaction mixture was then concentrated (supported in 5 g of neutral alumina) and loaded on a neutral alumina flash column using DCM/hexanes/EtOAc, 8:1.5:1, v/v as the eluent. The obtained red wine solvent was evaporated to afford purple porphyrins **137** (0.82 g, 32% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (s, 6H), 7.81–7.73 (m, 6H), 8.20–8.24 (m, 4H), 8.35–8.27 (m, 4H), 8.46–8.45 (m, 4H), 8.90–8.80 (m, 8H). HRMS (QTOF ES-) calculated for $\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4$: 729.2507; found: 729.2505.

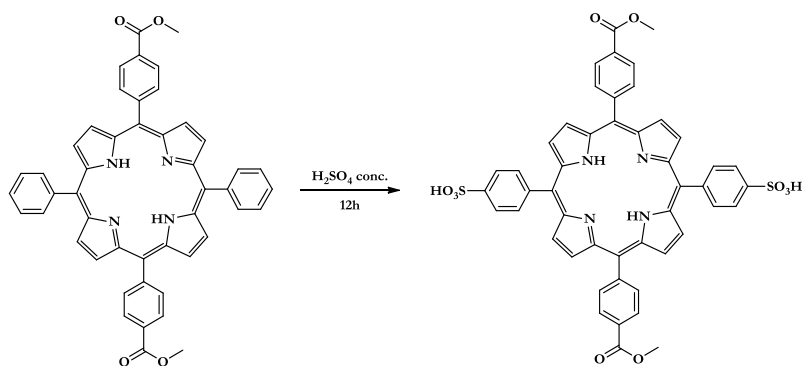


5,15-bis(4-carboxyphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrin. 141



The para-substituted porphyrin dicarboxylate **137** (0.6 g, 1.05 mmol) was dissolved in 200 mL of tetrahydrofuran (THF)/methanol (1:1 vol/vol) mixture, and KOH (3 g) in 30 mL of H₂O was added to carry out the hydrolysis reaction under reflux for 12 h. After cooling to ambient temperature, the organic solvent was removed under a reduced pressure, and the residue was diluted with 100 mL of water. The resulting solid dipotassium salt was acidified with concentrated HCl (pH=6), centrifugated and washed with water and dried in vacuum. Finally, a purple powder of the porphyrin dicarboxylic acid **141** (570 mg, 96% yield) was obtained. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.80-7.81 (m, 6H), 8.18-8.20 (m, 4H), 8.32- 8.36 (m, 8H), 8.81 (brs, 8H). HRMS (QTOF ES-) calculated for C₄₆H₂₉N₄O₄: 701.2194; found: 701.2194.

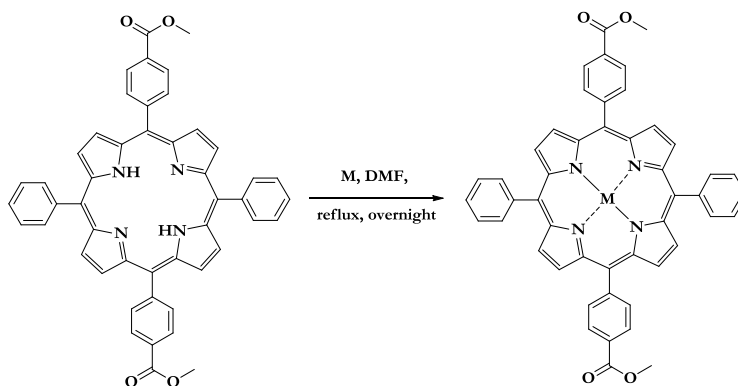
5,15-bis(sulphophenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrin. **140**



400 mg of **137** and 4 mL of 98% H₂SO₄ in a vial was stirred 6 hours and then allowed to stand at room temperature for 48 hours. The mixture was filtered and the filtrate was cautiously diluted with two volumes of distilled water. The resulting bright green precipitate was washed several times with water and dried in vacuum to afford **140** (290 mg, 60%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.01 (s, 6H), 5.01 (brs, 2H), 7.82-7.80 (m, 4H), 8.20-8.16 (m, 4H), 8.39-8.34 (m, 8H), 8.82 (s, 8H). HRMS (QTOF ES-) calculated for C₄₈H₃₃N₄O₁₀S₂: 889.1644; found: 889.1643.

5.1.2. SYNTHESIS OF METALLOPORPHYRINS

5,15-bis(4-methoxycarbonylphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrin-M. Products 138 and 139

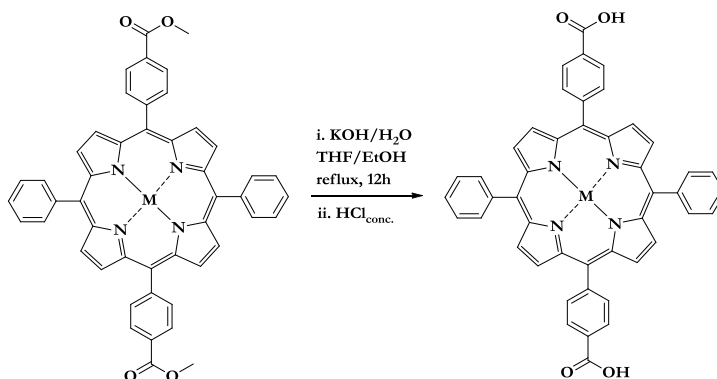
**[5,15-bis(4-methoxycarbonylphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrinato]-Fe(III) Chloride. 138**

A solution of **137** 0.365 g (0.5 mmol) and $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.27 g, 6.4 mmol) in 50 mL of DMF was refluxed for 6 h. After the mixture was cooled to room temperature, 75 mL of H_2O was added. The resultant precipitate was filtered and washed with 25 mL of H_2O for two times. The obtained solid was dissolved in CHCl_3 , followed by washing three times with 1 M HCl and twice with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to afford quantitative dark brown crystals. HRMS (QTOF ES⁺) calculated for $\text{C}_{48}\text{H}_{33}\text{ClFeN}_4\text{O}_4$: 820.1540; found: 820.1543.

[5,15-bis(4-methoxycarbonylphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrinato]-carbonil-Ru(II). 139

A solution of **137** 0.200 g (0.27 mmol) and triruthenium dodecacarbonyl (745 mg, 1.16 mmol) in 30 mL of DMF was refluxed for 6 h. After the mixture was cooled to room temperature, 50 mL of H_2O was added. The resultant precipitate was filtered and washed with 20 mL of H_2O for two times. The obtained solid was dissolved in CHCl_3 , followed by washing three times with 1 M HCl and twice with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to afford quantitative dark orange crystals. HRMS (QTOF ES⁺) calculated for $\text{C}_{49}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5\text{Ru}$: 859.1494; found: 859.1494.

5,15-bis(4-carboxyphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrin-M. Products 142 and 143



[5,15-bis(4-carboxyphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrinato]-Fe(III) Chloride. 142

The obtained ester (0.4 g) was stirred in THF (30 mL) and MeOH (30 mL) mixed solvent, to which a solution of KOH (1.3 g) in H₂O (30 mL) was introduced. This mixture was refluxed for 12 h. After cooling down to room temperature, THF and MeOH were evaporated. Additional water was added to the resulting water phase and the mixture was heated until the solid was fully dissolved, then the homogeneous solution was acidified with 1M HCl until no further precipitate was detected. The brown solid was collected by filtration, washed with water and dried in vacuum. HRMS (QTOF ES⁺) calculated for C₄₆H₂₉ClFeN₄O₄: 792.1227; found: 792.1229.

[5,15-bis(4-carboxyphenyl)-10,20-bis(phenyl)porphyrinato]-carbonil-Ru(II). 143

The obtained ester (0.23 g) was stirred in THF (20 mL) and MeOH (20 mL) mixed solvent, to which a solution of KOH (0.9 g) in H₂O (20 mL) was introduced. This mixture was refluxed for 12 h. After cooling down to room temperature, THF and MeOH were evaporated. Additional water was added to the resulting water phase and the mixture was heated until the solid was fully dissolved, then the homogeneous solution was acidified with 1M HCl until no further precipitate was detected. The brown solid was collected by

filtration, washed with water and dried in vacuum. HRMS (QTOF ES⁺) calculated for C₄₇H₂₉N₄O₅Ru: 831.1181; found: 831.1181.

SYNTHESIS OF MOF

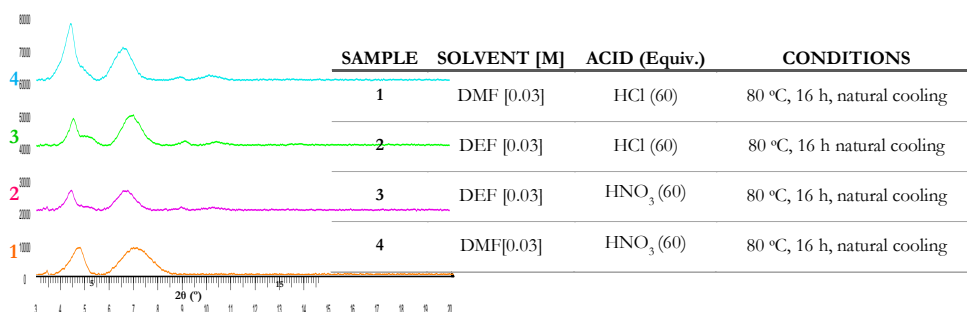
In a vial, Zirconium tetrachloride was dissolved in DMF (or DEF) and corresponding acid. The mixture was sonicated for 10 minutes. 0.07 mmol of porphyrin-COOH was dissolved in the solution and sonicated for an additional 10 minutes. The solution was placed in the oven.

The mixture was centrifuged; 15 mL of DMF was added and centrifuged again. The process was repeated two times. The solid were washed with ethanol, centrifuged and drier under vacuum.

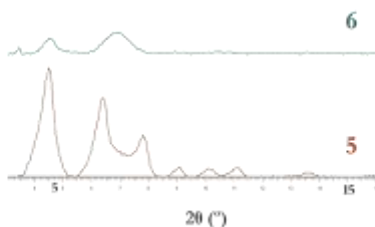
Yield: 25-30% Small vials (4 mL) gave the best yields.

Studied conditions

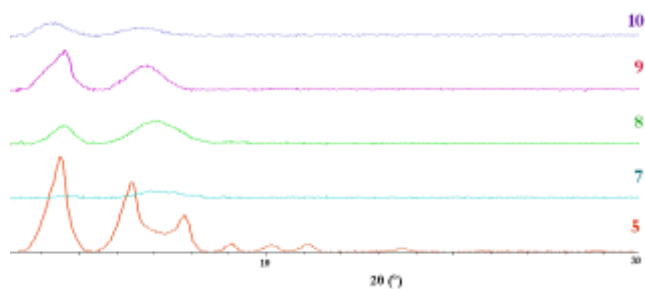
HCl:



SAMPLE	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
5	DMF [0.015]	HCl (60)	80 °C, 16 h, natural cooling
6	DEF [0.015]	HCl (60)	80 °C, 16 h, natural cooling

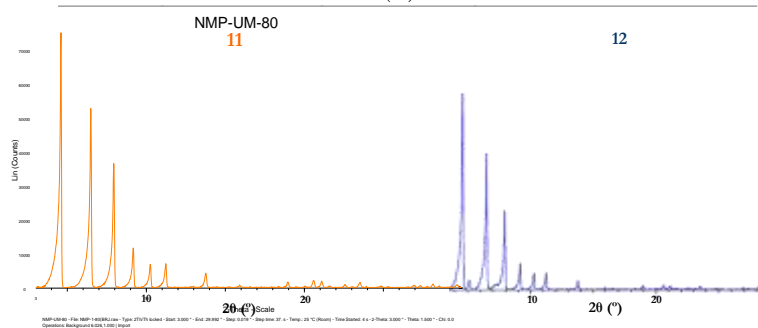


SAMPLE	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
5	DMF [0.015]	HCl (60)	80 °C, 16 h, natural cooling
7	DMF [0.03]	HCl (60)	5 days, room temperature
8	DMF [0.03]	HCl (60)	50 °C, 48 h, natural cooling
9	DMF [0.03]	HCl (60)	120 °C, 24 h, natural cooling
10	DMF [0.015]	HCl (60)	120 °C, 24 h, natural cooling

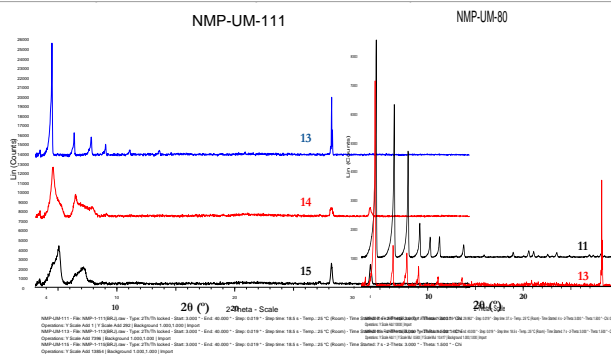


Benzoic acid:

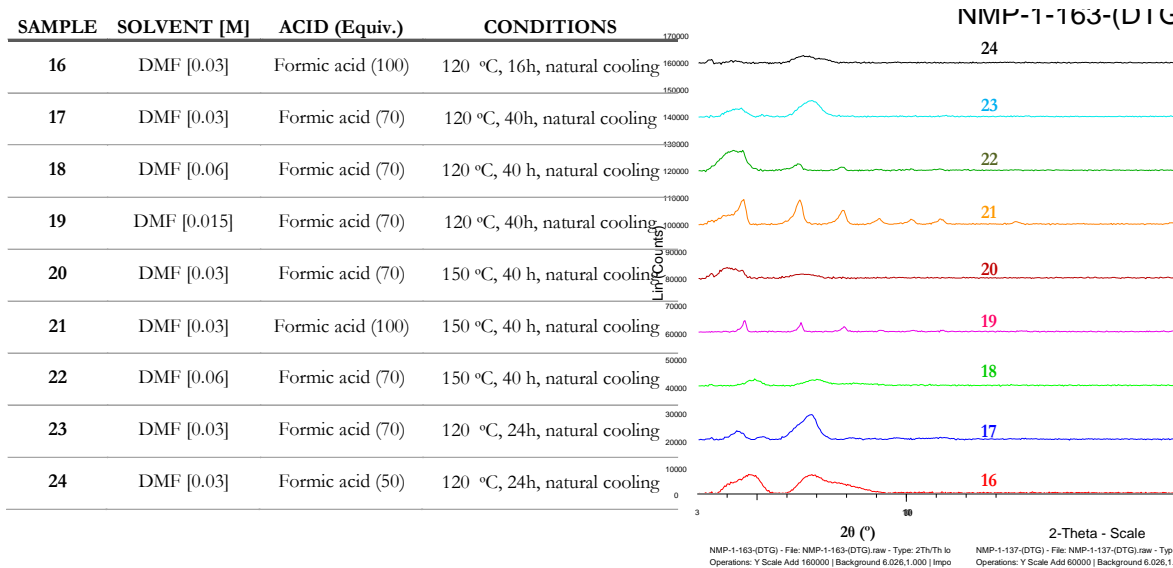
SAMPLE	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
11	DMF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 16 h, natural cooling
12	DEF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 16 h, natural cooling



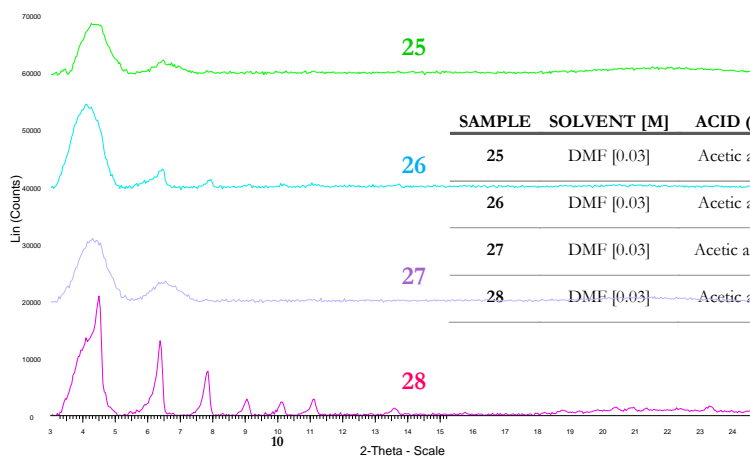
SAMPLE	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
13	DMF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 32 h, natural cooling
14	DMF [0.015]	Benzoic acid (55)	120 °C, 32 h, natural cooling
15	DMF [0.015]	Benzoic acid (40)	120 °C, 32 h, natural cooling



Formic acid:



Acetic acid:

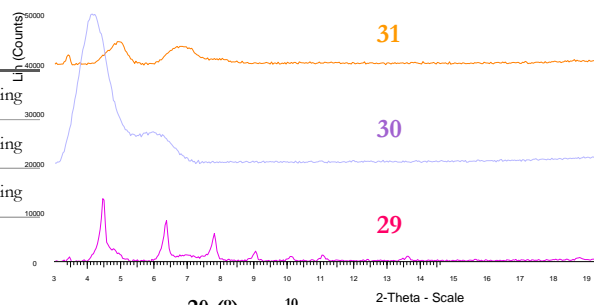


SAMPLE	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
25	DMF [0.03]	Acetic acid (75)	150 °C, 40 h, natural cooling
26	DMF [0.03]	Acetic acid (50)	120 °C, 24 h, natural cooling
27	DMF [0.03]	Acetic acid (100)	150 °C, 40 h, natural cooling
28	DMF [0.03]	Acetic acid (60)	120 °C, 24 h, natural cooling

NMP-1-167-(DTG) - File: NMP-1-167-(DTG).raw - Type: 2Th/Th locked - Start: 3.000 ° - End: 25.005 ° - Step: 0.040 ° - Step time: 64.8 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Stated: 6 s - 2-Theta: 3.000 ° - Theta: 1.500
 Operations: Y Scale Add 20000 | Background 0.257,1.000 | Import
 NMP-1-153-(DTG) - File: NMP-1-153-(DTG).raw - Type: 2Th/Th locked - Start: 3.000 ° - End: 30.006 ° - Step: 0.040 ° - Step time: 64.8 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Stated: 6 s - 2-Theta: 3.000 ° - Theta: 1.500
 Operations: Background 0.257,1.000 | Import
 NMP-1-155-(DTG) - File: NMP-1-155-(DTG).raw - Type: 2Th/Th locked - Start: 3.000 ° - End: 25.005 ° - Step: 0.040 ° - Step time: 64.8 s - Temp.: 25 °C (Room) - Time Stated: 6 s - 2-Theta: 3.000 ° - Theta: 1.500

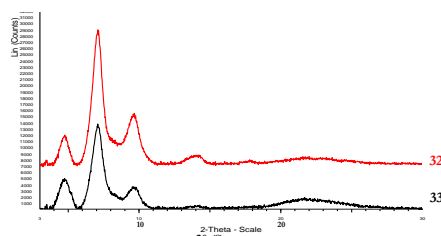
Benzoic acid:

[M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
0.03	Benzoic acid (50)	120 °C, 40 h, natural cooling
0.12	Benzoic acid (50)	150 °C, 40 h, natural cooling
0.12	Benzoic acid (75)	120 °C, 24h, natural cooling



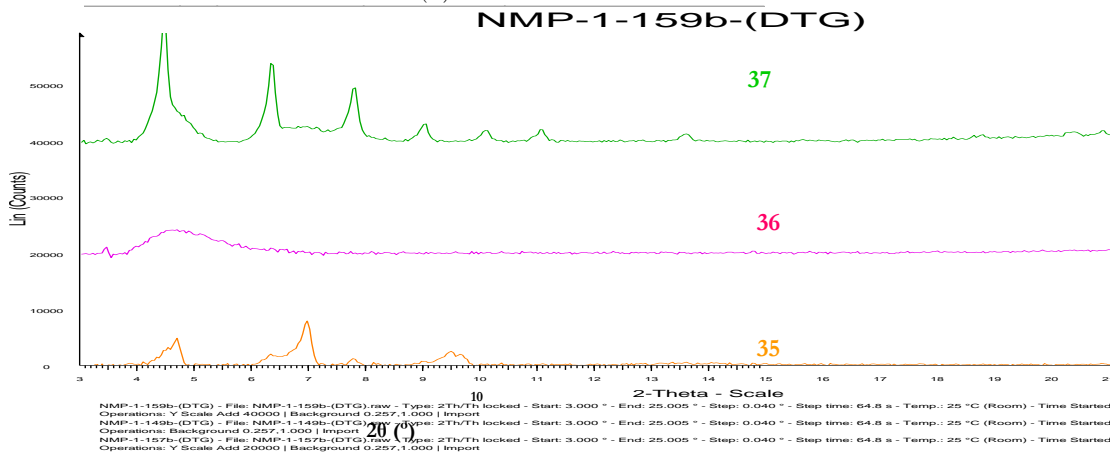
NMP-1-173-(DTG) - File: NMP-1-173-(DTG).raw - Type: 2Th/Th locked - Start: 3.000 ° - End: 25.005 ° - Step: 0.040 ° - Step time: 64.8 s - Temp.: 25 °C (Room)
 Operations: Y Scale Add 40000 | Background 0.257,1.000 | Import
 NMP-1-125-(DTG) - File: NMP-1-125-(DTG).raw - Type: 2Th/Th locked - Start: 3.000 ° - End: 25.005 ° - Step: 0.040 ° - Step time: 64.8 s - Temp.: 25 °C (Room)
 Operations: Background 0.257,1.000 | Import

Metalloporphyrin

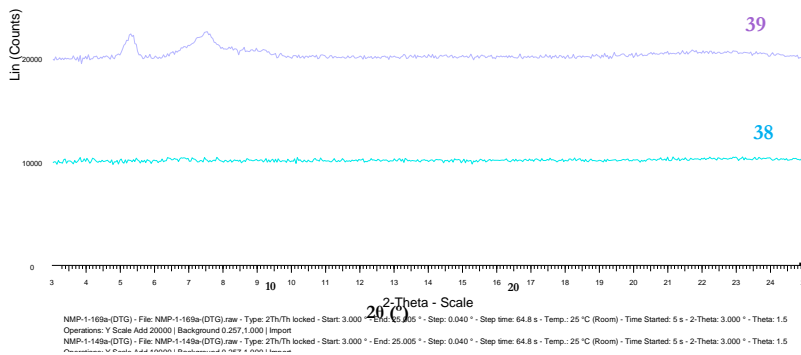


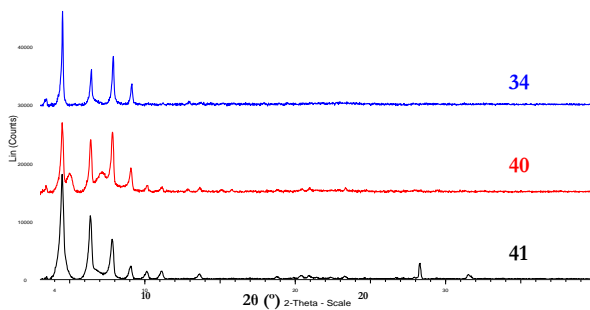
SAMPLE	M	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
32	Fe	DMF [0.015]	HCl (60)	80 °C, 16h, natural cooling
33	Ru	DMF [0.015]	HCl (60)	80 °C, 16h, natural cooling

SAMPLE	M	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
35	Fe	DMF [0.03]	Formic acid (70)	150 °C, 40 h natural cooling
36	Fe	DMF [0.03]	Benzoic acid (50)	150 °C, 40 h, natural cooling
37	Fe	DMF [0.03]	Benzoic acid (50)	120 °C, 24h, natural cooling



SAMPLE	M	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
38	Ru	DMF [0.03]	Formic acid (70)	150 °C, 40 h, natural cooling
39	Ru	DMF [0.012]	Benzoic acid (75)	120 °C, 24h, natural cooling

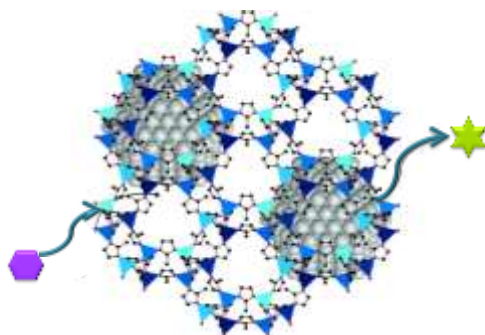




SAMPLE	M	SOLVENT [M]	ACID (Equiv.)	CONDITIONS
34	Ru	DMF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 32h, natural cooling
40	Fe	DMF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 32h, natural cooling
41	----	DMF [0.015]	Benzoic acid (75)	120 °C, 32h, natural cooling

TERCERA PARTE

INCLUSIÓN DE COMPLEJOS DE TITANIO EN EL INTERIOR DE MOFS



INTRODUCCIÓN GENERAL

*CAPÍTULO I: CATALIZADORES
HETEREOGÉNEOS DE TITANIO*

1. Introducción general

Cuando se lleva a cabo una reacción catalítica, la eliminación de pequeñas trazas de catalizador del producto final de reacción es esencial, ya que la contaminación por metales está altamente regulada, especialmente por la industria farmacéutica. En la actualidad existe un gran interés en el desarrollo de catalizadores heterogéneos que sean fácilmente recuperables del medio de reacción con el fin de reutilizarlos en más de un ciclo catalítico y evitar así los problemas relacionados con el reciclaje del catalizador y el aislamiento de los productos de la reacción.

Así pues, la heterogeneización se puede definir como "la transformación de un catalizador soluble en uno heterogéneo, capaz de estar separado de la mezcla de reacción y, preferiblemente, ser reutilizado múltiples veces". Además, la catálisis heterogénea tiene una gran ventaja sobre la homogénea y es que el catalizador se separa fácilmente de los productos por simple filtración. Por lo general, un catalizador heterogéneo suele ser mucho más estable y suele degradarse mucho más lentamente que un catalizador homogéneo.

En catálisis heterogénea, la superficie total del sólido tiene un efecto importante en la velocidad de reacción, ya que cuanto mayor sea la superficie del catalizador mayor será la velocidad de reacción. Por tanto, en los últimos años se ha trabajado en el estudio de materiales porosos clásicos que incorporen centros activos en su estructura cristalina como por ejemplo, zeolitas y otros materiales mesoporosos ordenados que puedan ser empleados como soportes de estos catalizadores heterogéneos.²⁰⁵ En este contexto ha surgido un interés creciente por los MOFs en el campo de la catálisis heterogénea como resultado de la naturaleza modular de estos sistemas que permite un gran control sobre los centros activos de dicha estructura porosa. Además, el amplio rango de tamaño de poro disponible permite el paso de los reactivos a través de las cavidades incrementando el número de centros activos accesibles y evitando que la catálisis se produzca en la superficie externa del sólido. Sin embargo, a la vez que el incremento de la longitud del espaciador permite obtener estructuras con centros activos cada vez más accesibles, la tendencia a que

²⁰⁵ A. Corma, H. García, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, p. 3837.

aparezcan estructuras interpenetradas también aumenta, lo que puede limitar la accesibilidad de los sustratos a los centros activos del catalizador.²⁰⁶

Por otro lado, a través de la elección de los sustituyentes en los ligandos orgánicos es posible modificar el entorno químico dentro de la cavidad a la vez que se modifican las propiedades electrónicas de los centros metálicos mediante efectos inductivos.²⁰⁷

1.1. Estrategias para la incorporación de centros activos en un MOF

Existen diferentes estrategias para incorporar uno o más centros catalíticamente activos en la estructura de un MOF. Como se ha mencionado anteriormente, la síntesis de PCPs consiste en el autoensamblaje de un clúster metálico o SBU con el ligando orgánico para formar un sólido poroso cristalino mono-, bi- o tri-dimensional. En principio, el diseño modular de MOFs permite su uso para aplicaciones catalíticas específicas a través de la selección de las SBUs y ligandos que se unirán formando la estructura cristalina controlando:

- i. El entorno de coordinación del metal que forma parte de la SBU.
- ii. La longitud y conectividad del ligando orgánico.
- iii. Los sustituyentes en el espaciador orgánico que permitirán emplear métodos de post-funcionalización.

Los catalizadores heterogéneos basados en MOFs se pueden clasificar en función de en qué parte del material se encuentra el centro activo, es decir, si la catálisis se produce en el ligando, en el clúster metálico o en el poro, empleándose la matriz original o a través de transformaciones post-sintéticas.

Catálisis en el clúster metálico

En un principio el uso de MOFs como catalizadores heterogéneos comenzó con la suposición de que los átomos que forman parte de las SBUs podrían participar en el ciclo catalítico. Para que esto ocurra, el metal tiene que ser capaz de coordinarse con los sustratos mediante la expansión de su esfera de coordinación, por desplazamiento de

²⁰⁶ B. Kesanli, Y. Cui, M. R. Smith, E. W. Bittner, B. C. Bockrath, W. B. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, p. 72.

²⁰⁷ a) J. Canivet, S. Aguado, C. Daniel, D. Farrusseng, *ChemCatChem*, **2011**, *3*, p. 675. b) F. Vermeortele, R. Ameloot, A. Vimont, C. Serre, D. De Vos, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, p. 1521.

alguno de sus ligandos lábiles (generalmente moléculas de disolvente), o por la presencia de vacantes de coordinación ya sea por defectos en síntesis o post-síntesis mediante tratamiento térmico²⁰⁸ (Figura 78).

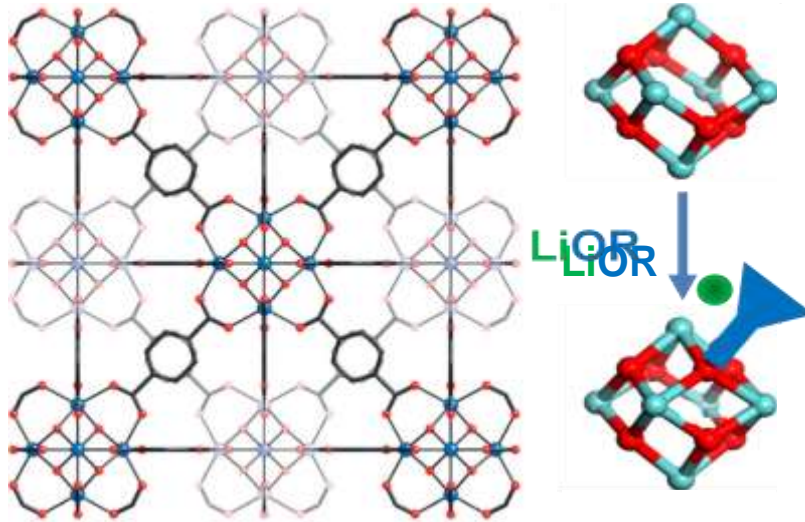


FIGURA 78: REPRESENTACIÓN DE LA INSERCIÓN DE LiOR EN UiO-66 CALCINADO²⁰⁸

Debido a los importantes cambios que se producen en el clúster metálico, para que ocurra la reacción deseada es imprescindible determinar si el material se mantiene intacto, actuando como un verdadero catalizador heterogéneo o si, por el contrario, se produce la degradación del MOF actuando éste como un precursor que posteriormente da lugar a las especies activas que catalizan la reacción.

Catálisis en el poro

Gracias a la elevada área superficial y al volumen interno de los poros que poseen los MOFs, éstos pueden ser utilizados como soporte para obtener una buena dispersión y estabilización de especies catalíticamente activas, tales como nanopartículas metálicas o catalizadores moleculares (Figura 79). Además, la presencia de cavidades y poros de dimensiones regulares pueden imponer una restricción estérica a los reactivos o productos involucrados en la reacción, sobre todo, cuando las dimensiones del poro son muy parecidas a la de los sustratos. Por otro lado, la estructura del PCP puede jugar un papel

²⁰⁸ E. López-Maya, C. Montoro, L. M. Rodríguez-Albelo, S. D. Aznar-Cervantes, A. A. Lozano-Pérez, J. L. Cenís, E. Barea, J. A. R. Navarro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, p. 6790.

fundamental en el proceso mediante interacciones secundarias que pueden activar sustratos a través de los grupos funcionales de sus ligandos.²⁰⁹

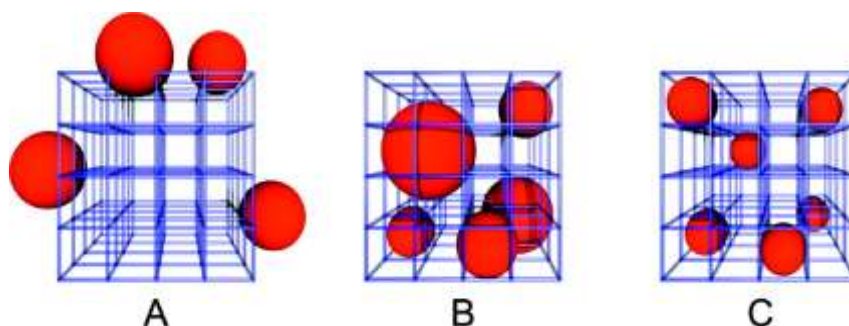


FIGURA 79: DISPOSICIÓN DE NANOPARTÍCULAS METÁLICAS ENCAPSULADAS EN UN MOF.²¹⁰ A) PARTÍCULAS ANCLADAS EN LA SUPERFICIE; B) PARTÍCULAS DE TAMAÑO HETEROGÉNEO DISTRIBUIDAS UNIFORMEMENTE EN EL VOLUMEN DEL CRISTAL; C) PARTÍCULAS HOMOGÉNEAS DEL MISMO TAMAÑO QUE EL PORO DISTRIBUIDAS UNIFORMEMENTE

Catálisis en el ligando orgánico

La introducción de centros activos en el ligando orgánico puede llevarse a cabo mediante la incorporación de grupos funcionales en el espaciador que no formen parte de la SBU. Estos grupos funcionales se pueden incorporar directamente, cuando forman parte del espaciador, o post-síntesis mediante la modificación de un grupo ya presente en el material de partida²¹¹ (Figura 80).

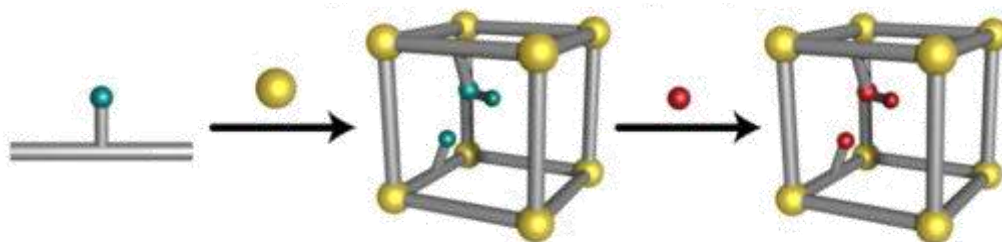


FIGURA 80: TRANSFORMACIÓN POST-SINTÉTICA EN EL LIGANDO

²⁰⁹ T. Uemura, R. Kitaura, Y. Ohta, M. Nagaoka, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, p. 4112.

²¹⁰ D. Esken, S. Turner, O. I. Lebedev, G. Van Tendeloo, R. A. Fischer, *Chem. Mater.* **2010**, 22, p. 6393.

²¹¹ A. Corma, H. García, F. X. Llabrés i Xamena, *Chem. Rev.* **2010**, 110, p. 4606.

Por tanto podemos tener catálisis en el ligando a partir de:

i. Ligandos metalorgánicos

Mediante la incorporación de complejos metálicos de reconocido interés en catálisis homogénea y en catálisis asimétrica, como son los complejos quirales basados en derivados tipo salen o BINOL. Existe también la posibilidad del uso de metaloporfirinas que actúen como espaciadores.²¹²

ii. Presencia de grupos funcionales en la cadena lateral

Generalmente se emplean grupos funcionales como centros básicos de Lewis²¹³ incorporados bien mediante reacción orgánica “post-síntesis” o por reacción directa con el anillo bencénico.²¹⁴ A veces no es posible la síntesis directa de las matrices porosas que contengan grupos funcionales libres en el espaciador, por lo que es necesaria una protección previa de estos grupos funcionales, seguida de una desprotección para liberar la funcionalidad tras finalizar la síntesis del PCP.²¹⁵ Otras estrategias desarrolladas consisten en intercambiar lentamente los espaciadores orgánicos del PCP sintetizado por otros espaciadores funcionales mediante un proceso de intercambio sólido-líquido de ligandos.²¹⁶

iii. Formación de ligandos post-síntesis

Permite la formación de ligandos orgánicos quelantes por modificación post-síntesis de grupos funcionales disponibles en PCPs previamente sintetizados. Principalmente se lleva a cabo por reacción orgánica con el grupo amino libre de MOF análogos a los complejos metálicos utilizados en catálisis homogénea, como por ejemplo bases de Schiff.²¹⁷

²¹² a) S-H. Cho, B. Ma, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, T. E. Albrecht-Schmitt, *Chem. Commun.* **2006**, p. 2563. b) C.-D. Wu, A. Hu, L. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, p. 8940. c) D. Feng, Z. Y. Gu, J.-R. Li, H.-L. Jiang, Z. Wei, H. C. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, p.10307.

²¹³ a) J. S. Seo, D. Whang, H. Lee, S. I. Jun, J. Oh, Y. Jeon, K. Kim, *Nature*, **2000**, *404*, p. 982. b) S. Hasegawa, S. Horike, R. Matsuda, S. Furukawa, K. Mochizuki, Y. Kinoshita, S. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, p. 2607.

²¹⁴ Z. Wang, S. M. Cohen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, p. 1315.

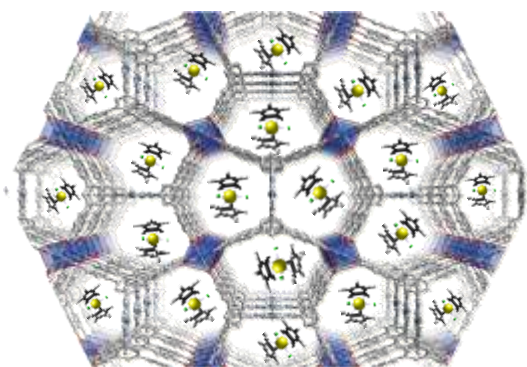
²¹⁵ D. J. Lun, G. I. N. Waterhouse, S. G. Telfer, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, p. 5806.

²¹⁶ H. Fei, J. F. Cahill, K. A. Prather, S. M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, p. 4011.

²¹⁷ X. Zhang, F. X. Llabrés i Xamena, A. Corma, *J. Catal.* **2006**, *265*, p. 155.

CAPÍTULO I

CATALIZADORES HETEROGÉNEOS DE TITANIO



1. Introducción
2. Objetivos
3. Resultados y discusión
4. Conclusiones
5. Parte experimental

1. Introducción

En las últimas décadas, se ha producido un creciente interés por desarrollar catalizadores heterogéneos debido a que estos evitan los problemas relacionados con el reciclaje del catalizador y el aislamiento de los productos de la reacción. Una de las ventajas de utilizar MOFs como catalizadores heterogéneos es su gran porosidad, que permite el paso de los reactivos a través de las cavidades, incrementando el número de centros activos accesibles.

En este contexto, sería de gran interés la síntesis de polímeros de coordinación porosos adecuados para soportar catalizadores de Ti(III), con objeto de poder llevar a cabo reacciones en fase heterogénea. Hay que destacar que, en un principio, el empleo de un catalizador heterogéneo permite la recuperación del mismo pudiendo así ser empleado en distintos ciclos catalíticos (TON).

1.1. Análisis del lixiviado

Cuando se emplean los PCPs como catalizadores heterogéneos, además de estudiar la estabilidad química/mecánica/térmica del material se deberá determinar si se produce o no el fenómeno de lixiviación ya sea del metal o del ligando, durante el transcurso de la reacción para determinar si el material está actuando como un verdadero catalizador heterogéneo. En principio, la lixiviación es un proceso no deseado en catálisis heterogénea ya que produce un decaimiento con el tiempo de la actividad catalítica del material.

La lixiviación masiva de un material es sencilla de determinar por comparativa del patrón de difracción del sólido recuperado, ya que una liberación masiva de alguno de estos componentes causaría un colapso de la estructura del PCP, que sería fácilmente detectable por XRPD. Para el caso en el que el lixiviado se produzca en pequeñas proporciones, el estudio se puede realizar por simple análisis químico del filtrado del medio de reacción (una vez el MOF se ha separado mediante filtración o centrifugación).

2. Objetivos

Debido a las ventajas que presenta la catálisis heterogénea frente a la catálisis homogénea, combinado con la versatilidad que poseen los complejos de Ti(III) para catalizar/promover un gran número de reacciones, nos propusimos realizar la incorporación de complejos de Ti(IV) en las cavidades de varios PCPs como precursores de especies de Ti(III) capaces de llevar a cabo reacciones catalíticas en fase heterogénea.

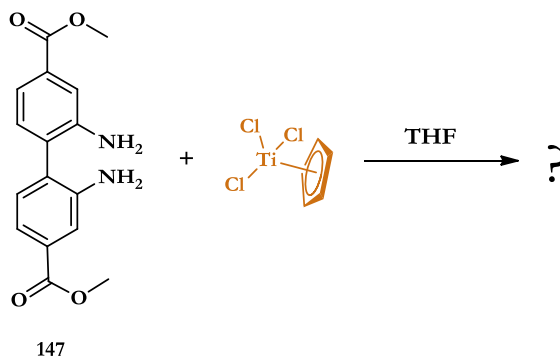
3. Resultados y discusión

En este capítulo se resumen los esfuerzos que se han realizado para incorporar la funcionalidad catalítica a los poros de MOFs robustos mediante la incorporación de complejos de titanio (IV).

3.1. Anclaje del complejo de Ti(IV) al espaciador orgánico

La introducción de centros activos en el ligando orgánico puede llevarse a cabo mediante la incorporación de grupos funcionales que no posean una función estrictamente estructural, es decir, que no formen parte de la SBU. La incorporación del centro activo se puede realizar sobre el ligando orgánico antes de preparar el MOF, teniendo en cuenta que los ligandos funcionalizados deben ser estables y solubles bajo las condiciones de síntesis del material poroso, o post-síntesis mediante la modificación de un grupo ya presente en el material de partida.

En primer lugar, se evaluó la capacidad que poseía el complejo $[\text{CpTiCl}_3]$ para coordinarse con el ligando **147** preparando una disolución de cada uno de los compuestos en THF. La elección del complejo $[\text{CpTiCl}_3]$ se realizó en base a que, tras la coordinación con **147**, quedara un cloro libre para poder reducir posteriormente el complejo de Ti(IV) a Ti(III).



ESQUEMA 61: COORDINACIÓN DEL LIGANDO 147 AL COMPLEJO DE TITANIO (IV)

Sin embargo, al mezclar las disoluciones en THF del espaciador **147** y del complejo $[Cp_2TiCl_2]$, previamente preparadas, aparecía instantáneamente un precipitado que tras filtrarlo se caracterizó mediante XPS y RMN como un compuesto tipo 5,6-fenantrolina. Por otro lado, con respecto al complejo de titanio, de la disolución resultante se obtuvieron cristales que se caracterizaron mediante difracción de rayos-X de monocristal, tratándose de un tetrámero de titanio unido por oxígenos puente²¹⁸ (Figura 81).

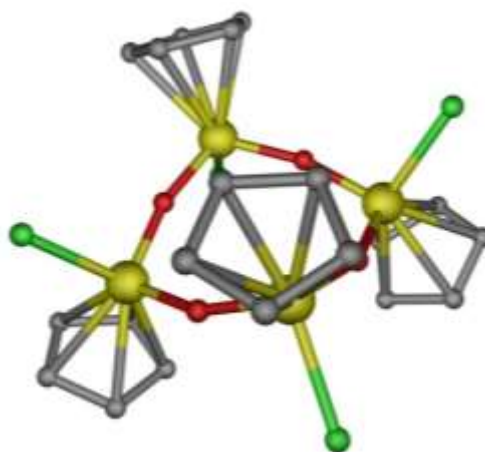


FIGURA 81: TETRÁMERO DE TITANIO OBTENIDO. TITANIO, OXÍGENO, CLORO, CARBONO

Debido a que la incorporación del centro activo sobre el ligando no dio buenos resultados decidimos intentar realizar la inclusión del complejo de titanio en la cavidad porosa mediante técnicas de impregnación.

²¹⁸ Estructura medida y resuelta por Prof. Antonio Rodríguez Diéguez.

3.2. Inclusión del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en las cavidades de PCPs

Para realizar la inclusión del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ las matrices seleccionadas deben cumplir una serie de requisitos, como por ejemplo, deben presentar alta estabilidad química frente a las condiciones del medio de reacción así como una ventana y tamaño de poro adecuado para que las moléculas del complejo de titanio puedan difundir hacia el interior de la cavidad donde serán fisisorbidas. Así pues, las matrices porosas seleccionadas fueron UiO-67, Ni_8L_6 y PIZOF (Figura 82).

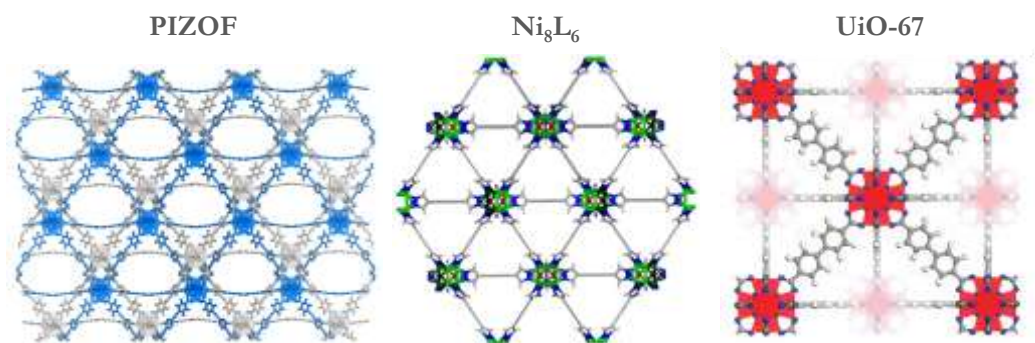


FIGURA 82: MATRICES SELECCIONAS PARA LA INCORPORACIÓN DEL COMPLEJO DE TITANIO

El proceso de heterogenización del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ dentro de las cavidades de los MOFs seleccionados (UiO-67, Ni_8L_6 y PIZOF) se llevó a cabo mediante una técnica de impregnación sólido-líquido. Para ello el MOFs se suspende, con agitación y a temperatura constante, en disoluciones con distinta concentración del complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en THF. Dichas disoluciones se concentran lentamente con objeto de forzar la incorporación del complejo dentro de la matriz porosa (Figura 83).

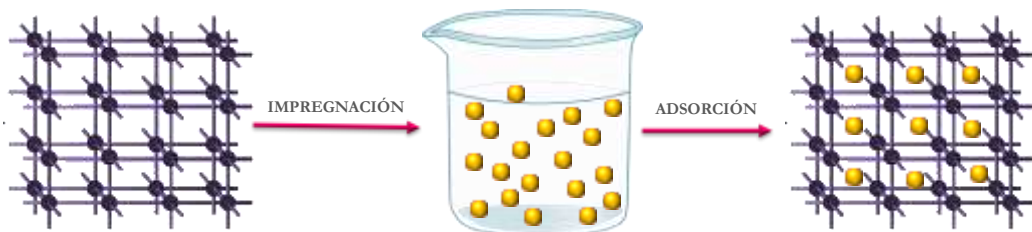


FIGURA 83: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL PROCESO DE IMPREGNACIÓN EN MOFS

Hay que destacar que la incorporación del catalizador a los poros debe ser suficiente como para participar en la reacción química pero, a su vez, el volumen ocupado por éste

debe permitir la difusión del sustrato así como la del producto a través de los poros. Teniendo en cuenta esto se ensayaron distintas proporciones: 20, 40 y 80 mg de $[Cp_2TiCl_2]$ por 100 mg de MOF.

La estabilidad de los materiales, tras los procesos de incorporación del catalizador mediante impregnación sólido-líquido, fue evaluada mediante espectroscopia de difracción de Rayos-X en polvo.

3.2.1. PIZOF

En primer lugar, se realizó la encapsulación del complejo de titanio $[Cp_2TiCl_2]$ en la matriz PIZOF mediante impregnación sólido-líquido con cantidades crecientes del complejo de titanio (IV). En la Figura 84 se observa que las posiciones de los picos del patrón de difracción no sufren alteraciones tras la incorporación del complejo de titanio. Sin embargo, se aprecian modificaciones en las intensidades de los picos de difracción, lo que se atribuye a la variación de la densidad electrónica en los planos cristalográficos correspondientes a dichos picos como resultado de la presencia del complejo de titanio en las cavidades del MOF.

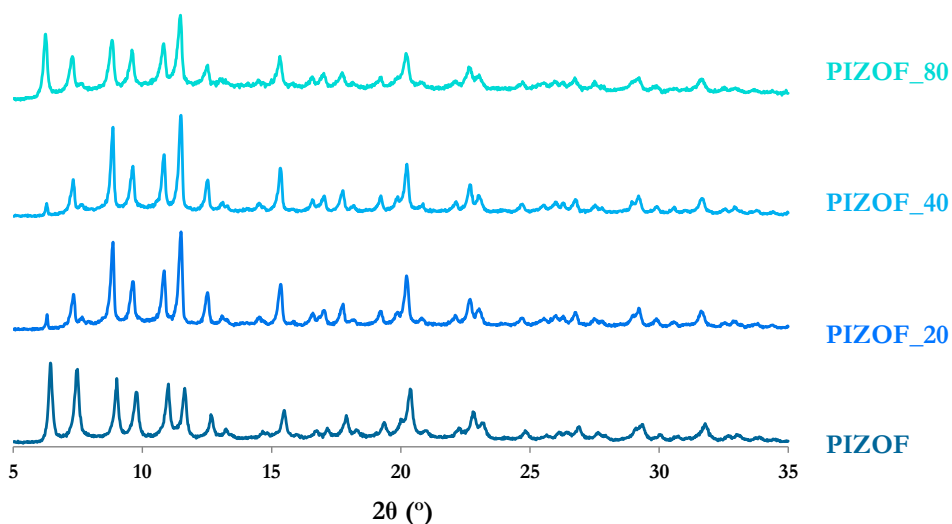


FIGURA 84: DIFRACTOGRAMAS PARA LA SERIE PIZOF

Por otro lado, las isothermas de adsorción de N_2 son indicativas de una disminución en la porosidad del material debido a que las cavidades están ocupadas por el complejo de titanio. Es interesante resaltar que para el caso de la matriz PIZOF_40 y PIZOF_80 las isothermas de adsorción son muy parecidas, lo que nos indica que el material ha alcanzado el máximo de su capacidad de encapsulación a la concentración de PIZOF_40. Este hecho probablemente es debido a que la red estructural de la matriz PIZOF se encuentra interpenetrada lo que podría dificultar la difusión de las moléculas a través de la red (Figura 85).

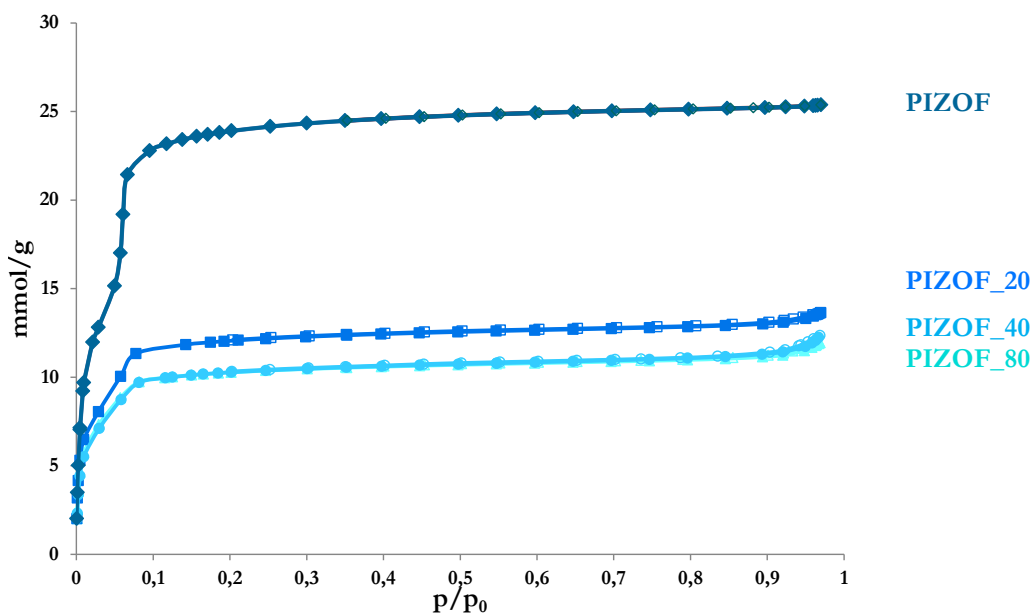


FIGURA 85: ISOTHERMAS DE ADSORCIÓN PARA LA MATRIZ PIZOF CON DIFERENTES CARGAS. LOS SÍMBOLOS VACÍOS DENOTAN EL PROCESO DE DESORCIÓN

Los resultados obtenidos a partir de los ensayos de adsorción de nitrógeno de las matrices híbridas fueron confirmados mediante espectroscopia de energía dispersiva de Rayos-X (EDX) (Figura 86). El equipo disponible para medir EDX no permite la cuantificación precisa del Zr pero si su determinación de forma cualitativa, por lo que sólo fue posible determinar la presencia de Zirconio y Titanio, así como la cuantificación de éste último.

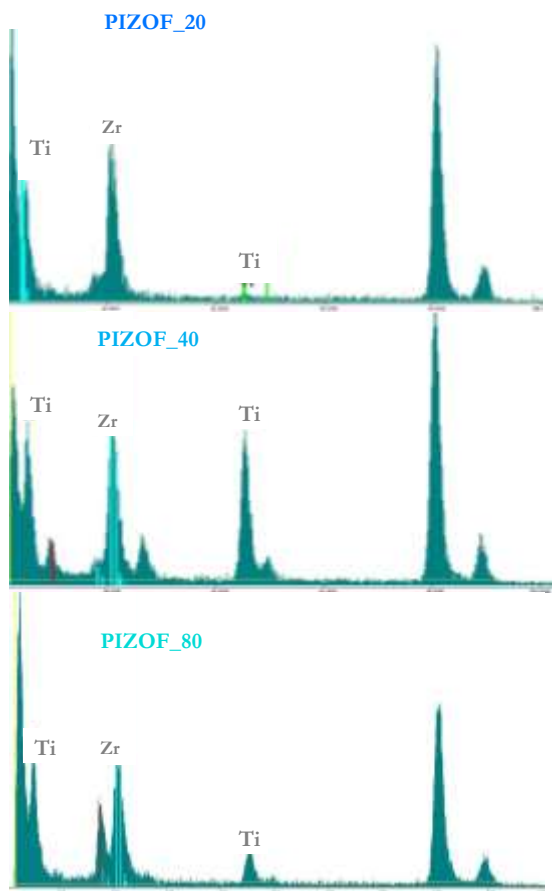


FIGURA 86: EDX PARA LA SERIE PIZOF

Por último, una vez que se comprobó que la matriz se había cargado y que no había perdido cristalinidad se realizó el análisis del lixiviado para confirmar que el complejo de titanio permanece en las cavidades del MOFs y no se produce el fenómeno de desorción. El estudio del lixiviado se realizó mediante medidas de UV-vis de la fracción líquida, ya que el complejo de titanio $[Cp_2TiCl_2]$ posee un máximo de absorción a 517 nm. Las matrices se suspendieron en THF y se agitaron durante 48 h. Para el caso de la matriz PIZOF_20 no se observa el fenómeno de desorción, sin embargo, para el caso de PIZOF_40 y PIZOF_80 a partir de las 12 h se observa un pequeño hombro a 420 nm, probablemente debido a una desorción parcial del complejo de titanio. Por otro lado, la absorción observada a baja longitud de onda se debe a la turbidez provocada por la presencia de partículas del PCP que quedan en suspensión, ya que éste fenómeno también se observa en

los ensayos realizados con la matriz original que no posee el complejo de titanio encapsulado (Figura 87).

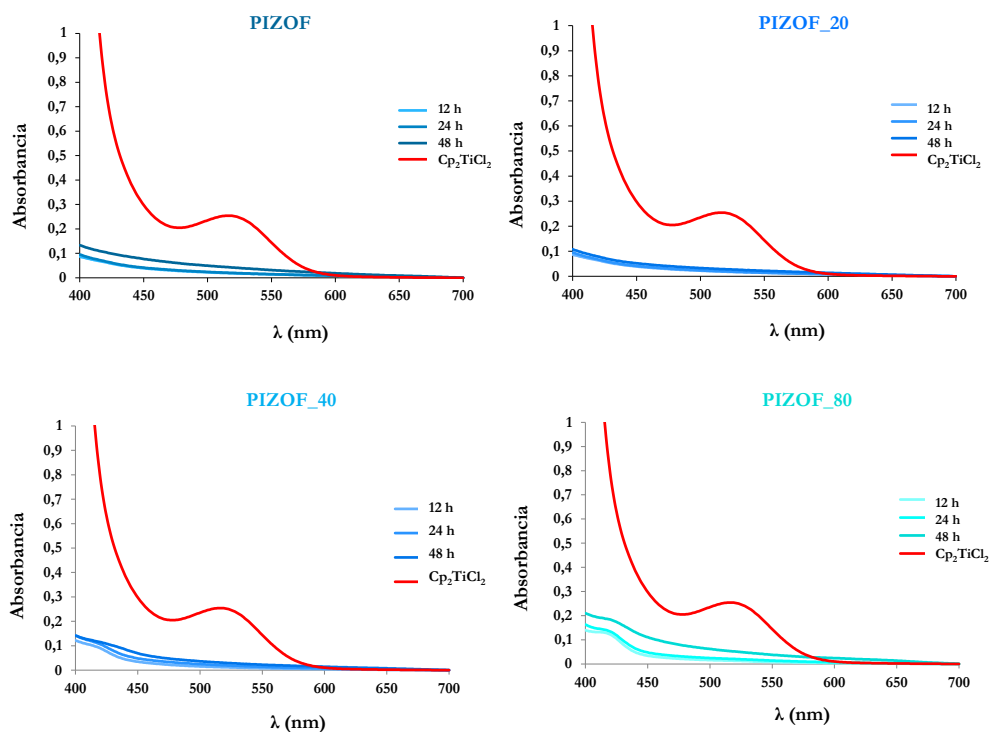


FIGURA 87: ANÁLISIS DEL LIXIVIADO

3.2.2. UiO-67

La encapsulación del complejo de titanio en la matriz UiO-67 se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento realizado para la matriz PIZOF, impregnación sólido-líquido con cantidades crecientes del complejo de titanio (20, 40 y 80 mg de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ por 100 mg de MOF). En la comparación de los diagramas de difracción de RX en polvo se observa que la matriz permanece inalterada tras someterse al proceso de impregnación ya que el material mantiene la cristalinidad en todos los casos. Además, las variaciones en las intensidades de los picos de difracción se deben a la presencia del complejo en la cavidad (Figura 88).

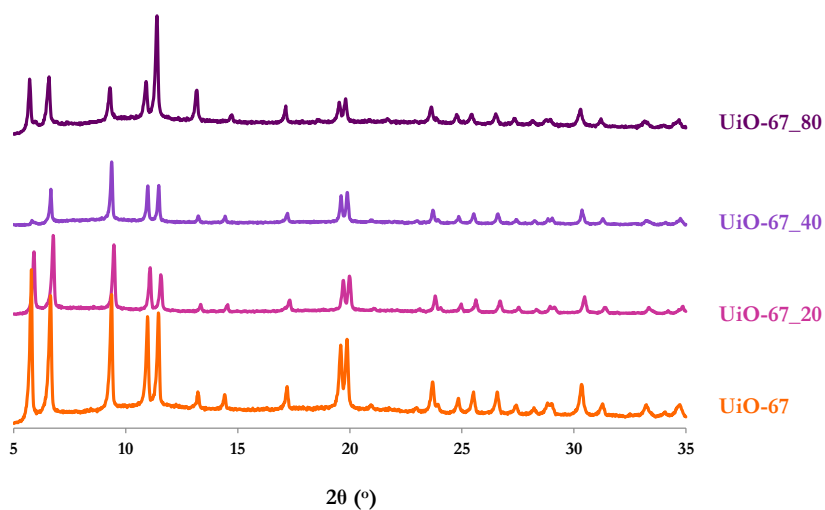


FIGURA 88: COMPARACIÓN DE LOS DIAGRAMAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X ANTES (LÍNEA NARANJA) Y DESPUÉS DE LA INCORPORACIÓN DEL COMPLEJO $[Cp_2TiCl_2]$

Por otra parte, la incorporación del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ en las cavidades de la matriz porosa se pone de manifiesto en la disminución progresiva de la capacidad de adsorción de N_2 al aumentar la proporción del complejo de titanio (Figura 89).

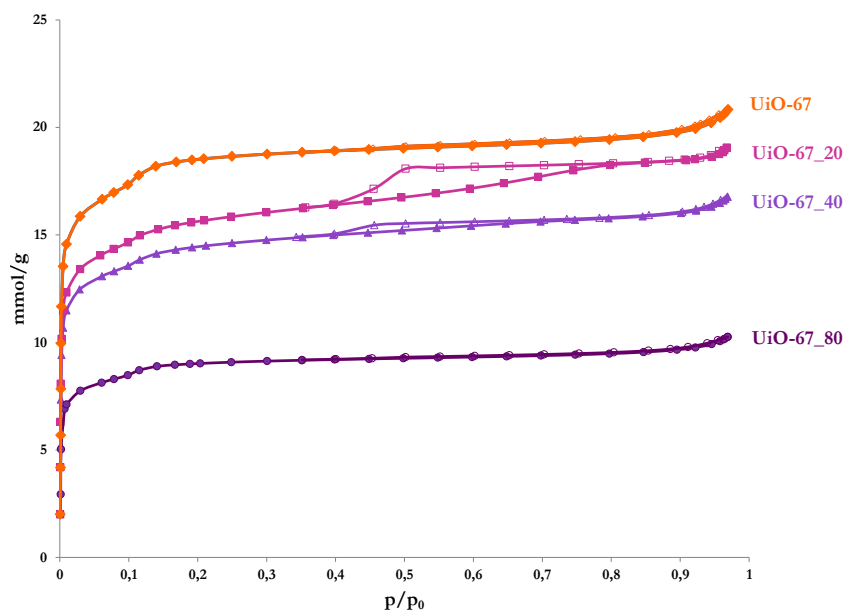


FIGURA 89: ISOTERMAS DE ADSORCIÓN PARA LA SERIE UiO-67. LOS SÍMBOLOS VACÍOS DENOTAN EL PROCESO DE DESORCIÓN

En la Figura 90 se muestran los resultados obtenidos en la medida de EDX donde el Ti se puede cuantificar de forma precisa mientras que el Zr no. Los resultados obtenidos son acordes a los obtenidos en los estudios de porosidad (isotermas de adsorción de N₂).

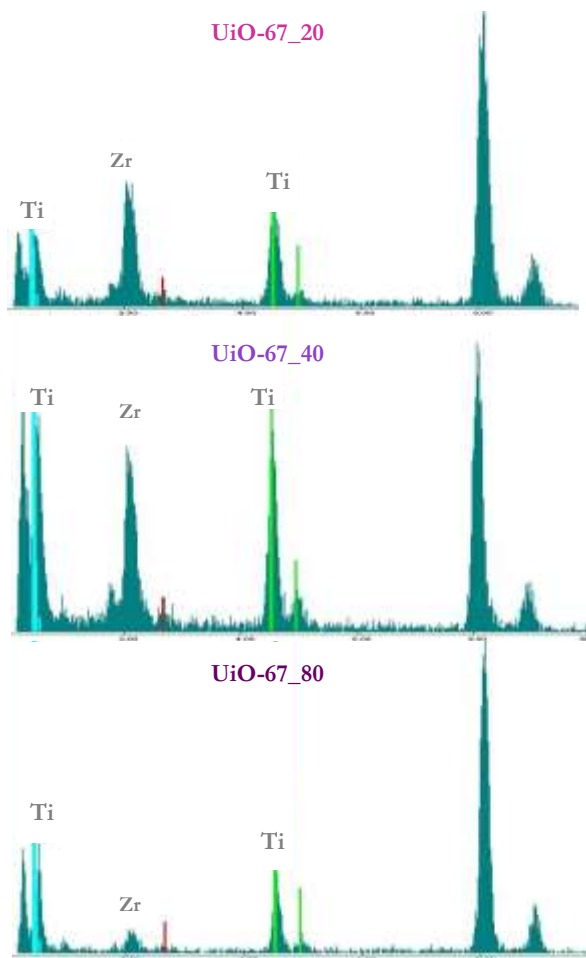


FIGURA 90: RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE EDX PARA LA MATRIZ UiO-67

El estudio de UV-vis en THF y con agitación magnética muestra que para ninguna de las matrices se produce la desorción del complejo de titanio (IV). Al igual que para la matriz PIZOF las desviaciones de las medidas se deben a la presencia de partículas del MOF que quedan en suspensión (Figura 91).

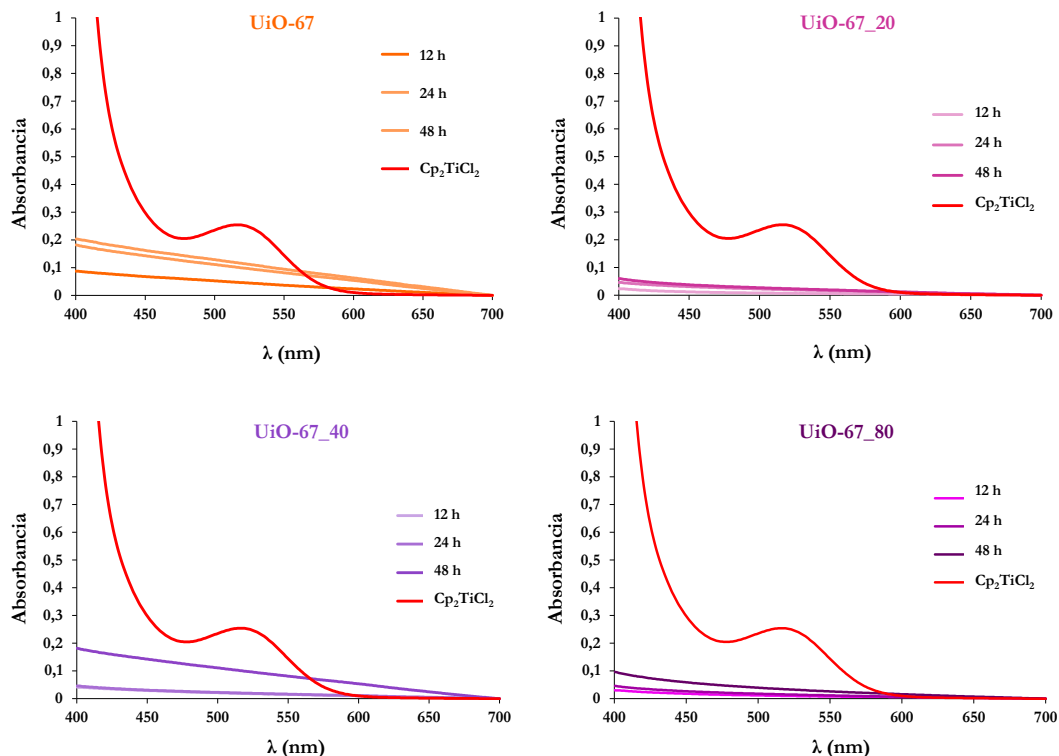


FIGURA 91: ESPECTROS UV-VIS PARA LA SERIE UiO-67

3.2.3. Ni_8L_6

En la Figura 92 se muestran los difractogramas obtenidos para la matriz $[Ni_8L_6]$. En este caso los picos son más anchos debido a que el tamaño de partícula del material sintetizado se encuentra en el rango de los nanómetros. A pesar de todo, los principales picos de difracción característicos de la red *fcc* aparecen en todos los casos, por lo que se puede concluir que el material $[Ni_8L_6]$ no sufre cambios significativos tras la incorporación del complejo de titanio.

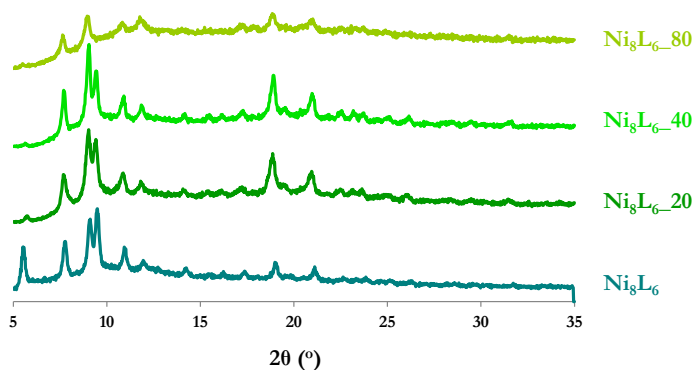


FIGURA 92: DIFRACTOGRAMAS DE RAYOS X EN POLVO PARA $[\text{Ni}_8\text{L}_6]$ DESPUÉS DE LA ENCAPSULACIÓN DEL COMPLEJO DE TITANIO

Por otro lado, la adición de mayores proporciones de catalizador $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ durante el proceso de impregnación se traduce en una mayor incorporación de éste en el interior de los poros. Este hecho queda reflejado en las isothermas de adsorción de N_2 , en las que se observa la disminución progresiva de la porosidad de los materiales obtenidos a medida que aumenta la cantidad de catalizador usado en el proceso de impregnación (Figura 93).

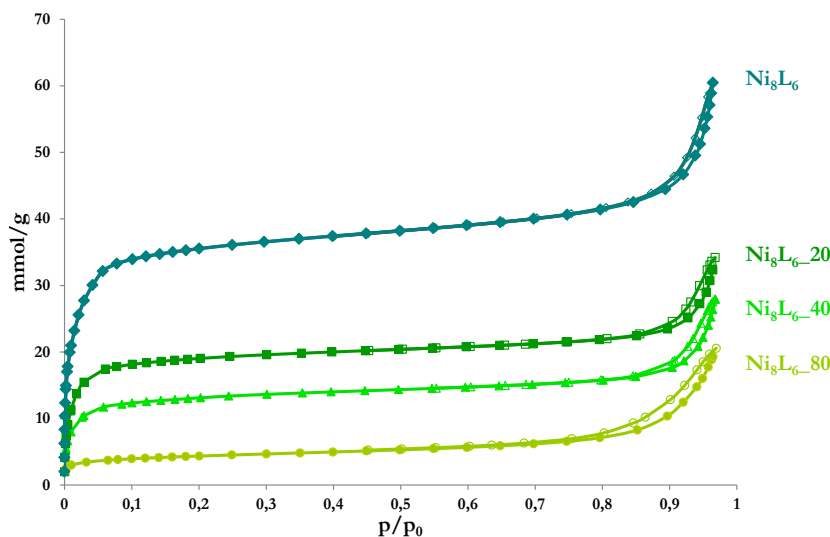


FIGURA 93: ISOTERMAS DE ADSORCIÓN DE N_2 PARA LA MATRIZ $[\text{Ni}_8\text{L}_6]$. LOS SÍMBOLOS VACÍOS DENOTAN EL PROCESO DE DESORCIÓN

Los resultados obtenidos a partir de los ensayos de adsorción de nitrógeno de las matrices híbridas fueron confirmados mediante espectroscopia de energía dispersiva de

Rayos-X (EDX). En el caso de la serie $[Ni_8L_6]$ se pudo realizar una cuantificación de los metales níquel y titanio. En la Figura 94 se observa la cuantificación mediante EDX de la serie $[Ni_8L_6]$ para las distintas condiciones de impregnación ensayadas. En todos los casos, se confirma la presencia de titanio.

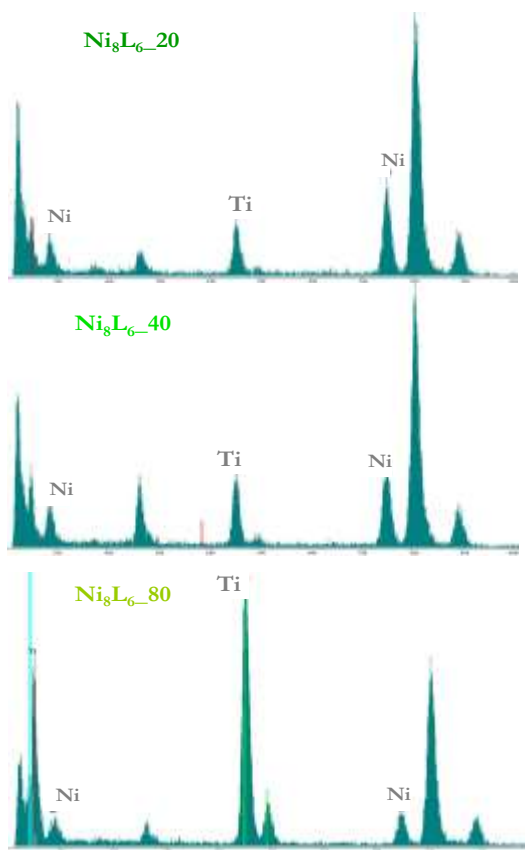


FIGURA 94: EDX PARA LA SERIE $[Ni_8L_6]$

En la Tabla 15 se muestra la relación de catalizador incorporado por unidad de MOF.

TABLA 15: RELACIÓN Ti: Ni_8 PARA LA SERIE $[Ni_8L_6]$

MATRIZ	Ti: Ni_8
$[Ni_8L_6]_{80}$	39.2
$[Ni_8L_6]_{40}$	10.5
$[Ni_8L_6]_{20}$	5.08

Por último, en el estudio de lixiviación evaluado mediante espectroscopia UV-vis no se observa la desorción del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ para ninguno de los materiales híbridos (Figura 95).

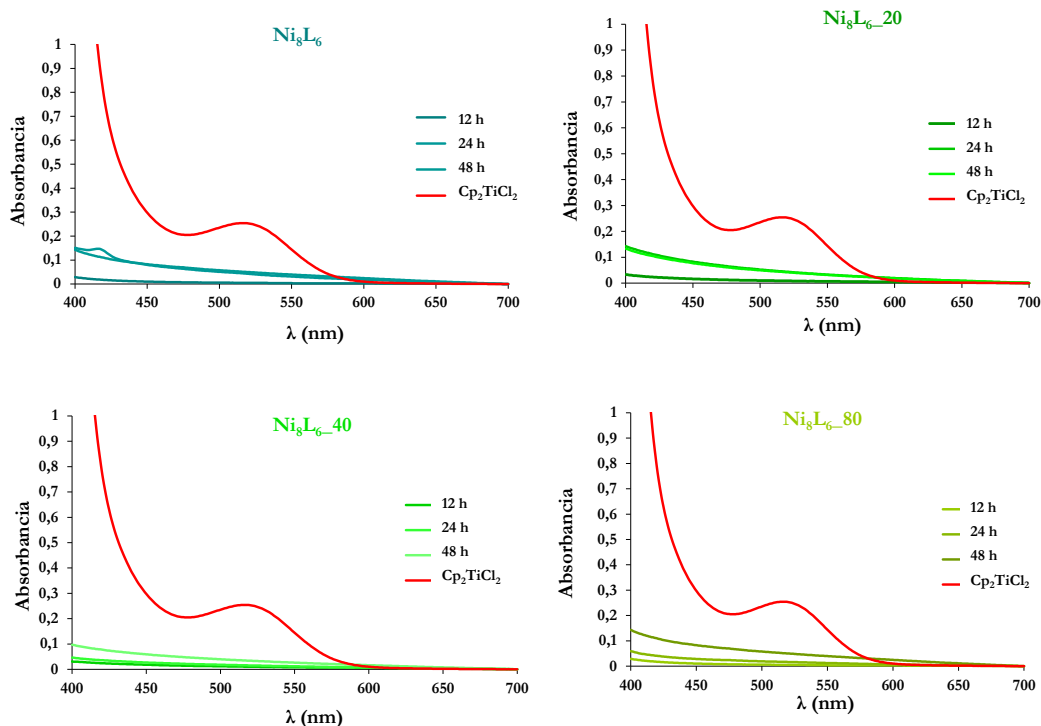
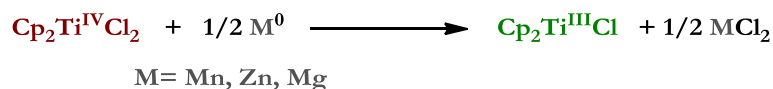


FIGURA 95: ESPECTROS UV-VIS PARA LA SERIE $[Ni_8L_6]$

Una vez que se confirmó la incorporación del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ dentro de las matrices seleccionadas se llevó a cabo la reducción del mismo con el fin de obtener la especie activa de Ti(III).

3.3. Agentes reductores de $[Cp_2TiCl_2]$

En fase homogénea el catalizador activo de Ti(III) se genera *in situ* por agitación del correspondiente complejo de Ti(IV) con metales reductores como Mn o Zn (Esquema 62).



ESQUEMA 62: GENERACIÓN DE LA ESPECIE ACTIVA DE TITANIO

Sin embargo, esta metodología no es adecuada para la reducción del complejo de Ti(IV) a Ti(III) dentro de la cavidad porosa ya que estos metales no tienen acceso al interior del poro, por lo que se recurrió al empleo de posibles agentes reductores “homogéneos”.

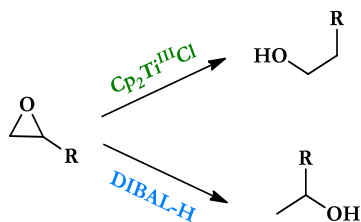
El estudio se realizó sobre el complejo $[Cp_2TiCl_2]$ disuelto en THF, ya que éste presenta la ventaja de que la reducción del centro metálico, de Ti(IV) a Ti(III), conlleva un cambio de color apreciable a simple vista desde rojo a verde o azul. En la Tabla 16 se recogen las condiciones y los agentes reductores ensayados. Siendo DIBAL-H y $NaBH_4$ los únicos que consiguieron reducir el complejo de titanio.

TABLA 16: REDUCTORES ESTUDIADOS

ENTRADA	AGENTE REDUCTOR	EQUIV. AGENTE	EQUIV. $[Cp_2TiCl_2]$	TIEMPO (h) CAMBIO DE COLOR
1	$NaBH_4$	8	1	4
2	DIBAL-H	8	1	instantáneo
3	BH_3	8	1	---
4	$LiAlH_4$	8	1	---
5	$NaBH_3CN$	8	1	---
6	$NaBH_4$	1	1	4
7	DIBAL-H	2	1	instantáneo

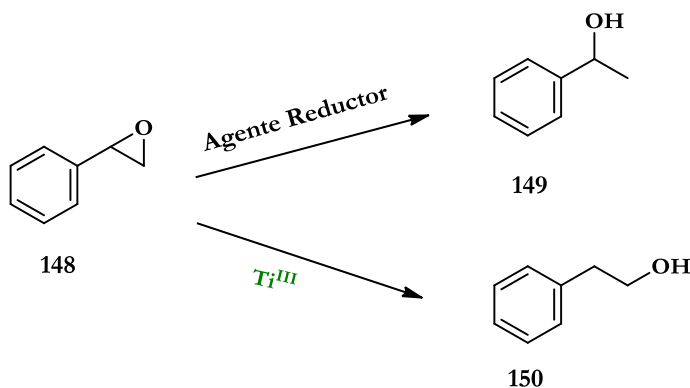
3.4. Apertura radicalaria de epóxidos

Como se mencionó en la Primera Parte de la presente Tesis, el complejo $[Cp_2TiCl]$ es capaz de promover la apertura radicalaria de epóxidos para formar el radical más estable obteniéndose el alcohol menos sustituido. Por otra parte, el agente reductor DIBAL-H también es capaz de llevar a cabo esta reacción pero, en este caso, se obtendrá el alcohol más sustituido ya que el ataque se produce por el carbono menos impedido (Esquema 63).



ESQUEMA 63: APERTURA DE EPÓXIDOS

Para comprobar si la apertura del epóxido se ésta produciendo por el agente reductor o por el complejo de titanio (III) se empleó un epóxido asimétrico, en concreto el óxido de estireno (**148**), (Esquema 64).



ESQUEMA 64: APERTURA DEL ÓXIDO DE ESTIRENO

3.4.1. Catálisis homogénea

Con el fin de evaluar la capacidad que posee el complejo de titanio (IV) reducido con DIBAL-H o NaBH_4 para abrir el epóxido **148** se llevó a cabo la reacción en fase homogénea (Tabla 17, entradas 2 y 3 respectivamente). Además, para comprobar que realmente la apertura está catalizada por el complejo de Ti(III), y no por el agente reductor, se trató el compuesto **148** con los reductores DIBAL-H y NaBH_4 en las mismas condiciones (Tabla 17, entradas 4 y 5). Por último, se sometió **148** a las condiciones habituales empleadas para la apertura radicalaria de epóxidos, $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]$ obtenido a partir de la reducción de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ con Mn (Tabla 17, entrada 1).

TABLA 17: REACTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS DE Ti(III) GENERADOS POR DIFERENTES AGENTES REDUCTORES FRENTE A LA APERTURA DEL EPÓXIDO 148

ENTRADA	AGENTE REDUCTOR	EQUIV. AGENTE	EQUIV. $[Cp_2TiCl_2]$	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	Mn	8	1	8	Polímero
2	DIBAL-H	2	1	8	Polímero
3	NaBH ₄	1	1	8	150
4	DIBAL-H	2	---	8	150
5	NaBH ₄	1	---	8	148

Como podemos observar en la Tabla 17, para el caso de la apertura del compuesto **148** en presencia de Ti(III), reducido con Mn o DIBAL-H, no se obtuvo el producto esperado **150**, sino que se obtuvo un polímero insoluble el cual aún no ha sido caracterizado (Tabla 17, entradas 1 y 2). La apertura de **148** con DIBAL-H proporcionó el alcohol primario **150** probablemente debido al impedimento estérico que provoca el anillo aromático (Tabla 17, entrada 4). Por otra parte, para el caso de NaBH₄ en presencia del complejo de titanio se obtiene el alcohol **150** (Tabla 17, entrada 3) mientras que NaBH₄ no es capaz de promover la reacción por si solo recuperándose el epóxido **148** inalterado (Tabla 17, entrada 5). Por tanto, los resultados de los ensayos de catálisis homogénea muestran que los productos obtenidos cuando la apertura es llevada a cabo por el complejo de Ti(III) o por los reductores DIBAL-H o NaBH₄ no son los mismos.

3.4.2. Catálisis heterogénea

A continuación, se muestran los resultados preliminares obtenidos en la apertura del epóxido **148** promovida por los catalizadores heterogéneos de titanio preparados.

En todos los casos se realiza un control o blanco, en el que el MOF correspondiente no cargado se somete a las mismas condiciones experimentales (THF, agente reductor, tiempo de reacción, agitación, atmósfera inerte y epóxido) con el fin de evaluar si realmente la

catálisis se lleva a cabo o no, por el titanio que se encuentra en el interior de las cavidades. Por otro lado, dada a la gran oxofilia e hidrofilia que presentan los complejos de titanio (III) las muestras se activan térmicamente con objeto de eliminar las moléculas de disolvente ocluidas en los poros de la matriz y/o coordinadas a los centros metálicos. Con esta finalidad se realiza el tratamiento térmico calentando a 150 °C y a vacío durante 12 h.

La catálisis se realiza durante 8 h en atmósfera inerte, transcurrido este tiempo, las muestras se centrifugan. Se lava el sólido con THF y el sobrenadante junto con el THF de lavado se evapora a presión reducida. El residuo se caracteriza mediante ^1H RMN.

Reducción con DIBAL-H

La comparación de los diagramas de difracción tras la catálisis para la serie PIZOF en comparación con el patrón original muestra que las matrices PIZOF_20, PIZOF_40, PIZOF_80 son estables ya que mantienen la cristalinidad. Sin embargo, la matriz PIZOF_control sufre una pérdida de cristalinidad en presencia del agente reductor DIBAL-H, probablemente debido a la naturaleza básica de éste y a una mayor exposición de los clústeres de zirconio como consecuencia de no tener el complejo de titanio dentro de las cavidades, el DIBAL-H se consume degradando la matriz. Estos resultados sugieren que el DIBAL-H es capaz de difundir hasta el interior de la cavidad porosa del material y de esta forma reducir al titanio que se encuentra en los poros (Figura 96).

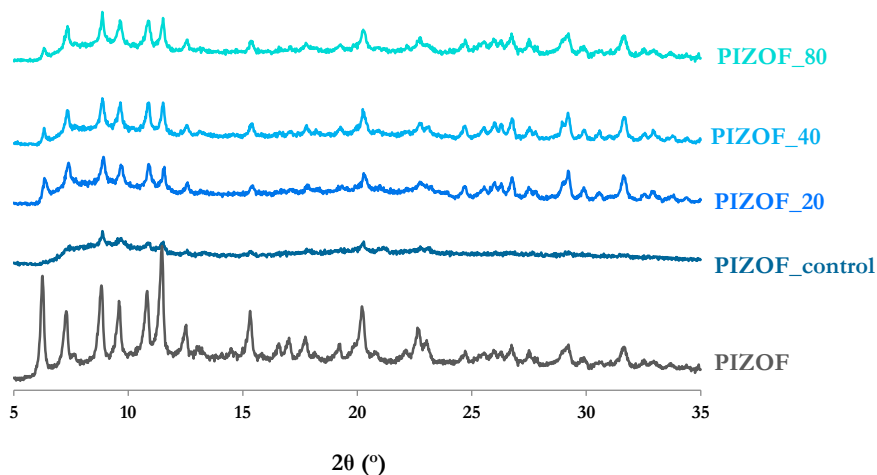


FIGURA 96: DIAGRAMAS DE DIFRACCIÓN TRAS LA CATÁLISIS

En la Tabla 18 se detallan las condiciones experimentales empleadas durante la catálisis así como los productos obtenidos. Para el caso de la matriz PIZOF_control se recupera el producto de partida **148**, este resultado confirma que, como se apreciaba en el XRPD, el DIBAL-H se consume en degradar a la matriz y no en llevar a cabo la apertura del epóxido (Tabla 18, entrada 1). Con respecto a las matrices PIZOF_20, PIZOF_40 y PIZOF_80, al igual que ocurría en fase homogénea cuando se reducía el complejo de titanio con DIBAL-H, se obtiene un polímero que aún no hemos caracterizado pero que nos está indicando que el DIBAL-H es capaz de entrar en las cavidades y reducir al complejo de titanio siendo este último el que cataliza la reacción (Tabla 18, entradas 2, 3 y 4 respectivamente).

TABLA 18: CATÁLISIS LLEVADA A CABO CON DIBAL-H

ENTRADA	MOF	EQUIV. DIBAL-H	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	PIZOF_control	2	0	8	148
2	PIZOF_20	2	1	8	Polímero
3	PIZOF_40	2	1	8	Polímero
4	PIZOF_80	2	1	8	Polímero

Por otra parte, los estudios llevados a cabo para la serie UiO-67, la matriz UiO-67_control no se ve afectada por la presencia de DIBAL-H. Los XRPD de las matrices cargadas muestran que sólo UiO-67_80 sufre una pequeña amorfización, pero en todos los casos se observan algunos de los principales picos de difracción. La desaparición de algún pico a bajo ángulo se puede deber al cambio en la densidad electrónica de los compuestos que se encuentran en el plano correspondiente a dicha difracción (Figura 97).

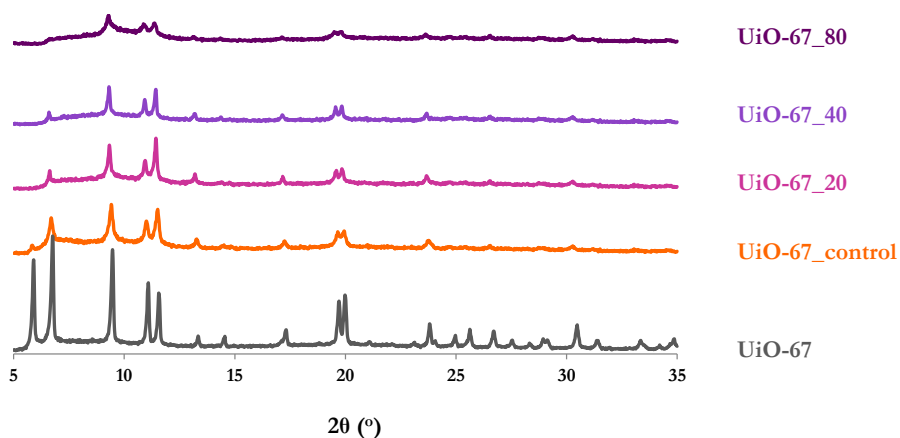


FIGURA 97: DIFRACTOGRAMAS PARA LA SERIE UiO-67 TRAS LA CATÁLISIS

Asimismo, en la Tabla 19 se muestran los resultados obtenidos tras la catálisis. Para la muestra UiO-67_control se recupera el producto **148**, mientras que en el caso de las matrices cargadas se obtiene un polímero que nos indica que el complejo de titanio ha participado en la apertura del epóxido **148**.

TABLA 19: RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA SERIE UiO-67 EN PRESENCIA DE DIBAL-H

ENTRADA	MOF	EQUIV. DIBAL-H	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	UiO-67_control	2	0	8	148
2	UiO-67_20	2	1	8	Polímero
3	UiO-67_40	2	1	8	Polímero
4	UiO-67_80	2	1	8	Polímero

Por último y al igual que ocurría en el caso de la serie PIZOF, la muestra Ni₈L₆_control se ve afectada por la presencia de DIBAL-H aunque en menor medida. Tras la reacción, el difractograma de Ni₈L₆_20 permanece inalterado, mientras que Ni₈L₆_40 sufre una pequeña amorfización y el de Ni₈L₆_80 cambia completamente probablemente debido a un cambio de fase (Figura 98).

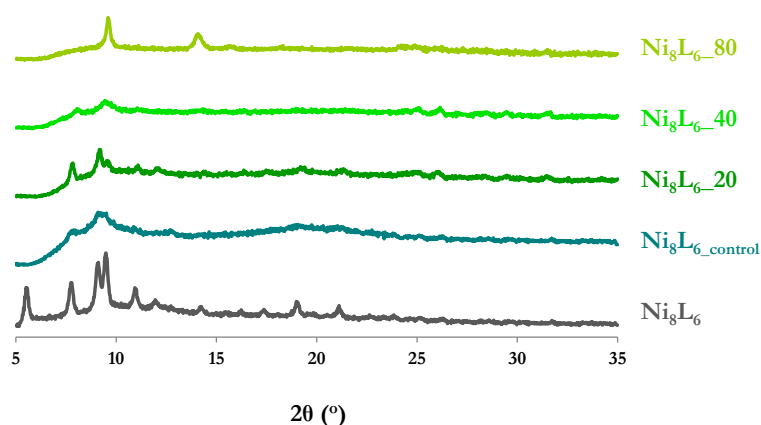


FIGURA 98: XRPD TRAS LA CATÁLISIS

Sin embargo, las matrices que están cargadas con el complejo de titanio dan como producto un polímero mientras que para la muestra $Ni_8L_6_control$ se recupera el producto de partida inalterado (Tabla 20). Este resultado sugiere nuevamente que la apertura está catalizada por el complejo de titanio que se encuentra en el interior de las cavidades, como consecuencia de su reducción en presencia de DIBAL-H

TABLA 20: RESULTADOS PARA LA SERIE Ni_8L_6

ENTRADA	MOF	EQUIV. DIBAL-H	EQUIV. $[Cp_2TiCl_2]$	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	$Ni_8L_6_control$	2	0	8	148
2	$Ni_8L_6_20$	2	1	8	Polímero
3	$Ni_8L_6_40$	2	1	8	Polímero
4	$Ni_8L_6_80$	2	1	8	Polímero

Reducción con $NaBH_4$

En el caso de la reducción con borohidruro sódico, el difractograma relativo a la matriz PIZOF_control muestra una disminución en la cristalinidad del material que en cualquier

caso es menor que cuando se usa DIBAL-H como agente reductor. Por otra parte, las matrices PIZOF_20, PIZOF_40 y PIZOF_80 conservan la cristalinidad (Figura 99).

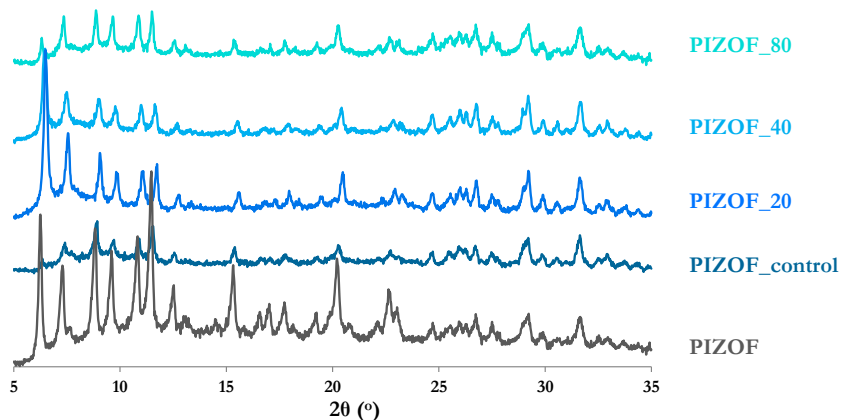


FIGURA 99: XRPD PARA LA SERIE PIZOF TRAS LA CATÁLISIS

Para la serie UiO-67, la matriz UiO-67_20 sufre una pequeña pérdida de cristalinidad, mientras para UiO-67_80 esta pérdida es más acusada, aunque ambas muestras mantienen el patrón de difracción del polímero poroso (Figura 100).

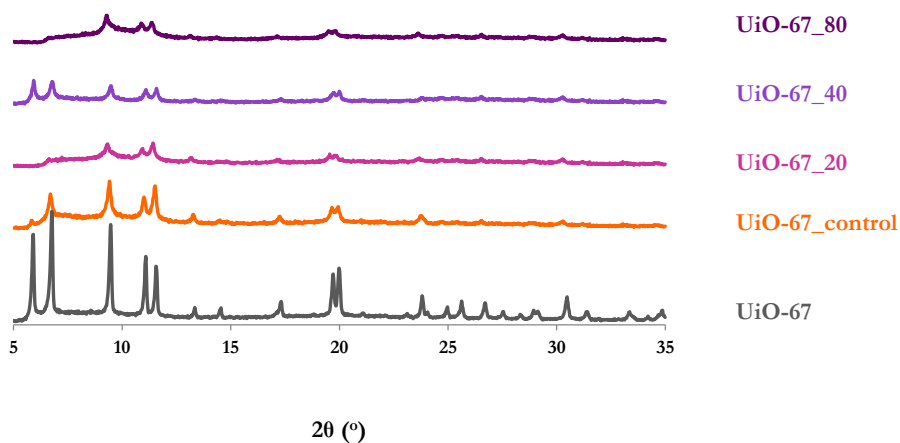
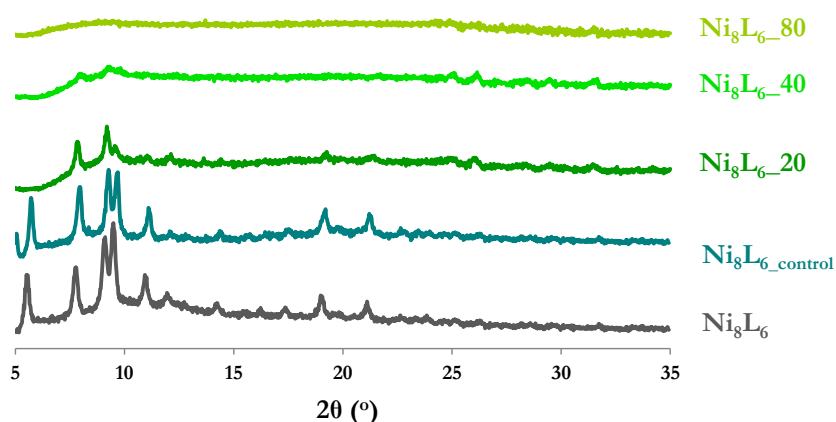


FIGURA 100: DIFRACTOGRAMAS PARA UiO-67 TRAS LA CATÁLISIS CON BOROHIDRURO SÓDICO

Por último, para la serie Ni_8L_6 , como se puede observar en la Figura 101, las matrices $Ni_8L_6_{40}$ y $Ni_8L_6_{80}$ sufren una pérdida de cristalinidad importante en presencia del agente reductor borohidruro sódico.

FIGURA 101: XRPD DE LAS MATRICES Ni_8L_6

Con respecto a la reducción con borohidruro sódico, en todos los casos se recupera el epóxido de partida inalterado, probablemente debido a que el $NaBH_4$ es un par iónico y no es capaz de entrar en las cavidades neutras de los materiales y por tanto no puede reducir al complejo de titanio que se encuentra en el interior de éstas (Tabla 21).

TABLA 21: RESULTADOS DEL ENSAYO REALIZADO CON BOROHIDRURO SÓDICO

ENTRADA	MOF	EQUIV. $NaBH_4$	EQUIV. $[Cp_2TiCl_2]$	TIEMPO (h)	PRODUCTO
1	PIZOF_control	1	0	8	148
2	PIZOF_20	1	1	8	148
3	PIZOF_40	1	1	8	148
4	PIZOF_80	1	1	8	148
5	UiO-67_control	1	0	8	148
6	UiO-67_20	1	1	8	148
7	UiO-67_40	1	1	8	148

Continúa

ENTRADA	MOF	EQUIV. NaBH ₄	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
8	UiO-67_80	1	1	8	148
9	Ni ₈ L ₆ _control	1	0	8	148
10	Ni ₈ L ₆ _20	1	1	8	148
11	Ni ₈ L ₆ _40	1	1	8	148
12	Ni ₈ L ₆ _80	1	1	8	148

4. Conclusiones

Se ha conseguido encapsular el complejo [Cp₂TiCl₂] en las matrices PIZOF, Ni₈L₆ y UiO-67 en distintas proporciones mediante un método de impregnación sólido-líquido. Además, se ha realizado el estudio de estabilidad térmica y química de las matrices tras la encapsulación encontrándose un aumento de ambas propiedades. Asimismo, se ha comprobado que DIBAL-H y NaBH₄ son reductores adecuados de Ti(IV) en fase homogénea mientras que el DIBAL-H también es capaz de reducir el complejo de titanio [Cp₂TiCl₂] una vez encapsulado en los correspondientes MOFs. Finalmente, se ha podido comprobar que los sistemas MOF@Ti(III) se comportan como catalizadores heterogéneos en la apertura radicalaria de epóxidos para dar lugar a la formación de polímeros.

5. Parte experimental

5.1. Procedimiento para el anclaje del complejo de Ti(IV) al espaciador orgánico

A un matraz esférico que contiene **147** (1 mmol) disuelto en 10 mL de THF, se le añade una disolución de CpTiCl₃ (1 mmol) en 10 mL de THF. Instantáneamente aparece un precipitado que se filtra, se lava con THF y se deja secar al aire. Las aguas de lavado junto con las aguas madre se dejan en un vaso de precipitados donde, tras 24 h, aparecen monocristales de color granate que se corresponden con el tetrámero de titanio.

El precipitado se caracteriza mediante XPS y RMN como un compuesto tipo 5,6-fenantrolina. Sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.38 (d, $J= 1.5$ Hz, 2H), 8.59 (d, $J= 8.5$ Hz, 2H), 8.50 (dd, $J= 8.5$ Hz, 1.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H). XPS calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_4$ (PM: 296.278 g mol $^{-1}$): C: 64.86, N: 9.45, O: 21.60, encontrado: C: 64.91, N: 9.47, O: 21.57.

5.2. Procedimiento para la inclusión del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ en las cavidades de PCPs

5.2.1. Preparación de PCPs

Preparación de $[Zr_6O_4(OH)_4(H_2L)_6]$: PIZOF

A una disolución del ligando H_2L5 (0.3 mmol) en 10 mL de DMF se adiciona una disolución de $ZrCl_4$ (0.15 mmol) en 4 mL de DMF y 0.2 mL de TFA. La mezcla resultante se calienta en un reactor de Teflon a 120 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el enfriamiento se lleva a cabo con una rampa de temperatura de 5 °C/h. Cuando el reactor alcanza la temperatura ambiente, el sólido obtenido se filtra y se lava con DMF y THF. Análisis elemental calculado para PIZOF (PM= 2865.45 g mol $^{-1}$): C, 60.36; H, 2.67; encontrado: C, 60.66; H, 2.85.

Preparación de UiO-67

A una disolución del ligando (0.3 mmol) en 10 mL de DMF se adiciona una disolución de $ZrCl_4$ (0.15 mmol) en 4 mL de DMF y 0.2 mL de TFA. La mezcla resultante se calienta en un vial a 120 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el enfriamiento se lleva a cabo con una rampa de temperatura de 5 °C/h. Cuando el reactor alcanza la temperatura ambiente, el sólido obtenido se filtra y se lava con DMF y THF

Preparación de $[Ni_8(OH)_4(H_2O)_2(L)_6]$: $[Ni_8(L)_6]$

A una disolución del ligando **66** (0.3 mmol) en 16 mL de DMF se le adicionó una disolución de $Ni(AcO)_2 \cdot 4H_2O$ (0.4 mmol) en 4 mL de H_2O . La mezcla resultante de color verde se puso a reflujo durante 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción, se filtró el precipitado obtenido y se lavó con EtOH y éter.

5.2.2. Procedimiento general para la incorporación de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en el interior de la cavidad de los PCPs

El proceso de incorporación se llevó a cabo mediante la impregnación de las correspondientes redes porosas activadas en distintas disoluciones de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$. Para ello, se preparan disoluciones que contienen 20, 40 y 80 mg de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ en 15 mL de THF, las disoluciones se agitan durante 1 h para asegurar la completa disolución del complejo de titanio (IV). A continuación, se añaden 100 mg de la matriz correspondiente a cada una de las disoluciones anteriores y se agitan a temperatura ambiente hasta que el disolvente se ha evaporado completamente. Posteriormente, se añaden 5 mL de THF, las muestras se filtran y se lavan con 50 mL de THF adicionales. Las matrices cargadas se secan a temperatura ambiente y se registran los difractogramas con el fin de comprobar que las muestras se han limpiado correctamente. A continuación, se realiza el análisis químico puntual cualitativo (Zr) y cuantitativo (Ti, Ni) de las muestras mediante espectroscopia de energía dispersiva de rayos X (EDX). Las muestras se preparan dispersando 3 mg del material en 1 mL de etanol absoluto, se sonicán durante 10 min y se depositan en una gradilla de cobre.

MOF	FÓRMULA MOLECULAR	PM (g/mol)	mg Cp_2TiCl_2 / mg MOF
PIZOF_20	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{3,26}$	3677,07	0.22
PIZOF_40	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{33,65}$	11242,93	0.74
PIZOF_80	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{36,52}$	11957,44	0.79
UiO-67_20	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{5,21}$	3417.71	0.35
UiO-67_40	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{11,09}$	4881.59	0.57
UiO-67_80	$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4(\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{32,62}$	10241.67	0.76
Ni₈L₆_20	$\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{5,08}$	3207,81	0.39
Ni₈L₆_40	$\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{10,53}$	4564,63	0.57
Ni₈L₆_80	$\text{Ni}_8(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_2(\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2)_6(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{TiCl}_2)_{39,18}$	11697,3	0.83

Isotermas de adsorción de N_2

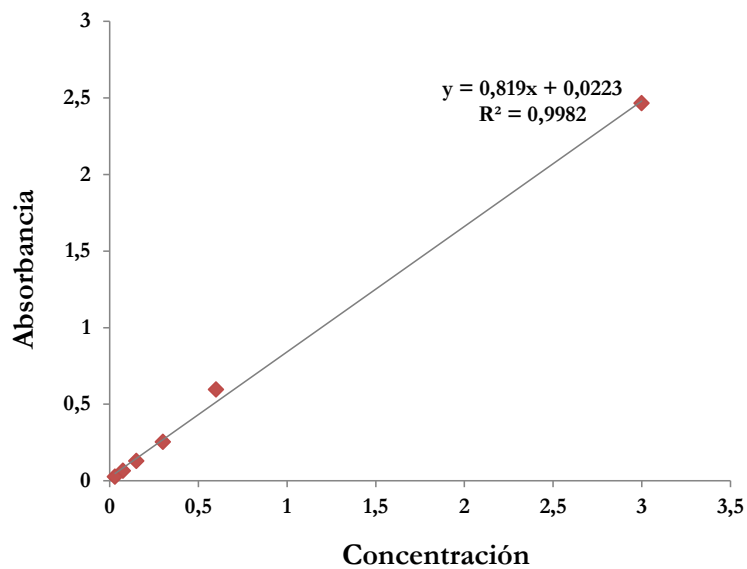
Antes de llevar a cabo las medidas, las muestras se activan mediante calentamiento a 453 K durante 12 h y desgasificación a $\sim 10^2$ Pa. Las muestras se intercambian previamente con THF durante 8 h.

MOF	S_{BET} (m^2/g)
PIZOF_control	1941 ± 51
PIZOF_20	1056 ± 9
PIZOF_40	821 ± 12
PIZOF_80	803 ± 20
UiO-67_control	1413 ± 13
UiO-67_20	1196 ± 22
UiO-67_40	952 ± 18
UiO-67_80	568 ± 16
Ni₈L₆_control	2215 ± 19
Ni₈L₆_20	1490 ± 28
Ni₈L₆_40	1022 ± 17
Ni₈L₆_80	339 ± 4

5.2.3. Estudio de desorción mediante UV-vis

Para la realización de las medidas de UV-vis se prepararon disoluciones en THF de diferentes concentraciones del complejo $[Cp_2TiCl_2]$ con el fin de determinar el máximo de absorción y la concentración de las suspensiones que debemos preparar.

CONCENTRACIÓN (mg Cp ₂ TiCl ₂ /mL)	ABSORBANCIA (517 nm)
0.03	0.026
0.075	0.066
0.15	0.13
0.3	0.254
0.6	0.595
3	2.466



A continuación se suspenden en un vial 5 mg de la matriz objeto de estudio en 2 mL de THF. La mezcla se agita y se realizan medidas de [Cp₂TiCl₂] liberado ($\lambda = 517$ nm) a las 12, 24 y 48 h. Antes de cada medida, las muestras se centrifugan a 5000 r.p.m. durante 10 minutos y se toma la fracción líquida para analizar.

5.3. Procedimiento general para el estudio de agentes reductores de $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$

A un matraz que contiene el complejo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (1 equiv.) y el agente reductor a estudiar bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (10 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta verde-lima o azul.

5.4. Procedimiento general para la apertura radicalaria de epóxidos en fase homogénea

$[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]/\text{Mn}$

A un matraz que contiene el complejo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (1 equiv.) y Mn en polvo (8 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta verde-lima (aproximadamente 10-15 min). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **148** (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un polímero el cual aún no ha sido caracterizado.

$[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]/\text{DIBAL-H}$

A un matraz que contiene el complejo comercial $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL) se añade una disolución 1M de DIBAL-H en THF (2 equiv.). La disolución se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta azul (instantáneo). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **148** (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15

mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un polímero el cual aún no ha sido caracterizado.

[Cp₂TiCl₂]/ NaBH₄

A un matraz que contiene el complejo comercial [Cp₂TiCl₂] (1 equiv.) y NaBH₄ (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente hasta que se produce un cambio de color desde marrón-rojizo hasta azul (aproximadamente 4 h). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **148** (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite incoloro (**150**) con un rendimiento del 93%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.73–7.08 (m, 5H), 3.88 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.90 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H).

DIBAL-H

A un matraz que contiene THF desoxigenado y seco (20 mL) se añade una disolución 1 M de DIBAL-H en THF (2 equiv.). Seguidamente, se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **148** (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose **150** (95%).

NaBH₄

A un matraz que contiene NaBH₄ (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (20 mL). A continuación, se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **148** (1 equiv.) en THF desoxigenado y seco (2 mL). La mezcla se agita hasta desaparición del producto de partida (monitorización por CCF). El THF se elimina a presión reducida y el residuo se redisuelve en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución de HCl 2N (2 x 10 mL) y con salmuera (2 x 15 mL), se seca sobre Na₂SO₄

anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida recuperándose el producto de partida **148**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.64–7.24 (m, 5H), 3.91 (dd, *J*= 3.9, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J*= 5.5, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J*= 5.5, 2.5 Hz, 1H).

5.5. Procedimiento general para la apertura radicalaria de epóxidos en fase heterogénea

Reducción con DIBAL-H

A un matraz que contiene la matriz previamente activada (150 °C durante 12 h a vacío) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (5 mL). A continuación se añade una disolución 1M de DIBAL-H en THF (2 equiv.) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Seguidamente, se adiciona la cantidad correspondiente de **148** (1 equiv.). Transcurridas 8 h, el contenido se transfiere a un tubo falcon de 15 mL, se adicionan 10 mL de THF y la muestra se centrifuga a 5000 r.p.m. durante 10 minutos. La matriz porosa se separa de la disolución. El sólido se seca al aire y se registra el difractograma de R-X en polvo. Por otro lado, la disolución se evapora y el residuo se caracteriza mediante RMN.

MOF	EQUIV. DIBAL-H	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
PIZOF_control	2	0	8	148
PIZOF_20	2	1	8	Polímero
PIZOF_40	2	1	8	Polímero
PIZOF_80	2	1	8	Polímero
UiO-67_control	2	0	8	148
UiO-67_20	2	1	8	Polímero
UiO-67_40	2	1	8	Polímero
Continúa				

MOF	EQUIV. DIBAL-H	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
UiO-67_80	2	1	8	Polímero
Ni ₈ L ₆ _control	2	0	8	148
Ni ₈ L ₆ _20	2	1	8	Polímero
Ni ₈ L ₆ _40	2	1	8	Polímero
Ni ₈ L ₆ _80	2	1	8	Polímero

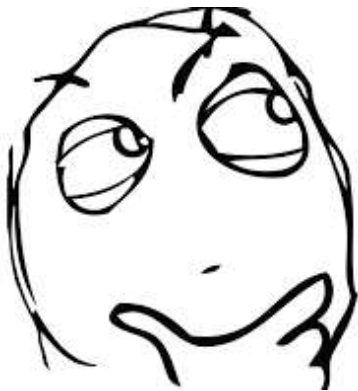
NaBH₄

A un matraz que contiene la matriz previamente activada (150 °C durante 12 h a vacío) y NaBH₄ (1 equiv.) bajo atmósfera de Ar, se añade THF desoxigenado y seco (5 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Seguidamente, se adiciona la cantidad correspondiente de **148** (1 equiv.). Transcurridas 8 h, el contenido se transfiere a un tubo falcon de 15 mL, se adicionan 10 mL de THF y la muestra se centrifuga a 5000 r.p.m. durante 10 minutos. La matriz porosa se separa de la disolución. El sólido se seca al aire y se registra el difractograma de R-X en polvo. Por otro lado, la disolución se evapora y el residuo se caracteriza mediante RMN.

MOF	EQUIV. NaBH ₄	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
PIZOF_control	1	0	8	148
PIZOF_20	1	1	8	148
PIZOF_40	1	1	8	148
PIZOF_80	1	1	8	148
Continúa				

MOF	EQUIV. NaBH ₄	EQUIV. [Cp ₂ TiCl ₂]	TIEMPO (h)	PRODUCTO
UiO-67_control	1	0	8	148
UiO-67_20	1	1	8	148
UiO-67_40	1	1	8	148
UiO-67_80	1	1	8	148
Ni ₈ L ₆ _control	1	0	8	148
Ni ₈ L ₆ _20	1	1	8	148
Ni ₈ L ₆ _40	1	1	8	148
Ni ₈ L ₆ _80	1	1	8	148

CONCLUSIONES



CONCLUSIONES GENERALES

GENERAL CONCLUSIONS

CONCLUSIONES GENERALES

En la *Primera Parte* de la presente Tesis Doctoral, “Reacciones promovidas y/o catalizadas por complejos de titanio (III)” se ha estudiado el uso de catalizadores basados en complejos de titanio (III) para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. En este contexto, en el *Capítulo I*, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, se ha presentado el primer procedimiento general para sintetizar alenos exocíclicos de manera directa. La reacción, catalizada por complejos de titanio (III), procede bajo condiciones suaves compatibles con diferentes grupos funcionales para dar con buenos rendimientos los correspondientes heterociclos nitrogenados y oxigenados de 5, 6 y 7 miembros que contienen un aleno en posición exocíclica. Por lo tanto, este método permite una desconexión retrosintética en la posición α de alenos exocíclicos. Además, el proceso se ha llevado a cabo de manera enantioselectiva usando un catalizador quiral de titanio (III). La utilidad del método se ha probado en la síntesis formal del alcaloide Stemoamida. En el *Capítulo II*, se ha desarrollado una ruta diastereoselectiva concisa para Ambrox[®], un producto natural de alto valor que se emplea como fijador en la industria de la perfumería, usando una ciclación radicalaria de epoxipolipreno catalizada por titanio (III) como etapa clave.

En la *Segunda Parte* de esta memoria, titulada “Síntesis de ligandos para la preparación de redes metalorgánicas”, se ha dedicado a la síntesis de espaciadores orgánicos útiles para la preparación de MOFs. En el *Capítulo I*, se ha lleva a cabo la síntesis espaciadores orgánicos ditópicos y politópicos empleando como etapa clave el acoplamiento cruzado de Sonogashira. Esta metodología se ha empleado para preparar ligandos tipo pirazolato, 3,5-dimetilpirazolato, carboxilato y salicilato. Algunos de los ligandos sintetizados se han empleado para la preparación de MOFs en colaboración con el grupo del Prof. Jorge A. Rodríguez Navarro. Se ha demostrado la formación de una serie isorreticular tridimensional altamente porosa $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ que contiene ligandos pirazolato. Además, el tamaño y la funcionalización del espaciador tienen un impacto en el tamaño de poro así como polaridad de la superficie. La incorporación de los residuos trifluorometano produce un incremento significativo en la hidrofobicidad del material, resaltando la adsorción de COVs en presencia de condiciones extremas de humedad. Por otro lado, animados por los

excelentes resultados obtenidos al emplear los ligandos tipo pirazolato, expandimos la metodología a la preparación de ligandos 3,5-dimetilpirazolato. Hemos sintetizado un nuevo MOF interpenetrado de fórmula $\text{Co}_4\text{O}(\text{L})_3$ que presenta nodos tetraédricos análogos a los encontrados en el MOF-5, conectados por ligandos pirazolato lineales con baja demanda estérica. La inusual robustez que presentó $\text{Co}_4\text{O}(\text{L})_3$ se puede explicar por *i.* la robustez del enlace M-N, *ii.* la presencia de metilos protegen al clúster metálico y *iii.* la interpenetración. La combinación de ligandos con grupo carboxilato con ZrCl_4 dio una serie isorreticular de PIZOF que fue empleada en la degradación de modelos de agentes de guerra química como el gas Sarín.

En el *Capítulo II*, se han recogido los resultados obtenidos durante mi estancia en la Universidad de Michigan bajo la supervisión de la Prof. Melanie S. Sanford en colaboración con el grupo de Adam Matzger. Hemos sintetizado una serie de *meso*-porfirinas y se han empleado como ligandos para preparar PCPs con potenciales aplicaciones catalíticas. Las porfirinas y metaloporfirinas sintetizadas dieron una nueva familia de PCPs con estructura tipo UiO-66.

En la *Tercera Parte* de esta memoria, titulada “Inclusión de complejos de titanio en el interior de MOFs” se ha centrado en el diseño y desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos basados en $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ y PCPs. El complejo $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ se ha encapsulado en las cavidades de diferentes PCPs por técnicas impregnación y molturación. Además, se ha llevado a cabo el estudio de agentes reductores solubles en el medio de reacción. Por último, se ha podido comprobar que los sistemas MOF@Ti(III) se comportan como catalizadores heterogéneos en la apertura radicalaria de epóxidos para dar lugar a la formación de polímeros.

GENERAL CONCLUSIONS

In the *first section* of this work, “Reactions promoted and/or catalyzed by Titanium (III)” was dedicated to the use of catalysts based on Titanium (III) complexes for reactions of new C-C bond formation. In this context, in *Chapter I* we present the first general procedure for the straightforward synthesis of exocyclic allenes reported to date. The reaction, catalyzed by titanocene (III) complexes, proceeds under mild conditions compatible with different functional groups and provides good yields of five-, six-, and seven-membered nitrogen and oxygen-containing heterocycles bearing an exocyclic allene group. Therefore, this method affords a new retrosynthetic disconnection in the α -position of an exocyclic allene. Additionally, this procedure can be carried out in an enantioselective manner by using chiral titanocene (III) catalysts. The utility of this method has been proved in the synthesis of the natural alkaloid Stemoamide. In *Chapter II*, we have developed a concise diastereoselective route to ambrox [®], a natural product of high value for the fragrance industry which is used as fixative, using the Ti(III)-catalyzed radical cyclization of epoxyisoprene as the key step.

In the *second section* of this dissertation, titled “Synthesis of ligands for the preparation of metal-organic frameworks”, was dedicated to the synthesis of organic spacers, useful for the synthesis of porous metalorganic frameworks. *Chapter I*, the synthesis of ditopic and politopic organics spacers of different length was developed, where the key step is the Sonogashira-type cross-coupling reaction. This methodology was employed to prepare of pyrazolate, 3,5-dimethylpyrazolate, carboxylate and salicylate type ligands. Some of the synthesized ligands in collaboration with Professor Jorge Rodríguez Navarro’s group had been employed for MOFs synthesis. It has been demonstrated that the formation of isoreticular series highly porous 3D frameworks $[\text{Ni}_8(\text{L})_6]$ containing azolate ligands is favored. Moreover, the length and functionalization of the linkers impact on the pore size as well as on the fine tuning of the surface polarity. Noteworthy, the incorporation of trifluoroalkyl residues gives rise to a significant increase of hydrophobicity, overcoming the problems associated with the adsorption of harmful VOCs in highly competitive moist environments. In the other hand, encouraged by the excellent results obtained from pyrazolate-type ligands, we decided to spread this methodology to the preparation of 3,5-

dimethylpyrazol ligands. We have synthesized the novel two-fold interpenetrated MOF $\text{Co}_4\text{O}(\text{L})_3$ containing tetrahedral nodes analogous to those found in MOF-5, connected by bipyrazolate linear linkers with low steric demand. The unusual thermal robustness of $\text{Co}_4\text{O}(\text{L})_3$ can be explained in terms of the fundamental role played by *i.* the purely N-donor bipyrazolate building blocks, *ii.* the methyl groups on the linkers, protecting the metal clusters, and *iii.* interpenetration, commonly considered an annoying feature. The combination of carboxylate ligands with ZrCl_4 gave rise to a isorreticular series of Porous Interpenetrated Zirconium-Organic Framework (PIZOF) which was employed for the degradation of chemical warfare gas models like Sarin gas.

In *Chapter II*, it was compiled the results obtained from the pre-doctoral stay at Michigan University, under supervision of Professor Melanie S. Sanford and in collaboration with Professor Adam Matzger's group. We have synthesized a series of *meso*-porphyrins were synthesized, with the aim of employ them as ligands in the preparation of PCPs with potential catalytic applications. Porphyrin and metalloporphyrins of iron and ruthenium yielded to a new family of PCPs with an UiO-66-type structure in the presence of a zirconium (IV) salt.

Finally, the *third section* which is titled "Incorporation of titanium complexes into the MOFs cavities", has been focused on the design and development of new heterogeneous catalyst based on titanocene dichloride $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ and PCPs. Keeping that in mind, in this PhD. work $[\text{Cp}_2\text{TiCl}_2]$ complex has been included into the cavities of different PCPs by impregnation and milling techniques in order to prepare new heterogeneous catalysts which can be used in multiple reactions Furthermore, we were performed a study about reducing agents which are soluble in the reaction media. Finally, we demonstrated that the hybrid materials $\text{MOF}@\text{Ti}(\text{III})$ are heterogeneous catalyst in the epoxide opening resulting in polymers as products.

ANEXOS



ANEXO I: ACRÓNIMOS

ANEXO II: MATERIALES Y MÉTODOS

ANEXO III: LISTA DE PUBLICACIONES

ACRÓNIMOS

AE: Análisis elemental

AIBN: Azobisisobutyronitrile

ATR: Attenuated total reflectance

BINOL: 1,1'-Bi-2-naphthol

BOC: *tert*-Butyloxycarbonyl

CCF: Cromatografía en capa fina

CCP: Cubic close packing (Empaquetamiento cúbico compacto)

CP: Coordination Polymer

CPO: Coordination Polymer of Oslo

DAT: Deuterium Atom Transfer

DCM: Diclorometano

DDQ: 2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone

DEF: Dietilformamida

DEPT: Distortionless enhancement by polarization transfer

DIBAL-H: Diisobutylaluminum hydride

DIFP: Di-isopropilfluorofosfato

DMAP: Dimetilamino piridina

DMF: Dimetilformamida

DMPZ: Dimetilpirazol

DMSO: Dimetilsulfóxido

DOT: 2,5-dihidroxitereftálico

DRX: Difracción de rayos X

EDX: Energy-dispersive X-ray spectroscopy

- ES:** Electro-Spray
- FT-IR:** Fourier transform infrared spectroscopy
- HAT:** Hydrogen Atom Transfer
- HKUST:** Hong Kong University of Science and Technology
- HMTA:** Hexamethylenetetramine
- HPLC:** High-performance liquid chromatography
- HRMS:** High-resolution Mass Spectrometry
- ID:** Incorporación de deuterio
- IMFP:** (*R,S*)-*O*-Isopropyl methylphosphonofluoridate
- IR:** Infrarrojo
- IRMOF:** Isorecticular Metal-Organic Framework
- IUPAC:** International Union of Pure and Applied Chemistry
- LDA:** Lithium diisopropylamide
- MOF:** Metal-Organic Framework
- MS:** Mass spectrometry
- NALDI:** Nanotechnology-assisted laser desorption/ionisation
- PCP:** Porous Coordination Network
- RAPTA-C:** [Ru(*p*-cimenol)₂Cl₂(pta)]
- RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- RT:** room temperature
- SALEN:** contracción para salicilaldehído y etilendiamina
- SBF:** Simulated body fluid
- SBU:** Secondary Building Unit
- TBAF:** Tetrabutylammonium Fluoride

TFA: Trifluoroacetic acid

TGA: Thermogravimetric analysis

THF: Tetrahydrofurano

TOF: Time-of-flight

TON: Turnover number

UiO: Universitetet i Oslo

UV-Vis: UltraViolet–Visible spectroscopy

XPS: X-ray Photoelectron Spectroscopy

XRPD: X-Ray Power Diffraction

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis elemental

La determinación del contenido en carbono, hidrógeno y nitrógeno se ha realizado en un analizador elemental THERMO SCIENTIFIC Modelo Flash 2000 compuesto por una microbalanza de precisión METTLER M-3, disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Análisis químico mediante Espectroscopia de fotoelectrones de Rayos-X

Espectrómetro de Fotoelectrones de Rayos-X Kratos Axis Ultra-DLD disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, compuesto de:

- Cámara de análisis con accesorio de calentamiento (hasta 600 °C) y enfriamiento (hasta -150 °C) de las muestras.
- Fuente de rayos-X de doble ánodo (Mg/Al). Potencia 450 W.
- Monocromador Al K α . Potencia 600 W.
- Manipulador de muestras automático de alta precisión (x, y, z, θ).
- Cámara de admisión de muestras.
- Analizador hemisférico de electrones conectado a un detector DLD (delay-line detector).
- Cañón de iones con entrada de gas integrada (Ar) para decapado y desbastado de superficies.
- Fuente de electrones para neutralización de cargas.
- Sistema de video-microscopio.
- Sistema de generación y medida de ultra alto vacío (10^{-10} Torr) compuesto de bomba turbomolecular (cámara de admisión) y bomba iónica con bomba de sublimación de titanio (cámara de análisis).
- Computador y Software para adquisición y procesado de datos.

Análisis químico puntual por espectroscopia de energía dispersiva de rayos X

El análisis químico puntual de las muestras se llevó a cabo mediante espectroscopia de energía dispersiva de rayos X mediante un microscopio STEM PHILIPS CM20 HR operando con un voltaje de 200 KeV del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Análisis termogravimétrico.

Los análisis de termogravimetría se llevaron a cabo mediante un analizador termogravimétrico SHIMADZU-TGA-50H/DSC, en atmósfera reactiva de aire y con una rampa de calentamiento de 20 K min⁻¹, disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un analizador termogravimétrico Perkin-Elmer TGA-7 en atmósfera reactiva de aire y con una rampa de calentamiento de 10 K min⁻¹.

Cromatografía

Disolventes

Los eluyentes usados para este fin fueron, en la mayoría de los casos, hexano y AcOEt, aunque también se usó ciclohexano, en cuyo caso está indicado. Todos los disolventes utilizados son de calidad GPR RECTAPUR.

Cromatografía en capa fina (CCF).

Para la cromatografía en capa fina, se utilizan placas MERCK DC-Alufolien (Kieselgel 60 F254) visualizando las manchas por diferentes métodos:

- Exposición a luz UV de 254 nm/365 nm (lámpara BIOTRON A/70).
- Inmersión en una disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 7% en peso con posterior revelado por calentamiento.

- Inmersión en una disolución etanólica de ácido sulfúrico (10%), ácido fosfomolibdico (2.5%) y sulfato de cerio (IV) tetrahidratado (1%) y posterior revelado por calentamiento.

Cromatografía en columna

La separación y purificación de los productos obtenidos se lleva a cabo mediante cromatografía a presión utilizando gel de sílice MERCK 60 con un tamaño de partícula comprendido entre 0.063 y 0.040 mm (230-240 mallas ASTM), empleando de 10 a 20 gramos de gel de sílice por gramo de muestra a cromatografiar, y con una presión de 2.5 PSI.

El diámetro de la columna y la cantidad de eluyente empleado son los que vienen detallados en bibliografía para la cromatografía flash. Los eluyentes se indican en cada caso y las proporciones indican la relación volumen-volumen. El curso de la separación se lleva a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF).

Determinación de excesos enantioméricos

Los excesos enantioméricos se determinaron utilizando un equipo de análisis por HPLC Agilent 1100 con un detector UV DAD a 210 nm, y una columna quiral CHIRALPACK IA, empleando como fase móvil, hexano/*i*-PrOH. (Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Almería).

Ensayos de estabilidad mecánica

Se ha llevado a cabo la caracterización mediante XRPD y adsorción de N₂ a 77 K de pastillas de, aproximadamente, 100 mg del PCP objeto de estudio obtenidas tras la aplicación de valores específicos de presión de 0.2 GPa y 0.4 GPa durante 1 minuto utilizando una prensa. A continuación, se molturaron las pastillas y se registraron los correspondientes difractogramas de rayos X en polvo (difractómetro Bruker D2-PHASER) para comprobar si la cristalinidad de este PCP se había modificado. Finalmente, se midieron las isotermas de adsorción/desorción de N₂ a 77 K (Micromeritics Star 3000)

en el rango de bajas presiones (0-1 atm) para comprobar si el material seguía siendo poroso.

Ensayos de estabilidad química

Los ensayos de estabilidad química se llevaron a cabo agitando 20 mg del PCP objeto de estudio en 20 mL de disoluciones acuosas a distinto pH y en disolventes orgánicos comunes (agua, metanol, ciclohexano, benceno) a temperatura ambiente y a reflujo durante diferentes períodos de tiempo. Después de cada ensayo, se filtró la disolución y se registró el correspondiente difractograma de RX en polvo del sólido (difractómetro Bruker D2-PHASER) con el fin de comprobar si éste se había modificado después del tratamiento químico.

Espectros de ^{13}C RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 500L900, VARIAN DIRECT DRIVE (125 MHz), VARIANT 300L900 (75 MHz) y VARIANT 400L900, VARIAN DIRECT DRIVE (100 MHz) usando CDCl_3 o DMSO como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en ppm. El grado de sustitución de los carbonos se establece mediante la secuencia de pulsos DEPT. Disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Espectros de ^{19}F RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 400L900, VARIAN DIRECT DRIVE (377 MHz) usando CDCl_3 como disolvente. Disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Espectros de ^1H RMN

Los espectros se realizaron en espectrómetros VARIANT 500L900, VARIAN DIRECT DRIVE (500 MHz), VARIANT 300L900, VARIAN INOVA UNITY (300 MHz) y VARIANT 400L900, VARIAN DIRECT DRIVE (400 MHz) utilizando CDCl_3 o DMSO como disolvente. Los desplazamientos químicos de las señales (escala δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hertzios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica haciendo uso de las siguientes abreviaturas: s

(singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (tripleto), ddd (doble doble doblete), dt (doble tripleto), dtd (doble triple doblete), ttd (triple triple doblete), q (cuadrupleto), m (multiplete). Cuando la señal es ancha se indica con las letras “br”. Disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un Varian 500 MHz (11.7 Tesla) Premium Shielded Magnet. (Tellurium)

Espectros de IR

Los espectros de IR se realizaron en:

- espectrómetro Mattson, modelo Satellite FTIR
- espectrómetro PerkinElmer SpectrumTwo

Disponibles en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada.

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR.

Espectros de masas

Los espectros de masas de alta resolución se determinaron en los siguientes equipos disponibles en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada:

- Espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (TOF) y sistema Triwave® WATERS modelo SYNAP G2.
- Cromatógrafo de líquidos de ultra-alta presión (UPLC) WATERS modelo ACQUITY H CLASS.
- Espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (TOF) WATERS modelo LCT Premier XE, con jeringa de infusión para muestras líquidas.

Las técnicas empleadas fueron:

- Ionización a presión atmosférica: electro spray (ESI+/-)
- Ionización por láser asistida por nano-matriz (NALDI)

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un espectrómetro de masas con electrospray Micromass LCT Time-of-Flight.

Espectros UV-vis

El espectro de UV-vis se registró en un espectrómetro Shimadzu UV-1600 UV-VIS disponible en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un espectrómetro Shimadzu UV-1601 UV-VIS.

Medidas de difracción de rayos X en monocristal

Difractómetro automático para monocristal con radiación dual (microfuentes de Cu y Mo) y detector de área PHOTON 100 (CMOS), modelo BRUKER D8 VENTURE, con dispositivo para medidas a baja temperatura. Disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Difractómetro automático para monocristal con radiación de Mo (tubo sellado) y detector de área APEX (CCD), modelo BRUKER SMART APEX, con dispositivo para medidas a baja temperatura. Disponible en el Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada.

Medidas de difracción de rayos X en polvo

Previamente a la medida, los compuestos fueron manualmente molturados usando un mortero de ágata y, posteriormente, depositados en el orificio de un portamuestras de aluminio. Los datos de difracción de rayos X se midieron en un difractómetro Bruker AXS D8 Advance (disponible en el Departamento de Ciencias Químicas y Ambientales de la Universidad de Insubria, Como, Italia), equipado con una fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$), un filtro de Ni en el haz difractado y un detector lineal Lynxeye. El generador se fijó a 40 kV y 40 mA. La resolución de las estructuras cristalinas de los compuestos arriba mencionados mediante métodos computacionales ab initio fue llevada a cabo por el grupo del Prof. Norberto Masciocchi (Universidad de Insubria, Como, Italia).

Por otra parte, los difractogramas de XRPD de los distintos MOFs que se han medido de forma rutinaria con objeto de comprobar la pureza de fase de los materiales obtenidos

en diferentes síntesis, verificar la cristalinidad de estos materiales después de los ensayos de estabilidad química o mecánica, etc. se han registrado en un difractómetro Bruker D2-PHASER (disponible en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada) usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$) y un detector Lynxeye. Antes de las medidas, los compuestos siempre se han molturado manualmente usando un mortero de ágata y, posteriormente, se han depositado en el orificio de un portamuestras de silicio de fondo cero. Los datos se registraron en un rango 2θ de $3\text{-}35^\circ$ cada 0.02° y a intervalos de tiempo de 0.5 segundos.

Durante la estancia en la Universidad de Michigan se empleó un difractómetro Bruker D8 Advance Powder X-ray.

Medidas de las isotermas de adsorción de gases sonda

Las isotermas de adsorción de gases sonda (N_2) fueron obtenidas en un equipo Micromeritics Tristar 3000 de adsorción volumétrica del Departamento de Petrología y Mineralogía de la Universidad de Granada. Los análisis de Brunauer-Emmet-Teller (BET) y Langmuir permitieron determinar el área superficial específica de cada una de las muestras mediante las isotermas de N_2 a 77 K.

Reactivos y disolventes

Todos los reactivos han sido adquiridos de distribuidores comerciales y se han usado sin purificación previa.

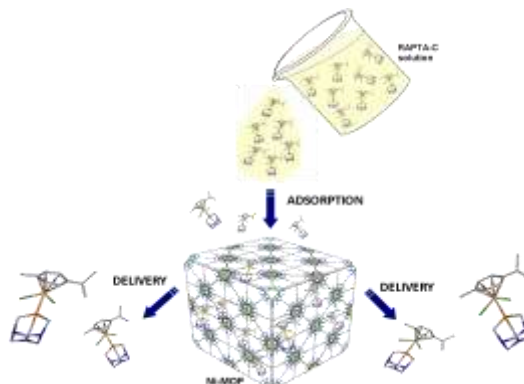
El disolvente anhidro que se utiliza en las reacciones en las que se emplea cloruro de titanoceno (III), THF, se prepara con sodio y benzofenona siguiendo la metodología descrita en bibliografía.

Rotación óptica

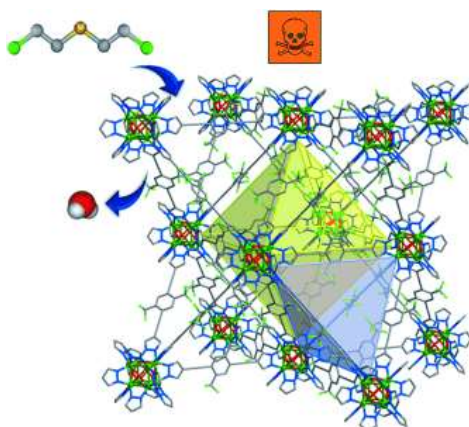
Para la determinación de las rotaciones ópticas se utilizó un polarímetro PERKIN ELMER modelo 341 del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Granada, usando una cubeta de 10 cm de longitud. El disolvente empleado fue DCM.

LISTA DE PUBLICACIONES

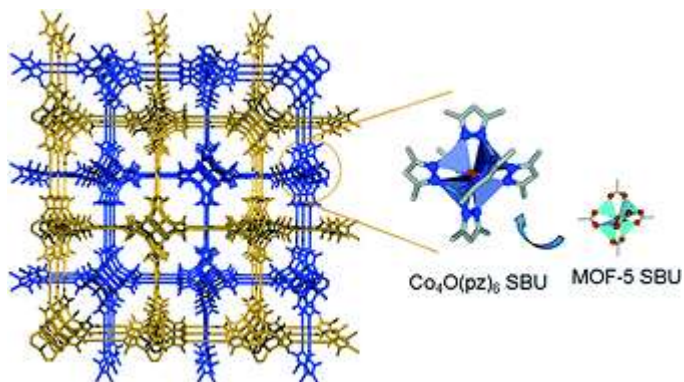
- “A Robust MOF for the delivery of the non conventional half-sandwich ruthenium(II) metallodrug RAPTA-C” E. Quartapelle Procopio, S. Rojas, N. M. Padial, S. Galli, N. Masciocchi, F. Linares, D. Miguel, J. E. Oltra, J. A. R. Navarro, E. Barea, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11751–11753.



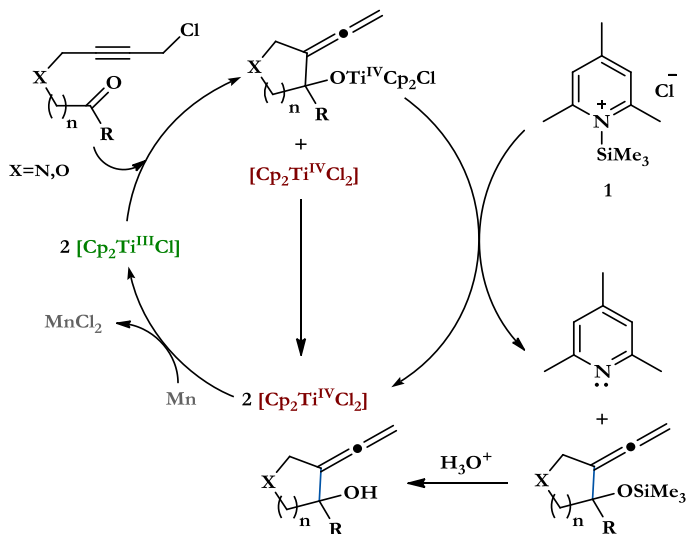
- “Highly Hydrophobic Isorecticular Porous Metal–Organic Frameworks for the Capture of Harmful Volatile Organic Compounds” N. M. Padial, E. Quartapelle Procopio, C. Montoro, E. López, J. E. Oltra, V. Colombo, A. Maspero, N. Masciocchi, S. Galli, I. Senkowska, S. Kaskel, E. Barea, J. A. R. Navarro. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8290–8294.



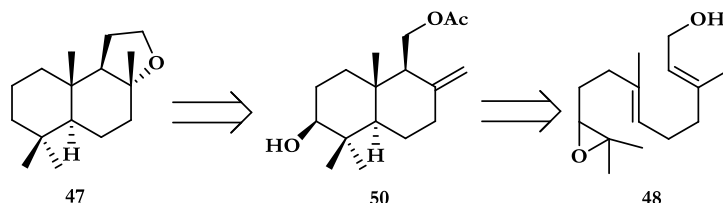
- “A highly porous interpenetrated MOF-5-type network based on bipyrazolate linkers”
E. Quartapelle Procopio, N. M. Padial, N. Masciocchi, S. Galli, J. E. Oltra, E. Barea, J. A. R. Navarro. *CrystEngComm*, **2013**, *15*, 9352-9355.



- “Ti-Catalyzed Straightforward Synthesis of Exocyclic Allenes” J. Muñoz-Bascón, C. Cervantes, N. M. Padial, M. Álvarez-Corral, A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. E. Oltra. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 801–810.



- “Diastereoselective synthesis of (+)-ambrox by titanium(III)-catalyzed radical tandem cyclization” A. Rosales, L. A. R. Foley, N. M. Padial, J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Roldan Molina, L. Pozo-Morales, I. Rodríguez-García, A. Gansäuer, J. E. Oltra. *Synlett.* **2016**, 27, A–F. DOI: 10.1055/s-0035-1560594



- “Ti-Catalyzed Synthesis of Exocyclic Allenes on Oxygenated Heterocycles”. C. Hernández-Cervantes, N. M. Padial, J. Muñoz-Bascón, E. Roldán-Molina, M. García-Martínez, A. Belén Ruiz-Muelle, A. Rosales, J. E. Oltra, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz Dorado, I. Rodríguez-García. Enviado para su publicación.
- “Straightforward Synthesis of MOF Linkers by One-Pot Multiple Sonogashira Couplings” N. M. Padial *et al.* Manuscrito en fase de redacción.

OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS

- “Hydrogen atom donors: recent developments” A. Gansäuer, L. Shi, M. Otte, I. Huth, A. Rosales, I. Sancho-Sanz, N. M. Padial, J. E. Oltra. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 320, 93–120.
- “The Nugent Reagent: A Formidable Tool in Contemporary Radical and Organometallic Chemistry” A. Rosales, I. Rodríguez-García, J. Muñoz-Bascón, E. Roldan-Molina, N. M. Padial, L. Pozo Morales, M. García-Ocaña, J. E. Oltra. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4567–4591.

