



*Facultad de Química
Departamento de Química Inorgánica
Universidad de Santiago de Compostela*

***Oxidación de metanol,
4-metilbencilalcohol y
trietilamina mediada por
metales***

*Lucía Briones Miguéns
Julio 2014*

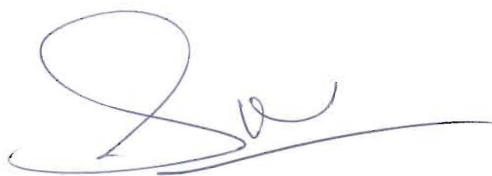
Jesús Sanmartín Matalobos, profesor titular del Departamento de Química Inorgánica de la Universidade de Santiago de Compostela

Ana María García Deibe, profesora titular del Departamento de Química Inorgánica de la Universidade de Santiago de Compostela

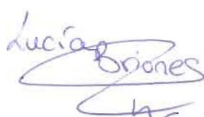
HACE CONSTAR: Que el trabajo que se recoge en la memoria titulada *Oxidación de metanol, trietilamina y 4-metilbencil alcohol mediada por metales* fue realizado, bajo nuestra dirección, por Doña **Lucía Briones Miguéns** en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela, y que autorizamos su presentación como Tesis Doctoral para la obtención del grado de Doctor en Química por parte de la interesada.



Fdo. Ana María García Deibe



Fdo. Jesús Sanmartín Matalobos



Fdo. Lucía Briones Miguéns

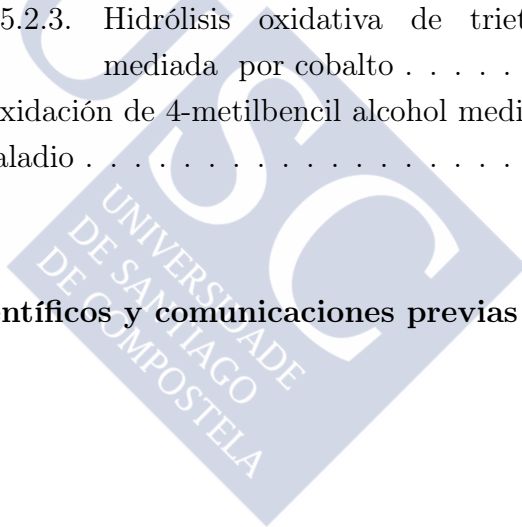
Santiago de Compostela, 23 de mayo de 2014.

Índice

Índice	I
1. Introducción	3
1.1. Oxidación de alcoholes en procesos industriales . . .	3
1.2. Catalizadores homogéneos de metales de transición en la oxidación aeróbica de alcoholes	10
1.2.1. Catalizadores de cobre en la oxidación de alcoholes	12
1.2.2. Catalizadores de paladio en la oxidación de alcoholes	17
1.2.3. Catalizadores de cobalto en la oxidación de alcoholes	22
1.3. Oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol	25
1.4. Oxidación aeróbica de metanol	28
1.5. Oxidación aeróbica de trietilamina	32
2. Objetivos y plan de trabajo	37
2.1. Objetivos	37
2.2. Plan de trabajo	40
3. Resultados y discusión	43
3.1. Oxidación de metanol	45
3.1.1. Oxidación de metanol mediada por cobalto . . .	49
3.1.2. Oxidación de metanol mediada por paladio . . .	56
3.1.2.1. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$	56
3.1.2.2. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$. . .	75
3.1.2.3. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$	76

3.1.2.4.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HA ^{Ts}	78
3.1.2.5.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HMeA ^{Ts}	81
3.1.3.	Oxidación de metanol mediada por cobre	83
3.1.3.1.	Sistema Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O/H ₂ L	84
3.1.3.2.	Sistema Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O/HA ^{Ts}	86
3.1.3.3.	Sistemas Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O/HQ ^{ald} /HA ^{Ts} y Cu(OAc) ₂ ·H ₂ OHQ ^{amino} /HA ^{Ts}	98
3.2.	Oxidación de trietilamina	99
3.2.1.	Oxidación de trietilamina mediada por paladio 99	
3.2.1.1.	Sistema Pd(OAc) ₂ /NEt ₃	102
3.2.1.2.	Sistema Pd(OAc) ₂ /NEt ₃ /HA ^{Ts}	104
3.2.1.3.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HA ^{Ts}	124
3.2.1.4.	Sistema HA ^{Ts} /CH ₃ CHO	132
3.2.1.5.	Sistema HA ^{Ts} /NEt ₃	135
3.2.1.6.	Sistema Pd(A ^{Ts}) ₂ /NEt ₃	135
3.2.2.	Oxidación de trietilamina mediada por cobalto .	136
3.3.	Oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por paladio	137
3.3.1.	Sistema Pd(OAc) ₂ /NEt ₃	138
3.3.2.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HA ^{Ts}	142
3.3.3.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HA ^{Ts} /NEt ₃	145
3.3.4.	Sistema Pd(OAc) ₂ /HMeA ^{Ts} /NEt ₃	150
4.	Conclusiones	153
5.	Metodología	159
5.1.	Reactivos y disolventes	159
5.2.	Técnicas de estudio	162
5.3.	Estudios computacionales (DFT)	163
5.4.	Estudios de difracción de Rayos X de monocristal . . .	164
5.5.	Oxidación aeróbica de metanol, trietilamina y 4-metilbencil alcohol.	167
5.5.1.	Oxidación de metanol	167

5.5.1.1.	Sistemas de níquel, zinc y cadmio con H ₂ L	167
5.5.1.2.	Oxidación de metanol mediada por cobalto	170
5.5.1.3.	Oxidación de metanol mediada por paladio	172
5.5.1.4.	Oxidación de metanol mediada por cobre	193
5.5.2.	Hidrólisis oxidativa de trietilamina	202
5.5.2.1.	Hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por paladio	202
5.5.2.2.	Especies intermedias	212
5.5.2.3.	Hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por cobalto	217
5.5.3.	Oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por paladio	218
	Bibliografía	227
	6. Artículos científicos y comunicaciones previas	241





Resumen

La tesis doctoral titulada “*Oxidación de metanol, 4-metilbencil alcohol y trietilamina mediada por metales*” es un trabajo de investigación que gira en torno al estudio de nuevos sistemas metálicos que puedan actuar como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol, 4-metilbencil alcohol y trietilamina, en condiciones de reacción suaves, y mediante procedimientos simples, poco agresivos con el medio ambiente, accesibles y económicos.

Ejemplos destacados de los sistemas metálicos desarrollados en este trabajo, los constituyen las asociaciones $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, donde HA^{Ts} es un derivado *N*-tosil sustituido de 2-aminobencilamina, 2-tosilaminometilanilina. La oxidación de metanol (sin previa purificación) al aire (a presión atmosférica) mediada por el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ (sin previa deshidratación) a 65°C , sin empleo de co-catalizadores, disolventes y tamices moleculares, ha dado como resultado la formación de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, con un 22 % de rendimiento, al cabo de 24 h. Por su parte la oxidación de trietilamina mediada por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en las condiciones de reacción ya citadas ha conducido a la obtención de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina con un 22 % de rendimiento, al cabo de 8 h.

Esta investigación ha hecho aflorar el importante papel que HA^{Ts} juega en el proceso oxidativo de metanol y trietilamina al actuar como ligando estabilizador de las especies metálicas en diferentes estados de oxidación involucradas en el proceso oxidativo y como aceptor de H en las etapas de desprotonación del alcohol y eliminación reductora del

hidruro complejo. Además, HA^{Ts} actuando como nucleófilo, ha permitido revelar, a través de la formación de tetrahydroquinazolinas, la obtención de formaldehído y acetaldehído resultantes de la oxidación de metanol y trietilamina, respectivamente.



Introducción

1.1. Oxidación de alcoholes en procesos industriales

Las reacciones de oxidación están entre las más útiles y usadas en procesos industriales. Sin embargo, al mismo tiempo, estos procesos están también entre los más contaminantes y peligrosos, transcurriendo frecuentemente con un elevado factor medioambiental o factor E. Este parámetro introducido por Sheldon¹ para determinar la aceptabilidad ambiental de los procesos industriales, se define como masa de residuo generado por unidad de masa de producto útil, estimándose que las plantas farmacéuticas generan habitualmente entre 25 y 100 kilogramos de residuos por kilogramo de producto, existiendo por tanto, mucho margen para mejorar la eficiencia y reducir costes.

Por ejemplo, en el laboratorio farmacéutico Pfizer, Inc., la primera vez que se sintetizó citrato de sildenafil, principio activo de un medicamento usado en el tratamiento de la disfunción eréctil, su factor E era de 105. Sin embargo, mucho antes de que dicho medicamento se comercializara en 1998, un equipo de Pfizer en la planta de Sandwich (Reino Unido) se dedicó a volver a estudiar cada paso de la síntesis. Los investigadores sustituyeron todos los disolventes de cloro por otras alternativas menos tóxicas y, además, introdujeron medidas para recuperar y volver a utilizar los disolventes utilizados. Se eliminó la necesidad de utilizar peróxido de hidrógeno, que puede causar quemaduras. Asimismo, se dejó de utilizar cloruro de oxalilo, un reactivo que produce monóxido de carbono en las reacciones y, por tanto, supone un problema para la seguridad. Como consecuencia de ello, los investigadores de Pfizer redujeron el factor E del citrato de sildenafil (Fig. 1.1) de 105 a 8. Después de este logro, Pfizer ha reducido el factor E del fármaco anticonvulsivo Lyrica (pregabalina) de 86 a 9 y ha conseguido mejoras similares en el caso del antidepresivo sertralina y el antiinflamatorio no esteroideo celecoxib, eliminando así más de medio millón de toneladas de residuos químicos.

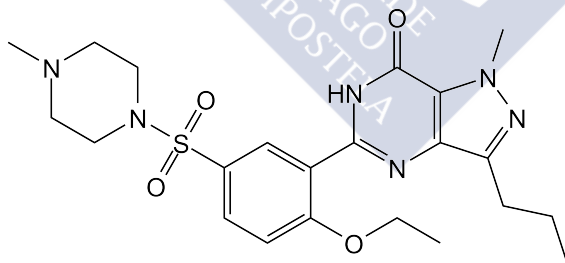


Figura 1.1: Estructura del sildenafil, principio activo de un medicamento.

Las reacciones de oxidación usadas en procesos industriales dan lugar a considerables cantidades de residuos tóxicos, como por ejemplo, sales metálicas en oxidaciones que emplean cantidades estequiométricas

de derivados de cromo(VI) o manganeso(VII), u óxidos de nitrógeno en oxidaciones llevadas a cabo con HNO_3 .

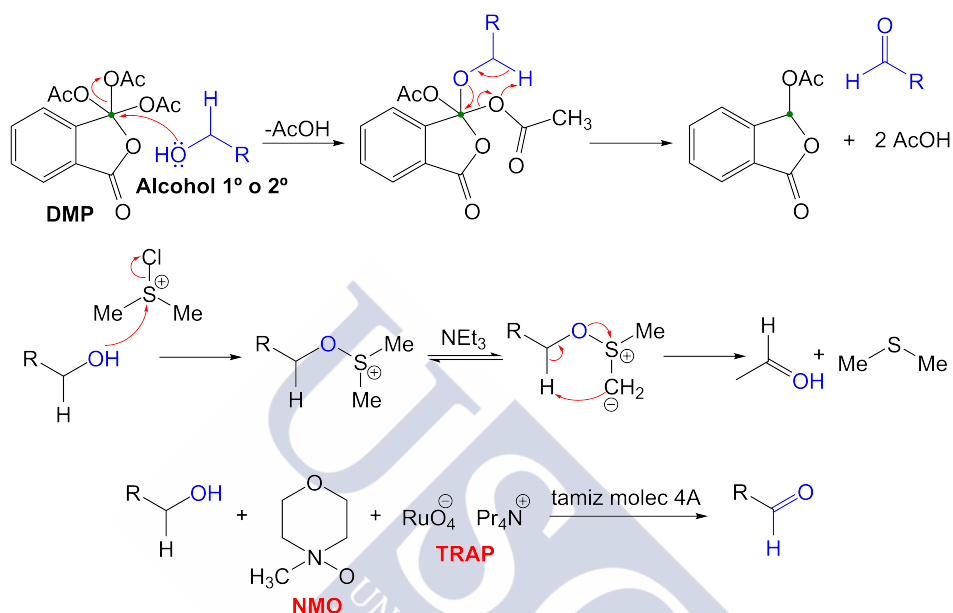


Figura 1.2: Oxidación de alcoholes primarios a los correspondientes aldehídos empleando DMP (arriba), el reactivo de Swern (medio) y el sistema TPAP/NMO (abajo).

En particular, la oxidación de alcoholes primarios y secundarios a los correspondientes compuestos carbonílicos es de fundamental importancia en síntesis orgánica, debido al amplio rango de utilidad de estos productos como importantes precursores e intermedios de muchos fármacos, vitaminas y fragancias. Una publicación del año 2008, de la empresa farmacéutica estadounidense Pfizer, Inc.² ha puesto de manifiesto que los tres oxidantes más frecuentemente usados para lograr la oxidación de alcoholes primarios a los correspondientes aldehídos (Fig. 1.2) son peryodinato de Dess-Martin (DMP)³ o su precursor ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), el

reactivo de Swern (clorodimetil sulfuro)⁴ y el sistema perrutenato de tetra-*n*-propilamonio/*N*-metilmorfolina-*N*-óxido (TPAP/NMO).⁵

Estos métodos son todavía poco eficientes⁶ y presentan importantes problemas posteriores de escalado. Como resultado, la oxidación de un alcohol a un compuesto carbonílico, a pesar de ser una reacción de importancia fundamental, todavía es evitada en lo posible por la industria farmacéutica.⁷

Desde un punto de vista medioambiental, es de particular importancia desarrollar métodos que usen oxidantes más limpios, reduciendo tanto la cantidad como la toxicidad de los residuos generados. En este sentido, se persigue con ahínco el uso de catalizadores que permitan superar la barrera energética implicada en los procesos, haciendo que transcurran bajo condiciones suaves.⁸ El reciclaje y reutilización de catalizadores es un importante objetivo más. Oxígeno, o mejor aún aire, están entre los oxidantes estequiométricos más baratos y menos contaminantes, puesto que no producen residuos, o producen agua como subproducto.⁹ La aplicación de un catalizador en combinación con oxígeno molecular representa una alternativa emergente a los procedimientos tradicionales (Fig. 1.3).

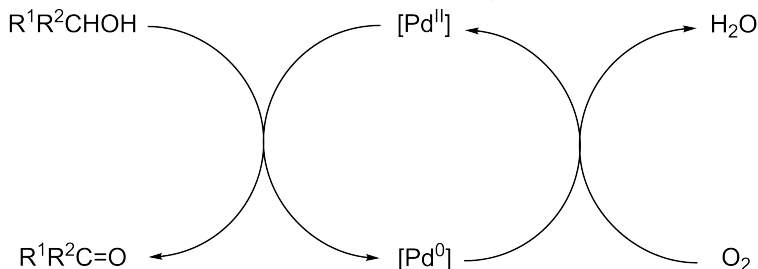


Figura 1.3: Esquema del proceso de oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por paladio(II).

En el desarrollo de las oxidaciones aeróbicas de alcoholes catalizadas por metales de transición, existen todavía varios desafíos, como la necesidad de bajas presiones de O_2 (sobre todo en disolventes orgánicos inflamables), condiciones de reacción suaves, cargas de catalizador bajas, y evitar el uso de aditivos costosos o tóxicos. Otro problema importante es la tolerancia del grupo funcional, y la selectividad de la transformación del alcohol cuando otros grupos susceptibles a la oxidación están presentes. Una meta más es el desarrollo de métodos capaces de oxidar selectivamente una clase de alcoholes (por ejemplo, secundarios) en presencia de otros (por ejemplo, primarios).

En los últimos años, la comunidad científica ha desarrollado sistemas catalíticos de metales de transición tanto homogéneos como heterogéneos,¹⁰⁻¹³ y más recientemente, metales en forma de nanopartículas,¹⁴⁻¹⁷ que han supuesto un importante avance en el campo de la oxidación aeróbica de alcoholes. De hecho, sobre todo en química industrial, se prefieren sistemas catalizadores heterogéneos a los homogéneos debido a que son más fácilmente reciclables, aunque normalmente tienen una actividad catalítica baja cuando se comparan con los homogéneos.

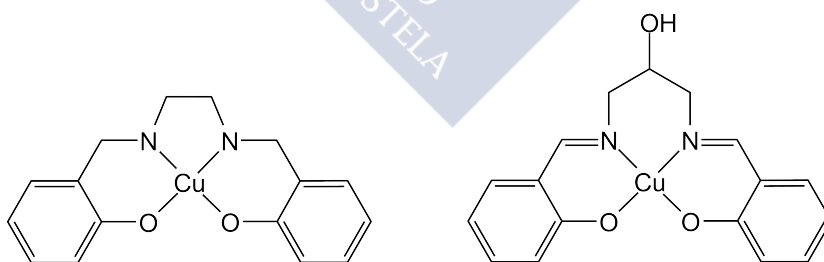


Figura 1.4: Complejos de cobre estabilizados con ligandos tipo salen y salpn, usados como catalizadores en la oxidación aeróbica de alcoholes

Un catalizador homogéneo,^{18,19} típicamente un complejo metálico soluble (Fig. 1.4), está en la misma fase que los reactivos, con la ventaja

de tener todos los sitios catalíticos accesibles a todos los reactivos. Modificaciones apropiadas de los ligandos permiten controlar la quimio-, regio- y enantioselectividad de catalizadores homogéneos que tienen otras ventajas como alta eficacia, alta selectividad, y elevados rendimientos. Estos se usan tanto en el laboratorio como en la industria, sin embargo, en aplicaciones industriales (donde la contaminación por metales está muy regulada) su uso está limitado por las dificultades encontradas en la separación del catalizador de los productos finales. Separar cantidades traza del catalizador del producto preparado es de importancia crucial y todavía es un desafío importante que la catálisis homogénea tiene que afrontar.

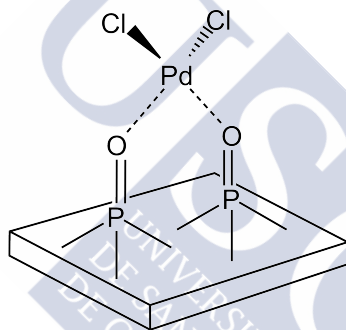


Figura 1.5: Catalizador heterogéneo de paladio(II) unido a hidroxapatita, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$, para la oxidación aeróbica de alcoholes.

Para superar los problemas de separación encontrados en catálisis homogénea, los químicos han introducido catalizadores heterogéneos. La Fig. 1.5 muestra la estructura propuesta para un catalizador heterogéneo de paladio(II) unido a hidroxapatita,²⁰ $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. Aún cuando los primeros intentos se hicieron con materiales poliméricos como soportes del catalizador sólido, la mayor parte de los nuevos catalizadores heterogéneos emplean sílice como soporte, puesto que la sílice tiene una excelente estabilidad química y térmica, buena accesibilidad, y porosidad. Además, permite fijar de forma robusta especies orgánicas a la superficie para proporcionar centros catalíticos (o

ligandos) para catalizadores basados en metales. Estos catalizadores híbridos orgánicos-inorgánicos pueden fijar el metal catalítico a través de enlaces covalentes o a través de simple adsorción. Sin embargo, todavía permanecen algunos problemas sin solución, tales como la accesibilidad de todos los sitios activos a los reactivos, lo que a menudo se traduce en que los catalizadores heterogéneos son menos eficaces que los homogéneos, y el lixiviado de metales del soporte sólido, que de nuevo necesita la separación de trazas del metal del producto final.

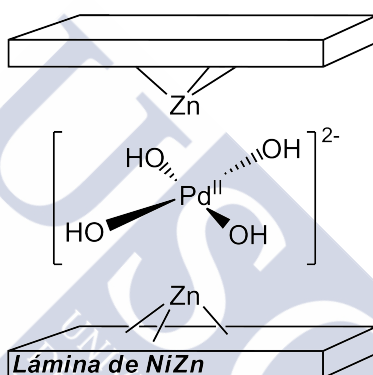


Figura 1.6: Nanomaterial compuesto Pd/NiZn para la oxidación aeróbica de alcoholes.

Las nanopartículas están surgiendo como alternativas sostenibles excelentes a los soportes sólidos convencionales, puesto que aumentan el área de la superficie expuesta del componente activo del catalizador, reforzando el contacto así entre los reactivos y el centro catalítico, tal como ocurre en catálisis homogénea. Sin embargo, si se inmovilizan las nanopartículas en un sólido, un soporte insoluble, pueden separarse fácilmente de la mezcla de reacción, lo que constituye la principal ventaja de los catalizadores heterogéneos. Así, generalmente, los nanocatalizadores son considerados como la frontera, o el puente entre catalizadores homogéneos y heterogéneos, puesto que ofrecen una nueva alternativa sustentable a los

materiales convencionales. La Fig. 1.6 muestra un nanomaterial compuesto Pd/NiZn,²¹ con un hidroxocomplejo dianiónico de paladio(II) fuertemente unido mediante interacciones electrostáticas a una sal básica mixta $\text{Ni}_{1-x}\text{Zn}_{2x}(\text{OAc})_{2x}(\text{OH})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($0,15 < x < 0,25$).

1.2. Catalizadores homogéneos de metales de transición en la oxidación aeróbica de alcoholes

Muchas de las reacciones de oxidación catalizadas por metales de transición presentan problemas por la inestabilidad del catalizador frente al agua presente en el disolvente o formada durante la reacción, y por la formación de una peligrosa mezcla de oxígeno y disolventes inflamables a temperaturas y presiones altas. Además, la síntesis del catalizador tiene lugar mediante un proceso frecuentemente, laborioso y caro, y ocasionalmente, las severas condiciones de reacción son fatales para su estabilidad. Sin embargo, el cobre se halla entre los metales más apropiados para la oxidación catalítica de alcoholes con dióxígeno, puesto que forma parte del centro catalítico en varias enzimas naturales. Éstas catalizan la oxidación de alcoholes en disolución acuosa bajo condiciones de reacción suaves, lo que ha inspirado una entusiasta actividad investigadora. Desde el punto de vista industrial, catalizadores de cobre simples y económicos, que puedan activar oxígeno molecular o peróxido de hidrógeno con alta actividad catalítica y selectividad, son alternativas atractivas a la oxidación por métodos de oxidación estequiométricos convencionales.

Un mecanismo de reacción común para las oxidaciones de alcoholes mediadas por catalizadores homogéneos de metales de transición

implica la eliminación de hidruro de la posición beta de un alcóxido metálico $M^{n+}-OR$, que es un compuesto intermedio del proceso oxidativo. Esta eliminación puede tener lugar vía un centro metálico electrofílico (como paladio) para formar un hidruro metálico $M^{n+}-H$, o, en el caso de algunos oxocomplejos metálicos, vía la descomposición de ésteres metálicos (oxidación del ácido crómico) para formar un hidroxocomplejo metálico (Fig. 1.7).²²⁻²⁶ Una tercera vía alternativa transcurre a través de un mecanismo de hidrogenación por transferencia, donde hay presente en la disolución de reacción, una cantidad, por lo menos, estequiométrica de un aceptor (de hidruro) de sacrificio.²⁷⁻²⁹ Finalmente, existen algunos ejemplos de oxidaciones de alcoholes que transcurren a través de un mecanismo radicalario (oxidación del permanganato).³⁰⁻³³

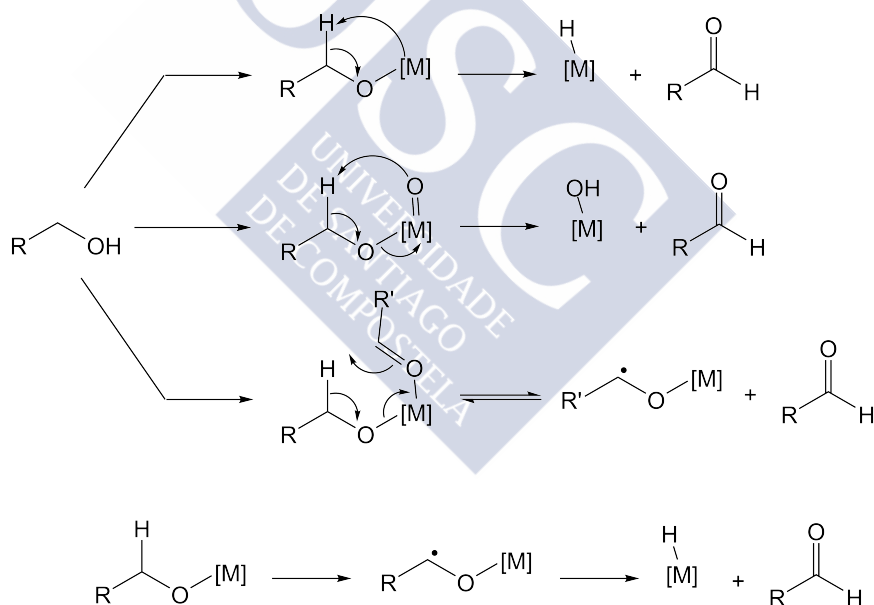


Figura 1.7: Posibles vías para la eliminación de un hidruro de alcoholes vía un centro metálico electrofílico, vía la descomposición de ésteres metálicos, hidrogenación por transferencia y mecanismo radicalario, ordenadas de arriba a abajo.

Debido a que la oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por metales de transición es un campo que ha sido extraordinariamente investigado, la cantidad de bibliografía disponible es enorme, siendo los catalizadores metálicos más estudiados y versátiles los basados en cobre, rutenio, paladio, oro, hierro, vanadio, iridio, osmio, y cobalto.^{11,34} Sin embargo, en este estudio se prestará especial atención a una selección de catalizadores homogéneos basados en cobalto(II), paladio(II) y cobre(II), por ser complejos de estos iones metálicos objeto del presente trabajo de investigación. Análogamente, se prestará atención principalmente a 4-metilbencil alcohol y metanol, como representantes de dos grupos de alcoholes, aquellos que se caracterizaran por su buena y escasa reactividad, respectivamente.

1.2.1. Catalizadores de cobre en la oxidación de alcoholes

El cobre es un importante metal, disponible y relativamente abundante en la corteza terrestre. Entre las metaloenzimas naturales de cobre que catalizan la oxidación aeróbica selectiva de moléculas orgánicas se hallan las oxigenasas y las oxidasas.³⁵

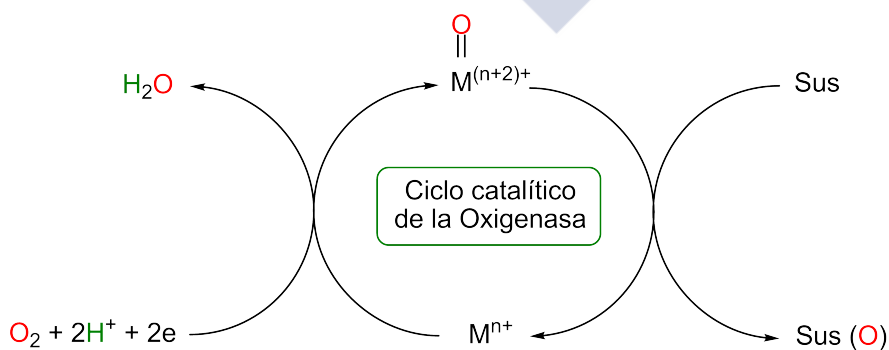


Figura 1.8: Ciclo catalítico oxigenasa.

En el ciclo catalítico oxigenasa (Fig. 1.8), la oxidación del sustrato: supone una transferencia de un átomo de O desde el O_2 (del aire), con frecuencia a través de un oxocomplejo intermedio en alto estado de oxidación, mientras que el otro átomo de O es obviamente reducido a H_2O . El ciclo catalítico oxidasa (Fig. 1.9) simplemente utiliza O_2 como aceptor de 2 electrones o 2 protones en la oxidación catalítica de moléculas orgánicas. En la reacción, los átomos de O son finalmente reducidos a H_2O o H_2O_2 , no observándose transferencia de átomos de O al sustrato.

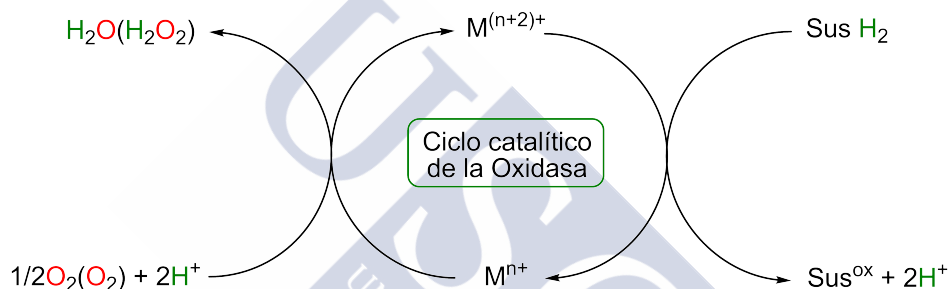


Figura 1.9: Ciclo catalítico oxidasa.

El ciclo catalítico oxidasa más frecuentemente ejemplificado es el de la reacción enzimática de la galactosa oxidasa (GO), que ha sido muy estudiado³⁵⁻⁴³ (Fig. 1.10). Inicialmente, el alcohol se une al centro activo de cobre (**A**) y es desprotonado por el grupo fenólico de tyr-495 dando lugar al alcoholato **B**. El radical fenoxilo sustrae un β -H del alcohol coordinado (**B**) para formar un anión radical cetilo enlazado (**C**) el cual se convierte en aldehído mediante la transferencia de un único electrón con formación simultánea de un complejo de cobre(I) (**D**). En presencia de O_2 , cobre(I) es reoxidado al compuesto original **A**, en tanto que O_2 es reducido a H_2O_2 .

Además de GO, otras metaloenzimas⁴⁴ como lacasa, hemocianina, citocromo C oxidasa y superóxido dismutasa juegan un importante

papel en diferentes reacciones de bio-oxidación. Así, el diseño y estudio de actividad de catalizadores de cobre ha sido objeto de atención particular en el campo de la química de coordinación, aunque sólo un número reducido de reacciones de oxidación de alcoholes mediante dióxígeno catalizadas con compuestos de cobre han sido descritas.^{11,34,45} Sin embargo, estos complejos ofrecen una valiosa plataforma para el desarrollo de catalizadores homogéneos basados en cobre.

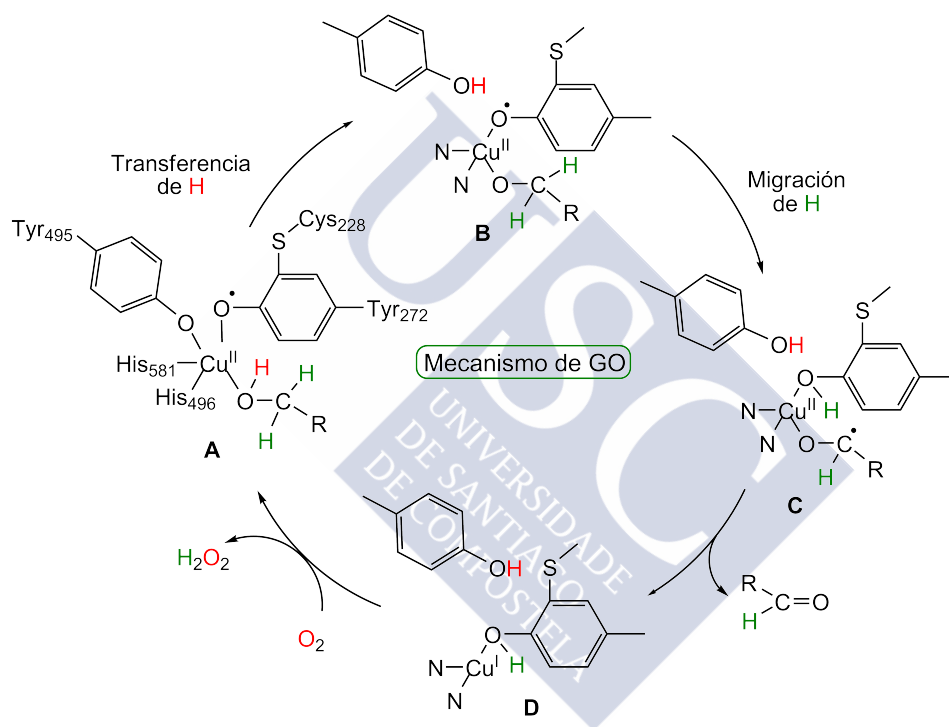


Figura 1.10: Ciclo catalítico de la galactosa oxidasa.

Algunos modelos diseñados de estos enzimas biomiméticos catalíticamente activos se han convertido en ejemplos fundamentales en este área.⁴⁶ En 1984, Semmelhack⁴⁷ describió la primera oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por cobre usando cobre en combinación con 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidina-*N*-óxido (TEMPO) en DMF como disolvente; sin embargo, este sistema sólo era eficaz para alcoholes

primarios activados. Sheldon y col.⁴⁸ en 2003 pusieron de manifiesto que CuBr_2 y TEMPO, en presencia de 2,2'-bipiridina (bipy) como ligando, catalizan la oxidación quimioselectiva de alcoholes bencílicos primarios, alílicos, y alifáticos a los correspondientes aldehídos, sin sobreoxidación al ácido carboxílico correspondiente. Los alcoholes secundarios no se oxidan, y cuando se intentó oxidar mezclas de alcoholes primarios y secundarios bajo las condiciones de reacción, sólo se oxida el alcohol primario. La ventaja de este procedimiento son los excelentes porcentajes de oxidación logrados a temperatura ambiente con aire, en lugar de oxígeno puro.^{48,49} Los autores postularon una deshidrogenación mediada por cobre, en la cual TEMPO actúa como un aceptor de hidrógeno y es capaz de regenerar la especie de cobre(II) activa (Fig. 1.11). Este mecanismo, análogo al propuesto para la galactosa oxidasa, difiere del previamente propuesto por Semmelhack.⁴⁷

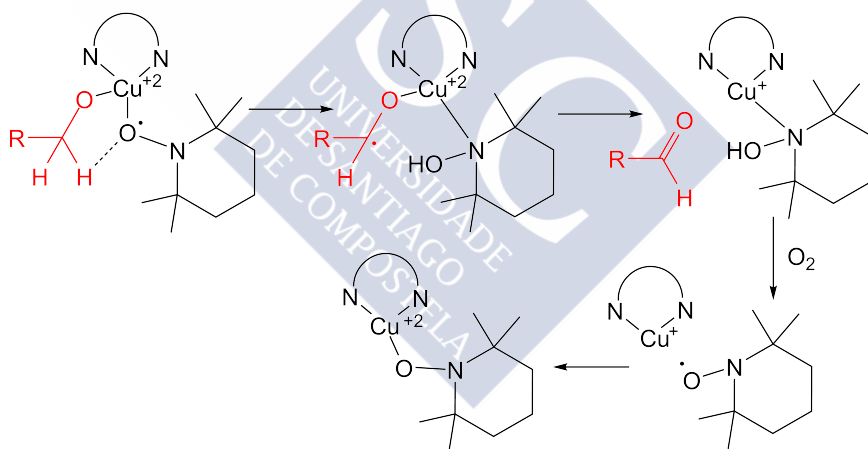


Figura 1.11: Oxidación de alcoholes primarios catalizada por CuBr_2 y TEMPO, en presencia de 2,2'-bipiridina.

En 2009, Ahmad y col.⁵⁰ usando como catalizador un complejo de cobre con una bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilaldimina) han logrado la oxidación cuantitativa en 2 h de varios alcoholes primarios bencílicos, alílicos y heterocíclicos a los correspondientes aldehídos. El catalizador

desarrollado es altamente selectivo con alcoholes bencílicos y alílicos, mientras alcoholes alifáticos primarios son pobremente oxidados. El mecanismo de reacción propuesto para el sistema se muestra en la Fig. 1.12.

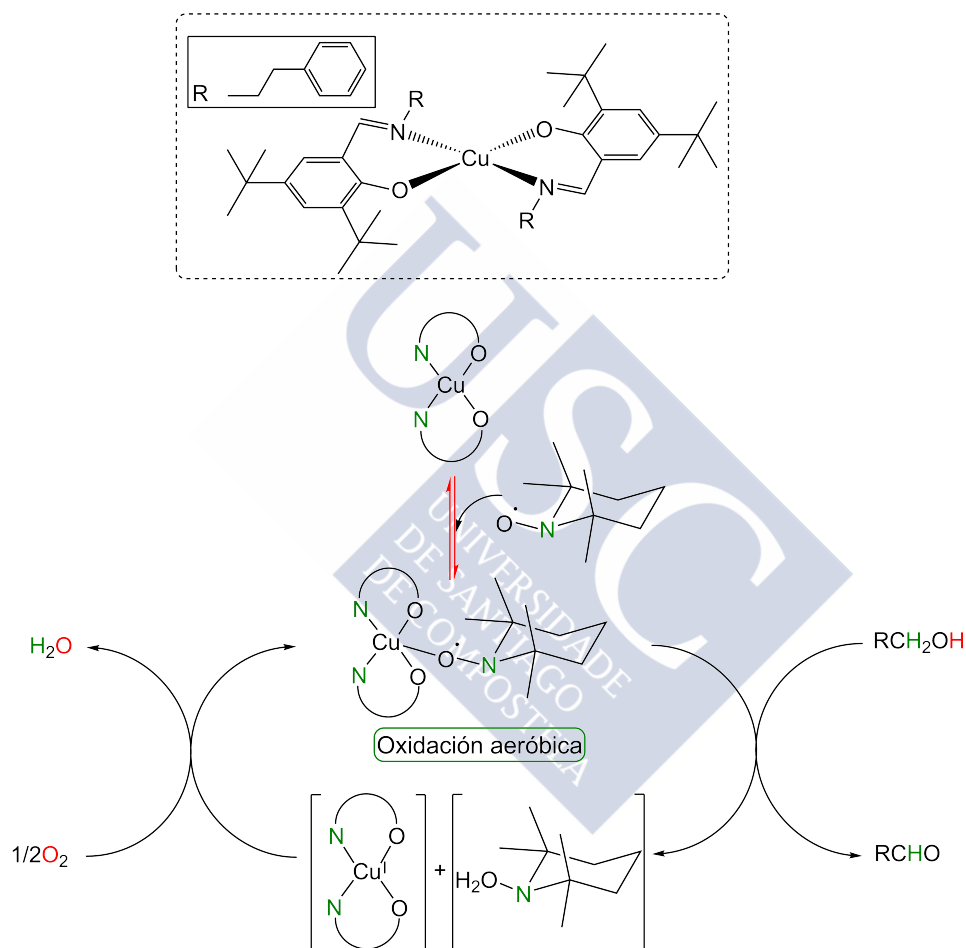


Figura 1.12: Oxidación de alcoholes primarios usando un complejo de cobre(II)-bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilaldimina).

Puesto que el anteriormente citado catalizador de cobre es activo en ausencia de base adicional, la desprotonación del protón del

grupo alcohol se espera que sea causada por el ligando bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilaldimina). Esto produce un alcóxido-complejo donde uno de los grupos fenolato es transformado en fenol.^{19,37,51} La sustracción intramolecular de un átomo de *H* por TEMPO conduce a la formación del aldehído y de un complejo de cobre(I). En presencia de oxígeno TEMPOH da lugar a TEMPO, el cual reoxida el complejo de cobre(I) al complejo original de cobre(II).^{49,52,53}

1.2.2. Catalizadores de paladio en la oxidación de alcoholes

Uno de los metales más estudiados en la oxidación aeróbica de alcoholes ha sido el paladio, desarrollándose numerosos sistemas catalíticos. En términos generales, la catálisis mediante sistemas de paladio(II) representa uno de los campos más maduros en la oxidación aeróbica alcoholes. Mucho esfuerzo se ha empleado en encontrar métodos sintéticamente útiles lo que ha culminado en algunas excelentes revisiones bibliográficas.^{35,54,55}

Muchos estudios mecanísticos se han emprendido, lo que ha fructificado en un mecanismo generalmente aceptado^{56,57} que supone la coordinación inicial del alcohol al catalizador de paladio(II) **A**, para dar el intermedio **B** (Fig. 1.13). Una base exógena ayuda en la desprotonación del alcohol para dar lugar al intermedio paladio(II)-alcóxido **C**. Después, una β -eliminación de hidruro da lugar al intermedio paladio(II)-hidruro **D** que sufre eliminación reductora para dar **E**. La efímera especie de paladio(0) **E** es metaestable y proclive a la agregación para dar lugar a paladio metal (paladio negro), con pérdida concomitante de actividad catalizadora. Así, la reoxidación eficiente del catalizador es crítica para el éxito de las reacciones de oxidación catalizadas por paladio.

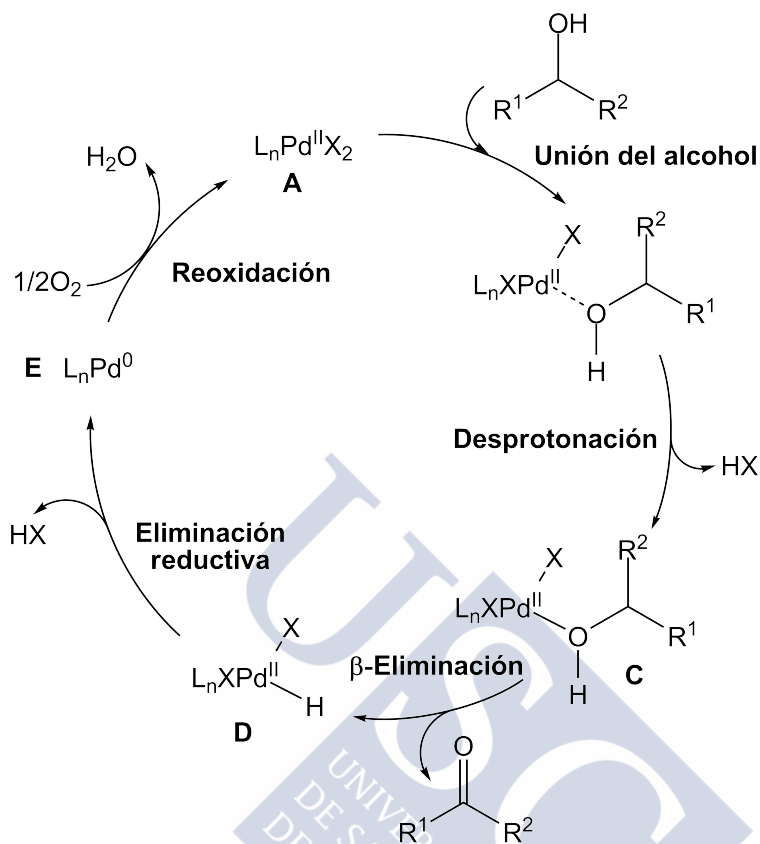


Figura 1.13: Mecanismo generalmente aceptado para la oxidación de alcoholes catalizada por paladio(II)

En las oxidaciones de alcoholes estudiadas, la combinación de ligandos *N*-dadores monodentados con $Pd(OAc)_2$ proporciona, generalmente, catalizadores activos, aunque muchas de estas oxidaciones necesitan cantidades relativamente altas de catalizador, un exceso de ligando o base, y/o altas presiones de oxígeno para la reoxidación de la especie de paladio(0). Desafortunadamente, la necesidad de exceso de ligando para evitar la descomposición del catalizador conduce a una menor eficiencia de la oxidación como resultado de la inhibición de la unión del alcohol o de la β -eliminación en la que se origina un hidruro de paladio.

En varios estudios, con el fin de evitar la producción de paladio(0), se realizó la reacción a presiones de oxígeno elevadas (20-50 atm),¹⁴ sin embargo, estas condiciones hacen la reacción menos operativa y menos atractiva, debido al riesgo de explosión.¹⁶ Además, aunque, el oxígeno molecular es termodinámicamente capaz de oxidar paladio(0) a paladio(II) bajo muchas condiciones de reacción, la oxidación aeróbica directa de paladio a menudo no puede competir cinéticamente con la agregación del catalizador dentro de una masa inactiva de paladio negro, en ausencia de co-catalizadores. Así, se ha pensado en adicionar al sistema de reacción ligandos coordinantes que estabilicen a la efímera especie de paladio(0). Tsuji y col. usaron piridinas sustituidas como ligandos para prevenir la formación de paladio negro, permitiendo realizar las oxidaciones aeróbicas usando baja carga de catalizador al evitar su descomposición.⁵⁸

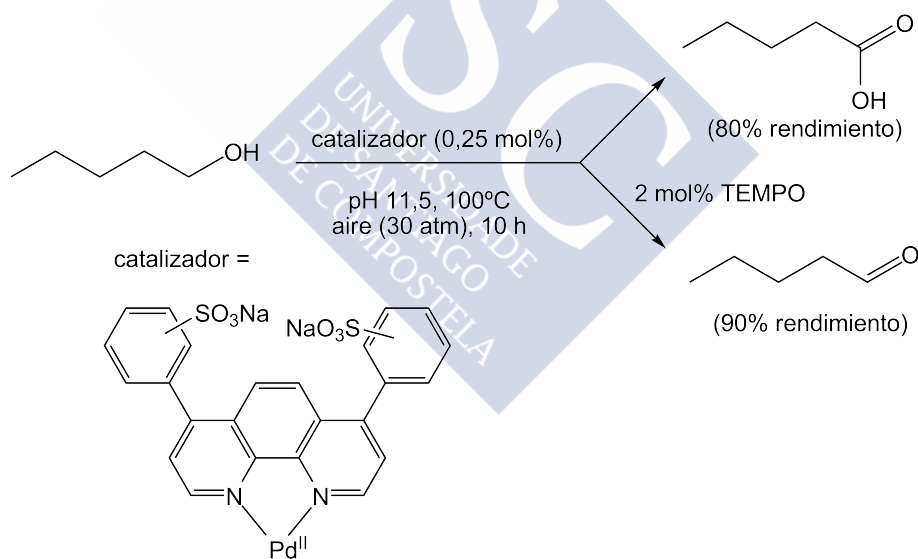


Figura 1.14: Oxidación aeróbica de alcoholes usando como catalizador un complejo de Pd(OAc)₂-4,7-difenil-1,10-fenantrolina sulfonatada

Sheldon y col.^{59,60} usando como catalizador un complejo de, paladio(II)-4,7-difenil-1,10-fenantrolina sulfonatada, soluble en agua, estable

y reciclable, han logrado la oxidación de alcoholes primarios, bien a ácidos carboxílicos con un 80 % de rendimiento, bien a los correspondientes aldehídos (90 %), en presencia de 1 mol % de TEMPO, después de 5 h a 100°C usando aire a presión (30 atm) (Fig. 1.14). La reacción se llevó a cabo en un medio acuoso-orgánico, lo que permitió que el producto fuese fácilmente recuperado por separación de la fase en la que se hallaba.

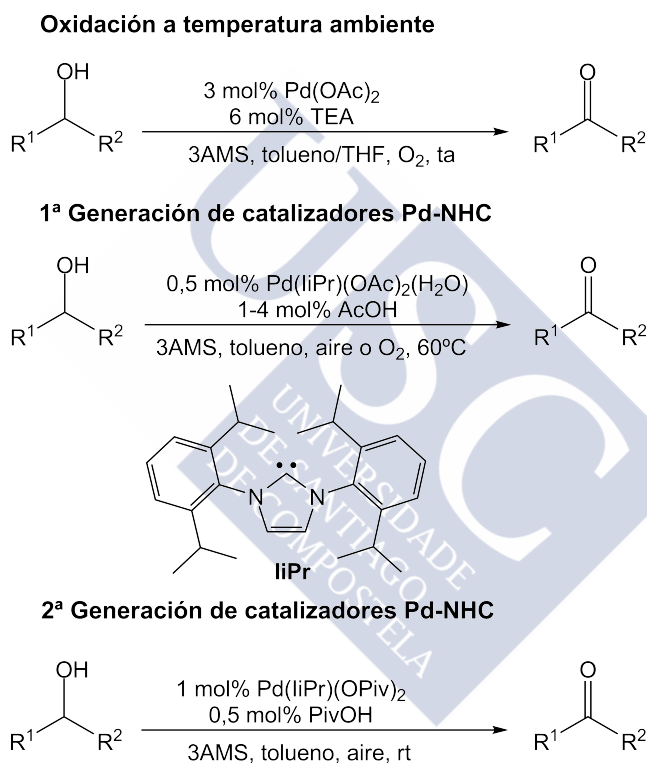


Figura 1.15: Catalizadores de paladio para la oxidación aeróbica de alcoholes.

Sigman y col.¹¹ han realizado un estudio comparando tres sistemas catalíticos (Fig. 1.15) desarrollados por su grupo de su grupo de investigación Pd(IiPr)(OPiv)₂,⁶¹ Pd(OAc)₂/TEA⁶² y Pd(IiPr)(OAc)₂,⁶³ para la oxidación aeróbica de alcoholes a temperatura ambiente y a 60°C.

El ámbito de aplicación de los tres sistemas se evaluó con sustratos complejos que incluyen 1,2- y 1,3-dioles monoprottegidos, así como aminoalcoholes. Se demostró que tanto el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TEA}$ como el sistema $\text{Pd}(\text{IiPr})(\text{OAc})_2$ funcionan bien con una amplia gama de alcoholes, siendo el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TEA}$ el más conveniente de los tres sistemas catalíticos desarrollados. El ámbito de aplicación de $\text{Pd}(\text{IiPr})(\text{OPiv})_2$ se limita a alcoholes alifáticos primarios, mientras que los alcoholes estéricamente impedidos no se oxidaron bien.

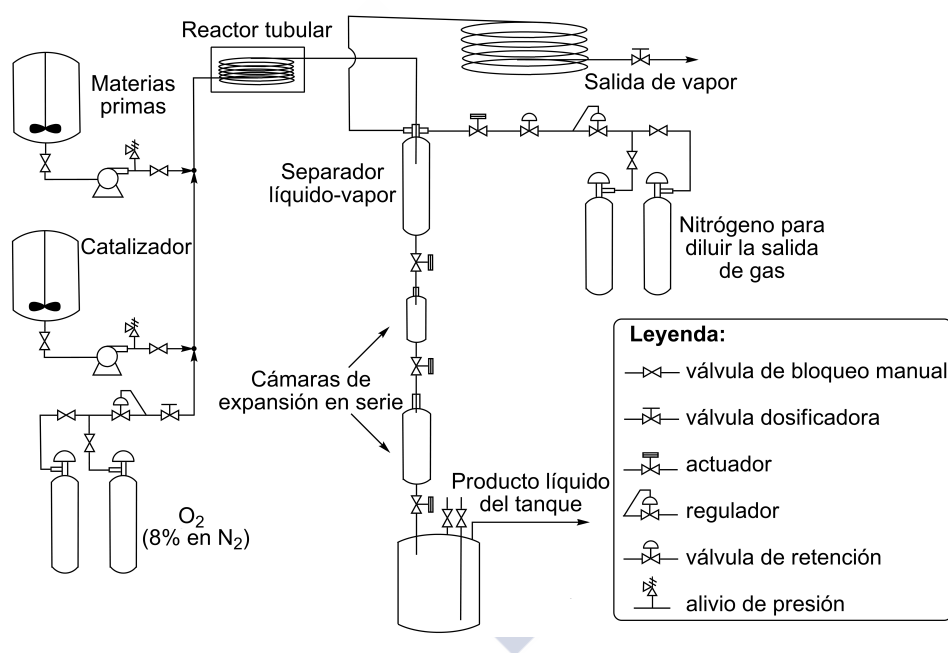


Figura 1.16: Esquema de un reactor tubular de flujo continuo, diseñado para ser usado con catalizadores homogéneos de paladio en reacciones de oxidación aeróbica.

Finalmente, se ha demostrado que las oxidaciones aeróbicas de alcoholes con catalizadores homogéneos de paladio desarrolladas a pequeña escala pueden ser transferidas con eficacia a un proceso a gran

escala (Fig. 1.16). Los riesgos de seguridad asociados típicamente con oxidaciones aeróbicas se superan usando aire diluido como oxidante.

Como consecuencia, las reacciones de oxidación aeróbicas catalizadas por paladio representan pasos viables en la preparación a gran escala de compuestos carbonílicos. Ahora pueden hacerse efectivos los beneficios medio ambientales y la versatilidad sintética de este tipo de reacciones. Se eliminan los subproductos asociados con oxidantes indeseables y se llevan a cabo síntesis simplificadas que eviten la generación de residuos y procedimientos de purificación.

1.2.3. Catalizadores de cobalto en la oxidación de alcoholes

Aunque se han desarrollado múltiples sistemas para la oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por cobalto, todavía presentan varias limitaciones. Así, la mayoría de alcoholes secundarios son oxidados a cetonas, pero con frecuencia los alcoholes primarios son oxidados a sus ácidos carboxílicos correspondientes. Desafortunadamente, el desarrollo de catalizadores mejorados de cobalto se ve dificultado por el reducido número de estudios mecanísticos para estos procesos.

En 1994, Iqbal y col.⁶⁴ usando como catalizador un complejo de cobalto(II)-base de Schiff, $\text{Co}(\mathbf{1})_2$, han logrado la oxidación tanto de alcoholes bencílicos como de alcoholes alifáticos en presencia de *iso*-butanal. Ajustando la cantidad de *iso*-butanal adicionada lograron la oxidación selectiva de bencil alcohol a benzaldehído así como la oxidación de sustratos en presencia de olefinas y/o alquinos sin oxidación de los enlaces insaturados. El mecanismo propuesto por Iqbal⁶⁴ (Fig. 1.17), supone la oxidación por oxígeno molecular del complejo

de cobalto(II)-*iso*-butanal (**B**) para formar **C**. Después, **C** oxida el *iso*-butanal al ácido correspondiente con formación concomitante de un oxocomplejo de cobalto(IV) (**D**). El complejo **D** es responsable de la oxidación de alcohol al producto carbonílico correspondiente regenerándose el complejo de Co(II) **A**.

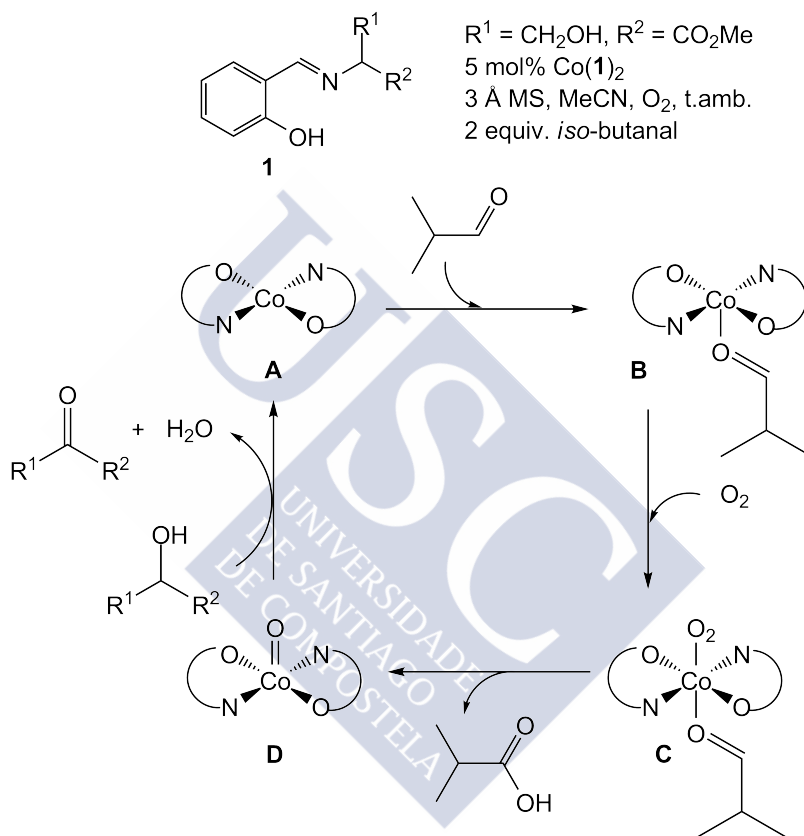


Figura 1.17: Mecanismo propuesto para la oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por el complejo cobalto(II)-base de Schiff, Co(II) .

Hasta la fecha, el sistema catalítico desarrollado por Ishii^{65,66} en 1995 es el más útil desde el punto de vista sintético debido a que usa bajas cargas de catalizador y condiciones de reacción suaves. Ishii y col. han demostrado que la combinación de *N*-hidroxifalimida (NHPI) con complejos de cobalto(III), oxida una serie de alcoholes con éxito,

bajo condiciones aeróbicas (Fig. 1.18) a temperatura ambiente.⁶⁵ La adición de pequeñas cantidades de ácido *m*-clorobenzoico (MCBA) incrementó la velocidad de oxidación del alcohol, y la optimización del procedimiento utilizado (98 % en 15 h), que según los autores ocurre probablemente a través de un mecanismo radicalario.⁶⁶

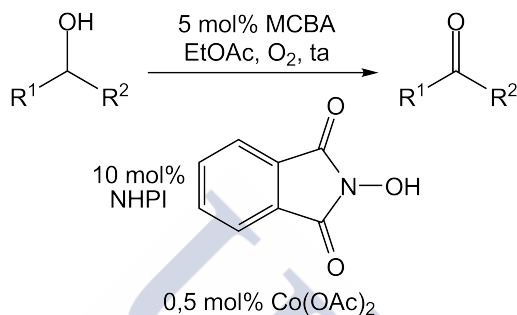


Figura 1.18: Oxidación aeróbica de alcoholes catalizada por Co(OAc)₂/*N*-hidroxiftalimida (NHPI).

Este método tuvo éxito para la oxidación de alcoholes alifáticos secundarios, alílicos y bencílicos. Los alcoholes primarios se oxidan a los correspondientes ácidos carboxílicos y los dioles vecinales internos se convierten en las dicetonas correspondientes con rendimientos modestos. En contraste, la oxidación de los dioles vecinales terminales dió como resultado la escisión del enlace C-C y la formación del ácido carboxílico correspondiente.

1.3. Oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol

Son muchos los sistemas que se han desarrollado para catalizar la oxidación de bencil alcoholes a los correspondientes aldehídos, algo que ha sido propiciado por su buena reactividad. Entre estos catalizadores, se han elegido algunos ejemplos representativos capaces de oxidar 4-metilbencil alcohol, por ser éste uno de los alcoholes objeto del presente trabajo de investigación. Aunque los rendimientos de estos sistemas catalíticos son, generalmente, muy altos, las oxidaciones presentan algunos inconvenientes, como el uso de atmósfera de O_2 en lugar de aire, o la necesidad de temperaturas y presiones altas.

Buffin y col.⁶⁷ usando un complejo de paladio-biquinolina como catalizador han oxidado varios bencil alcoholes a $125^\circ C$ con aire a presión (54 atm), en disolución acuosa (Fig. 1.19), a sus aldehídos y ácidos correspondientes. Estos autores han hallado que la selectividad es altamente dependiente de la naturaleza y posición de los sustituyentes (dadores o aceptores) en el alcohol, así como del nivel de carga del catalizador. Así, por ejemplo, la oxidación de 4-metilbencil alcohol se ha logrado con un 91 % de conversión después de 24 h de reacción en agua como disolvente, mientras que, en condiciones equivalentes la oxidación de 2-metilbencil alcohol se ha logrado con un 65 %. Debido a factores estéricos la conversión es inferior para el alcohol *orto*-sustituido.

La Fig. 1.19 muestra una fuerte correlación entre el $\log(k_X/k_H)$, donde k_X y k_H son las constantes de velocidad para los bencil alcoholes *para*-sustituidos y bencil alcohol no sustituido, respectivamente. La pendiente negativa ($\rho = -0.37$) muestra claramente que los sustituyentes dadores de electrones aceleran la velocidad global de la

oxidación. La relación lineal con los valores de σ_p^+ ($R^2 = 0.97$) apoya una deficiencia electrónica en el centro metálico de la reacción en el estado de transición, que hace pensar en una reducción parcial del paladio asociado con la oxidación del alcohol en la etapa limitante de la velocidad de reacción.^{60,68}

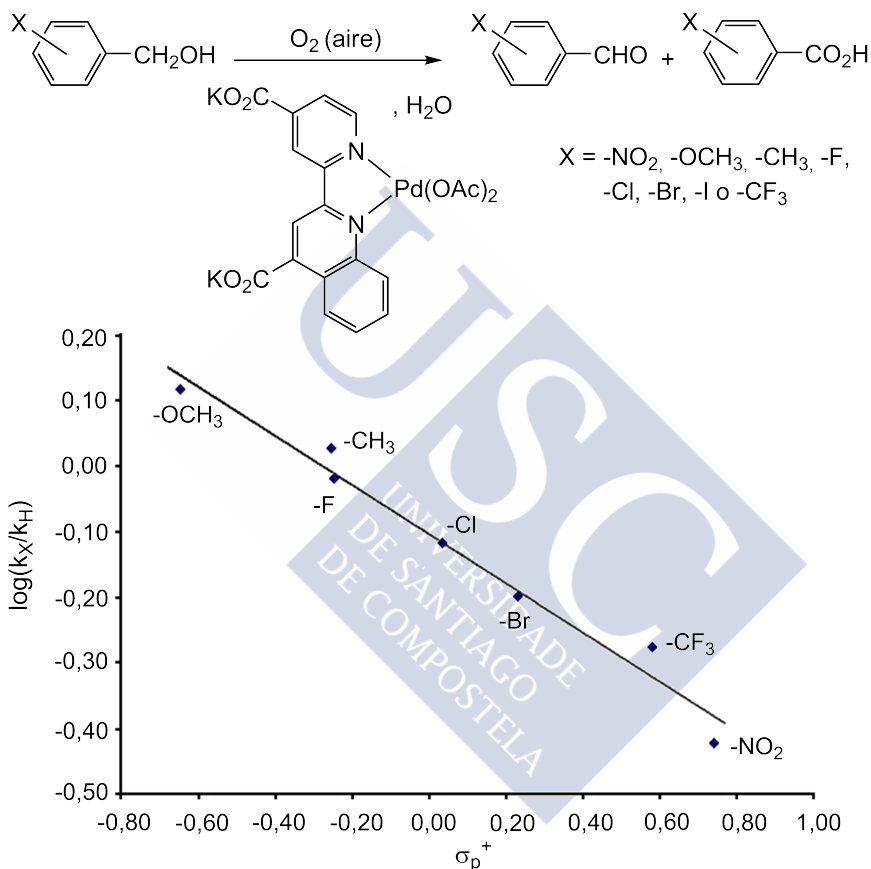


Figura 1.19: Oxidación aeróbica de bencil alcoholes para-sustituidos catalizada por un complejo de paladio (II)-biquinolina, mostrando una representación de la constante de velocidad de reacción vs el parámetro σ_p^+ (usando las constantes de los sustituyentes de Brown y Okamoto^{69,70}).

G. Yin y col.⁷¹ usando $RuCl_3/NEt_3$ como catalizador han oxidado varios alcoholes primarios y secundarios con O_2 a presión (20 atm)

a 100°C, en presencia de *tert*-butil alcohol como disolvente o incluso en su ausencia (Fig. 1.20). Estos autores han hallado que los derivados de bencil alcoholes con sustituyentes dadores de electrones, como 4-metilbencil alcohol, pueden ser oxidados a los correspondientes aldehídos con porcentajes de conversión y selectividad por encima del 90 %, valores que difícilmente se alcanzan con sustituyentes aceptores de electrones. Particularmente, la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 4-metilbencilaldehído se ha logrado después de 4 h de reacción en *t*-butil alcohol con un 95 %, tanto de conversión como de selectividad. Los autores proponen un mecanismo plausible (Fig. 1.20) para esta oxidación, en el que tanto la reoxidación de H-rutenio(III) como la transferencia de hidruro son etapas limitantes de la velocidad del proceso.

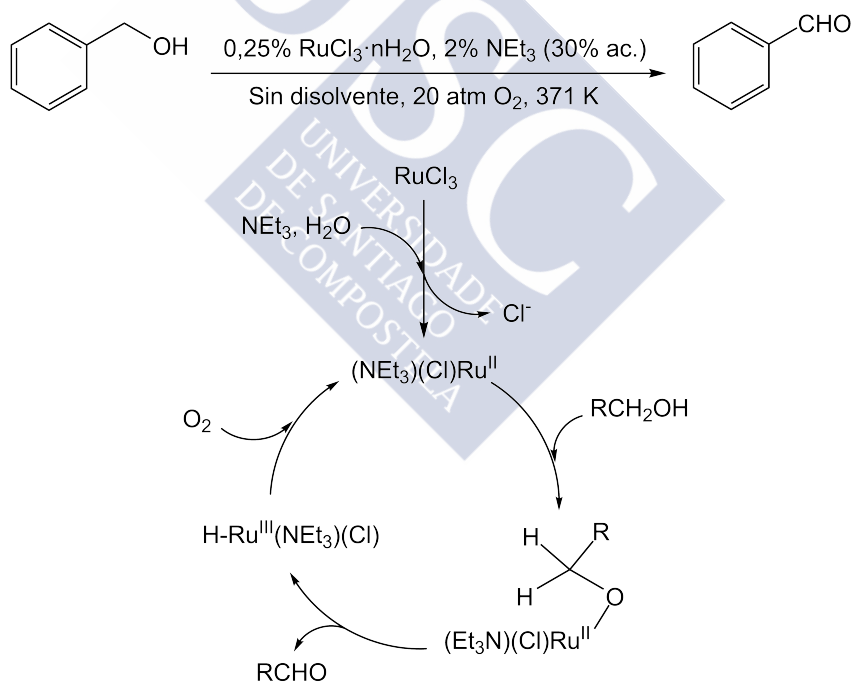


Figura 1.20: Esquema de reacción mostrando un mecanismo plausible para la oxidación de bencil alcoholes usando como catalizador $\text{RuCl}_3/\text{NEt}_3$

S. Shimazu y col.⁷² usando como catalizadores complejos de paladio(II)-aminas terciarias de cadena alquílica larga, en tolueno a 80°C, han logrado la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 4-metilbenzaldehído con un 90% de rendimiento (sin que tenga lugar sobreoxidación de aldehído a ácido carboxílico), en atmósfera de O₂ después de 1 h de reacción.

1.4. Oxidación aeróbica de metanol

Como ya se ha comentado, existen varios sistemas catalíticos desarrollados para la oxidación de alcoholes primarios con buenos rendimientos, sin embargo son escasos los catalizadores para la oxidación de metanol (relativamente inerte⁷³) que se han estudiado, y los descritos presentan, generalmente, tiempos de oxidación muy largos. La oxidación aeróbica de metanol por complejos de metales de transición discretos, bien caracterizados, se ha descrito en sólo unos pocos casos, dos de los estudios más notables realizados por los grupos de investigación encabezados por Wieghardt⁷⁴ y por Baldwin.⁷⁵

Wieghardt y col.⁷⁴ han desarrollado dos complejos, uno de cobre y otro de zinc, de un ligando redox-activo [M(L)]PF₆ (M = Cu, Zn; H₂L = *N,N'*-bis(2-hidroxi-3,5-di-*terc*-butilfenil)amina y su forma radical monooxidada), que mostraron actividad catalítica en la oxidación aeróbica de metanol. Estos compuestos, catalizan eficazmente a temperatura ambiente la oxidación aeróbica de alcoholes primarios, incluyendo etanol y metanol, con formación de los correspondientes aldehídos y H₂O₂, así como oxidación del ligando después de 50 h de reacción. En la Fig. 1.21, se muestra un mecanismo para la catálisis, acorde con la información estructural y cinética hallada por los autores en el citado estudio. En la primera etapa se establece un rápido equilibrio entre el

catalizador y una molécula de alcohol. El alcohol, en forma de anión alcoholato, se halla enlazado al metal, mientras que el protón del alcohol es transferido a la base externa NEt_3 o al ligando fenolato con formación de un fenol coordinado. Tales fenoles coordinados poseen una constante de disociación en disolución acuosa, pK_a , con valores 5-6.⁷⁶

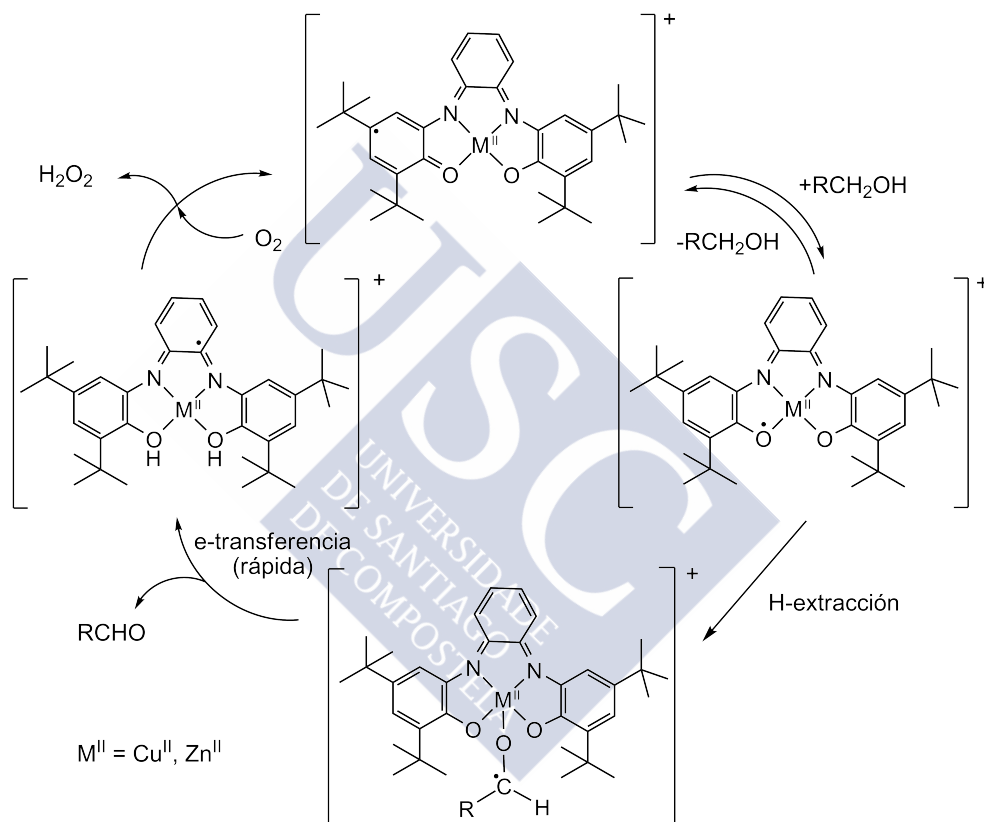


Figura 1.21: Mecanismo propuesto para la oxidación aeróbica de alcoholes primarios, incluyendo metanol, catalizada por cobre(II) y zinc(II)

La coordinación de un ligando alcoholato a $[M(L)]^+$ ($M = Cu, Zn$) resulta en un complejo intermedio pentacoordinado (pirámide de base cuadrada, donde el alcoholato axialmente enlazado está en una posición *cis*- respecto del radical fenoxilo del ligando. En esta disposición

geométrica, uno de los átomos de hidrógeno del ligando alcoholato $\text{R-CH}_2\text{-O-}$ es capaz de formar un enlace de H con el radical fenoxilo del ligando, dando lugar a un anillo quelato de cinco miembros $\text{Cu-O}\bullet\cdots\text{H-C-O}$. Los autores sugieren que este anillo constituye el estado de la transición para la reacción de eliminación de hidruro. Se propone que el intermedio resultante, conteniendo un anión radical cetilo O-coordinado, sufre una rápida transferencia intramolecular de un electrón con formación de un aldehído enlazado, que es un ligando pobre y se disocia. El aceptor de electrones último de esta etapa es la unidad de *orto*-diiminoquinona del ligando doblemente protonado, que es reducido. Mecánicamente, es concebible que, en el caso del catalizador de cobre(II), este ión sea el aceptor de electrones primario, que de este modo es reducido a cobre(I) y después intramolecularmente reoxidado a cobre(II). Después de la oxidación intramolecular del anión radical cetilo y la disociación del aldehído, los catalizadores están en estado reducido $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})]^+$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Zn}$), con los dos fenolatos protonados (o 2 equiv de HNEt_3^+). Los catalizadores reducidos reaccionan con dióxígeno, dando H_2O_2 y $[\text{M}(\text{L})]^+$ (el catalizador activo). Esta etapa de reoxidación probablemente está subdividida en dos etapas sucesivas de transferencia de un electrón, donde se forma un intermedio metálico superóxido.

Baldwin y col.⁷⁵ han desarrollado un complejo de níquel(II) estable en disolución, supuestamente un dímero con puentes oximato, que cataliza a temperatura ambiente la oxidación aeróbica de metanol (10,4 equiv. en 24 h), sin que tenga lugar la oxidación irreversible del ligando.

En cambio requiere una fuente exógena de átomos de H , que provienen de la molécula de metanol, con tal de que una segunda disociación de átomo de H de energía baja sea posible. La Fig. 1.22 muestra la formación de la especie **3**, tras la adición de 3 equiv. de KOH. La desprotonación de una única oxima en

$\text{Ni}^{2+}(\text{TRISOXH}_3)(\text{NO}_3)_2$ ([TRISOXH₃ = tris(2-hidroxiiminopropil)amina]), (**1**), resulta en la formación de un dímero oximato-puentado, $[\text{Ni}^{2+}(\text{TRISOXH}_2)(\text{CH}_3\text{CN})]_2^{2+}$ (**2**) cuya desprotonación da lugar a la especie **3**.

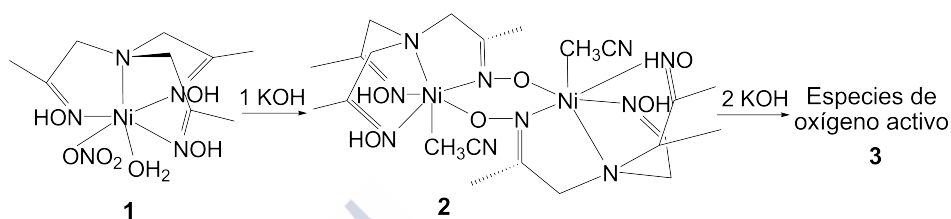


Figura 1.22: Formación de la especie activa, **3**.

En la reacción con metanol se obtuvo formaldehído, hallándose que la cantidad de dióxigeno consumida es aproximadamente la mitad de la cantidad de formaldehído producido. Se propone que el peróxido de hidrógeno es un producto de esta reacción en una proporción de 1:1 con formaldehído de acuerdo con la reacción $\text{RH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R} + \text{H}_2\text{O}_2$. La energía de disociación de enlaces para la transferencia del primer hidrógeno al O_2 es desfavorable, pero la transferencia del segundo hidrógeno para formar H_2O_2 hace que la reacción global sea exotérmica. Así, existe un requerimiento termodinámico de una reacción de dos átomos de H. La reactividad de la especie **3** recuerda varios procesos enzimáticos, como el de la enzima GO que cataliza la oxidación aeróbica de alcoholes primarios a aldehídos con formación concurrente de H_2O_2 .

1.5. Oxidación aeróbica de trietilamina

Entre los co-catalizadores más frecuentes de los sistemas catalíticos empleados en la oxidación aeróbica de alcoholes se halla la trietilamina, que por su elevado número dador de Gutmann⁷⁷ ($61 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) se comporta como un buen ligando monodentado, mejor que bencil alcohol ($23 \text{ Kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), lo que la faculta para competir con ventaja en el acceso al centro metálico activo. Unida al centro activo, la trietilamina puede actuar como un aceptor de hidrógeno⁷⁴ posibilitando la eliminación de un átomo de H del alcohol dando lugar a $[\text{HNEt}_3]^+$, también puede actuar sobre la energía de activación de alguna de las etapas del ciclo catalítico.^{62,78}

Típicamente, el ciclo catalítico de oxidación aeróbica de un alcohol cuando se emplea el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$, y cuya especie activa es $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$, consta de 5 etapas principales (Fig. 1.23): 1) fijación del alcohol por intercambio de ligandos, 2) formación de un complejo alcoholato por desprotonación intramolecular, 3) eliminación del β -hidruro, consistente en una transferencia de hidruro de un enlace $\beta\text{-C-H}$ al ión paladio(II) para generar un complejo-hidruro metálico y un producto carbonílico, 4) eliminación reductora de HOAc del complejo-hidruro metálico intermedio y 5) reoxidación de la especie metálica activa mediante oxidación aeróbica de una especie de paladio(0). El uso de NEt_3 como ligando tiene como resultado un moderado incremento en la energía de activación de la etapa de desprotonación del alcohol y un descenso significativo en la energía de activación de la etapa de eliminación del hidruro en posición β comparado con un sistema sin NEt_3 , que globalmente, rebaja el coste energético del proceso. Sin embargo, habida cuenta de la unión de NEt_3 al centro metálico

bajo las condiciones de reacción empleadas para la oxidación aeróbica de alcoholes podría ocurrir la oxidación de trietilamina.

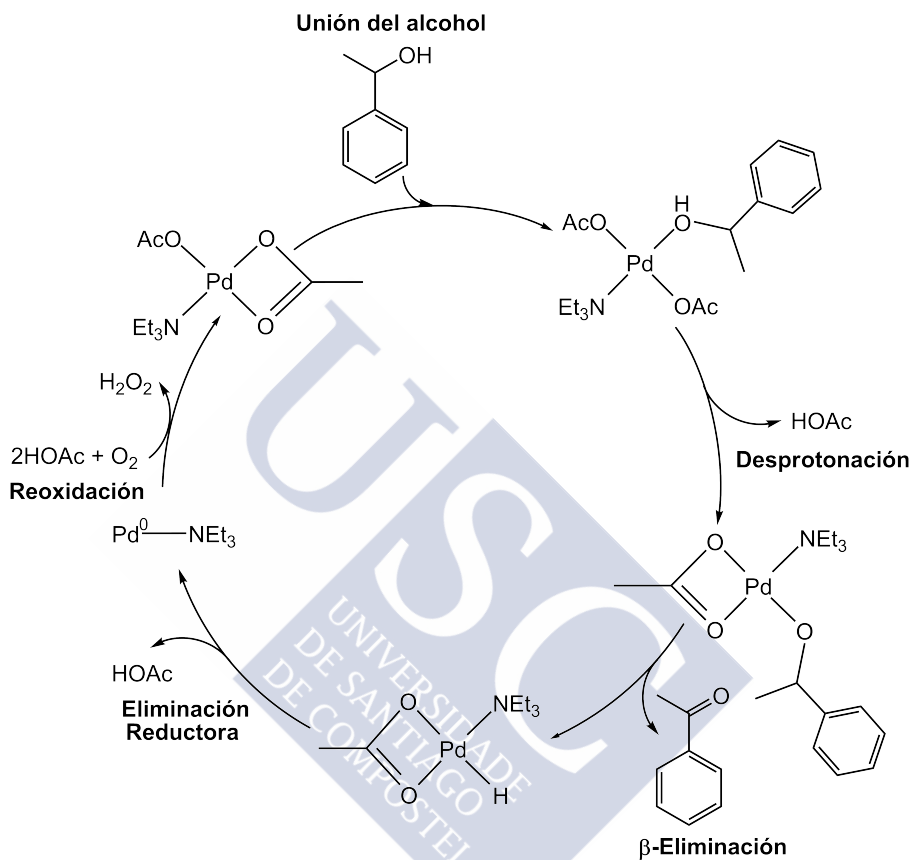


Figura 1.23: Ciclo catalítico generalmente aceptado para la oxidación aeróbica de alcoholes usando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$.

Una búsqueda bibliográfica ha revelado que ha sido descrita la oxidación de trietilamina empleando entre otros los siguientes reactivos: ferricianuro,⁷⁹ permanganato,⁸⁰ tetróxido de osmio,⁸¹ peróxido de hidrógeno,^{82,83} y peróxido de benzoilo.⁸⁴ En la Fig. 1.24 se muestra una secuencia de reacciones propuestas para explicar la oxidación de NEt_3 con ferricianuro a 25°C en presencia de KOH o NaOH , lo que, de

acuerdo con el estudio cinético realizado, da lugar a dietilamina y acetaldehído.

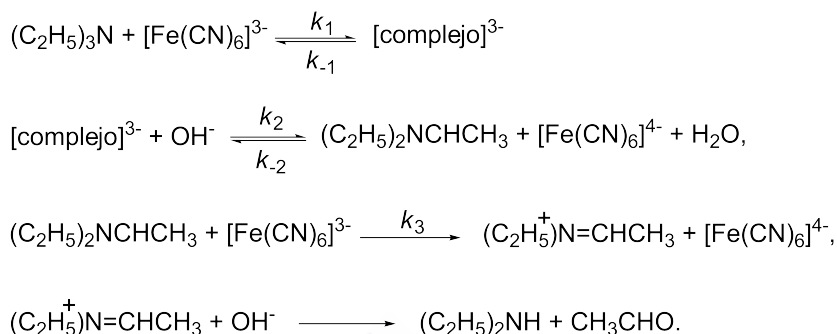


Figura 1.24: Secuencia de reacciones propuestas para la oxidación de NEt_3 con ferricianuro.

Taqi Khan y col.⁸⁵ han descrito que NEt_3 puede ser transformada en acetaldehído y dietilamina a 35°C usando oxígeno molecular y RuCl_3 como catalizador, siendo $[\text{RuCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ la especie activa. La Fig. 1.25 muestra el mecanismo de reacción propuesto por los autores del citado estudio cinético. El mecanismo propuesto supone la formación de un complejo de rutenio(III)-trietilamina-dioxígeno en una etapa de pre-equilibrio. La etapa limitante de la velocidad de reacción supone una transferencia intramolecular de un átomo de oxígeno desde el complejo, formándose así trietilamina-*N*-óxido⁸⁶ y un oxocomplejo de rutenio(V). Para que este sistema sea catalíticamente activo, el oxocomplejo de rutenio(V) ha de ser reducido a rutenio(III). El reductor es trietilamina, que sufre oxidación a acetaldehído y dietilamina con reducción concomitante de rutenio(V) a rutenio(III). En esta reacción, la transferencia de hidruro al ión metálico genera un ión carbonio, que sufre un ataque nucleofílico de una molécula de agua, lo que da lugar a una descomposición con reorganización a dietilamina, acetaldehído y la especie catalíticamente activa de rutenio(III).

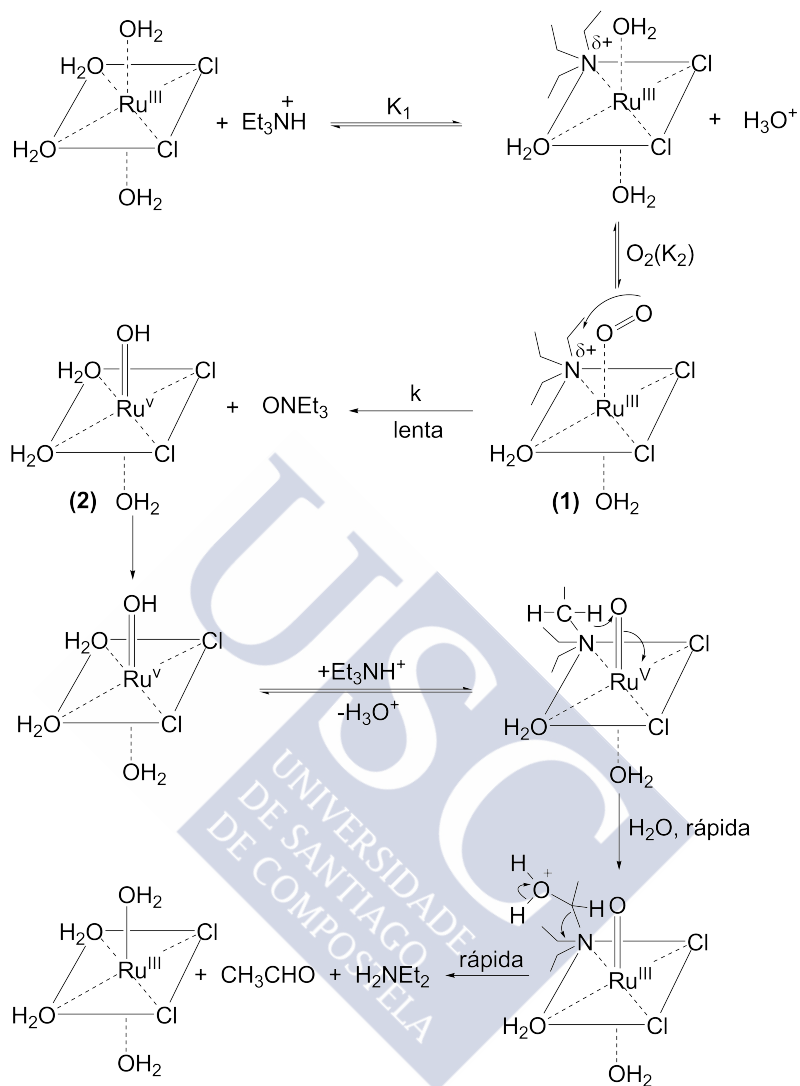


Figura 1.25: Mecanismo de reacción propuesto para la oxidación aeróbica de trietilamina.



2

Objetivos y plan de trabajo

2.1. Objetivos

En este trabajo se ha marcado como objetivo el estudio de nuevos sistemas metálicos que puedan actuar como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol, 4-metilbencil alcohol y trietilamina, en condiciones de reacción suaves y mediante un procedimiento simple, accesible y económico.

Basándonos en que en las oxidaciones aeróbicas de alcoholes, la combinación paladio(II)/*N*-dadadores, generalmente, proporciona sistemas metálicos activos y que se requiere la presencia de una base de Brönsted, hemos centrado nuestra atención en el sistema Pd(OAc)₂/2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}). La razón por la cual hemos seleccionado HA^{Ts} es que juega un doble papel al actuar como

ligando estabilizador de las especies de paladio(II) involucradas en el proceso oxidativo, y como aceptor de H en las etapas de desprotonación del alcohol y eliminación reductora del hidruro complejo. HA^{Ts} es un ligando *N*-dador bidentado que puede unirse al metal en forma monoaniónica A^{Ts^-} a través del átomo de *N* sulfonamídico mediante una fuerte interacción y también a través del átomo de *N* amínico, mediante una interacción más débil. La diferente fortaleza de estas interacciones podría permitir un intercambio en una de las posiciones de coordinación en el entorno del metal que supondría la disociación del enlace dativo $\text{M-N}_{\text{amino}}$ y la fijación del alcohol mediante la formación del enlace dativo $\text{M-O}_{\text{alcohol}}$. Posteriormente, en la etapa de eliminación reductora que origina la especie de paladio(0), A^{Ts^-} podría actuar como receptor de H, dando lugar a HA^{Ts} .

Así, nos hemos propuesto estudiar el sistema metálico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ como mediador en la oxidación aeróbica de dos sustratos alcohólicos, 4-metilbencil alcohol y metanol, que se caracterizan por su buena y escasa reactividad, respectivamente. Además, hemos incluido entre los sustratos objeto de esta investigación trietilamina, especie ésta que por actuar como ligando estabilizador de las especies de paladio(II) y paladio(0) (al tratarse de una base de Lewis fuerte) y como aceptor de H (al comportarse como una base de Brönsted débil) es muy frecuente su presencia en los sistemas catalíticos empleados en la oxidación aeróbica de alcoholes, pudiendo competir en el acceso al centro metálico. Habida cuenta que: de que como resultado de la oxidación de metanol y trietilamina, previsiblemente se obtendrá formaldehído y acetaldehído, respectivamente, productos que se caracterizan por su reactividad frente a diaminas, la utilización de 2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}) ofrece la posibilidad de que actúe como nucleófilo revelador de su obtención, en forma de tetrahidroquinazolininas.

Con el fin de analizar la influencia de diversos factores, tales como centro metálico, ligando *N*-dador y condiciones de reacción (presencia de NEt_3 y/o agua, relación molar, tiempo y temperatura) hemos seleccionado varios metales tales como cobre(II), zinc(II), cobalto(II), cadmio(II) y níquel(II), así como 4-metil-*N*-(2-metilamino)bencil)benzenosulfonamida (HMeA^{Ts}) y *N*-2-[(8-hidroxiquinolin-2-il)metilenoamino]bencil-4-metilbenceno-sulfonamida (H_2L) como derivados de HA^{Ts} . La Fig. 2.1 muestra los ligandos *N*-dadores, objeto del presente estudio. Además, hemos optado por usar reactivos comerciales hidratados, como por ejemplo $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, así como trabajar sin tamices moleculares, al aire (a presión atmosférica) y usando temperaturas no superiores a 65°C , lo que hace que el proceso sea más simple, accesible y económico.

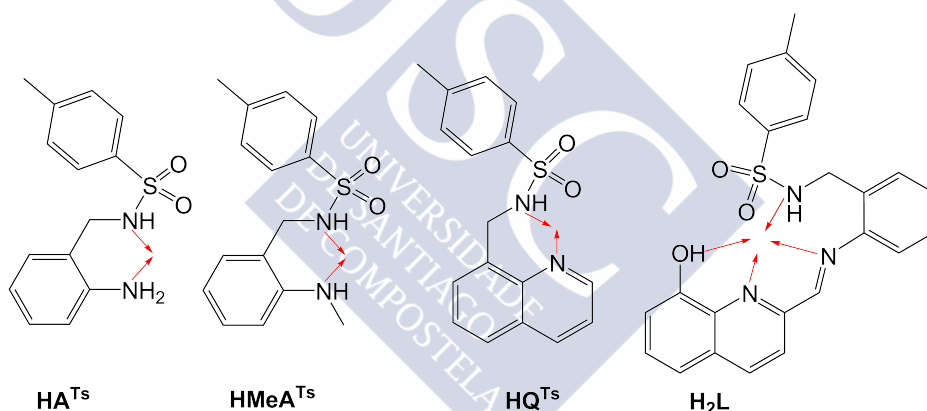


Figura 2.1: Ligandos *N*-dadores usados en este trabajo.

2.2. Plan de trabajo

Con el fin de lograr los objetivos anteriormente indicados se llevará a cabo el plan de trabajo que a continuación se detalla.

1. Síntesis y caracterización de ligandos *N*-dadores HA^{Ts} , HMeA^{Ts} , HQ^{Ts} y H_2L , vía *N*-tosilación del grupo aminometil de la diamina correspondiente. Se intentará determinar la estructura que presentan todos estos compuestos en función de las evidencias experimentales obtenidas, utilizando una combinación de las siguientes técnicas en estado sólido o disolución: análisis elemental, difracción de rayos X de monocristal, espectrometría de masas, IR, RMN de ^1H y ^{13}C .
2. Síntesis y caracterización de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, *N*-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina y 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (Fig. 2.2) derivadas de la reacción de formaldehído y acetaldehído con los nucleófilos HA^{Ts} y HMeA^{Ts} .

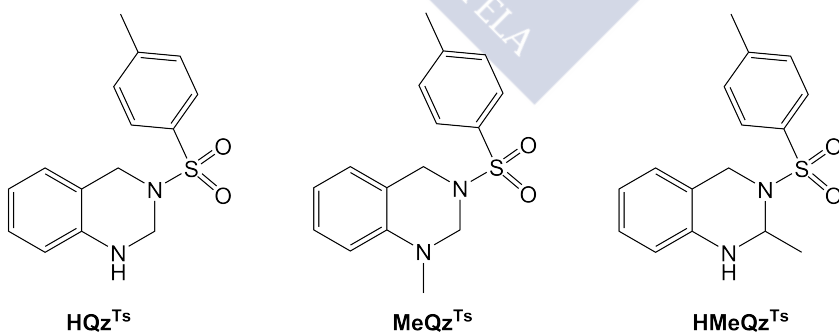


Figura 2.2: 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (izq.), *N*-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (cen.) y 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (der.).

3. Síntesis y caracterización de complejos de paladio(II), cobre(II), zinc(II), cobalto(II), cadmio(II) y níquel(II) empleando algunos de los ligandos anteriormente citados que puedan actuar como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol, 4-metilbencil alcohol y trietilamina. Se intentará determinar la estructura que presentan estos compuestos en función de las evidencias experimentales obtenidas utilizando una combinación de las siguientes técnicas en estado sólido o disolución: análisis elemental, difracción de rayos X de monocristal, espectrometría de masas, IR, RMN de ^1H y ^{13}C .
4. Estudio experimental de la oxidación aeróbica de metanol usando los sistemas metálicos $\text{M}^{2+}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{M}^{2+}/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{M}^{2+}/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$ y $\text{M}^{2+}/\text{HQ}^{\text{Ts}}$. Se analizará la influencia de factores como centro metálico, ligando *N*-dador y condiciones de reacción (presencia de NEt_3 y/o agua, relación molar, tiempo y temperatura). Así mismo, se tratará de aislar y caracterizar alguna de las especies intermedias con el objetivo de arrojar luz sobre el proceso.
5. Estudio teórico, mediante cálculos DFT, encaminado a conocer la viabilidad energética de la oxidación de metanol usando algunos de los sistemas metálicos anteriores y realizar una propuesta plausible del mecanismo de reacción.
6. Estudio experimental de la oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol usando los sistemas $\text{Pd}^{2+}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}^{2+}/\text{TEA}$.
7. Estudio experimental de la oxidación aeróbica de TEA usando el sistema $\text{Pd}^{2+}/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

8. Estudio teórico, mediante cálculos DFT, encaminado a conocer la viabilidad energética de la oxidación de TEA y realizar una propuesta plausible del mecanismo de reacción.



Resultados y discusión

Como ya se ha indicado, son varias las razones que han conducido nuestro interés hacia el campo de la oxidación aeróbica de sustratos orgánicos mediada por sistemas metálicos. Con este fin, se han estudiado varios sistemas metálicos con ligandos *N*-dadores, si bien con algunos de ellos no se ha logrado la pretendida oxidación. En concreto, y como a continuación se detallará, la utilización de los sistemas $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, no ha conducido a la oxidación de metanol, sino a la síntesis de $\text{Ni}(\text{L}) \cdot \text{MeOH}$,⁸⁷ $\text{Zn}_2(\text{L})_2 \cdot 2\text{MeOH}$ ⁸⁸ y $\text{Cd}_2(\text{L})_2$,⁸⁹ respectivamente.

En este trabajo se ha prestado especial atención al estudio de sistemas derivados de 2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}),⁹⁰ entre los que se halla H_2L ,⁸⁷ que resulta de la condensación de HA^{Ts} y 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído. Tal como se muestra en la Fig. 3.1, en disolución, H_2L se halla en equilibrio dinámico entre su forma tautomérica de anillo 2-(3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-il)quinolin-8-ol ($\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$) y su

forma tautomérica de cadena *N*-2-[(8-hidroxiquinolin-2-il)metileno]bencil-4-metilbencenosulfonamida (H_2L^{cadena}).

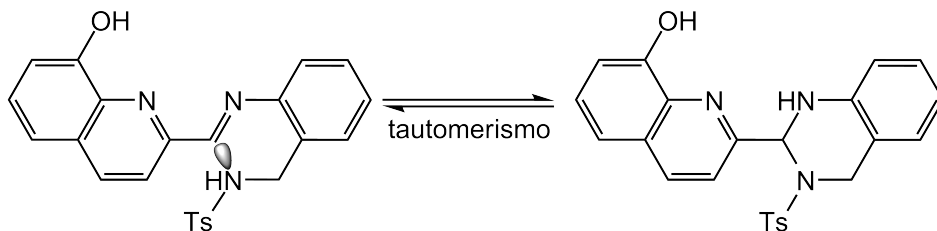


Figura 3.1: Tautomería cadena-anillo del sistema $H_2L^{\text{anillo}}/H_2L^{\text{cadena}}$ por adición nucleófila intramolecular reversible del átomo de $N^{-\delta}$ (en el grupo amino) al átomo electrófilo de $C^{+\delta}$ con hibridación sp^2 (en el grupo imino), asociada a la migración de un átomo de hidrógeno.

En los últimos años hemos dedicado parte de nuestros esfuerzos al conocimiento y control de este equilibrio entre los tautómeros de anillo y cadena de H_2L , a través de su interacción con diversos metales, tales como níquel,⁸⁷ paladio,⁸⁷ cinc,⁸⁸ cobre,⁸⁸ cadmio,⁸⁹ y cobalto,⁸⁹ algo que tiene cierto grado de conexión con el tema central de este trabajo. Así, en esta discusión de resultados, haremos mención a este aspecto cuando exista alguna conexión con los procesos oxidativos objeto de estudio.

En el presente estudio hemos variado diferentes factores, entre los que se hallan tiempo y temperatura de reacción, sales metálicas y ligandos que con ellas se combinan, relación molar empleada, así como presencia/ausencia de ligandos competidores en el acceso al metal. Los estudios de oxidación realizados se han centrado en tres sustratos: metanol, 4-metilbencil alcohol y trietilamina. Será en este orden precisamente, en el que iremos presentando a continuación los resultados obtenidos con los metales utilizados en cada caso.

3.1. Oxidación de metanol

A continuación referiremos los estudios llevados a cabo con diferentes sistemas tales como $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HQ}^{\text{Ts}}$; $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

Sistemas $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$

El estudio espectroscópico realizado sobre la mezcla residual que se obtuvo por concentración de las disoluciones metanólicas procedentes de la reacción a reflujo de estos sistemas, en relación molar 1:1, revelaron la ausencia tanto de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, como de 2-tosilaminometilánilina. Por consiguiente, se ha deducido que estos sistemas no median en la oxidación de metanol a fomaldehído. Sin embargo, como resultado de la anterior reacción e independientemente del tautómero del ligando empleado en el estudio, $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ o $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$, se han obtenido en forma de precipitados los correspondientes complejos metálicos $\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$,⁸⁷ $\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 2\text{MeOH}$ ⁸⁸ y $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$.⁸⁹

En la caracterización de estos compuestos, que son ligeramente solubles en metanol, se ha empleado una combinación de técnicas espectroscópicas, entre las que han resultado especialmente útiles espectrometrías de masas (MALDI-TOF), IR y RMN. El estudio realizado ha evidenciado que es el tautómero de cadena el presente en los complejos di- o mononucleares obtenidos. Habida cuenta de la similitud en

los resultados espectroscópicos obtenidos para los tres compuestos, únicamente nos referiremos a uno de ellos, $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, para ilustrar su caracterización.

La forma tautomérica de cadena del ligando en $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ se identificó fácilmente al observarse la señal del protón imínico (alrededor de 9 ppm) y los protones metilénicos magnéticamente equivalentes (alrededor de 4 ppm).⁹¹ La ausencia de las señales correspondientes a los protones más ácidos, es decir, el OH fenólico y el NH sulfonamídico, evidencian la *O,N*-bidesprotonación, y apuntan a un comportamiento *N,N,N,N*-dador del ligando bajo la forma de base de Schiff.

La asignación completa de los datos de RMN de ^1H de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ se realizó mediante espectros bidimensionales de correlación H-H. La Fig. 3.2 muestra los espectros COSY y NOESY de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$. En el espectro NOESY se observa una interacción entre H-9 y H-10, que combinada con la falta de acoplamiento entre H-9 y H-3, indica que los dominios enlazantes *N,N* del residuo 2-tosilaminometilánilina y *N,O* del residuo 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído, en lugar de ser coplanares, forman dos planos con un ángulo de torsión de aproximadamente 90° . Las interacciones observadas en el espectro NOESY entre los picos H-14 y H-16/H-20 indican la proximidad de los dos anillos aromáticos en el residuo 2-tosilaminometilánilina. Por todo esto, se deduce una disposición no plana del ligando base de Schiff en $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$.

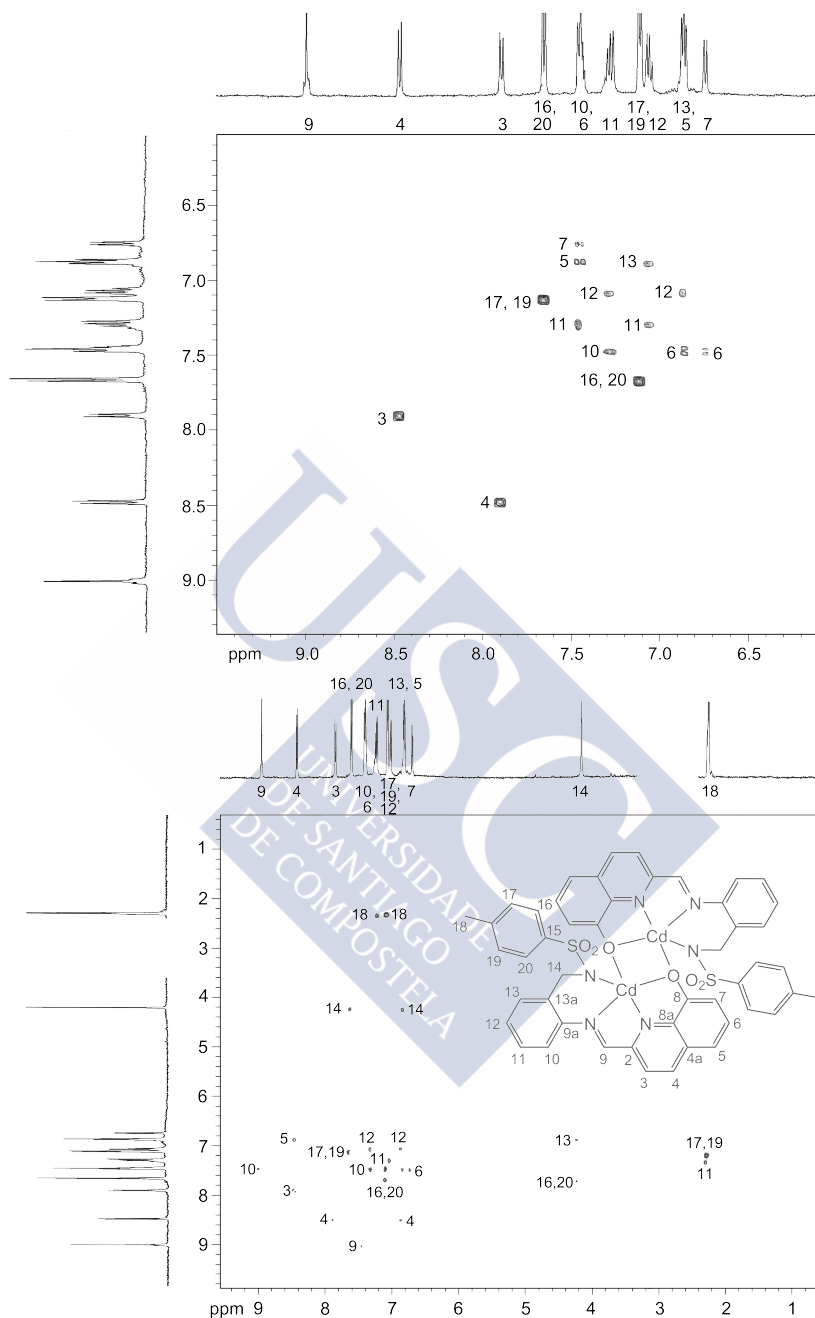


Figura 3.2: Espectros COSY (arriba) y NOESY (abajo) de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ (en DMSO-d_6) mostrando la correlación entre las señales de protón. Las señales del agua y el disolvente se han omitido.

La información obtenida del espectro IR de $\text{Cd}_2(\text{L})_2$ apoya las deducciones realizadas mediante resonancia magnética nuclear, evidenciándose así la misma estructura tanto en estado sólido como en disolución. Las bandas más características del espectro de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ corresponden a $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu_a(\text{S}=\text{O})$ y $\nu_s(\text{S}=\text{O})$ que se hallan a 1590, 1345 y 1165 cm^{-1} , respectivamente (Fig. 3.3).

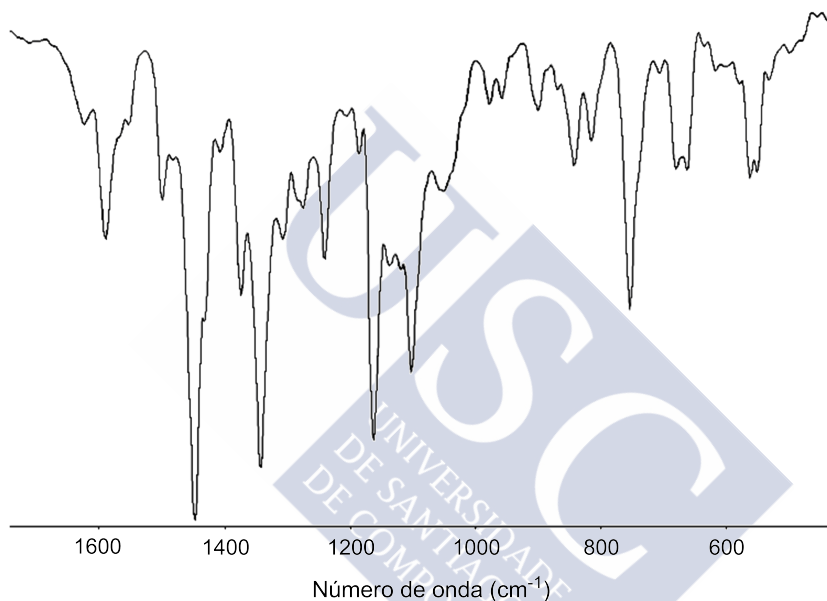


Figura 3.3: Espectro IR (en KBr) de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$.

El espectro de masas, realizado empleando la técnica MALDI-TOF, es crucial en la identificación de la estequiometría del compuesto metálico $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$. Esta técnica permite la observación del pico correspondiente al aducto $[\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}]^+$ con una intensidad relativa del 100 % (Fig. 3.4). El característico perfil isotópico de $[\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}]^+$, coincidente con el calculado, es una clara evidencia espectroscópica de la formación de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$.

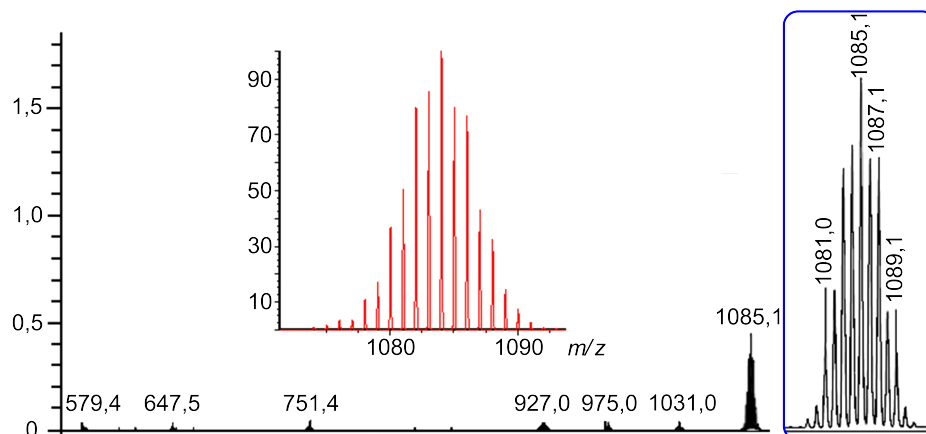


Figura 3.4: Espectro de masas MALDI-TOF de $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ (en DCTB) mostrando una ampliación del perfil isotópico del pico centrado a 1085 m/z (der.).

3.1.1. Oxidación de metanol mediada por cobalto

Durante el estudio realizado con $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ en disolución metanólica a reflujo durante 24 h, utilizando indistintamente $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ en relación molar 1:1 como reactivo de partida, se ha obtenido $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ como precipitado.

El espectro de RMN de ^1H del complejo paramagnético $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ muestra catorce señales relativamente estrechas repartidas en el rango -10 a 30 ppm, típicas de especies de alto espín en disolución.^{92–94} $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ muestra algunas de las señales en la región diamagnética, como se espera de un complejo de cobalto(II), un sistema d^7 con $S = 3/2$ y con un estado fundamental $^4T^{1g}$.⁹³ La escasez de descripciones de espectros de RMN de ^1H de complejos de cobalto(II) impide una asignación inequívoca de las señales por simple comparación. Un espectro COSY H-H permite identificar algunas

de las señales aromáticas. Así, las siete interacciones presentes en el COSY ponen de manifiesto el origen vecinal de los protones acoplados, revelando la posición en el espectro de la mayoría de los protones aromáticos no equivalentes (Fig. 3.5). Por otra parte, aquellos protones que no muestran acoplamiento deben corresponder a los grupos metilo, metileno e imino (a aproximadamente -8,6; 1,2 y 12,7 ppm, respectivamente).

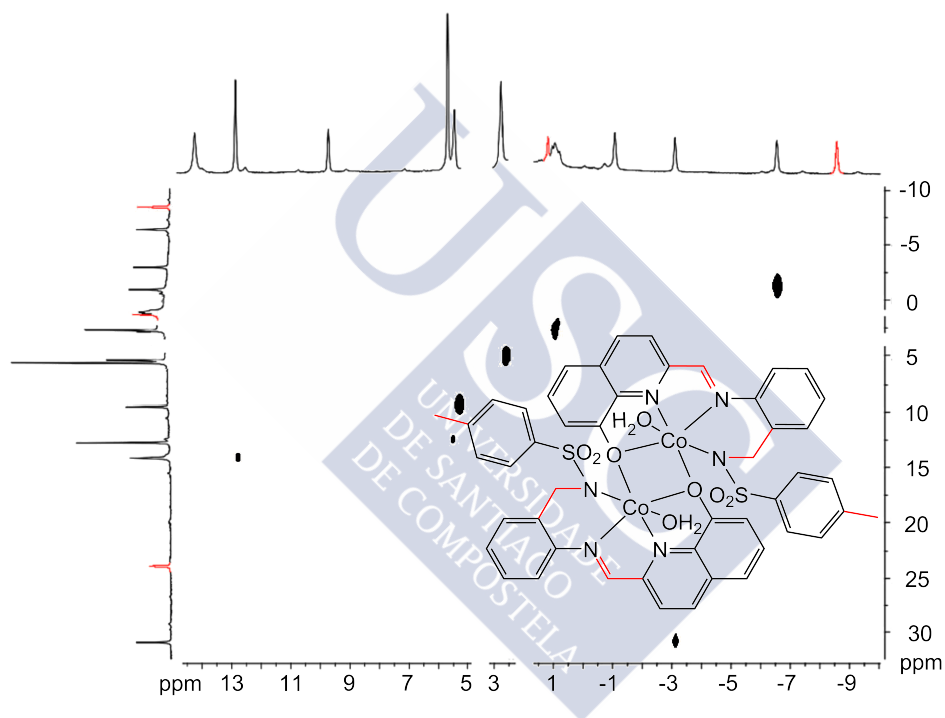


Figura 3.5: Sección del espectro COSY de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ que muestra la correlación entre las señales aromáticas, 30,87 con -3,10, -1,07 con -6,55 y 5,27, así como 5,27 con 2,61 ppm. Las señales de los protones alifáticos se destacaron en rojo.

La Fig. 3.6 muestra las bandas más características del espectro IR de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ que corresponden a $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu_{\text{a}}(\text{S}=\text{O})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{S}=\text{O})$ que se hallan a 1575, 1335 y 1165 cm^{-1} .

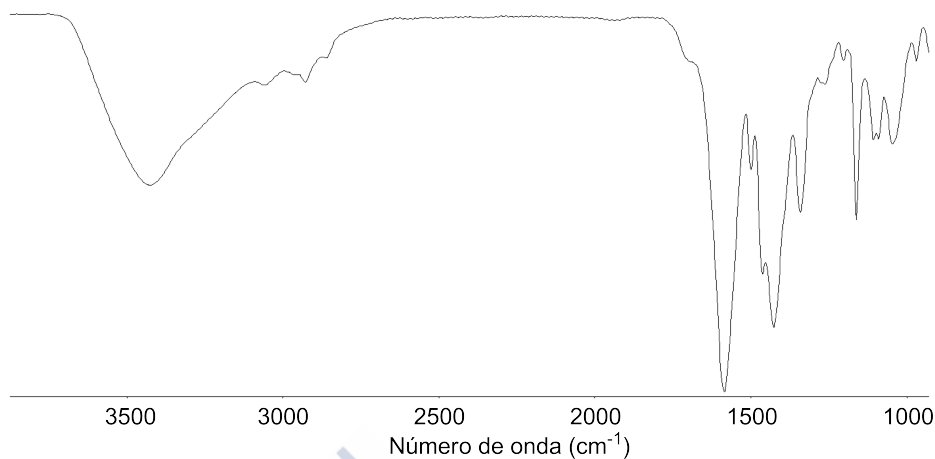


Figura 3.6: Espectro IR de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

El espectro de masas, realizado empleando la técnica MALDI-TOF, permite la observación del pico correspondiente al aducto $[\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}]^+$ con una intensidad relativa del 60 % (Fig. 3.7). El característico perfil isotópico de $[\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}]^+$, coincidente con el calculado, es una clara evidencia espectroscópica que avala la formación de este compuesto dinuclear.

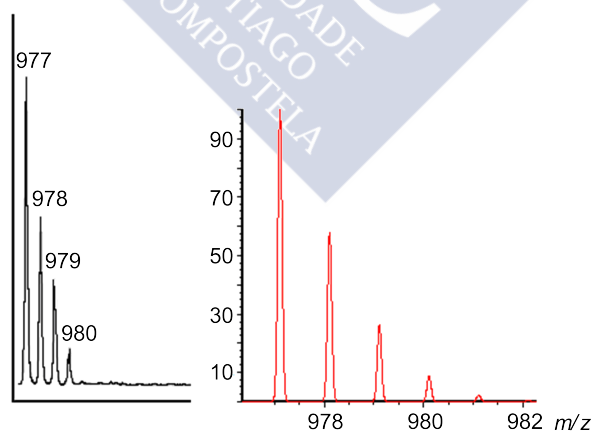
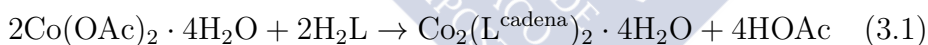


Figura 3.7: Sección del espectro de masas MALDI-TOF (en DCTB) de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, mostrando el perfil isotópico calculado para $[\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}]^+$ (der.).

El momento magnético de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente ($5,6 \mu\text{B}$ por ión de cobalto(II)), es sensiblemente superior a un valor típico de $\mu_{\text{espín}}$ ($3,9 \mu\text{B}$), para un sistema $S = 3/2$ con $g = 2$, lo que parece corresponder a una contribución orbital al momento magnético, y que es típico del estado fundamental $^4T_{1g}$. Por lo tanto, el valor de momento magnético está de acuerdo con la presencia de iones cobalto(II) de alto espín, en entornos octaédricos.

El estudio espectroscópico realizado sobre la mezcla residual que se obtuvo por concentración de la disolución metanólica procedente de la reacción a reflujo de $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y H_2L , en relación molar 1:1, reveló la presencia tanto de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina⁸⁹ como de 2-tosilaminometilanilina.⁹⁰ Este último compuesto podría originarse mediante hidrólisis ácida de H_2L , mientras que el primero aparentemente es el resultado de la condensación de formaldehído con 2-tosilaminometilanilina, proceso éste que siguiendo una vía similar a la descrita para la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinazolin⁹⁵ se ve favorecido por el pH ácido de la disolución metanólica objeto de estudio.



Debe tenerse en cuenta que el pH del medio es ligeramente ácido debido al ácido acético formado durante la reacción (ecuación 3.1) conducente a la formación de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, complejo éste que se obtiene en forma de precipitado. En $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, el ión cobalto(II) unido al átomo de *N* imínico del ligando base de Schiff podría promover su hidrólisis en el seno de disolventes próticos, como metanol.⁹⁶ En las condiciones descritas, catalizado por la presencia de protones en el medio, puede ocurrir el ataque del agua al átomo de $C^{\delta+}$ del grupo imino coordinado en $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ e iniciarse así el proceso hidrolítico. El aldehído originado por hidrólisis de la base de Schiff,

probablemente, evolucionará a hemiacetal por adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído (Fig. 3.8).

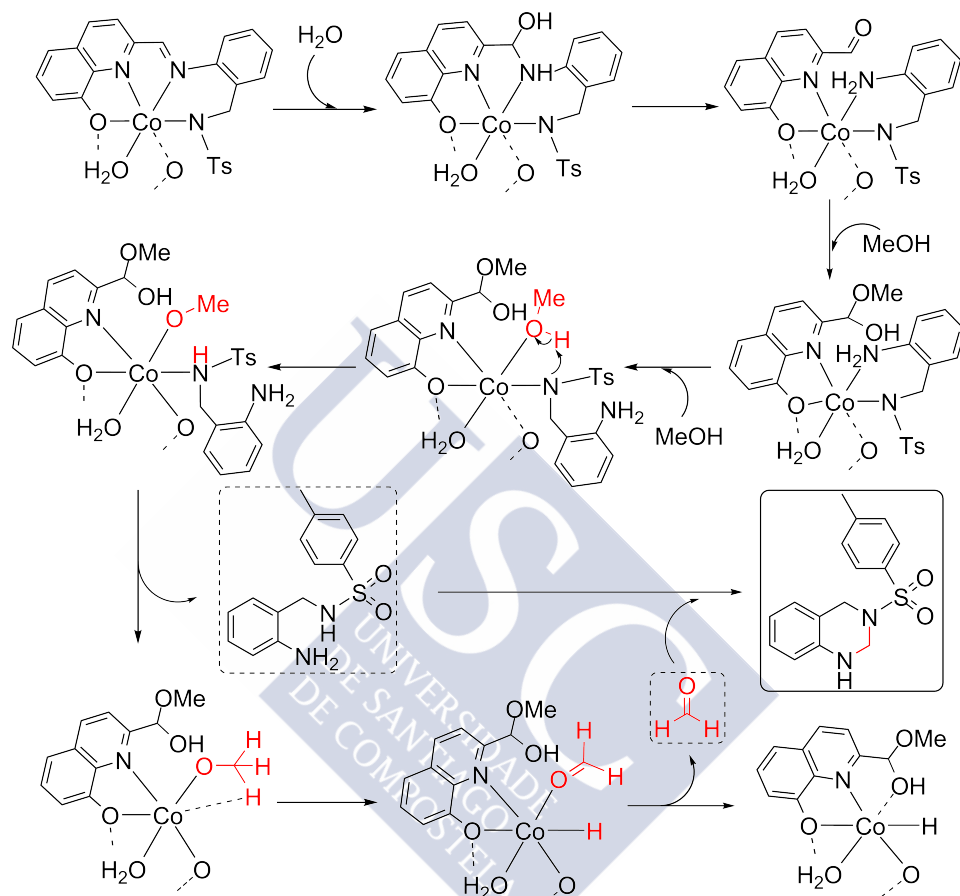


Figura 3.8: Posible vía para la formación de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina. Se ha representado únicamente media molécula de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ para una mayor claridad.

3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina debe proceder de un ataque nucleófilo por parte de 2-tosilaminometilanilina sobre el átomo de carbono de formaldehído, el cual se ha originado durante el proceso de oxidación aeróbica de metanol mediada por cobalto. En la Fig. 3.8 se propone una posible vía que supone la coordinación inicial del alcohol

al ión cobalto(II), para dar un intermedio cobalto(II)-alcohol. El ligando monoaniónico A^{Ts} , actuando como base, ayuda en la desprotonación del alcohol para dar lugar al intermedio cobalto(II)-alcóxido. Después, una β -eliminación de hidruro da lugar al intermedio cobalto(II)-hidruro que sufre eliminación reductora.

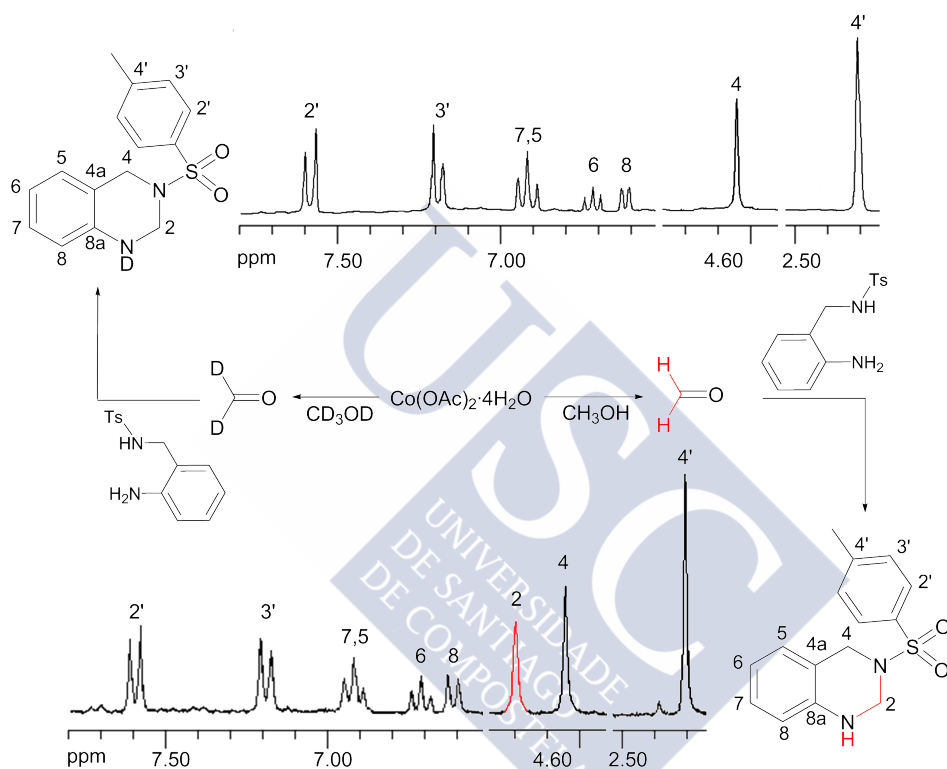


Figura 3.9: Experimento realizado para verificar la oxidación de metanol a formaldehído, con posterior formación de una tetrahidroquinazolina. Espectros de RMN de 1H (en metanol- d_4) de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenida partiendo de metanol (abajo, con la señal del grupo $-CH_2-$ en posición 2 destacada en rojo) y metanol- d_4 (arriba).

Con el objetivo de verificar que el formaldehído proviene de la oxidación aeróbica del metanol, hemos realizado un experimento que reproduce las condiciones usadas en la obtención de $Co_2(L)_2 \cdot 4H_2O$, pero empleando metanol- d_4 como disolvente de reacción. La Fig. 3.9

esquematiza los dos procesos de reacción, y muestra los espectros de RMN de ^1H de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenidos partiendo tanto de metanol como de metanol- d_4 , después de calentar a reflujo durante 24 h. El espectro obtenido partiendo de metanol muestra tres señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3; 4,5 y 4,7 ppm que corresponden al grupo $-\text{CH}_3$ en posición 4', al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4 y al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2, respectivamente. Sin embargo, el espectro obtenido partiendo de metanol- d_4 muestra únicamente dos señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3 y 4,5 ppm que corresponden al grupo $-\text{CH}_3$ en posición 4' y al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4, respectivamente. La ausencia de la señal correspondiente al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2, es un signo inequívoco de que se ha producido la completa deuteración en esta posición del anillo de la tetrahidroquinazolina ($-\text{CD}_2-$).

Por consiguiente se ha demostrado que el formaldehído proviene de la oxidación de metanol mediada por cobalto. Este interesante resultado no carece de precedente.^{11,34} De hecho, se ha dedicado un enorme esfuerzo al desarrollo y mejora de la oxidación aeróbica catalizada por metales, como ya se ha indicado en la introducción de este trabajo. Sin embargo, son pocos los complejos de cobalto capaces de favorecer tal oxidación.

3.1.2. Oxidación de metanol mediada por paladio

La investigación de la oxidación de metanol mediada por paladio(II) comprende el estudio de los siguientes sistemas: $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$.

3.1.2.1. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$

Durante el estudio realizado con $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ (relación molar 1:1) en disolución metanólica a reflujo durante 24 h, utilizando indistintamente $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ como reactivo de partida, se ha obtenido $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como precipitado (poco soluble en metanol). La estructura molecular de este compuesto muestra que el ligando se halla bajo la forma tautomérica de cadena (base de Schiff), actuando como dianiónico N,N,N,N -dador, lo que da lugar a una geometría plana en el entorno del ión metálico (Fig. 3.10).⁸⁷

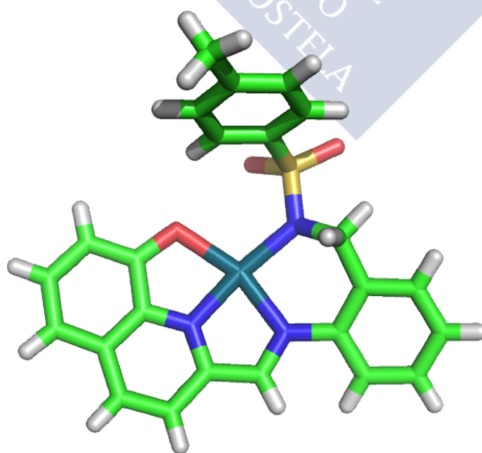


Figura 3.10: Estructura molecular de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})$.

El estudio espectroscópico realizado sobre la mezcla residual que se obtuvo por concentración de la disolución metanólica procedente de la reacción a reflujo entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y H_2L , en relación molar 1:1, reveló la presencia tanto de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (HQZ^{Ts}), como de un complejo neutro de paladio(II) con el hemiacetal 2-hidroxi-(metoxi)metil-8-hidroxiquinolina, que denominaremos $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ (Fig. 3.11). Partiendo de los resultados obtenidos, se ha considerado como hipótesis de partida para esta investigación la hidrólisis de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})$ que conduciría a $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y 2-tosilaminometilani-
lina (HA^{Ts}),⁹⁰ seguido de adición nucleofílica de los átomos de $\text{N}^{-\delta}$ amínicos de HA^{Ts} al átomo de $\text{C}^{+\delta}$ del formaldehído, generado mediante oxidación de metanol.⁹⁷ Así, se ha llevado a cabo un estudio que combina experimentación y cálculos computacionales para tratar de elucidar el mecanismo de esta reacción, calculando la energía asociada a cada una de las etapas de este proceso, con el fin de conocer sus etapas limitantes.

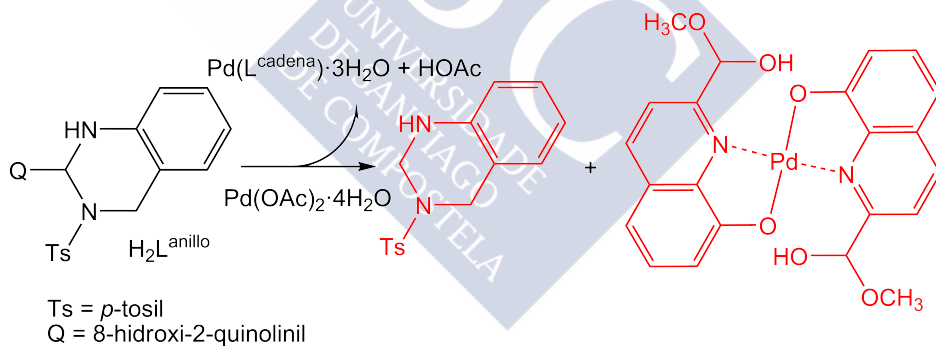


Figura 3.11: Productos aislados tras la oxidación de metanol mediada por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$: $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (principal), HQZ^{Ts} y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ (destacados en rojo).

HQZ^{Ts} y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ pudieron ser separados del crudo de la reacción por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de éter dietílico:hexano (50:50), lo que ha permitido su posterior caracterización espectroscópica. Así, la Fig. 3.12 muestra el espectro de

RMN de ^1H de HQz^{Ts} , incluyendo un esquema de su estructura con las correspondientes etiquetas para facilitar su identificación. Como puede observarse, el espectro se caracteriza por presentar cuatro señales no aromáticas situadas aproximadamente a 2,3; 4,3; 4,5 y 6,0 ppm que corresponden a los grupos metilo en posición 4', metileno en posición 4, metileno en posición 2 y al grupo amino en posición 1, respectivamente. La completa asignación del espectro monodimensional de HQz^{Ts} se ha realizado utilizando espectros bidimensionales de correlación H-H (COSY y NOESY) y H-C (HSQC y HMBC).

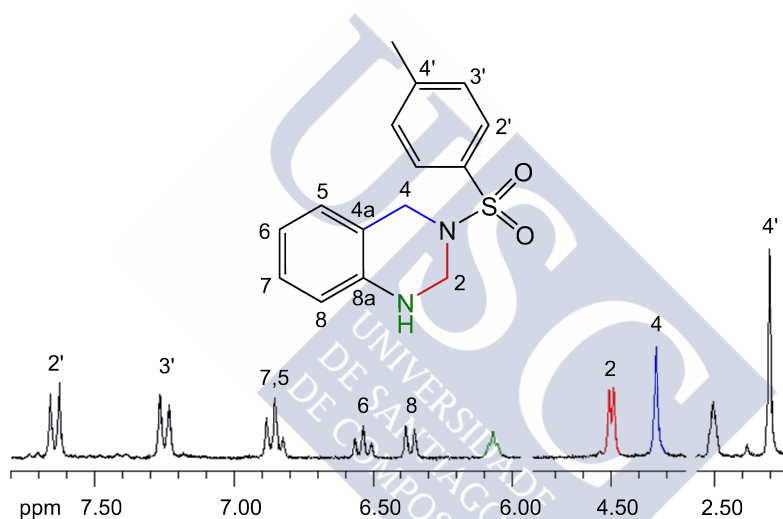


Figura 3.12: Espectro de RMN de ^1H de HQz^{Ts} (en DMSO-d_6). Se han destacado las señales más características de la tetrahydroquinazolina utilizando el código de colores del esquema adjunto.

Por su parte, el espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ muestra tres señales características de protones no aromáticos a aproximadamente 3,5; 6,7 y 7,2 ppm correspondientes a los grupos metoxilo, hidroxilo y metanotriilo, respectivamente (Fig. 3.13). La completa asignación del espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ se ha realizado apoyándonos en espectros bidimensionales de correlación H-H (COSY y NOESY) y H-C (HSQC y HMBC).

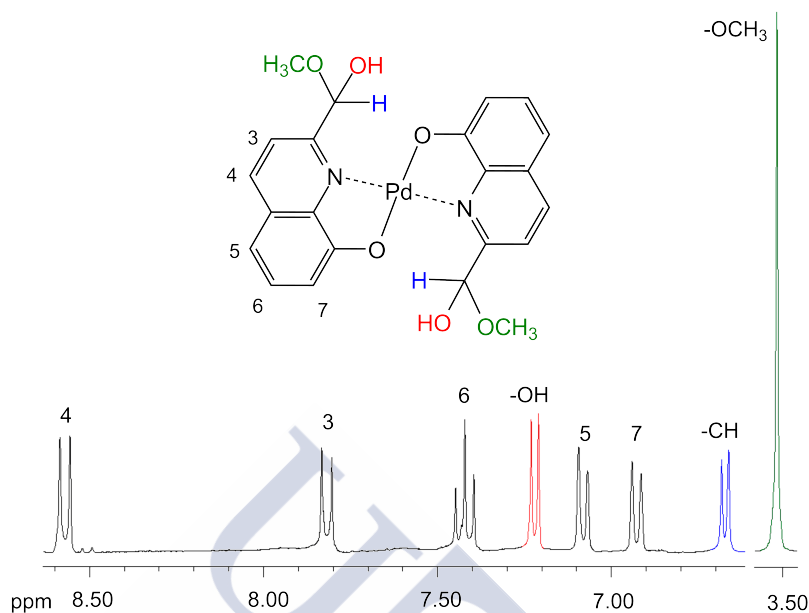


Figura 3.13: Espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$. Las señales correspondientes a los grupos metoxilo, hidroxilo y metanotriilo se han destacado en verde, azul y rojo, respectivamente.

Formación de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$. La identificación del complejo $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ ha resultado clave en este estudio, ya que su formación se ha interpretado como un indicio de la hidrólisis del ligando (bajo la forma de base de Schiff), debida a la presencia de agua en un medio de reacción moderadamente ácido.⁹⁸ Debe tenerse en cuenta que, debido a la presencia de ácido acético formado durante el transcurso de la reacción, el pH del medio es aproximadamente 5,5. (Fig. 3.11). Además, y como ya ocurriera con el sistema $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$,⁸⁹ es probable que el ión metálico unido al N imínico del ligando base de Schiff actúe como promotor de su hidrólisis en el seno de disolventes próticos, como metanol.⁹⁶ En las condiciones descritas, catalizado por la presencia de protones en el medio, puede ocurrir el ataque del agua al átomo de $\text{C}^{+\delta}$ del grupo imino coordinado en $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})$ e iniciarse así el proceso hidrolítico (Fig. 3.14).

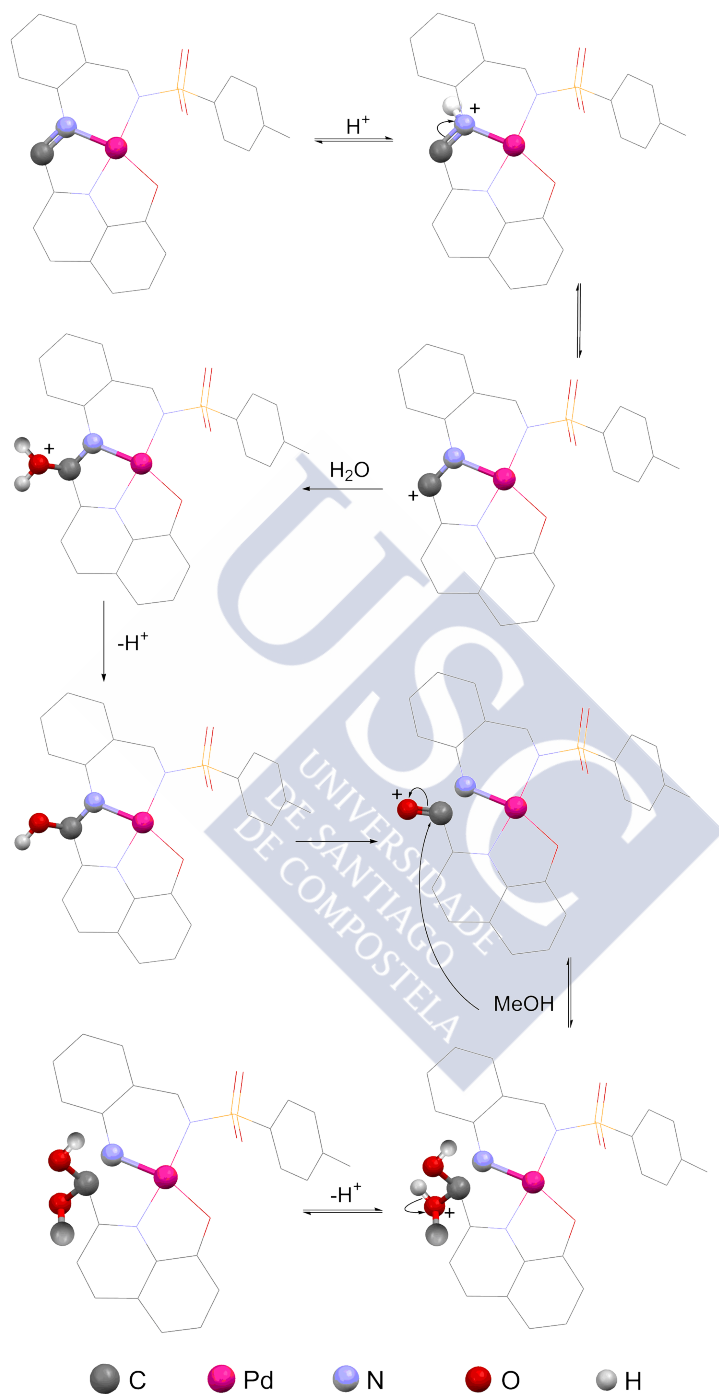


Figura 3.14: Hidrólisis ácida del ligando base de Schiff en $Pd(L^{cadena}) \cdot 3H_2O$ seguido por la formación del complejo de paladio(II)-hemiacetal.

Con el fin de verificar la hidrólisis del ligando base de Schiff en $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, se realizó un experimento usando una disolución acidificada de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en metanol, que se calentó a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, existe una clara evidencia de la presencia de HQZ^{Ts} en la disolución. Como resultado de la hidrólisis de la base de Schiff, $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dará lugar a un complejo de paladio(II) con dos ligandos diferentes $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{ald}})$, uno de ellos con un grupo amino y el otro con un grupo aldehído (Fig. 3.14). En una etapa de reacción posterior, la cual también precisa de medio ácido, se producirá el complejo $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$, a partir de la adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído anteriormente formado por hidrólisis de la base de Schiff.

La hidrólisis de la base de Schiff es más favorable cuando los reactivos de partida son $\text{Pd}(\text{OAc})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y H_2L (en forma de cadena o anillo), que cuando se parte de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, ya que en este último caso en la reacción no se genera ácido acético, el cual actúa como catalizador del proceso. Así, se ha realizado un experimento para demostrar que la hidrólisis del ligando es una condición necesaria para la obtención de HQZ^{Ts} , en lugar de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se emplearon como reactivos de partida $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$, o alternativamente PdCl_2 anhidro y $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$, realizando dos reacciones en cada caso, una de ellas con agua añadida, y la otra sin ella (Fig. 3.15).

Los resultados de este último experimento mostraron que HQZ^{Ts} no se ha formado después de 24 h de reacción en ausencia de agua. Por el contrario, cuando añadimos agua al medio de reacción, la formación de HQZ^{Ts} es evidente después de 24 h a reflujo (Fig. 3.15), si bien con el sistema $\text{PdCl}_2/\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ se ha formado aproximadamente el 10 % de la cantidad de HQZ^{Ts} obtenida con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$. En consecuencia, este experimento demuestra que la hidrólisis del ligando

es una condición necesaria para la obtención de HQz^{Ts} y que AcO^- no es esencial para que el proceso ocurra, aunque contribuye favorablemente.

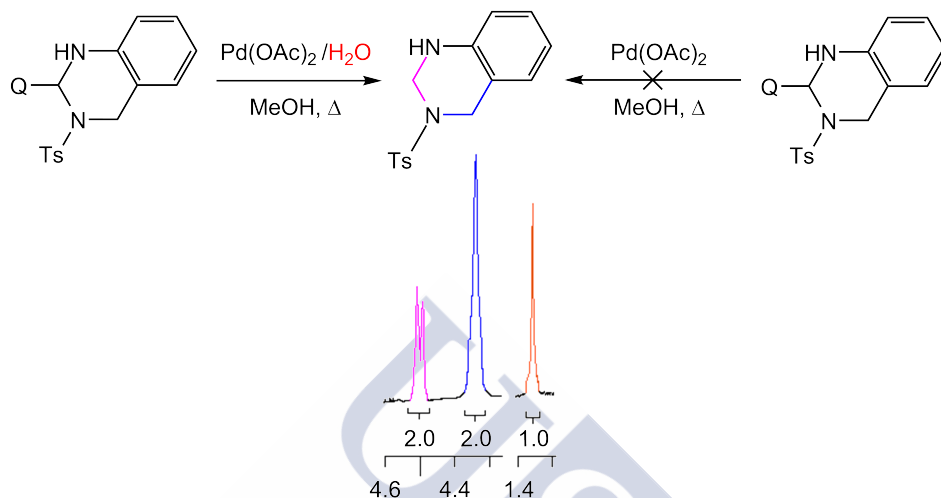


Figura 3.15: Experimento realizado con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$, con el fin de demostrar la necesidad de la hidrólisis del ligando para la formación de HQz^{Ts} . Se incluye una vista parcial del espectro de RMN de ^1H de HQz^{Ts} . El rendimiento de HQz^{Ts} se determinó por integración de la señal del metileno en la posición 4 (destacado en azul), comparándola con el patrón interno 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno (TTBB). El valor de integración para la señal de metilo de TTBB (a 1,35 ppm, destacada en marrón) se consideró 1,00 para facilitar la comparación.

Con el fin de profundizar en el conocimiento del proceso que conduce a la formación del complejo $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$, se ha realizado un experimento (Fig. 3.16) consistente en reproducir su formación a partir de 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (HQ^{ald}), compuesto que como ha quedado demostrado resulta de la hidrólisis de H_2L . El seguimiento mediante RMN de ^1H de la reacción entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído en metanol a reflujo muestra que ésta tiene lugar a través de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$, en el camino hacia $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$. Después de diez minutos a reflujo, es clara la formación tanto de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$

como de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$. A partir de este momento, $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ evoluciona gradualmente hacia $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$, hasta finalmente desaparecer. Así, ésta es una evidencia experimental de que el complejo $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ se produce vía $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ por adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído formado mediante hidrólisis del ligando.

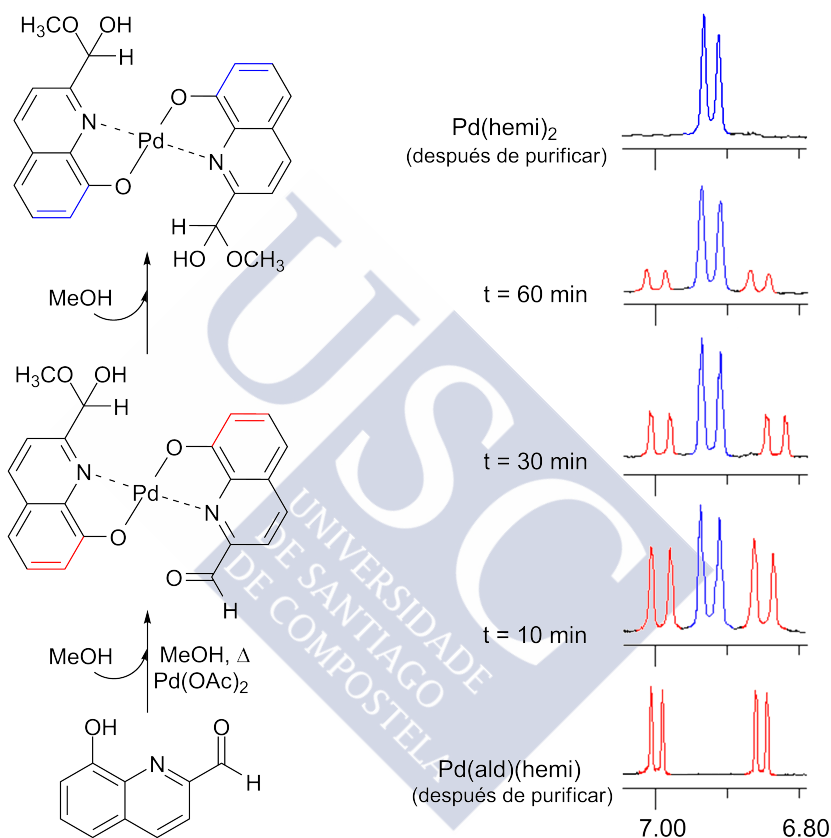


Figura 3.16: Esquema de reacción usado para reproducir el proceso de formación de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$, mostrando vistas parciales del seguimiento realizado mediante RMN de ^1H . Las señales correspondientes a los protones en posición 7 de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ se han destacado en rojo y azul, respectivamente.

$\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ pudo ser aislado de la mezcla de reacción, lo que permitió su posterior caracterización espectroscópica. Así, el espectro

de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ muestra cuatro señales características a aproximadamente a 3,6; 6,5; 7,3 y 10,5 ppm correspondientes a los grupos metoxilo, hidroxilo, metanotriilo y aldehído, respectivamente (Fig. 3.17). Además, el espectro muestra claramente dos conjuntos de señales aromáticas que corresponden a protones similares de los ligandos aldehído y hemiacetal. La asignación completa del espectro monodimensional de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ se apoyó en las correlaciones observadas en los espectros bidimensionales COSY, NOESY, HSQC y HMBC.

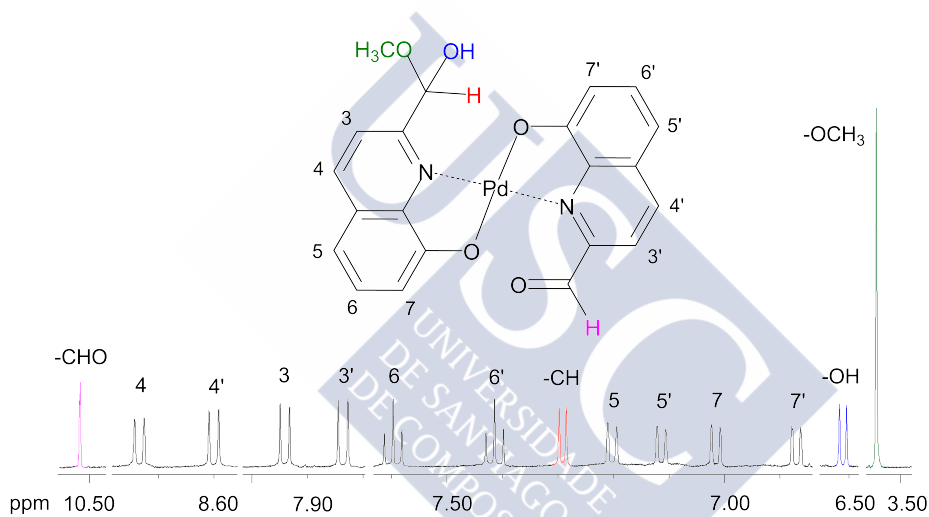


Figura 3.17: Espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$. Las señales correspondientes a los grupos metoxilo, hidroxilo, metanotriilo y aldehído se han destacado en verde, azul, rojo y magenta, respectivamente.

Formación de HQz^{Ts} . Con el objeto de verificar que la procedencia del grupo metileno de la posición 2 de HQz^{Ts} es la oxidación aeróbica de metanol mediada por paladio(II), hemos realizado un experimento que reproduce las condiciones usadas en la obtención de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, pero empleando metanol- d_4 como disolvente de reacción. La Fig. 3.18 esquematiza los dos procesos de reacción, y muestra los

espectros de RMN de ^1H de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenidos

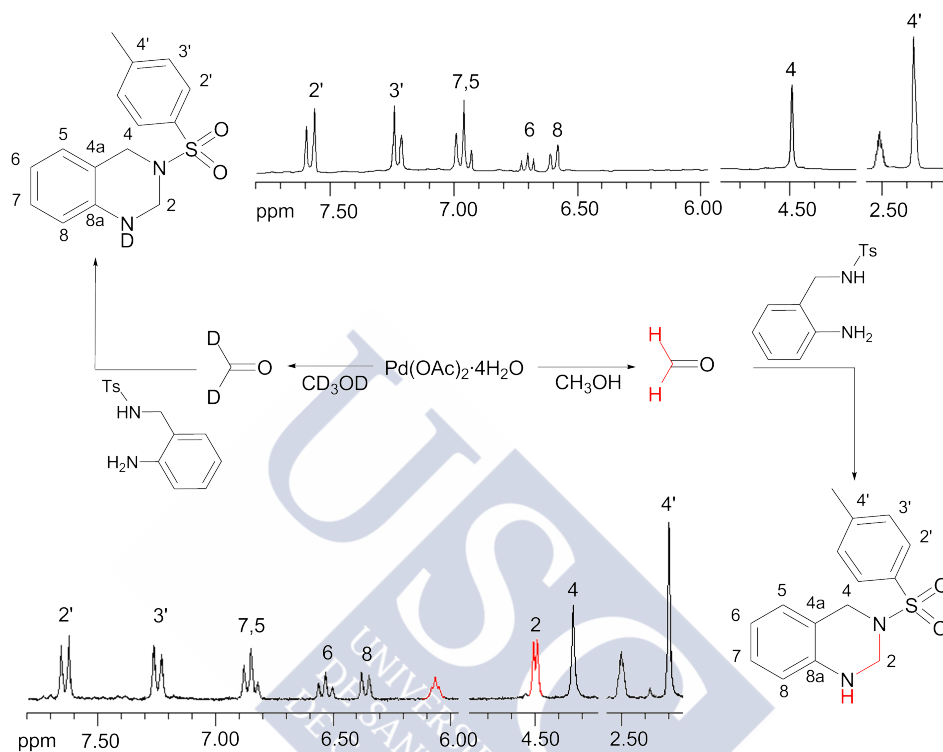


Figura 3.18: Experimento realizado para verificar la oxidación de metanol a formaldehído, con posterior formación de una tetrahidroquinazolina.

Espectros de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenida partiendo de metanol (abajo, con la señal del grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2 destacada en rojo) y metanol- d_4 (arriba).

2-Tosilaminometilanilina proviene de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ por hidrólisis del ligando.

partiendo tanto de metanol como de metanol- d_4 , después de calentar a reflujo durante 15 h. El espectro obtenido partiendo de metanol muestra cuatro señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3; 4,3; 4,5 y 6,1 ppm que corresponden al grupo $-\text{CH}_3$ en posición 4', al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4, al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2 y al grupo $-\text{NH}-$

en posición 1, respectivamente. Sin embargo, el espectro obtenido partiendo de metanol- d_4 muestra únicamente dos señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3 y 4,5 ppm que corresponden al grupo $-CH_3$ en posición 4' y al grupo $-CH_2-$ en posición 4, respectivamente. La ausencia de la señal correspondiente al grupo $-CH_2-$ en posición 2, es un signo inequívoco de que se ha producido la completa deutera- ción en esta posición del anillo de la tetrahydroquinazolina ($-CD_2-$). Por consiguiente, se ha demostrado de forma indirecta que el grupo $-CD_2-$ proviene de formaldehído originado en la oxidación de metanol mediada por paladio. Debe tenerse en cuenta que HQZ^{Ts} es el resul- tado de la condensación de formaldehído con 2-tosilaminometilanilina, proceso éste que siguiendo una vía similar a la descrita para la síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin⁹⁵ se ve favorecido por el pH ácido de la disolución metanólica objeto de estudio. Además, no se ha de ol- vidar que 2-tosilaminometilanilina proviene de $Pd(L^{cadena}) \cdot 3H_2O$, por hidrólisis del ligando.

Mecanismo propuesto. Partiendo de los resultados de la ex- perimentación realizada y apoyándonos en la bibliografía consulta- da,^{60,62,63,78,98-104} la oxidación aeróbica de metanol a formaldehído debe implicar la formación de un complejo Pd-metanolato, que llevará a la formación de un complejo Pd-hidruro mediante una β -eliminación. En una etapa de reacción subsiguiente, en presencia de suficiente cantidad de ligando, el complejo Pd-hidruro dará lugar a $Pd(HL^{cadena})(Q^{hemi})$. Este complejo llevará a la formación de $Pd(Q^{ald})(Q^{hemi})$ por hidrólisis de la base de Schiff y, finalmente, a $Pd(Q^{hemi})_2$ mediante la adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído. La Fig. 3.19 mues- tra una vía plausible para la formación de formaldehído a partir de metanol, explicando también la formación de $Pd(Q^{hemi})_2$.

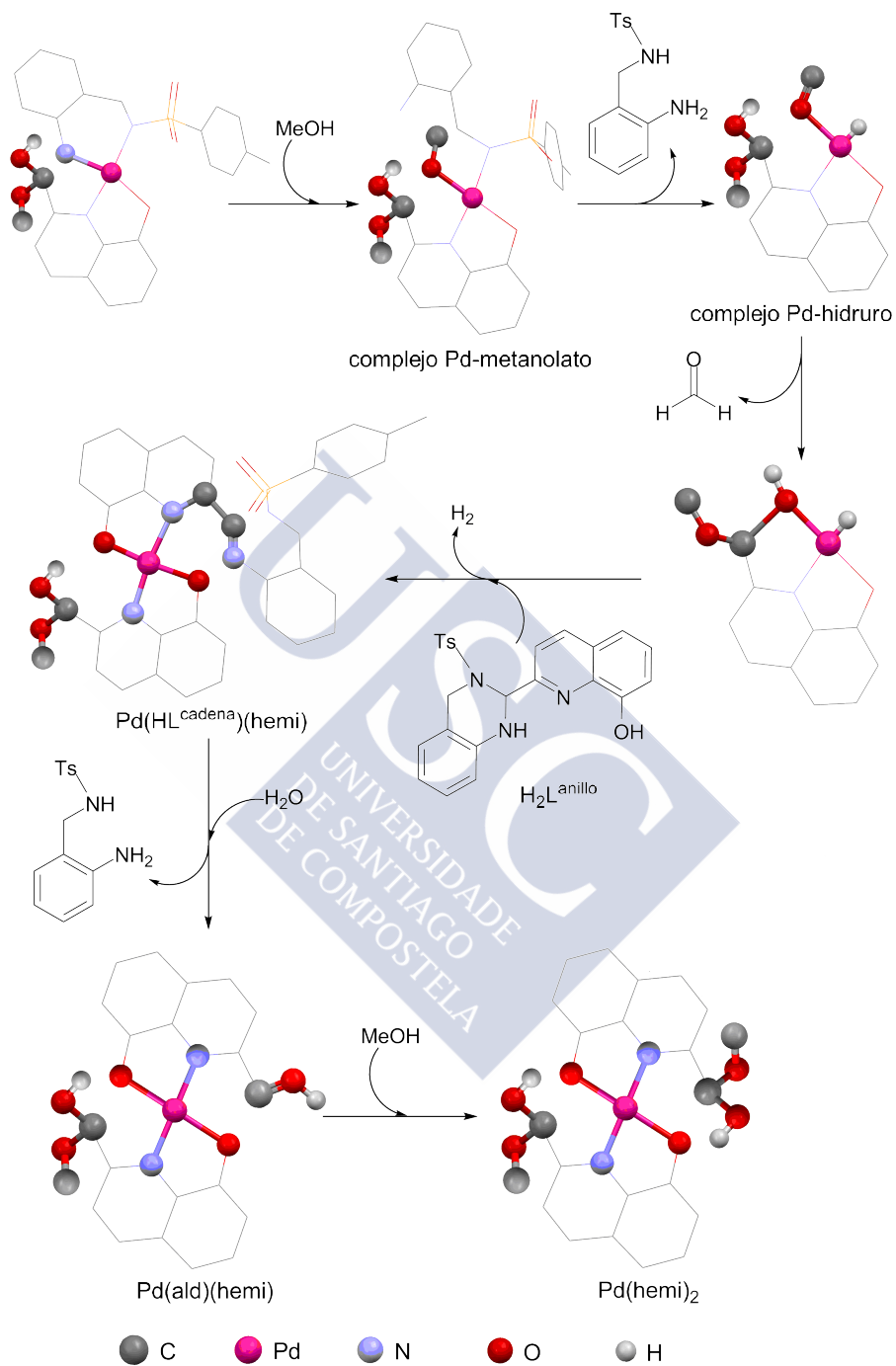


Figura 3.19: Vía plausible por la formación de formaldehído y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ partiendo de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$, el cual procede de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Cálculos energéticos del proceso. Con el fin de averiguar cuáles son las principales etapas del proceso, que partiendo de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ conduce a la formación de HQz^{Ts} y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$, se ha realizado un estudio teórico empleando cálculos DFT-B3LYP.¹⁰⁵ El mecanismo de reacción propuesto con el valor de ΔG calculado ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para cada etapa se recoge en la Fig. 3.20.

El mecanismo propuesto parte de la hidrólisis del ligando en $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ para dar lugar al complejo $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{ald}})$, **B**, vía complejo Pd-hidroxiamino, **A** (Fig. 3.20). Posteriormente, se producirá la adición nucleófila de metanol para obtener el complejo $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$, **C**. El siguiente paso implica el acceso de una molécula de metanol a la esfera de coordinación del ión paldio(II) para dar el complejo Pd-metanol, **D**. Esto debe ocurrir con rotura de uno de los enlaces Pd-N en **C**. Entre las dos posibilidades evaluadas, la sustitución del enlace Pd-N_{amino} fue $5,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más favorable (ΔG) que la sustitución del enlace Pd-N_{quinolina}. En consecuencia, se ha descartado la última posibilidad en la vía propuesta para la formación de HQz^{Ts} .

A continuación, la desprotonación intramolecular de la molécula de metanol coordinado en **D** dará lugar al complejo Pd-metóxido, **E**. La Fig. 3.21 muestra las estructuras optimizadas de **D** (izq.) y **E** (der.), que se estabilizan mediante enlaces de hidrógeno intramoleculares. En particular, la distancia entre el átomo de hidrógeno del metanol y el átomo del nitrógeno sulfonamídico en **D** es de aproximadamente $2,5 \text{ \AA}$. En función de esto último, y de la orientación del átomo de nitrógeno sulfonamídico, el proceso de desprotonación debe tener su origen en la existencia del mencionado enlace de hidrógeno entre los dos ligandos coordinados en **D**, metanol y 2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}).

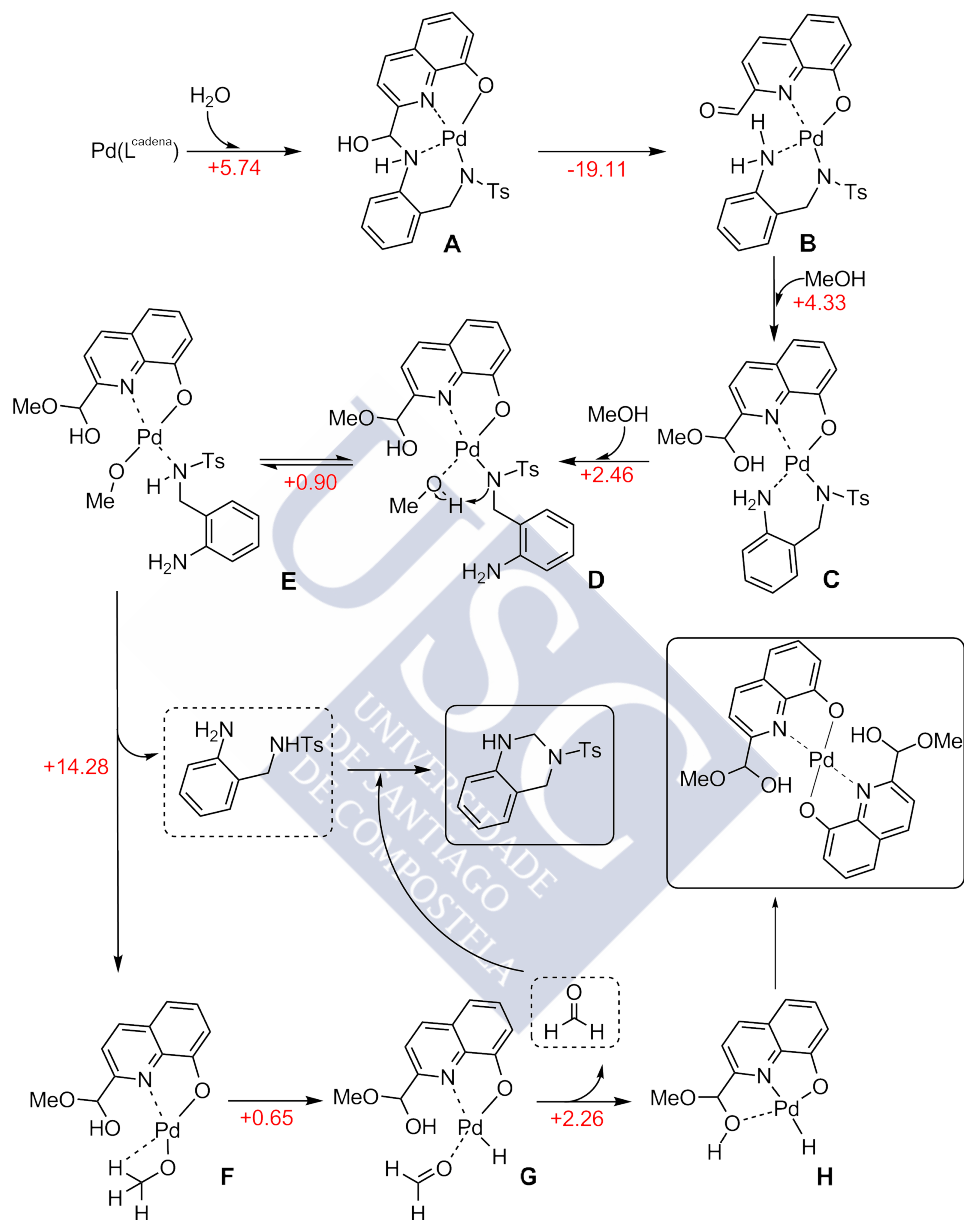


Figura 3.20: Mecanismo de reacción propuesto para la formación de HQZ^{Ts} y Pd(Q^{hemi})₂ partiendo de Pd(L^{cadena})·3H₂O, con ΔG calculado (kcal·mol⁻¹) para cada etapa. Las moléculas de agua del compuesto de partida no se han representado.

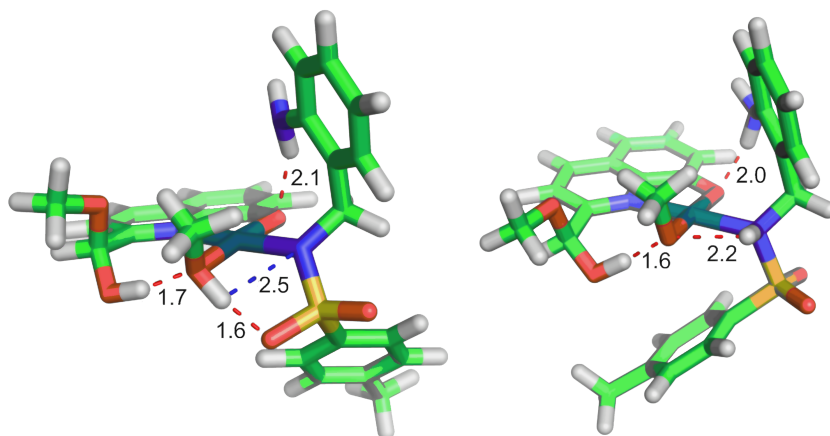


Figura 3.21: Estructuras optimizadas (DFT) de los complejos **D** (izq.) y **E** (der.), mostrando los enlaces de hidrógeno (como líneas discontinuas) responsables de la estabilización. Todas las distancias de enlace se expresan en Å.

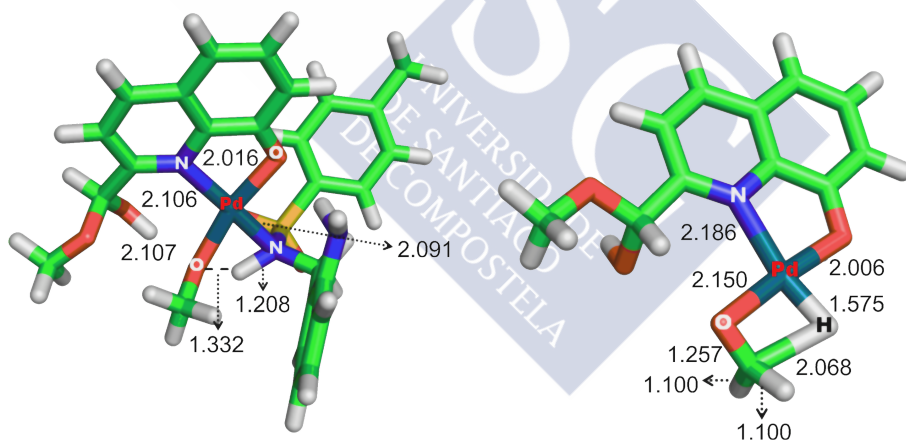


Figura 3.22: Estados de transición para dos de las etapas del mecanismo de reacción propuesto: etapa de desprotonación intramolecular (izq.) y etapa de β -eliminación (der.). Las distancias de enlace se han expresado en Å.

El estado de transición para esta etapa de desprotonación intramolecular (Fig. 3.22, izq.) tiene una energía de activación calculada de

10,1 kcal·mol⁻¹. El siguiente paso debe suponer la disociación del enlace Pd-N_{sulfonamida}, lo que liberará 2-tosilaminometilanilina al medio de reacción, permitiendo así la formación del complejo Pd-alcóxido, **F**. La energía libre de Gibbs involucrada en este proceso es de 14,3 kcal·mol⁻¹, lo que significa que, desde un punto de vista termodinámico, esta es la etapa más desfavorable del proceso.

Una etapa clave en el proceso de oxidación de metanol es la β-eliminación que da lugar a **F**, y que posteriormente origina el complejo Pd-formaldehído, **G**. El estado de transición de la etapa de β-eliminación (Fig. 3.22, der.) muestra que uno de los átomos de hidrógeno del metilo se encuentra más próximo al centro metálico (1,575 Å) que al átomo de carbono (2,068 Å). La energía de activación involucrada en la β-eliminación tiene un valor de 5,7 kcal·mol⁻¹, lo que significa que el coste energético de esta etapa es relativamente bajo. Entre las dos posibilidades evaluadas, la coordinación de formaldehído bien a través del átomo de oxígeno o a través del doble enlace, la primera es 2,4 kcal·mol⁻¹ más favorable que la segunda. En consecuencia, hemos descartado la segunda de estas posibilidades en el mecanismo propuesto para la formación de HQZ^{Ts}.

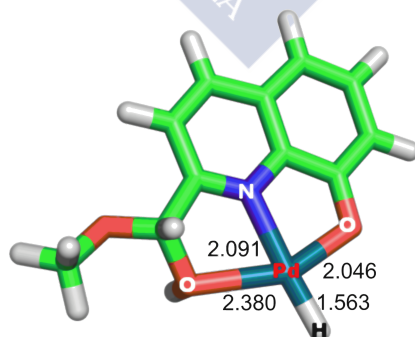


Figura 3.23: Estructura optimizada (DFT) del complejo Pd-hidruro **H**. Las distancias de los enlaces se han expresado en Å.

La siguiente etapa conlleva la disociación del enlace Pd-O_{formaldehído}, dando lugar al complejo Pd-hidruro, **H** y liberándose formaldehído al medio de reacción. La Fig. 3.23 muestra la estructura optimizada de **H**, en la que el grupo hidroxilo del hemiacetal ocupa una de las posiciones de la esfera de coordinación del ión paladio(II). En la siguiente etapa de reacción, se formará la tetrahydroquinazolina a partir de la adición nucleófila de 2-tosilaminometilánilina al átomo de carbono de formaldehído.

Así, los resultados experimentales y teóricos obtenidos nos han permitido demostrar que la formación de la tetrahydroquinazolina HQZ^{Ts} implica la hidrólisis en medio ácido del ligando en Pd(L^{cadena})·3H₂O para dar 2-tosilaminometilánilina (HA^{Ts}), la cual actúa como un nucleófilo frente al formaldehído originado por la oxidación de metanol. El proceso que finalmente da lugar al complejo Pd(Q^{hemi})₂ se inicia con la mencionada hidrólisis originando Pd(A^{Ts})(Q^{ald}), el cual por adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído conduce a Pd(A^{Ts})(Q^{hemi}).

Reducción del coste energético. Los resultados de los cálculos teóricos realizados con el sistema Pd(OAc)₂/H₂L han evidenciado que las etapas energéticamente más desfavorables corresponden a la desprotonación del metanol (**D**→**E**, $E_a = 10,08 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y a la disociación de HA^{Ts} del centro metálico (**E**→**F**, $\Delta G = 14,28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Sorprendentemente, la etapa de β -eliminación (**F**→**G**) presenta un valor relativamente bajo de energía de activación ($E_a = 5,73 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).¹⁰⁶

Habida cuenta de que la etapa de mayor coste energético corresponde a la disociación de HA^{Ts} del centro metálico, esto es Pd(MeO)(Q^{hemi})(HA^{Ts}) → Pd(MeO)(Q^{hemi}) + HA^{Ts} (**E**→**F**), hemos considerado que quizás podría lograrse una reducción del coste energético modificando la capacidad enlazante del ligando derivado de

la quinolina. Con este fin se ha realizado un estudio teórico mediante cálculos DFT, evaluando la sustitución del grupo hidroximetoximetilo en la posición 2 del anillo de la quinolina por un grupo hidroximetilo, y alternativamente, por un grupo aminometilo. La Fig. 3.24 muestra una comparación de los perfiles energéticos calculados (ΔG en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para las etapas $\mathbf{C}\rightarrow\mathbf{D}$; $\mathbf{D}\rightarrow\mathbf{E}$; $\mathbf{E}\rightarrow\mathbf{F}$; $\mathbf{F}\rightarrow\mathbf{G}$ y $\mathbf{G}\rightarrow\mathbf{H}$ resultantes de utilizar 2-hidroximetil-8-hidroxiquinolina ($\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$) y 2-aminometil-8-hidroxiquinolina (HQ^{amino}), en lugar de 2-hidroximetoximetil-8-hidroxiquinolina (HQ^{hemi}). Adicionalmente, se han calculado los valores de las energías de activación (E_a en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para las etapas $\mathbf{D}\rightarrow\mathbf{E}$ y $\mathbf{F}\rightarrow\mathbf{G}$ (Tabla 3.1).

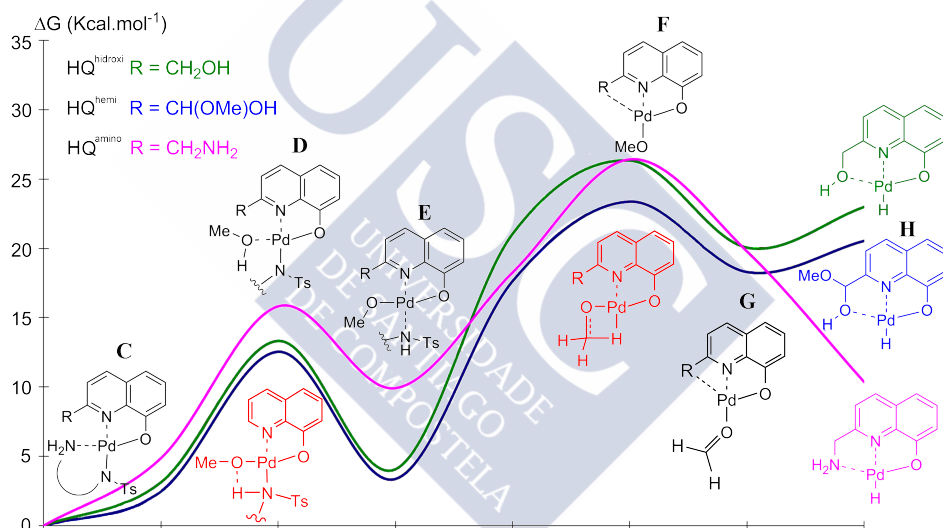


Figura 3.24: Perfiles energéticos calculados (ΔG en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para las etapas $\mathbf{C}\rightarrow\mathbf{D}$; $\mathbf{D}\rightarrow\mathbf{E}$; $\mathbf{E}\rightarrow\mathbf{F}$; $\mathbf{F}\rightarrow\mathbf{G}$ y $\mathbf{G}\rightarrow\mathbf{H}$, con los derivados de quinolina HQ^{hemi} (azul), HQ^{amino} (magenta) y $\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$ (verde). Los estados de transición para las etapas $\mathbf{D}\rightarrow\mathbf{E}$ y $\mathbf{F}\rightarrow\mathbf{G}$ se han representado en color rojo.

Los resultados de los cálculos teóricos (Tabla 3.1) evidenciaron que la sustitución del grupo hidroximetoximetil (HQ^{hemi}) por un grupo hidroximetil ($\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$) aumentaría en aproximadamente $3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ el coste energético de la etapa de disociación de HA^{Ts} del centro metálico

(**E**→**F**). Sin embargo, la sustitución del grupo hidroximetoximetil (HQ^{hemi}) por un grupo aminometil (HQ^{amino}) reduciría en aproximadamente $6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ la energía correspondiente a la disociación de HA^{Ts} (**E**→**F**). Por otra parte, la etapa de disociación de formaldehído (**G**→**H**) sería un proceso termodinámicamente favorable con el ligando HQ^{amino} ($\Delta\text{G} = 9,43 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), mientras que la etapa tendría un coste energético reducido, tanto con HQ^{hemi} como con $\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$ ($\Delta\text{G} = 2\text{-}3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Tabla 3.1: ΔG para las etapas de reacción **C**→**D**; **D**→**E**; **E**→**F**; **F**→**G** y **G**→**H** incluyendo los estados de transición (E.T.) para **D**→**E** y **F**→**G**.

Etapa	ΔG ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$)		
	HQ^{hemi} R=CH(OMe)OH	$\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$ R=CH ₂ OH	HQ^{amino} R=CH ₂ NH ₂
C → D	2,46	3,12	4,87
D → E	0,90	0,94	5,05
(D → E) (E.T.)	10,08	10,20	10,96
E → F	14,28	16,99	8,35
F → G	0,65	-1,00	1,51
F → G (E.T.)	5,73	5,28	8,16
G → H	2,26	2,94	-9,43

Contrariamente, la etapa de desprotonación de metanol (**D**→**E**) sería aproximadamente $4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ menos favorable con el ligando HQ^{amino} que con los ligandos HQ^{hemi} y $\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$. En relación con la energía de activación de la etapa **D**→**E** puede decirse que virtualmente es la misma con los tres derivados de quinolina, mientras que para la etapa **F**→**G** el valor se incrementa en $2\text{-}3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ con el ligando HQ^{amino} , respecto de los valores obtenidos con HQ^{hemi} y $\text{HQ}^{\text{hidroxi}}$. En definitiva, este estudio teórico indica que en el proceso que partiendo de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})(\text{A}^{\text{Ts}})$ finaliza en $\text{PdH}(\text{Q}^{\text{hemi}})$, el uso del sistema $\text{Pd}^{2+}/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en lugar de $\text{Pd}^{2+}/\text{HQ}^{\text{hemi}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$

conduciría a una reducción de ΔG_{global} , mientras que uso del sistema $\text{Pd}^{2+}/\text{HQ}^{\text{hidroxi}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ produciría el efecto contrario, si bien la diferencia no sería sustancial.¹⁰⁶

3.1.2.2. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Con el fin de explorar el efecto que sobre la oxidación de metanol tiene el uso del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ se ha realizado un experimento que reproduce las condiciones empleadas con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{L}$.

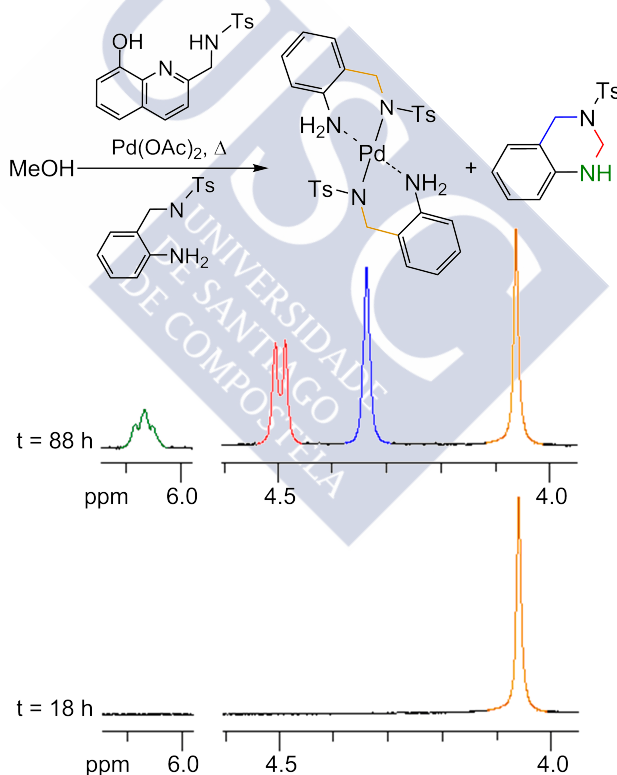


Figura 3.25: Esquema de reacción usado con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ mostrando una vista parcial de los espectros de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ y HQz^{Ts} .

En el experimento que se esquematiza en la Fig. 3.25 se mantiene a reflujo una disolución metanólica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 2-tosilaminometilánilina (HA^{Ts}) y 2-aminometil-8-hidroxiquinolina^{107,108} (HQ^{amino}), observándose que la formación de la tetrahydroquinazolina HQz^{Ts} no se detecta hasta transcurridas 88 h desde el inicio del experimento. Sin embargo, transcurridas 18 h el producto principal de la reacción es claramente $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$. Esto nos ha inducido a pensar que como resultado de la competencia de los ligandos HA^{Ts} y HQ^{amino} en el acceso al entorno del ión paladio(II), quizás no se ha formado $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{amino}})(\text{A}^{\text{Ts}})$ sino únicamente $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$. Es por esto que hemos optado por sintetizar un derivado de HQ^{amino} con capacidad enlazante mejorada, para lo cual hemos potenciando la capacidad dadora del átomo de *N* amínico en el ligando HQ^{Ts} .

3.1.2.3. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Con el fin de potenciar la capacidad dadora del átomo de *N* amínico de HQ^{amino} lo hemos funcionalizado con un grupo tosilo, originando así el ligando 2-tosilaminometil-8-hidroxiquinolina (HQ^{Ts}), y con él hemos realizado un nuevo experimento que reproduce las condiciones empleadas con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ (Fig. 3.26).

En este experimento, se mantiene a reflujo una disolución metanólica de 2-tosilaminometilánilina (HA^{Ts}) y 2-tosilaminometil-8-hidroxiquinolina (HQ^{Ts}), observándose que no se detecta la formación de la tetrahydroquinazolina HQz^{Ts} hasta transcurridas 88 h desde el inicio del experimento. Sin embargo, transcurridas 24 h, claramente se observa mediante espectrometría de masas (Fig. 3.26) la formación de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$, $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{Ts}})_2$ y $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{Ts}})$, evidenciando así la buena capacidad enlazante de ambos ligandos, HA^{Ts} y HQ^{Ts} . El espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{Ts}})_2$ claramente muestra que el ligando actúa como quelatante

O,N-dador, mientras que el N sulfonamídico permanece protonado y no participa en la coordinación. La completa asignación del espectro puede verse en la Fig. 3.27, en la que se ha incluido el espectro de HQ^{Ts} , para facilitar su comparación. Así, se ha podido comprobar que como consecuencia de la coordinación desaparece la característica señal del protón del grupo -OH correspondiente a HQ^{Ts} , mientras que la señal triplete del protón sulfonamídico permanece inalterada (8,4 ppm).

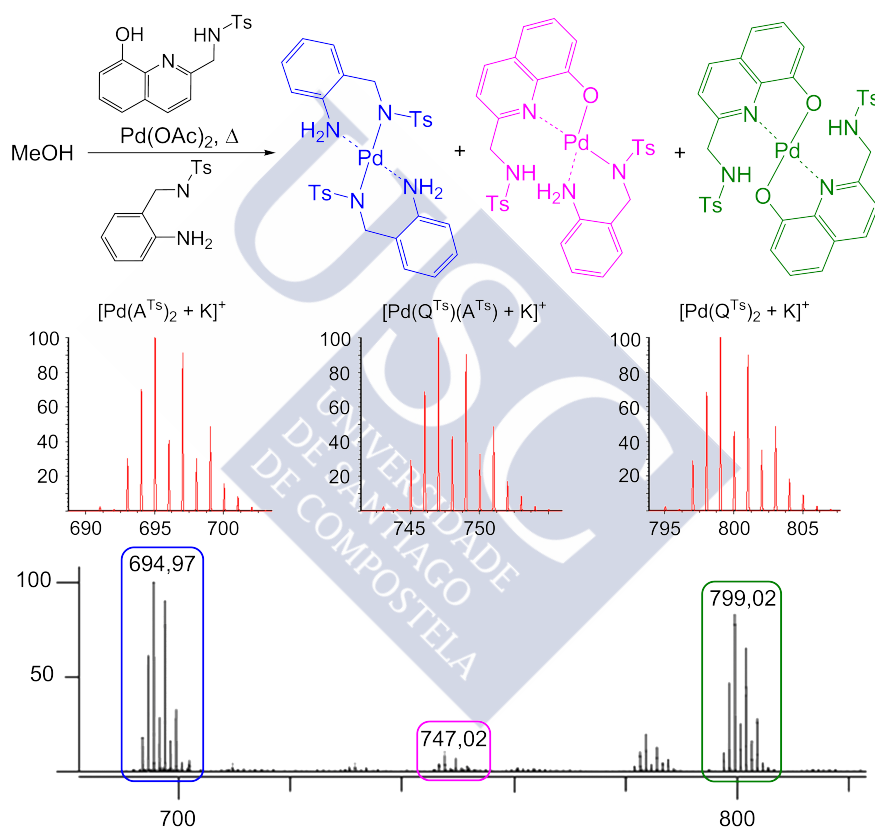


Figura 3.26: Esquema de reacción usado con el sistema $Pd(OAc)_2/HQ^{Ts}/HA^{Ts}$ mostrando una vista parcial del espectro de masas (MALDI-TOF) del bruto de reacción en el que se hallan las especies $[Pd(Q^{Ts})_2 + K]^+$ (verde), $[Pd(A^{Ts})_2 + K]^+$ (azul) y $[Pd(Q^{Ts})(A^{Ts}) + K]^+$ (magenta). Los perfiles isotópicos calculados para estas especies se muestran en la parte superior (rojo).

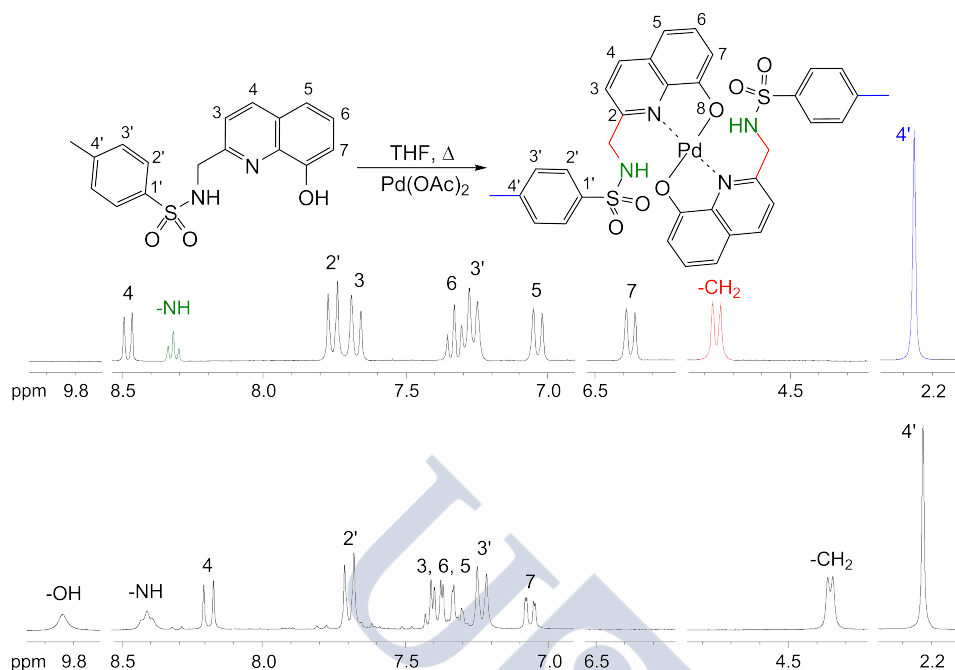


Figura 3.27: Espectros de RMN de ¹H de Pd(Q^{Ts})₂ (arriba) y HQ^{Ts} (abajo).

Estos resultados nos han inducido a pensar que si bien HA^{Ts} es esencial para la formación de HQZ^{Ts}, e indirectamente para la oxidación de metanol, el ligando derivado de la quinolina no debe jugar un papel clave, siendo quizás prescindible.

3.1.2.4. Sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}

Con fin de verificar que el ligando derivado de la quinolina es prescindible, se ha realizado un experimento partiendo de una disolución metanólica de 2-tosilaminometilánilina (HA^{Ts}) y Pd(OAc)₂ anhidro, observándose que después de 24 h a reflujo, es patente la formación de HQZ^{Ts}. Este hecho constituye una evidencia experimental que corrobora la hipótesis de partida. La completa asignación del espectro puede

verse en la Fig. 3.28, en la que se ha incluido el espectro de HA^{Ts} , para facilitar su comparación. Así, como consecuencia de la adición nucleofílica se observa la aparición de un doblete a 4,5 ppm correspondiente al nuevo grupo $-\text{CH}_2-$ formado en HQz^{Ts} y la desaparición de la característica señal del protón del grupo $-\text{NH}$ sulfonamídico correspondiente a HA^{Ts} .

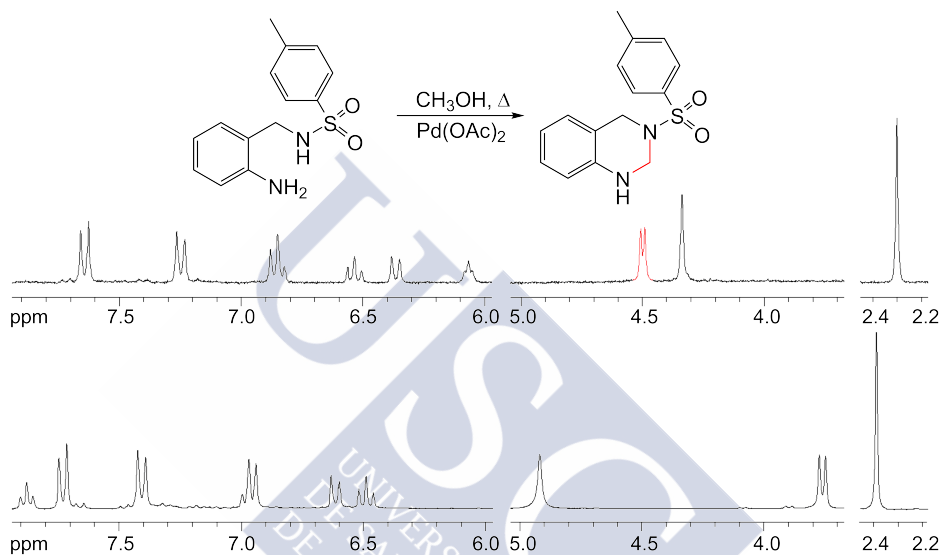


Figura 3.28: Esquema de reacción usado con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, mostrando los espectros de RMN de ^1H HQz^{Ts} (arriba) y HA^{Ts} (abajo).

Habida cuenta de que en la oxidación de metanol mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, al ir precedida por un proceso hidrolítico es crucial la presencia de agua, hemos considerado relevante estudiar la influencia de ésta cuando el sistema usado es $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$. Así, se ha llevado a cabo un experimento en el que se mantiene a reflujo una disolución metanol/agua (50:50) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en relación molar 1:10, con el fin de garantizar un exceso estequiométrico de HA^{Ts} que posibilite su actuación como ligando y como aceptor de protones. Los resultados mostraron que después de 30 h. HQz^{Ts} no se ha formado, lo que es coherente con un escenario en el cual

agua, metanol y HA^{Ts} compiten entre ellos en el acceso a la esfera de coordinación del paladio, impidiendo la etapa de desprotonación del metanol.

Por el contrario, la capacidad del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ para la oxidación aeróbica de metanol a formaldehído parece verse moderadamente potenciada cuando al medio de reacción se añade piridina (10 %), conduciendo a la obtención de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina tras 14 h de reacción. Este efecto es coherente con un escenario en el cual una molécula de piridina ($\text{pK}_b = 8,75$) accede a la esfera de coordinación del paladio, y actúa como receptor de un protón procedente de una molécula de metanol coordinada.

Partiendo de esta hipótesis, hemos considerado que quizás la presencia de trietilamina ($\text{pK}_b = 2,99$) en el entorno metálico podría ser un mejor receptor para el protón procedente del metanol. En la piridina, el par de electrones no enlazantes ocupa un orbital con hibridación sp^2 y en la trietilamina ocupa un orbital con hibridación sp^3 , en consecuencia en la trietilamina el par electrónico solitario está en un orbital con menos carácter s que el orbital que ocupa el par de electrones solitarios de la piridina, y por tanto los electrones están más disponibles para unirse al protón. No ha de olvidarse que cuanto mayor es el carácter s de un orbital mayor es la atracción que ejerce el núcleo sobre los electrones. Así, se ha llevado a cabo un experimento, en el que se mantiene a reflujo una disolución metanol/agua (50:50) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en relación molar 1:10 a la que se ha añadido trietilamina (8 %). Los resultados mostraron que después de 30 h. la formación de HQZ^{Ts} es evidente. Este resultado es coherente con un escenario en el cual, a pesar de la competencia que pueda ejercer el agua, una molécula de trietilamina accede a la esfera de coordinación del paladio, y actúa como receptor de un protón procedente de una molécula de metanol coordinada.

3.1.2.5. Sistema Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}

Con el fin de explorar el efecto que sobre la formación de la tetrahidroquinazolina, e indirectamente sobre la oxidación de metanol, tiene la funcionalización del átomo de *N* amínico del nucleófilo HA^{Ts} con un grupo dador de electrones, se ha realizado un experimento que reproduce las condiciones empleadas con Pd(OAc)₂/HA^{Ts}, si bien el ligando usado es 2-tosilaminometil-*N*-metil-anilina (HMeA^{Ts}).

La reacción en metanol a reflujo durante 24 h de HMeA^{Ts} y Pd(OAc)₂ en relación molar 2:1 ha dado lugar a la formación de 1-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (MeQz^{Ts}). Este compuesto es el resultado de una adición nucleofílica de HMeA^{Ts} (empleado como ligando estabilizador de paladio(II)) al formaldehído originado por la oxidación de metanol. El espectro de RMN de ¹H de MeQz^{Ts}, realizado en acetona-d₆, se caracteriza por presentar, entre otras señales, dos singletes a 4,44 y 4,51 ppm que corresponden a los grupos metileno de las posiciones 2 y 4 del anillo, respectivamente. La completa asignación del espectro puede verse en la Fig. 3.29, en la que se ha incluido el espectro de HMeA^{Ts}, para facilitar su comparación. Así, como consecuencia de la adición nucleofílica se ha podido comprobar la desaparición de las señales características de los protones de los grupos -NH- correspondientes a HMeA^{Ts}.

Con el fin de verificar que HMeA^{Ts} actúa como nucleófilo, se ha realizado un experimento en el que se parte de una disolución de 2-tosilaminometil-*N*-metilanilina y formaldehído en relación molar 1:2 utilizando THF como disolvente, comprobándose que después de 2 h a reflujo se ha formado MeQz^{Ts}. Este resultado constituye una evidencia experimental de la capacidad del sistema Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts} para

actuar como mediador en la oxidación de metanol, no observándose diferencia significativa con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

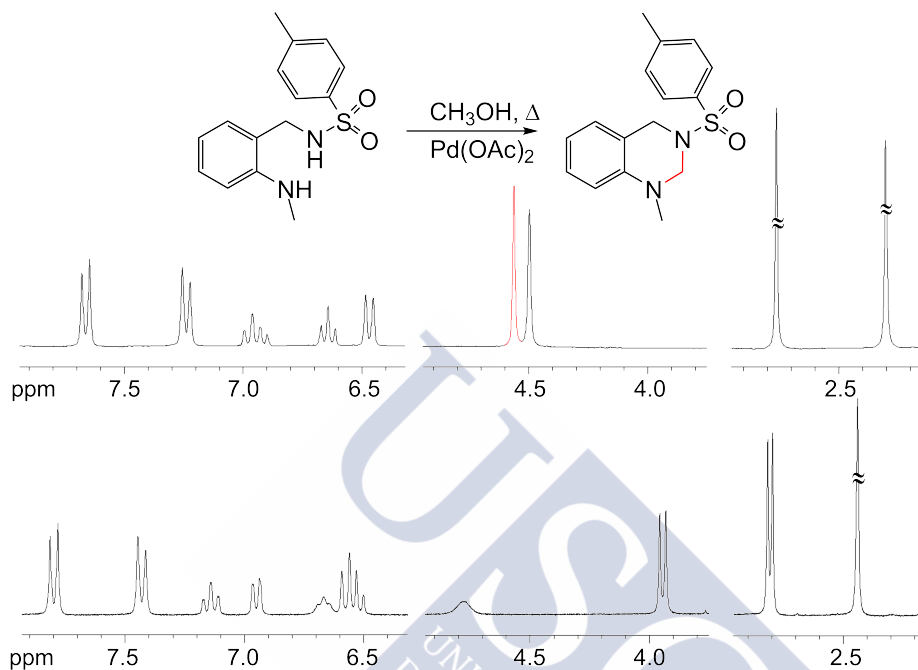


Figura 3.29: Esquema de reacción usado con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$ mostrando los espectros de RMN de ^1H de MeQz^{Ts} (arriba) y HMeA^{Ts} (abajo) en acetona- d_6 .

3.1.3. Oxidación de metanol mediada por cobre

Entre los catalizadores homogéneos que han dado buenos resultados en la oxidación aeróbica de alcoholes se hallan sistemas metálicos basados tanto en cobre(II) como en cobre(I).^{9,35,48,49,109–114} Estos sistemas, bien por disponer de una posición de coordinación vacante en el entorno metálico, bien por disociación de un enlace metal ligando preexistente, permiten la unión del alcohol al metal. Recientemente, en un estudio realizado con el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$ en disolución metanólica a reflujo, nuestro grupo de investigación ha logrado aislar, y resolver la estructura molecular de $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{A}})(\text{L}^{\text{Q}})(\text{MeOH}) \cdot 2\text{MeOH}$,⁸⁸ la cual presenta una molécula de metanol coordinado y dos ligandos derivados de H_2L originados en procesos oxidativos e hidrolíticos (Fig. 3.30). Estas evidencias nos han animado a estudiar la oxidación de metanol mediada por el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$ y por otros sistemas derivados del anterior, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$, así como por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$.^{115,116}

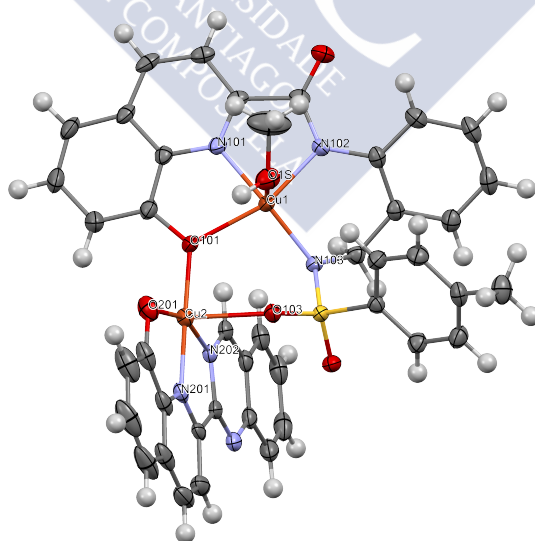


Figura 3.30: Estructura molecular de $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{A}})(\text{L}^{\text{Q}})(\text{MeOH})$.

3.1.3.1. Sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$

Durante el estudio realizado con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$ (relación molar 1:1) en disolución metanólica a reflujo durante 24 h, utilizando indistintamente $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ ó $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ como reactivo de partida, se ha obtenido $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ como precipitado (poco soluble en metanol). La caracterización espectroscópica (IR y UV-Vis) de este compuesto muestra que el ligando se halla bajo la forma tautomérica de cadena (base de Schiff), actuando como dianiónico N,N,N,O -dador, lo que da lugar a una geometría piramidal cuadrada en el entorno del ión metálico (Fig. 3.31).⁸⁸

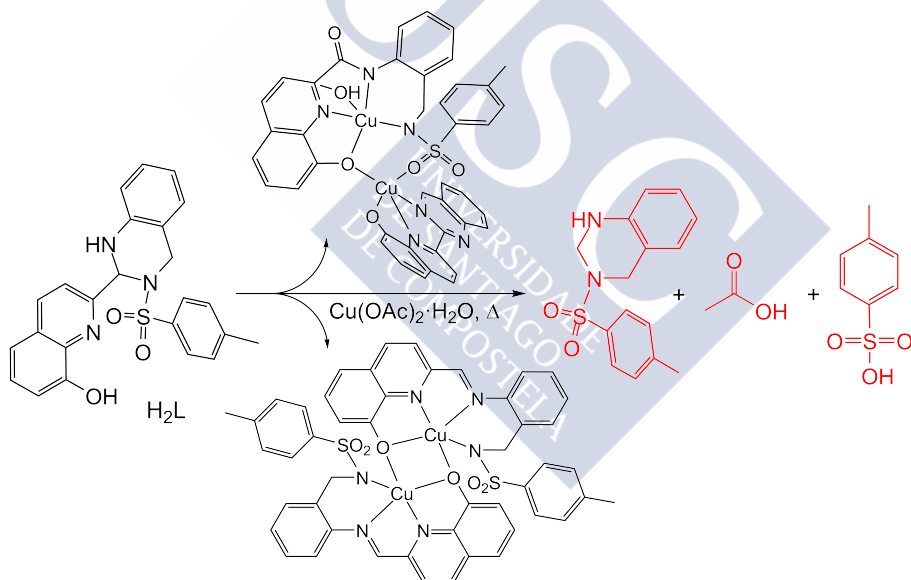
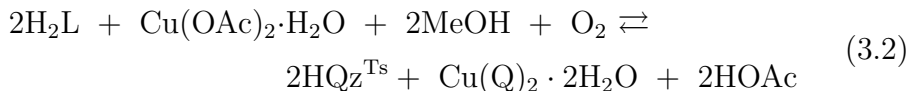


Figura 3.31: Producto principal y subproductos (destacados en rojo) resultantes de la reacción a reflujo de una disolución metanólica de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$.

El estudio espectroscópico realizado mediante RMN de ^1H sobre la mezcla residual que se obtuvo por concentración de las aguas madres

de $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ y $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{A}})(\text{L}^{\text{Q}})(\text{MeOH})\cdot 2\text{MeOH}$, reveló la presencia tanto de ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) como de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (HQz^{Ts}). Ambos productos, TsOH y HQz^{Ts} junto con $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ pudieron ser separados del crudo de la reacción por cromatografía flash, utilizando como eluyente una mezcla de éter dietílico:hexano (50:50). Habida cuenta de que la formación de HQz^{Ts} constituye una evidencia de la oxidación aeróbica de metanol a formaldehído mediada por cobre, hemos decidido profundizar en esta investigación.

La identificación del complejo $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, siendo HQ^{ald} 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído, ha resultado clave en este estudio, ya que su formación se ha interpretado como una evidencia de la hidrólisis del ligando (bajo la forma de base de Schiff), debida a la presencia de agua en un medio de reacción moderadamente ácido por la formación de ácido acético.⁹⁸ Además, y como ya ocurriera con los sistemas $\text{Co}(\text{OAc})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ ⁸⁹ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$,⁸⁷ es probable que el ión metálico unido al átomo de *N* imínico del ligando base de Schiff actúe como promotor de su hidrólisis en el seno de disolventes próticos, como metanol.⁹⁶ En las condiciones descritas, catalizado por la presencia de protones en el medio, puede ocurrir el ataque del agua al átomo de $\text{C}^{+\delta}$ del grupo imino coordinado en $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ e iniciarse así el proceso hidrolítico. La hidrólisis de la imina conducirá inicialmente a $\text{Cu}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q}^{\text{ald}})$, un complejo de cobre con dos ligandos monoaniónicos, uno de ellos con un grupo amina ($\text{A}^{\text{Ts}-}$) y el otro con un grupo aldehído ($\text{Q}^{\text{ald}-}$). El acceso de una molécula de metanol a la esfera de coordinación del cobre dará lugar a un complejo Cu-metanolato que conducirá, a su vez, a un complejo Cu-formaldehído a través de una β -eliminación de hidruro. Posteriormente, el formaldehído sufrirá un ataque nucleofílico por parte de HA^{Ts} (2-tosilaminometilanilina), para finalmente dar lugar a HQz^{Ts} . Por consiguiente, la ecuación química global pudiera escribirse como sigue (ecuación 3.2):



Así, hemos detectado evidencias de que la oxidación de metanol mediada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$, como ya ocurriera con los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$ y $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$, va precedida por un proceso hidrolítico. Como consecuencia del mismo resultan 2-tosilaminometilánilina (HA^{Ts}) y 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (HQ^{ald}), si bien este último compuesto no parece desempeñar un papel esencial en la obtención de formaldehído, siendo por tanto innecesaria su presencia.

3.1.3.2. Sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$

Convencidos de que HA^{Ts} desempeña un doble papel como ligando estabilizador de especies metálicas y como nucleófilo con el formaldehído originado en la oxidación de metanol mediada por cobre, se han realizado dos experimentos utilizando marcación isotópica, con metanol- d_4 (Fig. 3.32) y metanol- ^{13}C (Fig. 3.33), como herramienta para verificar la formación de HQz^{Ts} en ausencia de HQ^{ald} .

La Fig. 3.32 muestra los espectros de RMN de ^1H de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenidos partiendo tanto de metanol como de metanol- d_4 , después de calentar a reflujo durante 24 h el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$. El espectro obtenido partiendo de metanol muestra cuatro señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3; 4,4; 4,6 y 5,3 ppm que corresponden al grupo CH_3 en posición 4', al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4, al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2 y al grupo $-\text{NH}-$ en posición 1, respectivamente.

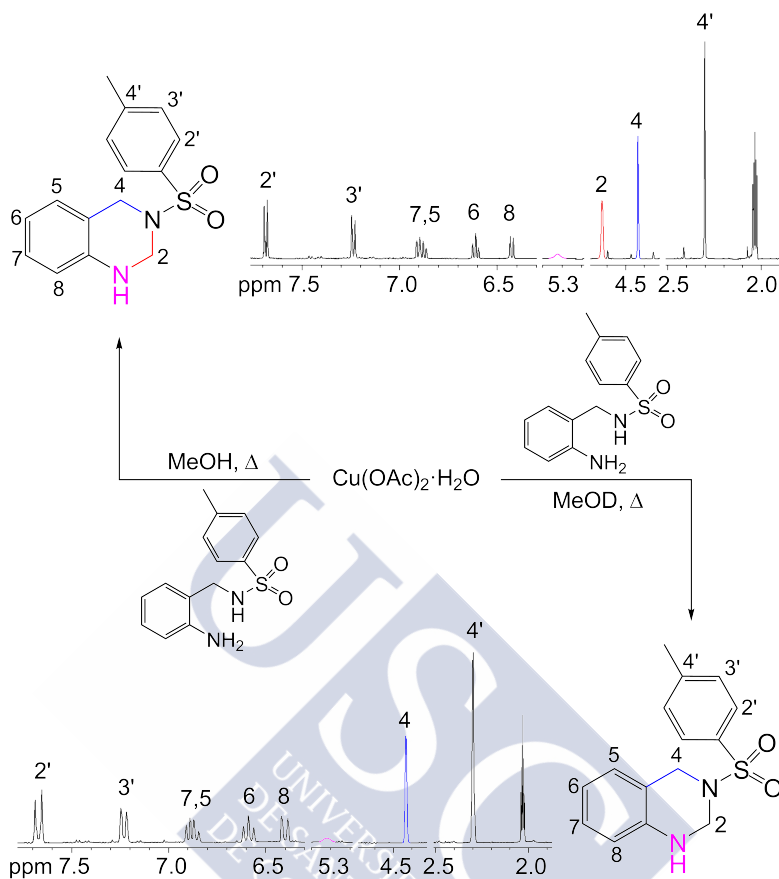


Figura 3.32: Espectros de RMN de ^1H (en acetona- d_6) de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, obtenida partiendo de metanol (arriba, con la señal del grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2 destacada en rojo) y metanol- d_4 (abajo).

Sin embargo, el espectro obtenido partiendo de metanol- d_4 muestra únicamente tres señales de protones no aromáticos aproximadamente a 2,3; 4,4 y 5,3 ppm que corresponden al grupo $-\text{CH}_3$ en posición 4', al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4 y al grupo $\text{NH}-$ en posición 1, respectivamente. La ausencia de la señal correspondiente al grupo CH_2 en posición 2, es un signo inequívoco de que se ha producido la completa deuteración en esta posición del anillo de la tetrahidroquinazolina ($-\text{CD}_2-$). Por consiguiente, se ha demostrado de forma indirecta que

el grupo $-CD_2-$ proviene de formaldehído originado en la oxidación de metanol mediada por cobre.

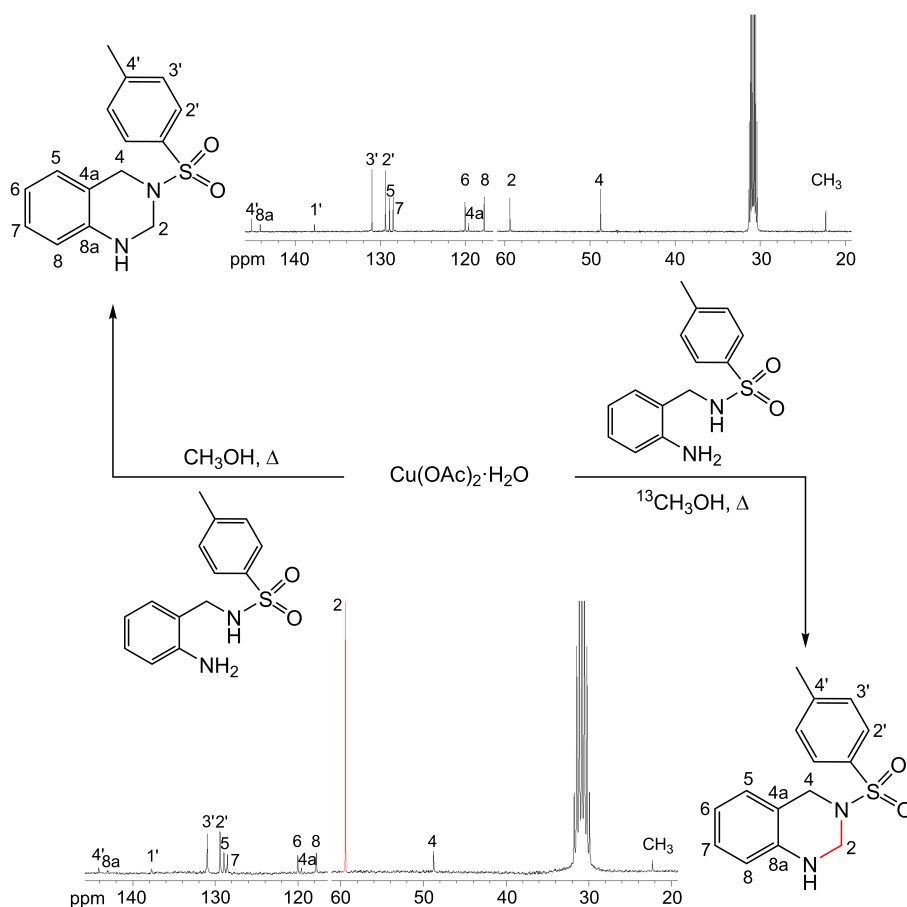


Figura 3.33: Espectros de RMN de 1H de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (en acetona- d_6), obtenida partiendo de metanol (arriba) y metanol- ^{13}C (abajo, con la señal del grupo $-^{13}CH_2-$ en posición 2 destacada en rojo).

La Fig. 3.33 muestra la completa asignación de los espectros de RMN de ^{13}C de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, obtenidos partiendo tanto de metanol como de metanol- ^{13}C (99%), después de calentar a reflujo durante 24 h el sistema $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O/HA^{Ts}$. El espectro obtenido partiendo de metanol muestra dos señales, con intensidades

no muy diferentes, características de carbonos metilénicos aproximadamente a 48 y 59 ppm que corresponden al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 4 y al grupo $-\text{CH}_2-$ en posición 2, respectivamente. Sin embargo, en el espectro obtenido partiendo de metanol- d_4 la intensidad de la señal a aprox. 59 ppm (C-2) ha aumentado extraordinariamente, cuando se compara con la misma señal en el espectro obtenido a partir de metanol no marcado. Este es un signo inequívoco de que se ha producido la marcación isotópica ($^{-13}\text{CH}_2-$) en esta posición del anillo de la tetrahydroquinazolina HQZ^{Ts} . Por consiguiente, se ha demostrado de forma indirecta que el grupo $^{-13}\text{CH}_2-$ proviene del formaldehído originado en la oxidación de metanol mediada por cobre.

De acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo, HQZ^{Ts} es el resultado de un ataque nucleofílico de 2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}) al formaldehído formado *in situ*, proceso éste que siguiendo una vía similar a la descrita para la síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolininas⁹⁵ se ve favorecido por el pH ácido de la disolución metanólica objeto de estudio. Con el fin de verificar que HA^{Ts} actúa como nucleófilo, se ha realizado un experimento en el que se parte de una disolución de 2-tosilaminometilanilina y formaldehído en relación molar 1:1 utilizando THF como disolvente, comprobándose que después de 2 h a reflujo se ha formado HQZ^{Ts} . El crudo obtenido de esta reacción se purificó empleando para ello cromatografía flash, obteniéndose así HQZ^{Ts} con un rendimiento del 69%. La posterior recristalización de HQZ^{Ts} en metanol nos ha permitido seleccionar monocristales válidos para su estudio mediante técnicas de difracción de rayos X, obteniéndose de esta forma su estructura molecular (*vide infra*). En consecuencia, este resultado apoya la interpretación de los datos obtenidos en los experimentos de marcación isotópica.

También de acuerdo con nuestra hipótesis de trabajo, el centro metálico, es decir cobre(II), juega un papel clave en el proceso oxidativo.

Con el fin de verificar lo anterior se ha realizado un experimento en el cual se mantienen a reflujo tres disoluciones metanólicas de HA^{Ts} . A la primera de ellas, no se le adicionó sal metálica alguna, mientras que sobre las otras dos disoluciones se añadieron respectivamente sales de níquel(II) y zinc(II). Los resultados mostraron que después de 24 h, en ninguna de ellas se había formado HQz^{Ts} , corroborando así la hipótesis de partida.

Habida cuenta de que en la oxidación del metanol mediada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$, al ir precedida por un proceso hidrolítico es crucial la presencia de agua hemos considerado relevante estudiar la influencia de ésta cuando el sistema usado es $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$. Para ello, se ha llevado a cabo un experimento, en el que se mantienen a reflujo durante 24 h dos disoluciones metanólicas que contienen HA^{Ts} y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en relación molar 2:1, si bien a una de ellas se le añade agua (20 %), y a la otra no. Los resultados mostraron que cuando se añade agua al medio de reacción no se forma HQz^{Ts} . Por el contrario, sin adición de agua, la formación de HQz^{Ts} es evidente después de 24 h (aproximadamente 8 % de rendimiento). Estos resultados son coherentes con un escenario en el cual agua y metanol compiten entre ellos, para acceder a la esfera de coordinación del cobre. Esta hipótesis de trabajo se apoya en la similitud existente entre los valores del número dador de Gutmann para agua (18 $\text{Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) y metanol (19 $\text{Kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$).⁷⁷

Con el fin de profundizar en el conocimiento del proceso de oxidación de metanol mediado por $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$, transcurrida 1 h desde el inicio de la reacción, se separó una alícuota de la misma. La eliminación del disolvente presente en esta alícuota permitió el aislamiento de un sólido de color marrón y aspecto pulverulento, que mediante las técnicas de espectrometría de masas (MALDI-TOF) y FT IR,

se identificó posteriormente como $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$. La reacción que condujo a su obtención puede escribirse como sigue (ecuación 3.3):

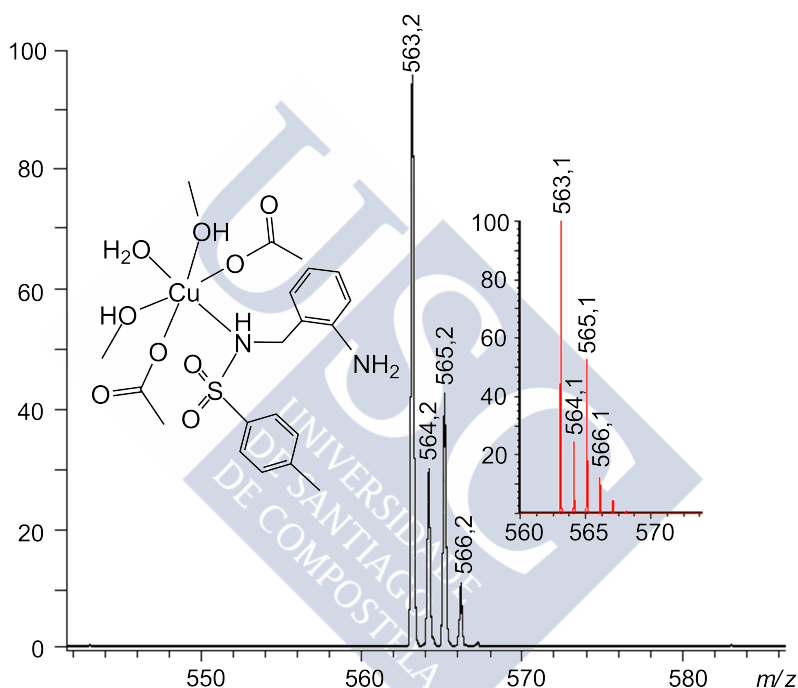
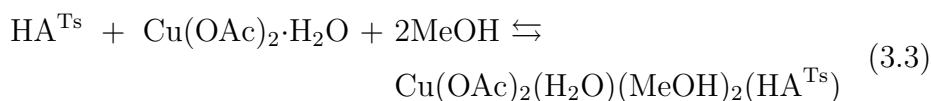


Figura 3.34: Vista parcial del espectro de masas MALDI-TOF de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ en DCTB como matriz, mostrando en color rojo el perfil isotópico calculado para el ion molecular $[\text{M} + \text{Na}]^+$. DCTB: *trans*-2-[3-(4-*tert*-butilfenil)-2-metil-2-propeniliden]malonitrilo

El espectro IR de este compuesto claramente muestra la presencia de dos bandas muy intensas a 1576 y 1431 cm^{-1} atribuidas a los modos de vibración $\nu_a(\text{COO})$ y $\nu_s(\text{COO})$ de OAc^- , respectivamente. Además, se observan otras dos bandas intensas a 1324 y 1158 cm^{-1} atribuidas a

los modos de vibración $\nu_a(\text{SO})$ y $\nu_s(\text{SO})$ de $\text{A}^{\text{Ts}-}$, respectivamente. En la Fig. 3.34 se muestra el perfil isotópico del ión molecular $[\text{M} + \text{Na}]^+$ de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ hallado en el espectro de masas MALDI-TOF, el cual no deja dudas sobre la naturaleza mononuclear de complejo.

Para conocer la implicación que $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ pudiese tener en la oxidación de metanol a formaldehído, se ha estudiado la formación de la tetrahydroquinazolina HQz^{Ts} , manteniendo a reflujo durante 24 h una disolución metanólica de dicho compuesto. La detección espectroscópica, mediante RMN, de HQz^{Ts} en la mezcla residual obtenida por concentración del disolvente, es un claro indicio de que $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ está involucrado en el proceso de oxidación de metanol.

En $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ la presencia de agua y metanol como ligandos apoya nuestra hipótesis, de acuerdo con la cual agua y metanol compiten entre ellos por el acceso a la esfera de coordinación de cobre. Además, la caracterización de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ ha puesto de manifiesto que una relación molar 1:1 ($\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{Cu}^{2+}$) podría ser más adecuada que una relación molar 2:1 para la oxidación de metanol a formaldehído.

Con el fin de estudiar la influencia que la relación molar $\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{Cu}^{2+}$ tiene sobre el rendimiento de HQz^{Ts} , se ha realizado un nuevo experimento. Para ello, se han mantenido a reflujo durante 24 h dos disoluciones metanólicas que contienen HA^{Ts} y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, una de ellas con los reactivos en relación molar 2:1, y la otra con una relación molar 1:1. Los resultados mostraron que cuando se utiliza una relación molar 1:1 el rendimiento de HQz^{Ts} es aproximadamente de un 22 %. Por el contrario, cuando se utiliza una relación molar 2:1 el rendimiento es de aproximadamente un 8 % (Fig. 3.35).

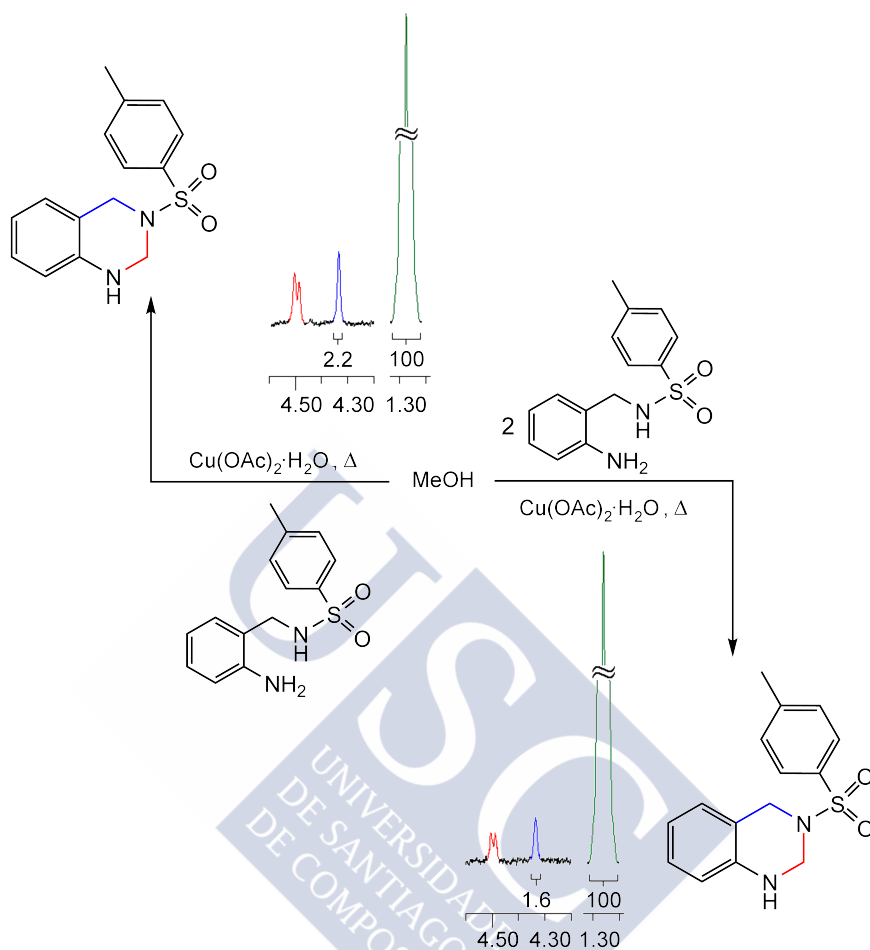


Figura 3.35: Reacciones utilizadas para estudiar la influencia de la relación molar 1:1 y 2:1 ($\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{Cu}^{2+}$) en el rendimiento de HQz^{Ts} . Se muestran las vistas parciales de los espectros de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) de las mezclas residuales obtenidas por concentración de las aguas madres. Las señales correspondientes a los protones de las posiciones 2- y 4- del anillo de tetrahydroquinazolina se han destacado en rojo y azul, respectivamente. El rendimiento de HQz^{Ts} se determinó por integración de la señal del metileno en la posición 4 (azul), y comparándola con el patrón interno 1,3,5-tri-*tert*-butilbenzoceno (TTBB). El valor de integración para la señal del metilo del TTBB (a 1,35 ppm, destacada en verde) se considera como 100 para facilitar la comparación.

Estos resultados demuestran que una relación molar 1:1 ($\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{Cu}^{2+}$) es adecuada para la oxidación de metanol a formaldehído, tal y como se dedujo a partir de la estequiometría de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$.

Los mecanismos de reacción descritos para la oxidación de metanol catalizada por sistemas metálicos tipo cobre/base de Schiff,¹¹⁷⁻¹²⁰ tienen en común que no se produce la oxidación en ausencia de una base, la cual es necesaria para la desprotonación del alcohol. Además, la oxidación del alcohol por lo general conduce a la reducción de cobre(II) y por lo tanto, se necesita oxígeno para oxidar el cobre(I) de nuevo al complejo de cobre(II).

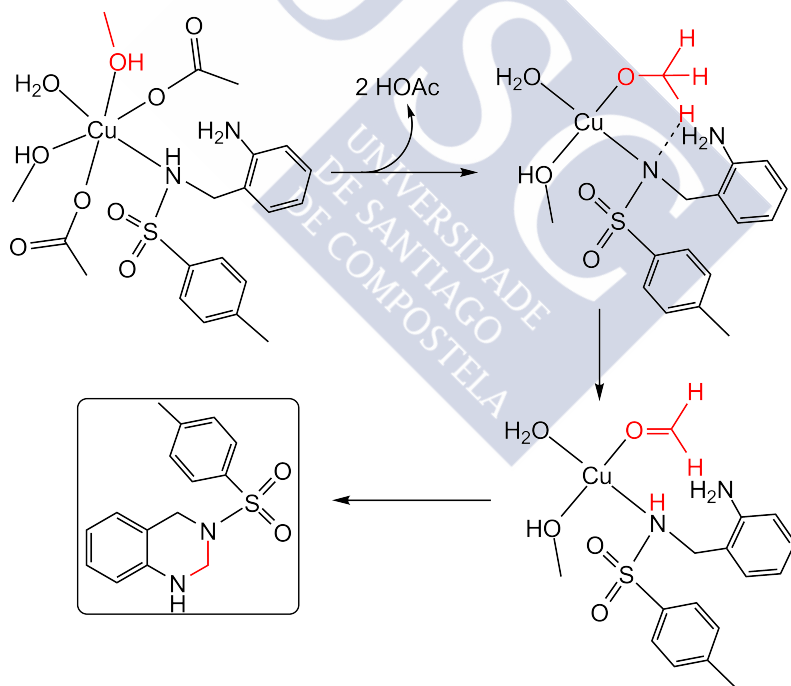


Figura 3.36: Vía propuesta para la obtención de la tetrahidroquinazolina HQz^{Ts} partiendo de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$.

Asumiendo lo anterior, la oxidación de metanol a formaldehído mediada por $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ implicaría, como en los casos anteriores, la formación de un complejo de Cu-metanolato que llevaría a un complejo Cu-formaldehído por desprotonación asistida de 2-tosilaminometilanilina (Fig. 3.36). En una etapa de reacción posterior, la HQz^{Ts} se obtendría a partir de la adición nucleofílica de 2-tosilaminometilanilina al átomo de carbono de formaldehído.

Así, la oxidación de metanol por el sistema de $\text{Cu}^{2+}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ resulta atractiva, ya que con esta metodología mejorada se podría disponer fácilmente de una gran variedad de derivados útiles de la tetrahydroquinazolina, mediante el uso de alcoholes como materiales de partida en lugar de los aldehídos correspondientes.

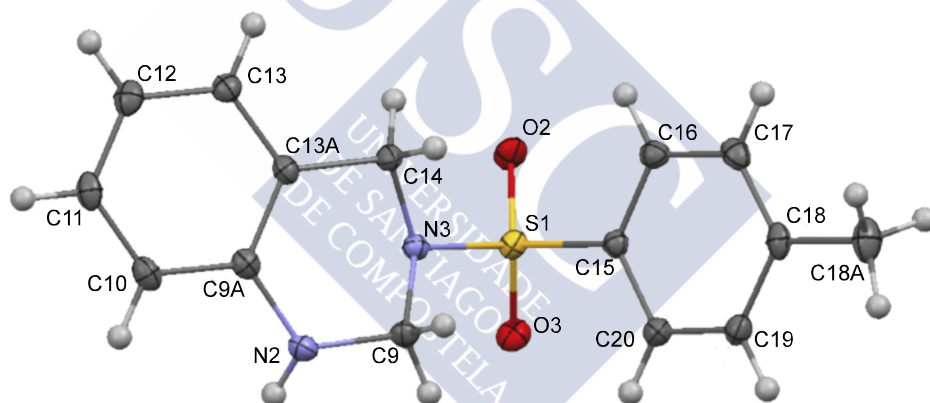


Figura 3.37: Estructura molecular de HQz^{Ts} como diagrama de elipsoides, con un nivel de probabilidad del 50%. Sólo se muestra la posición mayoritaria (56%) de las dos encontradas para el grupo metilo desordenado.

Estructura cristalina de HQz^{Ts} . En la Fig. 3.37 se representa la estructura molecular de HQz^{Ts} como un diagrama de elipsoides, incluyendo las etiquetas correspondientes a sus átomos. La Tabla 3.2 incluye una selección de parámetros de enlace de este compuesto. Cuando comparamos estos parámetros con otros hallados en la bibliografía

para derivados de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina no cabe señalar ninguna peculiaridad sobresaliente, en lo que a ángulos o distancias se refiere.^{87,121–124}

Tabla 3.2: Principales distancias y ángulos de enlace para HQz^{Ts}.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Ángulo (°)	Átomos	Torsión (°)
C9-N2	1,4423(15)	C9A-N2-C9	117,33(9)	N2-C9a-C13a-C14	4.10(15)
C9-N3	1,4813(14)	C9-N3-C14	110,22(8)	C9a-N2-C9-N3	-35.88(13)
N2-C9A	1,4027(15)	C9-N3-S1	116,44(7)	C13a- C14-N3-S1	-156.58(7)
C14-N3	1,4734(14)	C14-N3-S1	110,22(8)	C9a -C13a-C14-N3	65.40(11)
N3-S1	1,6373(9)	N3-S1-C15	107,60(5)	C9a -C13a-C14-N3	23.50(13)
S1-C15	1,7596(11)			C14-N3-S1-C15	72.59(9)

La estructura de HQz^{Ts} muestra claramente la naturaleza saturada del anillo de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, en función de la hibridación tipo sp^3 de los dos átomos de *N* del anillo (N2 y N3), ya que los ángulos de enlace alrededor de ellos son netamente inferiores a 360 (345,23 y 344,73, para N2 y N3, respectivamente). Esta clase de anillo puede presentar conformación “semi-silla” o “sobre”, y en este caso, tal como muestra la Fig. 3.38, presenta conformación de “sobre”, ya que solo N3 sobresale, significativamente, respecto del plano calculado para los otros cinco átomos del anillo saturado. Esto contrasta con la conformación observada para el residuo de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina de H₂L^{anillo} que en su estructura cristalina presenta conformación de “semi-silla”,⁸⁷ tal como nos muestra la Fig. 3.38. También se pueden apreciar en la misma, utilizando como referencia el grupo NH de la posición 1 del mismo, los cambios conformacionales sufridos como consecuencia de la condensación en el anillo tras la condensación.

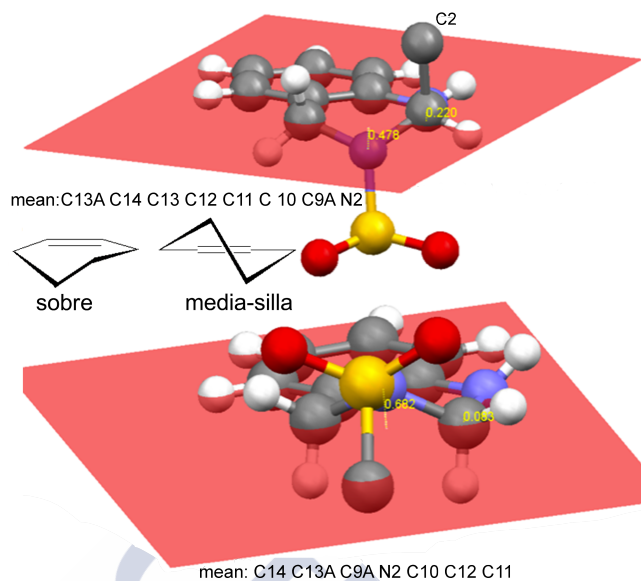


Figura 3.38: Comparación de las conformaciones halladas en las estructuras cristalinas de $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ (arriba)⁸⁷ y HQZ^{Ts} (abajo).

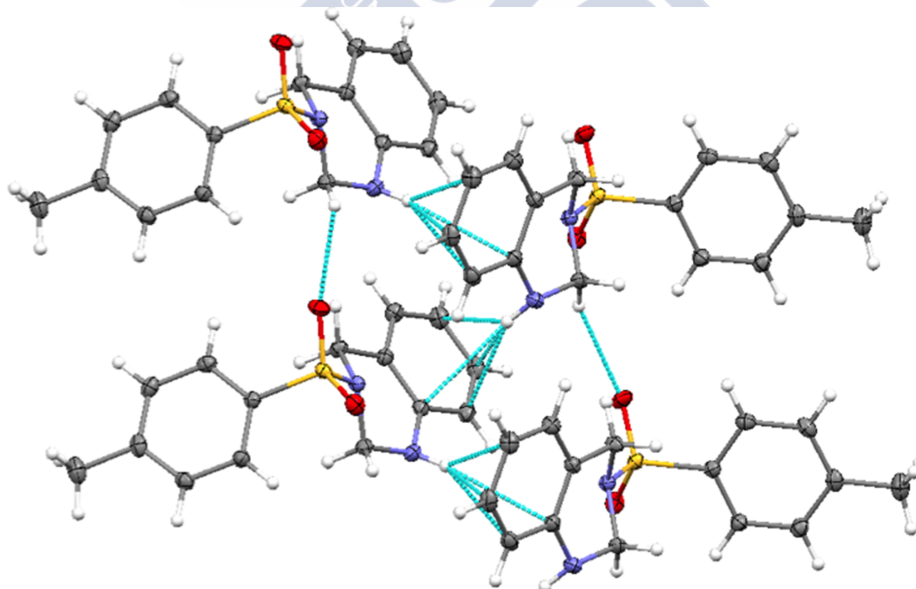


Figura 3.39: Empaquetamiento molecular de HQZ^{Ts} donde se muestra las cadenas dobles basadas en interacciones $\text{N-H}\cdots\pi$ y $\text{C-H}\cdots\text{O}$.

En cuanto al empaquetamiento cristalino, de entre las conexiones intermoleculares responsables del mismo, podemos destacar como más significativas la interacción del grupo sulfonamida de cada molécula con un anillo bencénico de una tetrahydroquinazolina vecina, así como la interacción de uno de los átomos de *O* del grupo tosilo con átomos de *H* de uno de los grupos metileno de una molécula próxima (Fig. 3.39). Estas interacciones conducen a la formación de cadenas dobles de moléculas de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina.

3.1.3.3. Sistemas $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$

Aunque, tal como ha quedado demostrado, 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (HQ^{ald}) no es esencial para la formación de HQZ^{Ts} , sin embargo, pudiera ser que su presencia en el medio de reacción influyera, de alguna manera, en el rendimiento de la reacción. Para aclarar este punto, se ha realizado un nuevo experimento en presencia de dos derivados de 8 hidroxiquinolina: 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (HQ^{ald}) y 2-(aminometil)quinolin-8-ol (HQ^{amino}). En este experimento, se ha mantenido a reflujo durante 24 h dos disoluciones metanólicas de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$, habiendo añadido a una de ellas HQ^{ald} y a la otra HQ^{amino} . Como resultado de la oxidación de metanol se obtiene prácticamente la misma cantidad de HQZ^{Ts} (8%) en ambas disoluciones, lo que coincide con el porcentaje obtenido en ausencia de cualquiera de los derivados de 8-hidroxiquinolina. Así, se ha demostrado que la presencia en el medio tanto de HQ^{ald} como de HQ^{amino} no afecta al rendimiento de la obtención de HQZ^{Ts} , siendo por tanto prescindible.

3.2. Oxidación de trietilamina

A continuación referiremos los estudios llevados a cabo sobre los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{CH}_3\text{CHO}/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2/\text{NEt}_3$ y $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$, con el fin de explorar la oxidación de trietilamina mediada por metales.

3.2.1. Oxidación de trietilamina mediada por paladio

Como ha quedado acreditado en la introducción de este trabajo, el sistema catalítico constituido por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ ha demostrado ser particularmente útil para la oxidación aeróbica de alcoholes alifáticos, bencílicos y alílicos, en condiciones suaves.^{61,62,78,125} Combinando estudios teóricos y experimentales, se ha concluido que a temperatura ambiente los reactivos $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 , están en equilibrio dinámico con los productos $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$, considerándose que $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ es la entidad catalítica activa.^{62,78} La actuación de NEt_3 como ligando en este sistema, en comparación con un sistema que no la utilice, da lugar a un aumento moderado de la energía de activación para la etapa de desprotonación del alcohol, al tiempo que reduce significativamente la energía de activación de la etapa de β -eliminación, que da lugar al correspondiente hidruro metálico. Así, la presencia de NEt_3 posibilita la oxidación aeróbica de alcoholes mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a temperatura ambiente.

Entre las razones que conducen al uso extendido de trietilamina (TEA) en estos procesos están, no sólo su capacidad para estabilizar al

metal en diferentes estados de oxidación, sino también su comportamiento básico, utilizándose habitualmente como receptor de protones procedentes del alcohol unido al metal. Sin embargo, habida cuenta de la unión de NEt_3 al centro metálico y de la presencia de un enlace $\beta\text{-C-H}$ en esta especie, su hidrólisis oxidativa podría ocurrir, incluso bajo las suaves condiciones de reacción empleadas en la oxidación aeróbica de alcoholes mediada por metales. De hecho, se ha descrito la hidrólisis oxidativa de trietilamina, empleando tanto $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ (a 25°C),⁷⁹ como $[\text{RuCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ (a 35°C , $\text{pH} = 1,5 - 2,5$; $\text{P}_{\text{O}_2} = 0,2 - 1 \text{ atm}$),⁸⁵ lo que en el segundo de los casos ha dado lugar a acetaldehído, dietilamina y trietilamina-*N*-óxido (Fig. 3.40).

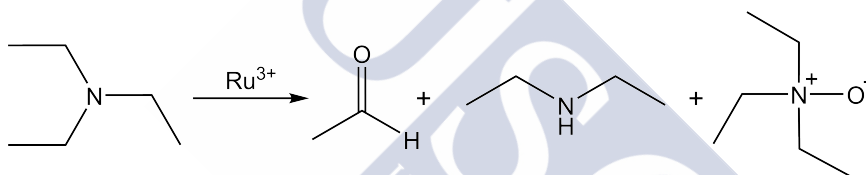


Figura 3.40: Oxidación (con O_2) mediada por rutenio de trietilamina.

Aunque la hidrólisis oxidativa mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ de algunas aminas terciarias (entre las que no se halla NEt_3), a través de la generación de enaminas, es conocida desde el año 1979,¹²⁶ las condiciones en las que se produce (40 h de reacción a 200°C) están muy lejos de las típicamente usadas en la oxidación de alcoholes (generalmente, menos de 24 h de reacción a 60°C). Así, a lo largo de esta sección se estudiará la oxidación aeróbica de NEt_3 a acetaldehído mediada por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{-tosilaminometilanilina}$ (HA^{Ts}).

La razón por la cual hemos incluido HA^{Ts} en este sistema radica en que puede jugar un doble papel, al actuar como ligando estabilizador de las especies de paladio(II) involucradas en el proceso oxidativo, y como nucleófilo revelador de la formación de acetaldehído, dando lugar a la

formación de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Fig. 3.41). En relación con esta última reacción, es conocido que 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas sustituidas en la posición 2, pueden obtenerse con rendimientos casi cuantitativos por medio de la adición nucleófila de un derivado de 2-aminobencilamina a un aldehído.⁹⁵

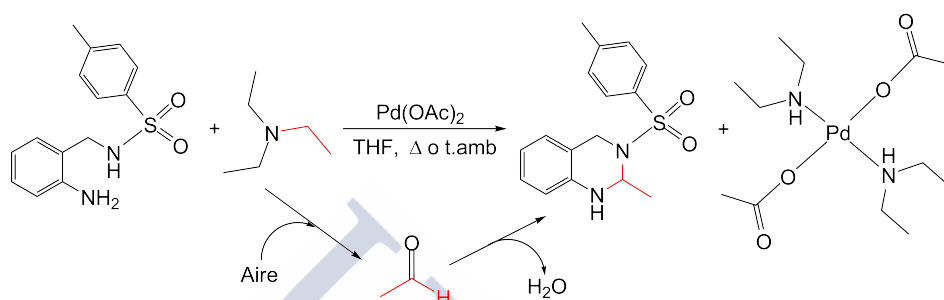


Figura 3.41: Esquema de la hipótesis de trabajo para el estudio de la hidrólisis oxidativa de NEt_3 a acetaldehído y diacetato bis(diethylamina) paladio(II) mediada por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

En los experimentos llevados a cabo (Fig. 3.41) se han variado factores como relación molar, temperatura, tiempo y ligandos competidores, con el fin de conocer la viabilidad de la oxidación de NEt_3 bajo condiciones de reacción suaves como las usadas en la oxidación de alcoholes. Puesto que algunos componentes comunes en estos sistemas de reacción, tales como agua, metanol, etanol y/o dimetilsulfóxido, pudieran actuar como ligandos competidores, hemos considerado necesario estudiar también sus posibles efectos sobre la oxidación de NEt_3 .

Con el fin de optimizar las condiciones de reacción y de lograr una mejor comprensión del sistema de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$ se han estudiado los componentes del mismo, tanto de forma conjunta, como por pares de reactivos, es decir, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$. En la sección experimental, se detalla la síntesis y caracterización de los productos obtenidos en las anteriores reacciones.

3.2.1.1. Sistema Pd(OAc)₂/NEt₃.

Con el fin de estudiar este sistema se han abordado una serie de experimentos, en los que se somete a reflujo una disolución de Pd(OAc)₂ y NEt₃, en relaciones molares 1:1, 1:2, 1:3, 1:7 y 1:9, en tetrahidrofurano (sin deshidratación previa). Los espectros de RMN de ¹H obtenidos han mostrado que después de 30 min de reacción, con cualquiera de las relaciones molares empleadas, se forma Pd(OAc)₂(NHEt₂)₂, aunque con diferente rendimiento (Fig. 3.42). Debido a la descomposición del acetato de paladio a la temperatura de reacción (60°C), se produce la formación de un fino precipitado negro, cuya naturaleza está relacionada con la formación de especies de paladio(0),^{11,62,101,127} la más común de ellas, es una de las formas porosas del propio metal, la conocida como paladio negro.¹²⁸ Así, la descomposición del acetato de paladio impide la obtención de rendimientos cuantitativos, si bien se ha logrado un 84 % con la relación molar 1:7.

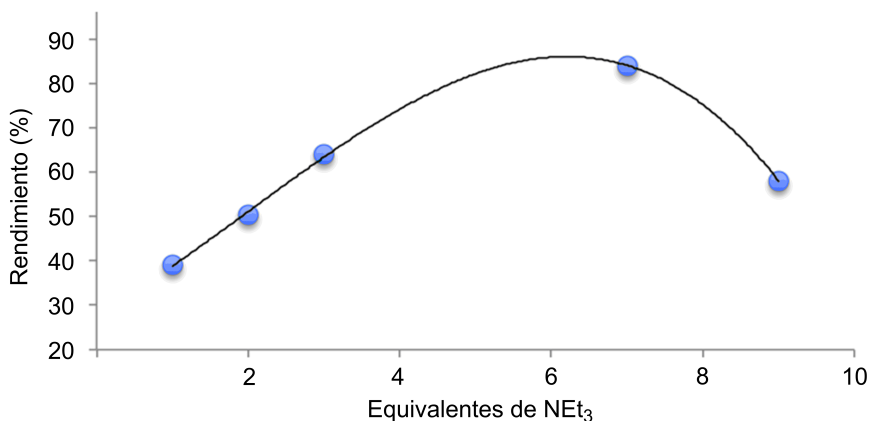


Figura 3.42: Representación de la influencia de la relación molar Pd(OAc)₂:NEt₃ (1:1, 1:2, 1:3, 1:7 y 1:9) en los valores porcentuales de rendimiento con el que se ha obtenido Pd(OAc)₂(NHEt₂)₂.

Se ha comprobado que cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no se encuentra NHEt_2 en el medio de reacción, por lo que la formación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ es una evidencia de la hidrólisis de trietilamina mediada por paladio(II).

El espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ (Fig. 3.43) muestra cinco señales centradas a 1,54; 1,72; 2,10; 2,44 y 5,55 ppm, que corresponden a los protones de los grupos $-\text{CH}_3$ ·(3H, dietilamina), $-\text{CH}_3$ ·(3H, acetato), $-\text{CH}_2-$ (1H, dietilamina) $-\text{CH}_2-$ (1H, dietilamina) y NH ·(1H, dietilamina), respectivamente. La falta de equivalencia entre los protones geminales de los grupos $-\text{CH}_2-$ en $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ se traduce en su diferente resonancia, 2,10 y 2,44 ppm, aspecto éste que ha sido previamente observado y calculado para $\text{PtCl}_2(\pi\text{-C}_2\text{H}_4)(\text{NHEt}_2)$.¹²⁹

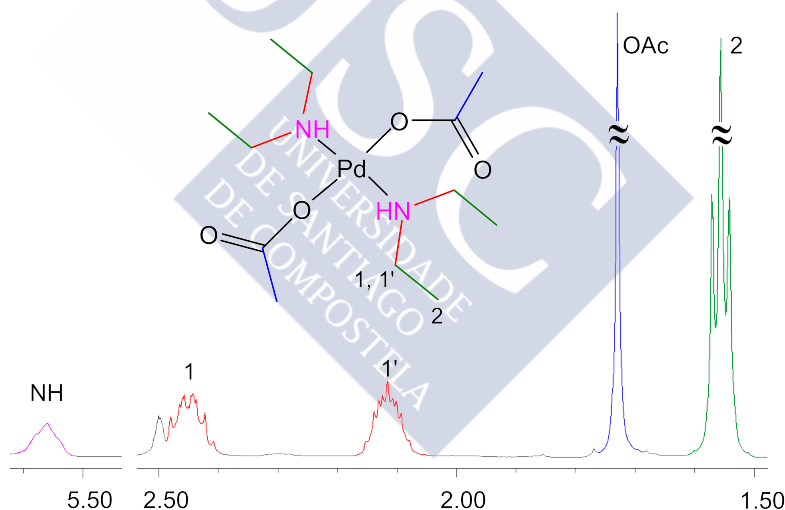


Figura 3.43: Espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ en DMSO-d_6 .

En consecuencia, se ha demostrado que la reacción a reflujo de una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 , da como resultado $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$, un producto de la hidrólisis de la trietilamina que, de acuerdo con la bibliografía consultada,^{79,85} y con nuestra hipótesis de trabajo, debe

ir acompañado de la formación de acetaldehído. Sin embargo, el bajo punto de ebullición del acetaldehído (20°C) es un hándicap para su detección en el producto bruto resultante de la reacción. Así, con el fin de revelar la formación de acetaldehído mediante la obtención de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, hemos añadido HA^{Ts} al sistema de reacción Pd(OAc)₂/NEt₃.

3.2.1.2. Sistema Pd(OAc)₂/NEt₃/HA^{Ts}

Basándonos en los resultados obtenidos con el sistema Pd(OAc)₂/NEt₃, se llevó a reflujo una disolución que contenía Pd(OAc)₂/NEt₃/HA^{Ts} en relación molar 2:14:1 en THF. Con esta proporción se ha intentado favorecer la hidrólisis de NEt₃ mediada por paladio, sin obstaculizar el acceso de NEt₃ a la esfera de coordinación del metal. Un seguimiento mediante RMN de ¹H ha mostrado que después de 5 h a reflujo es evidente la formación de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina y que transcurridas 8 h los únicos productos presentes en el bruto de reacción son la citada tetrahidroquinazolina, Pd(OAc)₂(HNEt₂)₂ y Pd(OAc)(A^{Ts}), en relación molar 2:2:1. La separación de estos productos mediante cromatografía en columna permitió su posterior caracterización mediante espectrometrías de masas, FT-IR y RMN.

El espectro de RMN de ¹³C sirve como evidencia experimental de la formación de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (Fig. 3.44). En este espectro se pueden observar las características señales de los átomos de C correspondientes a los grupos CH₃ y CH< en la posición 2 del anillo de tetrahidroquinazolina (21,5 y 61,4 ppm, respectivamente). Con el fin de alejar cualquier rastro de duda sobre la oxidación de NEt₃ a acetaldehído, se realizó un experimento con trietilamina isotópicamente marcada, trietilamina-d₁₅. El espectro de RMN de ¹H de la tetrahidroquinazolina así obtenida pone de manifiesto la ausencia

de las señales de los grupos CH_3 y $-\text{CH}$ en la posición 2 del anillo (Fig. 3.45). Esto demuestra que el origen del grupo etano-1,1-diilo situado en dicha posición es acetaldehído originado a partir de la oxidación de trietilamina- d_{15} .

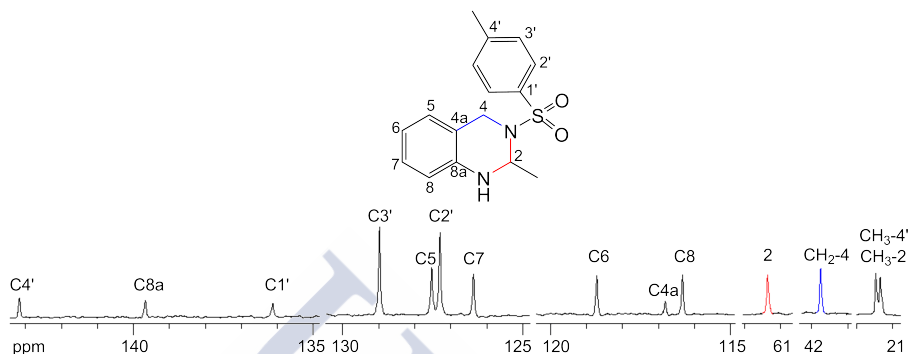


Figura 3.44: Espectro de RMN de ^{13}C (en CDCl_3) de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, mostrando su completa asignación.

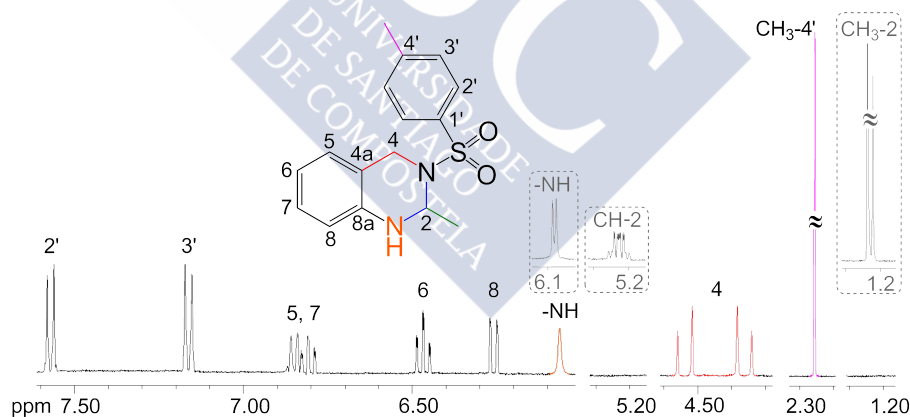


Figura 3.45: Espectro de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina tetradeuterada (CD_3 -2 y CD -2), mostrando su completa asignación. Para facilitar la comparación con la tetrahydroquinazolina no deuterada se han incluido (en recuadros) las señales ausentes de los grupos CH_3 -2 y CH -2, así como la multiplicidad original del grupo $-\text{NH}$ -.

Con el objetivo de estudiar la influencia de la estequiometría de la reacción que tiene lugar entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y HA^{Ts} para la formación de 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, se han empleado las siguientes relaciones molares 1:3, 1:2, 1:1, 2:1 y 3:1 ($\text{Pd}^{2+}:\text{HA}^{\text{Ts}}$). Los resultados obtenidos mostraron que en todos los casos se ha producido la oxidación de trietilamina a acetaldehído, siendo la relación molar 2:1, aquella con la que se han obtenido los rendimientos más altos. La relación molar 1:1 llevó a la formación de HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento después de 16 h bajo reflujo, mientras que las relaciones molares 1:3, 1:2 y 3:1 conducen a un precipitado gris, identificado como $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$, y una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_2)_2$ y HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento, incluso después de 3 días de reacción.

En cuanto a la influencia del disolvente, hemos observado que tanto la adición de agua (20 %) al medio de reacción, como el cambio de THF por DMSO, parecen no afectar a la formación de HMeQz^{Ts} . Así, después de 5-15 h de reacción se obtienen $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_2)_2$ y HMeQz^{Ts} como productos mayoritarios. Estos resultados parecen indicar que ninguno de estos potenciales ligandos *O*-dadores accede a la esfera de coordinación del paladio. Este hecho está en concordancia con el elevado número donador de Gutmann para NEt_3 ($61 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) en comparación con agua ($18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), y dimetilsulfóxido ($29,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).⁷⁷ Tampoco la adición de metanol (20 %) o etanol (20 %) al medio de reacción supone cambio alguno. Sin embargo, cuando al sistema se añade metanol/agua en proporción 100-300 mayor que trietilamina el producto formado tras 30 h de reacción es 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, lo que constituye una evidencia experimental de la oxidación de metanol.

En este trabajo se ha demostrado que una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 , a 60°C y en ausencia de aire y humedad, rápidamente reacciona dando lugar a un equilibrio dinámico entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y

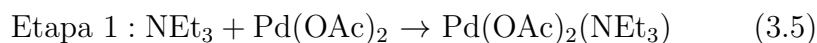
$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$. La exposición al aire, a temperatura ambiente, de la mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$, tanto en disolución como en estado sólido, lentamente conduce a $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ y CH_3CHO . En este proceso hidrolítico se observan cambios en los estados de oxidación tanto del oxígeno (de 0 a +II) como del carbono (de I a +I), por lo que podría ser descrito como una hidrólisis oxidativa. La ecuación química global podría escribirse como sigue (ecuación 3.4):



Mecanismo de reacción.

Con el fin de facilitar la identificación de productos intermedios que nos permitan proponer un mecanismo de reacción plausible, se ha realizado un seguimiento, mediante espectrometría de RMN de ^1H (Fig. 3.46), del sistema de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (en relación molar 1:3) a temperatura ambiente, ralentizando así, el proceso de hidrólisis conducente a $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$.

Este seguimiento ha evidenciado que, en exceso de NEt_3 , después de 30 min de reacción en disolución se ha establecido un preequilibrio entre las especies NEt_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$ en el que la relación molar de los dos últimos complejos es aproximadamente 12:1, mientras que transcurridas 5 h, la relación es 2:1, al tiempo que se reduce la cantidad de NEt_3 libre, lo que es coherente con el siguiente equilibrio dinámico en dos etapas (ecuaciones 3.5 y 3.6):



Como consecuencia del anterior preequilibrio, cuando se aísla del medio de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$, éste revierte completamente a $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y NEt_3 (Fig. 3.47).

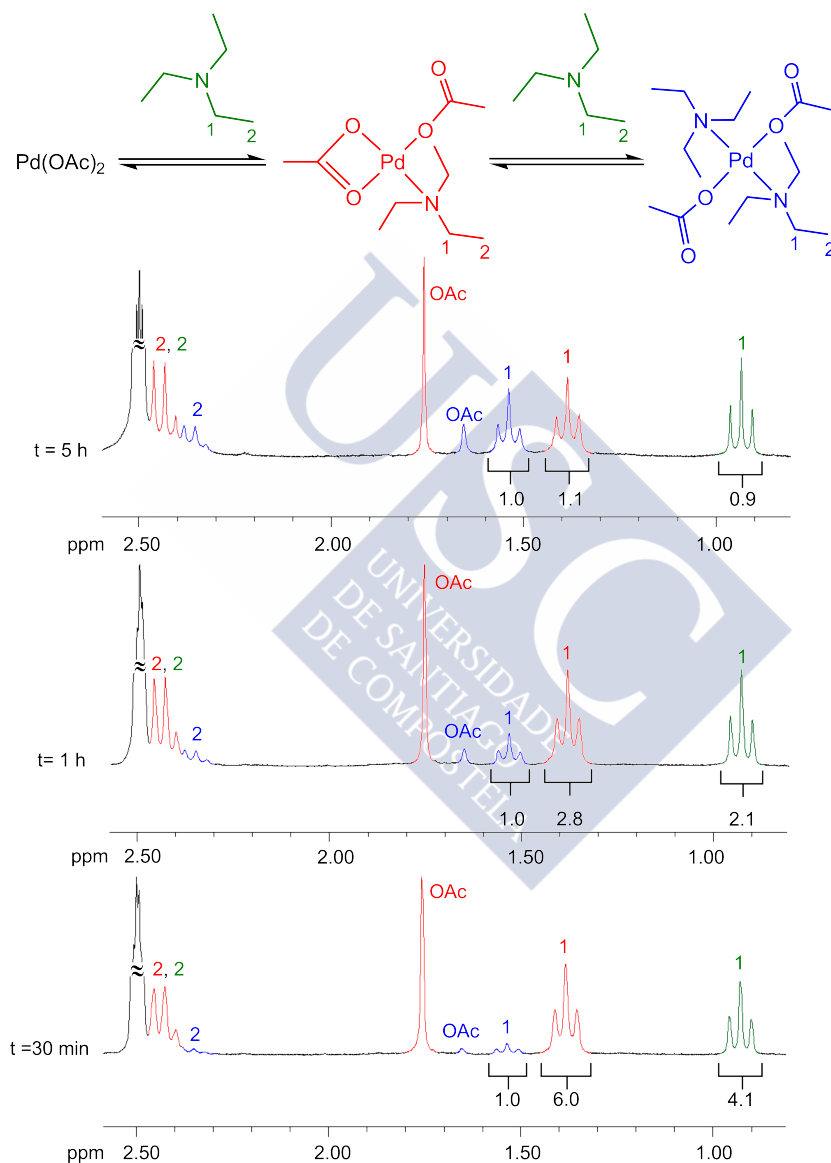


Figura 3.46: Seguimiento mediante RMN de ^1H de la reacción entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 (relación molar 1:3) a temperatura ambiente.

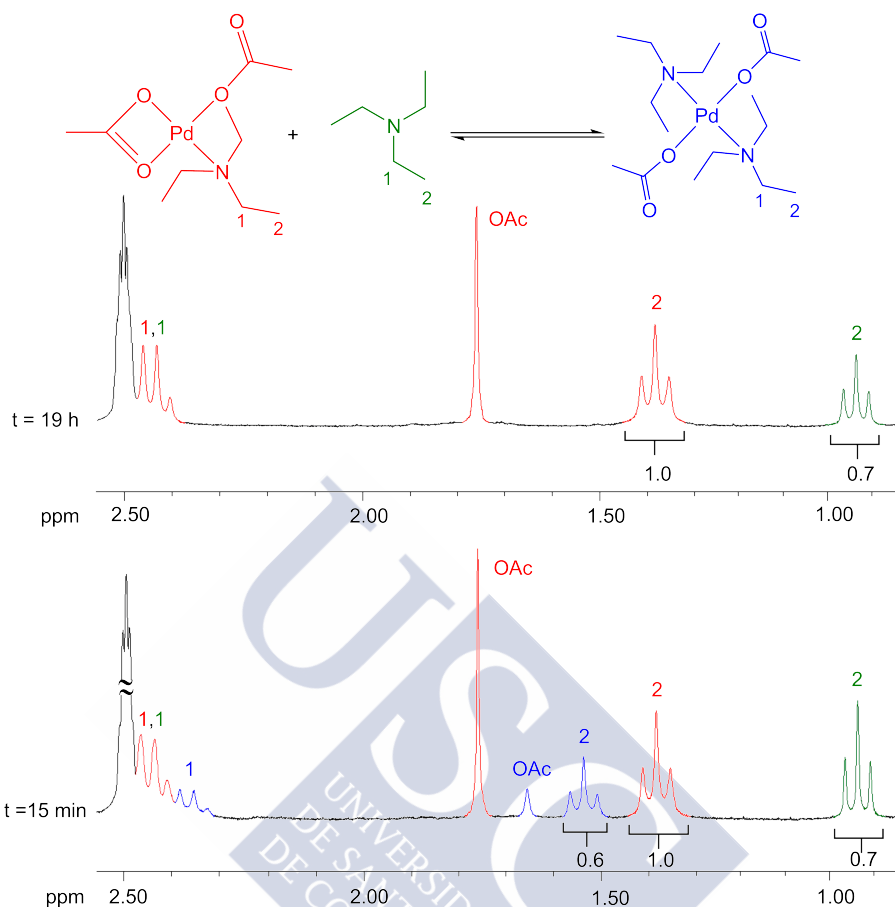


Figura 3.47: Espectros de RMN de en DMSO- d_6 mostrando la evolución del sistema Pd(OAc) $_2$ /NEt $_3$ (relación molar 1:3) a temperatura ambiente, después de 19 h en el mismo tubo de RMN. Nótese que las señales de Pd(OAc) $_2$ (NEt $_3$) $_2$ han desaparecido mientras que las señales de NEt $_3$ y Pd(OAc) $_2$ (NEt $_3$) permanecen en la misma proporción (0,7:1), pero han incrementado sus intensidades respecto de la señal del disolvente, revelando así un incremento en su concentración.

Después de 24 h de reacción, comienza a hacerse evidente la formación de Pd(OAc) $_2$ (NHet $_2$) junto con NHet $_2$ y PdH(OAc)(NEt $_3$) (Fig. 3.48), coincidiendo esto con un nuevo descenso en la proporción de Pd(OAc) $_2$ (NEt $_3$) $_2$ en el preequilibrio. Transcurridas 72 h de reacción se observa la formación de Pd(OAc) $_2$ (NHet $_2$) $_2$.

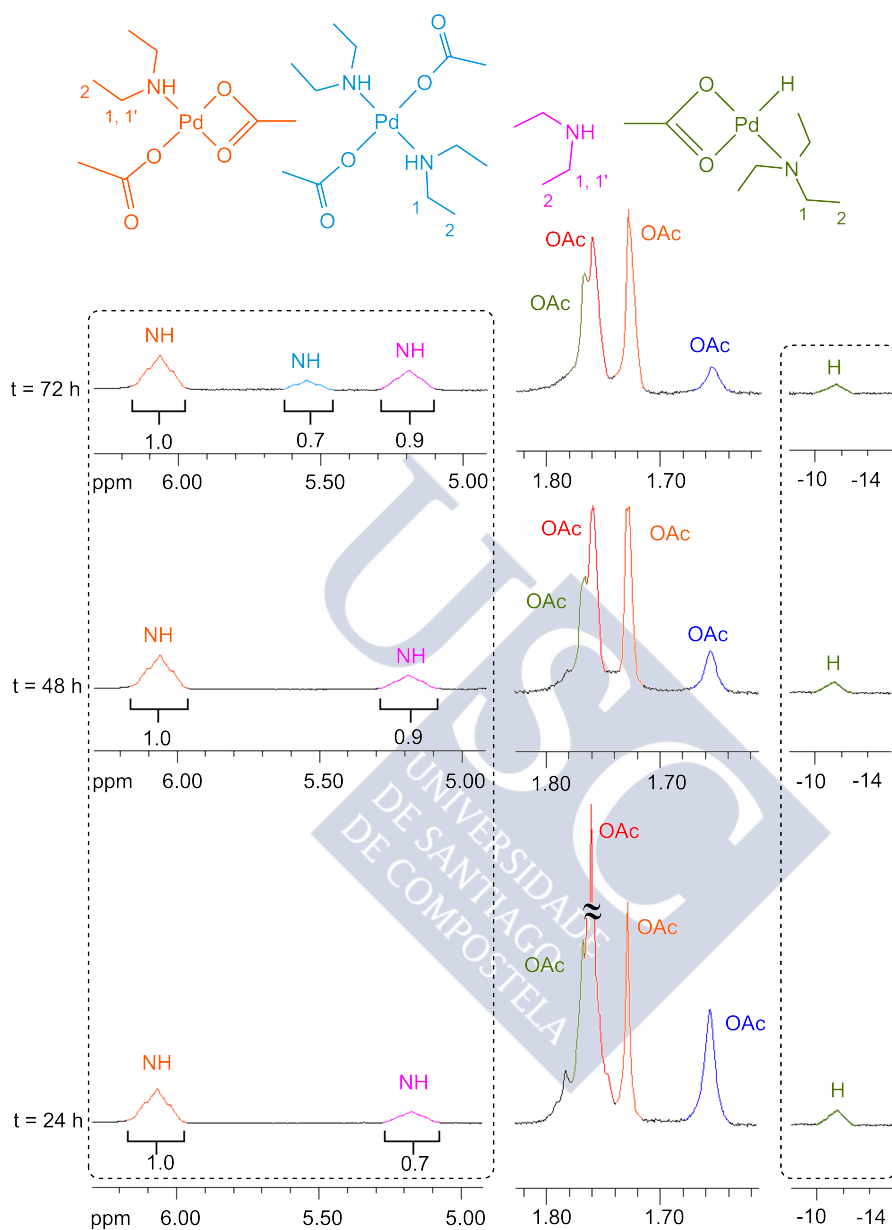


Figura 3.48: Seguimiento mediante RMN de ^1H de la reacción entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 (relación molar 1:3) a temperatura ambiente. Con el fin de facilitar la observación de las señales correspondientes a los grupos $-\text{NH}-$ esta región ha sido ampliada (recuadro).

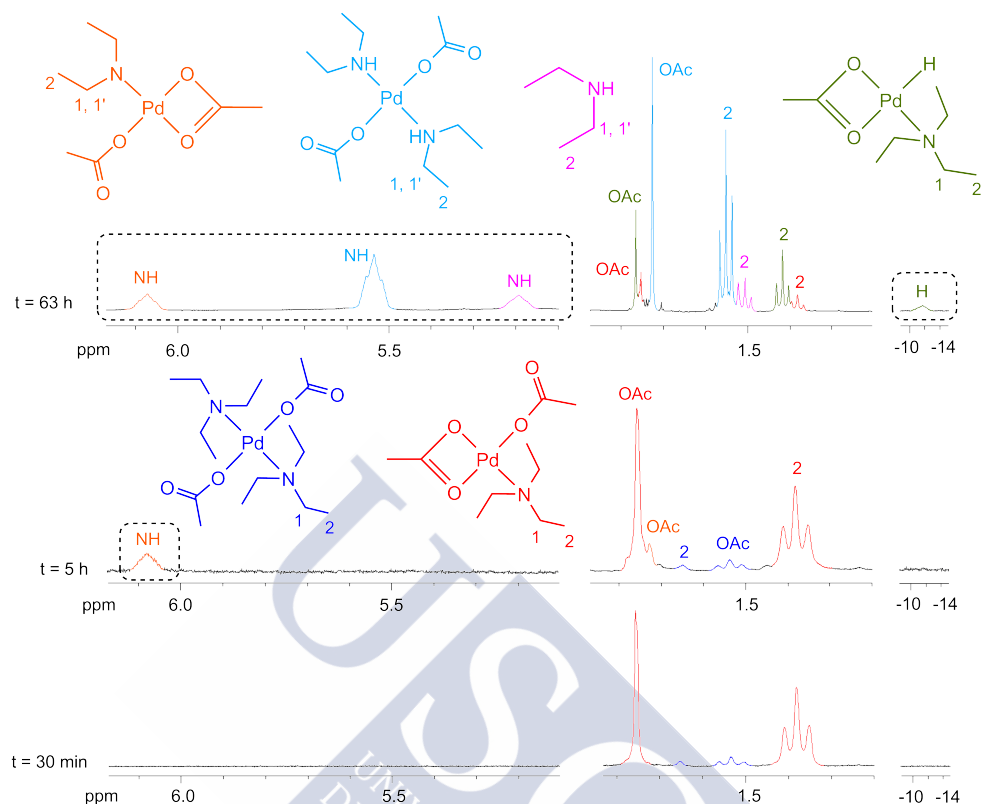


Figura 3.49: Espectros de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) mostrando la evolución del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (en relación molar 1:8) a temperatura ambiente, después de haber eliminado en su totalidad el disolvente de la mezcla de reacción y aislado un bruto conteniendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$ y NEt_3 .

Análogamente, se ha realizado un seguimiento del sistema de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (en relación molar 1:8) a temperatura ambiente, después de haber eliminado en su totalidad el disolvente de la mezcla de reacción, y aislado un bruto conteniendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$ y NEt_3 . Se ha observado que después de 5 h la mezcla sólida ha evolucionado en contacto con el aire evidenciándose la formación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NH}(\text{Et})_2)$. Transcurridas 63 horas después del comienzo de la reacción, se observa $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{HNEt}_2)_2$ como producto

en la Fig. 3.50 un mecanismo plausible para la oxidación aerobia de NEt_3 a acetaldehído y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ mediada por paladio.

En primer lugar, NEt_3 se uniría al $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para formar una mezcla de dos especies de paladio(II) en equilibrio, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$. Al tratarse esta última de una especie inestable, probablemente debido al impedimento estérico que los seis grupos etilo generan alrededor del metal, podría sufrir una rápida disociación del acetato, seguida por una β -eliminación. Ésta daría lugar a un hidruro de paladio(II) y un ión iminio, que está en equilibrio con su forma enamina. Este último compuesto puede hidrolizarse rápidamente a acetaldehído y dietilamina, en presencia de una cantidad catalítica de agua y bajo condiciones ácidas. Finalmente, una eliminación reductiva del hidruro de paladio(II) daría lugar a la formación de ácido acético y una especie de paladio(0), la cual bajo condiciones aeróbicas se reoxidaría a paladio(II) dando lugar finalmente al complejo $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$, obtenido experimentalmente.

Especies intermedias

Una buena parte de las especies involucradas en el anterior mecanismo han sido detectadas en el bruto de reacción, y se han podido identificar convenientemente mediante RMN de ^1H , detallándose su estudio a continuación. La asignación de estas señales se ha realizado de acuerdo con los correspondientes espectros de correlación bidimensional H-H (COSY).

$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$. La Fig. 3.51 muestra el espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ que se caracteriza por tres señales a aproximadamente 1,4; 1,7 y 2,4 ppm, que corresponden a los grupos metilo de NEt_3 , metilo del acetato, y metileno de NEt_3 .

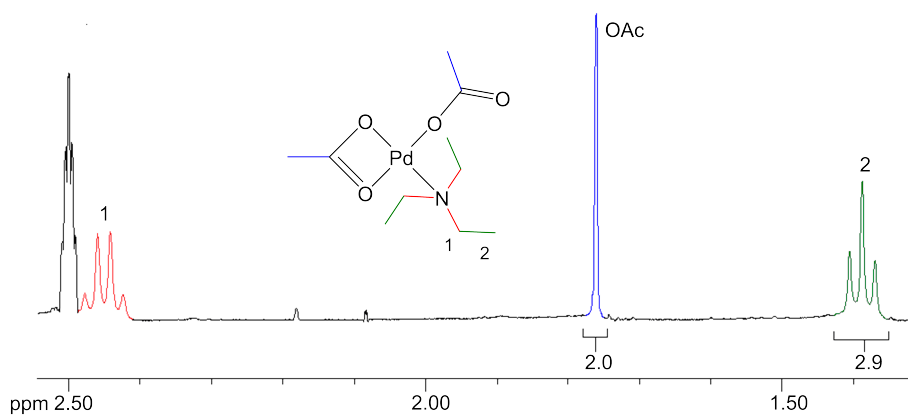


Figura 3.51: Espectro de RMN de ^1H de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$.

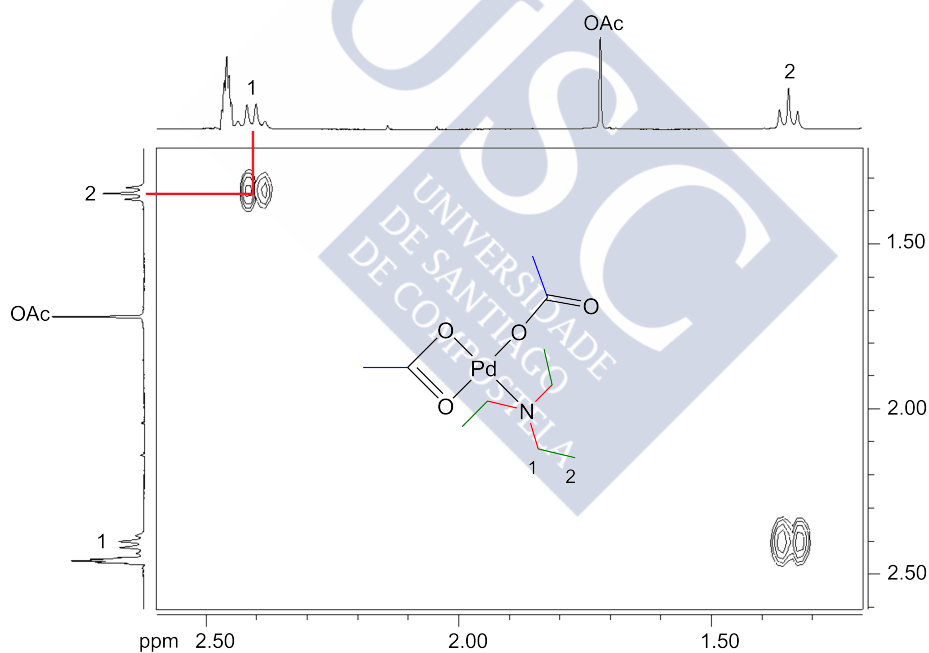


Figura 3.52: Espectro COSY de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$.

El espectro COSY de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ (Fig 3.52) muestra el acoplamiento entre los protones de los grupos metileno y metilo de NEt_3 en el complejo.

Pd(OAc)₂(NEt₃)₂. En la Fig. 3.53 se muestra el espectro de RMN de ¹H de Pd(OAc)₂(NEt₃)₂ y se caracteriza por la observación de tres señales a aproximadamente 1,5; 1,6 y 2,4 ppm, que corresponden a los grupos metilo de NEt₃, metilo del acetato, y metileno de NEt₃, respectivamente. La presencia de una segunda molécula de NEt₃ en Pd(OAc)₂(NEt₃)₂ provoca un ligero desplazamiento a campo bajo de la señal correspondiente al grupo metilo de NEt₃, respecto del valor observado en Pd(OAc)₂(NEt₃). Los valores de integración de las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo son coherentes con una relación 3:1 (NEt₃ : OAc).

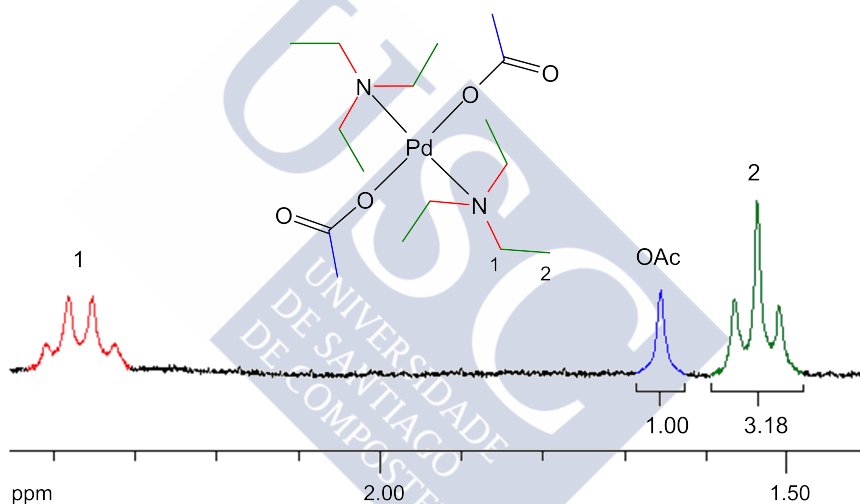


Figura 3.53: Espectro de RMN de ¹H de Pd(OAc)₂(NEt₃)₂.

PdH(OAc)(NEt₃). El espectro COSY de PdH(OAc)(NEt₃) se muestra en la Fig. 3.54, observándose con claridad el acoplamiento entre los protones de los grupos metileno y metilo de NEt₃ en el complejo. El espectro se caracteriza por presentar cuatro señales a aproximadamente -11,40; 1,42; 1,77 y 2,38 ppm (Fig. 3.55). La primera de ellas corresponde al anión H⁻, y las otras tres a los grupos metilo de NEt₃, metilo del acetato y al grupo metileno de NEt₃, respectivamente.

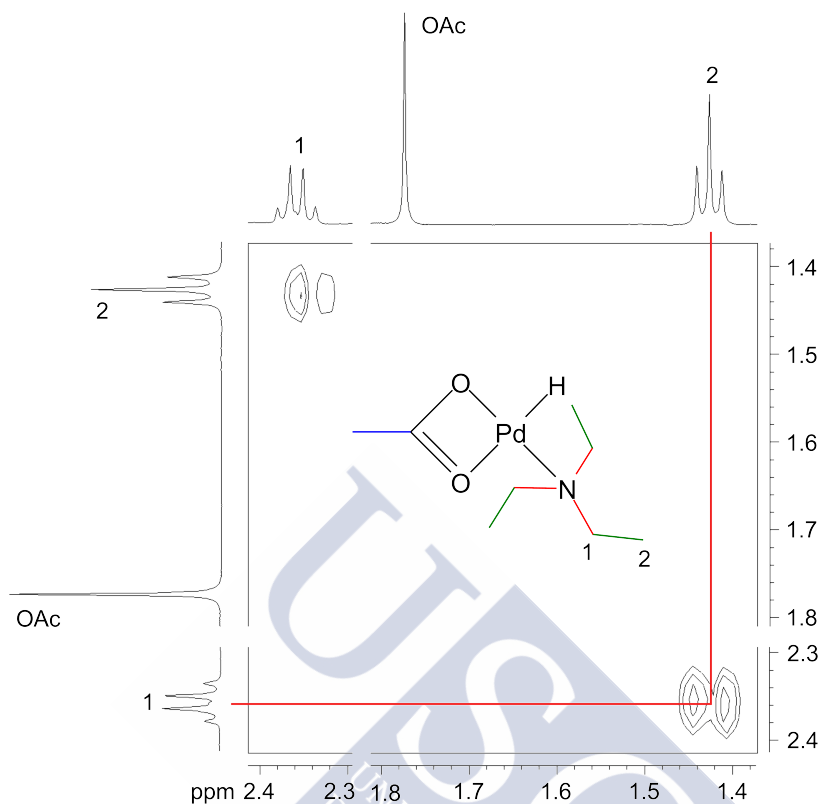


Figura 3.54: Espectro COSY de PdH(OAc)(NEt₃).

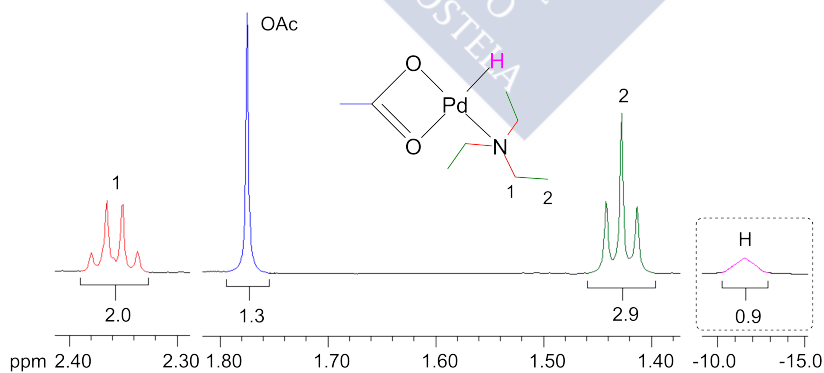


Figura 3.55: Espectro RMN de ¹H de PdH(OAc)(NEt₃). Con el fin de facilitar la observación de la señal correspondiente al átomo de H del hidruro esta región ha sido ampliada (recuadro).

NH₂Et₂. En el espectro COSY de NH₂Et₂ (Fig. 3.56), se observan con claridad los acoplamientos entre los protones vecinos en NH-CH₂ y CH₂-CH₃. Las cuatro señales a aproximadamente 1,52; 2,22; 2,47 y 5,20 ppm, corresponden a los protones de los grupos metilo (un triplete), metileno (dos multipletes, 1 y 1') y amino (un triplete), respectivamente. Así, se ha observado que la sustitución de un grupo etilo por un protón provoca un moderado desplazamiento a campo bajo de la señal correspondiente al grupo metilo de HNEt₂ respecto del valor observado en NEt₃.

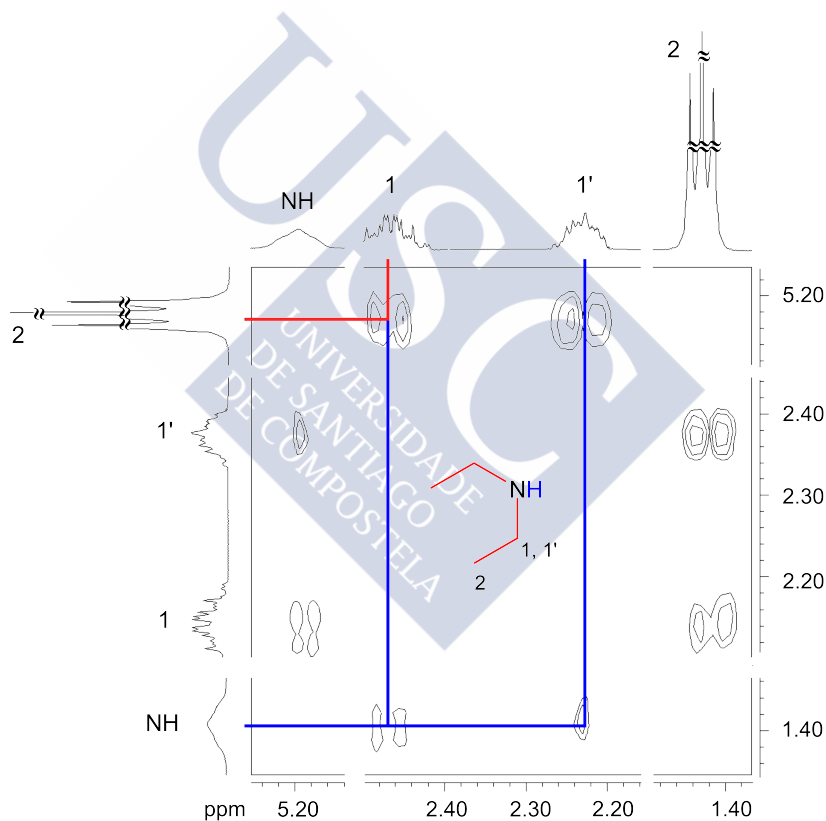


Figura 3.56: Espectro COSY de NH₂Et₂.

Pd(OAc)₂(NH₂Et₂). En el espectro COSY de Pd(OAc)₂(HNEt₂) (Fig. 3.57), se observan con claridad los acoplamientos entre los protones

vecinos en NH-CH_2 y $\text{CH}_2\text{-CH}_3$. Las cuatro señales a aproximadamente 1,55; 1,72; 2,10; 2,47 y 5,60 ppm, corresponden a los protones de los grupos metilo de NHET_2 (un triplete), metilo del acetato (un singlete), metileno (dos multipletes, 1 y 1') y amino (un triplete), respectivamente. La coordinación de la molécula de dietilamina al ión paladio(II) provoca un moderado desplazamiento a campo bajo de la señal correspondiente al grupo metilo de $\text{Pd(OAc)}_2(\text{HNEt}_2)$, respecto del valor observado en HNEt_2 libre.

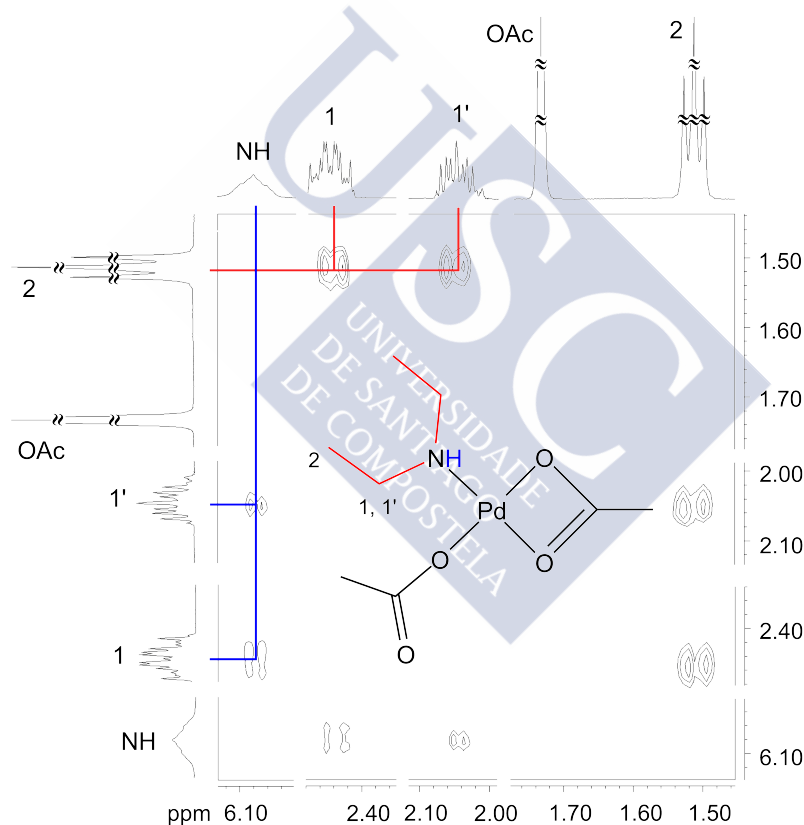


Figura 3.57: Espectro COSY de $\text{Pd(OAc)}_2(\text{HNEt}_2)$.

$\text{Pd(OAc)}_2(\text{HNEt}_2)_2$. En la deducción de la estructura molecular de $\text{Pd(OAc)}_2(\text{HNEt}_2)_2$ en disolución, la cual se muestra en la

Fig. 3.58, se han utilizado espectros de RMN bidimensionales protón-protón (COSY) y protón-carbono (HMQC), en combinación con un NOE selectivo.

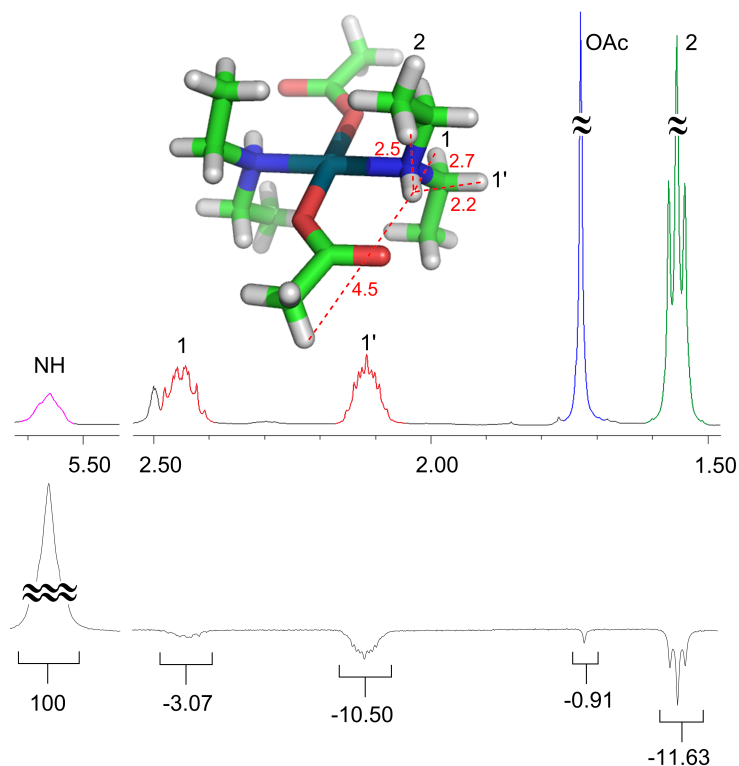


Figura 3.58: Espectros de RMN de ^1H (arriba) y NOE selectivo (abajo) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)$, en DMSO-d_6 .

El espectro monodimensional de RMN de ^1H presenta cinco señales centradas a 1,54; 1,72; 2,10; 2,44 y 5,55 ppm, que corresponden a los grupos metilo de NHEt_2 , metilo del acetato, metileno de NHEt_2 (dos señales) y amino, respectivamente. Esta distribución de señales está de acuerdo con una disposición *trans* de los átomos donadores con respecto al poliedro de coordinación. También revela la naturaleza diastereotópica de los protones geminales para los grupos NHEt_2 -metileno (1 y 1'), y que explican la observación de dos multipletes. En el espectro

NOE se observan interacciones entre los protones de la amina (señal centrada a 5,55 ppm) y los grupos metileno y metilo. Esto es coherente con la estructura cristalina hallada para $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$, y que describiremos más adelante.

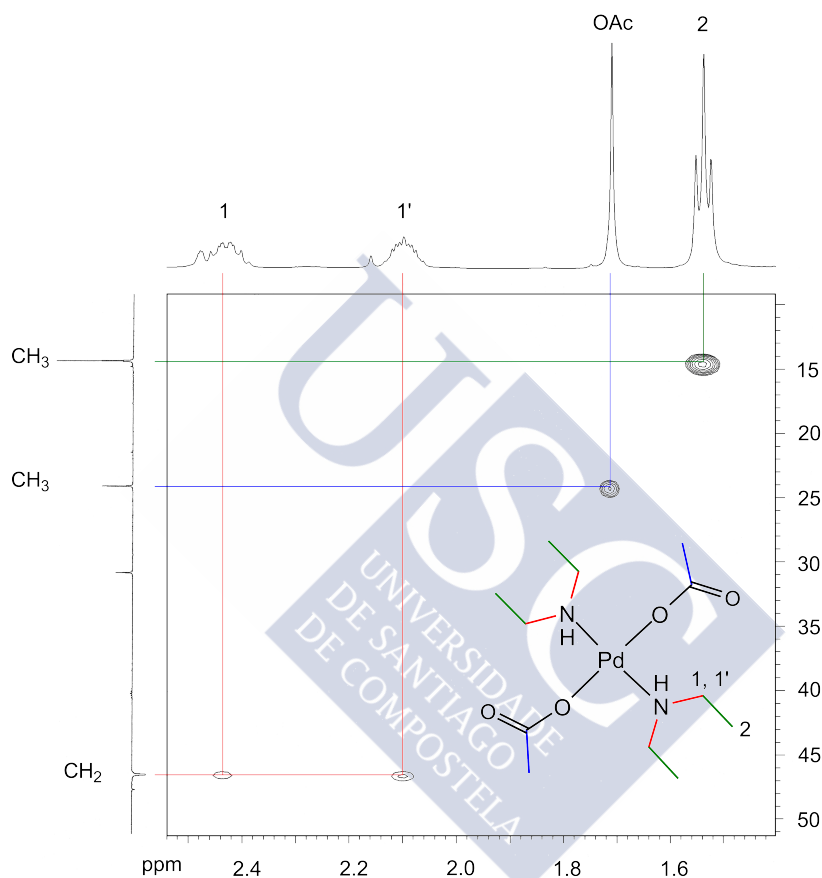


Figura 3.59: Espectro de RMN HMQC de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$.

El espectro de RMN de correlación C-H HMQC (Fig. 3.59) también apoya la naturaleza diastereotópica de los protones geminales del metileno. El espectro de RMN de correlación H-H (COSY) bidimensional muestra con claridad los acoplamiento entre los protones vecinos en NH-CH_2 y $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ (Fig. 3.60).

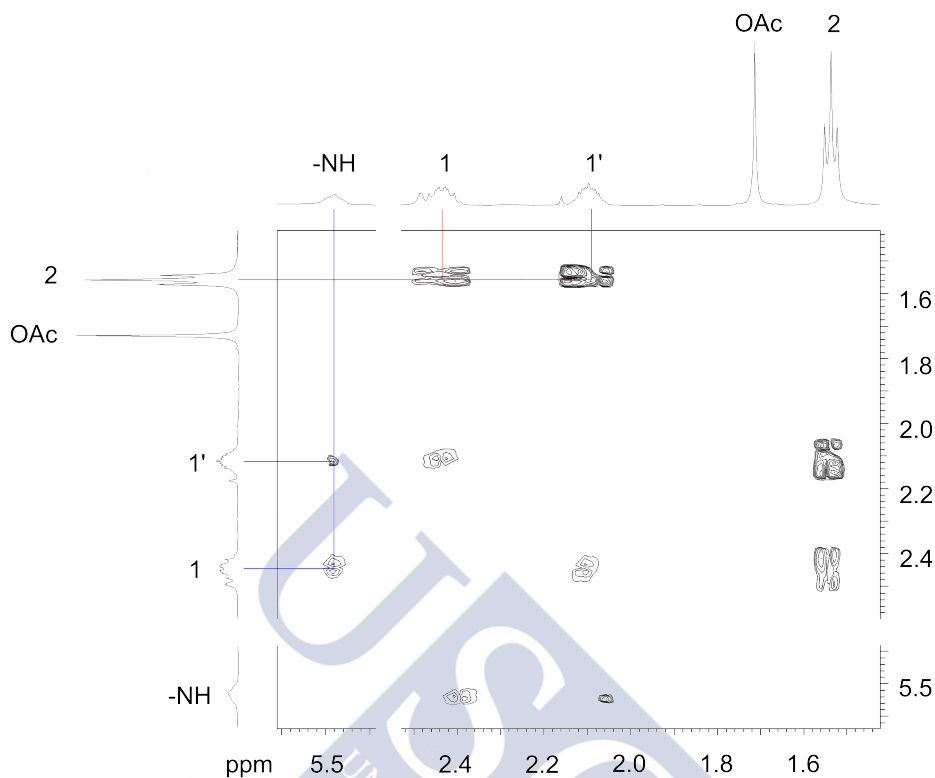


Figura 3.60: Espectro de RMN COSY de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$.

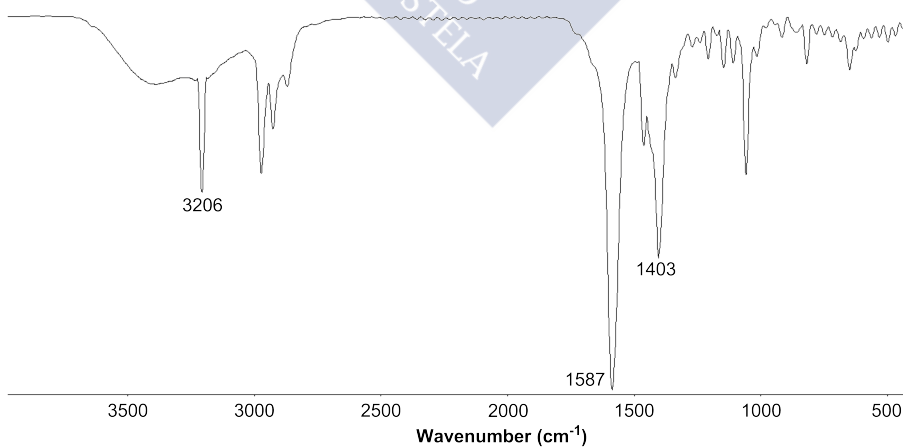


Figura 3.61: Espectro IR de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$.

La Fig. 3.61 muestra el espectro IR con las frecuencias a las que se registran sus bandas más representativas. De izquierda a derecha: $3206 \nu(\text{NH})$, $1587 \nu_a(\text{COO})$ y $1404 \nu_s(\text{COO})$.

Estructura cristalina de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$. Después de dejar evaporar una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ en éter dietílico a temperatura ambiente durante 4 h se obtuvieron cristales prismáticos amarillos adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal. La estructura molecular, que se muestra en la Fig. 3.62, es prácticamente idéntica a la ya publicada Romm et al,^{135,136} con enlaces intramoleculares entre los protones de la amina y los átomos no coordinados de los ligandos acetato.

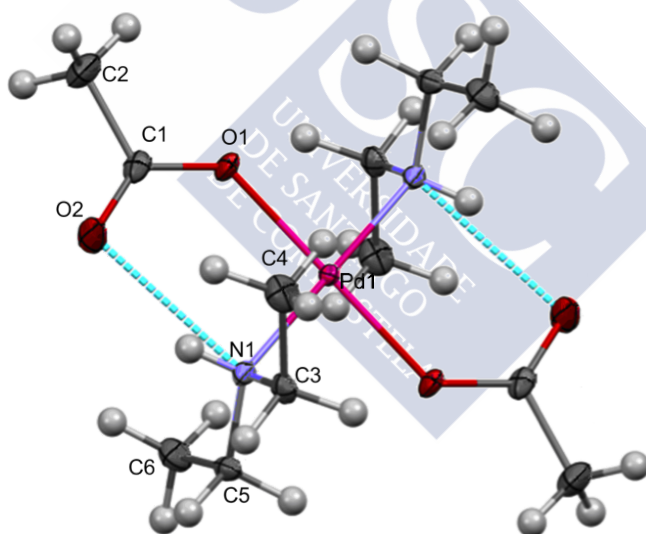


Figura 3.62: Diagrama ORTEP de la estructura molecular de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$. Los elipsoides han sido representados con un nivel de probabilidad del 50%. Los enlaces de hidrógeno N-H \cdots O intramoleculares se resaltan con líneas de puntos.

Como puede verse en la Fig. 3.62, los iones acetato están actuando como ligandos monodentados en un modo *syn*, con interacciones de enlace de hidrógeno con ambos átomos de *H* de los grupos amino vecinos. Las conformaciones adoptadas por los dos ligandos neutros HNEt₂ son *anti* casi perfectas. Los parámetros de enlace más significativos de esta estructura se resumen en la Tabla 3.3.

Tabla 3.3: Selección de parámetros de enlace para Pd(OAc)₂(NHEt₂)₂.

Átomos	Distancias [Å]	Átomos	Ángulos [°]
Pd1-O1	2,019(2)	O1-Pd1-O1 ^{#1}	180,00(9)
Pd1-O1 ^{#1}	2,019(2)	O1-Pd1-N1	95,83(7)
Pd1-N1	2,082(2)	O1-Pd1-N1 ^{#1}	84,17(7)
Pd1-N1 ^{#1}	2,082(2)	N1-Pd1-N1 ^{#1}	180,00(5)

$$\#1 = -x+1, -y, -z$$

El empaquetamiento cristalino de ambas estructuras está principalmente controlado por dos interacciones débiles C-H...O intermoleculares, para formar cadenas monodimensionales (Fig. 3.63). Sin embargo, debe indicarse que los cristales obtenidos en el presente trabajo parecen presentar algunas interacciones débiles adicionales entre los grupos metileno de la dimetilamina (Fig. 3.63, abajo), que expande también las interacciones en una nueva dimensión. Estos débiles contactos adicionales son probablemente responsables de un menor volumen de la celda en el caso presente (427,9 Å³), con respecto a la estructura anteriormente publicada (442,4 Å³).

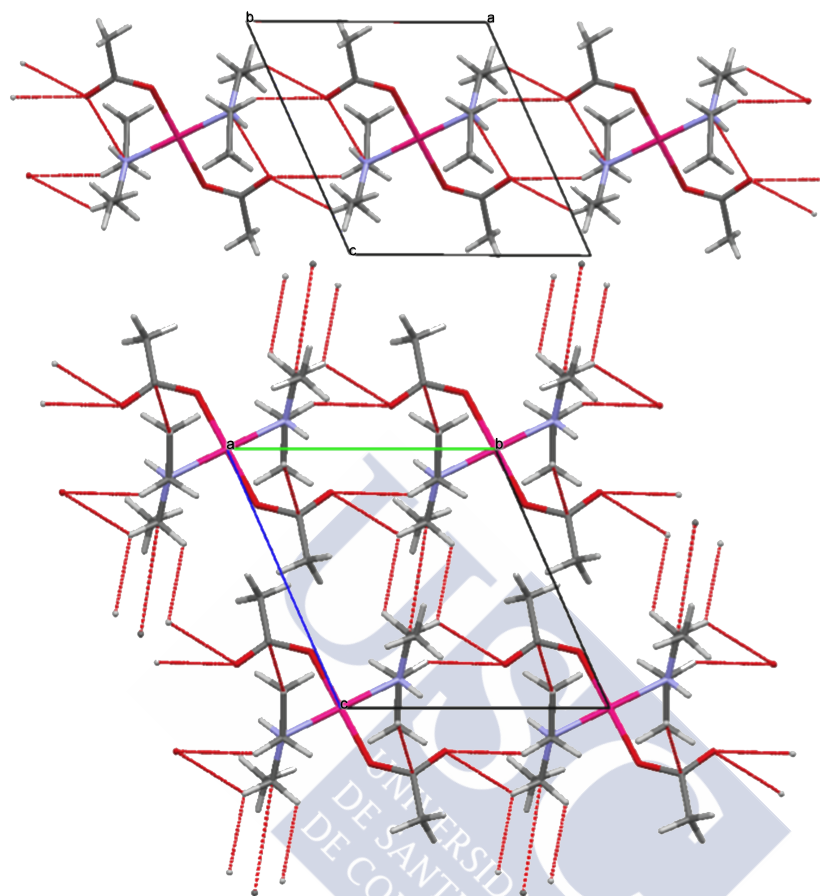


Figura 3.63: Diagramas de empaquetamiento cristalino encontrados (incluyendo todas las interacciones inter- e intramoleculares encontradas) para la estructura de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ obtenida por Romm et al. (arriba) y obtenida en este trabajo (abajo).

3.2.1.3. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

Uno de los objetivos del estudio de este sistema radica en la exploración de las posibilidades coordinativas de HA^{Ts} , por su posible competición con NEt_3 en el acceso a la esfera de coordinación del ión paladio(II). Así, se ha realizado un experimento en THF en el que se han hecho

reaccionar $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y HA^{Ts} en relación molar 2:1. Tras tan sólo 10 min a temperatura de reflujo, puede constatarse la formación de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$, con un rendimiento de aproximadamente el 53%. Este hecho revela que con toda probabilidad HA^{Ts} y TEA actúan como ligandos competidores frente a paladio(II).

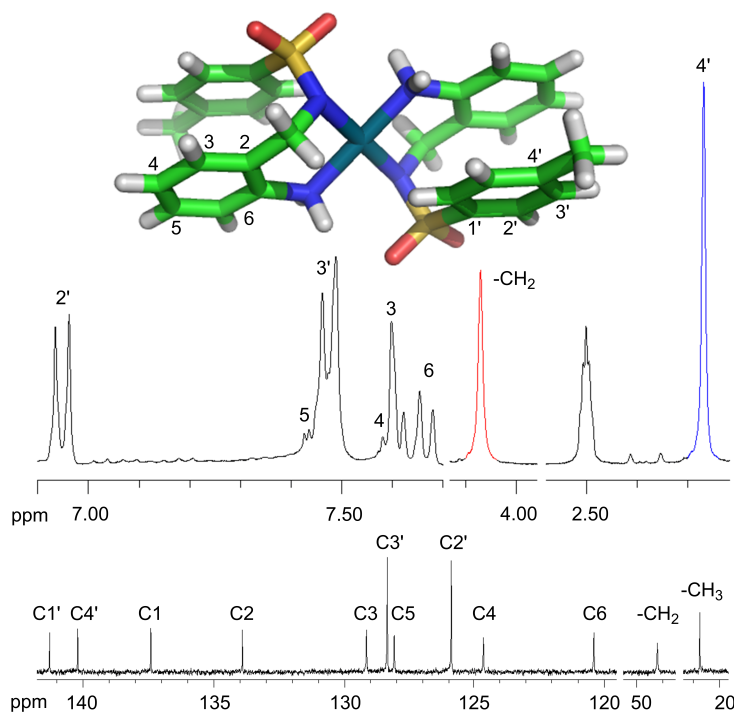


Figura 3.64: Estructura molecular de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ (determinada mediante difracción de rayos X) ilustrando la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ (en DMSO-d_6).

Una combinación de métodos espectroscópicos de RMN (COSY, HMQC y HMBC) nos ha permitido la asignación completa de las señales de los espectros de ^1H y ^{13}C de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ en disolución. El espectro de RMN ^1H de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ (Fig. 3.64) muestra dos señales características de protones no aromáticos a aproximadamente 2,3 y 4,1 ppm, que corresponden a los grupos metilo y metileno, respectivamente. De las seis señales de protones aromáticos, sólo aquellas correspondientes a $\text{H}2'$,

H6 y H3' se pueden observar sin dificultad. En la Fig. 3.65 se muestra el espectro de correlación bidimensional HMBC, donde se destacan los acoplamientos más importantes entre el espectro de ^1H y ^{13}C .

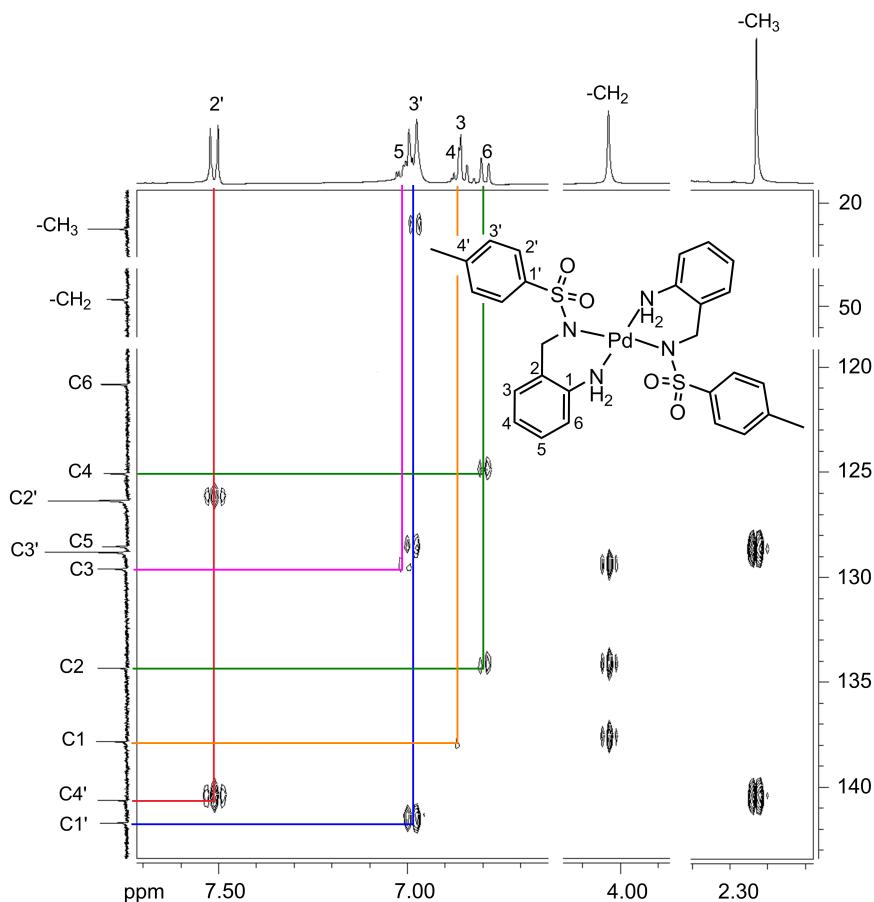


Figura 3.65: Espectro de correlación (HMBC) de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ (en DMSO-d_6). Se destacan los acoplamientos más importantes.

Se ha completado la caracterización espectroscópica de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ con espectrometrías de masas, FTIR y análisis elemental. La Fig. 3.66 ilustra el espectro IR, en el que se indica la frecuencia a la que localizan las bandas más representativas. De izquierda a derecha: 3442 $\nu(\text{OH})$, 3249 y 3180 $\nu(\text{N-H})$, 1272 $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ y 1127(s) $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$.

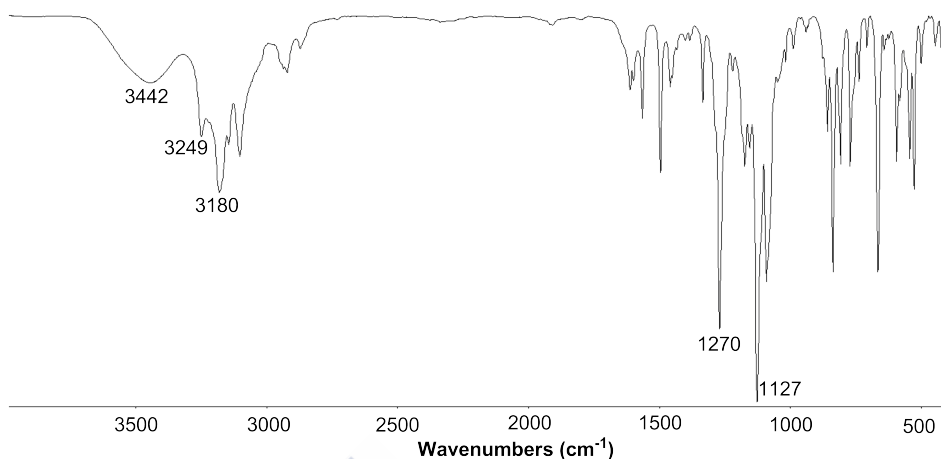


Figura 3.66: Espectro IR de Pd(A^{Ts})₂.

Estructura cristalina de Pd(A^{Ts})₂. Como ya se ha indicado, se han obtenido cristales adecuados para la difracción de rayos X, de forma acicular y color anaranjado, procedentes de la evaporación del metanol de las aguas madres de Pd(A^{Ts})₂·2H₂O. Asimismo, producto de la recristalización en etanol de una fracción del compuesto hemos podido obtener cristales también aptos para este tipo de técnica de rayos X, que resultaron ser una forma polimórfica de los anteriores. La Fig. 3.67 muestra unos diagramas ORTEP de Pd(A^{Ts})₂. Curiosamente, también se había detectado polimorfismo para HA^{Ts}.⁹⁰

Pd(A^{Ts})₂ cristaliza en función del disolvente utilizado: metanol o etanol en los sistemas mono- o triclinico, respectivamente, y en los grupos espaciales centrosimétricos $P2_1/c$ y $P-1$. Para el primero de ellos, su unidad asimétrica tan sólo contiene la mitad de la molécula del complejo neutro, habiendo de generarse la molécula completa con una operación de simetría relacionada con un centro de inversión situado en el centro del ión metálico (^{#1} $-x+1,-y,-z$). Esta operación implica no sólo una disposición *trans* de los dos tipos de átomos de *N* donadores, sino también una conformación *anti* de los dos grupos tosilo, en relación con

el poliedro de coordinación, un plano cuadrado apenas distorsionado, de forma que ambos grupos se colocan por encima y por debajo del mismo.

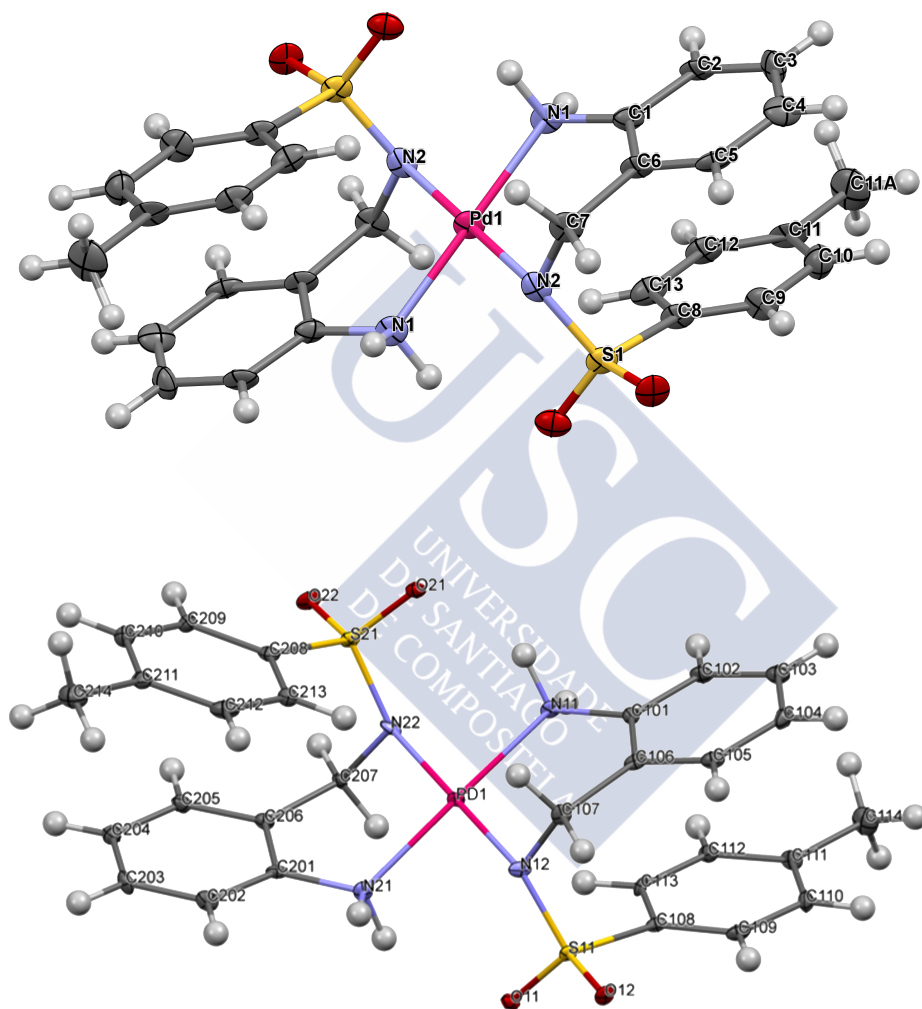


Figura 3.67: Estructuras moleculares encontradas para $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ cristalizado en los sistemas monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$ (arriba) y triclinico, grupo espacial $P-1$ (abajo) con las etiquetas utilizadas para la identificación de los átomos. Los elipsoides han sido representados con un nivel de probabilidad del 50 %.

Tabla 3.4: Selección de parámetros de enlace para ambos polimorfos de Pd(A^{Ts})₂.

Polimorfo monoclinico		Polimorfo triclinico	
Átomos ^[a]	Distancias ^[b]	Átomos ^[a]	Distancias ^[b]
Pd1-N2	2,029(6)	Pd1-N12	2,033(6)
Pd1-N2 ^{#1}	2,029(6)	Pd1-N22	2,035(6)
Pd1-N1	2,046(6)	Pd1-N11	2,053(5)
Pd1-N1 ^{#1}	2,046(6)	Pd1-N21	2,037(6)
N1-C1	1,462(9)	N11-C101	1,447(9)
		N21-N201	1,457(9)
N2-C7	1,482(9)	N12-C107	1,478(8)
		N22-N207	1,480(8)
N2-S1	1,598(7)	N12-S11	1,583(6)
		N22-S21	1,594(6)
Átomos	Distancias ^[c]	Átomos	Distancias ^[c]
N2-Pd1-N2 ^{#1}	180,0(4)	N12-Pd1-N22	178,8(2)
N2-Pd1-N1	92,1(2)	N12-Pd1-N21	88,7(2)
N2 ^{#1} -Pd1-N1 ^{#1}	87,9(2)	N22-Pd1-N21	91,3(2)
N2-Pd1-N1 ^{#1}	87,9(2)	N12-Pd1-N11	91,7(2)
N2 ^{#1} -Pd1-N1 ^{#1}	92,1(2)	N22-Pd1-N11	88,3(2)
N1-Pd1-N1 ^{#1}	180,0(4)	N21-Pd1-N11	178,1(2)
C7-N2-S1	117,5(5)	C107-N12-S11	117,6(5)
		C207-N22-S21	116,4(5)
N2-S1-C8	109,6(3)	N12-S11-C108	108,8(3)
		N22-S21-C208	111,5(3)
Átomos	Distancias ^[c]	Átomos	Distancias ^[c]
N1-C1-C2-C3	177,4(7)	N11-C101-C102-C103	176,6(6)
		N21-C201-C202-C203	-179,8(7)
C1-C6-C7-N2	50,6(10)	C101-C106-C107-N12	47,0(9)
		C201-C206-C207-N22	-55,8(9)
C7-N2-S1-C8	-80,5(6)	C107-N12-S11-C108	-72,8(5)
		C207-N22-S21-C208	76,7(6)

[a]^{#1} = -x+1, -y, -z. [b] en Å. [c] en grados.

La regularidad del cromóforo se fundamenta en que, tanto los cuatro átomos de *N* donadores, como el propio ión paladio(II), están contenidos en un plano calculado por mínimos cuadrados, para estos átomos. De hecho los cuatro ángulos N-Pd-N suman 360°. Asimismo, a nivel de distancias de enlace, las interacciones debidas a la coordinación son prácticamente iguales (Tabla 3.4). Pese a esta similitud, cabría destacar la ligeramente mayor fortaleza del enlace con el átomo de *N* sulfonamídico, frente al del grupo amino. En todo caso, las distancias están en rangos habituales para distancias de enlace Pd-N.⁸⁷ Otros ángulos y distancias de posible interés para Pd(A^{Ts})₂ se recogen en la Tabla 3.4.

En el caso del polimorfo triclinico, la unidad asimétrica contiene una molécula completa del complejo, pero que puede considerarse prácticamente equivalente, pero lógicamente sin simetría absoluta y por tanto no tan regular. Sus mayores diferencias radican en aspectos conformacionales, como puede verse en la Tabla 3.4. Como se ha comentado, en ambos polimorfos el ligando 2-tosilaminometilanilina actúa con un modo de coordinación bidentado quelato, a través de ambos átomos de *N*, y se comporta como monoaniónico, por pérdida del átomo de hidrógeno del grupo sulfonamido, lógicamente más ácido que los amínicos.

La disposición adoptada por los ligandos permite interacciones intramolecular de apilamiento π - π entre los anillos benzilidénicos y de los grupos tosilo (con centroides a aproximadamente 3,6 Å). Asimismo, la presencia de dos átomos de *H* sobre los grupos amino de los ambos ligandos, permite la formación de enlaces de hidrógeno de carácter tanto intramolecular como intermolecular, entre estos átomos de *H* y átomos de *O* de grupos tosilo de ligandos vecinos, tanto de la propia moléculas como de otra próxima. De esta forma, se van asociando las moléculas de complejo en cadenas infinitas que se sitúan paralelas a la dirección *a*. Sin embargo, las diferencias conformacionales hacen que sólo debido a ligeras variaciones en las torsiones, particularmente de

los grupos tosilo, conduzcan a la agregación en forma de cadena doble, en el caso del polimorfo triclinico, tal como puede verse en la parte inferior de la Fig. 3.68.

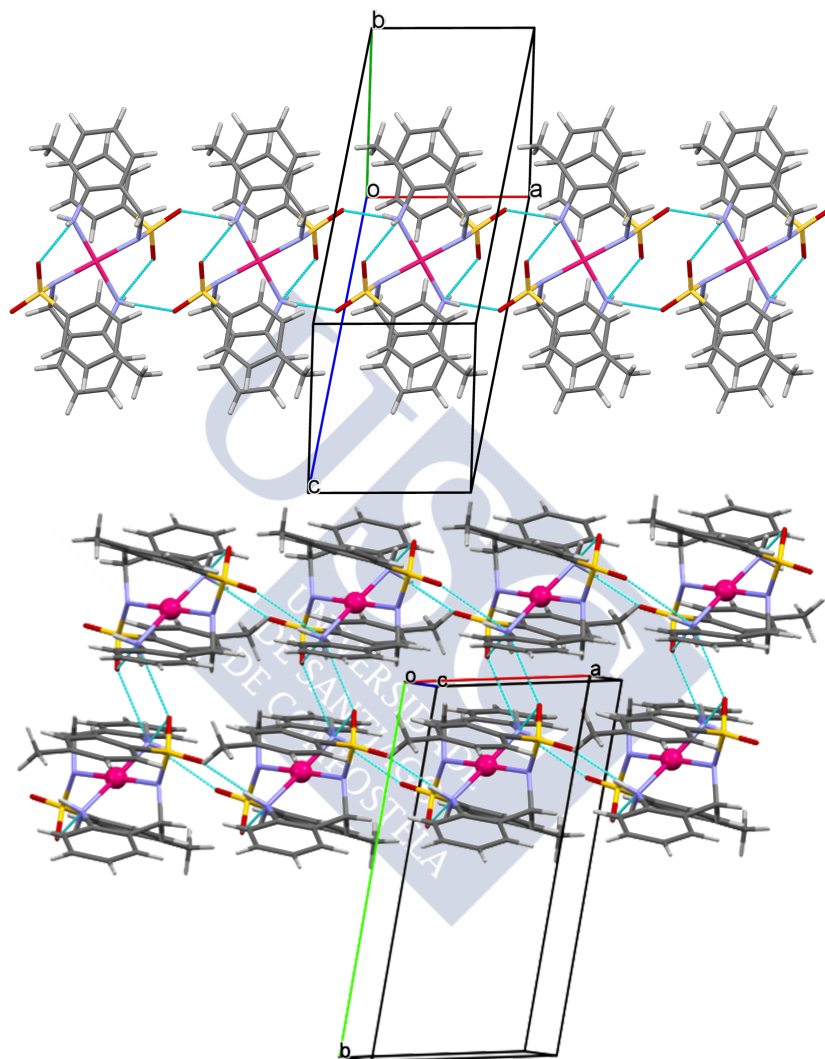


Figura 3.68: Vistas parciales de los empaquetamientos cristalinos de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$, (arriba: cristalizado en el sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, y abajo: cristalizado en el sistema triclinico, grupo espacial $P-1$) mostrando enlaces de H intra- e intermoleculares, resultantes en cadenas simples o dobles, respectivamente, pero en ambos casos paralelas a a .

3.2.1.4. Sistema HA^{Ts}/CH₃CHO

Con el fin de verificar que HA^{Ts} puede actuar como nucleófilo frente a acetaldehído, se ha realizado una serie de experimentos en THF a temperatura ambiente y de reflujo, en los que se han usado las relaciones molares de los reactivos 1:1 y 1:2 (HA^{Ts}:CH₃CHO). Se ha podido constatar que después de 30 min de reacción se forma 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, HMeQz^{Ts}, con un rendimiento del 90 % usando una relación molar igual o superior a 1:2. Sin embargo, cuando se realiza el mismo experimento a reflujo, con una relación molar 1:2, el rendimiento es de tan sólo un 70 %. La explicación de esta reducción pudiera radicar en el bajo punto de ebullición del acetaldehído, de apenas 20°C.

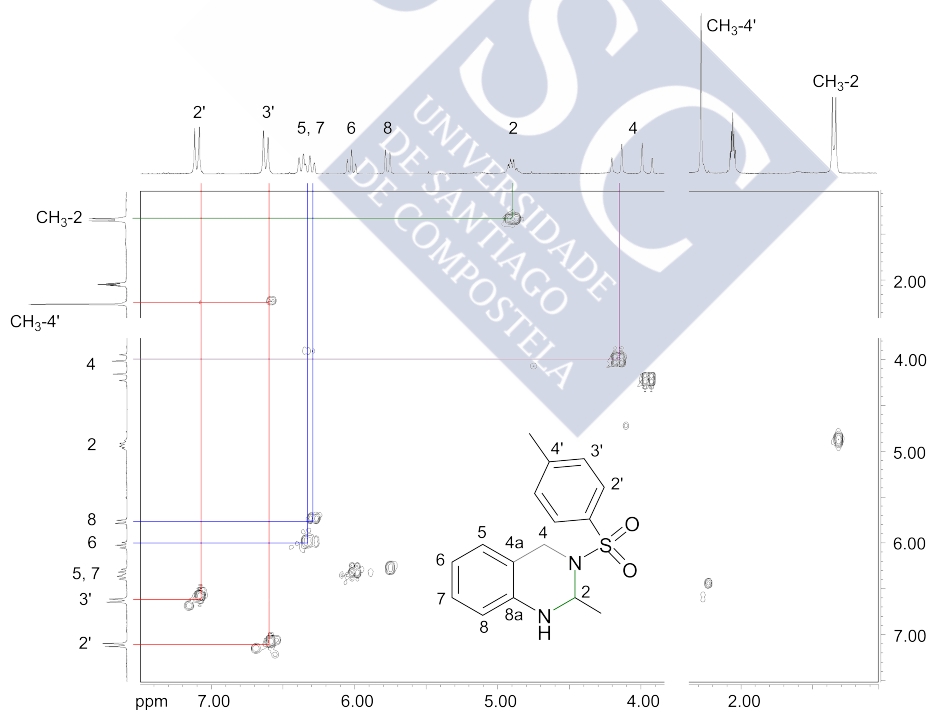


Figura 3.69: Espectro de RMN de correlación bidimensional protón-protón de HMeQz^{Ts} (DMSO-d₆).

La formación con buen rendimiento de HMeQz^{Ts} apoya la hipótesis inicial de este trabajo (Fig. 3.69). Con el fin de realizar una completa asignación del espectro monodimensional de RMN de ^1H de HMeQz^{Ts} se ha registrado el espectro de correlación bidimensional protón-protón. La Fig. 3.69 muestra seis señales no aromáticas a aproximadamente 1,2; 2,3; 4,4; 4,6; 5,2 y 6,1 ppm correspondientes al grupo metilo en posición 2, al grupo metilo en posición 4', al grupo metanotriilo en posición 2, al grupo metileno en posición 4 y al grupo amino, respectivamente.

El espectro de RMN de ^{13}C de HMeQz^{Ts} , en la Fig. 3.44, muestra cuatro señales características de átomos de C no aromáticos, correspondientes a los grupos metileno (61,4 ppm), metanotriilo (41,8 ppm) y metilo (25,5 y 21,4 ppm en las posiciones 2- y 4-, respectivamente).

Con el fin de profundizar en el conocimiento estructural de HMeQz^{Ts} , se ha modelizado mediante cálculos de DFT¹⁰⁵ utilizando como punto de partida la estructura cristalina de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina.¹¹⁶ Teniendo en cuenta la disposición de los grupos metilo-2 y tosilo-3 respecto del plano del anillo de la tetrahydroquinazolina, se concluye que las conformaciones, *sin* (Fig. 3.70, der.) y *anti* (Fig. 3.70, izq.) son prácticamente isoenergéticas.

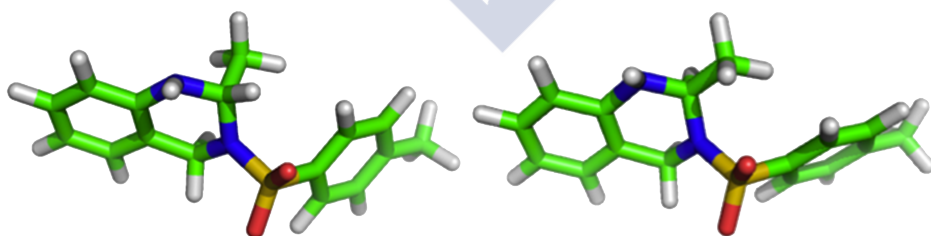


Figura 3.70: Conformaciones más estables de HMeQz^{Ts} calculadas usando DFT: *anti* (izquierda) y *sin* (derecha) con los sustituyentes en las posiciones 2 y 3 en lados opuestos del plano del anillo y del mismo lado, respectivamente.

Con el objetivo de deducir la estructura molecular de HMeQz^{Ts} en disolución se ha utilizado un NOE selectivo (Fig. 3.71). La interacción que muestra el espectro NOE entre los protones del grupo metanotriilo (centrado en 5,25 ppm), los grupos amino (6,0 ppm), metilo (1,3 ppm) y el hidrógeno 2' del grupo tosilo (7,5 ppm), indica que los grupos metilo y tosilo han de adoptar una conformación *anti*, como la mostrada en la Fig. 3.71. Las distancias entre los protones de los grupos -HC<...-NH- (2.22 Å), -HC<...-CH₃ (2.48 Å) y -HC<...=CH- (2.75 Å) en la conformación *anti* de HMeQz^{Ts} son coherentes con las interacciones observadas en el espectro NOE, algo que no ocurre con las distancias medidas en la conformación *sin* de HMeQz^{Ts}.

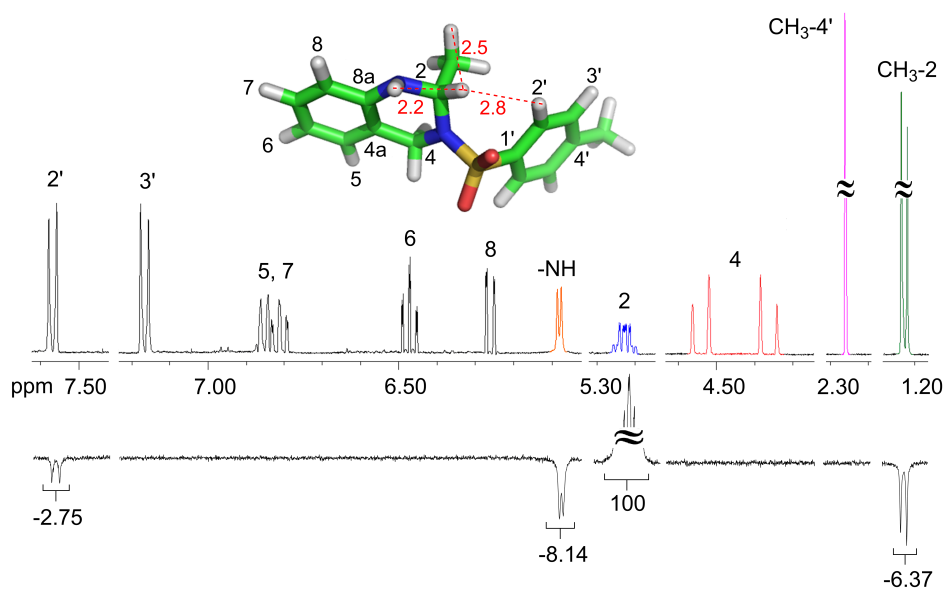


Figura 3.71: Estructura molecular de HMeQz^{Ts}, determinada mediante una combinación de métodos espectroscópicos de RMN (COSY, HMQC y NOE selectivo) y modelización molecular (cálculos DFT), acompañando a los espectros de RMN de ¹H y NOE (centrada a 5,25 ppm en DMSO-d₆).

3.2.1.5. Sistema HA^{Ts}/NEt₃

Este estudio se ha realizado de acuerdo con lo descrito en la parte experimental, sometiendo a temperatura de reflujo una disolución de THF con trietilamina y HA^{Ts}. Aunque cabría esperar la desprotonación de HA^{Ts} por pérdida del átomo de hidrógeno del grupo sulfonamido en contacto con una base como TEA, lo más destacable de este experimento, es la ausencia signos de reacción, incluso después de haber transcurrido 8 h, lo que reafirma el papel de palladio(II) en la oxidación de TEA.

3.2.1.6. Sistema Pd(A^{Ts})₂/NEt₃

El uso del sistema Pd(A^{Ts})₂/NEt₃ en lugar de Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃, parece provocar una ralentización del proceso (Fig. 5.47). La formación de HMeQz^{Ts} como producto minoritario en la disolución después de 4 días de reacción, pone de manifiesto que NEt₃ reemplaza lentamente a A^{Ts-} en la esfera de coordinación del metal.

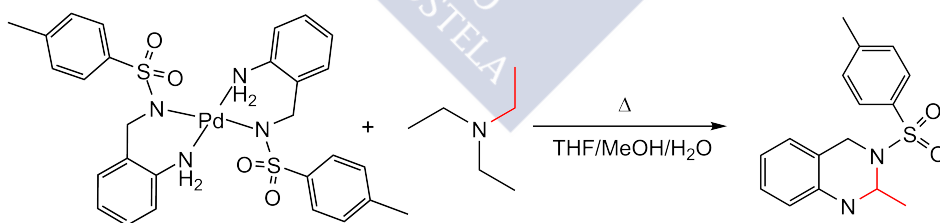


Figura 3.72: Esquema de reacción correspondiente a la oxidación de trietilamina mediada por el sistema Pd(A^{Ts})₂.

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que demuestra la oxidación de trietilamina por Pd(OAc)₂ resultando en Pd(OAc)₂(NHET₂)₂ y acetaldehído. El proceso tiene lugar al aire, a

62°C y no se ve afectado por la presencia de dimetilsulfóxido, agua, metanol o etanol en el medio de reacción. El acetaldehído reacciona además *in situ* con HA^{Ts}, que actúa como nucleófilo, para dar lugar a HMeQz^{Ts}.

3.2.2. Oxidación de trietilamina mediada por cobalto

Con el objetivo de explorar la participación de otros metales diferentes de paladio en la oxidación de trietilamina, se realizó un experimento con el sistema $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{NEt}_3 / \text{HA}^{\text{Ts}}$ (Fig. 3.73), en el que se reprodujeron las condiciones de reacción anteriormente empleadas con $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{NEt}_3 / \text{HA}^{\text{Ts}}$ (Fig. 5.47). La formación de HMeQz^{Ts} como producto minoritario en la disolución después de 24 h de reacción, constituye una evidencia experimental de la oxidación de trietilamina mediada por cobalto, si bien el proceso es notoriamente más lento que con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{HA}^{\text{Ts}}$.

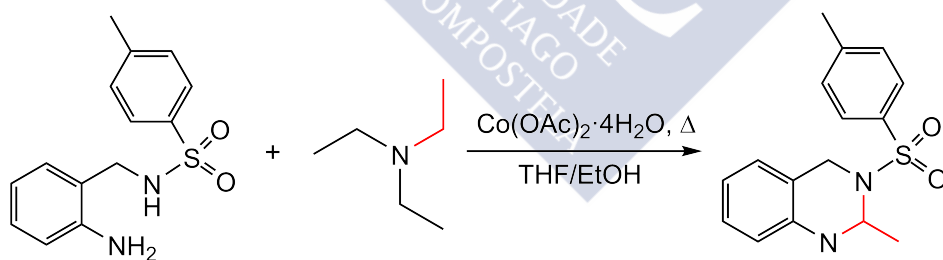


Figura 3.73: Esquema de reacción correspondiente a la oxidación de trietilamina mediada por el sistema $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$.

3.3. Oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por paladio

Entre los catalizadores homogéneos que han dado buenos resultados en la oxidación aeróbica de alcoholes bencílicos en condiciones suaves destaca el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$.^{61,62,78,137,138} Un estudio en el que se han combinado evidencias experimentales y cálculos teóricos (DFT), ha concluido que la entidad catalítica activa es $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$.^{62,78} En el antedicho estudio, Sigman y col. han trabajado con atmósfera de oxígeno, en condiciones anhidras y empleando tamices moleculares activos con el fin de lograr un elevado rendimiento en la oxidación de *sec*-fenetil alcohol (Fig. 3.74).^{62,78} Estos autores han comprobado que la adición de NEt_3 posibilita la oxidación aeróbica de *sec*-fenetil alcohol mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a temperatura ambiente al reducir significativamente la energía de activación de la etapa de β -eliminación, que da lugar al correspondiente hidruro metálico.

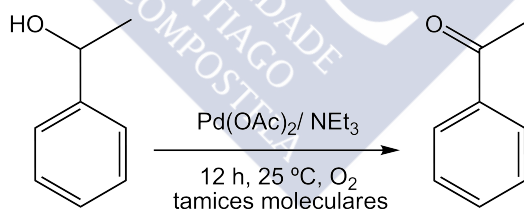


Figura 3.74: Oxidación de *sec*-fenetil alcohol catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$

Inspirados por los excelentes resultados obtenidos con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ y conocedores de que generalmente, los alcoholes bencílicos con grupos dadores de electrones muestran una buena reactividad,^{71,139,140} hemos decidido explorar la oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ y por otros sistemas tales como

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, alguno de los cuales ha demostrado actuar como mediador en la oxidación de metanol. Con el fin de lograr la oxidación mediante un procedimiento simple, accesible y económico, hemos optado por trabajar al aire (a presión atmosférica), a temperaturas no superiores a 65°C , empleando reactivos comerciales no anhidros, y sin recurrir al uso de tamices moleculares.

3.3.1. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$

Nuestros primeros pasos en la investigación de la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 4-metilbenzaldehído fueron encaminados a establecer la influencia de la temperatura sobre la conversión mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$. Con este fin, se ha realizado un experimento que consiste en mantener a temperaturas de 10, 20, 40, 60 y 80°C , durante 16 h, cinco disoluciones de 4-metilbencil alcohol a las que se ha añadido el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (12 %) en relación molar 1:1.

Los resultados de este experimento han puesto de manifiesto la variación del porcentaje de conversión del alcohol con la temperatura. Así, hemos observado un aumento gradual del porcentaje de conversión a medida que la temperatura desciende hasta aproximadamente 25°C , temperatura ésta a la que se alcanza el máximo rendimiento (80 %), para, a continuación, caer bruscamente hasta aproximadamente un valor de un 15 % cuando la reacción se realiza a 10°C . La Fig. 3.75 muestra claramente que una temperatura próxima a la ambiental es la más adecuada para la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 4-metilbenzaldehído, obteniéndose una conversión del 76 %, después de 16 h de reacción a 20°C , trabajando al aire, con reactivos comerciales no anhidros y sin tamices moleculares.

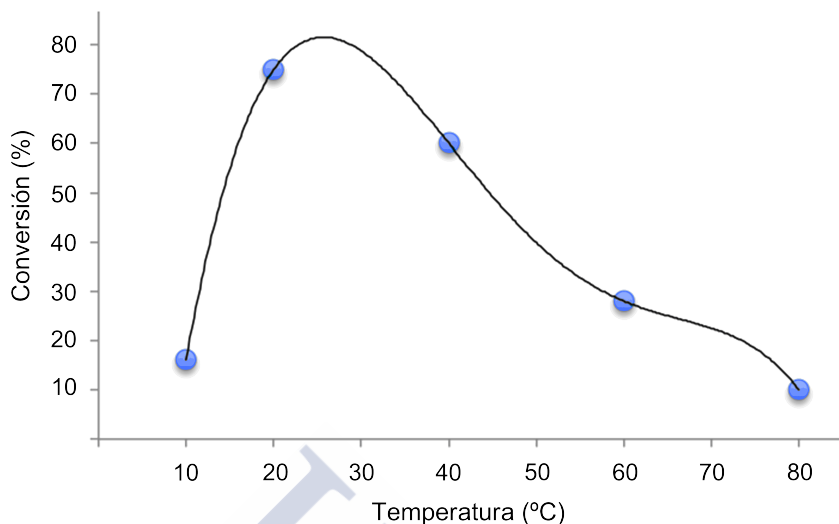


Figura 3.75: Dependencia del porcentaje de conversión de 4-metilbencil alcohol con la temperatura utilizando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$, después de 16 h de reacción.

Los componentes del crudo de la reacción realizada a temperatura ambiente pudieron ser separados empleando cromatografía flash, hallándose entre ellos 4-metilbenzaldehído y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ (Fig. 3.51), especie ésta última señalada por Sigman y col.⁷⁸ como la responsable de la actividad catalítica.

El espectro de RMN de ^1H de 4-metilbenzaldehído, con un esquema de su estructura, se muestra en la Fig. 3.76. En esta figura hemos incluido el espectro de 4-metilbencil alcohol, para facilitar la observación de los cambios motivados por la conversión en aldehído. Así, se ha podido comprobar que, como consecuencia de la oxidación, han desaparecido las señales características de los protones de los grupos $-\text{OH}$ y $-\text{CH}_2-$. El espectro de 4-metilbenzaldehído se caracteriza por presentar cuatro señales, dos de ellas que corresponden a protones no aromáticos (grupos metilo y aldehído), situadas aproximadamente a 2,4 y 10,0 ppm, respectivamente, y otras dos que corresponden a protones

aromáticos (posiciones 3 y 2 del anillo) situadas aproximadamente a 7,4 y 7,8 ppm, respectivamente.

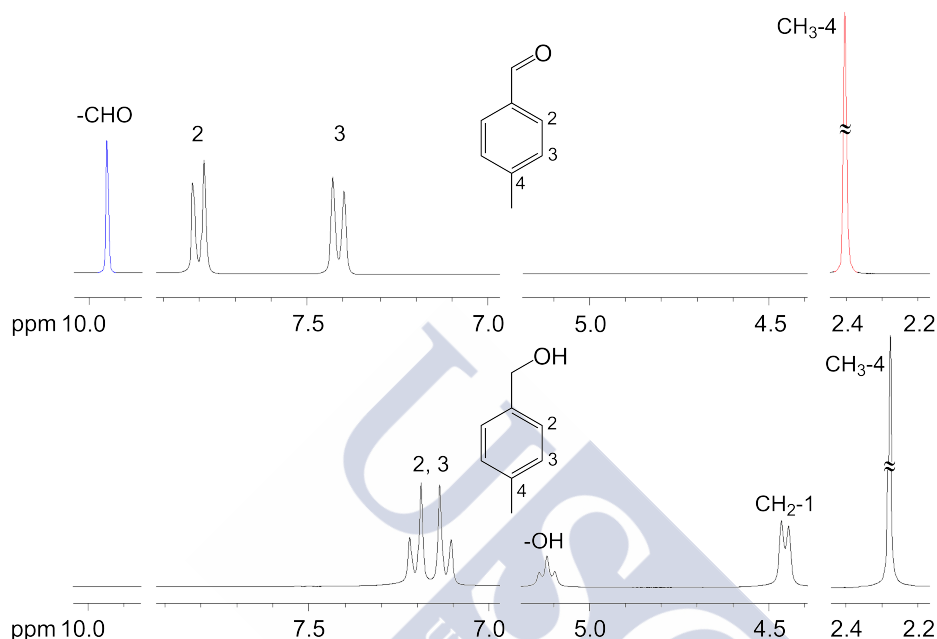


Figura 3.76: Espectros de RMN de ¹H de 4-metilbenzaldehído (arriba) y 4-metilbencil alcohol (abajo). Se han destacado en rojo (metilo) y azul (aldehído) las señales más características de 4-metilbenzaldehído.

Una vez establecido experimentalmente que una temperatura próxima a la ambiental es la más adecuada para la oxidación de 4-metilbencil alcohol con Pd(OAc)₂/NEt₃ (12% molar), se ha estudiado la influencia que el tiempo ejerce sobre esta reacción. Habida cuenta de que la detección espectroscópica de Pd(OAc)₂(NEt₃) en la mezcla de reacción parece indicar que este complejo de paladio pudiera ser el catalizador activo en la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 20°C, hemos utilizado una cantidad equimolar de Pd(OAc)₂ y NEt₃. Los resultados de este experimento han evidenciado que los porcentajes de conversión de 4-metilbencil alcohol aumentan gradualmente desde

el inicio de la reacción hasta transcurridas aproximadamente 24 h, aunque el incremento es relativamente pequeño a partir de 16 h de reacción (Fig.3.77).

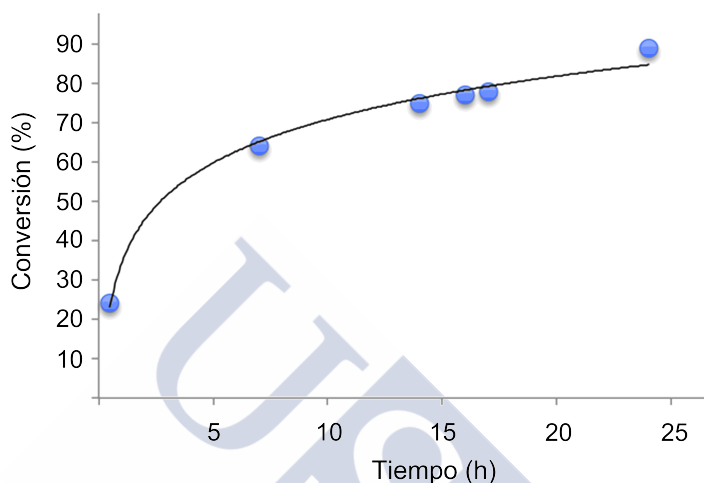


Figura 3.77: Dependencia de los porcentajes de conversión de 4-metilbencil alcohol con el tiempo, utilizando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ a temperatura ambiente.

Así, después de 24 h de reacción trabajando a 20°C , al aire, con reactivos comerciales no anhidros y sin tamices moleculares, hemos logrado un porcentaje de conversión de 4-metilbencil alcohol de un 90 % (Fig. 3.78).

Con el fin de verificar que el centro metálico, es decir paladio(II), juega un papel clave en el proceso oxidativo se ha realizado un experimento en el cual se ha mantenido a reflujo una disolución de 4-metilbencil alcohol a la que únicamente se ha añadido $\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$. Los resultados mostraron que después de 24 h, no se había formado 4-metilbenzaldehído, corroborando así la hipótesis de partida.

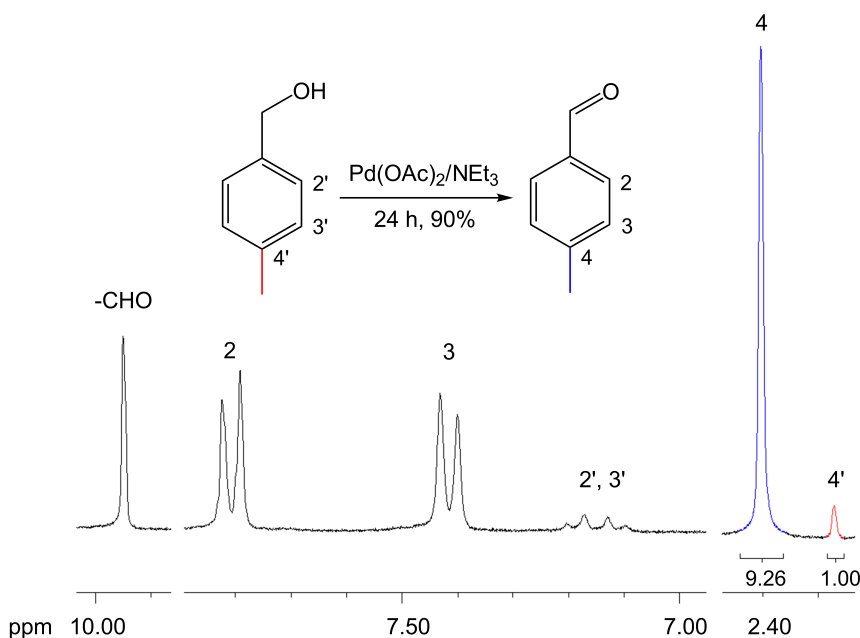


Figura 3.78: Espectro de RMN de ^1H del bruto obtenido después de 24 h de la reacción de oxidación de 4-metilbencil alcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ a temperatura ambiente. Se han destacado las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo de 4-metilbencil alcohol (rojo) y 4-metilbenzaldehído (azul).

3.3.2. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Habida cuenta de que el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ actúa como mediador en la oxidación de metanol, hemos considerado oportuno explorar su actividad con 4-metilbencil alcohol. En el experimento diseñado a tal efecto hemos estudiado tres disoluciones de 4-metilbencil alcohol a las que hemos añadido los sistemas siguientes: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$. La Fig. 3.79 muestra un diagrama de barras en el que se han representado los porcentajes de conversión obtenidos con los citados sistemas, además de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$, a modo de referencia.

Después de 16 h de reacción a temperatura ambiente, pudo observarse que en la disolución a la que hemos añadido el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ se obtiene tan sólo un 5 % de conversión. Este valor evidencia que el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ actúa como mediador en la conversión de 4-metilbencil alcohol, aunque su actividad es sólo ligeramente mejor que la mostrada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 %). El uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$ conduce al mismo valor de porcentaje de conversión que el uso del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (76 % de conversión), evidenciándose por tanto que a temperatura ambiente, la adición de HA^{Ts} no ejerce ningún efecto sobre el porcentaje de conversión obtenido con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$.

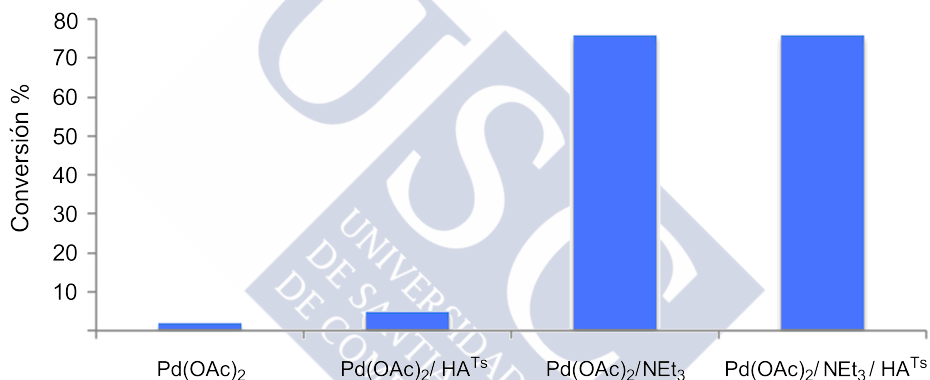


Figura 3.79: Diagrama de barras mostrando la conversión 4-metilbencil alcohol utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$ después de 16 h a 20°C.

A la vista de estos resultados, hemos considerado que quizás el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, a temperatura de reflujo, podría mejorar su rendimiento como mediador en la oxidación de 4-metilbencil alcohol. En consecuencia, nuestro siguiente paso en la investigación de la oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ ha sido establecer la influencia de la temperatura. Con este fin, se ha realizado un experimento en el que hemos estudiado una disolución de 4-metilbencil alcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ a temperatura de reflujo

(60°C). El porcentaje de conversión después de 24 h de reacción fue prácticamente del 30 %, mientras que a 20°C, tal como muestra la Fig. 3.80, fue aproximadamente un 6 %. Estos resultados abalan la utilización de temperatura de reflujo con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, mientras que con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ la temperatura ambiente conduce a un porcentaje de conversión más alto.

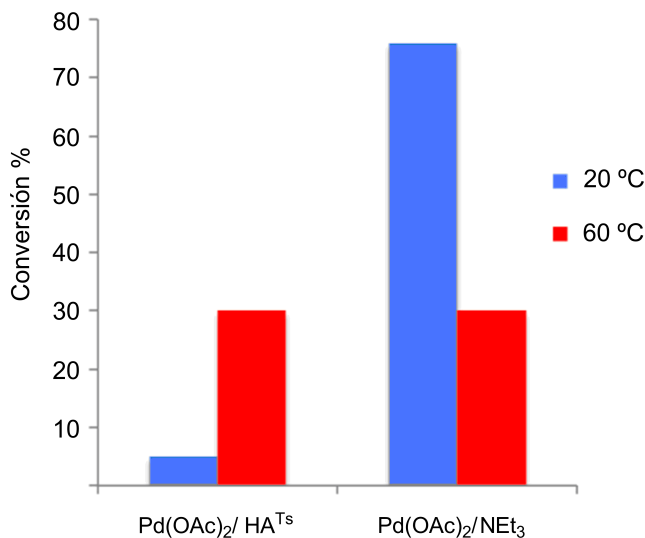


Figura 3.80: Diagrama de barras para la conversión de 4-metilbencilalcohol con los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ a 20°C (azul) y 60°C (rojo) después de 24 h de reacción.

La Fig. 3.80 muestra también que cuando la reacción tiene lugar a 60°C, los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ conducen a un porcentaje de conversión en el entorno del 30 %. Esto se ha interpretado como un indicio de que a 60°C ambos ligandos, HA^{Ts} y NEt_3 , actúan de forma equivalente para modular las propiedades redox del ión metálico, y así facilitar la oxidación del alcohol. Además, HA^{Ts} y NEt_3 actuarán como receptores de protones, colaborando de esta forma en la formación del alcoholato metálico.

3.3.3. Sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃

Si bien ha quedado demostrado que el uso de Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ conduce al mismo valor de porcentaje de conversión que el uso del sistema Pd(OAc)₂/NEt₃ en la conversión de 4-metilbencil alcohol a temperatura ambiente, hemos pensado que quizás a temperatura de reflujo, al formarse diferentes especies, la actividad de ambos sistemas podría ser diferente.

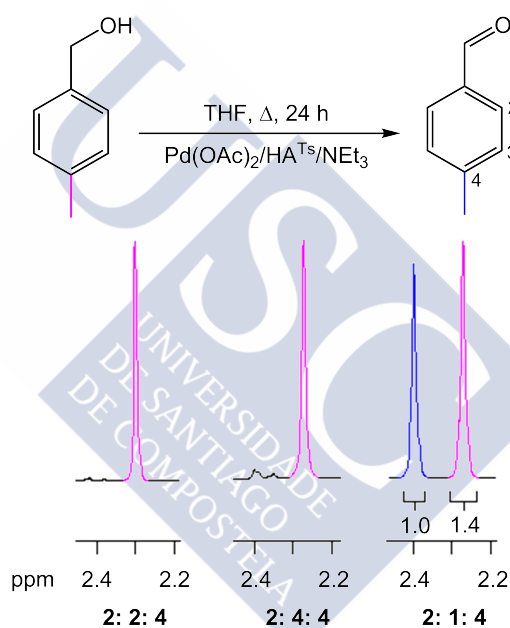


Figura 3.81: Vista parcial de los espectros de RMN de ¹H del bruto obtenido después de 24 h de la reacción de oxidación de 4-metilbencil alcohol con Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (en relaciones molares 2:2:4, 2:4:4 y 2:1:4) a temperatura de reflujo. Se han destacado las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo de 4-metilbencil alcohol (rojo) y 4-metilbenzaldehído (azul).

Con el fin de verificar esta hipótesis, se ha realizado un experimento en el que además hemos estudiado la influencia que sobre la conversión

ejerce la relación molar $\text{Pd}(\text{OAc})_2:\text{HA}^{\text{Ts}}$. Así, en el experimento de la Fig. 3.81 se han mantenido a reflujo tres disoluciones de 4-metilbencil alcohol, a las que hemos adicionado $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (en relaciones molares 2:1:4, 2:2:4 y 2:4:4). Los espectros realizados al cabo de 24 h de reflujo evidenciaron que la conversión es despreciable cuando las relaciones molares son 2:1:4 y 2:4:4, estimándose que cuando ésta es 2:2:4 el porcentaje de conversión es de aproximadamente un 42%, o lo que es lo mismo, usando una relación equimolar de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y HA^{Ts} se forman aproximadamente 4 moles de 4-metilbenzaldehído por cada mol de metal. Así, hemos demostrado que la relación molar $\text{Pd}(\text{OAc})_2:\text{HA}^{\text{Ts}}$ es crítica en la conversión de 4-metilbencil alcohol, algo que es coherente con la participación de la especie $\text{Pd}(\text{OAc})(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{NEt}_3)$ en el proceso oxidativo.

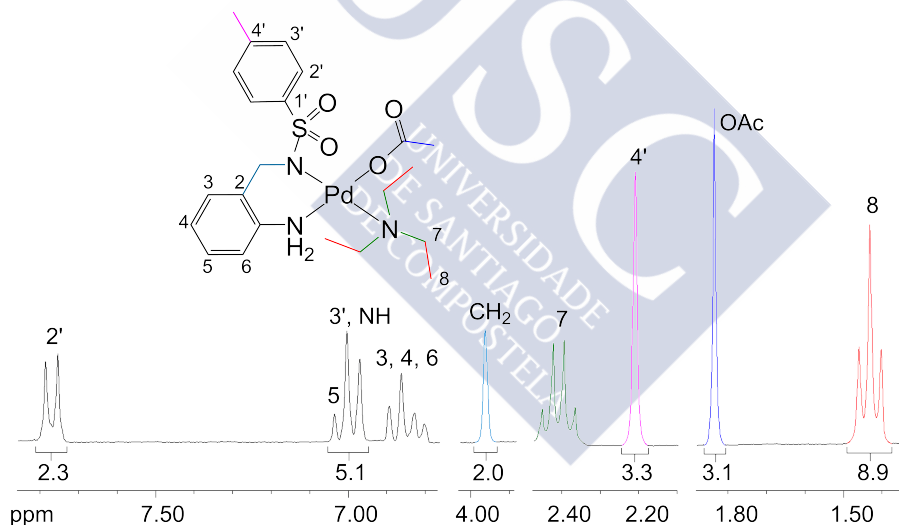


Figura 3.82: Espectro de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) de $\text{Pd}(\text{OAc})(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{NEt}_3)$ obtenido durante la oxidación de 4-metilbencil alcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$.

La formación de $\text{Pd}(\text{OAc})(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{NEt}_3)$, compuesto éste que ha sido observado en el bruto de reacción mediante la realización de un espectro de RMN de ^1H (Fig. 3.82), apoya el uso de una relación equimolar

de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en la conversión de 4-metilbencil alcohol. Este experimento ha revelado además, que a temperatura de reflujo, el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ es más activo que los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ por separado (en el entorno del 30 % de conversión), lo que apunta hacia un efecto cooperativo en el que participarían $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)^{78}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{NEt}_3)$.

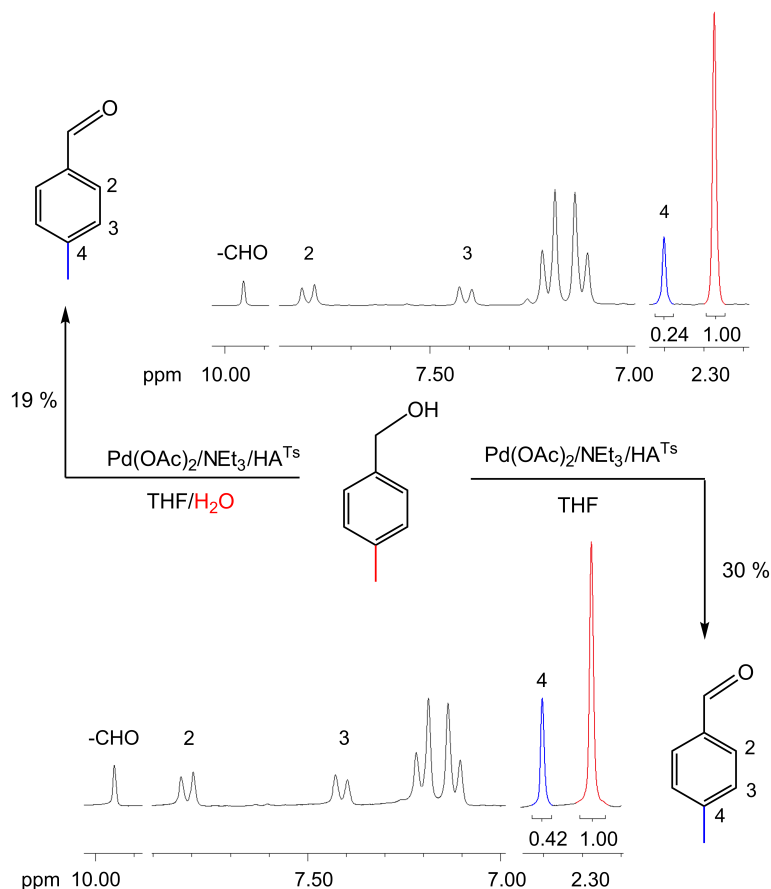


Figura 3.83: Esquema de reacción correspondiente al experimento realizado para establecer la influencia de la adición de agua sobre el porcentaje de conversión de 4-metilbencil alcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$. Espectro de RMN de ^1H del bruto obtenido después de 24 h de reacción a 60°C . Se han destacado las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo de 4-metilbencil alcohol (rojo) y 4-metilbencilaldehído (azul).

Nuestro siguiente objetivo ha sido estudiar la influencia que, sobre la actividad del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, tiene la adición de agua. La razón por la cual hemos afrontado este objetivo es que varios investigadores han observado que el agua puede estar implicada en la oxidación, bien mejorando,⁷¹ o empeorando la actividad catalítica del sistema.¹⁴¹⁻¹⁴⁵ Así, hemos realizado un experimento, en el que se lleva a temperatura de reflujo una disolución de 4-metilbencilalcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ a la que se ha añadido agua (20%). Los resultados han mostrado que después de 24 h de reacción, el porcentaje de conversión es sólo del 19% (Fig. 3.83), frente a una conversión del 30%, en ausencia de ella. Esto se ha interpretado como un indicio de que agua y 4-metilbencilalcohol compiten entre sí por el acceso a la esfera de coordinación de paladio. Este hecho está en concordancia con los valores del número donador de Gutmann para bencil alcohol ($23 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y agua ($18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), que explican el mayor carácter dador del alcohol.⁷⁷

Conocedores del éxito de la oxidación aeróbica vanadio-catalizada de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol) a propanona¹⁴⁶ (Fig. 3.84), hemos considerado estudiar la oxidación de pinacol y su posible influencia en el porcentaje de conversión del 4-metilbencil alcohol. Con este fin, se ha llevado a cabo un experimento en el que dos disoluciones de 4-metilbencil alcohol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, una de ellas conteniendo pinacol y la otra no, se han mantenido a 40°C durante 48 h. Transcurridas 24 h de reacción, el porcentaje de conversión de 4-metilbencil alcohol resultó en el entorno del 62% (6 moles de 4-metilbenzaldehído por cada mol de metal) y al cabo de 48 h alcanzó el 79% (8 moles de 4-metilbenzaldehído por cada mol de metal) en ambas disoluciones, sin embargo no se detectó la oxidación del pinacol a propanona (Fig. 3.85). En consecuencia, la adición de pinacol no ejerce ningún efecto sobre el porcentaje de conversión de 4-metilbencil alcohol, si bien el valor porcentual es más alto que cuando el proceso

se realiza a 60°C. Esto es coherente con un papel más significativo de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$,⁷⁸ en detrimento de $\text{Pd}(\text{OAc})(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{NEt}_3)$.

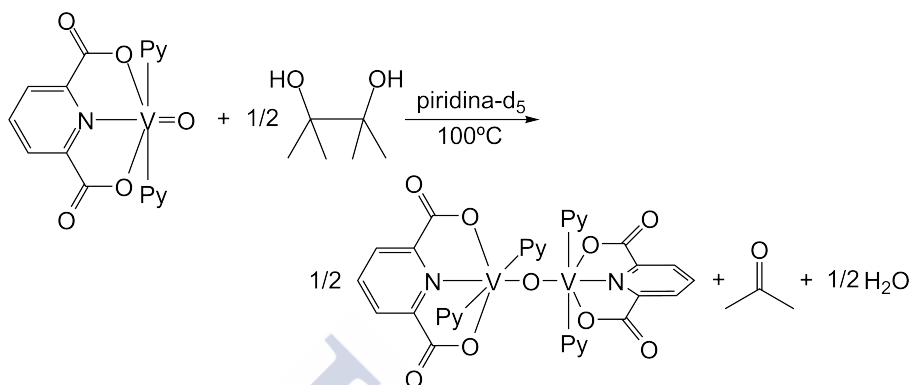


Figura 3.84: Oxidación aeróbica vanadio-catalizada de 2,3-dimetil-2,3-butanodiol (pinacol) a propanona con resultado de rotura del enlace C-C central.

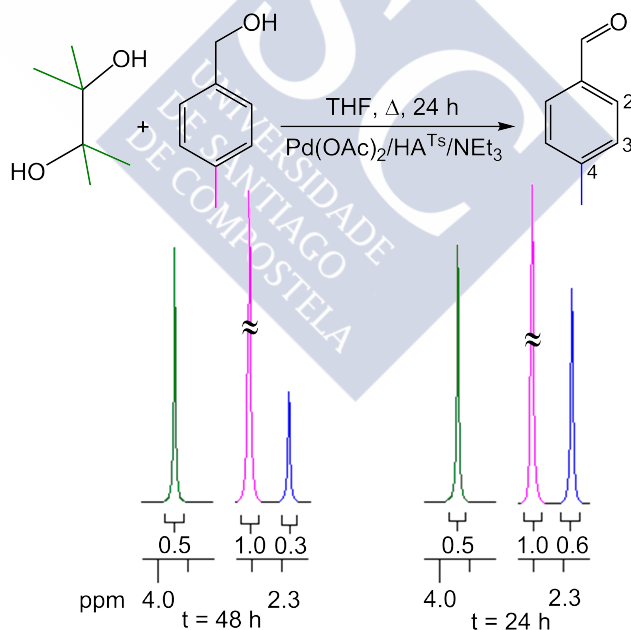


Figura 3.85: Vista parcial de los espectros de RMN de ^1H del bruto de reacción en la oxidación de 4-metilbencil alcohol/pinacol con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, después de 24 h (izq.) y 48 h. (der.)

3.3.4. Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$

Con el fin de explorar el efecto que sobre la conversión de 4-metilbencil alcohol, tiene la funcionalización del átomo de N amínico de HA^{Ts} con un grupo dador de electrones, se ha realizado un experimento que reproduce las condiciones empleadas con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, si bien el ligando usado es 2-tosilaminometil-*N*-metil-anilina (HMeA^{Ts}).

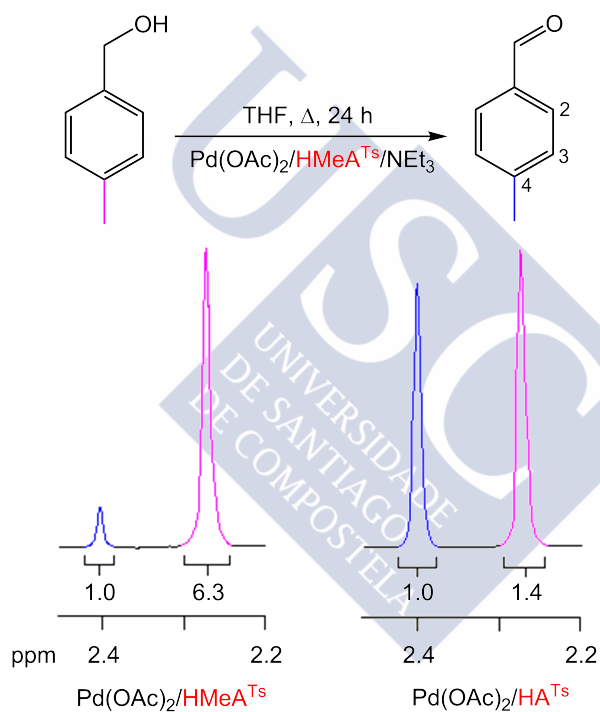


Figura 3.86: Vista parcial del espectro de RMN de ^1H del bruto de reacción en la oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$.

En el experimento de la Fig. 3.86 se ha mantenido a reflujo una disolución de 4-metilbencil alcohol con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (en relación molar 1:1:2) durante 24 h. El espectro realizado al cabo de

24 h de reflujo ha puesto de manifiesto que la oxidación de 4-metilbencil alcohol ocurre en menor medida cuando el ligando utilizado es HMeA^{Ts}. Se ha estimado que el porcentaje de conversión es aproximadamente del 12% con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃, mientras que con el sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ se obtuvo un 42%. Esto podría ser una consecuencia de una facultad donadora mejorada en HMeA^{Ts} respecto de HA^{Ts}, que quizás lo convierte en peor ligando saliente en la etapa de disociación del ligando.





4

Conclusiones

1. En este estudio se ha comprobado que los sistemas metálicos $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ ($\text{H}_2\text{L} = N$ -2-[metilnamino(8-hidroxiquinolin-2-il)]bencil-4-metilbencenosulfonamida), actúan como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol a formaldehído, algo que no sucede cuando se usan reactivos deshidratados, y tampoco cuando los sistemas usados son $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, aún después de haber calentado a reflujo durante 24 h las correspondientes disoluciones metanólicas.
2. El formaldehído resultante de la oxidación mediada por los sistemas: $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ se halla condensado en forma de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina en disolución. La investigación de las disoluciones remanentes reveló que contenían, además, HOAc,

2-tosilaminometilanilina y $M(Q)_2$, ($Q = 8$ -hidroxiquinolina-2-carboxaldehído o su derivado hemiacetal), mientras que las fracciones sólidas aisladas correspondían a los complejos $Co_2L_2(H_2O)_2 \cdot 2H_2O$, $PdL \cdot 3H_2O$ y Cu_2L_2 , respectivamente.

3. La contribución de H_2L a la formación de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina es clave al actuar (mediante hidrólisis ácida) como fuente no sólo del nucleófilo revelador de la presencia de formaldehído, 2-tosilaminometilanilina (HA^{Ts}), sino también de los protones activadores de su propia hidrólisis. H_2L aporta los protones para generar $HOAc$, lo que desencadena la hidrólisis ácida del grupo imino de la base de Schiff unida al metal, generándose de esta forma el nucleófilo HA^{Ts} , que por reacción con formaldehído da lugar al compuesto 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.
4. Empleando como punto de partida los datos experimentalmente deducidos para la oxidación aeróbica de metanol, mediada por el sistema $Pd(OAc)_2 \cdot 4H_2O / H_2L$, se han realizado cálculos teóricos (mediante DFT) que han dado como resultado la propuesta de un mecanismo de reacción plausible. Este mecanismo, que parte de $PdL \cdot 3H_2O$ como especie activa, explica la formación de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina y del complejo $Pd(Q)_2$, donde Q es la forma dianiónica del ligando 2-hidroxi(metoxi)metil-8-hidroxiquinolina. El mecanismo propuesto consta de 6 etapas principales: i) Hidrólisis ácida del grupo imino de la base de Schiff unida al metal seguida de formación de $Pd(A^{Ts})(Q)$ como consecuencia de la adición de metanol al átomo de carbono del grupo aldehído. ii) Fijación del metanol mediante intercambio de enlaces $Pd-N$ del ligando 2-tosilaminometilanilina por $Pd-O$ del ligando metanol. iii) Formación de un complejo alcoholato mediante desprotonación intramolecular facilitada por 2-tosilaminometilanilina N -unida y posterior disociación de HA^{Ts} . iv) Eliminación β -hidruro consistente en una transferencia de hidruro de

un enlace β -C-H al ión paladio(II) para generar un complejo-hidruro metálico y el producto carbonílico HCO. v) Eliminación de H_2 del complejo-hidruro metálico intermedio y estabilización de paladio(II) con el ligando *N*-2-[metilnamino(8-hidroxi-quinolin-2-il)]bencil-4-metilbencenosulfonamida. vi) Hidrólisis del grupo imino de la base de Schiff unida al metal conducente a la obtención de $Pd(Q)_2$. Se ha observado que las etapas energéticamente más desfavorables corresponden a la desprotonación del metanol y la disociación de HA^{Ts} .

5. Mediante cálculos DFT se ha determinado que la sustitución del ligando 2-hidroxi(metoxi)metil-8-hidroxiquinolina (Q) en $Pd(A^{Ts})(Q)$ por 2-aminometil-8-hidroxiquinolina (Q^A) conduce a una reducción sustancial de la energía de Gibbs total en la oxidación de metanol a formaldehído mediada por paladio, mientras que la sustitución por 2-hidroximetil-8-hidroxiquinolina (Q^H) supone un ligero incremento energético. Sin embargo, experimentalmente se ha comprobado que el uso del sistema $Pd(OAc)_2 \cdot 4H_2O / HA^{Ts} / HQ^A$ no mejora los resultados obtenidos con $Pd(OAc)_2 \cdot 4H_2O / H_2L$ como mediador en la oxidación de metanol.
6. Se ha comprobado que los sistemas $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O / HA^{Ts}$; $Pd(OAc)_2 \cdot 4H_2O / HA^{Ts}$ y $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O / HA^{Ts}$, son más activos como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol a formaldehído (7 %, 9 %, y 32 %, respectivamente) que sus equivalentes $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O / H_2L$; $Pd(OAc)_2 \cdot 4H_2O / H_2L$ y $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O / H_2L$ (3 %, 6 %, y 3 %, respectivamente). La contribución de HA^{Ts} a la viabilidad del proceso es doble al desempeñar una doble función, actuando como ligando con el metal y como nucleófilo con el formaldehído. El uso del sistema $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O / HA^{Ts} / HQ^A$ apenas modifica los resultados

obtenidos con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ por lo que se deduce que HQ^{A} no desempeña un papel clave en la oxidación de metanol.

7. La adición de agua al medio de reacción, cuando se emplea $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ como mediador en la oxidación de metanol, evita la formación de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina transcurridas 24 h de reacción. La caracterización espectroscópica y analítica del complejo $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$, aislado del medio de reacción, permite comprender como la adición de agua, al competir en el acceso al entorno del metal, puede inhibir la oxidación de metanol.
8. Se ha observado que una relación molar 1:1 ($\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{Cu}^{2+}$) da lugar a un rendimiento más alto que una relación molar 2:1 en la obtención de 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina, y en consecuencia en la oxidación de metanol a formaldehído (32 % *vs* 12 %). La oxidación de metanol usando el sistema de $\text{Cu}^{2+} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ es un campo muy atractivo, ya que con esta metodología mejorada se podría disponer fácilmente de una gran variedad de derivados útiles de la tetrahydroquinazolina mediante el uso de alcoholes como materiales de partida en lugar de los aldehídos correspondientes. Además, la oxidación se ha logrado usando reactivos comerciales hidratados, sin tamices moleculares, sin otro disolvente que metanol, al aire (a presión atmosférica) y usando temperaturas no superiores a 65°C, lo que hace que el proceso sea simple, accesible, económico y poco agresivo medioambientalmente.
9. Este estudio ha puesto de manifiesto la importancia que ligandos bidentados con un átomo de *N* sulfonamídico y un átomo de *N* amínico tienen como elementos de sistemas metálicos mediadores en la oxidación de metanol, algo que ocurre tanto en $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{HA}^{\text{Ts}}$ como en $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{HMeA}^{\text{Ts}}$, donde HMeA^{Ts} es

4-metil-*N*-(2-(metilamino)bencil)benzenosulfonamida. Así, A^{Ts-} y MeA^{Ts-} , están facultados para unirse al metal, mediante una fuerte interacción, a través del átomo de *N* sulfonamídico y mediante una interacción más débil, a través del átomo de *N* amínico. La diferente fortaleza de estas interacciones permite un intercambio en una de las posiciones de coordinación en el entorno del metal que supondría la disociación del enlace dativo $M-N_{amino}$ y la fijación de metanol mediante la formación del enlace dativo $M-O_{alcohol}$, algo que no ocurre cuando el ligando usado es 2-aminobencilamina (HA), el cual contiene dos *N* amínicos. Como consecuencia, se ha hallado que mientras que el sistema $Pd(OAc)_2/HMeA^{Ts}$ ha resultado activo como mediador en la oxidación de metanol conduciendo, después de 24 h de reacción, a la formación de *N*-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, el sistema $Pd(OAc)_2/HA$ ha resultado inactivo.

10. Se ha observado que la adición de 4-metil-*N*-(quinolin-8-ilmetil)benzenosulfonamida (HQ^{Ts}) inhibe el efecto mediador del sistema $Pd(OAc)_2/HA^{Ts}$ en la oxidación de metanol. Como consecuencia, se ha hallado que el sistema metálico $Pd(OAc)_2/HA^{Ts}/HQ^{Ts}$, después de 24 h reacción, da lugar a una mezcla de $Pd(A^{Ts})_2$ y $Pd(Q^{Ts})_2$, sin que se halla detectado la oxidación de metanol a formaldehído.
11. Se ha demostrado que el sistema metálico $Pd(OAc)_2/HA^{Ts}$ utilizado como mediador en la oxidación de 4-metilbencilalcohol, sin oxígeno o corriente de aire y sin tamices moleculares activados, dio lugar a 4-metilbenzaldehído con un rendimiento equivalente al obtenido con $Pd(OAc)_2/NEt_3$ después de 24 h de reacción a 60°C (30 %), observándose que la adición de H_2O/NEt_3 al sistema de reacción reduce el rendimiento al 19 %. Sin embargo, después de 24 h de reacción a temperatura ambiente, el sistema

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ presenta mucha menor actividad (4 %) que el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (90 %).

12. En este estudio se ha hallado, por vez primera, que es posible la oxidación aeróbica de trietilamina en condiciones suaves, a acetaldehído (31 %) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{HNEt}_2)_2$ (84 %) mediada por el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$. El proceso tiene lugar al aire, a 62°C y no se ve afectado por la presencia de agua, metanol o etanol en el medio de reacción. El acetaldehído reacciona *in situ* con HA^{Ts} , que actúa como nucleófilo, dando lugar a 2-metil-3-tosil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina.



Metodología

5.1. Reactivos y disolventes

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional. Conviene recordar que en un intento de lograr la oxidación de metanol, trietilamina y 4-metilbencil alcohol en condiciones de reacción suaves y mediante un procedimiento simple, accesible y económico hemos optado por trabajar con reactivos comerciales no anhidros, sin tamices moleculares, al aire (sin gases envasados) y a temperaturas no superiores a 65°C.

2-Aminobencilamina, cloruro de tosilo, 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído, 2-(metilamino)benzamida, 8-hidroxiquinolina-2-carbonitrilo, 4-metilbencilalcohol, trietilamina, sulfato sódico anhidro, formaldehído, acetaldehído, pinacol, ciclohexano, metanol, THF,

dioxano, 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno, LiAlH_4 , Pd/C (10 %), ácido acético, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ son productos comerciales que fueron utilizados en la síntesis de los compuestos de este trabajo. A continuación se indica la fórmula molecular, peso molecular y pureza de los citados productos comerciales de partida.

- 2-aminobencilamina ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$): P.m.: $122,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Cloruro de tosilo ($\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2\text{Cl}$): P.m.: $190,65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído ($\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$): P.m.: $173 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- 2-(metilamino)benzamida ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$): P.m.: $150,18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- 8-hidroxiquinolina-2-carbonitrilo ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$): P.m.: $170,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- 4-metilbencil alcohol ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$): P.m.: $122,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Trietilamina ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$): P.m.: $101,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. ρ : $0,726 \text{ g/ml}$. Pureza: 99,5 %.
- Sulfato sódico anhidro (Na_2SO_4): P.m.: $142,04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 99 %.
- Formaldehído 37 % en peso (CH_2O): P.m.: $30,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- Acetaldehído ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$): P.m.: $44,05 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 99 %.
- Pinacol ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$): P.m.: $118,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Ciclohexano (C_6H_{12}): P.m.: $84,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Pureza: 99,5 %.

- 1,3,5-tri-*terc*-butilbenceno ($C_{18}H_{30}$): P.m.: 246,24 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 97 %.
- Metanol (CH_3OH): P.m.: 32,04 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 99,8 %.
- Tetrahidrofurano (C_4H_8O): P.m.: 72,11 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 99,5 %.
- Dioxano ($C_4H_8O_2$): P.m.: 88,11 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 99 %.
- Hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$): P.m.: 38,03 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 95 %.
- Pd/C (10 %).
- Ácido acético glacial ($C_2H_4O_2$): P.m.: 60,05 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 99,5 %.
- Acetato de Paladio ($C_4H_6O_4Pd$): P.m.: 224,51 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Paladio tetrahidratado ($C_4H_6O_4Pd \cdot 4H_2O$): P.m.: 296,59 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Cadmio hidratado ($C_4H_6O_4Cd \cdot 2H_2O$): P.m.: 266,53 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Zinc hidratado ($C_4H_6O_4Zn \cdot 2H_2O$): P.m.: 219,51 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Níquel hidratado ($C_4H_6O_4Ni \cdot 4H_2O$): P.m.: 248,86 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Cobalto hidratado ($C_4H_6O_4Co \cdot 4H_2O$): P.m.: 249,08 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.
- Acetato de Cobre hidratado ($C_4H_6O_4Cu \cdot H_2O$): P.m.: 196,65 $g \cdot mol^{-1}$. Pureza: 98 %.

2-(Tosilaminometil)anilina (HA^{Ts}) se obtuvo mediante reacción de 2-aminobencilamina con cloruro de tosilo, de acuerdo con un procedimiento bibliográficamente descrito.⁹⁰ 2-(aminometil)quinolin-8-ol (HQ^{amino}) se ha obtenido mediante hidrogenación catalítica a temperatura ambiente de 8-hidroxiquinolina-2-carbonitrilo.¹⁴⁷

5.2. Técnicas de estudio

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en uno de los espectrómetros siguientes: Bruker DPX-250, Varian INOVA-400 o Bruker AMX-500, de acuerdo con la adecuación del equipo al tipo de experimento realizado. Se utilizaron como disolventes alguno de los siguientes: DMSO- d_6 , CDCl_3 , metanol- d_4 y/o acetona- d_6 , también en función de su adecuación. Los valores de J se expresan en Hz, y δ en ppm. Las asignaciones de RMN se realizaron mediante una combinación de experimentos COSY, NOESY, NOE, DEPT-135, HMQC y HMBC.

Los espectros de UV-Vis se realizaron en un espectrómetro Konton Instruments Uvikon 810. Las muestras se disolvieron en metanol o acetonitrilo con una concentración comprendida entre 10^{-4} M y 10^{-5} M.

Los espectros de IR se realizaron empleando pastillas de KBr, ya sea en un espectrofotómetro Bio-Rad FTS 135, o en un espectrofotómetro Jasco FT/IR-410 en el rango de $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$.

Los espectros de masas se obtuvieron empleando los siguientes espectrómetros: ULTRAFLEX III TOF/TOF BRUKER, Micromass Autospec o Hewlett Packard LC/MS, mediante las técnicas de MALDI, ESI o FAB, usando como disolventes metanol, cloroformo o acetona y

utilizando como matrices DCTB (*trans*-2-[3-(4-*tert*-butilfenil)-2-metil-2-propeniliden]malononitrilo) o MNBA (*m*-nitrobencilalcohol), dependiendo de la técnica empleada.

Los análisis elementales de las muestras se llevaron a cabo en un analizador Carlo Erba EA 1108, en estado sólido mediante un método cuantitativo de combustión dinámica instantánea.

5.3. Estudios computacionales (DFT)

Las optimizaciones geométricas y los cálculos energéticos se han realizado en fase gas con el paquete de programas Gaussian 09W,¹⁰⁵ al nivel de la teoría del funcional de la densidad (DFT) y usando el funcional híbrido B3LYP. Se ha empleado un conjunto de bases LANL2DZ para Pd y la base estándar 6-31G(d) para C, H, O, S y N. En la oxidación de metanol, los sistemas estudiados han sido Pd(OAc)₂·4H₂O/H₂L, Pd(OAc)₂/HQ^{hidroxi}/HA^{Ts} y Pd(OAc)₂/HQ^{amino}/HA^{Ts}, mientras que en la oxidación de trietilamina nos hemos centrado en el sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}.

Las estructuras moleculares de Pd(L),⁸⁷ Pd(OAc)₂(NHEt₂)₂, Pd(A^{Ts})₂ y HQ_Z^{Ts}, las cuales han sido experimentalmente obtenidas mediante difracción de rayos X, nos han permitido orientar las optimizaciones geométricas. Las conformaciones obtenidas han sido minimizadas al nivel DFT y el valor de energía resultante se ha tomado como una referencia para todos los cálculos posteriores. Las frecuencias armónicas se han calculado al nivel DFT para determinar los puntos estacionarios y las energías de punto cero (ZPE).

5.4. Estudios de difracción de Rayos X de monocristal

Se obtuvieron monocristales adecuados de los compuestos $\text{Pd}(\text{ATs})_2$ (bajo dos formas polimórficas), HQZ^{Ts} y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{HNEt}_2)_2$ para su medida empleando difracción de rayos-X. Los principales datos experimentales de la recogida y algunos datos cristalográficos y de refinado se resumen en las Tablas 5.1 y 5.2.

Los datos se recogieron a 100(2) K, empleando radiación de $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) filtrada con monocromador de grafito. Los datos se procesaron y se corrigieron para los efectos de Lorentz y de polarización. Las correcciones de absorción se realizaron utilizando un método semiempírico de tipo “multi-scan”, y aplicando SADABS^{148,149} para HQZ^{Ts} y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$, mientras que a ambos cristales de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ al tratarse de maclas, se les aplicó TWINABS.¹⁵⁰ Las estructuras se han resuelto mediante una combinación de métodos directos estándar¹⁵¹ y luego se han refinado mediante una combinación de técnicas de Fourier basadas en F^2 .¹⁵² Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de *H*, por su parte, fueron incluidos mayoritariamente en posiciones calculadas geométricamente, y con parámetros térmicos dependientes de los átomos a los que se encuentran unidos. Aquellos átomos de *H* que pudieran participar en enlace de hidrógeno, se han localizado en mapas de Fourier, y se les han asignado parámetros térmicos dependientes de los átomos a los que se encuentran unidos.

Tabla 5.1: Datos cristalográficos de HQz^{Ts} y Pd(OAc)₂(HNEt₂)₂.

	HQz ^{Ts}	Pd(OAc) ₂ (HNEt ₂) ₂
Fórmula	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ PdO ₄
M _r	288,36	370,76
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c (N° 14)	P-1 (N° 2)
Celda unidad	a = 15,9574(4) Å b = 6,0364(1) Å c = 14,9838(3) Å α = 90° β = 110,936(1)° γ = 90°	a = 7,0019(67) Å b = 8,0443(66) Å c = 8,3966(73) Å α = 66,216(19)° β = 87,665(14)° γ = 81,480(18)°
Volumen (Å ³)	1348,03(5)	427,9(7)
Z	4	1
D _c (g/cm ³)	1,421	1,439
μ (mm ⁻¹)	0,243	1,12
F(000)	608	192
θrango (°)	2,73 - 31,205	2,65 - 26,33
Ref. col. / Ref. Ind	72839 / 5158	2480 / 1630
R _{int}	0,0525	0,0295
Datos/ restr./param.	5158 / 0 / 187	1630 / 0 / 92
R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0382, wR ₂ = 0,0537	R ₁ = 0,0278, wR ₂ = 0,0282
R ₁ , wR ₂ (all data)	R ₁ = 0,0961, wR ₂ = 0,1042	R ₁ = 0,0405, wR ₂ = 0,0406
Residuos (e.Å ⁻³)	0,551; -0,468	0,591; -0, 496

Tabla 5.2: Datos cristalográficos de los dos polimorfos de Pd(A^{Ts})₂.

	Pd(A ^{Ts}) ₂	Pd(A ^{Ts}) ₂
Fórmula	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ PdO ₄ S ₂	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ PdO ₄ S ₂
M _r	657,08	657,08
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1 (N° 2)	P2 ₁ /c (N° 14)
Celda unidad	a = 6,8943(5) Å b = 14,0982(9) Å c = 14,2988(9) Å α = 102,609(4)° β = 98,911(4)° γ = 98,206(4)°	a = 6,8995(15) Å b = 8,5875(19) Å c = 22,797(4) Å α = 90° β = 98,652(7)° γ = 90°
Volumen (Å ³)	1311,53(15)	1335,4(5)
Z	2	2
D _c (g/cm ³)	1,664	1,634
μ (mm ⁻¹)	0,911	0,895
F(000)	672	672
θ rango (°)	1,506 - 25,680	1,81 - 24,71
Ref. col. / Ref. Ind	13898 / 4954	9929 / 2260
R _{int}	0,0740	0,0743
Datos/ restr./param.	4954 / 0 / 355	2260 / 0 / 180
R ₁ , wR ₂ [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0712; wR ₂ = 0,1137	R ₁ = 0,0675; wR ₂ = 0,1527
R ₁ , wR ₂ (all data)	R ₁ = 0,1494; wR ₂ = 0,1646	R ₁ = 0,1048; wR ₂ = 0,1760
Residuos (e.Å ⁻³)	0,871; -1,5771	1,383; -1,441

5.5. Oxidación aeróbica de metanol, trietilamina y 4-metilbencil alcohol.

A continuación se procederá a la descripción de los experimentos diseñados para el estudio de la oxidación aeróbica de metanol, trietilamina y 4-metilbencil alcohol, incluyendo la caracterización de las sustancias aisladas en el curso de la investigación. Para facilitar el seguimiento y correspondencia entre las secciones correspondientes a los resultados y la metodología, ambas partes se han estructurado de forma similar y siguiendo el mismo orden, en lo que a la enumeración de experimentos se refiere.

5.5.1. Oxidación de metanol

A continuación referiremos los estudios llevados a cabo con diferentes sistemas metálicos, entre los que se hallan $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$; $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HQ}^{\text{Ts}}$; $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$.

5.5.1.1. Sistemas $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$

Los estudios realizados con $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ evidenciaron que estos sistemas metálicos no actúan como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$,

$\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 2\text{MeOH}$ y $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, respectivamente. A continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación de los citados compuestos.

Formación de $\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$: Una disolución metanólica (40 mL) de H_2L (100 mg; 0,231 mmol) y $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (57 mg; 0,231 mmol) se mantuvo con agitación a temperatura de reflujo durante aproximadamente 24 h (Fig. 5.1). La disolución marrón resultante se concentró a vacío dando lugar a un aceite, que se agitó con éter etílico (20 mL) durante 10 min lo que condujo a la precipitación de un sólido marrón, posteriormente identificado como $\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$.

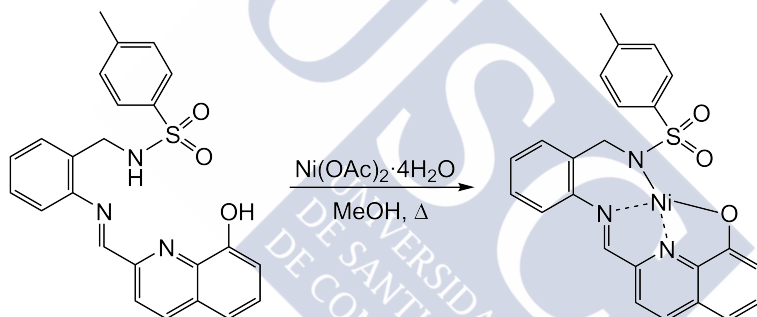


Figura 5.1: Esquema de reacción conducente a $\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$

$\text{Ni}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot \text{MeOH}$: Rendimiento = 53 mg (44%). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3420 (a,m), $\nu(\text{C-N}_{\text{imi}})$ 1595 (mf), $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1344(f), $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ 1162(mf). MS (FAB, positivo) m/z (%): 488,1 (100) [$\text{Ni}(\text{L}) + \text{H}$] $^+$. UV (MeOH, nm) λ 304. Análisis elemental hallado: C 57,9; H 5,0; N 8,4; S 6,1%; calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NiO}_3\text{S} \cdot \text{MeOH}$: C 57,7; H 4,5; N 8,1; S 6,2%.

Formación de $\text{Zn}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 2\text{MeOH}$. Una disolución en metanol (80 mL) de H_2L (80 mg; 0,18 mmol) y $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (28 mg;

0,18 mmol) se mantuvo a reflujo durante un período de 24 h (Fig. 5.2). Se filtró la suspensión naranja resultante, dando lugar a un polvo de color naranja, que se lavó con metanol seguido de éter dietílico, y se secó a vacío, identificándose posteriormente como $Zn_2(L^{cadena})_2 \cdot 2MeOH$.

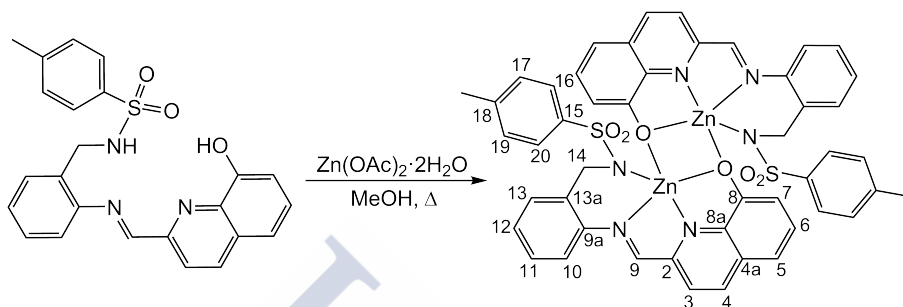


Figura 5.2: Esquema de reacción conducente a $Zn_2(L^{cadena})_2$ mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

$Zn_2(L^{cadena})_2 \cdot 2MeOH$: Rendimiento = 82 mg (50 %). RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ /ppm 8,90 (s, 1H; H-9); 8,60 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz, H-4); 7,98 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz, H-3); 7,75 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz, H-16 y H-20); 7,50 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-6); 7,46 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz, H-10); 7,36 (1 H, t, $J = 8,0$ Hz, H-11); 7,21 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-12); 7,16 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H-17 y H-19); 7,08 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-13); 6,98 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 6,81 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz, H-7); 4,06 (2 H, s, H-14) y 2,29 (3 H, s, H-18). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(OH)$ 3408(a,m), $\nu(CN)$ 1597(f), $\nu_{as}(SO_2)$ 1332(f), $\nu_s(SO_2)$ 1164(mf); MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 991,1 (100) $[Zn_2(L)_2 + H]^+$. Análisis elemental hallado: C 56,6; H 3,9; N 7,6; S 5,7%; calculado para $C_{48}H_{38}N_6O_6S_2Zn \cdot 2MeOH$: C 56,9; H 4,4; N 8,0; S 6,1 %

Formación de $Cd_2(L^{cadena})_2$. Una disolución en metanol (80 mL) de H_2L (81 mg; 0,187 mmol) y $Cd(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (50 mg; 0,187 mmol) se mantuvo a reflujo durante un período de 24 h (Fig. 5.3). Se filtró la

suspensión roja resultante, dando lugar a un polvo de color naranja, que se lavó con metanol y éter dietílico, y se secó a vacío, identificándose posteriormente como $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$.

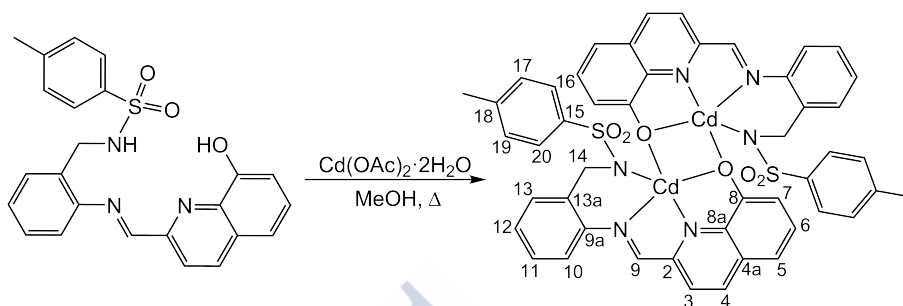


Figura 5.3: Esquema de reacción conducente a $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

$\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$: Rendimiento = 67 mg (66 %) RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ /ppm 9,00 (1H, s, H-9); 8,48 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-4); 7,89 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-3); 7,66 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-16 y H-20); 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-10); 7,45 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,28 (1H, t, $J = 8,0$ Hz, H-11), 7,12 (2H, d, $J = 8,1$ Hz, H-17 y H-19), 7,05 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-12); 6,88 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-13); 6,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7), 4,22 (s, 2H, H-14) y 2,29 (s, 3H, H-18). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3427(a,m), $\nu(\text{CN})$ 1623(m), $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1343(f), $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ 1163(mf); MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 1085,1 (100) [$\text{Cd}_2(\text{L})_2 + \text{H}$] $^+$. Análisis elemental hallado: C 53,6; H 3,8; N 8,0; S 6,0 %; calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{Cd}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: C 53,2; H 3,5; N 7,8; S 5,9 %.

5.5.1.2. Oxidación de metanol mediada por cobalto

Los estudios realizados con $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de

metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, HA^{Ts} y HQZ^{Ts} . A continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación de los citados compuestos y el experimento de marcado isotópico realizado con el fin de verificar el origen de HQZ^{Ts} .

Formación de $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, HA^{Ts} y HQZ^{Ts} . Una disolución de H_2L (100 mg; 0,23 mmol) y $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (56 mg; 0,23 mmol) en metanol (50 mL) se mantuvo a reflujo durante 24 h. La suspensión resultante fue filtrada, obteniéndose un polvo marrón, que fue lavado y secado, identificándose posteriormente como $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. El filtrado se concentró en el rotavapor y el resultado fue un sólido que se lavó con éter etílico:hexano (50:50) y se secó a vacío. La disolución de lavado se concentró hasta sequedad en el rotavapor resultando un sólido blanco que posteriormente se identificó como 3-tosil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (HQZ^{Ts}), mientras que el sólido remanente fue identificado como HA^{Ts} .

HQZ^{Ts} isotópicamente marcado con deuterio se obtuvo partiendo de una disolución de H_2L (0,01 g; 0,03 mmol) y $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (7,5 g; 0,03 mmol) en metanol- d_4 (5 mL) a reflujo durante 24 h (Fig. 5.4). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró en el rotavapor para eliminar el metanol- d_4 remanente.

$\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: Rendimiento = 32 mg (29%). IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3424(a,m), $\nu(\text{CN})$ 1575(mf), $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1334(f) y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ 1164(mf). MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 977,0 (60) [$\text{Co}_2(\text{L})_2 + \text{H}]^+$. $\mu = 5,6 \mu_{\text{B}}$ (por ión Co^{2+}). Análisis elemental hallado: C 54,9; H 4,3; N 7,8; S 5,8%; calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{Co}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C 55,0; H 4,4; N 8,0; S 6,1%.

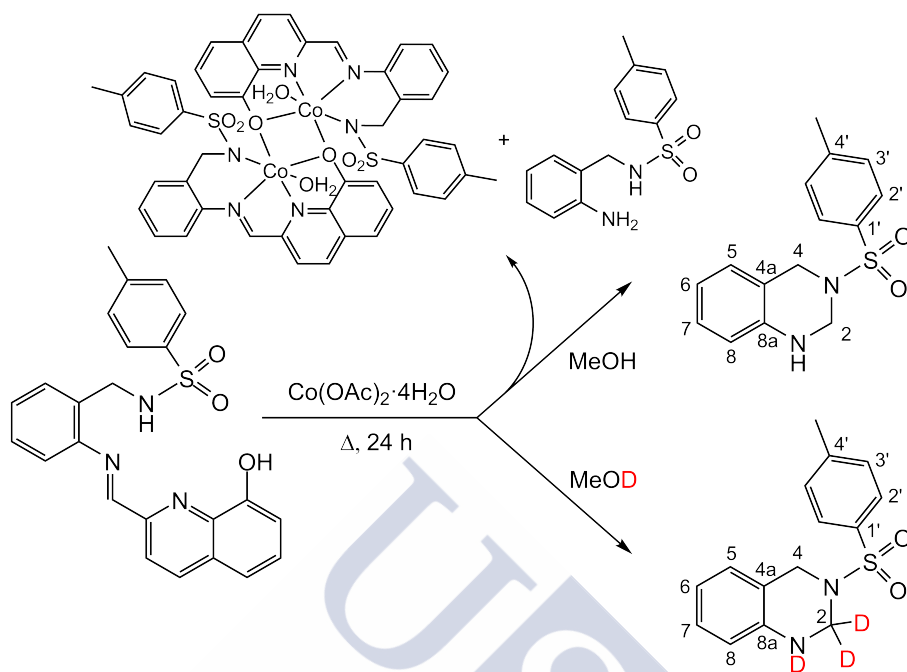


Figura 5.4: Esquema de reacción conducente a $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y HQz^{Ts} (no deuterado y trideuterado) mostrando, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN de HQz^{Ts} .

HQz^{Ts}: Rendimiento = 2%. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ/ppm 7,60 (d, 2H, J = 8,2 Hz, 2×H-2'); 7,19 (d, 2H, J = 8,2 Hz, 2×H-3'); 6,92 (m, 2H, H-7 + H-5); 6,72 (dt, 1H, J = 7,5 y 1,1 Hz, H-6); 6,61 (dd, 1H, J = 8,5 y 1,1 Hz, H-8); 4,70 (s, 2H, CH₂-2); 4,54 (s, 2H, CH₂-4) y 2,30 (s, 3H, CH₃) ppm. MS (ESI): m/z (%): 311 (100) [HQz^{Ts} + Na]⁺.

5.5.1.3. Oxidación de metanol mediada por paladio

La investigación de la oxidación de metanol mediada por paladio(II) comprende el estudio de los siguientes sistemas: Pd(OAc)₂·4H₂O/H₂L; Pd(OAc)₂/H₂L; PdCl₂/H₂L; Pd(OAc)₂/HA^{Ts}; Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts};

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$. A los sistemas $\text{PdCl}_2/\text{H}_2\text{L}$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{H}_2\text{L}$ no se les dedicará un epígrafe específico, porque su uso ha sido puntual.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{L}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} . A continuación, se describen las condiciones de reacción que han conducido a la formación de los citados compuestos y los experimentos realizados con el fin de verificar su origen, es decir la formación de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$, tanto mediante hidrólisis como partiendo de 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído, y finalmente el marcado isotópico de HQZ^{Ts} .

Formación de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} . El estudio se inició con $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,05 g; 0,23 mmol) y H_2L (0,10 g; 0,23 mmol) en disolución metanólica a reflujo durante 24 h, utilizando indistintamente $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ como reactivo de partida (Fig. 5.5). La suspensión resultante se filtra a vacío y el polvo verde obtenido, que se identificó como $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, se lavó con éter dietílico y se deja secar al aire. El filtrado se concentra en el rotavapor, y del crudo de reacción resultante se han separado mediante cromatografía dos productos, utilizando como eluyente una mezcla de éter dietílico:hexano (50:50). Las disoluciones separadas se concentran hasta sequedad en el rotavapor conduciendo a dos sólidos, uno de color violeta y otro blanco, posteriormente identificados como $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} , respectivamente. Los espectros bidimensionales de correlación HMQC y HMBC de HQZ^{Ts} se muestran en las Fig. 5.6 y 5.7, respectivamente.

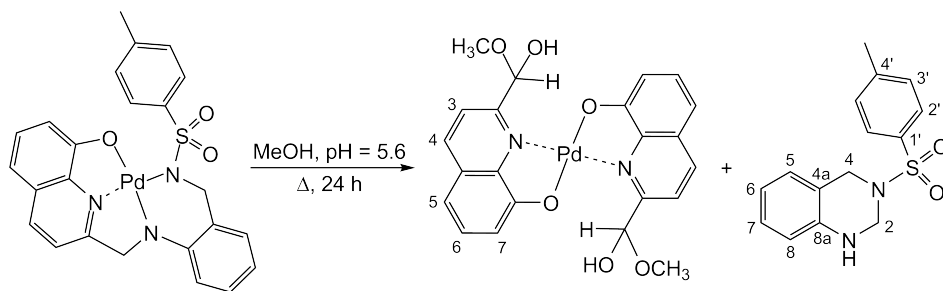


Figura 5.5: Esquema de reacción conducente a $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

$\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: Rendimiento = 0,11 g (78%). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8,70 (s, 1H, H14); 8,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H17); 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H16); 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H2 + H6); 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H12); 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H20); 7,42 (dt, $J = 7,8$ y 1,5 Hz, 1H, H11); 7,34 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H10); 7,30 (dd, $J = 7,4$ y 1,2 Hz, 1H, H9); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H3 + H5); 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H19); 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H21); 4,24 (s, 2H, H7); 2,36 (s, 3H, H40). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 174,1 (C22); 168,2 (C14); 148,2 (C15); 144,2 (C23); 142,6 (C1); 140,4 (C4 + C13); 138,2 (C17); 137,3 (C8); 136,8 (C20); 132,0 (C18); 131,3 (C9); 130,7 (C10); 129,3 (C11); 129,0 (C3 + C5); 126,9 (C2 + C6); 122,6 (C16); 119,9 (C12); 114,9 (C21); 111,7 (C19); 49,8 (C7); 21,3 (C40). IR (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3442, $\nu(\text{CN})$ 1586, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1336, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ 1142. MS (FAB $^+$, disulfuro) m/z (%) [aducto]: 536,0 (100) [$\text{Pd}(\text{L})+\text{H}$] $^+$. Análisis elemental: C 48,2; H 3,9; N 7,0; S 5,2%, calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{PdS}$: C 48,8; H 4,2; N 7,1; S 5,4%.

$\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$: RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ : 8,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4); 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3); 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-6); 7,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH); 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H 5);

6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-7); 6,67 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, OH); 3,52 (s, 3H, OCH₃) ppm.

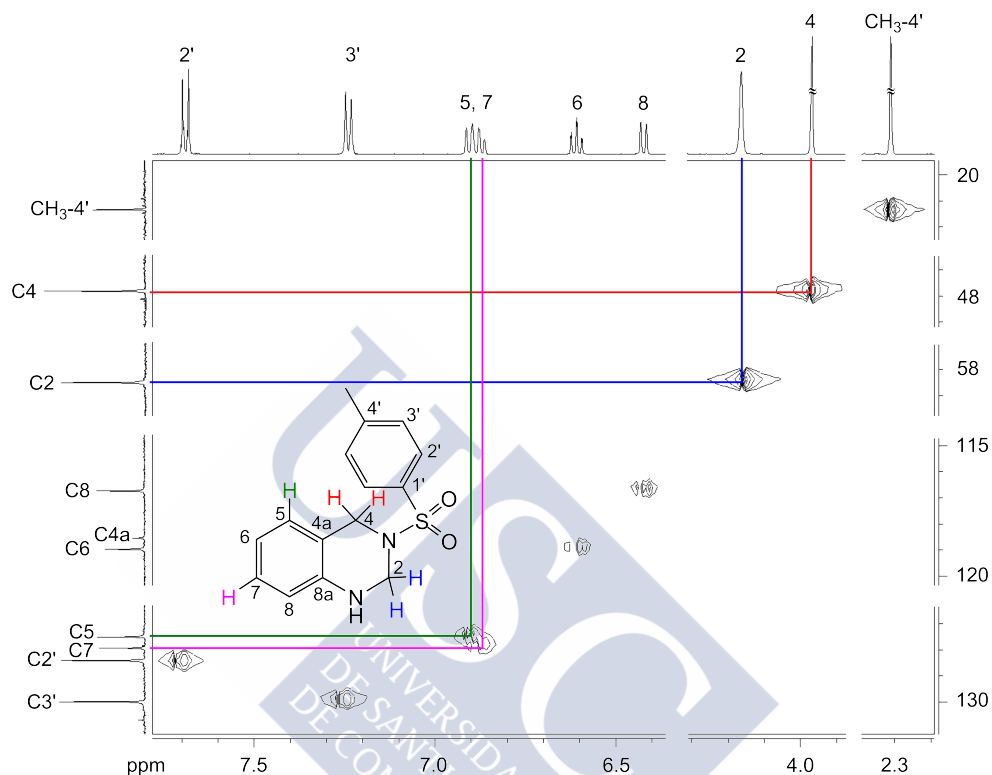


Figura 5.6: Espectro bidimensional de correlación HMQC de HQz^{Ts}. Se han destacado en azul y rojo las señales correspondientes a CH₂-2 y CH₂-4, respectivamente.

HQz^{Ts}: Rendimiento = 4%. RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, 2×H-2'); 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, 2×H-3'); 6,84 (m, 2H, H-7+H-5); 6,52 (dt, $J = 7,4$ y 1,1 Hz, 1H, H-6); 6,35 (dd, $J = 8,6$ y 1,1 Hz, 1H, H-8); 6,06 (t, 1H, NH); 4,49 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H, CH₂-2); 4,33 (s, 2H, CH₂-4) y 2,29 (s, 3H, CH₃) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, acetona-d₆): 144,2 (C4'); 143,2 (C8a); 136,9 (C1'); 130,1 (2×C3'); 128,5 (2×C2'); 128,0 (C7); 127,6 (C5); 119,1 (C6); 118,7 (C4a); 116,9 (C8); 58,5 (CH₂-2); 47,9 (CH₂-4) y 21,6 (CH₃)

ppm. FT-IR (KBr): 3361 (NH) cm^{-1} . HRMS hallado, 311,0829 m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S} [\text{HQZ}^{\text{Ts}} + \text{Na}]^+$: 311,0825. Análisis elemental hallado: C 62,7; H 5,5; N 9,5%; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 62,5; H 5,6; N 9,7%.

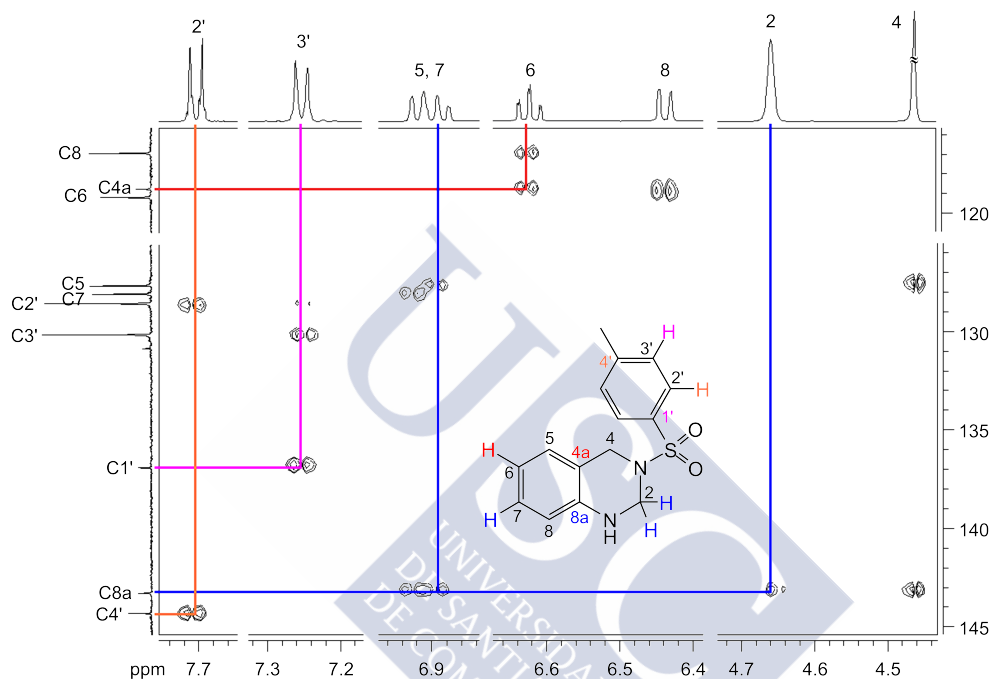


Figura 5.7: Espectro bidimensional de correlación HMBC de HQZ^{Ts} . Se han destacado en rojo, azul, violeta y naranja los carbonos correspondientes a C4a, C8a, C1' y C4', respectivamente.

Formación de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ mediante hidrólisis. La formación del complejo $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ junto con HQZ^{Ts} ha sido interpretada como un indicio de la hidrólisis del ligando $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ debido a la presencia de agua en un medio de reacción moderadamente ácido. Con el objetivo de verificar que la hidrólisis del ligando es una condición necesaria para la obtención de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} , se realizaron tres experimentos. En el primero de ellos se partió de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, en el segundo se emplearon $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro y H_2L como reactivos de partida, y en el

tercero se partió de PdCl_2 anhidro y H_2L , realizando dos reacciones en cada caso, una de ellas con agua añadida y la otra sin ella. A continuación se detallan las condiciones de reacción empleadas en cada caso.

Experimento con $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Una disolución de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,03 g; 0,05 mmol) en metanol acidificado (3 mL; pH 5,6), se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.8). El precipitado resultante se filtra, y el filtrado se concentra en el rotavapor para eliminar el metanol remanente, obteniéndose HQZ^{Ts} (2 %). El rendimiento se obtiene integrando el metileno de la posición 4, y comparándolo con la señal alquílica de 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno empleado como patrón interno ($1\cdot 10^{-5}$ g, $4\cdot 10^{-5}$ mmol).

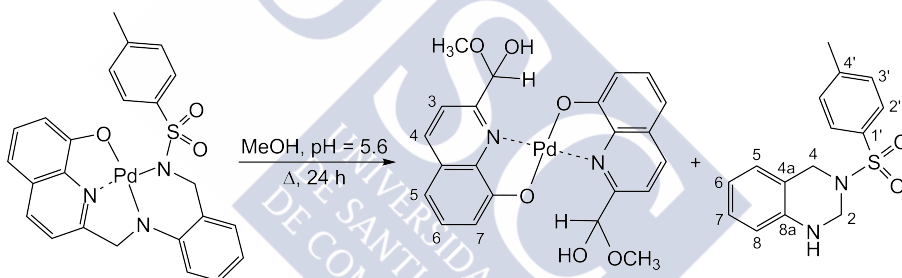


Figura 5.8: Esquema de reacción conducente a $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y HQZ^{Ts} partiendo de $\text{Pd}(\text{L}^{\text{cadena}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro y H_2L Una disolución de $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ (0,02 g; 0,05 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro (0,01 g; 0,05 mmol) utilizando una mezcla de metanol/THF/agua (1,82/0,58/0,6 mL) como disolvente se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.9). El resultado se filtra, y el filtrado se concentra en el rotavapor para eliminar el disolvente obteniéndose HQZ^{Ts} (4 %). El rendimiento se obtiene integrando el metileno de la posición 4, y comparándolo con la señal alquílica de 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno empleado como patrón interno ($1\cdot 10^{-5}$ g;

$4 \cdot 10^{-5}$ mmol). Paralelamente, se lleva a cabo la reacción anterior sin añadir agua al medio, es decir, en metanol/THF (1,82/1,28 mL), lo que inhibe totalmente la formación de HQZ^{Ts} .

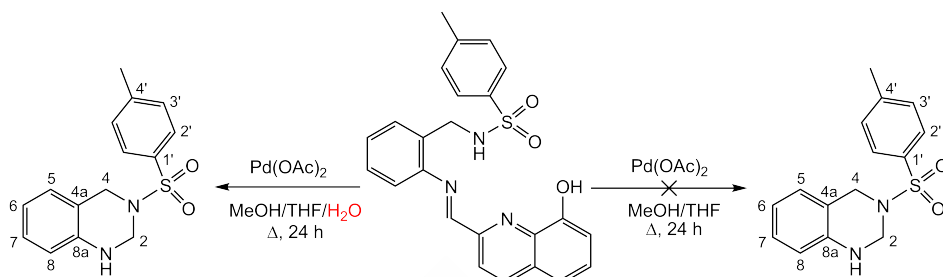


Figura 5.9: Esquema de reacción conducente a HQZ^{Ts} partiendo de $Pd(OAc)_2$ anhidro y H_2L en metanol/THF/ H_2O . Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

Experimento con $PdCl_2$ anhidro y H_2L . Una disolución de H_2L^{anillo} (0,02 g; 0,045 mmol) y $PdCl_2$ anhidro (0,008 g; 0,045 mmol) utilizando una mezcla de metanol/THF/agua (1,82/0,58/0,6 mL) como disolvente. La reacción se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.10). El resultado de esta reacción se filtra, y el filtrado se concentra en el rotavapor para eliminar el disolvente obteniéndose HQZ^{Ts} (3,6%).

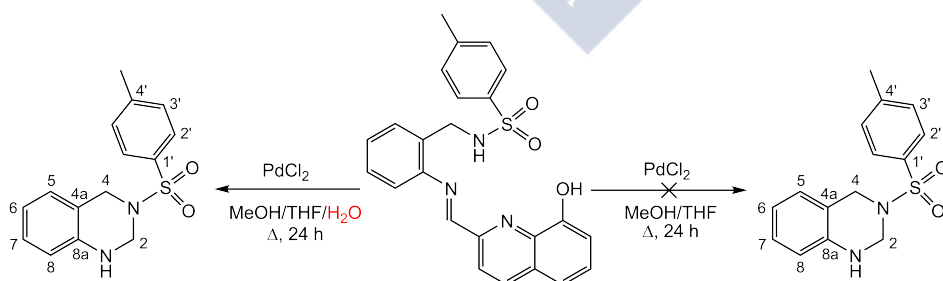


Figura 5.10: Esquema de reacción conducente a HQZ^{Ts} partiendo de $PdCl_2$ anhidro y H_2L en metanol/THF/ H_2O . Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

El rendimiento se obtiene integrando el metileno de la posición 4, y comparándolo con la señal alquílica de 1,3,5-tri-*tert*-butillbenceno empleado como patrón interno ($1 \cdot 10^{-5}$ g; $4 \cdot 10^{-5}$ mmol). Paralelamente, se lleva a cabo la reacción anterior sin añadir agua al medio, es decir, metanol/THF (1,82/1,28 mL), lo que inhibe totalmente la formación de HQZ^{Ts}.

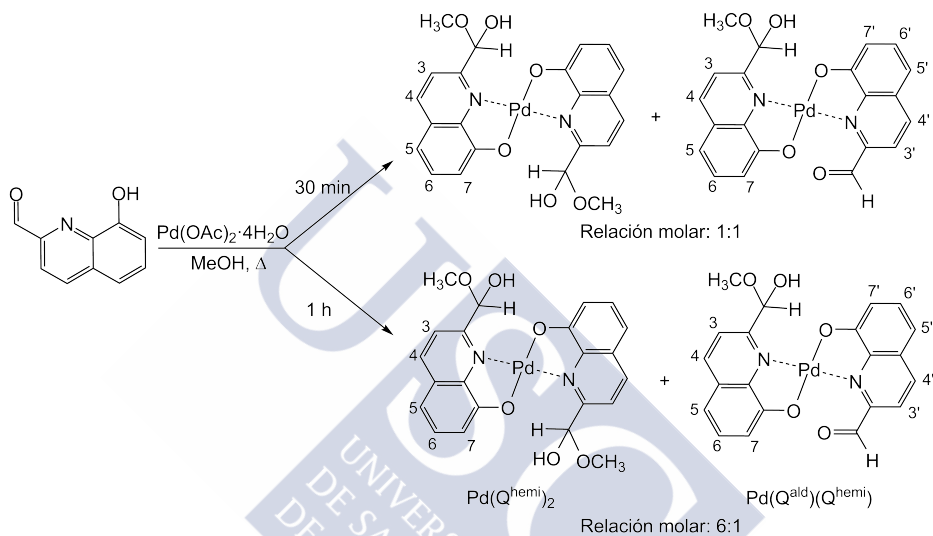


Figura 5.11: Esquema de reacción conducente a $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

Formación de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ partiendo de 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído. Una disolución de metanol (60 mL) que contiene 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (0,30 g; 1,73 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,19 g; 0,65 mmol) se mantiene a reflujo (Fig. 5.11). Con el fin de estimar el tiempo de reacción necesario, transcurridos 30 min se filtra la suspensión resultante, obteniéndose un polvo granate que se lava con metanol y éter etílico, y se seca a vacío. El producto bruto obtenido es una mezcla de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ en relación molar 1:1, que se purifica mediante cromatografía flash utilizando como eluyente acetato de etilo:hexano (80:20). Las disoluciones

purificadas se llevan a sequedad en el rotavapor dando lugar a sendos sólidos de color granate $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$. Algunos espectros bidimensionales de correlación COSY, NOESY, HMQC y HMBC de estos compuestos se muestran en las Fig. 5.12-5.16. Cuando la reacción se lleva cabo en las mismas condiciones, pero durante 1 h, el producto bruto obtenido es una mezcla de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$ y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$ en relación molar 6:1.

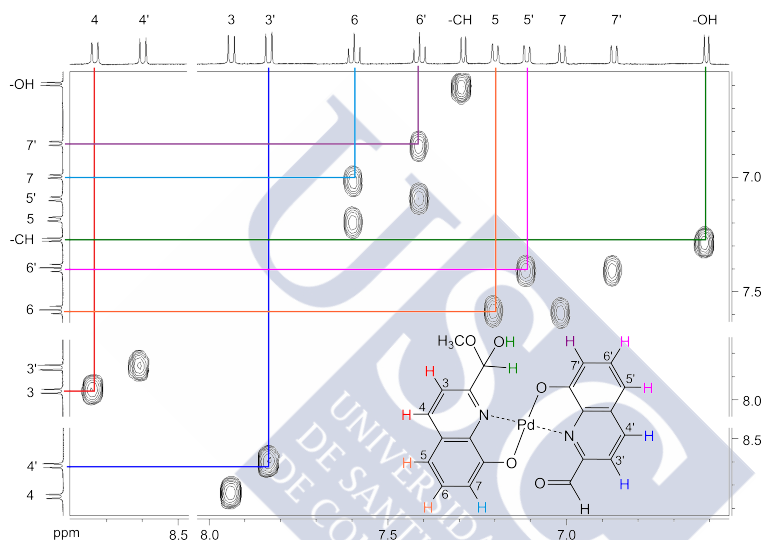


Figura 5.12: Espectro bidimensional de correlación H-H (COSY) de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$. Se han destacado algunos importantes acoplamientos vecinales H-H

$\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$: Rendimiento = 25%. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ : 10,52 (s, 1H; HCO); 8,74 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz; H-4); 8,60 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz; H-4'); 7,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz; H-3); 7,84 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz; H-3'); 7,60 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz; H-6); 7,41 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz; H-6'); 7,29 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz; CH); 7,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz; H-5); 7,11 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz; H-5'); 7,01 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz; H-7); 6,87 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz; H-7'); 6,64 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz; OH); 3,55 (s, 3H; OCH_3); IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1692(f), $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ 1589(m);

MS (MALDI-TOF/DCTB): 481,9 m/z (20 %) $[\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}}) + \text{H}]^+$; análisis elemental hallado: C 52,0; H 2,9; N 6,0 %; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Pd}$: C 52,2; H 3,3; N 5,8 %.

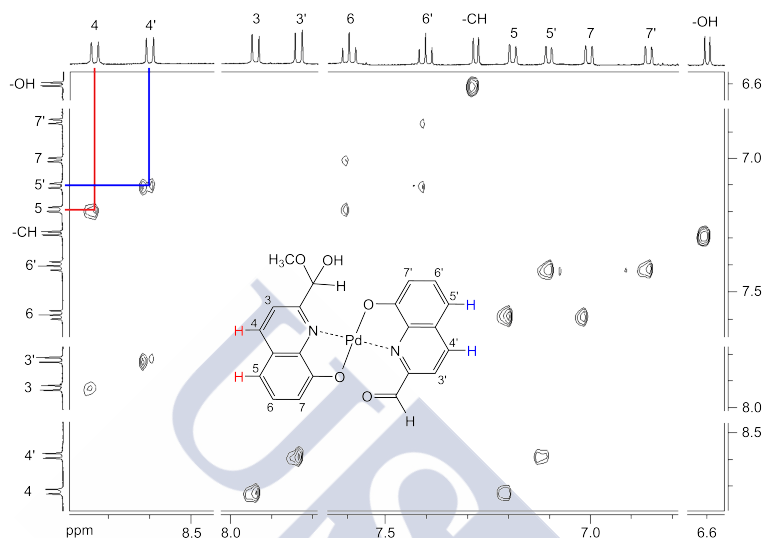


Figura 5.13: Espectro bidimensional de correlación H-H (NOESY) de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{ald}})(\text{Q}^{\text{hemi}})$. Se han destacado algunos importantes acoplamiento vecinales H-H

$\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$: Rendimiento = 39 %. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6): δ : 8,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4); 7,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3); 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-6); 7,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH); 7,08 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-5); 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-7); 6,67 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, OH); 3,52 (s, 3H, OCH_3) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): 167 ($2 \times \text{C}_8$); 162 ($2 \times \text{C}_2$); 144 ($2 \times \text{C}_{8a} + 2 \times \text{C}_4$); 129,5 ($2 \times \text{C}_{4a} + 2 \times \text{C}_6$); 121 ($2 \times \text{C}_3$); 114 ($2 \times \text{C}_7$); 112 ($2 \times \text{C}_5$); 93 ($2 \times \text{C}_{1'}$) y 52 ($2 \times \text{C}_{2'}$) ppm. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ 1590(m) cm^{-1} . MS (MALDI-TOF/ DCTB) 513,9 m/z (100 %) $[\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2 + \text{H}]^+$; análisis elemental hallado: C 51,7; H 3,5; N 5,5 %; calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Pd}$: C 51,3; H 3,9; N 5,4 %.

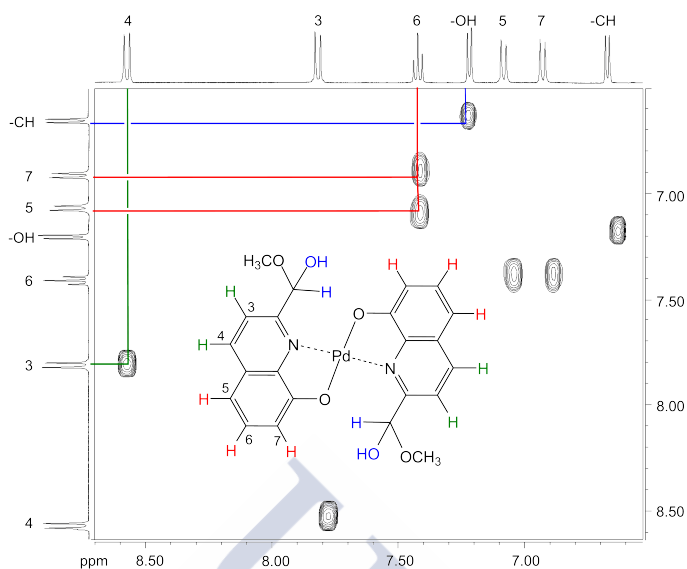


Figura 5.14: Espectro bidimensional de correlación H-H (COSY) de $\text{Pd}(\text{Qhemi})_2$. Se han destacado en azul, rojo y verde algunos importantes acoplamientos vecinales H-H.

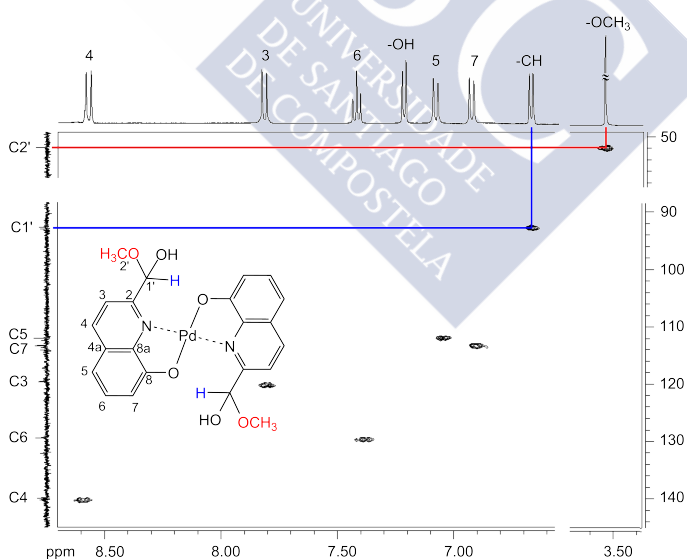


Figura 5.15: Espectro bidimensional de correlación H-C (HMQC) de $\text{Pd}(\text{Qhemi})_2$. Se han destacado en rojo y azul las señales correspondientes a CH_3O - y $-\text{CH}$, respectivamente.

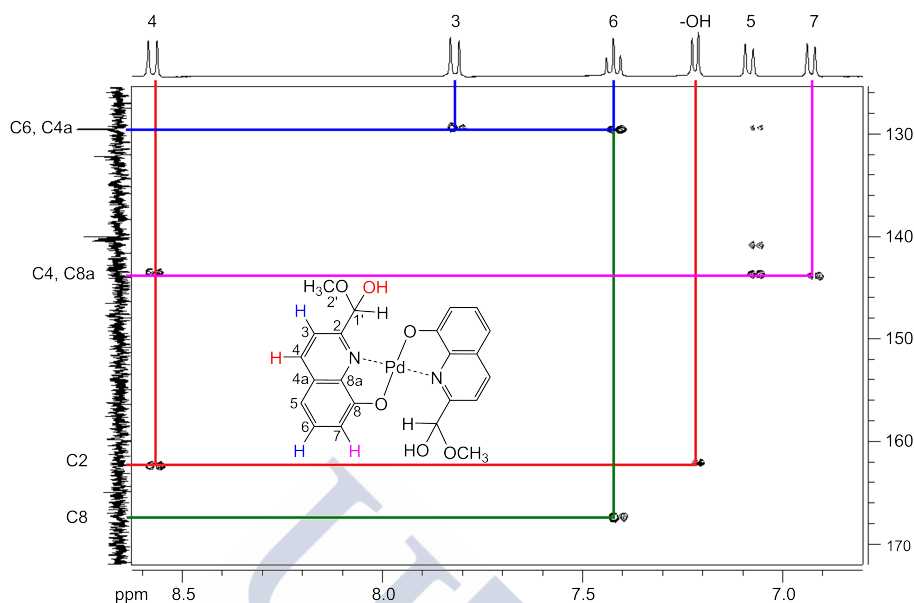


Figura 5.16: Espectro bidimensional de correlación H-C (HMBC) de $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{hemi}})_2$. Se han destacado en rojo, verde, azul y violeta las señales correspondientes a C2, C8, C4a y C8a, respectivamente.

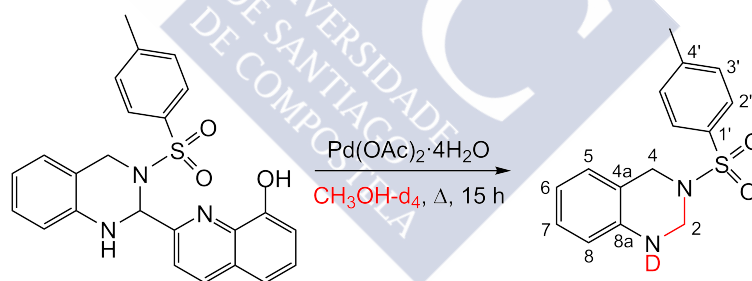


Figura 5.17: Esquema de reacción conducente a HQz^{Ts} trideuterado, mostrando, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

Formación de HQz^{Ts} isotópicamente marcado. Con el objetivo de verificar la procedencia del grupo metileno de HQz^{Ts} , se ha realizado el experimento de marcado isotópico con deuterio (Fig. 5.17). En el mismo, se parte de una disolución de $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ (0,01 g; 0,03 mmol)

y $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($5,6 \cdot 10^{-3}$ g; 0,02 mmol) en metanol- d_4 (2 mL). La reacción se mantiene a reflujo durante 15 h. El sólido resultado se filtra y el filtrado fue llevado a sequedad empleando un rotavapor obteniéndose HQZ^{Ts} isotópicamente marcado con deuterio.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que este sistema metálico, aunque muy lentamente, actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ y HQZ^{Ts} . A continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación de los citados compuestos, así como la síntesis de HQ^{amino} .

Síntesis de HQ^{amino} . Se parte de 8-hidroxiquinolina-2-carbonitrilo y se hace reaccionar a temperatura ambiente con hidrógeno en ácido acético como disolvente empleando Pd/C como catalizador,¹⁴⁷ obteniéndose así 2-(aminometil)quinolin-8-ol (Figura 5.18).

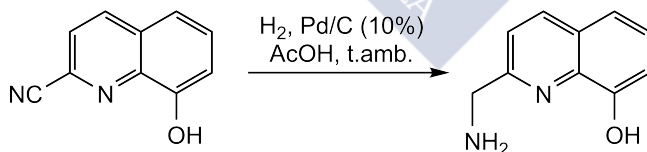


Figura 5.18: Esquema de reacción conducente a HQ^{amino} .

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{amino}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$. Una disolución de HA^{Ts} (0,03 g; 0,11 mmol), HQ^{amino} (0,02 g; 0,10 mmol); $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,025 g; 0,11 mmol) y metanol (0,2 mL) en THF/agua/ NEt_3 (10/0,2/0,07 ml) se mantiene a reflujo durante 88 h (Fig. 5.19). El

sólido resultante se filtra y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose, en el bruto de reacción, la formación de $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ y HQz^{Ts} .

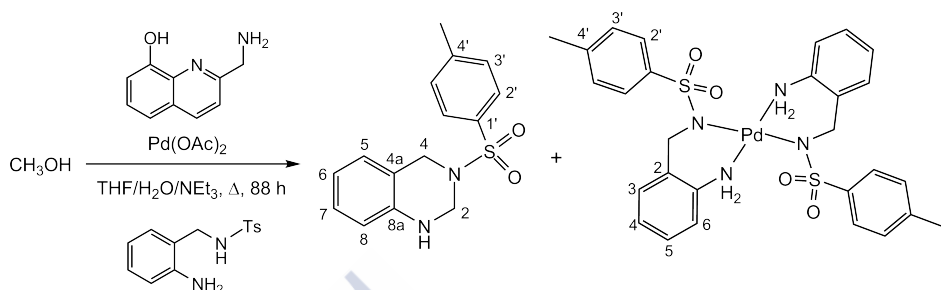


Figura 5.19: Esquema de reacción conducente a HQz^{Ts} y $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

$\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$: RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ /ppm 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H, H-2'); 7,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-5); 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H, H-3'); 7,02 (s, 4H, $-\text{NH}_2$), 6,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-3); 6,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-4); 6,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-6); 4,07 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$); 2,27 (s, 6H, $-\text{CH}_3$).

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HQ}^{\text{Ts}}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que este sistema metálico no actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{Ts}})_2$, $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$ y $\text{Pd}(\text{Q}^{\text{Ts}})(\text{A}^{\text{Ts}})$. A continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación de los citados compuestos así como la síntesis de HQ^{Ts} .

Síntesis de HQ^{Ts}. La tosilación de 2-(aminometil)quinolin-8-ol (HQ^{amino}), en el grupo amino, mediante cloruro de tosilato y dos equivalentes de trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente da lugar a HQ^{Ts} (Fig. 5.20). A continuación se recogen los datos espectroscópicos correspondientes al sólido de color blanco obtenido. El espectro de RMN de ¹³C se muestra en la Fig. 5.21, en la que se han destacado en violeta y azul los carbonos correspondientes a los grupos metilo y metileno, respectivamente.

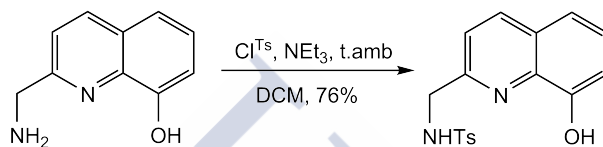


Figura 5.20: Esquema de reacción conducente a HQ^{Ts}.

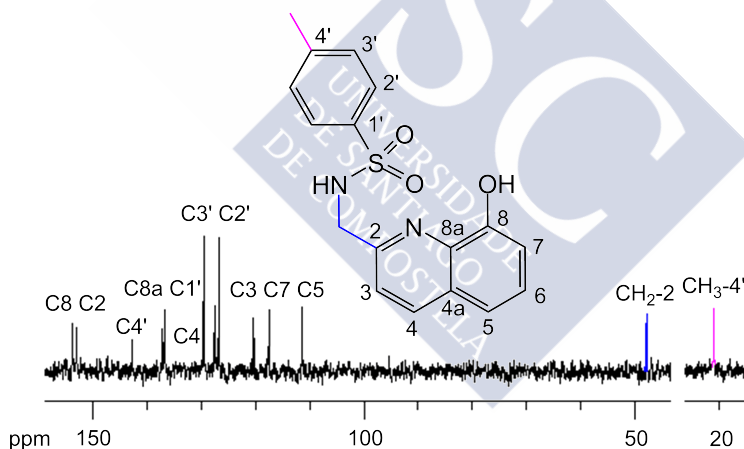


Figura 5.21: Espectro de RMN de ¹³C de HQ^{Ts} en DMSO-d₆.

HQ^{Ts}: RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,85 (s, 1H, OH); 8,41 (t, 1H, NH); 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-4); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H-2'); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-3); 7,40 (dd, J = 8,3 y 7,3 Hz, 1H, H-6); 7,32 (dd, J = 8,3 y 1,0 Hz, 1H, H-5); 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H-3'); 7,07 (dd, J = 7,3 y 1,0 Hz, 1H, H-7); 4,36 (s, 2H, CH₂) y 2,23

(s, 3H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (62,5 MHz, DMSO-d₆) δ: 153,6 (C8); 152,8 (C2); 142,5 (C4'); 137,0 (C8a); 136,8 (C1'); 136,5 (C4); 129,3 (2×C3'); 127,4 (C4a); 127,2 (C6); 126,6 (2×C2'); 120,1 (C3); 117,3 (C7); 111,1 (C5); 47,5 (CH₂) y 20,7 (CH₃) ppm. ESI-MS: 329 *m/z* HRMS: 329,0958 HRMS calculado para C₁₇H₁₇O₃SN₂ [HQ^{Ts} + H]⁺: 329,0954. Análisis elemental hallado: C 61,72; H 5,41; S 9,78; N 8,44 calculado para C₁₇H₁₆O₃SN₂: C 62,02; H 5,25; S 9,68; N 8,44 %.

Experimento con Pd(OAc)₂/HQ^{Ts}/HA^{Ts}. Una disolución de HA^{Ts} (0,055 g; 0,10 mmol), HQ^{Ts} (0,011 g; 0,10 mmol), Pd(OAc)₂ (0,020 g; 0,10 mmol) en metanol (2,5 mL) se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.22). El sólido resultante se filtra y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose en el bruto de reacción, la formación de Pd(Q^{Ts})₂, Pd(A^{Ts})₂ y Pd(Q^{Ts})(A^{Ts}).

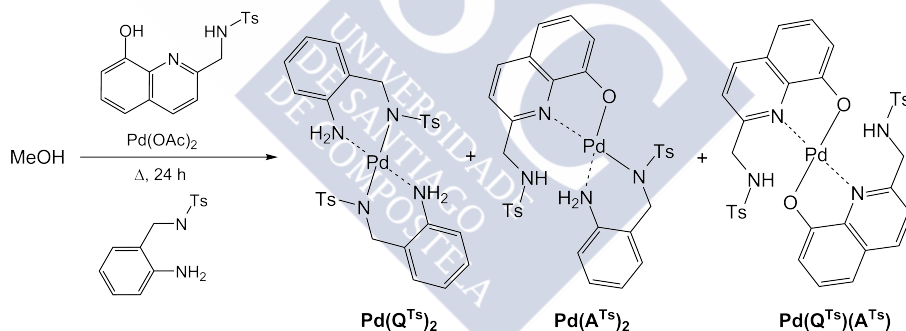


Figura 5.22: Esquema de reacción utilizando HQ^{Ts}.

Sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}

Los estudios realizados con Pd(OAc)₂/HA^{Ts} evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como productos de reacción HQZ^{Ts} y Pd(A^{Ts})₂. A

continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación de los citados compuestos así como los experimentos realizados con el fin de analizar la influencia de agua, trietilamina y piridina sobre la formación de HQZ^{Ts} .

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en metanol. Se parte de una disolución de HA^{Ts} (0,06 g; 0,20 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro (0,02 g; 0,10 mmol) en metanol (2 mL) se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.23). El resultado se filtra y el filtrado se concentra en el rotavapor hasta sequedad, obteniéndose HQZ^{Ts} (6 %). El rendimiento se obtiene integrando el metileno de la posición 4, y comparándolo con la señal alifática (2,3 ppm) del patrón interno 1,3,5-tri-*terc*-butilbenceno (0,02 g; 0,07 mmol).

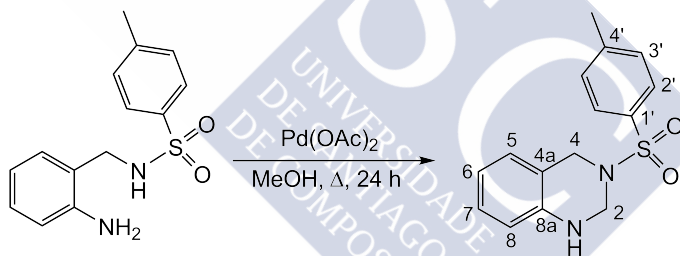


Figura 5.23: Esquema de reacción conducente a la obtención de HQZ^{Ts} con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en metanol/agua. Una disolución de HA^{Ts} (60 mg; 0,21 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro (5 mg; 0,02 mmol) en metanol/agua (7,5/7,5 mL) se mantiene a reflujo durante 30 h. El sólido resultante se filtra y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose que no se ha formado HQZ^{Ts} Fig. 5.24.

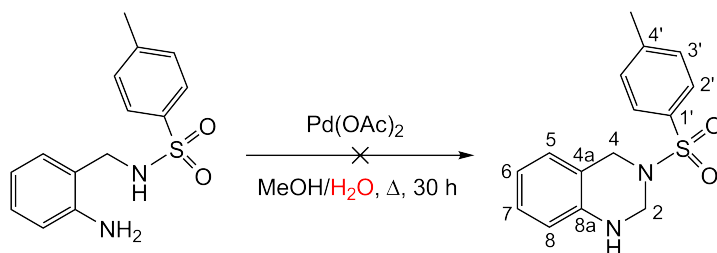


Figura 5.24: Esquema de reacción del experimento realizado con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en metanol/agua.

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en metanol/piridina/THF.

Una disolución de HA^{Ts} (6 mg, 0.02 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro (10 mg; 0,04 mmol) se mantiene a reflujo durante 30 h en metanol (80 μL ; 1,9 mmol), piridina (40 μL ; 0,2 mmol) y THF (Fig. 5.25). El sólido resultante se filtra, y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose, en el bruto de reacción, la formación de HQZ^{Ts} .

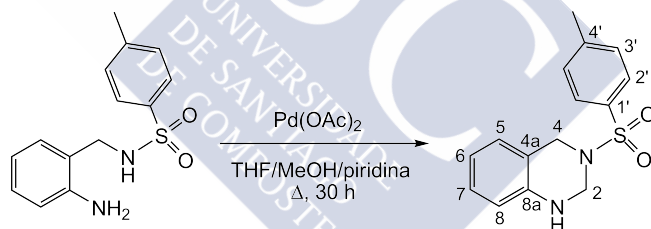


Figura 5.25: Esquema de reacción conducente a la formación de HQZ^{Ts} partiendo de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en THF/MeOH/piridina. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en MeOH/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NEt}_3$.

Una disolución de HA^{Ts} (60 mg; 0,21 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ anhidro (5 mg; 0,02 mmol) en metanol/agua/ NEt_3 (7,5/7,5/0,2 mL) se mantiene a reflujo durante 30 h (Fig. 5.26). El sólido resultante se filtra y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose en el bruto de reacción la formación de HQZ^{Ts} .

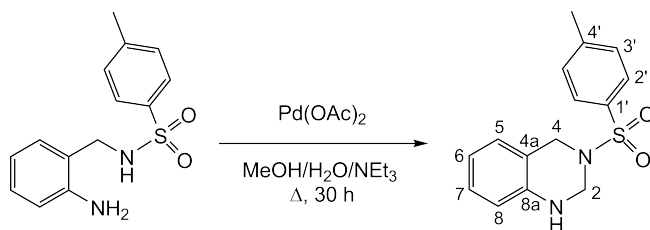


Figura 5.26: Esquema de reacción conducente a la formación de HQZ^{Ts} partiendo de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NEt}_3$. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HMeA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como producto de reacción MeQz^{Ts} . A continuación se describen las condiciones de reacción que condujeron a la formación del citado compuesto así como el experimento realizado con el fin de verificar su origen, es decir formación de MeQz^{Ts} partiendo de HMeA^{Ts} y formaldehído. Así mismo, se concluye la descripción de la síntesis y caracterización de HMeA^{Ts} .

Síntesis de HMeA^{Ts} : Se parte de 2-(metilamino)benzamida y se hace reaccionar con LiAlH_4 en dioxano a reflujo. Se obtiene de esta forma el 2-(aminometil)-*N*-metilanilina. La metilación del grupo amino, mediante reacción a temperatura ambiente con cloruro de tosilo y trietilamina, da lugar a HMeA^{Ts} (Fig. 5.27). A continuación se recogen los datos espectroscópicos correspondientes al sólido de color blanco obtenido. El espectro de RMN de ^1H se muestra en la Fig. 5.28, en la que se han destacado los protones correspondientes a las señales más significativas.

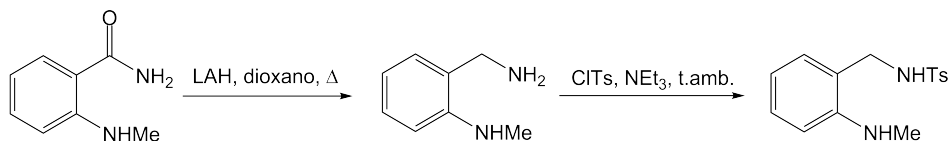


Figura 5.27: Esquema de reacción conducente a la obtención de HMeA^{Ts}.

HMeA^{Ts}. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,85 (t, J = 6,8 Hz, 1H, NH-1); 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 2H, 2×H-3'); 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H, 2×H-2'); 6,98 (t, J = 6,9 Hz, 1H, H-4); 6,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-5); 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-2); 6,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H, H-3); 4,88 (s, 2H, NH-6); 3,93 (s, 2H, CH₂-6); 2,68 (s, 3H, CH₃-1) y 2,38 (s, 3H, CH₃-4') ppm. RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ: 156,3 (C1); 147,9 (C4'); 143,8 (C1'); 136,0 (C5a); 130,1 (C5); 129,9 (2×C3'); 127,2 (2×C2'); 118,9 (C3); 116,3 (C4); 110,3 (C2); 45,7 (C6); 30,4 (-NHCH₃) y 21,6 (CH₃-4') ppm. ESI-MS *m/z* = 291. HRMS hallado, 291,1162; calculado para C₁₅H₁₉O₂N₂S (HMeA^{Ts} + H)⁺: 291,1162. Análisis elemental hallado: C 62,10; H 6,30; N 9,55; S 11,11%; calculado para C₁₅H₁₉N₂O₂S: C 62,04; H 6,25; N 9,65; S 11,04%.

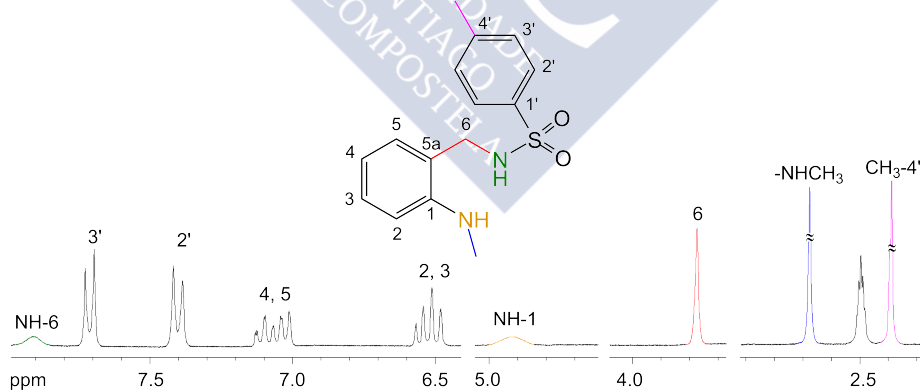


Figura 5.28: Espectro de RMN de ¹H de HMeA^{Ts} en DMSO-d₆.

Experimento con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}. Una disolución de HMeA^{Ts} (0,1 g; 0,34 mmol), Pd(OAc)₂ (0,04 g; 0,17 mmol) en metanol

(50 mL) se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.29). El sólido resultante se filtra, y el filtrado es llevado a sequedad empleando un rotavapor, observándose la formación de MeQz^{Ts}.

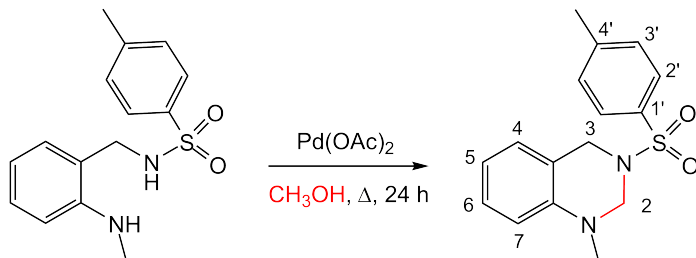


Figura 5.29: Esquema de reacción conducente a la formación de MeQz^{Ts} con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

Formación de MeQz^{Ts} partiendo de HMeATs y formaldehído. Una disolución de HMeA^{Ts} (18,9 mg; 0,07 mmol) y formaldehído (10 μL; 1,30 mmol) en THF (2 mL) se mantiene a reflujo durante 2 h (Fig. 5.30). La disolución resultante es llevada a sequedad empleando un rotavapor, observándose la formación de MeQz^{Ts}. El espectro de RMN de ¹H de MeQz^{Ts} en DMSO-d₆ se muestra en la Fig. 5.31, en la que se han destacado los protones correspondientes a las señales más significativas.

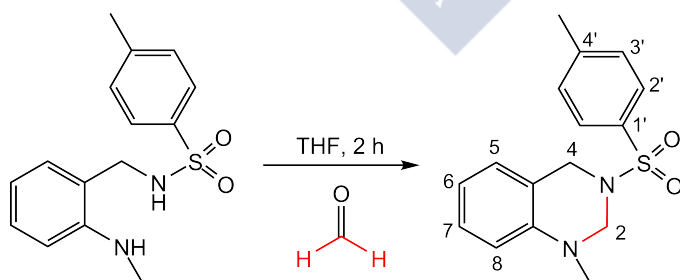


Figura 5.30: Esquema de reacción conducente a la obtención de MeQz^{Ts} partiendo de HMeA^{Ts} y formaldehído. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN.

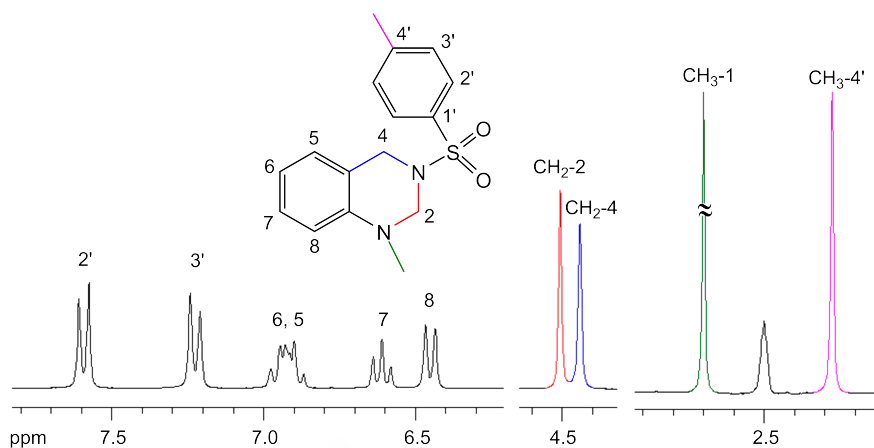


Figura 5.31: Espectro de RMN de ^1H de MeQz^{Ts} en DMSO-d_6 .

MeQz^{Ts} . RMN de ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $2 \times \text{H-2}'$); 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $2 \times \text{H-3}'$); 6,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-6); 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-5); 6,61 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-7); 6,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-8); 4,51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-2}$); 4,44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-4}$); 2,70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-1}$) y 2,27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}'$) ppm. ESI-MS 302,11 (M^+) m/z [$\text{MeHQz}^{\text{Ts}} + \text{H}$] $^+$.

5.5.1.4. Oxidación de metanol mediada por cobre

La investigación de la oxidación de metanol mediada por cobre(II) comprende el estudio de los siguientes sistemas: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$; $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$; $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$.

Sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$

Los estudios realizados con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{H}_2\text{L}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica

de metanol, obteniéndose como productos de reacción $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y HQZ^{Ts} . A continuación, se describen las condiciones de reacción que han conducido a la formación de los citados compuestos.

Formación de $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y HQZ^{Ts} . Este estudio se inició con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,05 g; 0,23 mmol) y H_2L (0,10 g; 0,23 mmol) en disolución metanólica a reflujo durante 24 h, utilizando indistintamente $\text{H}_2\text{L}^{\text{cadena}}$ y $\text{H}_2\text{L}^{\text{anillo}}$ como reactivo de partida (Fig. 5.32). La suspensión resultante se filtra a vacío y el polvo verde obtenido, posteriormente identificado como $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, se lava con éter dietílico y se deja secar al aire. El filtrado se concentra en el rotavapor, y del crudo de reacción resultante se han separado dos productos mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de éter dietílico:hexano (50:50). Las disoluciones separadas se concentran hasta sequedad en el rotavapor conduciendo a un sólido blanco, HQZ^{Ts} y a un sólido de color verde, posteriormente identificado como $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

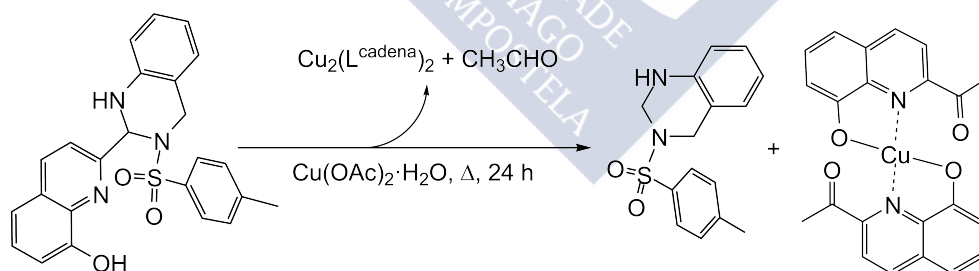


Figura 5.32: Esquema de reacción conducente a la formación de $\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$, $\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y HQZ^{Ts} .

$\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2$ Rendimiento: 0,07 g (61%), MS (FAB⁺, MNBA) m/z (%) [aducto]: 984,0 (100) [$\text{Cu}_2(\text{L}^{\text{cadena}})_2 + \text{H}$]⁺. λ_{max} (MeOH)/nm 210, 236, 270, 312 y 384, 524 ($d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, geometría plano cuadrada).

IR (KBr, ν/cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1595, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ 1349, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ 1167. Análisis elemental: C 58,7; H 4,1; N 8,3; S 6,1%; calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2\text{Cu}_2$: C 58,5; H 3,9; N 8,5; S 6,5%.

$\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. MS (MALDI-TOF, DCTB) m/z (%) [aducto]: 408,5 (100) [$\text{Cu}(\text{Q}^{\text{ald}})_2 + \text{H}]^+$. FT-IR (KBr): 3444 (a,m) $\nu(\text{O}-\text{H})$, 1705(m) $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1475(m) $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ cm^{-1} . Análisis elemental: C 54,4; H 3,6; N 6,5%; calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{CuN}_2\text{O}_6$: C 54,1; H 3,6; N 6,3%.

HQZ^{Ts} : RMN de ^1H (500 MHz, acetona- d_6): 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $2 \times \text{H}-2'$); 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $2 \times \text{H}-3'$); 6,91 (d, 1H, H-5); 6,88 (t, 1H, H-7); 6,61 (dt, $J = 7,5$ y 1,1 Hz, 1H, H-6); 6,42 (dd, $J = 8,5$ y 1,1 Hz, 1H, H-8); 5,32 (a, 1H, NH); 4,62 (a, 2H, CH_2-2); 4,42 (s, 2H, CH_2-4) y 2,30 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, acetona- d_6) δ : 144,2 ($\text{C}4'$); 143,2 ($\text{C}8\text{a}$); 136,9 ($\text{C}1'$); 130,1 ($2 \times \text{C}3'$); 128,5 ($2 \times \text{C}2'$); 128,0 ($\text{C}5$); 127,6 ($\text{C}7$); 119,1 ($\text{C}6$); 118,7 ($\text{C}4\text{a}$); 116,9 ($\text{C}8$); 58,5 (CH_2-2); 47,9 (CH_2-4) y 21,6 (CH_3) ppm. FT-IR (KBr): 3361(f) $\nu(\text{NH})$ cm^{-1} , 1604(m) $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$, 1342(f) $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1165(mf) $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$. HRMS hallado, 311,0829 m/z , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{HQZ}^{\text{Ts}} + \text{Na}]^+$: 311,0825. Análisis elemental hallado: C 62,7; H 5,5; N 9,5%; calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 62,5; H 5,6; N 9,7%.

Sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como producto de reacción HQZ^{Ts} . A continuación, se describen las condiciones de reacción que han conducido a la formación del citado compuesto en el seno de un experimento de

marcado isotópico realizado con el fin de verificar el origen de HQZ^{Ts}. Posteriormente, se detallan las condiciones de reacción empleadas en la obtención de HQZ^{Ts} partiendo de HA^{Ts} y formaldehído, el estudio de la oxidación de metanol mediada por HA^{Ts}, Ni(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts} y Zn(OAc)₂·2H₂O/HA^{Ts}, y finalmente, la influencia tanto de la adición de agua, como de la relación molar CuOAc)₂·H₂O : HA^{Ts} sobre la formación de HQZ^{Ts}.

Experimento de marcado isotópico. Tres disoluciones que contenían HA^{Ts} (0,03 g; 0,10 mmoles) y Cu(OAc)₂·H₂O (0,01 g; 0,05 mmol) se mantuvieron a reflujo durante 24 h (Fig. 5.33) en metanol no deuterado, metanol-d₄ y metanol-¹³C (2 mL). Los filtrados de las suspensiones resultantes se concentraron a vacío para eliminar los disolventes. La separación de HQZ^{Ts}, a partir de la mezcla bruta, se realizó mediante cromatografía flash utilizando como eluyente éter dietílico: hexano (50:50).

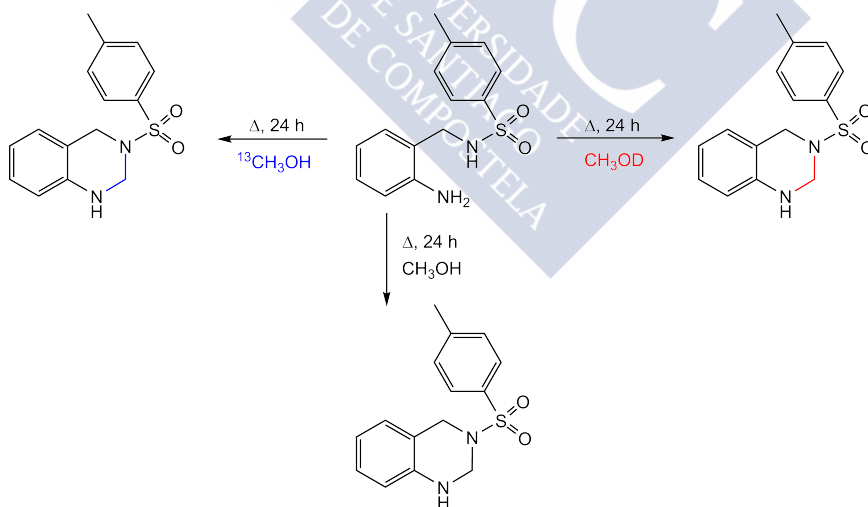


Figura 5.33: Esquema de reacción correspondiente a los experimentos de marcado isotópico. Se han destacado en rojo y azul las posiciones isotópicamente marcadas con ²H y ¹³C, respectivamente.

Formación de HQz^{Ts} partiendo de HA^{Ts} y formaldehído. Una disolución de HA^{Ts} (0,02 g; 0,07 mmol) y formaldehído (0,005 mL; 0,07 mmol) en THF (2 mL) se mantiene a reflujo durante 2 h (Fig. 5.34). La disolución resultante se concentró a vacío para eliminar el disolvente, obteniéndose así un sólido (HQz^{Ts}) que fue secado al aire. El rendimiento obtenido fue del 69%.

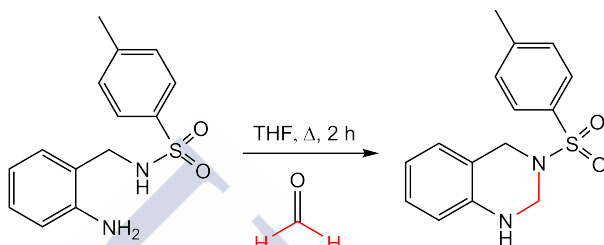


Figura 5.34: Esquema de reacción conducente a la obtención HQz^{Ts} partiendo de HA^{Ts} y formaldehído.

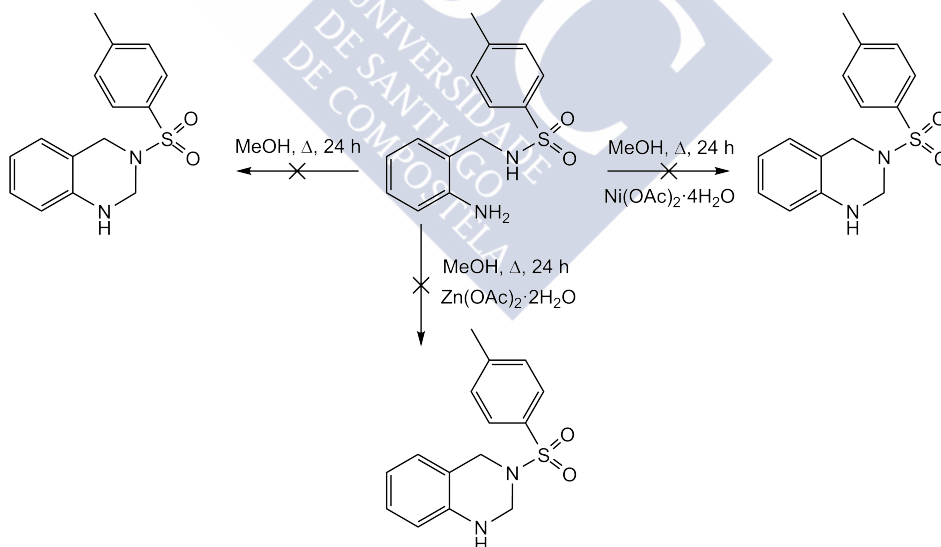


Figura 5.35: Esquema de reacción correspondiente al estudio de la oxidación de metanol mediada por HA^{Ts}, Ni(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts} y Zn(OAc)₂·2H₂O/HA^{Ts}.

Experimento con $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y HA^{Ts} en metanol. Tres disoluciones de metanol (2 mL) que contienen HA^{Ts} (0,06 g; 0,20 mmol) se mantienen a reflujo durante 24 h, una de ellas en ausencia de sal metálica y las otras dos con $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,02 g; 0,10 mmol) y $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,02 g; 0,10 mmol) respectivamente (Fig. 5.35). Las suspensiones resultantes se filtran a vacío, y los filtrados se concentran hasta sequedad en el rotavapor, no observándose la formación de HQZ^{Ts} .

Experimento con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en MeOH y en MeOH/ H_2O . Dos disoluciones de HA^{Ts} (0,10 g; 0,36 mmol) y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,04 g; 0,18 mmol) en metanol (25 mL) se mantienen a reflujo durante 24 h (Fig. 5.36), añadiendo agua (5 mL) a una de ellas. Las suspensiones resultantes se filtran a vacío y los filtrados se concentran hasta sequedad en el rotavapor, observándose que en la disolución que contenía agua no se formó HQZ^{Ts} , mientras que el rendimiento de HQZ^{Ts} obtenido en la disolución que no contenía agua fue del 8%. El cálculo aproximado se hizo mediante la integración del metileno de la posición 4, y comparándola con la señal alifática del patrón interno 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno (0,02 g; 0,07 mmol). Durante el transcurso del experimento, y tras 1 h de reacción, se ha tomado una muestra del medio de reacción. De la misma, se procedió a eliminar completamente el disolvente, lo que dio lugar a la formación de un residuo oleoso, que a su vez fue dispersado con éter etílico, para dar lugar finalmente a un sólido marrón que fue identificado como $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$.

Una disolución de $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$ (0,10 g; 0,18 mmol) en metanol (25 mL) se mantiene a reflujo durante 24 h (Fig. 5.36). La suspensión resultante se filtra a vacío, y el filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El rendimiento de HQZ^{Ts}

(aproximadamente 20 %) se determinó mediante la integración de la señal del metileno del a posición 4, comparándola con la señal alifática del patrón interno 1,3,5-tri-*tert*-butilbenceno (0,02 g; 0,07 mmol).

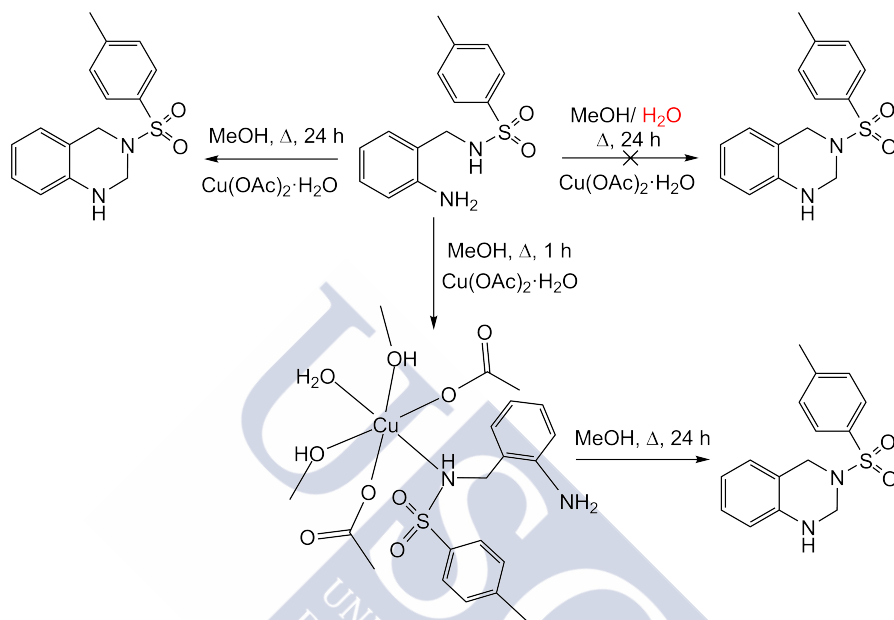


Figura 5.36: Esquema de reacción correspondiente al experimento con el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en MeOH y en MeOH/ H_2O , mostrándose el compuesto intermedio aislado, $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$, cuando la reacción se realiza en MeOH.

$\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}})$: MS (MALDI-TOF, DCTB) m/z (%) [aducto]: 563,1 (100) [$\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{Ts}} + \text{Na})^+$ FT-IR (KBr): 1576(mf), $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$; 1431(mf) $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, 1324(s) $\nu_{\text{as}}(\text{SO})$; 1158(f) $\nu_{\text{s}}(\text{SO}) \text{ cm}^{-1}$. Análisis elemental: C 44,4; H 5,6; N 5,5; S 5,8 %; calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_9\text{SCu}$: C 44,5; H 6,0; N 5,2; S 5,9 %.

Experimento con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}$ en relaciones molares 1:1 y 1:2. Dos disoluciones en metanol (2 mL) de HA^{Ts} , una de ellas con 0,03 g (0,10 mmol) y 0,02 g de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,10 mmol), y la

otra con 0,06 g (0,20 mmol) y 0,02 g de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,10 mmol) se mantienen a reflujo durante 24 h. Las disoluciones resultantes se centrifugan y se elimina el disolvente mediante un rotavapor. Cuando se utiliza una relación molar 1:1 (HA^{Ts} : Cu^{2+}) el rendimiento es de aproximadamente 22 %, pero cuando se utiliza la relación molar 2:1 (HA^{Ts} : Cu^{2+}) el rendimiento está próximo al 8 % (Fig. 5.37). El rendimiento se ha estimado mediante la integración del metileno en la posición 4, y comparándolo con la señal alquílica del patrón interno 1,3,5-tri-*terc*-butilbenceno (0,02 g; 0,07 mmol).

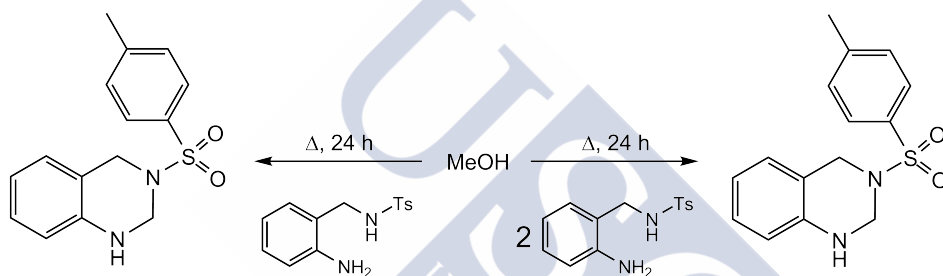


Figura 5.37: Esquema de reacción para la obtención de HQZ^{Ts} con el sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HA}^{\text{Ts}}$, con relación molar 1:1 y 1:2.

Estudio de los sistema $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que ambos sistemas metálicos actúan como mediadores en la oxidación aeróbica de metanol, obteniéndose como producto de reacción HQZ^{Ts} . A continuación, se describen las condiciones de reacción conducentes a la formación del citado compuesto.

Experimentos con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$. Dos disoluciones en metanol (2,5 mL), una de ellas con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02 g; 0,10 mmol), HA^{Ts} (0,06 g; 0,20 mmol) y 8-hidroxiquinolina-2-carboxaldehído (HQ^{ald} , 0,01 g; 0,06 mmol) y la otra con $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,02 g; 0,10 mmol), HA^{Ts} (0,06 g; 0,20 mmol) y 2-(aminometil)quinolin-8-ol (HQ^{amino} , 0,01 g; 0,06 mmol) se mantienen a reflujo durante 24 h (Fig. 5.38). Alternativamente, la reacción se lleva a cabo en ausencia HQ^{ald} y HQ^{amino} . En todos los casos el rendimiento de HQZ^{Ts} fue de aproximadamente el 8%. El rendimiento se ha estimado mediante la integración del metileno de la posición 4, y comparando éste con la integral de la señal alifática del patrón interno 1,3,5-tri-*terc*-butilbenceno (0,009 g; 0,035 mmol).

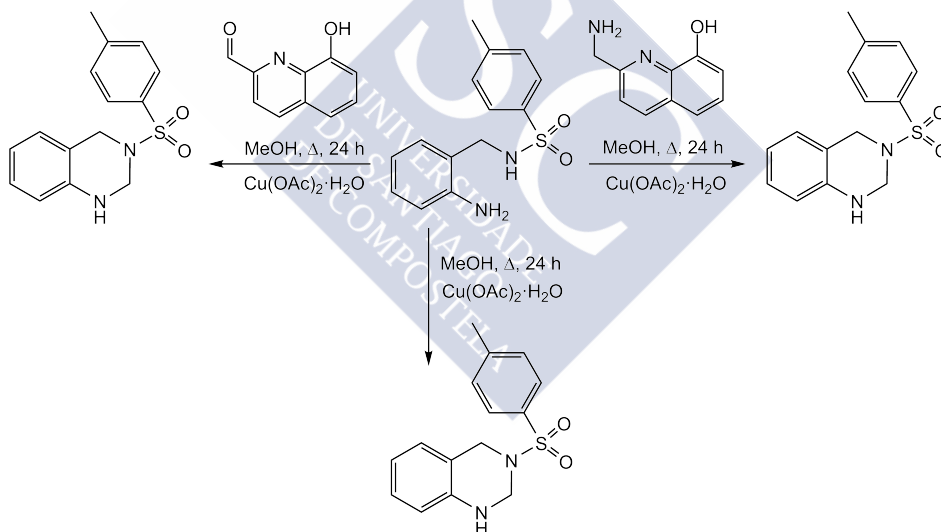


Figura 5.38: Esquema de reacción para la obtención de HQZ^{Ts} con los sistemas $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{ald}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{HQ}^{\text{amino}} / \text{HA}^{\text{Ts}}$.

5.5.2. Hidrólisis oxidativa de trietilamina

A continuación referiremos los estudios llevados a cabo sobre los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{CH}_3\text{CHO}/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$, $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2/\text{NEt}_3$ y $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$.

5.5.2.1. Hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por paladio

En esta sección se describen los detalles experimentales del estudio destinado a explorar la hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por los sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ y $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2/\text{NEt}_3$.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ evidenciaron que este sistema metálico, mediante una reacción de hidrólisis de NEt_3 , conduce a la formación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$. A continuación se describen las condiciones de reacción que han conducido a la formación del citado compuesto.

Formación de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$. Partiendo de 2 mL de tetrahidrofurano, se prepararon cinco disoluciones conteniendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,01 g; 0,04 mmol), a las que se añadió NEt_3 ($d = 0,726 \text{ g/mL}$) en diferentes cantidades (5,6 μL , 0,040 mmol; 11,1 μL , 0,08 mmol; 22,3 μL , 0,16 mmol; 44,6 μL , 0,32 mmol y 50,7 μL , 0,40 mmol), empleando

por lo tanto cinco relaciones molares $\text{Pd}(\text{OAc})_2 : \text{NEt}_3$ (1:1, 1:2, 1:3, 1:7 y 1:9 respectivamente). La Fig. 5.39 muestra un esquema de reacción de este experimento. Las disoluciones anteriormente preparadas se sometieron a reflujo durante 30 min., período tras el que se observa la formación de una pequeña cantidad de sólido pulverulento negro,^{11,62,101,127} que se separó por filtración. Por su parte, el filtrado se concentró a vacío a unos 40°C obteniéndose un sólido amarillo. Los rendimientos obtenidos son los siguientes para cada relación molar utilizada (entre paréntesis): 39 % (1:1), 50 % (1:2), 64 % (1:3), 84 % (1:7) y 58 % (1:9). El sólido amarillo resultante de uno de estos experimentos se recrystalizó en éter etílico, y tras cuatro horas de lenta evaporación se formaron unos cristales amarillos prismáticos, que resultaron válidos para su estudio por métodos de difracción de rayos X de monocristal. Esto permitió su identificación inequívoca en estado sólido como $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_2)_2$. Los detalles técnicos de éste y otros estudios difractométricos se han descrito de forma conjunta en una sección anterior. Asimismo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{HNEt}_2)_2$ se ha caracterizado espectroscópicamente, como se indica a continuación.

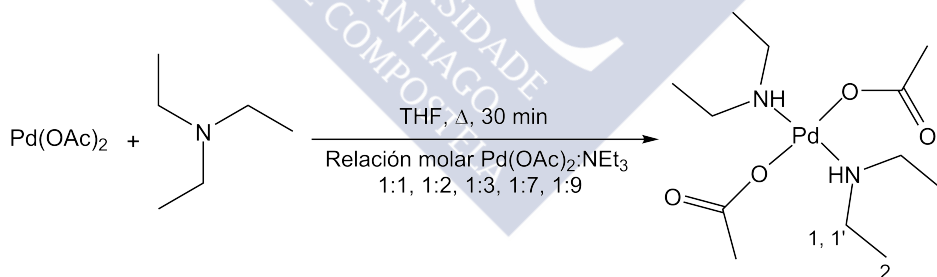


Figura 5.39: Esquema de reacción para obtención de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_2)_2$ empleando varias relaciones molares.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{HNEt}_2)_2$. RMN de ^1H (500 MHz, dmsO-d_6): δ /ppm 5,55 (t, 2H, $2 \times \text{NH}$); 2,44 (m, 4H, H-1); 2,10 (m, 4H, $4 \times \text{H-1}'$); 1,72 (s, 6H, $2 \times \text{OAc}$) y 1,54 (t, 12H, $J = 7,1$, $4 \times \text{H-2}$). RMN de ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6): δ /ppm 178,0 ($2 \times \text{COO}$); 46,5 ($4 \times \text{C1}$); 24,1 ($2 \times \text{OAc}$) y

14,4 ($4 \times C_2$). IR (KBr, cm^{-1}): 3206 $\nu(\text{NH})$, 1587 $\nu_a(\text{COO})$ y 1404 $\nu_s(\text{COO})$. Análisis elemental hallado: C 38,9; H 7,8; N 7,8 %; calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pd}$: C 38,7; H 7,6; N 7,6 %.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$

Con el fin de profundizar en el conocimiento de la reactividad del sistema ternario $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ se han diseñado y realizado una serie de experimentos que se describirán a continuación. En el primero de ellos se verifica la hidrólisis oxidativa de trietilamina conducente a la formación de HMeQz^{Ts} y en el segundo se realiza el marcado isotópico de HMeQz^{Ts} con ^2H y ^{13}C . A continuación se analiza la influencia de la relación molar $\text{Pd}(\text{OAc})_2 : \text{HA}^{\text{Ts}}$ sobre la hidrólisis oxidativa de NEt_3 , y finalmente se estudia la influencia que ejercen potenciales ligandos *O*-dadores en el medio de reacción.

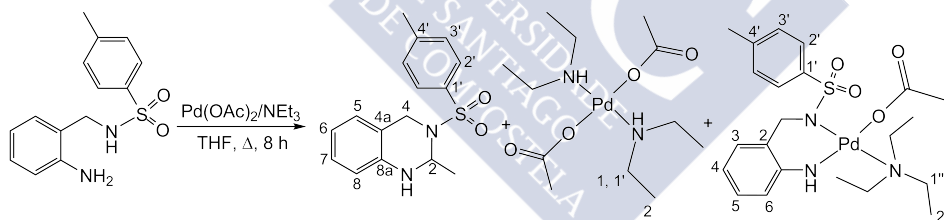


Figura 5.40: Esquema de reacción conducente a la hidrólisis oxidativa de trietilamina partiendo del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$.

Formación de HMeQz^{Ts} . Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (10 mg; 0,045 mmol/6 mg; 0,02 mmol/43,8 μL ; 0,32 mmoles) es decir, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ en relación molar 2:14:1 se calentó a reflujo durante 8 h (Fig. 5.40). El sólido negro pulverulento resultante se separó por filtración. El

filtrado se concentró hasta sequedad a vacío y la mezcla resultante se analizó mediante RMN, observándose la formación de HMeQz^{Ts} , $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHET}_2)_2$ y $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{OAc})(\text{NEt}_3)$.

Marcado isotópico de HMeQz^{Ts} con ^2H . Una disolución de tetrahydrofurano (2 mL) y $\text{NEt}_3\text{-d}_{15}$ (28 μL , 0.20 mmoles) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ (10 mg; 0,045 mmol y 6 mg, 0.02 mmol, respectivamente) se calentó a reflujo durante 8 h (Fig. 5.41). El sólido negro pulverulento resultante se separó por filtración. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad, y la mezcla resultante se analizó mediante RMN, observándose la formación de HMeQz^{Ts} con los sustituyentes de la posición 2 del anillo tetrahydroquinazolina isotópicamente marcados con ^2H .

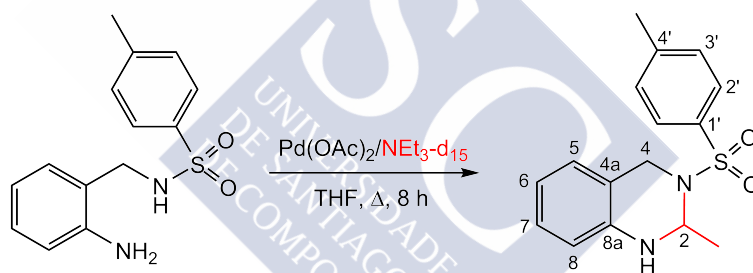


Figura 5.41: Esquema de reacción para la oxidación de trietilamina partiendo del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3\text{-d}_{15}$.

HMeQz^{Ts} . RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ /ppm 7,56 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, $2\times\text{H-2}'$); 7,16 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, $2\times\text{H-3}'$); 6,83 (m, 2H, H-5 + H-7); 6,46 (t, 1H, $J = 7,1$, H-6); 6,25 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-8); 6,09 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, NH); 5,22 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 4,54 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$) y 4,36 (d, 1H, $J = 17,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-4}$); 2,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-4}'$) y 1,22 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-2}$). RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, $2\times\text{H-2}'$); 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, $2\times\text{H-3}'$); 6,90 (t, 1H, H-7); 6,86 (d, 1H, H-5); 6,67 (dt, $J = 7,5$ y 1,1 Hz,

1H, H-6); 6,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-8); 5,36 (dq, $J = 6,4$ y $1,0$ Hz, 1H, $>CH-$); 4,70 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2-4); 4,47 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2-4); 2,29 (s, 3H, CH_3) y 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN de ^{13}C (62,5 MHz, $CDCl_3$) δ : 143,2 ($C4'$); 139,7 ($C8a$); 136,2 ($C1'$); 129,0 ($2 \times C3'$); 127,6 ($C5$); 127,3 ($2 \times C2'$); 126,4 ($C7$); 118,8 ($C6$); 116,9 ($C4a$); 116,4 ($C8$); 61,4 (CH); 41,8 (CH_2); 21,5 (CH_3) y 21,4 (CH_3) ppm. MS (ESI) m/z (%) [aducto]: 325 (100) ($HMeQz^{Ts} + Na$) $^+$. HRMS hallado, 325,0967, calculado para $C_{16}H_{18}N_2NaO_2S$ [$HMeQz^{Ts} + Na$] $^+$: 325,0981. IR (KBr, cm^{-1}): 3387(s) $\nu(NH)$, 1326(f) $\nu_{as}(SO_2)$, 1158(mf) $\nu_s(SO_2)$. Análisis elemental hallado: C 63,5; H 5,8; N 9,1; S 10,5%; calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_2S$: C 63,6; H 6,0; N 9,3; S 10,6%.

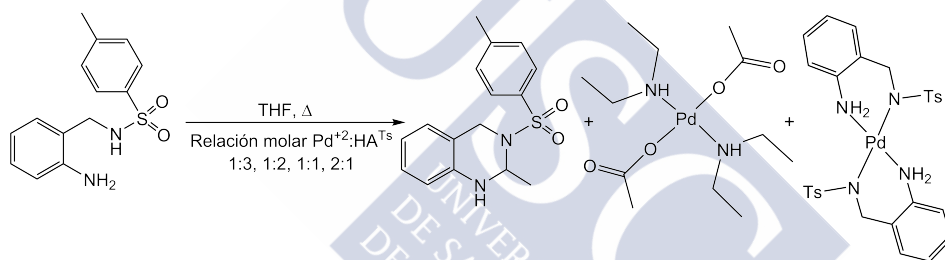


Figura 5.42: Esquema de reacción conducente a la obtención de $HMeQz^{Ts}$ y $Pd(NHEt_2)_2(OAc)_2$ con el sistema $Pd(OAc)_2/HA^{Ts}/NEt_3$ variando la relación molar $Pd(OAc)_2 : HA^{Ts}$.

Influencia de la relación molar $Pd(OAc)_2/HA^{Ts}$. Con el objetivo de estudiar la influencia de la estequiometría de la reacción que tiene lugar entre $Pd(OAc)_2$ y HA^{Ts} sobre la formación de $HMeQz^{Ts}$, se han realizado una serie de reacciones en las que se han cambiado las relaciones molares de $Pd(OAc)_2 : HA^{Ts}$ (Fig. 5.42). El tratamiento de la suspensión una vez finalizada la reacción, fue el mismo en todos los casos, esto es, se separó el sólido negro pulverulento resultante por filtración, y el filtrado se concentró hasta sequedad a vacío. El producto resultante en cada caso se analizó mediante RMN. Los resultados

obtenidos mostraron que en todos los casos se produjo la oxidación de trietilamina a acetaldehído, siendo la relación molar 2:1 aquella con la que se han obtenido los rendimientos más altos. La relación molar 1:1 llevó a la formación de HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento después de 16 h a temperatura de reflujo, mientras que las relaciones molares 1:3, 1:2 y 3:1 conducen a un precipitado gris, identificado como Pd(A^{Ts})₂, y una disolución de Pd(OAc)₂(NHET₂)₂ y HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento, incluso después de 72 h de reacción.

- Relación molar 1:3. Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/18 mg; 0,06 mmol/14 μL; 0,10 mmol) se calentó a reflujo. Un seguimiento espectroscópico mediante RMN de ¹H evidenció que transcurridas 72 h se ha formado un precipitado gris identificado como Pd(A^{Ts})₂, y una disolución de Pd(OAc)₂(NHET₂)₂ y HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento.
- Relación molar 1:2. Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/12 mg; 0,04 mmol /14 μL; 0,10 mmol) se calentó a reflujo. Un seguimiento espectroscópico mediante RMN de ¹H evidenció que transcurridas 72 h se ha formado un precipitado gris identificado como Pd(A^{Ts})₂, y una disolución de Pd(OAc)₂(NHET₂)₂ y HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento.
- Relación molar 1:1. Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/6 mg; 0,02 mmol/14 μL; 0,10 mmol) se calentó a reflujo. Un seguimiento espectroscópico mediante RMN de ¹H evidenció que transcurridas 16 h se detecta la presencia de HMeQz^{Ts}, aunque en bajo rendimiento.
- Relación molar 2:1. Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (10 mg; 0,04 mmol/6 mg;

0,02 mmol/14 μ L; 0,10 mmol) se calentó a reflujo. Un seguimiento espectroscópico mediante RMN de ^1H evidenció que transcurridos 8 h se detecta la presencia de HMeQz^{Ts} . El experimento se reprodujo usando 5 veces las cantidades de los reactivos iniciales y la mezcla resultante se separó por cromatografía en columna con acetato de etilo:hexano (50:50). El eluyente se concentró a vacío hasta sequedad resultando un sólido blanco, que se identificó como HMeQz^{Ts} . Rendimiento = 12,3 mg (19%).

- Relación molar 3:1. Una disolución de tetrahidrofurano (2 mL) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (15 mg; 0,06 mmol/6 mg; 0,02 mmol/14 μ L; 0,10 mmol) se calentó a reflujo. Un seguimiento espectroscópico mediante RMN de ^1H evidenció que transcurridas 72 h se ha formado un precipitado gris identificado como $\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}})_2$, y una disolución de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NHEt}_2)_2$ y HMeQz^{Ts} en bajo rendimiento.

Influencia de potenciales ligandos *O*-dadores. Con el objetivo de estudiar la influencia que la presencia en el medio de reacción de potenciales ligandos *O*-dadores, como H_2O , DMSO, MeOH y EtOH, tienen sobre la obtención de HMeQz^{Ts} se han realizado los experimentos que a continuación se describen (Fig. 5.43)

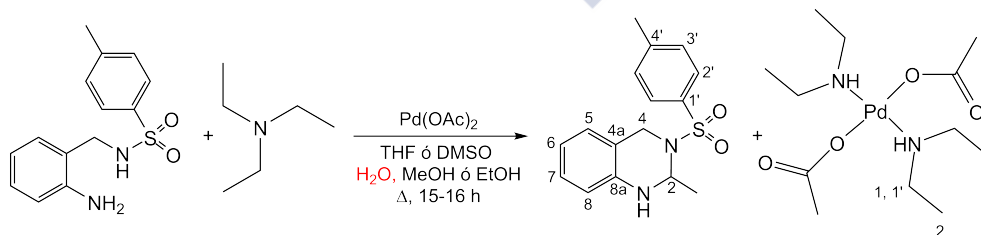


Figura 5.43: Esquema de reacción conducente a la obtención de HMeQz^{Ts} y $\text{Pd}(\text{NHEt}_2)_2(\text{OAc})_2$ con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ en presencia de H_2O , DMSO, MeOH y EtOH.

Influencia de H₂O. A una disolución de THF (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/6 mg; 0,02 mmol/14 μL; 0,10 mmoles), se le añadió agua (40 μL; 20% 720 mmol), y se sometió a reflujo durante 15 h. El sólido negro formado se separó por filtración. Por su parte, el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad y la mezcla sólida resultante se analizó mediante RMN, observándose la formación de HMeQz^{Ts} y Pd(NHEt₂)₂(OAc)₂.

Presencia de DMSO. Una disolución de dimetilsulfóxido (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (10 mg; 0,05 mmol/6 mg; 0,02 mmol/28 μL; 0,20 mmoles) se mantuvo a reflujo durante 15 h. El sólido negro formado se separó por filtración. Por su parte, el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad, obteniéndose un sólido en el que se hallaron HMeQz^{Ts} y Pd(NHEt₂)₂(OAc)₂.

Presencia de MeOH. A una disolución de THF (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/6 mg; 0,02 mmol/14 μL; 0,10 mmoles), se le añadió metanol (40 μL; 1,0 mmol), y se sometió a reflujo durante 16 h. El sólido negro formado se separó por filtración. Por su parte, el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad y la mezcla resultante se analizó mediante RMN, observándose la formación de HMeQz^{Ts} y Pd(NHEt₂)₂(OAc)₂.

Presencia de EtOH. A una disolución de THF (2 mL) que contiene Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/6 mg; 0,02 mmol/14 μL; 0,10 mmoles) se le añadió etanol (40 μL; 1,0 mmol) y se sometió a reflujo durante 16 h. El sólido negro formado se separó por filtración. Por su parte, el filtrado se concentró a vacío hasta sequedad y la mezcla resultante se analizó mediante RMN, observándose la formación de HMeQz^{Ts} y Pd(NHEt₂)₂(OAc)₂.

Mecanismo de reacción

Con el fin de facilitar la identificación de productos intermedios que nos permitan proponer un mecanismo de reacción plausible para la hidrólisis oxidativa de trietilamina, se han realizado varios seguimientos, mediante espectrometría de RMN de ^1H , del sistema de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (relación molar 1:3) en THF a temperatura ambiente. A continuación se detallan el seguimiento del sistema de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (1:3) a temperatura ambiente, la evolución del preequilibrio entre NEt_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$ y el seguimiento espectroscópico del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (1:8) a temperatura ambiente.

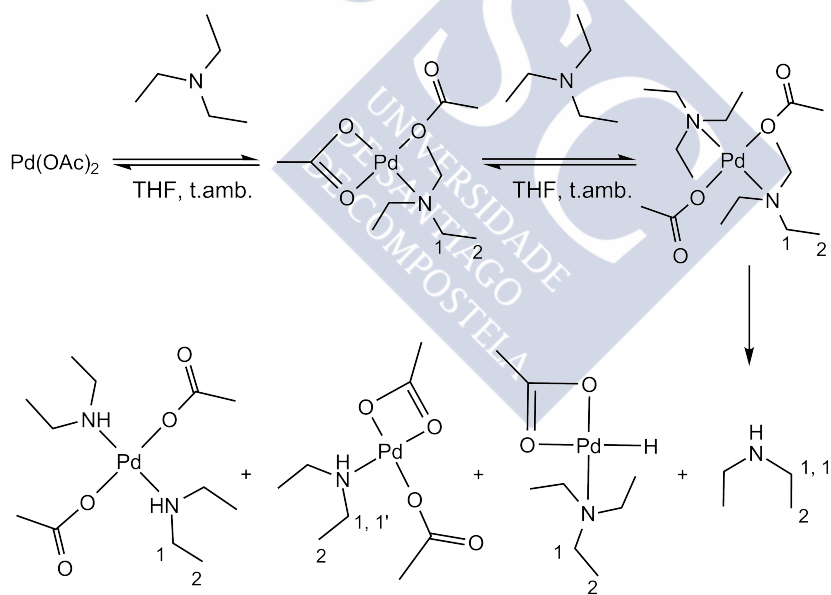


Figura 5.44: Esquema de reacción correspondiente al seguimiento mediante RMN de ^1H de la reacción entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y NEt_3 (relación molar 1:3) a temperatura ambiente.

Seguimiento espectroscópico del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (1:3) a temperatura ambiente. Una disolución de tetrahidrofurano (4 mL) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (20 mg; 0,09 mmol/37,6 μL ; 0,27 mmol) se mantiene a temperatura ambiente durante 72 h (Fig. 5.44). Con el fin de realizar un seguimiento mediante RMN de ^1H , durante la reacción se tomaron muestras a diferentes intervalos: 30 min, 1 h, 5 h, 24 h, 48 h y 72 h. Posteriormente, las muestras se llevaron a sequedad mediante vacío a temperatura ambiente. Los resultados de este seguimiento se muestran en las Fig. 3.46 y 3.48, recogidas en la discusión de resultados.

Evolución del preequilibrio entre NEt_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$. Una disolución de tetrahidrofurano (4 mL) que contiene $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (20 mg; 0,09 mmol/37,6 μL ; 0,27 mmol) se mantiene a temperatura ambiente durante 15 min (Fig. 5.45). La disolución se lleva a sequedad aplicando vacío a temperatura ambiente, y a continuación se realiza un espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 . Transcurridas 19 h desde el inicio de reacción, se realiza un nuevo espectro de RMN de ^1H sobre la misma muestra. Los espectros resultantes se muestran en la Fig. 3.47 recogida en la discusión de resultados.

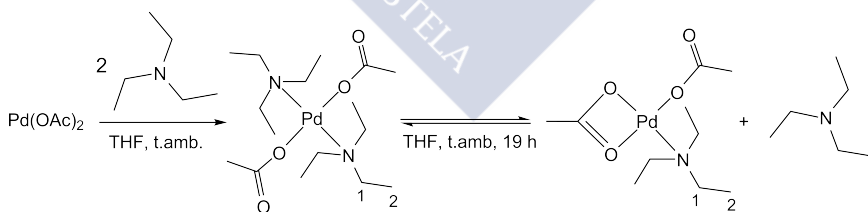


Figura 5.45: Esquema de reacción correspondiente a la evolución del preequilibrio entre NEt_3 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$.

Seguimiento espectroscópico del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (1:8) a temperatura ambiente. Una disolución de tetrahidrofurano deshidratado (8 mL) que contiene el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ previamente

deshidratado (40,4 mg; 0,18 mmol/0,2 ml; 1,44 mmol) se mantiene a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 30 min (Fig. 5.46). La disolución se concentra hasta sequedad aplicando vacío a temperatura ambiente, lo que da lugar a la obtención de un bruto de reacción, de color marrón claro. Una muestra de este sólido se analiza mediante la realización de un espectro de RMN de ^1H , observándose que se trata de una mezcla de $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{NEt}_3)_2$ y NEt_3 . El bruto remanente se expone al aire, y al cabo de 5 h se toma una nueva muestra a la que se realiza un espectro de RMN de ^1H , repitiéndose el mismo proceso transcurridas 63 h. Los espectros resultantes se muestran en la Fig. 3.49 recogida en la discusión de resultados.

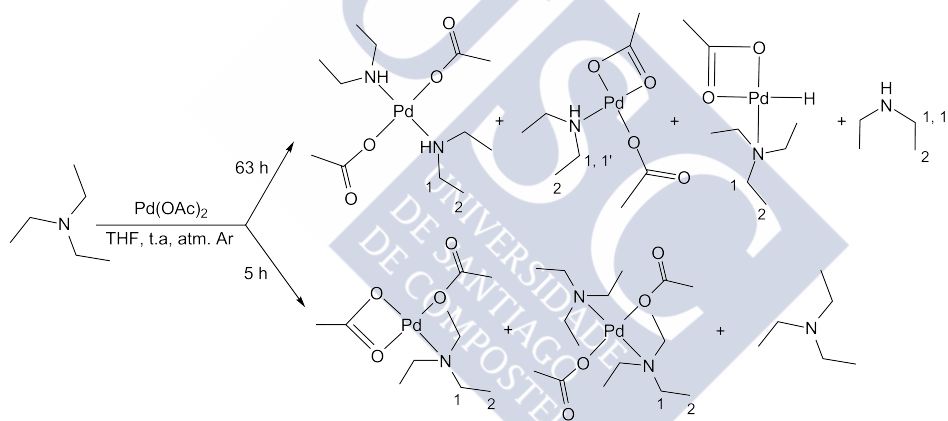


Figura 5.46: Esquema de reacción correspondiente al seguimiento espectroscópico del sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (1:8) a temperatura ambiente.

5.5.2.2. Especies intermedias

A continuación, se detalla la caracterización de las diferentes especies intermedias identificadas en los experimentos realizados con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ a temperatura ambiente.

Pd(OAc)₂(NEt₃): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 2,45 (m, 6H, H-1); 1,76 (s, 6H, OAc) y 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 9H, H-2).

Pd(OAc)₂(NEt₃)₂: RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 2,36 (m, 12H, H-1); 1,66 (s, 6H, OAc) y 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 18H, H-2).

PdH(OAc)(NEt₃): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 2,38 (m, 6H, H-1); 1,77 (s, 3H, OAc); 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 9H, H-2) y -11,40 (s, 1H, H⁻).

NHEt₂: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 5,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H, NH); 2,47 (m, 2H, H-1); 2,22 (m, 2H, H-1') y 1,52 (t, J = 7,1 Hz, 6H, H-2).

Pd(OAc)₂(NHEt₂): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 5,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H, NH); 2,47 (m, 2H, H-1); 2,10 (m, 2H, H-1'); 1,72 (s, 6H, OAc) y 1,55 (t, J = 7,1 Hz, 6H, H-2).

Pd(OAc)₂(HNEt₂)₂. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 5,55 (t, 2H, 2×NH); 2,44 (m, 4H, H-1); 2,10 (m, 4H, 4×H1'); 1,72 (s, 6H, 2×OAc) y 1,54 (t, 12H, J = 7,1, 4×H-2). RMN de ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 178,0 (2×COO); 46,5 (4×C-1); 24,1 (2×OAc) y 14,4 (4×C-2). IR (KBr, cm⁻¹): 3206 ν(NH), 1587 ν_a(COO) y 1404 ν_s(COO). Análisis elemental hallado: C 38,9; H 7,8; N 7,8%; calculado para C₁₂H₂₈N₂O₄Pd: C 38,7; H 7,6; N 7,6%

Sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}

Los estudios realizados con el sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts} han tenido como fin la exploración de las posibilidades coordinativas de HA^{Ts}, por su posible competición con NEt₃ en el acceso a la esfera de coordinación del ión paladio(II). A continuación se detallan las condiciones de reacción que condujeron a la formación de Pd(A^{Ts})₂.

Formación de Pd(A^{Ts})₂. Una disolución en metanol (50 mL) de Pd(OAc)₂ (61 mg, 0.27 mmol) y HA^{Ts} (150 mg, 0.54 mmol) se ha mantenido a reflujo durante 10 min (Fig. 5.47) obteniéndose una suspensión. El sólido pulverulento gris obtenido se filtra, se lava y se seca, hallándose que se ha formado Pd(A^{Ts})₂·2H₂O.

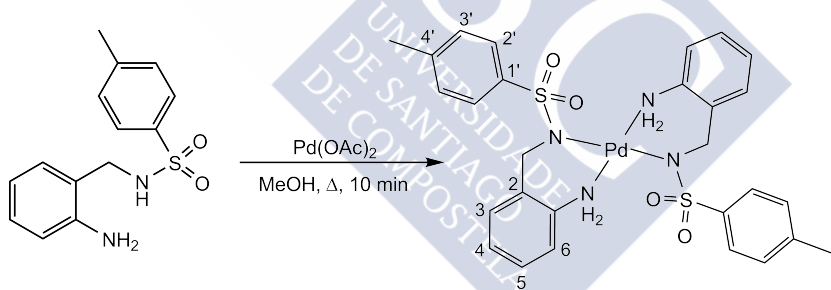


Figura 5.47: Esquema de reacción conducente a la obtención de Pd(A^{Ts})₂ mostrando, además, la numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN.

Pd(A^{Ts})₂·2H₂O. Rendimiento = 85 mg (53%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 4H, H-2'); 7,04 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H-5); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 4H, H-3'); 7,02 (s, 4H, -NH₂); 6,90 (d, J = 7,9 Hz, 2H, H-3); 6,89 (t, J = 7,9 Hz, 2H, H-4); 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 2H, H-6); 4,07 (s, 4H, -CH₂-); 2,27 (s, 6H, -CH₃).

de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ /ppm 141,3 ($2\times\text{C1}'$); 140,2 ($2\times\text{C4}'$); 137,4 ($2\times\text{C1}$); 133,9 ($2\times\text{C-2}$); 129,1 ($2\times\text{C3}$); 128,4 ($4\times\text{C3}'$); 128,1 ($2\times\text{C5}$); 125,9 ($4\times\text{C2}'$); 124,6 ($2\times\text{C4}$); 120,4 ($2\times\text{C6}$); 49,2 ($2\times\text{CH}_2$) y 20,7 ($2\times\text{CH}_3$). IR (KBr, cm^{-1}): 3442 $\nu(\text{OH})$, 3248 y 3180 $\nu(\text{N-H})$, 1272 $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ y 1127 $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$. MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 655,9 (100) $[\text{Pd}(\text{A}^{\text{Ts}} + \text{H})^+]$. Análisis elemental hallado: C 48,9; H 4,5; N 8,3; S 9,2%; calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Pd}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 48,6; H 4,6; N 8,1; S 9,3%.

Sistema $\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{CH}_3\text{CHO}$

A continuación, se describe un experimento consistente en varias reacciones realizadas con el fin de verificar que HA^{Ts} puede actuar como nucleófilo frente a acetaldehído. En este experimento, que se ha realizado tanto a temperatura ambiente como de reflujo, se ha partido de $\text{HA}^{\text{Ts}} : \text{CH}_3\text{CHO}$ en relaciones molares 1:1 y 1:2.

Formación de HMeQz^{Ts} a partir de HA^{Ts} y CH_3CHO . A dos disoluciones de tetrahidrofuranó (2 mL) que contienen HA^{Ts} (15 mg; 0,054 mmol) se les añadió acetaldehído ($d = 0,788 \text{ g/ml}$), en relaciones molares 1:1 (3 μL ; 0,054 mmol) y 1:2 (6 μL ; 0,108 mmol), y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 min. (Fig. 5.48). Las disoluciones resultantes se concentraron a vacío y temperatura ambiente hasta sequedad, obteniéndose dos aceites amarillos, que se han dispersado tras adición de éter dietílico y agitación durante 30 min. En ambos casos el sólido resultante, HMeQz^{Ts} , se ha filtrado, lavado y secado, hallándose que el rendimiento obtenido depende de la relación molar utilizada (entre paréntesis): 67% (1:1) y 90% (1:2). El mismo procedimiento se ha repetido a temperatura de reflujo, hallándose rendimientos menores que a temperatura ambiente, esto es, 50% (1:1) y 70% (1:2).

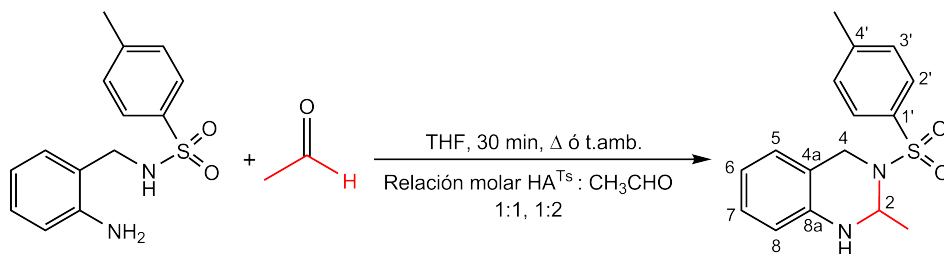


Figura 5.48: Esquema de reacción para la obtención de HMeQz^{Ts} partiendo de HA^{Ts}/CH₃CHO.

Sistema HA^{Ts}/NEt₃

A continuación, se describe un experimento realizado con el fin de verificar que la hidrólisis oxidativa de NEt₃ no se produce en ausencia de metal en el medio de reacción.

Reacción entre HA^{Ts} y NEt₃. Una disolución de tetrahydrofurano (2 mL y NEt₃ (43,9 μL; 0,32 mmoles) que contiene HA^{Ts} (6,2 mg; 0,02 mmol) se sometió a reflujo durante un período de 8 h. La disolución resultante se concentró a vacío hasta sequedad, y el sólido resultante se analizó mediante RMN de ¹H observándose que no se produjo reacción alguna.

Sistema Pd(A^{Ts})₂/NEt₃

El estudio del sistema Pd(A^{Ts})₂/NEt₃ se ha realizado con el fin de comparar el resultado de éste con el obtenido con Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃.

Formación de HMeQz^{Ts} partiendo de Pd(A^{Ts})₂/NEt₃. Dos disoluciones en tetrahidrofurano (10 mL) de Pd(A^{Ts})₂·2H₂O (8 mg; 0,01 mmol/0,20 mL; 1,44 mmol), una de ellas con agua añadida (2 mL) y la otra no, se sometieron a reflujo (Fig. 5.49). Un seguimiento mediante RMN de ¹H nos llevó a detener las reacciones en el momento en que se detectó la presencia de HMeQz^{Ts}. En ambos casos, el sólido negro pulverulento originado durante la reacción se separó por filtración. Los filtrados obtenidos se concentraron a vacío hasta alcanzar la sequedad total y posteriormente se registraron sendos espectros de RMN de ¹H.

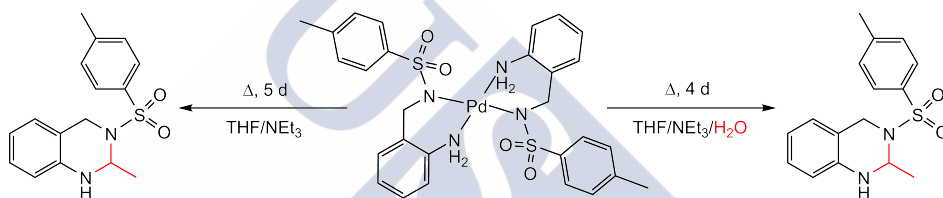


Figura 5.49: Esquema de reacción conducente a la formación de HMeQz^{Ts} partiendo de Pd(A^{Ts})₂/NEt₃, con y sin agua añadida.

5.5.2.3. Hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por cobalto

En esta sección se describen las condiciones de reacción empleadas en el experimento destinado a explorar la hidrólisis oxidativa de trietilamina mediada por Co(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts}/NEt₃.

Formación de HMeQz^{Ts} partiendo de Co(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts}/NEt₃. Una disolución en tetrahidrofurano (2 mL) de Co(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts}/NEt₃ (10 mg; 0,04 mmol/6 mg; 0,02 mmol/28 μL; 0,20 mmol)

se mantuvo a temperatura de reflujo durante 24 h (Fig. 5.50). El sólido negro formado se separó por filtración, en tanto que el filtrado se concentró a sequedad a vacío, observándose la formación de HMeQz^{Ts}.

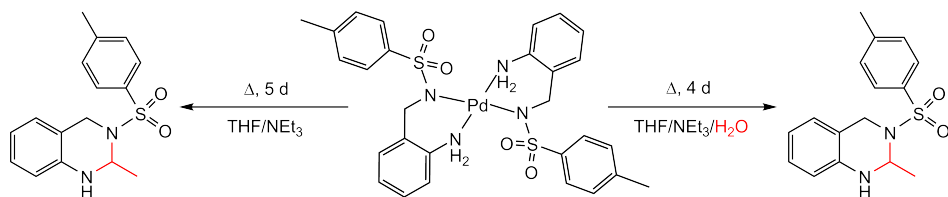


Figura 5.50: Esquema de reacción conducente a la obtención de HMeQz^{Ts} partiendo de Co(OAc)₂·4H₂O/HA^{Ts}/NEt₃.

5.5.3. Oxidación de 4-metilbencil alcohol mediada por paladio

A continuación, se describen los detalles experimentales de los estudios llevados a cabo sobre la oxidación de 4-metilbencil alcohol a 4-metilbenzaldehído mediada por Pd(OAc)₂/NEt₃, Pd(OAc)₂/HA^{Ts}, Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ y Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃. Los datos obtenidos en la caracterización de 4-metilbenzaldehído se recogen a continuación.

4-Metilbenzaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm 9,9 (s, 1H, HCO); 7,8 (d, 2H, J = 8,2 Hz, 2×H-2); 7,4 (d, 2H, J = 8,2 Hz, 2×H-3) y 2,4 (s, 3H, CH₃). FT-IR (KBr): 1710 ν(CO) cm⁻¹. ESI-MS *m/z* (%) [aducto]: 120 (100%) [4-Metilbenzaldehído + H]⁺. Análisis elemental hallado: C 79,7; H 6,5%; calculado para C₈H₈O, C 80,0; H 6,7%.

Sistema Pd(OAc)₂/NEt₃

Los estudios realizados con Pd(OAc)₂/NEt₃ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol, obteniéndose como producto de reacción 4-metilbenzaldehído. A continuación, se detallan las condiciones de reacción empleadas en dos experimentos en los que se ha estudiado la influencia de la temperatura y del tiempo de reacción sobre el porcentaje de conversión.

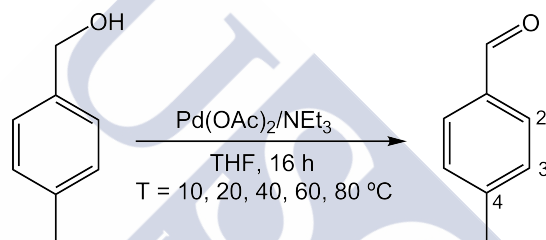


Figura 5.51: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencilaldehído con el sistema Pd(OAc)₂/NEt₃ variando la temperatura. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN de 4-metilbencilaldehído.

Influencia de la temperatura de reacción. Cinco disoluciones en tetrahidrofurano (5 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmol) con Pd(OAc)₂/NEt₃ (6,1 mg; 0,03 mmol / 3,5 μL; 0,03 mmol) se mantienen con agitación constante a 10, 20, 40, 60 y 80 °C durante 16 h (Fig. 5.51). Las disoluciones de color naranja resultantes se centrifugaron para separar el paladio(0) formado durante el calentamiento, por la descomposición del acetato de paladio. Entonces, las disoluciones transparentes se concentran a vacío hasta sequedad y las mezclas resultantes se analizaron mediante espectrometría de RMN. Los porcentajes de conversión en los crudos obtenidos se determinaron por

integración de la señal del metilo de 4-metilbenzaldehído en comparación con la señal del metilo de 4-metilbencil alcohol.

Influencia del tiempo de reacción. Una disolución en tetrahidrofurano (5 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmol) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 μL ; 0,03 mmol) se mantiene con agitación constante durante 24 h a 20 °C, tomando muestras después de 30 min, 7 h, 14 h, 16 h, 17 h y 24 h de reacción (Fig. 5.52). Las muestras se concentran a sequedad bajo vacío y las mezclas brutas obtenidos se analizaron mediante RMN de ^1H . Los porcentajes de conversión en las mezclas resultantes se determinaron por integración de la señal de metilo de 4-metilbenzaldehído comparándolas con la señal del metilo de 4-metilbencil alcohol.

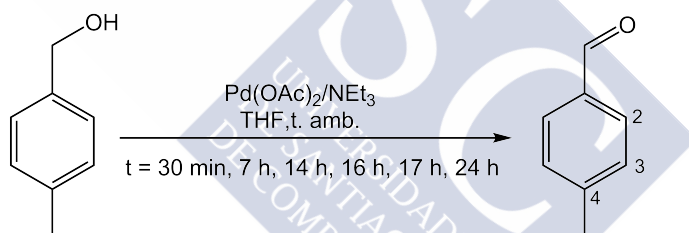


Figura 5.52: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencilaldehído con el sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ variando el tiempo. Se muestra, además, la numeración empleada en la asignación del espectro de RMN de 4-metilbencilaldehído.

Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$

Los estudios realizados con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol, obteniéndose como producto de reacción

4-metilbencaldehído. Seguidamente, se detallan las condiciones de reacción empleadas en dos experimentos en los que se ha estudiado la influencia de la temperatura de reacción sobre el porcentaje de conversión.

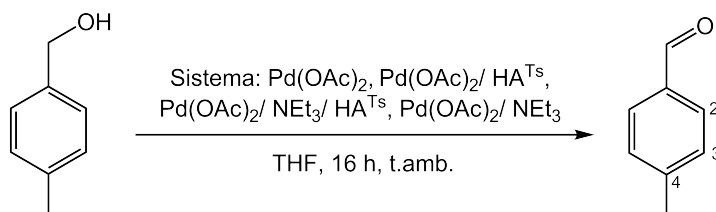


Figura 5.53: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencaldehído con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ después de 16 h de reacción a temperatura ambiente.

Experimento con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ a temperatura ambiente.

Una disolución en tetrahidrofurano (5 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmol) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}$ (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 mg; 0,01 mmol) se mantuvo con agitación constante a temperatura ambiente durante 16 h (Fig. 5.53). La disolución de color naranja resultante se concentró a vacío hasta sequedad y la mezcla bruta obtenida se analizó mediante RMN de ^1H . El porcentaje de conversión en la mezcla resultante (5 %) se determinó por integración de la señal de metilo de 4-metilbencaldehído comparándola con la señal del metilo de 4-metilbencil alcohol. En ausencia de HA^{Ts} , es decir, usando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como sistema catalítico, el porcentaje de conversión fue del 2 % a las 16 h. La adición al medio de reacción de NEt_3 (3,5 μL ; 0,03 mmol), es decir, usando como sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3/\text{HA}^{\text{Ts}}$, se obtuvo un 76 % de conversión después de 16 h de reacción. Por último, empleando el sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NEt}_3$ (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 μL ; 0,03 mmol) se obtiene una conversión del 76 %.

Experimento con Pd(OAc)₂/HA^{Ts} a 60 °C. Una disolución en tetrahidrofurano (5 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmol) con Pd(OAc)₂/HA^{Ts} (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 mg; 0,01 mmol) se mantuvo con agitación constante a 60 °C durante 24 h (Fig. 5.54). La disolución de color naranja resultante se centrifugó para eliminar el paladio(0) precipitado debido a la descomposición del acetato. La disolución transparente se concentró a vacío hasta sequedad, y la mezcla bruta obtenida se analizó mediante RMN de ¹H. El porcentaje de conversión en la mezcla resultante (30 %) se determinó por integración de la señal del metilo de 4-metilbenzaldehído comparándola con la señal del metilo de 4-metilbencil alcohol. La adición al medio de reacción de NEt₃ (3,5 μL; 0,03 mmol) en vez de HA^{Ts} (3,5 mg; 0,01 mmol) lleva a la misma conversión (30 %) después de 24 h.

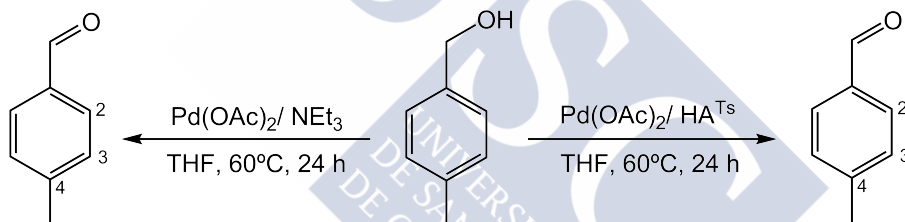


Figura 5.54: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbenzaldehído con Pd(OAc)₂/HA^{Ts} y Pd(OAc)₂/NEt₃, después de 24 h de reacción a 60 °C.

Sistema Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃

Los estudios realizados con Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol, obteniéndose como producto de reacción 4-metilbenzaldehído. En esta sección se detallan las condiciones de reacción empleadas en tres experimentos en los que se ha estudiado

la influencia que sobre la conversión ejerce la relación molar $\text{Pd}(\text{OAc})_2 : \text{HA}^{\text{Ts}} : \text{NEt}_3$, la adición de agua y la adición de pinacol.

Influencia de la relación molar $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$. Se preparan tres disoluciones en THF (2 mL) de 4-metilbencil alcohol (24 mg; 0,20 mmol) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg; 0,02 mmol) y NEt_3 (6 μL ; 0,04 mmol), a la primera de ellas se adiciona 11 mg de HA^{Ts} (0,04 mmol), a la segunda 6 mg de HA^{Ts} (0,02 mmol) y a la tercera 3 mg de HA^{Ts} (0,01 mmol) manteniéndose con agitación constante a 60°C durante 24 h (Fig. 5.55). Las disoluciones resultantes se centrifugaron para separar el sólido negro de paladio(0) que precipita durante el calentamiento de la reacción debido a la descomposición del acetato de paladio. A continuación, la disolución transparente se concentra hasta sequedad a vacío y la mezcla resultante se analiza mediante RMN de ^1H . Los porcentajes de conversión del producto bruto obtenido dependen de la relación molar utilizada, y se determinaron por integración de la señal de metilo de 4-metilbencilaldehído comparándola con la señal del metilo del 4-metilbencil alcohol. Rendimiento: 42% (relación molar 2:2:4), despreciable en los demás casos.

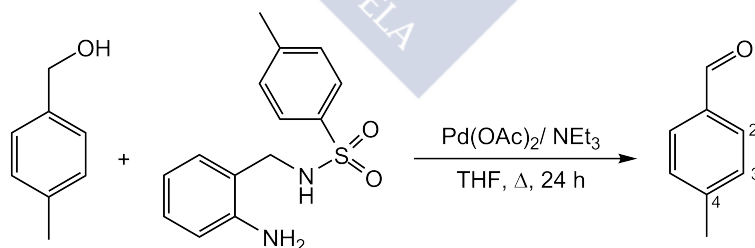


Figura 5.55: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencilaldehído con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ en relaciones molares 2:1:4, 2:2:4 y 2:4:4, después de 24 h de reacción a temperatura de reflujo.

Influencia de la adición de agua. Una disolución en THF/agua (5/1 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmol) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 mg; 0,01 mmol/3,5 μL ; 0,03 mmol) se mantiene con agitación constante a 60°C durante 24 h (Fig. 5.56). La disolución naranja resultante se centrifugó para separar el sólido negro de paladio(0) que precipita durante el calentamiento de la reacción fruto de la descomposición del acetato de paladio. A continuación, la disolución transparente se concentra a vacío hasta sequedad y la mezcla resultante se analiza mediante RMN de ^1H . El porcentaje de conversión del producto bruto obtenido (19 %) se determinó por integración de la señal de metilo de 4-metilbenzaldehído comparándola con la señal del metilo del 4-metilbencil alcohol. La ausencia de agua en el medio de reacción, es decir, una disolución en THF (5 mL) condujo a una conversión de 30 % después de 24 h de reacción.

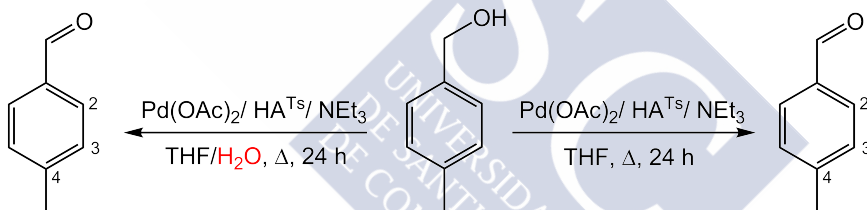


Figura 5.56: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencilaldehído con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ en THF/agua (5/1 mL), después de 24 h de reacción a temperatura de reflujo.

Influencia de la adición de pinacol. Una disolución en tetrahydrofurano (5 mL) de 4-metilbencil alcohol (30 mg; 0,25 mmoles) y 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (30 mg; 0,25 mmol) con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{HA}^{\text{Ts}}/\text{NEt}_3$ (6,1 mg; 0,03 mmol/3,5 mg; 0,01 mmol/3,5 μL ; 0,03 mmol) se calienta a 40°C durante 24 h (Fig. 5.57). La disolución de color naranja resultante se centrifugó para separar el sólido negro de paladio(0) que precipita durante el calentamiento de la reacción por la descomposición del acetato de paladio. A continuación, la disolución transparente

se concentró a vacío hasta sequedad y la mezcla resultante se analizó mediante RMN de ^1H . El porcentaje de conversión en el producto bruto obtenido (62 %) se determinó por integración de la señal de metilo de 4-metilbenzaldehído comparándola con la señal del metilo de 4-metilbencil alcohol.

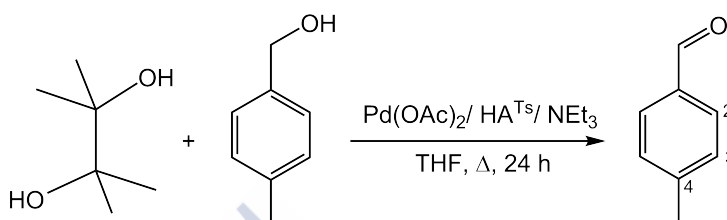


Figura 5.57: Esquema de reacción conducente a la obtención 4-metilbencilaldehído con Pd(OAc)₂/HA^{Ts}/NEt₃ en presencia de pinacol.

Sistema Pd(OAc)₂/NEt₃/HMeA^{Ts}

Los estudios realizados con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃ evidenciaron que este sistema metálico actúa como mediador en la oxidación aeróbica de 4-metilbencil alcohol, obteniéndose como producto de reacción 4-metilbenzaldehído. En este epígrafe se describen las condiciones de reacción empleadas en el experimento con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃ a 60°C.

Experimento con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃ a 60°C. Una disolución en THF (2 mL) de 4-metilbencil alcohol (24 mg; 0,20 mmol) con Pd(OAc)₂/HMeA^{Ts}/NEt₃ (5 mg; 0,02 mmol/5,8 mg; 0,02 mmol/5,6 μL; 0,04 mmol) se mantiene con agitación constante a 60°C durante 24 h (Fig. 5.58). La disolución resultante se centrifugó para separar el sólido negro de paladio(0) formado durante el calentamiento de la reacción a causa de la descomposición del acetato de paladio. A continuación, la disolución transparente se concentra a vacío hasta sequedad y la

mezcla resultante se analiza mediante RMN de ^1H . El porcentaje de conversión del producto bruto obtenido (12 %) fue determinado nuevamente por integración de la señal de metilo del 4-metilbenzaldehído comparándola con la señal del metilo del 4-metilbencil alcohol.

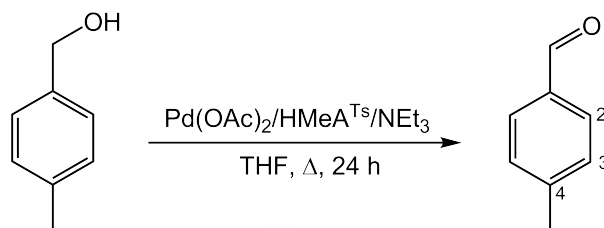


Figura 5.58: Esquema de reacción conducente a la obtención de 4-metilbencilaldehído con Pd(OAc)₂/HAME^{Ts}/NEt₃.



Bibliografia

- [1] Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1992**, 903–6.
- [2] Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31–36.
- [3] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [4] Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480–2482.
- [5] Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *1994*, 639–666.
- [6] Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [7] Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.
- [8] Sheldon, R.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH, 2007.
- [9] Bäckvall, J. *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH, 2004.
- [10] Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037–3058.
- [11] Schultz, M. J.; Sigman, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8227–8241.
- [12] Matsumoto, T.; Ueno, M.; Wang, N.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 196–214.
- [13] Vinod, C. P.; Wilson, K.; Lee, A. F. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2011**, *86*, 161–171.

- [14] Bell, A. T. *Science* **2003**, *299*, 1688–1691.
- [15] Schlögl, R.; Abd Hamid, S. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1628–1637.
- [16] Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852–7872.
- [17] Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743–754.
- [18] Kitajima, N.; Whang, K.; Moro-oka, Y.; Uchida, A.; Sasada, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1504–1505.
- [19] Velusamy, S.; Srinivasan, A.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 923–926.
- [20] Mori, K.; Yamaguchi, K.; Hara, T.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11572–11573.
- [21] Hara, T.; Ishikawa, M.; Sawada, J.; Ichikuni, N.; Shimazu, S. *Green Chem.* **2009**, *11*, 2034–2040.
- [22] Rocek, J.; Aylward, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5452–5456.
- [23] Rocek, J.; Radkowsky, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7123–7132.
- [24] Wiberg, K. B.; Schaefer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 927–932.
- [25] Wiberg, K. B.; Schaefer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 933–936.
- [26] Lee, D. G.; Spitzer, U. A.; Cleland, J.; Olson, M. E. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2124–2126.
- [27] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.

- [28] Graves, C. R.; Campbell, E. J.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3460–3468, Asymmetric Oxidations.
- [29] de Graauw, C. F.; Peters, J. A.; van Bekkum, H.; Huskens, J. *Synthesis* **1994**, *1994*, 1007–1017.
- [30] Whitesides, G. M.; Sadowski, J. S.; Lilburn, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2829–2835.
- [31] Lee, D. G.; Chen, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5341–5345.
- [32] Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Gautier, A.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2433–2439.
- [33] Rocek, J.; Radkowsky, A. E. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 89–95.
- [34] Parmeggiani, C.; Cardona, F. *Green Chem.* **2012**, *14*, 547–564.
- [35] Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420.
- [36] Wachter, R. M.; Montague-Smith, M. P.; Branchaud, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7743–7749.
- [37] Branchaud, B. P.; Montague-Smith, M. P.; Kosman, D. J.; McLaren, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 798–800.
- [38] Whittaker, M. M.; Whittaker, J. W. *Biophys. J.* **1993**, *64*, 762–72.
- [39] Whittaker, M. M.; Ballou, D. P.; Whittaker, J. W. *Biochemistry* **1998**, *37*, 8426–8436.
- [40] Wachter, R. M.; Branchaud, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2782–2789.
- [41] Whittaker, J. W.; Whittaker, M. M. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 903–910.

- [42] Whittaker, J. W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2347–2364.
- [43] Whittaker, J. *Adv. Protein Chem.* **2002**, *60*, 1–49.
- [44] Feringa, B. In *Bioinorganic Chemistry of Copper*; Karlin, K., Tyeklár, Z., Eds.; Springer Netherlands, 1993; pp 306–324.
- [45] Wang, Y.; DuBois, J. L.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Stack, T. D. P. *Science* **1998**, *279*, 537–540.
- [46] Parshall, G. W.; Ittel, S. D. *Homogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons Inc., 1992.
- [47] Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374–3376.
- [48] Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Reedijk, J.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2414–2415.
- [49] Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1051–1071.
- [50] Ahmad, J. U.; Figiel, P. J.; Räsänen, M. T.; Leskelä, M.; Repo, T. *Appl. Catal. A* **2009**, *371*, 17–21.
- [51] Pratt, R. C.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8716–8717.
- [52] Fabbrini, M.; Galli, C.; Gentili, P.; Macchitella, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7551–7553.
- [53] Wang, Y.; Stack, T. D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13097–13098.
- [54] Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789–5816.
- [55] Stahl, S. S. *Science* **2005**, *309*, 1824–1826.

- [56] Sigman, M. S.; Jensen, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221–229.
- [57] Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.* **2009**, 3854–3867.
- [58] Iwasawa, T.; Tokunaga, M.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554–6555.
- [59] ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, *287*, 1636–1639.
- [60] ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 355–369.
- [61] Schultz, M. J.; Hamilton, S. S.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3343–3352.
- [62] Schultz, M. J.; Park, C. C.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.* **2002**, 3034–3035.
- [63] Jensen, D. R.; Schultz, M. J.; Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3810–3813.
- [64] Kalra, S. J. S.; Punniyamurthy, T.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4847–4850.
- [65] Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6923–6926.
- [66] Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502–6507.
- [67] Buffin, B. P.; Belitz, N. L.; Verbeke, S. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *284*, 149–154.
- [68] ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 497–505.

- [69] Brown, H. C.; Okamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4979–4987.
- [70] Swain, C. G.; Lupton, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4328–4337.
- [71] Guo, H.; Liu, W.-D.; Yin, G. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 836–842.
- [72] Shimazu, S.; Uehara, T.; Asami, A.; Hara, T.; Ichikuni, N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *282*, 28–33.
- [73] Zhang, C. X.; Liang, H.-C.; Kim, E.-i.; Shearer, J.; Helton, M. E.; Kim, E.; Kaderli, S.; Incarvito, C. D.; Zuberbühler, A. D.; Rheingold, A. L.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 634–635.
- [74] Chaudhuri, P.; Hess, M.; Müller, J.; Hildenbrand, K.; Bill, E.; Weyhermüller, T.; Wieghardt, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9599–9610.
- [75] Edison, S. E.; Hotz, R. P.; Baldwin, M. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1212–1213.
- [76] Sokolowski, A.; Leutbecher, H.; Weyhermüller, T.; T.ller; Schnepf, R.; Bothe, E.; Bill, E.; Hildebrandt, P.; Wieghardt, K. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, *2*, 444–453.
- [77] Gutmann, V. *Coord. Chem. Rev.* **1976**, *18*, 225–55.
- [78] Schultz, M. J.; Adler, R. S.; Zierkiewicz, W.; Privalov, T.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8499–8507.
- [79] Abbas, K.; Marji, D. *Z. Naturforsch., A: Phys. Sci.* **2005**, *60*, 667–671.
- [80] Reddy, J. M. S.; Moses, G. S. *Asian J. Chem.* **1994**, *6*, 523–31.

- [81] Misra, R.; Saxena, S.; Singh, A. K. *Vijnana Parishad Anusandhan Patrika* **1989**, *31*, 83–8.
- [82] Rout, L.; Punniyamurthy, T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1958–1960.
- [83] Yan, L.-l.; Wang, X.-s.; Li, X.-j. *Hebei Gongye Daxue Xuebao* **2010**, *39*, 37–40.
- [84] Chaltykyan, R. O.; Beileryan, N. M. *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal* **1973**, *26*, 531–8.
- [85] Khan, M. M. T.; Mirza, S. A.; Bajaj, H. C. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37*, 253–7.
- [86] Huisgen, R.; Bayerlein, F.; Heydkamp, W. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3223–41.
- [87] García-Deibe, A. M.; Sanmartín-Matalobos, J.; González-Bello, C.; Lence, E.; Portela-García, C.; Martínez-Rodríguez, L.; Fondo, M. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 1278–1293.
- [88] Sanmartín-Matalobos, J.; Portela-García, C.; Martínez-Rodríguez, L.; González-Bello, C.; Lence, E.; García-Deibe, A. M.; Fondo, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6998–7004.
- [89] Sanmartín-Matalobos, J.; Portela-García, C.; García-Deibe, A. M.; Fondo, M.; Briones-Miguéns, L. *Polyhedron* **2013**, *65*, 181–186.
- [90] Sanmartín, J.; Novio, F.; García-Deibe, A. M.; Fondo, M.; Bermejo, M. R. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1605–1612.
- [91] Sinkkonen, J.; Zelenin, K. N.; Potapov, A.-K. A.; Lagoda, I. V.; Alekseyev, V. V.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1939–1950.

- [92] Constable, E. C.; Housecroft, C. E.; Kulke, T.; Lazzarini, C.; Schofield, E. R.; Zimmermann, Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2864–2871.
- [93] Bertini, I.; Luchinat, C. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *150*, 1–292.
- [94] Safin, D. A.; Mlynarz, P.; Sokolov, F. D.; Kubiak, M.; Hahn, F. E.; Babashkina, M. G.; Zabiroy, N. G.; Galezowska, J.; Kozlowski, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2007**, *633*, 2089–2096.
- [95] Correa, W. H.; Papadopoulos, S.; Radnidge, P.; Roberts, B. A.; Scott, J. L. *Green Chem.* **2002**, *4*, 245–251.
- [96] Adams, H.; Fenton, D. E.; Haque, S. R.; Heath, S. L.; Ohba, M.; Okawa, H.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1849–1856.
- [97] Sanmartin-Matalobos, J.; Garcia-Deibe, A. M.; Briones-Miguéns, L.; Lence, E.; Gonzalez-Bello, C.; Portela-Garcia, C.; Fondo, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3043–3049.
- [98] Kirdant, A. S.; Magar, B. K.; Chondhekar, T. K. *J. Chem., Biol. Phys. Sci.* **2012**, *2*, 147–153.
- [99] Mueller, J. A.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7005–7013, PMID: 12783555.
- [100] Mueller, J. A.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8202–8203.
- [101] Steinhoff, B. A.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4179–4181.
- [102] Steinhoff, B. A.; Fix, S. R.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766–767.
- [103] Stahl, S. S.; Thorman, J. L.; Nelson, R. C.; Kozee, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7188–7189.

- [104] Privalov, T.; Linde, C.; Zetterberg, K.; Moberg, C. *Organometallics* **2005**, *24*, 885–893.
- [105] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09 Revision A.2*. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [106] Briones-Miguéns, L.; Portela-García, A. M., C. García-Deibe; Fondo, M.; Sanmartín-Matalobos, J.; Lence, E.; González-Bello, C. *In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series* **2013**, Vol. 17, e010; doi:10.3390/ecsoc-17-e010.
- [107] Maayan, G.; Yoo, B.; Kirshenbaum, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 335–338.
- [108] Mancin, F.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10946–10947.
- [109] Sato, K.; Aoki, M.; Noyori, R. *Science* **1998**, *281*, 1646–1647.

- [110] Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G.-J.; Dijkman, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774–781.
- [111] Simándi, L. *Advances in Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes*; Catalysis by Metal Complexes; Springer, 2003.
- [112] Jiang, N.; Vinci, D.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A.; Ragauskas, A. J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 627–631.
- [113] Striegler, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9109–9114.
- [114] Dijkman, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3232–3237.
- [115] Sanmartín-Matalobos, J.; Briones-Miguéns, L.; Portela-García, C.; García-Deibe, A. M.; Fondo, M.; González-Bello, C. *In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series* **2013**, Vol. 17, a003; doi:10.3390/ecsoc-17-a003.
- [116] Sanmartín-Matalobos, J.; García-Deibe, A. M.; Briones-Miguéns, L.; González-Bello, C.; Portela-García, C.; Fondo, M. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 722–728.
- [117] Jallabert, C.; Riviere, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1215–1218.
- [118] Munakata, M.; Nishibayashi, S.; Sakamoto, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 219–220.
- [119] Bhaduri, S.; Sapre, N. Y. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 2585–2586.
- [120] Capdevielle, P.; Sparfel, D.; Baranne-Lafont, J.; Nguyen, K. C.; Maumy, M. *Journal of Chemical Research, Synopses* **1993**, 10–11.

- [121] Wang, Z.-G.; Wang, R.; Zhang, Y.; Zhi, F.; Yang, Y.-L. *Acta Crystallographica Section E* **2009**, *65*, o550.
- [122] Çolak, A. T.; Tas, M.; Irez, G.; Yesilel, O. Z.; Büyükgüngör, O. *Z. Anorg. Allg. Chem* **2007**, *633*, 504–508.
- [123] Ukhin, L.; Kuz'mina, L. *Russian Chemical Bulletin* **2006**, *55*, 1229–1238.
- [124] Tulyasheva, M.; Rasulev, B.; Tojiboev, A.; Turgunov, K.; Tashk-hodjaev, B.; Abdullaev, N.; Shakhidoyatov, K. *Molecules* **2005**, *10*, 1209–1217.
- [125] Sanmartín-Matalobos, J.; González-Bello, C.; Briones-Miguéns, L.; Fondo, M.; García-Deibe, A. M. *prepint*.
- [126] Walker, H. W.; Kresge, C. T.; Ford, P. C.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7428–9.
- [127] Liu, J.; Wang, F.; Sun, K.; Xu, X. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 386–390.
- [128] Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 249 – 274.
- [129] Green, M.; Al-Najjar, I.; Hollings, D. *Transition Met. Chem.* **1979**, *4*, 308–312.
- [130] Sheng, J.; Guo, Y.; Wu, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6495–6499.
- [131] Morigaki, A.; Kawamura, M.; Arimitsu, S.; Ishihara, T.; Konno, T. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 239–243.
- [132] Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009–3013.
- [133] Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F. *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)* **2006**, 38–48.

- [134] Popp, B.; Stahl, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2915–2922.
- [135] Lyalina, N. N.; Dargina, S. V.; Sobolev, A. N.; Buslaeva, T. M.; Romm, I. P. *Koordinatsionnaya Khimiya* **1993**, *19*, 57–63.
- [136] Kravtsova, S. V.; Romm, I. P.; Stash, A. I.; Belsky, V. K. *Acta Cryst. Sec. C* **1996**, *52*, 2201–2204.
- [137] Sanmartin-Matalobos, J.; Garcia-Deibe, A. M.; Briones-Miguéns, L.; Gonzalez-Bello, C.; Fondo, M. *Preprint*.
- [138] Briones-Miguéns, L.; García-Deibe, A. M.; Fondo, M.; Sanmartín-Matalobos, J.; González-Bello, C. *In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series* **2013**, Vol. 17, a012; doi:10.3390/ecsoc-17-a012.
- [139] Ramakrishna, D.; Bhat, B. R. *Inorganic Chemistry Communications* **2011**, *14*, 690 – 693.
- [140] Kopylovich, M. N.; Karabach, Y. Y.; Guedes da Silva, M. F. C.; Figiel, P. J.; Lasri, J.; Pombeiro, A. J. L. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 899–914.
- [141] Li, C.; Zheng, P.; Li, J.; Zhang, H.; Cui, Y.; Shao, Q.; Ji, X.; Zhang, J.; Zhao, P.; Xu, Y. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 5063–5066.
- [142] ten Brink, G.-j.; Arends, I. W. C. E.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345*, 1341–1352.
- [143] Hirai, Y.; Kojima, T.; Mizutani, Y.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Fukuzumi, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 5772–5776.

- [144] Biffis, A.; Cunial, S.; Spontoni, P.; Prati, L. *Journal of Catalysis* **2007**, *251*, 1–6.
- [145] Gamez, P.; Arends, I.; Sheldon, R.; Reedijk, J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 805–811.
- [146] Hanson, S. K.; Baker, R. T.; Gordon, J. C.; Scott, B. L.; Sutton, A. D.; Thorn, D. L. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 428–429.
- [147] Tallec, G.; Imbert, D.; Fries, P. H.; Mazzanti, M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9490–9492.
- [148] SADABS-Bruker, A. *Acta Crystallogr., Sect. A* **1995**, *51*, 33.
- [149] Blessing, R. H. *Acta Crystallographica, Section A: Foundations of Crystallography* **1995**, *A51*, 33–8.
- [150] Sheldrick, G. *University of Göttingen, Germany* **2007**,
- [151] Burla, M. C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *Journal of Applied Crystallography* **2005**, *38*, 381–388.
- [152] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallographica, Section A: Foundations of Crystallography* **2008**, *64*, 112–122.



6

Artículos científicos y comunicaciones previas

Los estudios conducentes a la realización de esta tesis doctoral han fructificado en la redacción de varios artículos científicos, tres de los cuales ya han sido publicados, y en la presentación de tres “proceedings”. Estos resultados reflejan el trabajo realizado en la oxidación mediada por metales de metanol, 4-metilbencilalcohol y trietilamina.



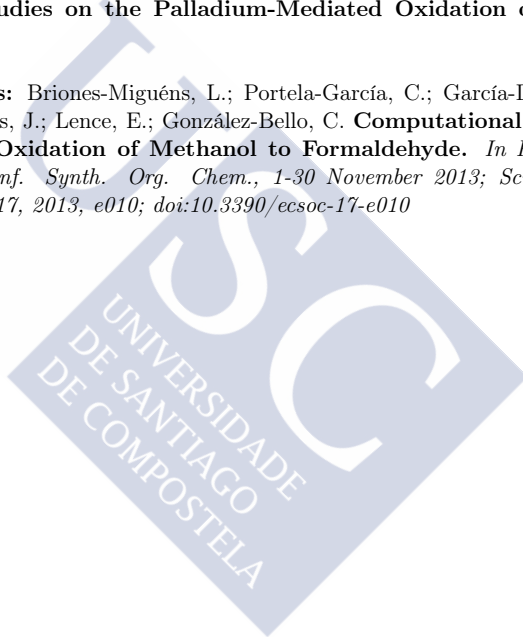
The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry

1 - 30 November 2013

The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry 2013, e010; doi:10.3390/ecsoc-17-e010

Computational Studies on the Palladium-Mediated Oxidation of Methanol to Formaldehyde

Cite this article as: Briones-Miguéns, L.; Portela-García, C.; García-Deibe, A.; Fondo, M.; Sanmartín-Matalobos, J.; Lence, E.; González-Bello, C. **Computational Studies on the Palladium-Mediated Oxidation of Methanol to Formaldehyde.** *In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, 2013, e010; doi:10.3390/ecsoc-17-e010*



The hydrolysis of Pd(L_{SB}) would take place to afford the Pd-aldehyde complex **B** via the Pd-hydroxyamino complex **A**. Subsequent nucleophilic addition of methanol would afford the Pd-hemiacetal complex **C**. The next step would involve the access to the palladium coordination sphere of a methanol molecule to give the Pd-methanol complex **D**. This occurs with breaking of the Pd-Namine bond in **C**. Next, the intramolecular deprotonation of methanol would take place in **D** to give the Pd-methoxide complex **E**. The next step would be the dissociation of the Pd-N_{sulfonamide} bond that would liberate 2-tosylaminomethylaniline to the reaction medium and afford the Pd-alkoxide complex **F**. The β -hydride elimination, which would take place in **F**, gave the Pd-formaldehyde complex **G**. The next step should be the dissociation of the Pd-O_{formaldehyde} bond that would liberate formaldehyde to the reaction medium and afford the Pd-hydride complex **H**.

From a thermodynamic point of view, a rate-limiting step is the deprotonation of methanol (**D**→**E**, $E_a = 10.08 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), but the most unfavorable step of the proposed pathway would correspond to the dissociation of the diamine of the metal center (**E**→**F**, $\Delta G = 14.28 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Surprisingly, the β -elimination step (**F**→**G**) has a low activation energy value ($E_a = 5.73 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). With this data in hand, we considered that perhaps a reduction in the energy cost of these processes it could be achieved by increasing the binding ability of the quinoline ligand. Accordingly, we take a step further by studying the replacement of hydroxymethoxymethyl by hydroxymethyl and aminomethyl groups at 2-position of the quinoline ring to try to reduce the overall Gibbs energy of the global process.

Experimental

Computational studies

Geometry optimizations and energy calculations were performed using the Gaussian 09W program package [2] at the density functional theory (DFT) level by means of the hybrid B3LYP functional using the standard 6-31G(d) for C, H, O, S, and N and the LANZL2DZ basis sets relativistic pseudopotential for Pd.

The available crystal structure of Pd(L_{SB})·CH₂Cl₂ [3], which was originated by recrystallization of Pd(L_{SB})·3H₂O from CH₂Cl₂, was used for these studies. Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPEs). The calculations were performed in vacuum.

Results and discussion

We have analyzed the free Gibbs energy of the reactions involving palladium complexes from **C** to **H**, after replacement of the hydroxymethoxymethyl group at 2-position of the hydroxyquinoline moiety by hydroxymethyl and an aminomethyl groups (Table 1). Besides, E_a values ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) for **D**→**E** and **F**→**G** steps were calculated.

Fig. 2 shows a comparison of the calculated free Gibbs energy resulted from the use of 2-hydroxymethyl-8-hydroxyquinoline (HL²) and 2-aminomethyl-8-hydroxyquinoline (HL³) instead of 2-hydroxymethoxymethyl-8-hydroxyquinoline (HL¹). The theoretical studies using DFT calculations suggested that no substantial difference would produce the replacement of the hydroxymethoxymethyl group by a hydroxymethyl one over the formation of the Pd-hydride complex **H**. However, replacement of the hydroxymethoxymethyl group by an aminomethyl one would

have a significant effect over the dissociation of the 2-tosylaminomethylaniline ligand from the metal center (Table 1, **E** → **F** step, calculated energy drop about 6 kcal·mol⁻¹). Moreover, the β-elimination step would be now a thermodynamically favorable process with a ΔG = -9.43 kcal·mol⁻¹ (Table 1, **G** → **H** step). The deprotonation step is however about 4 kcal·mol⁻¹ less favorable (Table 1, **D** → **E** step), but the activation energy of this process would be maintained the same value (10.96 kcal·mol⁻¹ vs 10.08 kcal·mol⁻¹).

Table 1: ΔG for the reaction steps leading to **H** from **C** including two transition states (T.S.).

Reaction	ΔG (kcal·mol ⁻¹)		
	HL ¹ R=CH(OMe)OH	HL ² R=CH ₂ OH	HL ³ R=CH ₂ NH ₂
C → D	2,46	3,12	4,87
D → E	0,90	0,94	5,05
(D → E) (T.S.)	10,08	10,20	10,96
E → F	14,28	16,99	8,35
F → G	0,65	-1,00	1,51
F → G (T.S.)	5,73	5,28	8,16
G → H	2,26	2,94	-9,43

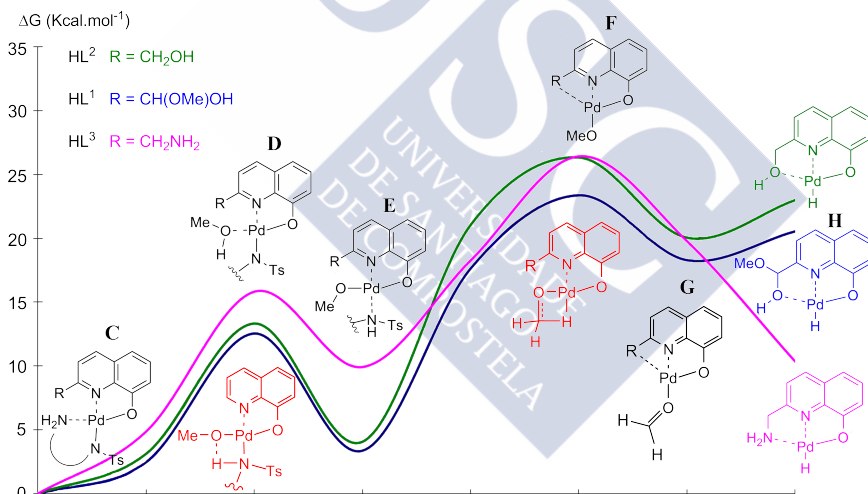


Figure 2: Comparison of the Gibbs free energy of the steps involving the Pd-complexes from **C** to **H**.

Conclusions

The use of 2-aminomethyl-8-hydroxyquinoline (HL³) instead of 2-hydroxymethoxymethyl-8-hydroxyquinoline (HL¹) leads to a reduction of the overall Gibbs energy of the palladium-mediated oxidation of methanol to formaldehyde, while no substantial difference would produce the use of 2-hydroxymethyl-8-hydroxyquinoline (HL²).

References

- [1] J. Sanmartin-Matalobos, A. M. Garcia-Deibe, L. Briones-Miguéns, E. Lence, C. Gonzalez-Bello, C. Portela-Garcia and M. Fondo, *New J. Chem.*, DOI: 10.1039/ c3nj00658a.
- [2] Gaussian 09, Revision A.2, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [3] A. M. Garcia-Deibe, J. Sanmartin-Matalobos, C. Gonzalez-Bello, E. Lence, C. Portela-Garcia, L. Martinez-Rodriguez and M. Fondo, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1278.





The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry

1 - 30 November 2013

The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry
2013, a003; doi: 10.3390/ecsoc-17-a003

**Copper-Mediated Aerobic Synthesis of 3-Tosyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinazoline from
2-Tosylaminomethylaniline and Methanol**

Cite this article as: Sanmartín-Matalobos, J.; Briones-Miguéns, L.; Portela-García, C.;
García-Deibe, A.; Fondo, M.; González-Bello, C. **Copper-Mediated Aerobic Synthesis of 3-
Tosyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinazoline from 2-Tosylaminomethylaniline and Methanol.**
In Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013;
Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, 2013, a003; doi:10.3390/ecsoc-17-a003



Copper-mediated aerobic synthesis of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline from 2-tosylaminomethylaniline and methanol

Jesús Sanmartín-Matalobos,^a Lucía Briones-Miguéns,^a Cristina Portela-García,^a Ana M. García-Deibe,^a Matilde Fondo,^a Concepción González-Bello.^b

^aDepartamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela, E-15782 Santiago de Compostela, Spain.

E-mail: jesus.sanmartin@usc.es

^bCentro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS), Universidad de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

Abstract

An investigation has shown that 2-tosylaminomethylaniline plays a dual role in the oxidative process of methanol to formaldehyde acting as N-donor ligand and nucleophile, which leads to 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**). This was characterized by using both spectroscopic and X-ray diffraction techniques.

Keywords

Tetrahydroquinazoline / Methanol oxidation / 2-Tosylaminomethylaniline / Copper

Introduction

1,2,3,4-Tetrahydroquinazolines substituted by aryl groups at the 2-position are accessible in almost quantitative yield *via* reaction of 2-aminobenzylamine and benzaldehyde derivatives in a similar manner used for the synthesis of aromatic Schiff bases [1]. In fact, it is known that 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines are in tautomeric equilibrium with the corresponding aromatic Schiff bases, which are most quickly formed [2] (Fig1).

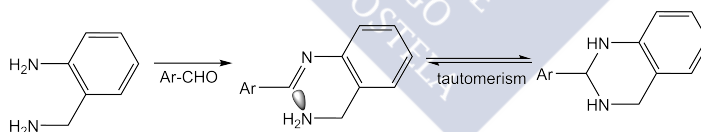


Figure 1: Synthetic approach to 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines: imine condensation followed by intramolecular nucleophilic addition of the amino $N^{\delta-}$ atom to the electrophilic sp^2 -hybridized imino $C^{\delta+}$ atom associated with hydrogen atom migration.

Since copper homogeneous catalysts have exhibited good reactivity in the aerobic oxidation of alcohols to aldehydes [3, 4], we have considered that perhaps a 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline could be obtained from a 2-aminobenzylamine derivative and methanol. With this in mind, we have investigated the copper-mediated aerobic synthesis of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**) from methanol and 2-tosylaminomethylaniline [5] as nucleophile.

Experimental

Synthesis of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (1). Since the obtaining of this compound was the goal of two experiments, the experimental details of each one of them stated below.

Experiment 1: Compound **1** was obtained from a methanol solution (1 mL) of 2 tosylaminomethylaniline (0.03 g, 0.10 mmol) and Cu(OAc)₂·H₂O (0.01 g, 0.05 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Alternatively, the reaction solvent was methanol-¹³C. Filtration of the resulting suspensions yielded filtrates that then were concentrated under vacuum to remove solvents. Separation of compound **1** from the crude mixture was performed by flash chromatography eluting with diethyl ether:hexane (50:50).

Experiment 2: Three methanol solutions (2 mL) of 2-tosylaminomethylaniline (0.06 g, 0.20 mmol) were heated under reflux for 24 h, one of them in absence of any metal salt and upon the other two solutions Ni(OAc)₂·4H₂O (0.02 g, 0.10 mmol) and Zn(OAc)₂·2H₂O (0.02 g, 0.10 mmol) were added.

¹H NMR (500 MHz, acetone-d₆): 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2×H-2'), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H, 2×H-3'), 6.91 (d, 1H, H-5), 6.88 (t, 1H, H-7), 6.61 (dt, J = 7.5 and 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.42 (dd, J = 8.5 and 1.1 Hz, 1H, H-8), 5.32 (br, 1H, NH), 4.62 (br, 2H, CH₂-2), 4.42 (s, 2H, CH₂-4) and 2.30 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ: 144.2 (C4'), 143.2 (C8a), 136.9 (C1'), 130.1 (2×C3'), 128.5 (2×C2'), 128.0 (C5), 127.6 (C7), 119.1 (C6), 118.7 (C4a), 116.9 (C8), 58.5 (CH₂-2), 47.9 (CH₂-4) and 21.6 (CH₃) ppm. FT-IR (KBr): 3361(s) ν(NH) cm⁻¹, 1604(m) ν(C=N_{quin}), 1342(s) ν_{as}(SO₂), 1165(vs) ν_s(SO₂). HRMS found, 311.0829 m/z [M+Na]⁺, calcd for C₁₅H₁₆N₂NaO₂S: 311.0825. Elemental analysis found: C 62.7; H 5.5; N 9.5 %; calcd for C₁₅H₁₆N₂O₂S: C 62.5; H 5.6; N 9.7%.

Crystal structure data. Diffraction data for **1** were collected at 100(2) K, using graphite-monochromated Mo-Kα radiation (λ = 0.71073 Å) from a fine focus sealed tube. Some significant crystal parameters and refinement data are summarized in Table 1. Data were processed and corrected for Lorentz and polarization effects. Multi-scan absorption corrections were performed using the SADABS routine [6, 7]. The structure was solved by standard direct methods [8] and then refined by full matrix least squares on F² [9]. All non-hydrogen atoms were anisotropically refined. Hydrogen atoms were included in the structure factor calculation in geometrically idealized positions, with thermal parameters depending of the parent atom, by using a riding model.

Table 1: Diffraction data for **1**.

Formula	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	Z	4
M_r	288,36	D_c	1,421 mg/m ³
Crystal system	Monoclinic	μ (mm⁻¹)	0,243 mm ⁻¹
Space group (N^o)	P2 ₁ /c (N ^o 14)	F(000)	608
	a = 15,9574(4) Å;	θ range (°)	2,73 to 31.205° (99,5)
	b = 6,0364(1)	Ref. col./ Ref. Ind	72839/5158
	c = 14,9838(3) Å;	R_{int}	0,0525
Unit cell	α = 90°	Data/restr./ param.	5158/0/187
	β = 110,936(1)°	R₁, wR₂ [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0,0382, wR ₂ = 0,0537
	γ = 90°	R₁, wR₂ (all data)	R ₁ = 0,0961, wR ₂ = 0,1042
Volume (Å³)	1348,03(5) Å ³	Residual (e.Å⁻³)	0,551, -0,468 e.Å ⁻³

Results and discussion

With the aim of studying the copper-mediated aerobic synthesis of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, we have used $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and 2-tosylaminomethylaniline as starting reagents. This latter species plays a crucial role serving two purposes: as N-donor ligand to stabilize the copper alcoholate complex modulating the redox properties of the metal ion and as a base to facilitate an intramolecular deprotonation of the Cu-bound alcohol. Besides, the alcohol oxidation usually leads to the reduction of Cu(II) and therefore air is needed to oxidize the Cu(I) complex back to Cu(II). The reactions were carried out in methanol and alternatively in methanol- ^{13}C (experiment 1). After 24 h in refluxing, compound **1** was formed, but in the ^{13}C NMR spectrum obtained from methanol 99 atom% ^{13}C , the intensity of the signal at about 59 ppm has enhanced extremely if is compared with the same signal in the spectrum obtained from non-labelled methanol. This carbon signal emerges as a singlet, indicating the isotopic labelling at 2-position of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. Since the methylene group at the 2-position of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline comes from the methanol used as solvent, results point out to the oxidation of methanol to formaldehyde. On a subsequent reaction step, following a similar pathway to the reported for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinazolines [1], 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline would be produced from nucleophilic addition of 2-tosylaminomethylaniline to formaldehyde. Fig.2 schematizes the two reaction processes and shows the ^{13}C NMR spectra of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline obtained from non-isotopically labelled methanol and methanol- ^{13}C .

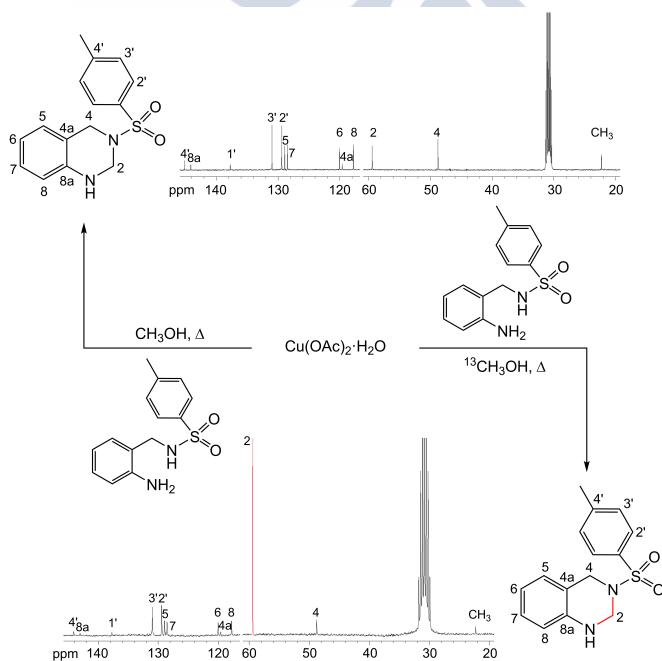


Figure 2: Reactions used to establish the role of 2-tosylaminomethylaniline as nucleophile upon the oxidation of methanol. ^{13}C NMR spectra (in acetone- d_6) of **1** obtained from both non-isotopically labelled methanol (top) and methanol- ^{13}C (bottom) solutions. The signal of the methylene group at 2-position of isotopically labelled **1** is highlighted in red colour.

In order to verify the critical role of Cu^{2+} upon the methanol oxidation leading to 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, we have performed an experiment to check the formation of compound **1** in absence of copper. The experiment consists in three reactions by heating under reflux the corresponding methanolic solutions of 2-tosylaminomethylamine, the first one was carried out without addition of any metal ion, and upon the other two solutions Ni^{2+} and Zn^{2+} were added (experiment 2). After 24 h, the results showed that 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline was not formed, revealing the copper-mediated oxidation of methanol to formaldehyde.

3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**), which is represented in Fig.3 with the labelling scheme, crystallizes in the spatial group $\text{P2}_1/\text{c}$ and shows an envelope configuration in the tetrahydroquinazoline framework. The main angles and bond distances of **1** are collected in Table 2.

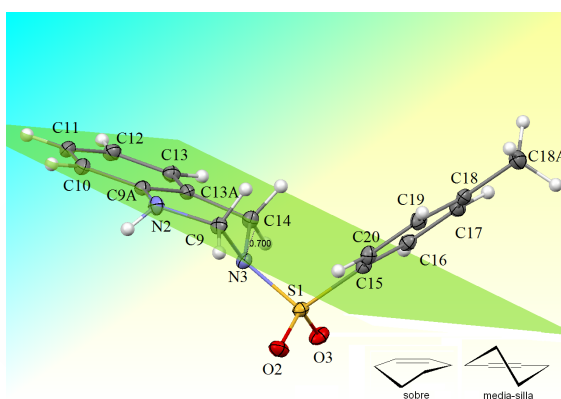


Figure 3: Molecular structure of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline showing the envelope configuration in the tetrahydroquinazoline framework (the deviation from the mean plane being 0.7 Å). Ellipsoids have been represented at 50% probability level.

Table 2: Main bond lengths and angles of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline.

Atoms	Distance	Atoms	Angles
C(9)-N(2)	1,4423(15)	C(9A)-N(2)-C(9)	117,33(9)
C(9)-N(3)	1,4813(14)	C(9)-N(3)-C(14)	110,22(8)
N(2)-C(9A)	1,4027(15)	C(9)-N(3)-S(1)	116,44(7)
C(14)-N(3)	1,4734(14)	C(14)-N(3)-S(1)	110,22(8)
N(3)-S(1)	1,6373(9)	N(3)-S(1)-C(15)	107,60(5)
S(1)-C(15)	1,7596(11)		

Conclusions

The methanol oxidation by the Cu^{2+} /2-tosylaminomethylamine system is very attractive because with this improved methodology a variety of useful tetrahydroquinazoline derivatives would be readily available by using as starting materials alcohols instead of the corresponding aldehydes.

References

- [1] W. H. Correa, S. Papadopoulos, P. Radnidge, B. A. Roberts and J. L. Scott, *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 245.
- [2] A. M. Garcia-Deibe, J. Sanmartin-Matalobos, C. Gonzalez-Bello, E. Lence, C. Portela-Garcia, L. Martinez-Rodriguez and M. Fondo, *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1278.
- [3] Advances in Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes, (Ed.: L. I. Simndi), Kluwer, Dordrecht, **2003**.
- [4] C. Parmeggiani and F. Cardona, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 547.
- [5] J. Sanmartín, F. Novio, A. M. García-Deibe, M. Fondo, M. R. Bermejo, *New J. Chem.*, **2007**, *31*, 1605.
- [6] SADABS-Bruker AXS area detector scaling and absorption correction. Version 2008/1, University of Göttingen, Germany **2008**.
- [7] R. H. Blesing, *Acta Cryst.*, **1995**, *A51*, 33.
- [8] M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381.
- [9] SHELX97. Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112.





The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry

1 - 30 November 2013

The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry
2013, a012; doi:10.3390/ecsoc-17-a012

A Convenient Pd-Mediated Oxidation of 4-Methylbenzyl Alcohol

Cite this article as: Briones-Miguéns, L.; García-Deibe, A.; Fondo, M.; Sanmartín-Matalobos, J.; González-Bello, C. **A Convenient Pd-Mediated Oxidation of 4-Methylbenzyl Alcohol.** In *Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, 2013, a012; doi:10.3390/ecsoc-17-a012*



A convenient Pd-mediated oxidation of 4-methylbenzyl alcohol

Lucía Briones-Miguéns,^a Ana M. García-Deibe,^a Matilde Fondo,^a Jesús Sanmartín Matalobos,^a Concepcion González-Bello.^b

^aDepartamento de Química Inorgánica, Facultade de Química, Universidade de Santiago de Compostela, E-15782 Santiago de Compostela, Spain.

E-mail: jesus.sanmartin@usc.es

^b Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS), Universidad de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain.

Abstract

A mild and convenient Pd-mediated aerobic oxidation of 4-methylbenzyl alcohol is described. We have applied the catalytic system Pd(OAc)₂/Et₃N to the oxidation of 4-methylbenzyl alcohol to 4-methylbenzaldehyde. This method has resulted effective at room temperature without oxygen or air stream and without activated molecular sieves.

Keywords

Triethylamine/ 4-Methyl benzylalcohol/ Palladium/ 4-Methylbenzaldehyde

Introduction

The oxidation of alcohols to carbonyl compounds is a fundamental and important transformation for synthetic chemists in both industry and research laboratories [1, 2]. Toxic or/and corrosive co-catalysts, large amounts of additives, expensive chemicals and need of molecular sieves are among the most substantial barriers to import synthetic strategies from laboratory to industry. [3] Of the reported oxidations, basic N-donor ligands [4–6] such as Et₃N in combination with Pd(OAc)₂ have generally provided active catalyst. Here, we have applied the catalytic system Pd(OAc)₂/Et₃N to the oxidation of 4-methylbenzyl alcohol because generally, benzylic alcohols with electron-donating groups showed good reactivity [3, 7, 8]. We have investigated the dependence of conversion percentage on temperature and time.

Experimental

All starting materials and reagents were commercially available and were used without further purification. ¹H NMR spectra were recorded on a BRUKER AMX-500 spectrometer in deuterated solvents. *J* values are given in Hertz. Infrared spectra were recorded as KBr pellets either on a Bio Rad FTS 135 or a Jasco FT/IR-410 spectrophotometer in the range 4000–600 cm⁻¹. Electrospray mass spectra were recorded on a Bruker Microtof spectrometer. Elemental analyses were performed on a Carlo Erba EA 1108 analyzer.

Oxidation of 4-methylbenzylalcohol to 4-methylbenzaldehyde. Since the oxidation of 4-methylbenzylalcohol to 4-methylbenzaldehyde was the goal of several experiments, the experimental details of each one of them stated below.

Experiment 1: Dependence of conversion on temperature. Five solutions of 4-methylbenzylalcohol (30 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (6.1 mg, 0.03 mmol) and Et₃N (3.5 μ l, 0.03 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) were stirred at 10, 20, 40, 60 and 80°C for 16 h. The resulting orange solutions were centrifuged to separate the very fine black palladium(0) precipitate formed during the heating by palladium acetate decomposition. Then, transparent solutions were concentrated to dryness under vacuum and resulting mixtures were analyzed by NMR. The conversion percentages in obtained crudes were determined by integration of the methyl signal of 4-methylbenzaldehyde against the methyl signals of 4-methylbenzylalcohol and 4-methylbenzaldehyde.

Experiment 2: Dependence of conversion on time at room temperature. A solution of 4-methylbenzyl alcohol (30 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (6.1 mg, 0.03 mmol), Et₃N (3.5 μ l, 0.03 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was stirred at 20°C for 24 h taking samples after 30 min, 7 h, 14 h, 16 h, 17 h and 24 h reaction for NMR monitoring. The samples were concentrated to dryness under vacuum and the obtained crude mixtures were analyzed by NMR. The conversion percentages in the resulting mixtures were determined by integration of the methyl signal of 4-methylbenzaldehyde against the methyl signals of 4-methylbenzylalcohol and 4-methylbenzaldehyde.

Experiment 3: Dependence of conversion on NEt₃. A solution of 4-methylbenzylalcohol (30 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (6.1 mg, 0.03 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was stirred at 20°C for 16 h. The resulting orange solution was concentrated to dryness under vacuum and the obtained crude mixture was analyzed by NMR. The conversion percentage in the resulting mixture (2%) was determined by integration of the methyl signal of 4-methylbenzaldehyde against the methyl signals of 4-methylbenzylalcohol and 4-methylbenzaldehyde. The addition to the reaction medium of Et₃N (3.5 μ l, 0.03 mmol) led to 76% conversion after 16 h reaction.

4-Methylbenzaldehyde. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ /ppm 9.9 (s, 1H, HCO), 7.8 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2 \times H-2), 7.4 (d, 2H, J = 8.2 Hz, 2 \times H-3), and 2.4 (s, 3H, CH₃). FT-IR (KBr): 1710 ν (CO) cm⁻¹. MS (ESI) 120 m/z (100%) [M+H]⁺. Elemental analysis found: C 79.7; H 6.5%; calcd for C₈H₈O 80.0; H 6.7%.

Results and discussion

Sigman et al. demonstrated aerobic benzyl alcohol oxidation proceeded smoothly even at room temperature by the use of Pd(OAc)₂/triethylamine as catalyst system [4,5] using activated molecular sieves under a balloon pressure of oxygen. Inspired by those publications, we will explore the dependence of oxidation of 4-methylbenzyl alcohol on temperature and time without oxygen or air stream and without activated molecular sieves.

In order to establish the influence of temperature on the conversion, we have performed an experiment consisting in five reactions of 4-methylbenzylalcohol in THF charged with Pd(OAc)₂/Et₃N at 10, 20, 40, 60 and 80°C for 16 h (experiment 1). Measuring the dependence of conversion percentage on temperature reveals a gradual increasing of the conversion from 80 to 20°C that falls off considerably at about 10°C. Fig. 1 shows clearly that room temperature is the most adequate for the oxidation of 4-methylbenzyl alcohol to 4-methylbenzaldehyde, obtaining at 76% conversion after 16 h reaction. ¹H NMR spectrum of the mixture obtained at room temperature revealed the formation as minor product of Pd(OAc)₂(Et₃N) (Fig. 2), which could be the active catalyst; in fact it was proposed as the active catalyst for the oxidation of benzylic alcohol [4,5].

We have also studied the influence of time (experiment 2) at 20°C using 10 mol% of the catalytic system Pd(OAc)₂/Et₃N. Fig. 3 shows that conversion percentages increase gradually from 30 min to 24 h, although the enhancement is quite low after 16 h reaction. Since the spectroscopic detection of Pd(OAc)₂(Et₃N) in the reaction mixture appears to indicate that this palladium complex is the active catalyst at 20°C, we have used an equimolar amount of Pd(OAc)₂ and Et₃N. This led to a 90% conversion after 24 h reaction.

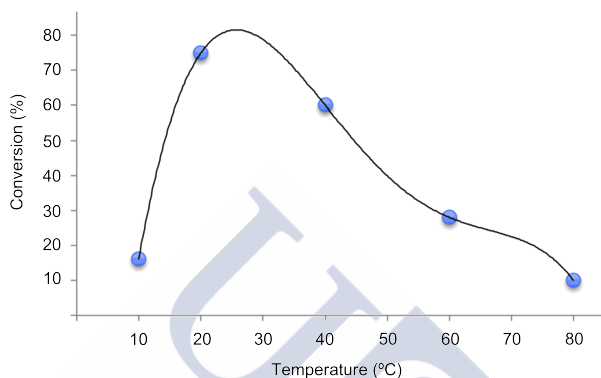


Figure 1: Dependence of conversion percentage on temperature after 16 h reaction using the catalytic system Pd(OAc)₂/Et₃N.

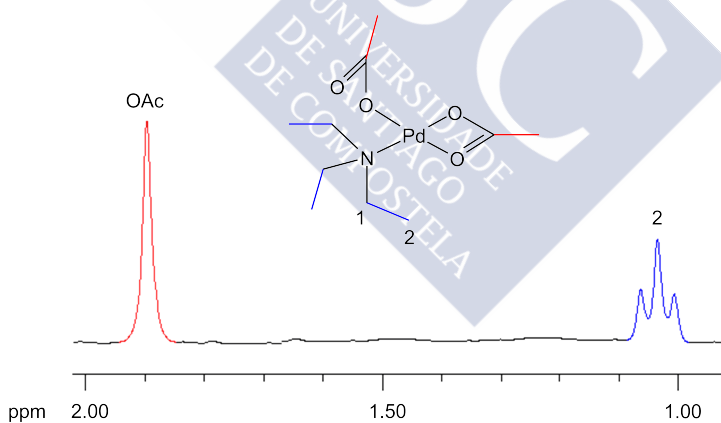


Figure 2: Partial view of the ¹H NMR spectrum of Pd(OAc)₂(Et₃N). The Et₃N-methylene proton signals (1) are obscured by the quintuplet signal of dmsd-d₆. The signals corresponding to methyl groups have been highlighted in blue (Et₃N-methyl) and red (OAc-methyl) colors, respectively.

Finally, we have verified that Et₃N play a crucial role on the oxidation of 4-methylbenzylalcohol at room temperature (experiment 3). After 16 h, 4-methylbenzyl alcohol was oxidized successfully (76% conversion) using Pd(OAc)₂/Et₃N (Fig. 4). In contrast, when we use Pd(OAc)₂ conversion percentages were very low (2%).

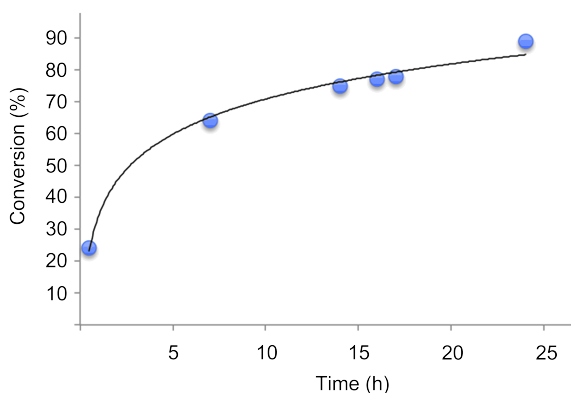


Figure 3: Dependence of conversion percentage on reaction time using Pd(OAc)₂/Et₃N at room temperature.

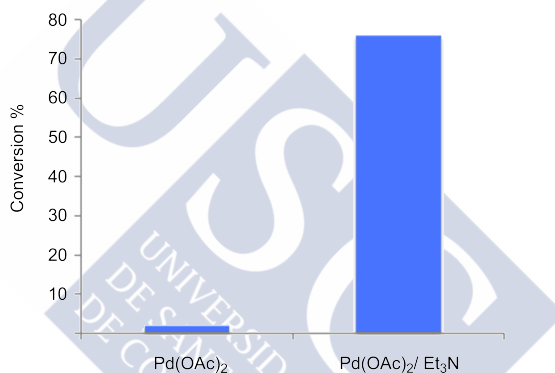


Figure 4: Bar diagram showing the conversion at 20°C after 16 h using Pd(OAc)₂/Et₃N and Pd(OAc)₂ as catalytic systems.

Conclusions

A convenient aerobic alcohol oxidation, that is effective at room temperature without oxygen or air stream and without activated molecular sieves, has been developed. Using a catalyst loading of 10 mol% Pd(OAc)₂/Et₃N, 4-methylbenzylalcohol can be oxidized to 4-methylbenzaldehyde achieving 90% conversion after 24 h reaction. ¹H NMR spectroscopy provides evidence that the active catalyst may be Pd(OAc)₂(Et₃N).

References

- [1] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds Academic Press, New York, **1981**.
- [2] G. W. Parshall, S. D. Ittel, Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes, second ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**.

- [3] H. Guo, W.-D. Liu, G. Yin, *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, *25*, 836.
- [4] M. J. Schultz, C. C. Park, M. S. Sigman, *Chem. Commun.*, **2002**, 3034.
- [5] M. J. Schultz, R. S. Adler, W. Zierkiewicz, T. Privalov, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8499.
- [6] D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int.*, **2003**, *42*, 3810.
- [7] D. Ramakrishna, B.R. Bhat, *Inorg. Chem. Commun.*, **2011**, *14*, 690.
- [8] M. N. Kopylovich, Y. Yu Karabach, M. F. C. Guedes da Silva, P. J. Figiel, J. Lasri, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 899.





Tuning the ring-chain tautomerism of a tetrahydroquinazoline/Schiff base system with unexpected methanol oxidation



Jesús Sanmartín-Matalobos*, Cristina Portela-García, Ana M. García-Deibe, Matilde Fondo, Lucía Briones-Miguéns

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 July 2013
Accepted 9 August 2013
Available online 20 August 2013

Keywords:

Tautomerism
Schiff base
Tetrahydroquinazoline
Methanol oxidation

ABSTRACT

The ring-chain tautomerism of a tetrahydroquinazoline/Schiff base (H_2L^{ring}/H_2L^{chain}) system can be controlled by metal coordination through varying ligand stoichiometry of the reaction $H_2L + M^{2+} [H_2L^{ring}; 2-(3\text{-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl})\text{quinolin-8-ol}; H_2L^{chain}; N\text{-}[(8\text{-hydroxyquinolin-2-yl})\text{methyleamino}]\text{benzyl}]-4\text{-methylbenzenesulphonamide}$ and $M: Co^{2+}$ and Cd^{2+}]. The ring tautomer H_2L^{ring} undergoes a ring-opening reaction upon formation of dinuclear complexes $M_2(L^{chain})_2$, while Co^{2+} and Cd^{2+} stabilise the tetrahydroquinazoline ligand in their mononuclear complexes $M(HL^{ring})_2$. The detection of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline on the methanolic mother liquors of $Co_2(L^{chain})_2$ revealed the acid-catalysed hydrolysis of the Schiff base ligand and the cobalt-mediated aerobic oxidation of methanol to formaldehyde.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Tetrahydroquinazolines are considered to be important chemical motives of diverse physiological significance and pharmaceutical utility. 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolines exhibit a broad spectrum of activities including anti-inflammatory [1], antihypertensive [2], antineurodegenerative [3], antioxidant [4], antimicrobial [5], antihepatitis [6] and anticancer [7,8] activities, among others [9]. Apart from its biological relevance, tetrahydroquinazolines [10–17], along with benzimidazolidines [18,19], imidazolidines [20–25] and hexahydropyrimidines [21], are attractive systems for constitutional dynamic chemistry [26] because they can easily undergo chain-ring tautomerism by reversible cyclisation of imines, thus acquiring a great academic importance.

During last few years we have been focusing on controlling the tautomeric equilibrium between tetrahydroquinazolines and Schiff bases, using metal coordination [16,17]. In this work we have extended our investigations into the role of Co^{2+} and Cd^{2+} ions on the ring-chain tautomerism of H_2L (Fig. 1) through varying ligand stoichiometry, starting tautomer, temperature and time of the reaction $H_2L + M^{2+} [H_2L^{ring}; 2-(3\text{-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl})\text{quinolin-8-ol}, H_2L^{chain}; N\text{-}[(8\text{-hydroxyquinolin-2-yl})\text{methyleamino}]\text{benzyl}]-4\text{-methylbenzene sulphonamide}, \text{ and } M: Co^{2+} \text{ and } Cd^{2+}]$.

2. Experimental section

2.1. Materials and methods

All starting materials and reagents were commercially available and were used without further purification. Elemental analyses were performed on a Carlo Erba EA 1108 analyser. MALDI-TOF mass spectra were recorded on a Bruker Ultraflex III TOF/TOF, using methanol as solvent and DCTB as matrix. Electrospray mass spectra were recorded on a Bruker Microtof spectrometer. 1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a BRUKER AMX-500 spectrometer in deuterated solvents. J values are given in Hertz. NMR assignments were made by a combination of COSY, NOESY and DEPT-135 experiments. Infrared spectra were recorded as KBr pellets, either on a Bio-Rad FTS 135, or on a Jasco FT/IR-410 spectrophotometer in the range $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$.

2.2. Synthesis of the complexes

2.2.1. $Cd_2(L^{chain})_2$

A solution of H_2L^{ring} (81 mg, 0.187 mmol) and $Cd(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ (50 mg, 0.187 mmol) in methanol (80 mL) was heated under reflux for 1 h. Filtration of the resulting red suspension yielded an orange powder, which was washed with methanol and diethyl ether, and dried under vacuum. Yield = 67 mg (66%). Elemental analysis: *Anal. Calc.* for $C_{48}H_{38}Cd_2N_6O_6S_2$: C, 53.2; H, 3.5; N, 7.8; S, 5.9. Found: C, 53.6; H, 3.8; N, 8.0; S, 6.0%. 1H NMR (500 MHz, $dms\text{-}d_6$): δ /ppm 9.00 (1H, s, H-9), 8.48 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-4), 7.89 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-3), 7.66 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H-16 and H-20), 7.46 (d,

* Corresponding author. Tel.: +34 981591076; fax: +34 981597525.
E-mail address: jesus.sanmartin@usc.es (J. Sanmartín-Matalobos).

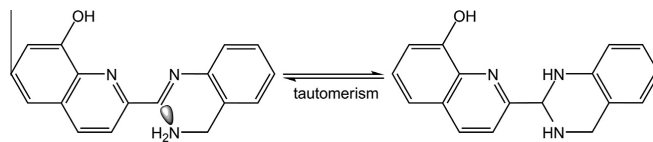


Fig. 1. Chain-ring tautomerism of the $H_2L^{\text{ring}}/H_2L^{\text{chain}}$ system by reversible intramolecular nucleophilic addition of the $N^{\delta-}$ atom (at the amino group) to the electrophilic sp^2 -hybridised $C^{\delta+}$ atom (at the imino group) associated with hydrogen atom migration.

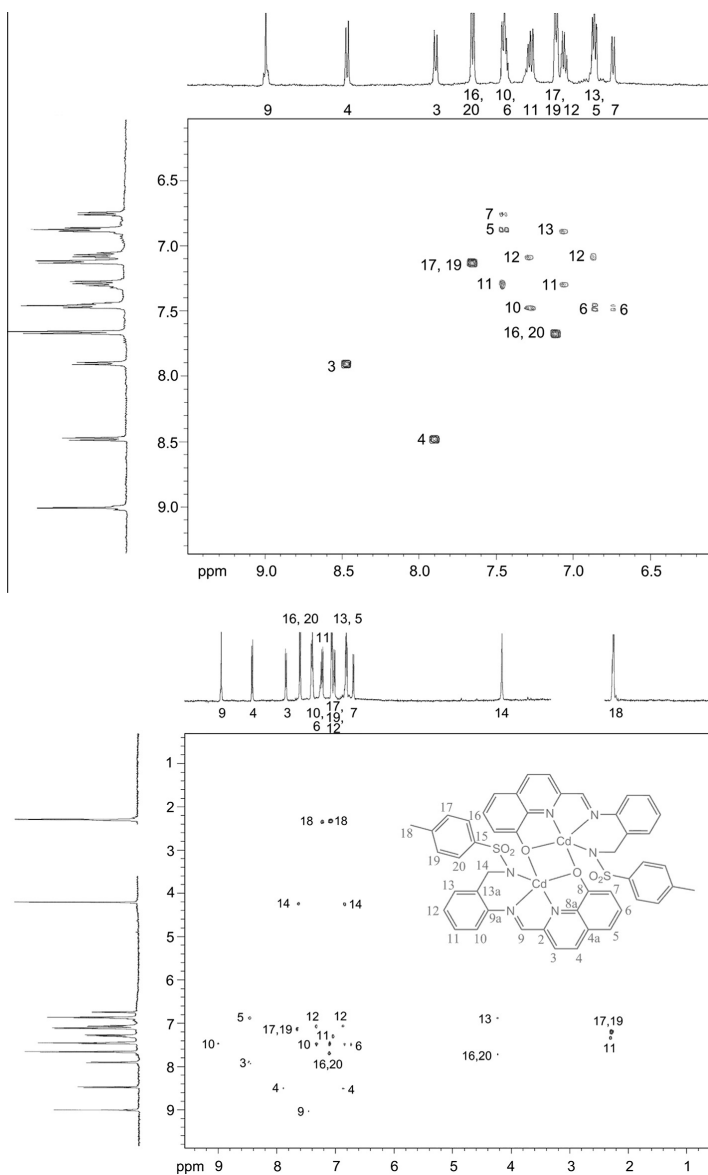


Fig. 2. COSY (top) and NOESY (bottom) spectra of $Cd_2(L^{\text{chain}})_2$ (in $dms0-d_6$) showing the correlation between proton signals. Solvent and water signals were omitted.

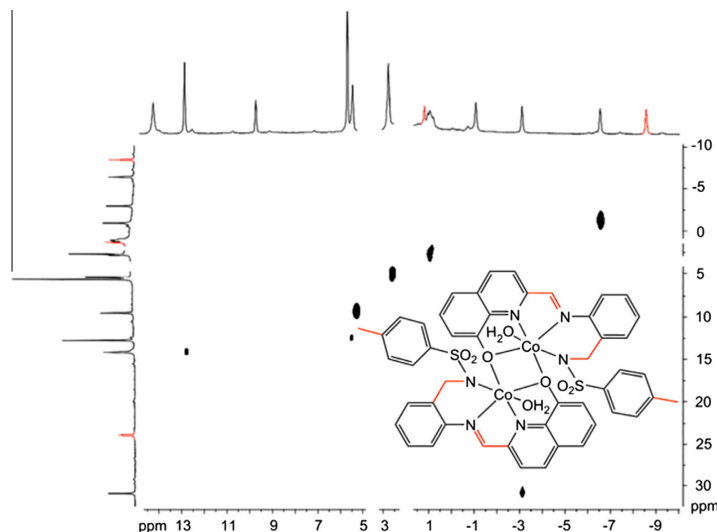


Fig. 3. Section of the COSY spectrum of $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ showing the correlation between aromatic proton signals. Aliphatic proton signals were highlighted in red colour. (Color online.)

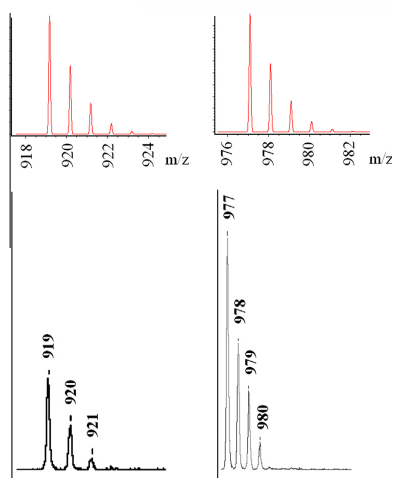


Fig. 4. Sections of the mass spectra of $\text{Co}(\text{HL}^{\text{ring}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (left) and $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (right). A comparison with the calculated isotopic profiles is also shown (top).

1H, $J = 8.0$ Hz, H-10), 7.45 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-6), 7.28 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-11), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-17 and H-19), 7.05 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-12), 6.88 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-13), 6.86 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.75 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-7), 4.22 (s, 2H, H-14) and 2.29 (s, 3H, H-18); IR (KBr, cm^{-1}): 3427(b,m) (OH), 1623(m) (C=N_{imi}), 1590(m) (C=N_{quin}), 1343(s) (SO₂) and 1163(vs) (SO₂); MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 1085.1 (100) [$\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 + \text{H}$]⁺.

2.2.2. $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

A solution of $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}$ (100 mg, 0.23 mmol) and $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (56 mg, 0.23 mmol) in methanol (50 mL) was heated under reflux

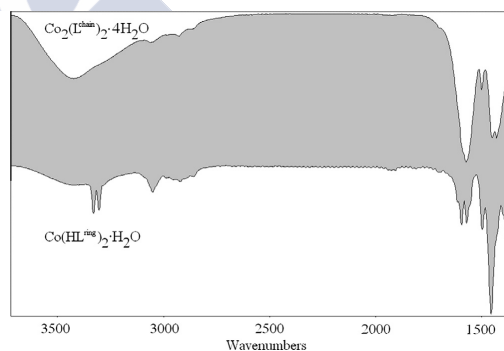


Fig. 5. Sections of the infrared spectra of $\text{Co}(\text{HL}^{\text{ring}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (bottom) and $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (top).

for 4 h. The resulting brown powdery solid was filtered off. The filtrate was concentrated to dryness under vacuum, and the resulting dark solid was washed with diethyl ether; hexane (50:50), and dried under vacuum. Yield = 32 mg (29%). Elemental analysis: *Anal. Calc.* for $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{Co}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: C, 55.0; H, 4.4; N, 8.0; S, 6.1. Found: C, 54.9; H, 4.3; N, 7.8; S, 5.8%. IR (KBr, cm^{-1}): 3424(br,m) (OH), 1575(vs) (C=N_{imi}), 1334(s) (SO₂) and 1164(vs) (SO₂). MS (MALDI-TOF, DCTB): m/z (%): 977.0 (60) [$\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 + \text{H}$]⁺.

2.2.3. $\text{Cd}(\text{HL}^{\text{ring}})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

A solution of $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}$ (200 mg, 0.46 mmol) and $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (62 mg, 0.23 mmol) in methanol (40 mL) was stirred overnight at room temperature. Filtration of the resulting yellow suspension yielded an orange powder, which was washed with methanol and diethyl ether, and dried under vacuum. Yield = 157 mg (67%). Elemental analysis: *Anal. Calc.* for $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{CdN}_6\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 57.0; H, 4.3; N, 8.3; S, 6.3. Found: C, 56.7; H, 4.0; N, 8.4; S, 6.3%. IR

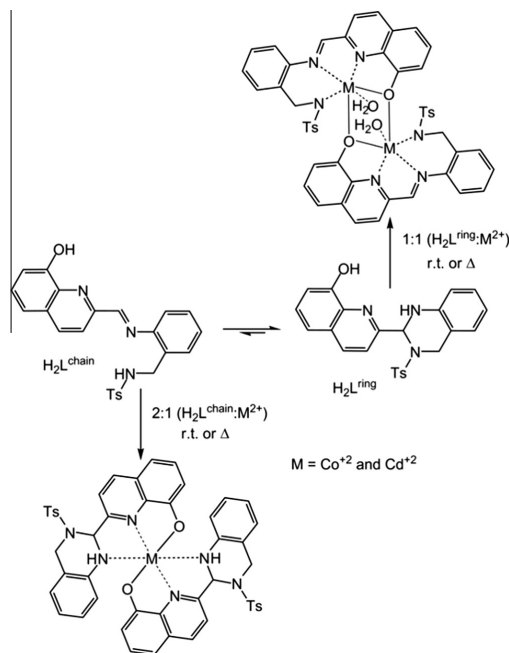


Fig. 6. Synthetic studies towards $M(HL)_2$ and $M_2(L)_2$ through varying ligand stoichiometry of the reaction $M^{2+} + H_2L$.

(KBr, cm^{-1}): 3430(br,m) (OH), 3300(sh,m) and 3273(m) (NH), 1590(m) ($C=N_{quin}$), 1343(vs) (SO_2) and 1165(vs) (SO_2).

2.2.4. $Co(HL^{ring})_2 \cdot 2H_2O$

A solution of H_2L^{ring} (200 mg, 0.46 mmol) and $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (56 mg, 0.23 mmol) in methanol (50 mL) was stirred at room temperature overnight. A brown powdery solid was isolated by filtration, washed with diethyl ether and dried under vacuum. Yield = 41 mg (38%). Elemental analysis: *Anal. Calc.* for $C_{48}H_{40}N_6O_6$. $S_2Co \cdot H_2O$: C, 61.5; H, 4.3; N, 9.0; S, 6.8. Found: C, 61.8; H, 4.2; N, 8.9; S, 6.7%. IR (KBr, cm^{-1}): 3430 (OH), 3330(m) and 3304(m) (NH), 1596(m) ($C=N_{quin}$), 1344(s) (SO_2) and 1163(vs) (SO_2). MS (MALDI-TOF, DCTB) m/z (%): 919.0 (12) [$Co(HL) + H$].

2.2.5. 3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline

A solution of H_2L^{ring} (100 mg, 0.23 mmol) and $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (56 mg, 0.23 mmol) in methanol (50 mL) was heated under reflux for 24 h. The resulting brown powdery solid was filtered off. The filtrate was concentrated to dryness under vacuum, and the resulting dark solid was washed with a diethyl ether:hexane (50:50) mixture, and finally dried under vacuum. Yield = 2%. The washing solution was then concentrated to dryness under vacuum resulting in a white solid. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ /ppm 7.60 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, $2 \times H-2'$), 7.19 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, $2 \times H-3'$), 6.92 (m, 2H, H-7 + H-5), 6.72 (dt, 1H, $J = 7.5$ and 1.1 Hz, H-6), 6.61 (dd, 1H, $J = 8.5$ and 1.1 Hz, H-8), 4.70 (s, 2H, CH_2-2), 4.54 (s, 2H, CH_2-4) and 2.30 (s, 3H, CH_3). MS (ESI): m/z (%): 311 (100) [$M+Na$].

3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinone was also obtained from a methanol-*d*₄ solution (10 mL) of H_2L^{ring} (0.01 g, 0.03 mmol) and $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (7.5×10^{-3} g, 0.03 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Filtration of the resulting suspension yielded a

filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol. The product, characterised by 1H NMR spectroscopy, show the same signals mentioned above, with the exception of the peak at 4.70 ppm, assigned to the H-2 hydrogen atoms, which are absent in the spectrum.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis of the complexes

Reaction at reflux temperature of the ring tautomer H_2L^{ring} with Co^{2+} and Cd^{2+} ions in a 1:1 M ratio gave rise to dinuclear $M_2(L^{chain})_2$ complexes that are slightly soluble in methanol. In contrast, when H_2L^{ring} reacted in methanol at room temperature with Co^{2+} and Cd^{2+} ions (2:1 M ratio), mononuclear complexes of the $M(HL^{ring})_2$ type, which are rather insoluble in methanol, were obtained. It must be noted that both types of complex, $M(HL^{ring})_2$ and $M_2(L^{chain})_2$, could be also obtained using H_2L^{chain} and H_2L^{ring} as starting reagents, respectively.

3.2. Characterisation of the complexes

Complete assignments of 1H NMR data of $Cd_2(L^{chain})_2$ were made by two-dimensional correlation spectroscopy. Fig. 2 shows both COSY and NOESY spectra of $Cd_2(L^{chain})_2$. The tautomeric chain form of the ligand in $Cd_2(L^{chain})_2$ was easily identified from the imine proton signal (about 9 ppm) and the magnetically equivalent methylene protons (about 4 ppm) [15]. The absence of the signals corresponding to the most acid protons, i.e. the phenol OH and sulphonamide NH, demonstrates the *O,N*-bisdeprotonation, and points to a *N,N,N,O*-donor behaviour of the ligand in $Cd_2(L^{chain})_2$. The observed NOESY cross-peaks between H-9 and H-10, in combination with the absence of coupling between H-9 and H-3, indicate that the binding domains of the 2-tosylaminomethylaniiline and the 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde residues would be forming two planes with a torsion angle of *ca.* 90°, rather than being coplanar. The observed NOESY cross-peaks between H-14 and H-16/H-20 indicate the close proximity of the benzylidene ring to the tosyl ring. Thus, a non-planar arrangement of the Schiff base ligand is deduced for $Cd_2(L^{chain})_2$.

The 1H NMR spectrum of the paramagnetic complex $Co_2(L^{chain})_2 \cdot 4H_2O$ exhibits fourteen relatively narrow signals spread in the range -10 to 30 ppm, typical of a high-spin solution species [27–29]. $Co_2(L^{chain})_2 \cdot 4H_2O$ displays some of the proton signals in the diamagnetic area, as expected for a Co^{2+} complex (d^7 system, $S = 3/2$) with an $^4T_{1g}$ ground state [28]. Although the scarce reports of 1H NMR spectra of Co^{2+} complexes prevents an unequivocal assignment of the signals by simple comparison, a $^1H-^1H$ COSY spectrum allowed us identifying and differentiating some peaks. Thus, the seven COSY cross-peaks between the eleven non-equivalent aromatic proton signals show their vicinal origin (Fig. 3). Based on these latter facts, the coupled protons seem to correspond to the aromatic region, while those ones not showing coupling should correspond to the methyl, methylene and imine groups (at about -8.6 , 1.2 and 12.7 ppm, respectively).

The magnetic moments at room temperature of $5.6 \mu_B$ (per Co^{2+} ion) and $4.9 \mu_B$, for $Co_2(L^{chain})_2 \cdot 4H_2O$ and $Co(HL^{ring})_2 \cdot H_2O$, respectively, are appreciably higher than a typical spin-only value of $3.87 \mu_B$, for an $S = 3/2$ system with $g = 2$. This appears to indicate a contribution of the orbital momentum, which is typical of the $^4T_{1g}$ ground state. Thus, in both cases, the magnetic moments agree with the presence of high-spin Co^{2+} ions in octahedral environments.

Despite the low solubility of $Cd(HL^{ring})_2 \cdot 2H_2O$ in common solvents, as well as the paramagnetism of $Co(HL^{ring})_2 \cdot H_2O$ prevented

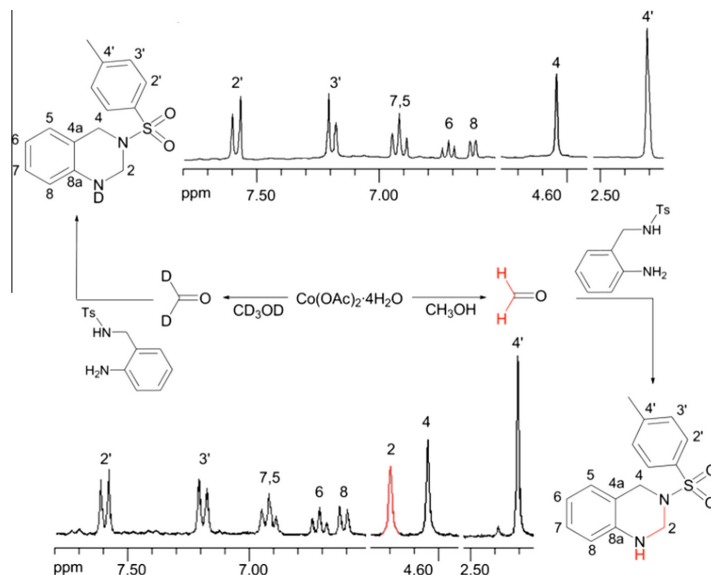


Fig. 7. Reactions used to prove the oxidation of methanol to formaldehyde and subsequent obtaining of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. ^1H NMR spectra (in methanol- d_4) of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline obtained from both methanol (bottom) and methanol- d_4 (top). The signal of the methylene group at 2-position of non-deuterated 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline is highlighted in red color. (Color online.)

their NMR characterisation, these complexes were unequivocally identified by a combination of infrared and mass spectrometries. The isotopic profiles found for the molecular ions in their mass spectra are consistent with their calculated isotopic profiles, and as Fig. 4 exemplifies.

The ring form of the ligand was easily identified from a fairly strong infrared band in the $3330\text{--}3274\text{ cm}^{-1}$ region, which is attributed to the $\nu(\text{N-H})$ vibration of the tetrahydroquinazoline [12]; this band is split at 3330 and 3304 cm^{-1} in the spectrum of $\text{Co}(\text{HL}^{\text{ring}})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, whereas it is absent for $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Fig. 5). Likewise, the absence of a very strong IR band at 1575 cm^{-1} due to the vibrational stretching mode of $\text{C}=\text{N}_{\text{imine}}$, which is a characteristic feature of the $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ spectrum, allowed us observing the $\nu\text{C}=\text{N}_{\text{quinoline}}$ band at 1596 cm^{-1} (Fig. 5).

3.3. Ring-chain tautomerism

Synthetic studies towards $\text{M}(\text{HL})_2$ and $\text{M}_2(\text{L})_2$ through varying ligand stoichiometry, starting tautomer, temperature and time have shown that the tautomerism of the $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}/\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$ system can be controlled by the Cd^{2+} and Co^{2+} coordination through varying ligand stoichiometry, rather than the starting tautomer (Fig. 6). The ^1H NMR spectroscopic monitoring of the reaction between $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}/\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$ and Cd^{2+} in a 1:1 M ratio showed that $\text{Cd}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$ is formed in both cases, and that the process proceeds faster when using $\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$ as starting material at reflux temperature.

When in the reaction medium there is an enough amount of ligand to form a *bis*(ligand) mononuclear complex, the final product is $\text{M}(\text{HL}^{\text{ring}})_2$, where the ligand behaves as tridentate N,N,O -donor. If the starting ligand is the ring tautomer, this is retained upon complexation of the ligand, but when the starting ligand is the chain tautomer, the imine C would be activated by N coordination to the metal, and as a result, an intramolecular cyclisation reaction occurs. The temperature does not seem to be a key factor in the

formation of $\text{M}(\text{HL}^{\text{ring}})_2$, which is formed both at room and at reflux temperatures, when starting from $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}$ or $\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$.

On the contrary, and regardless of the starting ligand tautomer, when in the reaction medium there is an adequate amount of ligand to form dinuclear complexes the final product is $\text{M}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$, where the ligand behaves as a tetradentate N,N,N,O -donor. Thus, when the starting ligand is the ring tautomeric form, a temperature-favoured intramolecular ring-opening reaction would occur.

The different denticity of the ligand in $\text{M}(\text{HL}^{\text{ring}})_2$ and $\text{M}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$ (tridentate and tetradentate, respectively) seems to be crucial on the control of the ring-chain tautomerism by metal coordination. Since the ring tautomeric form of the ligand shows an adequate N,N,O -donor binding domain for the stabilisation of octahedral mononuclear complexes, the ring form is retained upon complexation of the ligand. However, an intramolecular ring-opening reaction would occur to stabilise dinuclear complexes, as these ones require a tetradentate behaviour of the ligand.

3.4. Co-mediated oxidation of methanol to formaldehyde

^1H NMR and mass spectra of the residual mixture obtained by concentration of the methanol mother liquors of $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$ revealed the presence of 2-tosylaminomethylamine [30] and 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. The latter compound is originated by condensation of 2-tosylaminomethylamine with formaldehyde, following a similar pathway to that reported for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinazolines, and which is favoured under acidic conditions [10]. The origin of the 2-tosylaminomethylamine is the acid-catalysed hydrolysis of the Schiff base ligand $\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$, while formaldehyde appears to be produced by the cobalt-mediated aerobic oxidation of methanol. It must be noted that the pH of the reaction medium is slightly acid because of the acetic acid formed during the reaction that leads to $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$. It is possible that the coordination of the N-donor atom to the

cobalt ion, which could act as a focus for Lewis acid activity, along with the use of a protic solvent as methanol could promote the hydrolysis [31]. Under the described conditions, a proton catalysed attack of water on the Co^{3+} atom of the coordinated imino group can occur in $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$ and thus, a retro-Schiff base reaction would be initialised.

With the aim of checking if the formaldehyde actually comes from the aerobic oxidation of the methanol solvent, we have performed an experiment that reproduce the reaction conditions used to isolate $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$. This involves repeating the initial reaction both in methanol and in methanol- d_4 . Fig. 7 schematises both reaction processes, and shows the ^1H NMR spectra of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline obtained from both experiments, i.e., using normal and deuterated methanol. The spectra show that after refluxing for 24 h, a complete deuteration at 2-position of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline has occurred, so preventing the observation of the $-\text{CD}_2-$ signal. This unequivocally reveals that formaldehyde comes from the metal mediated oxidation of methanol. Then, the carbon atom of formaldehyde would suffer a nucleophilic attack by 2-tosylaminomethylaniline to produce 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline. It should be noted that no similar reaction could be observed when cadmium was used as the starting metal. Therefore, of both metals, only cobalt mediates the oxidation of the alcohol.

This latter result is really interesting, although it is not without precedent. In fact, there has been a tremendous amount of effort applied to the development and improvement of metal-catalysed aerobic alcohol oxidations [32]. Nevertheless, no many cobalt complexes were reported to favour such oxidation [32] and, moreover, this is still a research field very active as many improvements can be still envisioned.

4. Conclusions

In this work we report an alternative approach to control the ring-chain tautomerism of a tetrahydroquinazoline/Schiff base system by metal coordination through varying ligand stoichiometry. We have verified that Co^{2+} and Cd^{2+} stabilise the tetrahydroquinazoline tautomeric form in their mononuclear complexes $\text{M}(\text{HL}^{\text{ring}})_2$, while the ring tautomer $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}$ undergoes a ring-opening reaction upon formation of dinuclear complexes $\text{M}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$. Besides, this study also shows that the formation of $\text{M}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2$ is favoured at high temperatures while this does not appear an important factor in the formation of $\text{M}(\text{HL}^{\text{ring}})_2$, which is formed starting from $\text{H}_2\text{L}^{\text{ring}}$ or $\text{H}_2\text{L}^{\text{chain}}$ at room temperature.

The formation of the dinuclear $\text{Co}_2(\text{L}^{\text{chain}})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ complex after refluxing for 24 h is accompanied by aerobic oxidation of methanol

to formaldehyde, which finally produces 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, as it could be demonstrated by ^1H NMR and mass spectroscopies. This aerobic oxidation is mediated by a cobalt complex but not by an equivalent cadmium one.

References

- [1] M. Gilberto, S.D. Silva, *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 3159.
- [2] E. Cohen, B. Klarberg, J.R. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 2731.
- [3] M. Tobe, Y. Isobe, H.T.M. Matsumoto, F. Obara, T. Nagasaki, H. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2001) 545.
- [4] B. Vijayakumar, C.P. Kumar, G. Sivaprasad, K. Nirosha, S. Rakkam, E. Mohanambal, *Int. J. Novel. Tr. Pharm. Sci.* 1 (2011) 1.
- [5] O.E. Sattarova, O.L. Vizgunova, É.V. Voronina, *Pharm. Chem. J.* 40 (2006) 73.
- [6] X. Zhu, G. Zhao, X. Zhou, X. Xu, G. Xia, Z. Zheng, L. Wang, X. Yang, S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20 (2010) 299.
- [7] C. Jiang, L. Yang, W.-T. Wu, Q.-L. Guo, Q.-D. You, *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 5612.
- [8] N.M. Abdel Gawad, H.H. Georgey, R.M. Youssef, N.A. El-Sayed, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 6058.
- [9] A.R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* 52 (1996) 15031.
- [10] W.H. Correa, S. Papadopoulos, P. Radnidge, B.A. Roberts, J.L. Scott, *Green Chem.* 4 (2002) 245.
- [11] A.T. Çolak, M. Taş, G. İrez, O.Z. Yeşilel, O.Z. Büyükgüngör, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 633 (2007) 504.
- [12] H. Mutlu, G. İrez, *Türk. J. Chem.* 32 (2008) 731.
- [13] A.T. Colak, G. İrez, H. Mutlu, T. Hokelek, N. Caylak, *J. Coord. Chem.* 62 (2009) 1005.
- [14] N. Coşkun, M. Çetin, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 8973.
- [15] J. Sinkkonen, K.N. Zelenin, A.A. Potapov, I.V. Lagoda, V.V. Alekseyev, K. Pihlaja, *Tetrahedron* 59 (2003) 1939.
- [16] A.M. García-Deibe, J. Sanmartín-Matalobos, C. González-Bello, E. Lence, C. Portela-García, L. Martínez, M. Fondo, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 1278.
- [17] J. Sanmartín-Matalobos, C. Portela-García, L. Martínez, C. González-Bello, E. Lence, A.M. García-Deibe, M. Fondo, *Dalton Trans.* 41 (2012) 6998.
- [18] M.R. Bermejo, A. Sousa, M. Fondo, M. Helliwell, *New J. Chem.* 24 (2000) 33.
- [19] A. Sousa, M.R. Bermejo, M. Fondo, A. García-Deibe, A. Sousa-Pedrares, O. Piro, *New J. Chem.* 25 (2001) 647.
- [20] M. Boca, P. Baran, R. Boca, H. Fuess, G. Kickelbick, W. Linert, F. Renz, I. Svoboda, *Inorg. Chem.* 39 (2000) 3205.
- [21] N. Bréfuel, C. Lepetit, S. Shova, F. Dahan, J.-P. Tuchagues, *Inorg. Chem.* 44 (2005) 8916.
- [22] C.T. Zeyrek, A. Elmali, Y. Elerman, *Z. Naturforsch.* 60b (2005) 520.
- [23] S.A. Emami, P. McArdle, J. McManus, M. Mahon, *Polyhedron* 27 (2008) 2379.
- [24] M. Bera, U. Mukhopadhyay, D. Ray, *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 437.
- [25] P.K. Nanda, D. Mandal, D. Ray, *Polyhedron* 25 (2006) 702.
- [26] J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* 36 (2007) 151.
- [27] E.C. Constable, C.E. Housecroft, T. Kulke, C. Lazzarini, E.R. Schofield, Y. Zimmermann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2001, 2864.
- [28] I. Bertini, C. Luchinat, *Coord. Chem. Rev.* 150 (1996) 1.
- [29] D.A. Safin, P. Mlynarz, F.D. Sokolov, M. Kubiak, F.E. Hahn, M.G. Babashkina, N.G. Zabirow, J. Galezowska, H. Kozłowski, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 633 (2007) 2089.
- [30] J. Sanmartín, F. Novio, A.M. García-Deibe, M. Fondo, M.R. Bermejo, *New J. Chem.* 31 (2007) 1605.
- [31] H. Adams, D.E. Fenton, S.R. Haque, S.L. Heath, M. Ohba, H. Okawa, S.E. Spey, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2000) 1849.
- [32] C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* 14 (2012) 547.

Serendipitous formation of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline

Cite this: *New J. Chem.*, 2013, **37**, 3043

Jesus Sanmartín-Matalobos,^{*a} Ana M. García-Deibe,^a Lucía Briones-Miguéns,^a Emilio Lence,^b Concepcion González-Bello,^{*b} Cristina Portela-García^a and Matilde Fondo^a

Received (in Montpellier, France)
18th June 2013,
Accepted 23rd July 2013

DOI: 10.1039/c3nj00658a

www.rsc.org/njc

Both experimental and computational studies were undertaken to elucidate the formation process of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline from methanolic mother liquors of Pd(L_{SB})-3H₂O, where L_{SB} is the dianionic form of the imine ligand *N*-(2-((8-hydroxyquinolin-2-yl)methyleneamino)benzyl)-4-methylbenzenesulfonamide. Experimental studies have shown that the tetrahydroquinazoline is obtained by condensation of 2-tosylaminomethyl aniline and formaldehyde, which come from the acid-catalyzed hydrolysis of the imine ligand L_{SB} and metal-mediated aerobic oxidation of methanol, respectively. Computational studies have revealed relevant intermediates and key steps in the reaction pathway.

Introduction

1,2,3,4-Tetrahydroquinazoline derivatives possess a variety of biological effects including antiinflammatory,¹ antihypertensive,² antineurodegenerative,³ antioxidant,⁴ antimicrobial,⁵ antihepatitis⁶ and anticancer^{7,8} activities among others.⁹ 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolines substituted by aryl groups at the 2-position are accessible¹⁰ in almost quantitative yield *via* reaction of 2-amino-benzylamine and benzaldehyde derivatives in a similar manner used for the synthesis of aromatic Schiff bases (Fig. 1). In fact, it is known that 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines are in tautomeric equilibrium with the corresponding aromatic Schiff bases, which are most quickly formed.¹¹

Recently, we have reported on the preparation of 2-(3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)quinolin-8-ol (H₂L_{TQ}),¹¹ which

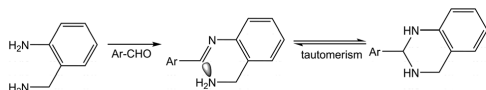


Fig. 1 Synthetic approach to 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolines: imine condensation followed by intramolecular nucleophilic addition of the amino N⁻³ atom to the electrophilic sp²-hybridized imino C⁻⁶ atom associated with hydrogen atom migration.

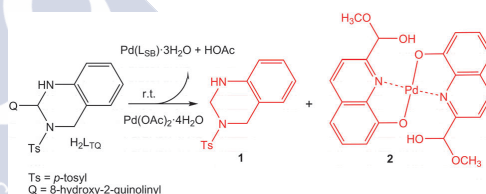


Fig. 2 Main and by-products (1 and 2 highlighted in red color) resulting from the reaction of 2-(3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)quinolin-8-ol (H₂L_{TQ}) with Pd(OAc)₂·4H₂O.

was obtained by the above-mentioned convenient method.¹⁰ The reaction of H₂L_{TQ} with Pd(OAc)₂·4H₂O in a 1 : 1 molar ratio under reflux or even at room temperature gave the main product Pd(L_{SB})-3H₂O,¹¹ in which the ligand was in the Schiff base form. During the course of those studies, we have spectroscopically detected the presence of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (1) and a palladium complex of 2-[hydroxy(methoxy)methyl]-8-hydroxyquinoline (2) as by-products formed from the methanolic mother liquors of the above-mentioned complex (Fig. 2). Intrigued by the latter findings, we have undertaken an experimental and computational study to elucidate the reaction pathway that involves the formation of 1 and 2. Knowledge of the rate limiting steps can be used for favoring or preventing the mentioned process.

Results and discussion

The ¹H NMR spectrum of the residual mixture obtained by concentration of the methanolic mother liquors of Pd(L_{SB})-3H₂O

^a Dpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela, Avenida de las Ciencias s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: jesus.sanmartin@usc.es; Fax: +34 981 528073; Tel: +34 981 563100

^b Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS), Universidad de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: concepcion.gonzalez.bello@usc.es; Fax: +34 881 815704

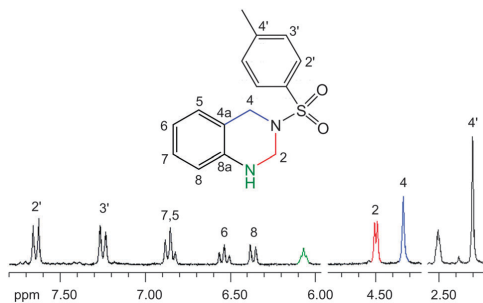


Fig. 3 ^1H NMR spectrum of **1** in $\text{dmsO}-d_6$. The most characteristic signals of the tetrahydroquinazoline were highlighted (using a color code).

revealed the formation of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**) and a palladium complex of 2-[hydroxy(methoxy)methyl]-8-hydroxyquinoline (**2**) as by-products. The two constituents of the mixture were separated by flash chromatography by eluting with diethyl ether:hexane (50:50) and subsequently characterized.

Organic molecule **1**, which is represented in Fig. 3 with the labeling scheme for ^1H NMR, shows four non-aromatic proton signals at about 2.3, 4.3, 4.5 and 6.0 ppm corresponding to methyl, methylene at the 2-position, methylene at the 4-position and amino groups, respectively. Two-dimensional proton–proton (COSY and NOESY experiments) and proton–carbon (HSQC and HMBC experiments) NMR correlation spectra have been used for the complete assignment of the one-dimensional ^1H NMR spectrum of **1**.

The ^1H NMR spectrum of **2** (Fig. 4) shows three characteristic non-aromatic proton signals at about 3.5, 6.7 and 7.2 ppm corresponding to methoxyl, hydroxyl and methanetriyl groups, respectively. Complete assignments of ^1H NMR data of **2** were made by two-dimensional correlation spectroscopy (COSY, NOESY, HSQC and HMBC).

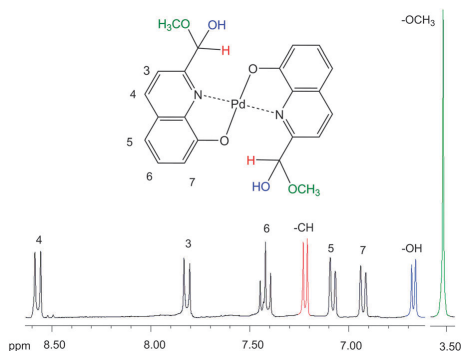


Fig. 4 ^1H NMR spectrum of **2**. The signals corresponding to methoxyl, hydroxyl and methanetriyl groups have been highlighted in green, blue and red colors, respectively.

Experimental studies on the origin of **1** and **2**

Convinced that the tetrahydroquinazoline **1** is not the result of a C–C bond breaking in $\text{H}_2\text{L}_{\text{TQ}}$, we have undertaken an experimental study to elucidate its origin. In this study the identification of the palladium complex **2** played a key role, because its formation is interpreted as a sign of an acid-catalyzed hydrolysis of the Schiff base ligand (Fig. 5) due to the presence of water in an acidic reaction medium.¹² It must be noted that the pH of the reaction medium is about 5.5 because of acetic acid that is formed during the course of the reaction illustrated in Fig. 2. Besides, it may be that the coordination of the imine nitrogen to the palladium ion, which could act as a site for Lewis acid activity, and the use of a protic solvent like methanol enable the hydrolysis.¹³

Under the described conditions, a proton catalyzed attack of water on the C^+ atom of the coordinated imino group can occur and thus a retro-Schiff base reaction would be initialized (Fig. 5). The process would be more favorable when performed starting from the reactants that lead to $\text{Pd}(\text{L}_{\text{SB}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, *i.e.* $\text{H}_2\text{L}_{\text{TQ}}$ and $\text{Pd}(\text{OAc})_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, rather than $\text{Pd}(\text{L}_{\text{SB}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ itself, because in the latter case acetic acid is not generated. In order to verify the imine hydrolysis of $\text{Pd}(\text{L}_{\text{SB}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, we have performed an experiment by using an acidified methanol solution of $\text{Pd}(\text{L}_{\text{SB}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, which was heated under reflux for 24 h (Experiment 1). After 24 h reaction time, there is clear evidence of the formation of **1**. The imine hydrolysis of $\text{Pd}(\text{L}_{\text{SB}})\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ would lead to a palladium complex of two different ligands, one of them carrying an amine group and the other one an aldehyde group. In a subsequent reaction step, which is also catalyzed by acid, the Pd–hemiacetal complex **2** would be produced from addition of methanol to the carbon atom of the aldehyde group that was formed by imine hydrolysis.

With the aim of establishing the critical role of the imine hydrolysis in obtaining the tetrahydroquinazoline **1**, we have performed an experiment (Fig. 6) consisting of two reactions by using $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ as a starting metal salt, one of them with addition of water and the other one in the absence of water (Experiment 2). The results showed that **1** was not formed after 24 h reaction time in the absence of water. In contrast, when we added water to the reaction medium, the formation of **1** is evident after 24 h. Thus, the experiment proves that the hydrolysis of the imine is a necessary condition for obtaining **1**.

In order to verify the latter deduction, we have performed an experiment by using a methanol solution of 2-tosylaminomethylaniline and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ as starting reagents (Experiment 3). After 24 h under reflux, there is clear evidence of the formation of **1**. This fact supports the main role of 2-tosylaminomethylaniline in the process studied.

With the aim of clarifying the formation process of the Pd–hemiacetal complex **2**, we have performed an experiment (Fig. 7) consisting of an attempt to reproduce its formation from 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (ald), which would result from the hydrolysis of the imine *N*-[2-[(8-hydroxyquinolin-2-yl)methyleneamino]benzyl]-4-methylbenzenesulfonamide.

The spectroscopic monitoring of the reaction between $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde in methanol

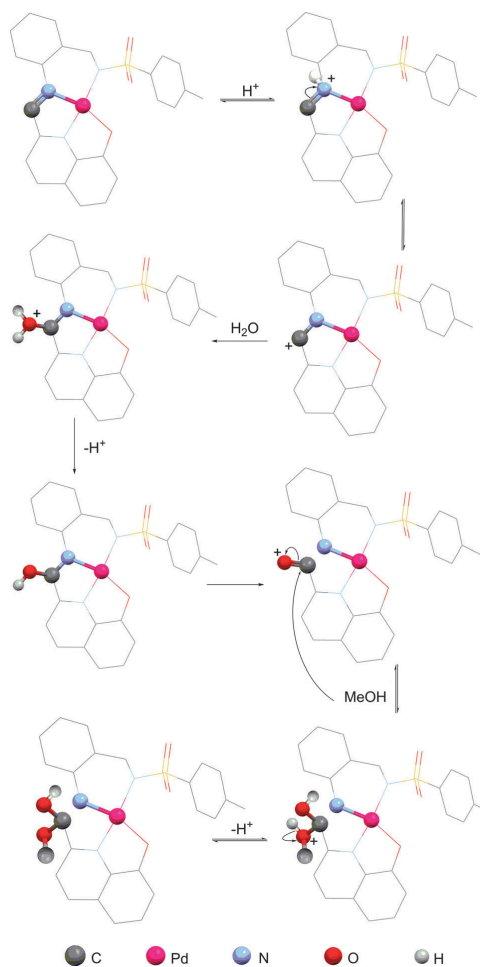


Fig. 5 Acid-catalyzed hydrolysis of the coordinated Schiff base ligand in Pd(Lsb)-3H₂O followed by Pd-hemiacetal complex formation.

(Fig. 7) shows that the reaction proceeds through the formation of a palladium complex of aldehyde and hemiacetal Pd(ald)(hemi) en route to Pd(hemi)₂ (2). After ten minutes under reflux, there is clear evidence of the formation of Pd(ald)(hemi) and Pd(hemi)₂. Then, Pd(ald)(hemi) gradually evolves into Pd(hemi)₂ until it finally disappears. This is a sign that the Pd-hemiacetal complex 2 would be produced from addition of methanol to the carbon atom of the aldehyde group that was formed by imine hydrolysis.

Both complexes Pd(ald)(hemi) and Pd(hemi)₂ could be isolated and subsequently characterized. The ¹H NMR spectrum of Pd(ald)(hemi) (Fig. 8) showed four characteristic signals at about 3.6, 6.5, 7.3 and 10.5 ppm corresponding to methoxyl, hydroxyl, methanetriyl and aldehyde groups, respectively. Besides, this is

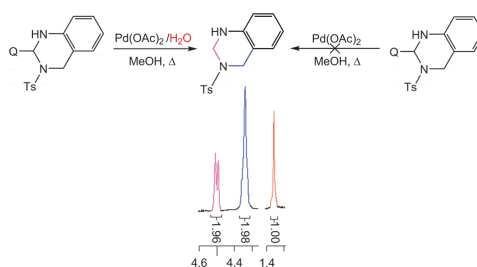


Fig. 6 Reactions used to establish the influence of the imine hydrolysis upon the formation of **1**. Partial view of the ¹H NMR spectrum of **1** was included. The yield of **1** was determined by integration of the methylene signal at 4-position (highlighted in blue color) against the internal standard 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (ttbb). The integration value for the methyl signal of ttbb (at 1.35 ppm, highlighted in brown color) was considered as 1.00 for ease of comparison.

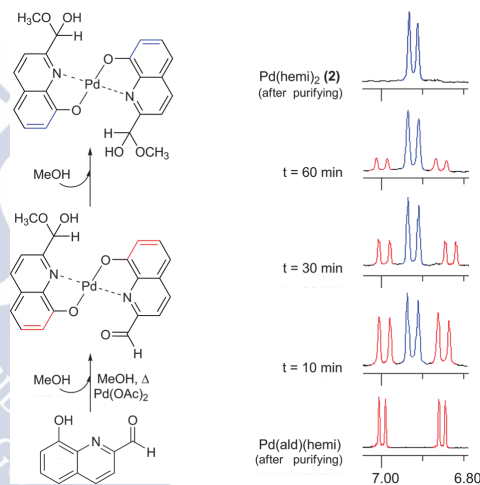


Fig. 7 Reaction used to reproduce the formation process of Pd(hemi)₂ (2), showing partial views of its ¹H NMR monitoring. The signals corresponding to the protons at 7-position of Pd(ald)(hemi) and Pd(hemi)₂ have been highlighted in red and blue colors, respectively.

clear from the observation of two sets of signals, which correspond to similar protons of aldehyde and hemiacetal ligands. Complete assignments of ¹H NMR data of Pd(ald)(hemi) were made by two-dimensional correlation spectroscopy (COSY, NOESY, HSQC and HMBC).

With the aim of checking if the methylene group at the 2-position of the tetrahydroquinazoline **1** could come from the metal mediated aerobic oxidation of methanol, which was used as solvent, we have performed an experiment consisting of two reactions by using H₂L_{TQ} and Pd(OAc)₂·4H₂O as starting reagents, one of them was carried out in methanol and the other one in methanol-*d*₄ (Experiment 4). Fig. 9 shows both reaction processes and the ¹H NMR spectra of **1** obtained from both methanol and methanol-*d*₄. After 15 h of refluxing,

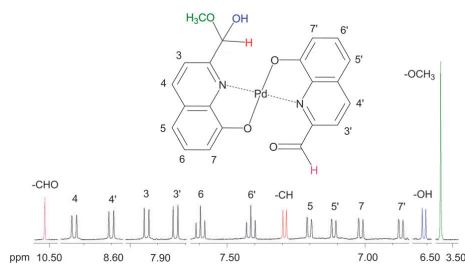


Fig. 8 ^1H NMR spectrum of Pd(ald)(hemi). The signals corresponding to methoxyl, hydroxyl, methanetriyl and aldehyde groups have been highlighted in green, blue, red and magenta colors, respectively.

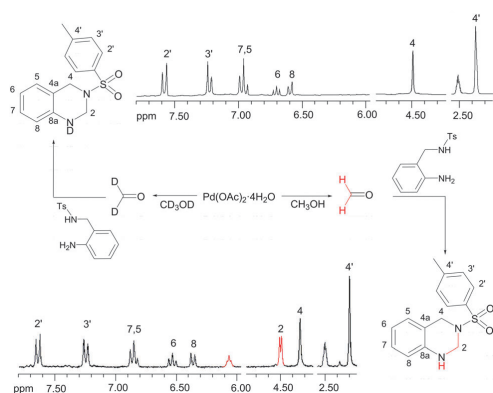


Fig. 9 Reactions used to establish the influence of the reaction medium upon the formation of **1**. 2-Tosylaminomethyl aniline comes from Pd(L_{SB})-3H₂O by imine hydrolysis. ^1H NMR spectra (in dms o - d_6) of **1** obtained from both methanol (bottom) and methanol- d_4 (top). The signal of the methylene group at 2-position of non-deuterated **1** is highlighted in red color.

complete deuteration at 1- and 2-positions of the tetrahydroquinazoline **1** occurred, which prevents the observation of both $-\text{ND}$ - and $-\text{CD}_2$ - signals. This reveals the oxidation of methanol to formaldehyde.

In a subsequent reaction step, following a similar pathway to that reported for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinazolines,¹⁰ **1** would be produced from nucleophilic addition of 2-tosylaminomethyl aniline to the carbon atom of formaldehyde, which is favored under acidic conditions. It must be noted that 2-tosylaminomethyl aniline comes from Pd(L_{SB})-3H₂O by imine hydrolysis.

Based on mechanistic explanations for reported oxidation of alcohols using molecular oxygen as the terminal oxidant,^{14–23} the oxidation of methanol to formaldehyde would involve the formation of a Pd–methanolate complex, which would lead to the formation of a Pd–hydride complex by β -hydride elimination. In a subsequent reaction step, in the presence of enough amounts of H₂L_{TQ}, the Pd–hydride complex would give Pd(HL_{SB})(hemi). This complex would lead to Pd(ald)(hemi) by imine hydrolysis and

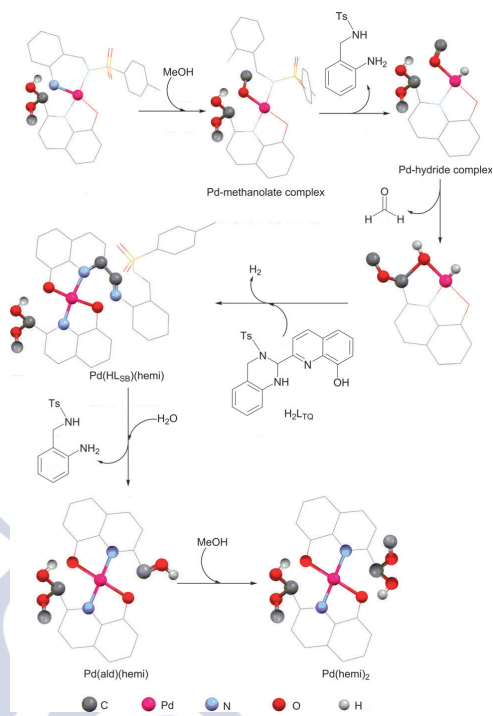


Fig. 10 Plausible pathway that would lead to both formaldehyde and Pd–hemiacetal complex **2**. The starting species is the palladium complex that was obtained by imine hydrolysis of Pd(L_{SB})-3H₂O.

finally to Pd(hemi)₂ by addition of methanol to the carbon atom of the aldehyde group. Fig. 10 shows a plausible pathway for the formation of formaldehyde from methanol, which explains the formation of the Pd–hemiacetal complex **2**.

Computational study on the proposed reaction pathway

Based on both experimental and theoretical studies, a proposed reaction pathway for the formation of **1** and **2** is shown in Fig. 11. Density functional theory (DFT) calculations have been employed on optimized structural models to support a plausible mechanism. Since the in vacuum computational approach implies quite crude approximations, the retrieved energy differences should be considered as guides only.

First, the hydrolysis of the Pd–imine complex Pd(L_{SB})-3H₂O would take place to afford the Pd–aldehyde complex **B** via the Pd–hydroxyamino complex **A**. Subsequent nucleophilic addition of methanol would afford the Pd–hemiacetal complex **C**. The next step would involve the access to the palladium coordination sphere of a methanol molecule to give the Pd–methanol complex **D**. This can occur with breaking of one of the current Pd–donor atom bonds in **C**. Among the two evaluated possibilities, the replacement of the Pd–N_{amine} bond was 5.3 kcal mol⁻¹ more favorable (ΔG) than the replacement of

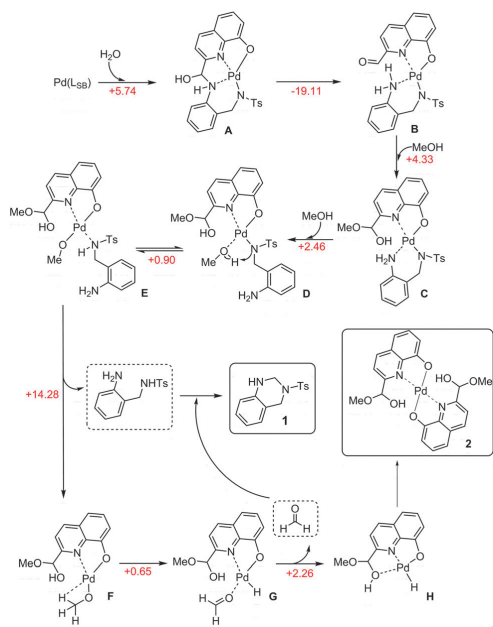


Fig. 11 Proposed pathway for the formation of **1** and **2**. Solvated water molecules of the initial palladium complex Pd(L_{sb})-3H₂O were not represented. Calculated ΔG (kcal mol⁻¹) for each step is indicated.

the Pd-N_{quinoline}. Consequently, we have ruled out the latter possibility in the proposed pathway for the formation of **1**.

Next, the intramolecular deprotonation of methanol would take place in **D** to give the Pd-methoxide complex **E**. Fig. 12 shows the optimized structures of **D** (left) and **E** (right), which are stabilized by hydrogen bonding. In particular, the distance between the methanol hydrogen atom and the sulfonamide nitrogen atom in **D** is about 2.5 Å. Based on the latter and on the appropriate orientation of the sulfonamide nitrogen atom, the deprotonation process may have its origins in the existence of the mentioned hydrogen bond between coordinated methanol and 2-tosylaminomethylaniline. The transition state of this rate-limiting step is outlined in Fig. 13 (left), which has a calculated activation energy of 10.1 kcal mol⁻¹. The next step would be the dissociation of the Pd-N_{sulfonamide} bond that would liberate 2-tosylaminomethylaniline to the reaction medium and afford the Pd-alkoxide complex **F**. The Gibbs free energy involved in this process is 14.3 kcal mol⁻¹, meaning that, from a thermodynamic point of view, this is the most unfavorable step.

A key step in the oxidation process of methanol is the β -hydride elimination, which would take place in **F** to give the Pd-formaldehyde complex **G**. The transition state of this process is outlined in Fig. 13 (right), which shows that one of the methyl hydrogen atoms is located closer to the metal center (1.575 Å) than to the carbon atom (2.068 Å). The activation energy involved in the β -elimination process is 5.7 kcal mol⁻¹,

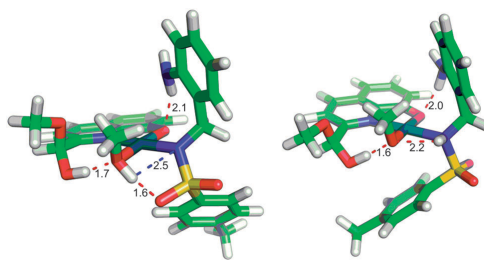


Fig. 12 DFT-optimized structures of palladium complexes **D** (left) and **E** (right) showing hydrogen bonding (as dashed lines). All bond distances are in Å.

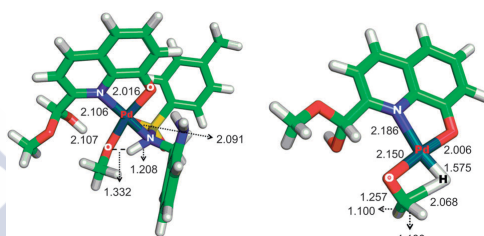


Fig. 13 Transition-states for two steps of the proposed reaction pathway: the intramolecular deprotonation step (left) and the β -hydride elimination step (right). All bond distances are in Å.

meaning that the energy cost of this step is relatively low. Among the two evaluated possibilities, coordination of formaldehyde through the oxygen atom or through the double bond, the first was found to be 2.4 kcal mol⁻¹ more favorable. Consequently, we have ruled out the latter possibility in the proposed pathway for the formation of **1**.

The next step should be the dissociation of the Pd-O_{formaldehyde} bond that would liberate formaldehyde to the reaction medium and afford the Pd-hydride complex **H**. Fig. 14 shows the optimized structure of **H**, in which the hydroxyl group of the hemiacetal occupies a position in the palladium coordination sphere. In a subsequent reaction step, the experimentally obtained tetrahydroquinazoline **1** would be produced from nucleophilic addition of the previously evolved 2-tosylaminomethylaniline to the carbon atom of formaldehyde.

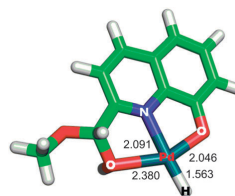


Fig. 14 DFT-predicted structure of the Pd-hydride complex **H**. All bond distances are in Å.

Conclusions

Based on both experimental results and DFT calculations we propose a reaction pathway to explain the formation of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**) and the palladium complex of 2-{hydroxy(methoxy)methyl}-8-hydroxyquinoline (**2**) from methanolic mother liquors of Pd(L_{BS})-3H₂O, where L_{BS} is the dianionic form of the ligand *N*-2-[(8-hydroxyquinolin-2-yl)methyleneamino]benzyl]-4-methylbenzene-sulfonamide.

We have demonstrated that the formation of the tetrahydroquinazoline **1** would involve the acid-catalyzed hydrolysis of the Schiff base ligand in Pd(L_{SB})-3H₂O to give 2-tosylaminomethylaniline. The latter species acts as a nucleophile in the palladium-mediated aerobic oxidation of methanol to formaldehyde. The formation of the Pd-hemiacetal complex **2** is a consequence of the addition of methanol to the carbon atom of the aldehyde group that was formed by hydrolysis of the Schiff base ligand due to the presence of water in an acidic reaction medium.

Experimental

General

All starting materials and reagents were commercially available and were used without further purification. ¹H NMR spectra (250, 300, 400 and 500 MHz) and ¹³C NMR spectra (63, 75, 100 and 125 MHz) were measured in deuterated solvents. *J* values are given in Hertz. NMR assignments were carried out by a combination of COSY, NOESY, HSQC, HMBC and DEPT-135 experiments. Infrared spectra were recorded as KBr pellets on a Jasco FT/IR-410 spectrophotometer in the range 4000–600 cm⁻¹. Elemental analyses were performed using a Carlo Erba EA 1108 analyzer. Electrospray mass spectra were recorded on a Bruker Microtof spectrometer. MALDI-TOF mass spectra were recorded on a Bruker Ultraflex III TOF/TOF using methanol as solvent and DCTB as a matrix.

Computational studies

Geometry optimizations and energy calculations were performed using the Gaussian 09W program package²⁴ at the density functional theory (DFT) level by means of the hybrid B3LYP functional using the standard 6-31G(d) for C, H, O, S, and N and the LANZL2DZ basis sets relativistic pseudopotential for Pd.

The available crystal structure of Pd(L_{SB})-CH₂Cl₂,¹¹ which was obtained by recrystallization of Pd(L_{SB})-3H₂O from CH₂Cl₂, was used for these studies. Harmonic frequencies were calculated at the same level of theory to characterize the stationary points and to determine the zero-point energies (ZPEs). The calculations were performed in vacuum.

3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (1). Since the preparation of this compound was the goal of four experiments, the experimental details of each one of them are stated below.

Experiment 1. Compound **1** was obtained from an acidified methanol solution (3 mL, pH about 5.6) of Pd(L_{SB})-3H₂O (0.03 g, 0.05 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Filtration of

the resulting suspension yielded a filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol. The yield of **1** (2%) in obtained crude was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-*tert*-butylbenzene (1 × 10⁻⁵ g, 4 × 10⁻⁵ mmol).

Experiment 2. Compound **1** was obtained from a methanol-THF (1.82/1.28 mL) solution of H₂L_{TQ} (0.02 g, 0.05 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.01 g, 0.05 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Filtration of the resulting suspension yielded a filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol-THF. The yield of **1** (4%) in obtained crude was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-*tert*-butylbenzene (1 × 10⁻⁵ g, 4 × 10⁻⁵ mmol). The formation of **1** was prevented by addition of water (0.6 mL) to the reaction medium, *i.e.* a methanol-THF (1.82/0.58 mL) solution.

Experiment 3. Compound **1** was obtained from a methanol (2 mL) solution of 2-tosylaminomethylaniline (0.06 g, 0.20 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.02 g, 0.10 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Filtration of the resulting suspension yielded a filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol. The yield of **1** (6%) in obtained crude was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-*tert*-butylbenzene (0.02 g, 0.07 mmol).

Experiment 4. Compound **1** was obtained from a methanol-*d*₄ solution (2 mL) of H₂L_{TQ} (0.01 g, 0.03 mmol) and Pd(OAc)₂·4H₂O (5.6 × 10⁻³ g, 0.02 mmol), which was heated under reflux for 15 h. Filtration of the resulting suspension yielded a filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol.

¹H NMR (250 MHz, dms-*d*₆): 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH-2'), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2xH-3'), 6.84 (m, 2H, H-7 + H-5), 6.52 (dt, *J* = 7.4 and 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.35 (dd, *J* = 8.6 and 1.1 Hz, 1H, H-8), 6.06 (t, 1H, NH), 4.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, CH₂-2), 4.33 (s, 2H, CH₂-4) and 2.29 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆): 144.2 (C4'), 143.2 (C8a), 136.9 (C1'), 130.1 (2xC3'), 128.5 (2xC2'), 128.0 (C6), 127.6 (C5), 119.1 (C7), 118.7 (C4a), 116.9 (C8), 58.5 (CH₂-2), 47.9 (CH₂-4) and 21.6 (CH₃) ppm. FT-IR (KBr): 3361 (NH) cm⁻¹. HRMS found, 311.0829 *m/z* [M + Na]⁺, calcd for C₁₅H₁₆N₂NaO₂S: 311.0825; elemental analysis found: C 62.7%; H 5.5%; N 9.5%; calcd for C₁₅H₁₆N₂O₂S: C 62.5%; H 5.6%; N 9.7%.

Palladium complex of 2-{hydroxy(methoxy)methyl}-8-hydroxyquinoline (2). This was obtained from a methanol solution (60 mL) containing 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (0.30 g, 1.73 mmol) and Pd(OAc)₂·4H₂O (0.19 g, 0.65 mmol) under reflux for 1 hour. Filtration of the resulting suspension yielded a maroon powder, which was washed with methanol followed by diethyl ether and dried under vacuum. The crude, which is a mixture of Pd(hemi)₂ and Pd(ald)(hemi) in a 6 : 1 molar ratio, was purified by flash chromatography by eluting with ethyl acetate : hexane (80 : 20). Vacuum concentration of the purified solution gave a maroon powder. Yield = 39%.

¹H NMR (500 MHz, dms-*d*₆): δ = 8.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-4), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-6), 7.22

(d, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-5), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-7), 6.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, OH), 3.52 (s, 3H, OCH₃) ppm. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ 1590(m) cm^{-1} . MS (MALDI-TOF/DCTB) 513.9 m/z (100%) $[\text{M} + \text{H}]^+$; elemental analysis found: C 51.7; H 3.5; N 5.5%; calcd for C₂₂H₂₀N₂O₆Pd: C 51.3; H 3.9; N 5.4%.

Palladium complex of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and 2-{hydroxy(methoxy)methyl}-8-hydroxyquinoline. This was obtained from a methanol solution (60 mL) containing 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (0.30 g, 1.73 mmol) and Pd(OAc)₂·4H₂O (0.19 g, 0.65 mmol) under reflux for 30 min. Filtration of the resulting suspension yielded a maroon powder, which was washed with methanol followed by diethyl ether and dried under vacuum. The crude, which is a mixture of Pd(ald)(hemi) and Pd(hemi)₂ in a 1:1 molar ratio, was purified by flash chromatography by eluting with ethyl acetate:hexane (80:20). Vacuum concentration of the purified solution gave a maroon powder. Yield = 25%.

¹H NMR (500 MHz, dmsO-*d*₆): $\delta = 10.52$ (s, 1H; HCO) 8.74 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz; H-4), 8.60 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz; H-4'), 7.94 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz; H-3), 7.84 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz; H-3'), 7.60 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz; H-6), 7.41 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz; H-6'), 7.29 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz; CH), 7.20 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz; H-5), 7.11 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz; H-5'), 7.01 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz; H-7), 6.87 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz; H-7'), 6.64 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz; OH), 3.55 (s, 3H; OCH₃); IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1692(s), $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ 1589(m); MS (MALDI-TOF/DCTB): 481.9 m/z (20%) $[\text{M} + \text{H}]^+$; elemental analysis found: C 52.0; H 2.9; N 6.0%; calcd for C₂₁H₁₆N₂O₅Pd: C 52.2; H 3.3; N 5.8%.

Acknowledgements

Financial support from the Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2010-19191 to JSM and SAF2010-15076 to CGB) and the Xunta de Galicia (10PXIB2200122PR and GRC2010/12 to CGB) is gratefully acknowledged. We are also grateful to the Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) for the use of the Finis Terrae computer.

Notes and references

- M. Gilberto, S. D. Silva, C. M. R. Sant'Anna and E. J. Barreiro, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 3159.
- E. Cohen, B. Klarberg and J. R. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 2731.
- M. Tobe, Y. Isobe, H. Tomizawa, M. Matsumoto, F. Obara, T. Nagasaki and H. Hayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, **11**, 545.
- B. Vijayakumar, C. P. Kumar, G. Sivaprasad, K. Nirosha, S. Rokkam and E. Mohanambal, *Int. J. Novel Trends Pharm. Sci.*, 2011, **1**, 1.
- O. E. Sattarova, O. L. Vizgunova and É. V. Voronina, *Pharm. Chem. J.*, 2006, **40**, 73.
- X. Zhu, G. Zhao, X. Zhou, X. Xu, G. Xia, Z. Zheng, L. Wang, X. Yang and S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 299.
- C. Jiang, L. Yang, W.-T. Wu, Q.-L. Guo and Q.-D. You, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 5612.
- N. M. Abdel Gawad, H. H. Georgey, R. M. Youssef and N. A. El-Sayed, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 6058.
- A. R. Katritzky, S. Rachwal and B. Rachwal, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 15031.
- W. H. Correa, S. Papadopoulos, P. Radnidge, B. A. Roberts and J. L. Scott, *Green Chem.*, 2002, **4**, 245.
- A. M. Garcia-Deibe, J. Sanmartin-Matalobos, C. Gonzalez-Bello, E. Lence, C. Portela-García, L. Martinez-Rodriguez and M. Fondo, *Inorg. Chem.*, 2012, **51**, 1278.
- A. S. Kirdanta, B. K. Magarb and T. K. Chondhekar, *J. Chem., Biol. Phys. Sci.*, 2012, **2**, 147.
- H. Adams, D. E. Fenton, S. R. Haque, S. L. Heath, M. Ohba, H. Okawa and S. E. Spey, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1849.
- D. R. Jensen, M. J. Schultz, J. A. Mueller and M. S. Sigman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 3810.
- M. J. Schultz, C. C. Park and M. S. Sigman, *Chem. Commun.*, 2002, 3034.
- J. A. Mueller and M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 7005.
- J. A. Mueller, D. R. Jensen and M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8202.
- B. A. Steinhoff and S. S. Stahl, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4179.
- B. A. Steinhoff, S. R. Fix and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 766.
- G. ten Brink, I. W. C. E. Arends and R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 355.
- S. S. Stahl, J. L. Thorman, R. C. Nelson and M. A. Kozee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 7188.
- M. J. Schultz, R. S. Adler, W. Zierkiewicz, T. Privalov and M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8499.
- T. Privalov, C. Linde, Z. Zetterberg and C. Moberg, *Organometallics*, 2004, **24**, 885.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.2*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.

PAPER

Cite this: *Dalton Trans.*, 2014, 43,
722Received 6th September 2013,
Accepted 29th September 2013

DOI: 10.1039/c3dt52460d

www.rsc.org/dalton

Dual role of 2-tosylaminomethylaniline as a ligand and a nucleophile in the copper-mediated oxidation of methanol†

Jesus Sanmartín-Matalobos,^{*a} Ana M. García-Deibe,^a Lucía Briones-Miguéns,^a Concepcion González-Bello,^b Cristina Portela-García^a and Matilde Fondo^a

Some reactivity in the oxidation of methanol to formaldehyde has been spectroscopically detected on the methanolic mother liquors of a copper(II) complex of a Schiff base ligand derived from the condensation of 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and 2-tosylaminomethylaniline. An investigation has shown that 2-tosylaminomethylaniline (HA^{T5}) plays a dual role in the oxidative process acting as a N-donor ligand and reacting *in situ* with formaldehyde, which leads to 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**). This was characterized by using both spectroscopic and X-ray diffraction techniques. The influence of 8-hydroxyquinoline derivatives, water and ligand stoichiometry on the yield of **1** was studied.

Introduction

Copper homogeneous catalysts have exhibited good reactivity in the aerobic oxidation of alcohols.^{1–7} Key findings in sound studies⁸ for these conversions include: (1) mono- or bidentate N-donor ligands in combination with co-catalysts such as TEMPO, DBAD, DMAP, *etc.* are necessary for efficient catalysis, and (2) a metal–ligand bond must dissociate to allow alcohol binding and/or β -hydride elimination. For example, Sheldon and co-workers showed that CuBr₂ in the presence of bipy and TEMPO as ligands led to excellent conversion of several primary alcohols with air at room temperature.^{9–11} The authors postulated a copper mediated dehydrogenation mechanism, in which TEMPO acts as a hydrogen acceptor and is able to regenerate the active Cu²⁺ species (Fig. 1).

Recently, we have reported¹¹ the sensitivity of a Schiff base/tetrahydroquinazoline (H₂L_{SB}/H₂L_{TQ}) system to a copper-mediated oxidation (Fig. 2). This results in the obtaining of a dinuclear copper complex Cu₂(L_A)(L_Q)(MeOH)·2MeOH, which contains a coordinated methanol molecule and two ligand derivatives. The reaction of the tetrahydroquinazoline ligand H₂L_{TQ} with Cu(OAc)₂·H₂O in a 1 : 1 molar ratio under

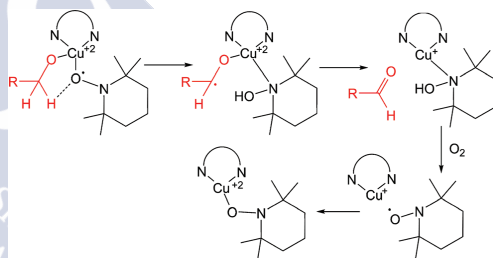


Fig. 1 Proposed role of TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidine-*N*-oxyl) and bipy (2,2'-bipyridine) ligands on the copper-mediated oxidation of primary alcohols.

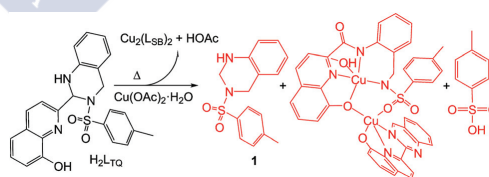


Fig. 2 Main and by-products (highlighted in red colour) resulting from the reaction of 2-(3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-yl)quinolin-8-ol (H₂L_{TQ}) with Cu(OAc)₂·H₂O.

reflux gave Cu₂(L_{SB})₂ (main product) as well as *p*-toluenesulfonic acid and Cu₂(L_A)(L_Q)(MeOH)·2MeOH (by-products). This revealed the existence of both hydrolytic and oxidative processes on the methanolic mother liquors of Cu₂(L_{SB})₂. Now,

^aDpto. de Química Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela, Avenida de las Ciencias s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain. E-mail: jesus.sanmartin@usc.es; Fax: +34 981 528073; Tel: +34 981 563100

^bCentro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS), Universidad de Santiago de Compostela, Jenaro de la Fuente s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: Spectroscopic characterization of **1**. CCDC 939751. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c3dt52460d

the presence of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**) was additionally detected. Since this finding can be a sign of the copper-mediated aerobic oxidation of methanol to formaldehyde, it deserves further investigation.

Results and discussion

The ^1H NMR spectrum of the residual mixture obtained by concentration of the methanolic mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$ revealed the formation of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**), which was chromatographically purified and spectroscopically characterized (see ESI †), involving about 2% yield. 3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, which is represented in Fig. 3 with the labeling scheme for ^1H NMR, shows four non-aromatic proton signals at about 2.3, 4.4, 4.6 and 5.3 ppm corresponding to methyl, methylene at the 2-position, methylene at the 4-position and amino groups, respectively. The ^{13}C NMR spectrum of **1** (see ESI †) shows two characteristic non-aromatic carbon signals at about 58.5 and 47.9 ppm corresponding to methylene groups (at 2- and 4-position of the tetrahydroquinazoline ring, respectively). Two-dimensional H-H (COSY and NOESY experiments) and H-C (HSQC and HMCB experiments) NMR correlation spectra have been used to a complete assignment of the spectra of **1**.

Working hypothesis to explain the formation of **1** on the mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$

The concurrence of both hydrolytic and oxidative processes on the methanolic mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$, which becomes evident in $\text{Cu}_2(\text{L}_A)(\text{L}_Q)(\text{MeOH})\cdot 2\text{MeOH}$,¹² seems to be crucial for obtaining **1**. It must be noted that the pH of the reaction medium is about 5.5 because of acetic acid that is formed during the course of the reaction illustrated in Fig. 2. Besides, it may be that the coordination of the azomethine group to the metal ion, which could act as a focus for Lewis acid activity, and the use of a protic solvent like methanol encourage the hydrolysis^{13,14} of the Schiff base in $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$. Under the described conditions, a proton catalyzed attack of water on the C^{6+} atom of the coordinated imino group can occur in $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$ and thus a retro-Schiff base reaction would be initiated.¹⁵ The imine hydrolysis would lead to a copper complex

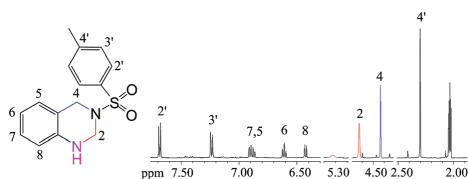


Fig. 3 ^1H NMR spectrum of **1** (in acetone- d_6) obtained by concentration of the methanolic mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$. The most characteristic signals of the tetrahydroquinazoline were highlighted using a colour code: magenta for amino group, red for methylene group at 2-position and blue for methylene group at 4-position of the ring.

of two monoanionic ligands, one of them carrying an amine group (2-tosylaminomethylaniline, HA^{Ts}) and the other one an aldehyde group (8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde, HQ), $\text{Cu}(\text{A}^{\text{Ts}})(\text{Q})$. Subsequent access to the copper coordination sphere of a methanol molecule would afford a Cu-methanolate complex that lead to a Cu-formaldehyde complex *via* β -hydride elimination. Then, formaldehyde will suffer a nucleophilic attack by 2-tosylaminomethylaniline to produce **1** (3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, TQ). The global chemical equation could be written as $2\text{H}_2\text{L}_{\text{SB}} + \text{Cu}(\text{OAc})_2 + 2\text{MeOH} + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{TQ} (\mathbf{1}) + \text{Cu}(\text{Q})_2 + 2\text{HOAc} + 2\text{H}_2\text{O}$. Accordingly, we have used as a basis for further research that 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde is not necessary for the formation of **1**, while 2-tosylaminomethylaniline is an essential species.

Further investigation on methanol oxidation to **1**

Convinced that 2-tosylaminomethylaniline (HA^{Ts}) rather than 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (HQ) plays a critical role on the methanol oxidation leading to **1**, we have used isotope labelling as a tool to check the formation of **1** in the absence of HQ (*experiment 1*). The experiment consists of two reactions using HA^{Ts} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ as starting reagents, the first one was carried out in non-deuterated methanol and the second one in methanol- d_4 . After 24 h in refluxing, **1** was formed in both cases, but in the ^1H NMR spectrum obtained from methanol- d_4 complete deuteration at the 2-position of the tetrahydroquinazoline ring has occurred, preventing the observation of this methylene signal. Fig. 4 schematizes the

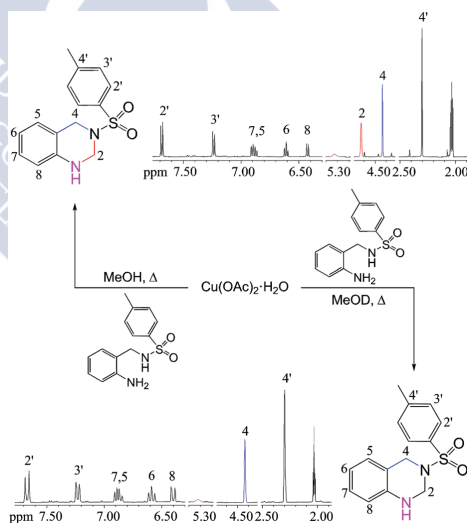


Fig. 4 Reactions used to establish the role of 2-tosylaminomethylaniline as nucleophile upon the oxidation of methanol. ^1H NMR spectra (in acetone- d_6) of **1** obtained from both non-deuterated methanol (top) and methanol- d_4 (bottom) solutions. The signal of the methylene group at 2-position of non-deuterated **1** is highlighted in red colour.

two reaction processes and shows the NMR spectra of **1** obtained from non-deuterated methanol and methanol- d_4 . This is a sign that the origin of the methylene located at the 2-position of the tetrahydroquinazoline ring is the methanol used as a solvent.

We have performed an additional isotopic labelling experiment that supports the latter statement. This was carried out in methanol- ^{13}C by using HA^{TS} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ as starting reagents. After 24 h in refluxing, **1** was formed, but in the ^{13}C NMR spectrum obtained from methanol 99 atom% ^{13}C , the intensity of the signal at about 59 ppm has enhanced extremely when compared with the same signal in the spectrum obtained from non-labelled methanol (see ESI[†]). This carbon signal emerges as a singlet, indicating the isotopic labelling at the 2-position of **1**. Since the methylene group at the 2-position of **1** comes from the methanol used as a solvent, results point out to the oxidation of methanol to formaldehyde. On a subsequent reaction step, following a similar pathway to that reported for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinazolines,¹⁶ **1** would be produced from nucleophilic addition of 2-tosylaminomethylaniline to formaldehyde.

In order to verify the critical role of Cu^{2+} in the methanol oxidation leading to **1**, we have performed an experiment to check the formation of **1** in the absence of copper. The experiment consists of three reactions by heating under reflux the corresponding methanolic solutions of HA^{TS} , the first one was carried out without addition of any metal ion, and to the other two solutions Ni^{2+} and Zn^{2+} were added (*experiment 2*). After 24 h, the results showed that **1** was not formed, revealing the copper-mediated oxidation of methanol to formaldehyde. The global chemical equation could be written as $\text{HA}^{\text{TS}} + \text{MeOH} + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{TQ}(\mathbf{1}) + 2\text{H}_2\text{O}$.

With the aim of verifying the role of HA^{TS} as a nucleophile, we have performed an additional experiment that starts with a THF solution of 2-tosylaminomethylaniline and formaldehyde in a 1 : 1 molar ratio (*experiment 3*). After 2 h under reflux, **1** is formed, which supports the interpretation of the results of *experiment 1*. The obtained crude product was purified by flash chromatography, and then recrystallized in methanol. The 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**), which is represented in Fig. 5 with the labelling scheme, crystallizes in the spatial group $P2_1/c$ and shows an envelope configuration in the tetrahydroquinazoline framework. The main angles and bond distances of **1** are collected in Table 1.

We have already demonstrated that 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde is not essential for the formation of **1**; however, it could be that its presence in the reaction medium influences in some way the yield of **1**. In order to clarify this point we have performed an experiment to check the yield of **1** in the presence of two 8-hydroxyquinoline derivatives: 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and 2-(aminomethyl)quinolin-8-ol (*experiment 4*). After 24 h under reflux, both methanolic solutions containing HA^{TS} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, one of them adding 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde and the other one adding 2-(aminomethyl)quinolin-8-ol, lead virtually to the same amount of **1** (8%), which match up with the

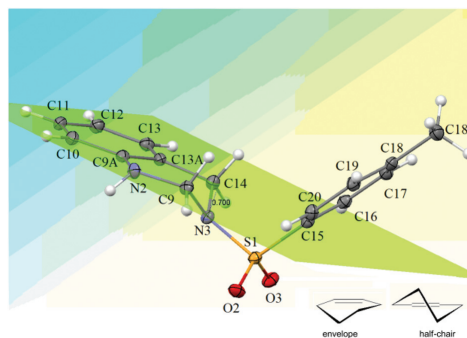


Fig. 5 Molecular structure of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**) showing the envelope configuration in the tetrahydroquinazoline framework (the deviation from the mean plane being 0.7 Å). Ellipsoids have been represented at 50% probability level.

Table 1 Main bond lengths and angles of **1**

Atoms	Distances (Å)	Atoms	Angles (°)
C(9)–N(2)	1.4423(15)	C(9A)–N(2)–C(9)	117.33(9)
C(9)–N(3)	1.4813(14)	C(9)–N(3)–C(14)	110.22(8)
N(2)–C(9A)	1.4027(15)	C(9)–N(3)–S(1)	116.44(7)
C(14)–N(3)	1.4734(14)	C(14)–N(3)–S(1)	110.22(8)
N(3)–S(1)	1.6373(9)	N(3)–S(1)–C(15)	107.60(5)
S(1)–C(15)	1.7596(11)		

percentage obtained in the absence of 8-hydroxyquinoline derivatives.

As water is involved in the oxidation of methanol mediated by $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$, it seems particularly important to study the influence of water in the obtaining of **1** from 2-tosylaminomethylaniline. We have performed an experiment by heating under reflux two methanol solutions of HA^{TS} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, one of them with the addition of water and the other one without the addition of water (*experiment 5*). The results showed that when we added water to the reaction medium, **1** was not formed after 24 h, which could be a sign of water and methanol competing with each other in the access to the copper coordination sphere. In contrast, without the addition of water, the formation of **1** is evident after 24 h (about 8% yield).

In order to gain some insight into the methanol oxidation pathway, we have separated an aliquot from the latter reaction medium after 1 h of the start. Evaporation of the latter aliquot left a brown powder, which was identified as $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{HA}^{\text{TS}})$ by a combination of mass and infrared spectrometries. As this compound could be involved in the oxidation of methanol to formaldehyde, we have checked the formation of **1** after 24 h under reflux of a methanolic solution of $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{HA}^{\text{TS}})$, which was previously obtained by the following reaction: $\text{HA}^{\text{TS}} + \text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + 2\text{MeOH} \rightarrow \text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{HA}^{\text{TS}})$ (*experiment 6*). The NMR spectroscopic detection of **1** in the residual mixture obtained by concentration of the methanolic solution supports that

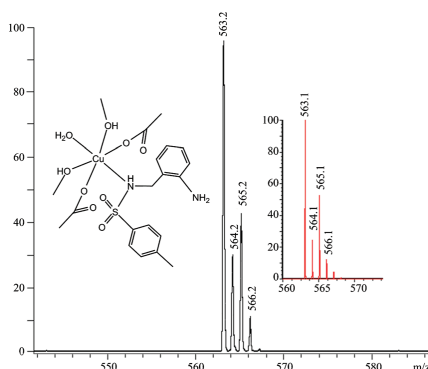


Fig. 6 Partial view of the mass spectrum of $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$ showing the calculated isotopic profile (inset) of the molecular ion $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$ is involved in the methanol oxidation process.

The isotopic profile of the molecular ion $[\text{M} + \text{Na}]^+$, which matches up with the calculated one (Fig. 6), clearly shows the mononuclear nature of $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$. The infrared spectrum supports the formation of the copper complex of acetate and 2-tosylaminomethylaniline. The presence of water and methanol as ligands in $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$ supports that water and methanol compete with each other in the access to the copper coordination sphere. Besides, the characterization of the latter copper complex has revealed that a 1 : 1 molar ratio ($\text{HA}^{\text{TS}} : \text{Cu}^{2+}$) could be adequate for the oxidation of methanol to formaldehyde.

With the aim of studying the influence of the ligand stoichiometry on the yield of **1**, we have performed an experiment (Fig. 7) by heating under reflux two methanol solutions of HA^{TS} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, one of them with reactants in a 2 : 1 molar ratio and the other one in a 1 : 1 molar ratio (*experiment 7*). The results showed that when a 1 : 1 molar ratio was used the yield of **1** was about 22% after 24 h under reflux. In contrast, when a 2 : 1 molar ratio was used the yield of **1** on the residual mixture obtained by concentration of the methanolic solution was about 8% (Fig. 7). This supports that a 1 : 1 molar ratio ($\text{HA}^{\text{TS}} : \text{Cu}^{2+}$) is adequate for the oxidation of methanol to formaldehyde as it was deduced from the stoichiometry of $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$.

Common to reported mechanisms^{17–20} for Cu-imine catalysed reactions is that no oxidation is observed without a base, which is needed for the deprotonation of the alcohol. Besides, the alcohol oxidation usually leads to the reduction of Cu(II) and therefore oxygen is needed to oxidize the Cu(I) complex back to Cu(II). Based on the latter, the oxidation of methanol to formaldehyde would involve the formation of a Cu-methanolate complex which would lead to a Cu-formaldehyde complex by 2-tosylaminomethylaniline assisted deprotonation (Fig. 8). On a subsequent reaction step, the experimentally

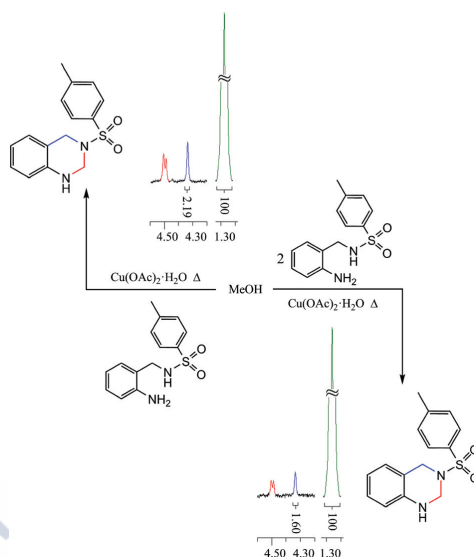


Fig. 7 Reactions used to study the influence of 1 : 1 and 2 : 1 molar ratios ($\text{HA}^{\text{TS}} : \text{Cu}^{2+}$) on the yield of **1**. Partial views of the ^1H NMR spectra (in *dmsO-d*₆) of the residual mixtures obtained by concentration of the methanolic mother liquors of these reactions are also shown. The signals corresponding to the protons at 2- and 4-positions of the tetrahydroquinazoline ring have been highlighted in red and blue colours, respectively. The yield of **1** was determined by integration of the methylene signal at 4-position (highlighted in blue color) against the internal standard 1,3,5-*tert*-butylbenzene (ttbb). The integration value for the methyl signal of ttbb (at 1.35 ppm, highlighted in brown colour) was considered as 100 for ease of comparison.

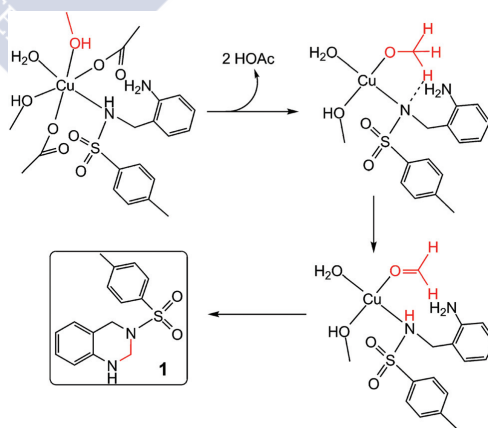


Fig. 8 Proposed pathway for obtaining **1** from $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$.

obtained tetrahydroquinazoline **1** would be produced from the nucleophilic addition of 2-tosylaminomethylaniline to the carbon atom of formaldehyde.

Conclusions

The concurrence of both hydrolytic and oxidative processes on the methanolic mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$ explains the obtaining of 3-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (**1**), which is a sign of the copper-mediated aerobic oxidation of methanol to formaldehyde.

Further investigation on methanol oxidation has shown that among the species originated by imine hydrolysis 2-tosylaminomethylaniline (HA^{TS}) and 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde, the latter one does not influence the yield of **1**, while the first plays a dual role acting as a ligand and a nucleophile. Besides, we have isolated and spectroscopically characterized $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$, which is a key to understand the formation of **1** from HA^{TS} and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ as well as the inhibition of the methanol oxidation by the addition of water. We have observed that a 1 : 1 molar ratio ($\text{HA}^{\text{TS}} : \text{Cu}^{2+}$) is more adequate than a 2 : 1 molar ratio for the obtaining of **1** (22% vs. 8%), and therefore the oxidation of methanol to formaldehyde.

The methanol oxidation by the $\text{Cu}^{2+}/\text{HA}^{\text{TS}}$ system is very attractive because with this improved methodology a variety of useful tetrahydroquinazoline derivatives would be readily available by using as starting materials alcohols instead of the corresponding aldehydes.

Experimental

General

Excluding 2-tosylaminomethylaniline (HA^{TS}),²¹ all starting materials and reagents were commercially available and were used without further purification. ¹H NMR spectra (500 MHz) and ¹³C NMR spectra (125 MHz) were measured in deuterated solvents. *J* values are given in hertz. NMR assignments were carried out by a combination of COSY, NOESY, HSQC and HMBC experiments. Infrared spectra were recorded as KBr pellets using a Jasco FT/IR-410 spectrophotometer in the range 4000–600 cm^{-1} . Elemental analyses were performed using a Carlo Erba EA 1108 analyzer. Electrospray mass spectra were recorded using a Bruker Microtof spectrometer. MALDI-TOF mass spectra were recorded using a Bruker Ultraflex III TOF/TOF using methanol as a solvent and DCTB as a matrix.

Crystal structure analysis data

Diffraction data for **1** were collected at 100(2) K, using graphite-monochromated Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) from a fine focus sealed tube. Some significant crystal parameters and refinement data are summarized in Table 2.

Data were processed and corrected for Lorentz and polarization effects. Multi-scan absorption corrections were

Table 2 Diffraction data for **1**

Formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
M_r	288.36
Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/c$ (No 14)
Unit cell	$a = 15.9574(4) \text{ \AA}$ $b = 6.0364(1) \text{ \AA}$ $c = 14.9838(3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 110.936(1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volume (\AA^3)	1348.03(5) \AA^3
<i>Z</i>	4
D_c (g cm^{-3})	1.421 Mg m^{-3}
μ (mm^{-1})	0.243 mm^{-1}
$F(000)$	608
θ range ($^\circ$)	2.73 to 31.205 $^\circ$ (99.5)
Ref. col./Ref. Ind	72 839/5158
R_{int}	0.0525
Data/restr./param.	5158/0/187
R_1, wR_2 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0382, wR_2 = 0.0537$
R_1, wR_2 (all data)	$R_1 = 0.0961, wR_2 = 0.1042$
Residuals (e \AA^{-3})	0.551, $-0.468 \text{ e \AA}^{-3}$

performed using the SADABS routine.^{22,23} The structure was solved by standard direct methods²⁴ and then refined by full matrix least squares on F^2 .²⁵ All non-hydrogen atoms were anisotropically refined. Hydrogen atoms were included in the structure factor calculation in geometrically idealized positions, with thermal parameters depending on the parent atom, by using a riding model.

CCDC 939751 contains the supplementary crystallographic data for this paper.

Synthesis of compounds

$\text{Cu}(\text{Q})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. This compound was separated from the methanolic mother liquors of $\text{Cu}_2(\text{L}_{\text{SB}})_2$ by flash chromatography eluting with diethyl ether–hexane (50 : 50).

MS (MALDI-TOF, DCTB) 408.5 *m/z* (100%) $[\text{M}]^+$. FT-IR (KBr): 3444(br,m) $\nu(\text{O}_w\text{-H})$, 1705(m), $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1475(m) $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$ cm^{-1} . Elemental analysis found: C 54.4; H 3.6; N 6.5%; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{CuN}_2\text{O}_6$: C, 54.1; H, 3.6; N, 6.3%.

3-Tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (1). Since the obtaining of this compound was the goal of five experiments, the experimental details of each of them are stated below.

Experiment 1: Compound **1** was obtained from a non-deuterated methanol solution (1 mL) of 2-tosylaminomethylaniline (0.03 g, 0.10 mmol) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.01 g, 0.05 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Alternatively, the reaction solvents were methanol- d_4 and methanol-¹³C. Filtration of the resulting suspensions yielded filtrates that were then concentrated under vacuum to remove solvents. Separation of compound **1** from the crude mixture was performed by flash chromatography eluting with diethyl ether–hexane (50 : 50).

Experiment 2: Three methanol solutions (2 mL) of 2-tosylaminomethylaniline (0.06 g, 0.20 mmol) were heated under reflux for 24 h, one of them in the absence of any metal salt and to the other two solutions $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.02 g,

0.10 mmol) and $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.02 g, 0.10 mmol) were added.

Experiment 3: A solution of 2-tosylaminomethylaniline (0.02 g, 0.07 mmol) and formaldehyde (0.005 mL, 0.07 mmol) in THF (2 mL) was heated under reflux for 2 h. Yield = 69%.

Experiment 4: A solution of 2-tosylaminomethylaniline (0.06 g, 0.2 mmol), 2-(aminomethyl)quinolin-8-ol (0.01 g, 0.06 mmol) or 8-hydroxyquinoline-2-carboxaldehyde (0.01 g, 0.06 mmol) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.02 g, 0.1 mmol) in methanol (2.5 mL) was heated under reflux for 24 h. Alternatively, the reaction was performed in the absence of 8-hydroxyquinoline residues. In all the cases the yield of **1** was about 8%. The yield of the obtained crude product was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (0.009 g, 0.035 mmol).

Experiment 5: A solution of 2-tosylaminomethylaniline (0.10 g, 0.36 mmol) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.04 g, 0.18 mmol) in methanol (25 mL) was heated under reflux for 24 h. The yield (8%) of **1** in the obtained crude product was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (0.02 g, 0.07 mmol). The formation of **1** was prevented by addition of water (5 mL) to the reaction medium.

Experiment 6: A solution of $\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})_2(\text{HA}^{\text{TS}})$ (0.10 g, 0.18 mmol) in methanol (25 mL) was heated under reflux for 24 h. The yield (about 20%) of **1** in the obtained crude product was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (0.02 g, 0.07 mmol).

Experiment 7: Compound **1** was obtained from a methanol solution (2 mL) of 2-tosylaminomethylaniline (0.03 g, 0.10 mmol or alternatively 0.06 g, 0.20 mmol) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.02 g, 0.10 mmol), which was heated under reflux for 24 h. Filtration of resulting suspensions yielded filtrates, which were then concentrated under vacuum to remove methanol. When a 1:1 molar ratio ($\text{HA}^{\text{TS}}:\text{Cu}^{2+}$) was used the yield of **1** was about 22%, but when a 2:1 molar ratio ($\text{HA}^{\text{TS}}:\text{Cu}^{2+}$) was used the yield of **1** was about 8%. The yield of the obtained crude product was determined by integration of the methylene signal at the 4-position against the internal standard 1,3,5-tri-*tert*-butylbenzene (0.02 g, 0.07 mmol).

^1H NMR (500 MHz, acetone- d_6): 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2xH-2'), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 2xH-3'), 6.91 (d, 1H, H-5), 6.88 (t, 1H, H-7), 6.61 (dt, $J = 7.5$ and 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.42 (dd, $J = 8.5$ and 1.1 Hz, 1H, H-8), 5.32 (br, 1H, NH), 4.62 (br, 2H, CH_2 -2), 4.42 (s, 2H, CH_2 -4) and 2.30 (s, 3H, CH_3) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) d: 144.2 (C4'), 143.2 (C8a), 136.9 (C1'), 130.1 (2xC3'), 128.5 (2xC2'), 128.0 (C5), 127.6 (C7), 119.1 (C6), 118.7 (C4a), 116.9 (C8), 58.5 (CH_2 -2), 47.9 (CH_2 -4) and 21.6 (CH_3) ppm. FT-IR (KBr): 3361(s) $\nu(\text{NH})$ cm^{-1} , 1604(m) $\nu(\text{C}=\text{N}_{\text{quin}})$, 1342(s) $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1165(vs) $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$. HRMS found, 311.0829 m/z [$\text{M} + \text{Na}^+$], calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$: 311.0825. Elemental analysis found: C 62.7; H 5.5; N 9.5%; calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 62.5; H 5.6; N 9.7%.

$\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{MeOH})(\text{HA}^{\text{TS}})(\text{OAc})_2$. An aliquot was separated from the reaction medium of the experiment 4 after 1 h of the start. Evaporation of the latter aliquot leads to an oily residue. Stirring of the obtained oil with diethyl ether gave a brown powder. Alternatively, the complex was obtained from a methanol solution (40 mL) of 2-tosylaminomethylaniline (0.15 g, 0.50 mmol) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.10 g, 0.50 mmol), which was heated under reflux for 1 h. Filtration of the resulting suspension yielded a filtrate, which was then concentrated under vacuum to remove methanol.

MS (MALDI-TOF, DCTB) 563.1 m/z (100%) [$\text{M} + \text{Na}^+$] FT-IR (KBr): 1576(vs), $\nu_{\text{a}}(\text{COO})$; 1431(vs) $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, 1324(s) $\nu_{\text{s}}(\text{SO})$; 1158(s) $\nu_{\text{as}}(\text{SO})$ cm^{-1} . Elemental analysis found: C 44.4; H 5.6; N 5.5; S 5.8%; calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCu}$: C, 44.5; H, 6.0; N, 5.2; S, 5.9%.

Notes and references

- 1 K. Sato, M. Aoki and R. Noyori, *Science*, 1998, **281**, 1646.
- 2 R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. T. Brink and A. Dijkstra, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 774.
- 3 *Advances in Catalytic Activation of Dioxygen by Metal Complexes*, ed. L. I. Simndi, Kluwer, Dordrecht, 2003.
- 4 I. W. C. E. Arends and R. A. Sheldon, *Modern Oxidation Methods*, ed. J.-E. Bäckvall, Wiley, Weinheim, 2004.
- 5 S. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 3400.
- 6 N. Jiang, D. Vinci, Ch. L. Liotta, Ch. A. Eckert and A. J. Ragauskas, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2008, **47**, 627.
- 7 S. Striegler, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 9109.
- 8 C. Parmeggiani and F. Cardona, *Green Chem.*, 2012, **14**, 547.
- 9 P. Gamez, I. W. C. E. Arends, J. Reedijk and R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 2003, 2414.
- 10 R. A. Sheldon and I. W. C. E. Arends, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1051.
- 11 A. Dijkstra, I. W. C. E. Arends and R. A. Sheldon, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3232.
- 12 J. Sanmartin-Matalobos, C. Portela-Garcia, L. Martinez-Rodriguez, C. Gonzalez-Bello, E. Lence, A. M. Garcia-Deibe and M. Fondo, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 6998.
- 13 H. Adams, D. E. Fenton, S. R. Haque, S. L. Heath, M. Ohba, H. Okawa and S. E. Spey, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 1849.
- 14 J. Sanmartin-Matalobos, A. M. Garcia-Deibe, L. Briones-Miguéns, E. Lence, C. Gonzalez-Bello, C. Portela-Garcia and M. Fondo, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 3043.
- 15 A. S. Kirdanta, B. K. Magarb and T. K. Chondhekar, *J. Chem. Bio. Phys. Sci. Sec. A*, 2012, **2**, 147.
- 16 W. H. Correa, S. Papadopoulos, P. Radnidge, B. A. Roberts and J. L. Scott, *Green Chem.*, 2002, **4**, 245.
- 17 C. Jallabert and H. Riviere, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **14**, 1215.
- 18 M. Munakata, S. Nishibayashi and H. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 219.
- 19 S. Bhaduri and N. Y. Sapre, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1981, 2585.

- 20 P. Capdevielle, D. Sparfel, J. Baranne-Lafont, N. Cuong and M. J. Maumy, *J. Chem. Res., Synop.*, 1993, 10.
- 21 J. Sanmartín, F. Novio, A. M. Garcia Deibe, M. Fondo and M. R. Bermejo, *New J. Chem.*, 2007, **31**, 1605.
- 22 *SADABS–Bruker AXS area detector scaling and absorption correction. Version 2008/1*, University of Göttingen, Germany, 2008.
- 23 R. H. Blesing, *Acta Crystallogr., Sect. A: Fundam. Crystallogr.*, 1995, **51**, 33.
- 24 M. C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori and R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, 2005, **38**, 381.
- 25 SHELX97. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Fundam. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112.

