

Aplicaciones en catálisis homogénea de derivados bis(alilo) de rutenio(IV)

Javier Francos y Víctor Cadierno

Resumen: Los complejos de rutenio(IV) son bien conocidos en química de coordinación y organometálica. Sin embargo, las aplicaciones catalíticas de este tipo de derivados han sido poco estudiadas. Durante los últimos años nuestro grupo de investigación ha puesto de manifiesto el enorme potencial que presentan las especies bis(alilo) de rutenio(IV) $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo) y $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ = dodeca-2,6,10-trien-1,12-diilo) en catálisis. En este artículo se discuten de forma resumida nuestros avances en este campo.

Palabras clave: Compuestos organometálicos, rutenio, complejos alilo, catálisis homogénea, catálisis en agua.

Abstract: Ruthenium(IV) complexes are well-known in coordination and organometallic chemistry. However, their catalytic applications have been little explored. During the last years our group has demonstrated the enormous potential of the bis(allyl)-ruthenium(IV) derivatives $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ = 2,7-dimethylocta-2,6-diene-1,8-diyl) and $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ = dodeca-2,6,10-triene-1,12-diyl) in catalysis. An account of the advances reached in this field is presented herein.

Keywords: Organometallic compounds; ruthenium; allyl complexes; homogeneous catalysis; aqueous catalysis.

INTRODUCCIÓN

La utilización de catalizadores de rutenio en síntesis orgánica ha experimentado un crecimiento espectacular en las últimas décadas. Aunque hasta los años 80 los únicos ejemplos de transformaciones orgánicas promovidas de forma eficiente por compuestos de rutenio se limitaban a algunas reacciones de oxidación, hidrogenación y transferencia de hidrógeno, la madurez alcanzada por la química de coordinación de este metal, que exhibe un amplio número de estados de oxidación y diversas geometrías en torno al centro metálico, ha permitido disponer de una amplia gama de derivados útiles a la hora de diseñar nuevas metodologías sintéticas en química orgánica. Además, los complejos de rutenio presentan una serie de características generales que les convierten en candidatos idóneos para promover una gran variedad de

transformaciones químicas. Entre ellas podemos destacar su facilidad para transferir electrones, sus propiedades como ácido de Lewis, su alta selectividad hacia grupos funcionales, y la posibilidad de formar especies intermedias con una reactividad única. Todas estas propiedades, unidas a su bajo coste en comparación con otros metales del Grupo del Platino, han afianzado al rutenio como uno de los metales más versátiles y útiles en catálisis homogénea.^[1]

En bajos estados de oxidación destacan los derivados de Ru(0) y Ru(II), para los que se han encontrado multitud de aplicaciones como catalizadores selectivos en reacciones de hidrogenación, transferencia de hidrógeno, activación de alquinos, activaciones C-H, acoplamientos oxidativos, ciclopropanación de olefinas, etc.^[1] Por su parte, en altos estados de oxidación, las especies de Ru(V) y Ru(VII), dada la facilidad que presentan para generar oxo-derivados, han mostrado ser muy útiles en diferentes reacciones de oxidación.^[1] En lo que respecta a los derivados de rutenio(IV), aunque presentan una química de coordinación y organometálica extensa, sus aplicaciones en catálisis ha sido comparativamente mucho menos estudiadas. Una excepción digna de destacar son las especies Ru(IV)-alquilideno, que han mostrado ser catalizadores extremadamente eficientes para las reacciones de metátesis de olefinas y eninos.^[2] Recientemente, algunos complejos de Ru(IV) también han sido empleados con éxito como catalizadores en diferentes procesos de alilación.^[3]

En nuestro grupo de investigación hemos venido trabajando durante los últimos años en el estudio del comportamiento catalítico de dos complejos bis(alilo) de rutenio(IV),



J. Francos



V. Cadierno

Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada al CSIC), Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo.
C-e: vcm@uniovi.es

Recibido: 21/01/2016. Aceptado: 03/03/2016.

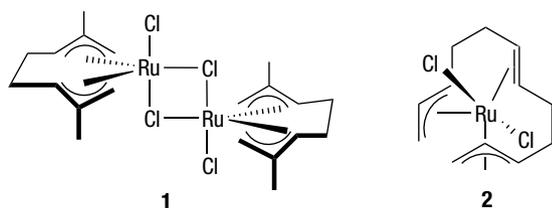


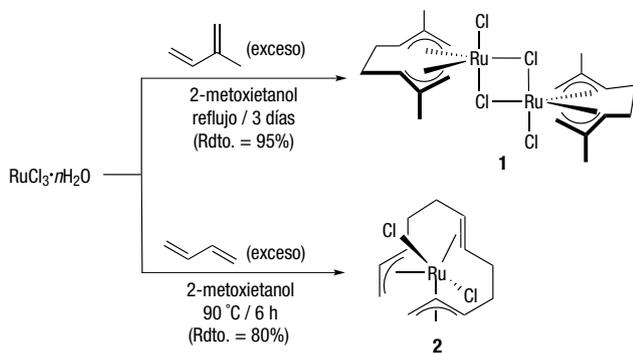
Figura 1. Estructura de los complejos bis(alilo)-rutenio(IV) 1 y 2

i.e. los derivados $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (**1**; $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo) y $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^2\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ (**2**; $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$ = dodeca-2,6,10-trien-1,12-diilo) representados en la Figura 1.

Nuestro interés en estas especies vino motivado por lo siguiente: (i) Son complejos fácilmente accesibles por reacción directa de RuCl_3 con isopreno y butadieno, respectivamente (Esquema 1).^[4] (ii) Son perfectamente estables al aire y a la humedad. (iii) Aunque coordinativamente saturados, son capaces de generar fácilmente vacantes de coordinación por ruptura de los puentes cloruro (caso de **1**), disociación de la olefina coordinada (caso de **2**) y disociación de los ligandos cloruro (caso de **1** y **2**). (iv) Hasta el inicio de nuestro trabajo en el campo tan sólo se había descrito la aplicación de estos derivados en procesos de polimerización de olefinas.^[5]

Otro aspecto que merece la pena ser destacado es que la especie dímica $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (**1**) presenta una química de coordinación muy rica, similar a la de los populares dímeros Ru(II) -areno $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-areno})\}_2]$.^[5] Esto hace que a partir de él puedan prepararse fácilmente, por ejemplo, un gran número de complejos mononucleares de tipo $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{L})]$ (L = ligando dador de $2e^-$), modulándose así la carta las propiedades electrónicas y estéricas del centro metálico.

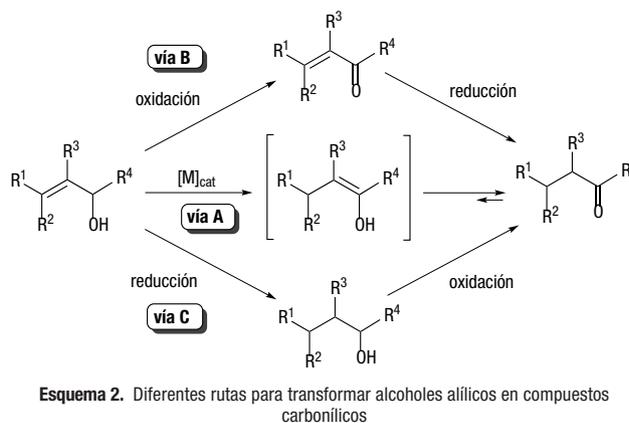
Los trabajos llevados a cabo por nuestro grupo a lo largo de estos últimos años han puesto de manifiesto el enorme potencial que presentan estas especies bis(allyl) de rutenio(IV) en catálisis, destacando sobremanera su capacidad para promover transformaciones selectivas en medio acuoso.^[6] En este artículo se discuten de forma resumida los resultados alcanzados en este campo.



Esquema 1. Síntesis de los complejos 1 y 2

ISOMERIZACIÓN DE ALCOHOLES Y ÉTERES ALÍLICOS

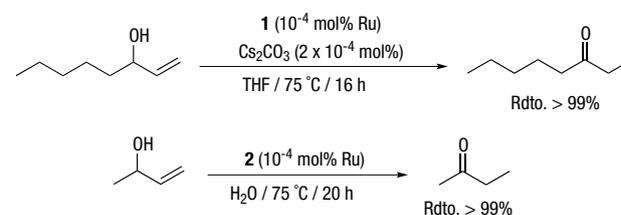
La primera transformación catalítica que estudiamos con los complejos **1** y **2** fue la isomerización redox de alcoholes alílicos.^[7] Esta reacción involucra una etapa inicial de migración del doble C=C promovida por el metal, seguida de la tautomerización espontánea del enol resultante (Esquema 2; vía A).^[8]



Esquema 2. Diferentes rutas para transformar alcoholes alílicos en compuestos carbonílicos

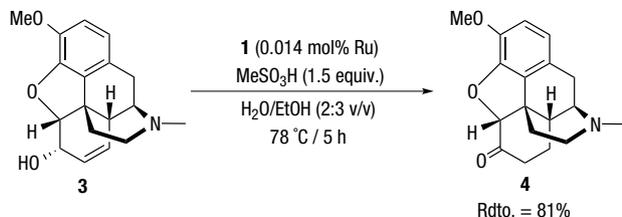
Esta síntesis directa de cetonas y aldehídos a partir de alcoholes alílicos, en la que los catalizadores de rutenio juegan un papel preponderante,^[8] además de transcurrir con una economía de átomos completa, es experimentalmente más atractiva que las metodologías comúnmente empleadas en química orgánica, que requieren dos pasos de reacción independientes: la oxidación del grupo OH y la posterior reducción del doble enlace C=C, o viceversa (Esquema 2; vías B y C).

Los complejos $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (**1**) y $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^2\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ (**2**) resultaron ser catalizadores muy activos en estas reacciones de isomerización, permitiendo la conversión de un buen número de alcoholes alílicos, mono-, di- y trisustituídos en los correspondientes compuestos carbonílicos, tanto en medio orgánico como acuoso.^[7] Los mejores resultados se obtienen cuando se introduce una base (Cs_2CO_3) en el medio de reacción, si bien el efecto de la misma no es tan marcado al emplear agua como disolvente. Un aspecto destacable de estos derivados es que mantienen su alta eficiencia a cargas muy bajas de metal, lo que ha permitido alcanzar con ellos valores de TOF y TON de hasta 62500 h^{-1} y 1000000 , respectivamente, los más altos descritos hasta la fecha para esta transformación catalítica (un par de ejemplos representativos se muestran en el Esquema 3).



Esquema 3. Isomerización del 1-octen-3-ol y el 3-buten-2-ol con los complejos 1 y 2, respectivamente, a bajas cargas de catalizador

La alta eficiencia de los complejos **1** y **2** no ha pasado desapercibida para la industria farmacéutica, que ha hecho uso de estos derivados para transformar los opiáceos naturales morfina y codeína en los analgésicos de uso más común hidromorfona e hidrocodona, respectivamente.^[9] A modo de ejemplo, tal y como se recoge en el Esquema 4, empleando tan sólo un 0.007 mol% del dímero $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$ (**1**) es posible isomerizar selectivamente la codeína **3** en hidrocodona **4**, con buen rendimiento, empleando una mezcla agua/etanol como disolvente.



Esquema 4. Isomerización de codeína **3** en hidrocodona **4**

A partir de la especie dímera $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$ (**1**) se han sintetizado también una serie de complejos mononucleares, con ligandos de tipo pirazol **5-6**,^[10] imidazol **7-8**,^[11] acetato **9**^[12] y guanidinato **10**^[13] (Figura 2), capaces de isomerizar alcoholes alílicos. No obstante, a excepción de **8**, con el que llegó a alcanzarse un valor de TOF de 60000 h⁻¹, sus actividades fueron muy inferiores a las mostradas por los derivados **1** y **2**.

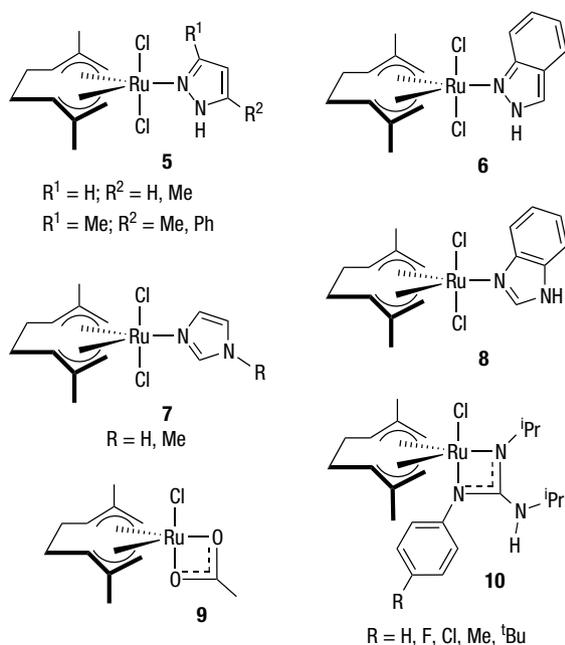
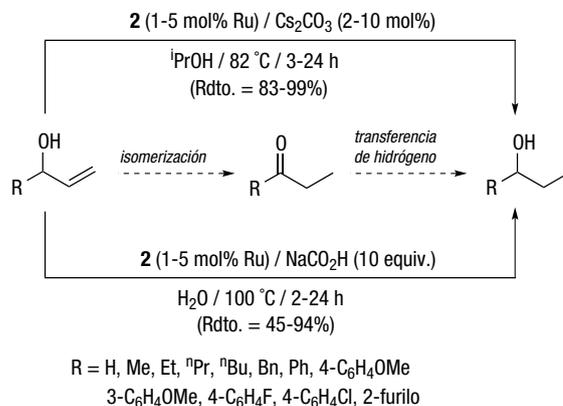


Figura 2. Estructura de los complejos mononucleares **5-10**

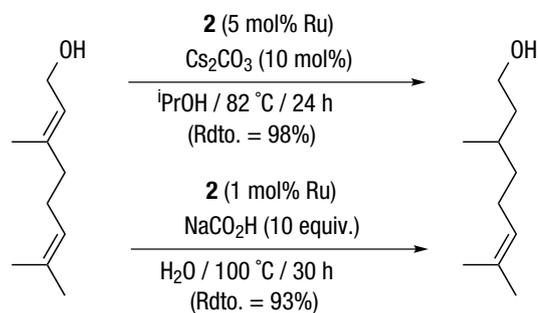
Por otro lado, empleando el complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^2\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ (**2**) como catalizador, desarrollamos dos metodologías eficientes para la reducción del doble enlace carbono-carbono de alcoholes alílicos, combinando la isomerización redox del sustrato con un proceso de trans-

ferencia de hidrógeno sobre el compuesto carbonílico resultante (Esquema 5).^[14] En una de ellas se utiliza carbonato de cesio como base, e isopropanol como disolvente y fuente de hidrógeno, mientras que en la otra el proceso de reducción se lleva a cabo en agua, y en presencia de un exceso de formiato de sodio. La especie dímera $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$ (**1**) también fue capaz de promover estas mismas reacciones, si bien con una eficiencia muy inferior a la de **2**.^[14]



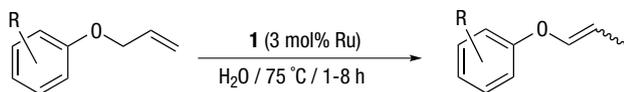
Esquema 5. Reducción de alcoholes alílicos a través de un proceso tándem isomerización/transferencia de hidrógeno

Aunque los ejemplos que se recogen en el Esquema 5 se corresponden a alcoholes alílicos monosustituídos en el doble enlace C=C, conviene reseñar que estos procesos de reducción también son operativos con sustratos di- y trisustituídos en la olefina. Además, son totalmente quimioselectivos, tolerando la presencia de otros dobles enlaces carbono-carbono en la molécula. A modo de ejemplo, en el Esquema 6 se muestra la reducción quimioselectiva del geraniol en citronelol.^[14b]



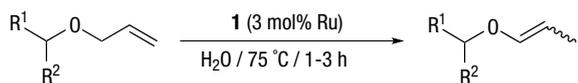
Esquema 6. Transformación del geraniol en citronelol empleando el complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^2\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ (**2**) como catalizador

Por último, indicar que la especie dímera $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$ (**1**) resultó ser también un catalizador eficiente para la isomerización de aliléteres en agua, obteniéndose los correspondientes 1-propenil-éteres como mezclas de isómeros *E/Z* con buenos rendimientos (Esquema 7).^[15] El proceso es operativo tanto con sustratos aromáticos como alifáticos, aunque en estos últimos resultó menos estereoselectivo.



R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-CHO, 4-NHAc
2-Me, 4-Me, 4-OMe, 3-NEt₂

Rdto. = 60-88%
E/Z = 4:1 - 32:1



R¹ = H; R² = Me, Ph, CH₂Bn
R¹ = R² = Ph
R¹R² = *c*-C₈H₁₅

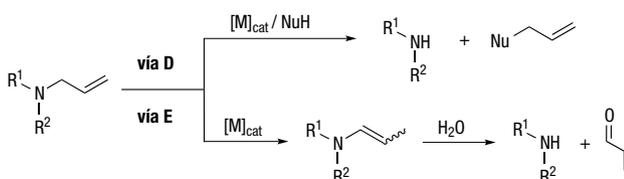
Rdto. = 80-91%
E/Z = 4:1 - 1:2

Esquema 7. Isomerización de alil-éteres en agua catalizada por el complejo bis(alilo)-Ru(IV) **1**

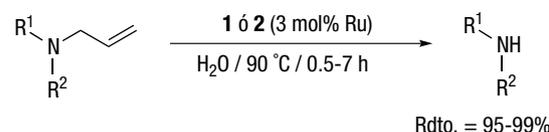
DESPROTECCIÓN DE *N*-ALILAMINAS, AMIDAS Y LACTAMAS VÍA ISOMERIZACIÓN

Dada su alta estabilidad y fácil instalación, el grupo alilo es empleado con asiduidad en síntesis orgánica para la protección de aminas. En este contexto, los métodos más empleados actualmente para la desprotección de *N*-alilaminas involucran el uso de catalizadores metálicos, que promueven la eliminación de la unidad CH₂CH=CH₂ a través de procesos de sustitución alílica o, alternativamente, por isomerización del doble enlace C=C del alilo y posterior hidrólisis de la enamina resultante (vías **D** y **E** en el Esquema 8).^[16]

Las desprotecciones que transcurren a través de la vía **D**, generalmente promovidas por catalizadores de Pd y Ni, son poco atractivas desde el punto de vista de la economía atómica, ya que requieren de la presencia en el medio de reacción de cantidades estequiométricas de un nucleófilo que atrape al grupo alilo saliente. Por su parte, los procesos de desprotección que involucran la isomerización del sustrato (vía **E**) presentan el inconveniente de que los catalizadores comúnmente empleados (p. ej. el carbeno de Grubbs [RuCl₂(=CHPh)(PCy₃)₂])^[17] son incompatibles con la utilización de un medio de reacción acuoso, por lo que la etapa final de hidrólisis debe de llevarse a cabo de manera independiente una vez que se ha formado la enamina. En este sentido, aprovechando la capacidad que presentan los derivados [(RuCl(μ-Cl)(η³:η³-C₁₀H₁₆)₂)] (**1**) y [RuCl₂(η³:η²:η³-C₁₂H₁₈)] (**2**) para promover la migración de dobles enlaces C=C en agua, pudimos desarrollar un método muy eficiente y selectivo para la desprotección "one-pot" de *N*-alilaminas, vía hidrólisis de las correspondientes enaminas generadas *in situ*. Así, como se muestra en el Esquema 9, empleando cargas de catalizador del



Esquema 8. Estrategias para la desprotección catalítica de *N*-alilaminas

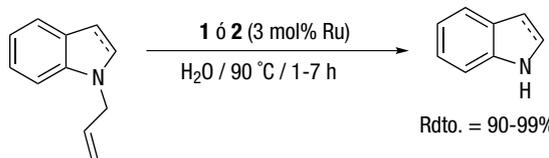


R¹ = H; R² = Ph, 2-C₆H₄Cl, 3-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄Br,
4-C₆H₄I, 4-C₆H₄NO₂, 4-C₆H₄Me, 4-C₆H₄OMe,
4-C₆H₄COPh, 4-C₆H₄CO₂Et, Cy, Bn

R¹ = Ph; R² = Ph, Me, Et

R¹ = R² = Cy

Rdto. = 95-99%

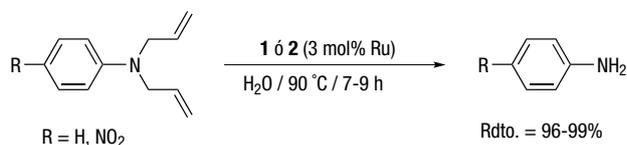


Rdto. = 90-99%

Esquema 9. Desprotección de *N*-alilaminas en agua empleando los complejos **1** y **2** como catalizadores

3 mol% en Ru y llevando a cabo las reacciones catalíticas en agua a 90 °C, una gran variedad de *N*-alilaminas secundarias y terciarias pudieron ser desprotegidas con muy buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, no observándose diferencias significativas en actividad entre ambos catalizadores.^[18]

Un aspecto que merece ser destacado es que, empleando los complejos **1** y **2**, es posible llevar a cabo la desprotección selectiva de *N,N*-dialilaminas, sin que entren en competencia procesos de cicloisomerización o de metátesis de los sustratos (Esquema 10).^[18]



Esquema 10. Desprotección selectiva de *N,N*-dialilaminas

Ejemplos adicionales de la utilidad sintética de esta metodología son las desprotecciones selectivas de las funciones N-H en el alcaloide **11**, la dihidrodiazepina **12** o el fluoróforo **13** (Figura 3).^[19]

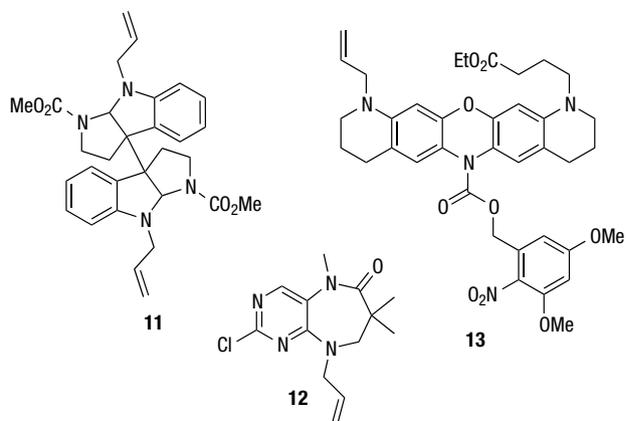
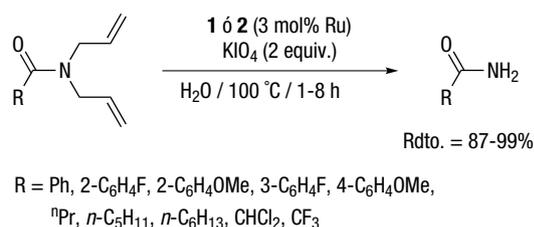
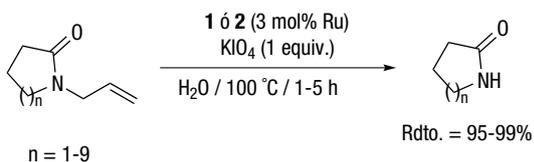
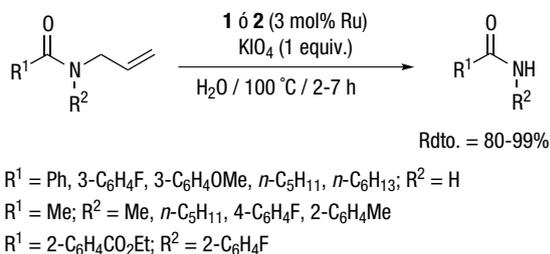


Figura 3. Estructuras de las *N*-alilaminas **11-13**



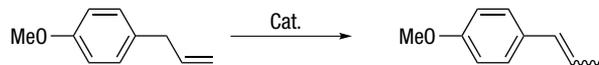
Esquema 11. Desprotección catalítica de *N*-alilamidas y lactamas

Por otro lado, los complejos **1** y **2** también resultaron útiles para la desprotección de *N*-alilamidas y *N*-alil-lactamas (ejemplos representativos se muestran en el Esquema 11).^[20] No obstante, la mayor estabilidad de las enamidas *vs* enaminas en agua hace necesaria, en estos casos, la introducción en el medio de reacción de un agente oxidante (KIO₄) que facilite la ruptura oxidativa, y posterior descarbonilación, de la correspondiente enamida intermedia. Al igual que en el caso anterior, el método es compatible con la desprotección de sustratos dialilados.

ISOMERIZACIÓN DE ALILBENCENOS

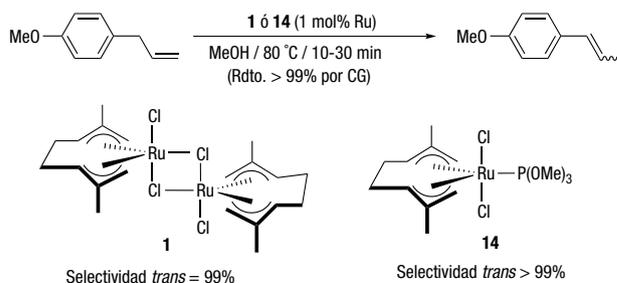
La isomerización catalítica de alilbencenos en los derivados 1-propenilo correspondientes es un proceso que cuenta con importantes aplicaciones industriales, en particular en el sector farmacéutico, y en el de los aromas y fragancias.^[21] Un aspecto clave en estas reacciones de isomerización es el asociado con el control de la configuración *E/Z* del doble enlace carbono-carbono en los productos generados. Un ejemplo que ilustra esta problemática es la isomerización del estragol en anetol (Esquema 12).

El *trans*-anetol es un producto de origen natural muy empleado en la industria alimentaria por su aroma a anís. Se estima que la producción mundial de este derivado ronda las 5000 ton/año, obteniéndose en su mayoría por isomerización del estragol.^[22] Dicha isomerización se lleva a cabo industrialmente empleando como catalizadores ba-



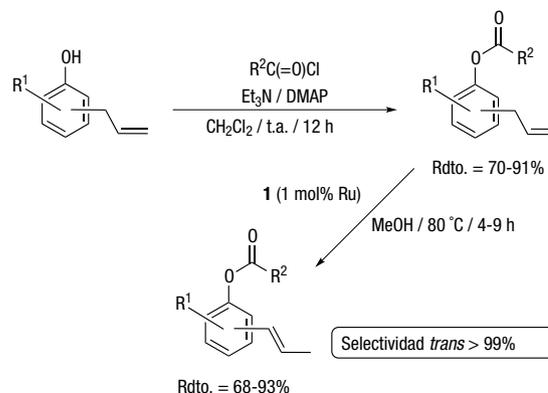
Esquema 12. Isomerización del estragol en anetol

ses fuertes (KOH o NaOH) y temperaturas de trabajo superiores a los 200 °C. En estas condiciones, el anetol se forma con un rendimiento relativamente bajo (aprox. 60%) y una selectividad *trans* moderada (aprox. 82%), lo que hace necesarias etapas adicionales de purificación para obtener el *trans*-anetol deseado (la normativa actual prohíbe comercializar anetol para uso humano con contenidos en el isómero *cis* superiores al 1% debido a la mayor toxicidad de este isómero).^[23] En este contexto, en los últimos años se ha descrito un buen número de catalizadores metálicos que permiten llevar a cabo la isomerización del estragol en anetol, en condiciones de reacción mucho más suaves, y con selectividades *trans* superiores al 95%.^[24] Entre ellos se encuentran el dímero $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ (**1**) y el complejo mononuclear $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{P}(\text{OMe})_3\}]$ (**14**), fácilmente accesible por reacción de **1** con trimetilfosfito, descritos por nuestro grupo de investigación.^[25] Así, empleando cargas de catalizador de 1 mol% en Ru, y llevando a cabo las reacciones en metanol a 80 °C, ambos derivados fueron capaces de transformar el estragol en anetol con selectividades en el isómero *trans* $\geq 99\%$, y en tiempos de reacción muy cortos (Esquema 13).



Esquema 13. Isomerización del estragol en anetol catalizada por complejos bis(alilo) de rutenio(IV)

Empleando la especie dímica $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ (**1**) también desarrollamos un procedimiento general y eficiente para la síntesis estereoselectiva de (*E*)-(1-propenil) fenil ésteres, compuestos con propiedades biológicas relevantes pertenecientes a la familia de los fenilpropanoides, a partir de alilfenoles (Esquema 14).^[26] El proceso involucra la acilación inicial de los sustratos y posterior isomerización del doble enlace C=C en los alilfenil ésteres resultantes, etapa que transcurre en metanol, en presencia de un 0.5 mol% del complejo **1**, con una selectividad *trans* completa.



Esquema 14. Síntesis de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres

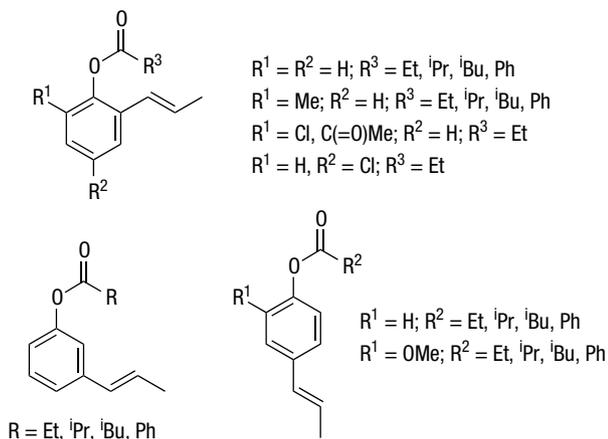


Figura 4. Ejemplos de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres sintetizados empleando el complejo 1

En la Figura 4 se recogen ejemplos representativos de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres, algunos de origen natural, que pudieron ser preparados siguiendo esta ruta sintética.

PROCESOS DE HIDRATACIÓN: FORMACIÓN DE AMIDAS PRIMARIAS

Las reacciones de formación de amidas se encuentran entre las operaciones sintéticas que se realizan con mayor frecuencia en los laboratorios e industrias químicas. A modo de ejemplo, un análisis llevado a cabo por las compañías farmacéuticas GlaxoSmithKline, AstraZeneca y Pfizer en el año 2006 puso de manifiesto que este tipo de reacciones estaban involucradas en la preparación del 66% de los fármacos en fase de desarrollo en dichas compañías.^[27] En la continua búsqueda de metodologías sintéticas sencillas y eficientes, las transformaciones catalizadas por metales de transición han emergido en los últimos años como una de las alternativas más prometedoras para la preparación de amidas en condiciones de reacción suaves y con alta economía atómica.^[28] En este contexto, la hidratación catalítica de nitrilos representa una vía muy simple para la obtención de amidas primarias con economía atómica.^[29] Los complejos bis(alilo) de rutenio(IV) **15-17** (Figura 5), generados por reacción del dímero $[\{RuCl(\mu-Cl)(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})_2\}]_2$ (**1**) con la mono-

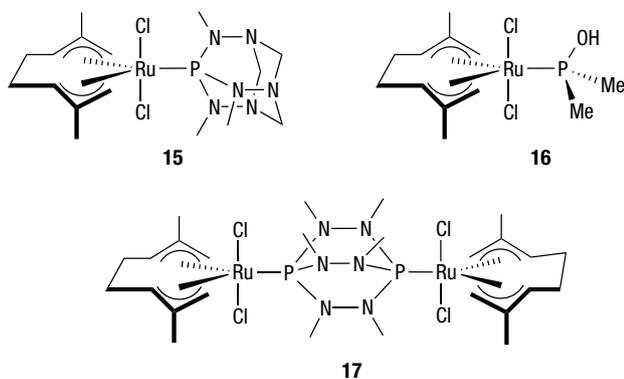
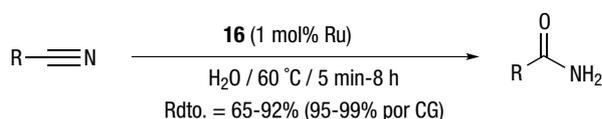


Figura 5. Estructura de los complejos bis(alilo) de rutenio(IV) **15-17**

difosfina correspondiente, han mostrado ser catalizadores activos en estos procesos de hidratación, siendo además capaces de operar directamente en agua y en ausencia de cualquier tipo de aditivo ácido o básico.^[30]

Es de resaltar la alta reactividad mostrada por el derivado $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})_2](PMe_2OH)$ (**16**).^[30b] Así, tal y como se muestra en el Esquema 15, este complejo es capaz de promover la hidratación selectiva de una gran variedad de nitrilos aromáticos, heteroaromáticos, α,β -insaturados y alifáticos en tiempos de reacción cortos, empleando una carga de metal (1 mol%) y una temperatura de trabajo (60 °C) inusualmente bajas.



$R = Ph, C_6F_5, 2-C_6H_4Cl, 3-C_6H_4Cl, 4-C_6H_4Br, 4-C_6H_4C(=O)Me,$
 $3-C_6H_4NO_2, 4-C_6H_4Me, 4-C_6H_4OMe, 4-C_6H_4OH, 4-C_6H_4SMe,$
 $2\text{-piridilo}, 3\text{-piridilo}, 4\text{-piridilo}, 2\text{-tienilo}, 3\text{-tienilo}, 3\text{-furilo}, CH=CH_2,$
 $Me, n-C_6H_{13}, CH_2Cl, CH_2OPh, CH_2CH_2OPh$

Esquema 15. Hidratación catalítica de nitrilos empleando el complejo mononuclear **16**

Por otro lado, la alta solubilidad en agua de este derivado permite, tras cristalización de la amida formada (Figura 6), la recuperación y reutilización de la disolución acuosa hasta en 6 ciclos catalíticos consecutivos sin pérdidas de actividad significativas.

Otra reacción catalítica que permite acceder a amidas primarias con una alta economía de átomos es la reestructuración de aldoximas, proceso íntimamente relacionado con las clásicas reestructuraciones Beckmann de cetoximas promovidos por ácidos de Brønsted (Esquema 16).^[31]

A diferencia de las cetoximas (R y $R' \neq H$), el tratamiento de aldoximas ($R = H$) con ácidos próticos no suele conducir a la formación de las amidas primarias esperadas, generándose en su lugar los correspondientes nitrilos a través de un simple proceso de deshidratación.^[31] Esto es debido a la elevada tendencia a la desprotonación del intermedio nitrilio **A** para dar el nitrilo. No obstante,

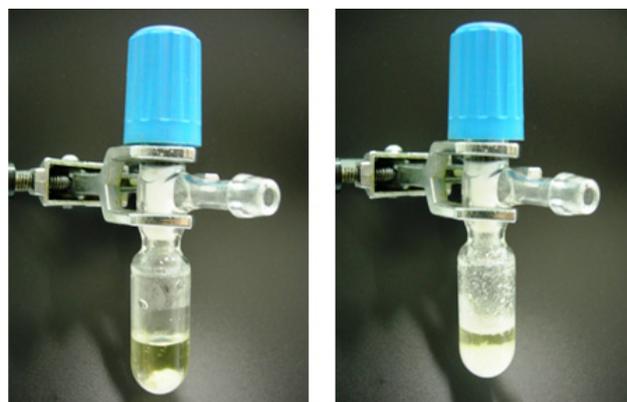
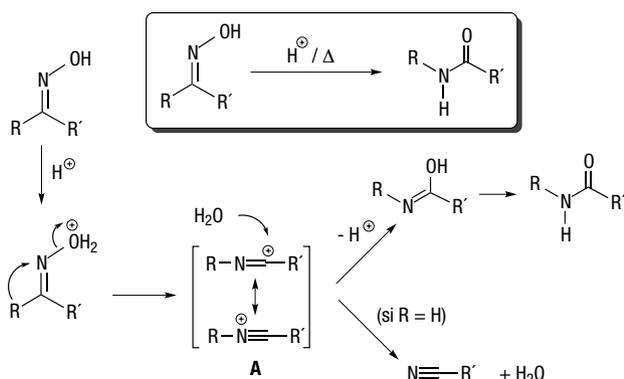
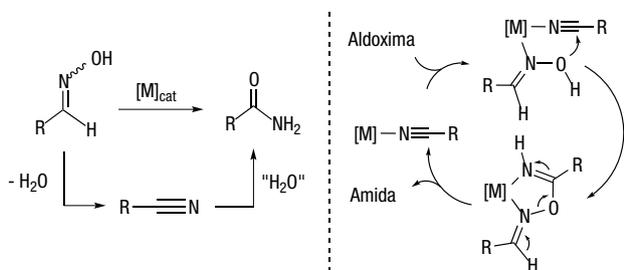


Figura 6. Cristalización de la benzamida generada en la reacción de hidratación del benzonitrilo catalizada por el complejo **16** en agua. Imágenes tomadas tras finalizar la reacción a 60 °C (izquierda), y tras enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente (derecha)



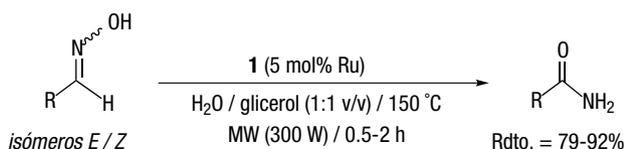
Esquema 16. La reestructuración de Beckmann y su mecanismo

estudios recientes han puesto de manifiesto que las aldoximas pueden reordenarse satisfactoriamente empleando catalizadores metálicos.^[32] Como se muestra en el Esquema 17, el proceso involucra una etapa inicial de deshidratación del sustrato para generar un nitrilo, que es posteriormente rehidratado por una segunda molécula de la aldoxima.^[33]



Esquema 17. La reestructuración catalítica de aldoximas y su mecanismo

En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado diferentes sistemas catalíticos capaces de promover este tipo de reestructuraciones en medio acuoso.^[34] Uno de ellos lo constituye la especie dímera $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ (**1**). Empleando este complejo como catalizador, y llevando a cabo las reacciones en una mezcla agua/glicerol a 150 °C bajo irradiación microondas, pueden generarse con buen rendimiento amidas primarias aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas a partir de las correspondientes aldoximas, independientemente de la configuración *E/Z* de las mismas (Esquema 18).^[34e]

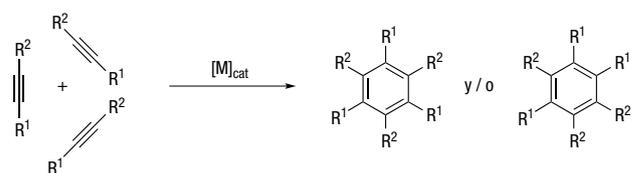


R = Ph, 4-C₆H₄F, 2-C₆H₄Cl, 3-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄Cl, C₆F₅, 2-C₆H₄NO₂, 4-C₆H₄NO₂, 2-C₆H₄Me, 3-C₆H₄Me, 4-C₆H₄Me, 4-C₆H₄OMe, 4-C₆H₄OCF₃, 4-C₆H₄SMe, 2-piridilo, 3-piridilo, 3-furilo, 2-tienilo, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃

Esquema 18. Reestructuración de aldoximas catalizado por el dímero de Ru(IV) 1

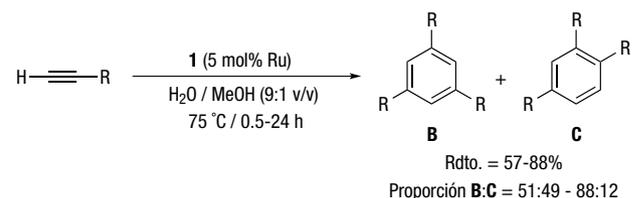
CICLOTRIMERIZACIÓN DE ALQUINOS

La ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos representa una de las estrategias más elegantes y efectivas para la obtención de anillos bencénicos polisustituídos (Esquema 19).^[35] Así, desde los trabajos pioneros de Reppe y colaboradores en 1948 empleando catalizadores de níquel(0), *i.e.* $[\text{Ni}(\text{PR}_3)_2(\text{CO})_2]$ y $[\text{Ni}(\text{PR}_3)(\text{CO})_3]$ (PR₃ = fosfina monodentada),^[36] se han desarrollado un gran número de complejos metálicos capaces de promover este tipo de reacciones, con aplicaciones en áreas diversas de síntesis orgánica y de productos naturales.^[35] No obstante, a pesar de la madurez alcanzada por esta reacción, a día de hoy son todavía muy escasos los ejemplos de catalizadores capaces de operar en medio acuoso.^[37]

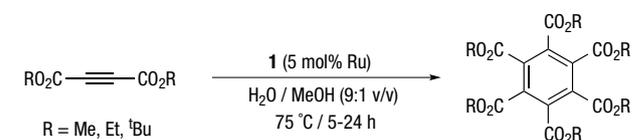


Esquema 19. Ciclotrimerización catalítica de alquinos

En este contexto, el dímero de rutenio(IV) $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ (**1**) resultó ser un precursor de catalizador apropiado para llevar a cabo este tipo de reacciones en medio acuoso.^[38] En particular, utilizando una mezcla H₂O-MeOH (9:1 v/v) como disolvente y una carga de metal del 5 mol% pudimos ciclotrimerizar una gran variedad de alquinos terminales, obteniendo los correspondientes arenos como mezcla de regiosímeros **B/C** con buenos rendimientos (Esquema 20). La velocidad del proceso, en la que posiblemente las especies activas sean derivados de Ru(II) generados *in situ* por eliminación reductora del ligando 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo, depende en gran medida de las características electrónicas del alquino empleado, completándose la reacción en tiempos mucho más cortos con sustratos pobres en densidad electrónica.



R = Ph, 4-C₆H₄Me, 4-C₆H₄OMe, 3,4,5-C₆H₂(OMe)₃, 4-C₆H₄F, 4-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄Br, 4-C₆H₄I, C(=O)Me, CO₂Me, CO₂Et, CO₂^tBu, ⁿBu, *n*-C₆H₁₃, 1-ciclohexenilo



Rdto. = 88-96%

Esquema 20. Ciclotrimerización de alquinos en medio acuoso catalizada por el complejo 1

Como puede observarse en el Esquema 20, la generalidad y compatibilidad con grupos funcionales de la reacción es alta, y en ella pueden participar también alquinos internos. Por otro lado, estudios adicionales pusieron de manifiesto que los tiempos de reacción pueden acortarse considerablemente al emplear irradiación microondas como fuente de calentamiento (tiempos de reacción inferiores a 1 h en todos los casos).^[39]

Una aplicación sintética interesante de este sistema catalítico es la policiclotrimerización del diino **18** para generar el polímero hiperramificado **19**, de utilidad como contenedor para la liberación controlada de fármacos, descrita por Tang y colaboradores (Figura 7).^[40]

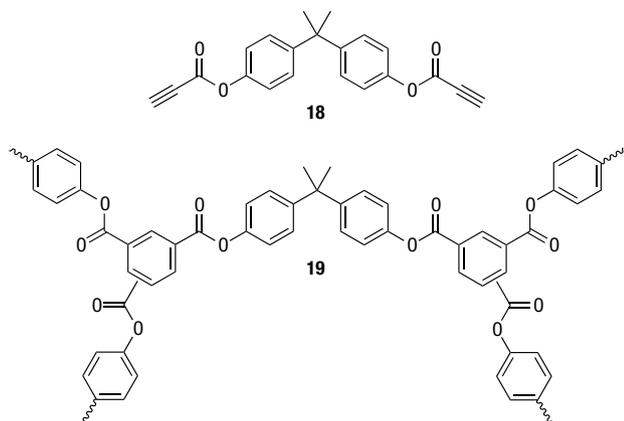
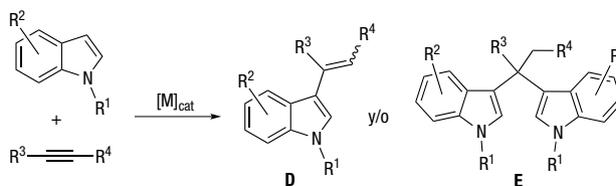


Figura 7. Estructuras del diino **18** y el polímero hiperramificado **19**

ALQUILACIÓN DE INDOLES

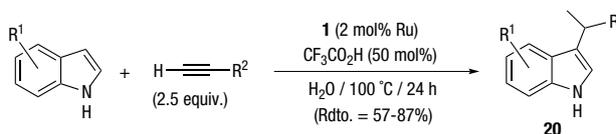
El indol es uno de los heterociclos presente en mayor número de productos naturales y compuestos con actividad biológica.^[41] Es por ello que la búsqueda de metodologías sintéticas eficientes que permitan acceder a este tipo de heterociclos, y modificar sus patrones de sustitución, sea un campo de trabajo muy activo en síntesis orgánica.^[42] Para la funcionalización del anillo de cinco miembros del esqueleto indólico se utilizan habitualmente las reacciones de alquilación de tipo Friedel-Crafts con compuestos carbonílicos, iminas, epóxidos, aziridinas y dobles enlaces C=C electrónicamente deficientes.^[42,43] En estos procesos, generalmente catalizados por ácidos de Brønsted y Lewis, el indol suele actuar como nucleófilo a través del carbono C-3, permitiendo así la introducción regioselectiva de un gran número de funcionalidades en dicha posición del anillo.

Aunque en número muy limitado, también se ha descrito la utilización de alquinos como electrófilos en este tipo de reacciones de alquilación, resultando una vía de acceso útil para la preparación de 3-alquenil-indoles **D** y bis(indolil)metanos **E** (Esquema 21).^[44] En estos procesos, catalizados por metales de transición (fundamentalmente Au, Pd y Pt), la adición nucleofílica del indol al triple enlace C≡C se ve facilitada por coordinación de este último al centro metálico.



Esquema 21. Alquilación catalítica de indoles con alquinos

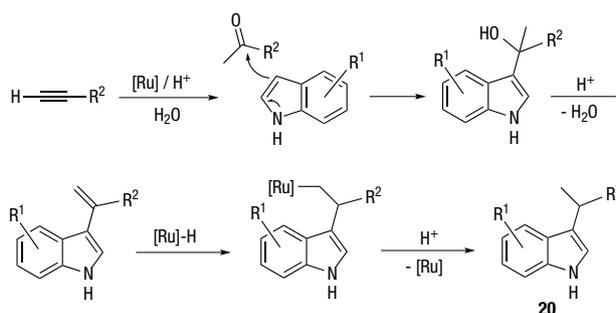
Empleando cantidades catalíticas del complejo $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$ (**1**), en combinación con ácido trifluoroacético, es posible llevar a cabo la alquilación regioselectiva C-3 de NH-indoles con una serie de alquinos terminales no-aromáticos en agua.^[45] No obstante, tal y como se muestra en el Esquema 22, los productos de reacción obtenidos no son los 3-alquenil-indoles **D** o los bis(indolil)metanos **E** esperados. En su lugar, la reacción conduce de manera selectiva a la formación de los 3-(1-metilalquil)-1H-indoles **20**, que pudieron ser aislados con rendimientos de moderados a buenos tras 24 horas de calentamiento a 100 °C. Cabe destacar la elevada quimio- y regioselectividad del proceso, no observándose en ningún caso la formación de derivados funcionalizados en el nitrógeno o en la posición C-2 del indol, ni productos de adición tipo *anti*-Markovnikov respecto al alquino. Además, también demostramos que el uso de agua como medio de reacción es imperativo, ya que la utilización de disolventes orgánicos (THF, CH_2Cl_2 o tolueno) no conduce a la formación de los compuestos **20**.



$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{}^n\text{Pr}$, $\text{}^t\text{Bu}$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, CH_2Pr , Cy , CH_2Cy , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$
 $\text{R}^1 = 5\text{-Me}$, 5-OMe , 5-F , 5-Cl , 5-Br , 5-I , $5\text{-CO}_2\text{Me}$, 6-Cl , 7-Me ; $\text{R}^2 = \text{}^n\text{Bu}$

Esquema 22. Alquilación de indoles con alquinos terminales catalizada por el complejo **1**

En cuanto al mecanismo de este proceso, que no cuenta con precedentes bibliográficos, probablemente transcurre a través de la hidratación inicial del alquino para formar la metilcetona correspondiente (Esquema 23). Dicha cetona sufriría posteriormente la adición nucleofílica del indol. La deshidratación del alcohol resultante, facilitada por el ácido, generaría un intermedio de

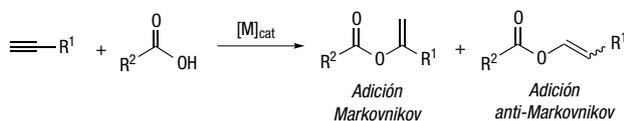


Esquema 23. Mecanismo propuesto para la formación de los indoles alquilados **20**

tipo 3-alqueni-indol, que, por reducción del doble enlace C=C, debido posiblemente a la presencia de especies rutenio-hidruro en el medio de reacción, se transformaría en el producto final de reacción.

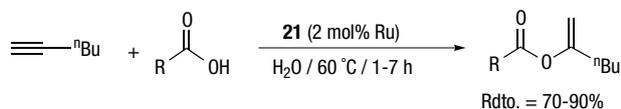
ADICIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS A ALQUINOS Y ALCOHOLES PROPARGÍLICOS

Los ésteres de enol son compuestos de gran utilidad como agentes acilantes suaves, así como sustratos comúnmente empleados en reacciones de hidrogenación asimétrica, cicloaddición, olefinación, etc.^[46] Los ésteres vinílicos también presentan un elevado interés como monómeros en diferentes procesos de polimerización.^[47] De entre los diferentes métodos de síntesis de ésteres de enol actualmente disponibles, destaca, por su simplicidad y alta economía atómica, la adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales. Este tipo de reacciones suelen estar catalizadas por metales de transición (Esquema 24),^[48] siendo el rutenio uno de los más empleados. De hecho, en la actualidad se conocen un buen número de catalizadores de este metal capaces de orientar la reacción hacia la formación selectiva de los productos de adición Markovnikov o *anti*-Markovnikov.^[49]

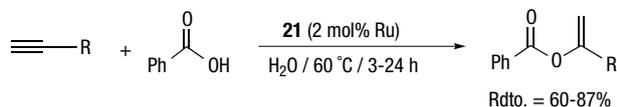


Esquema 24. Formación de ésteres de enol por adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales catalizada por metales

En el año 2011 demostramos que la especie dímera $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (**1**), y toda una serie de derivados mononucleares de fórmula general $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{L})]$ (**L**) (**L** = fosfina, fosfito, nitrilo, isocianuro, CO), eran capaces de catalizar también este tipo de reacciones, siendo además los primeros ejemplos de catalizadores activos en medio acuoso.^[50] De entre todos los complejos ensayados, los mejores resultados en términos de actividad y selectividad se obtuvieron con el derivado $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_3)]$ (**21**). Así, como se muestra en el Esquema 25,



R = Ph, 2-C₆H₄F, 2-C₆H₄Cl, 3-C₆H₄Cl, 3-C₆H₄Br, 3-C₆H₄OMe, 4-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄CN, 4-C₆H₄CH=CH₂, C₆F₅, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₇H₁₅, CH₂Cy, CH₂Bn, (S)-CH(OH)Ph, (E)-CH=CHPh

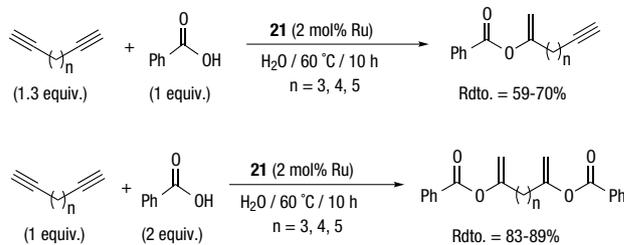


R = ⁿPr, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₈H₁₇, *n*-C₁₀H₂₁, CH₂ⁱPr, CH₂Cy, CH₂-*c*-C₅H₉, CH₂Ph, CH₂OMe, ^tBu, Cy, Ph, 4-C₆H₄OMe, C(Me)=CH₂, 1-ciclohexenilo

Esquema 25. Adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales en agua catalizada por el complejo **21**

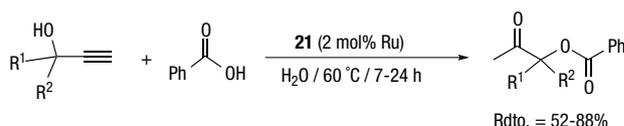
empleando un 2 mol% de este complejo, agua pura como disolvente, y una temperatura de trabajo de 60 °C, fuimos capaces de generar con buenos rendimientos una amplia familia de ésteres de enol por adición Markovnikov selectiva de diferentes ácidos carboxílicos a alquinos y eninos terminales.

Además, el sistema catalítico también es efectivo en la adición de ácido benzoico a diinos, pudiendo obtenerse selectivamente los productos de monoaddición, o los *gem*-dienol ésteres correspondientes, en función de la estequiometría empleada (Esquema 26).



Esquema 26. Adición de ácido benzoico a diinos

Un caso particular de alquinos terminales son los alcoholes propargílicos. La adición de ácidos carboxílicos a estos sustratos conduce generalmente a la formación de β -oxoésteres, *via* transesterificación del éster de enol inicialmente generado.^[48,49] En este sentido, el complejo $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_3)]$ (**21**) también permitió llevar a cabo estas reacciones selectivamente en agua (Esquema 27),^[50] no observándose la formación de subproductos derivados de la ruptura del triple enlace C≡C de los sustratos, proceso en competencia previamente descrito con catalizadores de Ru(II).^[51]



R¹ = H; R² = H, Me, Bn, Ph, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-C₆H₄Cl, 3-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄Cl, 2-C₆H₄OMe, 3-C₆H₄OMe, 4-C₆H₄OMe

R¹R² = -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-

R¹ = R² = 4-C₆H₄Cl, 4-C₆H₄F

R¹ = Me; R² = Ph

Esquema 27. Síntesis de β -oxoésteres en agua

CONCLUSIONES

En este artículo hemos discutido nuestros trabajos con los complejos bis(alilo) de rutenio(IV) $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$ (**1**), $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$ (**2**), y sus derivados. Los resultados obtenidos hasta la fecha ponen claramente de manifiesto el enorme potencial que presentan estas especies organometálicas como catalizadores selectivos para síntesis orgánica, en particular en el desarrollo de transformaciones en medios acuosos. Si tenemos en cuenta que tanto **1** como **2** comienzan a estar

disponibles comercialmente (Sigma-Aldrich y Strem), y que son complejos particularmente estables y fáciles de manipular, es de esperar que su uso y aplicaciones empiecen a extenderse a lo largo de los próximos años.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo recibido por parte de los Gobiernos de España (proyectos BQU2003-00255, CTQ2006-08485/BQU, CSD2007-00006, CTQ2010-14796/BQU y CTQ2013-40591-P) y del Principado de Asturias (proyectos IB05-035, IB08-036 y GRUPIN14-006) que ha permitido la realización de los trabajos discutidos en este artículo. Queremos expresar también nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que han participado en los mismos, en especial al profesor José Gimeno que codirigió muchos de ellos. Javier Francos agradece igualmente al Ministerio de Economía y Competitividad, y al Fondo Social Europeo, la concesión de un contrato Juan de la Cierva.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) *Ruthenium in Organic Synthesis*, S.-I. Murahashi (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry*, C. Bruneau, P. H. Dixneuf (Eds.), Springer, Berlin, **2004**; c) *Ruthenium Oxidation Complexes: Their Uses as Homogeneous Organic Catalysts*, W. P. Griffith (Ed.), Springer, Dordrecht, **2011**; d) *Ruthenium in Catalysis*, P. H. Dixneuf, C. Bruneau (Eds.), Springer, Dordrecht, **2014**.
- [2] a) *Handbook of Metathesis*, R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary, E. Khosravi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**; b) Aunque a los carbenos de Grubbs se les suele considerar como especies de Ru(II), el carbono carbénico en estos complejos soporta una cierta carga parcial negativa (son formalmente carbenos de tipo Schrock). Por tanto, la coordinación del ligando carbeno al átomo de rutenio en estos complejos aumenta "formalmente" en +2 el estado de oxidación del metal.
- [3] C. Bruneau, M. Achard, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 525-536.
- [4] a) L. Porri, M. C. Gallazzi, A. Colombo, G. Allegra, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *6*, 4187-4189; b) J. K. Nicolson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 807-808; c) A. Salzer, A. Bauer, S. Geysler, F. Podewils, G. C. Turpin, R. D. Ernst, *Inorg. Synth.*, **2004**, *34*, 59-65.
- [5] V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 165-183 y referencias allí citadas.
- [6] *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, P. H. Dixneuf, V. Cadierno (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [7] a) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2004**, 232-233; b) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1360-1370.
- [8] Para revisiones bibliográficas seleccionadas sobre esta transformación catalítica, véanse: a) R. Uma, C. Crévisy, R. Grée, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 27-51; b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Gimeno, *Synlett*, **2008**, 1105-1124; c) P. Lorenzo-Luis, A. Romero, M. Serrano-Ruiz, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1079-1086; d) J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Top. Catal.*, **2012**, *10*, 35-56.
- [9] a) P. X. Wang, T. Jiang, D. W. Berberich, *PCT Int. Appl. WO2010118271*; b) T. Jiang, P. X. Wang, D. W. Berberich, *PCT Int. Appl. WO2011137086*; c) A. E. Díaz-Álvarez, V. Cadierno, *Recent Patents Catal.*, **2012**, *1*, 43-50.
- [10] L. Bellarosa, J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, G. Ujaque, C. Vicent, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7749-7765.
- [11] a) J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, C. Vicent, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 2087-2099; b) C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.*, **2014**, *44*, 76-79; c) F. J. Suárez, C. Vidal, J. García-Álvarez, *Curr. Green Chem.*, **2014**, *1*, 121-127; d) Muy recientemente, empleando el complejo **8** en combinación con transaminasas, se ha descrito un proceso muy eficiente para la transformación de alcoholes alílicos en aminas quirales, *via* isomerización del sustrato y posterior bioaminación asimétrica de la cetona resultante: N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Moris, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10937-10940.
- [12] J. García-Álvarez, J. Gimeno, F. J. Suárez, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2893-2896.
- [13] L. Menéndez-Rodríguez, E. Tomás-Mendivil, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, A. Antiñolo, R. Fernández-Galán, F. Carrillo-Hermosilla, *Organometallics*, **2015**, *34*, 2796-2809.
- [14] a) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.*, **2007**, 2536-2538; b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Francos, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1992-2000.
- [15] A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, E. Piedra, N. Nebra, V. Cadierno, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 10583-10599.
- [16] Para una revisión bibliográfica, véase: S. Escoubet, S. Gastaldi, M. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3855-3873.
- [17] a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3781-3784; b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5793-5799; c) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, A. Luna, *Synthesis*, **2005**, 668-672.
- [18] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.*, **2005**, 4086-4088.
- [19] a) M. A. Schmidt, M. Movassaghi, *Synlett*, **2008**, 313-324; b) J. Damien-Charrier, D. Kay, R. Kenegtel, H. Twin, *PCT Int. Appl. WO2007/095188*; c) S. C. Miller, *PCT Int. Appl. WO2008/109463*; d) S. C. Miller, *PCT Int. Appl. WO2009036351*.
- [20] V. Cadierno, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 6590-6594.
- [21] Para una revisión bibliográfica, véase: M. Hassam, A. Taher, G. E. Arnott, I. R. Green, W. A. L. van Otterlo, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 5462-5569.
- [22] H. Zongliang, *Proceedings of the IFEAT International Conference 2012*, P. Greenhalgh (Ed.), International Federation of Essential Oils and Aroma Trades, Londres, **2012**, pp. 103-111.
- [23] L. Menéndez-Rodríguez, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Green Chem.*, **2014**, *1*, 128-135 y referencias allí citadas.
- [24] C. R. Larsen, E. R. Paulson, G. Erdogan, D. B. Grotjahn, *Synlett*, **2015**, *26*, 2462-2466 y referencias allí citadas.

- [25] B. Lastra-Barreira, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 307-313.
- [26] A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2611-2620.
- [27] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337-2347.
- [28] a) C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3405-3415; b) R. García-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 46-66.
- [29] Para revisiones bibliográficas, véanse: a) T. J. Ahmed, S. M. M. Knapp, D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 949-974; b) R. García-Álvarez, J. Francos, E. Tomás-Mendivil, P. Crochet, V. Cadierno, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, *771*, 93-104; c) P. Crochet, V. Cadierno, *Top. Organomet. Chem.*, **2014**, *48*, 81-118.
- [30] a) V. Cadierno, J. Díez, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9808-9817; b) E. Tomás-Mendivil, F. J. Suárez, J. Díez, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9661-9664.
- [31] Para una revisión bibliográfica sobre la reestructuración de Beckmann, véase: R. E. Gawley, *Org. React.*, **1988**, *35*, 1-420.
- [32] Para una revisión bibliográfica, véase: P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 2495-2505.
- [33] Para un estudio detallado del mecanismo de esta transformación catalítica, véase: C. L. Allen, R. Lawrence, L. Emmett, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3262-3268.
- [34] a) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6482-6490; b) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 5889-5894; c) R. García-Álvarez, M. Zablocka, P. Crochet, C. Duhayon, J.-P. Majoral, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 2447-2456; d) L. Menéndez-Rodríguez, E. Tomás-Mendivil, J. Francos, C. Nájera, P. Crochet, V. Cadierno, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 3754-3761; e) P. J. González-Liste, V. Cadierno, S. E. García-Garrido, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 3004-3011.
- [35] a) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 539-556; b) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2307-2327; c) T. Shibata, K. Tsuchikama, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1317-1322; d) B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2830-2834; e) D. L. J. Broere, E. Ruijter, *Synthesis*, **2012**, *44*, 2639-2672; f) M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 265-286.
- [36] W. Reppe, W. J. Sweckendiek, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, *560*, 104-116.
- [37] V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, en *Green Chemistry Research Trends*, J. T. Pearlman (Ed.), Nova Science Publishers: New York, **2009**, pp. 97-130 y referencias allí citadas.
- [38] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15094-15095.
- [39] V. Cadierno, J. Francos, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Green Chem. Lett. Rev.*, **2011**, *4*, 55-61.
- [40] J. Liu, L. Zhang, J. W. Y. Lam, C. K. W. Jim, Y. Yue, R. Deng, Y. Hong, A. Quin, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. Jia, B. Z. Tang, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 7367-7378.
- [41] Véanse, por ejemplo: a) N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules*, **2013**, *18*, 6620-6662; b) M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 421-444; c) M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi, S. Hibino, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1389-1471.
- [42] a) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**; b) J. Barluenga, C. Valdés, en *Modern Heterocyclic Chemistry*, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 377-531.
- [43] M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett*, **2005**, 1199-1222.
- [44] Véanse, por ejemplo: a) W. Lu, C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2927-2930; b) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1358-1373; c) S. Bhuvanewari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8285-8293; d) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanas, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 546-550.
- [45] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4175-4177.
- [46] a) J. Jeschke, C. Gäbler, H. Lang, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 476-484 y referencias allí citadas; b) P. Kleman, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 16209-16212; c) P. Kleman, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 4398-4408.
- [47] M. Kuhn, J. Jeschke, S. Schulze, M. Hietschold, H. Lang, T. Schwarz, *Catal. Commun.*, **2014**, *57*, 78-82 y referencias allí citadas.
- [48] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3160.
- [49] C. Bruneau, *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *43*, 203-230.
- [50] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Organometallics*, **2011**, *30*, 852-862.
- [51] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 135-143.