



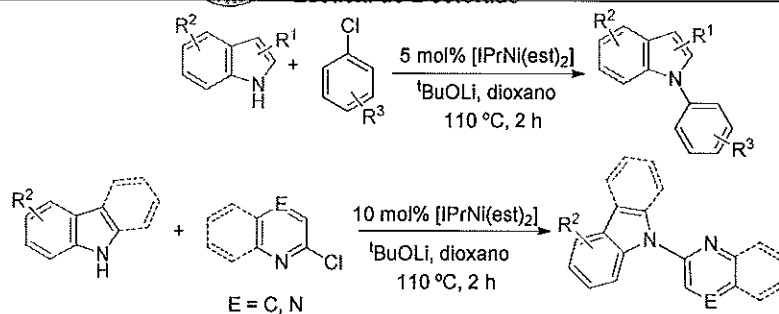
## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

### DATOS DEL/ DE LA DOCTORANDO/A:

Apellidos y nombre: GONZÁLEZ RULL, SILVIA		NIF/ Pasaporte: [REDACTED]	Nacionalidad: [REDACTED]
Dirección a efectos de notificaciones: [REDACTED]			
Teléfono: [REDACTED]		EMAIL: [REDACTED]	
ORCID: 0000-0001-8610-1715		<a href="#">Compruebe/Obtenga su ORCID a través de la BUH</a>	
Según formato: 0000-0000-0000-0000			

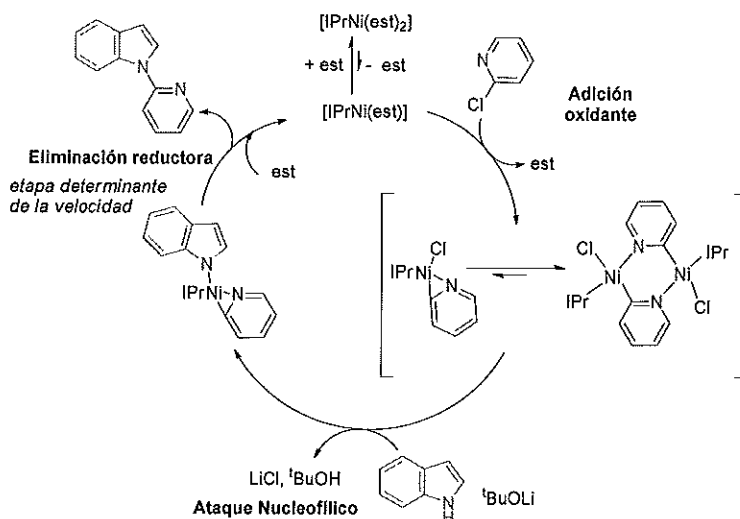
### DATOS DE LA TESIS DOCTORAL:

Título: CATALIZADORES DE NÍQUEL Y PALADIO CON LIGANDOS CARBENO N-HETEROCÍCLICOS PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C Y C-N	
Programa Oficial de Doctorado al que se adscribe: CIENCIA Y TECNOLOGÍA INDUSTRIAL Y AMBIENTAL	
Departamento: QUÍMICA	
Director/es: Dr./Dra.: TOMÁS RODRÍGUEZ BELDERRAIN ORCID: 0000-0003-2839-1050 Dr./Dra.: MANUEL ROMERO FRUCTOS-VÁZQUEZ ORCID: 0000-0001-5078-1800 Dr./Dra.: ORCID:	
Resumen en <b>castellano</b> que será usado para la base de datos del Ministerio TESEO (máx. 4000 caracteres)	
<p>Los estudios que se presentan en esta <i>Tesis Doctoral</i> se dividen en tres Capítulos. En dos de ellos, se estudia la actividad catalítica de complejos de níquel con ligandos de tipo carbeneo N-heterocíclicos (NHC) y carbenos N-heterocíclicos funcionalizados con un grupo fosfina (NHCP) en reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de nuevos enlaces C-C y C-N. En un tercer Capítulo, se estudia la reacción de ciclopropanación de estireno con diferentes diazocompuestos catalizada por complejos de níquel y paladio con ligandos NHCP.</p> <p><b>Capítulo I. Reacción de Formación de Enlaces C-N Catalizada por el Complejo [IPrNi(est)<sub>2</sub>]. Estudios Mecanísticos.</b></p> <p>Este <i>Capítulo</i> está escrito en inglés para cumplir con la normativa vigente en la Universidad de Huelva y así poder optar a la Mención de Doctorado Internacional. Recientemente en nuestro grupo de investigación, se inició una nueva línea de investigación basada en el empleo de catalizadores discretos de níquel con ligandos NHC en reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C-N, ya que han sido comparativamente menos estudiadas que con paladio. En este <i>Capítulo</i> se describe el empleo del complejo [IPrNi(est)<sub>2</sub>] como precatalizador en la reacción de N-arilación de nucleófilos poco reactivos como el indol, ya que sus derivados son de gran interés desde el punto de vista farmacológico. Así, se han empleado como electrófilos cloruros de arilo y de heteroarilo, obteniéndose los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos en 2 h de reacción a 110 °C, y en presencia de 5-10 mol% de carga de catalizador.</p>	



Reacción de N-arilación de indoles y carbazoles catalizada por el complejo  $[IPrNi(est)_2]$

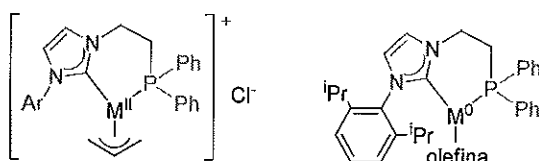
A continuación, se ha llevado a cabo un extenso estudio mecanístico de la reacción entre el indol y cloropiridinas, en el que se han podido aislar y caracterizar algunos de los intermedios de la reacción. Las reacciones estequiométricas llevadas a cabo, así como los estudios cinéticos y espectroscópicos, han permitido proponer el ciclo catalítico que se muestra a continuación, en el que el paso determinante de la velocidad es la eliminación reductora para dar lugar al producto de acoplamiento.



Mecanismo propuesto para la reacción de N-arilación de indoles con cloruros heteroaromáticos catalizada por el complejo  $[IPrNi(est)_2]$

## Capítulo II. Síntesis y Caracterización de Nuevos Complejos de Níquel y Paladio con Ligandos NHCP. Aplicaciones Catalíticas de los Complejos de Níquel.

En el segundo *Capítulo* de esta *Tesis Doctoral* se describe la síntesis y caracterización de nuevos complejos de níquel y paladio con ligandos bidentados de tipo NHCP.



M = Ni; Ar = Mes; **1a**

M = Ni; Ar = 2,6- $i$ -Pr<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **1b**

M = Pd; Ar = 2,6- $i$ -Pr<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **2**

M = Ni; olefina = estireno; **3a**

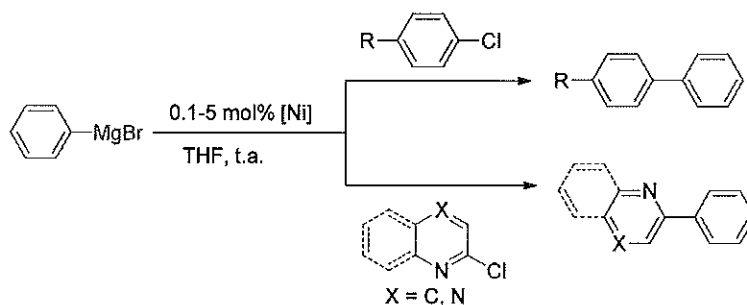
M = Ni; olefina = fumarato; **3b**

M = Pd; olefina = estireno; **4a**

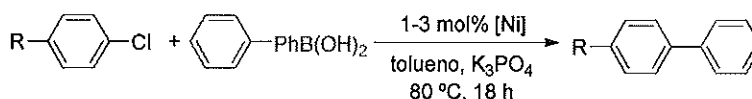
M = Pd; olefina = fumarato; **4b**

Ante la escasez de precedentes de complejos de níquel con ligandos NHCP como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado, los compuestos de Ni<sup>II</sup> y Ni<sup>0</sup> sintetizados se han empleado como precatalizadores en las reacciones de Kumada-Tamao-Corriu, Suzuki-Miyaura y Buchwald-Hartwig, obteniéndose los productos esperados con rendimientos de moderados a altos. Se ha encontrado que el complejo más activo ha resultado ser [(ArNHCPPh<sub>2</sub>)Ni(est)].

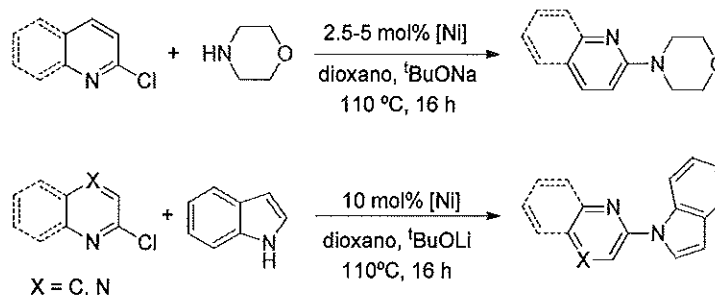
**\* Reacción de Kumada-Tamao-Corriu**



**\* Reacción de Suzuki-Miyaura**



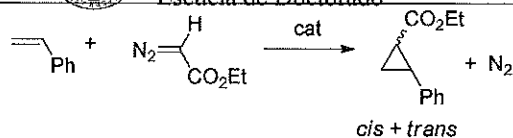
**\* Reacción de Buchwald-Hartwig**



*Reacciones de acoplamiento cruzado estudiadas en este Capítulo*

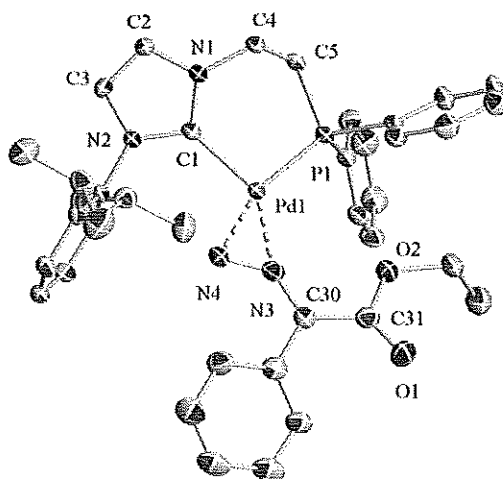
### Capítulo III. Reacción de Ciclopropanación de Olefinas Catalizada por Complejos de Níquel y Paladio con Ligandos NHCP.

El tercer *Capítulo* de esta *Memoria* se centra en el estudio de la ciclopropanación de olefinas a partir de diazocompuestos de fórmula N<sub>2</sub>CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, y la posible detección y/o aislamiento de intermedios de reacción. Los catalizadores empleados han sido los complejos [(ArNHCPPh<sub>2</sub>)Ni(est)] (M = Ni, Pd) descritos en el segundo *Capítulo*. Por tanto, se ha evaluado la capacidad catalítica de dichos complejos en la reacción de ciclopropanación de estireno con diazoacetato de etilo (EDA), obteniendo los ciclopropanos con peores rendimientos que al emplear los complejos análogos monodentados (IPrM(est)<sub>2</sub>) (M = Ni, Pd), previamente descritos en nuestro grupo de investigación.



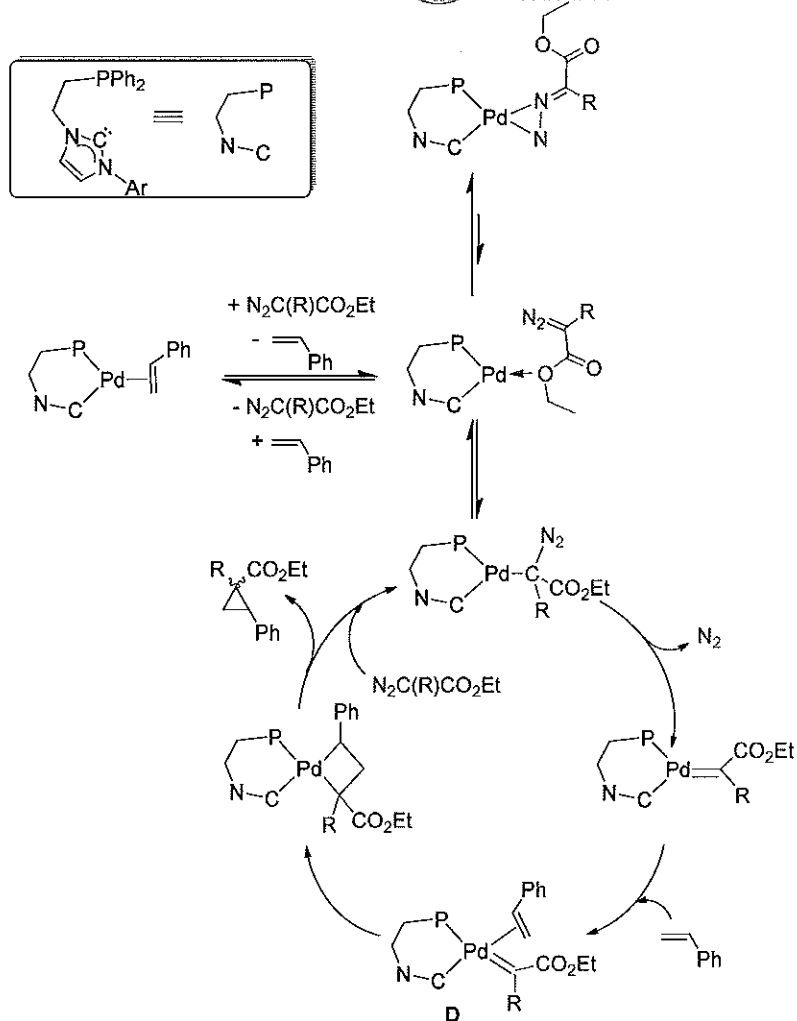
*Reaccion de ciclopropanación de estireno con EDA*

Esta menor reactividad, nos ha llevado a la detección y aislamiento de los aductos de diazocompuestos de fórmula  $(ArNHCPh_2)M[\eta^2-N_2C(Ph)(CO_2Et)]$  ( $M = Ni, Pd$ ), donde el diazocompuesto empleado ha sido el diazoacetato de fenilo (PhEDA).



*Estructura cristalina del aducto de paladio  $(ArNHCPh_2)Pd(\eta^2-N_2C(Ph)(CO_2Et)$*

Los estudios cinéticos y de competición realizados han permitido proponer un mecanismo de reacción representado a continuación, en el que el aducto de diazocompuesto ha resultado ser un reservorio de la especie catalíticamente activa.



*Mecanismo propuesto para la ciclopropanación de estireno con diazocompuestos catalizada por el complejo [(Ar)NHCPPh<sub>2</sub>]Pd(est)]*

Resumen en **inglés** que será usado para la base de datos del Ministerio TESEO (máx. 4000 caracteres)

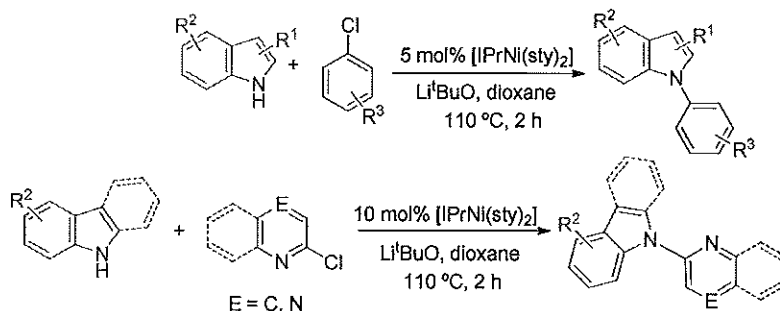
This PhD Thesis is divided in three Chapters. Two of them are focused on the use of nickel and palladium complexes with N-heterocyclic carbene ligands (NHC) and phosphine-functionalized N-heterocyclic carbene ligands (NHCP), in the cross-coupling reactions to form C–C and C–N bonds. The third Chapter describes the cyclopropanation reaction of styrene with different diazo compounds catalyzed by nickel and palladium complexes with NHCP ligands.

### **Chapter I. C–N Bond Forming Reactions Catalyzed by the Complex [IPrNi(sty)<sub>2</sub>]. Mechanistic Studies.**

This *Chapter* is written in English in order to accomplish with the regulation at the Universidad de Huelva to achieve the International Doctor degree. Recently, our group initiated a new research line based on the use of nickel complexes with NHC ligands in the cross-coupling reactions to form C–N bonds, that have been comparatively less studied than its counterpart Pd. In this *Chapter* it is described the catalytic activity of the complex [IPrNi(sty)<sub>2</sub>] in the N-arylation reaction of poor reactive nucleophiles, such as indol, due to the interesting pharmaceutical properties of its derivatives. Therefore, using aryl and heteroaryl chlorides as

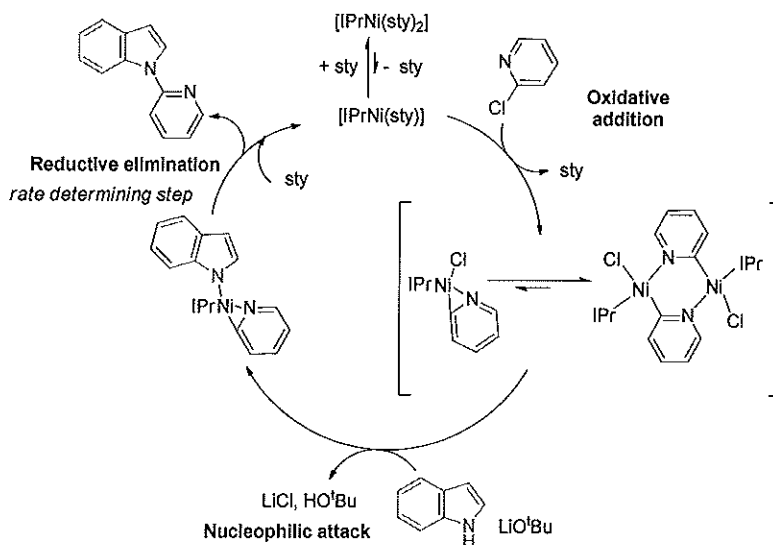


electrophiles, the coupling products have been obtained with good yields in 2 h at 110 °C, with 5-10 mol% of catalyst loading.



*N*-arylation reaction of indoles and carbazoles catalyzed by the complex  $[\text{IPrNi}(\text{styrene})_2]$

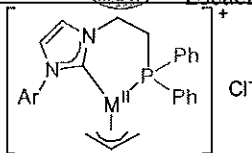
An indepth mechanistic study of the reaction between indole and chloropyridines have been carried out, being able to isolate and characterized most of the reaction intermediates. On the basis of the stoichiometric experiments, and the kinetic and spectroscopic studies, the catalytic cycle showed in the scheme below has been proposed. The rate determining step of the reaction is the reductive elimination that leads to the formation of the coupling products.



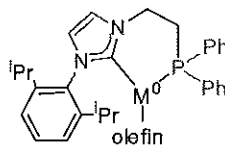
*Proposed mechanism for the N-arylation reaction of indole with chloropyridines catalyzed by the complex  $[\text{IPrNi}(\text{styrene})_2]$*

## Chapter II. Synthesis and Characterization of New Nickel and Palladium Complexes with NHCP Ligands. Catalytic Applications of the Nickel Complexes.

The second *Chapter* of this *PhD Thesis* is focused on the synthesis and characterization of new nickel and palladium complexes with bidentate NHCP ligands.



M = Ni; Ar = Mes; **1a**  
M = Ni; Ar = 2,6-<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **1b**  
M = Pd; Ar = 2,6-<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **2**

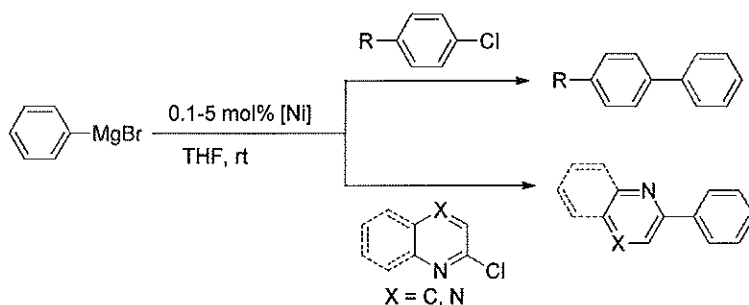


M = Ni; olefin = styrene; **3a**  
M = Ni; olefin = fumarate; **3b**  
M = Pd; olefin = styrene; **4a**  
M = Pd; olefin = fumarate; **4b**

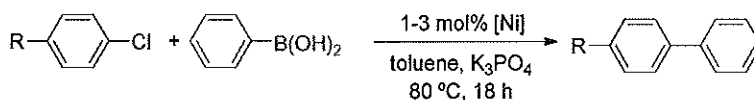
*Nickel and palladium complexes bearing NHCP ligands prepared in this Chapter*

Since the application of NHCP-Ni complexes as catalysts in cross-coupling reactions is scarce, in this *Chapter*, the catalytic capability of the Ni<sup>II</sup> and Ni<sup>0</sup> complexes synthesized with these ligands has been surveyed in the Kumada-Tamao-Corriu, Suzuki-Miyaura and Buchwald-Hartwig reactions. The desired products have been obtained with moderate to high yields, being the complex [(Ar)NHCPPh<sub>2</sub>]Ni(sty) the most effective as precatalyst in those transformations.

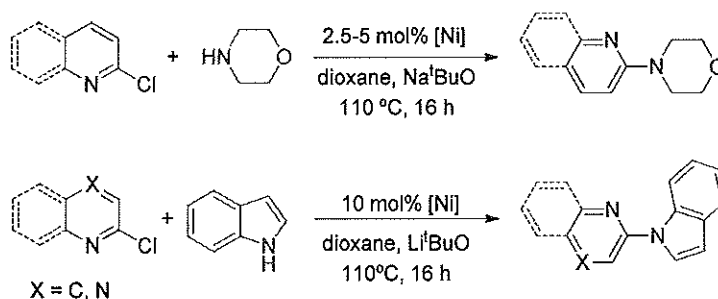
**\* Kumada-Tamao-Corriu reaction**



**\* Suzuki-Miyaura reaction**



**\* Buchwald-Hartwig reaction**

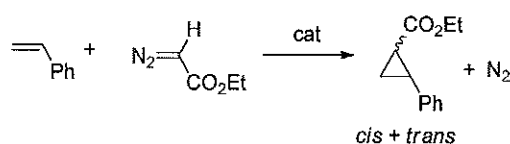


*Cross-coupling reactions studied in this Chapter*



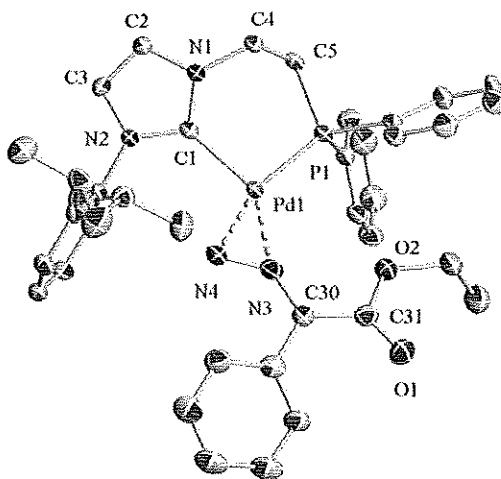
### Chapter III. Olefin Cyclopropanation Reaction Catalyzed by Nickel and Palladium Complexes Bearing NHCP Ligands.

This *Chapter* describes the study of the cyclopropanation of olefins using diazocompounds  $N_2CR_1R_2$  as carbene source, and the possible detection and/or isolation of reaction intermediates. The catalysts chosen for these transformations are the  $Ni^0$  and  $Pd^0$  styrene complexes bearing NHCP ligands, described in the second *Chapter*. Thus, the catalytic activity of such complexes has been studied in the styrene cyclopropanation reaction with ethyl diazoacetate (EDA). The yield of the cyclopropanes were lower than those obtained with the monodentate complexes  $[IPrM(sty)_2]$  ( $M = Ni, Pd$ ), previously described by our group.



*Styrene cyclopropanation reaction with EDA*

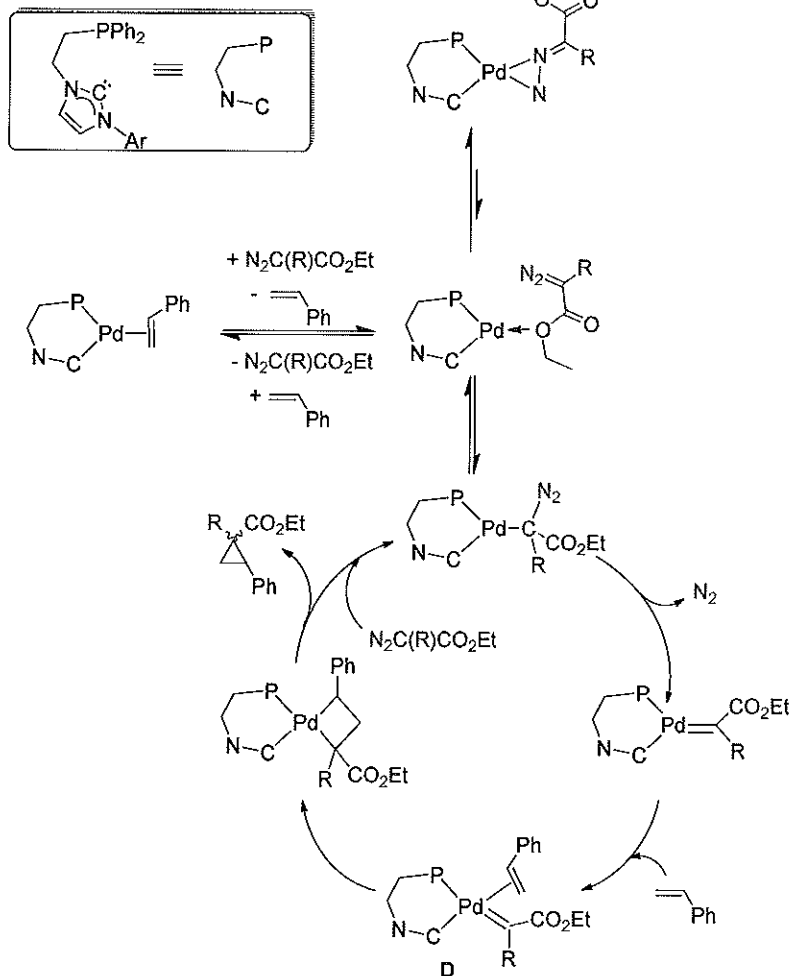
Due to the lower reactivity of the  $NHCP-Ni^0$  and  $NHCP-Pd^0$  styrene complexes, we have been able to detect and isolate the diazoadducts  $(ArNHCPPh_2)M[\eta^2-N_2C(Ph)(CO_2Et)]$  ( $M = Ni, Pd$ ), in which the phenyl diazoacetate (PhEDA) has been the chosen diazocompound.



*Crystalline structure of the adduct  $(ArNHCPPh_2)Pd(\eta^2-N_2C(Ph)(CO_2Et)$*

On the basis of the kinetic studies and the competition experiments carried out, the mechanism depicted below has been proposed, in which the diazoadduct behaves as a “resting-state” of the catalyst.





*Mechanistic proposal for the styrene cyclopropanation reaction with diazocompounds catalyzed by the complex [(Ar)NHCPPH<sub>2</sub>]Pd(sty)*

Palabras claves en **castellano** que deben coincidir con las enviadas a la base de datos TESEO (máx. 5 descriptores o palabras claves, separadas por coma)

NHC, NÍQUEL, PALADIO, ACOPLAMIENTO CRUZADO, TRANSFERENCIA DE CARBENOS

Palabras claves en **inglés** que deben coincidir con las enviadas a la base de datos TESEO (máx. 5 descriptores o palabras claves, separadas por coma)

NHC, NICKEL, PALLADIUM, CROSS-COUPPLING, CARBENE TRANSFER

¿TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES?



(tachar lo que no proceda)

Algunas publicaciones, por respeto a los posibles conflictos de propiedad intelectual relativos a su difusión, serán sustituidas por referencia, resumen y DOI o enlace al artículo.

En Huelva, 06-ABRIL-2017

Firma del interesado

Fdo. Silvia González Rull

