



Academia de Ciencias de la Región de Murcia

Ampliando los paladaciclos: literal y conceptualmente

Discurso de ingreso de la Académica Electa

Ilma. Sra. Dra. Isabel M. Saura Llamas

en el acto de la Sesión Solemne de Toma de Posesión
como Académica de Número celebrado
el día 22 de noviembre de 2018

Y discurso de contestación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. Angel Ferrández Izquierdo



Este discurso se ha impreso con subvención de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a quien agradecemos su ayuda.

Todos los derechos reservados.

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. del Código Penal).

© Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2018

© Isabel M. Saura Llamas

I.S.B.N.: 978-84-09-05676-7

Depósito Legal: MU 1270-2018

Imprime: Compobell S.L., Murcia

**Discurso de ingreso de la
Académica Electa
Dra. Isabel M. Saura Llamas**

A Pepe, Octavio, Encarna, Regina, Jaime y Elena

Y a sus hijos e hijas

Y a los hijos de sus hijos

INTRODUCCIÓN: PRESENTANDO MIS CIRCUNSTANCIAS

Excelentísimo Señor Presidente,
Ilustrísimas Señoras Académicas,
Ilustrísimos Señores Académicos,
Queridos amigos,
Querida familia,
Distinguido público:

Decía Ortega y Gasset: "*Yo soy yo y mi circunstancia*".¹ Aunque no es el sentido que pretendió darle su autor, la mayoría de nosotros interpretamos esta frase atribuyendo a las circunstancias de nuestro entorno parte de la responsabilidad de lo que nos acontece. Permítanme, pues, que comience este discurso de acceso a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia explicándoles cuáles han sido "las circunstancias" que me han traído hasta aquí.

Mi camino hasta llegar al día de hoy empezó muy pronto. Y la figura detonante de todo este proceso fue mi padre. Mi padre era un hombre excepcional. Ingeniero técnico de profesión, era un enamorado de las ciencias exactas (las matemáticas en el argot de los años sesenta) y un apasionado de la cultura: ávido lector (vivíamos literalmente rodeados de libros), espectador crítico de cine y (mini)coleccionista de arte. En ese ambiente privilegiado, su amor por el conocimiento se me contagió. A mí y a todos mis hermanos. Les contaré una anécdota: todas las semanas mis seis hermanos y yo dedicábamos una pequeña parte del sueldo que nos asignaban nuestros padres para gastos juveniles a un fondo común con el que comprábamos libros. La biblioteca Saura la llamábamos. Llegamos a comprar más de cuarenta títulos entre todos, lo que supone una considerable hazaña para siete jóvenes entre diez y veinte años, especialmente teniendo en cuenta que cada libro requería el esfuerzo económico conjunto durante dos o tres semanas.

A mi padre le gustaba hablar conmigo de lo que hacía en el colegio. Y a mí me gustaba hablar con mi padre de lo que aprendía. Compartir conocimientos nos hacía felices a mi padre y a mí. Esto es, con mi padre aprendí que el "saber" era una forma de ser feliz.^a

El siguiente hito en mi camino fue mi madre. Mi madre era una mujer excepcional, que compartía con mi padre su inquietud por la cultura. Pero además, mi madre era una señora extraordinariamente valiente que supo adaptarse a todas las circunstancias que le tocaron vivir con enorme coraje, dignidad, inteligencia y, sobre todo, humor: desde la comodidad económica de una familia de aristócratas terratenientes a la pobreza relativa de la viuda de un funcionario con siete hijos en casa. Y voy a insistir: siempre con humor y con orgullo. Mi madre se sintió en todo momento orgullosa de lo que era. Y se sentía muy orgullosa de sus hijos e hijas. Y sus hijos e hijas de ella: sin lugar a dudas, nuestra madre ha sido la mejor del mundo.^b Mi madre me enseñó que el conocimiento es útil y necesario. Esto es, "saber" aporta independencia y seguridad.

En este camino familiar por el amor al conocimiento, mis hermanos y hermanas siempre han estado a mi lado. Mis hermanos que oscilan entre el asombro de ver lo lejos que ha llegado su hermana pequeña y la perplejidad ante el hecho de que no hayan llegado antes todos los reconocimientos del mundo. Para ellos, lo merezco todo. Les desafío a que intenten convencerles de que mi currículum y mi trayectoria no es la mejor de todos los científicos y científicas españoles... Más que desafiarles, se lo suplico: por favor, intenten convencerles, porque no hay manera.

^a Dicen que he heredado de mi padre su capacidad de trabajo y su simpatía. Aprendí de él su honestidad y su amor por las ciencias. El único disgusto grave que le di es no haber estudiado matemáticas.

^b Dicen que he heredado de mi madre su sentido del humor y su generosidad. Aprendí de ella a ser fuerte. Los únicos disgustos que le di estuvieron relacionados con mi tendencia a ignorar los códigos de vestuario apropiados en los actos académicos solemnes. No fueron graves, por tanto.

El tercer hito en mi carrera fue encontrar un grupo de investigación extraordinario, como extraordinario es el hombre que lo dirigió hasta hace muy poco: el profesor José Vicente Soler. Él y la profesora María Teresa Chicote Olalla (Maite, a partir de ahora) me enseñaron todo lo que sé sobre la investigación: conocimientos, procedimientos y actitudes.

¿Qué hubiera pasado si no hubiera pedido una beca de colaboración para la investigación con ellos como tutores? Con toda probabilidad, no estaría hoy aquí. Me enteré de la convocatoria por Maite y concerté una entrevista con el Prof. Vicente Soler, para que nos informáramos mutuamente de nuestras expectativas y posibilidades. Para plantear un trabajo más o menos exigente, a corto o largo plazo, el Prof. Vicente Soler necesitaba saber qué comprometida podría llegar a estar yo con una carrera investigadora. Por mi parte, yo necesitaba conocer en qué consistía esa nueva actividad que me proponían. Todavía recordamos los dos esa primera entrevista. "*¿Cómo te planteas el futuro? ¿Tú que quieres ser?*" – me preguntó. "*Yo quiero ser catedrática*" – respondí, ingenua, insensata y, seguramente, impertinente. Si la respuesta le sorprendió (para bien o para mal), no lo dejó traslucir. La verdad es que yo solo quería dar clase, a ser posible en la Universidad. Pero él me entendió y en ese momento me puso en el camino de la carrera científica: iniciar un pequeño trabajo de investigación (Tesina), seguir con un proyecto más ambicioso (Tesis) y, finalmente, completar mi formación con una estancia posdoctoral en el extranjero. Lo aprendí todo con ellos. Primero a poner y quitar reacciones, lo que requiere concentración, destreza manual, atención por el detalle, limpieza y orden. Me enseñaron la importancia de la reproducibilidad. Aprendí, a continuación, las técnicas de caracterización de los productos y la interpretación de los resultados, lo que exige conocimiento, precisión, rigor y constancia. Poco a poco empecé a participar en el diseño de los experimentos, en la elaboración de hipótesis, en el planteamiento de nuevos objetivos... Aprendí a hacer investigación haciéndola con ellos. Y aprendí muchas otras cosas necesarias para la carrera científica que no están escritas en la bibliografía especializada: el entusiasmo, la pasión, el compromiso, la responsabilidad, la ética como piedra angular de la investigación, el

trabajo constante y el avance permanente. Aprendí que siempre hay cosas por hacer, que de cada resultado decepcionante surgen diez preguntas apasionantes y que los resultados inesperados son los más satisfactorios.

Parecía que el Prof. Vicente Soler no podía hacer más por mí. Pero sí lo hizo. Me enseñó a ser una buena docente. Pocos saben que el Prof. Vicente iba a mis clases cuando yo era una simple becaria, sabihonda y engreída, y me aprendía los contenidos de memoria. Asistía a mis clases, a pesar de todas las tareas importantes que tenía que hacer: gestionar proyectos europeos, escribir publicaciones, dirigir tesis doctorales, preparar su propia docencia... Aún así, consideraba que formarnos como docentes era igual de importante que todas sus otras actividades, si no más. Una de las muchas veces que asistió a una de mis clases, contempló cómo un alumno levantó la mano para hacer una pregunta. Le pedí al estudiante que esperara hasta que terminara de explicar el punto que me ocupaba y que abriría un turno de cuestiones al acabar. A la salida, el Prof. Vicente Soler me corrigió: *"Isabel, cuando un alumno levante la mano para preguntar tienes que parar todo lo que estás haciendo, darle la palabra y dejarle intervenir: los alumnos tienen que superar muchas barreras internas para participar en clase y es imprescindible que nosotros no añadamos más. Si un alumno pregunta, contestarle es tu prioridad: no hay nada más importante que resolver sus dudas"*. Me imagino que ese es el mismo principio que aplicó conmigo: nunca hubo nada más importante que la formación de los miembros de su equipo, para los que siempre ha encontrado tiempo. Ya que estoy hablando de él, de mi maestro, permitan que les desglose sucintamente algunos de sus méritos: medalla de oro de la Real Sociedad Española de Química, autor de 287 publicaciones (con un índice h de 54), director de más de 40 tesis doctorales, investigador principal de un grupo de excelencia (reconocido por la CARM en sus dos convocatorias) por el que han pasado más de 100 colaboradores, entre ellos 20 investigadores internacionales y que ha disfrutado de financiación internacional, nacional y regional ininterrumpidamente desde 1983 hasta la fecha. El Prof. Vicente Soler pertenece a una generación de científicos que cambió la investigación en la universidad española y alumbró la química organometálica en nuestro país. Si hubieran sido poetas, su generación hubiera tenido nombre: la

generación del 81,^c por la fecha de la primera reunión del grupo especializado. Me siento extraordinariamente orgullosa de ser parte de su trayectoria y de haber sido arrastrada por él en su camino de excelencia.

El profesor Vicente me enseñó que el conocimiento nos permite entender nuestro entorno. El "saber" es un medio para satisfacer nuestra curiosidad y, sobre todo, para solucionar problemas que contribuyen al progreso de la sociedad.^d

El último escalón que me ha traído hoy aquí es la propuesta de tres miembros de esta Academia: los profesores Ángel Ferrández Izquierdo, Ángela Molina Gómez y Francisca Sevilla Valenzuela. Les agradezco enormemente que me hayan considerado digna de formar parte de este colectivo privilegiado de científicos excelentes e ilustres de la Región. Ellos me seleccionaron entre los numerosos investigadores e investigadoras que merecen ocupar un puesto en esta Academia. Aún teniendo los méritos adecuados (requisito que a su juicio cumplo), soy consciente de que hay otros factores que han podido afectar a mi elección: mi campo de especialización (Química Inorgánica), mi edad (más bien madura), mi capacidad de trabajo (relativamente adecuada) y mi género. Estoy muy orgullosa de aumentar la proporción de mujeres entre los miembros de la Academia y me comprometo con ellas a aumentar nuestra visibilidad. Pero sobre todo, me comprometo con la Academia a ser un miembro activo, a participar en todos sus empeños y a contribuir a su propósito esencial: divulgar y promover la Ciencia y el conocimiento científico en la Región de Murcia. Francisca, Ángela, Ángel: muchas

^c La idea de la generación científica pertenece al Prof. Pablo Espinet, que la expresó públicamente en el Simposio en honor al Prof. Ernesto Carmona con motivo de su jubilación, celebrado en Sevilla los días 24 y 25 de octubre de 2018. La fecha de la generación es una aportación personal.

^d El mayor disgusto que le he dado al Prof. Vicente Soler es haber abandonado temporalmente mis labores de investigación para dedicarme a la gestión universitaria. Ese disgusto, sin embargo, me permitió tener una visión diferente de la universidad y entablar una amistad duradera con un grupo de profesores con los que aún sigo quedando para beber cerveza (siempre con moderación y responsabilidad).

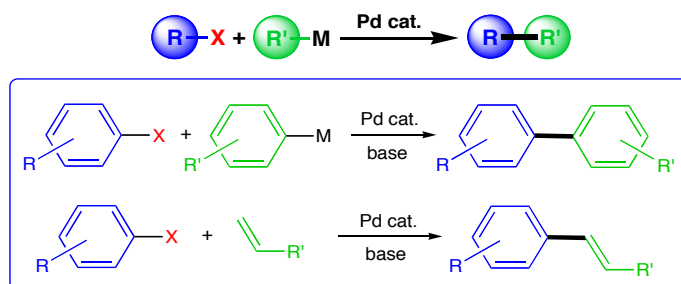
gracias por confiar en mí. Ilustres académicas y académicos: muchas gracias por aceptarme entre ustedes. No les defraudaré.

Y el primer paso para cumplir con los objetivos que acabo de exponer es presentarles algunos aspectos de mi investigación. Mi breve charla va a centrarse en mi campo de especialización y la he titulado: "*Ampliando los paladaciclos: literal y conceptualmente*".

AMPLIANDO LOS PALADACICLOS: LITERAL Y CONCEPTUALMENTE

1. HABLANDO DEL PALADIO

¿Por qué paladio? Durante las últimas décadas, el paladio ha demostrado ser uno de los metales de transición más útiles y versátiles en síntesis orgánica, especialmente como intermedio en la formación de enlaces C–C. Prueba de su importancia es la concesión en el año 2010 del premio Nobel de Química a los profesores Heck,² Negishi³ y Suzuki⁴ por el desarrollo de métodos catalizados por paladio para la formación de enlaces C–C (también llamadas reacciones de acoplamiento).⁵ Estas reacciones tienen lugar entre un halogenuro o pseudo-halogenuro de arilo (vinilo o alquilo) y un reactivo con carácter nucleófilo, en presencia de paladio(0) (Esquema 1.1).

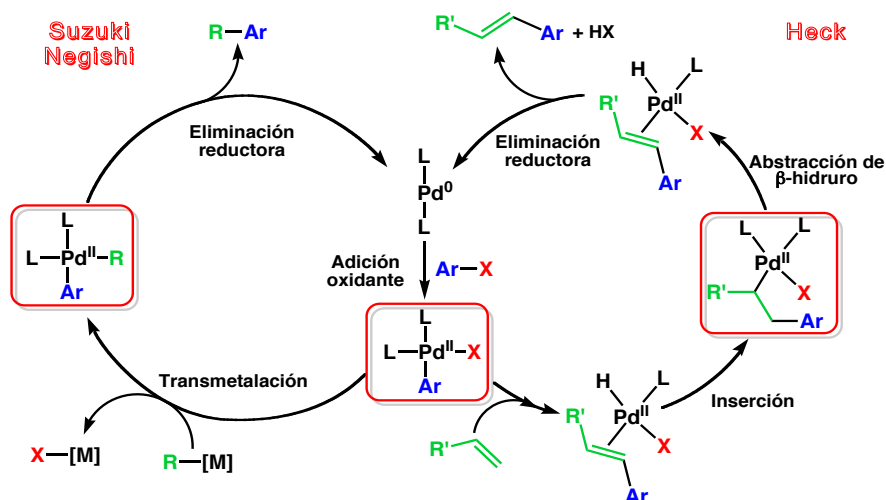


Esquema 1.1. Representación general de las reacciones de acoplamiento C–C. Dentro del recuadro azul se incluyen una reacción genérica de tipo Negishi o Suzuki y una reacción de tipo Heck.

Para entender la química del paladio y las características que lo hacen un metal tan singular, profundizaremos en el mecanismo de estos dos tipos de reacciones (Esquema 1.2). Ambas comienzan con la adición oxidante de un

halogenuro de arilo a Pd(0) para dar un aril-complejo de Pd(II) de carácter electrófilo. En las reacciones de Suzuki y Negishi, el aril-complejo reacciona con otro derivado organometálico (derivado de boro o zinc, respectivamente) para dar un nuevo complejo de Pd(II) donde hay dos ligandos C-dadores en la esfera de coordinación del metal. Este intermedio evoluciona mediante una eliminación reductora dando el compuesto orgánico (que contiene un nuevo enlace C–C) y un complejo de Pd(0) que vuelve a iniciar el ciclo catalítico. Para la reacción de Heck, se propone un mecanismo diferente. Tras la adición oxidante del halogenuro de arilo, se produce la coordinación de la olefina a Pd(II). Una vez coordinada, la olefina se inserta en el enlace C–Pd para dar un σ -alquil-complejo de Pd(II). A continuación tiene lugar la reacción opuesta a la anterior, una abstracción de hidruro en posición β , generando una nueva olefina coordinada. Finalmente, el hidruro-complejo de Pd(II) se descompone mediante una eliminación reductora para dar la olefina libre, HX y Pd(0).

En estos ciclos catalíticos se forman como intermedios aril- y alquil-complejos de paladio(II), que son muy reactivos y difíciles de aislar.

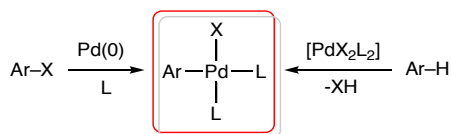


Esquema 1.2. Ciclos catalíticos simplificados propuestos para las reacciones de Suzuki, Negishi y Heck. En los recuadros rojos se resaltan los aril- y alquil-complejos de Pd(II) formados como intermedios.

Pocos metales del sistema periódico pueden presumir de tener una reactividad tan variada como paladio,⁶ porque:

- Presenta dos estados de oxidación estables (Pd^0 y Pd^{II}) fácilmente convertibles entre sí. Esto hace que, a pesar de ser procesos inversos, las reacciones de adición oxidante y eliminación reductora sean relativamente fáciles para paladio.
- Los complejos de $\text{Pd}(\text{II})$ dan con facilidad reacciones de sustitución, lo que permite la entrada de ligandos de muy diversa naturaleza (como olefinas) en su esfera de coordinación.
- Las moléculas orgánicas insaturadas, una vez coordinadas a $\text{Pd}(\text{II})$, se insertan con facilidad en el enlace C-Pd . Estas reacciones reciben el nombre de carbometalaciones o inserciones migratorias.
- Sorprendentemente, también las reacciones inversas a las carbometalaciones son fáciles: los complejos que tienen ligandos unidos a $\text{Pd}(\text{II})$ con átomos de hidrógeno en posición beta pueden regenerar el doble enlace para dar un hidruro complejo de paladio(II) que se descompone con facilidad.
- Finalmente debemos comentar que el paladio es compatible con muchos grupos orgánicos funcionales y no genera problemas serios de toxicidad.

En algunos casos, el primer enlace Pd-C formado durante el ciclo catalítico puede generarse por metalación del sustrato orgánico (o activación C-H) en vez de adición oxidante de un halogenuro de arilo (Esquema 1.3).^e



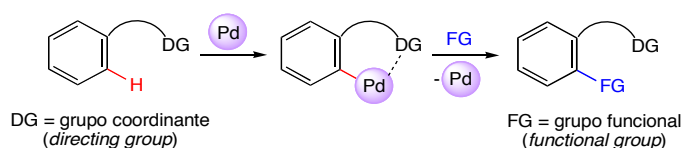
Esquema 1.3. Síntesis de un aril-complejo de $\text{Pd}(\text{II})$ por adición oxidante y metalación

^e En estas condiciones, para completar el ciclo catalítico, es necesario utilizar un co-catalizador que actúe como oxidante para transformar $\text{Pd}(0)$ en $\text{Pd}(\text{II})$. Normalmente se utiliza una sal de $\text{Cu}(\text{II})$ que se reduce a $\text{Cu}(\text{I})$ y que puede ser reoxidado a $\text{Cu}(\text{II})$ por acción del oxígeno atmosférico.

La posibilidad de generar el intermedio organometálico^f mediante la activación directa de enlaces C–H se ha convertido en uno de los campos de investigación de mayor desarrollo y proyección en los últimos años en síntesis orgánica. La estrategia es sencilla: un enlace C–H (normalmente aromático) puede reaccionar con una sal de Pd(II) para dar un enlace Pd–C, que es reactivo y puede sufrir con posterioridad procesos de inserción de moléculas insaturadas o de ataque nucleófilo, formándose nuevos enlaces C–C tras la eliminación de paladio (Esquema 1.4).⁷

La funcionalización de enlaces C–H puede llevarse a cabo de forma regioselectiva introduciendo en el esqueleto del sustrato orgánico un grupo con capacidad de coordinarse a Pd(II), guiando de este modo el metal hacia la posición específica que se quiere activar. Estos grupos coordinantes se denominan comúnmente "*directing groups*" (DG).⁸

Las reacciones de activación C–H más estudiadas son aquellas que en las que la metalación ocurre en una posición C–H adyacentes a un DG en un anillo aromático o heteroaromático (*ortometalaciones*, cuando el anillo aromático es fenilo; Esquema 1.4).⁹



Esquema 1.4. Funcionalización C–H en posición *orto* asistida por grupos coordinantes

La presencia del grupo coordinante (o *directing group*) en el sustrato orgánico aumenta también la estabilidad de los intermedios de reacción, de manera que es

^f Casi se me olvida definir el objeto de estudio de la química organometálica: la síntesis, estructura, reactividad y aplicaciones de los compuestos que contienen un enlace carbono–metal.

posible aislar los heterociclos metálicos que se forman o, en nuestro caso, los paladaciclos. Permítanme que les describa con más detalle lo que es un paladaciclo.

Definimos un paladaciclo (Figura 1.1) como un compuesto que contiene un enlace paladio–carbono y que está estabilizado por la coordinación intramolecular de otro átomo dador.¹⁰ Esto es, el ligando orgánico actúa como un ligando aniónico quelato, dador de cuatro electrones.

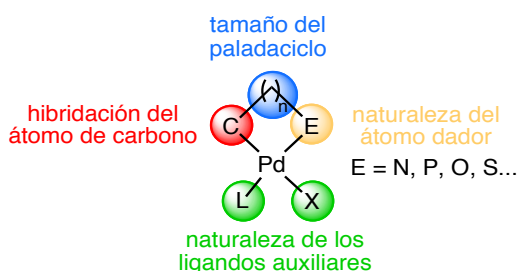


Figura 1.1. Esquema general de un paladaciclo y factores que afectan a su reactividad

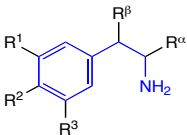
Los paladaciclos son compuestos muy versátiles que, desde su descubrimiento, han despertado un gran interés debido a su estabilidad y a la posibilidad de modular su reactividad a través de la modificación de diversos factores: la hibridación del átomo de carbono unido a paladio, la naturaleza del heteroátomo dador y de los ligandos auxiliares y el tamaño del paladaciclo (figura 1.1).¹⁰ Incluso es posible incluir elementos quirales en su estructura para que así puedan tener aplicaciones en transformaciones enantioselectivas. Los paladaciclos más comunes son aquellos que contienen ligandos N-dadores ($E = N$) y anillos de cinco o seis miembros.¹⁰

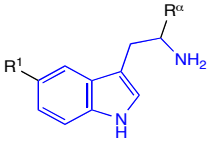
La síntesis de paladaciclos inusuales, su caracterización, el estudio de su reactividad y su utilización en procesos catalíticos es uno de los objetivos de interés de nuestro grupo de investigación.

2. BUSCANDO NUEVOS PALADACICLOS

En 1991, cuando me reincorporé al grupo de investigación que dirigía por entonces el Prof. Vicente Soler, nos propusimos como primer reto la síntesis de paladaciclos conteniendo arilalquilaminas primarias, de los que había muy pocos antecedentes en la bibliografía científica.

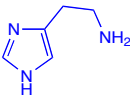
Las arilalquilaminas son arenos o heteroarenos que contienen un sustituyente aminoalquilo. Tienen una enorme relevancia ya que constituyen el esqueleto de compuestos de interés biológico (Tabla 2.1), tales como neurotransmisores (dopamina o triptamina), aminoácidos esenciales (fenilalanina o triptófano) y fármacos psicoactivos comerciales (familia de las fenetilaminas, triptofanes y fluoxetina).¹¹



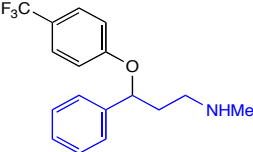


	R ^α	R ^β	R ¹	R ²	R ³
Feniletilamina	H	H	H	H	H
Fenilalanina	CO ₂ H	H	H	H	H
Dopamina	H	H	OH	OH	H
Mescalina	H	H	OMe	OMe	OMe
Tirosina	CO ₂ H	H	H	OH	H
Norefedrina	Me	OH	H	H	H
Noradrenalina	H	OH	OH	OH	H

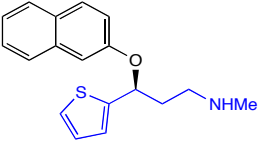
	R ^α	R ¹
Triptamina	H	H
Triptófano	CO ₂ H	H
Serotonina	H	OH



Histamina



Fluoxetina



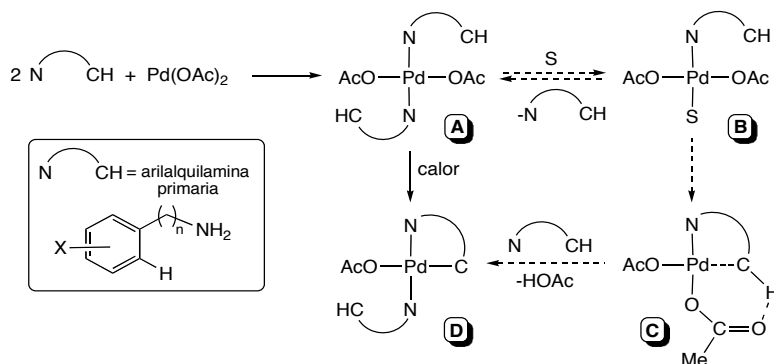
Duloxetina

Tabla 2.1. Algunas arilalquilaminas de interés farmacológico. El esqueleto arilalquilamina se encuentra coloreado en azul.

Desde el trabajo inicial de Friedrich y Cope sobre ciclopaladiación de arilalquilaminas,¹² realizado en 1968, la comunidad científica había asumido que estos ligandos sólo se ortometalaban cuando cumplían una serie de condiciones.¹³

- La amina debía ser terciaria, esto es, poseer dos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno. Las bencilaminas secundarias (incluso algunas altamente activadas como la *N*-fenil-3,5-dimetoxibencilamina) o las aminas primarias (como la bencilamina) no se ortometalaban en las condiciones utilizadas.
- El anillo aromático no debía contener sustituyentes retiradores electrónicos.
- El metalaciclo final formado debía tener cinco miembros.

Ryabov y colaboradores¹⁴ estudiaron el mecanismo de la ortometalación de arilaquilaminas usando acetato de paladio(II), un exceso de amina sobre el requerido estequiométricamente y acetonitrilo como disolvente. En estas condiciones, las aminas reaccionan con acetato de paladio(II), coordinándose al metal a través del átomo de nitrógeno y generando el complejo de coordinación $[Pd(OAc)_2(amina)_2]$ (intermedio **A**; Esquema 2.1). Si esta mezcla de reacción se calienta a 60 °C, el complejo **A** se transforma en la especie ortometalada (complejo **D**). Este proceso tiene lugar en etapas: (i) disociación reversible de una de las dos aminas coordinadas, para formar un solvento complejo **B** (**A**→**B**; Esquema 2.1), (ii) ataque electrofílico de Pd(II) al carbono en posición orto del anillo aromático (**B**→**C**; Esquema 2.1), y (iii) eliminación del átomo de hidrógeno aromático, asistida por la presencia del ligando acetato que actúa como una base intramolecular (**C**→**D**; Esquema 2.1). El empleo de acetato de paladio como agente metalante, aumenta además el carácter electrofílico del paladio en el intermedio **C**.



Esquema 2.1. Camino de reacción propuesto para la ortometalación de arilaquilaminas primarias utilizando un exceso de amina sobre el requerido estequiométricamente

Las limitaciones de Friedrich y Cope pueden entenderse perfectamente a la vista del camino de reacción propuesto. El intermedio $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{amina})_2]$ (**A**) es más estable cuando se utilizan aminas primarias, lo que dificulta la formación de la especie **B**,^g justificando la primera regla establecida por Cope. El ataque electrofílico de Pd(II) (**B**→**C**) está desfavorecido si el anillo aromático soporta grupos con capacidad retiradora de densidad electrónica, lo que explica la segunda limitación.^h La mayor estabilidad termodinámica de los anillos de cinco miembros frente a los de seis,¹⁵ avala la tercera regla.ⁱ

Hasta el principio de los años 90, al margen de algunos casos puntuales,¹⁶ sólo se conocía una excepción a estas reglas: la ortometalación de bencilaminas primarias o secundarias α -sustituidas,^{13a,17} que se producía con relativa facilidad.^j Habíamos encontrado nuestro reto: ¿podríamos preparar paladacilos conteniendo arilalquilaminas primarias, en contra de las condiciones establecidas por Cope y Friedrich? Después de todo, las razones esgrimidas para explicar esta imposibilidad eran en su mayoría razones cinéticas. ¿Podríamos hacer factible el proceso global cambiando el camino de reacción?^k

Para no mantenerles con la duda, les diré que la respuesta a esta pregunta es afirmativa. Nuestro grupo de investigación ha puesto a punto un procedimiento

^g Según el mecanismo propuesto, para que se produzca la metalación debe disociarse una amina en el intermedio $[\text{PdX}_2(\text{amina})_2]$. Cuando se utilizan aminas primarias y secundarias, se dificulta la formación de la especie $[\text{PdX}_2(\text{amina})(\text{S})]$ debido a que los enlaces Pd–NR₂ y Pd–NHR son más débiles que el Pd–NH₂.

^h Así, mientras que para la *N,N*-dimetil-4-MeO-bencilamina y la *N,N*-dimetil-3,5-(MeO)₂-bencilamina la ortometalación se producía con facilidad, la reacción no ocurría con la *N,N*-dimetil-4-NO₂-bencilamina.

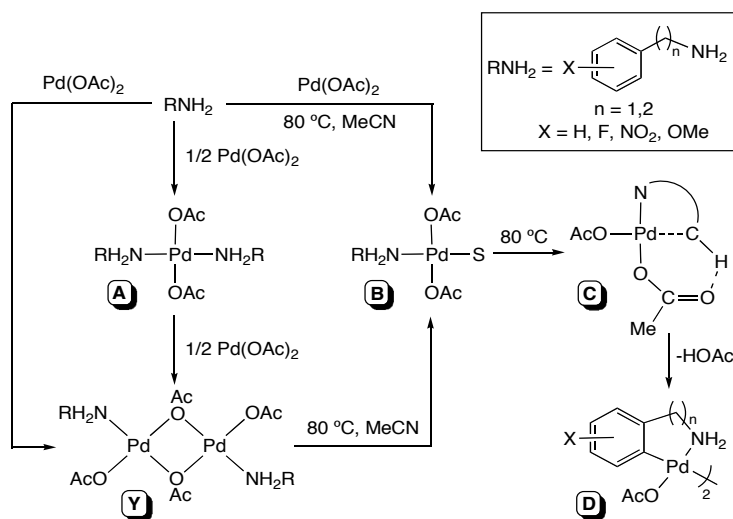
ⁱ Aminas potencialmente precursoras de anillos de 6 o 7 miembros, como la *N,N*-dimetil-2-fenil-1-etilamina y la *N,N*-dimetil-3-fenil-1-propilamina, no se ortometalaban en las condiciones utilizadas. En estos casos se aislaba el complejo $[\text{PdCl}_2(\text{amina})_2]$.

^j Esta facilidad se atribuía a factores estéricos, que hacían disminuir la estabilidad del complejo $[\text{PdX}_2(\text{amina})_2]$ y favorecían el proceso de solvolisis (Esquema 2.1, **A**→**B**).

^k No hay nada que le guste a un científico más que probar que otro está equivocado.

general y sencillo para ortometalar arilalquilaminas primarias que pueden contener sustituyentes dadores y retiradores electrónicos y que dan lugar a metalaciclos de 5 o 6 miembros.¹⁸

El método consiste en hacer reaccionar la amina libre y acetato de paladio en relación molar 1:1 en acetonitrilo a 80 °C. La clave reside en el uso de una relación molar Pd:amina = 1:1. En estas condiciones se forma inicialmente el bis-acetato bis-amino complejo de paladio(II) (**A**; Esquema 2.2) que sigue reaccionando con mas acetato de paladio para generar el intermedio dímero de paladio acetato puente **Y**. A partir de **Y**, la formación del solvento complejo **B** es más fácil, puesto que requiere la ruptura de un enlace Pd–acetato puente frente a la disociación de una amina coordinada en el complejo **A**.



Esquema 2.2. Camino de reacción propuesto para la ortometalación de arilalquilaminas primarias utilizando una relación molar 1:1 amina/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Hemos sido capaces de aislar y caracterizar completamente, para una gran variedad de bencil- y feniletilaminas, intermedios de los tipos **A** e **Y**. Especialmente interesante es la estructura cristalina del complejo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OAc})_2(\text{OAc})_2\text{-(NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4)}_2]^{18b}$ (intermedio de tipo **Y**), que se muestra en la Figura 2.1. La molécula tiene una estructura en forma de libro, los grupos amina adoptan una

disposición *transoide* y es evidente la proximidad espacial entre los hidrógenos arílicos en orto al grupo coordinado y los grupos acetato terminales.¹

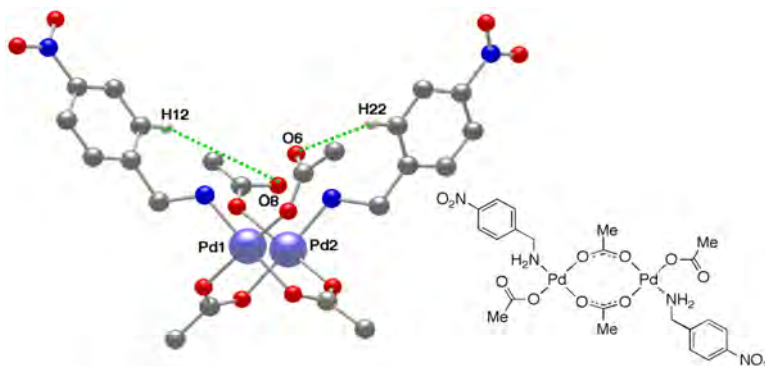
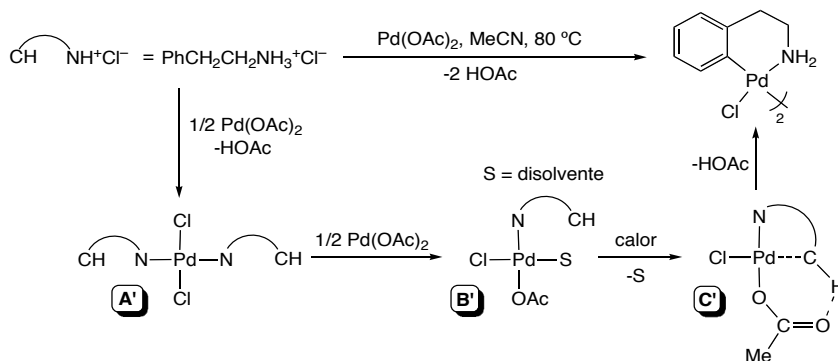


Figura 2.1. Estructura cristalina del complejo $[\text{Pd}_2(\mu\text{-OAc})_2(\text{OAc})_2(\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4})_2]$. Solo se han etiquetado los centros metálicos y los átomos de H y O involucrados en la reacción posterior de metalación. La línea discontinua verde resalta la proximidad espacial entre los hidrógenos arílicos en *orto* al grupo coordinado y los grupos acetato terminales.

Este método también funciona cuando la reacción se lleva a cabo utilizando el cloruro de amonio como producto de partida, aunque los intermedios propuestos son ligeramente diferentes (Esquema 2.3):

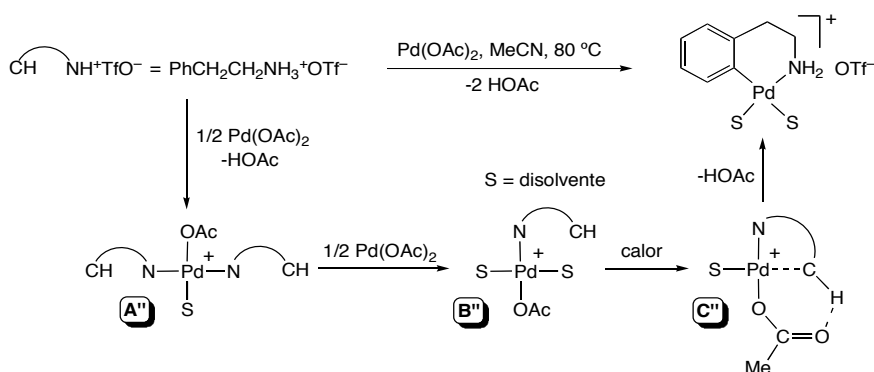


Esquema 2.3. Camino de reacción propuesto para la ortometalación de arilalquilaminas primarias utilizando los cloruros de amonio como productos de partida

¹ La etapa de desprotonación asistida por el acetato puede darse incluso en estado sólido. Algunos complejos de tipo **Y** se ortometalan en ausencia de disolvente, esto es, calentando los sólidos a 80 °C en una estufa.

- 1) El acetato desprotona el grupo amonio, generando ácido acético y amina libre, que queda coordinada al metal formándose el complejo $[\text{PdCl}_2(\text{amina})_2]$ (**A'**).
- 2) El complejo **A'** reacciona con más $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para dar un solvento-complejo **B'**, que tiene un ligando cloro y un ligando acetato.
- 3) En el solvento complejo **B'**, tiene lugar el ataque electrofílico de $\text{Pd}(\text{II})$ sobre el átomo de carbono en posición orto del anillo aromático (**B'→C'**). La sustitución de un ligando acetato por un ligando cloro disminuye ligeramente el carácter electrofílico del metal en el intermedio **B'** respecto a **B**. Si el anillo se encuentra activado frente a la sustitución electrofílica, este efecto puede ser inapreciable.
- 4) Finalmente, se produce la eliminación del átomo de hidrógeno aromático, asistida por la presencia del ligando acetato que actúa como una base intramolecular. En este caso el producto final es el complejo dímero con puentes cloro. La etapa de desprotonación puede verse dificultada por la presencia de ácido acético en el medio (procedente del primer paso).

Podemos ampliar el rango de aplicación del método sustituyendo el producto de partida (la amina libre o su hidrocloreuro) por el correspondiente triflato de amonio.¹⁹ Un cambio tan sutil en apariencia permite mejorar sustancialmente los rendimientos de las reacciones de ortometalación o preparar derivados no accesibles previamente. El nuevo camino de reacción es el siguiente (Esquema 2.4):



Esquema 2.4. Mecanismo propuesto para la metalación de arilalquilaminas primarias a partir de los triflatos de amonio. El contraanión de los intermedios cationicos **A''**, **B''** y **C''** es el grupo OTf^- , que se ha omitido en el esquema por claridad.

- 1) El acetato desprotona el grupo amonio, generando ácido acético y amina libre, formándose el complejo $[\text{Pd}_2(\text{S})(\text{OAc})(\text{amina})_2]$ (**A''**).
- 2) El complejo **A''** reacciona con más $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para dar **B''**, que es un intermedio catiónico y no neutro como lo son **B** y **B'**.
- 3) En el solvento complejo **B''**, tiene lugar el ataque electrofílico de $\text{Pd}(\text{II})$ sobre el átomo de carbono en posición orto del anillo aromático (**B''**→**C''**). La naturaleza catiónica de **B''** incrementa la electrofilia de $\text{Pd}(\text{II})$ en el complejo.
- 4) Finalmente, se produce la eliminación del átomo de hidrógeno aromático, asistida por la presencia del ligando acetato. El producto final es un solvento-paladaciclo, que se puede hacer reaccionar con NaCl para dar el complejo dímero con puentes cloro.

Los productos finales aislados de las reacciones de paladación son dímeros que contienen dos ligando *C,N*-quelato, dos centros metálicos y dos ligandos halógeno o acetato que actúan como puentes (Figura 2.2).²⁰

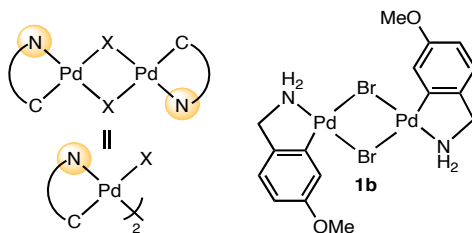


Figura 2.2. Representación esquemática (desarrollada y abreviada) de un *C,N*-paladaciclo dímero conteniendo ligandos halógeno puentes. A la derecha se muestra la fórmula desarrollada del derivado ortometalado de 4-metoxi-bencilamina (**1b**; $\text{X} = \text{Br}$).

Los puentes halógeno se rompen con facilidad en presencia de ligandos neutros, como fosfinas o piridinas, para dar metalaciclos mononucleares (Esquema 2.5).²¹ Esta reacción de sustitución clásica se usa para facilitar la caracterización estructural de los paladaciclos, ya que los complejos mononucleares suelen ser más solubles y estables que los correspondientes dímeros.



Esquema 2.5. Reacción de ruptura de puentes acetato en un complejo dímico con ligandos neutros. La reacción corresponde al derivado de 4-nitro-feniletilamina (**1e**), que incumple simultáneamente las tres reglas de Cope.

El método que hemos desarrollado nos ha permitido preparar un gran número de paladaciclos de cinco, seis y siete miembros conteniendo arilalquilaminas con distintos sustituyentes en el anillo aromático, tanto dadores como retiradores electrónicos (Tabla 2.2).^{18,19,22} El paladaciclo conteniendo la 4-nitro-feniletilamina (Esquema 2.5) es el primero que viola simultáneamente las tres reglas de Cope,^{18b} mientras que los derivados de 3-fenil-1-metil-propilamina (**1u** y **1v**) son los únicos paladaciclos de siete miembros descritos hasta el día de hoy obtenidos por paladación directa de un areno.^{22f}

	R ¹	R ²	R ³	X
1a	H	H	H	H
1b	H	H	H	OMe
1c	H	H	H	Cl
1d	H	H	H	F
1e	H	H	H	NO ₂
1f	H	Me	H	H
1g	H	Me	H	NO ₂
1h	Ph	H	H	H

	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²
1i	H	H	H	H	H
1j	H	H	H	H	OMe
1k	H	H	H	H	Cl
1l	H	H	H	H	F
1m	H	H	H	H	NO ₂
1n	H	H	H	OMe	OMe
1ñ	H	Me	Me	H	H
1o	H	CO ₂ Me	H	H	H
1p	Me	H	H	H	H

	R ¹	R ²	E
1r	H	CO ₂ Me	NH
1s	H	H	O
1t	H	H	S

General structure for **1u** and **1v**: $R^2 = H$ (**1u**), $R^2 = Me$ (**1v**)

Tabla 2.2. Arilalquilaminas primarias y secundarias ortometaladas (incluyen paladaciclos de 5, 6 y 7 miembros). La letra Y representa un ligando aniónico capaz de formar puentes y puede ser OAc, Cl o Br.

La estructura cristalina del complejo mononuclear **2v**, obtenido por reacción del dímero derivado **1v** con trifenilfosfina, ha sido determinada por difracción de rayos X y se muestra en la Figura 2.3. El átomo de paladio se encuentra en un entorno plano cuadrado ligeramente distorsionado, con una desviación media del plano de coordinación de 0.062 Å. El ligando quelato forma un metalaciclo de siete miembros con una estructura tipo silla y el ángulo entre el anillo aromático metalado y el plano de coordinación del metal es de 67°.

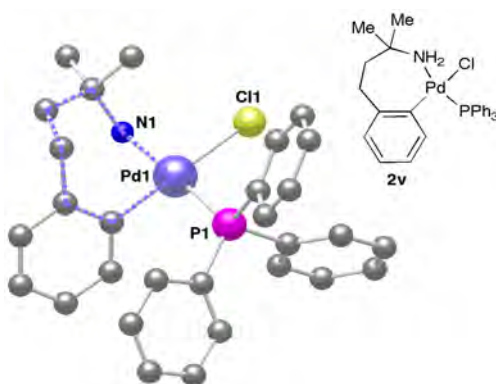


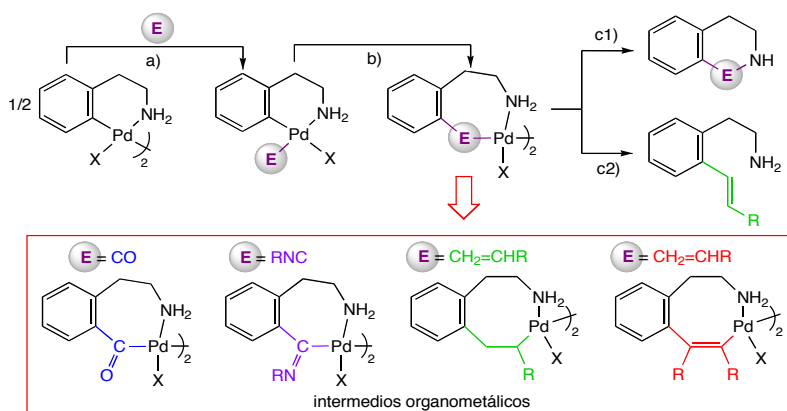
Figura 2.3. Estructura cristalina de uno de los paladaciclos de siete miembros preparados (**2v**). Sólo se han etiquetado los átomos distintos de carbono. Los átomos de hidrógeno se han omitido, para una mayor claridad del dibujo. La línea discontinua morada resalta el anillo de siete miembros.

Nuestro método de síntesis ha tenido una gran repercusión en la bibliografía científica y otros autores se han hecho eco de su aplicabilidad,²³ indicando que los paladaciclos conteniendo arilalquilaminas primarias ortometaladas son hoy en día fácilmente accesibles gracias al trabajo de nuestro grupo. En palabras de Englert y colaboradores:^{23a} "*Ortho-palladated primary amines have been made generally accessible by Vicente et al. and have proven suitable building blocks for this crystal engineering purpose*".

3. AMPLIANDO LOS PALADACICLOS Y UTILIZÁNDOLOS COMO INTERMEDIOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

3.1. Reacciones de inserción de moléculas insaturadas en el enlace Pd-C. Mecanismo general

Una de las (muchas) particularidades de la química de paladio es la capacidad de los enlaces Pd-C para adicionarse a dobles o triples enlaces. Utilizando una nomenclatura inorgánica, decimos que moléculas insaturadas pueden insertarse en el enlace Pd-C de alquil y aril-complejos.^m



Esquema 3.1. Mecanismo general de las reacciones de inserción de moléculas insaturadas en el enlace Pd-C de un paladaciclo de seis miembros

Todas las reacciones de inserción de moléculas insaturadas en el enlace Pd-C de los paladaciclos comparten un mecanismo común.²⁴ La primera etapa del proceso es la coordinación del ligando insaturado (E) a Pd(II) en posición *cis* al anillo aromático (paso a; Esquema 3.1); la segunda, una inserción migratoria, en la que se forma un nuevo enlace entre el carbono arílico unido a paladio y el ligando coordinado E (paso b; Esquema 3.1). En ocasiones, el intermedio organometálico generado puede ser aislado, lo que nos llevaría a la síntesis de paladaciclos ampliados. Otros intermedios, son muy inestables y espontáneamente evolucionan

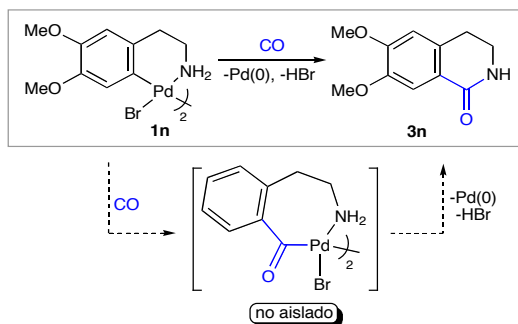
^m Estas reacciones reciben también el nombre de carbopaladaciones

mediante dos tipos de procesos: una eliminación reductora que origina Pd(0) y el producto de acoplamiento E–N (c1; Esquema 3.1)ⁿ o un proceso de eliminación de β-hidruro para dar Pd(0) y una nueva olefina. Esta reactividad nos permitiría utilizar esta vía como ruta para la síntesis de nuevos compuestos orgánicos, especialmente de *N*-heterociclos derivados de las arilalquilaminas de partida, que tienen interés biológico. Adicionalmente, cuando la descomposición del complejo organometálico intermedio no es cinéticamente favorable, puede forzarse mediante el uso de derivados catiónicos de Pd(II) o por calentamiento a elevadas temperaturas.

3.2. Reactividad de los paladaciclos de seis miembros

3.2.1. Inserción de CO

Los paladaciclos de seis miembros reaccionan con CO para dar, de acuerdo con el mecanismo antes mencionado,²⁵ acil-intermedios, que son muy inestables y se descomponen generando paladio metálico y las 1-oxo-tetrahidro-isoquinoleínas correspondientes (Esquema 3.2).^{22b,c,e-g}



Esquema 3.2. Síntesis de una 1-oxo-tetrahidro-isoquinoleína (**3n**; coridaldina) a partir del derivado ortometalado de homoveratrilamina **1n**

Hemos conseguido de este modo preparar tetrahidro: a) oxo-isoquinoleínas,^{22b,c} b) oxo-benzoisoquinoleínas,^{22c} c) oxo-β-carbolinas,^{22c} d)

ⁿ En el caso de una eliminación reductora, se produce el acoplamiento de dos fragmentos coordinados al metal en *cis* para dar un nuevo enlace entre dichos fragmentos, reduciéndose simultáneamente Pd(II) a Pd(0).

benzacepinonas^{22f} y d) derivados de 2-(aminoetil)-benzofurano y 2-(aminoetil)-benzotiofeno.^{22g} Las estructuras cristalinas de varias de estas lactamas cíclicas han sido resueltas por difracción de rayos X. Una de ellas (la correspondiente al derivado indólico **3r**) se muestra en la Figura 3.1.

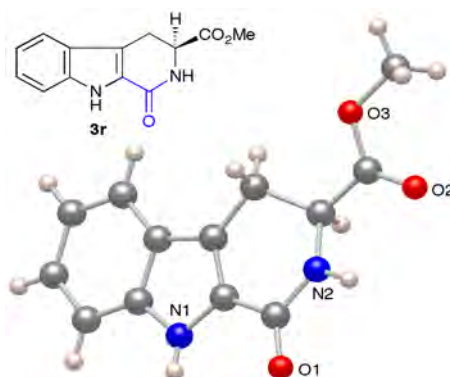
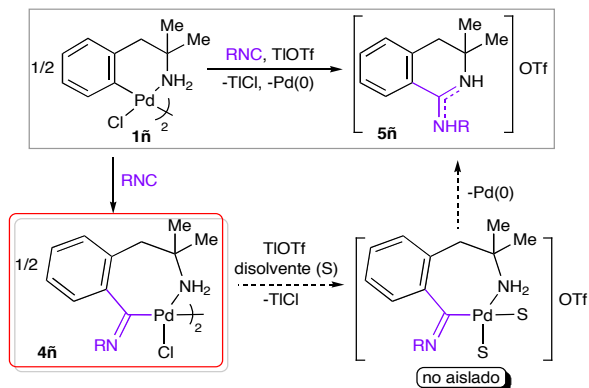


Figura 3.1. Estructura cristalina de la lactama **3r** conteniendo el esqueleto indólico. Solo están etiquetado los heteroátomos de la molécula.

3.2.2. Inserción de isocianuros

De manera análoga, los isocianuros se insertan en el enlace Pd–C de los paladaciclos de seis miembros para dar iminoacil derivados (**4**; Esquema 3.3), cuya reactividad es variable.²⁶ Si el iminiacilo es estable, tenemos una vía para preparar paladaciclos de siete miembros; si es inestable, la eliminación reductora conduce a la formación de paladio metálico y amidinas o sales de amidinio (**5**). Incluso cuando el iminoacil derivado es estable, podemos aumentar su reactividad (facilitando el acoplamiento C–N), mediante el uso de intermedios catiónicos.^{24d}

Se han obtenido así una amplia variedad de sales de amidinio derivadas de fenetilamina,^{22c} fentermina,^{22c} (L)-fenilalanina,^{22b} triptófano,^{22b} naftilalanina,^{22b} 2-(aminoetil)-benzofurano y 2-(aminoetil)-benzotiofeno.^{22g} De nuevo, las estructuras cristalinas de varias de estas lactamas cíclicas han sido resueltas por difracción de rayos X; una de ellas (la correspondiente a la inserción de ^tBuNC en el paladaciclo derivado de fentermina, **5ñ**) se muestra en la Figura 3.2.



Esquema 3.3. Síntesis de una sal de amidinio de seis miembros (5n) a partir del derivado ortometalado de fentermina (1n)

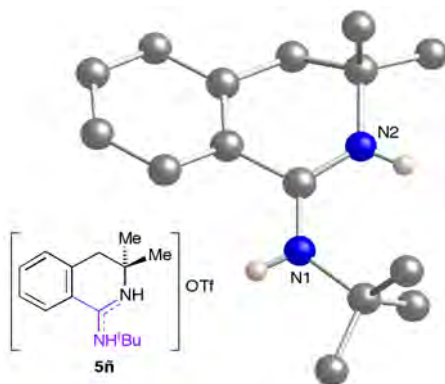


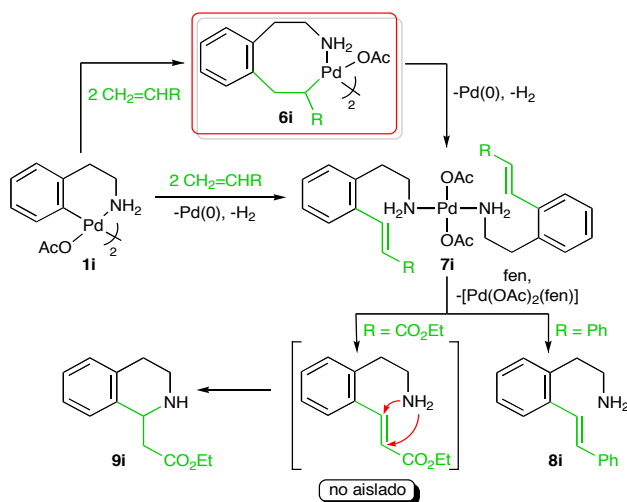
Figura 3.2. Estructura cristalina del catión de la sal de amidinio derivada de fentermina y ^tBuNC (5n). Solo están etiquetado los heteroátomos de la molécula. Los átomos de hidrógeno enlazados a carbono se han omitido para una mayor claridad en el dibujo.

3.2.3. Inserción de alquenos

A partir de un paladaciclo de seis miembros, la inserción 1,2 de un alqueno o de un alquino conduciría a un paladaciclo de ocho miembros.

En el caso de la inserción de un alqueno, obtendríamos un alquil-complejo de Pd(II) con átomos de hidrógeno en posición β respecto al centro metálico (6; Esquema 3.4). Estos complejos son muy difíciles de aislar porque dan con enorme

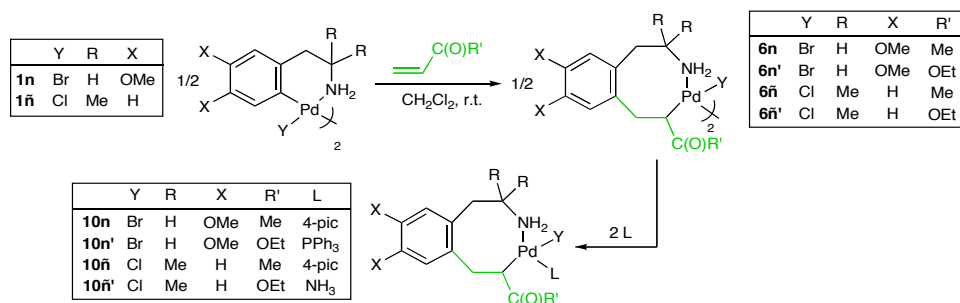
facilidad procesos de β -eliminación, que son los opuestos a la reacción de inserción.²⁷ En el caso particular de las arilalquilaminas primarias, los paladaciclos de ocho miembros se descomponen generando una nueva olefina que permanece coordinada al centro metálico por el grupo NH_2 , obteniéndose los complejos de coordinación $[\text{PdCl}_2(\text{amina alquenilada})_2]$ (**7**; Esquema 3.4).²⁸ Las arilalquilaminas pueden ser desplazadas de la esfera de coordinación del metal mediante la adición de ligandos quelato, como la fenantrolina (fen). Cuando se lleva a cabo la reacción entre el complejo de coordinación derivado de la inserción de estireno y fenantrolina, se obtiene $[\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{fen})]$ y la fenetilamina libre alquenilada en la posición C2 del anillo (**8**). Cuando el sustituyente R de la olefina inicial es fenilo, este derivado es estable, pero cuando es CO_2Et , el doble enlace se encuentra activado y se produce la hidroaminación intramolecular para una tetrahydro-isoquinoleína (**9**).



Esquema 3.4. Reacciones del paladaciclo de seis miembros derivado de la fenetilamina (**1i**) con alquenos terminales

Sin embargo, en nuestro caso, los alquil-paladaciclos de ocho miembros intermedios son suficientemente estables para poder ser aislados.^{28,29} La reacción entre los paladaciclos de seis miembros derivados de homoveratrilamina (**1n**) y fentermina (**1ñ**) con acrilato de etilo o metil-vinil cetona en relación molar 1:2 a temperatura ambiente, conduce a los paladaciclos expandidos de ocho miembros

(6), derivados de la inserción del alqueno en el enlace C–Pd. Estos complejos reaccionan con ligandos neutros para dar los derivados mononucleares correspondientes con buenos rendimientos (**10**; Esquema 3.5).



Esquema 3.5. Síntesis de paladacillos de expandidos de ocho miembros (**6** y **10**) derivados de homoveratrilamina (**1n**) y fentermina (**1ñ**)

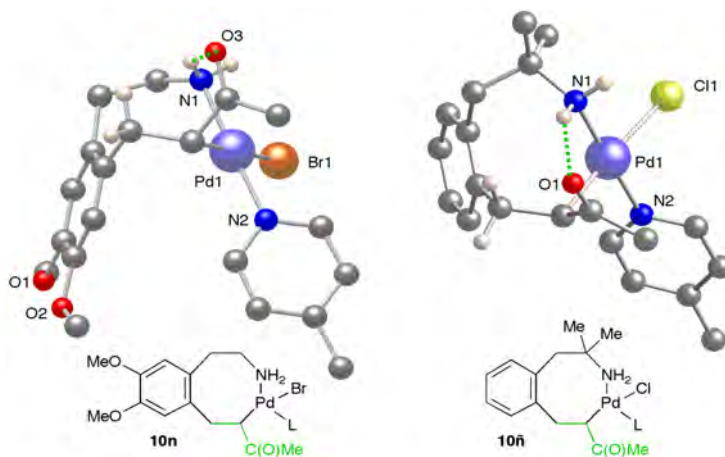


Figura 3.3. Estructuras cristalinas de dos alquil-paladacillos de ocho miembros (**10n** y **10ñ**). Solo están etiquetado los heteroátomos de la molécula. Los átomos de hidrógeno enlazados a carbono se han omitido, salvo los que se encuentran en posición β al centro metálico. Los puentes de hidrogeno intramoleculares se indican con una línea discontinua verde. L = 4-Me-piridina.

Las estructuras cristalinas de dos de estos complejos (**10n** y **10ñ**) han sido resueltas por difracción de rayos X y muestran el átomo de paladio en un entorno plano-cuadrado ligeramente distorsionado. El metal forma parte de un metalaciclo de ocho miembros que adopta una conformación tipo bote-silla-girado. En todas las

estructuras existe un enlace por puente de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno del grupo carbonilo y uno de los hidrógenos del grupo NH_2 .

Hasta el momento de publicar nuestros resultados, los alquil-complejos conocidos conteniendo hidrógenos en posición β respecto al centro metálico cumplían al menos una de estas dos condiciones: (1) o bien el hidrógeno en posición β estaba unido a átomo de carbono cabeza de puente de un sistema policíclico, (2) o bien el paladaciclo formado era de cinco miembros. En ambos casos, restricciones estéricas dificultaban que los átomos de paladio e hidrógeno se situaran en disposición *syn*, haciendo que la eliminación β ocurriera más lentamente.³⁰

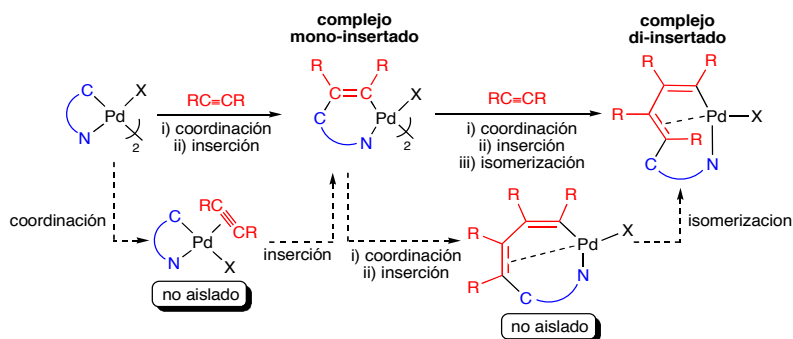
La estabilidad de los alquil-paladaciclos de ocho miembros que hemos preparado es muy destacable ya que: (a) estos metalacilos no son conformacionalmente rígidos y (b) el Pd(II) presenta una posición de coordinación disponible vía la descoordinación del ligando halógeno; esto es, los alquil-complejos son estables a pesar de que presentan todos los requisitos necesarios para que se produzca la eliminación de β -hidruro (lo que efectivamente sucede, ya que evolucionan en disolución para dar las olefinas correspondientes). Tres factores pueden contribuir a este comportamiento: (1) la estabilidad del enlace Pd- NH_2 , (2) la presencia de un grupo retirador electrónico en el carbono en posición α respecto a Pd(II) y (3) la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular en disolución (tal y como observamos en estado sólido), que restringe la flexibilidad del anillo.

3.2.4. Inserción de alquinos

De la misma manera que hemos aislado paladaciclos de ocho miembros por reacción de un paladaciclo de seis miembros con un alqueno, cabe preguntarse si se podrá obtener un resultado similar mediante la inserción de alquinos. Se obtendría un alquenil-complejo que debería ser más estable que el alquil-complejo análogo, puesto que ahora no existen hidrógenos accesibles en posición β al metal. Sin embargo aislar este intermedio tampoco es un problema trivial.

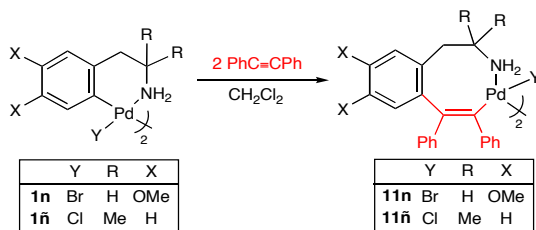
En el Esquema 3.6 se representa la reactividad general de los paladaciclos con alquinos.³¹ Los derivados monoinsertados suelen ser difíciles de aislar ya que la

inserción de la segunda molécula de alquino en el enlace Pd–C es mucho más rápida que la primera. En ausencia de otros reactivos, el paladaciclo expandido producto de la segunda inserción sufre rápidamente un proceso de isomerización, para dar un derivado tipo pincer, en el que la cuarta posición de coordinación del Pd(II) es ocupada por un doble enlace interno de la cadena.



Esquema 3.6. Reactividad general de los C,N-paladaciclos con alquinos

A pesar de las expectativas creadas por estos antecedentes, la reacción de los complejos dimeros conteniendo los paladaciclos de seis miembros derivados de homoveratrilamina (**1n**) y fentermina (**1ñ**) con difenilacetileno permite preparar los alquenil-paladaciclos de ocho miembros resultantes de la inserción de una única molécula de alquino en el enlace Pd–C del metalaciclo inicial (**11**; Esquema 3.7).³²



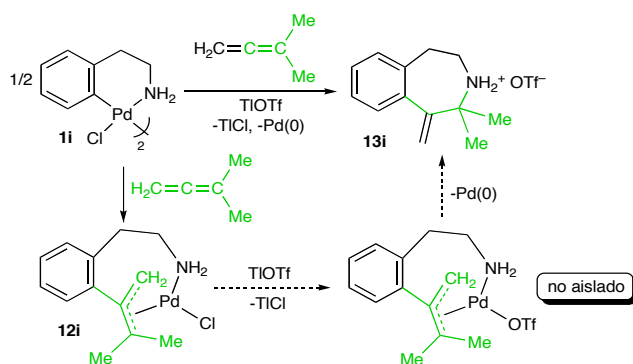
Esquema 3.7. Síntesis de alquenil-paladaciclos de ocho miembros derivados de homoveratrilamina (**11n**) y fentermina (**11ñ**)

Es razonable suponer que la presencia de grupos voluminosos, tanto en el alquino (Ph) como en el átomo de carbono en posición α al grupo amino coordinado (Me) o en el anillo aromático (OMe) del paladaciclo de ocho miembros dificulta, o al

menos retarda, la inserción del segundo alquino, permitiendo aislar los derivados monoinsertados.

3.2.5. Inserción de alenos

Un aleno es un alqueno con dos dobles enlaces adyacentes. Los alenos también se insertan³³ en el enlace Pd–C de los paladaciclos de seis miembros para dar η^3 -alilo-complejos (**12**; Esquema 3.8), que se descomponen mediante una eliminación reductora, en presencia de un ligando auxiliar como CO, para dar benzacepinas o sales de benzacepinio (**13**). Para obtener las sales de benzacepinio no es necesario aislar los alilo complejos intermedios, sino que pueden obtenerse directamente por reacción de los paladaciclos de partida con el aleno en presencia de TlOTf y utilizando disolventes polares. De esta forma, los alilo-complejos catiónicos intermedios se descomponen espontáneamente sin necesidad de utilizar CO como ligando auxiliar (Esquema 3.8).³⁴



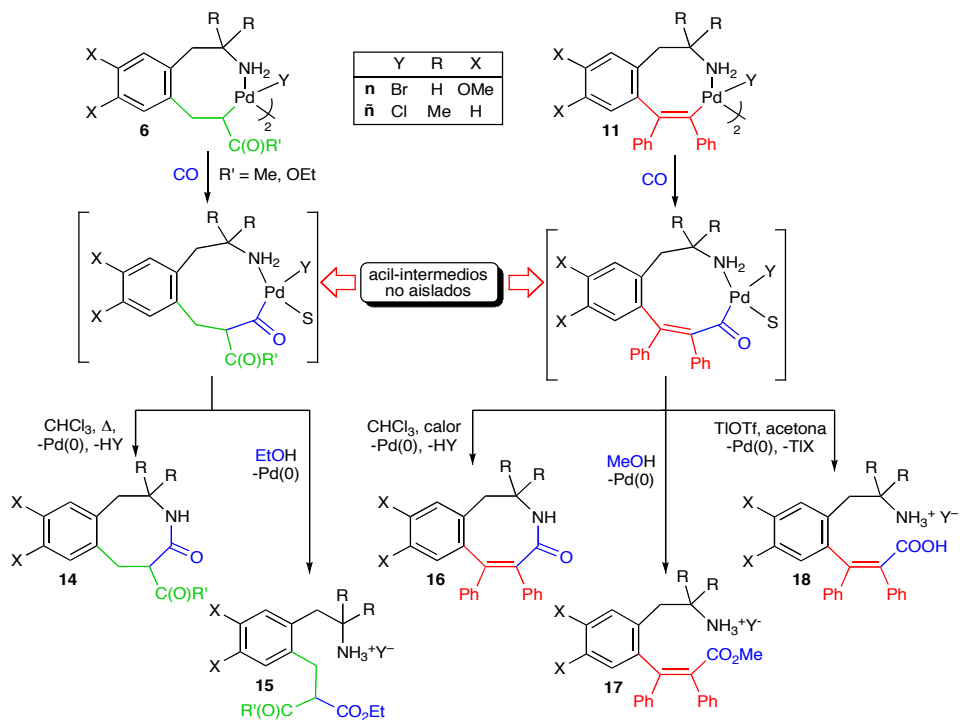
Esquema 3.8. Obtención del η^3 -alilo-complejo **12i** (derivado de la inserción de 3-metil-1,2-butadieno en el enlace Pd–C del derivado ortometalado de feniletilamina) y su descomposición para dar la tetrahidro-3-benzacepina **13i**

3.3. Reactividad de los paladaciclos de ocho miembros

La estabilidad de los alquil y alquienil-paladaciclos de ocho miembros nos abre la posibilidad de explorar su reactividad, esto es, estos productos pueden convertirse en nuevos paladaciclos de partida sobre los que estudiar procesos de inserción de especies insaturadas.

3.3.1. Inserción de CO

La reacción de los alquil- o alquénil-paladaciclos de ocho miembros derivados de homoveratrilamina y fentermina con CO conduce a distintos derivados carbonílicos de las arilalquilaminas de partida dependiendo de las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción (Esquema 3.9):^{29,32a,35} hexahidro- o tetrahydro-benzazocinonas (**14** y **16**), ésteres (**15** y **17**) o amino ácidos no naturales (**18**). En ningún caso hemos podido aislar los complejos de acilo intermedios, que se descomponen espontáneamente en el medio de reacción para dar de Pd(0) y el derivado orgánico correspondiente.

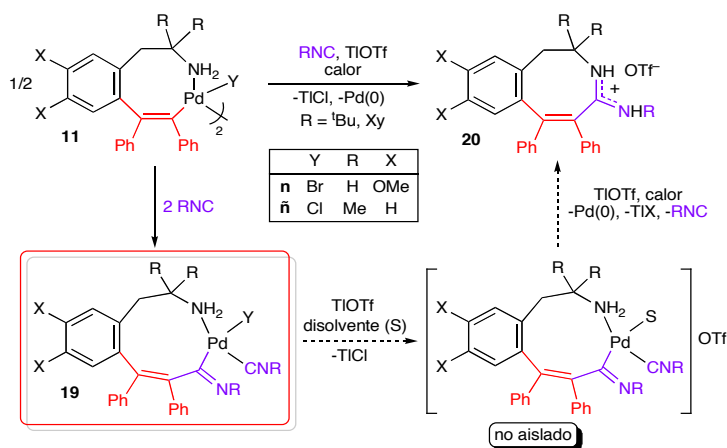


Esquema 3.9. Reacciones de inserción de CO en los alquil- (**6**) y alquénil-paladaciclos (**11**) de ocho miembros para dar benzazocinonas (**14**, **16**), ésteres (**15**, **17**) y amino ácidos (**18**)

Es conveniente resaltar que los *N*-heterociclos de ocho miembros no son fáciles de preparar ya que, debido a factores entálpicos y entrópicos desfavorables, los métodos tradicionales orgánicos no son fácilmente aplicables a su síntesis.³⁶

3.3.2. Inserción de isocianuros

Los isocianuros también se insertan en el enlace Pd–C de los paladaciclos de ocho miembros. En el caso de los alquénil-complejos, la reacción es sencilla de llevar a cabo.³⁵ Los alquénil-paladaciclos de ocho miembros derivado de la homoveratrilamina (**11n**) o fentermina (**11ñ**) la reaccionan con isocianuros, en relación molar 1:4, para dar los iminoacil-paladaciclos expandidos de nueve miembros que contienen un isocianuro coordinado y uno insertado (**19**; Esquema 3.10). Cuando estos iminoacil-complejos se tratan con TlOTf y se calientan a 110 °C, se forman las correspondientes sales de amidinio (**20**) junto con paladio metálico.



Esquema 3.10. Inserción de isocianuros en el enlace Pd–C de alquénil-paladaciclos de ocho miembros derivados de arilalquilaminas primarias

La estructura cristalina de uno de los iminoacil-complejos conteniendo un anillo de nueve miembros (**19n**) se muestra en la Figura 3.4.

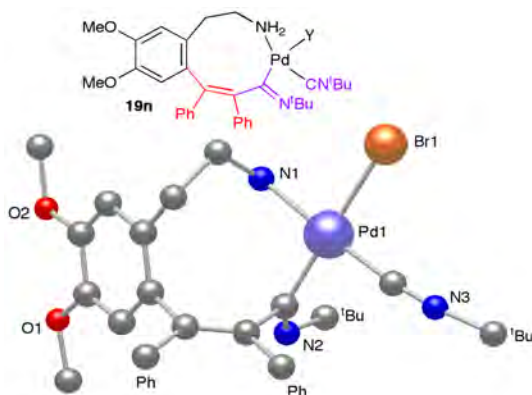
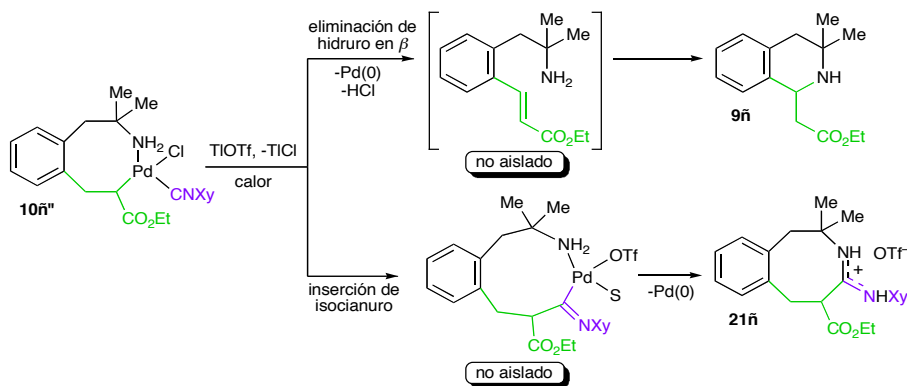


Figura 3.4. Estructura cristalina de un iminoacil-paladaciclo de nueve miembros (**19n**).

Solo están etiquetado los heteroátomos de la molécula. Los átomos de hidrógeno se han omitido, para una mayor claridad. Por la misma razón, los sustituyentes fenilo y *terc*-butilo se han omitido, estando representados por sus abreviaturas.

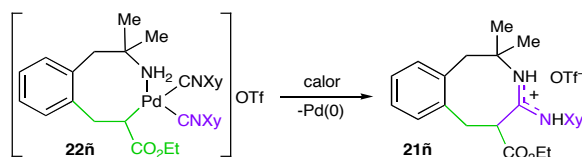


Esquema 3.11. Reacción de descomposición de un alquil-paladaciclo de ocho miembros conteniendo isocianuro coordinado (**10n''**) en presencia de triflato de talio

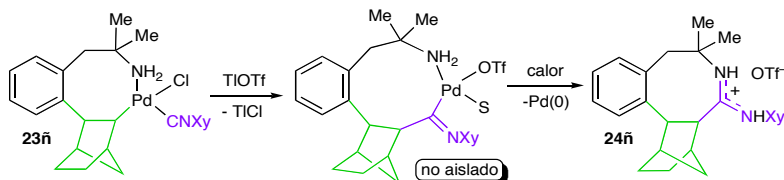
La obtención de sales de amidinio a partir de los alquil-paladaciclos de ocho miembros (**6** o **10**; procedentes de la inserción de alquenos) es más difícil, pero no imposible.²⁸ El problema es que estos paladaciclos, aunque suficientemente estables para ser aislados, siguen siendo reactivos en disolución y se descomponen mediante la eliminación de β -hidruro. Compiten así dos reacciones: la descomposición del paladaciclo y la inserción de isocianuro el enlace C–Pd. De hecho, cuando se calienta el alquil-paladaciclo de ocho miembros derivado de la

inserción de acrilato de etilo (**10ñ''**) se obtiene una mezcla de los dos productos posibles: la tetrahidro-isoquinoleína **9ñ** (derivada de la abstracción de hidruro en β y posterior hidroaminación intramolecular del alqueno activado) y la sal de amidinio **21ñ** (procedente de la inserción del isocianuro coordinado en el enlace Pd–C y posterior eliminación reductora; Esquema 3.11).

Para hacer más lento (o imposible) el proceso de descomposición de hidruro en β hemos usado dos aproximaciones: a) emplear complejos de Pd(II) que no tienen vacantes de coordinación accesibles en el metal, como es el caso del derivado catiónico con dos ligandos isocianuros coordinados (**22ñ**; Esquema 3.12) o b) utilizar paladaciclos procedentes de la inserción de alquenos tensionados que, una vez insertados, no presentan hidrógenos accesibles para su eliminación, como es el caso del derivado de norborneno (**24**; Esquema 3.13).



Esquema 3.12. Reacción de descomposición de un alquil-paladaciclo de ocho miembros (**22ñ**) sin posiciones de coordinación accesibles en el metal

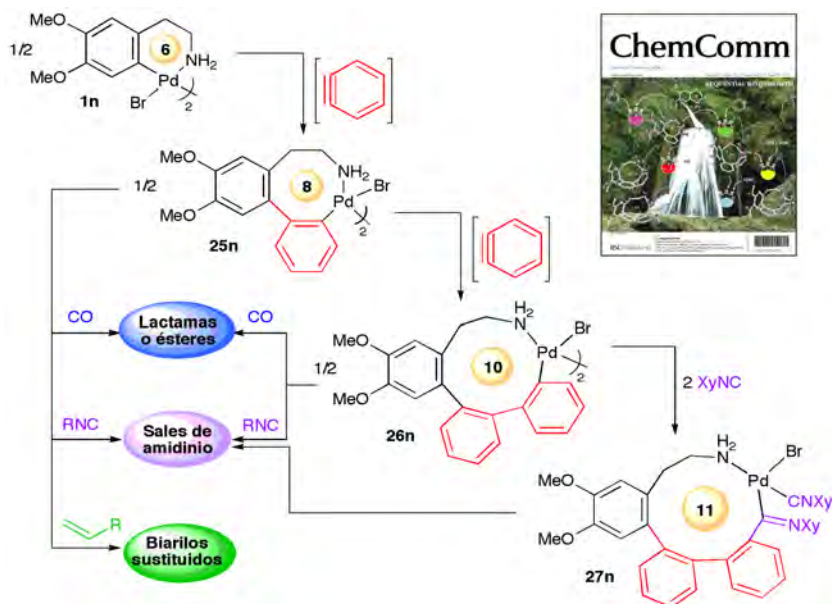


Esquema 3.13. Reacción de inserción/descomposición de un alquil-paladaciclo de ocho miembros (**23ñ**) sin hidrógenos accesibles en posición β

3.4. Inserción de bencino

Voy a presentarles un ejemplo que ilustra la utilidad de las reacciones de inserción de moléculas insaturadas en el enlace Pd–C para preparar tanto paladaciclos ampliados como moléculas orgánicas de elevado interés.³⁷ El complejo dímico que contiene el paladaciclo de seis miembros derivado de homoveratrilamina

(**1n**) puede reaccionar con dos equivalentes de bencino (generado *in situ* a partir de triflato de 2-(trimetilsilil)fenilo y CsF)³⁸ para dar un paladaciclo de ocho miembros, que contienen una molécula de arino insertada en el enlace Pd–C del paladaciclo inicial (**25n**; Esquema 3.14).^{37a} Este resultado no es sorprendente, ya que hemos descrito alqueniil-derivados similares preparados por inserción de alquinos internos. Sin embargo, este paladaciclo dímero de ocho miembros puede insertar una segunda molécula de bencino para dar un paladaciclo de diez miembros (**26n**),^{37b} que no tiene precedentes en la química de paladio.



Esquema 3.14. Síntesis de los paladaciclos de ocho (**25n**), diez (**26n**) y once miembros (**27n**) por reacciones de inserción secuencial en el enlace Pd–C del complejo derivado de la homoveratrilamina ortometalada (**1n**). Este trabajo fue portada de la revista *Chem. Commun.*

El enlace Pd–C de este paladaciclo de diez miembros sigue siendo reactivo: el complejo **26n** reacciona con cuatro equivalentes de XyNC (relación molar Pd/RNC = 1:2) para dar un complejo mononuclear (**27n**) que contiene un paladaciclo de once miembros, resultado de la inserción adicional de un isocianuro.^{37b} Esto es, a partir de paladaciclos de seis miembros hemos preparado paladaciclos de ocho, diez y once miembros, por reacción con uno o dos equivalentes de bencino y XyNC.

De forma análoga a lo que ocurre con los paladaciclos dímeros de seis y ocho miembros conteniendo puentes de halógeno, el complejo dinuclear **26n** reacciona con ligandos neutros para dar los derivados monómeros correspondientes. La estructura cristalina uno de estos derivados (**28n**), conteniendo 4-metil-piridina, ha sido determinada por difracción de rayos X (Figura 3.5).

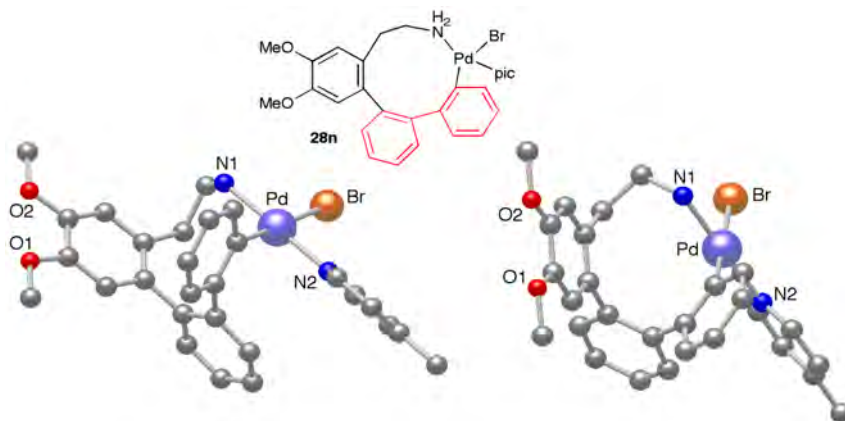
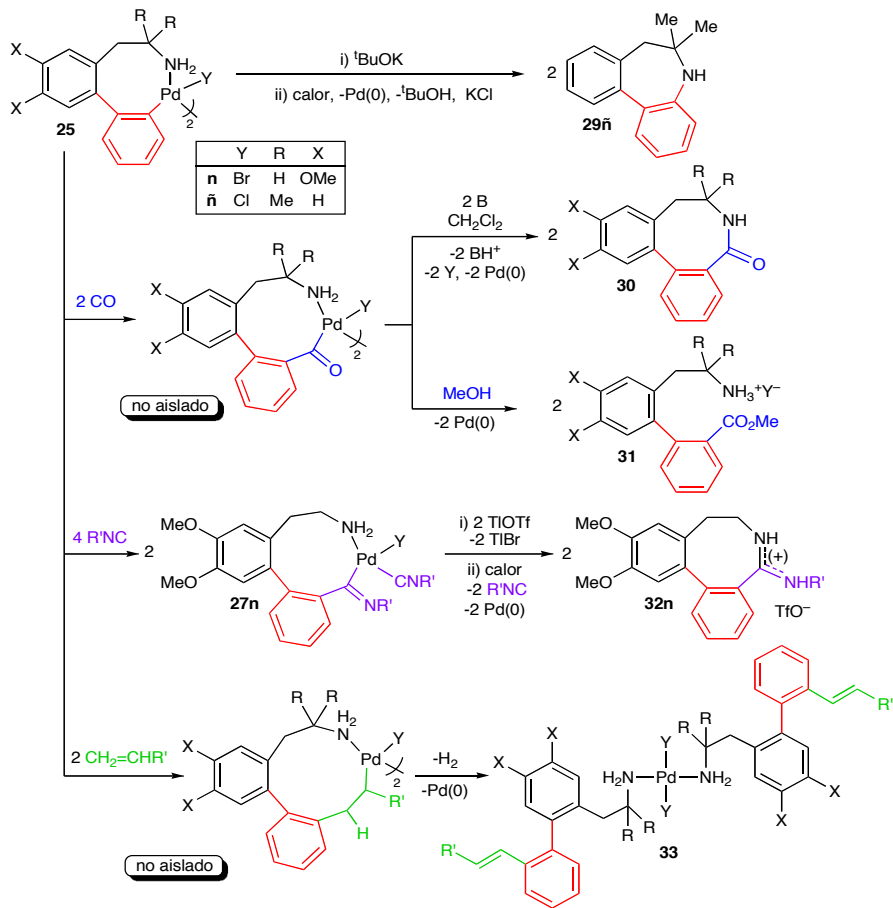


Figura 3.5. Estructura cristalina del paladaciclo de diez miembros **28n**. La imagen muestra dos perspectivas distintas del anillo de diez miembros. Solo están etiquetados los heteroátomos de la molécula. Los átomos de hidrógeno se han omitido, para una mayor claridad.

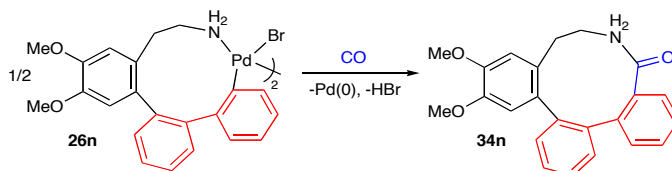
Estructuralmente los paladaciclos ampliados de ocho o diez miembros son interesantes por sí mismos pero, además, son intermedios extraordinariamente útiles para preparar moléculas orgánicas de interés. Por ejemplo, el paladaciclo de ocho miembros puede (Esquema 3.15):³⁹ a) evolucionar mediante un acoplamiento reductor C–N para dar paladio metálico y un derivado de la dibenzacepina (**29**); b) reaccionar con CO, formando un acil-intermedio inestable que se descompone para dar, dependiendo del disolvente utilizado en la reacción, dibenzazocinonas (**30**) o los ésteres metílicos de N⁷-amino ácidos (**31**); c) reaccionar con isocianuros para dar un iminoacil-paladaciclo de nueve miembros aislable (**27**), que puede descomponerse para dar una sal de amidinio de ocho miembros (**32**) y, finalmente, d) reaccionar con alquenos para dar alquil-paladaciclos ampliados inestables que sufren una eliminación de β -hidruro, originando los complejos $[\text{PdX}_2(\text{biarilamina})_2]$ (**33**), que contienen como ligandos fenetilaminas funcionalizadas resultado de un acoplamiento

tipo Heck. Estas aminas son además biarilos sustituidos en orto y presentan quiralidad axial.⁴⁰

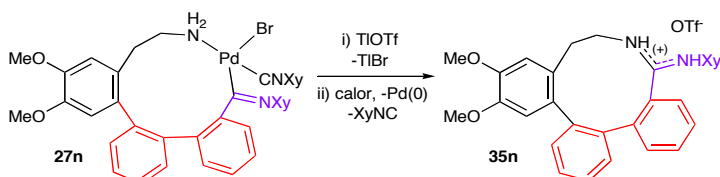


Esquema 3.15. Reactividad de los paladacillos de ocho miembros (**25**) derivados de la inserción de bencino

El paladaciclo de diez miembros **26n** puede reaccionar con CO para dar Pd(0) y una tribenzazocinona (**34n**; Esquema 3.16). Por su parte, el paladaciclo de once miembros **27n** puede evolucionar mediante un acoplamiento reductor C–N (Esquema 3.17), por tratamiento con triflato de talio y calor, para dar paladio metálico y una sal de amidinio de diez miembros (**35n**), cuya estructura cristalina ha sido determinada por difracción de rayos X (Figura 3.6).



Esquema 3.16. Reacción de inserción de CO en el enlace Pd-C del paladaciclo de diez miembros **26n**



Esquema 3.17. Descomposición del paladaciclo **27n** para dar un azaciclo de diez miembros

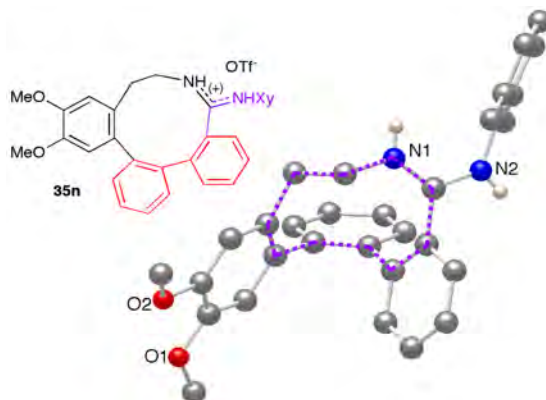


Figura 3.6. Estructura cristalina del azaciclo de diez miembros **35n**. Sólo los heteroátomos están etiquetados. Los átomos de hidrógeno unidos a carbono se han omitido para una mayor claridad del dibujo. La línea morada discontinua resalta el N-heterociclo.

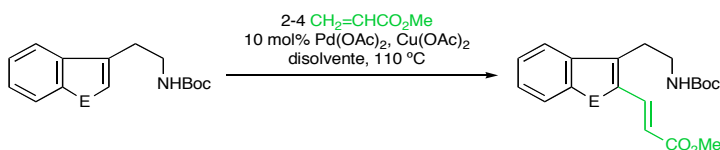
Los paladaciclos de ocho y diez miembros obtenidos por inserción de una y dos moléculas de bencino en el enlace Pd-C de la homoveratrilamina metalada representan los primeros metalaciclos aislados obtenidos por carbometalación directa de un arino. Además, puesto que hemos demostrado que su enlace Pd-C es todavía reactivo frente a moléculas insaturadas, podemos considerarlas modelos para los intermedios propuestos en las reacciones multicomponente y en cascada que implican bencino.⁴¹

4. APLICANDO LOS PALADACICLOS EN CATÁLISIS

La utilización estequiométrica de complejos de paladio como intermedios en síntesis orgánica, aunque extraordinariamente interesante desde el punto de vista conceptual,⁴² no es económicamente viable. La aplicabilidad de estas reacciones requiere su transformación en procesos catalíticos.⁴³

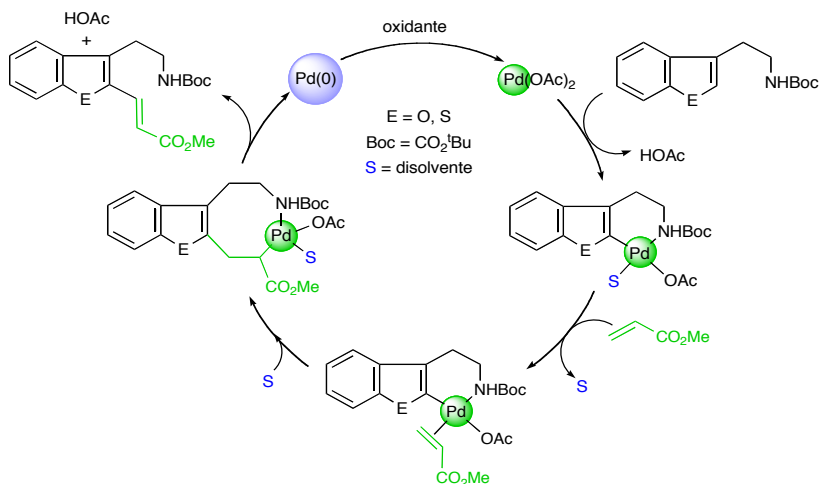
A pesar del innegable interés de la activación C–H, son relativamente escasos los ciclos catalizados por paladio en los que la primera etapa transcurre mediante la metalación del sustrato de partida. En estos ciclos es necesario añadir un oxidante auxiliar que transforme el Pd(0) generado en la etapa final del ciclo (normalmente una eliminación reductora) en un compuesto de Pd(II), que es el agente de metalación. La utilización de arilalquilaminas primarias como sustrato supone un problema adicional, ya que la reacción de paladación es muy lenta (o no se produce) en presencia de exceso de amina.^{23f,44}

Podemos desarrollar sistemas catalíticos que eviten este problema. Por ejemplo, la utilización de arilalquilaminas primarias sustituidas facilita la metalación del sustrato. Así, hemos conseguido realizar la alqueniación del derivado *N*-Boc sustituido del 3-(2-aminoetil)benzofurano utilizando de acrilato de metilo, Pd(OAc)₂ como catalizador y Cu(OAc)₂ como agente oxidante (Esquema 4.1).^{22g}



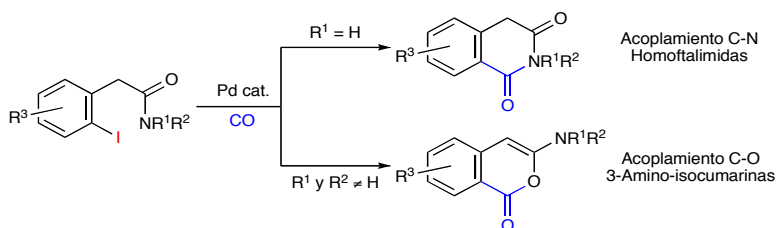
Esquema 4.1. Condiciones optimizadas para la 2-alqueniación de los derivados de aminoetil-benzofurano (E = O; disolvente = 1,2-dicloroetano; 77%) y aminoetil-benzotiofeno (E = S; disolvente = MeCN; 57%). Los rendimientos han sido determinados por RMN de ¹H, utilizando un estándar interno.

Uno de los aspectos más interesantes de esta reacción es que podemos proponer un ciclo catalítico razonable, basándonos en nuestros conocimientos estequiométricos (Esquema 4.2), ya que hemos aislado compuestos organometálicos modelo para varios de los intermedios propuestos.



Esquema 4.2. Ciclo catalítico propuesto para la alqueniación de los derivados de benzofurano y benzotiofeno

También podemos utilizar como sustrato de la reacción catalítica un halogenuro de arilo. En este caso, la primera etapa del ciclo catalítico es la adición oxidante del halogenuro a una especie de $\text{Pd}(0)$, normalmente generada *in situ*. Un ejemplo particularmente interesante es la carbonilación catalítica de 2-(2-iodoaril)acetamidas desarrollada por miembros de nuestro grupo de investigación.⁴⁵



Esquema 4.3. Carbonilación catalítica de 2-(2-iodoaril)acetamidas

La reacción de 2-(2-iodoaril)acetamidas y CO catalizada por $\text{Pd}(0)$ conduce a la formación de homoftalimidas o amino-isocumarinas, dependiendo del patrón de sustitución sobre el átomo de nitrógeno. Cuando uno de los sustituyentes sobre el átomo de N es hidrógeno, se forma el producto de acoplamiento C–N, mientras que con amidas terciarias obtenemos el producto de acoplamiento C–O (Esquema 4.3). Sabemos detalladamente cómo y por qué ocurre cada proceso ya que, de nuevo, se

ha llevado a cabo un detallado estudio estequiométrico.⁴⁶

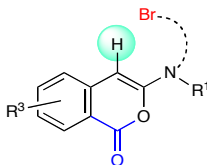
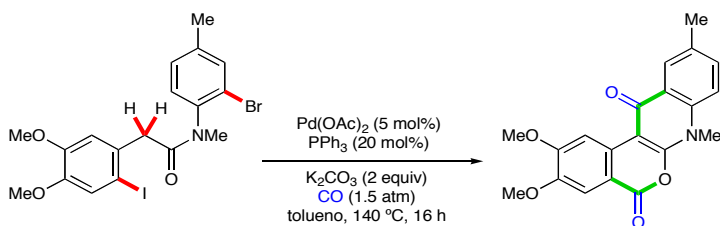


Figura 4.1. Isocumarina funcionalizada

En las isocumarinas finales sigue habiendo un enlace C–H, que es susceptible de ser paladiado (Figura 4.1). Para ello necesitamos la presencia de Pd(II), que puede generarse con relativa facilidad a partir del Pd(0) formado en la reacción, mediante la acción de un agente oxidante. ¿Y si el oxidante (un halogenuro de alquilo) formara parte de la propia estructura de la isocumarina obtenida (Figura 4.1)? ¿Podría evolucionar la isocumarina para dar un producto de doble ciclación en presencia de CO? Esto es, ¿podríamos realizar una reacción en cascada?^o

Mediante el diseño adecuado del sustrato de partida^p (Esquema 4.4), podemos llevar a cabo en un solo matraz (y de una sola vez) una secuencia de reacciones catalíticas que conduzcan a la formación de los productos de doble carbonilación y doble ciclación.

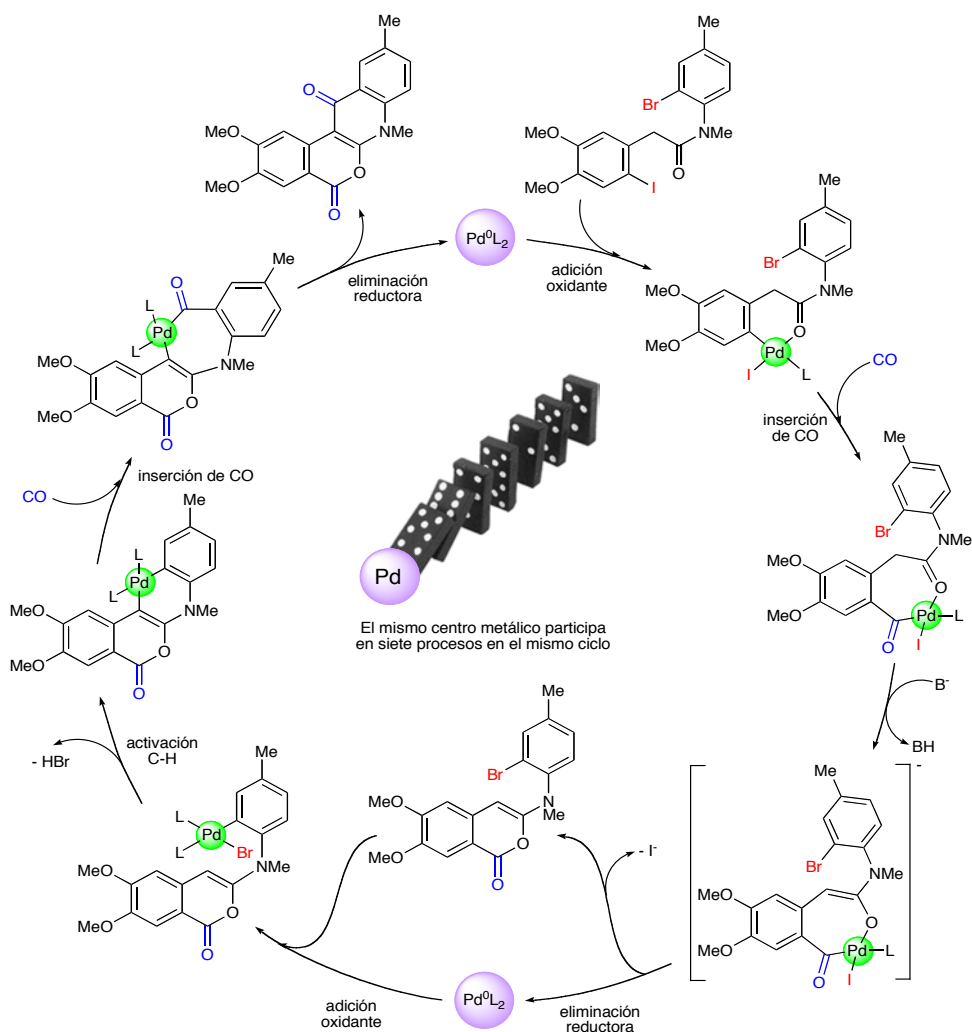


Esquema 4.4. Reacción catalítica de formación de heterociclos fusionados. En rojo se indican los enlaces que se rompen en el proceso y en verde, los enlaces formados.

^o Una reacción en cascada (o dominó) es una secuencia de transformaciones en la que el producto del primer paso es el sustrato del segundo, cuyo producto a su vez es el sustrato del paso siguiente y así sucesivamente. Este proceso se repite hasta que se forma un producto estable en las condiciones de reacción.

^p Una amida inicial que contenga un grupo CH₂ contiguo al CO, que no tenga H sobre el átomo de N y que contenga un bromuro de alquilo como sustituyente.

En el Esquema 4.5 se representa el ciclo catalítico que conduce a la formación del producto final. Además de los pasos que conducen a la isocumarina, se produce una segunda adición oxidante, la activación C–H, la inserción de CO y la eliminación reductora de Pd(0). De una sola vez (una solo proceso con múltiples etapas secuenciales) se han formado un enlace C–O y tres enlaces C–C y se han roto dos enlaces C–halógeno y dos enlaces C–H.



Esquema 4.5. Ciclo catalítico propuesto para la doble carbonilación

El diseño de reacciones en cascada requiere la combinación de una serie de transformaciones altamente selectivas y compatibles con diferentes grupos funcionales, lo que supone un desafío intelectual.⁴⁷ Para diseñarlas se necesita ingenio, inspiración y una excelente comprensión de todos los procesos (orgánicos y organometálicos) que se combinan. Esta mezcla tan inusual de conocimiento y genialidad se da en el Dr. José Antonio García López, la incorporación más reciente a nuestro grupo de investigación y el que aporta "sangre" e ideas nuevas en la química del paladio.

EPÍLOGO: MIRANDO AL FUTURO

De la misma manera que inicié mi discurso hablándoles de las circunstancias que me han traído hoy ante ustedes, permítanme que me despida comentándoles mis impresiones sobre el camino que nos queda por recorrer. Estoy convencida de que a través de la investigación hallaremos todas las soluciones a los grandes retos que nos plantea la sociedad: energías renovables, procesos ambientalmente sostenibles, materiales eficientes, nuevos fármacos y, en general, mejora de la calidad de vida. Pero la aplicabilidad de la ciencia solo es la punta del iceberg: detrás de cada resultado aplicado o transferido hay un esfuerzo enorme, un trabajo ingente previo que ha sentado las bases del conocimiento sobre el que se apoya la tecnología. Si queremos aumentar la parte aplicable de la ciencia, el vértice de la pirámide, tendremos que dotarla de una buena base, reforzar los conocimientos esenciales y aumentar la dotación para la formación de científicos. Los jóvenes investigadores son el futuro de la ciencia. Igual que mis jóvenes sobrinos son el futuro de mi familia, representados hoy aquí por dos bebés, Paola y Leo, a los que espero poder explicarles algún día la Química Organometálica. Por ellos, por nuestro futuro, merece la pena seguir trabajando y a ello me comprometo. Por la Ciencia y por mi familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega y Gasset, José. *Meditaciones del Quijote*. 3ª Ed. Espasa-Calpe: Madrid, 1976.
2. a) Heck, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. c) de Meijere, A.; Meyer, F. E. Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379–2411. d) Crisp, G. T. Variations on a theme – Recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427–436. e) de Vries, J. G. A unifying mechanism for all high-temperature Heck reactions. The role of palladium colloids and anionic species. *Dalton Trans.* **2006**, 421–429. f) Knowles, J. P.; Whiting, A. The Heck–Mizoroki cross-coupling reaction: a mechanistic perspective. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31–44. g) Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. Monomolecular, nanosized and heterogenized palladium catalysts for the Heck reaction. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1281–1293. h) Wang, C.; Xiao, G.; Guo, T.; Ding, Y.; Wu, X.; Loh, T.-P. Palladium-Catalyzed Regiocontrollable Reductive Heck Reaction of Unactivated Aliphatic Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9332–9336.
3. a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. Selective carbon–carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823. b) E.; Takahashi, T.; King, A. O. Synthesis of biaryls via palladium-catalyzed cross-coupling: 2-methyl-4'-nitrobiphenyl. *Org. Synth.* **1988**, *66*, 67. c) Dong, Z.-B.; Manolikakes, G.; Shi, L.; Knochel, P.; Mayr, H. Structure-Reactivity Relationships in Negishi Cross-Coupling Reactions. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 248–253. d) Böck, K.; Feil, J. E.; Karaghiosoff, K.; Koszinowski, K. Catalyst Activation, Deactivation, and Degradation in Palladium-Mediated Negishi Cross-Coupling Reactions. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5548–5560. e) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. Recent Developments in Negishi Cross-Coupling Reactions. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540–1552.

4. a) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Ohe, T. Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl or Vinylic Triflates with Organoboron Compounds. *Synlett* **1990**, 4, 221–223. b) Ohe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds with organic triflates. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2201–2208. c) Molander, G. A.; Ellis, N. Organotrifluoroborates: Protected Boronic Acids That Expand the Versatility of the Suzuki Coupling Reaction. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275–286. d) Alonso, F.; Beletskaya, I.; Yus, Miguel. Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon–carbon coupling: a critical overview. Part 2: The Suzuki reaction. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3047–3101. e) Thomas, A. A.; Zahrt, A. F.; Delaney, C. P.; Denmark, S. E. Elucidating the Role of the Boronic Esters in the Suzuki–Miyaura Reaction: Structural, Kinetic, and Computational Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4401–4416.
5. a) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. From Noble Metal to Nobel Prize: Palladium-Catalyzed Coupling Reactions as Key Methods in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9047–9050. b) Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C–C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6723–6737. c) Negishi, E. Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6738–6764. d) Johansson-Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Victor Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062–5085.
6. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*. John Wiley & Sons: Chichester (U.K.), 2004.
7. a) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. Catalytic Functionalization of Arenes and Alkanes via C–H Bond Activation. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633–639. b) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and exploiting C–H bond activation. *Nature* **2002**, 417, 507–514. c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169. d) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107–1295. e) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. Metal-catalyzed CH activation/functionalization: The fundamentals. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2017**, 426, 275–296.

8. a) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Weak Coordination as a Powerful Means for Developing Broadly Useful C–H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788–802. b) Tilly, D.; Magolan, J.; Mortier, J. Directed Remote Aromatic Metalations: Mechanisms and Driving Forces. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3804–3820. c) Li, G.; Wan, L.; Zhang, G.; Leow, D.; Spangler, J.; Yu, J.-Q. Pd(II)-Catalyzed C–H Functionalizations Directed by Distal Weakly Coordinating Functional Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4391–4397.
9. Albrecht, M. Cyclometalation Using d-Block Transition Metals: Fundamental Aspects and Recent Trends. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576–623.
10. a) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. The Potential of Palladacycles: More Than Just Precatalysts. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2571. b) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.
11. a) Zucchi, R.; Chiellini, G.; Scanlan T. S.; Grandy, D. K. Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *149*, 967–978. b) Myers R. L. *The 100 most important chemical compounds: a reference guide*. Greenwood Press: Westport, Connecticut. 2007. c) Irsfeld, M.; Spadafore, M.; Prüß, B. M. β -phenylethylamine, a small molecule with a large impact. *Webmedcentral* **2014**, *4*, PMC 3904499.
12. Cope, A. C.; Friedrich, E. C. Electrophilic aromatic substitution reactions by platinum(II) and palladium(II) chlorides on *N,N*-dimethylbenzylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909–913.
13. a) Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. General Principles and Characteristics of Cyclopalladation Reactions. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 250–269. b) Ryabov, A. D. Mechanisms of Intramolecular Activation of C–H Bonds in Transition-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424.
14. Kurzeev, S. A.; Kazankov, G. M.; Ryabov, A. D. Second- and inverse order pathways in the mechanism of orthopalladation of primary amines. *Inorg Chim Acta* **2002**, *340*, 192–196.
15. Bosque, R.; Maseras, F. A Theoretical Assessment of the Thermodynamic Preferences in the Cyclopalladation of Amines. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4040–4047.
16. a) Baba, S.; Kawaguchi, S. Intramolecular substitution reactions in some palladium(II) complexes of aromatic primary amines. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1975**, *11*, 415–420. b)

- Avshu, A.; D. O'Sullivan, R.; Parkins, A. W.; Alcock, N. W.; Countryman, R. M. Reaction of Silver Ion with $[ML_2X_2]$ (L = Amine or Phosphine; M = Pd or Pt; X = I, Cl, or SCN) leading to Orthometallation and Catalytic Activity. X-Ray Structure of *ab*-(2-Aminomethyl)phenyl-*c*-carbonyl-*d*-iodoplatinum(II). *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1983**, 1619–1624. c) Fuchita, Y.; Tsuchiya, H.; Miyafuji, A. Cyclopalladation of secondary and primary benzylamines. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 233, 91–96.
17. Cockburn, B. N.; Howe, D. V.; Keating, T.; Johnson, B. F. G.; Lewis, J. Reactivity of Co-ordinated Ligands. Part XV. Formation of Complexes Containing Group V Donor Atoms and Metal–Carbon σ -bonds. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 404–410.
18. a) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Palin, M. G.; Jones, P. G. Orthometallated Primary Amines. Part 3. The First Orthopalladation of a Primary Nitrobenzylamine. Synthesis of Chiral Cyclopalladated Complexes Derived from (S)- α -Methyl-4-nitrobenzylamine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 2535–2539. b) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Palin, M. G.; Jones, P. G.; Ramírez de Arellano, M. C. Orthometalation of Primary Amines. 4. Orthopalladation of Primary Benzylamines and (2-Phenylethyl)amine. *Organometallics* **1997**, 16, 826–833. c) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Cuadrado, J.; Ramírez de Arellano, M. C. Ortho-Metalated Primary Amines. 6. The First Synthesis of Six-Membered Palladacycles from Primary Amines Containing Electron-Withdrawing Substituents: End of the Limiting Rules of Cope and Friedrich on Cyclopalladation of Benzyl- and Phenethylamines. *Organometallics* **2003**, 22, 5513–5517. d) Vicente, J.; Saura-Llamas, I. Ortho-Palladation of Primary Amines: The Myth Dispelled. *Comments Inorg. Chem.* **2007**, 28, 39–72.
19. a) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Oliva-Madrid, M. J.; García-López, J. A.; Bautista, D. A New Method for High-Yield Cyclopalladation of Primary and Secondary Amines. Atom-Efficient Open-to-Air Inexpensive Synthesis of Buchwald-Type Precatalysts. *Organometallics* **2011**, 30, 4624–4631. b) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; García-López, J. A.; Oliva-Madrid, M. J. Síntesis de paladaciclos dímeros y de precatálizadores de tipo Buchwald a partir de los mismos. Patente ES 2382300B1, 30 de abril de 2013.
20. Jain, V. K.; Jain, L. The chemistry of binuclear palladium(II) and platinum(II) complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 3075–3197.
21. Ryabov, A. D.; Kuz'mina, L. G.; Polyakov, V. A.; Kazankov, G. M.; Ryabova, E. S.; Pfeffer, M.; van Eldik, R. Kinetics and Mechanism of Halogen-bridge Cleavage in Dimethylaminomethylphenyl *C,N*-Pallada- and Platinacycles by Pyridines. Pressure Effects, and crystal Structures of the *N,N*-*cis* Reaction Product, its *N,N*-*trans*

- Orthometallated Analogue and a Dimer of Similar Reactivity. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 999–1006.
22. a) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D. Regiospecific Functionalization of Pharmaceuticals and Other Biologically Active Molecules Through Cyclopalladated Compounds. 2-Iodination of Phentermine and L-Tryptophan Methyl Ester. *Organometallics* **2005**, *24*, 6001–6004. b) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; García-López, J. A.; Calmuschi-Cula, B.; Bautista, D. Ortho Palladation and Functionalization of L-Phenylalanine Methyl Ester. *Organometallics* **2007**, *26*, 2768–2776. c) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; García-López, J.-A.; Bautista, D. Insertion of Isocyanides, Isothiocyanates, and Carbon Monoxide into the Pd–C Bond of Cyclopalladated Complexes Containing Primary Arylalkylamines of Biological and Pharmaceutical Significance. Synthesis of Lactams and Cyclic Amidinium Salts Related to the Isoquinoline, Benzo[g]isoquinoline, and β -Carboline Nuclei. *Organometallics* **2009**, *28*, 448–464. d) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Turpín, J.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. Insertion of One, Two, and Three Molecules of Alkyne into the Pd–C Bond of Ortho-palladated Primary and Secondary Arylalkylamines. *Organometallics* **2009**, *28*, 4175–4195. e) Oliva-Madrid, M.-J.; García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Ortho Palladation of the Phenethylamines of Biological Relevance l-Tyrosine Methyl Ester and Homoveratrylamine. Reactivity of the Palladacycles toward CO and Isocyanides. Synthesis of the Natural Alkaloid Corydaldine. *Organometallics* **2012**, *31*, 3647–3660. f) Frutos-Pedreño, R.; García-Sánchez, E.; Oliva-Madrid, M.-J.; Bautista, D.; Martínez-Viviente, E.; Saura-Llamas, I.; Vicente, J. C–H Activation in Primary 3-Phenylpropylamines: Synthesis of Seven-Membered Palladacycles through Orthometalation. Stoichiometric Preparation of Benzazepinones and Catalytic Synthesis of Ureas. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 5520–5533. g) Pérez-Gómez, M.; Hernández-Ponte, S.; García-López, J.-A.; Frutos-Pedreño, R.; Bautista, D.; Saura-Llamas, I.; Vicente, J. Palladium-Mediated Functionalization of Benzofuran and Benzothiophene Cores. *Organometallics*. Accepted to be published. Manuscript ID: om-2018-00682w.
23. El primer artículo en el que describimos el método general de ortometalación de arilalquilaminas primarias (referencia 18b) tiene en la actualidad un total de 122 citas. Algunos trabajos significativos (desde 2011) se enumeran a continuación: a) Braun, B.; Kalfa, I.; Englert, U. One of the most complex “small molecule structures” ever reported: 16 independent molecules in the asymmetric unit for an ortho-palladated primary amine. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3846–3848. b) Babic, D.; Curic, M.; Smith,

- D. M. Computational study of the cyclopalladation mechanism of azobenzene with PdCl_2 in *N,N*-dimethylformamide. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 661–669. c) Granell, J.; Martínez, M. Kinetico-mechanistic studies of cyclometalating C–H bond activation reactions on Pd(II) and Rh(II) centres: The importance of non-innocent acidic solvents in the process. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 11243–11258. d) Raven, W.; Kalf, I.; Englert, U. Pseudosymmetry in a cyclopalladated compound. *Acta Cryst.* **2012**, C68, m223–m225. e) Raven, W.; Hermes, P.; Kalf, I.; Schmaljohann, J.; Englert, U. A cationic aqua complex of an orthoplatinated primary amine – A versatile intermediate for derivatization. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 766, 34–39. f) Albert, J.; Ariza, X.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Garcia, J.; Granell, J.; La Mela, A.; López, B.; Martínez, M.; Ortega, L.; Rodriguez, A.; Santos, D. NH_2 As a Directing Group: From the Cyclopalladation of Amino Esters to the Preparation of Benzolactams by Palladium(II)-Catalyzed Carbonylation of *N*-Unprotected Arylethylamines. *Organometallics* **2013**, 32, 649–659. g) Font, H.; Font-Bardia, M.; Gómez, K.; González, G.; Granell, J.; Macho, M.; Martínez, M. A kinetico-mechanistic study on the C–H bond activation of primary benzylamines; cooperative and solid-state cyclopalladation on dimeric complexes. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 13525–13536. h) Vána, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M. Bi and trinuclear complexes in palladium carboxylate-assisted C–H activation reactions. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 1378–1382.
24. a) Samsel, E. G.; Norton, J. R. Mechanism of Acetylene and Olefin Insertion into Palladium–Carbon σ -bond. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5505–5512. b) van Asselt, R.; Gielens, E. E. C. G.; Rulke, R. E.; Vrieze, K.; Elsevier, C. J. Rigid bidentate nitrogen ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. 3. Insertion of carbon monoxide and alkenes into palladium–carbon bonds of complexes containing rigid bidentate nitrogen ligands: the first example of isolated complexes in stepwise successive insertion reactions on the way to polyketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 977–985. c) Markies, B. A.; Kruis, D.; Rietveld, M. H. P.; Verkerk, K. A. N.; Boersma, J.; Kooijman, H.; Lakin, M. T.; Spek, A. L.; van Koten, G. Alkene and Carbon Monoxide Insertion Reactions of Nitrogen-Coordinated Monoorganopalladium(II) Complexes: The Stepwise Construction of Alternating Copolymers of CO and Alkenes on a Palladium(II) Center. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5263–5274. d) Kayaki, Y.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. Comparison of the Reactivities of Neutral and Cationic Organopalladium Complexes toward CO, Isocyanides, and Olefins. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 917–927. e) Strömberg, S.; Zetterberg, K.; Siegbahn, P. E. M. Trends within a triad: comparison between σ -alkyl complexes of nickel, palladium and platinum

- with respect to association of ethylene, migratory insertion and β -hydride elimination. A theoretical study. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4147–4152. f) Yamamoto, A. Insertion chemistry into metal–carbon bonds. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1027–1038. g) Vicente, J.; Abad, J. A.; Förtsch, W.; López-Sáez, M.-J.; Jones, P. G. Reactivity of Ortho-Palladated Phenol Derivatives with Unsaturated Molecules. 1. Insertion of CO, Isocyanides, Alkenes, and Alkynes. CO/Alkene, Alkyne/Isocyanide, and Isocyanide/Alkene Sequential Insertion Reactions. *Organometallics* **2004**, *23*, 4414–4429. h) Albert, J.; D'Andrea, L.; Granell, J.; Zafrilla, J.; Font-Bardia, M.; Solans, X. Reactivity of cyclopalladated compounds derived from biphenyl-2-ylamine towards carbon monoxide, *t*-butyl isocyanide and alkynes. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4895–4902.
25. a) Thompson, J. M.; Heck, R. F. Carbonylation Reactions of Ortho-Palladation Products of α -Arylnitrogen Derivatives. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2667–2674. b) Anderson, G. K.; Cross, R. J. Carbonyl-Insertion Reactions of Square-Planar Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 67–74. c) Koga, N.; Morokuma, K. Mechanism of carbonyl insertion reaction of palladium and platinum complexes. An ab initio MO study. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6136–6144. d) Lin, Y.-S.; Yamamoto, A. Studies Relevant to Palladium-Catalyzed Carbonylation Processes. Mechanisms of Formation of Esters and Amides from Benzylpalladium and (Phenylacetyl)palladium Complexes on Reactions with Alcohols and Amines. *Organometallics* **1998**, *17*, 3466–3478. e) Omae, I. Transition metal-catalyzed cyclocarbonylation in organic synthesis. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 139–160. f) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylations. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35.
26. a) Yamamoto, Y.; Yamazaki, H. Reactions of *N,N*-Dimethylbenzylamine Complex of Palladium(II) with Isocyanides. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *41*, 229–232. b) Dupont, J.; Pfeffer, M. Reactions of Cyclopalladated Compounds. Part 24. Reactivity of the Pd–C Bond of Cyclopalladated Compounds towards Isocyanides and Carbon Monoxide. Role of the Donor Group. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 3193–3198. c) Yamamoto, A.; Tanase, T.; Yanai, T.; Asano, T.; Kobayashi, K. Studies on interactions of isocyanide with transition metal complexes XXXVI. Spontaneous successive insertion of isocyanide into palladium–carbon σ -bond. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *456*, 287–291. d) Zografidis, A.; Polborn, K.; Beck, W.; Markies, B. A.; van Koten, G. Insertion of Isocyanides into the Palladium–Carbon Bond of Cyclopalladated Complexes. *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1994**, *49*, 1494–1498. e) Delis, J. G. P.; Aubel, P. G.; Vrieze, K.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Veldman, N.; Spek, A.; van Neer, F. J. R.

- Isocyanide Insertion into the Palladium-Carbon Bond of Complexes Containing Bidentate Nitrogen Ligands: A Structural and Mechanistic Study. *Organometallics* **1997**, *16*, 2948–2957. f) Vicente, J.; Abad, J. A.; Frankland, A. D.; López-Serrano, J.; Ramírez de Arellano, M. C.; Jones, P. G. Synthesis and Reactivity toward Isonitriles of (2-Aminoaryl)palladium(II) Complexes. *Organometallics* **2002**, *21*, 272–282. g) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Grünwald, C.; Alcaraz, C.; Jones, P. G.; Bautista, D. Palladium-Assisted Formation of Carbon–Carbon Bonds. Part 10. Insertion Reactions of Isocyanides into the Pd–C Bond of Orthopalladated Primary Amines. Synthesis of 2-R-Aminoisoindolinium Salts (R = ^tBu, 2,6-Xylyl). *Organometallics* **2002**, *21*, 3587–3595. h) Lang, S. Unravelling the labyrinth of palladium-catalysed reactions involving isocyanides. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4867–4880. i) Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Reactions of Isocyanides. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2698–2779. j) Luca A. Perego, L. A.; Fleurat-Lessard, P.; El Kaïm, L.; Ciofini, I.; Grimaud, L. Multiple Roles of Isocyanides in Palladium-Catalyzed Imidoalylative Couplings: A Mechanistic Study. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15491–15500.
27. a) Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. Kinetics and Mechanism of Vinylation of ortho-Palladated *N,N*-Dialkylbenzylamines by *para*-Substituted Styrenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1511–1518. b) Brumbaugh, J. S.; Whittle, R. R.; Parvez, M.; Sen, A. Insertion of Olefins into Palladium(II)–Acyl Bonds. Mechanistic and Structural Studies. *Organometallics* **1990**, *9*, 1735–1747. c) Delis, J. G. P.; Aubel, P. G.; Vrieze, K.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Veldman, N.; Spek, A. L. Insertion of Unsaturated Hydrocarbons into the Palladium–Carbon Bond of Complexes (NN)Pd(C(N-2,6-Me₂Ph)Me)X (NN = bpy, phen; X = Cl, Br, I, BF₄): A Structural and Mechanistic Study. *Organometallics* **1997**, *16*, 4150–4160. d) Beccalli, E. M.; Borsini, E.; Brenna, S.; Galli, S.; Rigamonti, M.; Broggini, G. σ -Alkylpalladium Intermediates in Intramolecular Heck Reactions: Isolation and Catalytic Activity. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1670–1678.
28. Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; García-López, J. A.; Bautista, D. Eight-Membered Palladacycles Derived from the Insertion of Olefins into the Pd–C Bond of Ortho-Palladated Pharmaceuticals Phenethylamine and Phentermine. Synthesis of Stable Heck-Type Intermediates Containing Accessible β -Hydrogens and Its Use in the Synthesis of 2-Styrylphenethylamines, Tetrahydroisoquinolines, and Eight-Membered Cyclic Amidines. *Organometallics* **2010**, *29*, 4320–4338.

29. García-López, J. A.; Oliva-Madrid, M. J.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Reactivity toward CO of Eight-Membered Palladacycles Derived from the Insertion of Alkenes into the Pd–C Bond of Cyclopalladated Primary Arylalkylamines of Pharmaceutical Interest. Synthesis of Tetrahydrobenzazocinones, Ortho-Functionalized Phenethylamines, Ureas, and an Isocyanate. *Organometallics* **2012**, *31*, 6351–6364.
30. a) Arnek, R.; Zetterberg, K. Is thermal stability of σ -alkyl transition metal complexes compatible with the presence of conformationally free β -hydrogens and absence of stabilizing ligands? The isolation of novel and unexpectedly stable four-membered cyclic σ -alkylpalladium complexes. *Organometallics* **1987**, *6*, 1230–1235. b) Zhang, L.; Zetterberg, K. The concept of geometrical rigidity around a transition-metal center, a significant factor in improving thermal stability for σ -alkyl transition-metal complexes. *Organometallics* **1991**, *10*, 3806–3813. c) Brown, J. M.; Hii, K. K. Characterization of Reactive Intermediates in Palladium-Catalyzed Arylation of Methyl Acrylate (Heck Reaction). *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 657–659. d) Oestreich, M.; Dennison, P. R.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. Thwarting β -Hydride Elimination: Capture of the Alkylpalladium Intermediate of an Asymmetric Intramolecular Heck Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439–1442. e) Clique, B.; Fabritius, C.-H.; Couturier, C.; Monteiro, N.; Balme, G. Unexpected isolation, and structural characterization, of a β -hydrogen-containing σ -alkylpalladium halide complex in the course of an intramolecular Heck reaction. Synthesis of polycyclic isoquinoline derivatives. *Chem. Commun.* **2003**, 272–273. f) Burke, B. J.; Overman, L. E. Enantioselective Synthesis of Six-Membered Palladacycles Having Metal-Bound Stereogenic Carbons: Isolation and Reactivity of Palladacycles Containing Readily Accessible β -Hydrogens. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16820–16833. g) Huang, X.; Zhu, J.; Lin, Z. β -Hydrogen Elimination of Five-Membered-Ring Metallacycles. Is It Possible? *Organometallics* **2004**, *23*, 4154–4159. h) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Masciocchi, N.; Sottocornola, S. New 4-Spiroannulated Tetrahydroisoquinolines by a One-Pot Sequential Procedure. Isolation and Characterization of σ -Alkylpalladium Heck Intermediates. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4521–4524.
31. a) Wu, G. Z.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F. Alkyne Reactions with Cyclopalladated Complexes. *Organometallics* **1986**, *5*, 1922–1924. b) Maassarani, F.; Pfeffer, M.; Le Borgne, G. Controlled Synthesis of Heterocyclic Compounds through Ring Enlargements by Alkyne Insertion into the Pd–C Bonds of Cyclopalladated Amines

- Followed by Subsequent Ring Closure. *Organometallics* **1987**, *6*, 2029–2043. c) Maassarani, F.; Pfeffer, M.; Le Borgne, G. Stepwise Insertion of One, Two, and Three Alkyne Molecules into the Pd–C Bond of a Six-Membered Palladacycle. One-Pot Synthesis of Spirocyclic Compounds. *Organometallics* **1987**, *6*, 2043–2053. d) Tao, W.; Silverberg, L. J.; Rheingold, A. L.; Heck, R. F. Alkyne Reactions with Arylpalladium Compounds. *Organometallics* **1989**, *8*, 2550–2559. e) Ryabov, A. D.; van Eldik, R.; Le Borgne, G.; Pfeffer, M. Insertion of Alkynes into the Pd–C Bond of Palladacycles. Mechanistic Information from High-Pressure Kinetics and X-ray Structural Data. *Organometallics* **1993**, *12*, 1386–1393. f) Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Turpín, J.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. Insertion of One, Two, and Three Molecules of Alkyne into the Pd–C Bond of Ortho-palladated Primary and Secondary Arylalkylamines. *Organometallics* **2009**, *28*, 4175–4195.
32. a) García-López, J.-A.; Oliva-Madrid, M.-J.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Room-Temperature Isolation of Palladium(II) Organocarbonyl Intermediates in the Synthesis of Eight-Membered Lactams after Alkyne/CO Sequential Insertions. *Organometallics* **2013**, *32*, 1094–1105. b) Oliva-Madrid, M.-J.; García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Reactivity toward Neutral N- and P-Donor Ligands of Eight-Membered Palladacycles Arising from Monoinsertion of Alkynes into the Pd–C Bond of Orthopalladated Homoveratrylamine and Phentermine. A New Example of the Transphobia Effect. *Organometallics* **2014**, *33*, 33–39.
33. a) Delis, J. G. P.; Groen, J. H.; Vrieze, K.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Veldman, N.; Spek, A. L. Insertions of allenes into palladium–carbon bonds of complexes containing bidentate nitrogen ligands. Structural and mechanistic studies. *Organometallics* **1997**, *16*, 551–562. b) Larock, R. C.; Tu, C.; Pace, P. Synthesis of Medium-Ring Nitrogen Heterocycles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of 1,2-Dienes. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6859–6866. c) Lu, G.; Malinakova, H. C. Regio- and Diastereoselective Insertion of Allenes into Stable Oxapalladacycles with a Metal-Bonded Stereogenic Carbon. Preparation of Contiguously Substituted 3,4-Dihydro-2H-1-Benzopyrans. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8266–8279. d) Sirlin, C.; Chengebroyen, J.; Konrath, R.; Ebeling, G.; Raad, I.; Dupont, J.; Paschaki, M.; Kotzyba-Hibert, F.; Harf-Monteil, C.; Pfeffer, M. Molecular library obtained by allene insertion into the Pd–C bond of cyclopalladated complexes: biological and pharmacological evaluation. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1724–1731. e) Bai, T.; Ma, S.; Jia, G. Insertion reactions of allenes with transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 423–448.

34. García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; McGrady, J. E.; Bautista, D.; Vicente, J. Insertion of Allenes into the Pd–C Bond of Ortho-Palladated Primary Arylamines of Biological Relevance: Phenethylamine, Phentermine, (l)-Phenylalanine Methyl Ester, and (l)-Tryptophan Methyl Ester. Synthesis of Tetrahydro-3-benzazepines and Their Salts. *Organometallics* **2012**, *31*, 8333–8347.
35. Oliva-Madrid, M.-J.; García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Reactivity of Eight-Membered Palladacycles Arising from Monoinsertion of Alkynes into the Pd–C bond of Ortho-Palladated Phenethylamines toward Unsaturated Molecules. Synthesis of Dihydro-3-Benzazocinones, N⁷-amino Acids, N⁷-amino Esters, and 3-Benzazepines. *Organometallics* **2014**, *33*, 19–32.
36. a) David, O.; Meester, W. J. N.; Bieräugel, H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. Intramolecular Staudinger Ligation: A Powerful Ring-Closure Method To Form Medium-Sized Lactams. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4373–4375. b) Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. Synthesis of Medium Ring Nitrogen Heterocycles via a Tandem Copper-Catalyzed C–N Bond Formation-Ring-Expansion Process. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529–3533. c) Sharma, A.; Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E. Microwave-assisted synthesis of medium-sized heterocycles. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1623–1637.
37. a) García-López, J.-A.; Oliva-Madrid, M.-J.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Insertion of benzyne into the Pd–C bond. Synthesis of unnatural amino acid derivatives by sequential insertion of benzyne and CO: 2,2'-functionalized biaryls containing alkylamino and carboxymethyl substituents. Isolation of stable carbopalladated-benzyne intermediates. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6744–6746. b) Oliva-Madrid, M.-J.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Benzyne-benzyne-RNC or CO triple sequential insertion into the Pd–C bond: synthesis of ten-membered N-heterocycles through stable ten- and eleven-membered palladacycles. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7997–7999.
38. Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. Fluoride-induced 1,2-elimination of o-trimethylsilylphenyl triflate to benzyne under mild conditions *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211–1214.
39. Oliva-Madrid, M.-J.; García-López, J.-A.; Saura-Llamas, I.; Bautista, D.; Vicente, J. Insertion Reactions on Carbopalladated Benzyne: From Eight- to Nine- and Ten-Membered Palladacycles. Applications to the Synthesis of N-Heterocycles. *Organometallics* **2014**, *33*, 6420–6430.

40. a) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. The Directed Synthesis of Biaryl Compounds: Modern Concepts and Strategies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 977–991. b) Bringmann, G.; Price Mortimer, A. J.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
41. a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. Transition Metal-Mediated Cycloaddition Reactions. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92. b) Yoshikawa, E.; Radhakrishnan, K. V.; Yamamoto, Y. Palladium-Catalyzed Controlled Carbopalladation of Benzyne. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7280–7286. c) Bhuvaneswari, S.; Jeganmohan, M.; Cheng, C.-H. Carbocyclization of Aromatic Iodides, Bicyclic Alkenes, and Benzyne Involving a Palladium-Catalyzed C–H Bond Activation as a Key Step. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5581–5584. d) Jayanth, T. T.; Cheng, C.-H. Palladium-catalyzed carbopalladation and carbocyclization of arynes with aryl halides: a highly efficient route to functionalized triphenylenes. *Chem. Commun.* **2006**, 894–896. e) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. Cyclotrimerization Reactions of Arynes and Strained Cycloalkynes. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 326–333. f) Henderson, J. L.; Edwards, A. S.; Greaney, M. F. Biaryl Synthesis via Palladium-Catalyzed Aryne Multicomponent Coupling. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5589–5592. g) Liu, Z.; Larock, R. C. Palladium-Catalyzed, Sequential, Three-Component Cross-Coupling of Aryl Halides, Alkynes, and Arynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2535–2538.
42. a) Ryabov, A. D. Cyclopalladated Complexes in Organic Synthesis. *Synthesis* **1985**, 233–252. b) Pfeffer, M. Reactions of cyclopalladated compounds and alkynes: new pathways for organic synthesis? *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 567–576. c) Aguilar, D.; Cuesta, L.; Nieto, S.; Serrano, E.; Urriolabeitia, E. P. Orthometallation as a strategy in Pd-mediated organic synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3441–3464.
43. a) Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321. b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. Palladacycles in catalysis: A critical survey. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055–4082. c) Phan, N. T. S.; van der Sluys, M.; Jones, C. W. On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Couplings. Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609–679. d) Orito, K.; Miyazawa, M.; Nakamura, T.; Horibata, A.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Yamazaki, H.; Tokuda, M. Pd(OAc)₂-Catalyzed Carbonilation of Amines. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*,

- 5951–5958. e) Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca', N. Catalytic Sequential Reactions Involving Palladacycle-Directed Aryl Coupling Step. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512–1522.
44. a) Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. Preparation of Benzolactams by Pd(OAc)₂-Catalyzed Direct Aromatic Carbonilation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342–14343. b) Li, H.; Cai, G.-X.; Shi, Z.-J. LiCl-Promoted Pd(II)-catalyzed ortho carbonylation of N,N-dimethylbenzylamines. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10442–10446. c) Haffemayer, B.; Gulias, M.; Gaunt, M. J. Amine directed Pd(II)-catalyzed C–H functionalization under ambient conditions. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 312–315. d) Rodríguez, A.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J.; Farràs, J.; La Mela, A.; Nicolás, E. Catalytic C–H Activation of Phenylethylamines or Benzylamines and Their Annulation with Allenes. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9578–9585.
45. Frutos-Pedreño, R.; García-López, J.-A. 2-Arylacetamides as Versatile Precursors for 3-Aminoisocoumarin and Homophthalimide Derivatives: Palladium-Catalyzed Cascade Double Carbonylation Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2692–2700.
46. Vicente, J.; P. González-Herrero, P.; R. Frutos-Pedreño, R.; Chicote, M.-T.; P. G. Jones, P. G.; Bautista, D. Synthesis and Reactivity of Ortho-Palladated Phenylacetamides. Intramolecular C–N vs C–O Reductive Coupling after CO or XyNC Insertion into the Pd–C Bond. Synthesis of Isoquinoline- and Isocoumarin-Based Heterocycles. *Organometallics* **2011**, *30*, 1079–1093.
47. a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186. b) *Metal Catalyzed Cascade Reactions*; T. J. Müller, Ed.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer: Berlin, 2006. c) Vlaar, T.; Ruijter, E.; Orrua, R. V. A. Recent Advances in Palladium-Catalyzed Cascade Cyclizations. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809–841. d) Lessing, T.; Müller, T. J. J. Sequentially Palladium-Catalyzed Processes in One-Pot Syntheses of Heterocycles. *Appl. Sci.* **2015**, *5*, 1803–1836. e) Sarah Blouin, S.; Gaelle Blond, G.; Donnard, M.; Gulea, M.; Suffert, J. Cyclocarbopalladation as a Key Step in Cascade Reactions: Recent Developments. *Synthesis* **2017**, *49*, 1767–1784.

ANEXOS

ABREVIATURAS

Ar	Arilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
cat.	Catalizador
DG	Grupo orientador (<i>Directing Group</i>)
Et	Etilo
fen	1,10-fenantrolina
FG	Grupo funcional (<i>Functional Group</i>)
L	Ligando neutro genérico
M	Metal genérico
Me	Metilo
OAc	Acetato
OTf	Triflato (Trifluorometil sulfonato: CF ₃ SO ₃)
Ph	Fenilo
pic	4-Picolina (4-metil-piridina)
R	Sustituyente orgánico genérico
RNC	Fórmula general para un isocianuro
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Temperatura ambiente (<i>Room temperature</i>)
S	Disolvente
X	Halógeno genérico. A veces también incluye pseudohalógenos
Xy	2,6-Xililo (2,6-dimetil-fenilo)

AGRADECIMIENTOS

Quiero mencionar expresamente el nombre de todos los coautores de los artículos de investigación en los que se basa el trabajo que he presentado. Este discurso de ingreso no habría sido posible sin ellos. Los nombres se encuentran ordenados alfabéticamente:

Alcaraz Tomás, Carmen
Bautista Cerezo, Delia
Calmuschi-Cula, Beatrice
Cuadrado Ruiz, Jesús
Frutos Pedreño, Roberto
García López, José Antonio
García Sánchez, Eva
Grünwald, Claus
Hernández Ponte, Sergio
Jones, Peter G.
Martínez Viviente, Eloísa
Oliva Madrid, María José
Palin, Michael G.
Pérez Gómez, Marta
Ramírez de Arellano, María del Carmen
Turpín Saorín, Juana
Vicente Soler, José

Así mismo, es imprescindible agradecer la financiación obtenida del Ministerio de Economía y Competitividad, el Ministerio de Educación y Ciencia (o el nombre correspondiente, según las diversas legislaturas), la Fundación Séneca de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y la Universidad de Murcia.

ALGUNAS IMÁGENES PERSONALES



Hermanos Saura Llamas (marzo de 2014)



Grupo de Química Organometálica de la UMU (enero 2018)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: PRESENTANDO MIS CIRCUNSTANCIAS	3
AMPLIANDO LOS PALADACICLOS: LITERAL Y CONCEPTUALMENTE	9
1. HABLANDO DEL PALADIO	9
2. BUSCANDO NUEVOS PALADACICLOS.....	14
3. AMPLIANDO LOS PALADACICLOS Y UTILIZÁNDOLOS COMO INTERMEDIOS EN SÍNTESIS ORGÁNICA	23
3.1. Reacciones de inserción de moléculas insaturadas en el enlace Pd–C. Mecanismo general	23
3.2. Reactividad de los paladaciclos de seis miembros.....	24
3.2.1. Inserción de CO.....	24
3.2.2. Inserción de isocianuros	25
3.2.3. Inserción de alquenos.....	26
3.2.4. Inserción de alquinos	29
3.2.5. Inserción de alenos.....	31
3.3. Reactividad de los paladaciclos de ocho miembros.....	31
3.3.1. Inserción de CO	32
3.3.2. Inserción de isocianuros	33
3.4. Inserción de bencino.....	35
4. APLICANDO LOS PALADACICLOS EN CATÁLISIS	40
EPÍLOGO: MIRANDO AL FUTURO	44
BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXOS	59
ABREVIATURAS.....	61
AGRADECIMIENTOS	63
ALGUNAS IMÁGENES PERSONALES	65

**Discurso de contestación
a cargo del Académico de Número
Dr. Angel Ferrández Izquierdo**

*Si la generosidad tuviese nombre de mujer,
ese no podría ser otro que Isabel*
A. F.

Excmo. Sr. Presidente
Dignísimas Autoridades
Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

He de comenzar agradeciendo a todos los miembros de la Academia, muy especialmente a la Dra. Angela Molina, haberme concedido el honor y la satisfacción de contestar al Discurso de Ingreso, como Académica de Número, de la Dra. Isabel María Saura Llamas.

Como es habitual, glosaré los méritos de la nueva académica, justificando sus merecimientos para formar parte de nuestra institución. Pronto se percatarán de la brillante trayectoria académica que, abrazando la Química Organometálica, ha conducido a la Dra. Saura Llamas a la merecida recompensa que en breve recibirá. Aprovecharé para abrir el tarro de las esencias de esas otras cualidades que a menudo, inadvertidamente, no son ponderadas.

Me apresuro a enfatizar que la plaza que Isabel está a punto de ocupar no responde a cuota femenina alguna, pues la Academia disponía de una única vacante y su nombre surgió en un ambiente de general consenso. No obstante, a ella le gusta bromear argumentando que “se buscaba una química, de cincuenta y pocos años, especialista en Organometálica y cuya dirección electrónica fuera ims”.

Acabamos de escuchar su brillante discurso de ingreso en el que ha puesto toda su alma para mostrarnos las excelencias de los paladaciclos y sus aplicaciones.

He procurado que mi intervención responda al esquema habitual de un artículo de investigación tal como acostumbramos a redactar quienes enviamos nuestros resultados a los repertorios internacionales. A saber, introducción, resultados principales, conclusiones y bibliografía. Confieso que no me ha resultado fácil, pero perseveraré en mi empeño tomándolo como un reto más y convencido de salir airoso. He puesto especial empeño en lograr las fuentes bibliográficas que me acercaran a la faceta más personal de la Dra. Saura y reconozco que encontré muchos voluntarios dispuestos a abrirme de par en par sus archivos, pero comprenderán mi celo en guardar sus nombres, aunque les quedaré eternamente agradecido.

Introducción

Erase una vez una niña, la menor de cuatro féminas y tres varones, la pequeña de la casa, aquella de la que sus hermanos siempre dijeron que era la más lista. Con apenas tres años, sus padres presumían, con ocasión de las visitas, de las habilidades de la niña resolviendo rompecabezas, sobre todo uno con las provincias españolas que Isabel distinguía, sin fallo, por su forma. Era “el ojico derecho de su padre”, quien no tardaba en reponer, una y otra vez, aquella muñeca que con tanta frecuencia “se espeluchaba”.

Y empezó a asistir al cole. Un día, llorando, le dijo a su madre: “La señorita no me pregunta nunca”. Su madre, preocupada, acudió presurosa a hablar con la profesora, quien no dudó en responderle: “No se preocupe, señora, no le pregunto porque sé que siempre conoce la respuesta, y como no quiero que sus compañeras le tomen manía, le pongo directamente un 10 y así no hay problemas”.

En su casa se preguntaba mucho por los exámenes y las notas. Mientras sus hermanos contestaban con un escueto “bien” o “regular”, ella se deleitaba con una prolija respuesta, analizando el contenido de todas y cada una de las preguntas: “La primera era sobre los ríos de España y yo he contestado esto; la segunda iba sobre esto otro”, y así sucesivamente. Su padre se sentía tan satisfecho con tamañas explicaciones que, luego, lo intentaba, sin éxito, con el resto.

Como era corriente en la época, todos los viernes o sábado, los siete hermanos tenían que enseñar el boletín de notas a su padre, quien, en ocasiones, ordenaba un castigo por unos malos resultados. En una ocasión, uno de sus hermanos se mostraba pletórico ante su padre tras haber aprobado todas las asignaturas, hasta que no tardó en aparecer la benjamina, la que habitualmente tenía en todas matrícula de honor. Pero en aquella ocasión todas eran de 10, excepto una en la que figuraba un 9,30, así que el papá le dijo: “Isabel, hija, ¿qué pasa que estás flojeando?”. El hermano, totalmente consciente, advirtió que aquello era una “injusticia comparativa”. En una ocasión, su profesora de Química le calificó con un 11 un examen de ciencias, explicando que ni ella misma habría mejorado aquellas respuestas.

Desde pequeña se mostró como una persona muy entregada y responsable. Sus apuntes del colegio eran los de todos, aunque no siempre se los devolvían con puntualidad. En una ocasión, y el día anterior al examen, lloraba desconsoladamente: “Mamá, me falta el aparato reproductor femenino”. Se podrán imaginar la respuesta de su madre. Todas las noches sus compañeras copaban el teléfono en busca de aclaraciones a las dudas que tenían sobre las clases que habían recibido ese día. Llamadas eternas que acababan enfadando al resto de hermanos impedidos del uso del aparato.

Tras un brillante bachillerato, aquella adolescente, que siempre quiso ser química, se convierte en universitaria para comenzar la carrera de sus sueños. Su tónica de trabajo, dedicación y entrega se mantenían intactas. Sus apuntes, inmejorables, eran el refugio de sus compañeros.

Me apunta alguno de sus profesores que bastaba fijarse en el rostro de Isabel para cerciorarse de la efectividad de la enseñanza que transmitían. Con el paso del tiempo, aquellos apuntes, especialmente los de Química de la Coordinación, sirvieron a algún profesor para explicar dicha asignatura.

Si destacó en el bachillerato, se superó en la universidad, pues su brillante expediente académico le granjeó el Premio Extraordinario de Fin de Carrera y el Primer Premio Nacional de Terminación de Estudios Universitarios en Ciencias Químicas, otorgado por el entonces Ministerio de Educación y Ciencia. Su carrera estaba encarrilada, así que sus segundos pasos universitarios se los confesó al profesor José Vicente: “Yo quiero ser catedrática, como usted”.

Compartió los últimos años de su madre con una relación tan especial como divertida, reconociéndose como una auténtica pareja de hecho, incluso llegando a planificar el uso del mando de la tele. A Isabel siempre le ha gustado la literatura fantástica y es admiradora ferviente del Señor de los Anillos, cuyas películas visiona varias veces y con las versiones extendidas. Una tarde al llegar a casa, su madre le organizó una manifestación (unipersonal, claro está) por el pasillo con una pancarta que rezaba “No más Señor de los Anillos, queremos películas”. Los libros de Juego de Tronos los descubrió antes de que fueran los más vendidos. El primero lo adquirió a final del siglo pasado, cuando a casi nadie interesaba, porfiando en aquellas hazañas hasta que finalmente logra interesar a sus interlocutores.

Es sumamente generosa en todos los aspectos y basta insinuarle que cualquier cosa te gusta para que no tarde en regalártela. Y qué decir de su sonrisa, tan explosiva como penetrante. Adoraba a sus padres, y ahora a sus hermanos y sobrinos, a quienes organiza sesiones de cine, que ameniza con sus famosas cookies americanas.

Resultados principales

Los agruparé en los tres apartados siguientes.

Huella científica

Esta marca queda plasmada en sus numerosas publicaciones y aportaciones a congresos donde, seguramente influenciada por sus directores de tesis y sus más directos colaboradores, siempre ha primado la calidad frente a la cantidad. Su búsqueda de la excelencia en todas sus actividades puede documentarse por la calidad de sus publicaciones, todas ellas en revistas internacionales del más alto prestigio, la inmensa mayoría de ellas en el primer cuartil de las ramas de Química Multidisciplinar, Química Orgánica, Química Inorgánica o Educación en Química, alcanzando un factor de impacto promedio muy por encima del de las áreas de referencia, y casi dos mil citas. Todo ello, prueba de su decidida vocación científica, le ha merecido la evaluación positiva de toda su actividad investigadora y docente hasta la fecha.

Realizó estudios postdoctorales con el prestigioso John Gladysz en Salt Lake City. Para que nos hagamos una idea de quién hablamos, basta decir que, a día de hoy, cuenta con 1130 publicaciones -tres de ellas con Isabel- y casi 20000 citas. Regresó de EEUU plena de energía, allá por septiembre del pasado 91, impulsando la compra de aquellos primeros Mac en plena ebullición del acceso público a internet y del uso del correo electrónico. Formó parte del primer grupo de reincorporados a la Universidad de Murcia al margen de criterios economicistas y de necesidades docentes, como un singular precedente de lo que años después fue la figura de contratado Ramón y Cajal. Obtuvo su plaza por méritos de investigación.

Además de ser una brillante experimentalista, es una aguda observadora y una excelente intérprete de los resultados que obtiene. Presume

de tener el cajón mejor organizado del laboratorio, con unos matraces limpiísimos, y contados, y de la extrema pulcritud de sus placas. En cuanto al uso de la Resonancia Magnética Nuclear, se dice la “reina de los shims”. Me aseguran que es el alma de su grupo.

Como todo buen profesional universitario que se precie, sus facetas docente e investigadora se complementan con la de formadora y directora de jóvenes promesas, dirigiendo ya trabajos fin de grado, ya de máster, ya de doctorado.

Huella universitaria

Su impronta universitaria comenzó desde el primer instante que pisó un aula. Su vocación de servicio a la institución le llevó a dedicar mucho de su tiempo, durante ocho años, al desempeño de los cargos de Secretaria General y Delegada Especial del Rector para el Desarrollo Normativo. Durante el primer mandato del rector Ballesta las luces del edificio de Convalecencia brillaban, con demasiada frecuencia, hasta altas horas de la madrugada. Su paso por la Secretaria General ha marcado un antes y un después. Muchas de las nuevas titulaciones que se implantaron en la Universidad de Murcia en la primera década del siglo XXI se deben a su trabajo en la elaboración de las memorias y coordinación de los planes de estudio y profesorado.

Por su tradicional disposición y buen hacer, es el blanco de todos sus colegas, bien para formar parte de comisiones y tribunales, bien para colaborar en cualquier plan de mejora ya sea de la docencia, de la investigación, de la divulgación, de la gestión o de la transferencia de tecnología.

Huella social

Es en el ámbito social donde Isabel exhibe músculo. Maneja con soltura las relaciones personales a cualquier nivel, mantiene un exquisito trato con sus compañeros de trabajo, mostrándose siempre dispuesta a colaborar con ellos en las tareas comunes y a ayudarles tanto en la resolución de los problemas prácticos que se plantean en el día a día del laboratorio como en la discusión de los aspectos científicos de sus distintos proyectos de investigación, poniendo sus conocimientos a disposición de todos.

Pero con todo, lo que más destaca de Isabel Saura es una personalidad guiada por unos principios inquebrantables, o dicho de otra manera, es una persona íntegra. Te mira de frente para descubrir tus virtudes, jamás tus defectos, y te contagia de su alegría y su generosidad. Tiene una enorme capacidad para organizar, pero siempre respetando las opiniones y con una especial sensibilidad para que nadie se sienta de segunda.

¿Y algún defecto? Por supuesto: está permanentemente “agobiada”.

Conclusiones

La Dra. Saura es una científica con una trayectoria impecable, que conduce su vida aplicando el método científico y siempre con la excelencia como meta. Es una científica apegada al mundo actual y sus conflictos, con voz y criterio propios que defiende con vehemencia. En ella no cabe lo convencional. No es una excepcional mujer, sino una mujer excepcional. Cree firmemente en los principios y valores universitarios, de tal manera que diríase que ella es la encarnación del espíritu universitario. Es de una generosidad sin límites, haciendo suyos los problemas de los demás y sufriendolos en sus carnes, por lo que

es de lágrima fácil. Es de una humildad sin artificios, natural y transparente. Su lealtad a las personas en quien confía es absoluta. Entusiasta y de una alegría contagiosa, hace equipo y crea vínculos sentimentales. Te mira para descubrir tus fortalezas, jamás tus debilidades. Nunca te dará la razón sin antes discutir contigo.

Del rector Ballesta me quedé con esta frase: “Si en algo tienes que pecar por exceso, que sea de generosidad”. Según eso, Isabel estaría condenada eternamente al fuego abrasador.

Coda

Se me está acabando el verbo, pero antes debo reiterar mi agradecimiento entrañable a todas aquellas personas que me han abierto sus registros orales para penetrar en las entrañas del personaje en cuestión.

Y termino como empecé: si la generosidad tuviese nombre de mujer, ese no podría ser otro que Isabel.

Por todo eso, y por tantas cosas más, en nombre de todos los académicos de esta noble institución, querida “Reina del Norte”, te doy la bienvenida a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia. Estamos seguros que tus excepcionales condiciones, tanto personales como científicas, aportarán el refuerzo necesario para que esta Academia pueda alcanzar sus cometidos. Te felicito y hago extensivo mi pláceme a tus dos familias, Saura Llamas y Química Organometálica.

Muchas gracias por su amable atención.