



Laboratoire  
de Physique & Chimie  
des Nano-Objets

**INSA**

INSTITUT NATIONAL  
DES SCIENCES  
APPLIQUÉES  
TOULOUSE



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Nanopartículas de Ir y Ru/Ir estabilizadas con ligandos Carbeno N- Heterocíclico para activación de enlaces C-H**

**María Alejandra Zuluaga Villamil**

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Universidad  
Nacional de Colombia, Sede Bogotá Carrera 30 No. 45-03,  
Bogotá, Colombia.*

*Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO),  
Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA),  
Francia.*



# **Nanopartículas de Ir y Ru/Ir estabilizadas con ligandos Carbeno N- Heterocíclico para activación de enlaces C-H**

**María Alejandra Zuluaga Villamil**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias Química-investigación**

Director:

Edwin A. Baquero

Línea de investigación:

Nanocatálisis Organometálica

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Universidad Nacional de  
Colombia, Sede Bogotá Carrera 30 No. 45-03, Bogotá, Colombia.*

*Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO), Institut  
National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA), Francia.*

*A mis padres, que son el motor de mi vida.*



## 1. Agradecimientos

Quiero agradecer al profesor Edwin Baquero, por brindarme la oportunidad y la confianza de realizar esta investigación a su lado; por darme a conocer el maravilloso mundo de la organometálica, por compartir sus conocimientos de la manera tan dedicada que le caracteriza y por la paciencia sobrenatural que ha tenido que desarrollar ante las adversidades de esta maestría y mi cabeza distraída.

A Bruno Chaudret, por brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio y enseñarme que la ciencia es más divertida e interesante cuando aprendes que los errores solo son un intermediario de futuros descubrimientos. También, por toda su ayuda brindada durante la situación del COVID, estaré eternamente agradecida por ello.

A Gabi y a Juanma, mis padres adoptivos en Francia. No habría sobrevivido en muchos sentidos sin ellos. A toda la oficina en el LPCNO, con quienes compartí estos maravillosos meses y que también me brindaron toda su ayuda y buenos momentos que llevaré siempre conmigo.

A mi grupo de amigos en Colombia, Guaracha, por acompañarme en los momentos difíciles y por las videollamadas que me dieron vida en muchas ocasiones. A mis padres y familia, por todas las enseñanzas y el apoyo que me han dado, no podría haber dado con dos mejores personas como lo son mis padres, que me dieron la mejor crianza y a quienes amo con toda mi alma.

Finalmente, a INSA y a la Universidad Nacional de Colombia, mi alma máter, que me brindó la mejor educación y amplió mi manera de ver el mundo en muchas formas. Así como a la DIEB por financiar parte de esta tesis a través del proyecto con código HERMES 48530 y a la beca de movilidad internacional brindada por NanoX Graduate School of Research y el LPCNO, que ha dado paso a la colaboración entre universidades para este proyecto.



## 2. Resumen

La activación de enlaces C-H a través de la coordinación de enlaces sigma ha crecido en los últimos treinta años como una herramienta importante en la funcionalización de hidrocarburos.<sup>1</sup> Más específicamente, la deuteración de moléculas orgánicas a través de la activación de enlaces C-H (intercambio H/D) no solo es atractiva debido a las varias aplicaciones de estas moléculas deuteradas en las ciencias de la vida,<sup>2</sup> sino porque también es un proceso directo que no requiere de pasos intermedios que pueden conllevar al detrimento de la reacción.<sup>3</sup> Así mismo, el uso de nanopartículas metálicas (MNPs) pequeñas como catalizadores del intercambio H/D es de gran interés ya que son sistemas altamente eficaces, lo que conlleva a un estudio sistemático para tener control en la reactividad de las nanopartículas y así poder tener mejores selectividades en reacciones de intercambio H/D a través de activaciones C-H.<sup>4</sup> Esto se puede lograr mediante el adecuado uso de soportes o ligandos estabilizantes de las nanopartículas. La polivinipirrolidona (PVP) ha sido reportada como un soporte utilizado comúnmente en la síntesis de nanopartículas debido a que este polímero permite modificar propiedades como el crecimiento, la dispersión y la reducción debido a su naturaleza anfifílica.<sup>5</sup> Sin embargo, este tipo de estabilización suele presentar un alto nivel de aglomeración que puede afectar el área superficial y la selectividad de las nanopartículas. En este sentido, y gracias a sus propiedades estereoelectrónicas únicas, los ligandos Carbeno N-Heterocíclico (NHC) son ligandos versátiles que han sido ampliamente usados en la síntesis de complejos metálicos<sup>6</sup> y en la funcionalización de superficies metálicas.<sup>7,8</sup> Es así que se han reportado recientemente el uso de ligandos del tipo NHCs lipó e hidrosolubles como estabilizantes de nanopartículas de Ru<sup>9</sup> y Ru/Pt<sup>10</sup> para la deuteración enantioespecífica de L-lisina y 2-fenilpiridina, mostrando ser catalizadores eficientes en estos dos medios, pero presentando fenómenos de reducción en sistemas aromáticos. Las selectividades conseguidas muestran que los metilenos en las posiciones alfa, gama y épsilon respecto del grupo amino-ácido son susceptibles de ser deuterados cuando sólo se usa Ru en las MNPs, mientras que la selectividad mejora cuando se dopan con Pt, encontrándose que solo hay deuteraciones en las posiciones alfa y épsilon. No obstante, al aplicar estos sistemas en otros sustratos, no se obtienen altas selectividades y la reducción de sistemas aromáticos no disminuye para ninguno de estos sistemas, lo cual ha sido observado en nanopartículas de iridio reportadas en el último año.

En este orden de ideas, en este trabajo se presenta la síntesis de MNPs de Ru e Ir, así como las versiones bimetálicas Ru/Ir por el método de bottom up como catalizadores para la deuteración de 2-fenilpiridina, 2-metil-naftilamina, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina, L-lisina y L-fenilalanina. Estas NPs son dispersables tanto en medio orgánico como acuoso gracias a la presencia de soportes como PVP o ligandos estabilizantes del tipo NHC. Las MNPs fueron caracterizadas por técnicas convencionales tales como TEM, ATR-IR, DRX, y RMN en estado sólido donde se destaca la obtención de nanopartículas de tamaños entre 1 y 2 nm con una buena dispersión. Los sistemas aquí presentados fueron activos en la deuteración de 2-fenilpiridina, 2-metil-naftilamina, 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina, y L-lisina. Las MNPs presentaron selectividades inesperadas, pues no solo las posiciones 6 de la piridina y *orto* del anillo fenilo en la fenilpiridina se deuteraron, sino que también posiciones más alejadas como la 3, 4 y 5 de la piridina presentaron deuteración. Por otro lado, la posición 9 de la 2-metil-naftilamina y 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina y  $\alpha$  y  $\epsilon$  al grupo aminoácido de la L-lisina se deuteran completamente, mientras que con L-fenilalanina se presencié la reducción del anillo aromático. Interesantemente, tanto las NPs bimetálicas estabilizadas con PVP como las estabilizadas por NHC no presentaron reducción del anillo y se reconoció una diferente selectividad y

porcentaje de deuteración sobre la fenilpiridina, siendo superiores aquellas estabilizadas por NHC, mostrando un efecto electrónico del estabilizante, además de observarse una sinergia entre los comportamientos de NPs de Ru como de Ir.

**Palabras clave: Rutenio, Iridio, Nanopartículas, activación de enlaces C-H, Carbenos N-heterocíclicos.**

### 3. Abstract

The activation of CH bonds through the coordination of sigma bonds has grown in the last thirty years as an important tool in the functionalization of hydrocarbons.<sup>1</sup> More specifically, the deuteration of organic molecules through the activation of CH bonds (H/D exchange) is not only attractive due to the various applications of these deuterated molecules in life sciences,<sup>2</sup> but also because it is a direct process that does not require intermediate steps that can lead to the detriment of the reaction.<sup>3</sup> Likewise, the use of small metal nanoparticles (MNPs) as catalysts for H/D exchange is of great interest since they are highly efficient systems, which leads to a systematic study to control the reactivity of the nanoparticles and thus be able to have better selectivities in reactions of H/D exchange through C-H bond activation.<sup>4</sup> This can be achieved through the appropriate use of stabilizing supports or ligands of nanoparticles. Polyvinylpyrrolidone (PVP) has been reported as a commonly used support in the synthesis of nanoparticles because this polymer allows modifying properties such as growth, dispersion and reduction due to its amphiphilic nature.<sup>5</sup> However, this type of stabilization usually presents a high level of agglomeration that can affect the surface area and selectivity of the nanoparticles. In this sense, and thanks to their unique stereoelectronic properties, N-Heterocyclic Carbene (NHC) ligands are versatile ligands that have been widely used in the synthesis of complexes<sup>6</sup> and in the functionalization of metal surfaces.<sup>7,8</sup> This is how they have been Recently reported the use of lipo and water-soluble NHCs type ligands as stabilizers of nanoparticles of Ru<sup>9</sup> and Ru/Pt<sup>10</sup> for the enantiospecific deuteration of L-lysine and 2-phenylpyridine, showing to be efficient catalysts in these two media, but presenting reduction phenomena in aromatic systems. The selectivities achieved show that the methylenes in the alpha, gamma and epsilon positions with respect to the amino-acid group are capable of deuteration when only Ru is used in the MNPs, while the selectivity improves when they are doped with Pt, finding that there are only deuterations in the alpha and epsilon positions. However, when applying these systems to other substrates, high selectivities are not obtained and the reduction of aromatic systems does not decrease for any of these systems, which has been observed in iridium nanoparticles reported in the last year.

In this sense, here we present the synthesis of Ru and Ir MNPs, as well as the Ru / Ir bimetallic versions as catalysts for the deuteration of 2-phenylpyridine, 2-methyl-naftylamine, 5,6,7,8-tetrahydro-naftylamine, L-lysine and L-phenylalanine. These NPs are dispersible in both organic and aqueous media thanks to the presence of supports such as PVP or NHC as stabilizing ligands. MNPs were characterized by conventional techniques such as TEM, ATR-IR, XRD, and solid-state NMR. The systems presented here were active in the deuteration of phenylpyridine, 2-methyl-naftylamine, 5,6,7,8-tetrahydro-naftylamine, and L-lysine. The MNPs showed unexpected selectivity, since not only the 6 positions of pyridine and ortho of the phenyl ring in phenylpyridine were deuterated, but also further positions such as 3, 4, and 5 from pyridine were deuterated. On the other hand, the 9 position from 2-methyl-naftylamine and 5,6,7,8-tetrahydro-naftylamine, and the  $\alpha$  and  $\epsilon$  positions to the amino acid group of L-lysine were completely deuterated, while with L-phenylalanine the reduction of the aromatic ring was

witnessed. Interestingly, both the bimetallic NPs stabilized with PVP and those stabilized by NHC did not present ring reduction and a different selectivity and percentage of deuteration over phenylpyridine was recognized, those stabilized by NHC being higher, showing an electronic effect of the stabilizer, in addition to being observed a synergy between the behaviors of Ru and Ir NPs.

**Key words: Ruthenium, Iridium, Nanoparticles, C-H bond activation, N-Heterocyclic Carbenes.**

## 4. Contenido

1.	Agradecimientos.....	6
2.	Resumen .....	8
3.	Abstract.....	9
4.	Contenido .....	11
5.	Lista de figuras .....	13
6.	Lista de esquemas.....	15
7.	Lista de tablas .....	17
8.	Lista de símbolos y abreviaturas .....	18
9.	Lista de anexos .....	19
10.	Introducción.....	21
11.	Marco referencial.....	23
11.1	Nanopartículas metálicas .....	23
11.1.1	Definición y Síntesis de nanopartículas.....	23
11.1.2	Estabilización de nanopartículas.....	24
11.2	Carbenos N-heterocíclicos NHC .....	25
11.2.1	Carbenos N-Heterocíclicos para la estabilización de nanopartículas .....	28
11.3	Activación C-H.....	30
11.4	Activación H-H.....	32
11.5	Intercambio H/D .....	34
11.5.1	Intercambio H/D en farmacología .....	35
11.5.2	Intercambio H/D en moléculas para estándar interno.....	36
11.5.3	Intercambio H/D catalizado por metales de transición.....	36
11.5.4	Catálisis homogénea .....	37
11.5.5	Catálisis heterogénea .....	40
11.5.3	Intercambio H/D por activación de enlaces C-H en nanopartículas.....	41
12.	Objetivos generales y específicos.....	45
12.1	Objetivo general.....	45
12.2	Objetivos específicos .....	45
13.	Metodología.....	45
13.1	Consideraciones generales y materias primas .....	45
13.1.1	Resonancia Magnética Nuclear (RMN): .....	46
13.1.2	Microscopía electrónica de transmisión (TEM): .....	46
13.1.3	Espectroscopía infrarroja (IR): .....	46

13.1.4 Cálculos DFT:.....	46
13.1.5 HPLC con columna quiral: .....	46
13.2 Síntesis de compuestos .....	47
13.2.1 Síntesis del tetrafluoroborato de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-BF <sub>4</sub> ) y su carbeno libre 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes) (Esquema 17 a) .....	47
13.2.2 Síntesis de la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-SO <sub>3</sub> ) (Esquema 17 b).....	48
13.3 Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetálicas de rutenio e iridio soportadas en polivinilpirrolidona (PVP) (5% p/p) (Esquema 18).....	48
13.4 Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetálicas de rutenio e iridio estabilizadas con ligandos NHCs liposolubles e hidrosolubles (Esquema 19).....	49
13.5 Intercambio H/D (Esquema 20).....	50
14. Resultados y discusión .....	51
14.1 Sales de imidazolio IMesH-BF <sub>4</sub> e IMesH-SO <sub>3</sub> y sus respectivos NHCs libres IMes e IMes-SO <sub>3</sub> .....	51
14.2 Caracterización de nanopartículas de Ru e Ir .....	53
14.2.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM) .....	53
14.2.2 Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido (RMN-ES) .....	54
14.2.3 Difracción de rayos x en polvo .....	56
14.2.4 Espectroscopía infrarroja con reflectancia atenuada y transformada de Fourier (ATR-FTIR): .....	57
14.3 Intercambio H/D .....	60
15. Conclusiones y recomendaciones .....	71
16. Bibliografía.....	72
17. Anexos .....	79

## 5. Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Representación de las técnicas de síntesis de top-down y bottom-up.....	23
<b>Figura 2.</b> Estabilización de NPs por efectos electrostáticos y estéricos. ....	25
<b>Figura 3.</b> NHCs de uso común: IMes e IPr.....	27
<b>Figura 4.</b> Contribuciones de los orbitales metálicos en el enlace metal-NHC para un anillo de imidazol. ....	28
<b>Figura 5.</b> A) Espectros de masas MALDI-TOF de oligonucleótidos. ....	29
<b>Figura 6.</b> Intercambio H/D promovido por RuNPs/HDA en presencia de gas D <sub>2</sub> . ....	33
<b>Figura 7.</b> Diferentes modos de coordinación de hidruros en la superficie de Ru.....	33
<b>Figura 8.</b> Diferentes mecanismos propuestos durante el contacto del gas D <sub>2</sub> con la superficie de Ru. ....	34
<b>Figura 9.</b> Curva de morse para los enlaces C-H y C-D que relaciona la energía potencial de las distancias internucleares.....	35
<b>Figura 10.</b> Desplazamiento de masa deseado del estándar interno deuterado para evitar la superposición de señales. Figura tomada de la referencia 13.....	36
<b>Figura 11.</b> Intermedio de reacción de ciclometalación ofrecido en el intercambio H/D de acetanilidas. ....	39
<b>Figura 12.</b> Deuteración selectiva de varios sustratos por el complejo de rutenio [RuH <sub>2</sub> (SiEt <sub>3</sub> )(PPh <sub>3</sub> )(3-fenilindenilo)].....	39
<b>Figura 13.</b> Intercambio H/D en piridinas catalizado por Pd/C y Rh/C.....	40
<b>Figura 14.</b> Deuteración de tioéteres catalizado por Ru/C.....	40
<b>Figura 15.</b> Arriba: actividades de RuNPs@NHC sobre la deuteración enantioespecífica de L-lisina en función del pH. Abajo: esquema representativo de posiciones de deuteración en L-lisina catalizado por RuNPs@NHC en función del pH del medio.....	44
<b>Figura 16.</b> Espectro RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz en CDCl <sub>3</sub> ) para el tetrafluoroborato de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio .....	51
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz en CDCl <sub>3</sub> ) para el NHC 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes). ....	52
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz en D <sub>2</sub> O) para la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-SO <sub>3</sub> ). ....	52
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz en CDCl <sub>3</sub> ) para el carbeno libre formado, IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	53
<b>Figura 20.</b> Microscopía electrónica de transmisión para Ir(66%)Ru(34%)@PVP.....	53
<b>Figura 21.</b> Microscopía electrónica de transmisión para Ir(34%)Ru(66%)@IMes.....	54
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes.....	55

<b>Figura 23.</b> Difractograma de Rayos X para Ir(66%)Ru(34%)@IMes.....	56
<b>Figura 24.</b> Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs soportadas en PVP sin adsorción de CO.....	57
<b>Figura 25.</b> Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs estabilizadas con carbenos NHC IMesSO <sub>3</sub> K hidrosoluble sin adsorción de CO. ....	58
<b>Figura 26.</b> Espectro ATR-FTIR de NPs soportadas en PVP con adsorción de CO. ....	59
<b>Figura 27.</b> Espectro ATR-FTIR de NPs estabilizadas por IMes con adsorción de CO. ....	59
<b>Figura 28.</b> Espectro ATR-FTIR de NPs estabilizadas por IMesSO <sub>3</sub> K con adsorción de CO.....	60
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@PVP. Las señales denotadas con * corresponden a THF. ....	61
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para la 2-metil-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@IMes. ....	64
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para la 2-metil-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@PVP. ....	64
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes .....	65
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes.....	65
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para la L-Fenilalanina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@ImesSO <sub>3</sub> K .....	66
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para la L-Fenilalanina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@ImesSO <sub>3</sub> K .....	66
<b>Figura 36.</b> Cromatograma de L-lisina y D-lisina usados como referencias. ....	71
<b>Figura 37.</b> Cromatograma del producto de reacción obtenido tras la deuteración de L-lisina catalizado por Ru(34%)Ir(66%)@IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	71

## 6. Lista de esquemas

<b>Esquema 1.</b> Síntesis del primer carbeno N-heterocíclico estable. ....	26
<b>Esquema 2.</b> Estructuras resonantes presentes en los NHC. ....	26
<b>Esquema 3.</b> Efectos inductivos y mesoméricos en carbenos diamina. ....	26
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de nanopartículas de rutenio estabilizadas por carbenos N-Heterocíclico. ....	29
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de nanopartículas de Ir soportadas en NHC. ....	30
<b>Esquema 6.</b> Sustratos expuestos al intercambio H/D y H/T por nanopartículas de Iridio estabilizadas con NHC. ....	30
<b>Esquema 7.</b> Reacción de Murai catalizada por un complejo de Rutenio. ....	31
<b>Esquema 8.</b> Activación del enlace C-H catalizado por especies activas provenientes de la superficie de las nanopartículas vs la catálisis realizada en la superficie misma de las nanopartículas metálicas. ....	32
<b>Esquema 9.</b> Estructuras químicas de la tetrabenzina y la deutetrabenzina. ....	36
<b>Esquema 10.</b> Oxidación del efavirenz sin la formación de un metabolito responsable del mal funcionamiento de los riñones. ....	36
<b>Esquema 11.</b> Mecanismo de reacción propuesto por Heys para el HIE catalizado por Ir(III) de amidas y ésteres. ....	38
<b>Esquema 12.</b> Intercambio H/D en acetilnildas catalizado por el complejo Crabtree. .	38
<b>Esquema 13.</b> Deuteración de derivados de benceno en ausencia de un grupo director.	40
<b>Esquema 14.</b> Intercambio H/D del 1-butil-3-metilimidazolio con nanopartículas de Ir. ....	41
<b>Esquema 15.</b> Deuteración selectiva de compuestos nitrogenados por nanopartículas de Ru soportadas en PVP. ....	42
<b>Esquema 16.</b> Mecanismo de reacción del intercambio H/D propuesto en sustratos nitrogenados catalizado por nanopartículas de rutenio soportadas en PVP. ....	42
<b>Esquema 17.</b> a) Obtención del NHC libre IMes. b) obtención de la sal de imidazolio hidrosolubles IMesH-SO <sub>3</sub> . ....	47
<b>Esquema 18.</b> Síntesis de MNPs de Ru (a), Ir (b) y Ru/Ir (c) soportadas en PVP (1-3).	48
<b>Esquema 19.</b> a) Obtención <i>in situ</i> del NHC IMes-SO <sub>3</sub> K. b) Síntesis de MNPs de Ru con los ligandos NHC IMes e IMes-SO <sub>3</sub> K, c) Síntesis de MNPs de Ir con los ligandos NHC IMes e IMes-SO <sub>3</sub> K, d) Síntesis de MNPs de Ru/Ir con los ligandos NHC IMes e IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	49
<b>Esquema 20.</b> Intercambio H/D esperado en los sustratos L-lisina (a), L-Fenilalanina (b) y 2-fenilpiridina (c) catalizado por las MNPs. ....	50
<b>Esquema 21.</b> Rotación del grupo fenilo en la 2-fenilpiridina y su forma más estable. .	67
<b>Esquema 22.</b> Estructura 3D de la 2-fenilpiridina optimizada. ....	68

<b>Esquema 23.</b> HOMO calculado para la 2-fenilpiridina. ....	68
<b>Esquema 24.</b> LUMO calculado para la 2-fenilpiridina.....	68
<b>Esquema 25.</b> Estructura 3D de la L-fenilalanina. ....	69
<b>Esquema 26.</b> Estructura optimizada 3D de la L-fenilalanina. ....	69
<b>Esquema 27.</b> HOMO calculado para la L-fenilalanina.....	69
<b>Esquema 28.</b> LUMO calculado para la L-fenilalanina. ....	70

## 7. Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Intercambio H/D en el dodecano por distintos catalizadores heterogéneos ....	41
<b>Tabla 2.</b> Tamaño de partícula de nanopartículas sintetizadas soportadas en PVP. ....	53
<b>Tabla 3.</b> Tamaño de partícula de nanopartículas sintetizadas estabilizadas con IMes. .	54
<b>Tabla 4.</b> Incorporación de deuterio en fenilpiridina usando nanopartículas soportadas en PVP.....	62
<b>Tabla 5.</b> Incorporación de deuterio en fenilpiridina usando nanopartículas estabilizadas por IMes.....	62
<b>Tabla 6.</b> Incorporación de deuterio en 2-metil-naftilamina usando nanopartículas estabilizadas por IMes. ....	63
<b>Tabla 7.</b> Incorporación de deuterio en 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina usando nanopartículas estabilizadas por Imes. ....	65
<b>Tabla 8.</b> Incorporación de deuterio en L-lisina usando nanopartículas estabilizadas por IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	70

## 8. Lista de símbolos y abreviaturas

<b>Término</b>	<b>Abreviatura</b>
Carbeno N-Heterocíclico	NHC
Polivinilpirrolidona	PVP
Nanopartículas	NPs
(1,3-Bis (2,4,6-trimetilfenil) -1,3-dihidro- 2H-imidazol-2-ilideno)	IMes
1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6- trimetilfenil)imidazolio	IMesSO <sub>3</sub>
1-(3-propilsulfonato)-3-( 2,6- diisopropilfenil)imidazolio	IPrSO <sub>3</sub>
Administración de Medicamentos y Alimentos	FDA
hexadecilamina	HDA
bis(difenilfosfino)decano	dppd
Density functional theory	DFT
polivinil alcohol	PVA
polivinil eter	PVE
Hydrogen Isotope Exchange	HIE

## 9. Lista de anexos

<b>Anexo 1.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para la sal de imidazolio IMesH-BF <sub>4</sub> .....	79
<b>Anexo 2.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para el NHC libre 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes). .....	79
<b>Anexo 3.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ para la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-SO <sub>3</sub> ). .....	80
<b>Anexo 4.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ru@PVP.....	81
<b>Anexo 5.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ir@PVP.....	81
<b>Anexo 6.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ir(34%)Ru(66%)@PVP. ....	81
<b>Anexo 7.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ru@IMes. ....	82
<b>Anexo 8.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ir@IMes. ....	82
<b>Anexo 9.</b> Micrografía electrónica de transmisión para Ir(66%)Ru(34%)@IMes. ....	82
<b>Anexo 10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes. ....	83
<b>Anexo 11.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes. ....	83
<b>Anexo 12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes. ....	84
<b>Anexo 13.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ en estado sólido para las MNPs de Ru estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K. .	84
<b>Anexo 14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ru estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	85
<b>Anexo 15.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	85
<b>Anexo 16.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K.....	86
<b>Anexo 17.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	86
<b>Anexo 18.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	87
<b>Anexo 19.</b> Difractograma de Rayos X para Ru@IMes. ....	88
<b>Anexo 20.</b> Difractograma de Rayos X para Ir@IMes. ....	88
<b>Anexo 21.</b> Difractograma de Rayos X para Ir(34%)Ru(66%)@IMes. ....	89

<b>Anexo 22.</b> Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs estabilizadas con IMes sin adsorción de CO.....	89
<b>Anexo 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina sin deuteración. ....	90
<b>Anexo 24.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru@PVP.....	90
<b>Anexo 25.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ir@PVP.....	90
<b>Anexo 26.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@PVP. ....	91
<b>Anexo 27.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru@IMes. ....	91
<b>Anexo 28.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes. ....	91
<b>Anexo 29.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ir(66%)Ru(34%)@IMes. ....	92
<b>Anexo 30.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ir(34%)Ru(66%)@IMes. ....	92
<b>Anexo 31.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ para la 2-metilnaftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru@IMes.....	92
<b>Anexo 32.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 2-metilnaftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes.....	93
<b>Anexo 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 2-metilnaftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes. ....	93
<b>Anexo 34.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ru@IMes. ....	93
<b>Anexo 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes. ....	94
<b>Anexo 36.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-Lisina sin deuteración.....	94
<b>Anexo 37.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru@IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	94
<b>Anexo 38.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes-SO <sub>3</sub> K. ....	95
<b>Anexo 39.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes-SO <sub>3</sub> K.....	95
<b>Anexo 40.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@IMes-SO <sub>3</sub> K.....	95
<b>Anexo 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ para la L-Fenilalanina sin deuteración.....	96

## 10. Introducción

El intercambio isotópico H/D presenta importancias significativas en diferentes campos de la ciencia en la actualidad, como lo es el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos<sup>11</sup>, estudios proteómicos<sup>12</sup> y en su uso como posible estándar interno para espectrometría de masas.<sup>13</sup> Entre estos procesos, realizar el intercambio H/D a través de activaciones de enlace C-H ha destacado por sus ventajas sobre procesos como el de marcación con <sup>14</sup>C el cual ha sido relativamente abandonado debido a su alto costo, larga duración de la síntesis y métodos costosos de caracterización.<sup>14</sup> Mientras que el uso de activaciones de enlace C-H para este proceso es una metodología directa que no conlleva al detrimento de la misma por aumento de pasos de reacción comparado a otras metodologías. Es por esto que es esencial tomar en cuenta este fenómeno en el desarrollo de metodologías eficientes para conseguir el intercambio H/D en condiciones suaves, manteniendo buenas actividades y un buen control en la selectividad<sup>2</sup>.

El intercambio H/D puede ser catalizado por diferentes tipos de complejos metálicos. Por ejemplo, compuestos de Ir<sup>15,16</sup>, Ru<sup>17-19</sup>, Rh<sup>20</sup>, Pd<sup>21</sup> o Pt<sup>22</sup> han sido descritos en la literatura como catalizadores eficientes para esta transformación en fase homogénea. Sin embargo, el problema de estos sistemas es su poca reciclabilidad debido a que no se pueden separar del producto final para su reutilización. Por otro lado, sistemas heterogéneos han sido ampliamente usados en intercambios H/D, con la ventaja que estos se pueden recuperar al final de la reacción para reciclarlos de nuevo, conllevando a un aumento notorio de eficiencias en el proceso (altos valores de TON: Turn Over Number). Dentro de los distintos metales, los más empleados son Pd, Pt y Ru soportados sobre carbono (Pd@C, Pt@C and Ru@C).<sup>23,24</sup> Aun así, estos catalizadores presentan bajas selectividades conllevando a procesos colaterales indeseados, como por ejemplo procesos de hidrogenación de anillos aromáticos y/u olefinas. Es por esto por lo que surge la necesidad de diseñar nuevos catalizadores que comprometan las ventajas de ambos tipos de catálisis, tanto la homogénea como la heterogénea. Esto se puede conseguir con el uso de nanopartículas metálicas (MNPs) como catalizadores. Las MNPs han demostrado ser catalizadores muy eficientes en esta reacción debido a sus propiedades electrónicas únicas y la posibilidad de modularles el tamaño, la forma y la composición, lo cual permite tener control en sus propiedades catalíticas.<sup>1</sup> Uno de los grandes problemas que poseen las MNPs es la agregación, el cual es un proceso termodinámicamente espontáneo. No obstante, este problema se puede solucionar por la adición de ligandos en el medio, los cuales estabilizan tales tamaños de partículas por coordinación a la superficie. Adicionalmente, y gracias a la naturaleza de estos ligandos, la reactividad, solubilidad, selectividad y/o actividad pueden ser fácilmente modulables lo cual constituye una gran ventaja sobre los catalizadores heterogéneos convencionales.<sup>25</sup>

Como una reseña importante, las MNPs no han sido tan ampliamente exploradas como catalizadores en la activación de enlaces C-H en condiciones suaves en comparación con los complejos metálicos. Esta reacción no solo podría ser aplicada en procesos de deuteración de moléculas orgánicas, sino que también podría ser de ayuda como modelo para entender la reactividad, y por ende la selectividad, de la superficie de las MNPs.<sup>26</sup> Por ejemplo, se han realizado avances en la síntesis de nanopartículas de Ru como catalizadores eficientes en la deuteración enantioespecífica de L-lisina<sup>9</sup>, así como la mejora en la selectividad del proceso, mediante la incorporación de Pt a dichas nanopartículas para modular su reactividad, obteniéndose deuteraciones de manera selectiva en las posiciones alfa y épsilon respecto del grupo amino-ácido.<sup>10</sup>

A pesar de esto, el intercambio isotópico en moléculas con anillos aromáticos y aquellas en presencia de heteroátomos, como por ejemplo las anilinas, continúa presentando problemas en las nanopartículas de rutenio debido a que este es capaz de hidrogenar los sistemas aromáticos. En este sentido, el iridio ha mostrado ser un metal altamente selectivo para el intercambio H/D,<sup>27</sup> suprimiendo la reducción de sistemas aromáticos al momento de deuterar anilinas. Sin embargo, nanopartículas de este metal no son capaces de deuterar enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H, lo que sí se puede conseguir con rutenio.

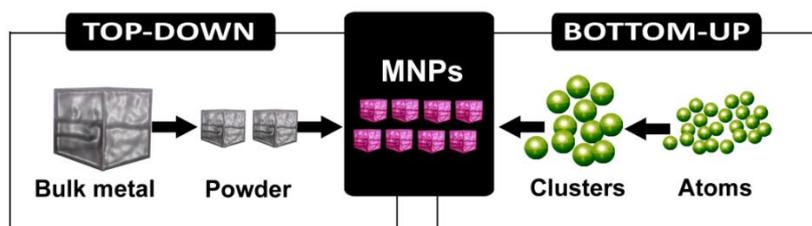
Con lo anterior descrito, en este trabajo se presenta la síntesis de nanopartículas bimetálicas de Ru/Ir como catalizadores en procesos de intercambio H/D a través de activación de enlaces C-H. Estas son dispersables tanto en medios orgánico como acuoso, gracias a la presencia de soportes como PVP y de ligandos estabilizantes del tipo NHC que proporcionan no solo la estabilidad a las MNPs sino que también una distinta solubilidad. Este trabajo de investigación surgió de la necesidad de encontrar sistemas más eficaces y selectivos hacia el proceso de deuteración tanto de aminoácidos de una manera enantioespecífica y selectiva hacia ciertos grupos metileno, así como también la deuteración de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en anilinas tales como 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina sin que se afecte la parte aromática de la misma. Esto es debido a que MNPs de Ru son capaces de realizar deuteraciones en dichos tipos de enlace, pero con la desventaja de que la parte aromática se puede hidrogenar en un proceso colateral. Por otro lado, las MNPs de Ir son capaces de realizar deuteraciones de anilinas sin hidrogenar la parte aromática, pero no son capaces de deuterar enlaces del tipo C(sp<sup>3</sup>)-H. Es así como se busca una sinergia de las propiedades de ambos metales en estos procesos de deuteración mediante la obtención de nanopartículas bimetálicas de Ru/Ir, donde se desea obtener altas actividades y selectividades en el intercambio H/D de sustratos como L-lisina, L-fenilalanina, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina, entre otros.

# 11. Marco referencial

## 11.1 Nanopartículas metálicas

### 11.1.1 Definición y Síntesis de nanopartículas

El término recientemente acuñado "nanocatálisis" combina la catálisis coloidal (nanopartículas metálicas dispersas en disolución que son responsables de la reactividad inducida) y la catálisis en nano-objetos diseñados, donde las nanopartículas pueden ser enlazadas a ligandos que pueden modificar la vía y la selectividad de las reacciones orgánicas catalizadas. Las nanopartículas relacionadas a este proceso se definen como cualquier partícula de tamaño entre 1 a  $10^3$  nm y han sido objeto de estudio importante en los últimos años ya que han demostrado poseer propiedades únicas o mejores en comparación con otro tipo de materiales en campos como la química, medicina y ciencia de materiales.<sup>28</sup> De manera similar a la catálisis heterogénea y homogénea, las características de estas nanopartículas, como forma y funcionalidad, están determinadas por la elección de precursores y el método utilizado para su síntesis. Hasta el día de hoy existen dos técnicas principales para la obtención de este tipo de partículas: top-down y bottom-up (figura 1).<sup>29</sup> El método top-down consiste en la degradación de materiales en bulk por métodos físicos o químicos con el fin de disminuir sus tamaños de partícula hasta conseguir nanopartículas. Mientras que en el método bottom-up los precursores son moléculas que contienen átomos metálicos, los cuales se descomponen en condiciones controladas para agregar esos átomos hasta obtener tamaños de partículas nanométricos. Aunque su uso depende del producto de interés, la técnica de bottom-up presenta algunas ventajas ya que las posibilidades de contaminación son más reducidas y el control de las propiedades de las nanopartículas es mayor al permitir intervenir en procesos como la estabilización y el crecimiento de estas.



**Figura 1.** Representación de las técnicas de síntesis de top-down y bottom-up.

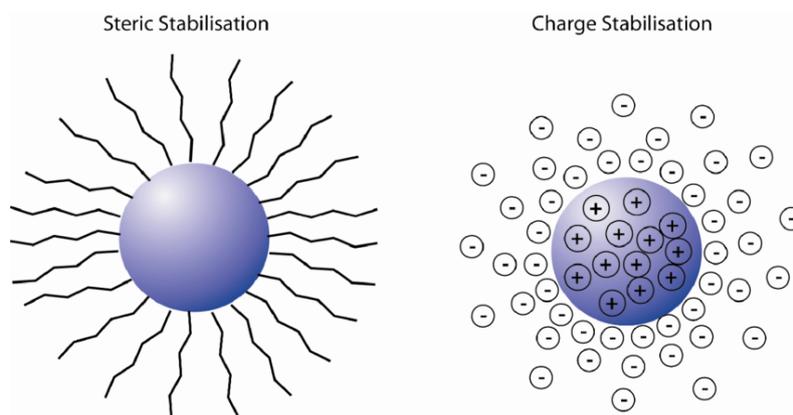
En la actualidad se cuenta con múltiples métodos de síntesis que permiten la obtención de nanopartículas con un amplio espectro de aplicaciones. Entre las técnicas más utilizadas se encuentran la termodescomposición,<sup>30</sup> la descomposición asistida por ultrasonido,<sup>31</sup> la reducción de sales metálicas,<sup>32</sup> la descomposición de precursores organometálicos,<sup>33</sup> entre otros. En la síntesis de nanopartículas metálicas o bimetálicas, la descomposición de precursores organometálicos se presenta como una opción favorable para la obtención de nanopartículas monodispersas, lo cual permite realizar un estudio más detallado de las mismas al poseer propiedades, tamaño y forma homogénea en su estructura y su actividad catalítica, haciendo más fácil el análisis de su mecanismo y selectividad en general.

El mecanismo consiste en la descomposición y/o reducción del precursor, o los precursores organometálicos, como una primera etapa que da paso a la liberación de átomos metálicos para la formación de núcleos (nucleación) que ocurre cuando la concentración de estas partículas es elevada y finaliza cuando esta alcanza un cierto umbral crítico que impide continuar con su formación,<sup>34</sup> dando comienzo a la adición progresiva pero controlada (crecimiento homogéneo) de átomos en cada núcleo o en la coalescencia entre núcleos. La nucleación y el crecimiento pueden ser controlados con la descomposición de los precursores. Cuando se realiza una descomposición rápida, hay un favorecimiento del proceso de nucleación; pero si esta es lenta, se verá favorecido el proceso de crecimiento.<sup>35</sup> En todos los casos, es de vital importancia el uso de agentes estabilizantes que impidan que las nanopartículas que se van formando se agreguen hasta formar el material en bulk, lo cual es termodinámicamente favorable. Hablaremos en la siguiente sección sobre cómo se consigue la estabilización de nanopartículas.

### ***11.1.2 Estabilización de nanopartículas***

El proceso termodinámicamente favorable de aglomeración de nanopartículas puede ser prevenido con el uso de un agente estabilizante, como pueden ser polímeros, óxidos inorgánicos, metal-organic frameworks (MOFs), carbono mesoporoso, zeolitas, líquidos iónicos, entre otros. Estos agentes utilizan tres tipos de estabilización que dependerán de su forma, estructura y tamaño: la estabilización electrostática, la estabilización estérica y una combinación de estas dos aún poco estudiada llamada estabilización electrostérica.<sup>25</sup>

La estabilización electrostática consiste en la adsorción de iones que generan una doble capa eléctrica alrededor de las nanopartículas cuyo funcionamiento ha sido propuesto como una repulsión de fuerzas Coulumbicas entre ellas, previniendo la aglomeración siempre que el potencial eléctrico existente sea lo suficientemente grande (figura 12).<sup>36</sup> De esta manera, existe un equilibrio en que las nanopartículas son estabilizadas por fuerzas atractivas de Van der Waals y la aglomeración es prevenida por la repulsión de fuerzas electrostáticas. Por su parte, la estabilización estérica puede consistir bien sea por la quimiadsorción de moléculas en la superficie de los nanoclusters, formando una capa protectora que a su vez brinda una barrera estérica responsable de evitar la aglomeración de las partículas y de la dispersión de las mismas (figura 12), así como puede consistir en la presencia de polímeros alrededor de las NPs y que aunque no se adsorban sobre la superficie, evitan que las NPs se acerquen entre sí inhibiendo el proceso de aglomeración. Los agentes más utilizados para este tipo de estabilización son polímeros del tipo polivinilpirrolidona (PVP), polivinil alcohol (PVA) o polivinil eter (PVE), pero existen otro tipo de estructuras menos estudiadas como dendrímeros, microgeles y algunos surfactantes que poseen una importante cualidad en que su composición propone diferentes solubilidades para los nanoclusters pero no son generalmente preferidos sobre otros estabilizadores debido a que forman fuertes enlaces con las nanopartículas y pueden causar el envenenamiento de las mismas.



**Figura 2.** Estabilización de NPs por efectos electrostáticos y estéricos.

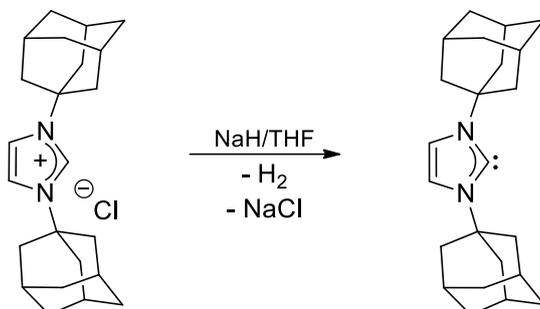
La estabilización de nanopartículas también es posible haciendo uso de moléculas orgánicas gracias a sus propiedades de coordinación hacia los metales, principalmente aquellas que poseen la presencia de un heteroátomo, como pueden ser las aminas, ácidos, fosfanos, tioles y carbenos, siendo estos últimos especies con características particularmente llamativas pues como se ha expresado anteriormente, la elección de los ligandos dependerá de la aplicación, estructura, tamaño y actividad destinada a las nanopartículas. Con esto en consideración, los carbenos N-heterocíclicos (NHC) resultan ser excelentes ligandos para estabilizar las nanopartículas metálicas debido a su alta capacidad para donar electrones, y que además pueden ser sintetizados de múltiples formas, según sea la necesidad del catalizador además de poseer una importante estabilidad térmica en comparación con sus congéneres, los ligandos fosfano, que presentan ciertas desventajas como su fácil degradación redox. Es por esto por lo que la siguiente sección se dedicará a los ligandos NHC.

### 11.2 Carbenos N-heterocíclicos NHC

Como una definición general, los carbenos son compuestos neutros que contienen un carbono divalente y una capa de valencia de seis electrones. Son entidades que generalmente son muy reactivas e inestables. Se trata de moléculas cíclicas que contienen un carbeno en estado singlete y al menos un nitrógeno en su estructura en el caso de los carbenos N-heterocíclicos, los cuales son dadores  $\sigma$  de dos electrones gracias a la presencia de un carbono divalente y poseen poca capacidad aceptora  $\pi$ . Estos poseen la gran ventaja de formar enlaces fuertes con los centros metálicos, con poca tendencia a la disociación, además de ser capaces de separar las propiedades electrónicas de las estéricas, lo cual no es posible con sus congéneres, los ligandos fosfano. Esto es particularmente beneficioso en su uso como ligandos en catalizadores organometálicos.<sup>6</sup>

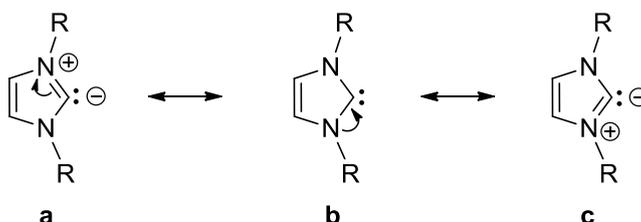
Los NHC fueron reportados por primera vez por Wanzlick<sup>37</sup> en 1968. Sin embargo, fue después del aislamiento del primer NHC estable y cristalino [1,3-bis(adamantil)imidazol-2-ilideno] por Arduengo en 1991 (esquema 11),<sup>38</sup> cuando se convirtieron en compuestos muy atractivos para la comunidad científica, propiedad que sería ampliamente utilizada posteriormente para la estabilización de diferentes especies. El carbeno de Arduengo fue estable debido a que los grupos voluminosos adamantilo evitan que el carbeno dimerice para formar la respectiva olefina. Posteriormente, el potencial de los NHC como ligandos espectadores en la catálisis fue descubierto por Herrmann y colaboradores<sup>39</sup> en 1995, lo que provocó un interés de investigación generalizado en los procesos catalíticos que involucran tales compuestos. La plétora de trabajo en el campo ha dado lugar a importantes avances en el desarrollo de una gran variedad de ligandos de tipo NHC<sup>40</sup> y

sus complejos de metales de transición, en los que los derivados de imidazolio o sales de 4,5-dihidroimidazolio son los más aplicados en catálisis homogénea. Un ejemplo notable de complejos de este tipo se refiere a los catalizadores de rutenio desarrollados por Grubbs y colaboradores para reacciones de metátesis, por lo que se otorgó el premio Nobel en el año 2005.

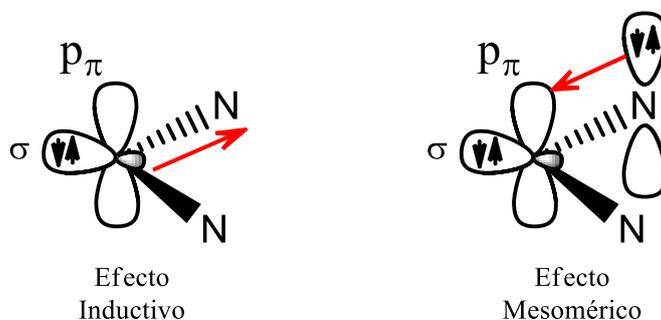


**Esquema 1.** Síntesis del primer carbeno N-heterocíclico estable.

Los NHC que contienen imidazoles se encuentran entre los más conocidos y utilizados en el mundo de los carbenos. De hecho, los NHC se caracterizan por su alta estabilidad en comparación con otros tipos de carbenos que pueden descomponerse a bajas temperaturas.<sup>41</sup> Los NHC pueden exhibir tres estructuras electrónicas resonantes diferentes (esquema 12), de ellas se concluye que su carácter es nucleofílico (estructuras a y c en esquema 12) cuando se encuentra en forma libre. El par de electrones se encuentra en un orbital molecular  $sp^2$ , que puede estabilizarse por la presencia de los dos átomos de nitrógeno adyacentes.<sup>42</sup> Esta estabilidad se explica por los efectos mesoméricos e inductivos que actúan de forma sinérgica. El par de electrones se estabiliza por el efecto inductivo de los heteroátomos, al mismo tiempo que la donación  $\pi$  de sus electrones no enlazantes al orbital p vacío ubicado en el carbono carbénico en el estado singlete, reduce su deficiencia de electrones (esquema 13).

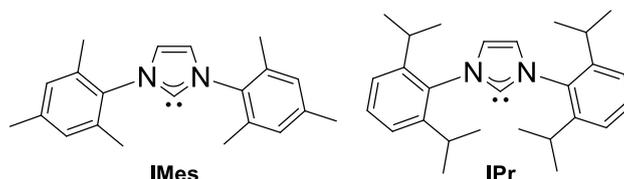


**Esquema 2.** Estructuras resonantes presentes en los NHC.



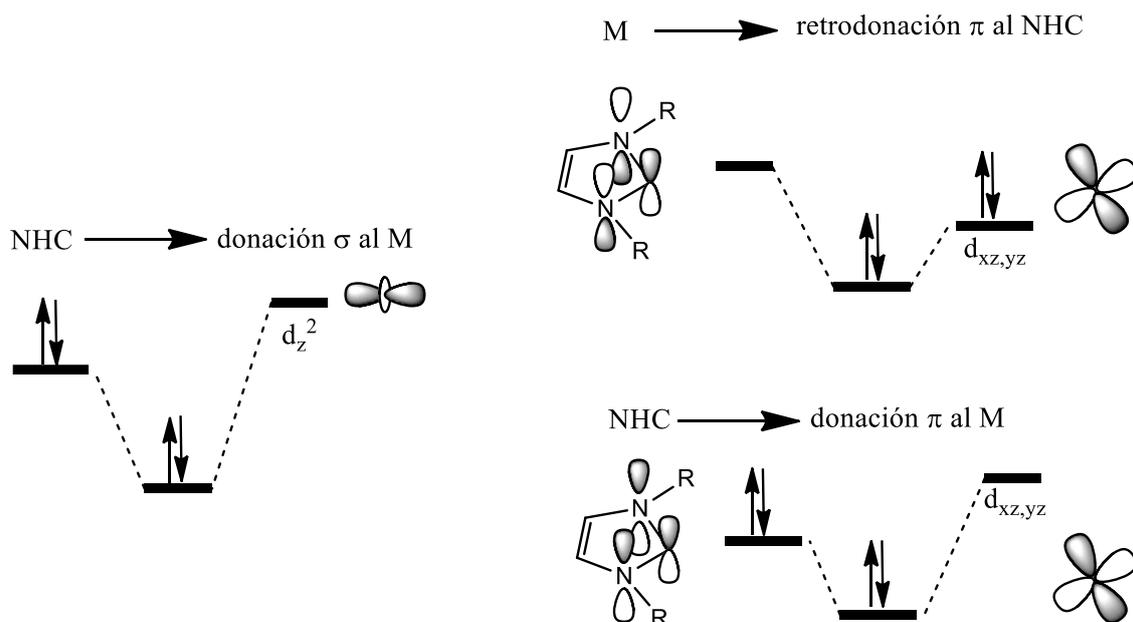
**Esquema 3.** Efectos inductivos y mesoméricos en carbenos diamina.

La estabilidad de los carbenos libres surge del impedimento estérico de los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno. Cuando estos sustituyentes son alquilo o anillos aromáticos simples, los carbenos no se pueden aislar debido a que poseen tamaños pequeños. Por otro lado, cuando estos anillos aromáticos están protegidos por grupos voluminosos, se favorece el aislamiento ya que, como se mencionó arriba, se evita la dimerización del carbeno para formar la olefina. Dos NHCs ampliamente utilizados gracias a su alta estabilidad son el IMes (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno) e IPr (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) (figura 13).



**Figura 3.** NHCs de uso común: IMes e IPr.

Los NHC tienen características electrónicas y estéricas muy interesantes que pueden, por un lado, promover su estabilidad y, por otro, modular la reactividad de los catalizadores correspondientes. Los efectos electrónicos (figura 14) pueden desempeñar un papel importante porque los NHC son excelentes donores  $\sigma$ . Las contribuciones  $\pi$  también han sido demostradas por Cavallo y colaboradores demostrando la presencia de una donación  $\pi$  y una retrodonación  $\pi$  entre el orbital  $d$  del metal y los NHC.<sup>41</sup> Los NHC saturados exhiben una mayor capacidad dadora, lo que puede explicar la mayor reactividad de los complejos correspondientes en comparación al de los complejos con NHCs insaturados. El efecto *trans* significativo exhibido por los derivados saturados permite la descoordinación de los ligandos lábiles en la posición *trans* al ligando NHC en complejos moleculares, induciendo así una generación más rápida de la especie activa. Sin embargo, la alta estabilidad de los NHC se atribuye principalmente al impedimento estérico porque al cambiar los sustituyentes unidos a los átomos de nitrógeno, las variaciones en los efectos electrónicos son mínimas. En conclusión, los NHC son ligandos versátiles que poseen propiedades stereoelectrónicas únicas convirtiéndolos en excelentes candidatos de estabilizantes de nanopartículas.

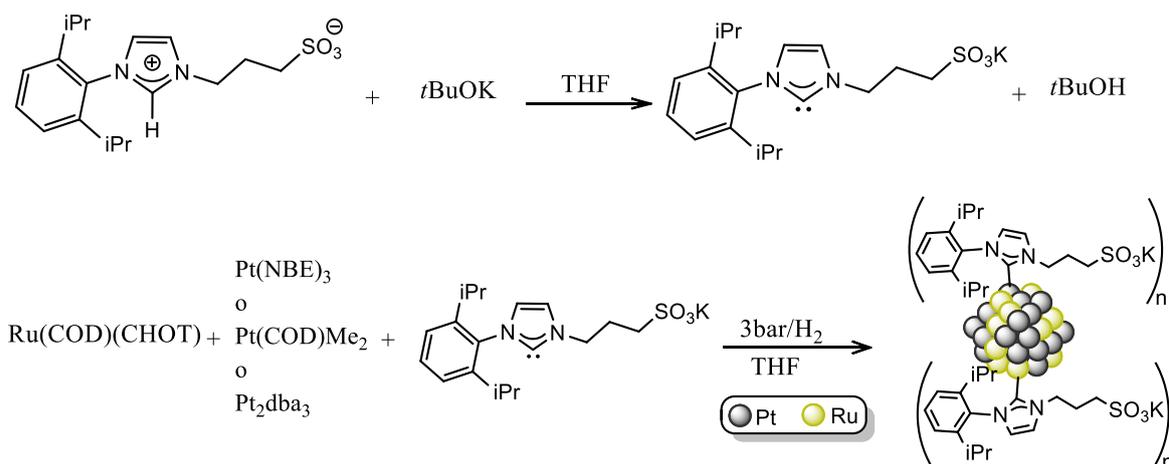


**Figura 4.** Contribuciones de los orbitales metálicos en el enlace metal-NHC para un anillo de imidazol.

### 11.2.1 Carbenos N-Heterocíclicos para la estabilización de nanopartículas

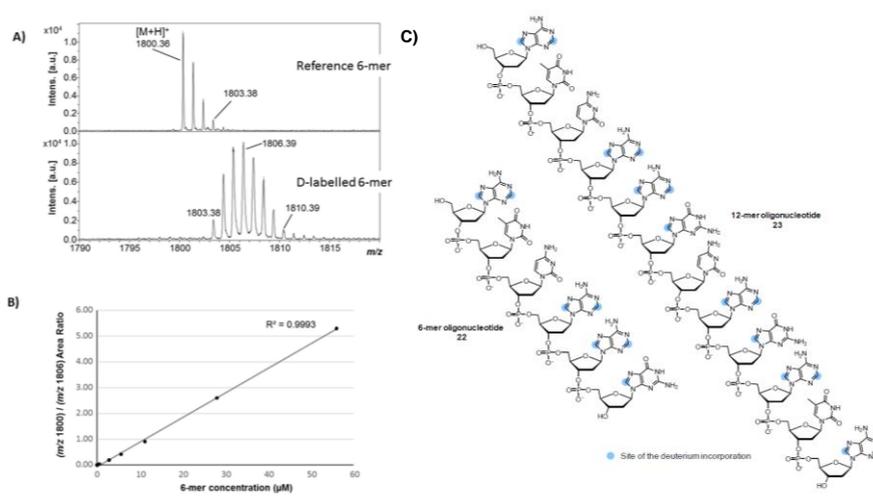
Gracias a las propiedades estereoelectrónicas únicas, los NHC forman enlaces estables e inertes con la superficie del metal, lo que les permite ser ligandos ejemplares para estabilizar nanopartículas. La primera propuesta para la interacción de los NHC, formados *in situ* por desprotonación en presencia de una base, con nanopartículas fue publicada en 2005 por Ott et al.<sup>43</sup> Además del trabajo citado anteriormente de nanopartículas de rutenio estabilizadas con NHC hidrosolubles, las NPs de Ru también han sido utilizadas por Bhatia et al. en el intercambio H/D de aminoácidos por electrocatalisis.<sup>43</sup> Los autores utilizaron NPs de Ru soportadas sobre carbón activado (RuNPs/ACC). El método descrito permitió la deuteración de aminas y alcoholes. El ánodo de platino actúa como contraelectrodo y la reacción tiene lugar en el cátodo formado por RuNPs/ACC. Se observó una mejor incorporación de deuterio en alcoholes en la posición  $\alpha$  del grupo OH en comparación con las aminas. Un mecanismo similar al propuesto por Taglang et al.<sup>44</sup> fue presentado.

En el estudio por comprender mejor el comportamiento de las nanopartículas bimetálicas, Bouzouita et al. estudió la influencia de la introducción de átomos de Pt en la superficie de NPs de Ru.<sup>10</sup> En este trabajo, se prepararon varias NPs bimetálicas de RuPt (esquema 14) y estudiaron la influencia del precursor de Pt en la composición de la superficie y por lo tanto en la reactividad catalítica de las NPs obtenidas. El intercambio de átomos de Ru por Pt llevó a una disminución en la velocidad de reacción de intercambio H/D en la posición  $\alpha$  de L-lisina sin una modificación significativa de la reactividad en la posición  $\epsilon$ . Para explicar estos efectos, los autores propusieron un efecto quelato entre los grupos amina y ácido de L-lisina en la superficie de la nanopartícula. Esto causaría una adsorción más fuerte de los grupos cercanos a la posición  $\alpha$  en la superficie de RuPt. Por tanto, la introducción de Pt en la superficie daría como resultado una coordinación más fuerte del carboxilato con una disminución análoga de la actividad catalítica hacia la deuteración en  $\alpha$ .



**Esquema 4.** Síntesis de nanopartículas de rutenio estabilizadas por carbenos N-Heterocíclico.

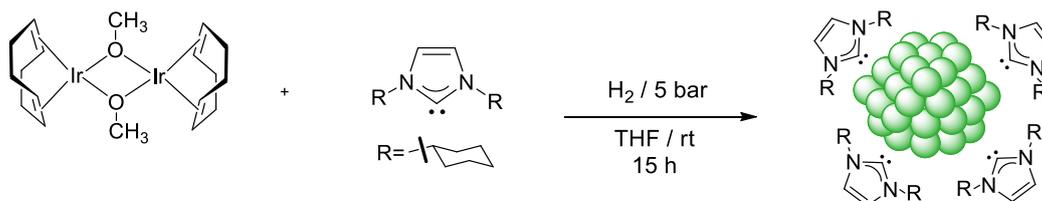
Palazzo et al. han utilizado recientemente NPs de Ru estabilizadas por NHC para mejorar las reacciones de intercambio H/D de derivados de nucleobases. De hecho, en este caso, las NPs de Ru estabilizadas con PVP se utilizaron eficazmente en la deutерación de varias biomoléculas (nucleósidos, nucleótidos, xantinas) y fármacos, pero fueron menos eficaces cuando se tuvieron que adoptar condiciones más desafiantes en el caso de la tritización de fármacos o deutерación de oligonucleótidos de alto peso molecular. De esta manera, el uso de un agente estabilizador más organosoluble como el carbeno ICy (N, N-diciclohexilimidazol-2-ilideno) modificó profundamente la reactividad de las NPs de Ru, que se volvieron más eficaces frente a la activación de enlaces del tipo C(*sp*<sup>2</sup>)-H. Este último permitió la alta actividad específica en la tritización de fármacos en disolventes orgánicos. Por otro lado, en el caso de la deutерación de oligonucleótidos, el uso de carbenos solubles en agua como IPrSO<sub>3</sub>K [3-(2,6-diisopropilfenil)-1-(3-sulfonatopropil de potasio)-imidazol- 2-ilideno] permitió la síntesis de una biomolécula oligonucleotídica que podría usarse como estándar interno para la cuantificación en espectrometría de masas (figura 15).<sup>45</sup>



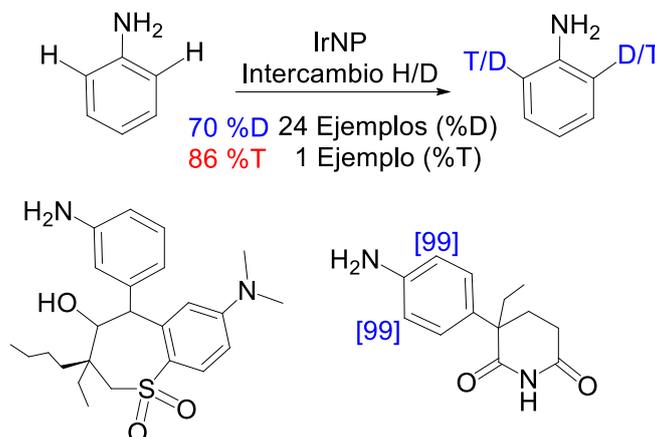
**Figura 5.** A) Espectros de masas MALDI-TOF de oligonucleótidos de 6 meros nativos y marcados con deuterio. Se observaron macizos de isótopos no superpuestos después del marcaje con D. B) Curva de calibración obtenida para el 6-mer nativo de 0,56 µM a 56 µM, usando una concentración de 6-mer marcado con deuterio fijada a un valor constante de 280 µM

(concentración total). Los isótopos más intensos se utilizaron para especies nativas y marcadas con D ( $m/z$  1800,36 y  $m/z$  1806,39, respectivamente). C) Estructuras de los oligonucleótidos marcados. Tomado de referencia 71.

Finalmente, y refiriéndonos a nanopartículas de iridio, Valero et al. lograron sintetizar en el 2019 este tipo de nanopartículas estabilizadas con NHCs (esquema 15) para realizar un intercambio H/D eficiente y selectivo en diferentes tipos de sustratos, especialmente anilinas,<sup>27</sup> para estudiar la capacidad de este metal para disminuir el efecto reductivo sobre compuestos de alta aromaticidad, encontrando que el iridio es capaz de generar una deutерación selectiva, con altos porcentajes de incorporación isotópica y sin observar el efecto negativo de la reducción en estas anilinas (esquema 16).



**Esquema 5.** Síntesis de nanopartículas de Ir soportadas en NHC



**Esquema 6.** Sustratos expuestos al intercambio H/D y H/T por nanopartículas de Iridio estabilizadas con NHC.

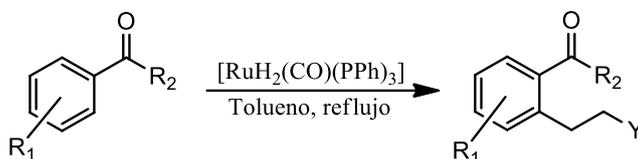
Estos son los estudios publicados sobre estabilización de nanopartículas metálicas con ligandos NHC para aplicaciones catalíticas en procesos de intercambio H/D. Sin embargo, hay varios estudios publicados en la literatura sobre estabilización de NPs con NHC para otras aplicaciones. Para mayor información, se pueden consultar las tres revisiones que se han publicado hasta la fecha.<sup>7,46,47</sup>

### 11.3 Activación C-H

La activación de enlaces C-H tiene un principio tan sencillo como la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno para formar otro de tipo C-X, C-C, entre otros. Sin embargo, activar un enlace de esta naturaleza requiere mucha energía pues la disociación de enlace es del orden de 440 kJ/mol. Esto indica que esta clase de enlaces son muy estables. Con esto como precedente, la manera inteligente para poder activar un enlace C-H es hacer que los enlaces que se formen después de la activación sean aún más estables. Esto causará que la reacción esté favorecida termodinámicamente. Pues bien, esto se consigue usando metales de transición, preferiblemente de la segunda o tercera serie de transición, ya que las energías de enlaces M-C y M-H que se generan tras la activación del enlace C-H son

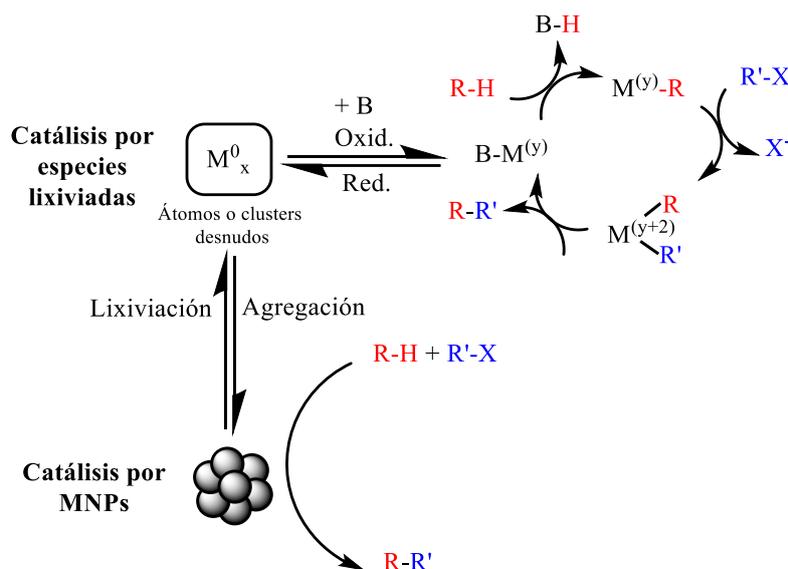
lo suficientemente estables para favorecer el proceso termodinámicamente (reacciones fuertemente exotérmicas). Adicional a esto, si se logra luego transformar el enlace C-H a uno más fuerte (p. ej. C-D, C-C, entre otros), se estaría favoreciendo termodinámicamente aún más la reacción. Lo descrito anteriormente constituye la razón principal del porqué se pueden conseguir procesos catalíticos efectivos mediados por metales de transición en las activaciones y funcionalizaciones de enlaces C-H. Gracias a esto, sus utilidades son infinitas, tanto así que se ha convertido en un foco importante de investigación durante los últimos años, dado su gran potencial para la síntesis de moléculas orgánicas funcionalizadas usando, idealmente, hidrocarburos como precursores. Anteriormente hemos descrito algunos ejemplos de este fenómeno para reacciones con iridio y rutenio, pero estos mismos pueden ser expandidos a todo tipo de metales de transición.

Entre las reacciones más conocidas que implican este tipo de activación se encuentra la reacción de Murai (esquema 6), en la que ocurre una alquilación de cetonas aromáticas a través de una activación del enlace C-H en posición *orto* catalizada por complejos organometálicos de rutenio.<sup>48</sup>



**Esquema 7.** Reacción de Murai catalizada por un complejo de Rutenio.

En nanocatálisis (catálisis llevada a cabo por nanopartículas), sin embargo, este tipo de activación no ha sido tan estudiada todavía. Se encuentran algunos ejemplos de catálisis con nanopartículas en que se hace uso de la activación de enlaces C-H,<sup>49</sup> pero sus mecanismos de reacción no son fáciles de estudiar y presentan un campo interesante por descubrir. Existen dos situaciones generales cuando se trata de nanopartículas. La primera, en que estas son capaces de catalizar reacciones en solución, debido a que el proceso denominado lixiviación, permite que las nanopartículas funcionen como un reservorio de especies como grupos metálicos o átomos desnudos que pueden catalizar de manera homogénea la reacción de interés. Mientras que en la segunda, las reacciones tienen lugar directamente en la superficie de la nanopartícula como se evidencia en el esquema 7.<sup>1</sup>



**Esquema 8.** Activación del enlace C-H catalizado por especies activas provenientes de la superficie de las nanopartículas vs la catálisis realizada en la superficie misma de las nanopartículas metálicas.

En este trabajo, la segunda metodología (catálisis en la superficie de las nanopartículas) es la que se espera que opere en nuestros sistemas de intercambio H/D.

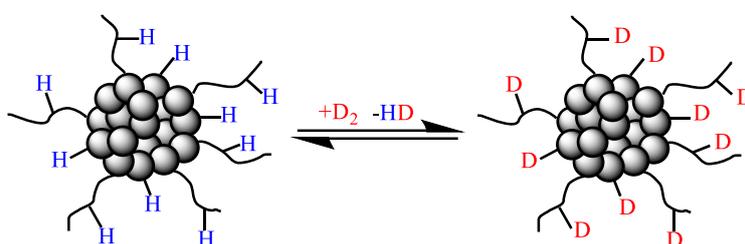
Para poder tener una mejor visión global de los pasos involucrados en el intercambio H/D a través de activaciones de enlace C-H catalizado por nanopartículas, es importante dedicar unas palabras al proceso de activación H-H el cual es el paso que precede la activación C-H en la superficie de las nanopartículas.

#### 11.4 Activación H-H

El estudio de la activación de enlaces H-H es igual o más importante para contribuir a los desarrollos de la química organometálica. Esta activación fue descubierta por Sabatier en catálisis heterogénea cuando describió la hidrogenación de sustratos insaturados, lo que resultó en un Premio Nobel en 1913.<sup>50</sup> Junto a esto, se han realizado nuevos descubrimientos interesantes sobre el uso de este tipo de activación de enlaces H-H en procesos catalíticos heterogéneos, los cuales dan lugar a hidruros superficiales.

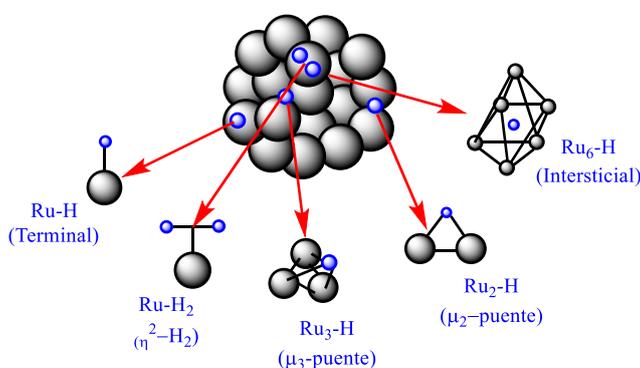
Con esto en mente, lo primero que debemos exponer es la viabilidad de esta activación por medio de catalizadores metálicos. La energía de enlace H-H es de 435 kJ/mol. Esto indica que para que se pueda realizar dicha activación, se necesita que el catalizador presente mejor energía de enlace con los hidrógenos (en forma de hidruros) para tener el factor entálpico a favor de la activación (las energías de enlace Ir-H y Ru-H son 251 y 223 kJ/mol, respectivamente). Aunque el proceso es entrópicamente desfavorable ( $M_{(s)} + H_{2(g)} \rightarrow MH_{2(s)}$ ), si se hace uso de metales de la segunda o tercera serie de transición, el proceso se hace termodinámicamente viable, debido a que las energías de enlace M-H se hacen más fuertes a medida que se baja en un grupo en la tabla periódica. Sin embargo, es importante decir que a pesar de que el proceso es termodinámicamente viable, se encuentra cerca del equilibrio, lo que hace que este tipo de activaciones puedan ser reversibles. Lógicamente, la manera de desplazar el equilibrio hacia la activación H-H para formar un dihidruro metálico es mediante la transferencia de estos hidruros a los sustratos de interés (p ej, olefinas, o  $D_2$  para hacer intercambio H/D en moléculas orgánicas).

Ahora bien, una vez expuesto la viabilidad de esta activación de enlace, es importante mostrar cómo se logra la caracterización de los hidruros en superficies de, por ejemplo, nanopartículas. Esta tarea se pensaba que no era fácil hace unas décadas. Sin embargo, han surgido maneras para poder caracterizarlos. En este sentido, Chaudret y colaboradores realizaron un estudio sobre la presencia de hidruros móviles en la superficie de nanopartículas de Rutenio estabilizadas con hexadecilamina (HDA) a través de su análisis por RMN de  $^1\text{H}$  en fase gaseosa. Las nanopartículas fueron sometidas primero a una atmósfera de  $\text{H}_2$  con el objetivo de formar hidruros coordinados a la superficie de las nanopartículas metálicas. Luego de esto, se sometieron a una atmósfera de deuterio, y se registró el espectro RMN de  $^1\text{H}$  en fase gas, encontrándose un pico en 4,5 ppm con un ancho de pico a media altura típico para HD (algo de  $\text{H}_2$  se forma también). El hecho que se observe HD revela que el  $\text{D}_2$  se intercambia con hidruros presentes en la superficie metálica, evidenciando que las NPs de Ru son capaces de realizar la activación H-H (figura 7).<sup>51</sup>



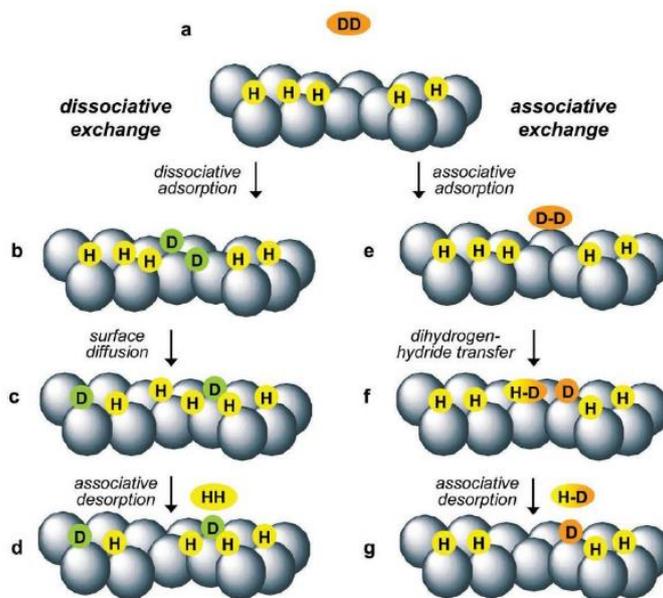
**Figura 6.** Intercambio H/D promovido por RuNPs/HDA en presencia de gas  $\text{D}_2$ .

Respecto a la cuantificación de esta clase de hidruros en la superficie es posible. En 2008, Chaudret y colaboradores llevaron a cabo esta cuantificación en la superficie de nanopartículas de rutenio estabilizadas por polivinilpirrolidona (PVP), HDA y bis(difenilfosfano)decano (dppd). Esto se llevó a cabo mediante titulación de productos de reacción de hidrogenación de olefinas (1-octeno y norborneno) en ausencia de  $\text{H}_2$  externo.<sup>52</sup> Conociendo la tasa de conversión de la reacción y el tamaño de las NP, el número de hidruros superficiales por átomo de superficie de Ru fue estimado en 1,3; 1,3 y 1,1 para las NPs de Ru@PVP, Ru@HDA y Ru@dppd, respectivamente. La alta capacidad para adsorber átomos de hidrógeno está relacionada con la ausencia de ligandos coordinados en la superficie, lo que da como resultado un aumento en el número de sitios activos. Los estudios se han centrado en la coordinación de estos hidruros en la superficie de las NPs. Se han destacado varios modos de coordinación de hidruros en la superficie de las NPs de Ru: terminal, puente o intersticial (figura 8).<sup>53</sup>



**Figura 7.** Diferentes modos de coordinación de hidruros en la superficie de Ru.

El estudio del mecanismo de adsorción de hidruros y deuteruros en la superficie de las nanopartículas fue realizado por Linmbach et al, al realizar la comparación de dos posibles mecanismos: intercambio disociativo o intercambio asociativo como lo mostrado en la figura 9.<sup>54</sup> El primero consiste en una adsorción disociativa, seguido de una difusión superficial y finalizando con una desorción asociativa que puede ocurrir a temperaturas y presiones bajas. En el segundo mecanismo, ocurre una adsorción asociativa, después una transferencia de hidruro y una desorción asociativa. Los autores lograron demostrar la formación de la molécula de H-D al inicio de la reacción, lo que concuerda con el mecanismo de intercambio asociativo.

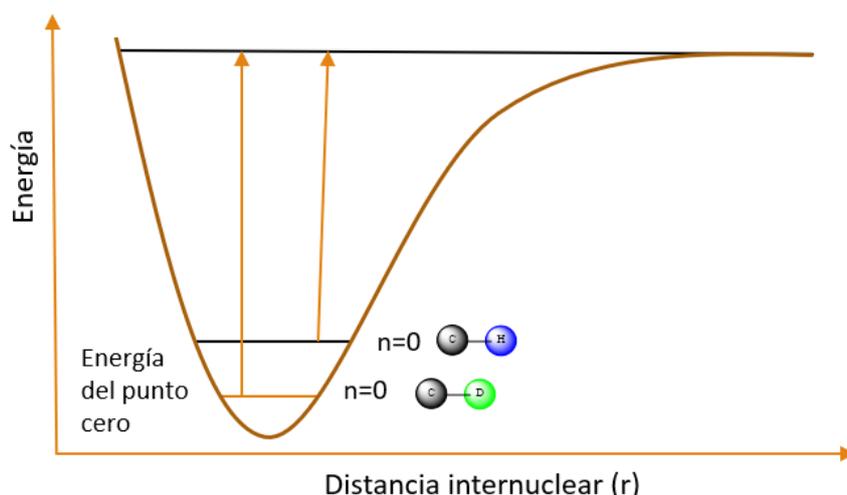


**Figura 8.** Diferentes mecanismos propuestos durante el contacto del gas D<sub>2</sub> con la superficie de Ru.

### 11.5 Intercambio H/D

La demanda por los isótopos del hidrógeno ha ido en aumento conforme se han encontrado nuevas aplicaciones tanto en la investigación como en la industria.<sup>2</sup> Las moléculas marcadas con deuterio, un isótopo muy estable, son de gran interés en múltiples dominios. Estas pueden ser utilizadas tanto como estándares internos para análisis cuantitativo como para desarrollo de drogas<sup>2</sup> o estudio de mecanismos relacionados con la química orgánica u organometálica.<sup>55</sup> Por este motivo, es de gran interés establecer el medio más simple pero eficiente que permita la deuteración de moléculas de baja o alta complejidad que brinden un amplio espectro de opciones para todas las aplicaciones anteriormente mencionadas.

El mecanismo del intercambio H/D (HIE, por sus siglas en inglés) parte del efecto isotópico cinético que produce el cambio en la velocidad de una reacción al reemplazar un hidrógeno en uno de los reactivos con un deuterio debido al cambio en la masa atómica de la molécula que produce una energía de disociación más grande para el enlace C-D que para el enlace C-H, que también se refiere a una frecuencia de vibración más baja (figura 1).<sup>56</sup>



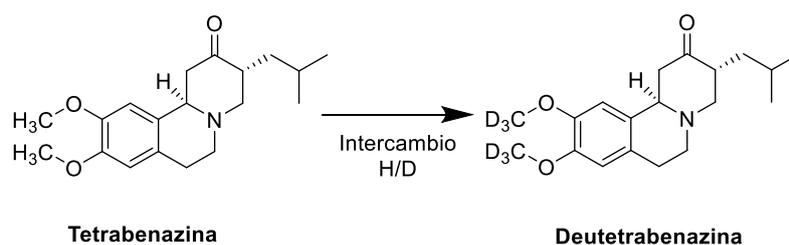
**Figura 9.** Curva de morse para los enlaces C-H y C-D que relaciona la energía potencial de las distancias internucleares.

Así pues, la masa tiene un efecto directo en la cinética que puede ser observada según la relación  $K_H/K_D$  que representa la relación de frecuencias de disociación entre los enlaces C-H contra C-D. Si este valor es mayor a 1, se observa un efecto isotópico cinético normal, mientras que, si el valor se encuentra por debajo de 1, será un efecto normal inverso. Cuando el valor es cercano a 1, se puede decir que la cinética del proceso que se está siguiendo no es dependiente de la ruptura del enlace C-H<sup>47,57</sup>. Esta relación es utilizada para estudiar el mecanismo de reacción del intercambio H/D realizado en procesos orgánicos u organometálicos.<sup>58-60</sup>

### 11.5.1 Intercambio H/D en farmacología

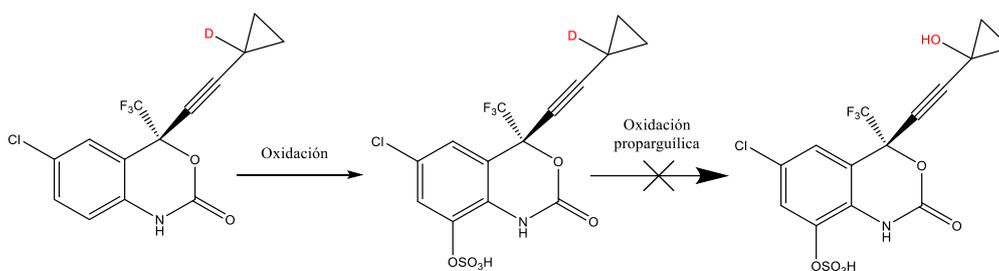
Como un primer ejemplo, podemos considerar que el efecto isotópico cinético puede afectar la farmacocinética y el metabolismo de ciertos medicamentos, puesto que la inactivación metabólica de los mismos puede llevar a la producción de metabolitos potencialmente tóxicos, a la inactivación del principio activo o a altas concentraciones de estos compuestos en la sangre los cuales pueden ser perjudiciales para la salud. En cambio, los fármacos deuterados pueden poseer propiedades farmacocinéticas mejoradas gracias a tasas metabólicas más bajas.

En 2017, la FDA aprobó por primera vez el uso del primer medicamento deuterado para ser vendido en el mercado.<sup>61</sup> La tetrabenazina (esquema 1) es una monoamina vesicular utilizada para el tratamiento de los trastornos de movimiento hiperkinético. El metabolito es activado por la reducción del carbonilo residual, pero se ve afectado por la oxidación rápida de los grupos metóxido catecólicos que producen la excreción del mismo. Esto, se ha observado, puede ser evitado por la deuteración de estas posiciones, que aumentan la vida media de la tetrabenazina y gracias a esto es posible reducir la dosis diaria de este medicamento.



**Esquema 9.** Estructuras químicas de la tetrabenzina y la deutetrabenzina.

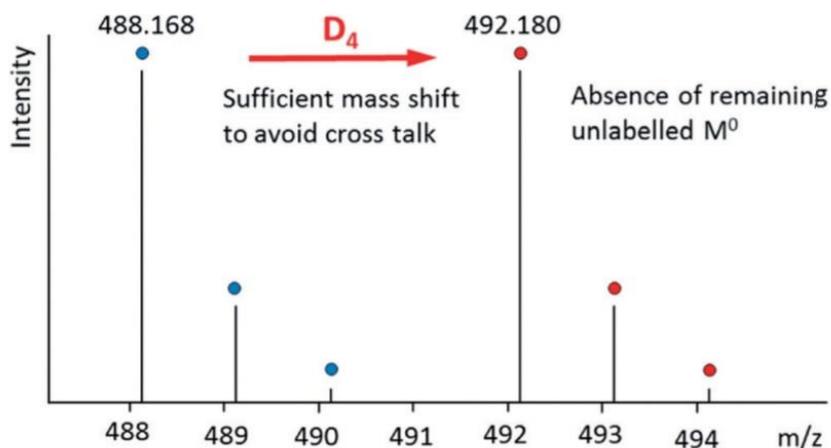
Otro ejemplo que destaca el efecto de la deuteración en el mundo de las drogas es el efavirenz (esquema 2).<sup>62</sup> En esta molécula, la incorporación de un átomo de deuterio es capaz de disminuir la formación de metabolitos responsables del mal funcionamiento de los riñones. Además, dada la mayor estabilidad de los enlaces C-D sobre los enlaces C-H (causando que su ruptura sea más difícil), permite que este tipo de fármacos permanezcan más tiempo en el cuerpo humano una vez se encuentran deuteradas, aumentando su vida media y minimizando efectos secundarios.



**Esquema 10.** Oxidación del efavirenz sin la formación de un metabolito responsable del mal funcionamiento de los riñones.

### 11.5.2 Intercambio H/D en moléculas para estándar interno

Para espectroscopía de masas, es posible realizar un análisis cuantitativo haciendo uso de isótopos estables que funcionen como patrones internos. A manera de ejemplo, en el 2003 Salvatore et al realizaron un análisis cuantitativo de proteínas en proteómica,<sup>63</sup> demostrando que los errores debidos a procedimientos experimentales o las variaciones de los análisis de espectroscopía de masas, principalmente los efectos de matriz,<sup>64</sup> pueden minimizarse mediante el uso de este tipo de compuestos. Este análisis es posible si la diferencia de masa entre los analitos a analizar y el patrón es lo suficientemente grande como para evitar la superposición de picos como en el caso de la figura 2 y si después de la deuteración no hay producto sin marcar.<sup>13</sup>



**Figura 10.** Desplazamiento de masa deseado del estándar interno deuterado para evitar la superposición de señales. Figura tomada de la referencia 13.

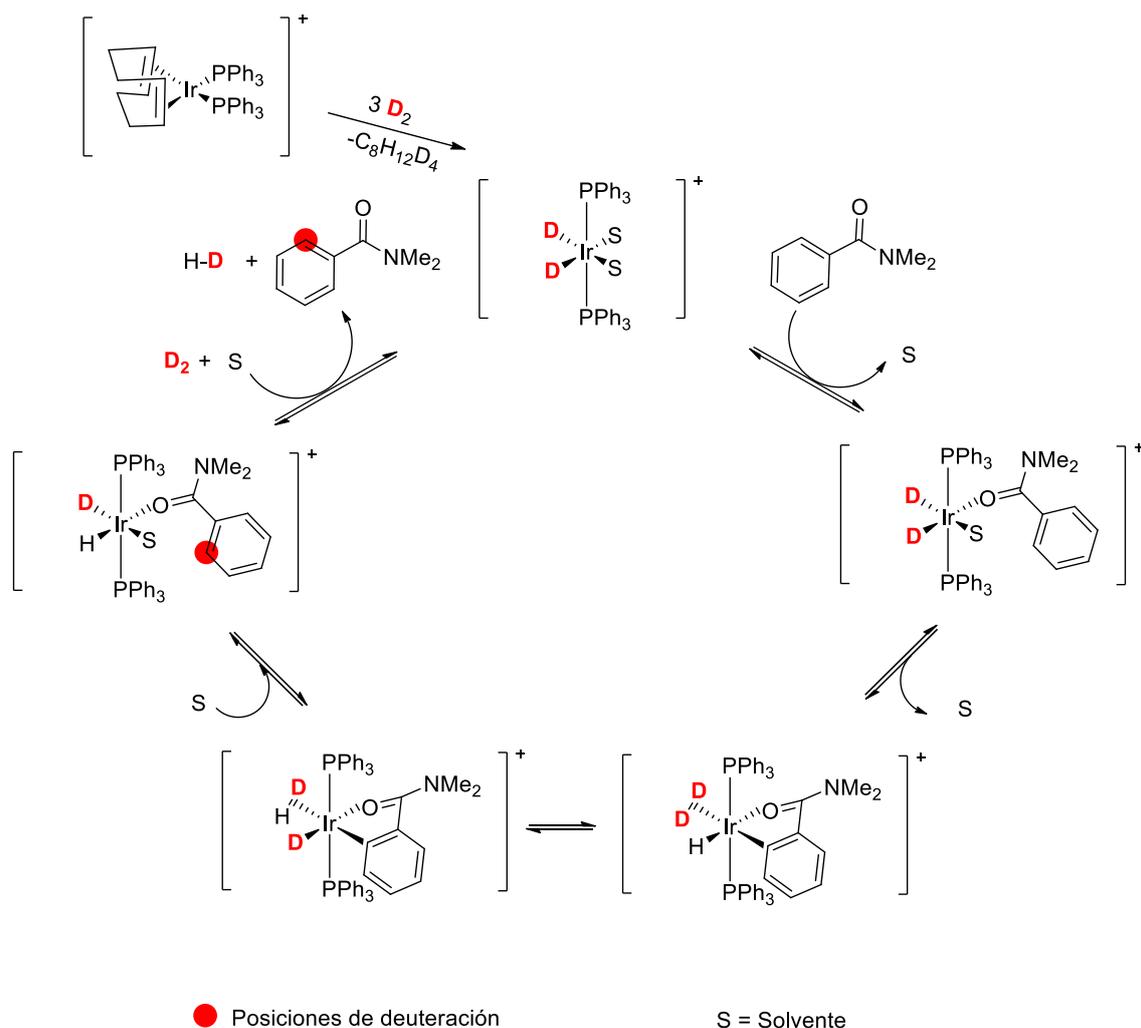
### 11.5.3 Intercambio H/D catalizado por metales de transición

Si bien es cierto que el método más eficiente para generar compuestos deuterados es la síntesis de estos a partir de componentes básicos deuterados puesto que permiten el control en el sitio de la incorporación del deuterio y del enriquecimiento isotópico, resulta complicado tener que elaborar una ruta sintética para obtener estos beneficios, sobre todo para moléculas complejas como proteínas. Por esta razón, el intercambio directo se considera una alternativa importante ya que resulta más sencillo, económico y rápido a pesar de que se vea sacrificado el alto rendimiento del método anterior. En la actualidad se dispone de múltiples métodos de intercambio H/D catalizado por complejos metálicos de metales como Ir, Pd, Ru, Rh, Pt, entre otros. A pesar de que la eficiencia y la selectividad de estos compuestos depende de muchos factores, el hecho de poder realizar el intercambio en condiciones suaves e incluso poder obtener altos rendimientos y buenas regioselectividades demuestra el gran interés por desarrollar este tipo de catalizadores, los cuales funcionan a partir de la activación de enlaces C-H, que será explicado más adelante. Múltiples ejemplos pueden ser citados en este espacio para demostrar las ventajas del uso de metales de transición para esta reacción.

#### 11.5.4 Catálisis homogénea

La catálisis homogénea ha sido pionera del intercambio H/D con metales de transición desde los años sesenta, con ejemplos como el de Garnet et al en 1967 que se mantuvo un perfil bajo hasta los últimos años con el resurgimiento del uso de isótopos para marcación, entre varias aplicaciones.<sup>65</sup>

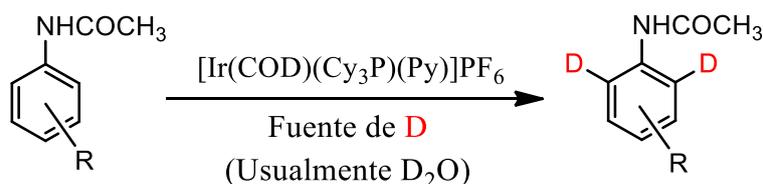
Entre los complejos metálicos más utilizados en la actualidad se encuentran los de iridio. Siendo pioneros de esta catálisis, Heys logró poner en evidencia la eficacia del complejo  $[\text{IrH}_2(\text{Me}_2\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$  para la deuteración de múltiples sustratos de tipo piridinas, oxasoles, entre otros.<sup>15</sup> Sin embargo, en algunos sustratos la incorporación del isótopo fue baja por la presencia de reducción en los mismos como proceso colateral. El mecanismo de reacción sugerido para este intercambio propone la activación del precursor de Ir(I) a Ir(III) tras la adición oxidante de  $\text{D}_2$  con la liberación concomitante de ciclooctano- $d_4$  (esquema 3). El paso limitante de la velocidad del proceso es la activación C-H que posee una barrera de alta energía y conduce a la formación de un intermedio del tipo metalacilo. Este tipo de activación C-H es un proceso dirigido, ya que el oxígeno que se coordina al centro metálico dirige la activación al enlace C-H de la posición *orto* del anillo aromático. Esto es debido a que esta posición es la que se encuentra cercana al Ir para ser activada a través de un proceso de metátesis de enlace sigma que conlleva a la formación del metalacilo.



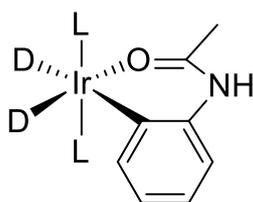
**Esquema 11.** Mecanismo de reacción propuesto por Heys para el HIE catalizado por Ir(III) de amidas y ésteres.

A partir de estas investigaciones aparecieron catalizadores de mayor eficiencia como los de segunda generación en el 2008 sintetizados por Kerr, donde se pudo observar que el volumen y la riqueza de electrones de los ligandos juegan un papel fundamental evitando la formación de clusters de iridio inactivos y favorecen tanto la adición oxidante como la eliminación reductora, además del importante reporte de que el paso limitante de la reacción se trataba de la activación del enlace C-H.<sup>66</sup>

Los complejos de iridio como el catalizador de Crabtree son bien conocidos en la catálisis homogénea. En el intercambio H/D, estos complejos moleculares también han demostrado su eficacia para diferentes sustratos como acetanilidas (esquema 4), donde las deutерaciones tienen lugar principalmente en posiciones *orto* debido a la formación de un intermediario de tipo metalacido de 6 miembros (figura 3).

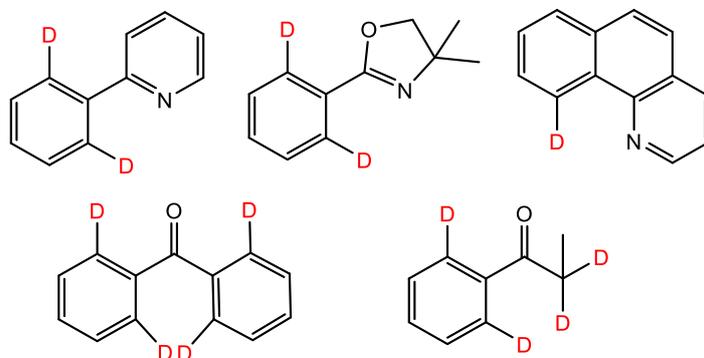


**Esquema 12.** Intercambio H/D en acetanilidas catalizado por el complejo Crabtree.



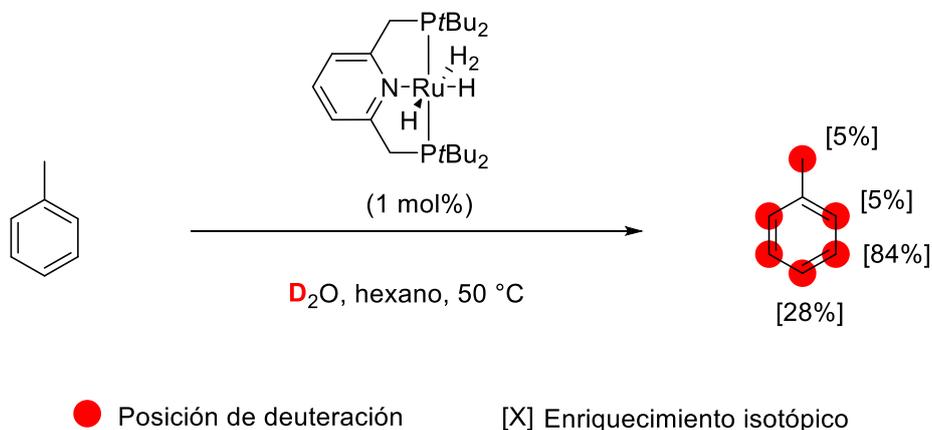
**Figura 11.** Intermedio de reacción de ciclometalación ofrecido en el intercambio H/D de acetanilidas.

Los complejos de rutenio han mostrado ser excelentes catalizadores en reacciones de intercambio H/D. La deuteración selectiva de diferentes entidades moleculares ha sido reportada para complejos de rutenio como  $[\text{RuH}_2(\text{SiEt}_3)(\text{PPh}_3)(3\text{-fenilindenilo})]$ .<sup>67</sup> El intercambio H/D tiene lugar principalmente en la posición orto del grupo fenilo o posiciones adyacentes a un heteroátomo de sustratos que tienen un N, un O o un grupo carbonilo como grupo director (Figura 4). En este estudio, la fuente de deuterio es  $\text{D}_2\text{O}$ . Las reacciones se llevaron a cabo a 110 °C durante 8 h en una mezcla de tolueno y  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Figura 12.** Deuteración selectiva de varios sustratos por el complejo de rutenio  $[\text{RuH}_2(\text{SiEt}_3)(\text{PPh}_3)(3\text{-fenilindenilo})]$

También, Leitner y colaboradores han reportado el marcaje isotópico con deuterio de derivados de benceno y heteroaromáticos en condiciones suaves utilizando complejos de Ru (II) y  $\text{D}_2\text{O}$  como fuente isotópica. Los cálculos teóricos revelaron que el intercambio isotópico está gobernado por efectos estéricos (esquema 5).<sup>68</sup> De este proceso, es importante destacar que los autores fueron capaces de llevar a cabo este proceso de deuteración en sustratos que no contienen grupos directores (heteroátomos, *vide supra*, los cuales facilitan el proceso de intercambio H/D), haciendo de esta metodología un procedimiento versátil y atractivo.

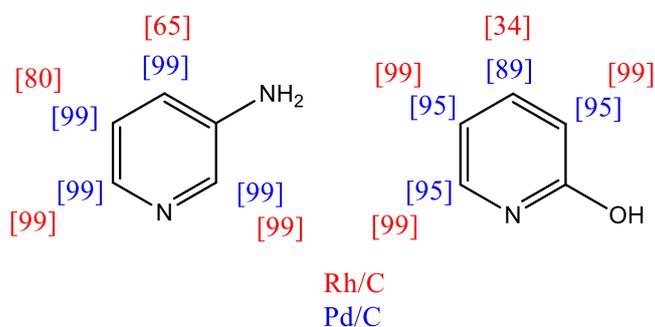


**Esquema 13.** Deuteración de derivados de benceno en ausencia de un grupo director.

### 11.5.5 Catálisis heterogénea

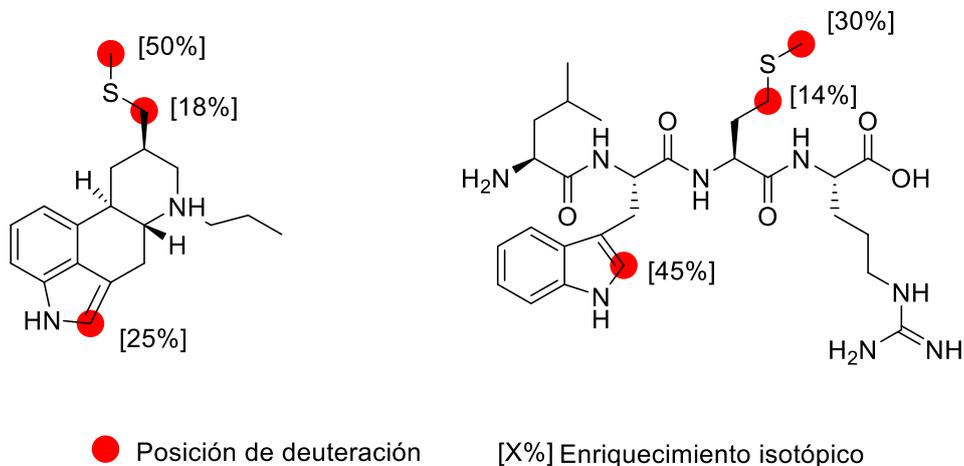
En catálisis heterogénea, también se ha demostrado que varios sistemas son efectivos para catalizar el intercambio H/D. Entre ellos, los más conocidos son el paladio, platino y rutenio, soportados sobre carbono (Pd/C, Pt/C y Ru/C).<sup>23,24</sup> Como es bien sabido, una de las principales ventajas de la catálisis heterogénea es la capacidad de extraer fácilmente el catalizador y reciclarlo.

En el 2009, Derdeau et al describieron la deuteración de varios compuestos aromáticos utilizando diferentes catalizadores de Pd, Rh y Pt soportados en carbono. Entre los sustratos estudiados, destacan las piridinas sobre las que se realizó el intercambio no selectivo de H/D en diferentes posiciones, como se observa en la figura 5.<sup>23</sup>



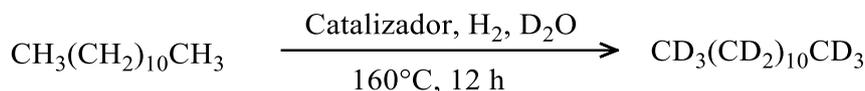
**Figura 13.** Intercambio H/D en piridinas catalizado por Pd/C y Rh/C

Por otro lado, Sajiki reportó una reacción catalítica que involucraba Ru/C y D<sub>2</sub>O como fuente isotópica bajo atmósfera de hidrógeno para la deuteración eficiente de alcoholes<sup>69</sup> y recientemente, Pieters y colaboradores demostraron que Ru/C es capaz de realizar una deuteración en moléculas con tioéteres (Figura 6) a pesar de que se sabe que envenenan eficazmente catalizadores heterogéneos. Al aumentar la carga catalítica para esta reacción, fue posible marcar isotópicamente moléculas muy complejas, incluidos péptidos y fármacos.<sup>70</sup>



**Figura 14.** Deuteración de tioéteres catalizado por Ru/C.

El equipo de Sajiki también comparó la reactividad de diferentes catalizadores heterogéneos de Pd/C, Ru/C, Ir/C y Rh/C para reacciones de intercambio H/D en alcanos (tabla 1). La mejor reactividad se atribuyó a Rh/C con el que se realizó la deuteración de una variedad de alcanos lineales y cíclicos.<sup>71</sup> Al igual que el proceso homogéneo arriba mencionado, este procedimiento no necesita de un grupo que dirija la activación C-H para el posterior intercambio H/D.

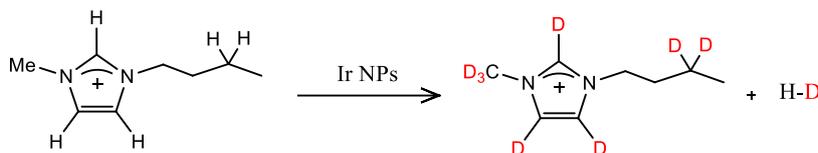


**Tabla 1.** Intercambio H/D en el dodecano por distintos catalizadores heterogéneos

Catalizador (10% p/p)	Incorporación de deuterio		
	CD <sub>3</sub>	(CD <sub>2</sub> ) <sub>10</sub>	CD <sub>3</sub>
Pd/C	57	61	57
Ru/C	12	14	12
Ir/C	45	34	45
Rh/C	80	81	80

### 11.5.3 Intercambio H/D por activación de enlaces C-H en nanopartículas

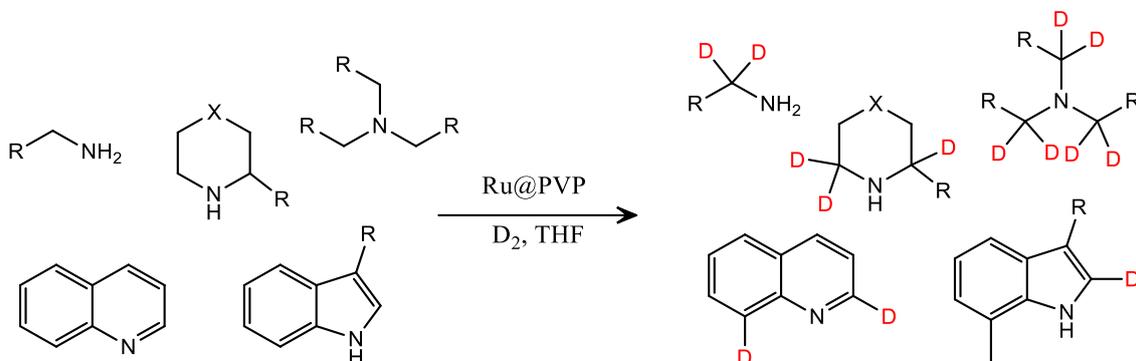
Las reacciones catalizadas por NPs metálicas en solución pueden considerarse en la interfaz entre catálisis homogénea y heterogénea. El primer ejemplo de intercambio H/D catalizado por NPs metálicas fue descrito por Ott et al. en 2005.<sup>43</sup> En este trabajo se obtuvieron NPs de Ir con un tamaño de 2,1 nm en líquidos iónicos. Estas NPs catalizaron el intercambio H-D en 1-butil-3-metilimidazolio, no solo en el anillo imidazolio, sino también en la cadena alquílica (esquema 8). El alto porcentaje de deuteración en la posición 2 del anillo se explica por la coordinación del carbeno en la superficie de los NP.



**Esquema 14.** Intercambio H/D del 1-butil-3-metilimidazolio con nanopartículas de Ir.

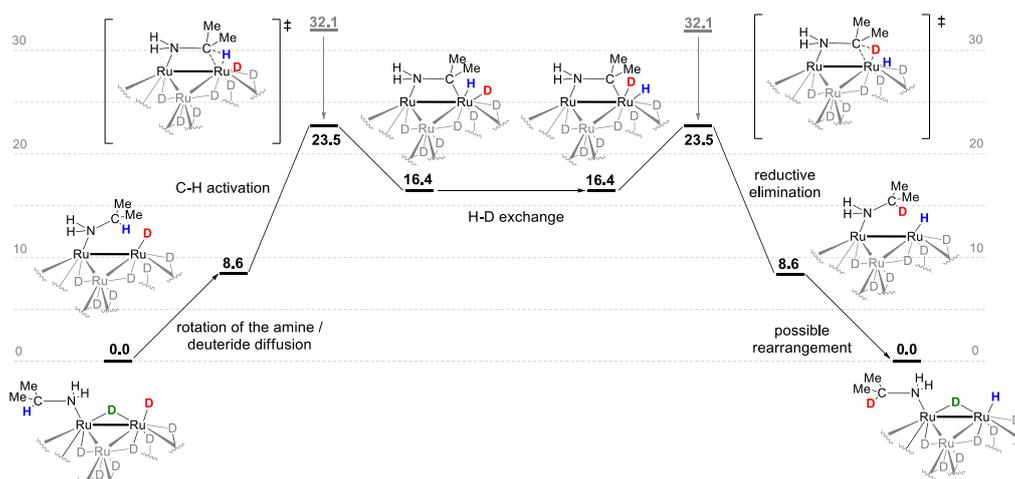
Hablando particularmente sobre las NPs de Ru y sus interacciones con los hidruros y deuteruros en la superficie de las mismas tal y como se explicó anteriormente, se ha explorado su capacidad de respuesta en el intercambio H/D. En 2014, Pieters y colaboradores demostraron la eficacia de NPs de Ru para la deuteración selectiva de compuestos nitrogenados de interés biológico (esquema 9).<sup>26</sup> Adicionalmente, los mismos investigadores demostraron que el proceso de deuteración es enantioespecífico en sustratos quirales como diferentes aminoácidos. Las NPs de Ru fueron estabilizadas con polivinilpirrolidona (Ru@PVP) y tenían un tamaño medio de 1,1 nm. Estas nanopartículas se sintetizaron por descomposición de [Ru(COD)(COT)] (COD = 1,5-ciclooctadieno, COT = 1,3,5 ciclooctatrieno) en atmósfera de hidrógeno, lo cual causa la

hidrogenación de los ligandos insaturados liberando al medio átomos de rutenio “desnudos”. Para evitar la agregación de estos átomos para formar el material en bulk, la descomposición se realiza en presencia del polímero PVP que permitirá la estabilización estérica de las NPs evitando que haya agregación. Este método de síntesis consiste en el método organometálico para obtener NPs metálicas.



**Esquema 15.** Deuteración selectiva de compuestos nitrogenados por nanopartículas de Ru soportadas en PVP.

El mecanismo de la reacción se estudió mediante cálculos DFT.<sup>72</sup> Inicialmente, las NPs de Ru en presencia de la atmósfera de D<sub>2</sub> son capaces de activar esta molécula generando deuteruros en la superficie de las mismas (*vide supra*). Una vez se tiene la superficie rica en deuteruros, el sustrato se coordina a la superficie metálica a través del átomo de nitrógeno, seguido de la rotación de la amina que dirige el enlace C-H hacia la superficie de Ru. Luego, la activación del enlace C-H, a través de una adición oxidante, tiene lugar en la superficie de las NPs en la posición  $\alpha$  del sustrato. Esto conlleva a la formación de un intermedio dimetaláclico de 4 miembros. Finalmente, se produce el intercambio H-D seguido de una eliminación reductora y descoordinación del sustrato dando lugar al producto deuterado (esquema 10).

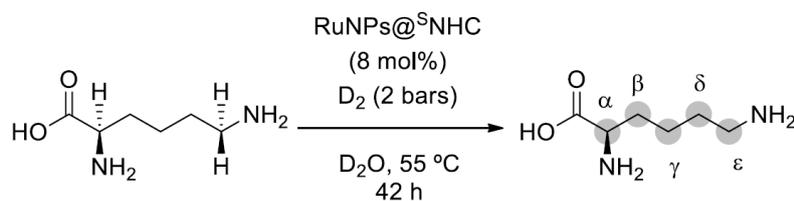


**Esquema 16.** Mecanismo de reacción del intercambio H/D propuesto en sustratos nitrogenados catalizado por nanopartículas de rutenio soportadas en PVP.

Este mecanismo explica la enantioespecificidad de la transformación investigada debido a que el intermedio dimetaláclico generado, retiene la configuración del centro estereogénico. Adicionalmente, la enantioespecificidad también debe atribuirse al hecho de que el intercambio H/D se está produciendo en la superficie de la nanopartícula gracias

a la alta movilidad de las especies deuterio. Por otro lado, los catalizadores moleculares generalmente pueden formar solo un monometalaciclo, por lo que su efectividad en el proceso de activación C-H se basa en gran medida en una geometría definida. Por otro lado, dada la naturaleza poliatómica de la superficie de las NPs, se puede formar una mayor diversidad de intermedios clave cuando se utilizan como catalizadores para las activaciones de enlaces C-H. Todo esto hace que las NPs metálicas puedan ser catalizadores superiores en transformaciones de este tipo comparados con sus análogos, los catalizadores metálicos moleculares.

Con la idea de modificar esta superficie para obtener una mejor estabilidad y selectividad, se introdujo el uso de carbenos N-heterocíclico (NHC) como estabilizadores de NPs. Los ligandos NHC han recibido mucha atención en los últimos años para estabilizar NPs, en lo cual profundizaremos más adelante. Una de las ventajas de los NHC es que podemos manipular los sustituyentes a elección sin alterar drásticamente las propiedades electrónicas y así, poder modular su solubilidad sin afectar la actividad catalítica. El uso de esta clase de ligandos en sistemas nanocatalíticos para la reacción de interés de este trabajo, fueron introducidas por Martínez-Prieto et al. en 2017, en el que se sintetizaron NPs de Ru estabilizadas por ligandos NHC hidrosolubles gracias a la presencia de un grupo sulfonato en la estructura del carbeno.<sup>9</sup> Estas NPs catalizaron el intercambio selectivo H/D en L-lisina a diferentes pHs. Para una solución de L-lisina con pH de 10.4, se encontró que se deuteran selectivamente dos posiciones,  $\alpha$  y  $\epsilon$ , con poca deuteración en la posición  $\gamma$  mientras que a pH ácido el rendimiento de la reacción disminuye casi sin reactividad a pH 2,2. Probablemente esto se deba a que, en estas condiciones, los grupos  $\text{NH}_2$  están protonados, lo que dificulta la coordinación en la superficie de las NPs evitando que no haya interacción entre el sustrato y la NP inhibiendo el proceso de intercambio H/D (figura 10). Por el contrario, a pH básico (13,4) se observa una mayor incorporación de deuterio no solo en las posiciones  $\alpha$  y  $\epsilon$ , sino que también en la posición  $\gamma$ . La deuteración en  $\alpha$  y  $\epsilon$  se ve facilitada por la coordinación de los dos grupos amino (desprotonados a ese pH) a la superficie de las NPs. Esta doble coordinación también explica el alto grado de deuteración en la posición  $\gamma$ , ya que al tener los dos grupos amino coordinados (modo puente) causa que el enlace C-H en esta posición ( $\gamma$ ) se dirija hacia la superficie metálica, favoreciendo su activación y posterior intercambio H/D.



pH	$\alpha$ (%)	$\epsilon$ (%)	$\gamma$ (%)	$\beta$ (%)	$\delta$ (%)
2.2	6	2	-	-	-
6.9	95	70	-	-	-
8.4	97	92	-	-	-
10.4	99	98.5	12.5	-	-
11.0	99	98.5	45	-	-
13.2	99	98.5	89.5	10	-
13.8	76	98	31.5	-	-



**Figura 15.** Arriba: actividades de RuNPs@NHC sobre la deutерación enantioespecífica de L-  
lisina en función del pH. Abajo: esquema representativo de posiciones de deutерación en L-  
lisina catalizado por RuNPs@NHC en función del pH del medio.

## 12. Objetivos generales y específicos

Con base en lo anteriormente expuesto, en este trabajo se presentan los siguientes objetivos general y específicos.

### 12.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar nanopartículas de Ir y Ru/Ir estabilizadas con PVP y ligandos NHC lipo e hidrosolubles para evaluar su actividad catalítica en la reacción de intercambio H/D frente a los sustratos 2-fenilpiridina, L-lisina, L-fenilalanina, 2-metil-1-naftilamina y 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina.

### 12.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar y caracterizar las sales de imidazolio **IMesH** e **IMes-SO<sub>3</sub>** como precursoras de los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**. (Esquema 17)
2. Sintetizar y caracterizar nanopartículas de Ru y de Ir soportadas en PVP como catalizadores modelo. (Esquema 18)
3. Sintetizar y caracterizar nanopartículas de Ru estabilizadas con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**. (Esquema 19)
4. Sintetizar y caracterizar nanopartículas de Ir estabilizadas con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**. (Esquema 19)
5. Sintetizar y caracterizar nanopartículas bimetalicas de Ru/Ir soportadas en PVP y estabilizadas con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**. (Esquema 19)
6. Evaluar la actividad catalítica de las nanopartículas obtenidas en la reacción de deuteración de L-lisina, L-Fenilalanina, 2-metil-1-naftilamina y 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina. (Esquema 20)

## 13. Metodología

El presente trabajo está basado en las metodologías sintéticas descritas por Chaudret y colaboradores.<sup>33</sup> La síntesis de sales de imidazolio y carbenos N-heterocíclico se realizó a partir del procedimiento creado por Xavier Bantreil y Steven P Nolan<sup>73</sup> y la síntesis de nanopartículas se realizó usando el método organometálico (bottom-up), el cual consiste en la descomposición controlada de precursores de rutenio e iridio en una atmósfera de hidrógeno en la presencia de los respectivos soportes o estabilizadores. Esta reacción fue optimizada a 24 h y 3 bares de H<sub>2</sub> a partir de las referencias citadas y la posterior optimización realizada en el laboratorio con respecto a la presión, temperatura y tiempo de reacción. El intercambio H/D se realizó bajo atmósfera de deuterio en disolventes de distinta naturaleza (THF o D<sub>2</sub>O) con el objetivo de observar la funcionalidad de las MNPs estabilizadas por PVP o por ligandos NHCs lipo o hidrosolubles para diferentes moléculas orgánicas donde se pudiera realizar el análisis de la deuteración y la posible reducción de anillos aromáticos. Esta reacción fue optimizada a 48 h, 55°C y 2 bar de D<sub>2</sub> para las reacciones de L-lisina y L-fenilalanina y 24 h, 55°C y 2 bar de D<sub>2</sub> para el resto de los sustratos de manera similar a la realizada en la síntesis de nanopartículas.

### 13.1 Consideraciones generales y materias primas

El precursor [Ru(COD)(COT)] se adquirió de Nanomeps Toulouse, [IrOMe(COD)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, L-fenilalanina, 2-fenilpiridina, L-lisina (98%), 2-metil-1-naftilamina y 5,6,7,8-tetrahydro-1-naftilamina de Sigma-Aldrich, gas D<sub>2</sub> de Air liquide, CO (99,14%) de Eurisotop. Todos los reactivos se utilizaron tal como se recibieron de las fuentes comerciales.

#### **13.1.1 Resonancia Magnética Nuclear (RMN):**

Los espectros de <sup>1</sup>H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz usando un disolvente deuterado adecuado con referencia interna o externa de TMS. Los tubos de RMN se prepararon en atmósfera de argón.

#### **13.1.2 Microscopía electrónica de transmisión (TEM):**

Las NPs se observaron mediante TEM después de la deposición de una gota de una solución de las nanopartículas aisladas suspendidas en THF o agua sobre una rejilla de cobre cubierta con carbono amorfo. Los análisis de TEM se realizaron en el UMS-Castaing (Toulouse, Francia) utilizando un microscopio electrónico JEOL JEM 1400 que funcionaba a 120 kV. La aproximación del tamaño medio de las partículas se realizó mediante un análisis manual de micrografías ampliadas midiendo 200 partículas en una rejilla determinada mediante el programa ImageJ.

#### **13.1.3 Espectroscopía infrarroja (IR):**

Los espectros ATR IR-FT se registraron en un espectrofotómetro Thermo Scientific Nicolet 6700 en el intervalo de 4000-600 cm<sup>-1</sup>.

#### **13.1.4 Cálculos DFT:**

Los cálculos teóricos recogidos en esta memoria se llevaron a cabo empleando el programa Gaussian 03 Revisión B.04. Todos los cálculos se realizaron en fase gas. El método escogido fue la teoría del funcional de la densidad (DFT) con el funcional de intercambio Becke de 3 parámetros, híbrido con el funcional de correlación Lee-Yang-Parr (B3LYP). La base escogida para los mismos fue 6-311++G(d,p).

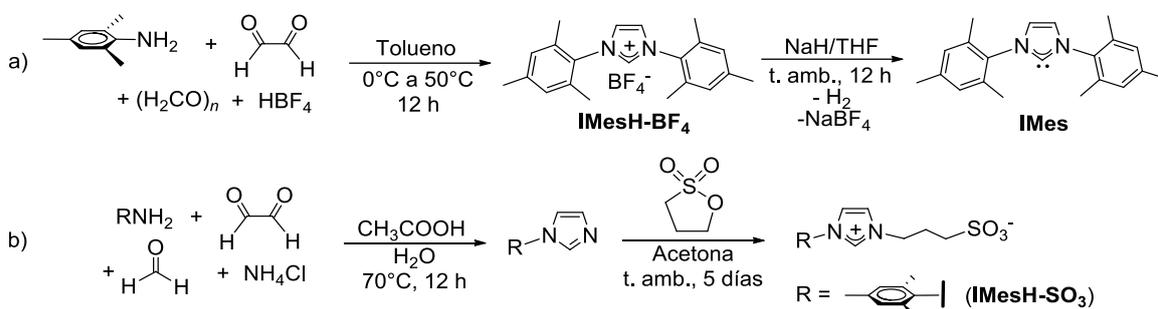
Los cálculos termodinámicos de energía de rotación se llevaron a cabo utilizando el mismo método enunciado en el párrafo anterior. Las energías fueron obtenidas rotando el ángulo diedro entre 1° a 100°. Los archivos obtenidos fueron visualizados empleando el programa Gaussian View 05.

#### **13.1.5 HPLC con columna quirál:**

Los análisis por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) se realizaron usando una columna quirál Phenomenex [3126 (D)-penicilamina (ref 00F-3126-E0); 25 cm × 4.6 mm]. Fase móvil: 2mM CuSO<sub>4</sub>. Velocidad de flujo: 1.0 mL/min. Ta: 22 °C. detector: UV a 254 nm.

## 13.2 Síntesis de compuestos

### Síntesis del carbeno libre IMes, y de la sal de imidazolio hidrosoluble IMesH-SO<sub>3</sub>.



**Esquema 17.** a) Obtención del NHC libre IMes. b) obtención de la sal de imidazolio hidrosolubles IMesH-SO<sub>3</sub>.

#### 13.2.1 Síntesis del tetrafluoroborato de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-BF<sub>4</sub>) y su carbeno libre 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes) (Esquema 17 a)

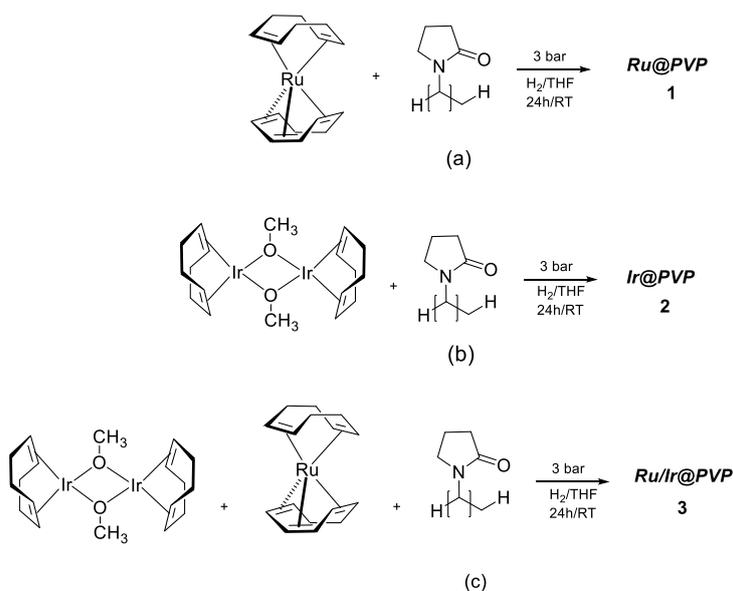
Para la síntesis de IMesH-BF<sub>4</sub> se procedió a disolver diazabutadieno (54 g, 0,184 mol) en 370 mL de acetato de etilo (0,5 M). En un matraz aparte, se pesaron 6,1 g (0,2 mol) de paraformaldehído. A continuación, se transfirieron 69 mL (0,276 mol) de HBF<sub>4</sub>. Se procedió a agitar la mezcla hasta que el paraformaldehído se disolvió (~ 20 min) y dio una solución transparente. Se transfirió la solución de paraformaldehído a un embudo de adición y se conectó al matraz de tres bocas. Posteriormente, se agregó lentamente la solución de paraformaldehído a la solución de diazabutadieno para mantener un calentamiento suave sin alcanzar el reflujo del solvente (1 h). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y se observó un cambio de amarillo a marrón. Se formó un precipitado a lo largo de la reacción el cual fue filtrado y lavado tres veces con acetato de etilo. El producto fue secado al vacío durante 16 h. (26,5 g, 65%) RMN <sup>1</sup>H (figura 17) (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.16 (s, 12H); 2.34 (s, 6H); 7.01 (s, 4H) 7.67 (s, 2H); 10.73 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (anexo 1) Rendimiento: 65%

Para la formación del carbeno libre IMes, se tomó un matraz Schlenck y, en atmósfera inerte, se añadieron 20 g (51 mmol) de IMes-HBF<sub>4</sub> junto a 200 mL de THF seco, lo cual formó una suspensión del material inicial. A continuación, se agregaron 2,5 g (102 mmol) de hidruro de sodio anhídrido de manera lenta y con agitación constante. El sistema fue cerrado con un septum y una aguja para permitir la salida de hidrógeno. La solución fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente y posteriormente filtrada y lavada con 50 mL de THF. Se procedió a concentrar la solución hasta reducir a aproximadamente 30 mL de THF y añadir 200 mL de pentano seco hasta observar la precipitación de un sólido blanco que fue filtrado (10,9 g, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (figura 18) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2,18 (s, 6H); 2,35 (s, 3H); 6.98 (s, 1H) 7.03 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (anexo 2) Rendimiento: 70%

### 13.2.2 Síntesis de la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-SO<sub>3</sub>) (Esquema 17 b)

En un balón de dos bocas de 50 mL previamente purgado con vacío y argón, se adicionaron 1,75 mL (30 mmol) de ácido acético glacial, formaldehído (0,25 mL, 6,45 mmol) y glioxal (0,82 mL, 7,18 mmol) con agitación constante a temperatura ambiente. A continuación, en un vial se mezclaron acetato de amonio (0,543 g, 4,04 mmol), ácido acético glacial (1,75 mL, 30 mmol) y 0,5 mL de H<sub>2</sub>O para lograr una mejor disolución y entonces se añadió la mesitilanilina (0,89 g, 6,60 mmol), que formó una solución naranja-marrón. Esta segunda solución se añadió gota a gota sobre la primera en el balón de dos bocas, la cual se dejó a 70°C diez minutos antes de la adición. Se observó la formación de un sólido naranja espeso que comenzó a redisolverse después de 30 minutos. La disolución se dejó agitar a 70°C durante 20 horas y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. A una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, entre 60 a 70 mL, se le añadió la mezcla obtenida y se permitió la neutralización durante una hora agitando a temperatura ambiente para después lavarlas con agua y transferir la solución a un schlenck y proceder a secar en vacío. Para la formación de la cadena propilsulfonato, se adicionaron 20 mL de acetona al imidazol obtenido (0,500 mL, 6,67 mmol) y a continuación la propanosulfona en exceso (1,5 mL, 17,1 mmol), mezcla que se dejó agitando a temperatura ambiente durante 5 días. Después de observar la formación de un sólido blanco, este es filtrado y lavado con 20 mL de acetona dos veces y secado al vacío. (Rendimiento 75 %): RMN <sup>1</sup>H (figura 19) (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm: 1,96 (s, 6H); 2,26 (s, 3H); 2,30 – 2,41 (m, 2H); 2,81 – 2,94 (m, 2H); 4,43 (t, J=7,09 Hz, 2H); 7,03 – 7,10 (m, 2H); 7,50 (d, J=2,21 Hz, 1H); 7,74 (d, J=2,21 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C (anexo 3).

### Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetálicas de rutenio e iridio soportadas en polivinilpirrolidona (PVP) (5% p/p)

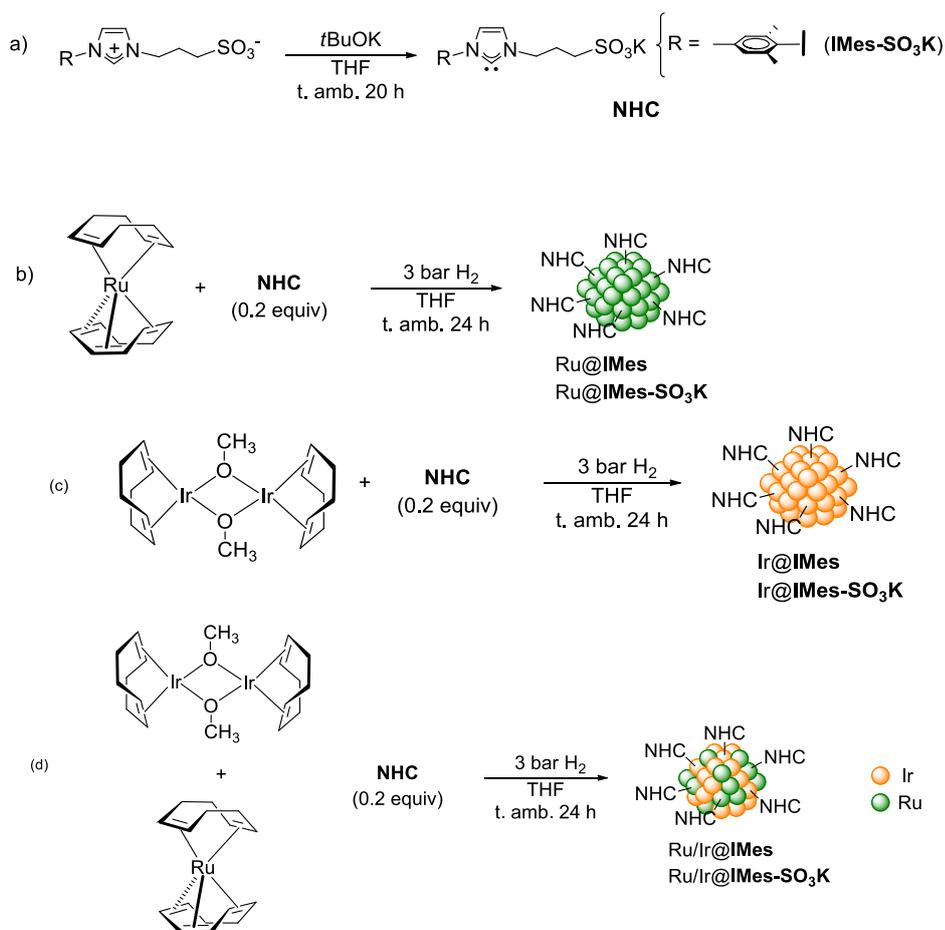


Esquema 18. Síntesis de MNPs de Ru (a), Ir (b) y Ru/Ir (c) soportadas en PVP (1-3).

### 13.3 Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetálicas de rutenio e iridio soportadas en polivinilpirrolidona (PVP) (5% p/p) (Esquema 18)

Los precursores de las nanopartículas metálicas y bimetalicas, [Ru(COD)(COT)] y [IrOMe(COD)<sub>2</sub>]: Precursor de Ru@PVP: 78,01 mg (0,247 mmol); Ir@PVP: 43 mg (0,13 mmol); Ir[66%]Ru[34%]@PVP: 34,13 mg (0,15 mmol) Ir y 13 mg (0,054 mmol) Ru; Ir[34%]Ru[66%]@PVP: 21 mg (0,031 mmol) Ir y 40,03 mg (0,126 mmol) Ru) fueron pesados y añadidos en un Fischer-Porter que contenía 475 mg de PVP en atmósfera inerte junto a 10 mL de THF en agitación constante. A esta mezcla fueron incorporados 3 bares de H<sub>2</sub> para su reducción durante 24 h a temperatura ambiente. El THF fue retirado por evaporación a vacío para luego realizar tres lavados con pentano para cada una de las nanopartículas. Posteriormente fueron filtradas y secadas al vacío.

**Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetalicas de rutenio e iridio estabilizadas con ligandos NHCs lipo e hidrosolubles**



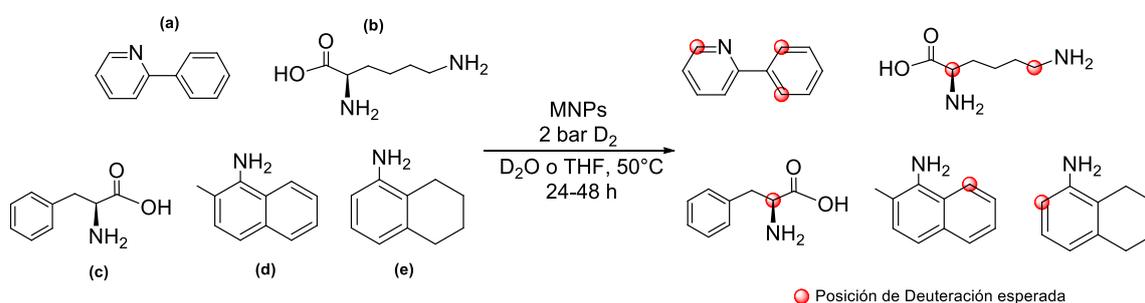
**Esquema 19.** a) Obtención *in situ* del NHC **IMes-SO<sub>3</sub>K**. b) Síntesis de MNPs de Ru con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**, c) Síntesis de MNPs de Ir con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**, d) Síntesis de MNPs de Ru/Ir con los ligandos NHC **IMes** e **IMes-SO<sub>3</sub>K**.

**13.4 Síntesis de nanopartículas metálicas y bimetalicas de rutenio e iridio estabilizadas con ligandos NHCs liposolubles e hidrosolubles (Esquema 19)**

El carbeno libre IMes-SO<sub>3</sub>K (Esquema 19 a), fue formado justo antes de usarse como estabilizante de las MNPs. Este se formó a partir de su respectiva sal de imidazolio (IMesH-SO<sub>3</sub>) por la adición de terbutóxido de sodio (1 eq.) en 10 mL de THF en agitación constante durante 20 h y posteriormente filtradas en celita para remover el exceso de sal. Los precursores de las nanopartículas metálicas y bimetalicas, [Ru(COD)(COT)] y

[IrOMe(COD)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Ru@NHC: 60,89 mg (0,8 mmol) ; Ir@NHC: 132,6 mg (0,8 mmol); Ir[66%]Ru[34%]@NHC: 115,1 mg (0,234 mmol) Ir y 46,8 mg (0,15 mmol) Ru; Ir[34%]Ru[66%]@NHC: 39,6 mg (0,028 mmol) Ir y 106,7 mg (0,3 mmol) Ru) fueron pesados y añadidos en un Fischer Porter en atmósfera inerte junto a 10 mL de THF, donde las proporciones fueron tomadas en cuenta a partir del diagrama de especies considerando la solubilidad entre estos dos metales. A esta última solución se añadió la solución de carbeno libre (IMes o IMes-SO<sub>3</sub>K) (0.25 eq.) e incorporados 3 bares de H<sub>2</sub> a -95°C. Posteriormente se deja en agitación constante durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, las MNPs formadas, precipitadas y lavadas por la adición de pentano (3 x 30 mL), se secan a vacío.

### Intercambio H/D



**Esquema 20.** Intercambio H/D esperado en los sustratos L-lisina (a), L-Fenilalanina (b) y 2-fenilpiridina (c) catalizado por las MNPs.

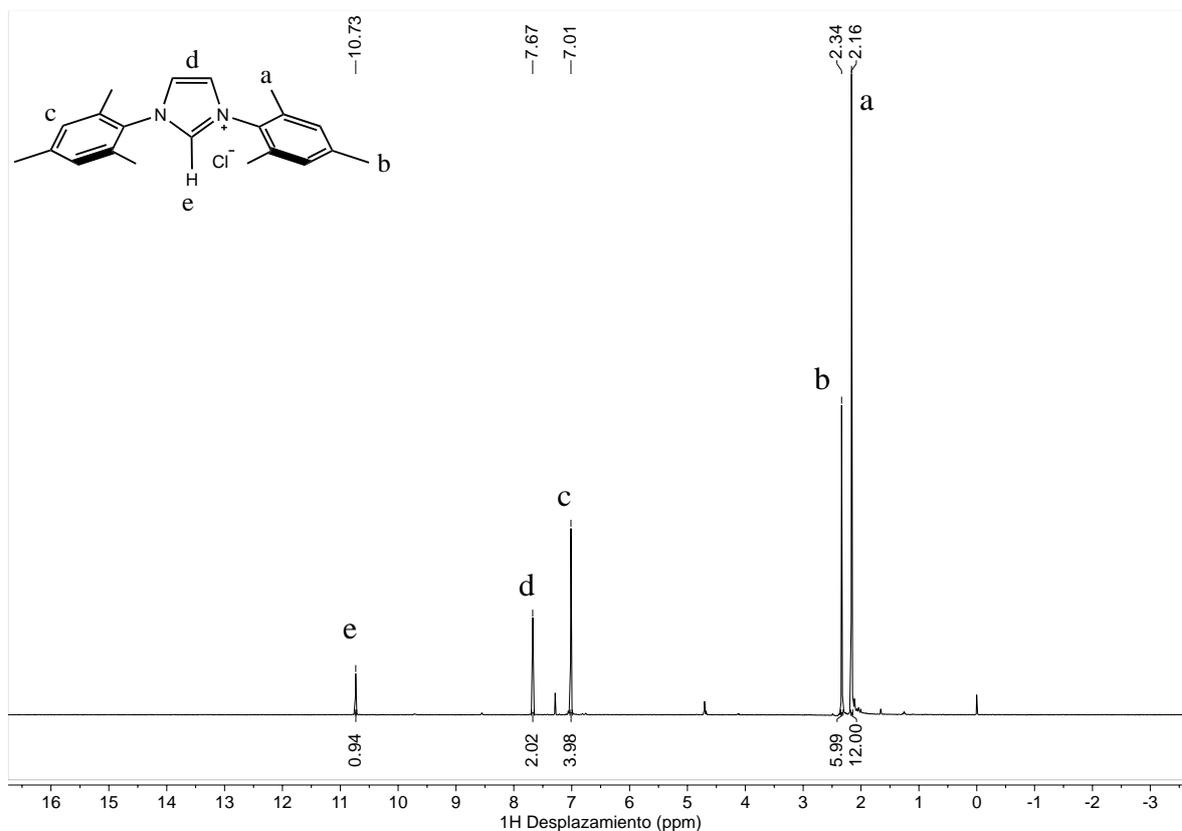
#### 13.5 Intercambio H/D (Esquema 20)

La deuteración de las moléculas a analizar (esquema 20) se realizó al tomar 1 mmol de sustrato en 5 mL de THF (sistemas estabilizados con PVP o IMes) o 2 mL de D<sub>2</sub>O (sistemas estabilizados con IMes-SO<sub>3</sub>K) según su solubilidad y 5% de NPs metálicas o bimetalicas en un Fischer Porter. 2 bares de D<sub>2</sub> son añadidos y la deuteración es dejada en agitación constante a 55°C durante 24h para la fenilpiridina, la 1-metil-naftilamina y la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina y 48h para L-lisina y la fenilalanina, respectivamente. Posteriormente, una alícuota es tomada de la reacción, evaporada y analizada por RMN de <sup>1</sup>H. Los espectros fueron analizados y los porcentajes de deuteración calculados al comparar con una muestra no deuterada cuyos valores fueron tomados a partir de la adición de un patrón interno como lo es el acetonitrilo en la misma concentración de los sustratos deuterados, la desaparición de estas señales comparadas con el espectro no deuterado permitieron calcular el porcentaje de intercambio H/D.

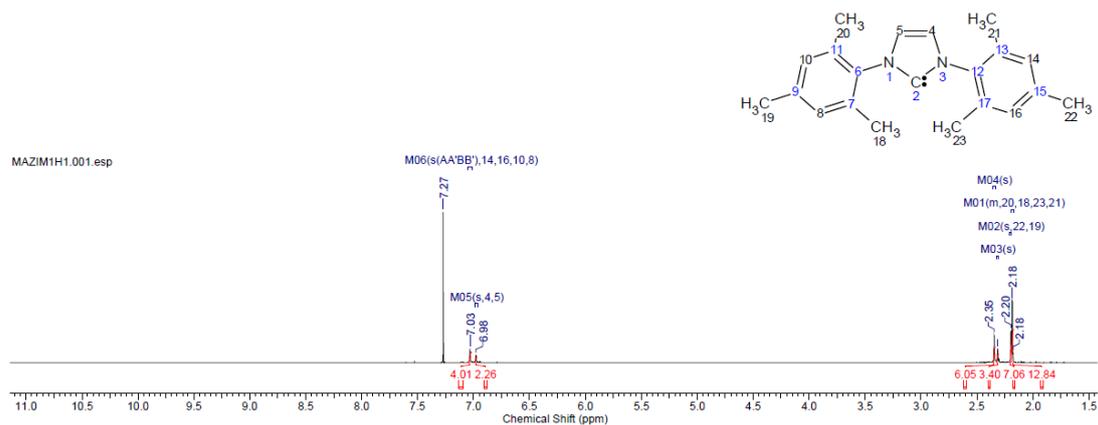
## 14. Resultados y discusión

### 14.1 Sales de imidazolio *IMesH-BF<sub>4</sub>* e *IMesH-SO<sub>3</sub>* y sus respectivos NHCs libres *IMes* e *IMes-SO<sub>3</sub>*

De acuerdo con los resultados de RMN de <sup>1</sup>H del *IMesH-BF<sub>4</sub>* (figura 16) se puede observar que se obtuvo un espectro en que no se aprecian impurezas importantes y que el compuesto al detectarse en el espectro el patrón de señales para los metilos en posiciones *orto* (a) y *para* (b) (dos singletes con intensidades 2:1, respectivamente), así como las señales aromáticas (un singlete para los 4 protones del benceno y un singlete para los dos protones del anillo imidazol) y la presencia del protón carbénico que demuestra la síntesis de la sal de imidazolio. En cuanto a la síntesis del carbeno libre, *IMes*, es importante destacar que no se observa la presencia del protón carbénico anteriormente observado a 10,73 ppm (posición 2 en el espectro, figura 17), indicando la presencia del carbeno libre. Es de resaltar que el *IMes* es un carbeno estable en atmósfera inerte que se puede aislar y que no sufre dimerización debido al impedimento estérico que generan los sustituyentes mesitilo, esto puede ser demostrado ya que el carbeno libre se puede almacenar en atmósfera inerte por varios meses y no se observa el proceso de dimerización. Por otro lado, el NHC libre de la sal de imidazolio *IMesH-SO<sub>3</sub>* se debe obtener justo antes de ser usado debido a que puede presentar el proceso de dimerización y el espectro de sus respectivos carbenos debe ser tomado tan pronto como salgan de la caja seca en atmósfera inerte.

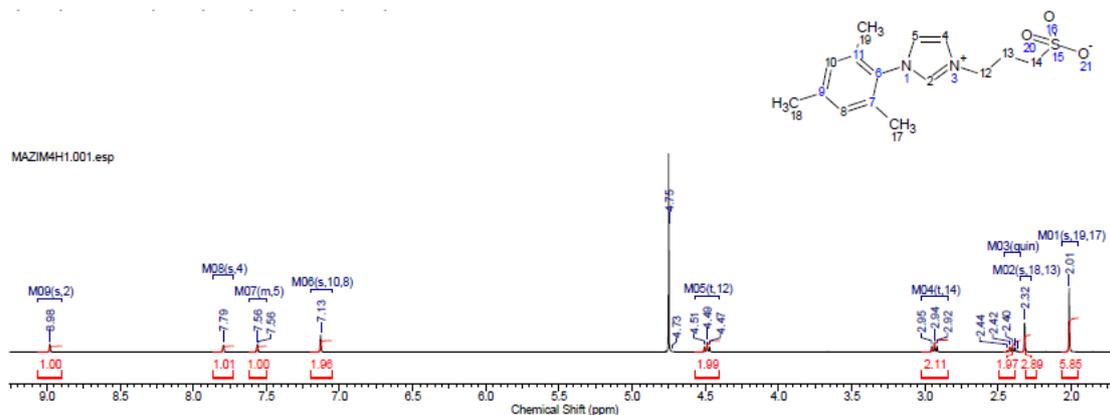


**Figura 16.** Espectro RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz en CDCl<sub>3</sub>) para el tetrafluoroborato de 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio

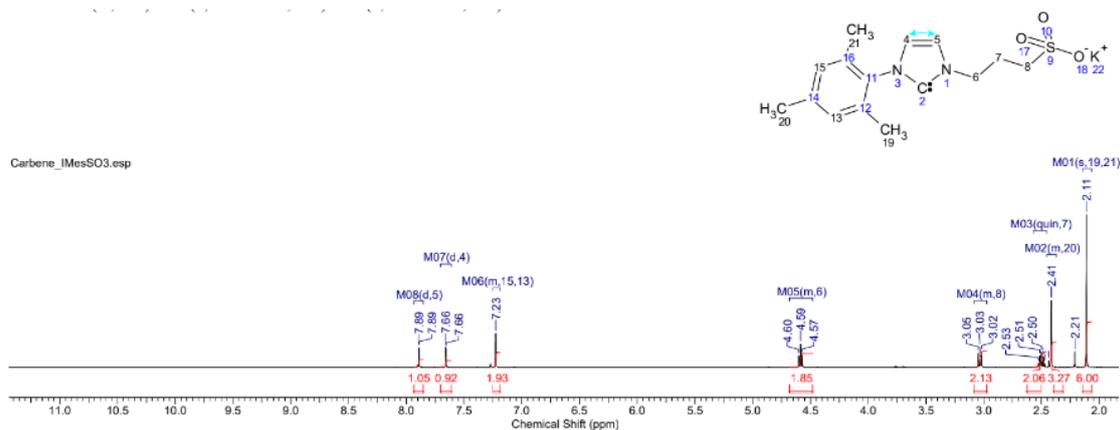


**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) para el NHC 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes).

En cuanto a esta sal de imidazolio, como se puede observar en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (figura 18) se destaca el patrón de señales para la cadena propilsulfonada (2 tripletes y un multiplete para los metilenos  $\alpha$  y  $\gamma$  y para el metileno  $\beta$  al átomo de nitrógeno, respectivamente), la parte aromática (un singlete para los dos protones del benceno y dos singletes aparentes para los protones del anillo imidazol), las señales de los metilos del grupo trimetilfenil (dos singletes con relación 2 a 1 para los metilos en posiciones *orto* y *para*, respectivamente), así como la detección del protón en la posición carbénica (posición 2) indicando de manera inequívoca la presencia de la sal de imidazolio esperada. Una vez obtenida esta sal de imidazolio, se procedió a formar de manera *in situ* el carbeno libre (IMes- $\text{SO}_3\text{K}$ ), para ello se trató durante una noche con un equivalente de tertbutóxido de potasio, el cual es una base fuerte capaz de desprotonar a IMesH- $\text{SO}_3$  para formar el carbeno libre. En la figura 19 se observa el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el producto de esta reacción. Como se puede observar, la señal del protón carbénico cercano o por encima de 9 ppm desaparece, confirmando la formación del carbeno libre.



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz en  $\text{D}_2\text{O}$ ) para la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH- $\text{SO}_3$ ).

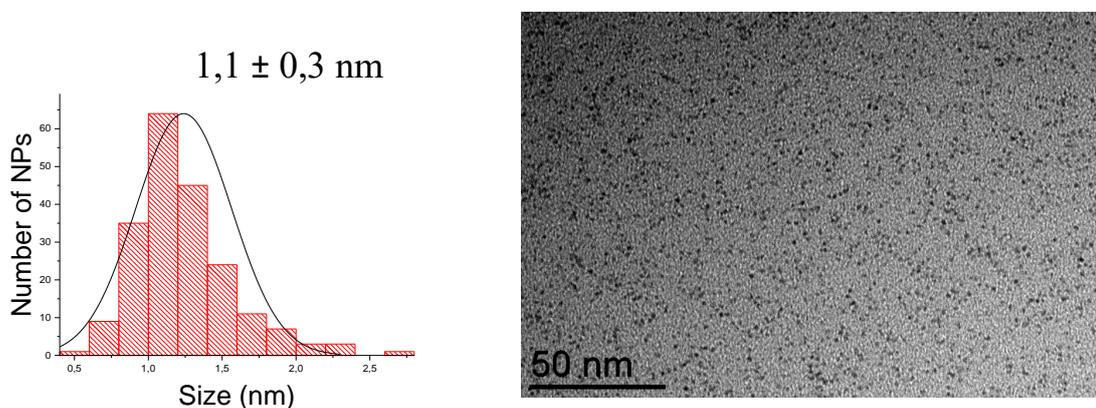


**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ ) para el carbeno libre formado, IMes- $\text{SO}_3\text{K}$ .

## 14.2 Caracterización de nanopartículas de Ru e Ir

### 14.2.1 Microscopía electrónica de transmisión (TEM)

Las figuras 20-21 y los anexos 4-9 muestran las micrografías TEM de las MNPs de Ru, Ir, Ir(66%)Ru(34%) e Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con PVP y con IMes. Como se puede observar, se obtienen MNPs ultra pequeñas con muy buena dispersión y homogéneas en tamaño con valores que oscilan entre 1,1 y 1,3 nm con desviaciones no mayores a los 0,3 nm (tabla 2).<sup>74</sup> Estos valores están de acuerdo con valores publicados en la literatura para NPs de Ru estabilizadas con PVP.<sup>72</sup> De manera general, también se observó que todas las nanopartículas bimetál sintetizadas no difieren significativamente en tamaño a las nanopartículas metálicas, por lo que estas no pierden la buena dispersión de estas últimas ni se observan aglomerados importantes.

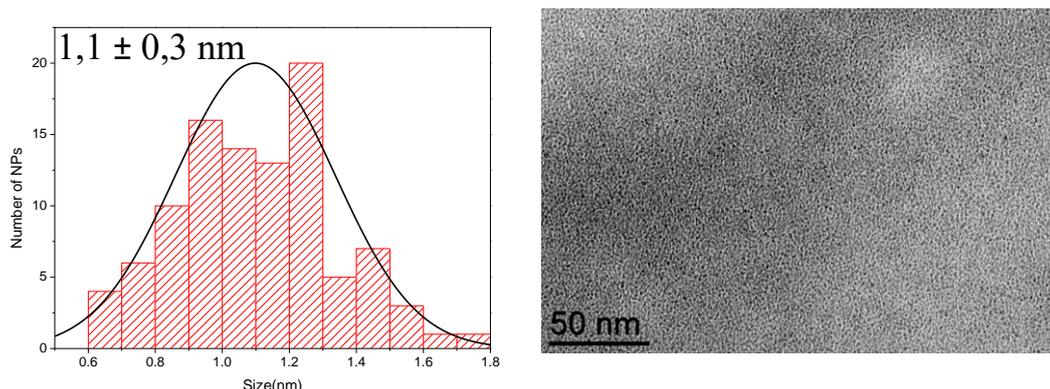


**Figura 20.** Microscopía electrónica de transmisión para Ir(66%)Ru(34%)@PVP.

**Tabla 2.** Tamaño de partícula de nanopartículas sintetizadas soportadas en PVP.

Entrada	MNP	Tamaño (nm)
1	Ru	1,1 ± 0,1
2	Ir	1,2 ± 0,2
3	Ru(66)Ir(34)	1,1 ± 0,3
4	Ru(34)Ir(66)	1,1 ± 0,3

Valores similares ( $1,1$  a  $1,2 \pm 0,3$  nm) se obtienen para las MNPs estabilizadas por el NHC liposoluble (IMes) (tabla 3), así como para aquellas obtenidas con el NHC hidrosoluble IMes-SO<sub>3</sub>K. Adicional a esto, es importante mencionar que la estabilidad coloidal de los sistemas es buena, pero es muy superior para aquellas estabilizadas con NHCs. Mientras que, para los sistemas con PVP, la estabilidad coloidal es de 3 días (aparecen depósitos metálicos después de este tiempo), con los NHCs lipo e hidrosoluble las MNPs en disolución pueden durar meses (6 meses de observación) sin aglomerarse. Es importante resaltar que los sistemas aquí presentados de Ir y Ru/Ir estabilizados con un NHC soluble en agua son los primeros reportados en la literatura.



**Figura 21.** Microscopía electrónica de transmisión para Ir(34%)Ru(66%)@IMes.

**Tabla 3.** Tamaño de partícula de nanopartículas sintetizadas estabilizadas con IMes.

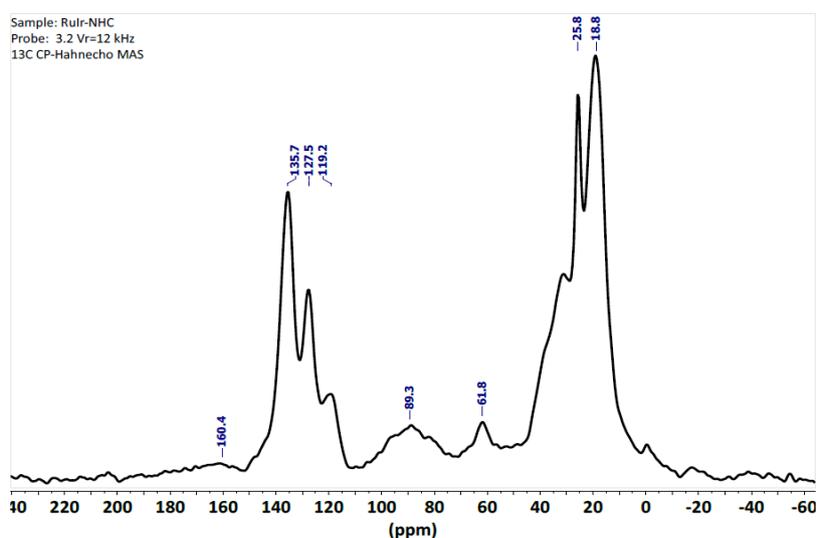
Entrada	MNP	Tamaño (nm)
1	Ru	$1,2 \pm 0,3$
2	Ir	$1,3 \pm 0,3$
3	Ru(66)Ir(34)	$1,2 \pm 0,3$
4	Ru(34)Ir(66)	$1,1 \pm 0,3$

Esta estabilidad está relacionada con la gran capacidad que tienen los NHCs para coordinarse a la superficie brindando gran estabilidad a las nanopartículas. Adicionalmente, la solubilidad de las nanopartículas mejoró notoriamente al ser estabilizadas con NHCs, lo cual, como se ha explicado anteriormente, presenta una mejora sobre las mismas, puesto que aumenta la interacción entre el sustrato y la superficie de la nanopartícula.

#### 14.2.2 Resonancia Magnética Nuclear en Estado Sólido (RMN-ES)

Tal y como se acaba de mencionar, la estabilidad coloidal que presentan las NPs estabilizadas con NHCs se debe a la fuerte coordinación de estos a la superficie metálica. Con el objetivo de comprobar esta coordinación, se llevaron a cabo estudios de RMN en estado sólido de <sup>1</sup>H con ángulo mágico de giro y polarización cruzada <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C para diferentes muestras de NPs estabilizadas con IMes e IMes-SO<sub>3</sub>K (figura 22 y anexos 10-18). En el espectro para las nanopartículas de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes,

se pueden observar las señales correspondientes a los metilos (30-18.8 ppm), los carbonos 3 y 4 del anillo imidazol (119.2 ppm) y la zona aromática (135.7-127.5 ppm). Respecto a la señal del carbono carbénico (esperado en 190-200 ppm) no se observa en el espectro debido a su baja intensidad (carbono hipso que carece del efecto nuclear Overhauser, NOE, por ser un carbono cuaternario), pero es de resaltar que tampoco se observa la señal de esa misma posición protonada (sal de imidazolio, 150 ppm) sugiriendo que el NHC se encuentra coordinado a la superficie metálica. Esto puede ser corroborado con el espectro RMN de  $^1\text{H}$  en estado sólido con ángulo mágico de giro (anexo 10) en que es posible reconocer las señales para protones de los metilos (1-1 a 0,3 ppm) y las de la zona aromática (6,6 ppm) pero que al igual que en el RMN en estado líquido, no se observa la presencia de la señal del protón carbénico por encima de 9 ppm.



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes.

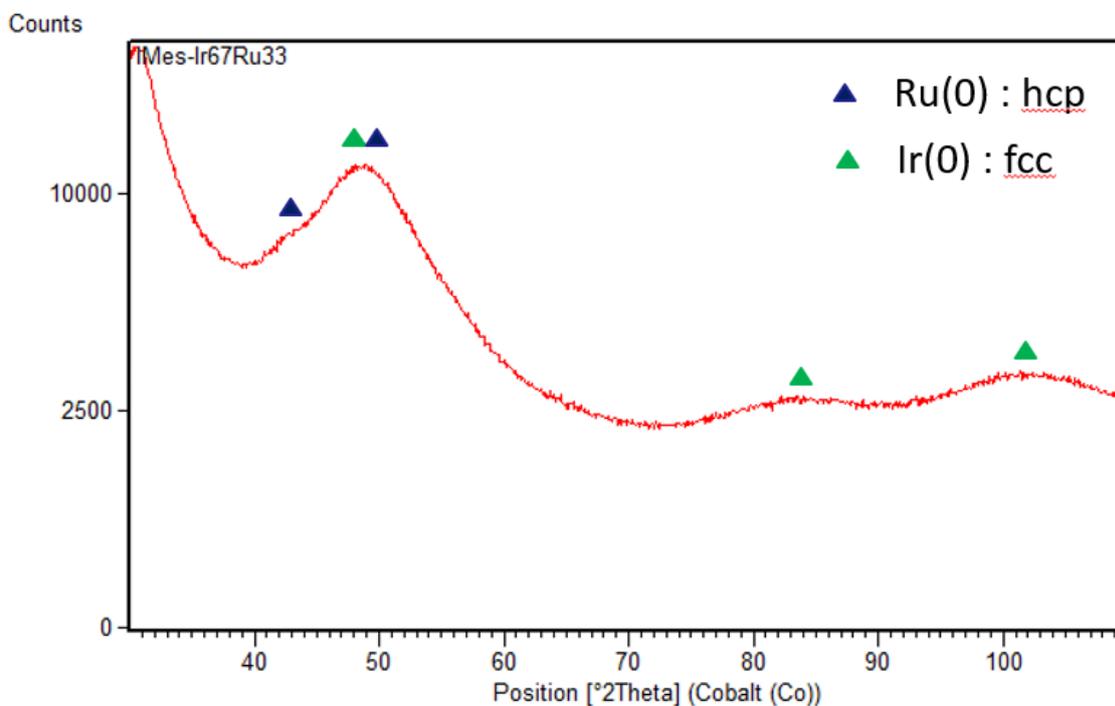
Este mismo comportamiento es observado para las nanopartículas con proporciones de metal inversas, Ir(34%)Ru(66%)@IMes. Las señales anteriormente descritas aparecen de igual manera y no hay diferencia apreciable en los desplazamientos químicos.

En cuanto a las nanopartículas hidrosolubles, las señales para el carbeno en las nanopartículas Ru(34%)Ir(66%)@IMes-SO<sub>3</sub>K en el espectro de  $^{13}\text{C}$  con polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (anexo 15) también revelan a los metilos del grupo trimetilfenil en la zona alifática (23,2 ppm), metilenos  $\alpha$  y  $\gamma$  de la cadena sulfonada (48,4 ppm), anillo imidazol y fenil en la zona aromática (122,5 y 142,1 ppm, respectivamente). Por otro lado, al realizar el mismo espectro para la muestra Ru(66%)Ir(34%)@IMes-SO<sub>3</sub>K (anexo 17) se observa un desplazamiento a menores frecuencias en la zona aromática. Esto podría sugerir la naturaleza bimetalica de las nanopartículas, ya que al aumentar el contenido de Ru, se espera que haya una mejor retrodonación de la superficie metálica a los NHC coordinados (Ru genera mejor retrodonación  $\pi$  que el Ir), haciendo que sus desplazamientos químicos se muevan a frecuencias de resonancia más bajas. Este resultado es importante debido a lo que se busca en este trabajo es obtener nanopartículas bimetalicas y no una mezcla de NPs monometalicas. Sin embargo, este comportamiento

no es claro cuando se analizan los espectros de las NPs estabilizadas por IMes (*vide supra*). En conclusión, se puede demostrar que los NHCs se encuentran coordinados a la superficie de las MNPs y esto explica su alta estabilidad coloidal. Adicionalmente, los resultados obtenidos con las NPs estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K muestran una posible naturaleza bimetalica. Sin embargo, es necesario hacer más caracterizaciones para comprobar dicha naturaleza.

### 14.2.3 Difracción de rayos x en polvo

En la figura 23 y anexos 19-21 se observan los difractogramas de rayos X para las NPs estabilizadas con IMes, los cuales no presentaron una resolución lo suficientemente buena para realizar cálculos de parámetros cristalográficos o tamaños de cristalito debido al pequeño tamaño de las nanopartículas. Sin embargo, estos han permitido comprobar la cristalinidad de las MNPs y realizar una comparación con las bases de datos para observar la presencia de Ru e Ir tanto en partículas metálicas como bimetalicas. Para Ru@IMes (anexo 19) se observaron los picos característicos de una estructura cristalina hexagonal compacta (hcp) mientras que para Ir@IMes (anexo 20) se encontró la estructura cúbica centrada en las caras (fcc). Teniendo esto en cuenta, la figura 23 de las nanopartículas bimetalicas de Rutenio al 34% e Iridio al 66% demuestra una predominancia de la estructura cristalina fcc con una pequeña contribución de la estructura hcp que puede dar una idea de la inserción de rutenio en la red cristalina del iridio, sugiriendo así que se formaron nanopartículas bimetalicas y no hubo formación de nanopartículas de Ir separadas de nanopartículas de Ru en el medio. Este mismo efecto, pero inverso, se puede observar en las NPs ricas en Ru (anexo 21). Sin embargo, para comprobar la naturaleza bimetalica, se están llevando a cabo estudios de TEM de alta resolución con mapeo por EDX para determinar la composición elemental metálica en una nanopartícula y así demostrar la presencia de ambos metales en las NPs.

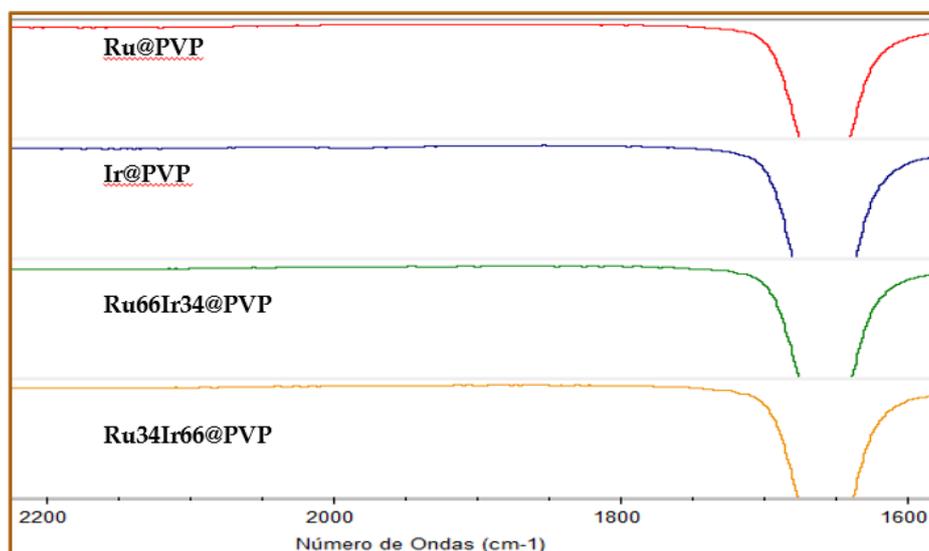


**Figura 23.** Difractograma de Rayos X para Ir(66%)Ru(34%)@IMes.

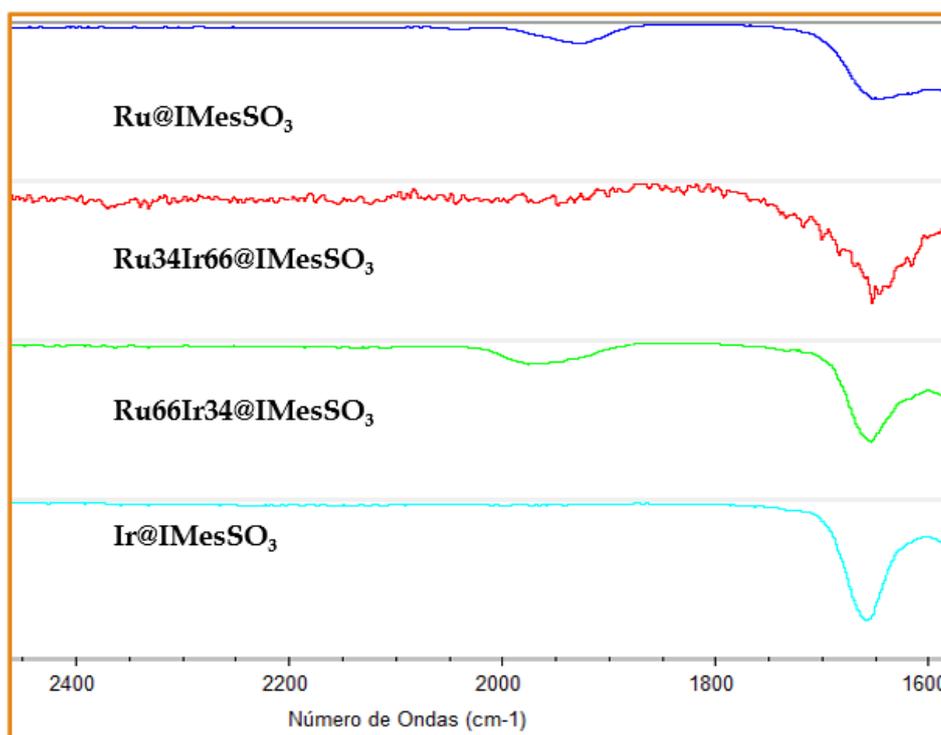
#### 14.2.4 Espectroscopía infrarroja con reflectancia atenuada y transformada de Fourier (ATR-FTIR):

Con el objetivo de tener una idea de la disponibilidad y accesibilidad a los átomos metálicos en la superficie de las NPs aquí presentadas, se llevaron a cabo experimentos de adsorción con CO (1 bar, t. amb., 24 h de exposición) para hacer un estudio por ATR-FTIR. Esto es gracias a que los carbonilos metálicos aparecen en zonas muy limpias del espectro IR, así como el valor de su vibración es característico para el modo de coordinación del CO en la superficie el cual puede ser terminal ( $\text{CO}_t$ , en las aristas o las esquinas de las NPs) o puente ( $\text{CO}_b$ , en las caras de las NPs). Antes de realizar este procedimiento, se tomaron los espectros para cada nanopartícula con el fin de corroborar que no existía una adsorción de CO antes de la exposición del gas.

Como se observa en la figura 24, la zona del espectro en que se observa normalmente la señal de vibración del enlace CO (entre  $1900$  y  $2100\text{ cm}^{-1}$ ) no presentó señales apreciables en ninguna de las nanopartículas soportadas en PVP, dando una idea de la “limpieza” de la superficie que permitió realizar el estudio de adsorción sin mayores problemas. Esto mismo se obtiene con las nanopartículas estabilizadas con IMes (anexo 22). Sin embargo, para las NPs estabilizadas con IMes- $\text{SO}_3\text{K}$  se observaron pequeñas señales de CO coordinados en las nanopartículas de rutenio y las bimetálicas con mayor proporción de este metal (figura 25). Esto puede sugerir que las nanopartículas estabilizadas con IMes- $\text{SO}_3\text{K}$  poseen una superficie más reactiva que las soportadas en PVP o IMes. Adicionalmente, es bien documentado que el CO adsorbido en las NPs ricas en Ru que no han sido tratadas previamente con este gas, proviene de la decarbonilación de THF (solvente usado en la síntesis de las NPs) catalizado por rutenio.<sup>75</sup>

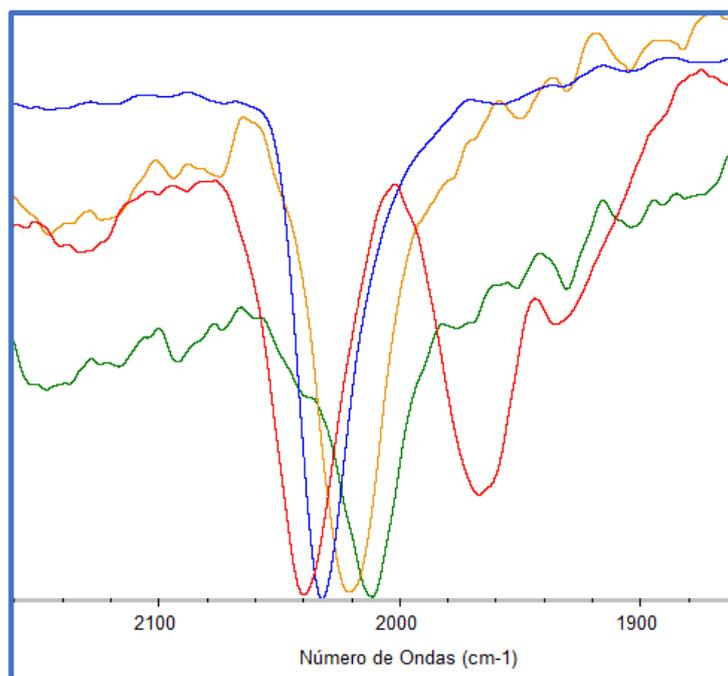


**Figura 24.** Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs soportadas en PVP sin adsorción de CO.



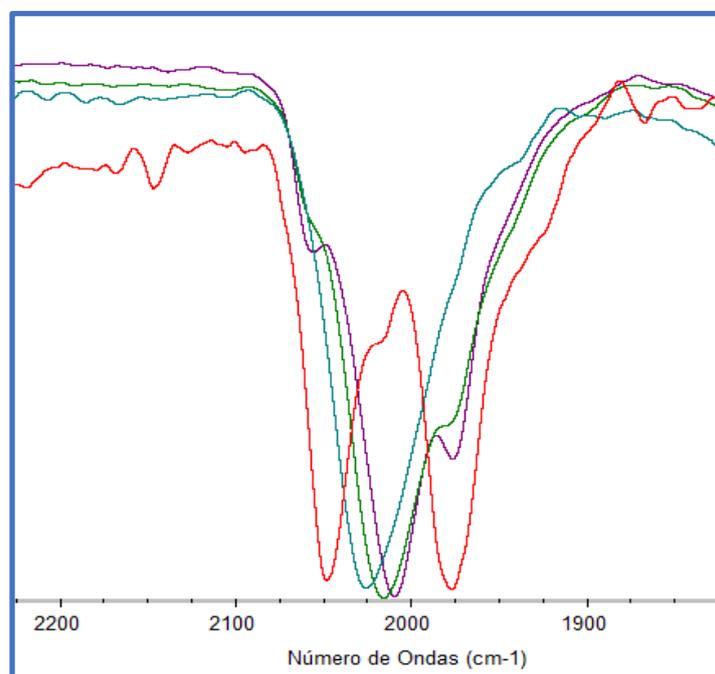
**Figura 25.** Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs estabilizadas con carbenos NHC IMesSO<sub>3</sub>K hidrosoluble sin adsorción de CO.

Después del tratamiento con CO, se puede observar que para las nanopartículas de rutenio estabilizadas por PVP o ligandos NHCs (IMes o IMes-SO<sub>3</sub>K) es posible visualizar dos bandas de CO coordinados entre 1967 cm<sup>-1</sup> y 2040 cm<sup>-1</sup>, y 1977 cm<sup>-1</sup> y 2025 cm<sup>-1</sup>, respectivamente, mientras que para las NPs de iridio se observa una única banda entre 2033 cm<sup>-1</sup> y 2025 cm<sup>-1</sup>, respectivamente (figuras 26, 27 y 28). Interesantemente, las NPs bimetalicas presentan un comportamiento intermedio con respecto a las bandas ya mencionadas, pues se puede observar la aparición de CO<sub>t</sub> como de CO<sub>b</sub> y los valores de vibración aumentan a medida que aumenta el contenido de Ir, acercándose al valor de CO<sub>t</sub> encontrado en las MNPs de solo Ir.



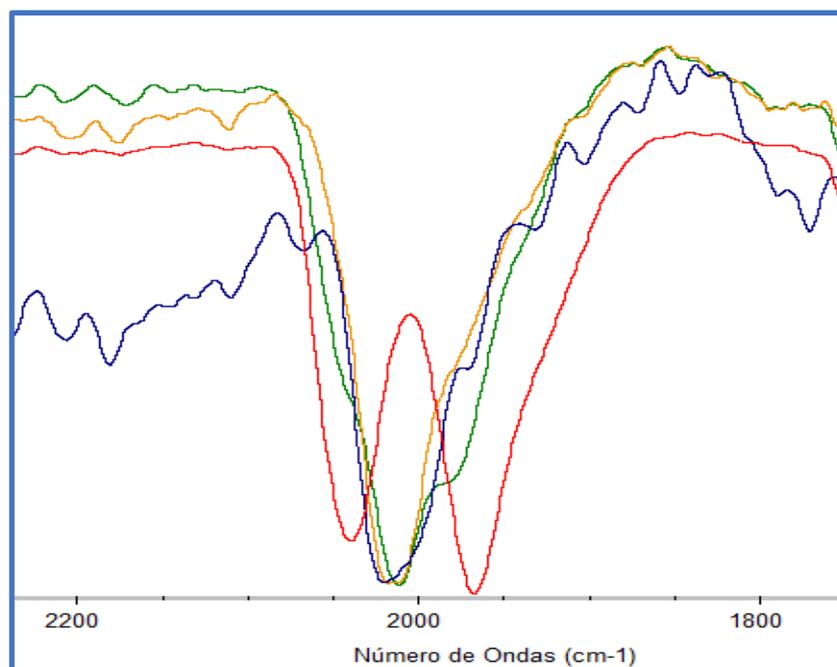
	Ru@PVP (cm <sup>-1</sup> )	Ir(34%)Ru(66%)@PVP (cm <sup>-1</sup> )	Ir(66%)Ru(34%)@PVP (cm <sup>-1</sup> )	Ir@PVP (cm <sup>-1</sup> )
<b>CO bands</b>	2040 (CO <sub>t</sub> ) 1967 (CO <sub>b</sub> )	2011	2021	2033

**Figura 26.** Espectro ATR-FTIR de NPs soportadas en PVP con adsorción de CO.



	Ru@IMes (cm <sup>-1</sup> )	Ir(34%)Ru(66%)@IMes (cm <sup>-1</sup> )	Ir(66%)Ru(34%)@IMes (cm <sup>-1</sup> )	Ir@IMes (cm <sup>-1</sup> )
<b>Bandas de CO</b>	2049 (CO <sub>t</sub> ) 1977 (CO <sub>b</sub> )	2010	2017	2025

**Figura 27.** Espectro ATR-FTIR de NPs estabilizadas por IMes con adsorción de CO.



	Ru@IMes-SO <sub>3</sub> K (cm <sup>-1</sup> )	Ir(34%)Ru(66%)@IMes-SO <sub>3</sub> K (cm <sup>-1</sup> )	Ir(66%)Ru(34%)@IMes-SO <sub>3</sub> K (cm <sup>-1</sup> )	Ir@IMes-SO <sub>3</sub> K (cm <sup>-1</sup> )
Bandas de CO	2041 1968	2012	2018	2022

**Figura 28.** Espectro ATR-FTIR de NPs estabilizadas por IMesSO<sub>3</sub>K con adsorción de CO.

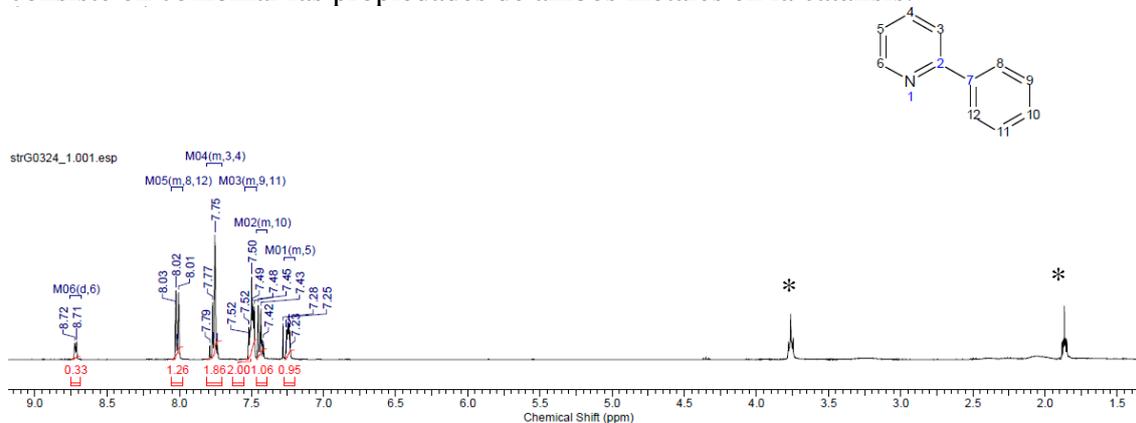
Estos resultados no solo muestran que hay accesibilidad efectiva de la superficie metálica de las NPs para ser evaluadas como catalizadores, sino que también sugiere la presencia de ambos metales en una misma nanopartícula, ya que se observan valores intermedios para las vibraciones de enlace CO comparadas a aquellas de NPs monometálicas de Ir y de Ru. Adicionalmente, muestran un comportamiento híbrido en las señales en que las nanopartículas bimetalicas presentan tres picos que asemejan su comportamiento al del rutenio y el iridio, pero no se considera que este sea un comportamiento de aleación puesto que, de ser así, los valores de cada señal serían más parecidos a los valores de las nanopartículas de los metales individuales. En cambio, lo que se observa son tres señales en una región intermitente entre las vistas para las NPs metálicas que dan una idea de que hay un efecto sinérgico entre estos dos metales. Ahora bien, los números de onda altos de las vibraciones CO obtenidos en sistemas con Ir puede ser explicado por la menor retrodonación  $\pi$  que genera el Ir al CO, causando que la vibración del enlace CO no se debilite tanto como si ocurre con Ru. Adicional a eso, el hecho que solo se observe CO<sub>t</sub> en las NPs de Ir indica que debido a su débil retrodonación  $\pi$ , no se favorece la coordinación en modo puente haciendo que la movilidad de CO en la superficie sea más rápida que la escala de tiempos del IR.

### 14.3 Intercambio H/D

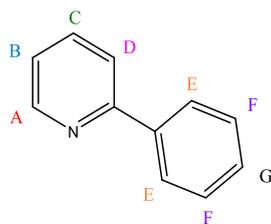
Es importante resaltar que el mecanismo por el que se realiza el intercambio H/D en la superficie de las NPs de moléculas orgánicas heteroatómicas lleva consigo una secuencia de pasos ya mencionados anteriormente (esquema 10): 1) la nanopartícula metálica activa la molécula de D<sub>2</sub> generando una superficie rica en deuteruros. 2) el sustrato se coordina por el heteroátomo a la superficie de las NPs. 3) los enlaces C-H cercanos al heteroátomo

coordinado (posiciones  $\alpha$  u *orto*) quedan expuestos a la superficie causando la activación del enlace C-H a través de una adición oxidante a los átomos metálicos. 4) Intercambio H/D en el que hay cambio de posiciones de los hidruros coordinados (provenientes del enlace C-H) con los deuterios previamente formados. 5) Finalmente ocurre la eliminación reductora de la parte carbonada con un deuterio liberando el producto deuterado final. La vista de este mecanismo nos sugiere que para que haya deuteración, el sustrato debe tener heteroátomos que puedan interactuar con la superficie de las NPs y que posea posiciones C-H cercanas a este. Con esto en mente, nuestro objetivo fue evaluar el intercambio H/D en moléculas nitrogenadas catalizado por las MNPs aquí sintetizadas. Para ello, se llevó a cabo la deuteración de fenilpiridina con las MNPs mono y bimetalicas soportadas en PVP y estabilizadas por el carbeno IMes.

En el caso de las NPs de Ru con PVP, se observó el comportamiento esperado para el rutenio al reducir el anillo aromático del sustrato (tabla 4, entrada 1, anexo 24). Las MNPs de Ir no presentaron buena actividad al deuterar muy poco las posiciones A y E, aunque interesantemente se observó una mejor deuteración en posiciones como C-D y B (tabla 4, entrada 2). Por otro lado, al tener NPs bimetalicas, se observa un efecto muy interesante: ¡no hay reducción del anillo!, y es posible presenciar un efecto combinado en las NPs tanto soportadas como estabilizadas, puesto que, se ha demostrado que las NPs de solo Ru poseen una selectividad generalmente hacia las posiciones A y E, mientras que las de solo Ir deuteran en mayor cantidad las posiciones C-D y B (tablas 4 y 5, Entrada 2). Para las NPs bimetalicas, todas estas posiciones (A, E, C, D y B) son deuteradas en cierto grado (tablas 4 y 5, entradas 3 y 4, y 4, respectivamente y figura 29). Este resultado muestra una prueba de concepto en el que se observa la sinergia que buscamos la cual consiste en combinar las propiedades de ambos metales en la catálisis.



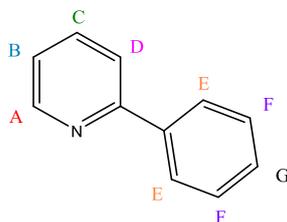
**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@PVP. Las señales denotadas con \* corresponden a THF.



**Tabla 4.** Incorporación de deuterio en fenilpiridina usando nanopartículas soportadas en PVP.

PVP			Incorporación de deuterio(%)					
Entrada	MNP	Reducción del anillo	A	E	C-D	F	G	B
1	Ru	Sí	--	--	--	--	--	--
2	Ir	No	6	2	11	0	0	16
3	Ru(66%)Ir(34%)	No	68	38	7	0	0	8
4	Ru(34%)Ir(66%)	No	40	16	21	0	0	29

Adicionalmente, la deuteración de fenilpiridina en NPs estabilizadas con IMes presentaron además un mejoramiento en la deuteración en las posiciones A, E, C-D y B (tabla 5) con respecto a las soportadas en PVP. Este efecto puede ser causado por la donación electrónica de los ligandos NHC a la superficie, haciendo más rica electrónicamente la superficie metálica favoreciendo la activación de los enlaces C-H del sustrato.

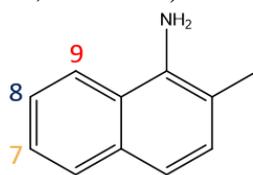


**Tabla 5.** Incorporación de deuterio en fenilpiridina usando nanopartículas estabilizadas por IMes.

IMes			Incorporación de deuterio(%)					
Entrada	MNP	Reducción del anillo	A	E	C-D	F	G	B
1	Ru	Sí	--	--	--	--	--	--
2	Ir	No	15	4	10	0	3	25
3	Ru(66%)Ir(34%)	Sí	--	--	--	--	--	--
4	Ru(34%)Ir(66%)	No	88	85	35	0	0	81

Para continuar estudiando el comportamiento de estas nanopartículas sobre sistemas aromáticos, se realizaron las deuteraciones de 2-metil-naftilamina y 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina. Para el primer sustrato, se observó que las nanopartículas de rutenio fueron capaces de reducir el sistema (tabla 6, entrada 1, anexo 31) tal y como se había reportado en anteriores trabajos al aparecer señales nuevas en la zona alifática del espectro que no pertenecen a la naftilamina, tanto en sistemas soportados como estabilizados. Por otro lado, el iridio demostró ser capaz de deuterar en un 99% la posición 9 de esta naftilamina

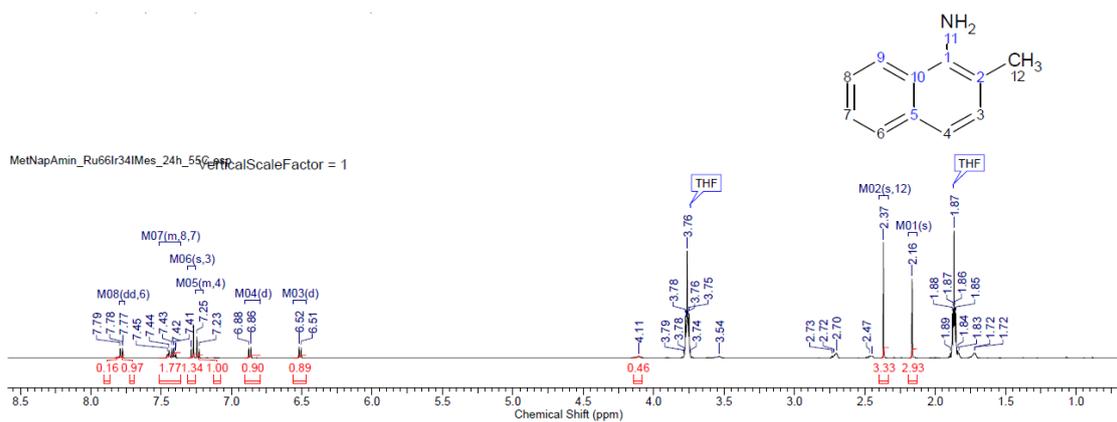
tal y como se observa en el anexo 32, lo cual pudo ser evidenciado por la desaparición de esta señal (7,98-7,96 ppm) después de realizada la catálisis, pero no se observó disminución notoria de ninguna otra señal, sugiriendo que la selectividad del iridio es específica para esta posición (tabla 6, entrada 2).



**Tabla 6.** Incorporación de deuterio en 2-metil-naftilamina usando nanopartículas estabilizadas por IMes.

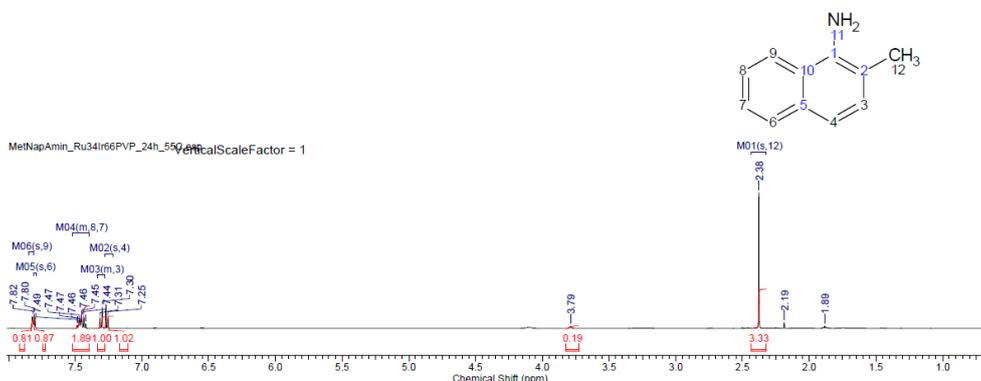
Ligando IMes			Incorporación de deuterio (%)		
Entrada	MNP	Reducción del anillo	8	7	9
1	Ru	Sí	--	--	--
2	Ir	No	8	2	99
3	Ru(66%)Ir(34%)	Sí	--	--	--
4	Ru(34%)Ir(66%)	<7%	8	0	83

Para el caso de las nanopartículas bimetalicas, el comportamiento bimetalico es visible al poder identificar señales de reducción y deuteración sobre el sustrato (tabla 6, entradas 3 y 4, figura 30 y anexo 33). Esto puede observarse porque la señal del protón 9 disminuye cuando la proporción de este metal es mayor, mientras que la reducción aumenta cuando el rutenio se encuentra en mayor proporción. Cuando la nanopartícula es rica en Ir se tiene reducción <7% (tabla 6, entrada 4). Sin embargo, para este sustrato se observa que la reducción ocurre mucho más rápido que en el caso de la fenilpiridina (24 h Vs. 48 h para 2-metilnaftilamina y fenilpiridina, respectivamente), dando una idea de que el efecto retrodonor de ambos metales favorece tanto la activación C-H como la coordinación y posterior hidrogenación del sistema aromático. Esto es un comportamiento esperado si consideramos que el rutenio es muy reactivo con respecto a la reacción de reducción para este tipo de moléculas de alta insaturación pues este metal es buen retrodonor  $\pi$ , y esta clase de anillos aromáticos al ser buenos ligandos aceptores  $\pi$ , favorecen su coordinación con metales de dicha naturaleza. Esto es lo que explica por qué el Ru fácilmente reduce anillos aromáticos. Otro punto importante para resaltar es que en este caso se puede evidenciar la reducción del sustrato con deuterio. Tras 24 horas de catálisis con las nanopartículas bimetalicas, las señales 7 y 8 en la figura 30 disminuyen en la zona aromática (6,88-6,51 ppm) y aparecen dos señales nuevas de grupos CHD (2,73-2,47 ppm), además de la aparición de una nueva señal de CH<sub>3</sub> del nuevo producto semirreducido (2,16 ppm). Este resultado permite identificar que existe la reducción selectiva con deuterio a un solo doble enlace. Las señales de los CHD en las posiciones 7 y 8 reducidas son más anchas de lo normal debido no solo al acomplamiento  $^2J_{H-D}$  que no se define en el espectro, sino que también al acomplamiento  $^3J_{H-H}$  con los protones vecinales en las posiciones 6 y la posición vecinal (el protón 7 con el protón 8 y viceversa), además del acomplamiento con el deuterio de la posición 9 (figura 30).



**Figura 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-metil-naftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@IMes.

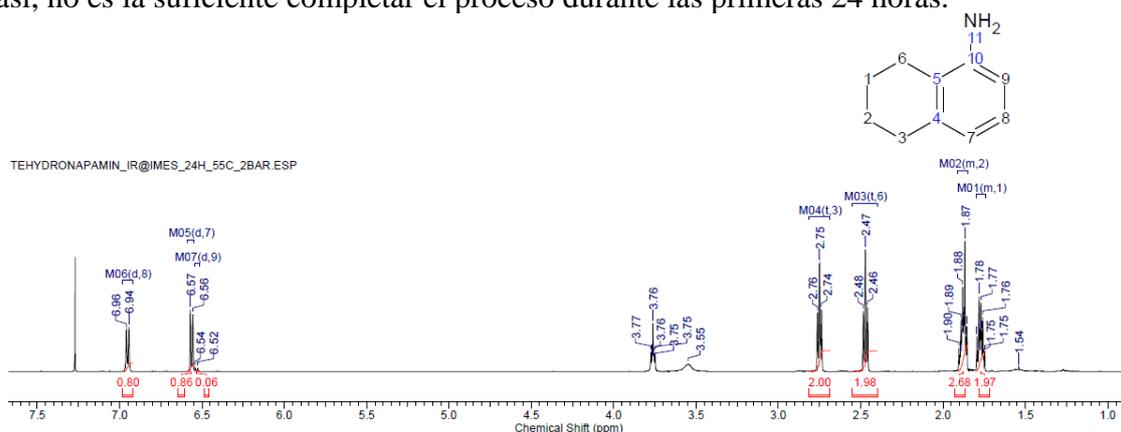
Cabe destacar que las reacciones realizadas con nanopartículas bimetálicas soportadas en PVP brindaron una reactividad mucho menor que en las estabilizadas por el carbeno IMes (figura 31), esto debido a que el área superficial para las primeras es mucho menor debido a la presencia del polímero en la estructura general del catalizador. Esto puede causar un alto impedimento estérico que impida la interacción del sustrato con la nanopartícula. Esto demuestra nuevamente que el uso de carbenos como ligandos estabilizantes aporta un mejoramiento en la reactividad de las NPs al permitir una mayor área de contacto de estas con el sustrato, una mejor dispersión del catalizador en el solvente utilizado y brindar un aporte electrónico importante que se ve reflejado en el aumento de los porcentajes de deutерación.



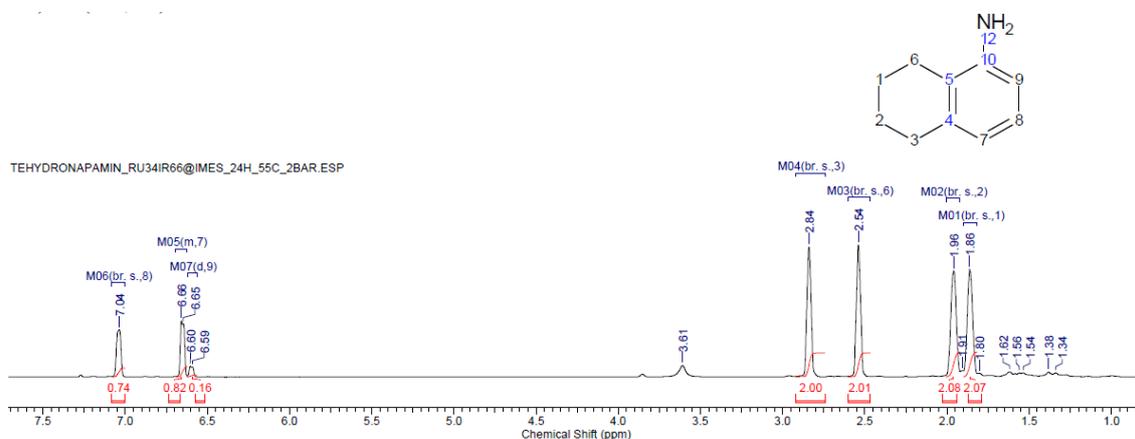
**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-metil-naftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@PVP.

Para la catálisis de la 5,6,7,8-tetrahydro-naftilamina se encontró que las nanopartículas de Iridio son las que brindan una mejor deutерación en la posición 9 de la molécula tal y como se observa en la figura 32 (tabla 7, entrada 2). Este resultado está de acuerdo con lo descrito por Valero et al.<sup>76</sup> Ahora bien, mientras que las de rutenio que no presentan una reducción significativa del anillo aromático en 24 horas, no genera un intercambio H/D eficiente en esta posición (tabla 7, entrada 1). En cuanto a las nanopartículas bimetálicas, hay un comportamiento interesante en la selectividad de este sustrato, ya que, aunque son bajas, hay un aumento en el porcentaje de deutерación para las posiciones 7 y 8 como se puede evidenciar en la figura 33 (tabla 7, entradas 3 y 4). Las NPs de iridio también demuestran una leve deutерación en estas posiciones, pero es en presencia de rutenio que parece que hay un aumento en la reactividad de estas nanopartículas que podría explicarse con su capacidad retrodonora, que puede brindar a la red bimetálica de

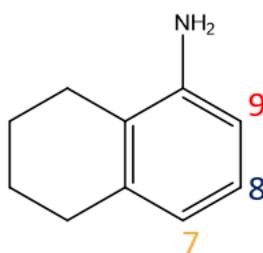
la superficie suficiente densidad electrónica para permitir este comportamiento, pero, aun así, no es la suficiente completar el proceso durante las primeras 24 horas.



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ir@IMes



**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes.

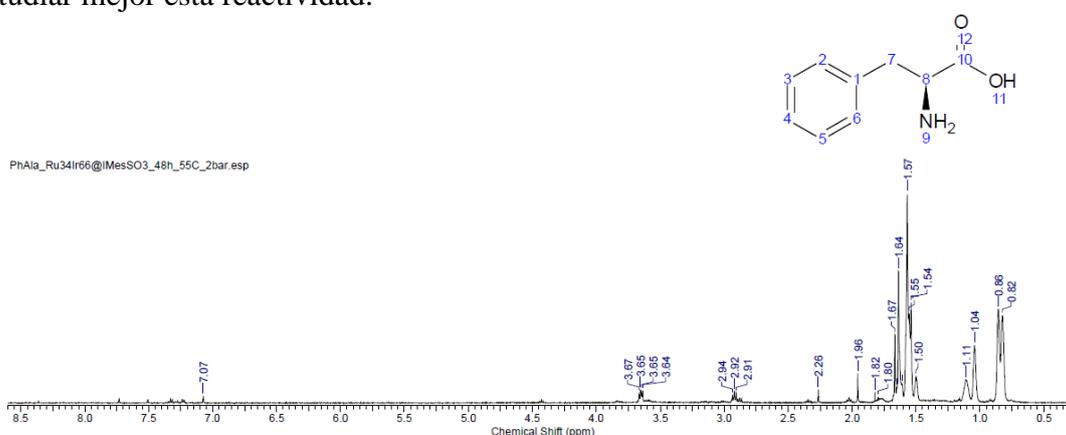


**Tabla 7.** Incorporación de deuterio en 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina usando nanopartículas estabilizadas por Imes.

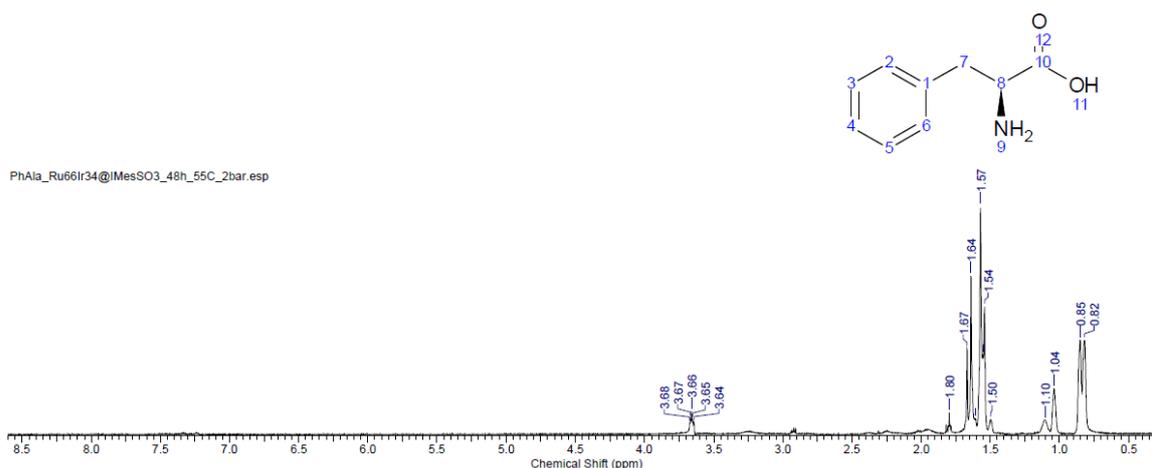
Entrada	IMes		Incorporación de deuterio (%)		
	MNP	Reducción del anillo	8	7	9
1	Ru	<5%	0	0	59
2	Ir	No	8	2	93

3	Ru(66%)Ir(34%)	<5%	6	0	53
4	Ru(34%)Ir(66%)	<5%	15	7	81

Con respecto a la deuteración de la L-fenilalanina (Figuras 34 y 35) no fue posible calcular el porcentaje de deuteración debido a que el proceso colateral de reducción del anillo aromático tomó lugar en gran extensión. Este resultado se consiguió también a pesar de llevarlo a cabo con las NPs bimetalicas no pudiéndose observar la deuteración del CH en posición  $\alpha$  al grupo amino. Este resultado contrasta con lo encontrado para fenilpiridina. Una posible explicación sea la conformación que adopte el anillo fenilo en la fenilalanina el cual puede estar coplanar a la superficie de las NPs, mientras que, en la fenilpiridina, este pueda estar de manera perpendicular y su tiempo de residencia sea menor evitando que haya reducción del anillo aromático. Para tratar de entender esto, se realizará en futuras investigaciones la síntesis de NPs de iridio con trazas de rutenio para estudiar mejor esta reactividad.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-Fenilalanina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@ImesSO<sub>3</sub>K

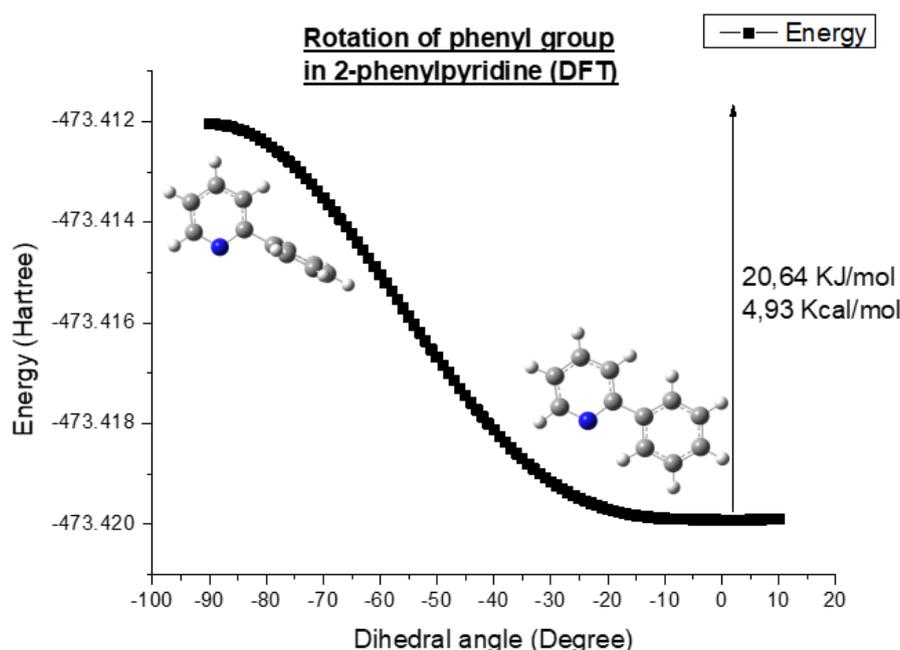


**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-Fenilalanina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@ImesSO<sub>3</sub>K

Con todo lo explicado anteriormente, se puede observar un patrón en que el proceso de intercambio H/D se presenta en mayor manera durante las primeras 24 horas de reacción y posteriormente la reacción de reducción comienza a producirse, permitiendo identificar las moléculas deuteradas como los productos cinéticos y las reducidas como los

termodinámicos, aunque pueda darse que la reactividad sea lo suficientemente fuerte como para permitir que los dos procesos se den en conjunto después de determinado tiempo. Sin embargo, y para el caso de las nanopartículas de rutenio, esto no es tan fácil de determinar dado que la retrodonación genera que la cinética aumente de tal manera que la reducción se dé rápidamente y no sea posible observar los sitios de deuteración en sistemas aromáticos a excepción de la 5,6,7,8-tetrahidro-naftilamina, que deja poner en evidencia la deuteración de la posición 9 (figura 32).

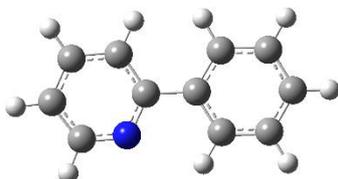
Con la intención de explicar mejor las selectividades y por qué sustratos como la 2-fenilpiridina presentan baja reducción y la fenilalanina se reducen por completo, se realizaron cálculos básicos de DFT con la ayuda del Dr. Gabriel Mencía, del Laboratoire de physique et chimie des nano-objets (LPCNO, Toulouse). Inicialmente, se efectuó la optimización de la geometría de la 2-fenilpiridina y de la fenilalanina, encontrando que, para el primer sustrato, los dos anillos se encuentran coplanares entre sí (esquema 22), por lo que después de coordinado el nitrógeno a la superficie, las posiciones más cercanas a la misma serán A y E, que para el caso de las nanopartículas bimetalicas con mayor proporción de rutenio presentan mayores valores de deuteración. Esto es debido a que, como se ha explicado anteriormente, gracias a la formación del dimetalaciclo, las posiciones más próximas al nitrógeno y a la superficie de la nanopartícula son las susceptibles de ser deuteradas.



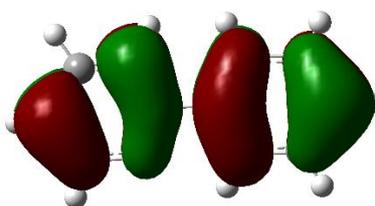
**Esquema 21.** Rotación del grupo fenilo en la 2-fenilpiridina y su forma más estable.

La posible rotación del anillo aromático de este sustrato se estudió primeramente por una dinámica molecular encontrando que la energía de rotación es de 20,64 kJ/mol (esquema 21). Adicionalmente se representaron sobre la molécula los orbitales HOMO (esquema 23), y LUMO de este (esquema 24). En el primero puede observarse que el enlace entre la piridina y el anillo aromático está representado por un enlace sencillo que permitiría la rotación libre del anillo. En contraparte, en el orbital LUMO, hay un aumento en la densidad electrónica en el enlace entre la piridina y el fenilo que aumenta el orden de enlace. Esto indica que cuando el sustrato se coordina a la superficie metálica (a través del HOMO), sumado al efecto de retrodonación  $\pi$  que presenta la fenilpiridina, hace que la rotación de los anillos se dificulte debido al aumento del orden de enlace por

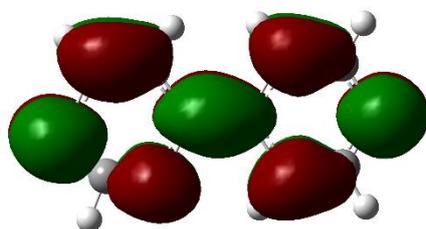
participación del orbital LUMO en dicha retrodonación. El hecho que se dificulte la rotación, puede explicar el por qué no se reduce fácilmente la fenilpiridina incluso con NPs ricas en Ru. Estas configuraciones, sin embargo, no nos permitieron obtener una explicación clara sobre la selectividad del iridio en posiciones B y C-D, pero dada la disposición espacial, se sugiere que se trata de un fenómeno electrónico y de un posible reordenamiento del anillo aromático que debe ser estudiado en futuras investigaciones y con cálculos DFT de mayor precisión.



**Esquema 22.** Estructura 3D de la 2-fenilpiridina optimizada.

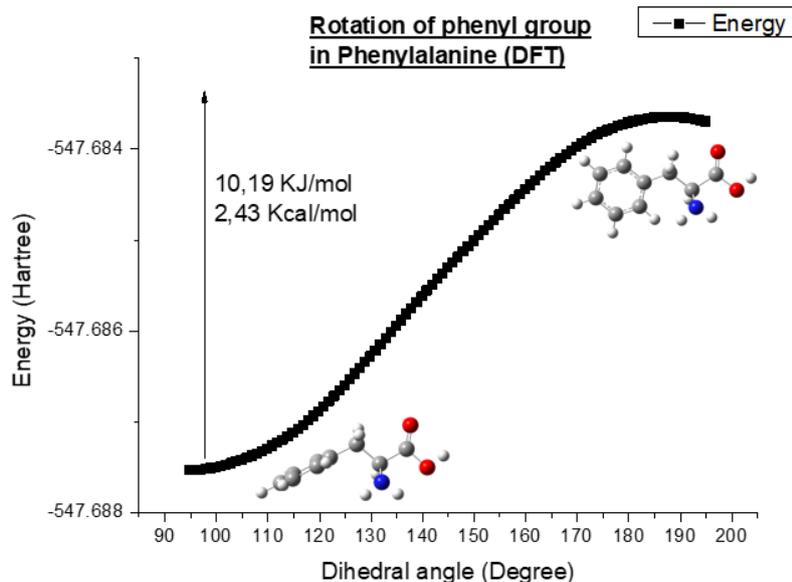


**Esquema 23.** HOMO calculado para la 2-fenilpiridina.



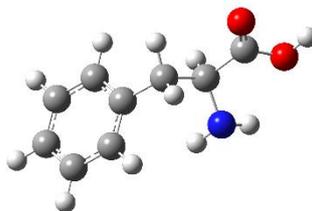
**Esquema 24.** LUMO calculado para la 2-fenilpiridina.

Estos mismos cálculos se realizaron para la L-fenilalanina, donde, contrario a la 2-fenilpiridina, la energía de rotación es más baja y su forma coplanar es de mayor energía (esquema 25). Así entonces, cuando el nitrógeno es coordinado a la superficie de la nanopartícula, es más probable que el anillo aromático se encuentre distribuido paralelamente sobre la misma y que por tanto su coordinación sea facilitada, permitiendo una mayor reducción a través de todo el anillo.

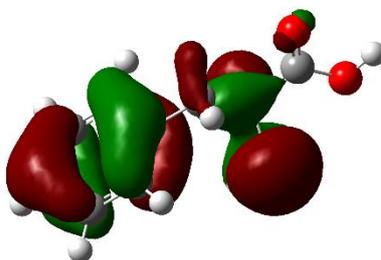


**Esquema 25.** Estructura 3D de la L-fenilalanina.

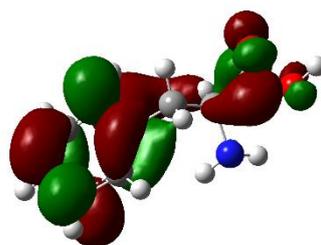
Como una propuesta sobre por qué no se observa deuteración del CH adyacente al nitrógeno, la formación del metalaciclo se ve inhabilitada por la coordinación del anillo, puesto que este genera un impedimento estérico importante sobre este carbono y por tanto no se realizará la activación del enlace C-H. En cuanto al HOMO y el LUMO de este sustrato (esquemas 27 y 28, respectivamente), en este caso no hay una acumulación de densidad electrónica en el enlace de rotación del anillo y se observan los orbitales  $p_x$  orientados hacia la dirección de la superficie metálica, lo cual explica la alta reactividad entre este sustrato y las nanopartículas para el proceso de hidrogenación, incluso para las NPs de Iridio.



**Esquema 26.** Estructura optimizada 3D de la L-fenilalanina.

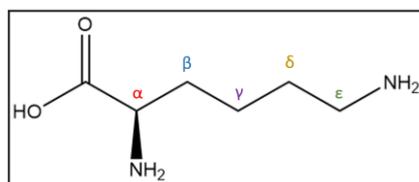


**Esquema 27.** HOMO calculado para la L-fenilalanina.



**Esquema 28.** LUMO calculado para la L-fenilalanina.

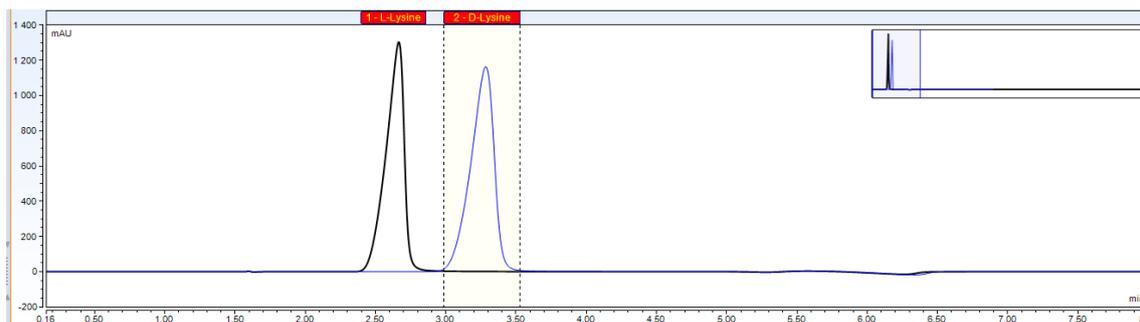
Finalmente, se llevó a cabo el intercambio H/D en L-lisina en D<sub>2</sub>O y atmósfera de D<sub>2</sub> (anexos 36-40). Para realizar esto, se usaron las NPs mono y bimetalicas hidrosolubles estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K para favorecer homogeneidad en el sistema al momento de hacer la reacción ya que el aminoácido es soluble en D<sub>2</sub>O. Los resultados muestran que, sin importar la presencia de Ir, hay deuteración completa de la posición  $\alpha$ ,  $\epsilon$  y un pequeño porcentaje de  $\gamma$  (tabla 8, entradas 1-4). La deuteración en la posición  $\gamma$  puede ser explicada por la coordinación en modo puente de la L-lisina a través de los dos grupos amino. Cuando ellos se coordinan, el enlace C-H de esta posición queda dirigido a la superficie de la NP facilitando el intercambio H/D. Es importante recalcar que el pH de trabajo fue de 9.2 y que a pesar de trabajar en un pH no tan básico, el Ir hace que la deuteración en la posición  $\gamma$  aumente al doble respecto a las NPs de Ru (comparar en tabla 8 las entradas 1 con 3 y 4). Este efecto del Ir es interesante porque abre la posibilidad a la mejora de esta clase de nanocatalizadores para que puedan operar en condiciones no tan drásticas (usualmente buenas deuteraciones en  $\gamma$  ocurren en pH mayores a 13).



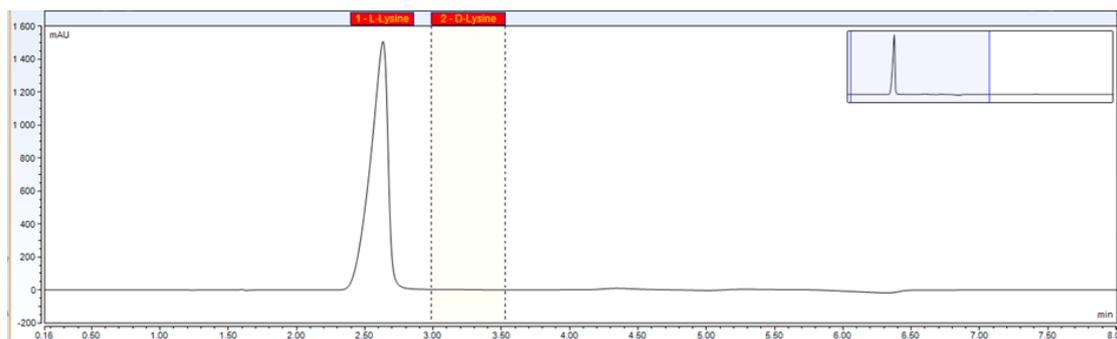
**Tabla 8.** Incorporación de deuterio en L-lisina usando nanopartículas estabilizadas por IMes-SO<sub>3</sub>K.

Ligando estabilizante: ImesSO <sub>3</sub> K		Incorporación de Deuterio (%)		
Entrada	MNP	$\alpha$	$\gamma$	$\epsilon$
1	Ru	100	14	99
2	Ir	34	0	35
3	Ru(66%)Ir(34%)	100	28	100
4	Ru(34%)Ir(66%)	100	27	100

Finalmente, y con el objetivo de evaluar si la reacción de intercambio H/D sobre L-lisina está siendo enantioespecífica, se llevó a cabo un estudio de HPLC con columna quiral. En este experimento, una vez concluida la reacción de deuteración, se tomó una alícuota del sistema y se inyectó directamente en el HPLC con columna quiral. En la figura 36 se observa la separación de los dos enantiómeros de la lisina (L y D), y en la figura 37 se observa el cromatograma de la muestra obtenida tras el proceso de deuteración. Como es evidente, el producto deuterado corresponde únicamente al enantiómero L de la lisina, indicando que efectivamente el proceso fue enantioespecífico reteniendo la configuración del sustrato inicial.



**Figura 36.** Cromatograma de L-lisina y D-lisina usados como referencias.



**Figura 37.** Cromatograma del producto de reacción obtenido tras la deutерación de L-lisina catalizado por Ru(34%)Ir(66%)@IMes-SO<sub>3</sub>K.

## 15. Conclusiones y recomendaciones

Las sales de imidazolio aquí propuestas fueron sintetizadas de manera exitosa y se ha demostrado que la formación del carbeno IMes es estable en atmósfera inerte, lo cual presenta una ventaja en la síntesis de nanopartículas al reducir pasos de activación y purificación de este compuesto. Así mismo, las síntesis de las nanopartículas aquí realizadas demostraron que los efectos como el precursor, los ligandos, soportes, temperatura y tiempo de reacción son de vital importancia para la formación de NPs con una dispersión y una distribución homogénea que faciliten el estudio de superficies y actividad catalítica de estos nanosistemas. Mediante técnicas como DRX, ATR-FTIR y RMN de estado sólido, se puede sugerir la naturaleza bimetálica Ru/Ir de los novedosos sistemas aquí presentados, así como la presencia del ligando NHC coordinado a la superficie de las NPs.

Las nanopartículas metálicas y bimetálicas de rutenio e iridio presentaron actividades catalíticas interesantes en el intercambio H/D de manera individual, así como el efecto sinérgico de suprimir la reducción del anillo aromático y enfocar la actividad catalítica en el intercambio H/D deseado cuando se encuentran ambos metales en la NP. Además, para el caso de las NPs estabilizadas con NHCs, presentaron incluso mejores valores de deutерación mostrando un claro efecto positivo del ligando estabilizante. La reactividad hacia la L-lisina presentó valores similares sin importar la naturaleza de la NP, pero con esto se comprobó que el Ir no disminuye la reactividad del Ru, todo lo contrario, mejora la selectividad hacia posiciones antes difíciles de deutерar en las condiciones de trabajo (posición  $\gamma$ ) mientras que en la L-fenilalanina se observó la reducción del anillo aromático, posiblemente por la disposición espacial del mismo sobre la superficie de las NPs. Es importante mencionar que los cálculos DFT aquí realizados deben ser complementados con la simulación de la interacción sustrato-nanopartícula para lograr entender mejor los

resultados obtenidos en cuanto a la reducción de L-fenilalanina. Este trabajo abre la posibilidad al diseño racional de nanocatalizadores por modificación de la superficie por introducción de átomos metálicos diferentes que proporcionen una reactividad única con potenciales aplicaciones. Estudios DFT para determinar el mecanismo por el cual actúa el Ir en estos procesos de deutерación están siendo llevados a cabo en colaboración con el objetivo de poder diseñar a medida esta clase de nanocatalizadores en procesos similares con aplicaciones farmacológicas.

## 16. Bibliografía

- (1) Asensio, J. M.; Bouzouita, D.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Chaudret, B.  $\sigma$ -H-H,  $\sigma$ -C-H, and  $\sigma$ -Si-H Bond Activation Catalyzed by Metal Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (2), 1042–1084. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00368>.
- (2) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. Deuterium- and Tritium-Labelled Compounds: Applications in the Life Sciences. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (7), 1758–1784. <https://doi.org/10.1002/anie.201704146>.
- (3) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. C–H Functionalisation for Hydrogen Isotope Exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (12), 3022–3047. <https://doi.org/10.1002/anie.201708903>.
- (4) Crabtree, R. H.; Lei, A. Introduction: CH Activation. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 8481–8482. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00307>.
- (5) Koczur, K. M.; Mourdikoudis, S.; Polavarapu, L.; Skrabalak, S. E. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in Nanoparticle Synthesis. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (41), 17883–17905. <https://doi.org/10.1039/c5dt02964c>.
- (6) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485–496. <https://doi.org/10.1038/nature13384>.
- (7) Zhukhovitskiy, A. V.; MacLeod, M. J.; Johnson, J. A. Carbene Ligands in Surface Chemistry: From Stabilization of Discrete Elemental Allotropes to Modification of Nanoscale and Bulk Substrates. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (20), 11503–11532. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00220>.
- (8) An, Y. Y.; Yu, J. G.; Han, Y. F. Recent Advances in the Chemistry of N-Heterocyclic-Carbene-Functionalized Metal-Nanoparticles and Their Applications. *Chinese J. Chem.* **2019**, *37* (1), 76–87. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201800450>.
- (9) Martínez-Prieto, L. M.; Baquero, E. A.; Pieters, G.; Flores, J. C.; De Jesús, E.; Nayral, C.; Delpech, F.; Van Leeuwen, P. W. N. M.; Lippens, G.; Chaudret, B. Monitoring of Nanoparticle Reactivity in Solution: Interaction of l-Lysine and Ru Nanoparticles Probed by Chemical Shift Perturbation Parallels Regioselective H/D Exchange. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (43), 5850–5853. <https://doi.org/10.1039/c7cc02445b>.
- (10) Bouzouita, D.; Lippens, G.; Baquero, E. A.; Fazzini, P. F.; Pieters, G.; Coppel, Y.; Lecante, P.; Tricard, S.; Martínez-Prieto, L. M.; Chaudret, B. Tuning the Catalytic Activity and Selectivity of Water-Soluble Bimetallic RuPt Nanoparticles by

- Modifying Their Surface Metal Distribution. *Nanoscale* **2019**, *11* (35), 16544–16552. <https://doi.org/10.1039/c9nr04149d>.
- (11) Foster, A. B. Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism. *Trends Pharmacol. Sci.* **1984**, *5* (C), 524–527. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(84\)90534-0](https://doi.org/10.1016/0165-6147(84)90534-0).
- (12) Cherrah, Y.; Falconnet, J. B.; Desage, M.; Brazier, J. L.; Zini, R.; Tillement, J. P. Study of Deuterium Isotope Effects on Protein Binding by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. Caffeine and Deuterated Isotopomers. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **1987**, *14* (11), 653–657. <https://doi.org/10.1002/bms.1200141115>.
- (13) Atzrodt, J.; Derdau, V. Pd- and Pt-Catalyzed H/D Exchange Methods and Their Application for Internal MS Standard Preparation from a Sanofi-Aventis Perspective. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53* (11–12), 674–685. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1818>.
- (14) Voges, R.; Heys, J. R.; Moenius, T. *Preparation of Compounds Labeled with Tritium and Carbon-14*.
- (15) Heys, R. Investigation of [IrH<sub>2</sub>(Me<sub>2</sub>CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> as a Catalyst of Hydrogen Isotope Exchange of Substrates in Solution. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, No. 9, 680. <https://doi.org/10.1039/c39920000680>.
- (16) Hesk, D.; Das, P. R.; Evans, B. Deuteration of Acetanilides and Other Substituted Aromatics Using [Ir(COD)(Cy<sub>3</sub>P)(Py)]PF<sub>6</sub> as Catalyst. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1995**, *36* (5), 497–502. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580360514>.
- (17) Neubert, L.; Michalik, D.; Ba, S.; Imm, S.; Neumann, H.; Atzrodt, J.; Derdau, V.; Holla, W.; Beller, M. Ruthenium-Catalyzed Selective  $\alpha$ ,  $\beta$ -Deuteration of Bioactive Amines. **2012**.
- (18) Bai, W.; Lee, K.; Kai, S.; Tse, S.; Chan, K. W.; Lin, Z.; Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Deuteration of Alcohols with Deuterium Oxide. **2015**. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00134>.
- (19) Khaskin, E.; Milstein, D. Simple and Efficient Catalytic Reaction for the Selective Deuteration of Alcohols. *ACS Catal.* **2013**, *3* (3), 448–452. <https://doi.org/10.1021/cs400092p>.
- (20) Chen, S.; Song, G.; Li, X. Chelation-Assisted Rhodium Hydride-Catalyzed Regioselective H / D Exchange in Arenes. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (48), 6927–6930. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.122>.
- (21) Yang, H.; Dormer, P. G.; Rivera, N. R.; Hoover, A. J. Palladium ( II ) -Mediated C – H Tritiation of Complex Pharmaceuticals. **2018**, No. Ii, 1883–1887. <https://doi.org/10.1002/anie.201711364>.
- (22) Hickman, A. J.; Cismesia, M. A.; Sanford, M. S. Structure Activity Relationship Study of Diimine PtII Catalysts for H/D Exchange. *Organometallics* **2012**.
- (23) Rhodium, N.; Derdau, V.; Atzrodt, J.; Zimmermann, J.; Kroll, C. Hydrogen–Deuterium Exchange Reactions of Aromatic Compounds and Heterocycles by NaBD<sub>4</sub>-Activated Rhodium, Platinum and Palladium Catalysts. *Chem. Eur.* **2009**, 10397–10404. <https://doi.org/10.1002/chem.200901107>.

- (24) Jere, F. T.; Miller, D. J.; Jackson, J. E. Stereoretentive C–H Bond Activation in the Aqueous Phase Catalytic Hydrogenation of Amino Acids to Amino Alcohols. *Org. Lett.* **2003**, *5* (4), 527–530. <https://doi.org/10.1021/ol0274211>.
- (25) Heuer-Jungemann, A.; Feliu, N.; Bakaimi, I.; Hamaly, M.; Alkilany, A.; Chakraborty, I.; Masood, A.; Casula, M. F.; Kostopoulou, A.; Oh, E.; Susumu, K.; Stewart, M. H.; Medintz, I. L.; Stratakis, E.; Parak, W. J.; Kanaras, A. G. The Role of Ligands in the Chemical Synthesis and Applications of Inorganic Nanoparticles. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (8), 4819–4880. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00733>.
- (26) Pieters, G.; Taglang, C.; Bonnefille, E.; Gutmann, T.; Puente, C.; Berthet, J. C.; Dugave, C.; Chaudret, B.; Rousseau, B. Regioselective and Stereospecific Deuteration of Bioactive Aza Compounds by the Use of Ruthenium Nanoparticles. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 230–234. <https://doi.org/10.1002/anie.201307930>.
- (27) Valero, M.; Bouzouita, D.; Palazzolo, A.; Atzrodt, J.; Dugave, C.; Tricard, S.; Feuillastre, S.; Pieters, G.; Chaudret, B.; Derdau, V. NHC-Stabilized Iridium Nanoparticles as Catalysts in Hydrogen Isotope Exchange Reactions of Anilines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**. <https://doi.org/10.1002/anie.201914369>.
- (28) Sharma, S.; Kurashige, W.; Niihori, Y.; Negishi, Y. *Nanocluster Science*; Elsevier Inc., 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37829-1.00001-8>.
- (29) Sharma, G.; Kumar, A.; Sharma, S.; Naushad, M.; Prakash Dwivedi, R.; ALOthman, Z. A.; Mola, G. T. Novel Development of Nanoparticles to Bimetallic Nanoparticles and Their Composites: A Review. *J. King Saud Univ. - Sci.* **2019**, *31* (2), 257–269. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.06.012>.
- (30) Chen, Y.; Peng, D. L.; Lin, D.; Luo, X. Preparation and Magnetic Properties of Nickel Nanoparticles via the Thermal Decomposition of Nickel Organometallic Precursor in Alkylamines. *Nanotechnology* **2007**, *18* (50). <https://doi.org/10.1088/0957-4484/18/50/505703>.
- (31) Zhou, Y.; Yang, G.; Pan, H. Bin; Zhu, C.; Fu, S.; Shi, Q.; Du, D.; Cheng, X.; Yang, J.; Wai, C. M.; Lin, Y. Ultrasonic-Assisted Synthesis of Carbon Nanotube Supported Bimetallic Pt-Ru Nanoparticles for Effective Methanol Oxidation. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3* (16), 8459–8465. <https://doi.org/10.1039/c5ta00695c>.
- (32) Kusada, K.; Kobayashi, H.; Yamamoto, T.; Matsumura, S.; Sumi, N.; Sato, K.; Nagaoka, K.; Kubota, Y.; Kitagawa, H. Discovery of Face-Centered-Cubic Ruthenium Nanoparticles: Facile Size-Controlled Synthesis Using the Chemical Reduction Method. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (15), 5493–5496. <https://doi.org/10.1021/ja311261s>.
- (33) Pan, C.; Pelzer, K.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Dassenoy, F.; Lecante, P.; Casanove, M. J. Ligand-Stabilized Ruthenium Nanoparticles: Synthesis, Organization, and Dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (31), 7584–7593. <https://doi.org/10.1021/ja003961m>.
- (34) Lacroix, L. M.; Lachaize, S.; Falqui, A.; Respaud, M.; Chaudret, B. Iron Nanoparticle Growth in Organic Superstructures. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 549–557. <https://doi.org/10.1021/ja805719c>.

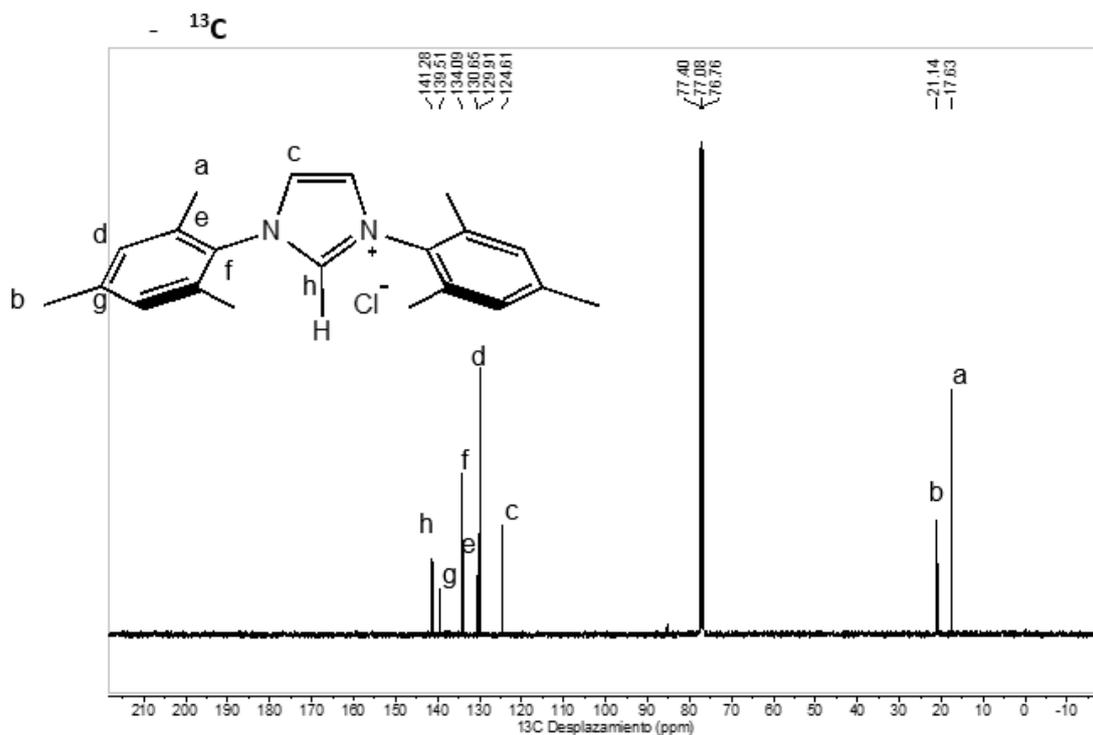
- (35) LaMer, V. K.; Dinegar, R. H. Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (11), 4847–4854. <https://doi.org/10.1021/ja01167a001>.
- (36) Hierrezuelo, J.; Sadeghpour, A.; Szilagy, I.; Vaccaro, A.; Borkovec, M. Electrostatic Stabilization of Charged Colloidal Particles with Adsorbed Polyelectrolytes of Opposite Charge. *Langmuir* **2010**, *26* (19), 15109–15111. <https://doi.org/10.1021/la102912u>.
- (37) Wanzlick, H. W. Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, *1* (2), 75–80. <https://doi.org/10.1002/anie.196200751>.
- (38) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363. <https://doi.org/10.1021/ja00001a054>.
- (39) Herrmann, W. A.; Gooßen, L. J.; Spiegler, M. Functionalized Imidazoline-2-Ylidene Complexes of Rhodium and Palladium. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *547* (2), 357–366. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00434-8](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00434-8).
- (40) Hahn, F. E. Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45* (9), 1348–1352. <https://doi.org/10.1002/anie.200503858>.
- (41) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. Understanding the M–(NHC) (NHC = N-Heterocyclic Carbene) Bond. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (5–6), 687–703. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.06.006>.
- (42) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. When and How Do Diaminocarbenes Dimerize? *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43* (44), 5896–5911. <https://doi.org/10.1002/anie.200400654>.
- (43) Ott, L. S.; Cline, M. L.; Deetlefs, M.; Seddon, K. R.; Finke, R. G. Nanoclusters in Ionic Liquids: Evidence for N-Heterocyclic Carbene Formation from Imidazolium-Based Ionic Liquids Detected by <sup>2</sup>H NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (16), 5758–5759. <https://doi.org/10.1021/ja0423320>.
- (44) Taglang, C.; Martínez-prieto, L. M.; Rosal, I.; Maron, L.; Poteau, R.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Perato, S.; Lone, A. S.; Puente, C.; Dugave, C.; Rousseau, B.; Pieters, G. Angewandte Enantiospecific C–H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. **2015**, 10620–10623. <https://doi.org/10.1002/ange.201504554>.
- (45) Palazzolo, A.; Feuillastre, S.; Pfeifer, V.; Garcia-Argote, S.; Bouzouita, D.; Tricard, S.; Chollet, C.; Marcon, E.; Buisson, D. A.; Cholet, S.; Fenaille, F.; Lippens, G.; Chaudret, B.; Pieters, G. Efficient Access to Deuterated and Tritiated Nucleobase Pharmaceuticals and Oligonucleotides Using Hydrogen-Isotope Exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (15), 4891–4895. <https://doi.org/10.1002/anie.201813946>.
- (46) Smith, C. A.; Narouz, M. R.; Lummis, P. A.; Singh, I.; Nazemi, A.; Li, C. H.; Crudden, C. M. N-Heterocyclic Carbenes in Materials Chemistry. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (8), 4986–5056. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00514>.
- (47) Gallego, D.; Baquero, E. A. Recent Advances on Mechanistic Studies on C–H Activation Catalyzed by Base Metals. *Open Chemistry*. October 22, 2018, pp 1001–1058. <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0102>.
- (48) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani,

- N. Efficient Catalytic Addition of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds to Olefins. *Nature* **1993**, 366 (6455), 529–531. <https://doi.org/10.1038/366529a0>.
- (49) Pla, D.; Gómez, M. Metal and Metal Oxide Nanoparticles: A Lever for C-H Functionalization. *ACS Catal.* **2016**, 6 (6), 3537–3552. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00684>.
- (50) Sabatier, P. Hydrogenations et Deshydrogenations Par Catalyse. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1911**, 44 (3), 1984–2001.
- (51) Pery, T.; Pelzer, K.; Buntkowsky, G.; Philippot, K.; Limbach, H. H.; Chaudret, B. Direct NMR Evidence for the Presence of Mobile Surface Hydrides on Ruthenium Nanoparticles. *ChemPhysChem* **2005**, 6 (4), 605–607. <https://doi.org/10.1002/cphc.200400621>.
- (52) García-Antón, J.; Axet, M. R.; Jansat, S.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Pery, T.; Buntkowsky, G.; Limbach, H. H. Reactions of Olefins with Ruthenium Hydride Nanoparticles: NMR Characterization, Hydride Titration, and Room-Temperature C-C Bond Activation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47 (11), 2074–2078. <https://doi.org/10.1002/anie.200704763>.
- (53) Gutmann, T.; Walaszek, B.; Yeping, X.; Wächtler, M.; Del Rosal, I.; Grünberg, A.; Poteau, R.; Axet, R.; Lavigne, G.; Chaudret, B.; Limbach, H. H.; Buntkowsky, G. Hydrido-Ruthenium Cluster Complexes as Models for Reactive Surface Hydrogen Species of Ruthenium Nanoparticles. Solid-State <sup>2</sup>H NMR and Quantum Chemical Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (33), 11759–11767. <https://doi.org/10.1021/ja104229a>.
- (54) Limbach, H. H.; Pery, T.; Rothermel, N.; Chaudret, B.; Gutmann, T.; Buntkowsky, G. Gas Phase <sup>1</sup>H NMR Studies and Kinetic Modeling of Dihydrogen Isotope Equilibration Catalyzed by Ru-Nanoparticles under Normal Conditions: Dissociative: Vs. Associative Exchange. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, 20 (16), 10697–10712. <https://doi.org/10.1039/c7cp07770j>.
- (55) Parkin, G. Applications of Deuterium Isotope Effects for Probing Aspects of Reactions Involving Oxidative Addition and Reductive Elimination of H-H and C-H Bonds. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, 50 (11–12), 1088–1114. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1435>.
- (56) Wiberg, K. B. The Deuterium Isotope Effect. *Chem. Rev.* **1955**, 55 (4), 713–743. <https://doi.org/10.1021/cr50004a004>.
- (57) Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. Kinetic Isotope Effects in the Study of Organometallic Reaction Mechanisms. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (8), 4857–4963. <https://doi.org/10.1021/cr100436k>.
- (58) Nelson, S. D.; Trager, W. F. The Use of Deuterium Isotope Effects to Probe the Active Site Properties, Mechanism of Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, and Mechanisms of Metabolically Dependent Toxicity. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, 31 (12), 1481–1498. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.12.1481>.
- (59) Guengerich, F. P. Common and Uncommon Cytochrome P450 Reactions Related to Metabolism and Chemical Toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, 14 (6), 611–650. <https://doi.org/10.1021/tx0002583>.

- (60) Chowdhury, G.; Calcutt, M. W.; Nagy, L. D.; Guengerich, F. P. Oxidation of Methyl and Ethyl Nitrosamines by Cytochrome P450 2E1 and 2B1. *Biochemistry* **2012**, *51* (50), 9995–10007. <https://doi.org/10.1021/bi301092c>.
- (61) Mullard, A. FDA Approves First Deuterated Drug. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2017**, *16* (5), 305. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.89>.
- (62) Mutlib, A. E.; Gerson, R. J.; Meunier, P. C.; Haley, P. J.; Chen, H.; Gan, L. S.; Davies, M. H.; Gemzik, B.; Christ, D. D.; Krahn, D. F.; Markwalder, J. A.; Seitz, S. P.; Robertson, R. T.; Miwa, G. T.; Pharmacol, T. A. The Species-Dependent Metabolism of Efavirenz Produces a Nephrotoxic Glutathione Conjugate in Rats. **2000**, *113*, 102–113. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.2000.9055>.
- (63) Sechi, S.; Oda, Y. Quantitative Proteomics Using Mass Spectrometry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7* (1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(02\)00010-8](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(02)00010-8).
- (64) Taylor, P. J. Matrix Effects: The Achilles Heel of Quantitative High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray-Tandem Mass Spectrometry. *Clin. Biochem.* **2005**, *38* (4), 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.11.007>.
- (65) Garnett, J. L.; Hodges, R. J. Homogeneous Metal-Catalyzed Isotopic Hydrogen Exchange in Aromatic Compounds: The Labelling of Nitrobenzene, Bromobenzene, Naphthalene, and Acetophenone. *Chem. Commun.* **1967**, No. 19, 1001–1003. <https://doi.org/10.1039/C1967001001b>.
- (66) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Reid, M.; Atzrodt, J.; Derdau, V.; Rojahn, P.; Weck, R. Iridium-Catalysed Ortho-H/D and -H/T Exchange under Basic Conditions: C–H Activation of Unprotected Tetrazoles. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (40), 6669–6672. <https://doi.org/10.1039/C6CC02137A>.
- (67) Piola, L.; Fernández-Salas, J. A.; Manzini, S.; Nolan, S. P. Regioselective Ruthenium Catalysed H-D Exchange Using D<sub>2</sub>O as the Deuterium Source. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (43), 8683–8688. <https://doi.org/10.1039/c4ob01798f>.
- (68) Pechtl, M. H. G.; Hölscher, M.; Ben-David, Y.; Theyssen, N.; Loschen, R.; Milstein, D.; Leitner, W. H/D Exchange at Aromatic and Heteroaromatic Hydrocarbons Using D<sub>2</sub>O as the Deuterium Source and Ruthenium Dihydrogen Complexes as the Catalyst. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46* (13), 2269–2272. <https://doi.org/10.1002/anie.200603677>.
- (69) Maegawa, T.; Fujiwara, Y.; Inagaki, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. A Convenient and Effective Method for the Regioselective Deuteration of Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (14–15), 2215–2218. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800407>.
- (70) Gao, L.; Perato, S.; Garcia-Argote, S.; Taglang, C.; Martínez-Prieto, L. M.; Chollet, C.; Buisson, D. A.; Dauvois, V.; Lesot, P.; Chaudret, B.; Rousseau, B.; Feuillastre, S.; Pieters, G. Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Isotope Exchange of C(Sp<sup>3</sup>)-H Bonds Directed by a Sulfur Atom. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (24), 2986–2989. <https://doi.org/10.1039/c8cc00653a>.
- (71) Maegawa, T.; Fujiwara, Y.; Inagaki, Y.; Esaki, H.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. Mild and Efficient H/D Exchange of Alkanes Based on C-H Activation Catalyzed by Rhodium on Charcoal. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (29), 5394–5397. <https://doi.org/10.1002/anie.200800941>.

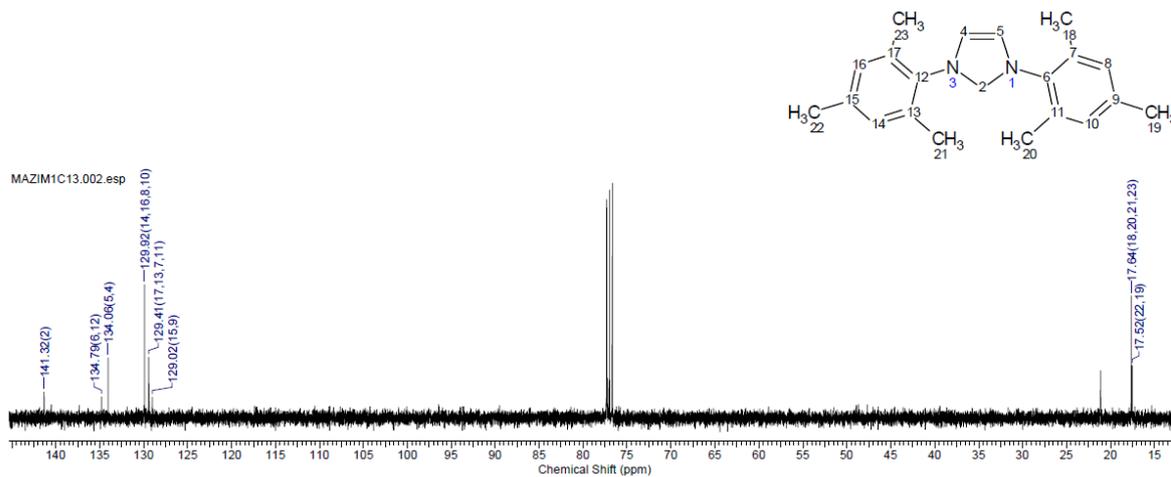
- (72) Taglang, C.; Martínez-Prieto, L. M.; Del Rosal, I.; Maron, L.; Poteau, R.; Philippot, K.; Chaudret, B.; Perato, S.; Sam Lone, A.; Puente, C.; Dugave, C.; Rousseau, B.; Pieters, G. Enantiospecific C-H Activation Using Ruthenium Nanocatalysts. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (36), 10474–10477. <https://doi.org/10.1002/anie.201504554>.
- (73) Bantreil, X.; Nolan, S. P. Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Ligands and Derived Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts. *Nat. Protoc.* **2011**, *6* (1), 69–77. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.177>.
- (74) Clayton, K. N.; Salameh, J. W.; Wereley, S. T.; Kinzer-Ursem, T. L. Physical Characterization of Nanoparticle Size and Surface Modification Using Particle Scattering Diffusometry. *Biomicrofluidics* **2016**, *10* (5). <https://doi.org/10.1063/1.4962992>.
- (75) Martínez-Prieto, L. M.; Urbaneja, C.; Palma, P.; Cámpora, J.; Philippot, K.; Chaudret, B. A Betaine Adduct of N-Heterocyclic Carbene and Carbodiimide, an Efficient Ligand to Produce Ultra-Small Ruthenium Nanoparticles. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (22), 4647–4650. <https://doi.org/10.1039/c5cc00211g>.
- (76) Valero, M.; Bouzouita, D.; Palazzolo, A.; Atzrodt, J.; Dugave, C.; Tricard, S.; Feuillastre, S.; Pieters, G.; Chaudret, B.; Derdau, V. NHC-Stabilized Iridium Nanoparticles as Catalysts in Hydrogen Isotope Exchange Reactions of Anilines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, 1–89. <https://doi.org/10.1002/anie.201914369>.

## 17. Anexos

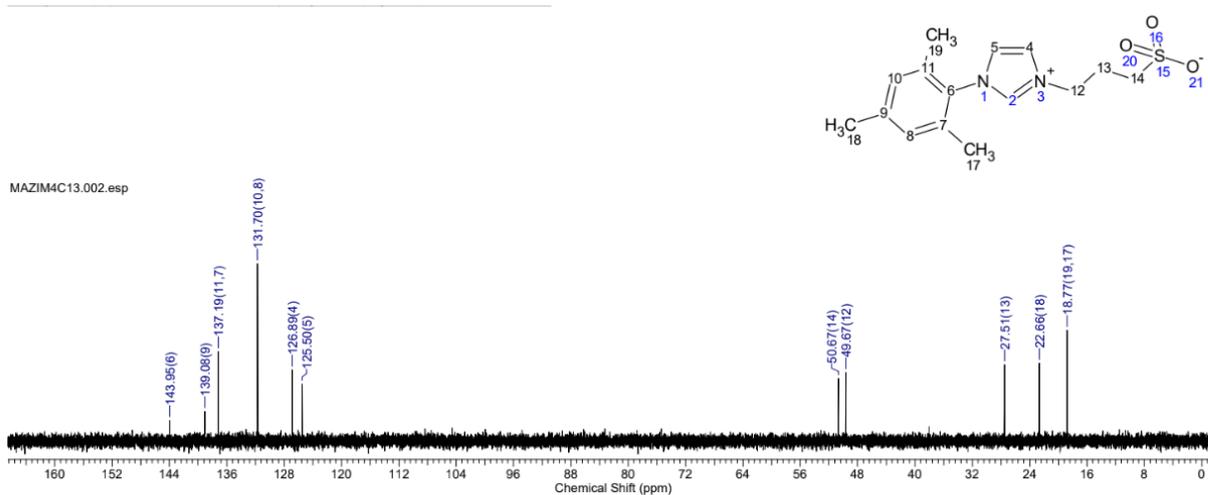


Anexo 1. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para la sal de imidazolio IMesH-BF<sub>4</sub>

### Resonancia magnética nuclear (RMN) en disolución de IMes e IMesH-SO<sub>3</sub>

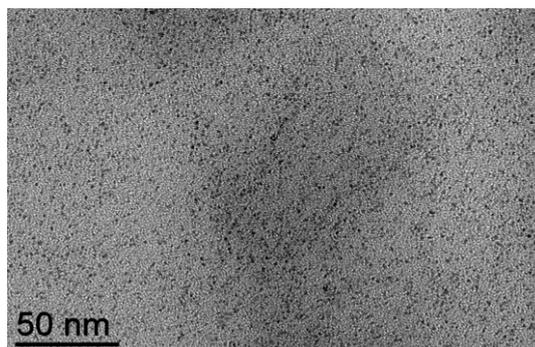
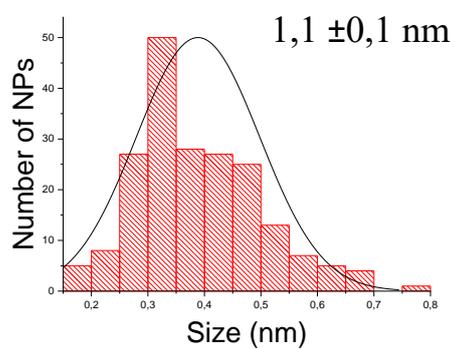


Anexo 2. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para el NHC libre 1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno (IMes).

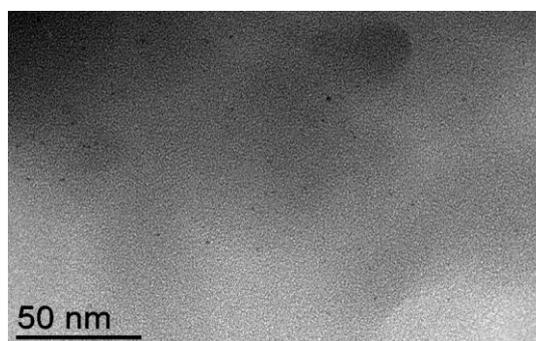
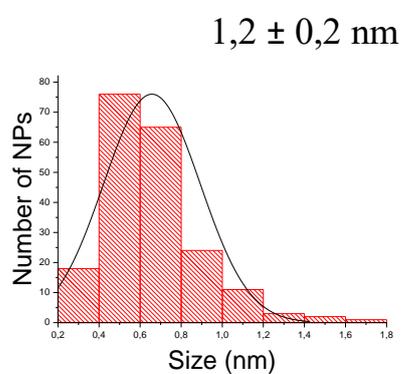


**Anexo 3.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para la sal de imidazolio hidrosoluble 1-(3-propilsulfonato)-3-(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (IMesH-SO<sub>3</sub>).

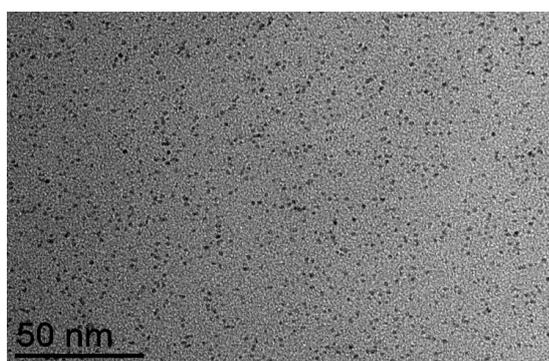
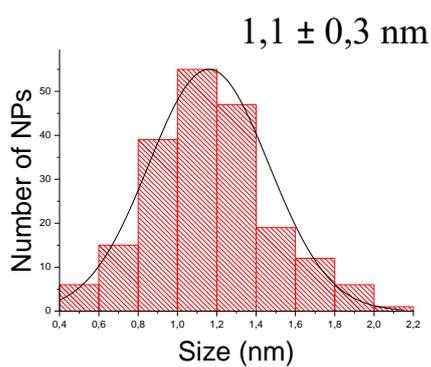
## Microscopía electrónica de transmisión (TEM)



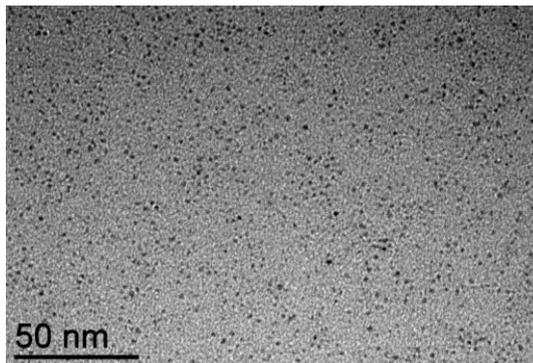
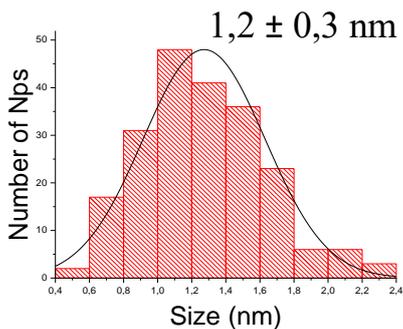
**Anexo 4.** Micrografía electrónica de transmisión para Ru@PVP.



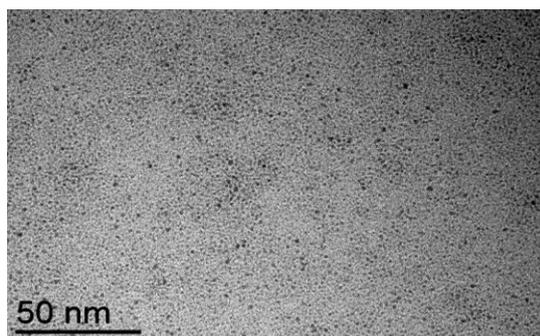
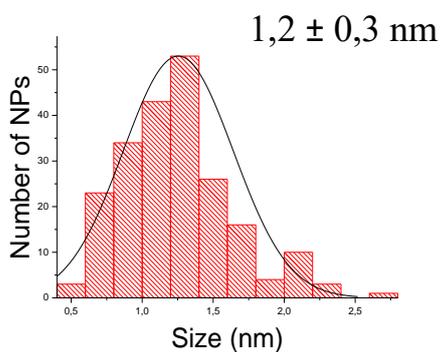
**Anexo 5.** Micrografía electrónica de transmisión para Ir@PVP.



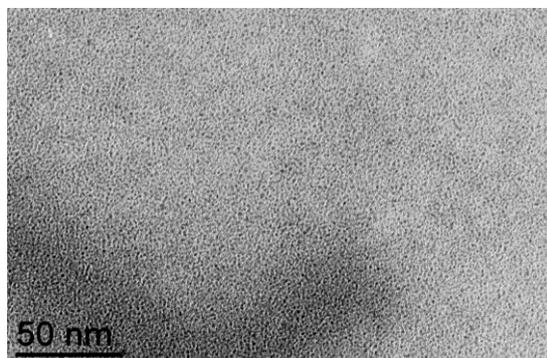
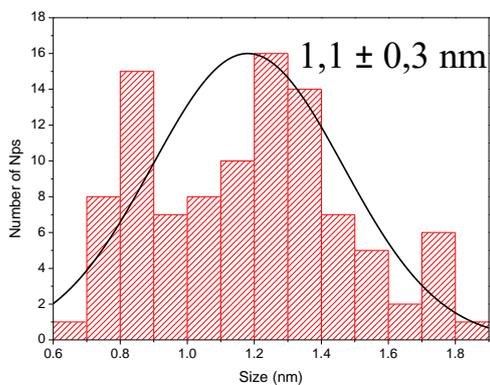
**Anexo 6.** Micrografía electrónica de transmisión para Ir(34%)Ru(66%)@PVP.



**Anexo 7.** Micrografía electrónica de transmisión para Ru@IMes.

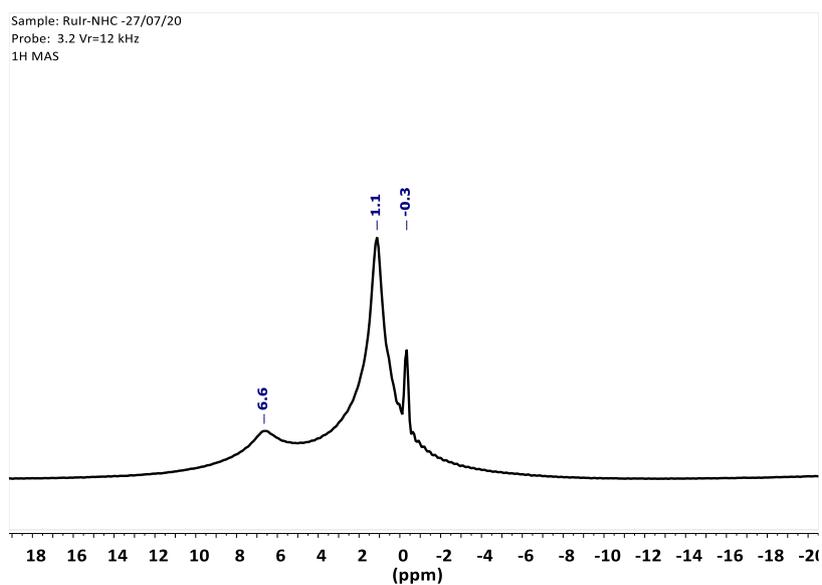


**Anexo 8.** Micrografía electrónica de transmisión para Ir@IMes.

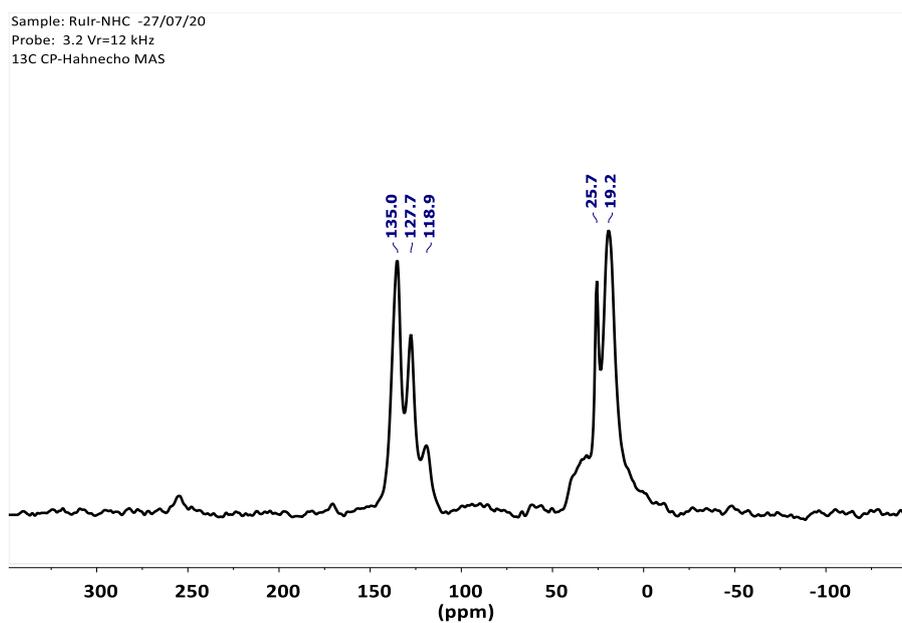


**Anexo 9.** Micrografía electrónica de transmisión para Ir(66%)Ru(34%)@IMes.

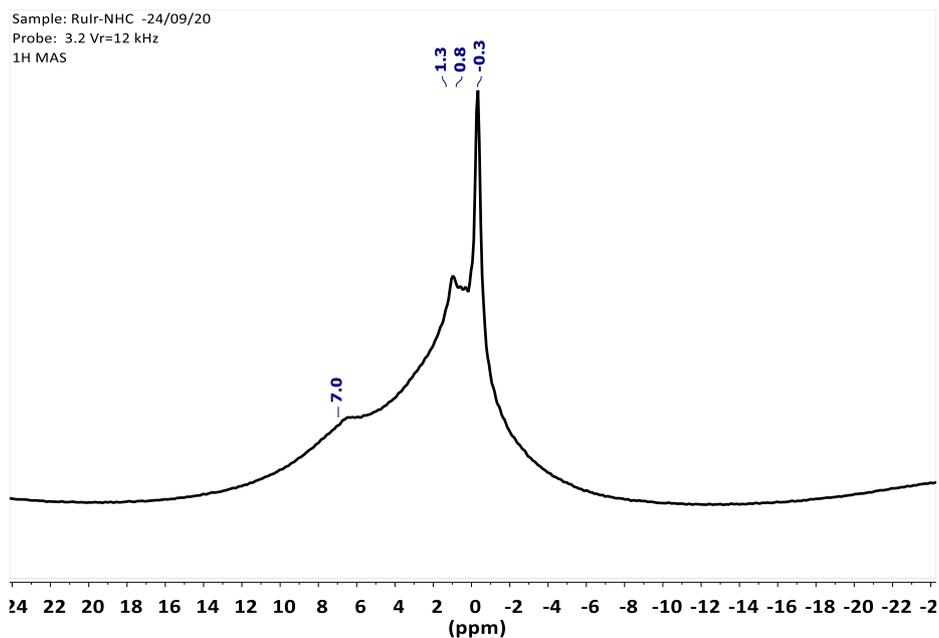
## Resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN-ES)



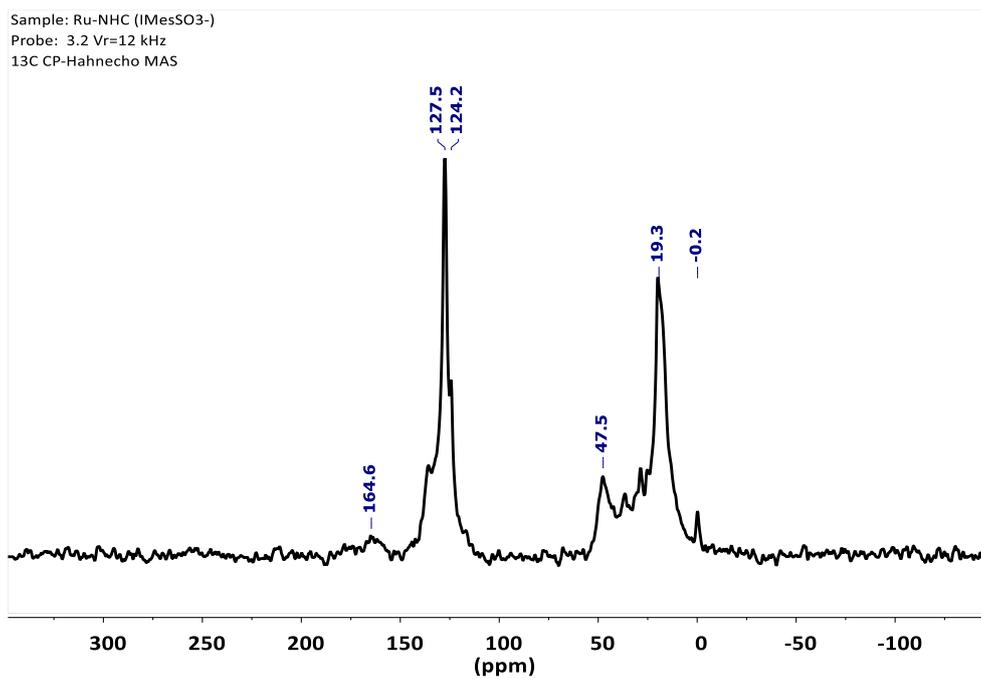
**Anexo 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes.



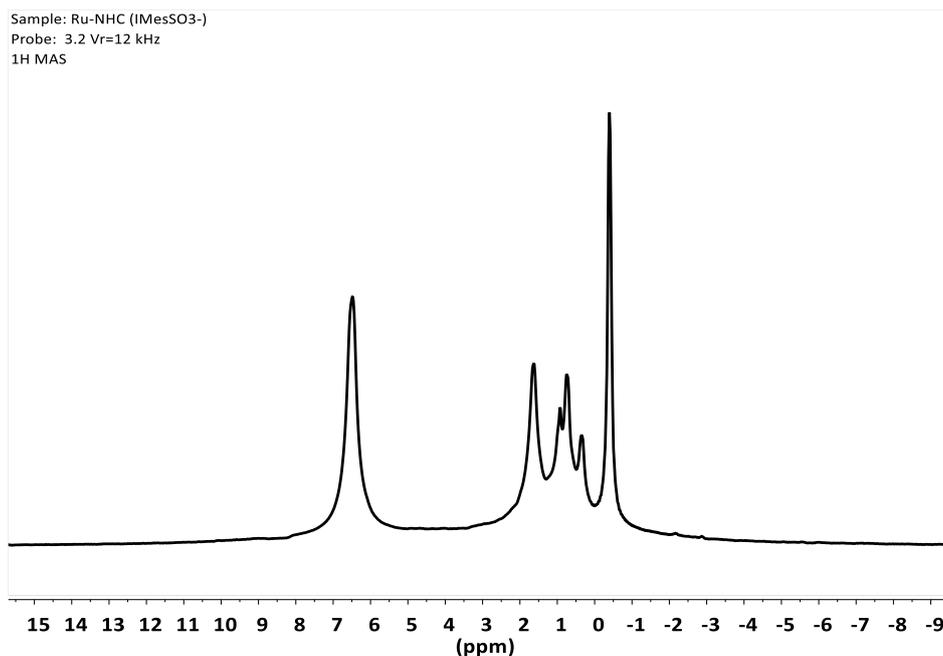
**Anexo 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes.



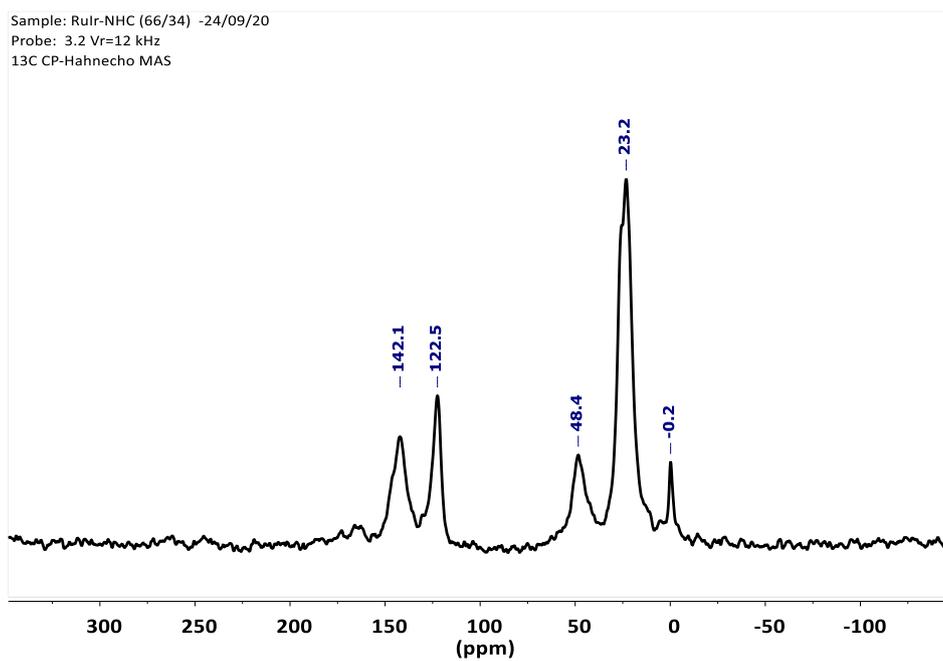
**Anexo 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes.



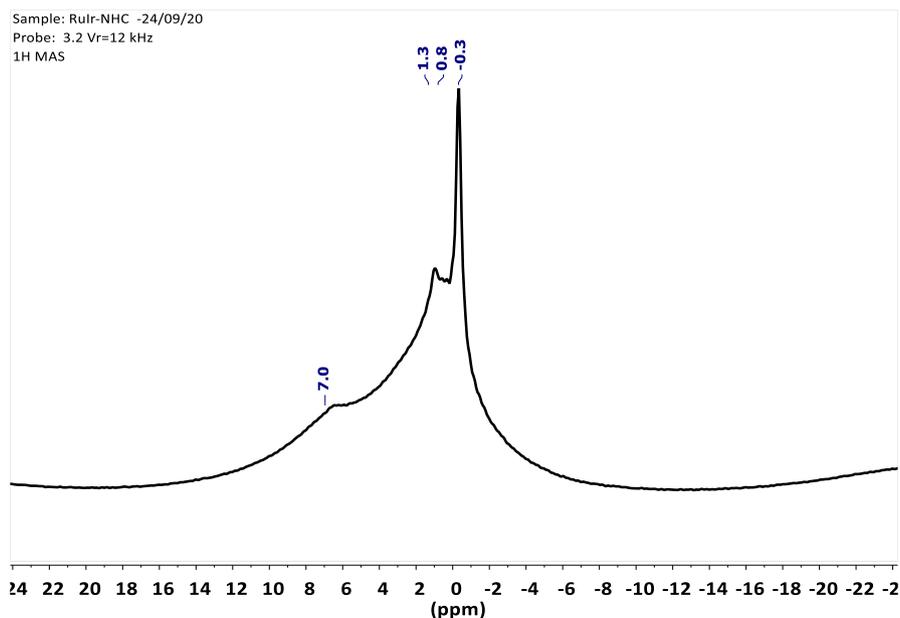
**Anexo 13.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en estado sólido para las MNPs de Ru estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K.



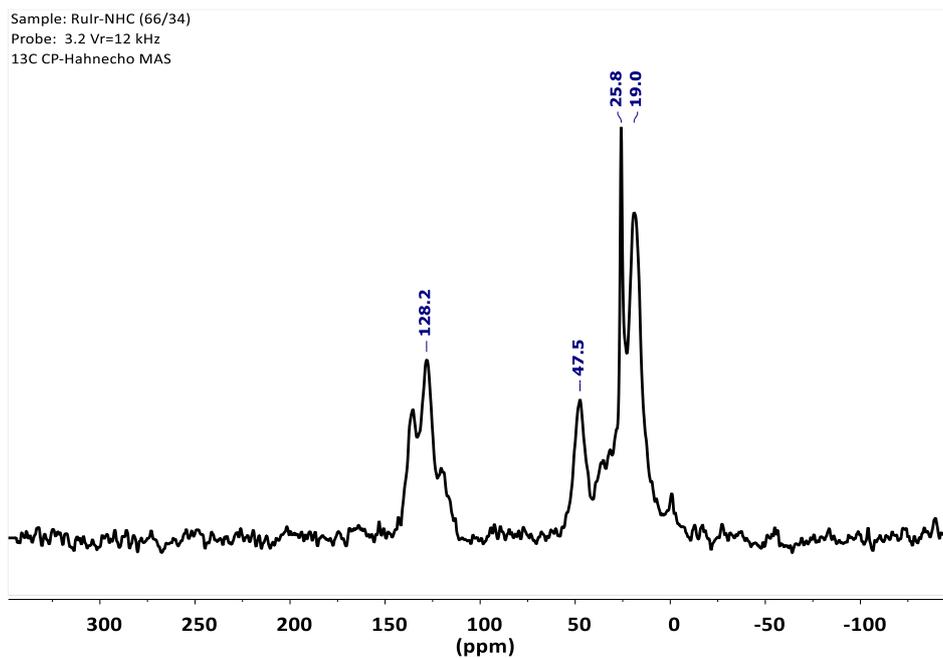
**Anexo 14.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ru estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K.



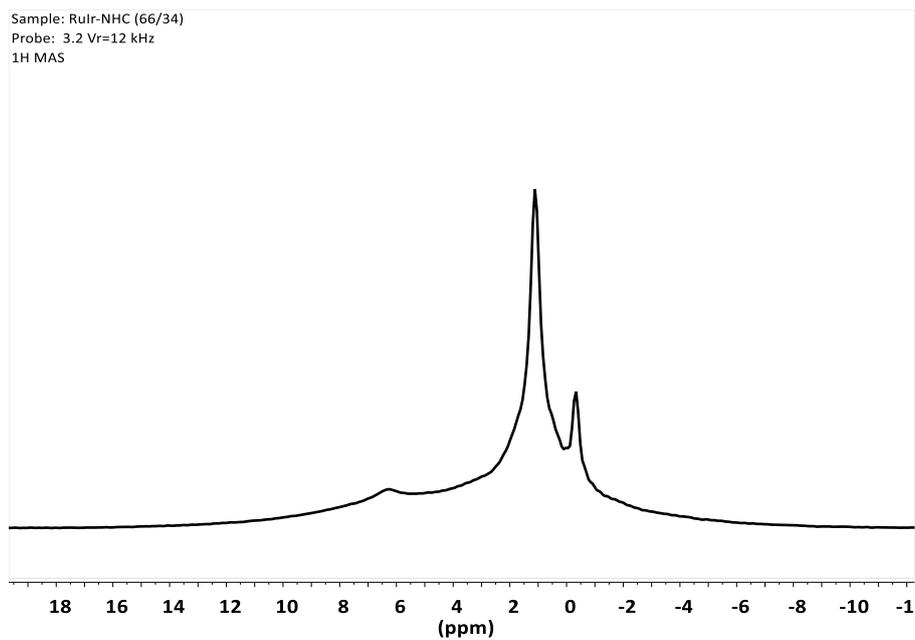
**Anexo 15.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K.



**Anexo 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) con ángulo mágico de giro en estado sólido para las MNPs de Ir(66%)Ru(34%) estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K.

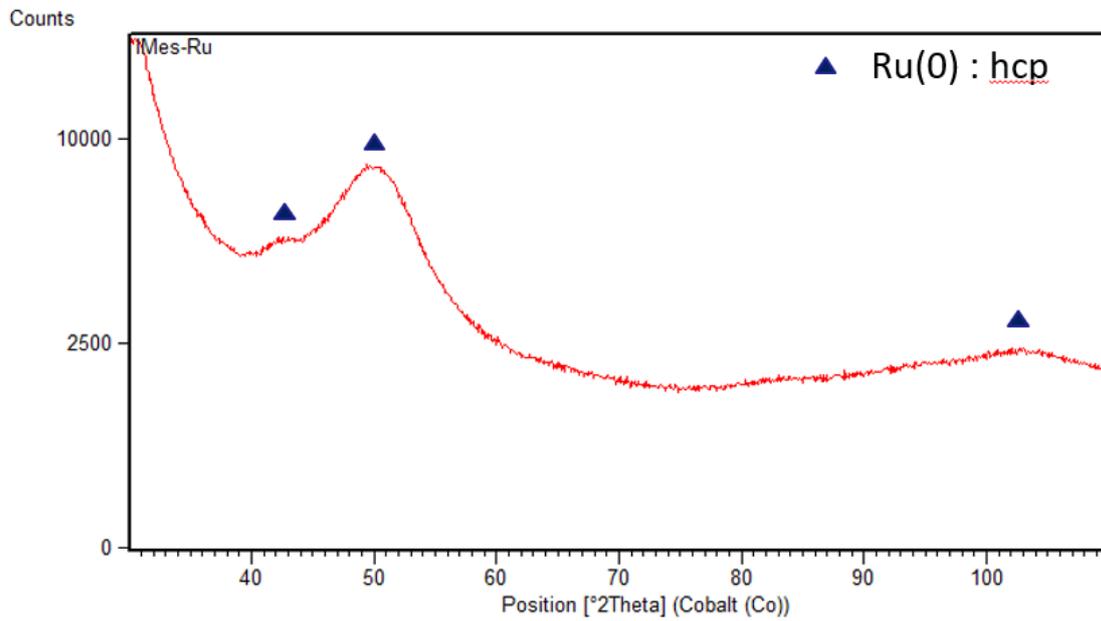


**Anexo 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes-SO<sub>3</sub>K.

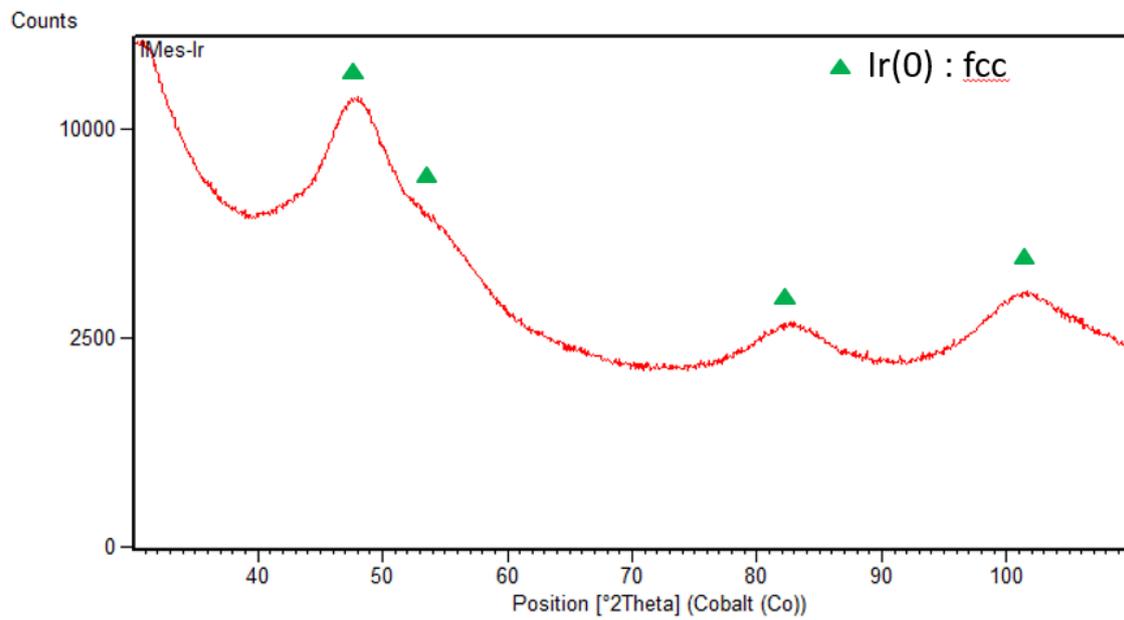


**Anexo 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz) con ángulo mágico de giro y polarización cruzada  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en estado sólido para las MNPs de Ir(34%)Ru(66%) estabilizadas con IMes- $\text{SO}_3\text{K}$ .

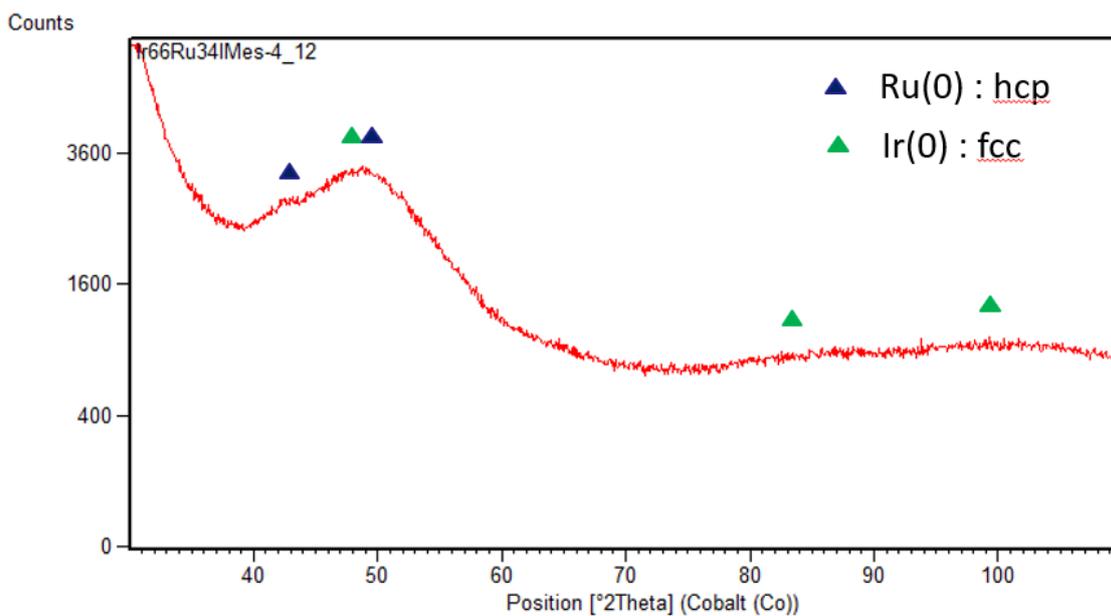
## Difracción de rayos x (DRX)



**Anexo 19.** Difractograma de Rayos X para Ru@IMes.

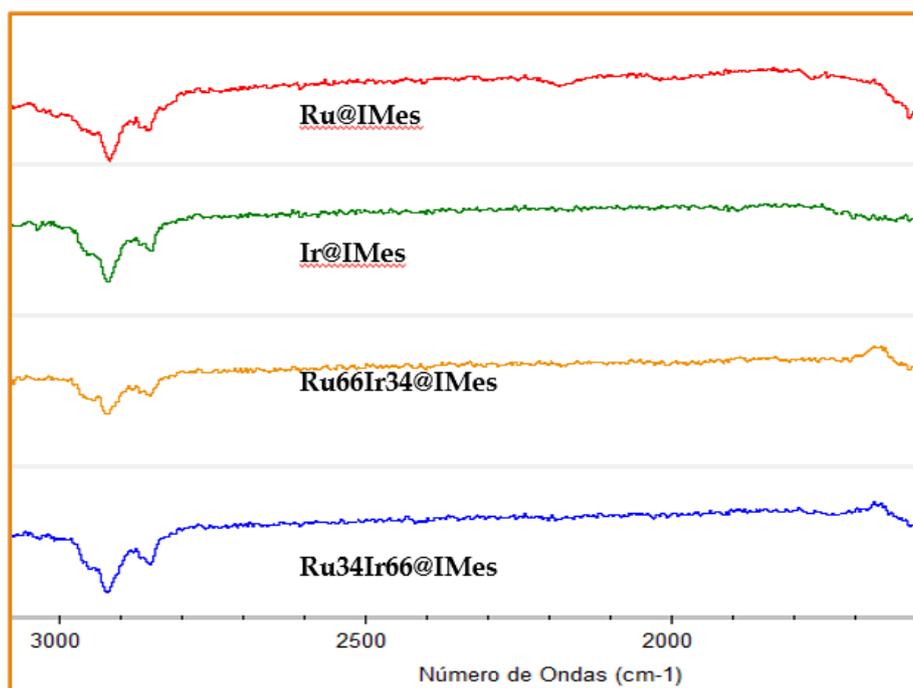


**Anexo 20.** Difractograma de Rayos X para Ir@IMes.



**Anexo 21.** Difractograma de Rayos X para Ir(34%)Ru(66%)@IMes.

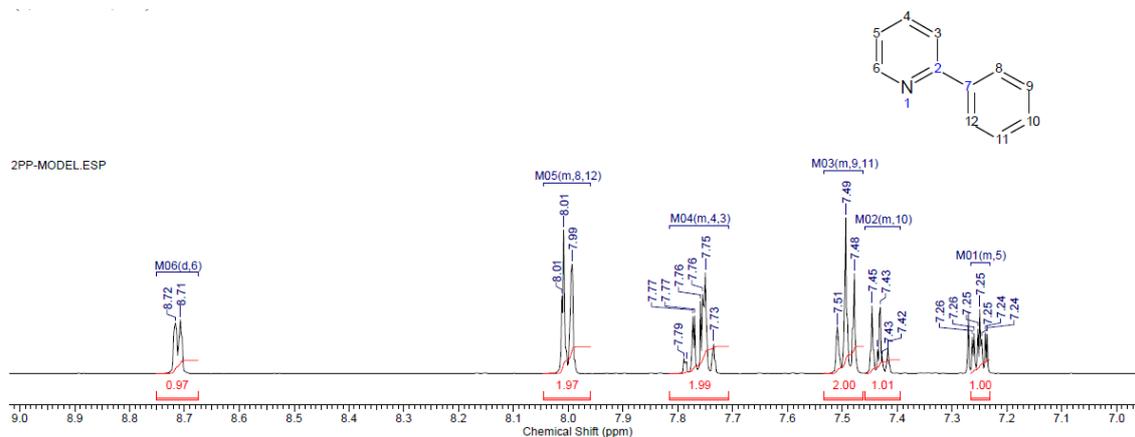
*Espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR)*



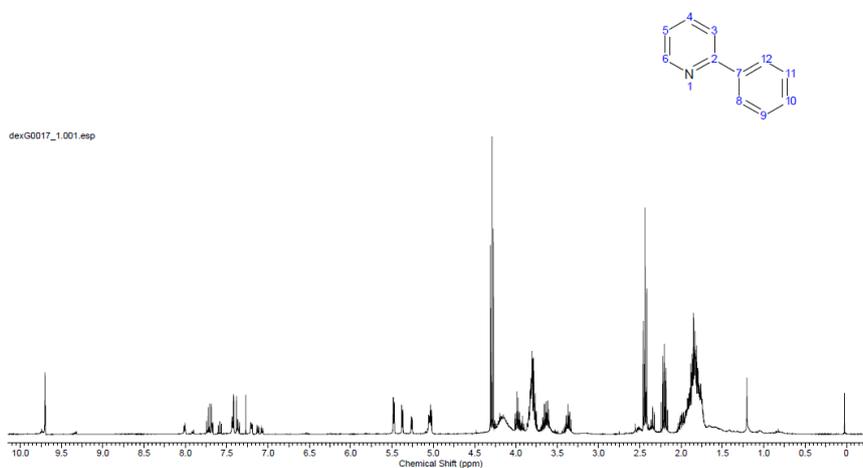
**Anexo 22.** Espectro Infrarrojo ATR-FTIR de NPs estabilizadas con IMes sin adsorción de CO.

## Intercambio H/D usando RMN en disolución como técnica de seguimiento

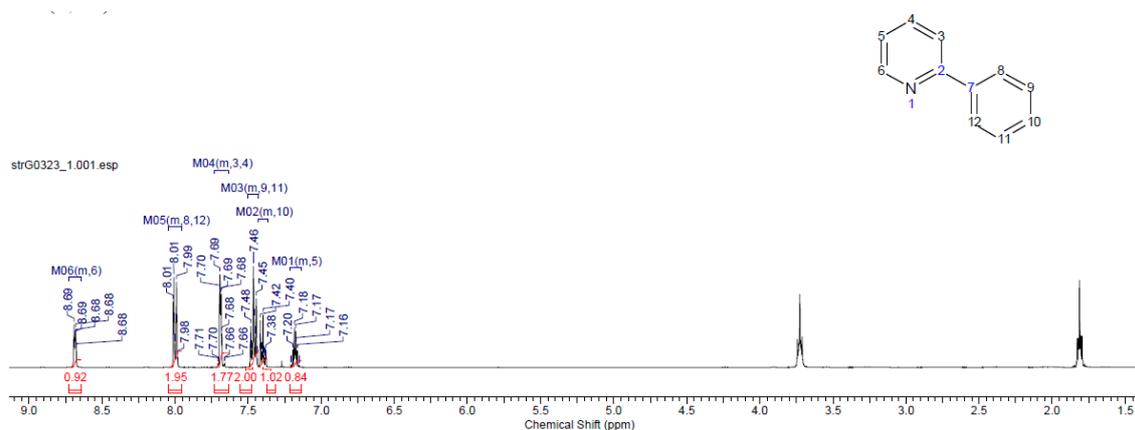
### Fenilpiridina



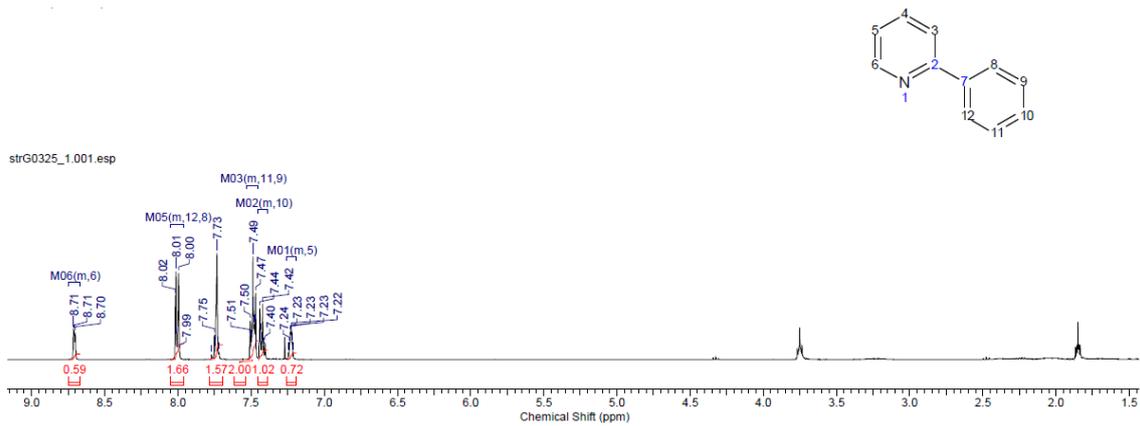
Anexo 23. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina sin deuteración.



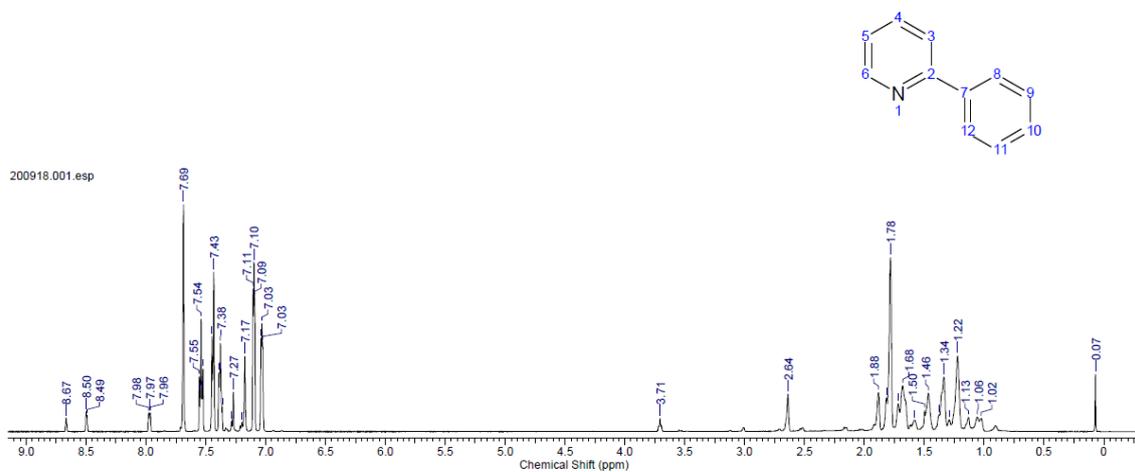
Anexo 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ru@PVP.



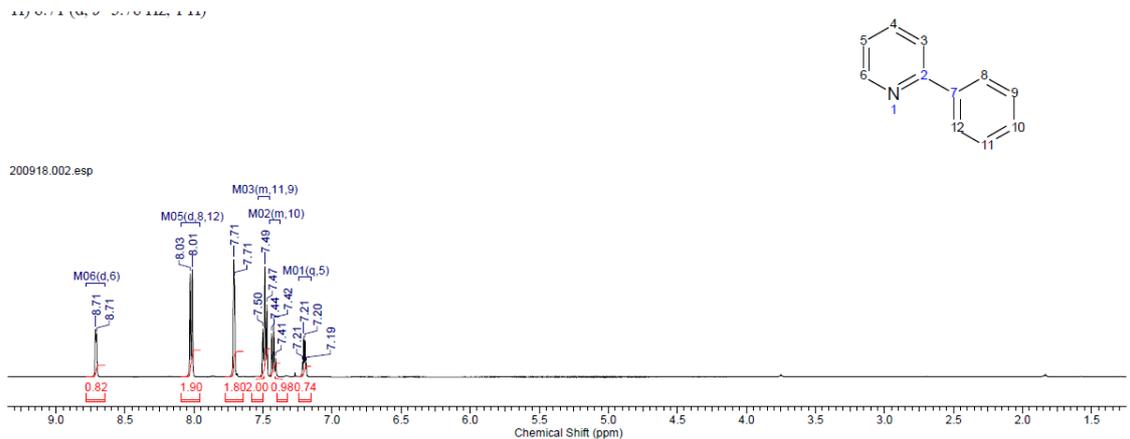
Anexo 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deuteración usando como catalizador Ir@PVP.



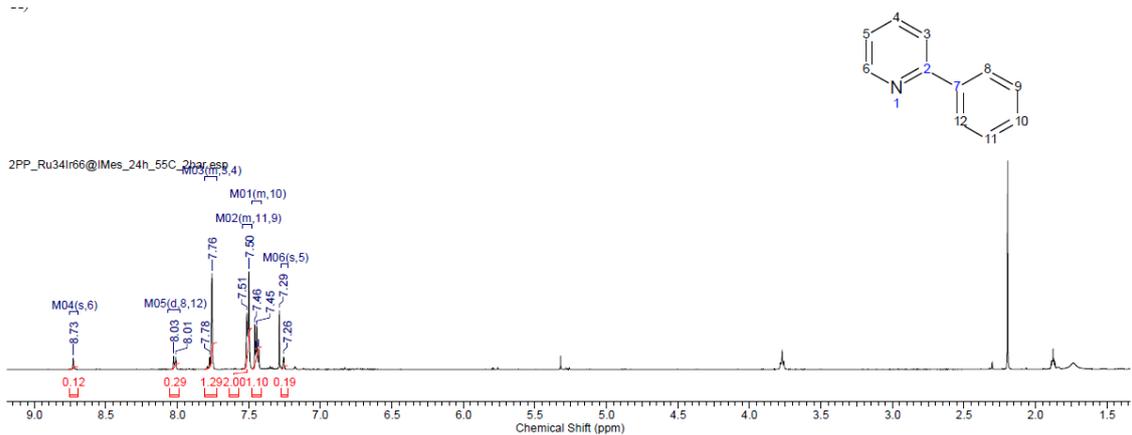
**Anexo 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deutерación usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@PVP.



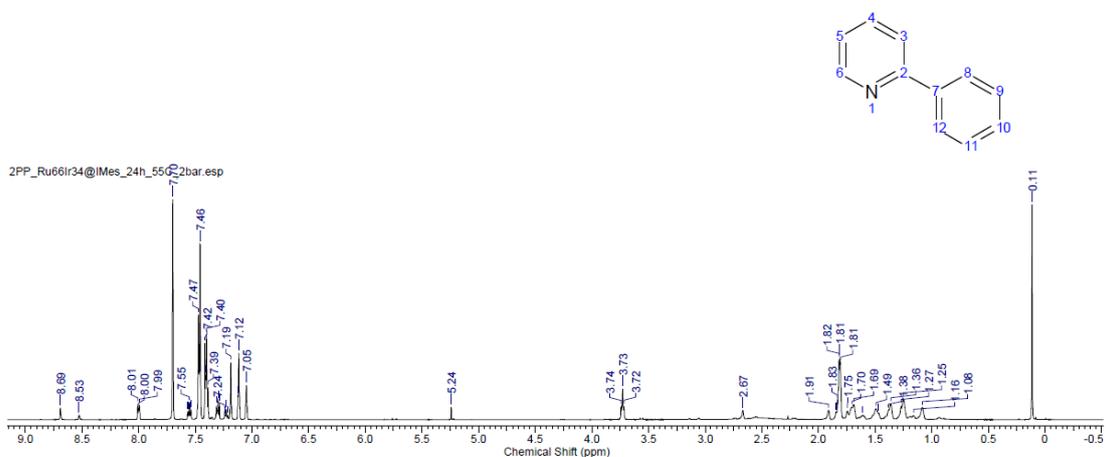
**Anexo 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deutерación usando como catalizador Ru@IMes.



**Anexo 28.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deutерación usando como catalizador Ir@IMes.

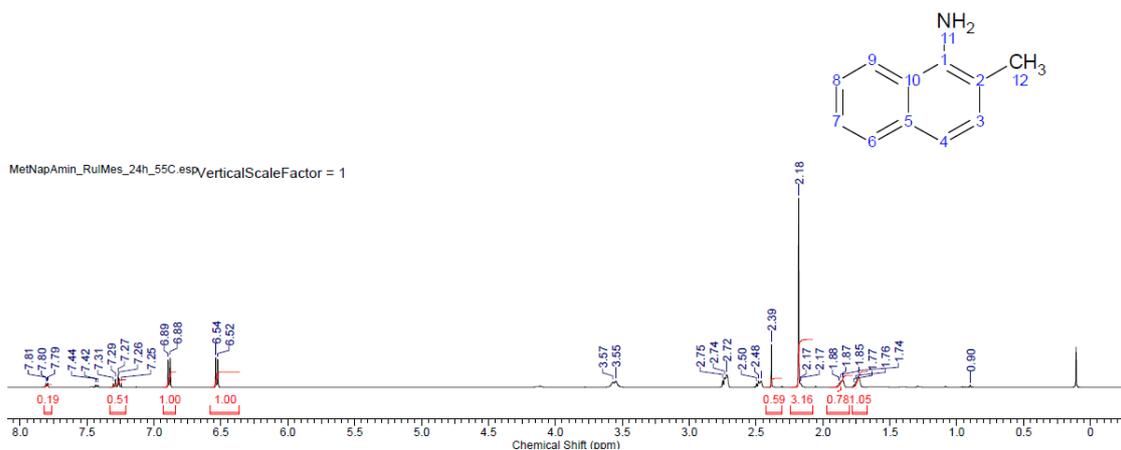


**Anexo 29.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deutерación usando como catalizador Ir(66%)Ru(34%)@IMes.

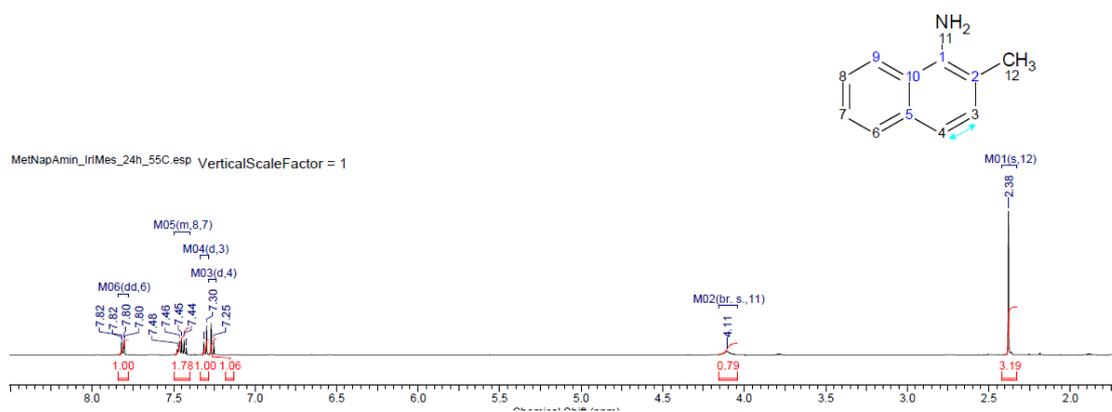


**Anexo 30.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-fenilpiridina después de la deutерación usando como catalizador Ir(34%)Ru(66%)@IMes.

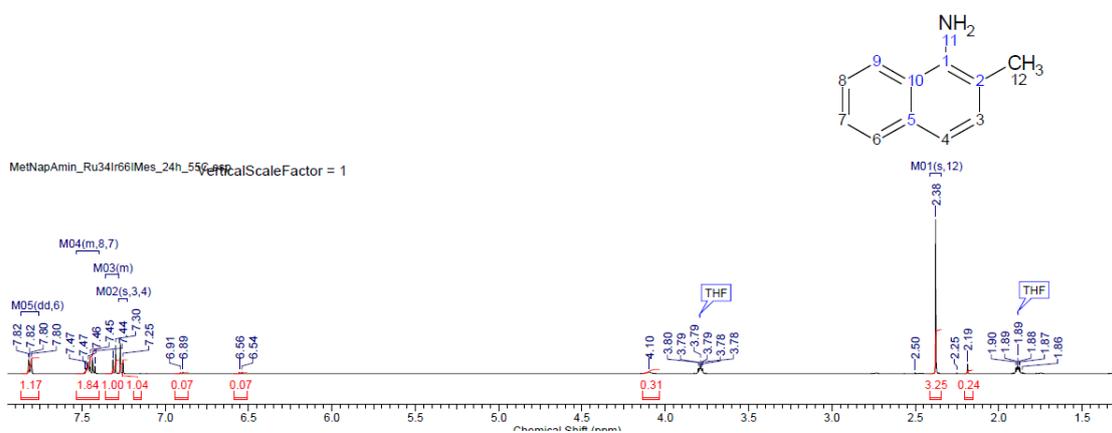
## 2-Metil-naftilamina



**Anexo 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para la 2-metilnaftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru@IMes.

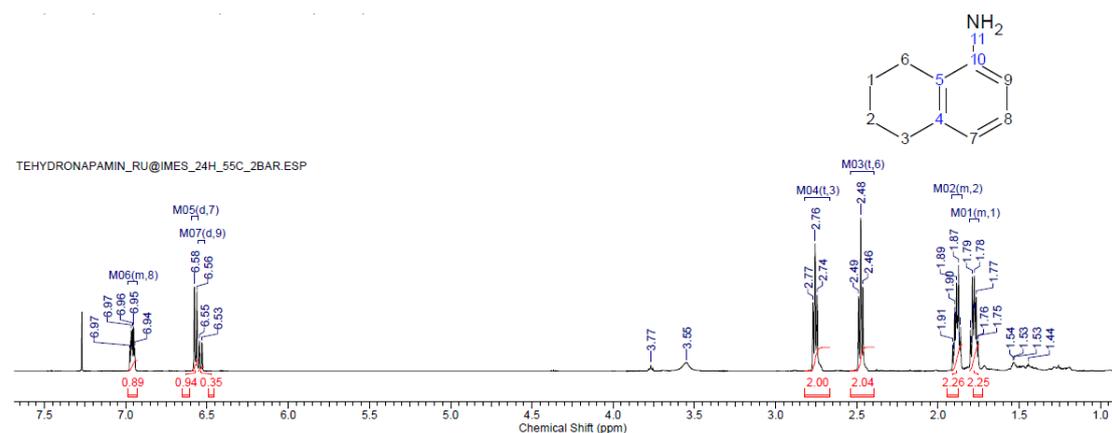


**Anexo 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-metilnaftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ir@IMes.

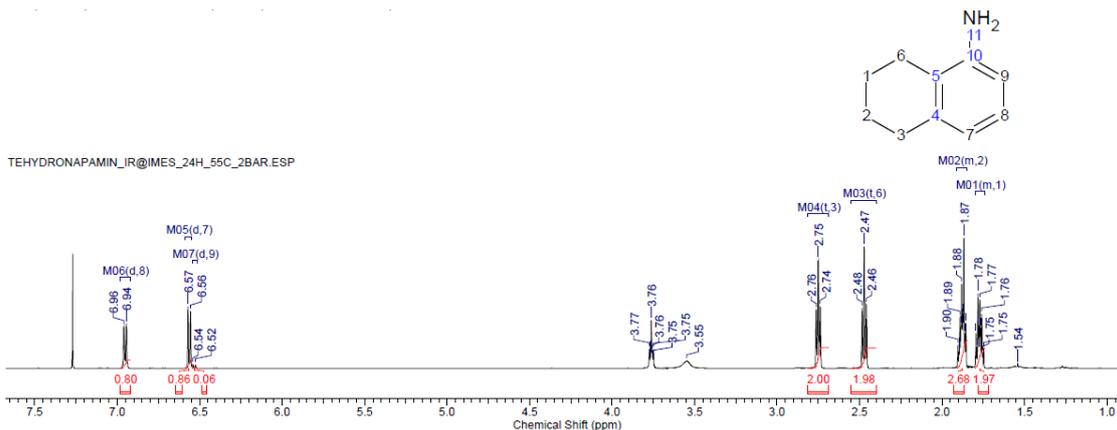


**Anexo 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 2-metilnaftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes.

### 5,6,7,8-tetrahydro-naftilamina

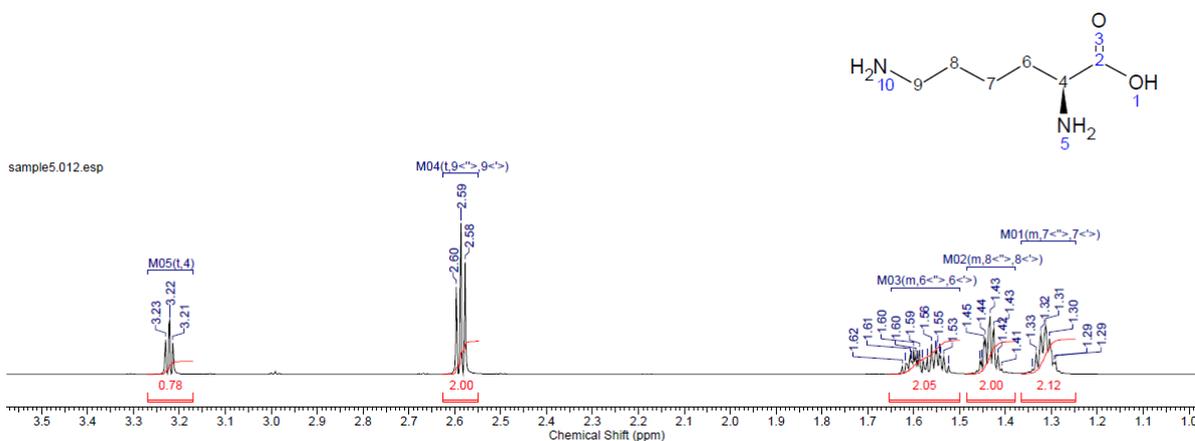


**Anexo 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 5,6,7,8-tetrahydro-naftilamina después de la deutерación usando como catalizador Ru@IMes.

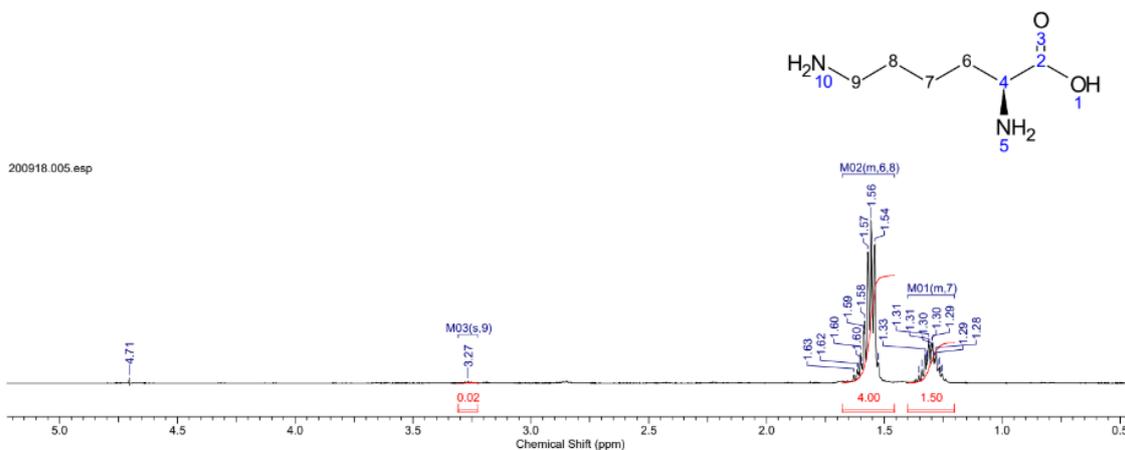


**Anexo 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la 5,6,7,8-tetrahydro-naftilamina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes.

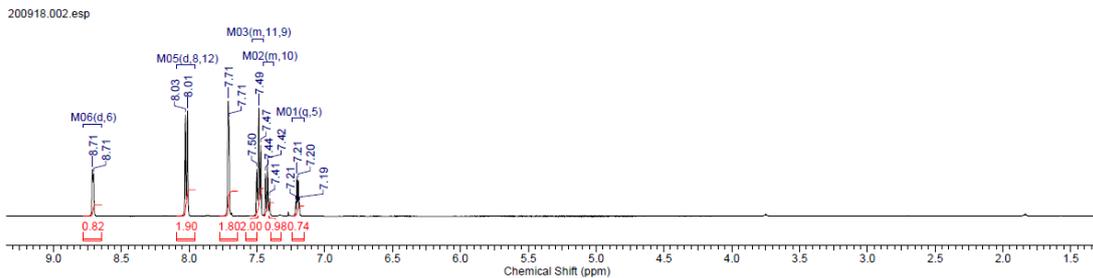
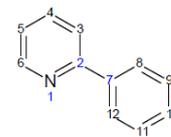
### L-Lisina



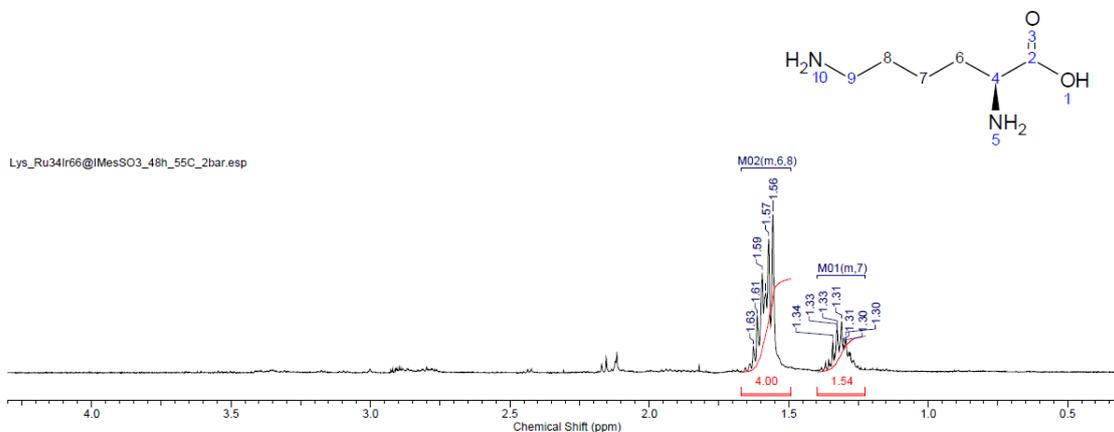
**Anexo 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-Lisina sin deuteración.



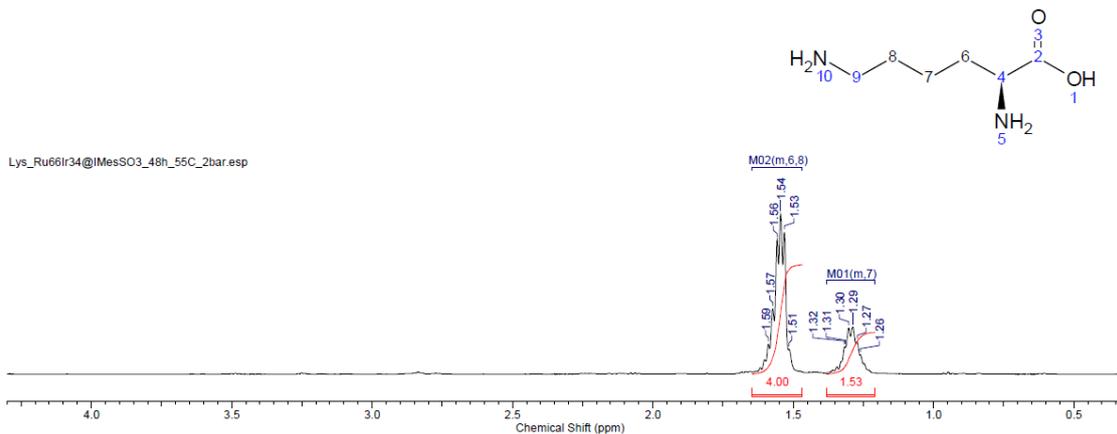
**Anexo 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru@IMes-SO<sub>3</sub>K.



**Anexo 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ir@IMes-SO<sub>3</sub>K.

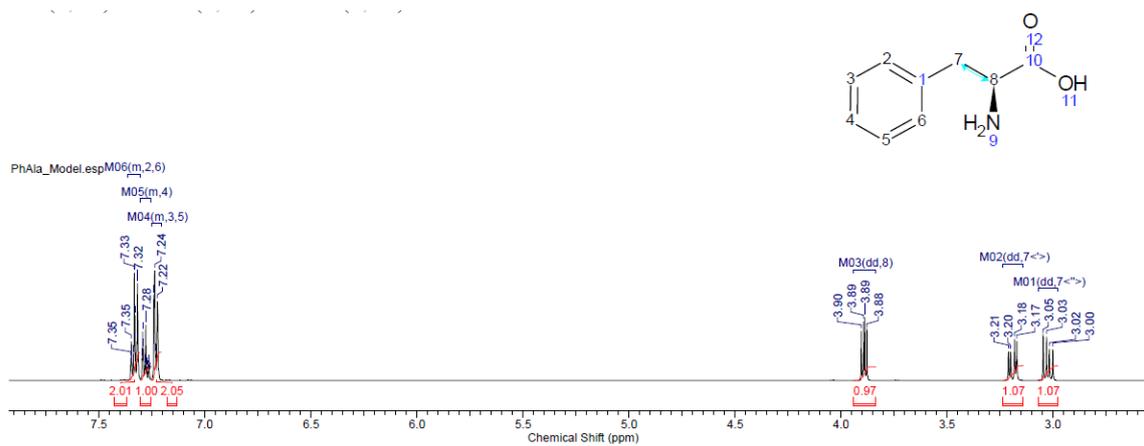


**Anexo 39.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru(34%)Ir(66%)@IMes-SO<sub>3</sub>K.



**Anexo 40.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para la L-lisina después de la deuteración usando como catalizador Ru(66%)Ir(34%)@IMes-SO<sub>3</sub>K.

## L-Fenilalanina



Anexo 41. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para la L-Fenilalanina sin deuteraación.