



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**HIDROAMINACIÓN DE ALQUINOS Y ALQUENOS CON COMPLEJOS DE NÍQUEL(II)**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PRESENTA:**  
**Q. JOSÉ ADÁN REYES SÁNCHEZ**

**TUTOR:**  
**JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**MÉXICO, D.F., ENERO DE 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. MANUEL ENRIQUE VAZQUEZ VALDES**  
Coordinador de la Unidad de Administración del Posgrado  
**Presente**


Me es grato informarle que el Comité Académico en su sesión del 8 de octubre del presente, autorizó al alumno **JOSE ADAN REYES SANCHEZ**, con número de cuenta 300162668, presentar su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: **“Hidroaminación de alquinos y alquenos con complejos de níquel (II)”**, realizado bajo la supervisión del Dr. Juventino José García Alejandre, ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. José Francisco Delgado Reyes	ENCB, IPN
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM

**Nota:** Se recuerda a los miembros del jurado que el plazo máximo para revisión de la tesis es de 30 días naturales a partir de la recepción de la misma.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”  
Cd. Universitaria, D.F. a 15 de octubre de 2012.  
**Atentamente.**



**DRA. JOSEFINA DE GYVES MARCINIAK**  
Coordinadora del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Alumno  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

## **Jurado asignado**

Presidente	Dr. José Francisco Delgado Reyes	ENCB, IPN
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Iván Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección y supervisión del Dr. Juventino J. García Alejandre.

---

Sustentante  
Q. José Adán Reyes Sánchez

---

Tutor  
Dr. Juventino José García Alejandre

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y su Facultad de Química por su generosidad, la formación recibida, los recursos humanos y su infraestructura de primer nivel.

Al CONACYT por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría (254535) y el proyecto 178265. A la DGAPA por el proyecto IN210613.

Al Dr. Juventino J. García Alejandro por su valiosa asesoría, enseñanza y apoyo.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo económico otorgado para la presentación de este trabajo en el 30° Congreso Latinoamericano de Química, en Cancún, Quintana Roo, México y en el encuentro académico “QuimiUNAM 2012”.

A los miembros del H. Jurado por sus observaciones, correcciones y comentarios referentes a este trabajo.

A mis compañeros del laboratorio 304 y a la Dra. Alma Arévalo por su apoyo, compañía, observaciones y asistencia.

A mi familia, amigos e Israel Rojas por su apoyo.

## Abreviaturas

RMN <sup>19</sup> F	Resonancia magnética nuclear de flúor-19
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>31</sup> P { <sup>1</sup> H}	Resonancia magnética nuclear de fósforo-31 desacoplada a protón
AcO	Acetato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
COD	1,5-ciclooctadieno
Cp	Ciclopentadienilo
Cy	Ciclohexilo
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
dppe/diphos	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
eq.	Equivalentes
Het	Heteroátomo
HOMO	(Highest Occupied Molecular Orbital) Orbital molecular más alto ocupado
LUMO	(Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Orbital molecular más bajo desocupado
M	Metal
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo
NHC	Carbeno N-heterocíclico
Nu	Nucleófilo
ppm	Partes por millón
T.A.	Temperatura ambiente
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butilo

Tf	Triflilo
OTf	Triflato, trifluorometansulfonato
THF	Tetrahidrofurano
TON	<i>Turnover Number</i> (número de moles de sustrato convertidas por mol de catalizador)
Triphos	Bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfina
Ts	Tosilo
$\delta$	Desplazamiento químico
$\eta$	Hapticidad
$\mu$	Ligante puente

## Índice

1. Introducción .....	1
2. Antecedentes .....	4
2.1 Generalidades sobre la estructura y reactividad de las insaturaciones C-C.....	5
2.2 Modos de coordinación y activación de las insaturaciones C-C. ....	6
2.3 Las reacciones de hidroaminación.....	8
2.3.1 Empleo de metales de transición temprana en reacciones de hidroaminación.....	10
2.3.2 Hidroaminación catalizada por complejos de tierras raras. ....	14
2.3.3 Hidroaminación catalizada por metales de transición tardía .....	16
3. Objetivos .....	26
4. Hipótesis .....	28
5. Resultados y discusión.....	30
5.1 Síntesis de los complejos tipo [(P-P)Ni](OTf) <sub>2</sub> .....	31
5.2 Reactividad de complejos dicatiónicos de níquel en la hidroaminación de acrilonitrilo con pirrolidina.....	34
5.3 Hidroaminación catalítica de acrilonitrilo. ....	36
5.4 Hidroaminación catalítica de alquenos activados y sustratos relacionados al acrilonitrilo .....	37
5.5 Hidroaminación catalítica de alquinos activados .....	38
5.6 Hidroaminación catalítica de alquinos terminales.....	41
5.7 Hidroaminación catalítica de alquinos no activados .....	45



5.8 Mecanismo general para la hidroaminación de alquenos y alquinos con complejos de Ni(II).....	48
6. Conclusiones.....	50
7. Sección experimental.....	53
8. Anexo.....	60
9. Referencias.....	71

# 1. Introducción

## 1. Introducción

Los alquinos y alquenos son dos de los compuestos orgánicos que más interés sintético tienen pues son los bloques de construcción de una amplia gama de compuestos con diversas aplicaciones que van desde la industria hasta la química fina.

Uno de los métodos de funcionalización de alquinos y alquenos es la hidroaminación, la cual está definida como la adición de enlaces N-H de aminas y derivados nitrogenados sobre dobles y triples enlaces C-C. Por medio de la hidroaminación es posible formar enaminas, iminas y *N*-heterociclos en un sólo paso y con una alta economía atómica.

No obstante, por tener una alta energía de activación,<sup>1</sup> en las reacciones de hidroaminación es imprescindible el uso de catalizadores que permitan efectuar la adición de aminas a alquinos y alquenos de manera directa y eficiente. Para lograr tal fin, desde finales del siglo pasado el empleo de complejos de metales de transición ha ido en aumento debido tanto a la alta actividad y versatilidad que presentan dichos elementos, además de la optimización de procesos y la disminución de costos que *per se* concede la hidroaminación.

En este contexto, en las reacciones de hidroaminación catalizadas por metales de transición destaca el uso de tierras raras<sup>2</sup> y, más recientemente, el rodio<sup>3</sup> o el paladio,<sup>4</sup> los cuales han mostrado gran actividad para esta y otras transformaciones como la formación de enlaces C-C. Sin embargo, el uso de otros metales de transición tardía que sean más baratos y que compartan propiedades electrónicas con los metales mencionados ha sido muy escaso. Es por ello que en el

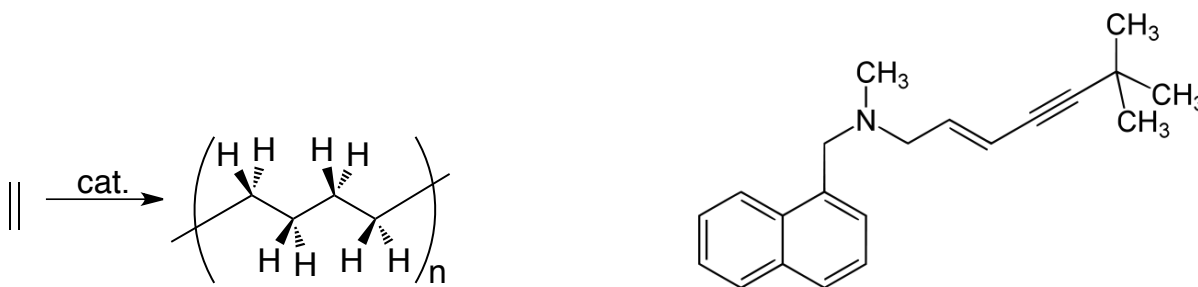
presente trabajo se exploró la reactividad de compuestos dicatiónicos y neutros de Ni(II) en la hidroaminación de alquenos y alquinos tomando como base las investigaciones realizadas en el grupo de trabajo y otros antecedentes que más adelante se mencionan.

## 2. Antecedentes

## 2. Antecedentes

### 2.1 Generalidades sobre la estructura y reactividad de las insaturaciones C-C

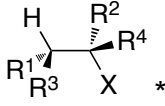
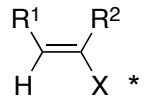
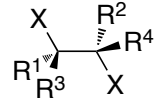
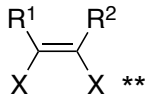
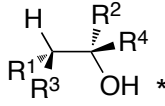
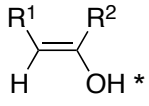
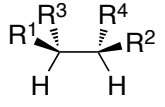
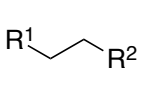
Los alquenos y alquinos, compuestos orgánicos que tienen en común la presencia de dobles y triples enlaces C-C respectivamente, representan los bloques de construcción más importantes en química orgánica.<sup>5</sup> En la industria, los alquinos y alquenos son obtenidos directamente de la destilación fraccionada del petróleo, del *cracking* o rompimiento catalítico de alcanos pesados, o bien, de la deshidrogenación del metano.<sup>5</sup> Debido al gran número de reacciones en las que pueden participar, los alquenos y alquinos son usados en gran escala como precursores de disolventes, plásticos y polímeros de uso común, así como en la obtención de fármacos,<sup>6</sup> agroquímicos<sup>7</sup> y sustancias para la química fina.<sup>8</sup> Como ejemplos están: el etileno, el cual, al polimerizarse, forma el esqueleto de carbono de plásticos, detergentes y lubricantes, o la Terbinafina, un antimicótico de amplio espectro para tratar la dermatofitosis<sup>9</sup> (Esquema 2.1).



#### Esquema 2.1 Usos comunes de alquenos y alquinos: polímeros de etileno y Terbinafina

Aunque ambas clases de compuestos se diferencian por el número de enlaces múltiples presentes en cada uno, frente a los mismos sustratos, sufren reacciones muy similares, en su mayoría de adición, tal como se ejemplifica en la Tabla 2.1.

**Tabla 2.1. Productos obtenidos en las reacciones de adición a alquenos y alquinos**

Reacción	Sustrato A-B	Producto de adición a alquenos	Producto de adición a alquinos
Adición de halogenuros de hidrógeno	HX X = F, Cl, Br, I		
Adición de halógenos	X <sub>2</sub> X=Cl <sub>2</sub> , Br <sub>2</sub> , I <sub>2</sub>		
Hidratación	H <sub>2</sub> O/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> dil.		
Hidrogenación	H <sub>2</sub> /Pt		

\* Orientación Markovnikov

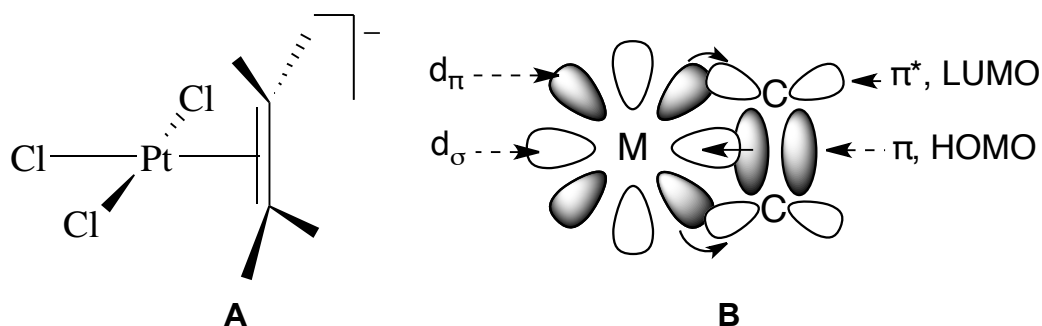
\*\* Mezcla E/Z

Además de los métodos convencionales de la tabla anterior, los alquinos y alquenos se pueden activar y funcionalizar a través de su coordinación a metales de prácticamente todos los bloques de la tabla periódica, destacando, para este trabajo, el uso de metales de transición como más adelante se menciona.

## 2.2 Modos de coordinación y activación de las insaturaciones C-C.

En 1827, el químico danés William C. Zeise sintetizó el primer compuesto de coordinación en el que una insaturación C-C fungía como ligante tras hacer reaccionar K<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub> con etanol.<sup>10</sup> Dadas las limitaciones instrumentales de su época, tras la síntesis se pensó que la estructura del compuesto formado era KCl·PtCl<sub>2</sub>·EtOH. No fue sino hasta mediados del siglo pasado que se pudo determinar que la estructura correcta es K[PtCl<sub>3</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)]·H<sub>2</sub>O mostrada en el Esquema 2.2,

A.

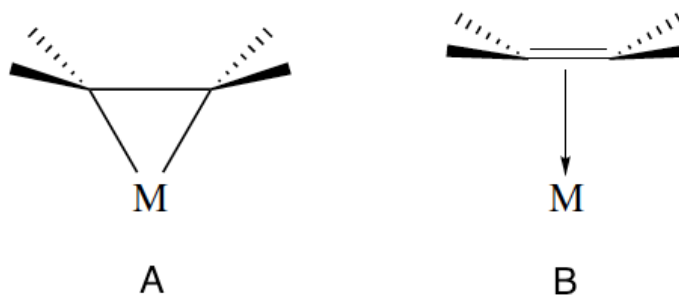


**Esquema 2.2. Estructura molecular del anión de la sal de Zeise y orbitales involucrados en la coordinación del fragmento orgánico al metal**

Para comprender y explicar el tipo de interacciones entre las insaturaciones orgánicas y los metales de transición se han desarrollado modelos como el propuesto por Chatt, Dewar y Duncanson (Esquema 2.2, **B**).<sup>11</sup> En este modelo, la insaturación orgánica cede un par electrónico del orbital molecular del enlace  $\pi$  (HOMO), a un orbital  $d_\sigma$  en el metal, formando un enlace covalente coordinado y deslocalizando la densidad electrónica sobre el metal y el ligante orgánico. A su vez, si el metal posee electrones  $d_\pi$  disponibles, puede ceder uno de tales pares electrónicos al ligante vía donación al orbital molecular  $\pi^*$  (LUMO) en la insaturación orgánica. Ambos efectos tienen consecuencias importantes en la estructura y la reactividad de la insaturación orgánica coordinada. Por un lado, la disminución de la densidad electrónica en el doble o triple enlace y la población de los orbitales  $\pi^*$ , provocan que el fragmento orgánico sea susceptible de ataques nucleofílicos, contrastando con su reactividad en forma libre. Adicionalmente, las distancias de enlace C-C y los ángulos R-C-C aumentan significativamente. Si la retrodonación hacia el fragmento orgánico es muy fuerte, la interacción puede parecerse a un metalaciclopropano como se muestra en la estructura **A** del Esquema 2.3. Este caso se presenta con metales en bajos estados de oxidación y con ligandos auxiliares que son fuertes



donadores  $\sigma$ . En contraparte, los metales en altos estados de oxidación o con ligantes que sean donadores  $\sigma$  débiles presentan una estructura mejor descrita como la del ejemplo B del Esquema 2.3.



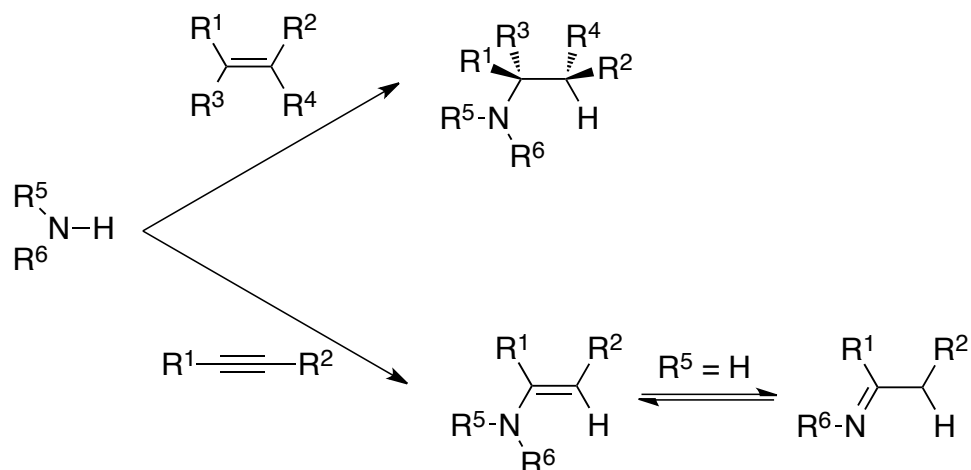
**Esquema 2.3. Estructuras que contribuyen a la interacción metal-alqueno (alquino)**

Como previamente se mencionó, esta interacción favorece el ataque de nucleófilos sobre las insaturaciones orgánicas (dentro o fuera de la esfera de coordinación), las cuales en ausencia de coordinación a un metal son típicamente susceptibles de ataques por parte de electrófilos. Este cambio en la reactividad es conocido como *umpolung* y es base importante para un gran número de métodos alternos para la funcionalización de insaturaciones.<sup>1a</sup>

### 2.3 Las reacciones de hidroaminación

Uno de los métodos basados en el *umpolung* es la adición de enlaces N-H o hidroaminación. Con las reacciones de hidroaminación, se pueden obtener productos nitrogenados como aminas, iminas y enaminas de acuerdo al Esquema 2.4.<sup>1b</sup> Incluso es posible obtener *N*-heterociclos a través de hidroaminaciones intramoleculares, esto es, cuando ambos grupos funcionales están presentes en la misma molécula. A diferencia de otros métodos para la formación de enlaces C-N (Tabla 2.2), con la hidroaminación se obtienen los productos deseados en un sólo paso y con una

alta economía atómica, en principio del 100%, pues todos los reactivos permanecen en el producto.<sup>1a</sup>



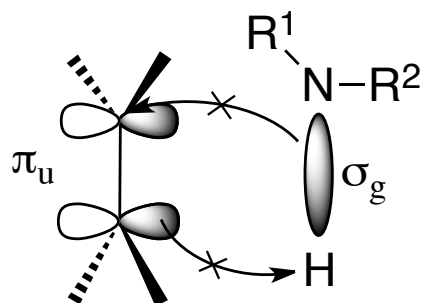
Esquema 2.4. Hidroaminación intermolecular de alquenos y alquinos.

Tabla 2.2 Algunas reacciones para la formación de enlaces C-N.

Sustitución nucleofílica	$\text{R}^1\text{N}(\text{H})\text{R}^2 + \text{R}^3\text{X} \longrightarrow \text{R}^1\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^2 + \text{HX}$
Síntesis de Gabriel	
Degradación de Hofmann	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{CO}_2]{\text{Br}_2, \text{NaOH}, \text{H}_2\text{O}} \text{R}-\text{NH}_2$

En contraste con las adiciones convencionales, la hidroaminación de alquenos y alquinos presenta una alta energía de activación debido a dos factores importantes: por un lado existe una repulsión electrostática entre el par electrónico del nitrógeno y los electrones de los orbitales  $\pi$  y, por otro lado, la adición directa [2+2] del enlace N-H (*gerade*) al doble o triple enlace (*ungerade*) está prohibida por simetría<sup>1b</sup> (Figura 2.1). De este modo, es primordial el uso de complejos metálicos

que permitan formar intermediarios en los que las especies involucradas en la hidroaminación se adicionen con una menor energía de activación.



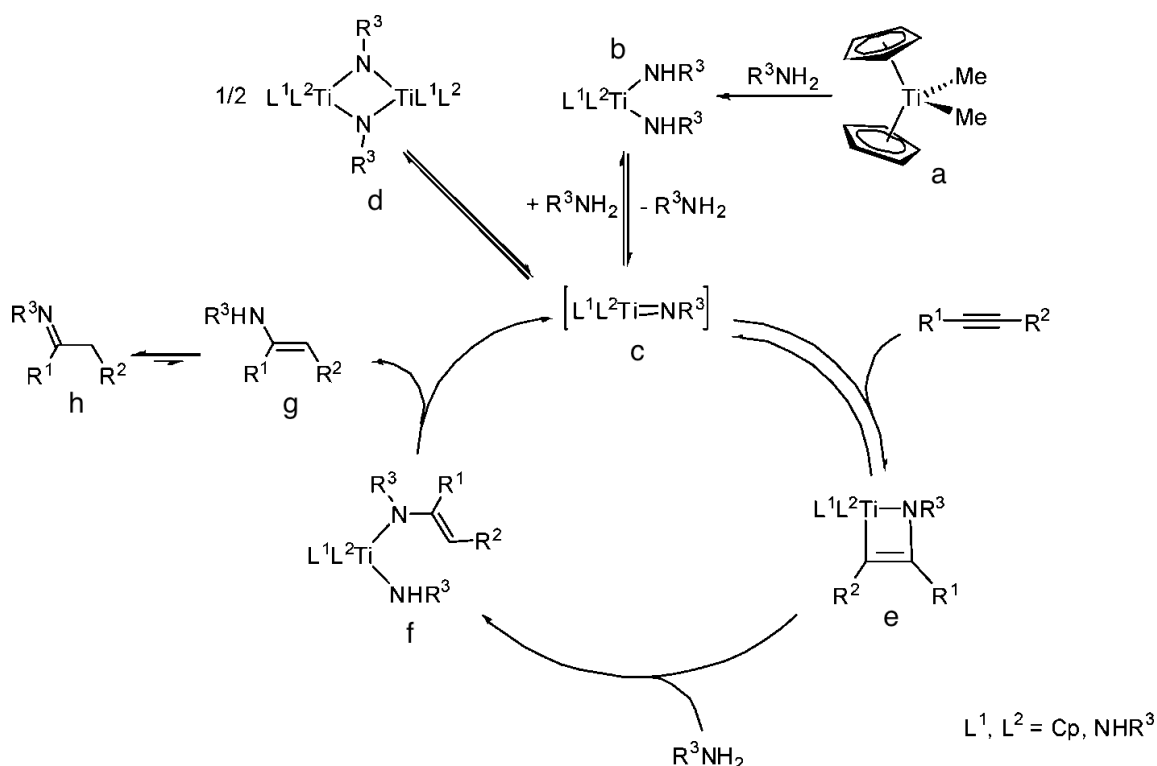
**Figura 2.1. Simetría de los orbitales involucrados en la adición [2+2] del enlace N-H a un alqueno.**

Dada la importancia de esta transformación, se han empleado catalizadores basados en complejos metálicos de prácticamente todos los bloques de la clasificación periódica,<sup>1a, 12</sup> aunque es más común el uso de metales de transición y tierras raras, diferenciándose unos de otros por sus propiedades electrónicas y de estabilidad frente al oxígeno o la humedad, así como por los mecanismos a través de los cuales operan.

### 2.3.1 Empleo de metales de transición temprana en reacciones de hidroaminación

Los trabajos realizados en la hidroaminación de alquinos y alquenos empleando metales de los grupos 4 y 5 formaron parte de los primeros métodos para efectuar esta transformación de manera eficiente.<sup>13</sup> Particularmente los grupos de trabajo de Bergman,<sup>14</sup> Livinghouse<sup>15</sup> y Doye<sup>13, 16</sup> han hecho las aportaciones más importantes tanto al desarrollo de sistemas catalíticos con estos metales, como al entendimiento de sus mecanismos de reacción. De entre los metales de transición temprana destaca el amplio uso del titanio debido a su bajo costo y la disponibilidad comercial de los precursores que se han empleado. De igual modo, el ciclopentadienilo (Cp) y sus



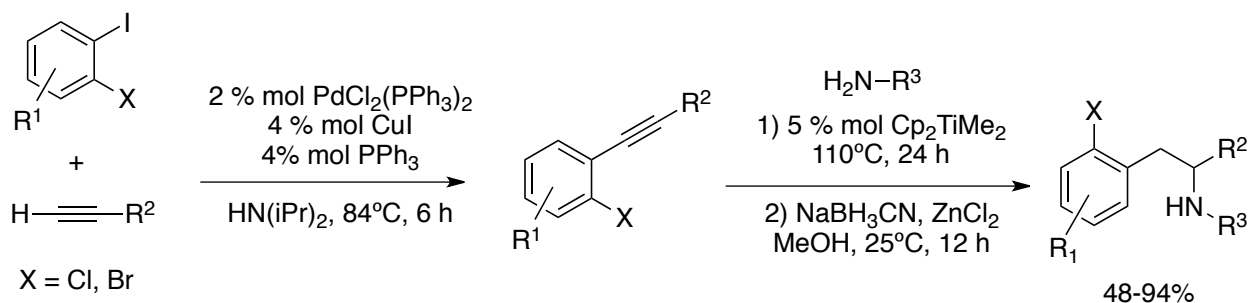


**Esquema 2.6. Mecanismo de la reacción de hidrogenación de alquinos catalizada con complejos de titanio.<sup>1b</sup>**

En el mecanismo presentado, el catalizador se forma a partir de eliminaciones en alfa subsecuentes en la amina desde el dimetiltitanoceno (**a**), generando la especie diamido (**b**), hasta llegar al complejo imido (**c**). El alquino se inserta en uno de los enlaces Ti-N para formar el azametalciclobuteno (**e**), el cual, tras la adición de una amina, sufre una protonólisis en el fragmento alqueno, formando la especie (**f**). Sobre esta especie se efectúa una eliminación en alfa en el nitrógeno de la segunda amina adicionada para liberar la enamina (**g**) y regenerar el catalizador, cerrando el ciclo. La enamina (**g**), estando fuera de la esfera de coordinación, se tautomeriza a la imina (**h**) siempre que uno de los sustituyentes restantes en el nitrógeno sea un átomo de hidrógeno.

Con el uso de metales de transición temprana es necesario hacer algunas consideraciones, como la existencia de equilibrios entre los complejos imido (**c**) y amido (**d**), siendo este último la forma estable del catalizador. La presencia y predominancia de la especie (**c**) en el equilibrio influye de manera importante en las conversiones de la materia prima disminuyendo el rendimiento o bien, aumentando los tiempos de conversión.<sup>17</sup> En este sentido, es de esperarse que aquellas aminas que tengan requerimientos estéricos menores sean las que presenten en mayor predominio dicho equilibrio y, por lo tanto, den resultados más pobres que sus análogas más impedidas.

Dada la buena tolerancia del titanio a los halógenos, su empleo se ha aplicado en reacciones en cascada, por ejemplo, como un paso posterior a reacciones de Sonogashira para la síntesis de indoles y ariletilaminas con actividad biológica:<sup>21</sup>

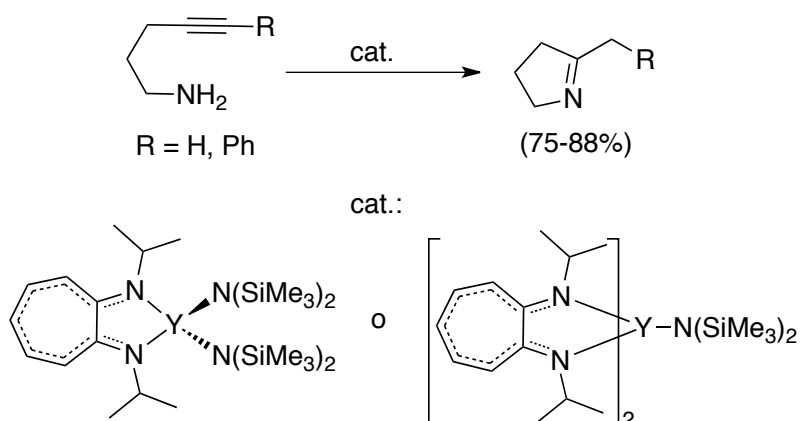


**Esquema 2.7. Aplicación sintética de la hidroaminación catalizada por titanio en la obtención de ariletilaminas.<sup>21</sup>**

A pesar de que en la mayoría de los casos se obtienen muy buenas conversiones, la hidroaminación empleando metales de transición temprana presenta algunos inconvenientes como la alta oxofilia de estos, reduciendo su compatibilidad con algunos grupos funcionales diferentes de los halógenos, o su alta sensibilidad al oxígeno y agua.

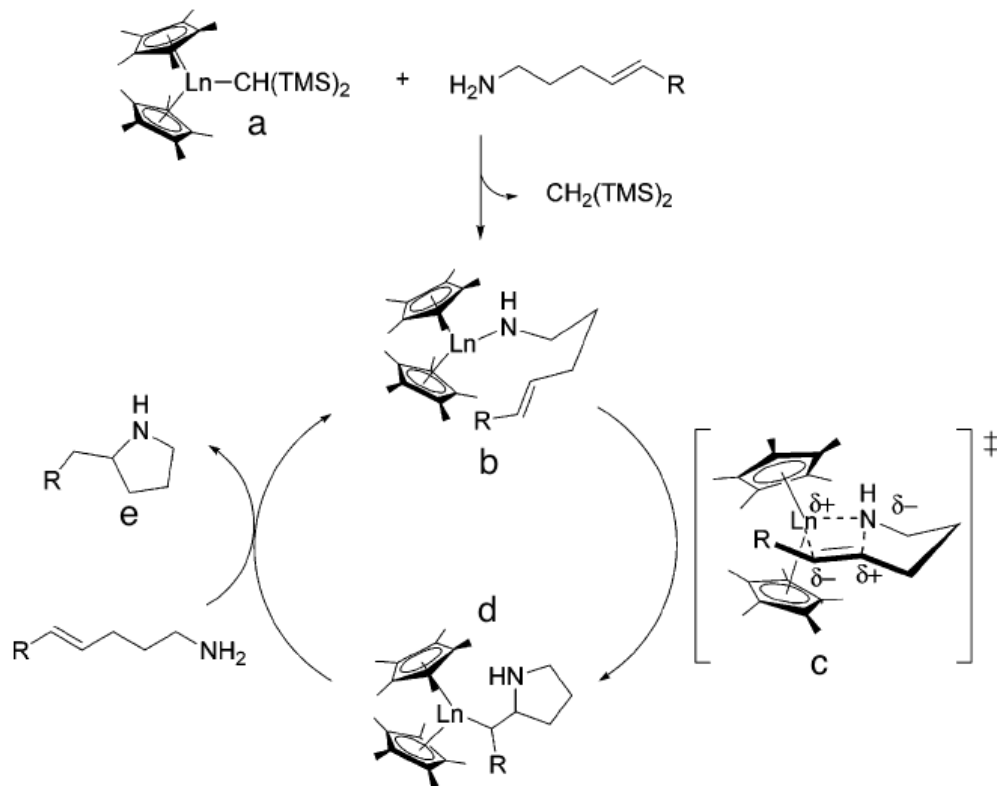
### 2.3.2 Hidroaminación catalizada por complejos de tierras raras.

Otro grupo importante de metales usados en la hidroaminación de alquenos y alquinos lo constituyen los elementos del bloque f, principalmente los lantánidos. Los compuestos de coordinación de los lantánidos se caracterizan por su alta eficiencia (altos TON) y buenas selectividades. Sin embargo, al igual que los metales de transición temprana, son oxofílicos y por lo tanto poco adecuados desde el punto de vista práctico o de su aplicación a gran escala. En el siguiente esquema se describe el empleo de un compuesto de itrio para la síntesis de *N*-heterociclos reportada por Roesky y colaboradores.<sup>2a</sup>



**Esquema 2.8. Empleo de compuestos de itrio como catalizadores en la hidroaminación intramolecular de aminoalquinos.**

El grupo de trabajo de Tobin Marks ha hecho estudios empleando varios complejos de lantánidos, enfocándose al uso de samario.<sup>2b, 22</sup> De manera muy similar a los metales de transición temprana abunda el uso de precursores metalocénicos con ligantes alquilo y amido. A su vez, tampoco presentan los pasos de adición oxidativa-eliminación reductiva muy comunes en los metales del bloque d, como se ilustra en el Esquema 2.9.

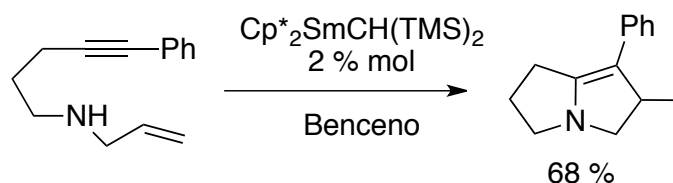


**Esquema 2.9. Mecanismo general para la hidroaminación intramolecular de aminoalquenos con organolantánidos.<sup>22d</sup>**

El mecanismo descrito por el grupo de Marks<sup>22d</sup> comprende la generación de la especie catalíticamente activa mediante la protonólisis del precursor organolantánido **(a)**. El complejo amido formado **(b)**, pasa por un estado de transición de cuatro miembros **(c)** en el que la insaturación, en este caso un alqueno, se inserta en el enlace Ln-N para generar la especie  $\beta$ -aminoalquil lantanoceno **(d)**. Evidentemente, para el caso en el que el sustrato fuera un alquino, se esperaría que **(d)** fuera un alquenil lantanoceno. Finalmente, una protonólisis por parte de un segundo equivalente de amina, regenera el catalizador **(b)** y libera la amina **(e)**.



De manera muy ingeniosa, se ha logrado intercalar una segunda inserción en intermediarios como la especie (b) del Esquema 2.9, para formar bicíclicos fusionados que posteriormente puedan ser usados como esqueletos de alcaloides (Esquema 2.10).<sup>22b, 22c, 23</sup>



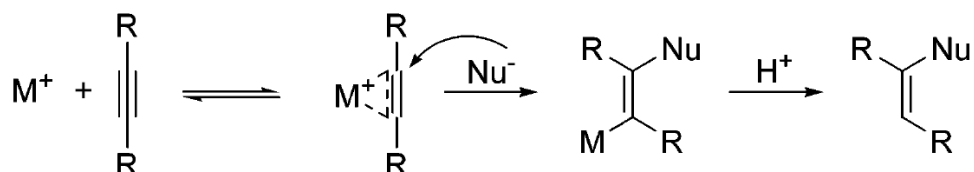
**Esquema 2.10. Síntesis de N-heterocíclicos fusionados catalizada con un compuesto de samario.<sup>22c</sup>**

### 2.3.3 Hidroaminación catalizada por metales de transición tardía

Recientemente el empleo de metales de transición tardía en complejos que catalicen la hidroaminación de alquinos y alquenos ha ido en aumento, auxiliándose de ventajas como su menor oxofilia, lo cual aumenta su compatibilidad con varios sustratos que difícilmente podrían ser empleados con lantánidos o metales de transición temprana.<sup>1a</sup> Sobresale el gran número de publicaciones en las cuales se busca aplicar la hidroaminación con estos metales para la síntesis de indoles a través de la hidroaminación intramolecular de *o*-alquinilanilinas, como más adelante se discute en el Esquema 2.14, y, en menor grado, en hidroaminaciones intramoleculares para obtener diferentes derivados nitrogenados.

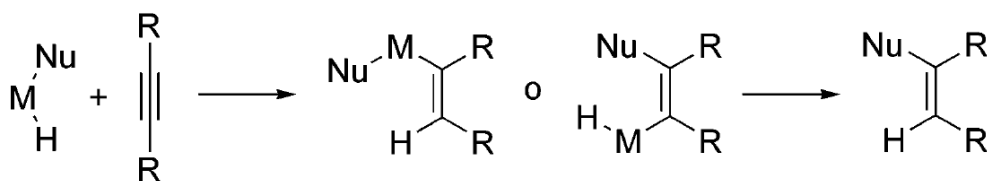
Con el uso de metales de transición tardía como catalizadores, la activación correspondiente puede darse en alguna de las siguientes formas:<sup>1</sup>

a) Ataque nucleofílico sobre un alqueno o alquino coordinado (Esquema 2.11). Este tipo de mecanismo es efectuado por complejos que son ácidos de Lewis. Como resultado del ataque *anti* sobre el alquino coordinado, se obtienen preferentemente los productos con estereoquímica *trans*.



**Esquema 2.11. Hidroaminación de alquinos mediante la activación de la insaturación C-C con metales ácidos.<sup>1a</sup>**

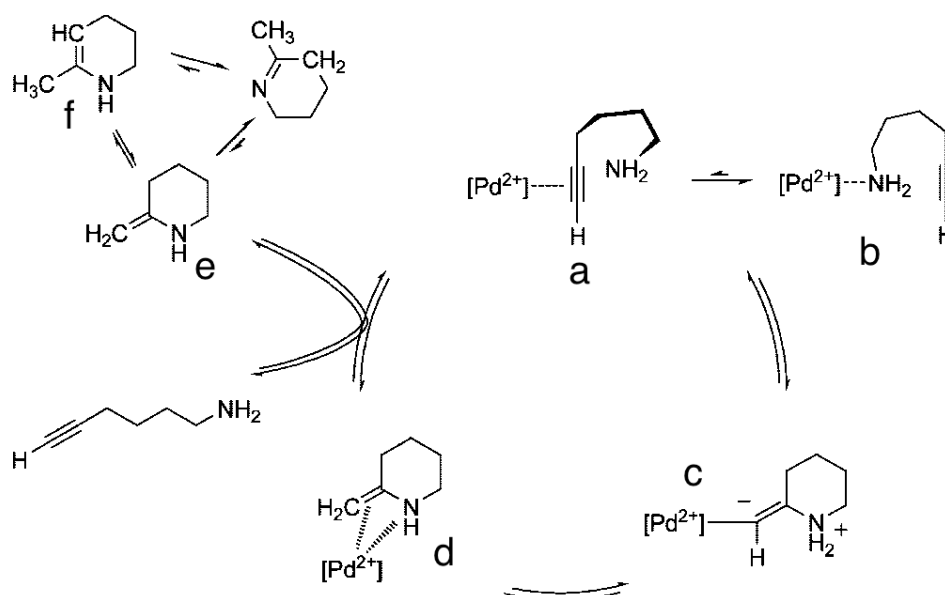
b) Adición oxidativa del enlace N-H de la amina, seguida de inserción del alquino o alqueno en el enlace M-H (Esquema 2.12). Este mecanismo es efectuado generalmente por metales bajovalentes, los cuales tienen la riqueza electrónica necesaria para efectuar la activación del enlace N-H. A diferencia del mecanismo anterior, en este caso se obtienen preferentemente los productos con estereoquímica *cis*, debido al ataque *sin* sobre el alquino o alqueno.



**Esquema 2.12. Hidroaminación de alquinos mediante la activación del enlace N-H con metales básicos.<sup>1a</sup>**

En este contexto, predomina, por mucho, el uso de complejos metálicos de paladio(II) y (0), del cual se conocen propiedades catalíticas en otras transformaciones diferentes de la hidroaminación.<sup>24</sup> En menor grado, aunque no por ello menos importante, destaca el uso de complejos de cobre,<sup>25</sup> zinc,<sup>26</sup> rutenio<sup>27</sup> y rodio.<sup>3</sup>

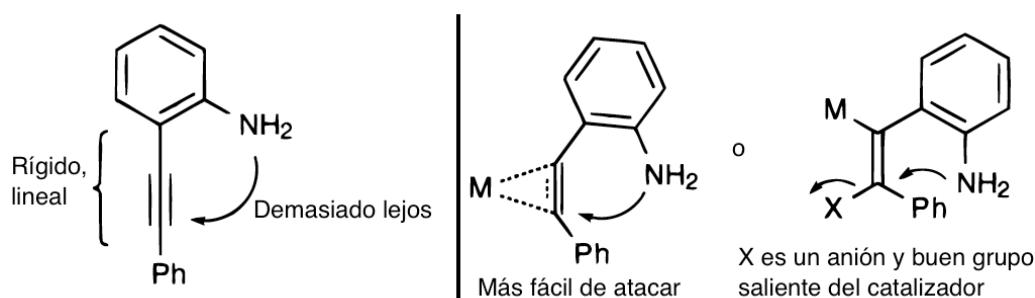
Un mecanismo que describe la hidroaminación de alquinos y alquenos con paladio aplicable a otros metales de transición tardía es el que se describe en el Esquema 2.13, en el que se lleva a cabo la hidroaminación intramolecular de 6-aminoalquinos con paladio(II).<sup>26a, 28</sup> El metal, fungiendo como un ácido de Lewis, reacciona con el triple enlace del alquino para formar el complejo  $L_nPd(\eta^2-C,C\text{-aminoalquino})$  (**a**); esta especie se encuentra en equilibrio con el aminocomplejo de paladio correspondiente (**b**). Bajo la forma de activación (**a**), el par electrónico del nitrógeno ataca a uno de los carbonos de la triple ligadura, formando un intermediario del tipo alquenilpaladio (**c**). Este intermediario sufre una transposición [1,3] de protón para generar la enamina (**d**), la cual es desplazada por una nueva molécula de aminoalquino. Al igual que en los mecanismos anteriores, la enamina descoordinada puede tautomerizarse a la imina correspondiente.



**Esquema 2.13. Mecanismo general para la hidroaminación de aminoalquinos con paladio(II).**<sup>26a</sup>

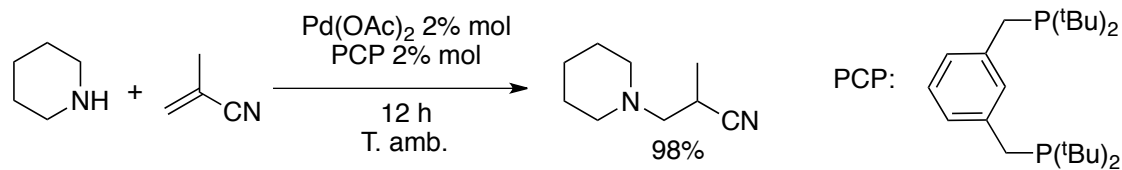
Las *o*-alquilanilinas efectúan un mecanismo similar. Si bien se encuentran ligeramente activadas por la deslocalización de la densidad sobre el anillo aromático y la cercanía del grupo amino a la

triple ligadura, la geometría lineal del alquino resulta restrictiva para efectuar el ataque sin un grupo activante como el metal, aunado a las prohibiciones electrónicas mencionadas con anterioridad. El metal, además de hacer más electrofílicos a los átomos de carbono del alquino, permite que la rigidez de este disminuya y pueda efectuarse el ataque de manera exitosa (Esquema 2.14).<sup>28</sup>



**Esquema 2.14. Efecto de los complejos metálicos en la hidroaminación intramolecular de *o*-alquinilanilinas.<sup>28</sup>**

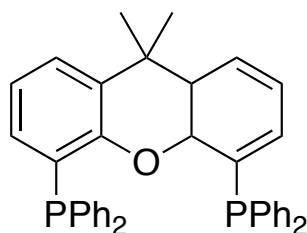
En el grupo de trabajo de Hartwig se han desarrollado diversos catalizadores de paladio para efectuar la adición de arilaminas a alquenos activados previo ensayo colorimétrico con varias sales metálicas y ligantes.<sup>29</sup> Dicho ensayo se basó en el color azul que se produce tras la adición de alícuotas de una disolución básica de  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y acetaldehído en presencia de aminas secundarias, con el fin de determinar cualitativamente la actividad de varios catalizadores de paladio y descartando aquellos que tuvieran poca o nula actividad. De este modo, se encontró que la adición de piperidina a derivados metilados del acrilonitrilo puede ser lograda casi de manera cuantitativa empleando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y ligantes tipo pinza PCP (Esquema 2.15).



**Esquema 2.15. Hidroaminación de 2-metilacrilonitrilo con piperidina catalizada por paladio.<sup>29</sup>**

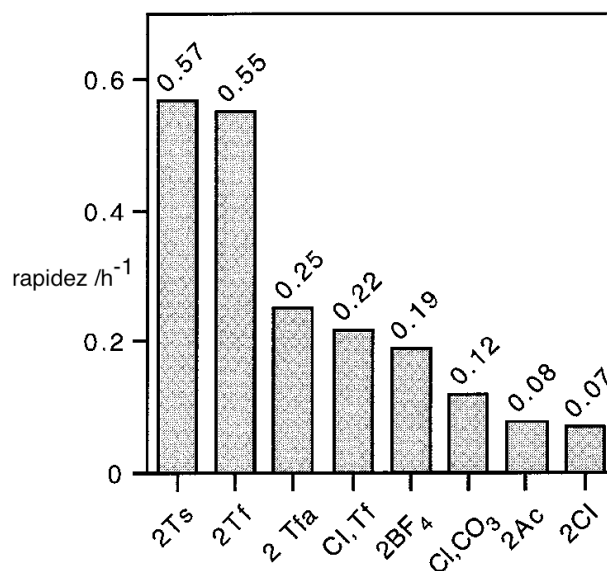
Los autores proponen que si bien es factible un mecanismo de reacción muy similar al de los otros complejos de paladio(II), es decir, a través de una coordinación  $\eta^2-C,C$ , también es posible que debido a la dureza del centro metálico y los átomos de nitrógeno, sea más bien un complejo del tipo  $[(\text{PCP})\text{Pd}(\kappa^1\text{-N-metacrilonitrilo})]$  el que funja como catalizador, de tal manera que la acidez del centro metálico favorezca el ataque nucleofílico sobre el carbono terminal del alqueno.

Años más tarde el mismo grupo de trabajo informó el desarrollo de un catalizador de paladio para la hidroaminación de vinilarenos y dienos, los cuales se caracterizan por ser menos reactivos que los alquinos frente a la hidroaminación. En el trabajo mencionado, se describe el uso de la fosfina xantphos como ligante (Figura 2.2), encontrándose una gran tolerancia a la presencia de diversos grupos funcionales como nitrilos, ésteres, hidroxilos o grupos ceto-enolizables.<sup>30</sup> La gran actividad de los complejos formados, se debe al amplio ángulo de mordida de la fosfina xantphos ( $108^\circ$ ),<sup>31</sup> la cual disminuye el impedimento estérico cuando se lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el alqueno coordinado. Prueba de lo anterior es el hecho de que con el uso de dicha fosfina, se observan conversiones más rápidas que con otras fosfinas quelatantes y con ángulos de mordida menores, por ejemplo, dppf ( $99^\circ$ ), BINAP ( $93^\circ$ ) o dppe ( $86^\circ$ ).<sup>31</sup> Otros ligantes que también han mostrado tener un efecto acelerador en la hidroaminación son los carbenos *N*-heterocíclicos<sup>32</sup> (NHC, por sus siglas en inglés) o los ligantes P,N imidofosfino.<sup>33</sup>



**Figura 2.2 Estructura molecular de la fosfina xantphos.**


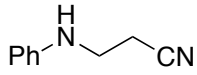
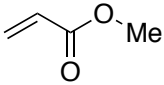
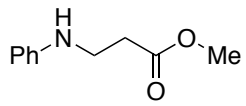

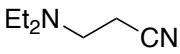
En un estudio realizado por Müller, *et al.* se sintetizaron una serie de complejos de metales de transición tardía y se realizaron varias pruebas para conocer el efecto de variables como ligantes, precursores, temperaturas y aniones en las reacciones de hidroaminación.<sup>28</sup> En dicho estudio, sobresalió la gran actividad del paladio comparada con otros metales como rodio, platino, níquel o zinc. Además de la determinación de la actividad de dicho metal, se han encontrado otras variables que influyen positivamente en las conversiones y que podrían ser extrapoladas con otros centros metálicos de transición tardía. Por ejemplo, los precursores en los que sólo se tienen moléculas de disolventes coordinantes, v. gr. acetonitrilo, como ligantes, han resultado ser los más activos; aunque a altas temperaturas, se requiere emplear fosfinas como estabilizadores pues de otro modo se observa su descomposición. Así mismo, se ha encontrado que para el caso de los precursores iónicos, es requisito indispensable que los contraaniones del complejo metálico no sólo sean poco coordinantes, sino que tengan una baja nucleofilia y sean voluminosos. De este modo, los mejores ejemplos se observan cuando se usan derivados del ácido sulfónico como el triflato o tosilato (Esquema 2.16). El empleo de tales ligantes, permite la interacción entre el metal y el alquino o la amina sin inhibición por parte del contraión.



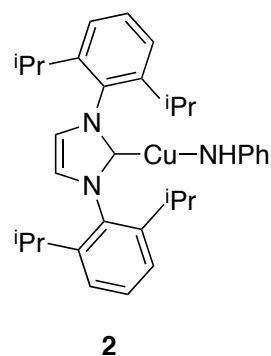
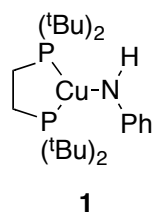
**Esquema 2.16. Efecto del contraición en la hidroaminación de aminoalquinos con [(triphos)PdX<sub>2</sub>]<sup>28</sup>**

Gunnoe y colaboradores. también han reportado la hidroaminación de alquenos activados, esta vez, con complejos de cobre, cuyos ligantes auxiliares son carbenos N-heterocíclicos y difosfinas (Tabla 2.3).<sup>34</sup>

Tabla 2.3. Hidroaminación de alquenos activados catalizada con complejos de Cu

Alqueno	Nucleófilo	Catalizador	t (h)	Producto	Rend.(%)
	PhNH <sub>2</sub>	<b>1</b>	3		> 95
	PhNH <sub>2</sub>	<b>1</b>	19		55
	Et <sub>2</sub> NH	<b>2</b>	9		> 95

Condiciones: Benceno, T. amb. Conversiones basadas en RMN <sup>1</sup>H.



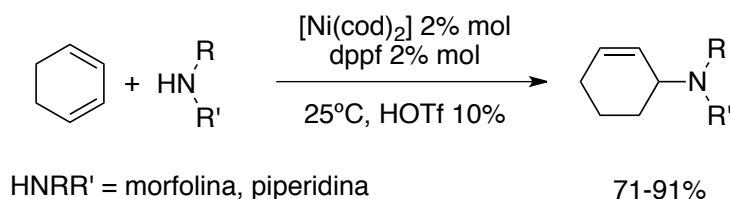
Como puede notarse en la tabla anterior, se obtuvieron conversiones de moderadas a excelentes con ambos ligantes empleando anilina y aminas secundarias como nucleófilos. Los autores, al igual que Hartwig,<sup>29</sup> proponen una activación y coordinación  $\kappa^1-N$  (terminal), en vez de la interacción  $\eta^2-C,C$  (lateral) más común para alquenos no activados.

Como se ha observado hasta ahora, los compuestos de metales de transición tardía, particularmente el paladio, han mostrado ser excelentes catalizadores en la hidroaminación de alquinos y alquenos. Sin embargo, hasta la fecha, el empleo de otros metales que puedan ser alternativas más baratas al paladio, como el níquel, es muy escaso. Si bien es considerado un metal noble y está en el mismo grupo que el paladio, el níquel tiene un costo mucho menor y es más biocompatible.<sup>35</sup> A excepción del uso de fosfinas quirales sobre centros de níquel para la



hidroaminación regioselectiva de alquenos activados<sup>36</sup> y algunos trabajos para la hidroaminación inter- e intramolecular de algunos alquinos no activados,<sup>26a, 28, 37</sup> las investigaciones realizadas con este metal siguen siendo pocas considerando su gran potencial como plataforma para diversos catalizadores.<sup>35</sup>

En este contexto, destaca nuevamente el trabajo de Hartwig para efectuar la hidroaminación de dienos con varias aminas, catalizada con complejos de Ni(0) como se ilustra en el Esquema 2.17.<sup>38</sup>

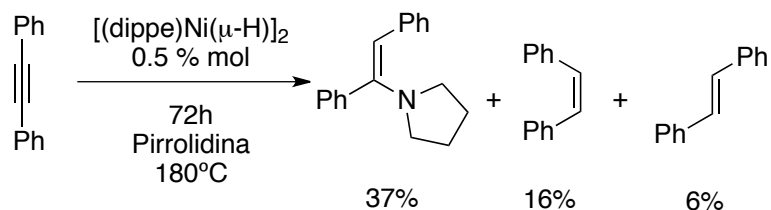


**Esquema 2.17. Hidroaminación de 1,3-ciclohexadieno catalizada por Ni(0)<sup>38</sup>**

En el trabajo presentado, fue necesario el uso de ácido trifílico como aditivo, pues de otro modo, las conversiones al producto de hidroaminación conllevan tiempos mayores. Los autores aducen el efecto del catalizador tanto a la transposición [1,3] de protón, como a la formación de un intermediario alílico que favorezca aún más el ataque nucleofílico sobre carbono.

Desde la década pasada, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado diversos métodos para la funcionalización de insaturaciones C-N<sup>39</sup> y C-C.<sup>40</sup> Recientemente, se ha reportado la hidroaminación intermolecular de difenilacetileno con pirrolidina y la hidroaminación intramolecular de 2-etinilanilina empleando un complejo de Ni(I) como precursor catalítico.<sup>37</sup> Con el uso de este precursor, se obtuvieron los productos de hidroaminación correspondientes,

aunque al mismo tiempo también se favorece la formación de productos de hidrogenación por transferencia en las que la amina es la fuente de hidrógeno (Esquema 2.18).



**Esquema 2.18. Hidroaminación intermolecular de difenilacetileno catalizada por níquel.<sup>37</sup>**

Con base en los resultados obtenidos recientemente por nuestro grupo de trabajo y los requerimientos electrónicos de los catalizadores descritos previamente, en el presente trabajo se pretendió mejorar el proceso basado en níquel, cambiando su estado de oxidación, de tal manera que se volviera un centro metálico ácido de Lewis y se favoreciera el ataque nucleofílico sobre otras rutas que pudieran generar reacciones secundarias como la hidrogenación por transferencia.

# 3. Objetivos

**Objetivo general**

1. Efectuar la hidroaminación de diversos alquinos y alquenos con complejos de níquel(II) empleando ligantes y contraiones comercialmente disponibles o fáciles de sintetizar.

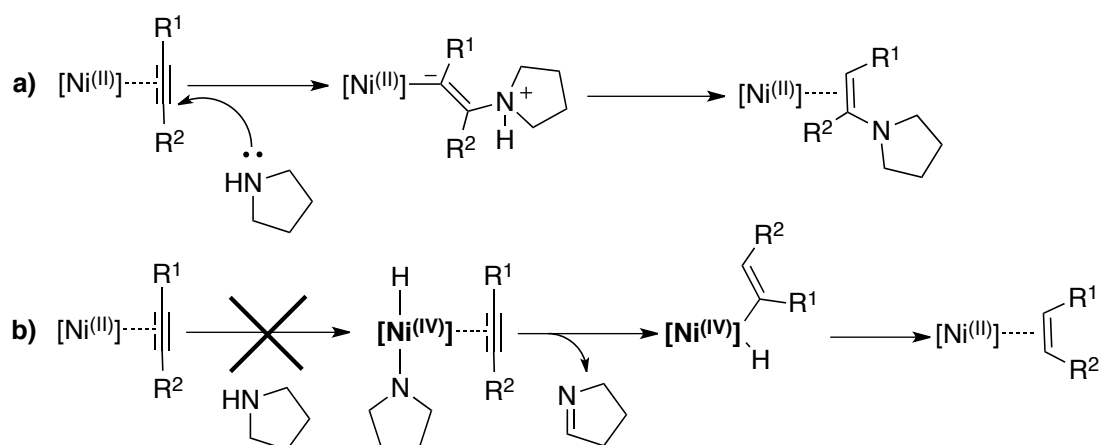
**Objetivos particulares.**

1. Ensayar la reactividad de los complejos sintetizados con acrilonitrilo como reacción modelo con cantidades estequiométricas y catalíticas de complejo metálico.
2. Evaluar la capacidad catalítica de los complejos sintetizados, bajo las condiciones empleadas con acrilonitrilo, aplicadas a varios alquenos y alquinos. Estudiar el efecto que tienen las propiedades electrónicas y estéricas de los sustratos empleados.
3. Estudiar el efecto de las variaciones de las condiciones de reacción, cuando sea necesario, con el fin de optimizar el proceso. Condiciones a evaluar: temperaturas, disolventes y tiempos de reacción.

## 4. Hipótesis

## 4. Hipótesis

El empleo de níquel(II), el cual es un ácido de Lewis, favorecerá el ataque nucleofílico sobre una insaturación orgánica coordinada, permitiendo que se formen los correspondientes productos de hidroaminación (Esquema 4.1, a). A su vez, el empleo del níquel en un estado de oxidación II, inhibirá reacciones secundarias como la hidrogenación por transferencia, las cuales requerirían que, eventualmente, el níquel se encontrara como Ni(IV) (Esquema 4.1, b).



**Esquema 4.1** Reactividad esperada con el uso de complejos de Ni(II) frente a insaturaciones orgánicas y pirrolidina.

## 5. Resultados y discusión

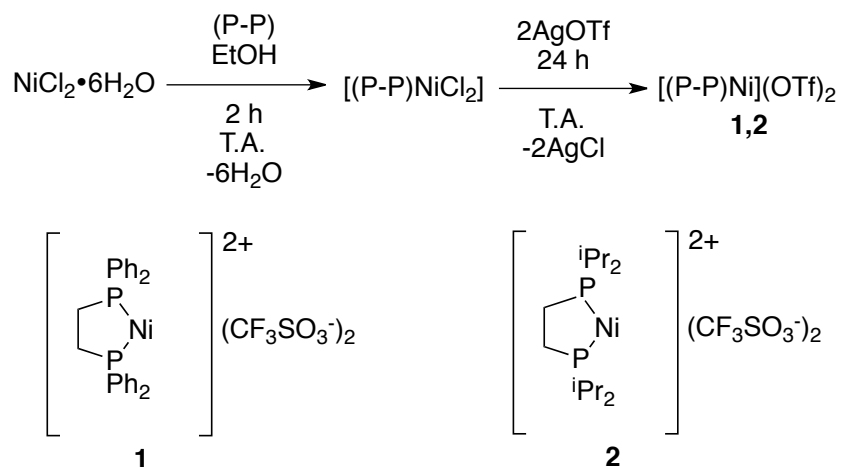
## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Síntesis de los complejos tipo [(P-P)Ni](OTf)<sub>2</sub>

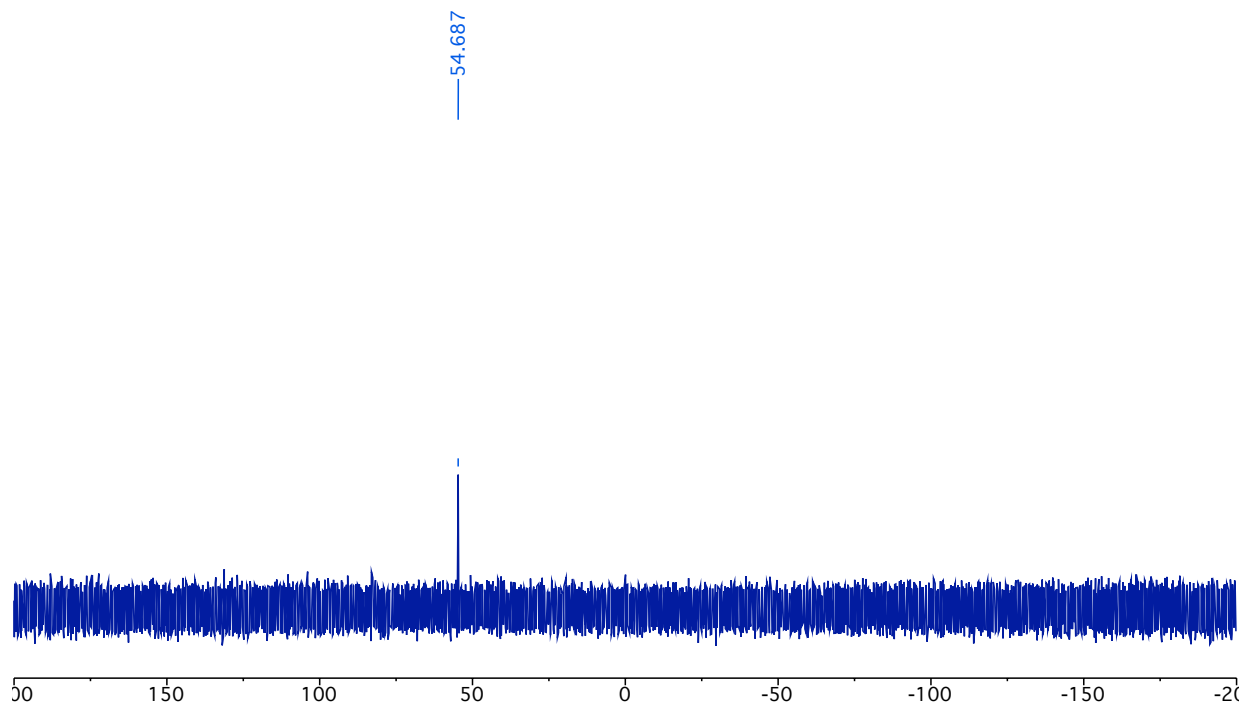
En el presente trabajo, se decidió evaluar el uso de complejos de Ni(II) dicatiónico y neutro con el objetivo de determinar cómo afecta la acidez de Lewis de ambos compuestos a las conversiones en las reacciones de hidroaminación. Para el caso de los complejos dicatiónicos de níquel, se previó el uso del anión triflato (OTf, o trifluorometansulfonato) como contraión, pues, como previamente se menciona, es uno de los aniones no coordinantes más útiles en la hidroaminación y tiene muy poca interferencia en la coordinación de otras especies como aminas, alquinos y alquenos. Como ligantes auxiliares se emplearon las difosfinas diphos (1,2-bis(difenilfosfino)etano) y dippe (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano), la primera se puede obtener comercialmente y la segunda puede sintetizarse a partir de una reacción de Grignard sobre la difosfina clorada correspondiente.<sup>41</sup> Por otro lado, el empleo de sustituyentes alquilo o fenilo sobre el fósforo, permite contrastar y evaluar el efecto electrónico y estérico con el que dichos sustituyentes contribuyen al fragmento L<sub>2</sub>Ni(II).

La síntesis de los complejos [(diphos)Ni](OTf)<sub>2</sub> , **1**, y [(dippe)Ni](OTf)<sub>2</sub> , **2**, se realizó adaptando las metodologías reportadas para paladio y platino<sup>42</sup> como se observa en la reacción general del Esquema 5.1. En ambos casos, los compuestos sintetizados resultaron ser sólidos higroscópicos y muy poco solubles en disolventes orgánicos comunes como CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tolueno y THF. Los espectros de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} para ambos compuestos se presentan en los Esquemas 5.2 y 5.3. Los espectros RMN de <sup>1</sup>H y <sup>19</sup>F pueden encontrarse en los Esquemas 8.1-4 del anexo.





**Esquema 5.1** Reacción general para la síntesis de complejos dicatiónicos de níquel



**Esquema 5.2.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto  $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  en  $\text{CDCl}_3$  (**1**)

## 5.2 Reactividad de complejos dicatiónicos de níquel en la hidroaminación de acrilonitrilo con pirrolidina.

Una vez que los complejos dicatiónicos fueron sintetizados, se ensayó su reactividad frente a acrilonitrilo. Con la adición subsecuente de uno y dos equivalentes de acrilonitrilo al complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  y cuatro horas de agitación, no se observa cambio alguno que pueda ser asociado con la formación del complejo deseado. En contraste, tras la adición de dos equivalentes de acrilonitrilo al complejo  $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$ , bajo las mismas condiciones que el complejo anterior, se observa la aparición de una señal a campo alto en 30.6 ppm en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ . De acuerdo con el singulete observado, se propone la estructura simétrica  $[(\text{diphos})\text{Ni}(\kappa^1\text{-N-acrilonitrilo})_2](\text{OTf})_2$  (**1a**) en la cual los átomos de fósforo en cada complejo se encuentran en entornos magnéticos equivalentes (Figura 5.1) generando el singulete observado. Aunado a lo anterior, el desplazamiento a campo alto de los protones del acrilonitrilo no es significativo ( $\sim 0.2$  ppm, Esquema 8.5 del anexo), por lo tanto, se propone que la coordinación es más bien por el átomo de nitrógeno y no por el doble enlace C-C. En vista de que no se observa la conversión total del complejo **1**, es probable que exista un equilibrio entre este y el complejo con acrilonitrilo.

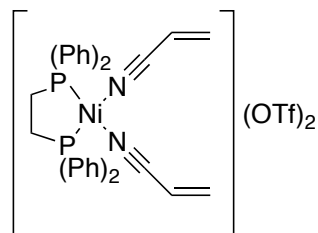
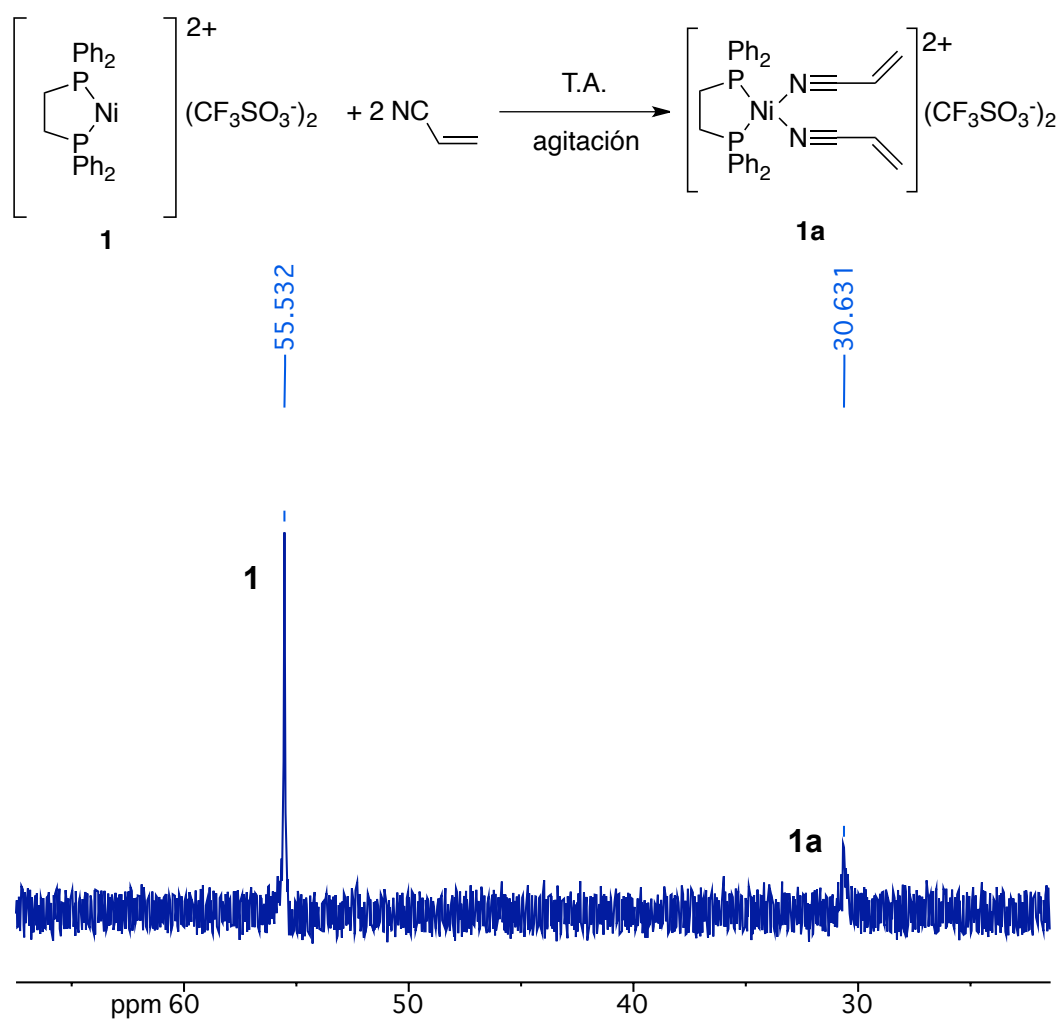


Figura 5.1. Estructura molecular del compuesto  $[(\text{diphos})\text{Ni}(\kappa^1\text{-N-acrilonitrilo})_2](\text{OTf})_2$  **1a**

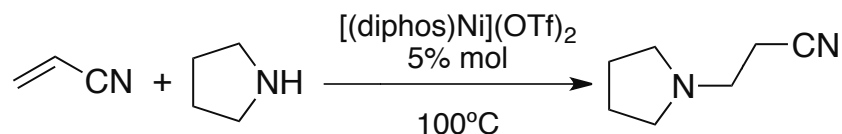
Más adelante, a la mezcla de reacción anterior se adicionaron 2 equivalentes de pirrolidina y el tubo se calentó a 60 °C durante cuatro horas. Pasado este tiempo, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó el consumo total de pirrolidina y la formación del producto de hidroaminación (Esquema 8.6 del anexo), también conocido como de adición aza-Michael.<sup>43</sup> Con base en la reactividad observada, se planteó el uso de acrilonitrilo con pirrolidina en presencia del complejo **1** como modelo para los estudios catalíticos posteriores.



Esquema 5.4. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de la mezcla de reacción tras la adición de dos equivalentes de acrilonitrilo al compuesto **1**.

### 5.3 Hidroaminación catalítica de acrilonitrilo.

Teniendo la reacción con el complejo 1 como modelo, se realizaron varias pruebas para determinar las condiciones relacionadas con el uso de algunos disolventes. Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 5.1



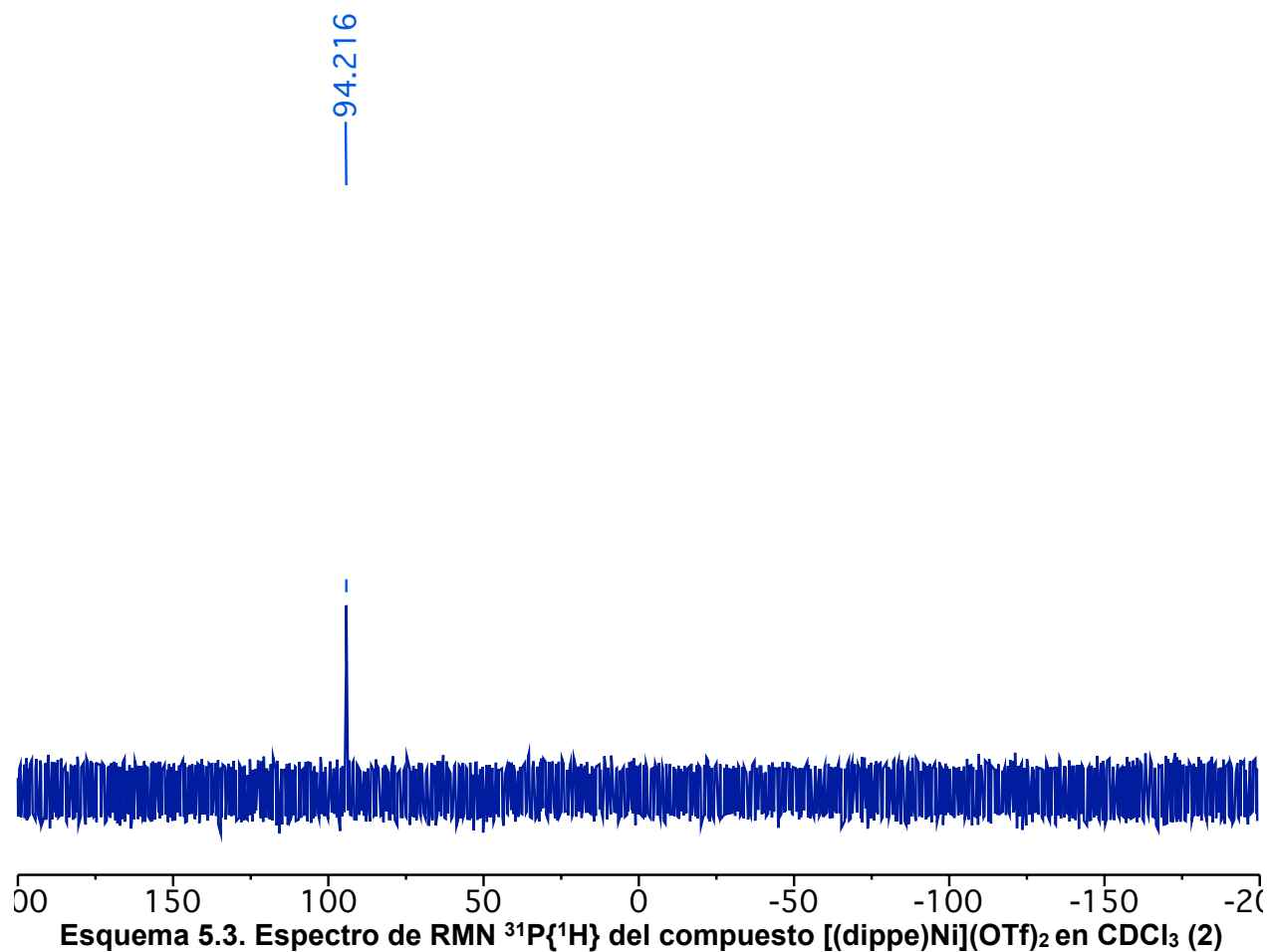
**Tabla 5.1 Efecto de los disolventes y tiempos de reacción en la hidroaminación catalítica de acrilonitrilo**

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%) <sup>1</sup>
1	Dioxano	72	100
2	Pirrolidina (neat) <sup>2</sup>	72	100
3	THF	6	>99
4	Benzonitrilo	3	98
5	THF	3	98

<sup>1</sup> Rendimientos cromatográficos

<sup>2</sup> Empleando pirrolidina como disolvente (5 mL) y reactivo.

De acuerdo con la Tabla 5.1, de manera general, se observan muy buenas conversiones independientemente del tiempo o los disolventes empleados. A 72 horas de reacción (entradas 1 y 2) es posible obtener el producto de hidroaminación de forma cuantitativa y es por ello que se buscó disminuir los tiempos de reacción de manera que se pudieran conocer los mejores tiempos y disolventes en los cuales la reacción pudiera llevarse a cabo. De este modo, se encontró que la reacción puede efectuarse de 3 a 6 horas sin decrementos significativos en la conversión y con el uso de benzonitrilo (Esquema 8.7-8 del anexo) o THF. De entre ambos disolventes se empleó

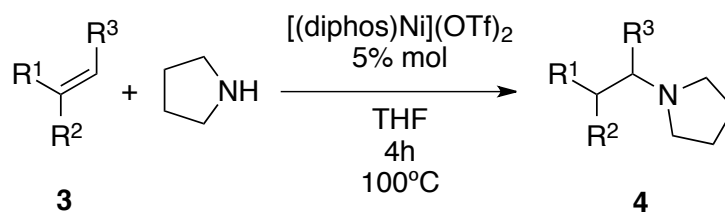


En ambos casos, se observa un corrimiento hacia campo bajo en los desplazamientos químicos de ambos compuestos como consecuencia de la sustitución del ligante Cl por OTf, aumentando el carácter ácido del fragmento (P-P)Ni; este efecto es más evidente para el caso del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  en el cual el desplazamiento cambia de 89 ppm para el precursor diclorado a 94 ppm para el producto del intercambio de ligantes con triflato de plata. En el caso del derivado con el ligante diphos, el cambio en el desplazamiento químico es menor siendo de solo 1 ppm hacia campo bajo.

THF para reacciones subsecuentes debido a su menor toxicidad comparada con la del benzonitrilo.

#### 5.4 Hidroaminación catalítica de alquenos activados y sustratos relacionados al acrilonitrilo

Una vez que fue posible conocer las condiciones óptimas de reacción para acrilonitrilo, se realizó un estudio en el que fueron empleados varios alquenos activados y no activados como sustratos con el fin de determinar el alcance de las condiciones establecidas para el acrilonitrilo (Tabla 5.2).



**Tabla 5.2 Hidroaminación de alquenos con níquel(II) dicatiónico**

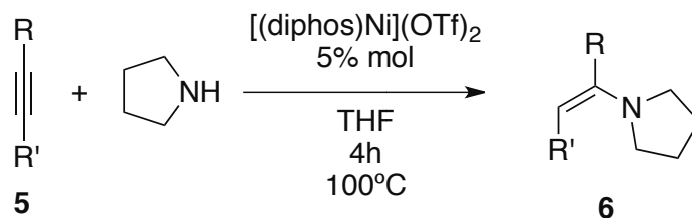
Entrada	<b>3</b>	<b>4</b>	Rendimiento (%) <sup>1</sup>
1			98
2			9
3		-	0
4		-	0
5		-	0

<sup>1</sup> Rendimientos cromatográficos

A partir de los resultados mostrados en la tabla anterior, puede notarse que la hidroaminación con alquenos activados resultó ser muy sensible al impedimento estérico que confieren los sustituyentes de los derivados de acrilonitrilo (entradas 2 y 3). Al aumentar la cadena alquílica de dicho alqueno, el rendimiento cae drásticamente del 98 al 9% (entrada 2). Del mismo modo, al aumentar el grado de sustitución en el carbono 3, la hidroaminación se ve completamente inhibida (entrada 3). Los sustratos **3d** y **3e**, si bien contribuyen significativamente al momento dipolar de la molécula, no logran activar al doble enlace C-C, por lo que no permiten efectuar la adición de nucleófilos como la pirrolidina bajo las condiciones de trabajo.

### **5.5 Hidroaminación catalítica de alquinos activados**

Al igual que con el acrilonitrilo y sus derivados, se evaluó la actividad del complejo [(diphos)Ni](OTf)<sub>2</sub> en la hidroaminación de alquinos activados. En la Tabla 5.3 se muestran los resultados relevantes para estos ensayos.


**Tabla 5.3 Hidroaminación de alquinos con níquel(II) dicatiónico**

Entrada	5	6	Rendimiento (%) <sup>1</sup>
1	 5a	 6a	64
2	 5b	 6b	60
3	 5c	-	0
4	 5d	-	0

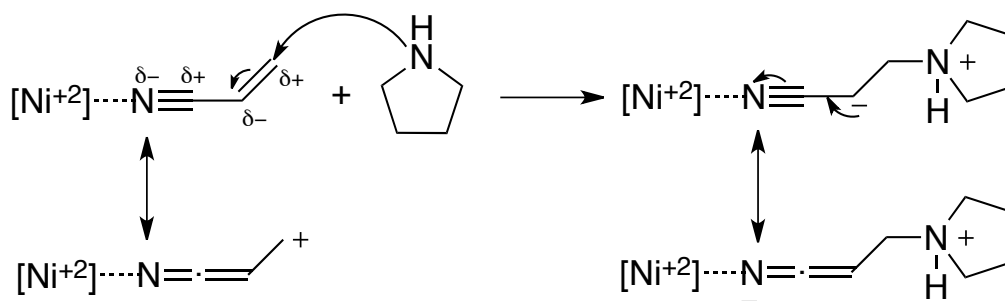
<sup>1</sup> Rendimientos cromatográficos

Con los sustratos empleados, se pudo determinar que, aunque hay una disminución en el rendimiento cuando la cadena alquílica crece (entradas 1 y 2), el efecto no es tan importante como en el caso anterior del acrilonitrilo y sus análogos. Lo anterior es debido a que en general, los alquinos son más reactivos a la hidroaminación que los alquenos dado que son bases de Lewis más fuertes; es por ello que los efectos que inhiban la reacciones de hidroaminación serán más evidentes en los alquenos que en los alquinos justo como se observa en los ejemplos anteriores.



Por otro lado, los alquinos **5a** (Esquemas 8.9-10 del anexo) y **5b** no presentan las altas conversiones del acrilonitrilo, debido a que el grupo éster no es tan activante ni polariza la triple ligadura como lo haría un sustituyente ciano.

En las entradas 3 y 4 de la Tabla 5.3 se ilustra el uso de sustituyentes electroattractores, los cuales podrían fungir como grupos activantes de la triple ligadura por resonancia a lo largo de toda la molécula. No obstante, no se observó conversión alguna con estos sustratos. De lo observado con este par de alquinos y los alquenos **3d** y **3e** de la Tabla 5.2, se puede deducir que es requisito indispensable que el grupo electroattractor se encuentre conjugado al doble o triple enlace para lograr la disminución de la densidad electrónica y polarizar el enlace múltiple. Con la conjugación, una vez que los alquinos o alquenos en cuestión se encuentran coordinados a través de los heteroátomos del grupo activante, la acidez y la deficiencia electrónica del centro metálico puede ser transferida eficientemente al enlace C-C por resonancia y el ataque nucleofílico de la amina se favorece, aunado al efecto estabilizador de la carga negativa sobre el heteroátomo por coordinación al níquel. (Esquema 5.5). Bajo esta premisa, los átomos de nitrógeno u oxígeno de las especies **3d**, **3e** y **5d** podrían coordinarse al níquel como ligantes donadores  $\sigma$ , pero el efecto de la acidez del centro metálico no puede ser explotado para la hidroaminación por la lejanía y/o ausencia de conjugación con el doble o triple enlace.



**Esquema 5.5. Efecto de la deslocalización electrónica en la hidroaminación de acrilonitrilo con pirrolidina catalizada por  $\text{Ni}^{2+}$**

### 5.6 Hidroaminación catalítica de alquinos terminales

Otro grupo de compuestos insaturados de interés en este proyecto fue el de los alquinos terminales, los cuales han mostrado ser buenos candidatos para la hidroaminación con otros metales de transición tardía,<sup>44</sup> aunque no poseen los grupos fuertemente activadores como los nitrilos o los ésteres previamente descritos. En la Tabla 5.4 pueden encontrarse los resultados de los ensayos realizados con estos alquinos.

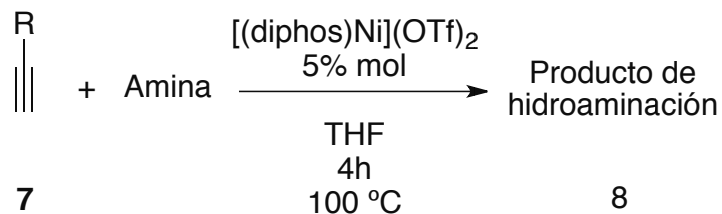
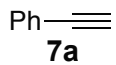
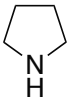
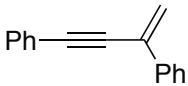
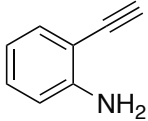
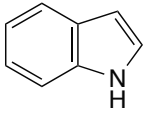
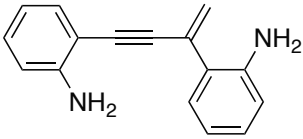
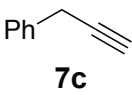

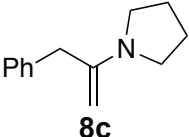
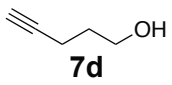
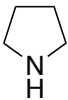


Tabla 5.4 Alcance de la hidroaminación de alquinos terminales con níquel dicatiónico

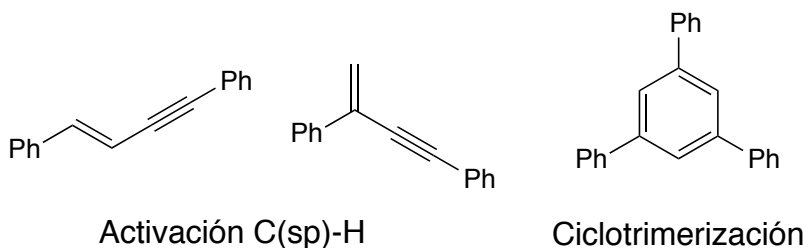
Entrada	7	Amina	8	8 (%) <sup>1</sup>	Otros subproductos
a					
1	 <b>7a</b>		-	0 <sup>2</sup>	 e isómeros, > 99%
2	 <b>7b</b>	-	 <b>8b</b>	36	 e isómeros, 64 %
3	 <b>7c</b>		 <b>8c</b>	2	-
4	 <b>7d</b>		-	0	-

<sup>1</sup> Rendimientos cromatográficos.

<sup>2</sup> Formación de productos de homoacoplamiento por activación C-H y ciclotrimerización.

En los experimentos descritos en la tabla anterior se encontraron conversiones del 100%, a excepción de los alquinos **7c** y **7d**. No obstante, para los alquinos **7a** y **7b** los productos mayoritarios no corresponden a la hidroaminación sino a reacciones de homoacoplamiento. Es sabido que el átomo de hidrógeno de los alquinos terminales tiene cierto carácter ácido, siendo el principio de varias transformaciones para la formación de enlaces C-C.<sup>45</sup> Es justo dicha acidez, la que permite que se formen los productos de homoacoplamiento en estos alquinos, como

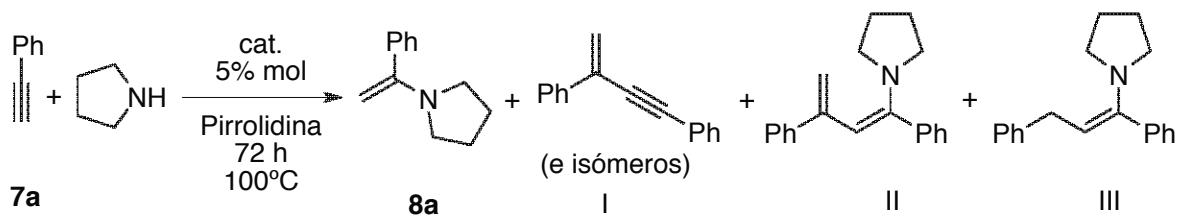
consecuencia de la activación del enlace C(sp)-H por parte del níquel, generando una mezcla de reacción compleja (Esquemas 8.11 y 8.13 del anexo). Con base en lo anterior, se puede decir que la reacción de homoacoplamiento compite con la de hidroaminación,<sup>37</sup> siendo más rápida la primera, pues los dímeros son mayoritarios en todos los casos (Esquemas 8.11-14 del anexo). Las estructuras de algunos de estos productos, en particular para el caso del fenilacetileno, se muestran en el Esquema 5.6. Para esta serie de alquinos, esta inhibición podría ser contrarrestada con la sustitución alquímica o arílica en el carbono terminal.



**Esquema 5.6 Algunos productos de la mezcla de reacción empleando fenilacetileno como sustrato**

Adicionalmente, en la entrada 2 de la tabla anterior, se muestra la obtención de un indol como producto de hidroaminación intramolecular, obteniéndose un resultado comparable con el uso de un catalizador de níquel(0).<sup>37</sup>

En la búsqueda de condiciones de reacción en las que fuera posible obtener el producto de hidroaminación, se encontró que con el uso de pirrolidina como reactivo y disolvente, así como Ni(II) neutro, es posible obtener la enamina deseada. Los resultados relevantes para los ensayos con una serie de catalizadores basados en Ni(II) neutro se muestran en la Tabla 5.5.



**Tabla 5.5. Hidroaminación catalítica de fenilacetileno con Ni(II) neutro**

Entrada	Cat.	Conversión	8a	I	II	III
1	[(dippe)NiCl <sub>2</sub> ]	100	25	18	28	27
2	[(diphos)NiCl <sub>2</sub> ]	100	22	12	38	28
3	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	100	6	11	37	46
4	[(dippe)NiCl <sub>2</sub> ] <sup>1</sup>	57	-	57	-	-

<sup>1</sup> En THF. Proporción 1:10 de fenilacetileno:pirrolidina.

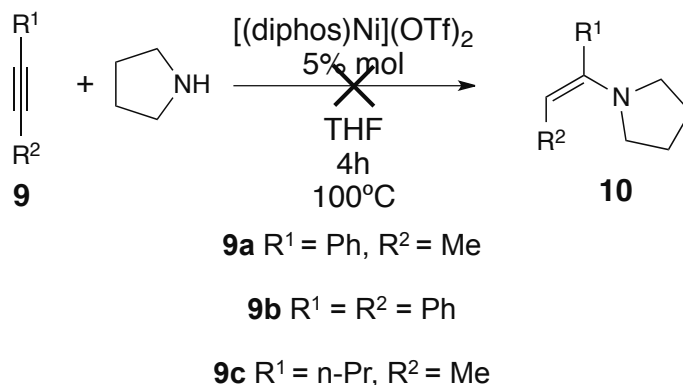
Para todos los casos en los que se emplea pirrolidina como disolvente (entradas 1-3) se obtiene el producto de hidroaminación, aunque la distribución de este y otros productos formados cambia en función del catalizador. Con el uso de níquel(II) neutro, una fosfina auxiliar y en pirrolidina, se obtienen los mejores rendimientos para el producto de hidroaminación (Esquema 8.15-16 del anexo), siendo comparables los rendimientos obtenidos con los complejos [(dippe)NiCl<sub>2</sub>] y [(diphos)NiCl<sub>2</sub>]. Incluso la distribución relativa de otros productos (I-III) se mantiene. El grupo del producto I, como previamente se describió, corresponde a productos derivados del homoacoplamiento de la materia prima. El producto II corresponde a la hidroaminación del producto de homoacoplamiento I (Esquema 8.17 del anexo) y el producto III, corresponde a la pérdida de metileno en el producto II. Dado que los productos I-III tienen como fuente directa el homoacoplamiento de la materia prima, se constata que la reacción de homoacoplamiento es competitiva con respecto a la de hidroaminación. Con el uso de sólo cloruro de níquel como catalizador, se corrobora la importancia de las fosfinas, para la obtención del producto de hidroaminación y este resultado da indicios de que para mejorar los rendimientos en

experimentos posteriores, el trabajo debe ser enfocado principalmente en el efecto de otras fosfinas o cualquier otro ligante auxiliar.

Por otro lado, cuando la reacción no se lleva a cabo en un exceso de pirrolidina, las reacciones de hidroaminación, tanto de la materia prima como de sus subproductos, se inhiben completamente formándose únicamente productos de dimerización (entrada 4), lo cual es indicativo de la importancia de la pirrolidina, por ejemplo, en las reacciones ácido-base en el medio de reacción, como la transposición [1,3] de protón.

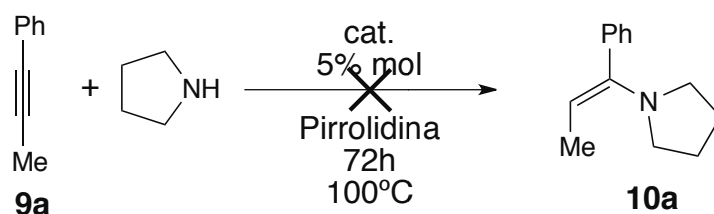
### 5.7 Hidroaminación catalítica de alquinos no activados

Como parte de los estudios para la determinación del alcance del método, se empleó una serie de alquinos internos los cuales son electrónicamente diferentes de los compuestos insaturados previamente evaluados. Sin embargo, para ninguno de los casos estudiados (Esquema 5.7) fue posible obtener los productos de hidroaminación con las condiciones de trabajo similares a los casos anteriores.



**Esquema 5.7 Empleo de níquel(II) dicatiónico en la hidroaminación de alquinos internos**

Esta falta de reactividad puede deberse a las inconveniencias relacionadas con la interacción y coordinación entre los alquinos internos no activados y el centro metálico, pues los alquinos empleados son bases blandas y el níquel(II) es considerado un ácido duro. Aunado a lo anterior, en el antecedente relacionado más reciente<sup>37</sup> se ha encontrado que a 100 °C la catálisis no se efectúa, siendo necesario aumentar la temperatura a 180 °C. Para enfatizar el hecho de que incluso empleando níquel con características básicas resulta poco factible efectuar la catálisis a 100 °C se intentó hidroaminar el 1-fenil-1-propino con varios precursores de Ni(0) y Ni(II) tanto neutro, como dicatiónico (Tabla 5.6).

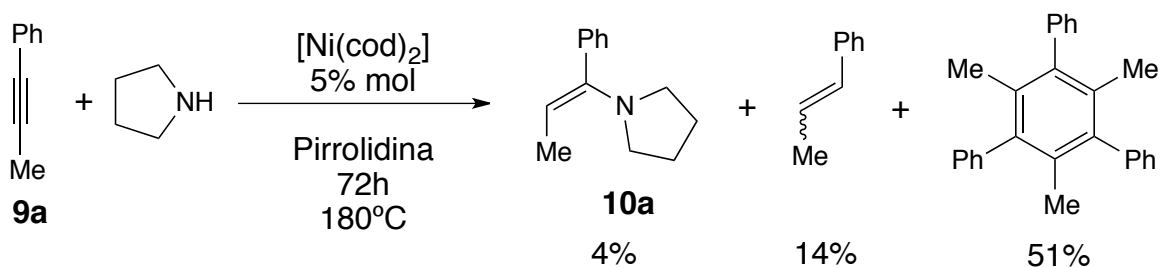


**Tabla 5.6. Catalizadores empleados en los ensayos con pirrolidina y 1-fenil-1-propino**

cat.	
[(diphos)Ni](OTf) <sub>2</sub> <b>1</b>	[(dippe)Ni](OTf) <sub>2</sub> <b>2</b>
[(diphos)NiCl <sub>2</sub> ] <b>11</b>	[(dippe)NiCl <sub>2</sub> ] <b>12</b>
[Ni(COD) <sub>2</sub> ] <b>13</b>	[(dippe)Ni(μ-H)] <sub>2</sub> <b>14</b>

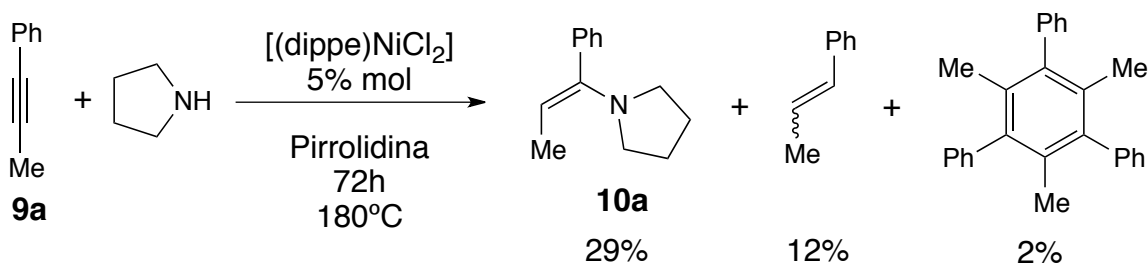
Los resultados mostrados en la tabla anterior ilustran el empleo de varios complejos de níquel que varían en acidez de Lewis, yendo desde Ni(II) dicatiónico (**1** y **2**), pasando por Ni(II) neutro (**11** y **12**) hasta precursores de Ni(0) (**13** y **14**) y su nula actividad en la hidroaminación de alquinos internos a 100 °C, confirmando la hipótesis planteada en esta sección, en el sentido de que incluso con el uso de centros metálicos blandos (**13** y **14**) o tiempos de reacción tan largos como 72 h no se observó producto alguno.

Si el planteamiento mencionado fuese posible, entonces, se esperaría que a mayor temperatura hubiera conversión al producto de hidroaminación. Por tal motivo, se efectuaron experimentos a 180 °C manteniendo constante el uso de pirrolidina como reactivo y disolvente y el tiempo de reacción a 72 h (Esquema 5.8).



**Esquema 5.8. Hidroaminación catalítica de 1-fenil-1-propino con Ni(0)**

Con los porcentajes mostrados en el Esquema 5.8, se confirma la necesidad de altas temperaturas para el caso específico de alquinos internos no activados dada su menor reactividad con respecto a los alquinos y alquenos activados. Aunque fue posible obtener la enamina **10a**, la reactividad está más dirigida hacia la formación del producto de ciclotrimerización, un producto típico para el uso de alquinos aromáticos y metales bajovalentes.<sup>46</sup> En contraste, cambiando el centro metálico a níquel(II) neutro, como en el caso de fenilacetileno, se pudo disminuir de manera significativa la formación del producto de ciclotrimerización (Esquemas 8.18-19 del anexo) y favorecer el de hidroaminación como se observa en el Esquema 5.9.

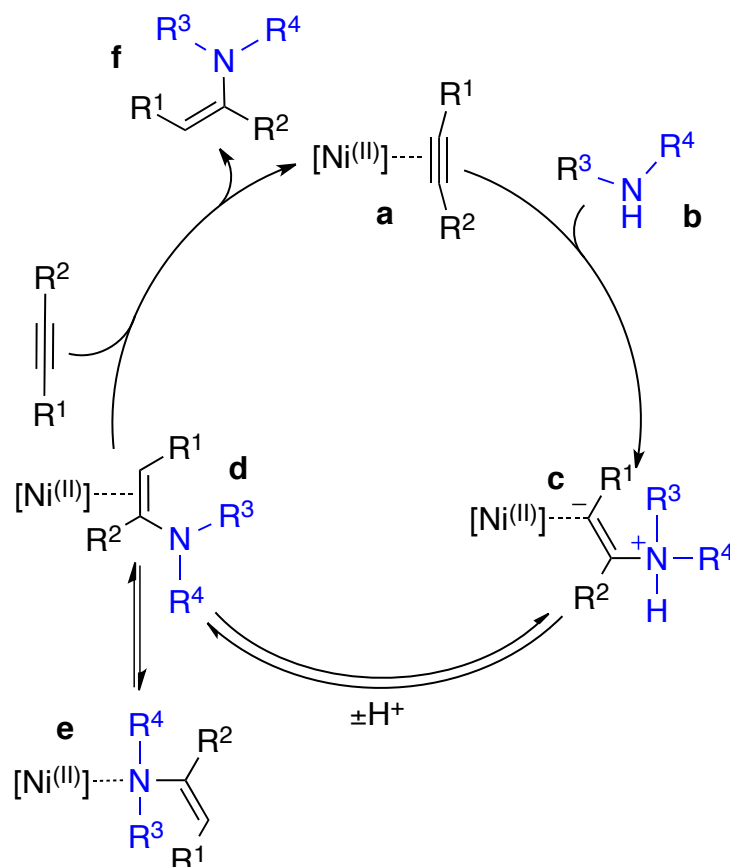


**Esquema 5.9. Hidroaminación catalítica de 1-fenil-1-propino con Ni(II) neutro.**



### 5.8 Mecanismo general para la hidroaminación de alquenos y alquinos con complejos de Ni(II)

Con base en las observaciones hechas hasta ahora, se planteó una propuesta mecanística general ejemplificada con un alquino genérico en el Esquema 5.10.



**Esquema 5.10. Propuesta mecanística general para la hidroaminación catalizada con complejos de Ni(II)**

El mecanismo descrito comprende la formación de compuestos de coordinación entre la insaturación orgánica y el centro de níquel (**a**). Como anteriormente se menciona, es de esperarse que en el caso de los alquinos y alquenos activados, la coordinación sea a través del heteroátomo del grupo activante y no del doble o triple enlace C-C. Una vez formado el complejo, **a**, éste sufre

un ataque nucleofílico por parte de la amina para formar el intermediario alqueno, **c**, en el cual, la carga negativa se encuentra sobre uno de los carbonos o heteroátomos de la insaturación, fortaleciendo la interacción mayoritariamente iónica con el níquel. Una transferencia de protón, permite formar el producto de hidroaminación coordinado, siendo posible un equilibrio con el aminocomplejo (**e**). Finalmente, el producto de hidroaminación es desplazado por una nueva molécula de la materia prima.

## 6. Conclusiones

## 6. Conclusiones

Fue posible efectuar la hidroaminación de alquenos y alquinos activados y alquenos no activados con complejos de Ni(II) en proporciones catalíticas. Los rendimientos para cada tipo de sustrato tienen una fuerte dependencia de la acidez del centro metálico y las propiedades electrónicas de las materias primas.

Para la hidroaminación de alquinos y alquenos activados, es posible su transformación a los productos de hidroaminación con el uso de un centro metálico ácido de Lewis y tiempos cortos de reacción, en disolventes orgánicos polares. Es indispensable que el grupo activante esté conjugado con el doble o triple enlace para que la hidroaminación se logre de manera eficiente y con rendimientos de moderados a excelentes. Particularmente para el caso de los alquenos, la reactividad es sensible al impedimento estérico por parte de los sustituyentes en el doble enlace C-C.

La hidroaminación de alquinos no activados requiere de altas temperaturas y del empleo de centros metálicos menos ácidos y duros que el Ni(II) dicatiónico. Algunos candidatos para esta transformación son los complejos [(P-P)NiCl<sub>2</sub>], pues permiten obtener mejores conversiones que los complejos de Ni(0) y no favorecen la formación de productos de ciclotrimerización.

Se ha demostrado la factibilidad del empleo de catalizadores basados en níquel(II) y fosfinas auxiliares para efectuar la hidroaminación de alquenos y alquinos activados y no activados. Los estudios posteriores con este metal deberán enfocarse tanto en el uso y evaluación de otros

ligantes que presenten variaciones en su capacidad donadora  $\sigma$ , aceptora  $\pi$  con respecto a las fosfinas diphos y dippe, mediante el uso de otros sustituyentes sobre el fósforo, por ejemplo, fosfonitos, fosfinitos y fluorofosfinas como ligantes aceptores  $\pi$  y alquilfosfinas o carbenos *N*-heterocíclicos como donadores  $\sigma$  fuertes. Del mismo modo, en dichos estudios será de gran importancia la evaluación del efecto estérico de ligantes con ángulos de mordida diferentes de los evaluados en el presente trabajo (86°); por ejemplo, se esperaría que con el uso de ligantes derivados de la fosfinas dppf o xantphos para favorecer el ataque nucleofílico con el uso de sustratos poco activados, de tal manera que las modulaciones estudiadas permitan conferir al centro metálico mayor versatilidad y eficiencia.

# 7. Sección experimental

## 7. Sección experimental

### 7.1 Consideraciones generales

A menos que se indique lo contrario, todos los experimentos se llevaron a cabo en atmósfera de argón (Praxair, 99.998%) usando técnicas de Schlenk estándares, en una línea doble de vacío y gas, así como caja de guantes (MBraun) con concentraciones de oxígeno y humedad controladas (menores a 1 ppm). Los experimentos de catálisis se realizaron dentro de tubos de Schlenk y en reactores de acero inoxidable Parr (T316SS) de 100 mL. Todos los reactivos líquidos fueron adquiridos con grado reactivo y fueron desgasificados antes de su uso. Los alquinos y alquenos fueron adquiridos de Aldrich y fueron almacenados dentro de la caja de guantes para su uso posterior. El THF y 1,4-dioxano (J. T. Baker) fueron adquiridos en grado reactivo y posteriormente fueron secados, desoxigenados y destilados una vez que en la disolución de benzofenona/sodio se observó una coloración púrpura. El tolueno se calentó a reflujo sobre sodio metálico durante un día bajo atmósfera de argón para asegurarse de su completa sequedad. Todos los disolventes fueron almacenados dentro de la caja de guantes para su uso. Los disolventes deuterados para las muestras de RMN fueron comprados a Cambridge Isotope Laboratories y fueron almacenados sobre mallas moleculares de 4Å al menos durante 24 h para asegurar su completa sequedad previo a su uso. El complejo  $[(\text{dippe})\text{NiH}]_2$  fue preparado conforme a la literatura,<sup>47</sup> y también fue almacenado dentro de la caja seca, al igual que el compuesto  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , el cual fue adquirido de Aldrich. Los complejos diclorados de Ni(II),  $[(\text{dippe})\text{NiCl}_2]$  y  $[(\text{diphos})\text{NiCl}_2]$ , fueron preparados adaptando metodologías reportadas.<sup>42</sup> Las reacciones de catálisis en tubos de Schlenk y reactores Parr fueron preparadas dentro de la caja de guantes y las mezclas de cada reacción sin purificar fueron analizadas mediante CG-EM inmediatamente

después de abrirlos y exponerlos al aire. Dichos análisis se realizaron en un equipo Agilent 5975C con una columna capilar de 30m DB-5MS, con un diámetro interno de 0.32 mm y flujo de helio de 50 mL/min. En todos los casos se utilizó en el inyector una temperatura de 260 °C y 200 °C en la línea de transferencia; con un calentamiento de la columna que comienza en 60 °C y se mantiene isotérmico durante 2 minutos, a continuación se realiza un calentamiento que tiene una rapidez de 15.7 °C/min durante 12.1 min hasta que se alcanza una temperatura de 250 °C. Esta temperatura se mantiene por 14 minutos más. El método consta de un total de 28.1 minutos. Las conversiones fueron determinadas por integración de los picos del cromatograma. Los tiempos de retención de los reactivos y productos fueron comparados contra estándares puros de cada material. Los espectros de RMN de los complejos y productos orgánicos obtenidos en este trabajo fueron adquiridos a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz. Las muestras y reacciones analizadas fueron manipuladas bajo atmósfera inerte y fueron cargadas en tubos de RMN Wilmad de pared delgada (0.33 mm) equipados con válvulas J. Young, y calentadas en baños de aceite de silicón con termostatos fijados a la temperatura adecuada para cada experimento. Los desplazamientos químicos en RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , ppm) están reportados con respecto a la resonancia de protón del residuo prótico de los disolventes deuterados empleados. Los espectros de RMN  $^{19}\text{F}$  de cada muestra están referidos con respecto a la señal en -76.55 ppm de un estándar externo de ácido trifluoroacético. Los espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  están referidos con respecto una disolución de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  al 85% como referencia a 0 ppm.



### 7.2 Síntesis del complejo [(diphos)Ni](OTf)<sub>2</sub>, 1

En una suspensión naranja oscuro del complejo [(diphos)NiCl<sub>2</sub>] (100 mg, 0.189 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron 97.33 mg de AgOTf (0.378 mmol), formándose una suspensión amarillo claro, la cual se dejó en agitación durante 24 h y en ausencia de luz. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró mediante cánula y el sólido formado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío (2 x 1 mL), obteniéndose una disolución amarilla. Se redujo el volumen del filtrado a 2 mL a vacío y se precipitó el complejo de níquel adicionando éter etílico frío. El sólido obtenido se filtró y se secó en vacío durante 4 h. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 7.48 (m, 20H), 2.14 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 18 Hz, 4H). RMN {<sup>31</sup>P}<sup>1</sup>H (121.5 MHz) δ 57.2 (s). RMN <sup>19</sup>F (282.2 MHz): -77.6 (s). IR (pastilla de KBr, cm<sup>-1</sup>): ν(SO<sub>3</sub>) = 1033, ν(CF<sub>3</sub>) = 1095, ν(SO<sub>3</sub>) = 1257, ν(C=C) = 1624, ν(C-H) = 3210. Λ<sub>m</sub> = 215 S cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>.

### 7.3 Síntesis del complejo [(dippe)Ni](OTf)<sub>2</sub>, 2

De manera similar que el complejo anterior, en una suspensión naranja oscuro del complejo [(dippe)NiCl<sub>2</sub>] (100 mg, 0.255 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionaron 131 mg (0.510 mmol) de AgOTf, formándose una suspensión amarilla, la cual se dejó en agitación durante 24 h y en ausencia de luz. Al culminar este tiempo, la mezcla de reacción se filtró mediante cánula y el sólido formado se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 1 mL), obteniéndose una disolución amarilla. Se redujo el volumen del filtrado a 2 mL a vacío y se precipitó el complejo de níquel adicionando éter etílico frío. El sólido obtenido se secó en una línea de vacío durante 4 h. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.46 (m, 4H), 1.80 (d, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 11.7 Hz, 4H), 1.67 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.1, 7.2 Hz, 12H), 1.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7, 7.2 Hz, 12H). RMN {<sup>31</sup>P}<sup>1</sup>H (121.4 MHz) δ 94.0 (s). RMN <sup>19</sup>F (282.2 MHz): -78.11 (s). IR (pastilla de

KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu(\text{SO}_3) = 1030$ ,  $\nu(\text{CF}_3) = 1101$ ,  $\nu(\text{SO}_3) = 1258$ ,  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}) = 2932$ .  $\Lambda_{\text{m}} = 286 \text{ S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$

#### 7.4 Formación del complejo [(diphos)Ni( $\kappa^1$ -N-acrilonitrilo)<sub>2</sub>](OTf)<sub>2</sub>

En un vial se adicionaron 40 mg (0.053 mmol) del complejo [(diphos)Ni](OTf)<sub>2</sub> y se disolvieron en 0.7 mL de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Posteriormente se adicionaron 7  $\mu\text{L}$  de acrilonitrilo (0.11 mmol) y la mezcla de reacción se cargó en un tubo de RMN Wilmad con válvula J. Young. La disolución se mantuvo en agitación durante 24 h y se monitoreó por RMN. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.94 (m, 8H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (m), 6.18 (dd,  $J=17.8$ , 0.8 Hz), 6.04 (dd,  $J=11.7$ , 0.8 Hz), 5.62 (dd,  $J = 17.8$ , 11.7 Hz), 2.10 (d,  $^2J_{\text{PH}} = 17.4$  Hz, 4H). RMN {<sup>31</sup>P} <sup>1</sup>H (121.5 MHz)  $\delta$  57.2 (s). RMN <sup>19</sup>F (282.2 MHz): -77.6 (s).

#### 7.5 Reactividad del complejo [(dippe)Ni](OTf)<sub>2</sub> frente a acrilonitrilo

En un vial se adicionaron 30 mg (0.040 mmol) del complejo [(diphos)Ni](OTf)<sub>2</sub> y se disolvieron en 0.7 mL de CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Posteriormente se adicionaron 5.5  $\mu\text{L}$  de acrilonitrilo (0.080 mmol) y la mezcla de reacción se cargó en un tubo de RMN Wilmad con válvula J. Young. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 24 h y pasado este tiempo, se obtuvieron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} y <sup>19</sup>F de la mezcla formada, sin observarse cambio alguno con respecto al complejo metálico.

### 7.6 Hidroaminación estequiométrica de acrilonitrilo en el complejo 1

A la mezcla de reacción anterior se adicionaron 2 equivalentes de pirrolidina (6.5  $\mu\text{L}$ , 0.080 mmol) manteniendo la mezcla de reacción en agitación y calentándola a 60 °C durante 4 h observando la conversión total de la materia prima de acuerdo al espectro de RMN  $^1\text{H}$ . La mezcla de reacción se expuso al aire, se filtró sobre una columna de celita y se analizó por CG-EM. RMN  $^1\text{H}$  del producto de hidroaminación (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  2.67 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 4H), 2.48 (m, 4H), 1.72 (m, 4H).

### 7.7 Hidroaminación catalítica de alquenos activados con el complejo $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$ generado *in situ*

En experimento típico, se cargó un tubo de Schlenk con 5 mg de  $[(\text{diphos})\text{NiCl}_2]$  (0.010 mmol), 4.85 mg de AgOTf (0.020 mmol), 0.2 mmol de alqueno (13.5  $\mu\text{L}$  para el caso de acrilonitrilo) y 14  $\mu\text{L}$  (0.2 mmol) de pirrolidina en 5 mL de disolvente (benzonitrilo, THF o pirrolidina). El tubo se cerró y se mantuvo bajo calentamiento y agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se pasó sobre una columna de celita. El filtrado se diluyó 1:1 en THF y se analizó mediante CG-EM

### 7.8 Hidroaminación catalítica de alquinos con el complejo $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$ generado *in situ*

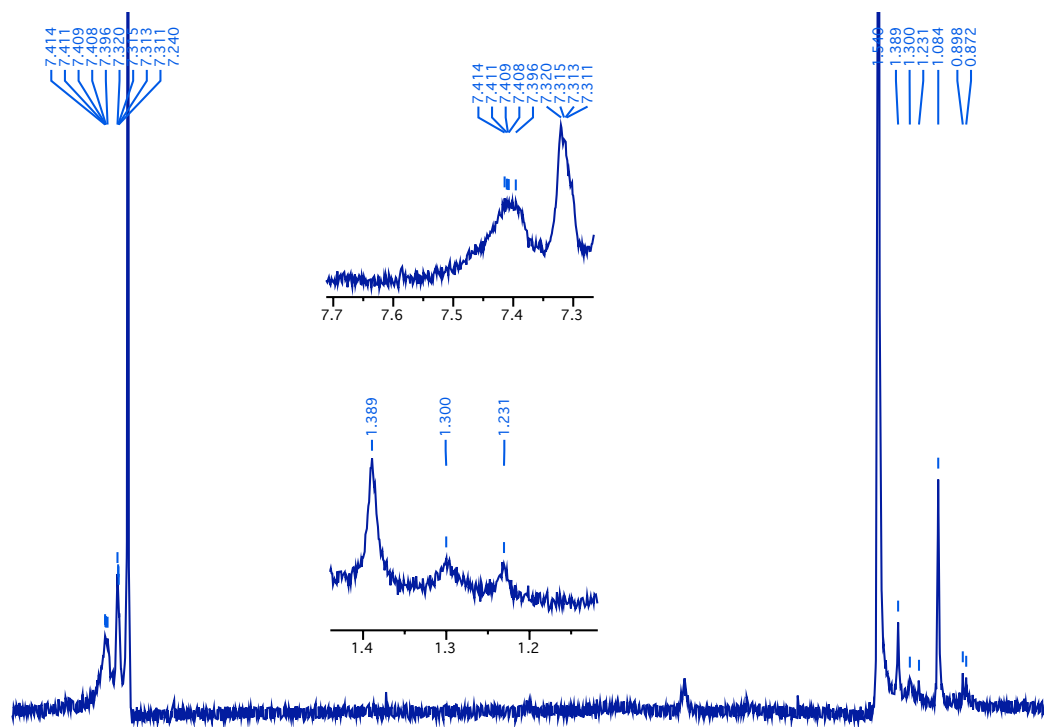
En experimento típico, se cargó un tubo Schlenk con 5 mg de  $[(\text{diphos})\text{NiCl}_2]$  (0.010 mmol), 4.85 mg de AgOTf (0.020 mmol), 0.2 mmol de alquino (21.2 mg para el caso de 2-butinoato de etilo) y 14  $\mu\text{L}$  de pirrolidina en 5 mL de THF. El tubo se cerró y se mantuvo bajo calentamiento y

agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se hizo pasar sobre una columna de celita. El filtrado se diluyó 1:1 en THF y se analizó mediante CG-EM

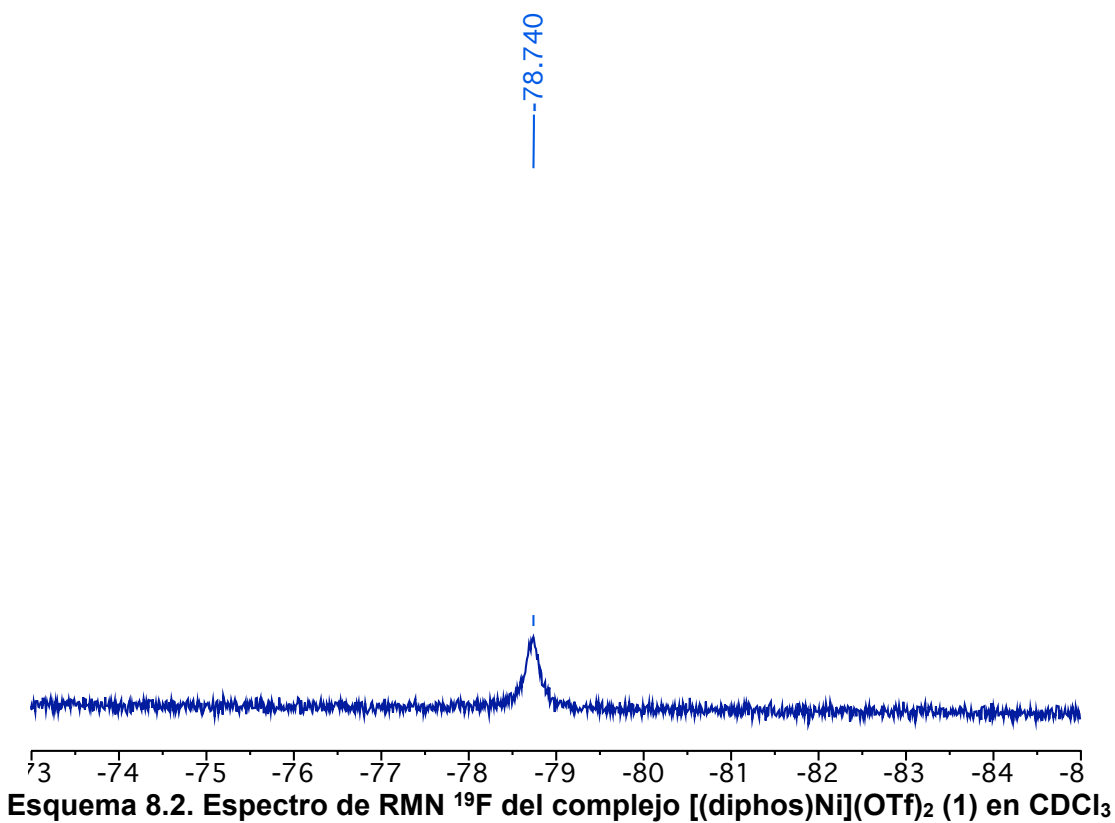
### **7.9 Hidroaminación catalítica de alquinos con complejos de Ni(II) neutro**

En experimento típico, se cargó un tubo Schlenk y/o un reactor Parr de acero inoxidable con 5 mg de [(dippe)NiCl<sub>2</sub>] (0.013 mmol), 0.255 mmol de alquino (26 mg para el caso de fenilacetileno) y 5 mL de pirrolidina como disolvente y reactivo. El tubo y/o reactor se cerró y se mantuvo bajo calentamiento (100 o 180 °C) y agitación constante durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se hizo pasar sobre una columna de celita. El filtrado se diluyó 1:1 en THF y se analizó mediante CG-EM.

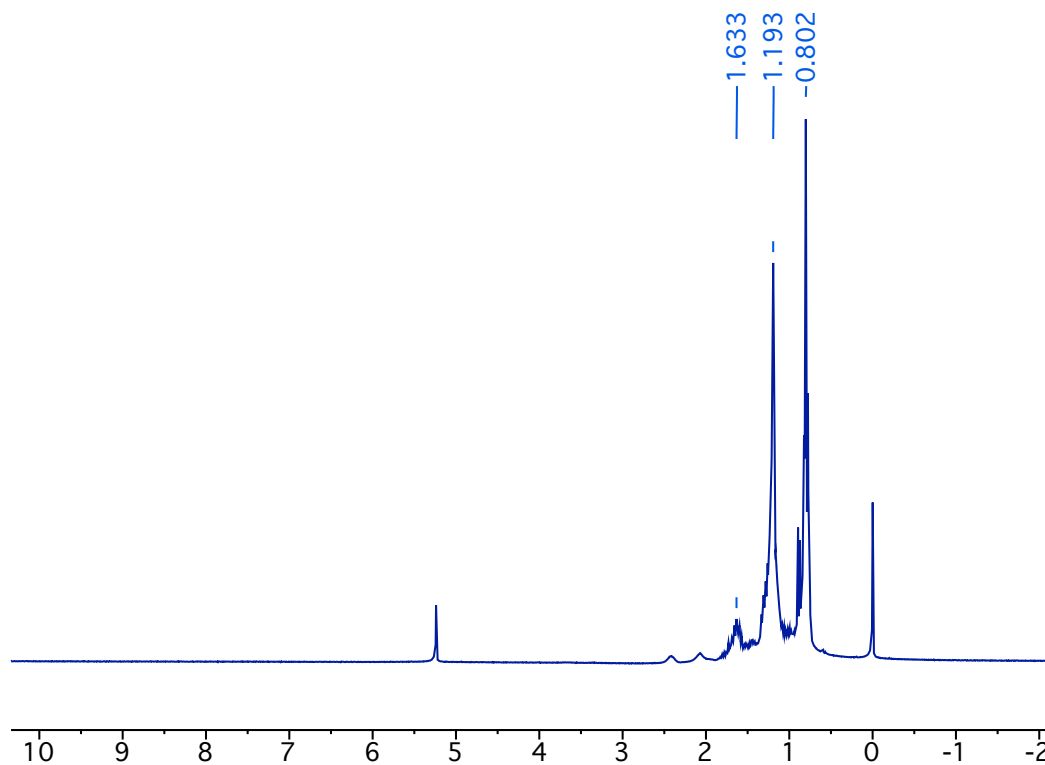
## 8. Anexo



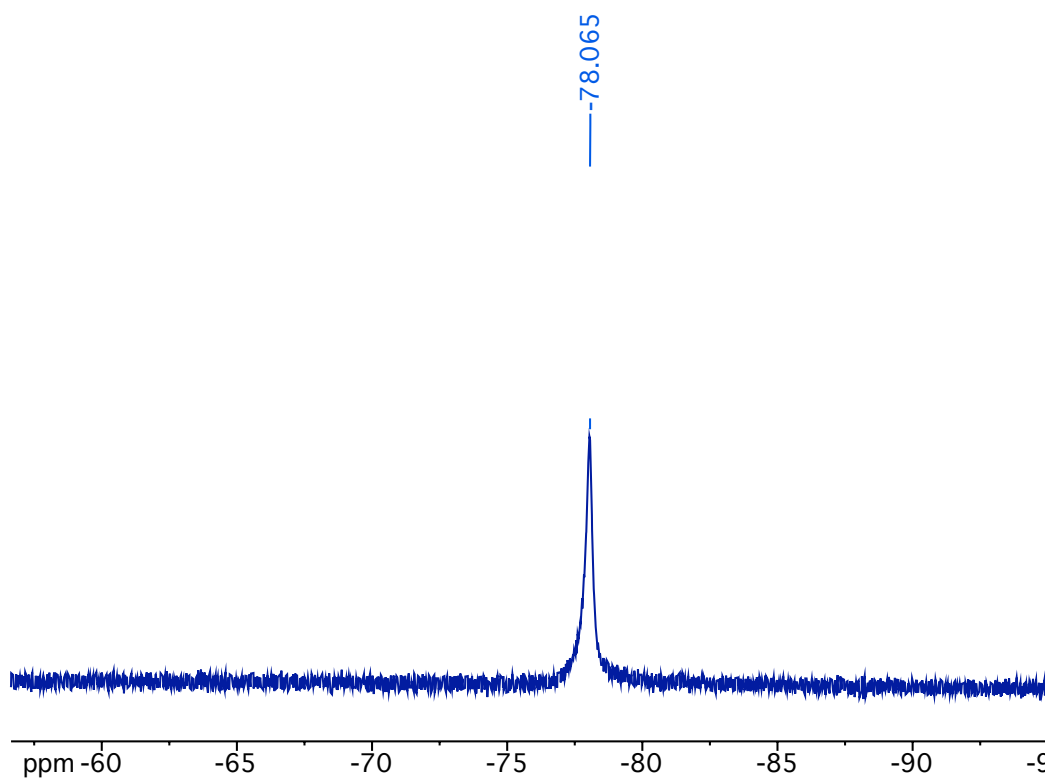
Esquema 8.1. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo  $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  (1) en  $\text{CDCl}_3$



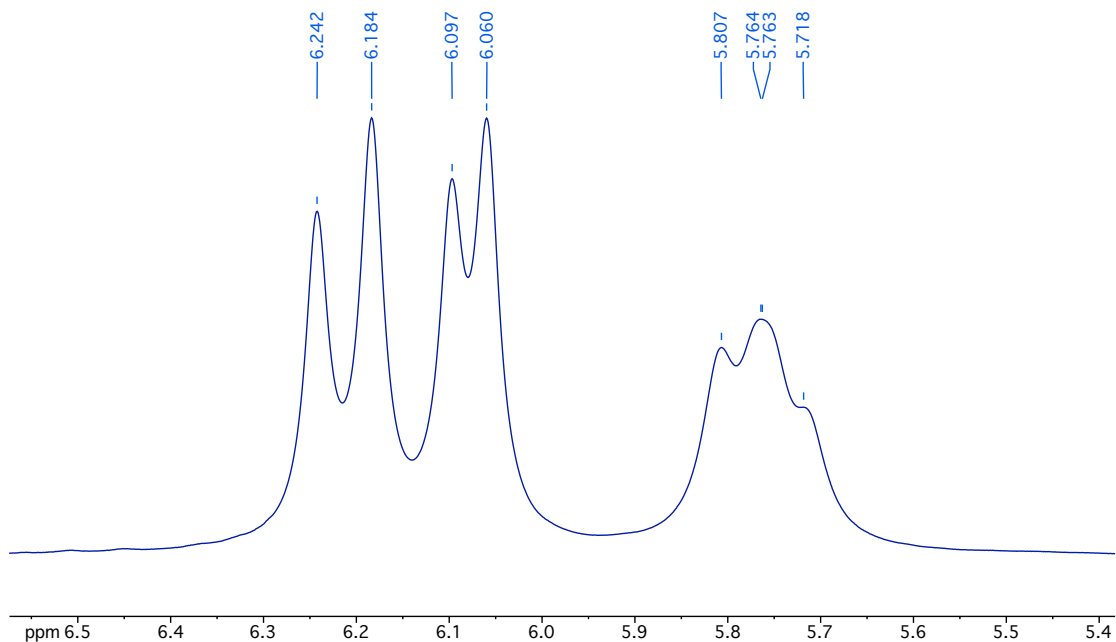
Esquema 8.2. Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  del complejo  $[(\text{diphos})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  (1) en  $\text{CDCl}_3$



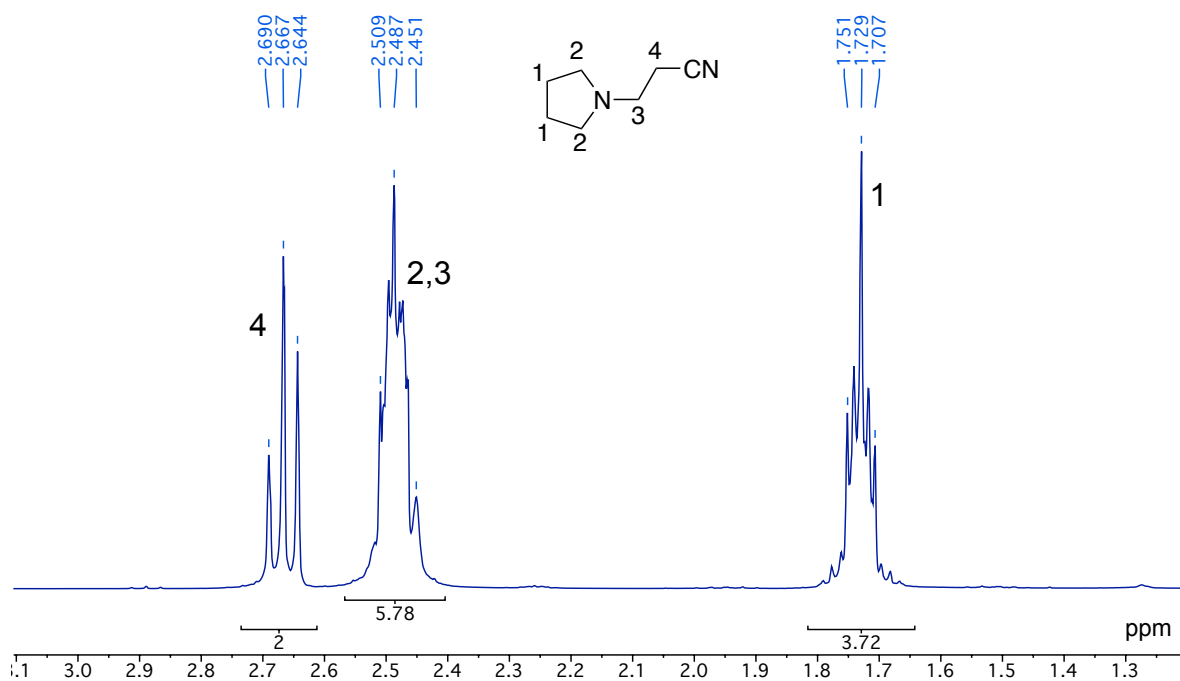
Esquema 8.3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  (2) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$



Esquema 8.4. Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}](\text{OTf})_2$  (2) en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$

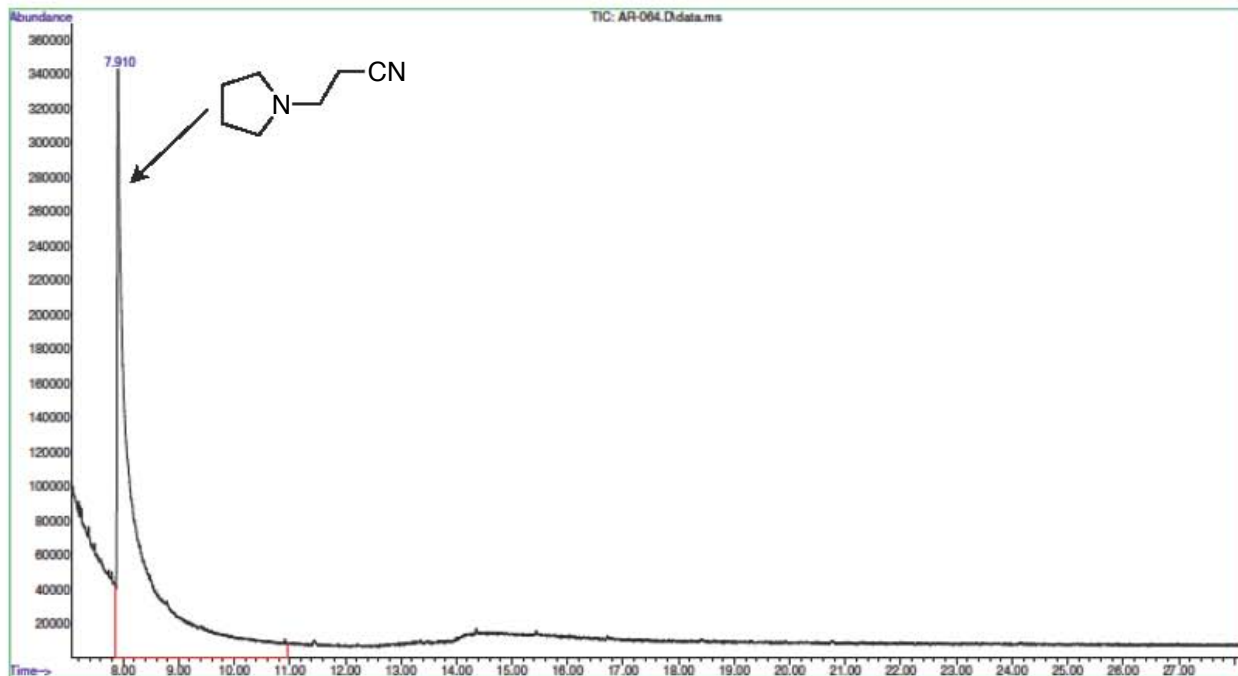


**Esquema 8.5. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del acrilonitrilo coordinado a níquel(II) dicatiónico en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$**

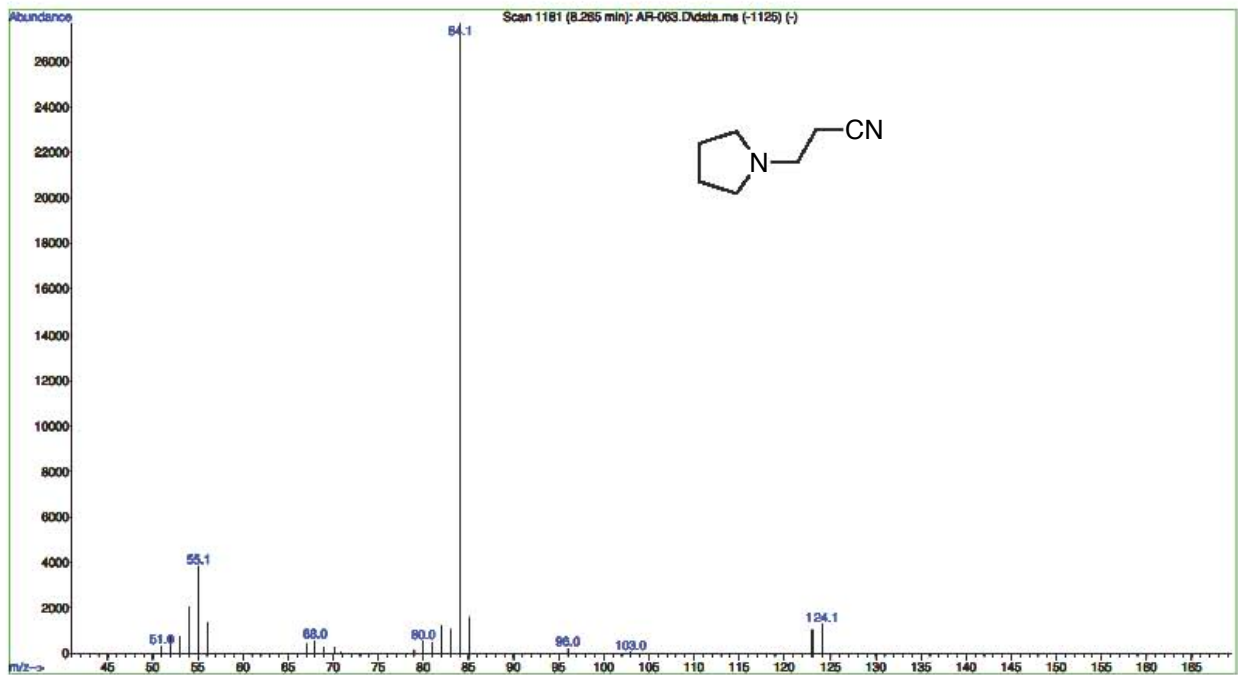


**Esquema 8.6. Asignación de las señales correspondientes al producto de hidrogenación de acrilonitrilo con pirrolidina (3-(1-pirrolidinil)propanonitrilo) con cantidades estequiométricas del complejo 1 en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$**

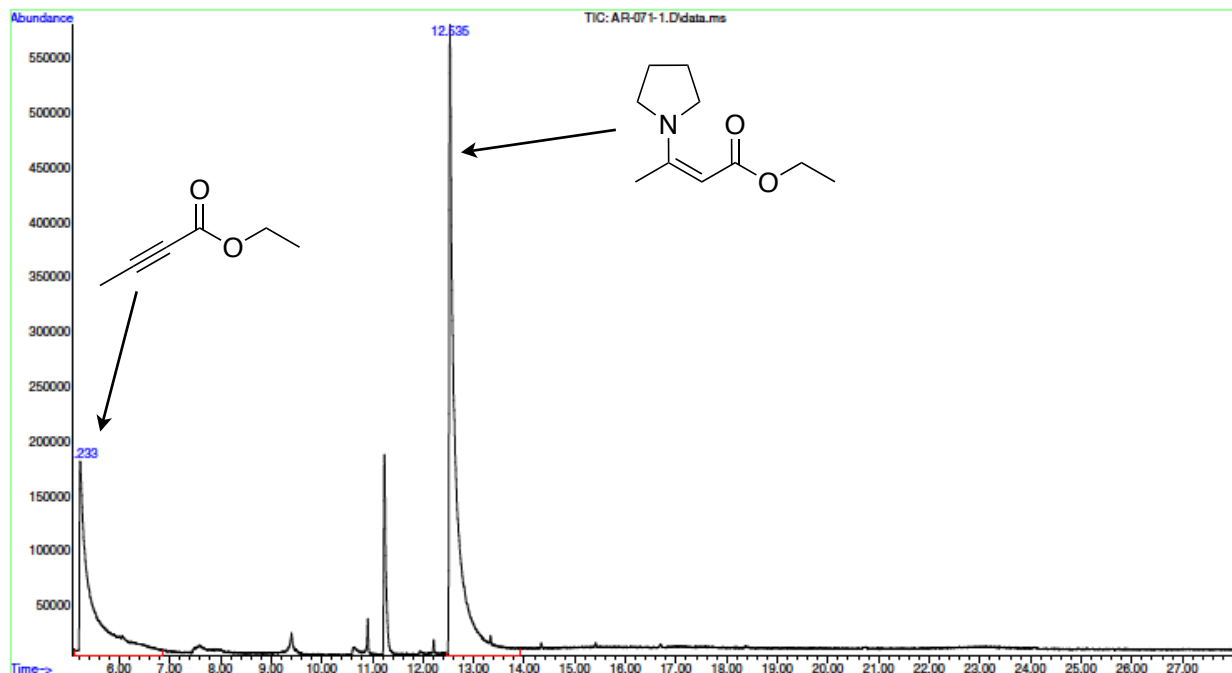




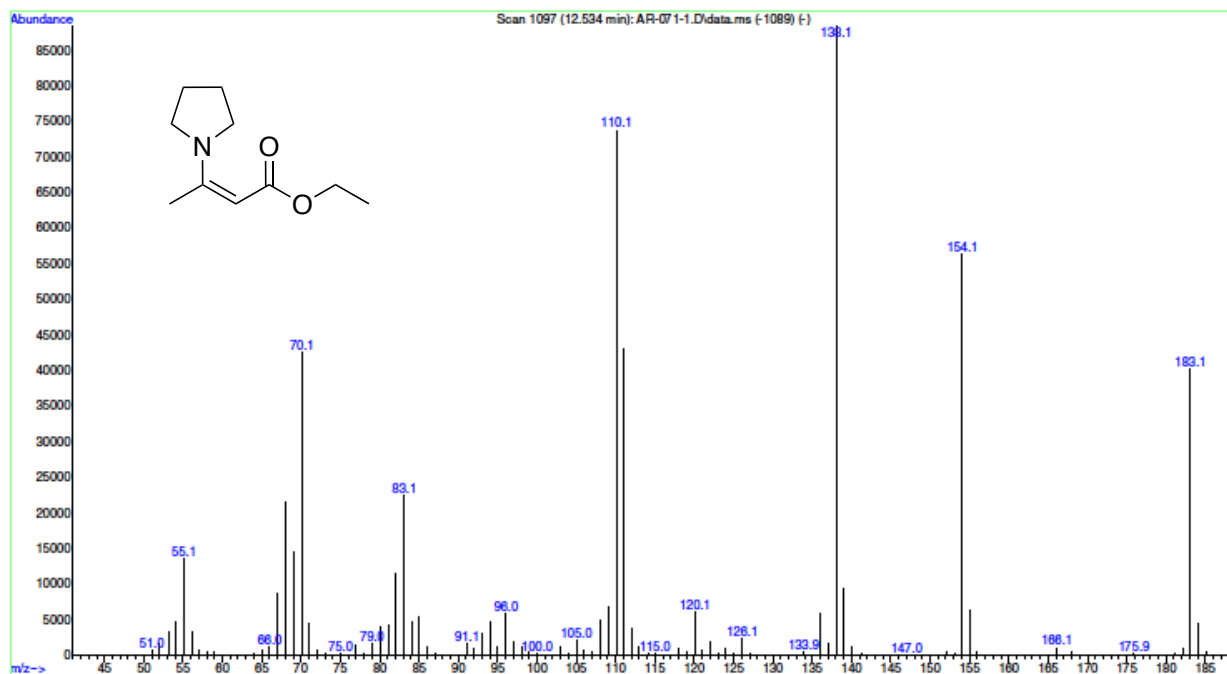
**Esquema 8.7. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación de acrilonitrilo con pirrolidina (3-(1-pirrolidinil)propanonitrilo) en benzonitrilo**



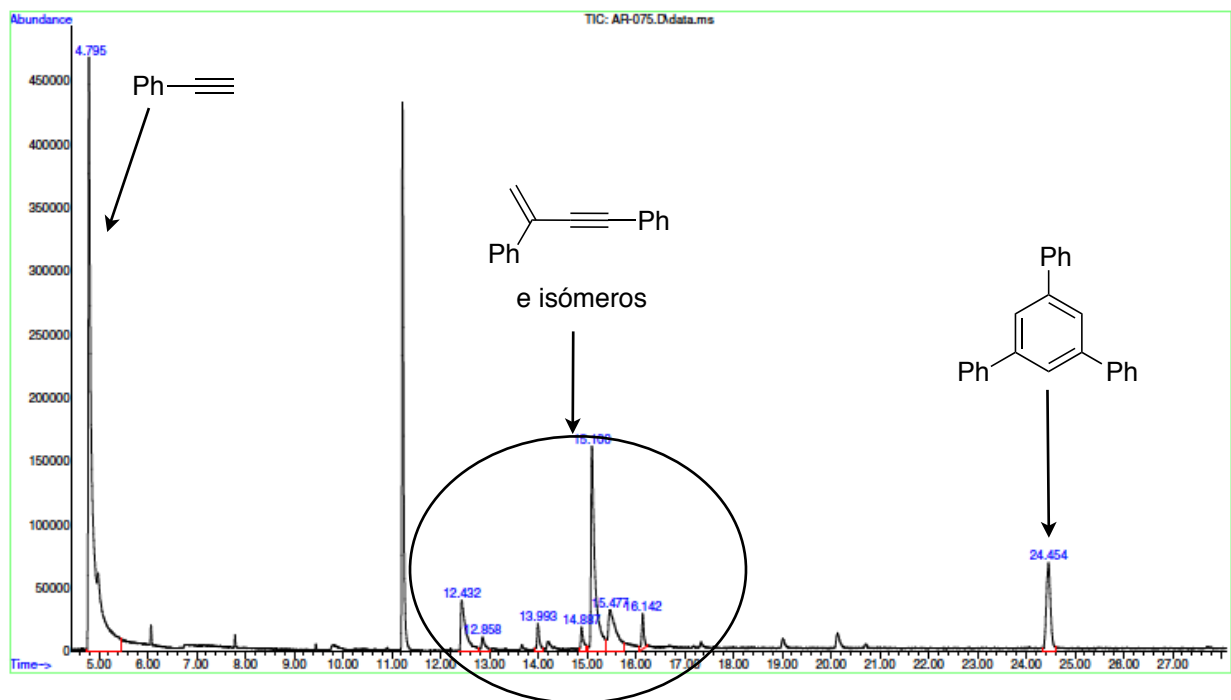
**Esquema 8.8. Espectro de masas del producto de hidroaminación del acrilonitrilo (3-(1-pirrolidinil)propanonitrilo)**



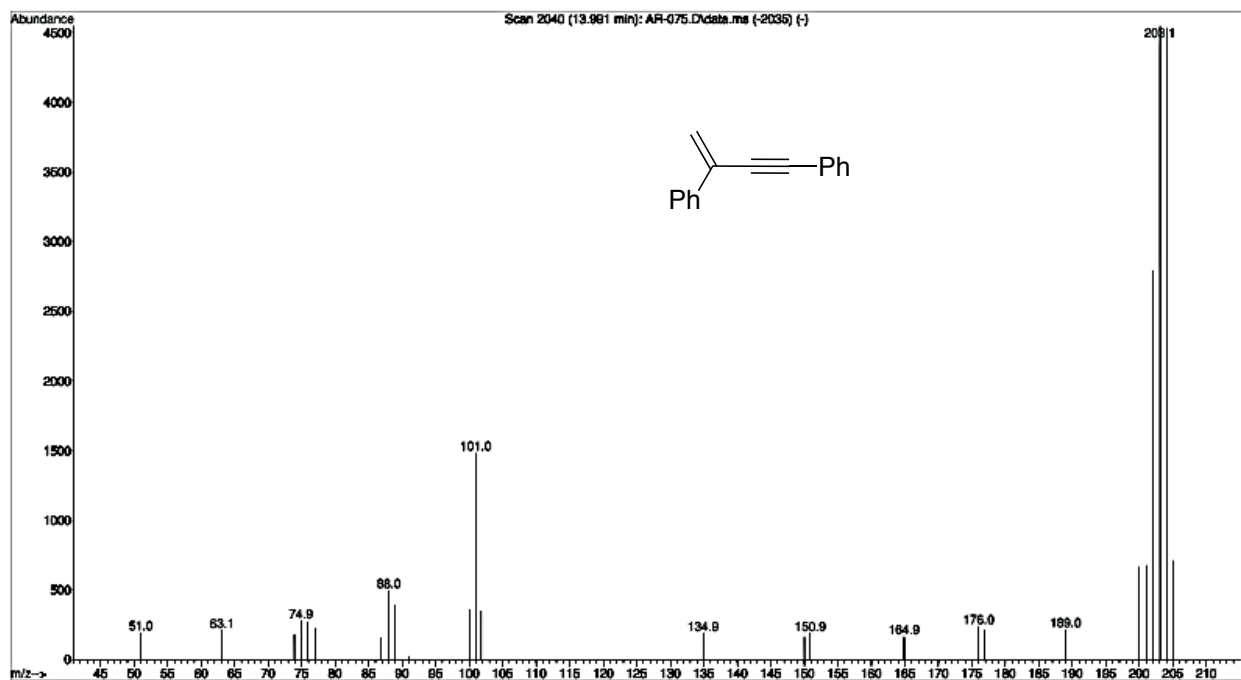
Esquema 8.9. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación del 2-butinoato de etilo con pirrolidina en THF



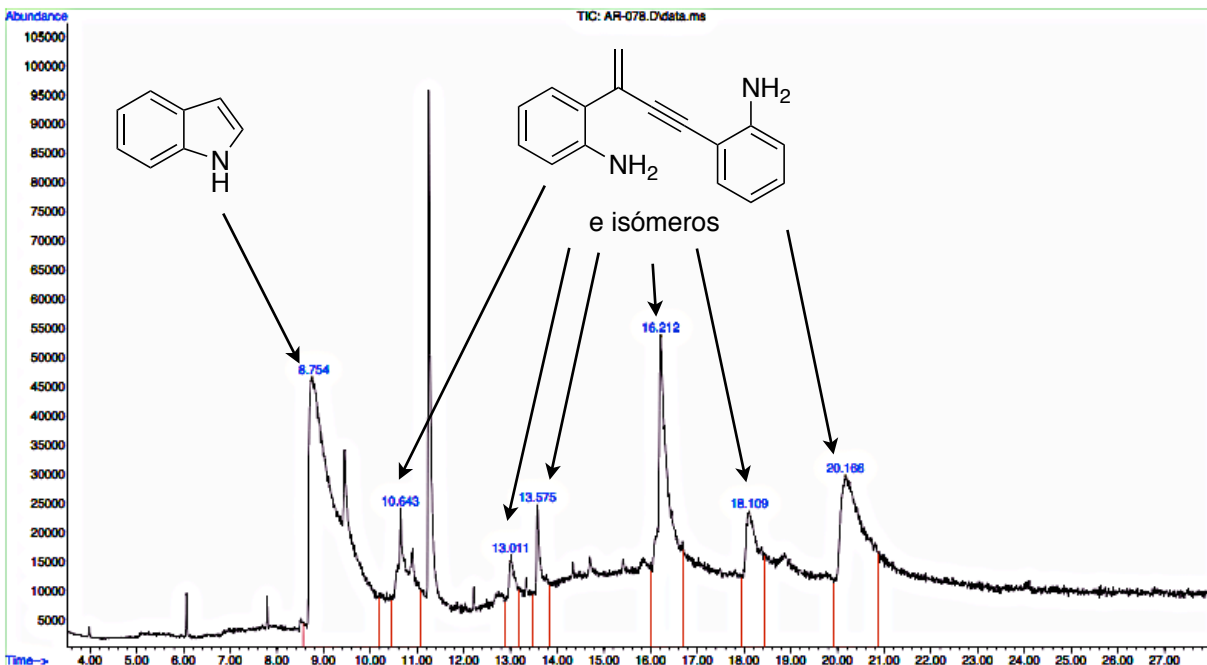
Esquema 8.10. Espectro de masas del producto de hidroaminación del 2-butinoato de etilo (3-(1-pirrolidinil)-2-butenoato de etilo)



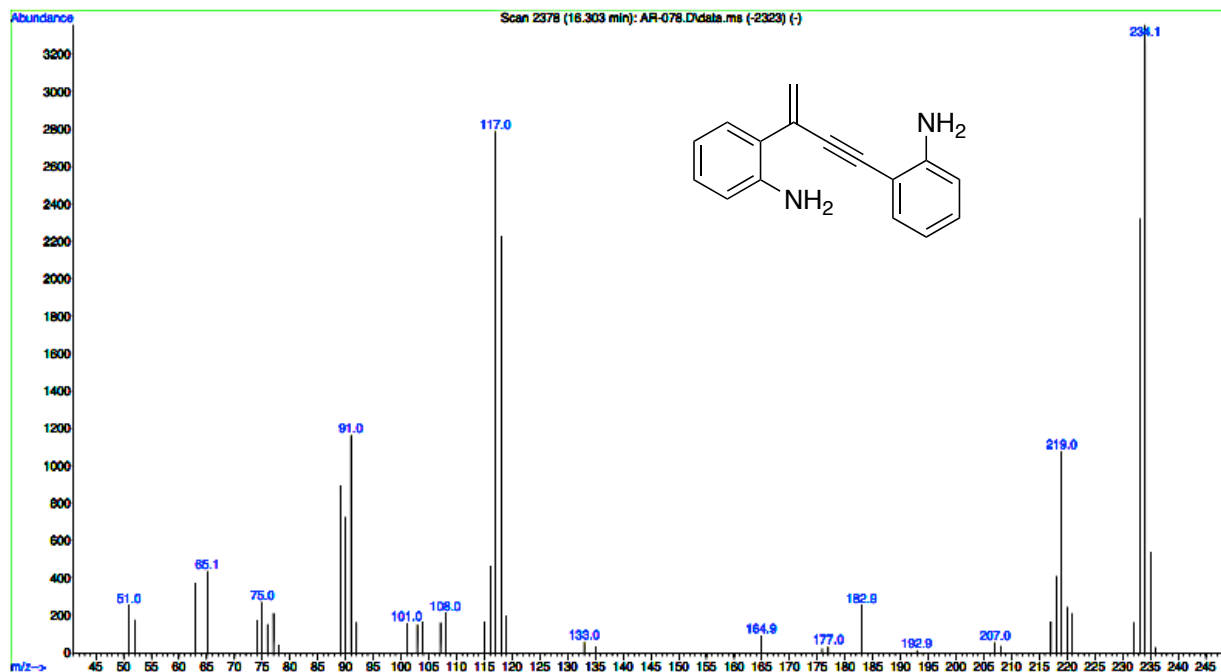
**Esquema 8.11. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación de fenilacetileno con pirrolidina en THF, empleando el complejo 1 como catalizador.**



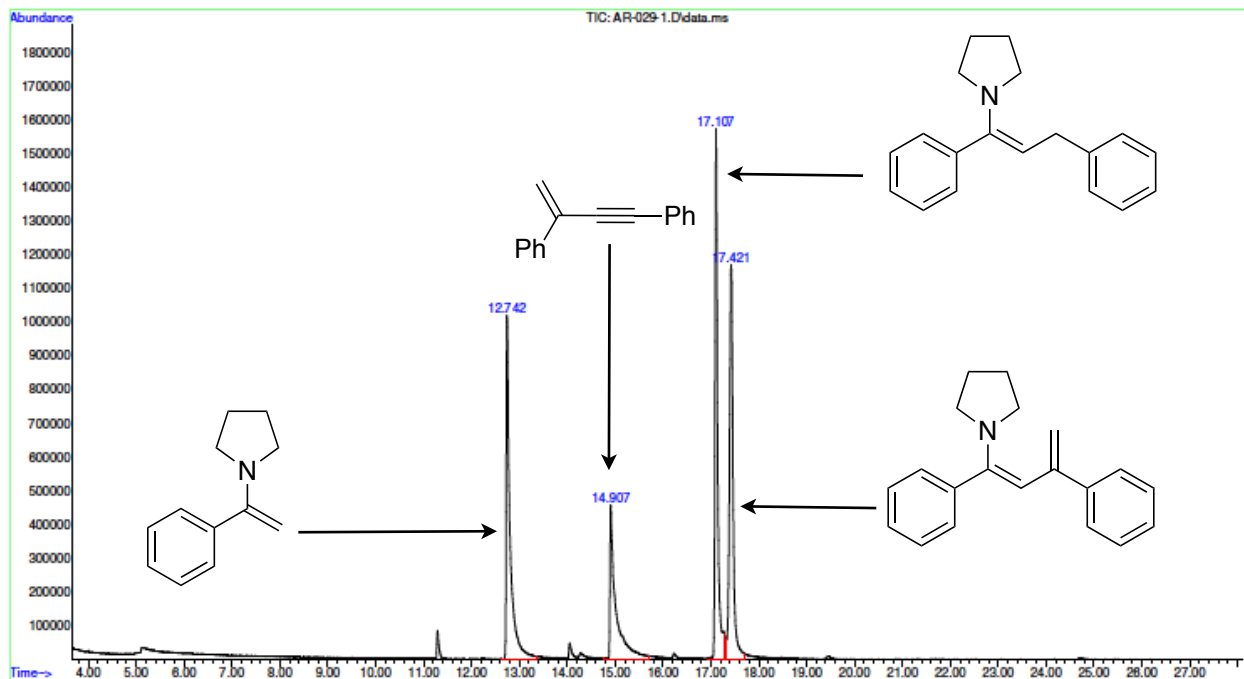
**Esquema 8.12. Espectro de masas de uno de los productos de homoacoplamiento del fenilacetileno (1,3-difenil-3-buten-1-ino)**



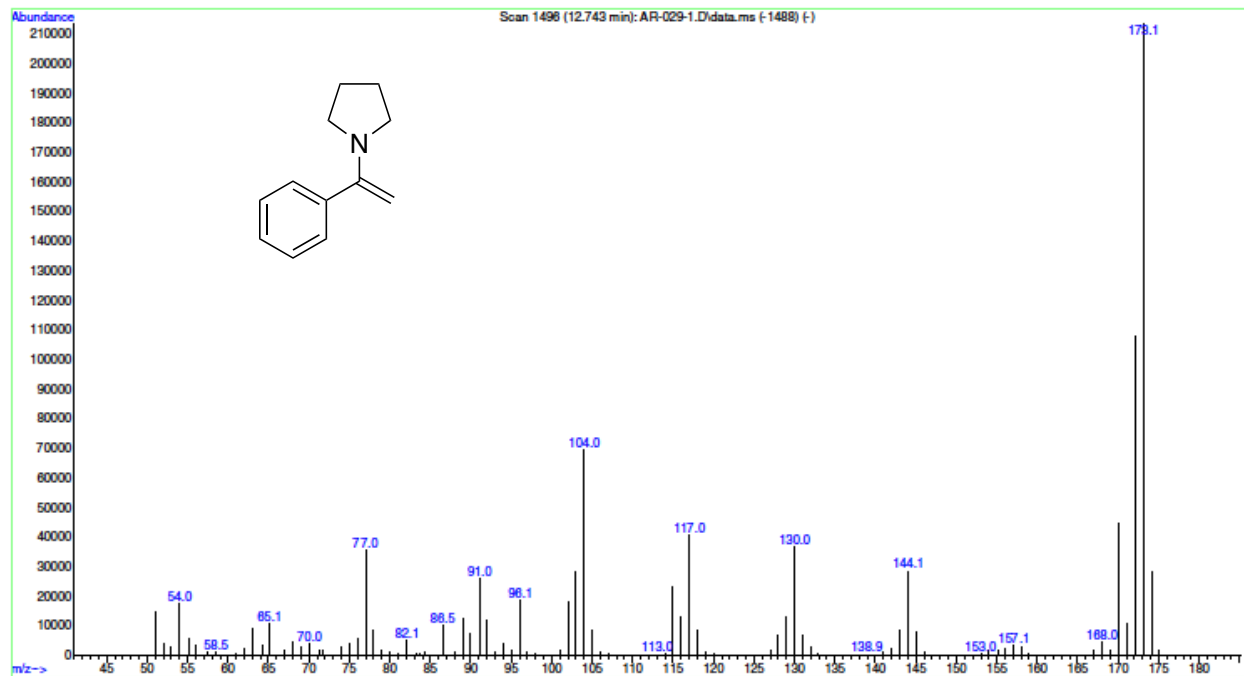
Esquema 8.13. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación intramolecular de la 2-etinilanilina en THF



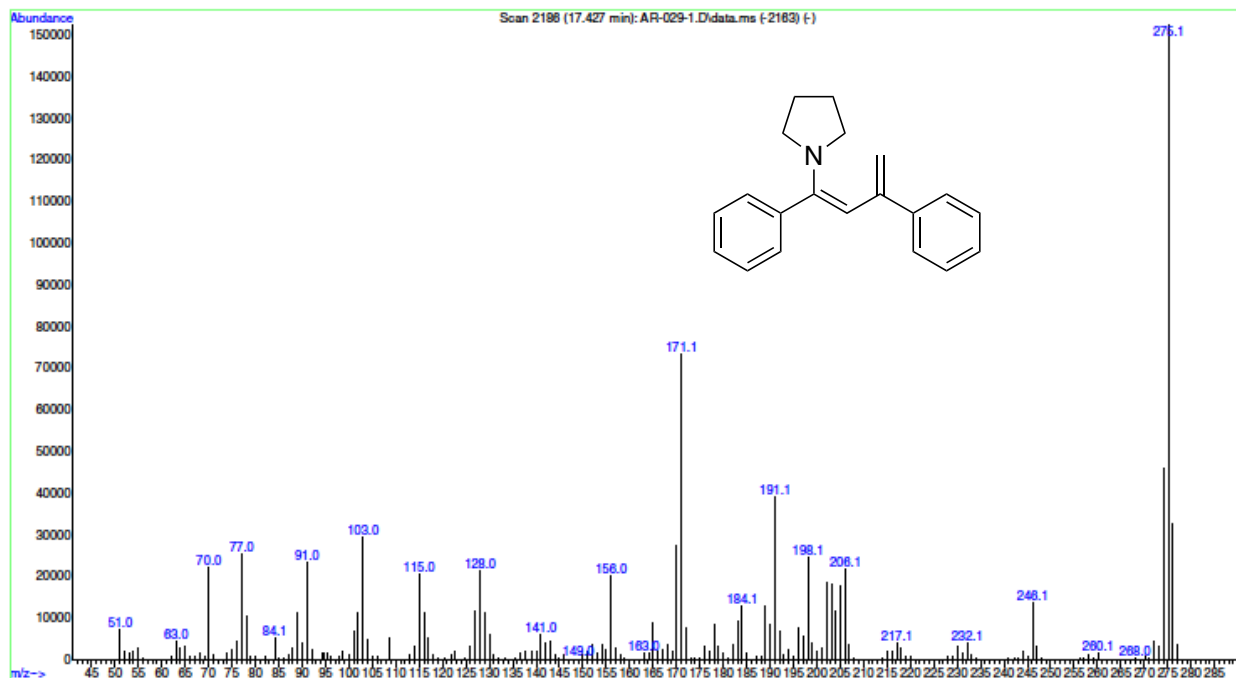
Esquema 8.14. Espectro de masas de uno de los productos de homoacoplamiento de la 2-etinilanilina (1,3-(bis-2-aminofenil)-3-buten-1-ino)



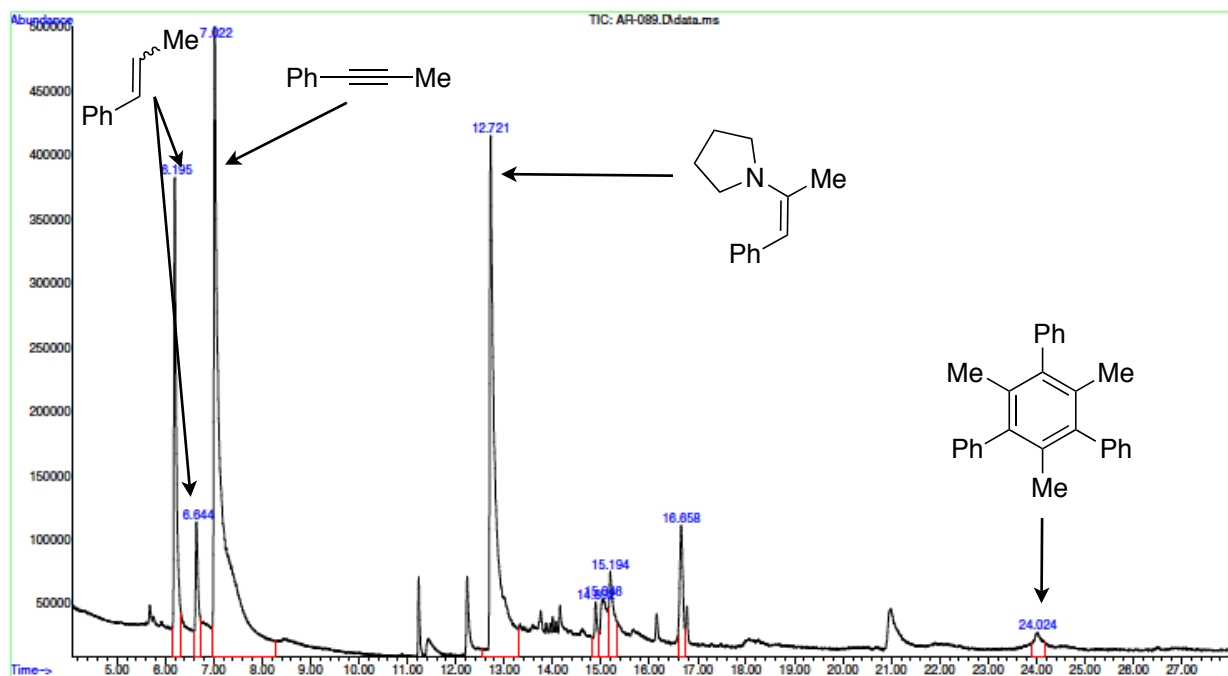
**Esquema 8.15. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación de fenilacetileno con pirrolidina empleando el complejo  $[(\text{dippe})\text{NiCl}_2]$  como catalizador**



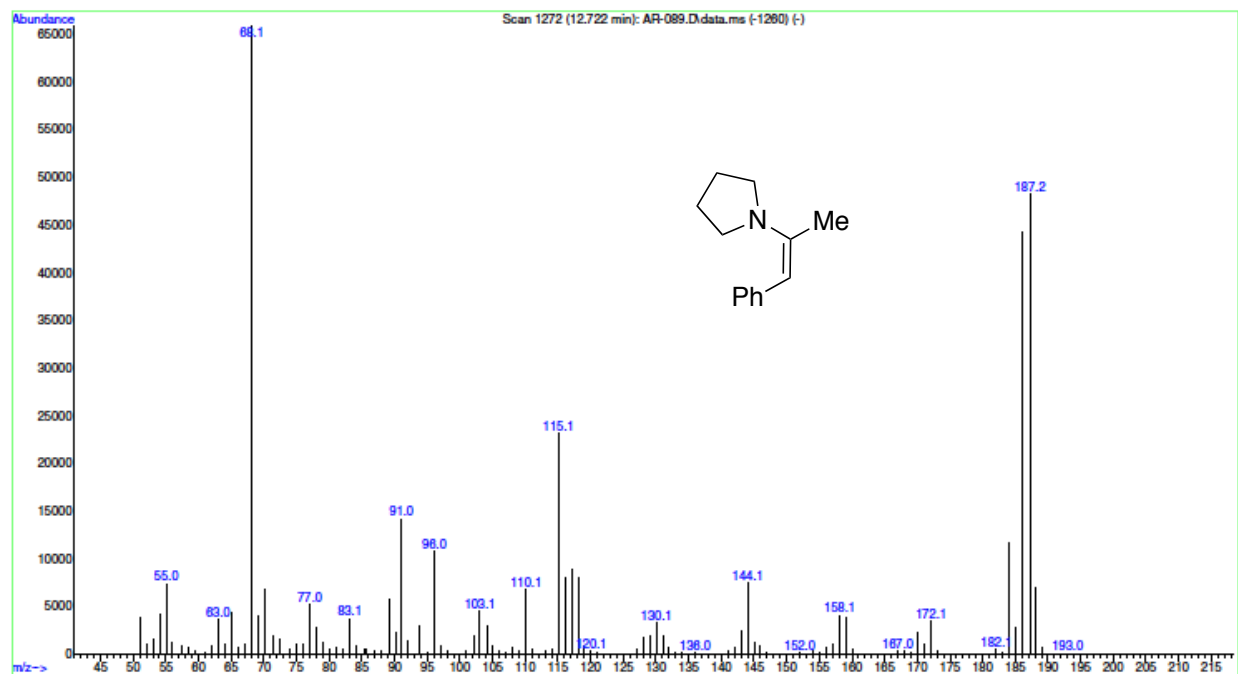
**Esquema 8.16. Espectro de masas correspondiente al producto de hidroaminación del fenilacetileno (1-fenil-1-pirrolidiniletano)**



Esquema 8.17. Espectro de masas correspondiente al producto de homoacoplamiento e hidroaminación del fenilacetileno (1,3-difenil-1-pirrolidinil-1,3-butadieno)



Esquema 8.18. Cromatograma correspondiente a la reacción de hidroaminación de fenilacetileno con pirrolidina a 180 °C



**Esquema 8.19. Espectro de masas correspondiente al producto de hidrogenación del 1-fenil-1-propino (1-fenil-2-pirrolidinil-1-propeno)**

## 9. Referencias



1. (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159; (b) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.
2. (a) Bürgstein, M. R.; Berberich, H.; Roesky, P. W. *Organometallics* **1998**, *17*, 1452-1454; (b) Cao, H.; McNamee, L.; Alper, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5281-5284; (c) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673-686.
3. Uchamaru, Y. *Chem. Commun.* **1999**, 1133.
4. Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828-1839.
5. Wade, L. G. *Organic Chemistry*. 5th ed.; Prentice-Hall: Washington, 2004; p 871.
6. Strauss, J. S.; Krowchuk, D. P.; Leyden, J. J.; Lucky, A. W.; Shalita, A. R.; Siegfried, E. C.; Thiboutot, D. M.; Van Voorhees, A. S.; Beutner, K. A.; Sieck, C. K.; Bhushan, R. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2007**, *56*, 651-663.
7. Abdel-Rahman, F. H.; Alaniz, N. M.; Saleh, M. A. *J. Environ. Sci. Health, Part B* **2012**, *48*, 16-22.
8. Schmidt, M. U.; Hofmann, D. W. M.; Buchsbaum, C.; Metz, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1313-1317.
9. Ryder, N. S.; Wagner, S.; Leitner, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1057-1061.
10. Crabtree, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 4th ed.; John Wiley & Sons: 2005; p 546.
11. (a) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939; (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A.; Venanzi, L. M. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456.

- 
12. (a) Glock, C.; Gorls, H.; Westerhausen, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7094-7096; (b) Brinkmann, C.; Barrett, A. G. M.; Hill, M. S.; Procopiou, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *134*, 2193-2207; (c) Dion, I.; Beauchemin, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8233-8235; (d) Rosenfeld, D. C.; Shekhar, S.; Takemiya, A.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179-4182.
13. Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 935-946.
14. (a) Walsh, P. J.; Hollander, F. J.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1993**, *12*, 3705; (b) Baranger, A. M.; Walsh, P. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753-63; (c) Johnson, J. S.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923-2924.
15. (a) Kim, H.; Kim, Y. K.; Shim, J. H.; Kim, M.; Han, M.; Livinghouse, T.; Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2609-2618; (b) Kim, H.; Lee, P. H.; Livinghouse, T. *Chem. Commun.* **2005**, 5205-5207; (c) Kim, J. Y.; Livinghouse, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1737-1739; (d) Kim, Y. K.; Livinghouse, T.; Horino, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9560-9561; (e) McGrane, P. L.; Jensen, M.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5460-5462.
16. (a) Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411-4418; (b) Doye, S., *Synlett* **2004**, 1653-1672; (c) Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389-3391; (d) Pohlki, F.; Doye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2305-2308.
17. Haak, E.; Bytschkov, I.; Doye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389-3391.
18. Cao, C.; Ciszewski, J. T.; Odom, A. L. *ChemInform* **2002**, *33*, no-no.
19. Zi, G.; Zhang, F.; Liu, X.; Ai, L.; Song, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 730-739.
20. Walsh, P. J.; Baranger, A. M.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708-1719.
21. Bytschkov, I.; Siebeneicher, H.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2888-2902.

- 
22. (a) Arredondo, V. M.; Tian, S.; McDonald, F. E.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633-3639; (b) Hong, S.; Marks, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 673-686; (c) Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757-1771; (d) Hong, S.; Tian, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768-14783; (e) Ryu, J.-S.; Li, G. Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584-12605; (f) Li, Y.; Marks, T. J. *Organometallics* **1996**, *15*, 3770-3772.
23. Li, Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 707-708.
24. Negishi, E.-i., *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. John Wiley and Sons Inc.: New York, 2002; p 3279.
25. (a) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662; (b) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 553-556.
26. (a) E. Muller, T.; Pleier, A.-K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 583-588; (b) Dochnahl, M.; Pissarek, J.-W.; Blechert, S.; Loehnwitz, K.; Roesky, P. W. *Chem. Commun.* **2006**, 3405-3407; (c) Zulys, A.; Dochnahl, M.; Hollmann, D.; Loehnwitz, K.; Herrmann, J.-S.; Roesky, P. W.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794-7798; (d) Yin, Y.; Ma, W.; Chai, Z.; Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5731-5736.
27. (a) Kondo, T.; Okada, T.; Suzuki, T.; Mitsudo, T. a. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 149-154; (b) Tokunaga, M.; Eckert, M.; Wakatsuki, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222-3225.
28. Müller, T. E.; Grosche, M.; Herdtweck, E.; Pleier, A.-K.; Walter, E.; Yan, Y.-K. *Organometallics* **1999**, *19*, 170-183.
29. Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 1960-1964.

- 
30. Johns, A. M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828-1839.
31. Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.
32. Ackermann, L.; Sandmann, R.; Schinkel, M.; Kondrashov, M. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8930-8939.
33. Kuchenbeiser, G.; Shaffer, A. R.; Zingales, N. C.; Beck, J. F.; Schmidt, J. A. R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 179-187.
34. Munro-Leighton, C.; Delp, S. A.; Blue, E. D.; Gunnoe, T. B. *Organometallics* **2007**, *26*, 1483-1493.
35. Tamaru, Y. *Modern organonickel chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2005; p 327.
36. (a) Castonguay, A.; Spasyuk, D. M.; Madern, N.; Beauchamp, A. L.; Zargarian, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 2134-2141; (b) Fadini, L.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 411-424; (c) Fadini, L.; Togni, A. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2555-2562.
37. Reyes-Sánchez, A.; Cañavera-Buelvas, F.; Barrios-Francisco, R.; Cifuentes-Vaca, O. L.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 3340-3345.
38. Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669-3679.
39. (a) Crestani, M. G.; Arevalo, A.; Garcia, J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 732-742; (b) Crestani, M. G.; Garcia, J. J. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2009**, *299*, 26-36; (c) Crisostomo, C.; Crestani, M. G.; Garcia, J. J. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, *266*,

- 
- 139-148; (d) Zerecero-Silva, P.; Jimenez-Solar, I.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Appl. Catal. A* **2009**, *363*, 230–234.
40. Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 386-393.
41. Cloke, F. G. N.; Gibson, V. C.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2227-2229.
42. (a) Fallis, S.; Anderson, G. K.; Rath, N. P. *Organometallics* **1991**, *10*, 3180-3184; (b) Greggio, G.; Sgarbossa, P.; Scarso, A.; Michelin, R. A.; Strukul, G. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 3230-3236.
43. Yadav, J. S.; Reddy, A. R.; Rao, Y. G.; Narsaiah, A. V.; Reddy, B. V. S. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3447-3450.
44. (a) Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 333 – 338; (b) Ye, D.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Zhang, D.; Zhang, L.; Wang, H.; Jiang, H.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2770-2778.
45. Weitershaus, K.; Ward, B. D.; Kubiak, R.; Müller, C.; Wadepohl, H.; Doye, S.; Gade, L. *H. J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2009**, 4586–4602.
46. Edelbach, B. L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 4040-4049.
47. Vicic, D. A.; Jones, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10855.