



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EFFECTO DEL LIGANTE AUXILIAR EN COMPLEJOS
DE NÍQUEL UTILIZADOS EN LA HIDROAMINACIÓN
CATALÍTICA DE ALQUINOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O
PRESENTA
ILNETT UZI GARCIA VENTURA



MÉXICO, D.F.

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.

Jurado asignado

Presidente	I.Q. Marta Eva De Los Ángeles Rodríguez Pérez
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Dr. Juventino José García Alejandre
Primer suplente	Dr. José Federico del Río Portilla
Segundo suplente	Dr. David Morales Morales

Este 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 del Dr. Juventino J. García Alejandre.

Tutor: Dr. Juventino José García Alejandre

Sustentante: Inett Uzi García Ventura

Abreviaturas

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
COD	1,5-ciclooctadieno
Cp	Ciclopentadienilo
diphos	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dippf	1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
hrs.; h.	Horas
Het.	Heteroátomo
M	Metal
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
SN_2	Sustitución nucleofílica bimolecular
^tBu	tert-butilo
Triphos	Bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfina
ΔG	Cambio en la energía libre de Gibbs
ΔS	Cambio en la entropía
ΔH	Cambio en la entalpía
μ	Ligante puente

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Alquinos: Estructura y reactividad	5
2.1.1 Generalidades	5
2.1.2 Estructura	6
2.1.3 Reactividad general	7
2.1.4 Coordinación de los alquinos a centros metálicos	8
2.2 Formación de enlaces C-N en síntesis orgánica	11
2.3 Hidroaminación de alquinos	14
2.3.1 Hidroaminación catalizada por complejos de tierras raras y metales de grupos representativos.	15
2.3. 2 Hidroaminación catalizada por metales de transición temprana.	19
2.3. 3 Hidroaminación catalizada por metales de transición tardía.	24
3. Objetivos	33
4. Hipótesis	35
5. Resultados y discusión	38
5.1 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de [(COD)Ni(dppf)].	39
5.2 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino en presencia de diferentes catalizadores a base de Ni (0) y Ni (II). Estudio del efecto de las propiedades electrónicas del ligante auxiliar.	41
5.3 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino en presencia de [(P{OPh} ₃) ₂ NiCl ₂] y [(COD)Ni(P{OPh} ₃) ₂]	44

5.4 Hidroaminación catalítica de diferentes alquinos en presencia de [$\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2$]	46
5.5 Hidroaminación catalítica de difenilacetileno en presencia de diferentes catalizadores a base de Ni (II). Estudio del efecto de las propiedades electrónicas y estéricas del ligante auxiliar para alquinos más impedidos.	48
6. Conclusiones	54
7. Sección experimental	56
7.1 Consideraciones generales	57
7.2 Síntesis de [(dippf)NiCl ₂] y [(dppf)NiCl ₂]	58
7.3 Síntesis de [(PEt ₃) ₂ NiCl ₂]	58
7.4 Formación in situ de [(COD)Ni(dippf)] y [(COD)Ni(dppf)]	59
7.5 Formación in situ de [(COD)Ni{P(OEt) ₃ } ₂] y [(COD)Ni{P(OPh) ₃ } ₂]	59
7.6 Formación in situ de [$\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2$] y [$\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2$]	60
7.7 Formación in situ de [(PPh ₃) ₂ NiCl ₂]	60
7.8 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de [(COD)Ni(dippf)], 2:	60
7.9 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de [(dippf)NiCl ₂], 3:	61
7.10 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de [($\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2$), 8:	62
7.11 Hidroaminación Catalítica de difenilacetileno en presencia de [($\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2$), 8:	62
7.12 Hidroaminación Catalítica de difenilacetileno en presencia de [(PPh ₃) ₂ NiCl ₂], 10:	63
8. Anexo	64

1. Introducción

1. Introducción

En la actualidad es necesario optimizar la mayoría de los procesos desarrollados por la química orgánica tradicional, orientándolos hacia una alternativa más amigable con el medio ambiente ha hecho necesario el uso en esta área de los conocimientos generados por la química organometálica para poder obtener diversas sustancias útiles ya sea en nuestra vida diaria o a nivel laboratorio.

Particularmente, la reacción de hidroaminación de alquinos es de gran interés debido a que con ella es factible tener acceso a una gran variedad de compuestos nitrogenados con alto valor agregado mediante una reacción con alta economía atómica. Aunado a esto, la disponibilidad de materias primas y el bajo costo de estas son una ventaja adicional.

Las reacciones de hidroaminación de alqueno y alquinos han sido estudiadas en diferentes condiciones y bajo la influencia de diversos catalizadores. En este sentido, se pueden mencionar diversos metales de transición que llevan a cabo esta reacción, como por ejemplo Au ^[1], Pt, Pd ^[2] y Rh ^[3], con rendimientos de moderados a buenos. Sin embargo, estos metales presentan una gran desventaja en común: el alto costo de estos dificultan su adquisición, además la alta toxicidad de algunos precursores hace muy complicado su uso.

El estudio de metales como el níquel (perteneciente a la misma familia del paladio y el platino) ha sido relegado durante muchos años, aunque ofrece una alternativa de gran utilidad ya que, además de ser un metal mucho más barato que los antes mencionados, es un elemento biocompatible, lo cual aminora en gran medida la toxicidad de sus precursores.

En el presente trabajo, se describe la hidroaminación catalítica de una variedad de alquinos internos empleando diferentes catalizadores a base de níquel en sus diferentes estados de oxidación (0 y II) en presencia de diversos ligantes auxiliares con diferente capacidad donadora σ /aceptora π .

2. Antecedentes

2. Antecedentes

2.1 Alquinos: Estructura y reactividad

2.1.1 Generalidades

Un alquino es un hidrocarburo que posee al menos un triple enlace $C\equiv C$. Como consecuencia, la fórmula general de un alquino acíclico es C_nH_{2n-2} y la de un alquino cíclico es C_nH_{2n-4} .

Los acetilenos no existen de manera abundante en la naturaleza, aunque los pocos ejemplos existentes son de singular interés. Por ejemplo, el ictioterol es un agente convulsivo que utilizan los indígenas del Amazonas para envenenar sus flechas (**Figura 1**). En años recientes, se ha encontrado una familia de compuestos naturales llamados enedinos los cuáles poseen potenciales propiedades antibióticas y anticancerígenas (**Figura 1**).

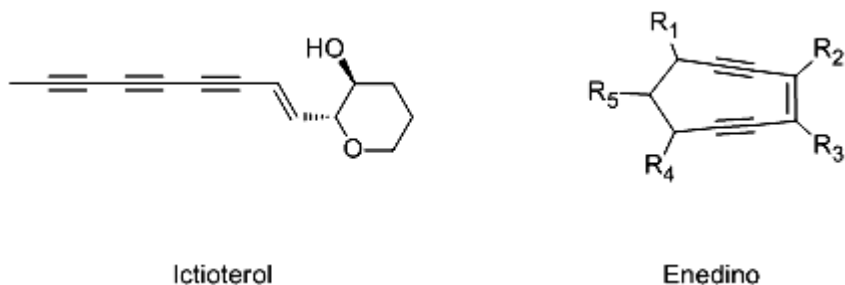


Figura 1: Algunos alquinos presentes en la naturaleza.

Por otro lado, también existen medicamentos sintéticos de gran importancia que contienen este grupo funcional: la parsalmida, analgésico auxiliar en el tratamiento de la artritis reumatoide; la pargilina, un antidepresivo inhibidor de monoamino-oxidasas (enzimas que catalizan la degradación de neurotransmisores) y el mestranol, componente utilizado en los primeros anticonceptivos orales (**Figura 2**).^[4]

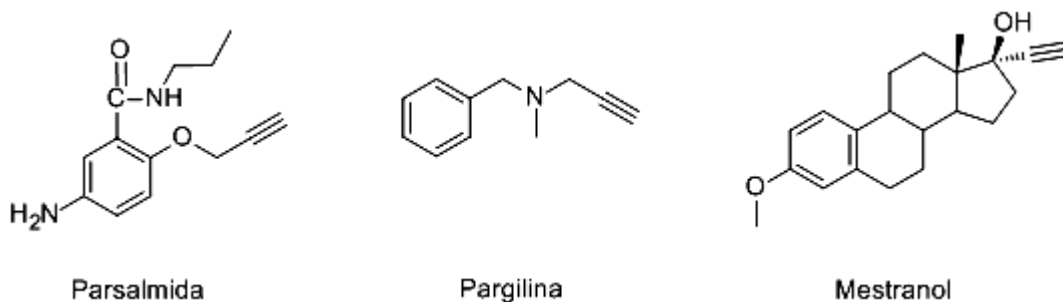


Figura 2: Alquinos utilizados como medicamentos.

Típicamente, en espectroscopía infrarroja la señal que corresponde a la vibración del enlace $C\equiv C$ aparece alrededor de 2200 cm^{-1} y la vibración $C-H$ de alquinos terminales aparece cerca de 3300 cm^{-1} . En resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN), la señal correspondiente a alquinos terminales aparece aproximadamente en 2.5 ppm y en $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de 75 a 95 ppm.

2.1.2 Estructura

El compuesto más sencillo de la familia de los alquinos es el acetileno. En este tipo de moléculas, cada átomo de carbono está enlazado a otros dos átomos, para lo cual necesita dos orbitales híbridos los cuales forman el enlace σ . Los átomos de carbono presentes en el acetileno poseen dos orbitales híbridos sp separados 180° .^[5] Sin embargo, cada carbono solo utiliza uno de sus tres orbitales p . Los dos orbitales p restantes constan de dos lóbulos iguales, perpendiculares entre sí y a los orbitales sp , ocupados por un solo electrón. El traslape de los orbitales p de cada carbono permite el apareamiento de electrones dando lugar a dos enlaces π . La distribución de densidad electrónica de estos dos enlaces resulta en un cilindro de densidad electrónica rodeando al enlace σ C-C (**Figura 3**).^[6]

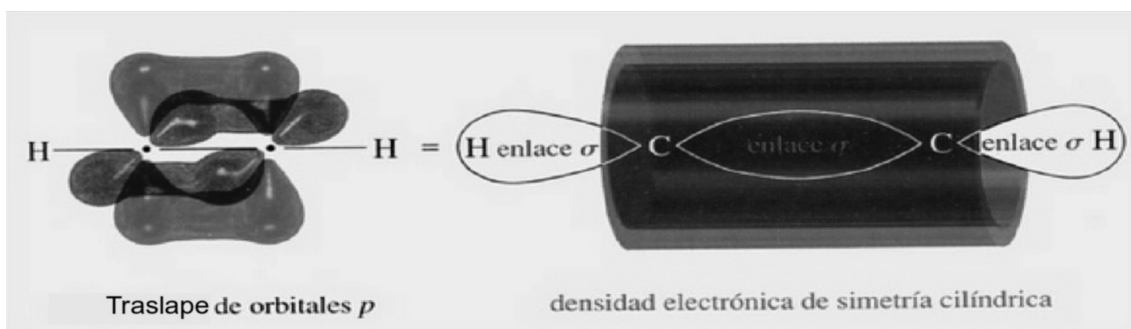
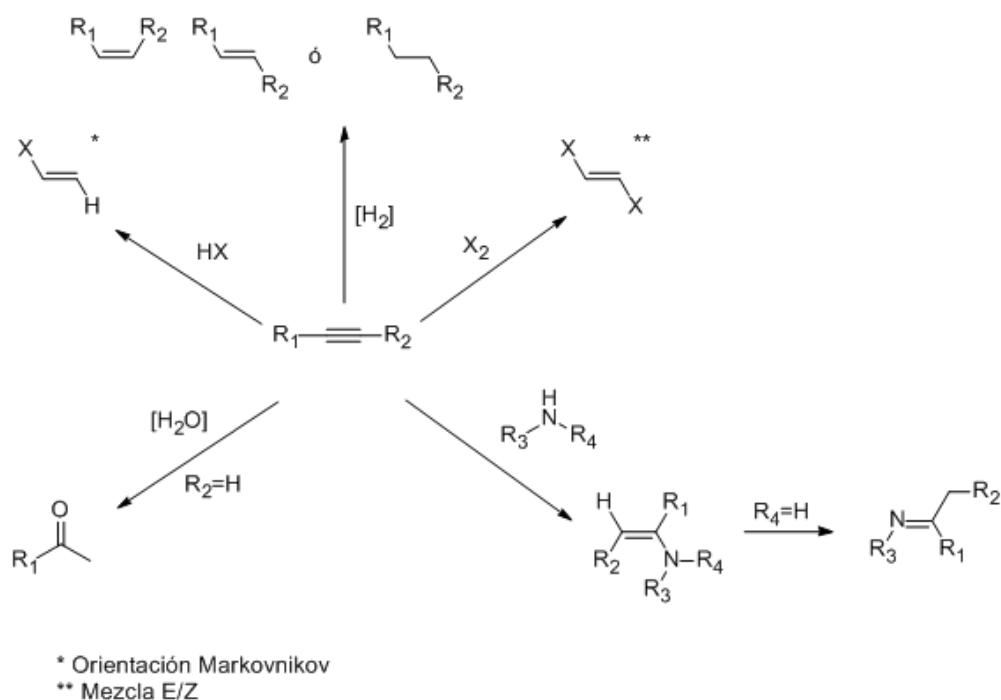


Figura 3: Descripción de la nube de densidad electrónica π en alquinos.

2.1.3 Reactividad general

Debido a sus características electrónicas, los acetilenos actúan en general como nucleófilos en forma libre y su funcionalización puede ser llevada a cabo mediante diferentes reacciones como son la adición de halógenos, formación de halohidrinas, la reducción en presencia de hidrógeno y su hidratación para la obtención de carbonilos. De esta manera pueden obtenerse compuestos de aplicación directa o intermediarios utilizados en reacciones posteriores. Las principales reacciones de alquinos, mencionadas anteriormente, se resumen en el **Esquema 1**.



Esquema 1: Principales reacciones de los alquinos.

2.1.4 Coordinación de los alquinos a centros metálicos

En 1827 el químico danés W. C. Zeise reportó la síntesis del primer complejo organometálico donde una insaturación funcionaba como ligante, tras hacer reaccionar K_2PtCl_4 con etanol. En su momento, se propuso que la fórmula molecular de este compuesto era $KCl \cdot PtCl_2 \cdot EtOH$ y no fue hasta el año 1950 que se estableció que la fórmula correcta de este complejo era $K[PtCl_3(C_2H_4)] \cdot H_2O$, el cuál contenía una molécula de etileno coordinada que se formaba a partir de la deshidratación del EtOH.^[7]

Desde entonces, muchos han sido los ejemplos descritos de este tipo de compuestos, aunque los intentos por preparar los correspondientes análogos con acetilenos no habían sido del todo exitosos. En 1961, Chatt, Guy y Duncanson reportaron uno de los primeros estudios de análogos de la sal de Zeise en presencia de alquinos^[8] (**Figura 4, A**), estos compuestos los cuáles poseen una gran dependencia de los grupos sustituyentes presentes en la insaturación, ya que si estos no son lo suficientemente voluminosos el complejo se presenta en forma dimérica.^[9]

La mejor manera de explicar el tipo de enlace M-L presente en los análogos de la sal de Zeise con alquinos, viene dada por el modelo propuesto por Dewar-Chat-Duncanson (**Figura 4, B**).^{[10], [11]}

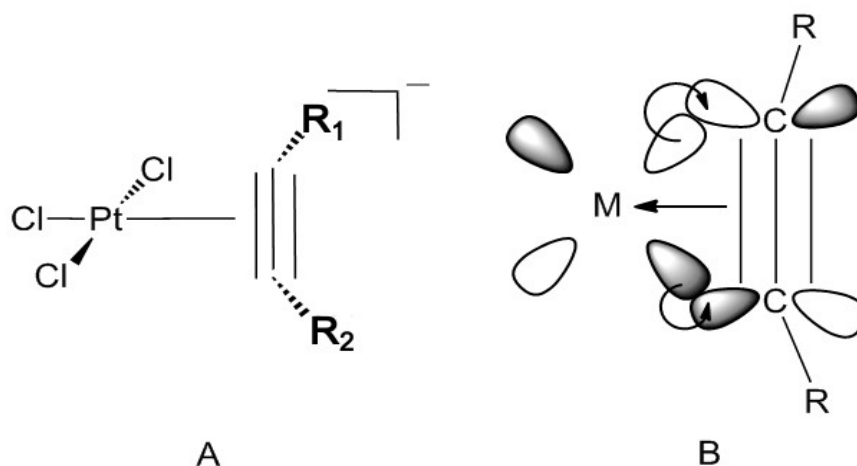


Figura 4: Sal de Zeise y orbitales involucrados en este tipo de interacción. [8]

En este modelo, la coordinación del enlace triple $C\equiv C$ implica la donación de los electrones π del triple enlace a un orbital d_{σ} vacío del metal de modo que la densidad electrónica queda deslocalizada alrededor de los tres centros. A su vez, si el metal posee electrones d_{π} disponibles estos podrían retrodonarse para ocupar los orbitales π^* en el fragmento orgánico.

En función de la capacidad retrodonadora del metal, se pueden observar dos situaciones: si el metal es un excelente donador π , el triple enlace puede llegar a debilitarse demasiado, lo que nos lleva a considerar estas especies como metalapropenacilos (**Figura 5, A**); por otro lado, si el metal es un débil donador de densidad electrónica π , la estructura es en mayor grado similar a lo antes propuesto por el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson, en donde la retrodonación es muy poca (**Figura 5, B**).

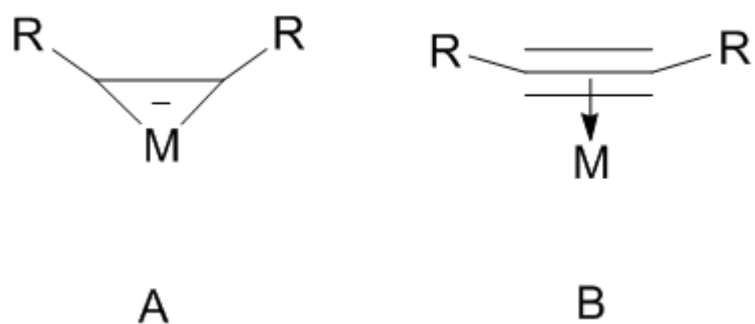


Figura 5: A. Mucha retrodonación. B. Ninguna retrodonación.

Este tipo de interacciones con el metal tiene como consecuencia la elongación del enlace C-C, ya que la transferencia de electrones del fragmento orgánico al metal debilita parcialmente el enlace π . Sin embargo, para este proceso es de mayor relevancia la capacidad retrodonadora del metal, ya que esta conduce al llenado del orbital π^* del ligante, disminuyendo el orden de enlace C-C. La disminución de densidad electrónica en el enlace insaturado provoca un cambio radical en la reactividad del mismo, haciéndolo susceptible a ataques nucleofílicos (contrastando con su reactividad en estado libre, donde experimenta reacciones de adición electrofílica). La inversión de la reactividad química, como en este caso, es un efecto conocido como *umpolung*.^[7]

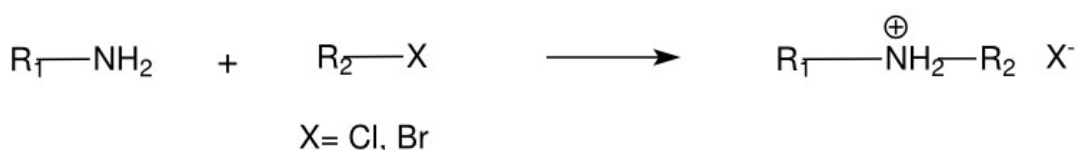
Debido a este cambio de reactividad es posible llevar a cabo la hidroaminación de alquinos. En comparación con sus análogos olefínicos, los alquinos presentan un carácter más electronegativo y, por lo tanto, son mejores aceptores π .^[12] Esta característica se refleja en la reactividad de sus complejos bajo condiciones de hidroaminación: son mucho más susceptibles a ataques nucleofílicos.^{[13], [14]}

En los últimos años se han reportado diversas reacciones de hidroaminación de alquinos catalizados por complejos de metales de grupos representativos, de transición temprana, tardía y tierras raras, bajo una diversidad de mecanismos detallados más adelante. ^{[15], [16]}

2.2 Formación de enlaces C-N en síntesis orgánica

Actualmente, existen diversas metodologías para la formación de enlaces C-N, enfocadas principalmente en la síntesis de aminas, las cuáles son un grupo de compuestos de gran relevancia dentro de la síntesis orgánica. ^[6]

Uno de los métodos más sencillos empleados para la obtención de aminas di o trisustituidas suele ser la alquilación de aminas primarias, reacción tipo S_N2 que se lleva a cabo en presencia de halogenuros de alquilo primarios, que producen haluros de amonio alquilados, los cuales pueden desprotonarse posteriormente para dar lugar a la amina correspondiente (**Esquema 2**). Una de las grandes desventajas que presenta este proceso es la sobrealquilación, dando mezclas muy complejas. Es por esto que esta reacción se prefiere para la síntesis de aminas terciarias.

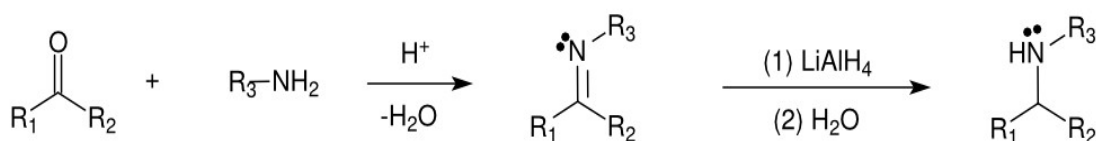


Esquema 2: Reacción general de sustitución de aminas primarias en presencia de halogenuros de alquilo.

Por otro lado, la aminación reductiva es el método más generalizado de síntesis de aminas (**Esquema 3**). A comparación de la alquilación, mediante esta reacción se

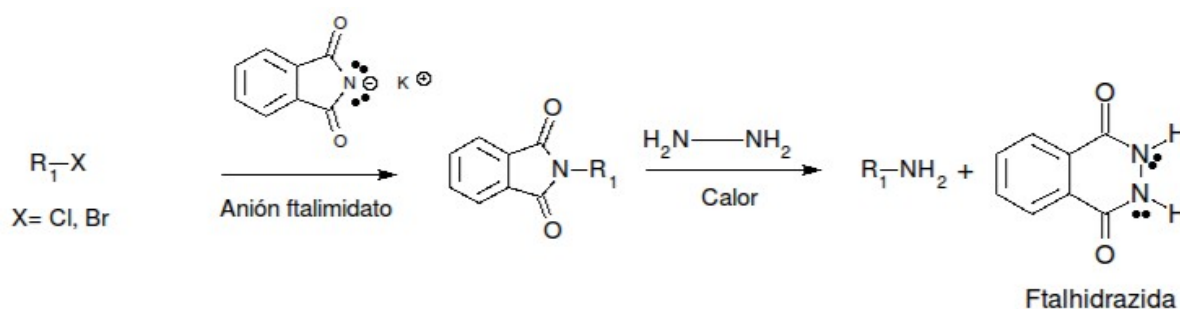
pueden obtener aminas primarias a partir de la condensación de hidroxilamina, seguida de la reducción de la oxima, sin riesgo de subproductos. La reducción de las iminas correspondientes a la condensación de aminas primarias y secundarias da lugar a las aminas correspondientes. Una desventaja de este método es el uso de un agente reductor ya que, por ejemplo, para la reducción de la sal de iminio (las cuáles suelen ser muy inestables y por lo tanto difíciles de aislar) formada de la condensación de una amina secundaria, este debe ser selectivo hacia la imina dejando intacto al carbonilo. Tradicionalmente se utilizaba NaBH_3CN el cuál resulta muy tóxico y no muy efectivo.

Afortunadamente, en la actualidad el triacetoxiborohidruro de sodio $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$, (menos tóxico) prácticamente ha sustituido a este reactivo.

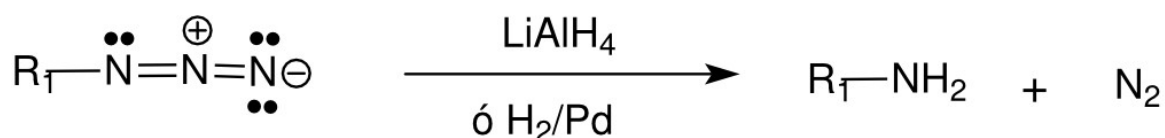


Esquema 3: Aminación reductiva.

En 1887, Siegmund Gabriel desarrolló lo que hoy se conoce como la síntesis de Gabriel (**Esquema 4**), para obtener aminas primarias sin peligro de sobrealquilación. Utilizando el anión ftalimidato (el cuál debido a su naturaleza solo se podía alquilar una vez), a través de una sustitución nucleofílica $\text{S}_{\text{N}}2$ (lo cuál nuevamente nos limita a haluros de alquilo primarios) calentando en presencia de hidrazina, se obtiene la amina primaria correspondiente. Este reacción tiene como fuerza directora la formación de la ftalhidrazida (compuesto heterocíclico muy estable).

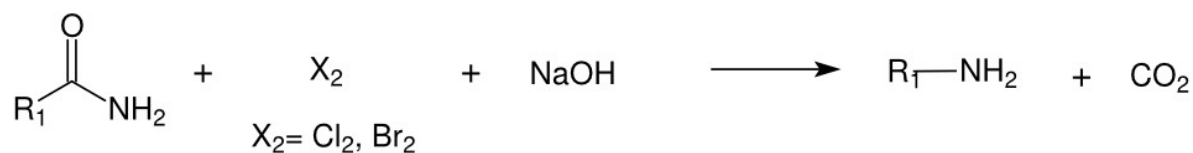


Las azidas, son compuestos nitrógenados que funcionan como excelentes nucleófilos para la obtención de aminas primarias. Desplazan fácilmente a haluros de alquilo primarios y secundarios no impedidos y las alquilazidas obtenidas se pueden reducir fácilmente a las aminas primarias (**Esquema 5**). Una gran desventaja de este método es que las alquilazidas tienden a ser explosivas por lo que la reducción de las mismas se lleva a cabo sin purificarlas, lo que hace más difícil su manipulación y la purificación de los productos.



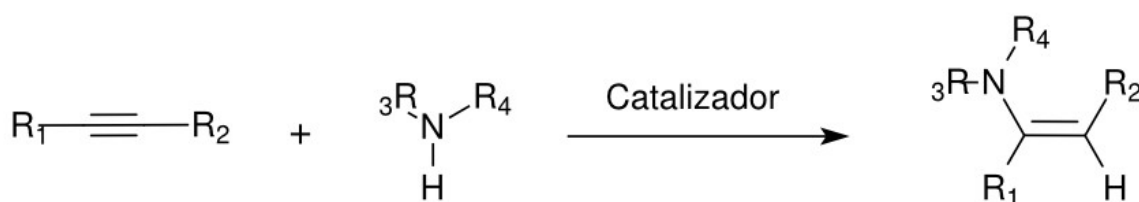
Esquema 5: Reducción de azidas para la síntesis de aminas primarias.

La degradación o reordenamiento de Hoffman se utiliza para sintetizar alquilo y arilo aminas primarias (**Esquema 6**). Aún cuando existen diversos métodos para la obtención de aminas de este tipo, la mayoría se limitan a la sustitución nucleofílica de un haluro de alquilo primario. El reordenamiento de Hofmann puede dar lugar a aminas primarias con grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios, aunque una de sus desventajas más relevantes (al igual que la mayoría de las reacciones mencionadas anteriormente) es su baja economía atómica.



Esquema 6: Reordenamineto de Hofmann para la síntesis de aminas primarias.

2.3 Hidroaminación de alquinos



Esquema 7: Hidroaminación de alquinos.

La adición directa de una amina primaria o secundaria a un enlace insaturado carbono-carbono, conocida como hidroaminación (**Esquema 7**), da acceso de manera fácil y eficiente a compuestos nitrogenados de alto valor agregado y de gran importancia industrial.

La hidroaminación de alquinos ofrece una gran alternativa para la síntesis de iminas y enaminas, intermediarios con una gran utilidad sintética (aunque estos pueden ser reducidos a las correspondientes aminas si es que estas son el producto deseado). Es una reacción que se lleva a cabo con una alta selectividad, en un solo paso y además posee una gran economía atómica, puesto que en principio, todos los reactivos se encuentran en el producto de adición.^[17]

Se han realizado estudios exhaustivos de este tipo de reacciones, mostrando que al menos desde punto de vista termodinámico es posible llevarlas a cabo bajo condiciones estándar ya que el proceso es exergónico y ligeramente exotérmico.^{[18].}

[19], [20] Aún cuando la mayoría de los estudios experimentales que se han llevado a cabo se enfocan principalmente al estudio de olefinas y desafortunadamente los datos experimentales para las reacciones con alquinos no se han reportado, se estima que la adición de amoniaco a acetileno es alrededor de 63 kJ/mol más exotérmica que la adición a etileno (cálculos semiempíricos-AM1).^[21] De acuerdo a esta estimación, la hidroaminación de alquinos es, en teoría, más favorable que la de alquenos.

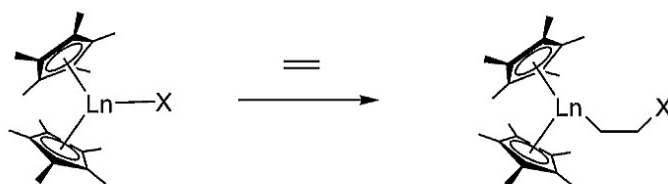
En general, estas reacciones son difíciles de llevar a cabo debido principalmente a dos factores: primero, se requiere superar la gran energía de activación de la adición directa de aminas a través del enlace insaturado $C\equiv C$, consecuencia de la repulsión electrostática entre el par electrónico libre de la amina en el átomo de nitrógeno y el enlace del alquino y la gran diferencia de energía entre los orbitales involucrados en la formación del estado de transición.^[22] El aumento de temperatura para tratar de superar esta barrera energética suele ser contraproducente, ya que tiende a desplazar el equilibrio de la reacción hacia las materia primas debido a que la entropía del proceso es negativa. En segundo lugar, la cicloadición [2+2] del enlace N-H a alquinos esta prohibida por simetría.^[23]

Debido a este conjunto de factores, se requiere el uso de catalizadores que permiten abrir una ruta alternativa de reacción, que implique una menor energía y haga más compatibles a las materias primas.^[24]

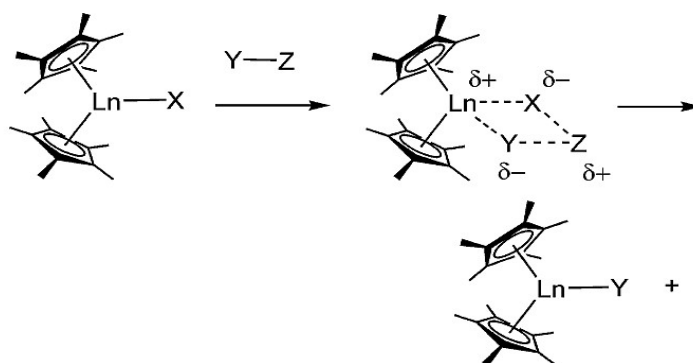
2.3.1 Hidroaminación catalizada por complejos de tierras raras y metales de grupos representativos.

Los complejos de metales de tierras raras catalizan la hidroaminación de alquinos mediante un mecanismo conocido como “de inserción”. En este se lleva a cabo la

inserción de enlace insaturado carbono-carbono en el enlace metal-amido formado tras una protonólisis del precursor catalítico. En años recientes, se ha demostrado que los organolantánidos son catalizadores altamente eficientes para la hidroaminación intramolecular de aminoalquenos y aminoalquinos, los cuáles presentan ciertas ventajas como su baja toxicidad y la exclusión de pasos como la adición oxidativa/eliminación reductiva (típicos para los metales de transición tardía) ya que poseen un sólo estado de oxidación estable (+3). Debido a su alta electrofília son poco tolerantes a grupos funcionales con oxígeno y pueden llevar a cabo ya sea la inserción de una insaturación carbono-carbono (**Esquema 8**) o la metátesis de un enlace σ (**Esquema 9**).

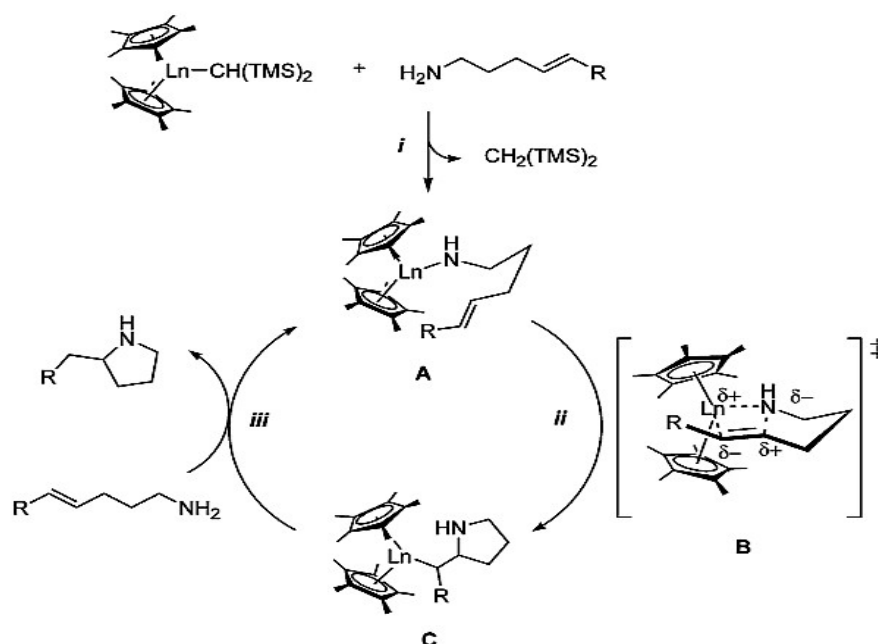


Esquema 8: Inserción de olefinas catalizada por organolantánidos.



Esquema 9: Metátesis de enlace σ catalizada por organolantánidos.

El mecanismo de inserción fue establecido experimentalmente en 1989 por el grupo de investigación de T. J. Marks para la hidroaminación de aminoalquenos (**Esquema 10**).^{[25],[26],[27]}



Esquema 10: Ciclo catalítico establecido para la hidroaminación de aminoalquenos catalizada por organolantánidos.^[26]

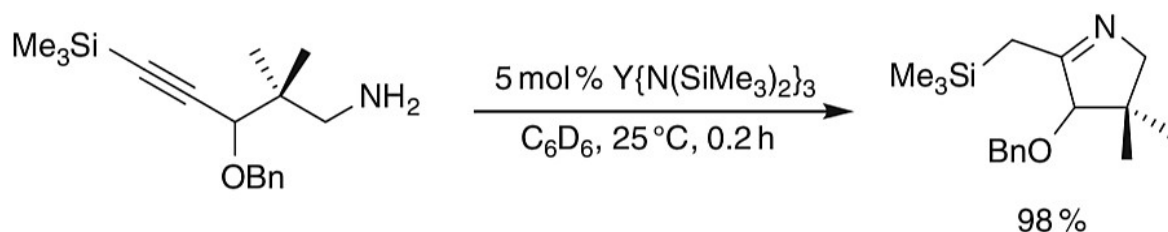
En el, la especie catalíticamente activa **A** se forma tras la protonólisis del precursor catalítico por un equivalente de amina presente en el medio (paso i, Esquema 5). Enseguida **A** pasa por un estado de transición de cuatro centros (paso ii, especie **B**, Esquema 5) en el que el alqueno se inserta en el enlace Ln-N, dando lugar a la especie **C**. Este paso suele ser considerado el paso limitante para la hidroaminación de alquenos debido a que se estima que el paso de inserción es térmicamente neutro.^{[28],[29]} Por último, la protónólisis de **C** por un segundo equivalente de amina (iii), el cuál es considerado un paso ligeramente exotérmico, regenera el catalizador **A**, liberando el producto de hidroaminación.

Las tierras raras catalizan la hidroaminación de aminoalquinos internos y terminales de forma efectiva, y en general, bajo el mismo mecanismo mostrado para los aminoalquenos.^{[27], [30], [31]} En contraste, la inserción de alquinos en un enlace Ln-N es

muy exotérmica y la protonólisis de la especie vinílica resultante suele ser térmicamente neutra. A pesar de estas pequeñas diferencias, en general se propone que para este tipo de reacciones el paso determinante de reacción es la inserción de la insaturación, seguida de una rápida protonólisis basados en las observaciones experimentales hasta ahora conocidas.^[31]

Aún cuando los primeros sistemas catalíticos descubiertos basados en lantanocenos son sensibles al aire y a la humedad, lo cuál limita su aplicación industrial; su actividad catalítica no ha podido ser superada, y aún actualmente, pocos son los ejemplos de catalizadores pos-metalocénicos basados en estos metales.

El grupo de trabajo de T. Livinghouse ha desarrollado catalizadores derivados del $\text{Ln}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3$ y con ligantes auxiliares como quelatos de diaminas con una buena actividad en la hidroaminación de aminoalquinos, los cuáles presentan tolerancia a ciertos grupos funcionales (**Esquema 11**).^[32]

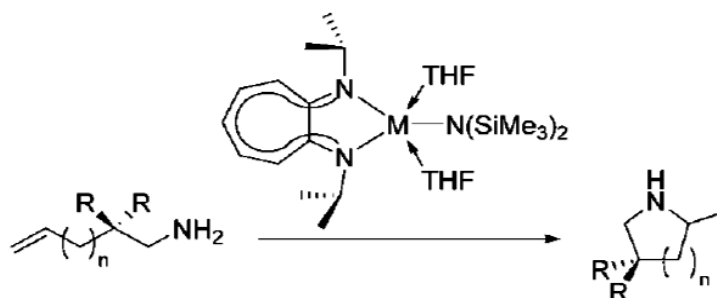


Esquema 11: Catálisis basada en un catalizador de Ytrio, tolerante a un grupo funcional con oxígeno.^[32]

Un mecanismo de gran similitud al descrito en el **Esquema 10** se ha propuesto para la hidroaminación de aminoalquenos mediante el uso de metales alcalinos como el litio,^[33] metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio)^[34] y el aluminio.^[35]

En años recientes, Roesky y colaboradores han investigado la reactividad de ciertos complejos de calcio y estroncio; se ha demostrado que este tipo de elementos

pueden ser utilizados con cargas tan bajas de catalizador de hasta el 2% mol de catalizador (**Esquema 12, Tabla 1**).^{[36],[37]}



Esquema 12: Reacción de hidroaminación catalizada por complejos de Ca y Sr.^{[36],[37]}

R	n	M	[cat.]/[s] /%	T /°C	t /h	Conv. /%
H	1	Ca	10	25	40	>90
H	1	Sr	10	25	72	70
Me	1	Ca	2	25	3.5	>95
Me	1	Sr	3	25	72	90
Ph	1	Ca	2	25	1	99
Ph	1	Sr	3	25	1.5	99
Me	2	Ca	8	60	15	>90
Me	2	Sr	15	60	15	>80

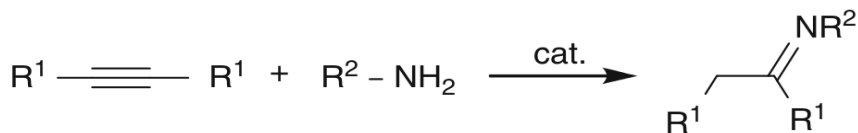
Tabla 1: Resultados Esquema 12, para diferentes aminoalquenos.^{[36],[37]}

Aunque no se ha documentado mucha información cinética y mecanística de este tipo de sistemas, se ha obtenido evidencia experimental acerca de los pasos de inserción y protonólisis para ciertos catalizadores a base de magnesio.^{[38],[39]}

2.3. 2 Hidroaminación catalizada por metales de transición temprana.

Una variedad de sistemas catalíticos basados en metales de transición temprana se han descubierto para facilitar la hidroaminación intermolecular de alquinos. Los primeros catalizadores de esta familia, fueron introducidos en 1992, por los grupos de investigación de T. Livinghouse y R. G. Bergman. En este sentido, destaca principalmente el uso de complejos basados en titanio y, en general, en presencia de

ligantes auxiliares ciclopentadienilo, ^[40] debido a que se ha observado que análogos de estos catalizadores a base de zirconio presentan una menor reactividad en la hidroaminación de alquinos internos (**Tabla 2, Esquema 13**).^{[41], [42]}



Esquema 13: Reacción de hidroaminación llevada a cabo por complejos de Zr y Ti. ^{[41], [42]}

R ¹	R ²	Cat.	% Cat.	T (°C)	t, (hrs.)	Rendimiento (%)
Ph	2,6-Me ₂ C ₆ H ₃	1	3	120	312	60
Ph	Ph	2	3	100	72	92

Tabla 2: Rendimientos de la hidroaminación catalizada por complejos de Zr y Ti. ^{[41], [42]}

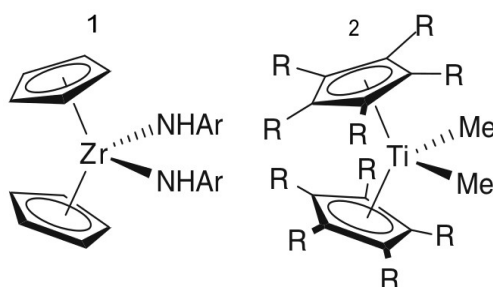
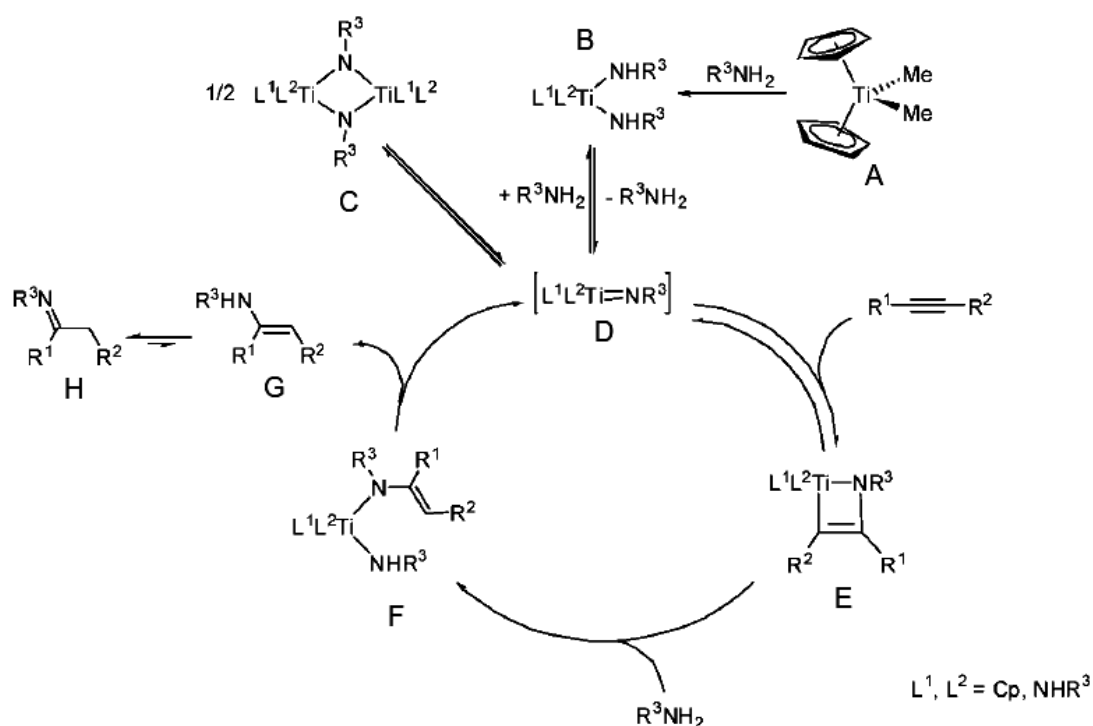


Figura 6: Catalizadores de Zr y Ti utilizados en la hidroaminación catalítica de alquinos.

Estos metales llevan a cabo la reacción de hidroaminación a través de un mecanismo imido (**Esquema 14**).^{[43], [44], [45], [46]} En este, se identifica como la especie catalíticamente activa a la especie metal-imido (**D, Esquema 14**).^{[47][42]}



Esquema 14: Mecanismo imido propuesto para la hidroaminación de alquinos catalizada por complejos de titanio. ^[43]

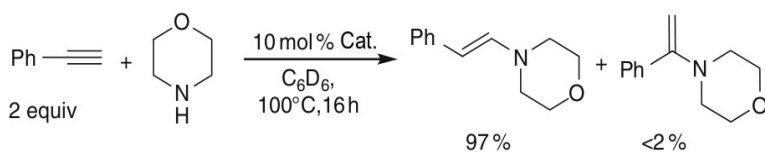
Como se muestra en el mecanismo, la especie imido se forma tras una secuencia de eliminaciones alfa en la amina desde la especie **(A)**, generando la especie diamido **(B)**, hasta llegar a la especie imido **(D)**. Dependiendo de la demanda estérica de los ligantes auxiliares e imido, la especie imido **(D)** puede estar en equilibrio con un complejo imido dimérico **(C)**, entre menores sea la demanda de los ligantes, el equilibrio se desplazará de manera preferente hacia la especie dimérica **(C)**; la formación de esta especie en el seno de reacción se refleja en la disminución de la conversión de la materia prima o bien en el aumento de los tiempos de reacción.^[17]

Formado el complejo imido **(D)**, el alquino se inserta en el enlace Ti=N dando lugar a un azametallaciclobuteno **(E)** mediante una cicloadición [2+2], el cuál en un paso subsecuente de protonólisis por un equivalente de amina libre genera la especie **(F)**, intermediario en el que se efectúa una alfa-eliminación sobre la amina adicionada en el paso anterior, liberando la enamina **(G)** correspondiente, la cuál fuera de la esfera

de coordinación puede tautomerizar a la imina (**H**) siempre y cuando uno de los sustituyentes del nitrógeno sea hidrógeno, regenerando así el catalizador (**D**).

El aislamiento y caracterización de especies del intermediario azametalciclobuteno (**E**), es una de las razones que sustentan este mecanismo. [48]

En este contexto, debe hacerse notar que los catalizadores a base de titanio solo pueden ser usados en presencia de aminas primarias, contrariamente a la gran mayoría de catalizadores basados en metales de transición tardía; aunque en años recientes se han encontrado catalizadores a base de zirconio, los cuáles presentan excelentes resultados en la hidroaminación de alquinos terminales en presencia de aminas secundarias (**Esquema 15, Figura 7**). [49]



Esquema 15: Reacción de hidroaminación en presencia de una amina secundaria.

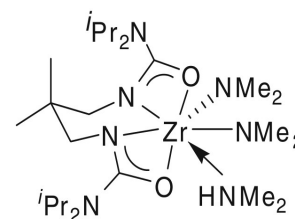
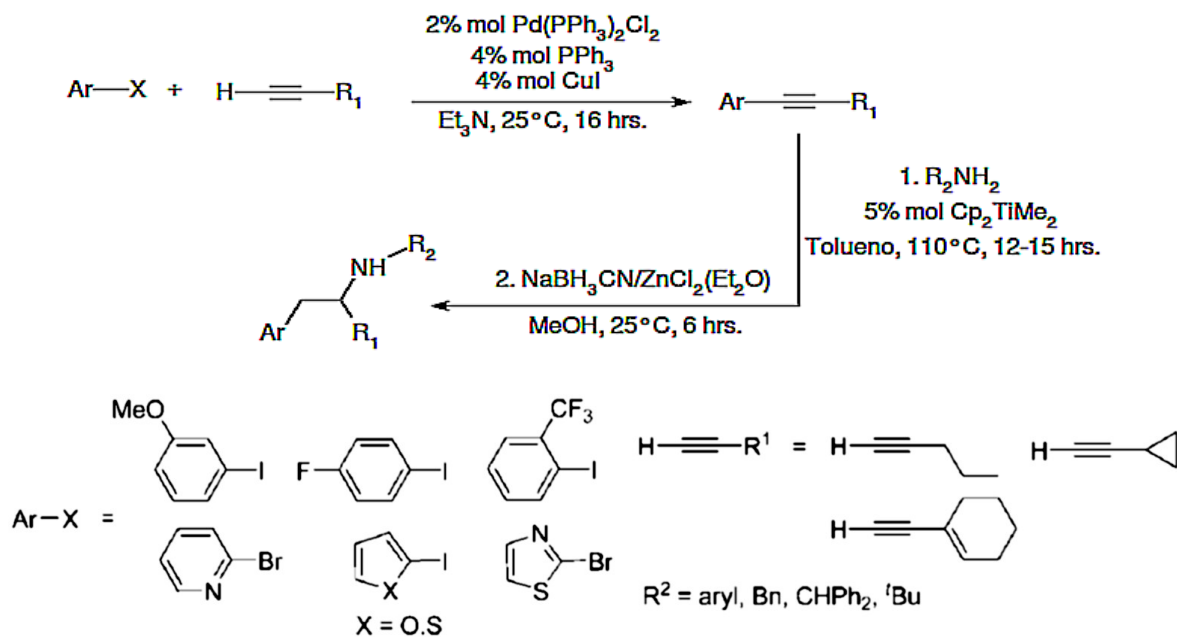


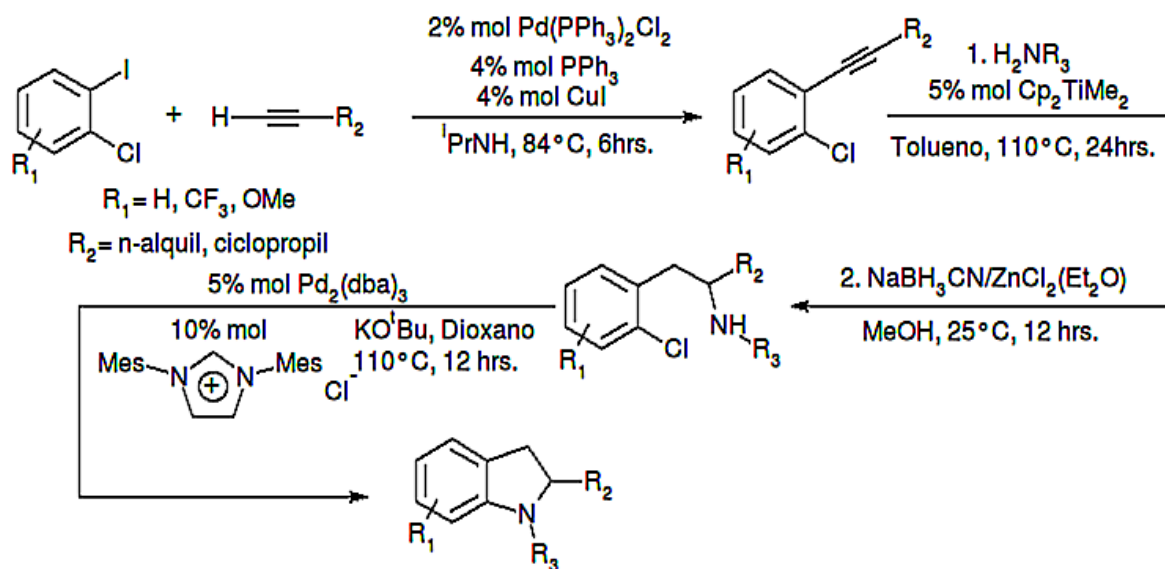
Figura 7: Catalizador de zirconio utilizado en el Esquema 10.

Aún con esto, la hidroaminación catalizada por complejos de titanio se ha convertido en una herramienta importante para la síntesis de moléculas muy complejas, por ejemplo, moléculas con actividad biológica como β -ariletilaminas las cuáles pueden ser sintetizadas mediante una secuencia de tres pasos (acoplamiento cruzado de Sonogashira/ hidroaminación/ reducción) y como una extensión de esta síntesis se han sintetizado esqueletos de indolina o pirrolizidina, demostrando así la gran diversidad de grupos que son tolerados en estos sistemas (como halógenos y un gran rango de heterociclos como furanos, tiofenos y tiazoles) (**Esquema 16 y 17**). [50].

[51]



Esquema 16: Síntesis de β-ariletilaminas mediante hidroaminación catalizada por titanio en una secuencia de tres pasos.^[50]



Esquema 17: Síntesis de indolinas vía hidroaminación intermolecular / secuencias de acoplamiento cruzado.^[51]

Una de las grandes desventajas de los catalizadores basados en metales de transición temprana suele ser en gran medida su alta oxofilia y sensibilidad al aire y a la humedad lo cuál limita la compatibilidad de estos sistemas con ciertos grupos funcionales diferentes a halógenos, por ejemplo, grupos que los complejos de titanio toleran bastante bien (**Esquema 17**).^[50]

2.3. 3 Hidroaminación catalizada por metales de transición tardía.

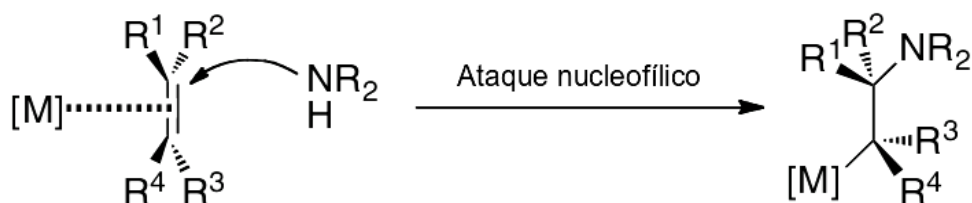
El estudio de la reactividad de complejos de metales de transición tardía en la hidroaminación de alquinos y alquenos ha tenido un gran auge en la última década.

^[52] En general, los metales de transición tardía son relativamente estables al aire y a la humedad, además de tolerantes a la mayoría de grupos funcionales polares lo que hace a estos sistemas convenientes para su posible aplicación en síntesis a nivel industrial.

Una gran variedad de catalizadores de diferentes metales de transición tardía han sido empleados para llevar a cabo esta reacción; complejos a base de rutenio, rodio, iridio, paladio y platino han sido de los primeros complejos utilizados para este fin. ^[53]

Haciendo uso de estos metales, el mecanismo de hidroaminación puede llevarse a cabo de dos maneras diferentes:^{[16], [52], [54]}

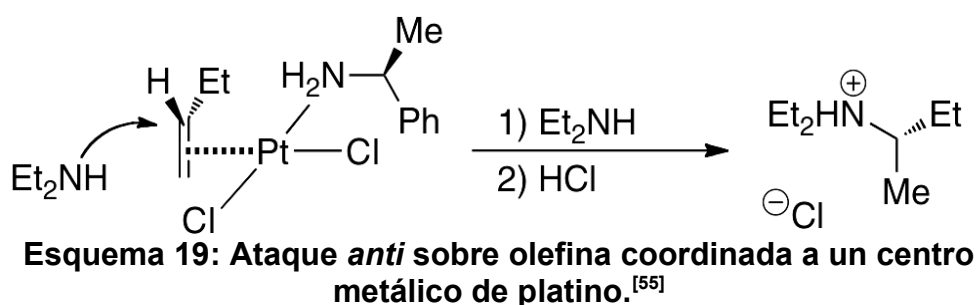
I) Ataque nucleofílico fuera de la esfera de coordinación (**Esquema 18**).



Esquema 18: Hidroaminación de alquenos mediante la activación del enlace insaturado C-C.

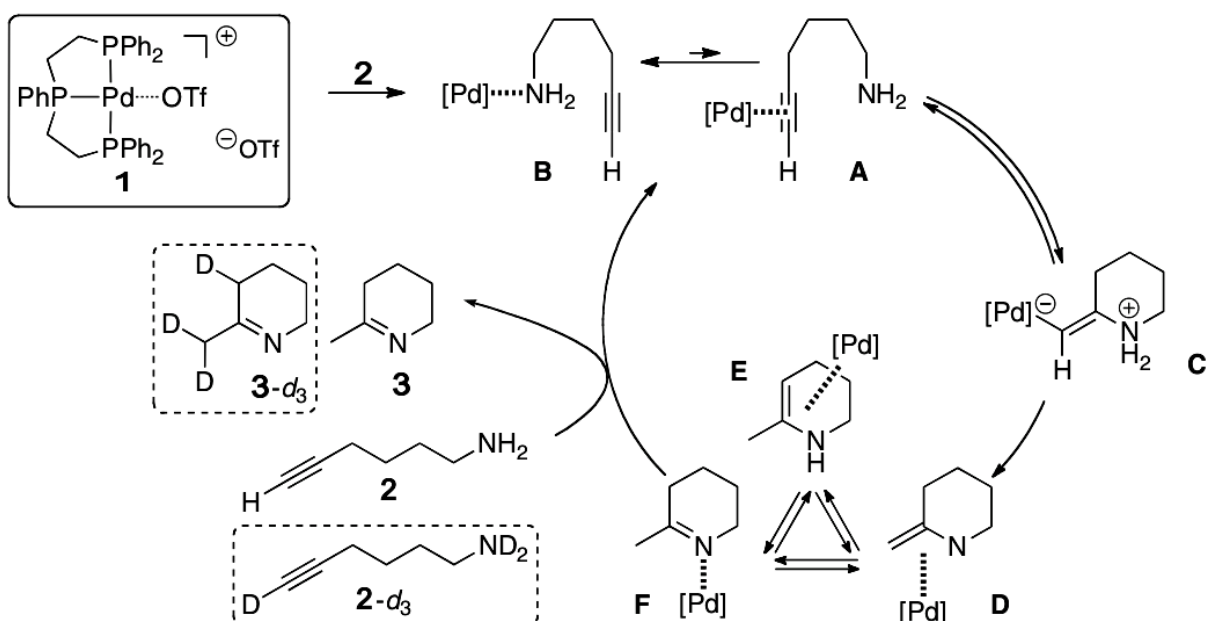
Considerando la reacción descrita en el **Esquema 18**, el ataque de la amina ocurre fuera de la esfera de coordinación del complejo metálico sobre el enlace múltiple C-C que se encuentra coordinado.

Mediante el uso de complejos de platino conteniendo una olefina proquiral^[55], se ha demostrado que para este caso en particular, el nucleófilo se adiciona a la olefina en forma *trans* al metal (es decir, desde el lado opuesto a este) (**Esquema 19**).



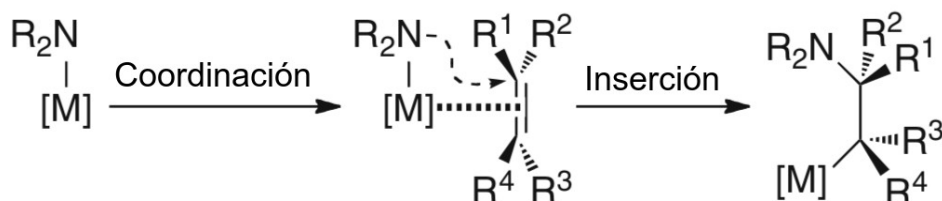
Un ejemplo típico de este tipo de mecanismo, se encuentran en un sistema a base de paladio (II) utilizado en la hidroaminación intramolecular del 6-aminohexino, mostrado en el **Esquema 20**.^[56] Mediante la coordinación directa del enlace insaturado C≡C al centro metálico (ácido de Lewis), (**A**), el enlace múltiple C-C se vuelve susceptible a ataque nucleofílicos. Mediante estudios de titulación calorimétrica y espectroscopia IR *in situ*, se sugiere que la interacción inicial de (**2**) con (**1**) ocurre en cierta medida por la coordinación de la amina al paladio (**B**), especie que se encuentra en equilibrio con (**A**). Así, el par electrónico de la amina ataca a uno de los carbonos del alquino coordina en (**A**), dando lugar a el intermediario (**C**), el cuál ha sido caracterizado mediante RMN. Este intermediario sufre transposiciones de protón, las cuáles ocurren intramolecularmente probablemente bajo la influencia del paladio a través de las especies (**D**) y (**E**) lo cuál da lugar a la imina correspondiente coordinada al metal, (**F**),^[57] la cuál es desplazada

por una nueva molécula de aminoalquino, regenerando así la especie catalíticamente activa.



Esquema 20: Mecanismo de la hidroaminación intramolecular del 6-aminoalquino catalizada por $[Pd(Triphos)](OTf)_2$.^[56]

II) Ataque nucleofílico dentro de la esfera de coordinación (**Esquema 21**).



Esquema 21: Hidroaminación de alquenos mediante la activación del enlace N-H.

Mediante la vía de activación ilustrada en el **Esquema 21**, el primer proceso es la formación de especies metal-amido, seguida por la coordinación e inserción del enlace múltiple $C=C$.

En este tipo de reacciones, el estado de oxidación del metal cambia en ± 2 , por lo

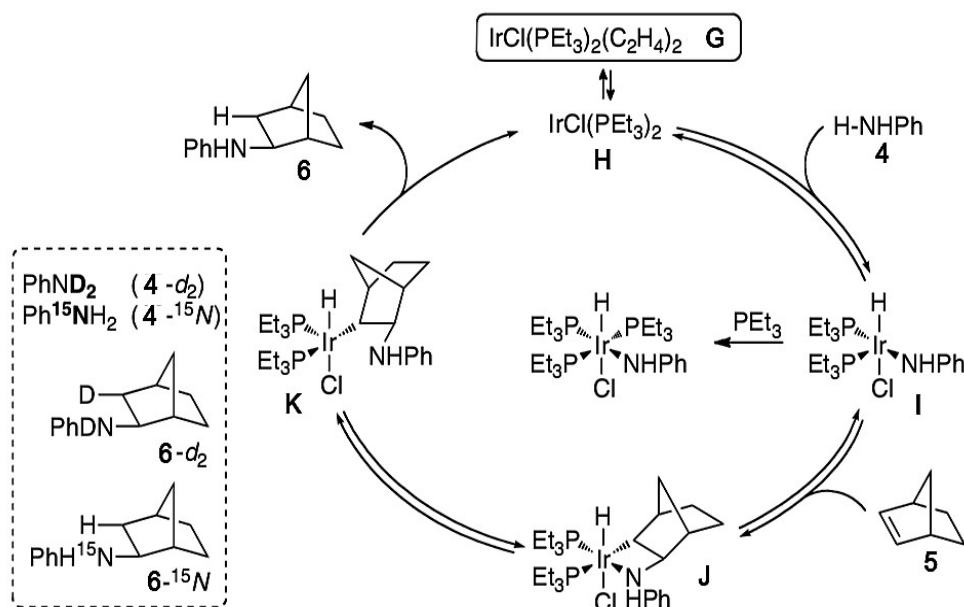
tanto, este vía de activación funciona bien con pares redox de metales como son Pd⁰/Pd²⁺, Pt⁰/Pt²⁺, Ir¹⁺/Ir³⁺, etc. Es necesario que para que la catálisis ocurra la especie catalíticamente activa sea compatible con los cambios de oxidación necesarios.

La elucidación del mecanismo de la hidroaminación intermolecular de norborneno usando como precursor catalítico la especie [IrCl(PEt₃)₂(C₂H₄)₂] ha dado pruebas experimentales de gran relevancia las cuáles son un gran soporte para la propuesta de esta vía de activación en la cuál la adición del nucleófilo es *cis* al metal **(Esquema 22)**.^[58]

En el ciclo catalítico antes referido, la activación de la amina vía la adición oxidativa a un metal de transición tardía en bajo estado de oxidación implica en primera instancia la disociación de ligantes de la esfera de coordinación de **(G)** y la reducción del complejo a una especie catalíticamente activa de 14e⁻ o 16e⁻ **(H)**, seguida de la adición oxidativa de la amina **(4)**, resultando en la formación del complejo amido **(I)**. En un paso subsecuente sobre **(I)**, el alqueno/alquino se coordina al metal y se inserta en el enlace Ir-N generando la especie **(J)**. La eliminación reductiva del producto **(6)** regenera el catalizador **(H)**.

Los experimentos de marcaje isotópico indican que esta reacción procede vía la adición oxidativa de la amina y la eliminación reductiva del producto de hidroaminación. La reacción en presencia de anilina deuterada **(4-d₂)** resulta en el intermediario análogo deuterado **(J-d₂)**, y finalmente se obtiene el producto de hidroaminación deuterado, en el cuál solo se obtiene marcaje isotópico en la posición 3-exo junto con el marcaje de ND **(6-d₂)**. Por otro lado, la reacción en presencia de intermediarios marcados con isótopos de deuterio y nitrógeno 15 **(J-d₂ y J-¹⁵N)** dan como resultado los productos **6-d₂ y 6-¹⁵N** cuantitativamente y no se

obtienen los productos de marcaje cruzado (**6** o **6-¹⁵N-d₂**), lo que demuestra que la adición del enlace N-H ocurre oxidativamente y la eliminación del producto reductivamente.



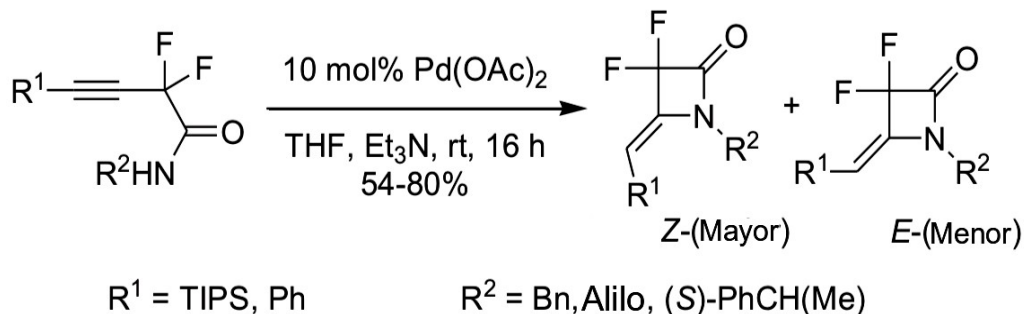
Esquema 22: Hidroaminación de norborneno catalizada iridio.^[58]

En cualquiera de los casos anteriores, el comportamiento del catalizador utilizado depende en gran medida de los ligantes auxiliares coordinados al metal, el sustrato utilizado y las condiciones de reacción, además del estado de oxidación del centro metálico como se especificó anteriormente.

En general, el paladio es por mucho el metal más utilizado en la hidroaminación catalítica de alquinos; ^{[52],[54],[59]} una aplicación de gran relevancia es la síntesis de β -lactamas (**Esquema 23**) ^[60], las cuáles son compuestos de gran relevancia e

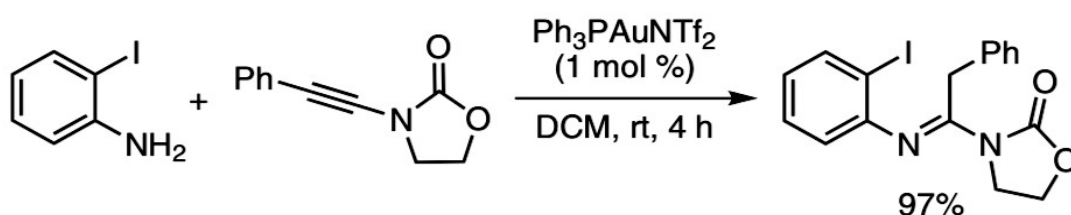
importancia farmacéutica ya que forman parte fundamental de varias familias de antibióticos siendo las principales las familias de las penicilinas y las cefalosporinas.

[61]



Esquema 23: Síntesis de β -lactamas catalizada por paladio. [61]

Recientemente, el empleo de catalizadores a base de oro ha resultado de gran importancia. La gran ventaja de este tipo de sistemas, es que debido a la gran tolerancia que presenta a diversos grupos funcionales, ni el oxígeno ni la humedad deben ser removidos del medio de reacción y grupos funcionales como los haluros de arilo son muy bien tolerados (**Esquema 24**). [62]

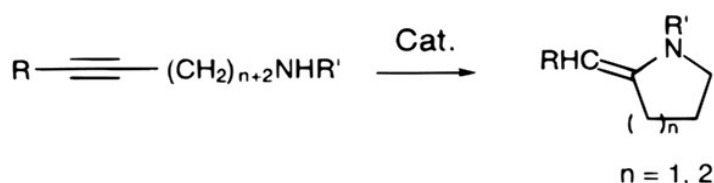


Esquema 24: Hidroaminación de alquinos internos catalizada por oro en presencia de grupos funcionales halógeno. [62]

En este sentido, una vertiente prometedora pero poco estudiada es el uso de catalizadores a base de Ni(0) y/o Ni(II) (ya que se sabe que metales de transición tardía con configuración d^8 o d^{10} particularmente presentan una alta eficiencia

catalítica para este tipo de reacciones).^[16]

En esta temática, destaca el trabajo del grupo de investigación de T. E. Müller, quienes en el año 2000 publicaron uno de los primeros ejemplos de la reactividad de este centro metálico en su estado de oxidación más bajo utilizado en la hidroaminación catalítica de 6-aminohexino en presencia de diferentes ligantes (**Esquema 25, Tabla 3**).^[63]

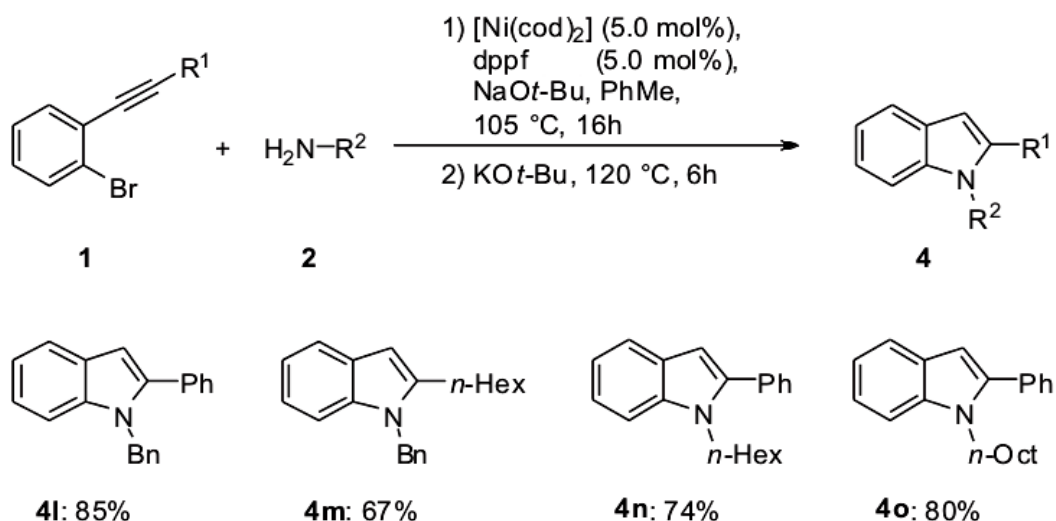


Esquema 25: Hidroaminación intramolecular de alquinos aromáticos catalizada por diferentes metales de transición tardía.

Complejo	Disolv.	T (°C)	Conv. (%)
[Ni(cod) ₂]	THF	66	2
[Ni(CO) ₂ (PPh ₃) ₂]	EtOH	78	11
	Tolueno	111	0
[Ni(PPh ₃) ₄]	THF	66	28
[(Ni(triphos)) ₂ (cod)]	Tolueno	111	100

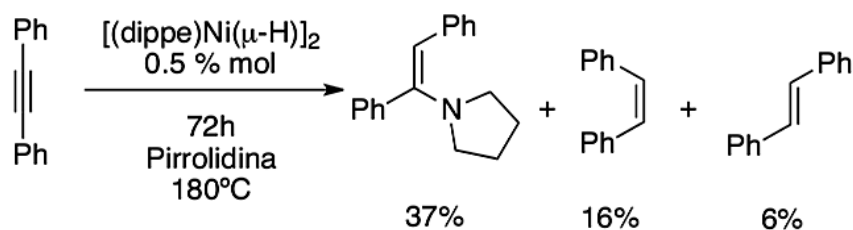
Tabla 3: Hidroaminación de 6-aminohexino catalizada por diferentes especies de Ni(0).

En 2011, L. Ackermann *et al* reportaron un sistema catalítico a base del sistema Ni(COD)₂/dppf en la hidroaminación intramolecular del producto de aminación intermolecular obtenido de la reacción entre haluros de arilo y aril o alquil aminas, secuencia utilizada en la síntesis de diversos indoles (**Esquema 26**).^[64]



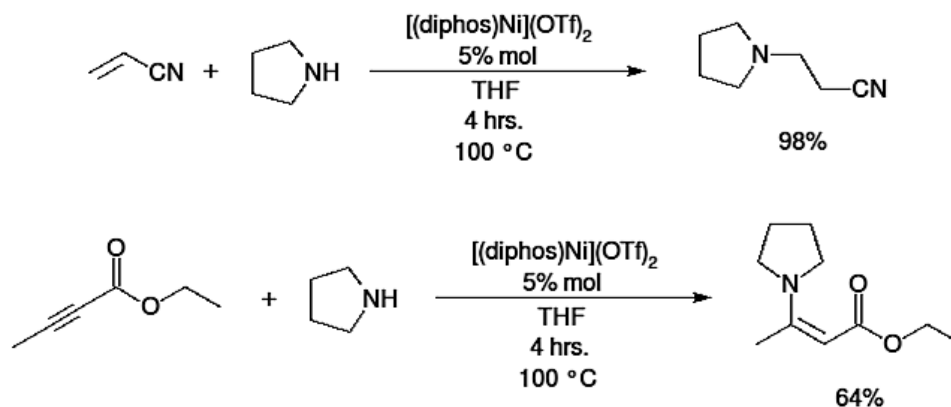
Esquema 26: Síntesis de indoles con alquil aminas catalizada por níquel. ^[64]

En este sentido, en el mismo año nuestro grupo de investigación reportó la hidroaminación intermolecular de difenilacetileno en presencia de pirrolidina y la hidroaminación intramolecular de 2-etinilanilina empleando un complejo de Ni(I) como precursor catalítico (**Esquema 27**). Mediante el uso de este precursor se obtuvieron los productos de hidroaminación correspondientes aunque, debido a la características electrónicas de la especie catalíticamente activa, se favorecen también los productos de hidrogenación por transferencia. ^[65]



Esquema 27: Hidroaminación intermolecular de difenilacetileno con pirrolidina catalizada por níquel. ^[65]

Adicionalmente, nuestro grupo de trabajo realizó un estudio de la hidroaminación basada en este metal, obteniéndose un buen sistema catalítico para la hidroaminación de alquenos y alquinos conjugados con grupos electroattractores mediante el empleo de catalizadores basado en un centro de Ni(II) (**Esquema 28**).^[66]



Esquema 28: Hidroaminación de alquenos y alquinos activados catalizada por níquel.^[66]

Considerando los resultados anteriormente expuestos obtenidos por nuestro grupo de investigación, en el presente trabajo se pretendió mejorar el proceso anterior, en base a el estudio del efecto que tiene sobre la reactividad del centro metálico (en cualquiera de sus posibles estados de oxidación) el uso de ligantes auxiliares con una gama de propiedades electrónicas y estéricas, de tal manera que se volviera un centro metálico más activo en la hidroaminación no sólo de alquinos conjugados con grupos electroattractores, si no también de sus análogos no activados para la reacción de hidroaminación.

3. Objetivos

3. Objetivos

Objetivo general.

1. Llevar a cabo la hidroaminación de compuestos de carbono insaturados (alquinos) activados y no activados, mediante el uso de un centro metálico de Ni en diversos estados de oxidación (0, II); auxiliado de ligantes con diversas características donadoras σ / aceptoras π .

Objetivos Particulares.

1. Ensayar la reactividad en la hidroaminación de 1-fenilpropino con pirrolidina de los complejos a base de Ni (0) y Ni (II) en presencia de ferrocenilfosfinas (dppf y dipfp), fosfinas (trifenilfosfina y trietilfosfina) y fosfitos (trifenilfosfito y trietilfosfito), ligantes que poseen diferentes propiedades como donadores/aceptores de densidad electrónica y en el caso de la ferrocenilfosfinas, un mayor ángulo de mordida en comparación que las anteriormente estudiadas.^[66]

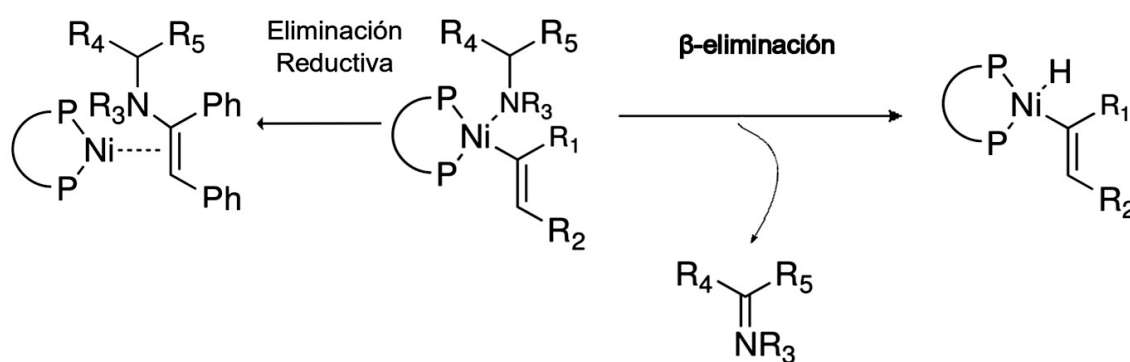
2. Estudiar el efecto de la variación de las condiciones de reacción como temperatura, presión y tiempos de reacción, cuando sea necesario, con el fin de optimizar el proceso.

3. Evaluar la capacidad catalítica de los complejos formados, bajo las condiciones empleadas con 1-fenilpropino, aplicadas a diferentes Alquinos. Estudiar el efecto que tiene sobre la reactividad de difenilacetileno el uso de ligantes con diferentes ángulos de cono (fosfinas y fosfitos análogos).

4. Hipótesis

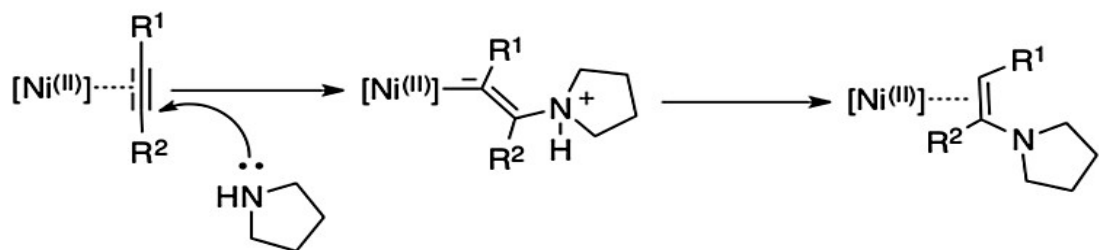
4. Hipótesis

El empleo de un centro metálico de Ni(0), bajo la influencia de ligantes auxiliares que presenten características donadoras σ /aceptoras π , favorecerá el ataque nucleófilo de la amina al alquino coordinado para dar lugar al producto de hidroaminación, favoreciéndose este sobre la β -eliminación, evitando los productos de reducción del alquino (**Esquema 29**).^[65]



Esquema 29: Posibles vías de reactividad de un intermediario de Ni(0).^[65]

Por otro lado, el empleo de Ni (II) con ligantes auxiliares que satisfagan las necesidades electrónicas y estéricas del metal en el medio de reacción favorecerá preferentemente la coordinación del alquino (ya sea activado o no) y el ataque nucleofílico sobre este, permitiendo la formación de los productos de hidroaminación (**Esquema 30**); inhibiendo al mismo tiempo las reacciones de hidrogenación por transferencia, la cuáles requerirían la oxidación de Ni (II) a Ni (IV).^[66]



Esquema 30: Reactividad esperada con un centro metálico de Ni (II).^[66]

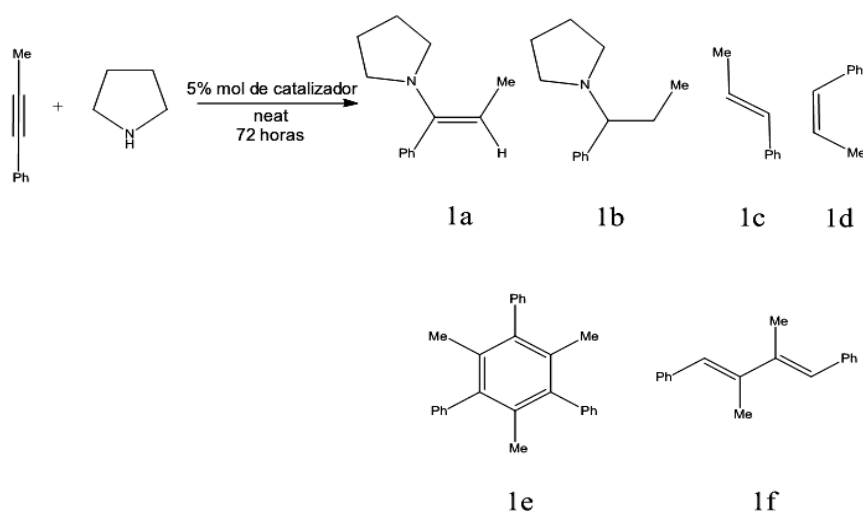
5. Resultados y discusión

5. Resultados y discusión

5.1 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de [(COD)Ni(dppf)].

En el presente trabajo, se decidió evaluar el uso de diferentes catalizadores a base de Ni (0) y Ni (II), comenzando este estudio mediante el uso del complejo [(dppf)Ni(COD)] con el fin de obtener una primera aproximación de la temperatura de trabajo ideal para el sistema de estudio. Se llevó a cabo la formación *in situ* de **1**, a partir de [Ni(COD)₂] y la dppf libre. Se realizó la hidroaminación del 1-fenilpropino en condiciones neat (es decir, utilizando un reactivo como disolvente, en este caso la pirrolidina) a 180 °C durante 72 horas (condiciones reportadas en el antecedente inmediato en donde se observó que la mejor conversión al producto de hidroaminación se obtenía bajo estas condiciones ^[65]) (**Entrada 1, Tabla 4**). Resalta la baja conversión de la materia prima, ya que si bien con el uso de este ligante se logró favorecer la reacción hacia el producto de hidroaminación, la cantidad de materia prima que queda sin reaccionar es demasiada. Bajo estas observaciones, se consideró el hecho de que el punto de ebullición del alquino involucrado (185 °C) era demasiado cercano a temperatura de la mezcla de reacción, y que si bien a esta temperatura se podían observar indicios de la reactividad del catalizador, este no podía llevar a cabo del todo bien su tarea debido a que gran parte del sustrato involucrado no se encontraba en el seno de reacción, lo que nos conducía a no obtener un buen rendimiento. Considerando lo anterior, se llevó a cabo la misma reacción a una temperatura menor (**Entrada 2, Tabla 4**). Para este experimento se observó también como producto mayoritario la enamina correspondiente. Se obtuvo un mejor rendimiento y una mejor conversión de la materia prima comparada con la **Entrada 1**, sin embargo más del 60% de 1-fenilpropino permanecía sin reaccionar. A

la luz de esta observación, se llevó a cabo un experimento más, a 160 °C bajo presión de argón, a fin de asegurar que todo el alquino permanecería en el seno de reacción (al presurizar con un gas inerte como lo es el argón, lo único que se obtiene es un efecto físico sobre el punto de ebullición de los reactivos presentes, ya que el gas no interviene químicamente en el medio) (**Entrada 3, Tabla 4**). Es evidente que el rendimiento del producto de hidroaminación es mejor para este sistema catalítico (51%), y que la conversión por supuesto es superior que en los casos anteriores, debido a el efecto sobre las propiedades físicas de las materias primas, lo que permite que les permite permanecer en el seno de la reacción.



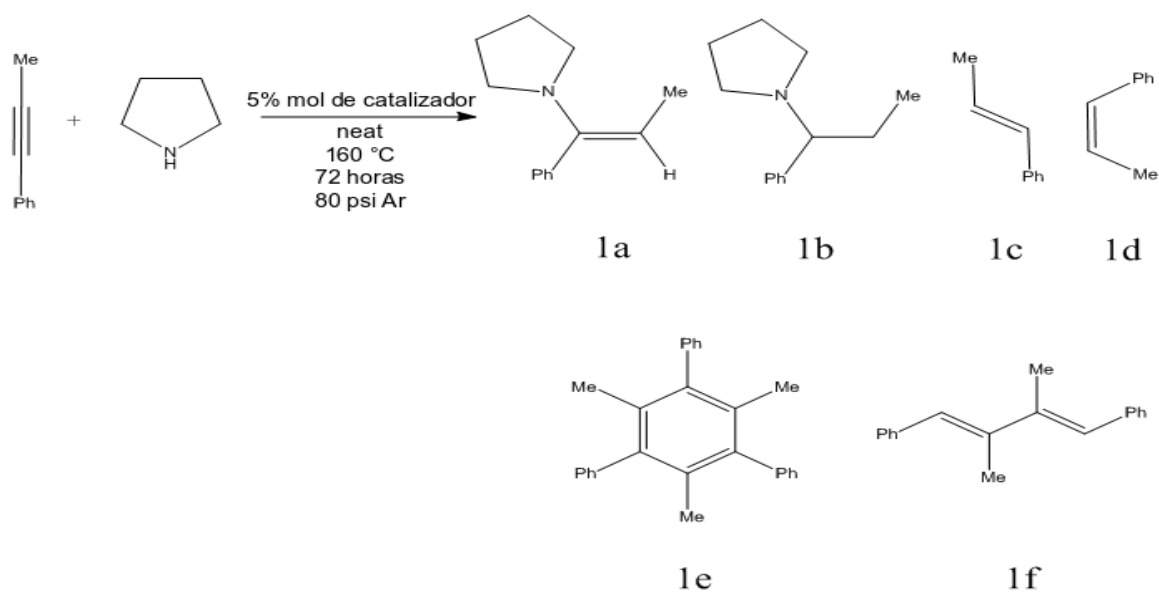
Esquema 31: Reacción del 1-fenilpropino en presencia de pirrolidina catalizada por Ni (0).

Entrada	Catalizador	Temperatura (°C)	Hidroaminación* (%)		Hidrogenación (%)		Acoplamientos (%)	
			1a	1b	1c	1d	1e	1f
1	(COD)Ni(dppf), 1	180	22	0	4	8	0	0
2		160	27	0	7	17	4	13
3 [#]		160	51	0	2	12	0	0

Tabla 4: Resultados obtenidos de los experimentos con 1-fenilpropino con (COD)Ni(dppf) en condiciones neat. *Rendimientos cromatográficos. [#]Reacción llevada a cabo bajo 80 psi de Ar.

5.2 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino en presencia de diferentes catalizadores a base de Ni (0) y Ni (II). Estudio del efecto de la propiedades electrónicas del ligante auxiliar.

Teniendo la reacción con el complejo **1** como modelo, se realizaron varias pruebas para determinar la actividad relacionada con el uso de diversos ligantes (**Esquema 32**). Los resultados de estos experimentos se muestran en la **Tabla 5**.



Esquema 32: Reacción del 1-fenilpropino en presencia de pirrolidina catalizada con diferentes especies de níquel.

Entrada	Catalizador	Hidroaminación*		Hidrogenación		Acoplamiento	
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
		1a	1b	1c	1d	1e	1f
1	(COD)Ni(dppf), 1	51	0	2	12	0	0
2	(COD)Ni(dippf), 2	12	0	3	72	0	0
3	(dippf)NiCl ₂ , 3	43	0	2	13	0	0
4	(dppf)NiCl ₂ , 4	32	0	21	5	0	0
5	(COD)Ni(P[OEt] ₃) ₂ , 5	7	0	11	47	8	28
6	(PEt ₃) ₂ NiCl ₂ , 6	5	16	4	47	0	0

Tabla 5: Efecto electrónico del ligante en la hidroaminación de 1-fenilpropino con diferentes catalizadores de níquel en condiciones neat. *Rendimientos cromatográficos.

De la **Entrada 1, Tabla 5**, es claro que el uso de un centro metálico en bajo estado de oxidación para la hidroaminación de 1-fenilpropino requiere la presencia de un ligante donador σ / aceptor π como lo es la dppf (gracias a la presencia de los anillos aromáticos que favorecen esta propiedad en el átomo de fósforo) para obtener la enamina en rendimiento moderado. Puede notarse que el empleo de una fosfina auxiliar cuyas propiedades corresponden más a una fuerte donación σ al metal sin la contribución de deslocalización electrónica vía aceptación π del ligante (debido a la presencia de los grupos isopropilos en el átomo de fósforo) (**Entrada 2, Tabla 5**) conduce a un bajo rendimiento del producto de hidroaminación, favoreciendo los productos de hidrogenación.

Para los casos en los que se utilizó un centro metálico de Ni(II) se observa una situación similar para ambas fosfinas. Por un lado, la presencia de una fosfina sin contribución aceptor π (**Entrada 3, Tabla 5**) da como resultado un rendimiento moderado de la enamina (43%), mientras que para el caso de la ferrocenilfosfina que es donadora σ / aceptor π (**Entrada 4, Tabla 5**) el rendimiento es ciertamente

menor pero por una pequeña diferencia de 11% (contrario a lo observado en presencia de Ni⁰, donde la diferencia de rendimientos entre el catalizador con dppf y con dippf es de un 39%). Pese a que esta diferencia podría parecer muy pequeña, ha de observarse que la **Entrada 4, Tabla 5** presenta una mayor proporción de subproductos de reducción del 1-fenilpropino, por lo que para este par de entradas en particular (**Entrada 3 y 4, Tabla 5**) se consideró como el mejor sistema catalítico para la hidroaminación el sistema **3 (Entrada 3, Tabla 5)**.

Para el caso de un centro metálico de Ni (0) la propiedades electrónicas del ligante auxiliar tiene suma importancia (son necesarios ligantes donadores σ / aceptores π para obtener un rendimiento moderado de la enamina). Por otra parte, para el caso de un centro metálico de Ni (II) tienen más importancia las propiedades estéricas del ligante auxiliar. El uso de ferrocenilfosfinas las cuáles poseen mayores ángulos de mordida que las anteriormente utilizadas por el grupo de investigación ^{[65][66]} favorece el ataque nucleófilico de la amina sobre el alquino coordinado mejorando los rendimientos anteriores. En este sentido, la poca diferencia de rendimientos entre la **Entrada 3 y 4, Tabla 5** se debe en gran medida a que los ángulos de mordida de las ferrocenilfosfinas empleadas son muy parecidos ($\theta_{dippf} = 103-104^\circ$ y $\theta_{dppf} = 98-99^\circ$), dando un mejor rendimiento la dippf, la cuál posee el mayor ángulo de mordida.

Por lo tanto, considerando las observaciones anteriores, se propuso el hecho de que ligantes donadores σ / aceptores π con mayor contribución como π -aceptores llevarían a cabo la hidroaminación con un mejor rendimiento en presencia de un centro metálico de Ni (0). Por otro lado, el uso de un precursor catalítico de Ni (II) requiere el uso de ligantes auxiliares donadores σ solamente. Para demostrar lo

anterior, se utilizaron los catalizadores **5** y **6** (**Tabla 5, Entradas 5, 6**). Puede notarse que el hecho de haber utilizado en específico estas especies es pertinente a lo mencionado con anterioridad. Como tal el trietilfosfito es en gran medida un mejor donador σ / aceptor π que cualquier fosfina comparable. Por otro lado, es evidente que la trietilfosfina es un ligante puramente donador σ .

Los resultados anteriores muestran que un centro metálico de Ni^0 aún bajo la influencia de un mejor ligante donador σ / aceptor π favorece en gran medida los productos de hidrogenación del alquino (**1c, 1d**), los productos de ciclotrimerización (**1e**) y los productos de acoplamiento del alquino (**1f**) (aún cuando se esperaría disminuyera este tipo de reacciones gracias a la mayor deslocalización electrónica a través del ligante, disminuyendo la probabilidad de pasos como la adición oxidativa y la β -eliminación) (**Entrada 5, Tabla 5**).

Para el caso de Ni^{2+} (**entrada 6, Tabla 5**), aún las reacciones secundarias de hidrogenación por transferencia representa un problema, tal vez debido al fuerte efecto electrónico de la fosfina auxiliar. Es pertinente resaltar que se obtuvo un mejor rendimiento de hidroaminación, pero la mayoría de este producto reaccionó nuevamente para dar la correspondiente alquilamina, aunque no se observan productos de acoplamiento del alquino o ciclotrimerización del mismo.

5.3 Hidroaminación catalítica de 1-fenilpropino en presencia de $[(\text{P}\{\text{OPh}\}_3)_2\text{NiCl}_2]$ y $[(\text{COD})\text{Ni}(\text{P}\{\text{OPh}\}_3)]$

Considerando los resultados obtenidos, primero: se probaron temperaturas menores, para evitar la hidrogenación de la materia prima y segundo: se decidió utilizar un mejor aceptor π como el trifenilfosfito, a fin de retirar la suficiente densidad

electrónica del metal para que en el caso de Ni⁰ la β-eliminación de hidruro se vea desfavorecida por esta deficiencia y en el caso de Ni²⁺ el ataque nucleófilo de la amina se acelere al hacer a el alquino coordinado más electrofílico.

Los resultados obtenidos llevados a cabo con los catalizadores **7** y **8** se presentan en la **Tabla 6**.

Entrada	Catalizador	Temp. (°C)	Hidroaminación*		Hidrogenación		Acoplamientos	
			(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
			1a	1b	1c	1d	1e	1f
1	[(COD)Ni(P{OPh} ₃) ₂] 7	140	54	10	0	0	0	3
2	7	120	6	3	1	1	0	0
3	[(P{OPh} ₃) ₂ NiCl ₂] 8	140	42	16	0	0	0	0

Tabla 6: Resultados obtenidos de los experimentos con 1-fenilpropino con 7 y 8 en condiciones neat. *Rendimientos cromatográficos.

De la comparación directa de las **Entradas 1, 2, Tabla 6** una conclusión es que la temperatura ideal de trabajo para estos sistemas es 140 °C, ya que es a esta temperatura donde se observa la mínima proporción de productos de acoplamiento del alquino sin rastros de reducción (**1c,1d**) y sin comprometer en demasia la conversión de la materia prima.

Comparando las **Entradas 1, 3, Tabla 6**, se observa que los dos catalizadores poseen una capacidad similar para llevar a cabo la reacción de hidroaminación en presencia de este ligante en particular, lo que válida la propuesta de que los ligantes con una fuerte capacidad π aceptora favorecen la reactividad deseada.

5.4 Hidroaminación catalítica de diferentes alquinos en presencia de $[\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2]$.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción para 1-fenilpropino, se realizó un estudio en el que fueron empleados varios alquinos como sustratos, con el fin de determinar el alcance de las condiciones establecidas (**Tabla 7**).

Considerando estos resultados se puede establecer que el catalizador lleva a cabo la reacción de manera selectiva y con buenos rendimientos (en general). Este sistema catalítico presenta dos ventajas importantes:

1. Se puede utilizar una temperatura relativamente más baja a comparación del antecedente inmediato reportado por el grupo de investigación (140°C en comparación de los 180°C utilizados para la hidroaminación de difenilacetileno con pirrolidina en condiciones neat).^{[65][66]}
2. No es necesario utilizar alquinos activados para esta reacción (es decir, alquinos conjugados con grupos electroattractores), aunque el sistema catalítico resulta sensible al impedimento estérico de los sustratos.

Ha de notarse la baja conversión de la **Entrada 1, Tabla 7**, ya que si bien el sustrato **3a** es comparable con los demás sustratos en cuanto al impedimento estérico que estos poseen para su activación es diferente en cuánto a sus propiedades electrónicas. El sustrato **3a** esta en gran medida menos activado para esta reacción que cualquier otro (en lo cuales dos de ellos poseen un grupo electroattractor conjugado).


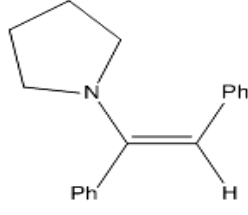
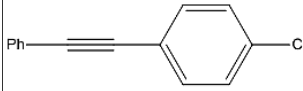
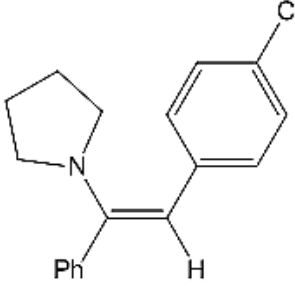
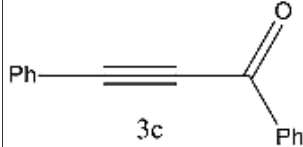
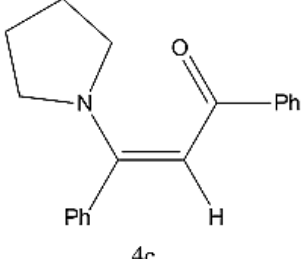
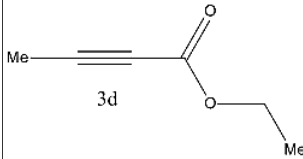
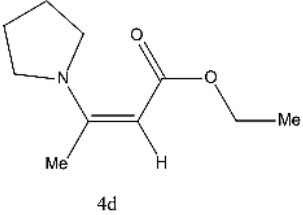
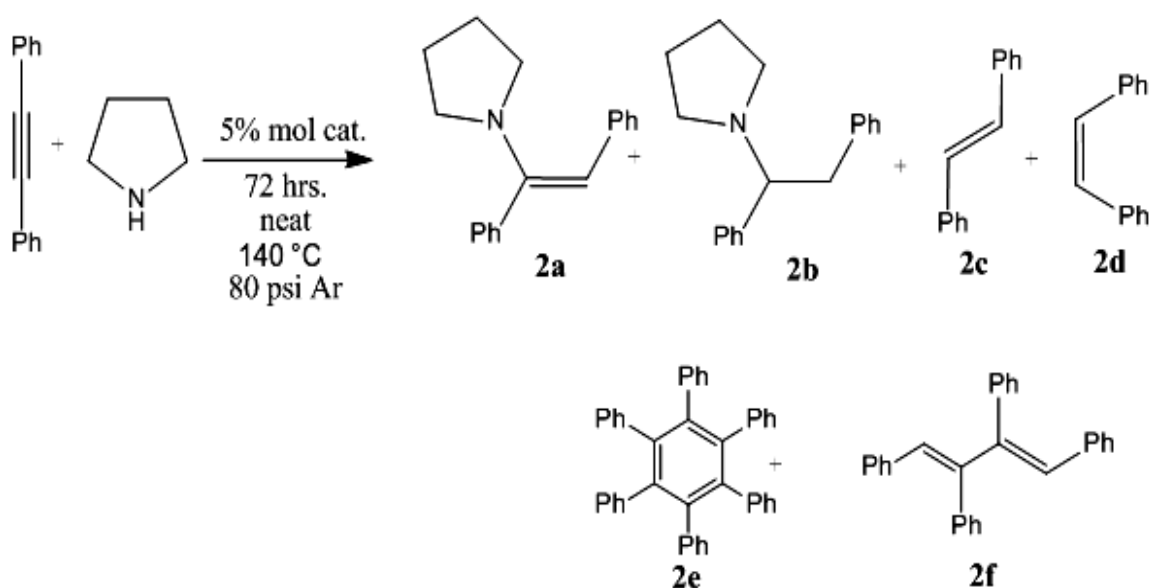
Entrada	3	4	Hidroaminación* (%)
1	 3a	 4a	29
2	 3b	 4b	70
3	 3c	 4c	78
4	 3d	 4d	91

Tabla 7: Resultados obtenidos de los experimentos con diferentes alquinos en presencia de 8 en condiciones neat. *Rendimientos cromatográficos.

5.5 Hidroaminación catalítica de difenilacetileno en presencia de diferentes catalizadores a base de Ni (II). Estudio del efecto de las propiedades electrónicas y estéricas del ligante auxiliar para alquinos más impedidos.

Como extensión de estos resultados, se realizó la búsqueda de condiciones de reacción en las que fuera posible obtener en mejor rendimiento el producto de hidroaminación de difenilacetileno (**Entrada 1, Tabla 7**), se realizó un estudio con varios precursores de Ni²⁺ que permitieran explorar los efectos sobre la conversión al cambiar las propiedades estéricas del catalizador (**Tabla 8**).



Esquema 33: Reacción de hidroaminación con difenilacetileno en presencia de catalizadores a base de Ni (II).

Entrada	Catalizador	Hidroaminación* (%)		Hidrogenación (%)		Acoplamientos (%)	
		2a	2b	2c	2d	2e	2f
1	(PEt ₃) ₂ NiCl ₂ , 6	22	0	0	11	0	0
2	(P[OEt] ₃) ₂ NiCl ₂ , 9	39	0	0	3	0	0
3	(PPh ₃) ₂ NiCl ₂ , 10	16	0	0	0	0	0
4	(P[OPh] ₃) ₂ NiCl ₂ , 8	27	0	0	6	0	0

Tabla 8: Resultados obtenidos de los experimentos con difenilacetileno en presencia de diferentes catalizadores de Ni (II) en condiciones neat.
*Rendimientos cromatográficos.

Entrada	Ligante	Ángulo de cono
1	PEt ₃	132
2	P(OEt) ₃	109
3	PPh ₃	145
4	P(OPh) ₃	128

Tabla 9: Ángulos de cono correspondientes a los ligantes auxiliares utilizados en la Tabla 8.

Para este alquino en particular puede concluirse que el efecto estérico que proporciona el ligante auxiliar es de gran importancia en el rendimiento de la reacción. Se observa que el mejor rendimiento se da para el ligante auxiliar con menor ángulo de cono (**Entrada 2, Tabla 8; Entrada 2, Tabla 9**) que es por lo tanto el ligante que presenta menor impedimento estérico. Y aún cuando el P(OPh)₃ es por mucho mejor aceptor π que el P(OEt)₃, posee un mayor ángulo de cono (**Entrada 4, Tabla 9**) por lo que da un menor rendimiento (**Entrada 4, Tabla 8**). Un caso similar se observa cuando se utilizan fosfinas como ligante auxiliar. Siendo la PPh₃ la mejor aceptor π de las dos fosfinas utilizadas, el rendimiento con este ligante (**Entrada 3, Tabla 8**) es ligeramente menor que el obtenido con la PEt₃ (**Entrada 1, Tabla 8**), que en realidad no posee ninguna contribución de aceptor π pero presenta un menor

ángulo de cono que su análoga con fenilos.

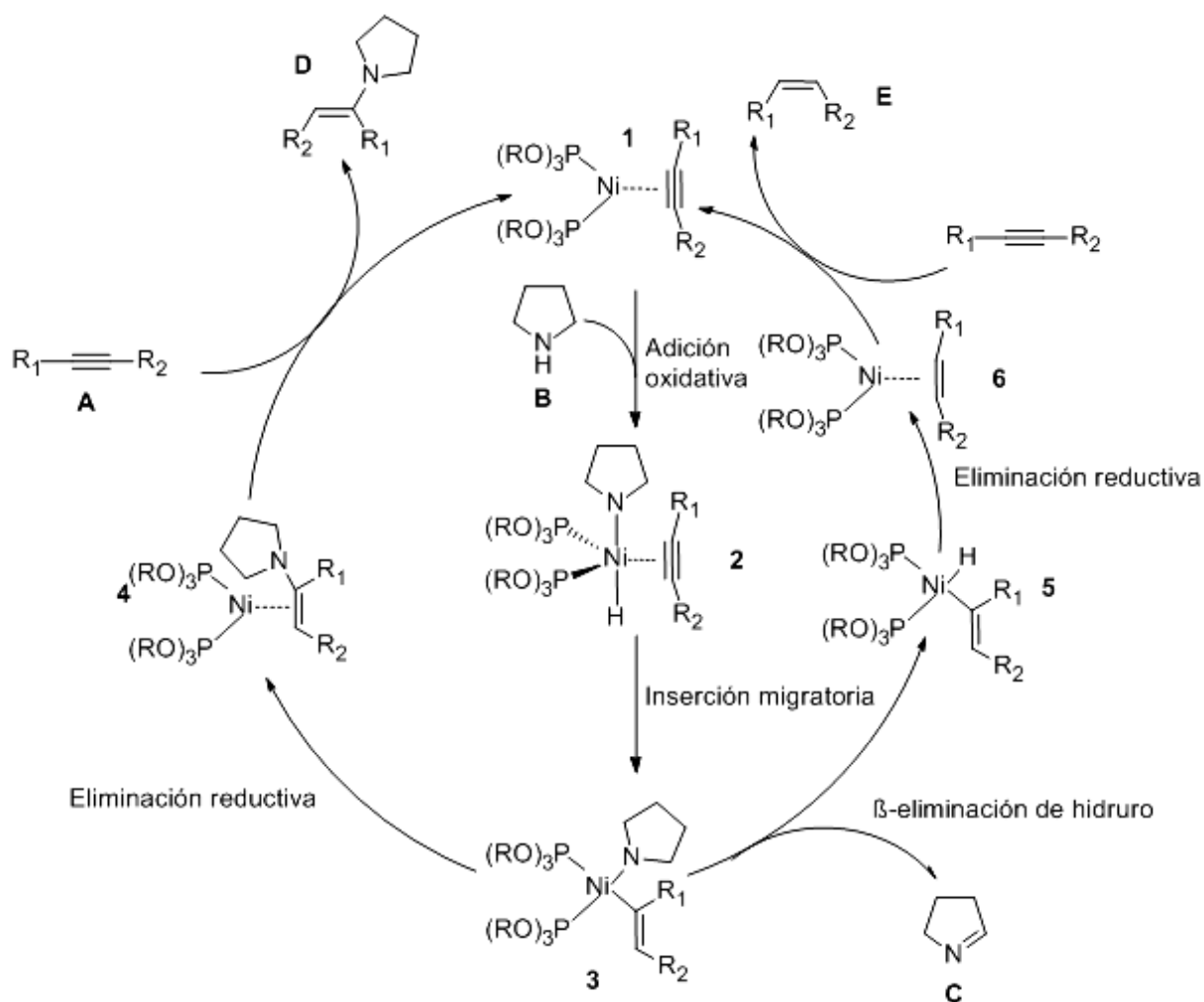
Adicionalmente, se realizaron experimentos en presencia de **9** para la hidroaminación de difenilacetileno evaluando el tiempo de reacción y la temperatura del sistema (**Tabla 10**).

Entrada	Tiempo (hrs.)	Temp. (°C)	Hidroaminación* (%)		Hidrogenación (%)		Acoplamientos (%)	
			2a	2b	2c	2d	2e	2f
1	216	140	36	0	0	3	0	0
2	72	160	16	0	0	25	0	0

Tabla 10: Resultados obtenidos de los experimentos con difenilacetileno en presencia de $[\{P(OEt)_3\}_2NiCl_2]$ (8**) en condiciones neat a diferente temperatura y tiempo de reacción. *Rendimientos cromatográficos.**

Estos resultados arrojan información de interés ya que aún proporcionando al sistema más tiempo la conversión de la materia prima sigue siendo la misma (**Entrada 1, Tabla 10**), lo que deja claro el hecho de que el tiempo óptimo para este sistema catalítico es de 72 horas. Tampoco el aumento de la temperatura (**Entrada 2, Tabla 10**) mejoran el rendimiento del producto deseado, y por otro lado, al aumentar la temperatura las reacciones parásitas tienen más peso (aumentando los productos de reducción del difenilacetileno).

Las propuestas mecanísticas generales para las reacciones aquí estudiadas se encuentran reportadas por nuestro grupo de investigación y se discuten enseguida para el particular. ^{[65][66]}



Esquema 34: Propuesta mecanística general para la hidroaminación e hidrogenación por transferencia de alquinos catalizada por Ni (0).^[65]

Para el caso de un sistema catalítico que utiliza catalizadores basados en Ni (0) se propone el mecanismo mostrado en el **Esquema 34**.

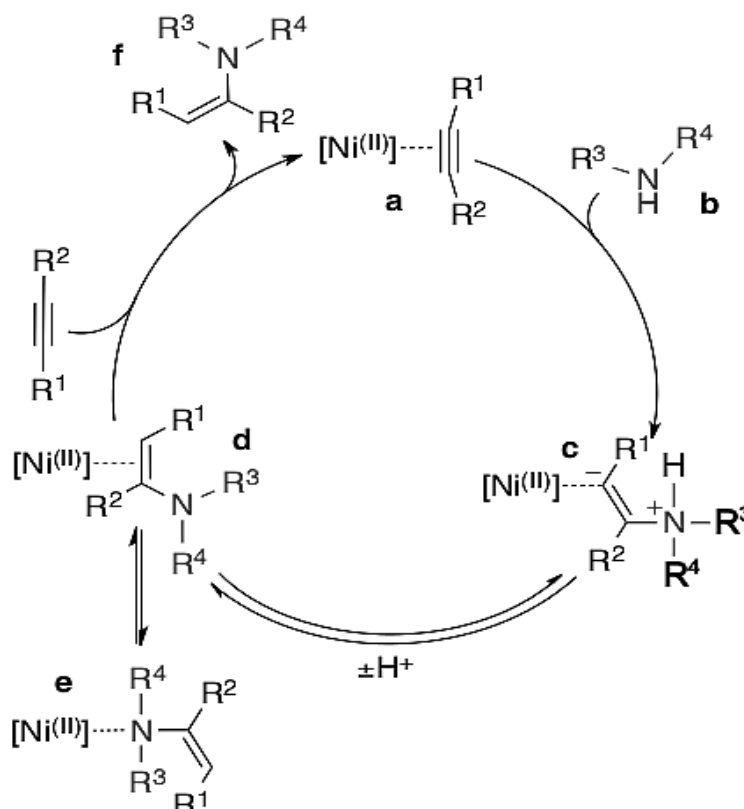
La interacción del alquino con el precursor catalítico forma el complejo de níquel (0) **(1)**. Sobre éste complejo se lleva a cabo una adición oxidativa del enlace N-H para generar la especie **(2)**. Una inserción migratoria del hidruro forma el complejo **(3)**. Éste complejo puede seguir dos rutas. La primera y la más común que hasta ahora se había observado es la eliminación de hidruro, liberando una imina **(C)** y generando el segundo hidruro metálico **(5)** que permitirá completar la hidrogenación

del alquino mediante una eliminación reductiva **(6)**. El alqueno coordinado es desplazado por un equivalente de alquino regenerando a la especie catalíticamente activa.

La segunda ruta es la que lleva a la hidroaminación del alquino. Una vez que se ha formado el complejo **(3)**, sólo es necesaria una eliminación reductiva para generar la enamina coordinada **(4)**. La enamina coordinada es desplazada del centro metálico por un equivalente de alquino, cerrando así el ciclo catalítico.

De acuerdo con lo anterior, el intermediario propuesto **3** es el más importante en este caso, ya que dependiendo de la reacción que sobre este se lleva a cabo, se obtendrá el producto de hidroaminación y/o la reducción del alquino. Se espera que retirando la suficiente densidad electrónica del metal (tarea que llevan a cabo muy bien los fosfitos mediante la aceptación π de densidad electrónica) se puede aminorar y llegar al grado de suprimir la β -eliminación de hidruro (favorecida por centros metálicos ricos en electrones). En este sentido, al ser el ligante auxiliar un muy buen aceptor π , la eliminación reductiva puede llevarse a cabo de una manera más fácil, ya que la especie metálica resultante de esta reacción **(4)**, se estabilizará mediante la retrodonación de densidad electrónica al fosfito (centros metálicos en bajo estado de oxidación son estabilizados generalmente mediante ligantes con estas características). Los fosfitos pueden llegar a tener un efecto contraproducente sobre **(1)**, al hacer más lenta la adición oxidativa de la amina, ya que empobrecen la densidad electrónica sobre el metal, pero esta contribución no llega a ser de suma relevancia como se observa en los rendimientos obtenidos.

Por otra parte, para sistemas catalíticos que utilizan catalizadores basados en Ni (II) se propone el mecanismo mostrado en el **Esquema 35**.



Esquema 35: Propuesta mecanística general para la hidroaminación catalizada por complejos de Ni (II).
[66]

El mecanismo arriba descrito implica la formación de compuestos de coordinación entre el alquino y el centro metálico de níquel (**a**). Formado el complejo (**a**), éste experimenta un ataque nucleofílico por parte de la amina para formar el intermediario (**c**), en el cual la carga negativa se encuentra sobre uno de los carbonos del alqueno formado. Mediante una transferencia de protón se forma el producto de hidroaminación coordinado, el cual puede experimentar un equilibrio con el complejo (**e**) (debido a que la coordinación de níquel (II) vía heteroátomos es más

factible debido a la naturaleza dura de ambas especies). Por último, el producto de hidroaminación es desplazado por un equivalente de alquino regenerando el catalizador.

En este caso, la especie propuesta **(a)** es de suma importancia, debe notarse que entre más carácter ácido presente el centro metálico (lo cuál se propicia en presencia de buenos aceptores π que tomen la densidad electrónica que proviene del alquino coordinado), mayor será la densidad electrónica deslocalizada del alquino haciéndolo más susceptible a ataques nucleofílicos por parte de la amina, obteniéndose con mayor facilidad el producto de hidroaminación.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

Se ha demostrado la factibilidad del uso de catalizadores a base de níquel para llevar a cabo la hidroaminación de alquinos en presencia de ligantes auxiliares como ferrocenilfosfinas, fosfinas y fosfitos siendo estos últimos los que presentan el mejor rendimiento y mediante catalizadores de fácil obtención, poco tóxicos y relativamente económicos.

Fue posible efectuar la hidroaminación de alquinos activados y no activados con complejos de Ni(0) y Ni(II) en proporciones catalíticas. Los rendimientos para cada tipo de sustrato tienen una fuerte dependencia de las propiedades electrónicas del ligante auxiliar presente en los catalizadores empleados.

La hidroaminación de alquinos pudo llevarse a cabo a una temperatura relativamente baja (comparada con el antecedente inmediato reportado por el grupo de investigación^[65]), con rendimientos de moderados a buenos siempre y cuando el ligante auxiliar del catalizador presente un fuerte carácter de aceptor π .

Se demostró que el uso de fosfinas quelato con un mayor ángulo de mordida en comparación que las utilizadas anteriormente por el grupo de trabajo, favorecen la reacción de hidroaminación de alquinos no activados a una menor temperatura que la reportada, facilitando el ataque nucleofílico de la amina sobre el alquino.

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 reactores de acero inoxidable Parr (T316). Todos los reactivos líquidos fueron adquiridos con grado reactivo y fueron desgasificados antes de su uso. Los alquinos fueron adquiridos de Aldrich y fueron almacenados dentro de la caja de guantes para su uso posterior. Los compuestos $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, los cuales fueron adquiridos de Aldrich se almacenaron dentro de la caja seca. Las reacciones de catálisis en 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 minutos 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.

7.2 Síntesis de $[(\text{dippf})\text{NiCl}_2]$ y $[(\text{dppf})\text{NiCl}_2]$ ^[67]

En un matraz Schlenk de 50 mL, se colocaron 20 mL de EtOH para burbujearlo con Argón (debido a que se haría uso de estos posteriormente en la caja de guantes, se sintetizaron en EtOH desoxigenado). Se burbujó el disolvente por 15 minutos manteniendo la atmósfera de Argón después de este proceso. Se pesaron 0.2365 g (0.9950 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 416.20 mg (0.9950 mmol) de dippf. Primero se disolvió el $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en la solución de EtOH previamente burbujada con Argón con agitación magnética. Se adicionó en seco la cantidad de fosfina necesaria y se enjuagó en vial de la misma con la mínima cantidad de EtOH igualmente desoxigenado (una cantidad máxima de 2 mL). Se dejó la mezcla bajo agitación por 30 minutos. Transcurrido este tiempo se filtró la mezcla, obteniéndose un precipitado verde esmeralda, el cuál se lavó con tres porciones mínimas de éter seco y desoxigenado. El sólido obtenido se transfirió a otro Schlenk para secarlo en la línea doble gas/vacío por 4 horas para su uso en la caja. Rendimiento: 80.9 %. Para la síntesis de $[\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ se realizó el mismo procedimiento pesando 0.1895 g (0.6924 mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0.3838 g (0.6924 mmol) de dppf, obteniéndose un sólido verde. Rendimiento: 80.2 %.

7.3 Síntesis de $[(\text{PEt}_3)_2\text{NiCl}_2]$

La síntesis de este complejo se llevó acabo de acuerdo a la metodología reportada por K. A. Jensen et. al. ^[68] ; se adiciona la cantidad necesaria o un ligero exceso de la fosfina a una solución bien fría de la sal de cloruro de níquel hexahidratado (0.01 mol) en etanol absoluto (5 – 10 mL).

7.4 Formación *in situ* de [(COD)Ni(dippf)] y [(COD)Ni(dppf)]

Para preparar [(COD)Ni(dippf)], se utilizaron 0.0024 g (0.0087 mmol) del precursor catalítico [Ni(COD)₂] y 0.0036 g (0.0087 mmol) de dippf. Ambos sólidos se pesaron en viales dentro de la caja de guantes bajo atmósfera de Argón y se disolvieron por separado en 2.5 mL de pirrolidina cada uno. La fosfina es altamente soluble en este reactivo más no así el [Ni(COD)₂], esta mezcla se agitó durante aproximadamente 15 o 20 minutos hasta la total disolución del mismo (la solución se torna rosa pasado este tiempo). Para este momento, se añade la disolución de fosfina a la disolución con [Ni(COD)₂]. Esta mezcla se agita por 30 minutos para asegurar el desplazamiento del COD. Se obtiene una solución amarilla-café. Se siguió el mismo procedimiento para la formación *in situ* de [(COD)Ni(dppf)], pesando 0.0038 g (0.0138 mmol) de [Ni(COD)₂] y 0.0077 g (0.0138 mmol) y dando como resultado de la mezcla una solución amarilla-café.

7.5 Formación *in situ* de [(COD)Ni{P(OEt)₃}]₂ y [(COD)Ni{P(OPh)₃}]₂

Se pesaron 0.0041 g (0.0149 mmol) de [Ni(COD)₂] y se midieron 5.0 µL de trietilfosfito (0.0300 mmol) (≥ 98%). Se disolvió el [Ni(COD)₂] en pirrolidina obteniéndose una solución rosa después de agitación hasta que el [Ni(COD)₂] se disolviera. Se añadieron los microlitros necesarios y se agitó por 30 minutos. Se obtuvo una disolución morada al final del tiempo de agitación.

Para sintetizar [(COD)Ni{P(OPh)₃}]₂ se pesaron 0.0052 g (0.0189 mmol) de [Ni(COD)₂] y se disolvieron en 2.5 mL de pirrolidina. A esta solución se añadieron 10.0 µL (0.0382 mmol) de trifenilfosfito. Se agitó por 30 minutos obteniéndose una disolución amarilla.

7.6 Formación *in situ* de $[\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2]$ y $[\{P(OEt)_3\}_2NiCl_2]$

Para la síntesis de $[\{P(OPh)_3\}_2NiCl_2]$ se pesó 0.0032 g (0.0135 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Se disolvió el mismo en la mínima cantidad de EtOH, seco y desoxigenado dentro de la caja de guantes, aproximadamente 1 mL. A esta disolución se añadieron 10.0 μ L (0.0382 mmol) de trifenilfosfito. Se agitó por 30 minutos, obteniéndose una solución verde. Este se diluyó en 2.5 mL de pirrolidina, dando una disolución amarilla. Se siguió el mismo procedimiento para la síntesis $[\{P(OEt)_3\}_2NiCl_2]$, utilizando 0.0069 g (0.0290 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ y 10 μ L (0.0600 mmol) de $P(OEt)_3$.

7.7 Formación *in situ* de $[(PPh_3)_2NiCl_2]$

Se pesaron 0.0036 g (0.0151 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Se disolvió el cloruro de níquel en 10 gotas de EtOH. En un vial aparte se pesaron 0.0080 g (0.0350 mmol) de trifenilfosfina que se disolvieron en 10 gotas de THF. Se mezcló el cloruro de níquel con la trifenilfosfina, y se agitó por 30 minutos. Se diluyó la mezcla en pirrolidina, obteniendo una disolución amarilla.

7.8 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de $[(COD)Ni(dippf)]$, 2:

Se pesó 0.0024 g (0.0087 mmol) de $[Ni(COD)_2]$ y 0.0036 g (0.0087 mmol) de dippf. Ambos sólidos se pesaron en viales dentro de la caja de guantes bajo atmósfera de Argón y se disolvieron por separado en 2.5 mL de pirrolidina cada uno. La fosfina es altamente soluble en este reactivo más no así el $[Ni(COD)_2]$, esta mezcla se agitó durante aproximadamente 15 o 20 minutos hasta la total disolución del mismo (la solución se torna rosa pasado este tiempo). Para este momento, se añade la disolución de fosfina a la disolución con $[Ni(COD)_2]$. Esta mezcla se agita por 30 minutos para asegurar el desplazamiento del COD. Se obtiene una disolución

amarilla-café. A esta mezcla, se añadieron 21.5 μL (0.1709 mmol) de 1-fenilpropino y se agitó de 3 a 5 minutos. La mezcla de reacción se transfirió de la manera más íntegra al reactor. El reactor se cerró, se sacó de la caja de guantes y se presurizó con aproximadamente 80 psi de argón altamente puro (Praxair 99.998 %). Se cerró muy bien el reactor y se colocó en un baño de aceite a 180 °C por 72 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sacó del reactor, se filtró mediante una columna de celita y se inyectó al cromatógrafo GS-MS para su cuantificación.

7.9 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de [(dippf)NiCl₂],

3:

Se pesaron 0.0050 g (0.0102 mmol) de [(dippf)NiCl₂] los cuales se disolvieron en 5 mL de pirrolidina, obteniéndose una disolución amarilla. A esta disolución se agregaron 25.5 μL (0.2039 mmol) de 1-fenilpropino, sin un cambio aparente de color. La mezcla se agitó de 3 a 5 minutos y transfirió lo más íntegra posible al reactor. El reactor se cerró y sacó de la caja para presurizarlo posteriormente con aproximadamente 80 psi de argón altamente puro (Praxair 99.998 %). Se cerró muy bien el reactor y se colocó en un baño de aceite a 180 °C por 72 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sacó del reactor, se filtró mediante una columna de celita y se inyectó al cromatógrafo GS-MS para su cuantificación.

7.10 Hidroaminación Catalítica de 1-fenilpropino en presencia de $[(P\{OPh\}_3)_2NiCl_2]$, 8:

Se pesó 0.0032 g (0.0135 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Se disolvió el mismo en la mínima cantidad de EtOH, seco y desoxigenado dentro de la caja de guantes, aproximadamente 1 mL. A esta disolución se añadieron 10.0 μ L (0.0382 mmol) de trifenilfosfito. Se agitó por 30 minutos, obteniéndose una solución verde. Este se diluyó en 2.5 mL de pirrolidina, dando una disolución amarilla. A esta mezcla, se agregaron 33.5 μ L (0.1871 mmol) de 1-fenilpropino, agitando de 3 a 5 minutos sin cambio aparente de color. La disolución se transfirió lo más íntegra posible al reactor. El reactor se cerró y sacó de la caja para presurizarlo posteriormente con aproximadamente 80 psi de argón altamente puro (Praxair 99.998 %). Se cerró muy bien el reactor y se colocó en un baño de aceite a 160 °C por 72 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sacó del reactor, se filtró mediante una columna de celita y se inyectó al cromatógrafo GS-MS para su cuantificación.

7.11 Hidroaminación Catalítica de difenilacetileno en presencia de $[(P\{OPh\}_3)_2NiCl_2]$, 8:

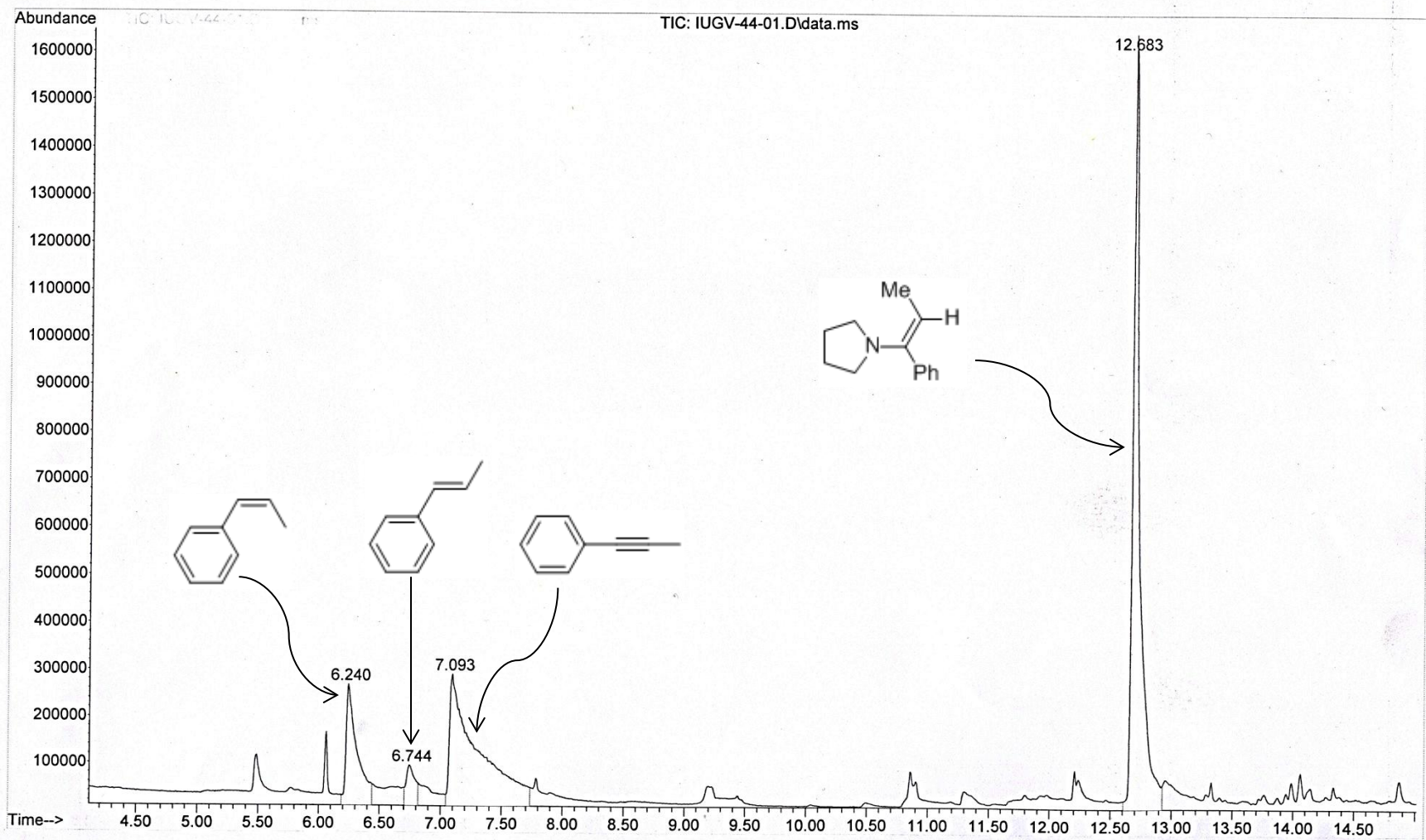
Se pesó 0.0045 g (0.0189 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Se disolvió el mismo en la mínima cantidad de EtOH, seco y desoxigenado dentro de la caja de guantes, aproximadamente 1 mL. A esta disolución se añadieron 10.0 μ L (0.0382 mmol) de trifenilfosfito. Se agitó por 30 minutos, obteniéndose una solución verde. Este se diluyó en 2.5 mL de pirrolidina, dando una disolución amarilla. Por aparte, se pesaron 0.0680 g (0.3815 mmol) de difenilacetileno, los cuales se disolvieron en 2.5 mL de pirrolidina. Se agregó el alquino disuelto a la disolución que contenía al catalizador agitando de 3 a 5 minutos sin cambio aparente de color. La disolución se

transfirió lo más íntegra posible al reactor. El reactor se cerró y sacó de la caja para presurizarlo posteriormente con aproximadamente 80 psi de argón altamente puro (Praxair 99.998 %). Se cerró muy bien el reactor y se colocó en un baño de aceite a 160 °C por 72 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sacó del reactor, se filtró mediante una columna de celita y se inyectó al cromatógrafo GS-MS para su cuantificación.

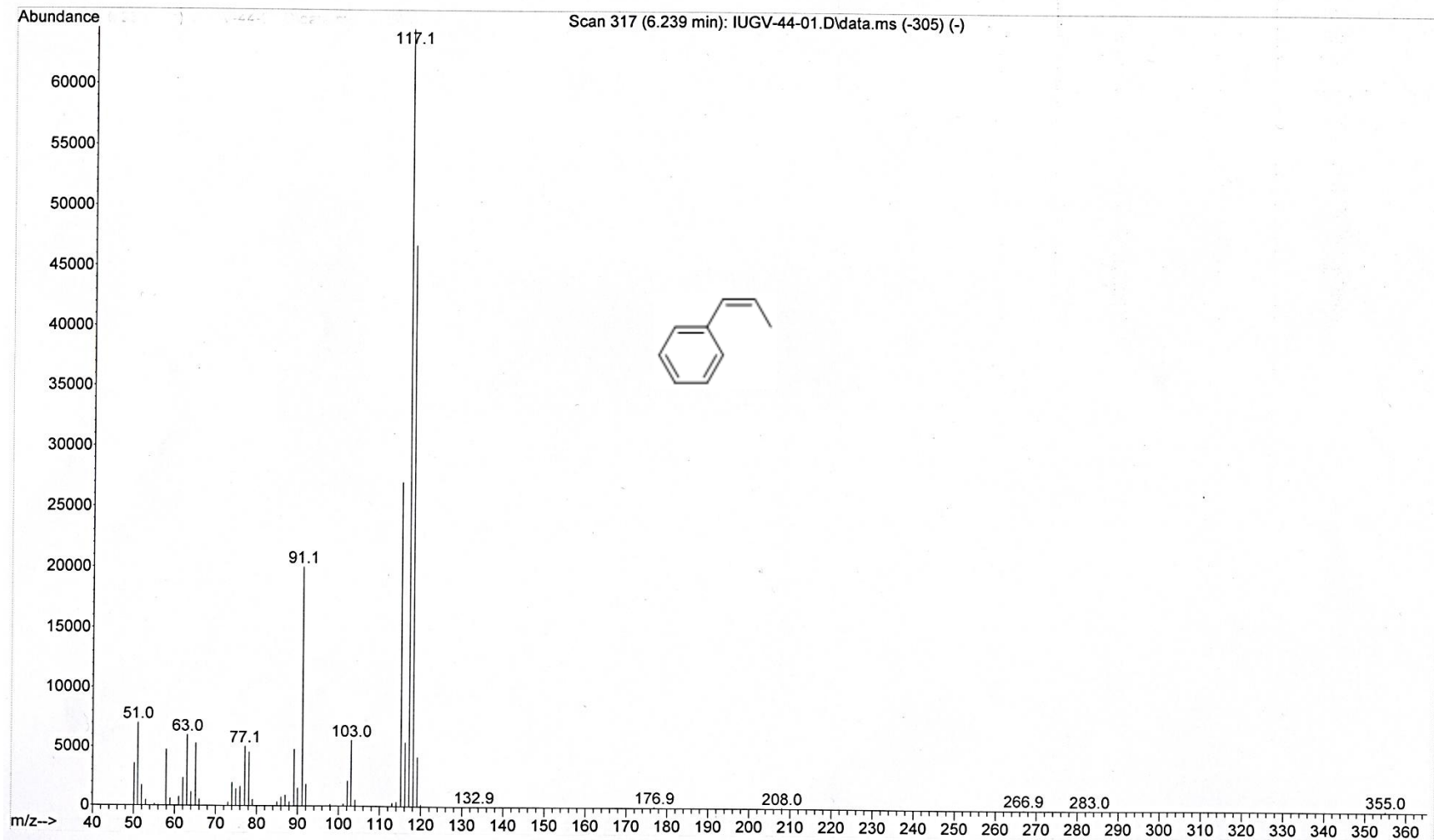
7.12 Hidroaminación Catalítica de difenilacetileno en presencia de $[(PPh_3)_2NiCl_2]$, 10:

Se pesaron 0.0036 g (0.0151 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$. Se disolvió el cloruro de níquel en 10 gotas de EtOH. En un vial aparte se pesaron 0.0080 g (0.0350 mmol) de trifenilfosfina que se disolvieron en 10 gotas de THF. Se mezcló el cloruro de níquel con la trifenilfosfina, y se agitó por 30 minutos. Se diluyó la mezcla en 2.5 mL de pirrolidina, obteniendo una disolución amarilla. Por otro lado, se pesaron 0.0545 g (0.3058 mmol) de difenilacetileno, el se disolvió en 2.5 mL de pirrolidina. Se agregó el alquino disuelto a la disolución que contenía al catalizador agitando de 3 a 5 minutos sin cambio aparente de color. La disolución se transfirió lo más íntegra posible al reactor. El reactor se cerró y sacó de la caja para presurizarlo posteriormente con aproximadamente 80 psi de argón altamente puro (Praxair 99.998 %). Se cerró muy bien el reactor y se colocó en un baño de aceite a 160 °C por 72 horas. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se sacó del reactor, se filtró mediante una columna de celita y se inyectó al cromatógrafo GS-MS para su cuantificación.

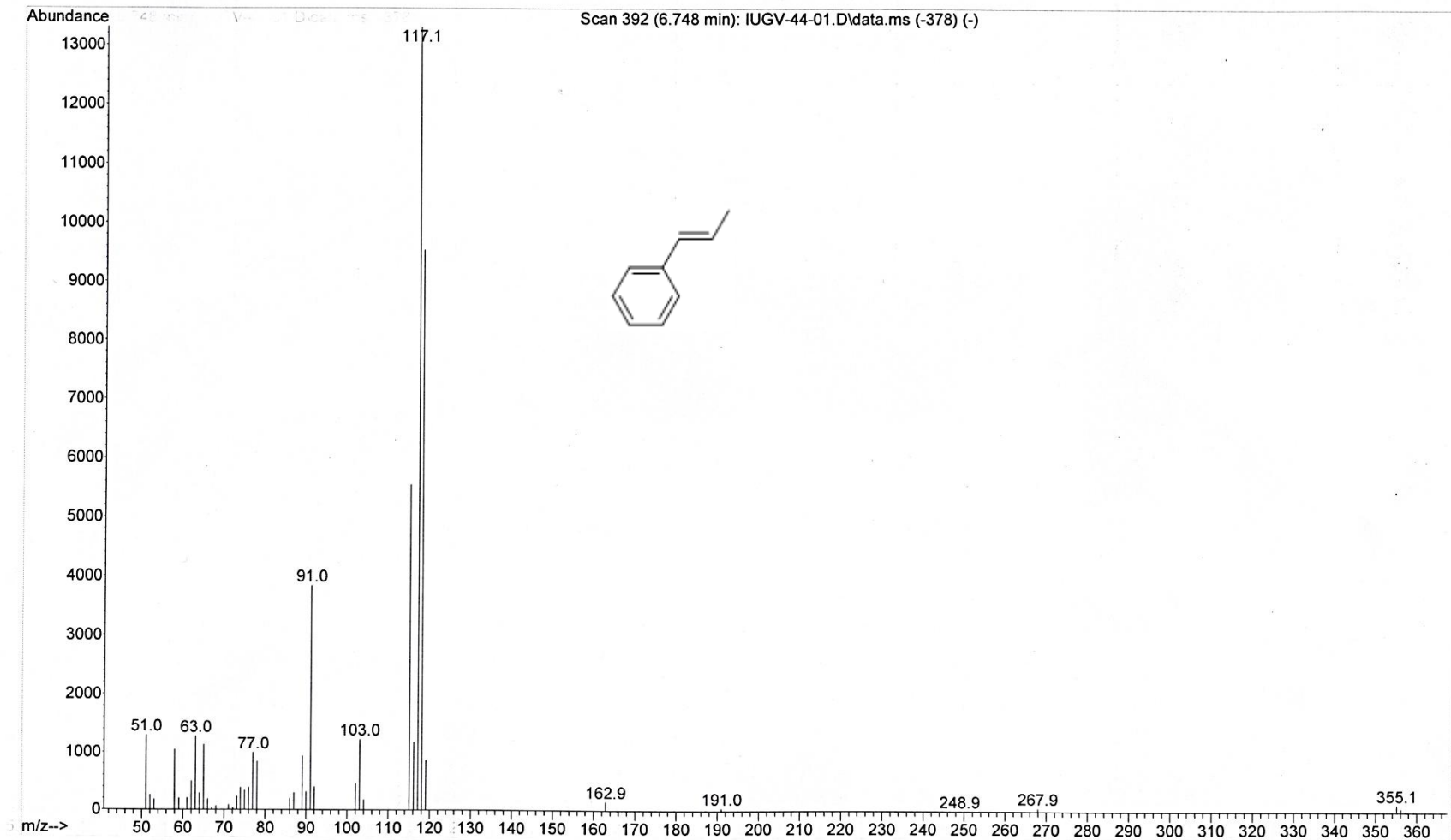
8. Anexo



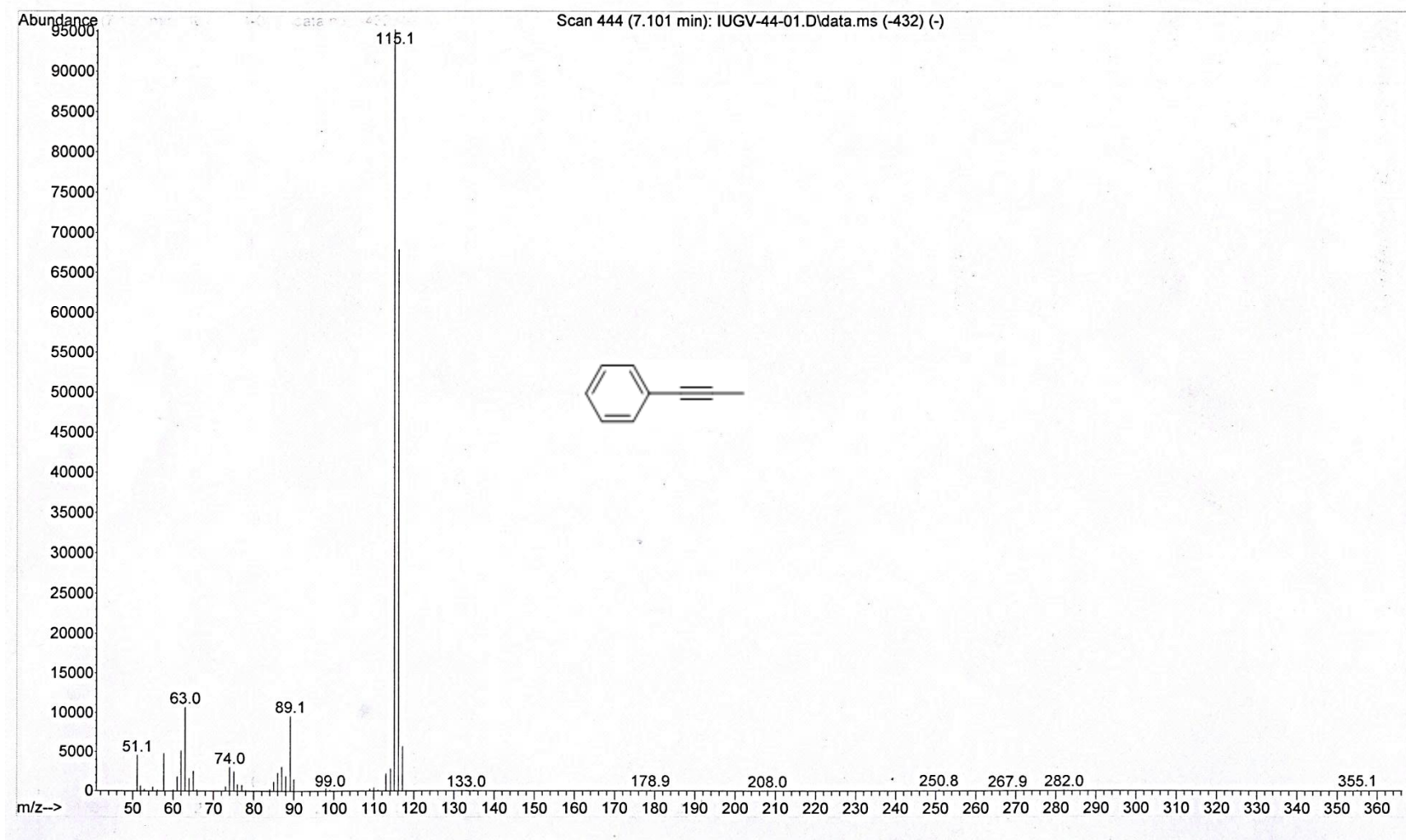
Esquema 36: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 1.



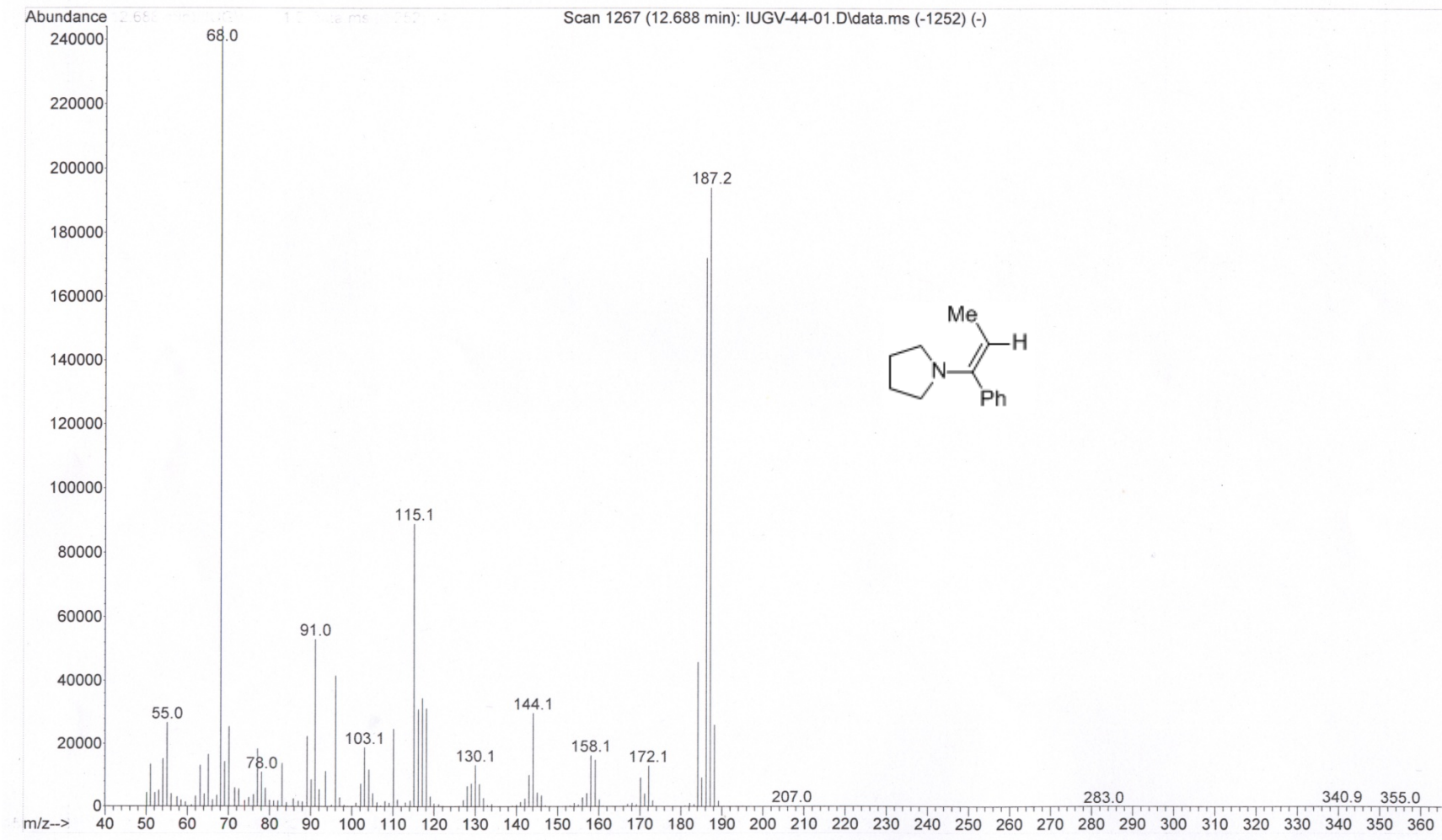
Esquema 37: Espectro de masas correspondiente 1d.



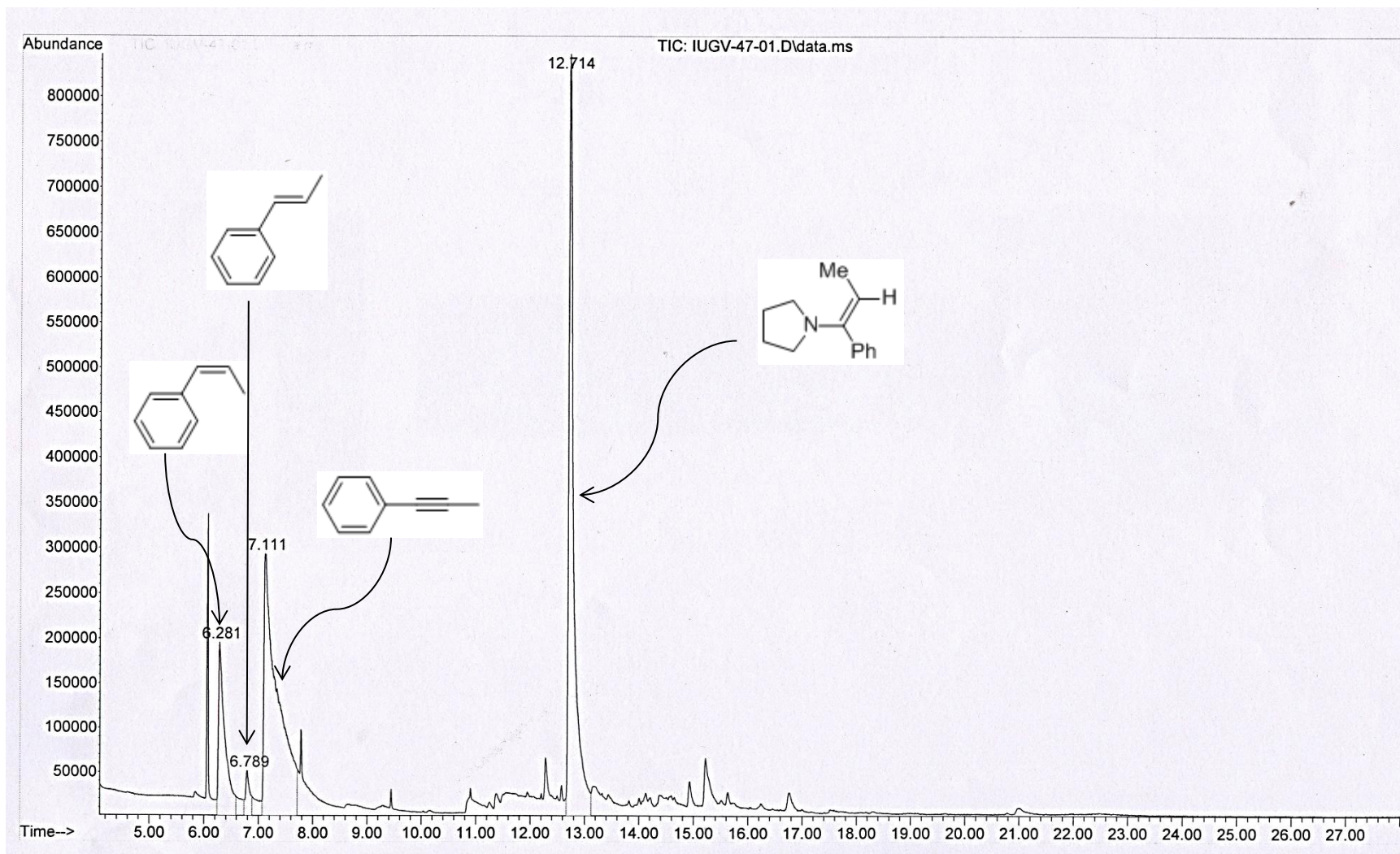
Esquema 38: Espectro de masas correspondiente a 1c.



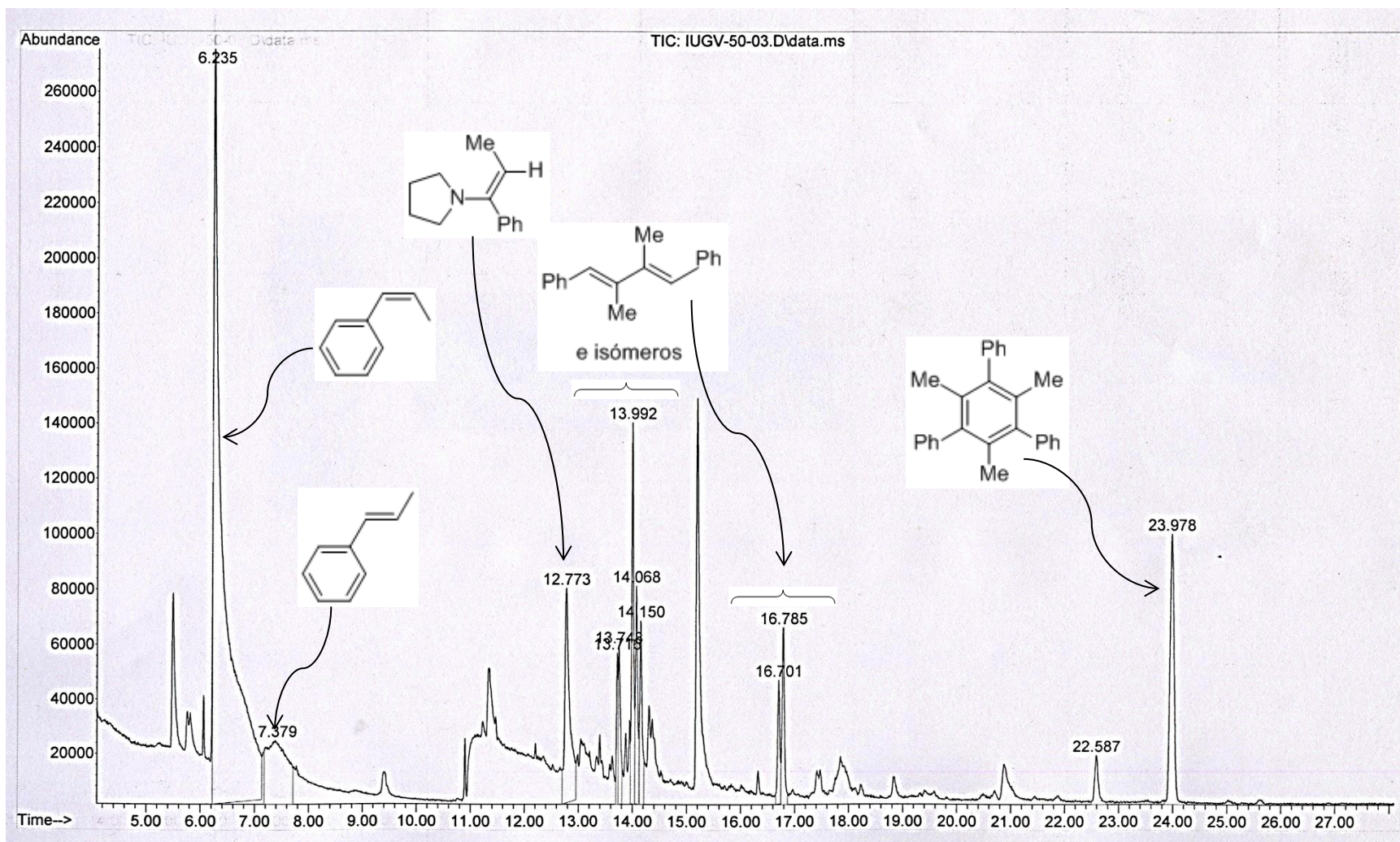
Esquema 39: Espectro de masas del 1-fenilpropino.



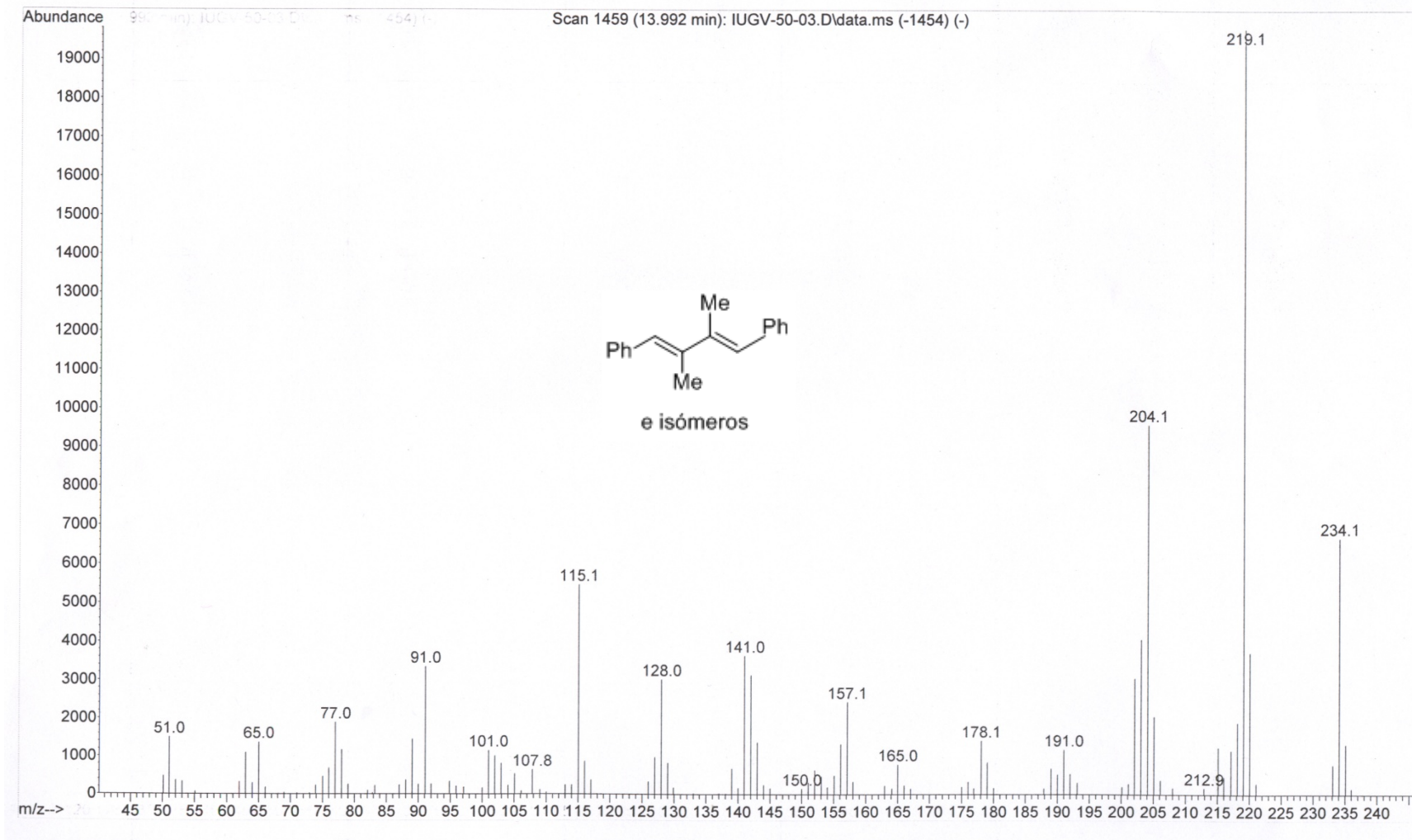
Esquema 40: Espectro de masas correspondiente a 1a.



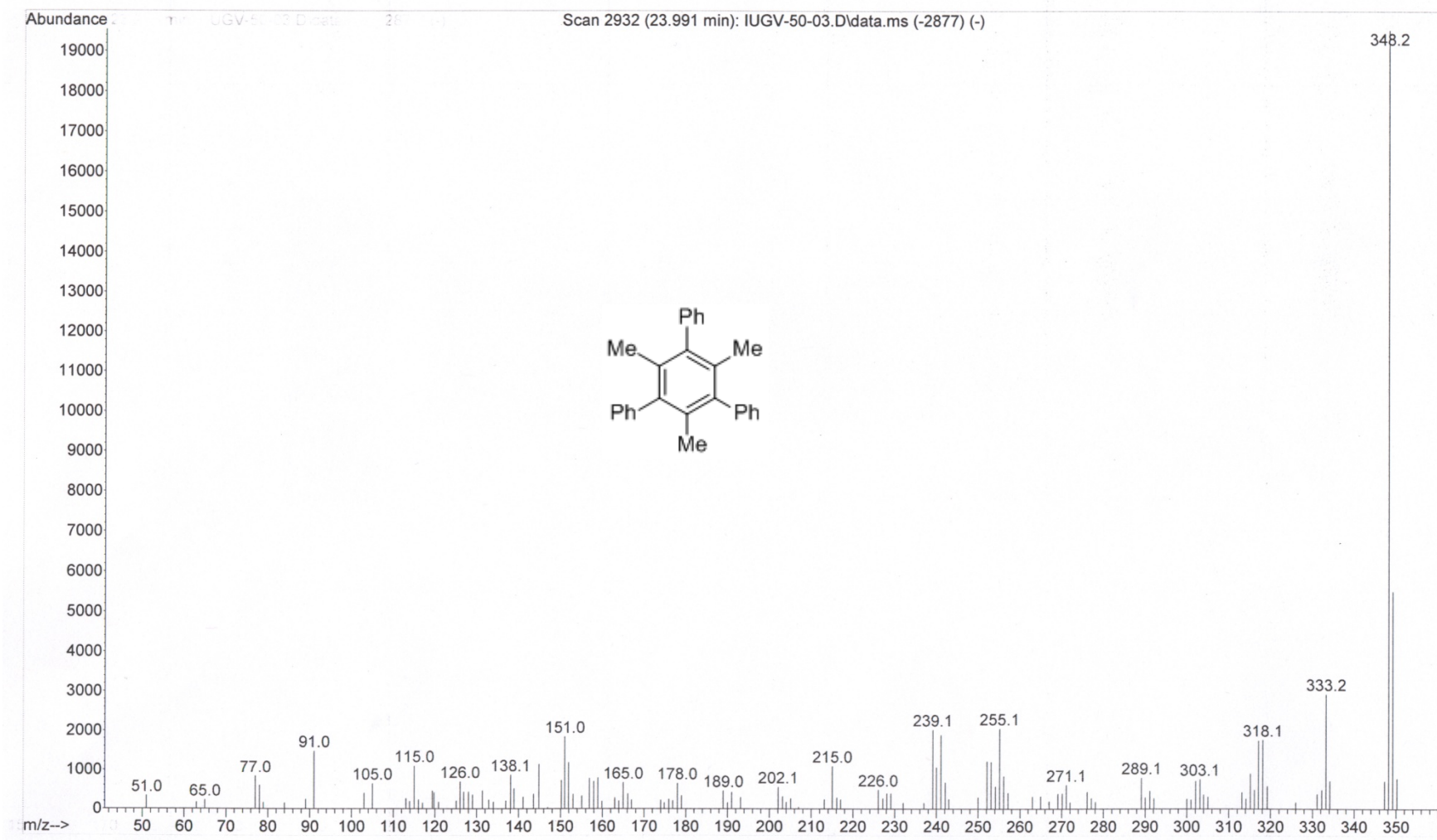
Esquema 41: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 3



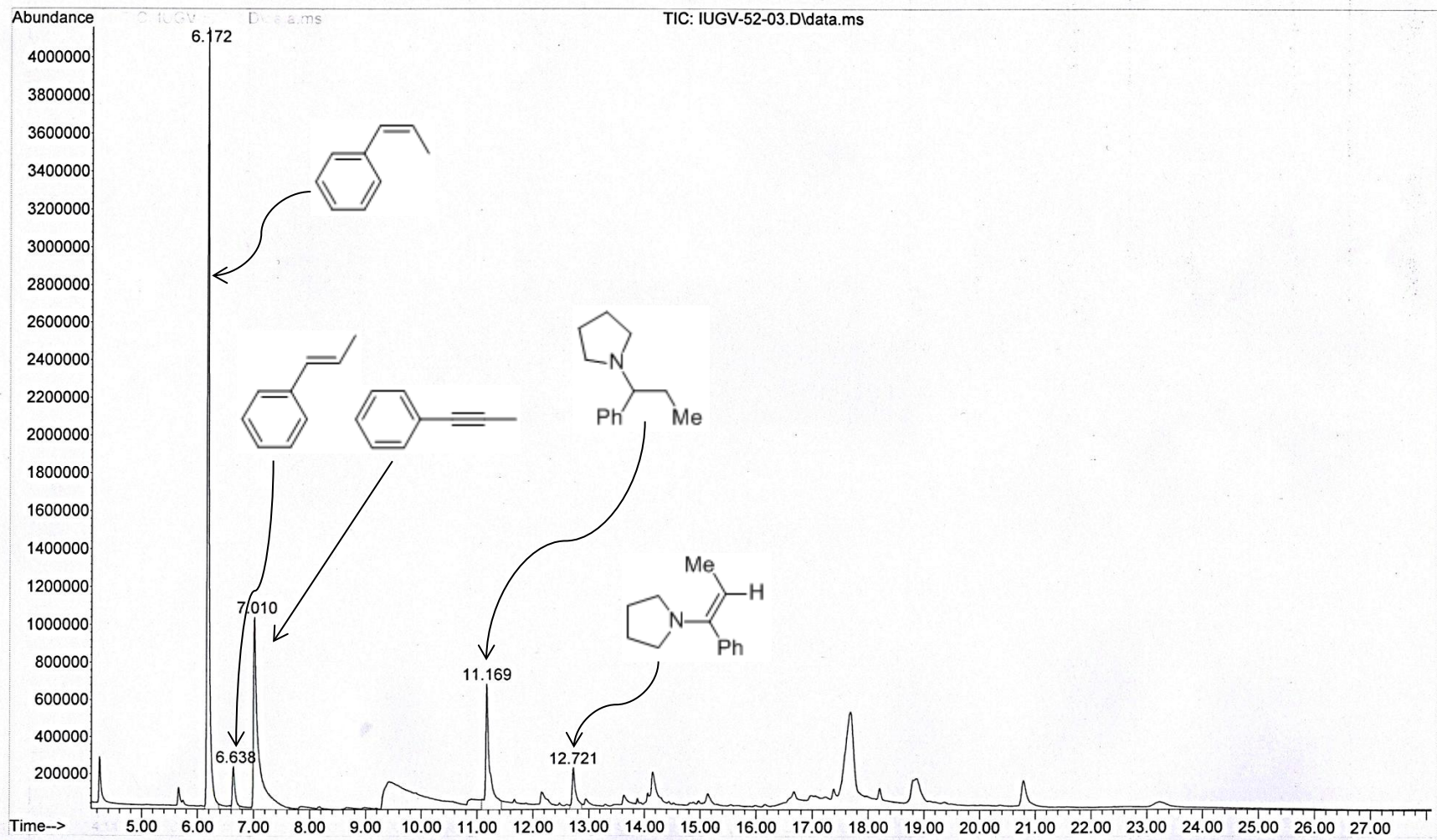
Esquema 42: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 5.



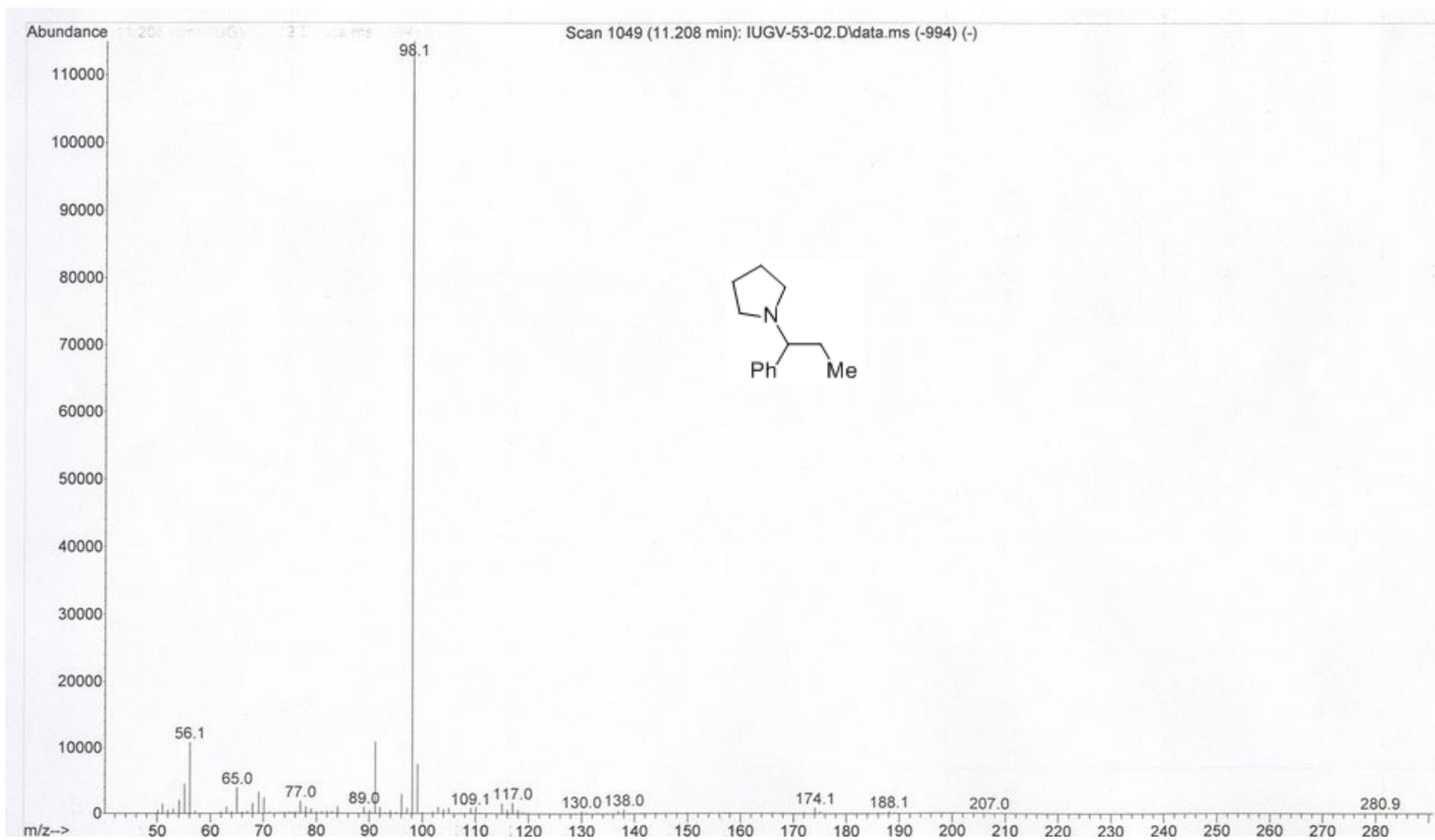
Esquema 43: Espectro de masas correspondiente a 1f.



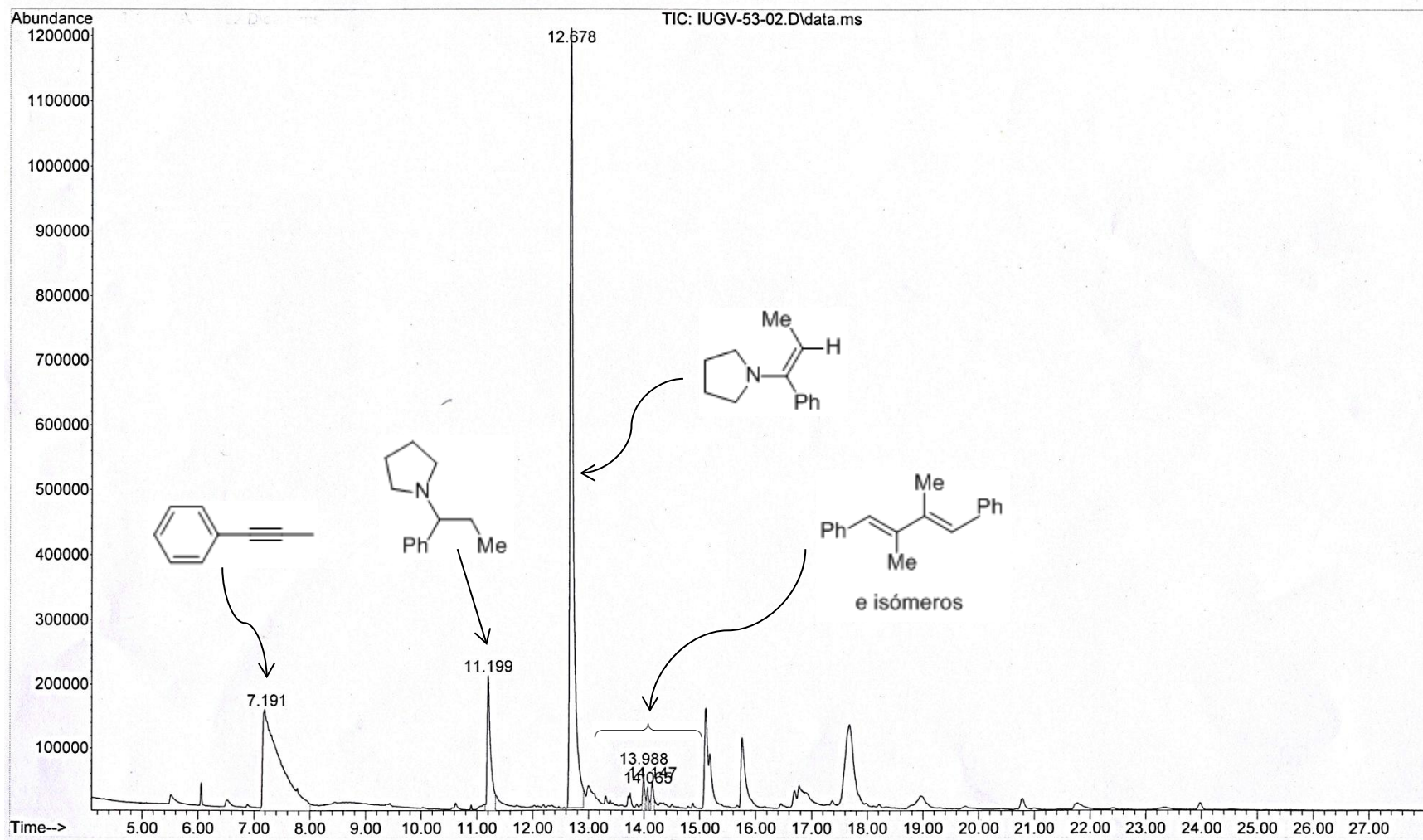
Esquema 44: Espectro de masas correspondiente a 1e.



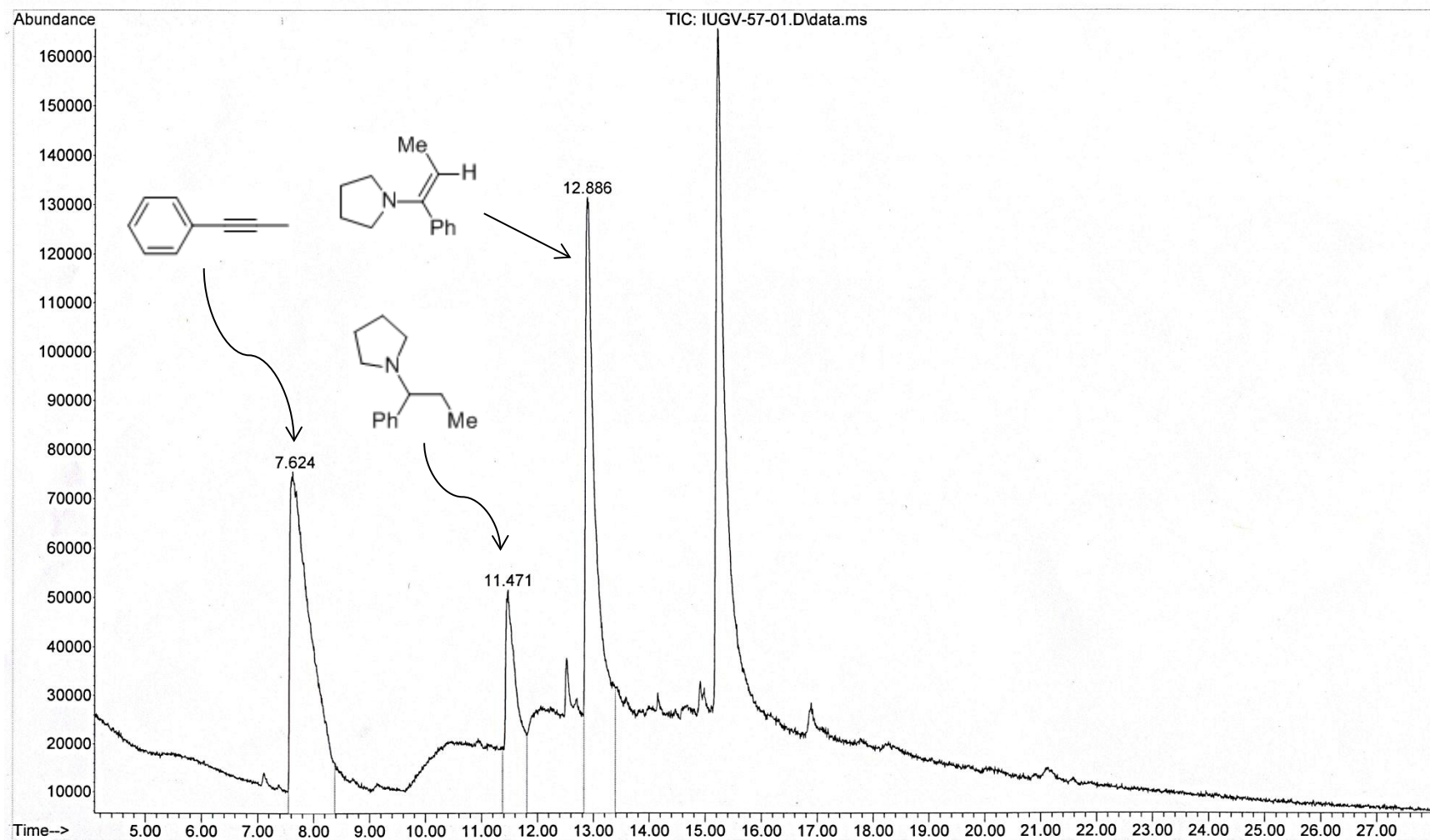
Esquema 45: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 6.



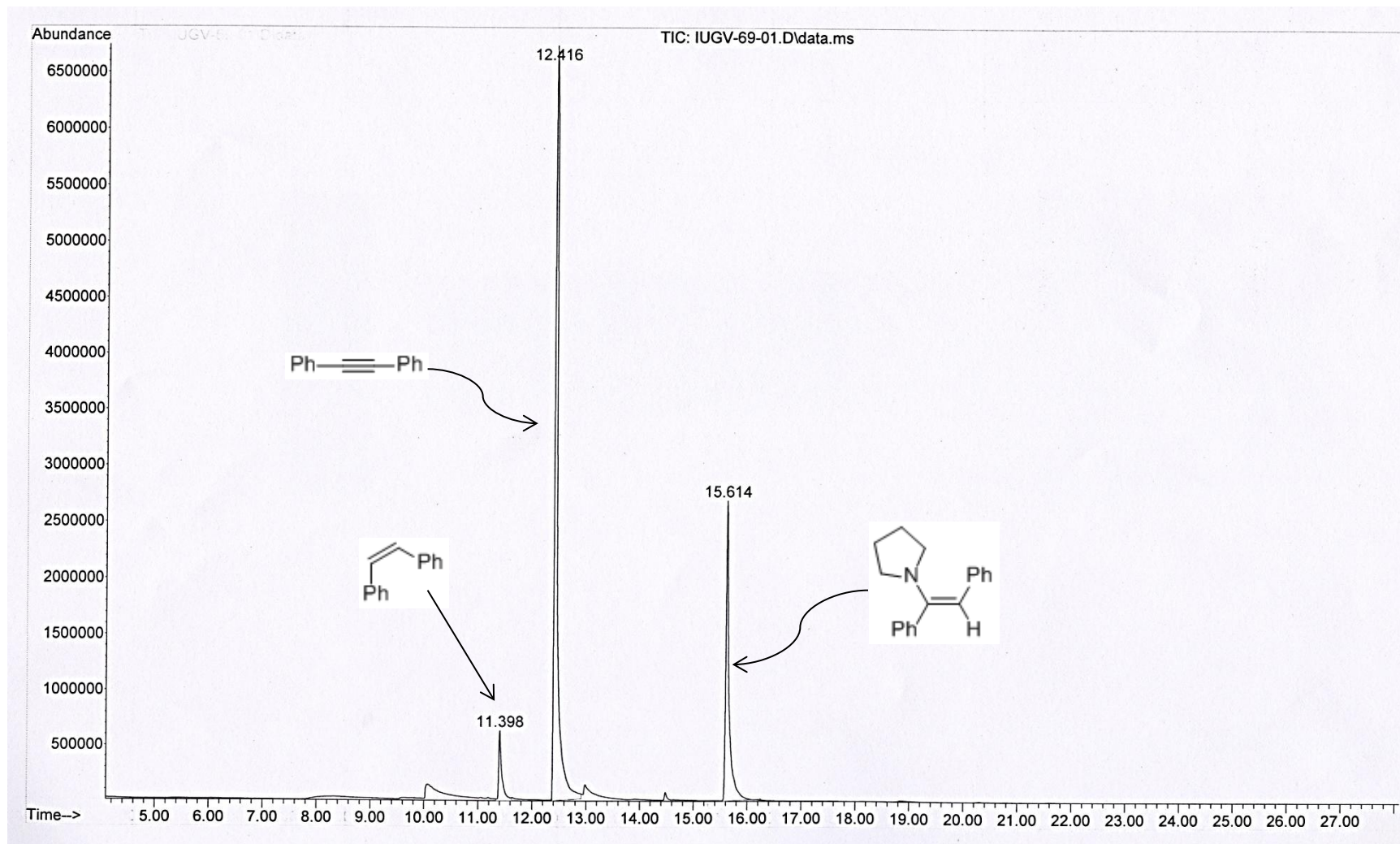
Esquema 46: Espectro de masas correspondiente a 1b.



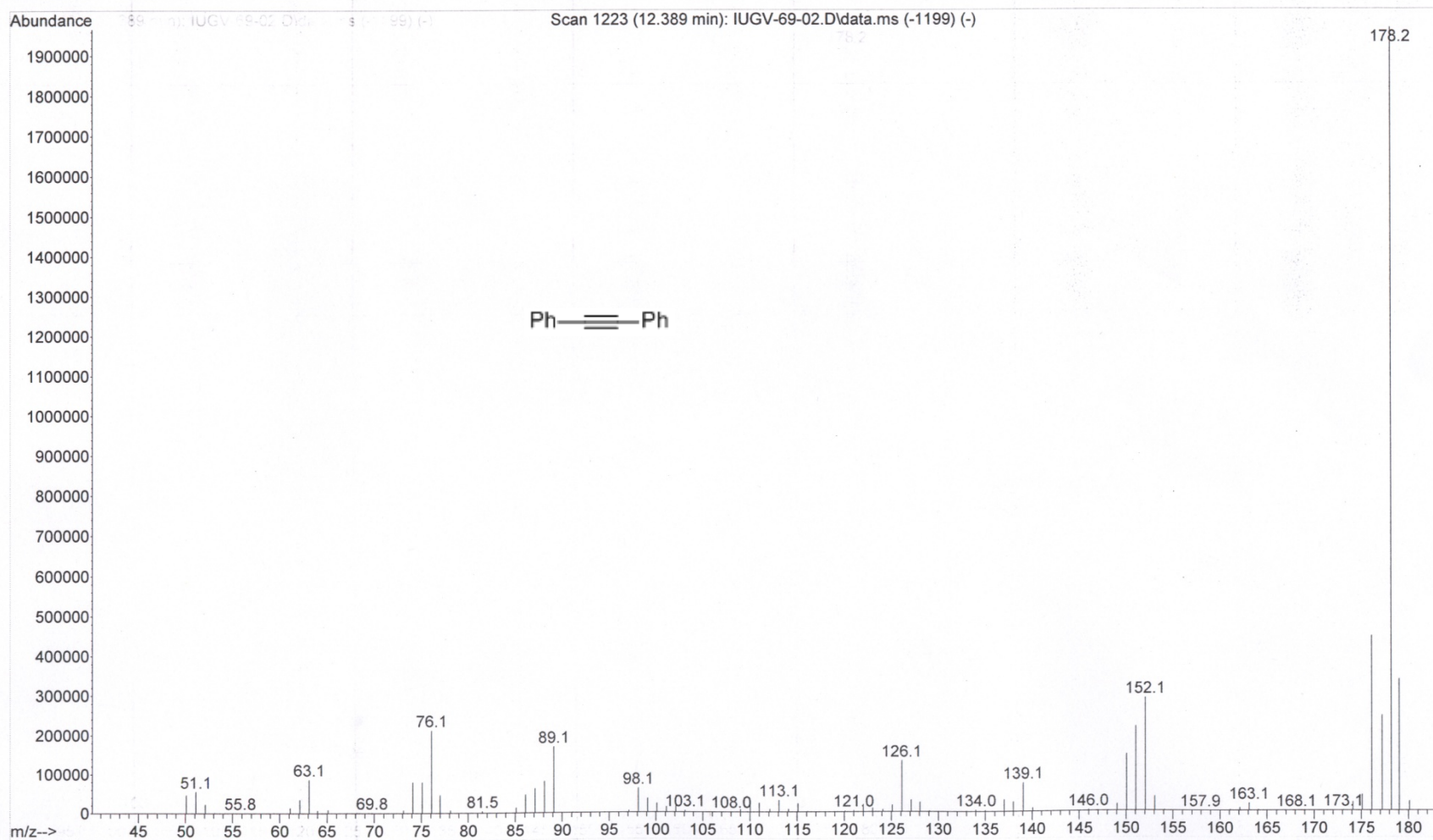
Esquema 47: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 7.



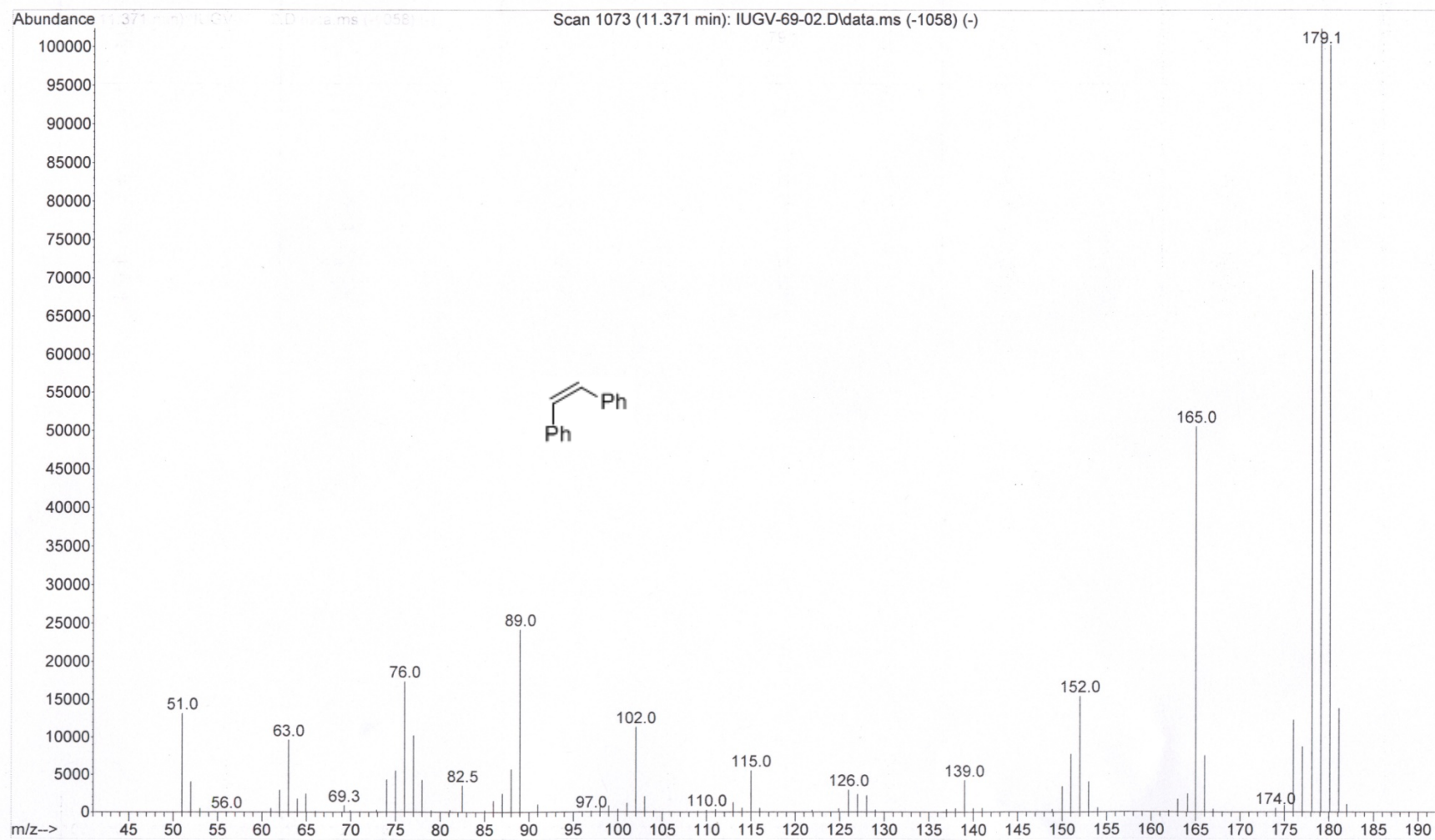
Esquema 48: Cromatograma correspondiente a la reacción de 1-fenilpropino con pirrolidina en presencia de 8.



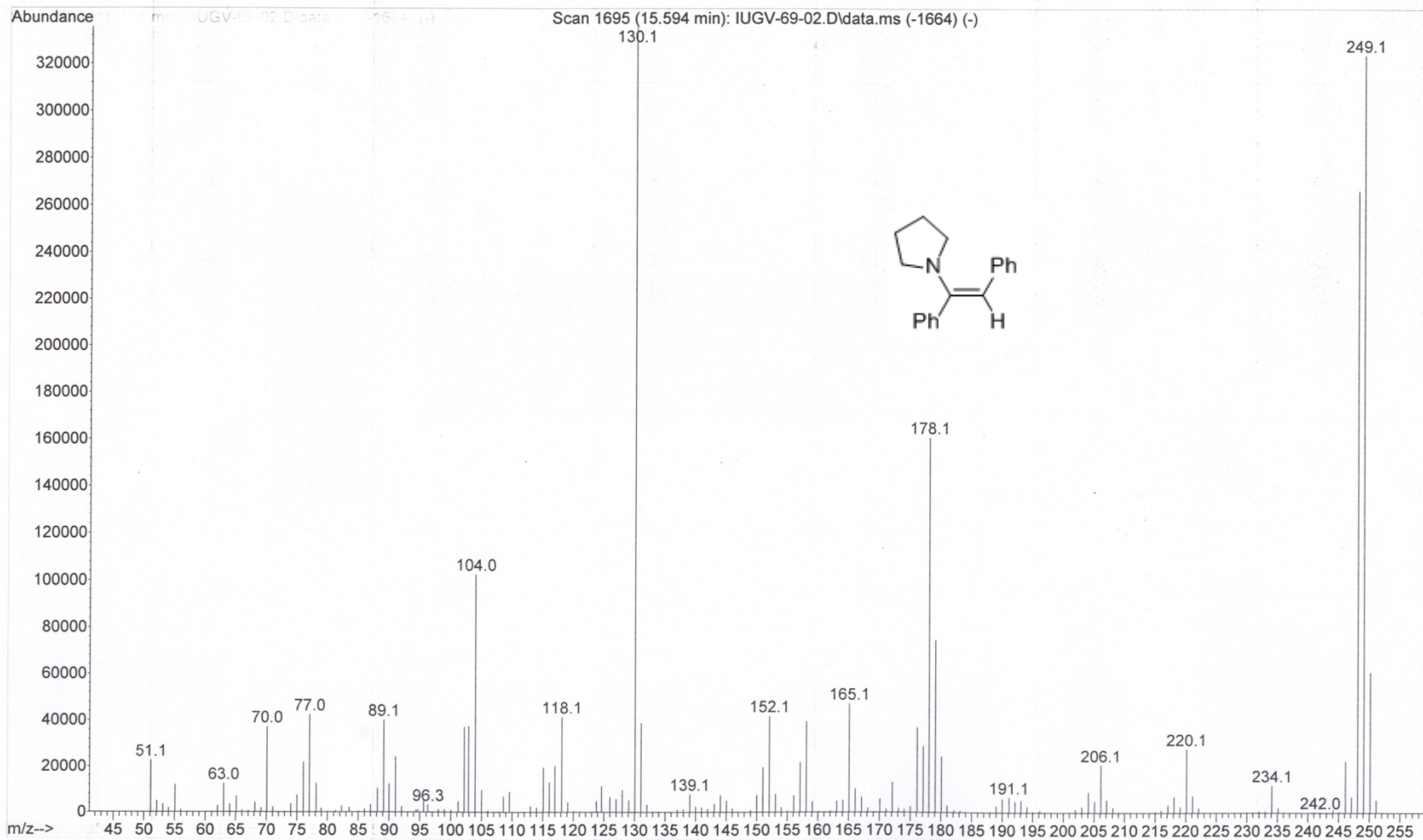
Esquema 49: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 8.



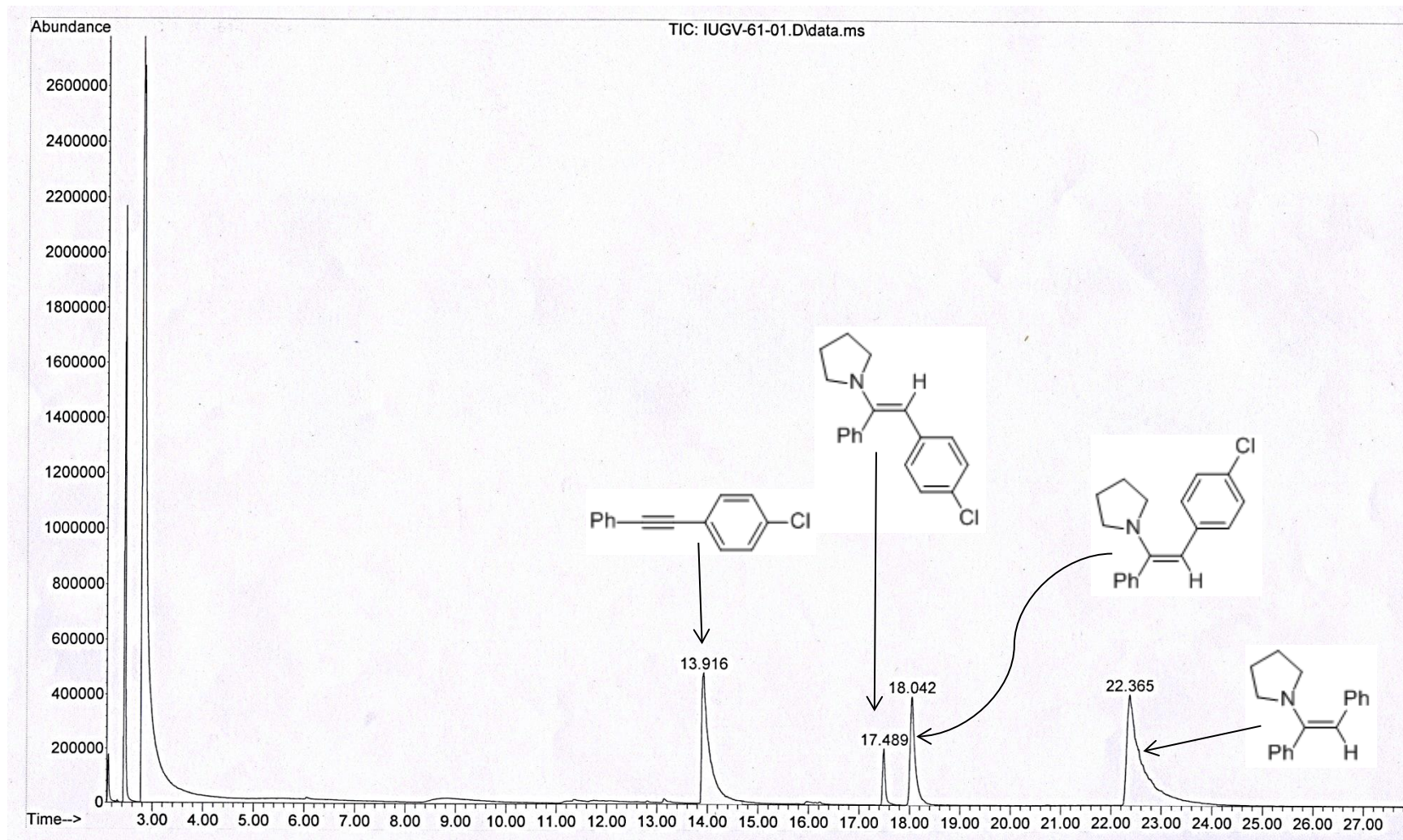
Esquema 50: Espectro de masas correspondiente a 3a.



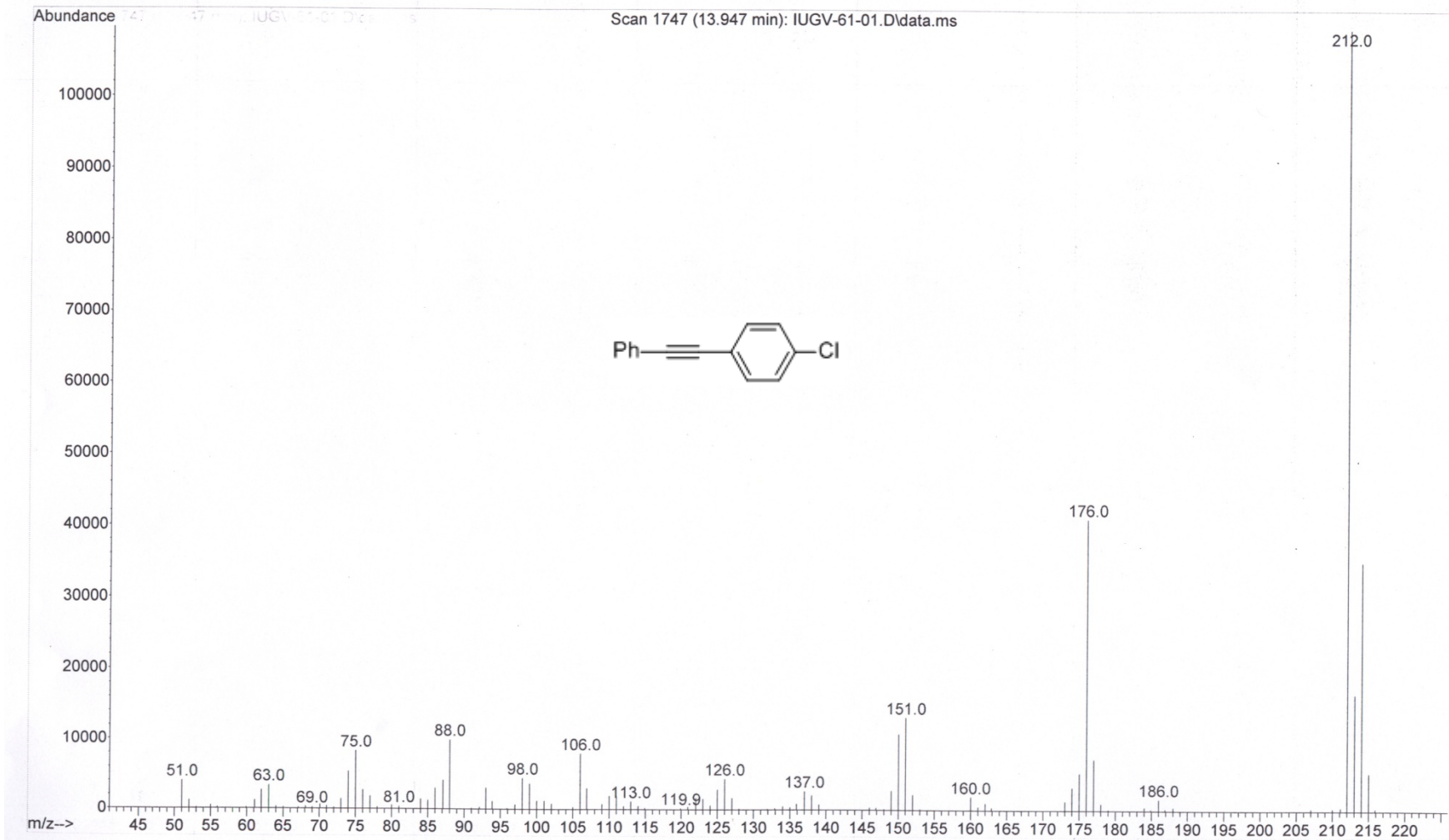
Esquema 51: Espectro de masas correspondiente a 2d.



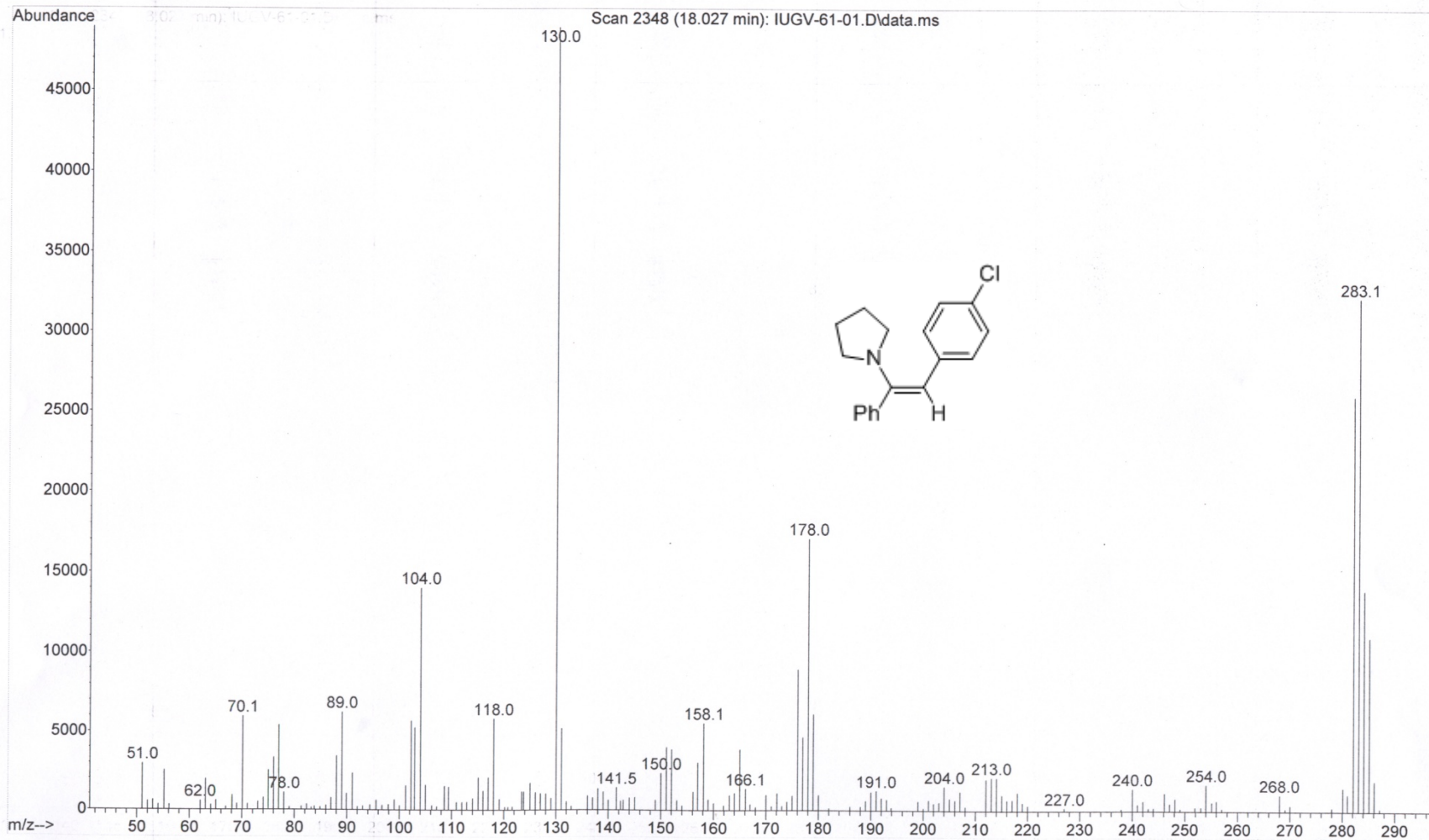
Esquema 52: Espectro de masas correspondiente a 2a.



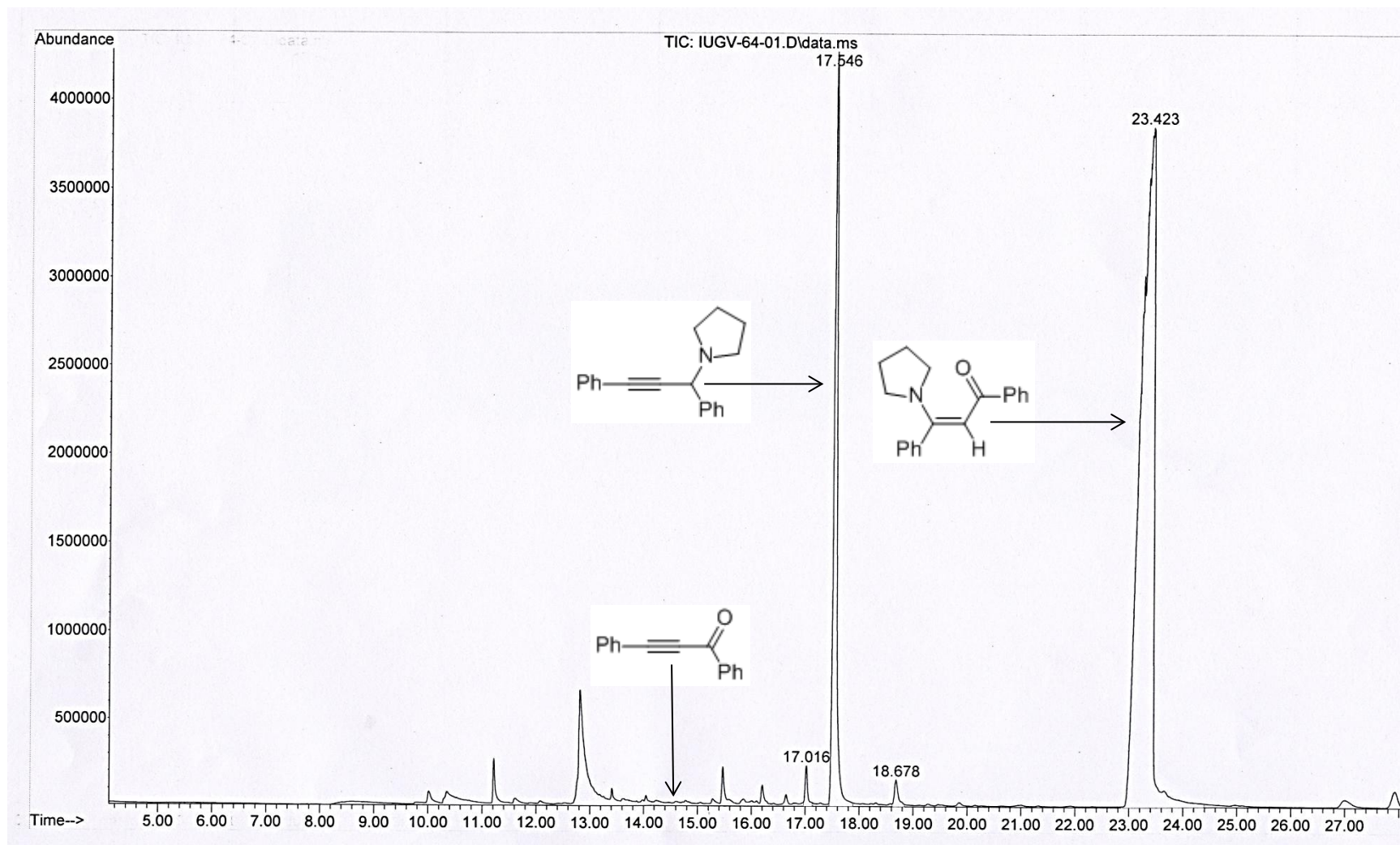
Esquema 53: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3b con pirrolidina en presencia de 8.



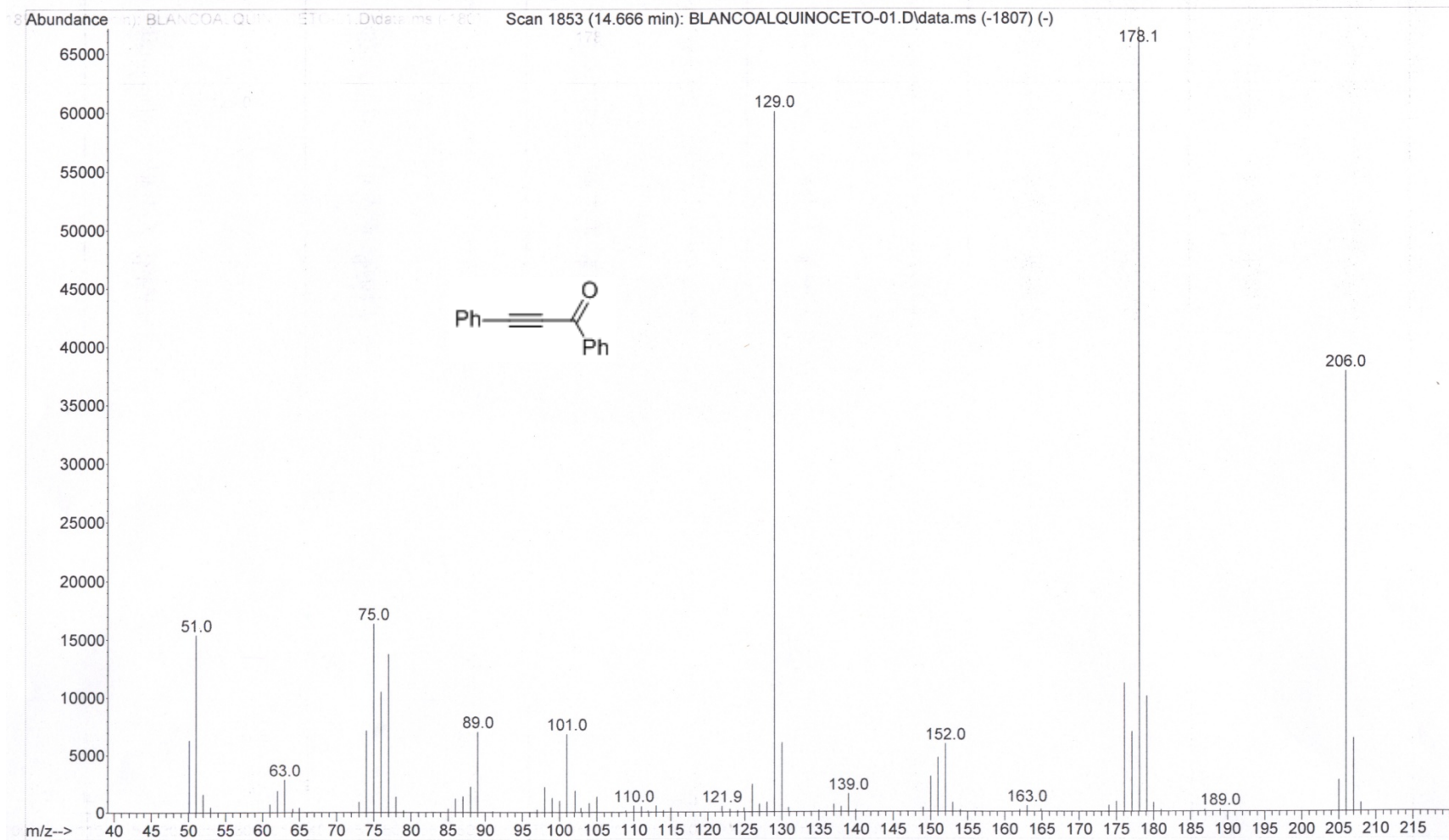
Esquema 54: Espectro de masas correspondiente a 3b.



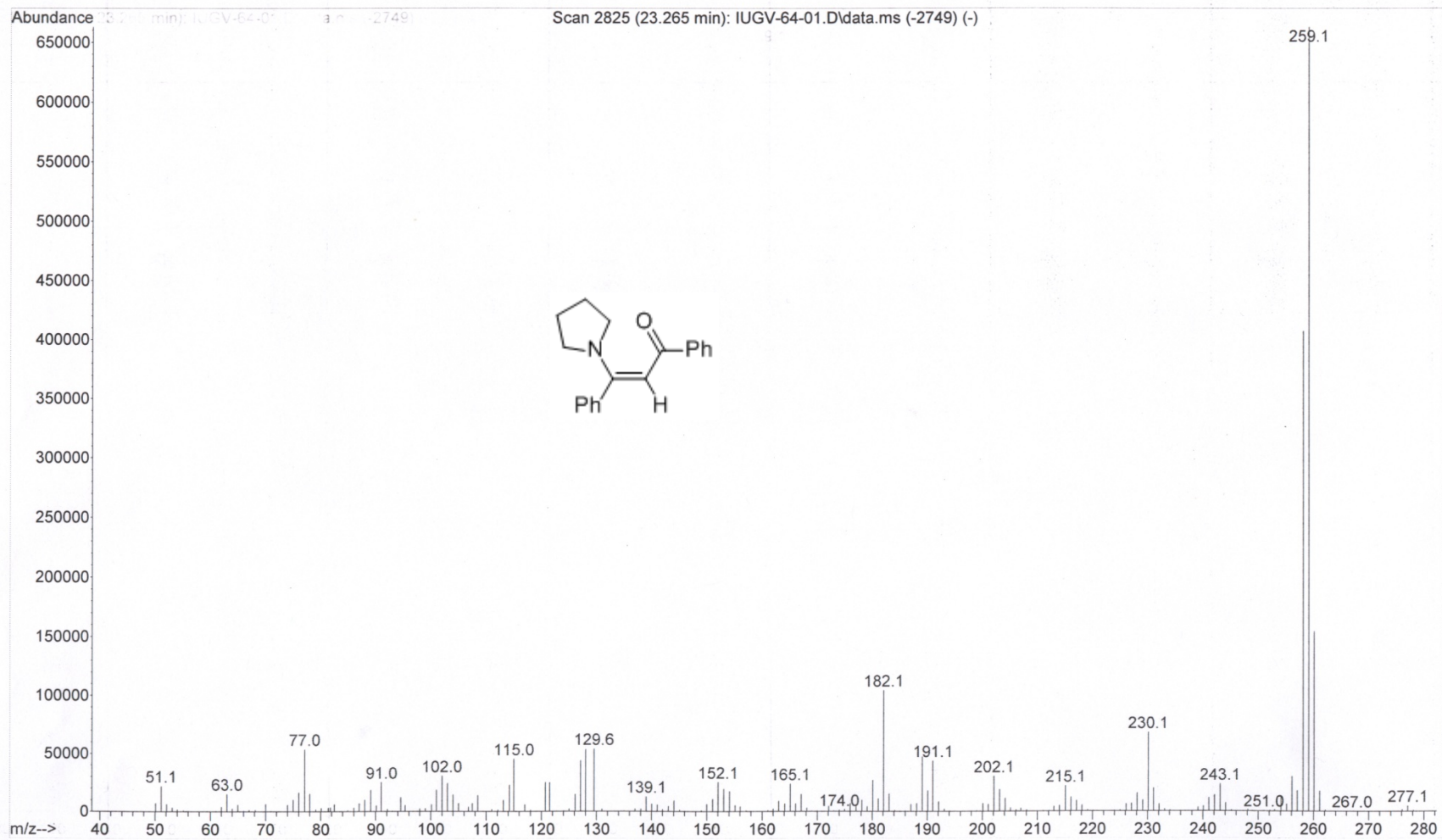
Esquema 55: Espectro de masas correspondiente a 4b.



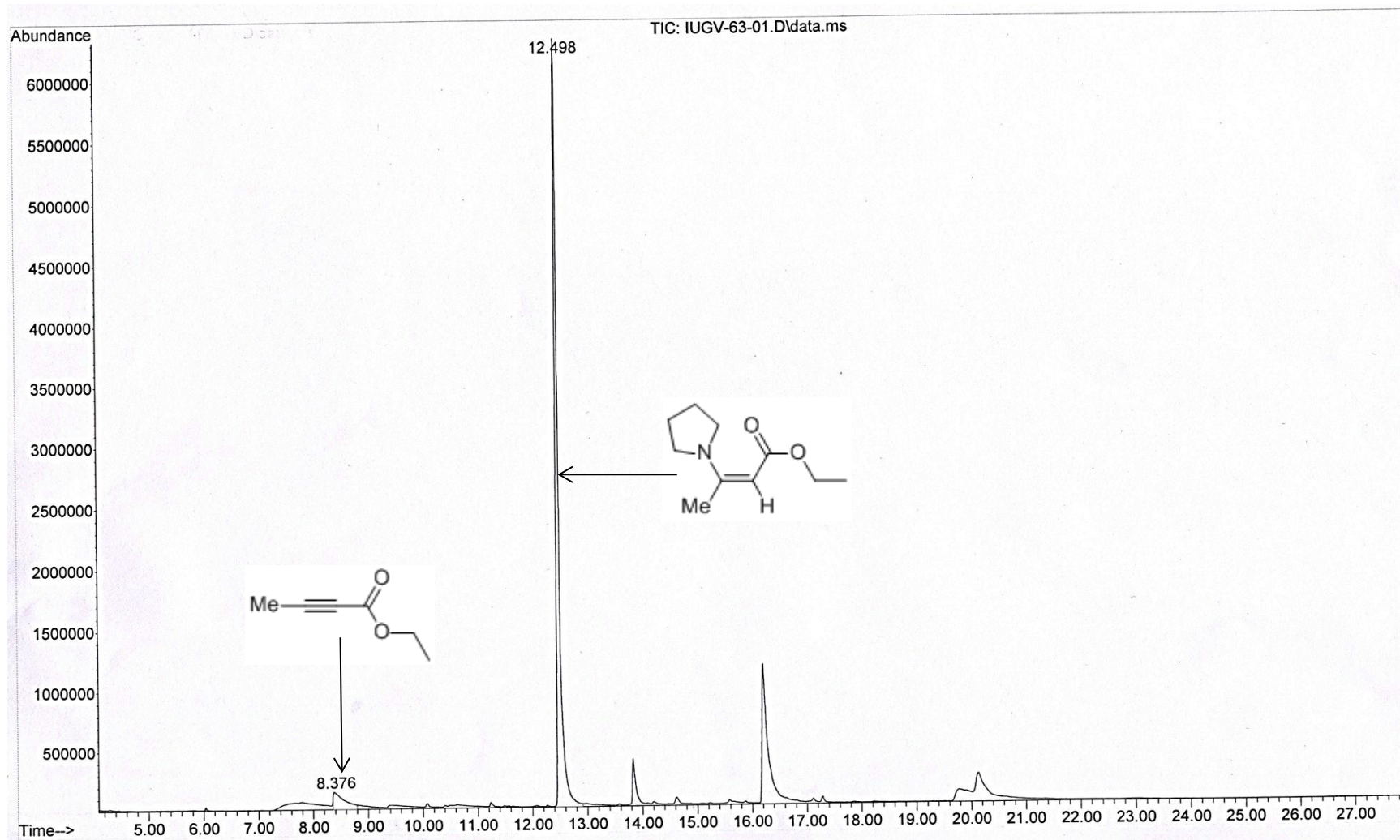
Esquema 56: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3c en presencia de 8.



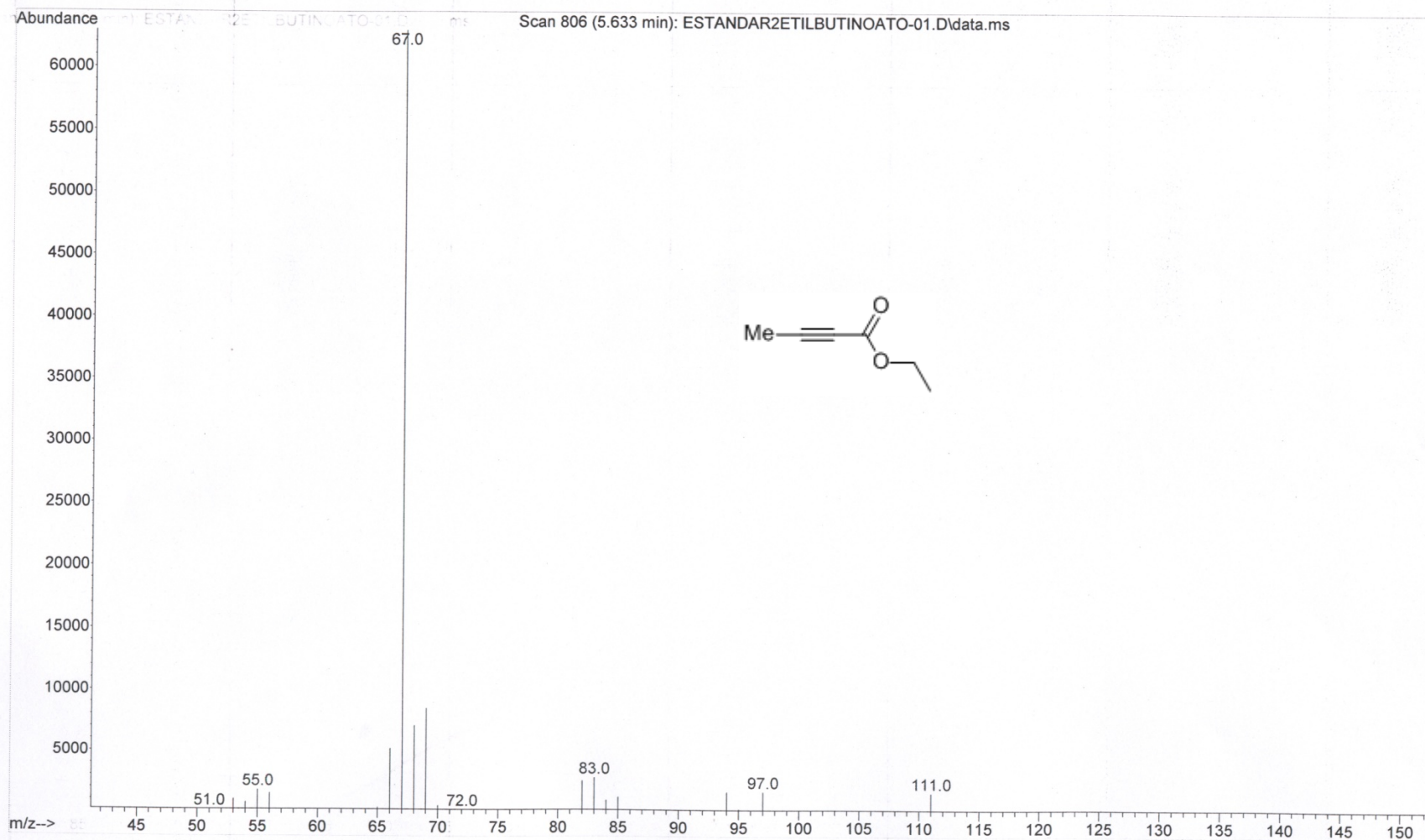
Esquema 57: Espectro de masas correspondiente a 3c.



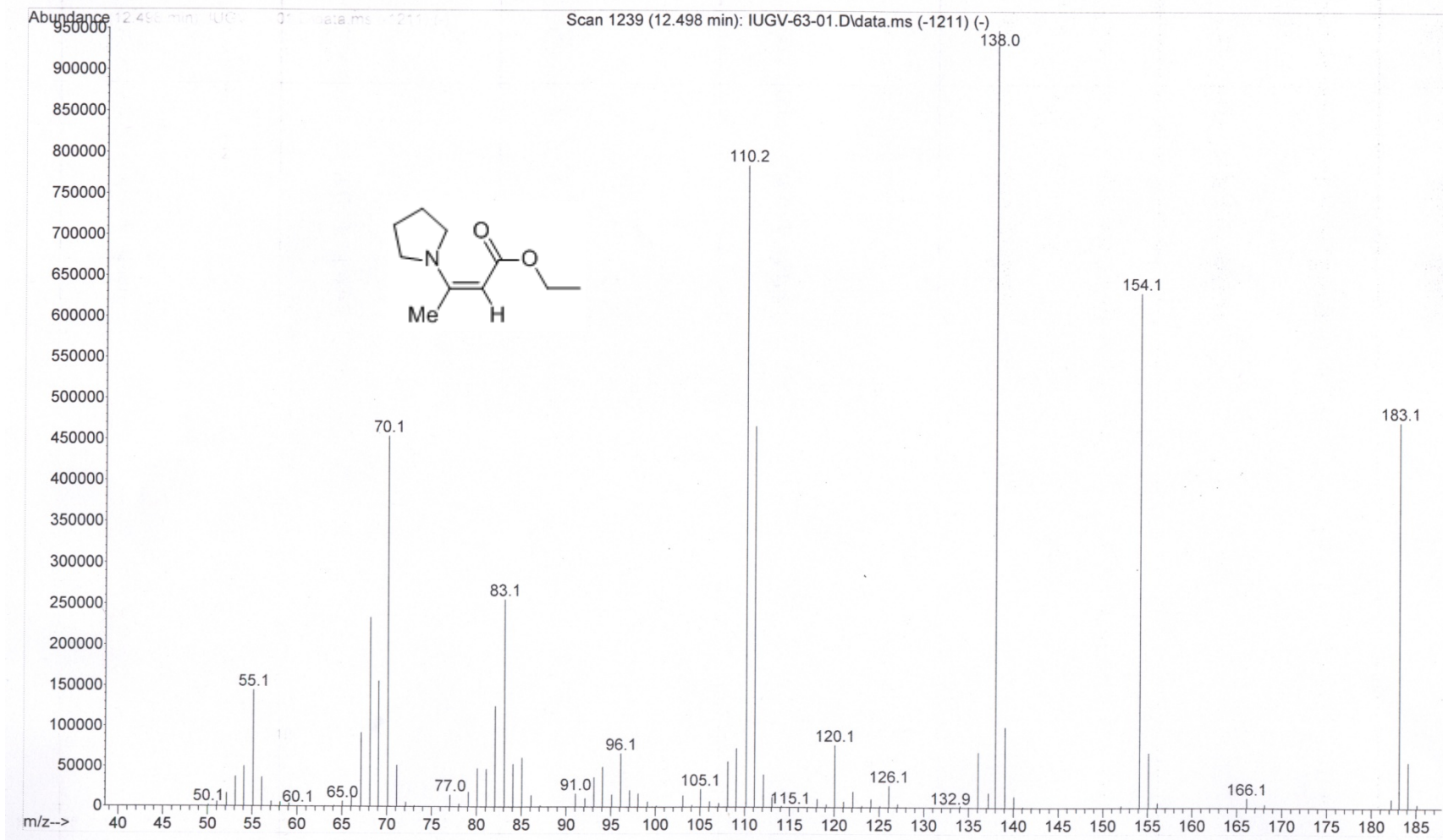
Esquema 58: Espectro de masas correspondiente a 4c.



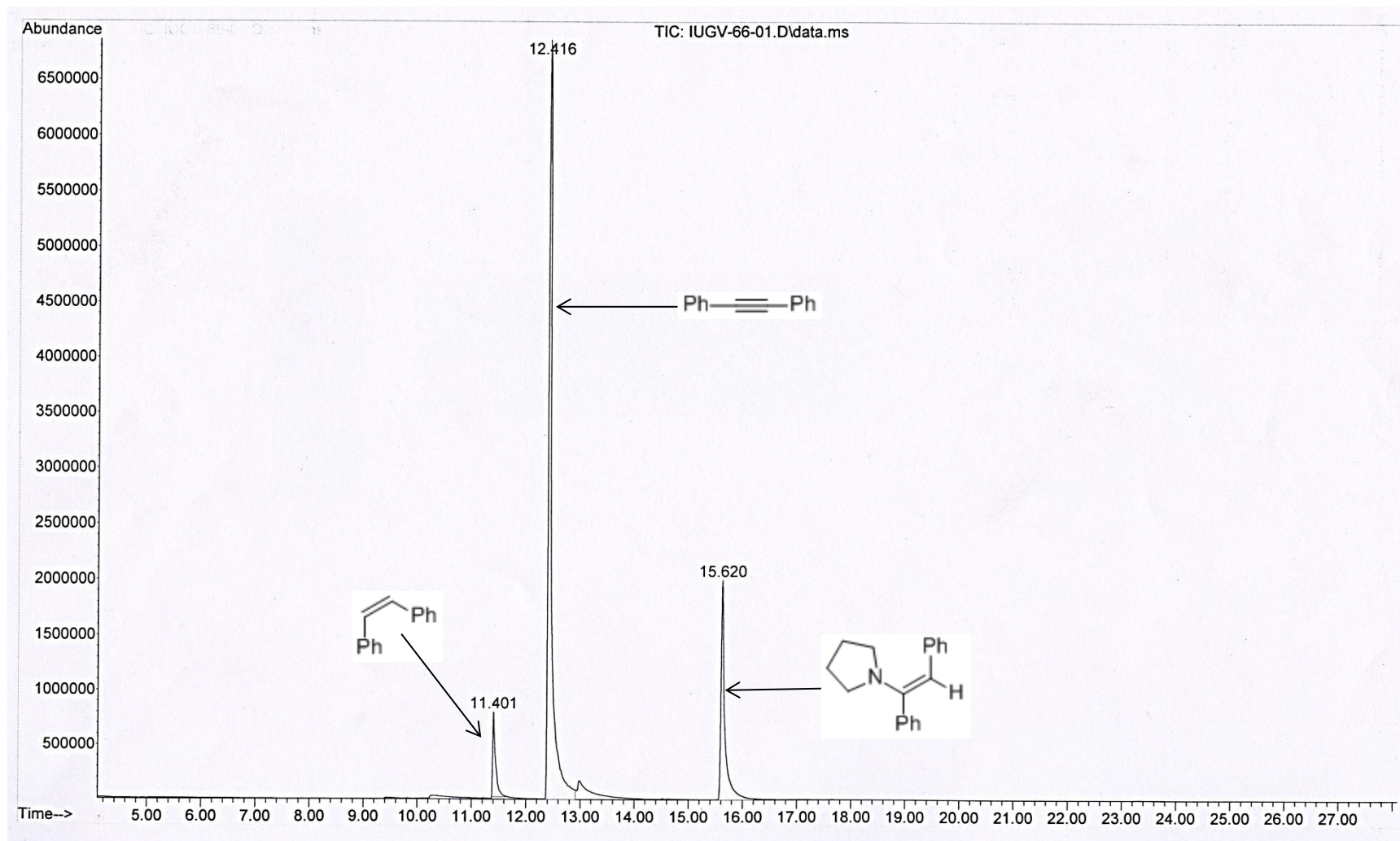
Esquema 59: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3d con pirrolidina en presencia de 8.



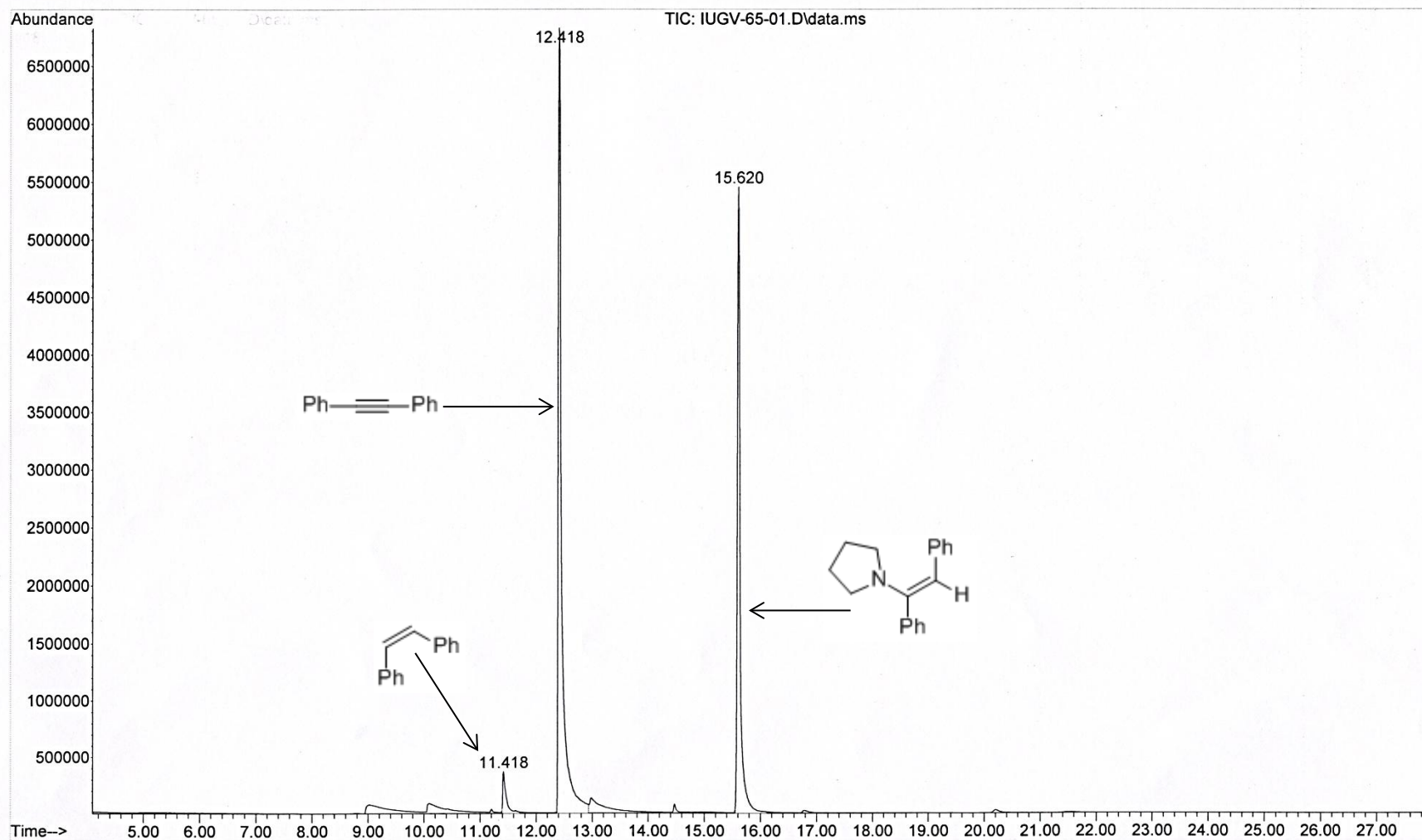
Esquema 60: Espectro de masas correspondiente a 3d.



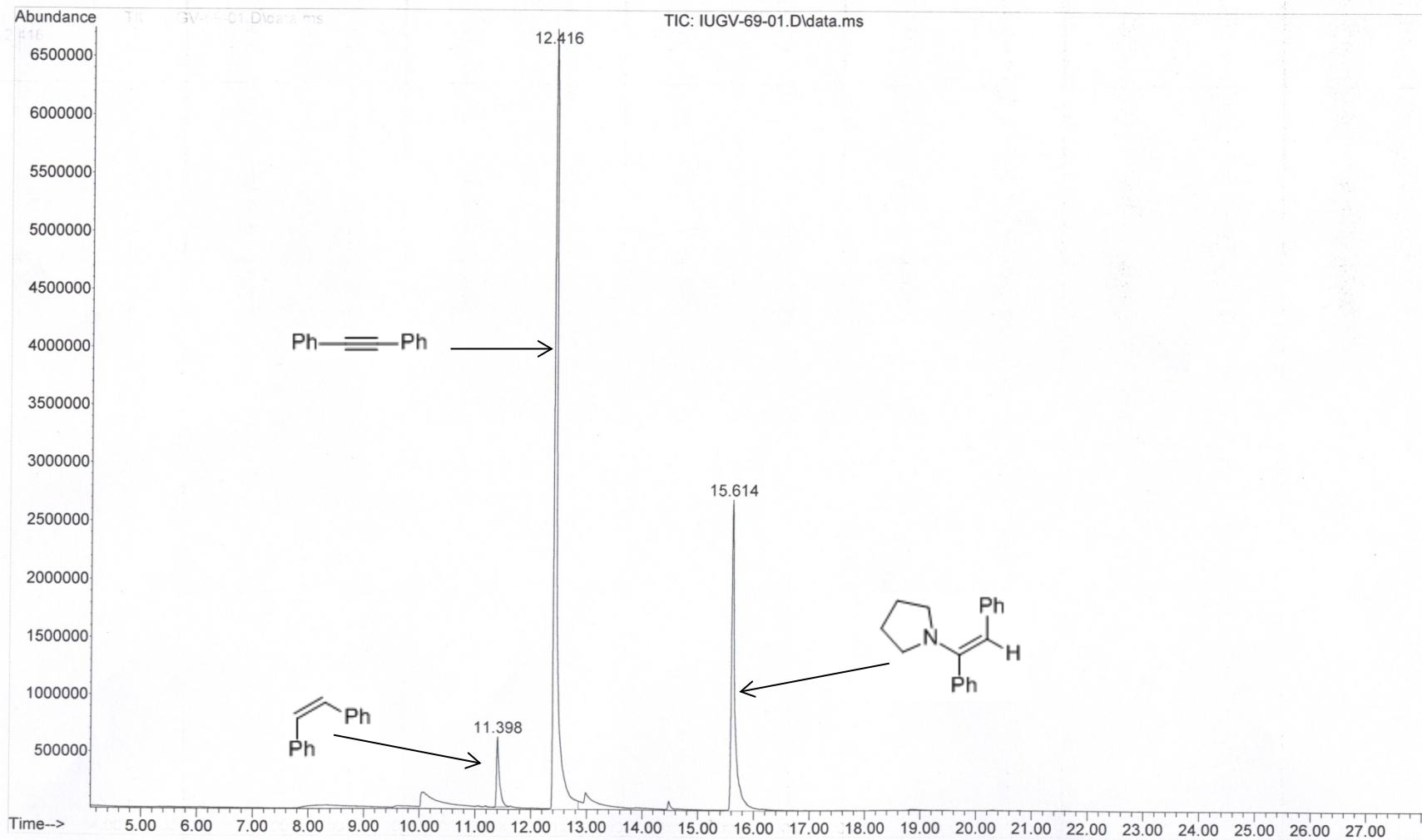
Esquema 61: Espectro de masas correspondiente a 4d.



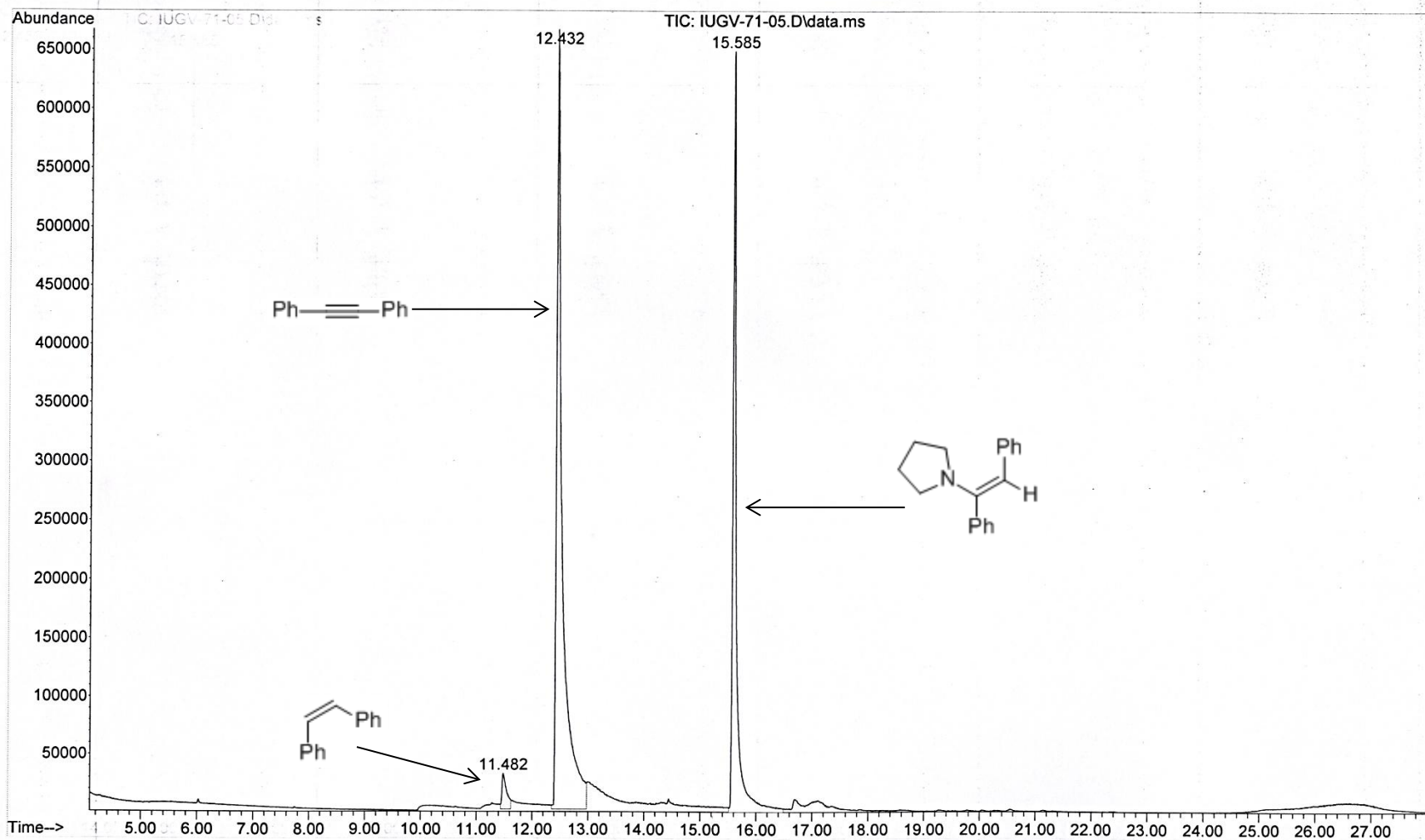
Esquema 62: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 6.



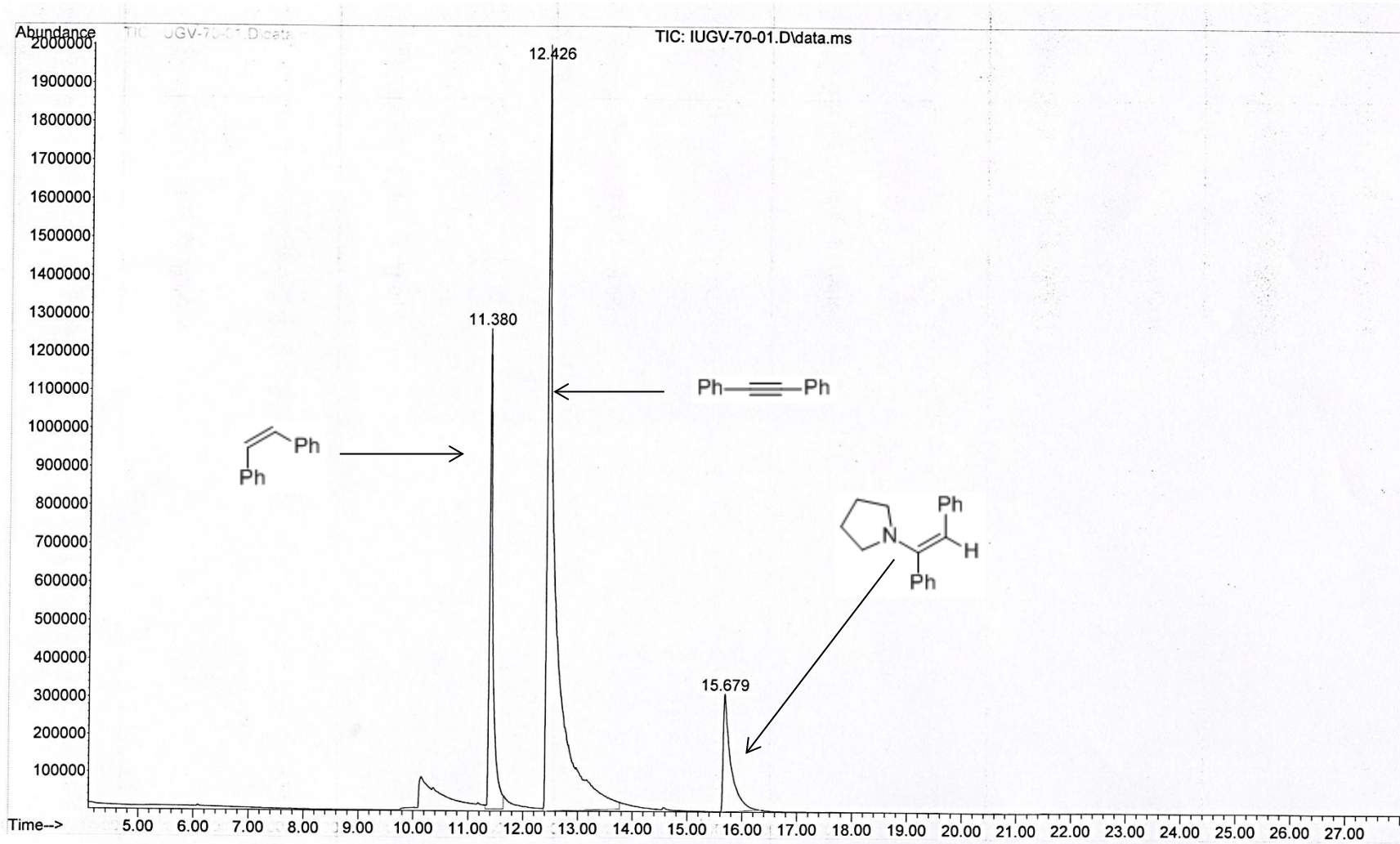
Esquema 63: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 9.



Esquema 64: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 8.



Esquema 65: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 8 a 216 horas.



Esquema 66: Cromatograma correspondiente a la reacción de 3a con pirrolidina en presencia de 8 a 160 °C.

9. Referencias

1. Widenhoefer, R. A. and Han, X. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 20, 4555-4563.
2. Krogstad, D. A., Cho, J., De Boer, A. J., Klitzke, J. A., Sanow, W. R., Williams, H. A. and Halfen, J. A. *Inorganica Chimica Acta*, **2006**, 359, 136-148.
3. Gainer, M. J., Bennett, N. R., Takahashi, Y. and Looper, R. E. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 684-687.
4. Bruice, P. Y. *Química Orgánica*, **2008**. Quinta Edición. Pearson Education, 258-259.
5. Morrison, R. T. & Boyd, R. N. *Química Orgánica*. Quinta Edición. Pearson & Adisson Wesley, **2007**, 410-412.
6. Wade, L.G. *Química Orgánica*. Quinta Edición. Pearson Prentice Hall. **2004**, 374-375.
7. Crabtree, R. H. *The organometallic chemistry of the transition metals*. Cuarta Edición. John Wiley & Sons, **2005**, 151-153.
8. Chatt, J., Guy, R. G. and Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.*, 1961, 827-834.
9. König, A., Bette, M., Bruhn, C. and Steinborn, D. 2012, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 5881–5895.
10. Chatt, J. and Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939.
11. Chatt, J. , Duncanson, L. A. and Venanzi, L. M. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4456-4460.
12. Huheey, J. E., Keiter, E. A. & Keiter, R. L. *Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad*. Quinta Edición. Ed. Alfaomega, **2005**, 703-708.
13. Gagné, M. R., Stern, C. L. and Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 114, 275.

14. Ryu, J. S., Marks, T. J. and McDonald, F. E. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 1038.
15. Reznichenko, A. L. and Hultzs, K. C. *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, 43, 51-114.
16. Nishina, N. and Yamamoto, Y. *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, 43, 115-144.
17. Müller, T. E., Hultzs, K. C., Yus, M., Foubelo, F., and Tada, M. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3795-3892.
18. Senn, H. M., Blöchl, P. E. and Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4098-4107.
19. Koch, H. F., Girard, L. A. and Roundhill, D. M. *Polyhedron*, **1999**, 18, 2275-2279.
20. Steinborn, D. and Taube, R. *Z. Chem.*, **1986**, 26, 349-359.
21. Straub, T., Haskel, A., Neyroud, T. G., Kapon, M., Botoshansky, M. and Eisen, M. S. *Organometallics*, **2001**, 20, 5017.
22. Sitha, S. and Jewell, L. L. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3030-3036.
23. Fleming, I. *Molecular orbitals and organic chemical reactions*. Wiley. 1st ed., **2009**, 185-267.
24. Senn, H. M., Blöchl, P. E. and Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4098-4107.
25. Marks, T. J., Stern, C. L. and Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 275-294.
26. Marks, T. J., and Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4108-4109.
27. Marks, T. J. and Hong, S. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 673-686.
28. Motta, A., Lanza, G., Fragalà, I. L. and Marks, T. J. *Organometallics*, **2004**, 23, 4097-4104.

29. Ryu, J. S., Marks, T. J. and McDonald, F. E. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1038-1052.
30. Li, Y., Fu, P. F. and Marks, T. J. *Organometallics*, **1994**, *13*, 439-440.
31. Li, Y. and Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9295-9306.
32. Kim, H., Livinghouse, T., Shim, J. H., Lee, S. G. and Lee, P. H. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 701-704.
33. Ates, A. and Quinet, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *9*, 1623-1626.
34. Crimmin, M. R., Arrowsmith, M., Barret, A. G. M., Caseley, I. J., Hill, M. S., and Procopiou, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9670-9685.
35. Koller, J. and Bergman, R. G. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4577-4579.
36. Datta, S., Roesky, P. W., and Blechert, S. *Organometallics*, **2007**, *26*, 4392-4394.
37. Datta, S., Gamer, M. T. and Roesky, P. W. *Organometallics*, **2008**, *27*, 1207-1213.
38. Dunne, J. F., Fulton, D. B., Ellern, A. and Sadow, A. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 17680-17683.
39. Arrowsmith, M., Crimmin, M. R., Barret, A. G. M., Hill, M. S., Kociok-Köhn, G. and Procopiou, P. A. *Organometallics*, **2011**, *30*, 1493-1506.
40. Doye, S. *Synlett*, **2004**, *10*, 1653-1672.
41. Shi, Y., Ciszewski, J. T. and Odom, A. L. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3967-3969.
42. Walsh, P. J., Baranger, A. M. and Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1708-1719.

43. Baranger, A. M., Walsh, P. J. and Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2753-2763.
44. Walsh, P. J., Hollander, F. J. and Bergman, R. G. *Organometallics*, **1993**, *12*, 3705-3723.
45. Lee, S. Y. and Bergman, R. G. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4255-4276.
46. Polse, J. L., Andersen, R. A. and Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13405-13414.
47. Pohlki, F. and Doye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2305-2308.
48. Ward, B. D., Maise-François, A., Mountford, P. and Gade, L. H. *Chem. Commun.*, **2004**, *6*, 704-705.
49. Leitch, D. C., Payne, P. R., Dunbar, C. R. and Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18246-18247.
50. Bytschkov, I., Siebeneicher, H. and Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *15*, 2888-2902.
51. Siebeneicher, H. and Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *7*, 1213-1220.
52. Müller, T. E., Hultsch, K. C., Yus, M., Foubelo, F. and Tada, M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3795-3892.
53. Müller, T. E. and Pleier, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, *4*, 583-587.
54. Alonso, F., Beletskaya, I. P. and Yus, M. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3159.
55. Panunzi, A., De Renzi, A. and Paiaro, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3488-3489.
56. Müller, T. E., Berger, M., Grosche, M., Herdtweck, E. and Schmidtchen, F. P. *Organometallics*, **2001**, *20*, 4384-4393.

57. Müller, T. E. and Pleier, A. K. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1999**, 4, 583-587.
58. Casalnuovo, A. L., Calabrese, J. C. and Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6738-6744.
59. Patil, N. T., Kavthe, R. D. and Shinde, V. S. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8079-8146.
60. Fustero, S., Fernandez, B., Bello, P., Del Pozo, C., Arimitsu, S. and Hammond, G. B. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4251-4253.
61. Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1016-1020.
62. Kramer, S., Dooleweerd, K., Lindhardt, A. T., Rottländer, M. and Skrydstrup, T. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 4208-4211.
63. Müller, T. E., Grosche, M., Herdtweck, E., Pleier, A. K., Walter, E. and Yan, Y. *K. Organometallics*, **2000**, 19, 170-183.
64. Ackermann, L., Song, W. And Sandmann, R. *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 195-201.
65. Reyes-Sánchez, A., Cañavera-Buelvas, F., Barrios-Francisco, R., Cifuentes-Vaca, O. L., Flores-Alamo, M. and García, J. J. *Organometallics*, **2011**, 30, 3340-3345.
66. Reyes Sánchez, A. Hidroaminación de alquinos y alquenos con complejos de níquel (II). Tesis para obtener el grado de maestro en ciencias químicas. Facultad de Química. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. **2013**.
67. Langer, J., Fischer, R., Görls, H., Theyssen, N. and Walther, D. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2007**, 633, 557-562.
68. Jensen, K. A., et. al. *Acta. Chem. Scand.*, **1963**, 17, 1122-1124.