



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE N-ALQUIL Y N-ARIL BENZAMIDAS  
MEDIADA POR BORO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**CESAR GOMEZ ALCANTARA**



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx.**

**AÑO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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:**           **Profesor: JOSE FEDERICO DEL RIO PORTILLA**

**VOCAL:**               **Profesor: JUVENTINO JOSE GARCIA ALEJANDRE**

**SECRETARIO:**       **Profesor: JOSE ALFREDO VAZQUEZ MARTINEZ**

**1er. SUPLENTE:**     **Profesor: DAVID MORALES MORALES**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: LUIS ALEJANDRO DIAZ FLORES**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 304, EDIFICIO B,  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR, FACULTAD DE QUÍMICA,  
UNAM.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**DR. JUVENTINO JOSE GARCIA ALEJANDRE.**

**SUSTENTANTE:**

**CESAR GOMEZ ALCANTARA**

## Abreviaturas

AB	Ácido benzoico
ADN	Adiponitrilo
B-Si	Pares boro-silicio
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.
Cy	Ciclohexilo
Et	Etilo
FLPs	Pares Frustrados de Lewis
IBN	Isobutironitrilo
iPr	Isopropilo
m/z	Relación masa/carga
Me	Metilo
Ph	Fenilo
p-Tol	4-metilbencilo o 4-tolilo
TBB	Tris-sec-butilborano
TES	Trietilsilano

## Índice

<b>1. Introducción</b>	5
<b>2.1 Nitrilos. Características generales.</b>	9
2.1.1 Hidrogenación de nitrilos	10
2.1.2 Hidrogenación de dinitrilos	11
2.1.3 Procedimientos heterogéneos	14
2.1.4 Procedimientos homogéneos con metales de transición	16
2.1.5 Procedimientos homogéneos en ausencia de metales de transición	20
<b>2.2 Pares frustrados de Lewis</b>	21
2.2.1 Hidrogenación mediada por B-Si	23
<b>2.3 Amidas: reacciones de acoplamiento para su obtención</b>	27
<b>3. Objetivos</b>	29
<b>4. Hipótesis</b>	31
<b>5. Resultados y discusión</b>	33
5.1 Reactividad de ácidos carboxílicos frente a cúmulos de rutenio	34
5.2 Pruebas de concepto en ausencia de precursor metálico.	36
5.3 Reacciones con dinitrilos	39
5.4 Reactividad con otros hidrosilanos	40
5.5 Prueba de concepto en ausencia de Et <sub>3</sub> B	41
5.6 Pruebas con otros ácidos de Lewis	43
5.7 Prueba en ausencia de ácido benzoico	45
5.8 Propuesta mecanística	46
<b>6. Conclusiones</b>	48
7.1 Experimentos de reactividad de ácido benzoico frente a [Ru <sub>3</sub> (CO) <sub>12</sub> ]	53
7.2 Procedimiento para la síntesis de benzamidas <i>N</i> -sustituídas.	53
7.3 Reactividad con el uso de AlCl <sub>3</sub>	54
7.4 Prueba de identificación de especies sililamina.	54
<b>8. Anexos</b>	55
<b>9. Referencias</b>	78

# **1. Introducción**

## 1. Introducción

Las amidas son compuestos con un papel central en la química orgánica académica e industrial. El grupo funcional  $\text{RCONR}'\text{R}''$  (con  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  = grupo alquílico, arílico, o H) está presente en la mayoría de los compuestos con actividad biológica. De allí el interés en la formación del enlace amida C-N por parte de las industrias farmacéutica y agrícola.<sup>[1]</sup> En las reacciones para su obtención vía acoplamiento, las que involucran ácidos carboxílicos no activados resultan más convenientes que las que emplean derivados de ellos, como los halogenuros de acilo. Además del menor riesgo, toxicidad y facilidad de manejo, algunos ácidos carboxílicos aromáticos están presentes en la lignina, un componente de la biomasa.<sup>[2]</sup> Las benzamidas ( $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ) son de particular interés por sus aplicaciones como analgésicos, antidepresivos y antipsicóticos.<sup>[3]</sup>

La reducción con compuestos de boro ofrece una alternativa que permite la hidrogenación de nitrilos para la obtención de aminas primarias y secundarias. Prescindir de metales de transición para la obtención de precursores de fármacos es una característica eventualmente deseable, pues al mismo tiempo se evitan trazas de dichos metales, lo cual puede implicar toxicidad en los productos y se siguen protocolos más económicos y con menor impacto ambiental.

En el presente trabajo se muestra la síntesis de benzamidas *N*-alquílicas y *N*-arílicas en presencia de trietilborano; mediante dos procesos diferentes: la hidrogenación de nitrilos y la formación del enlace amida con ácido benzoico. Este protocolo incluye dos características interesantes: la ausencia de un disolvente auxiliar

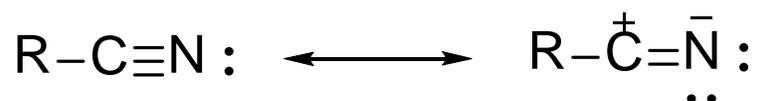
(condiciones *neat*); y la obtención de productos en un solo paso de síntesis (condiciones *one pot*).

## **2. Antecedentes**

## 2.1 Nitrilos. Características generales.

Los nitrilos orgánicos son compuestos con la fórmula general  $R-C\equiv N$ . El triple enlace entre los átomos de carbono y nitrógeno es el resultado de una hibridación  $sp$  de dichos átomos. El fragmento C-C-N tiene una geometría lineal o un ángulo de  $180^\circ$  y la distancia de enlace C-N es 1.16 Å.<sup>[4]</sup>

La reactividad de este grupo funcional se debe principalmente a la polarización del enlace C-N, la cual se debe a la diferencia de electronegatividades entre los átomos de carbono y nitrógeno. En consecuencia, el carbono de este enlace será más susceptible a un ataque nucleofílico (**Esquema 1**). Dicha reactividad está favorecida en presencia de un ácido  $A^+$ , puesto que el nitrógeno tiene un carácter básico.<sup>[5]</sup>



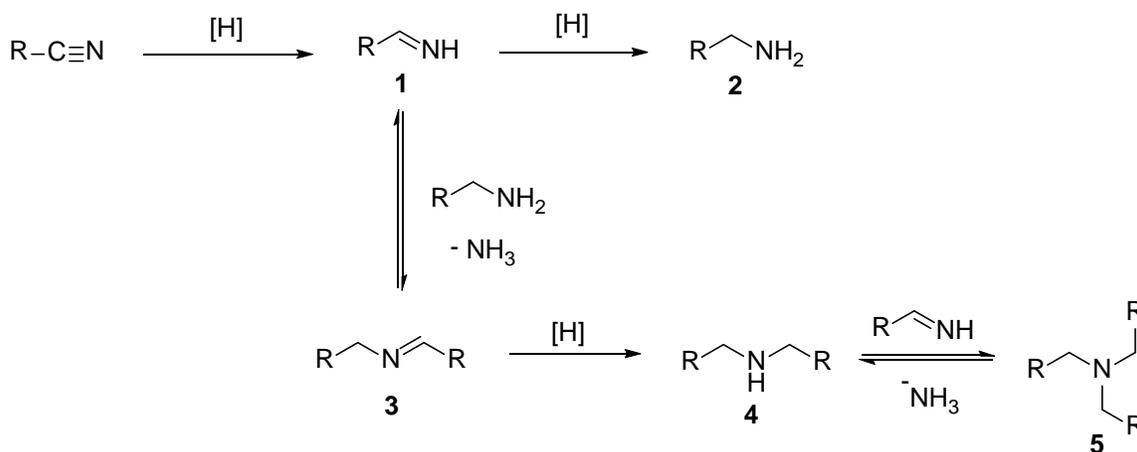
**Esquema 1.** Estructuras resonantes del grupo funcional nitrilo.

La reactividad de los nitrilos frente a nucleófilos está influenciada por el sustituyente R. Por ejemplo, el propionitrilo es ligeramente menos reactivo que el acetonitrilo en varias adiciones nucleofílicas debido al mayor efecto inductivo que tiene el fragmento etilo en comparación con el fragmento metilo. En contraste, un sustituyente R más electronegativo favorecerá la reactividad del átomo de carbono hacia nucleófilos. La demanda estérica del sustituyente R también influye en su reactividad. En comparación con nitrilos de cadena lineal, los nitrilos ramificados como isobutironitrilo y ciclohexancarbonitrilo presentan una actividad considerablemente menor frente a sustituciones nucleofílicas.

### 2.1.1 Hidrogenación de nitrilos

Los nitrilos pueden ser hidrogenados parcial o totalmente para producir, respectivamente, iminas y aminas primarias. La importancia de esta reacción radica en la aplicación de los productos obtenidos. Las aminas son bloques de construcción de vital importancia en industrias que van desde la farmacéutica, agricultura, hasta la industria alimenticia.<sup>[6]</sup>

Es conocida la formación de aminas secundarias y terciarias, así como iminas secundarias, en la hidrogenación catalítica de nitrilos (**Esquema 2**). Se atribuye la observación por primera vez a von Braun.<sup>[7]</sup>



**Esquema 2.** Hidrogenación de nitrilos y reacciones secundarias.

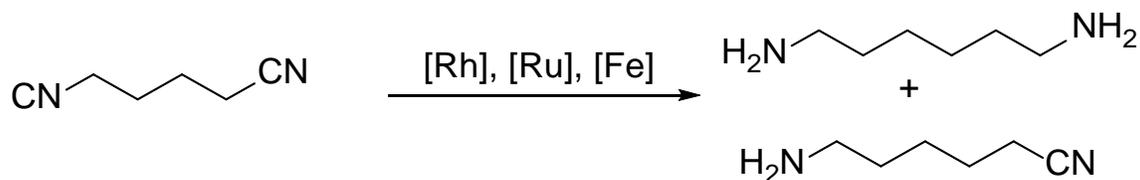
En el esquema anterior, el intermediario imina primaria **1** es altamente reactivo y reacciona con la amina primaria **2** para formar la imina secundaria **3** con pérdida de amoníaco. La imina **3** se puede hidrogenar para obtener la amina secundaria **4**; la cual, a su vez, puede reaccionar con otra unidad de **1** para formar la amina terciaria **5**.

La selectividad hacia estos productos es un parámetro que se ha buscado controlar de diversas formas; entre las cuales destacan la adición de bases fuertes y amoníaco. Con ello se busca favorecer la obtención de **2** y, en la menor medida posible, aminas e iminas secundarias, **3** y **4**.<sup>[8]</sup>

### 2.1.2 Hidrogenación de dinitrilos

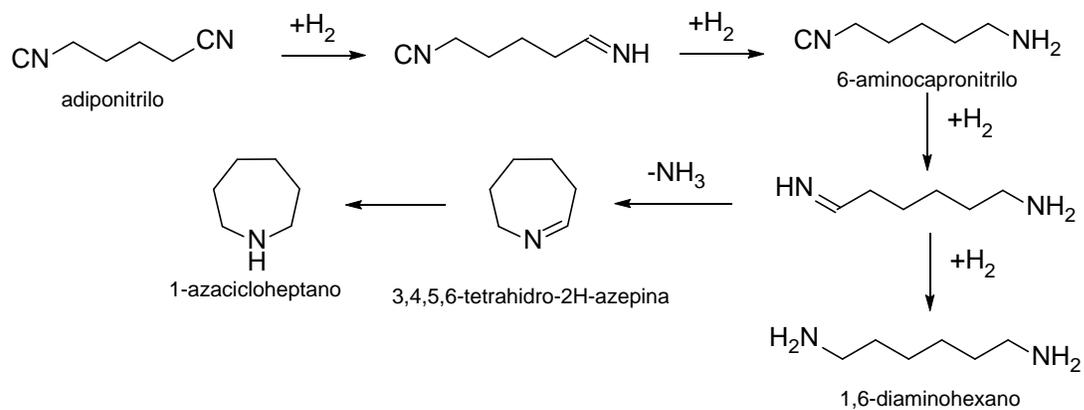
La hidrogenación de  $\alpha,\omega$ -dinitrilos está documentada con el uso de metales de transición en fase heterogénea. La importancia de la semihidrogenación de estos sustratos hacia el  $\omega$ -aminonitrilo radica en el uso de estos productos en la industria de los polímeros; como es el caso particular del  $\omega$ -aminocapronitrilo, producto de la semihidrogenación del adiponitrilo, precursor de la poliamida-6.<sup>[9]</sup>

Se han informado también este tipo de transformaciones mediadas por complejos de metales de transición en fase homogénea. Tal es el caso del  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  y el  $[\text{Ru}(\text{H})_3(\text{PPh}_3)_3]\text{K}$ , en la conversión de adiponitrilo hacia la diamina primaria; y el  $[\text{Rh}(1,5\text{-hexadien})(\text{bipy})]\text{PF}_6$  en la semihidrogenación hacia  $\omega$ -aminocapronitrilo (**Esquema 3**).



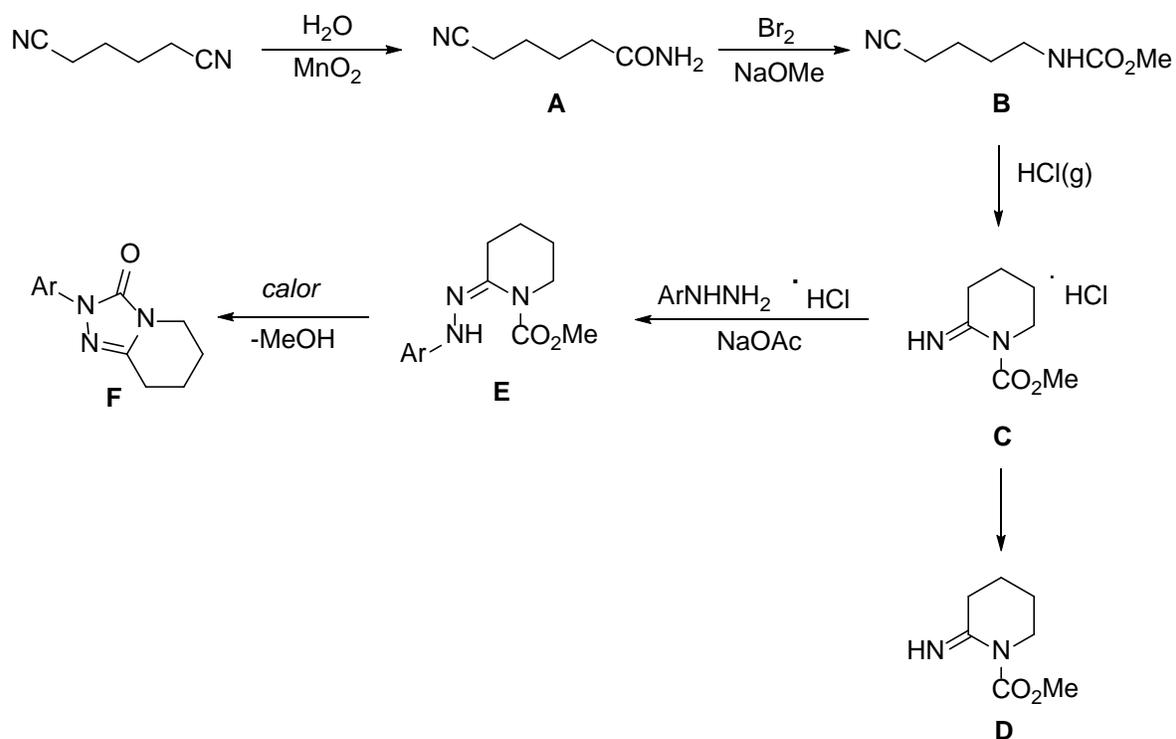
**Esquema 3.** Hidrogenación total y parcial de adiponitrilo con catalizadores en fase homogénea.

La hidrogenación de dinitrilos también puede resultar en productos de ciclación intramolecular, de forma análoga a como ocurre con los mononitrilos (**Esquema 4**).<sup>[10]</sup>



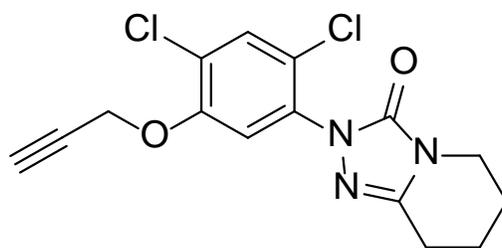
**Esquema 4.** Intermediarios y productos de ciclación durante la hidrogenación de adiponitrilo.

Un ejemplo práctico de la utilidad sintética de los productos de ciclación obtenidos por hidrogenación de nitrilos se ilustra en el **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Ejemplo de aplicación sintética en la ciclación de dinitrilos.

La hidratación parcial del adiponitrilo produce la 5-cianovaleramida **A**. Esta puede transformarse en *N*-cianobutilcarbamato **B** a través de una variante metanólica de la transposición de Hofmann. Este cianocarbamato **B** puede ciclarse en medio ácido para producir un intermediario imidato **C**; el cual puede hidrolizarse para producir la lactama **D**, o bien, reaccionar con arilhidrazinas. El producto **E** obtenido consecuentemente lleva a cabo una ciclación para formar oxotriazoles **F**. Esta ruta sintética fue desarrollada por DuPont como un método más eficiente para la obtención de azafenidina (**Figura 1**), un herbicida desarrollado por esta empresa a finales de los años setentas.<sup>[11]</sup>



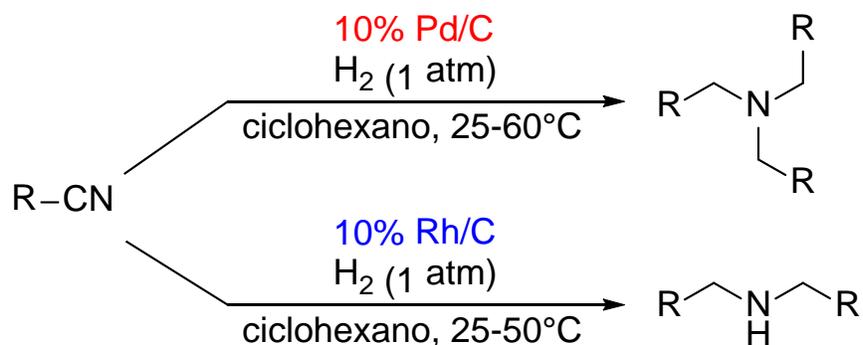
**Figura 1.** Estructura del herbicida *azafenidina*, desarrollado por DuPont.

### 2.1.3 Procedimientos heterogéneos

Los primeros métodos para hidrogenar nitrilos emplearon cantidades estequiométricas de hidruros metálicos, como  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  y  $\text{NaBH}_4$ . Sin embargo, la enorme cantidad de residuos generados de sales metálicas que estos métodos conllevan, impulsaron la búsqueda de métodos catalíticos para evitar este problema.

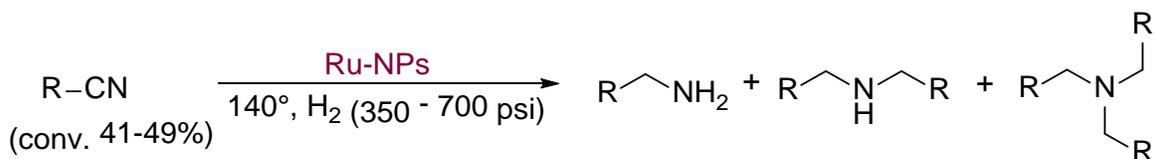
Alternativamente, la hidrogenación de nitrilos puede llevarse a cabo con catalizadores de Ni/C. Dichos procedimientos tienen actividades altas, aunque su selectividad es pobre y tienden a ocurrir bajo condiciones fuertes de reacción.<sup>[12]</sup>

Recientemente se ha informado la hidrogenación de nitrilos alifáticos hacia la formación selectiva de aminas terciarias o secundarias mediante el uso de Pd/C y Rh/C, respectivamente. No obstante, la aplicación de estos sistemas se ve limitada por factores como el envenenamiento que pueden sufrir tales catalizadores con la formación de amoníaco en el medio; además del uso de nitrilos alifáticos lineales de peso molecular mayor al butironitrilo, tales como hexanonitrilo y decanonitrilo (**Esquema 6**).<sup>[13]</sup>



**Esquema 6.** Hidrogenación de nitrilos alifáticos mediada por catalizadores heterogéneos.

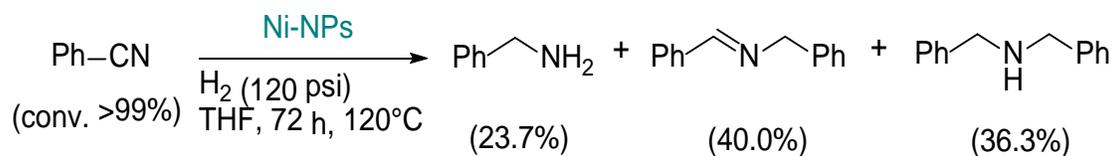
En nuestro grupo de trabajo se han empleado nanopartículas para este propósito (**Esquema 7**).<sup>[14]</sup>



**Esquema 7.** Hidrogenación de nitrilos con nanopartículas de Ru.

Las nanopartículas son generadas a partir de la termólisis del complejo de rutenio [Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>] y estabilizadas por dodecilsulfato de sodio, entre otros surfactantes, con la finalidad de proteger la superficie metálica.

En la búsqueda de emplear metales más abundantes y accesibles, en este mismo grupo de trabajo se desarrolló un método para la hidrogenación catalítica de nitrilos con nanopartículas de níquel; en cuyo caso el precursor para obtener tales nanopartículas fue el complejo [Ni(TEEDA)Cl<sub>2</sub>] (TEEDA=tetraetiletilendiamina). Con ello se pudo obtener la hidrogenación de benzonitrilo con selectividad predominante hacia la dibencilamina y *N*-bencilidenbencilamina (**Esquema 8**).<sup>[15]</sup>



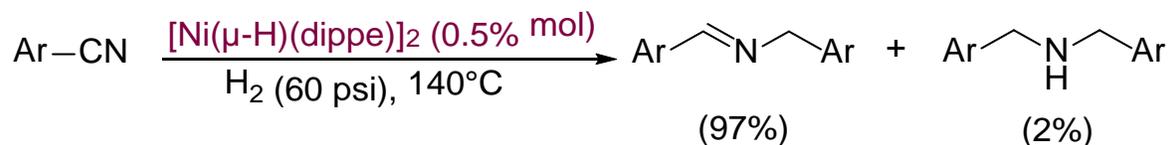
**Esquema 8.** Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con nanopartículas de níquel.

### 2.1.4 Procedimientos homogéneos con metales de transición

En los últimos diez años se han desarrollado procesos catalíticos para la hidrogenación de nitrilos alifáticos y aromáticos con complejos de Ru, Ir, Pd, Pt; así como con otros metales más abundantes y de bajo costo como Fe, Ni, Co y Mn.<sup>[8][16]</sup>

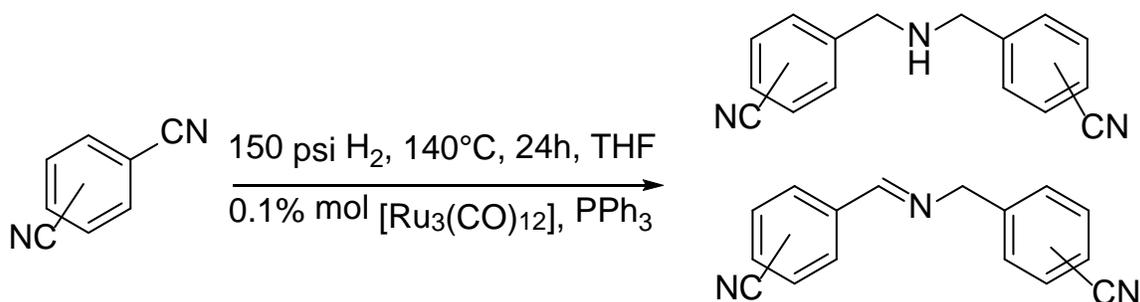
El uso de complejos de metales de transición en fase homogénea representa una alternativa con la cual se puede incrementar la selectividad en condiciones más suaves.

Como ejemplo destacable se tiene el uso del precursor de níquel [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub> (dippe=diisopropilfosfinoetano). Al someter este compuesto a presiones bajas de hidrógeno, se promueve la hidrogenación selectiva de arilnitrilos, así como arildinitrilos, hacia iminas secundarias (**Esquema 9**).<sup>[17]</sup>



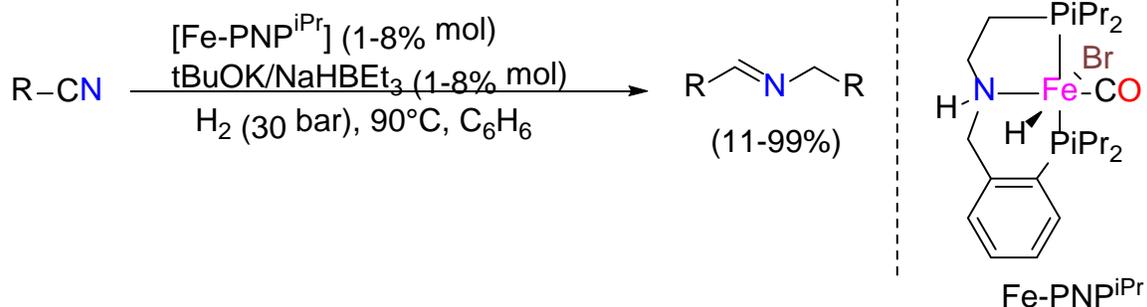
**Esquema 9.** Hidrogenación de nitrilos por un complejo de níquel.

El precursor metálico  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ , junto con trifenilfosfina  $\text{PPh}_3$  como ligante auxiliar, también ha sido utilizado en la hidrogenación de nitrilos y dinitrilos en fase homogénea (**Esquema 10**).<sup>[18]</sup> Este compuesto de rutenio ha probado ser eficaz en reacciones de hidrogenación de enlaces C-X insaturados con  $\text{X}=\text{O}$  y  $\text{N}$ , en sustratos particularmente desafiantes.



**Esquema 10.** Hidrogenación catalítica de arilnitrilos por  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$

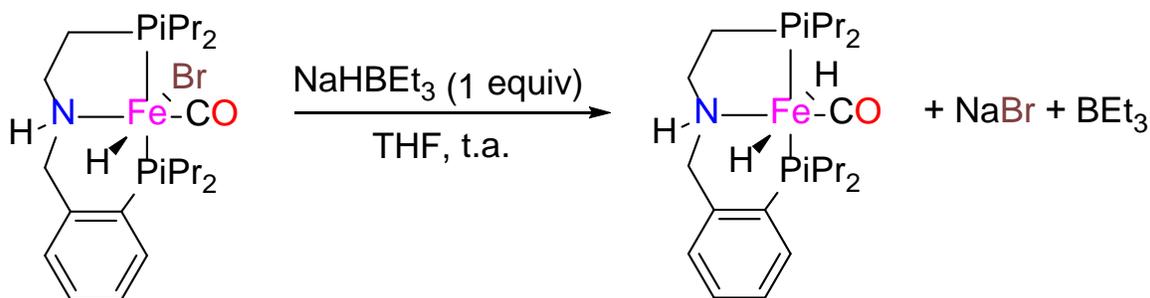
Recientemente, Milstein y Chakraborty han informado el uso de un complejo pincer de hierro  $\text{Fe-PNP}^{\text{iPr}}$  para la hidrogenación selectiva hacia iminas secundarias (**Esquema 11**). Destaca el uso de una  $\text{tBuOK}$  en relación estequiométrica con el precursor metálico, así como de  $\text{NaHBET}_3$ , indispensables para la actividad catalítica del complejo  $\text{Fe-PNP}^{\text{iPr}}$ .



**Esquema 11.** Hidrogenación de nitrilos con el complejo pincer  $\text{Fe-PNP}^{i\text{Pr}}$

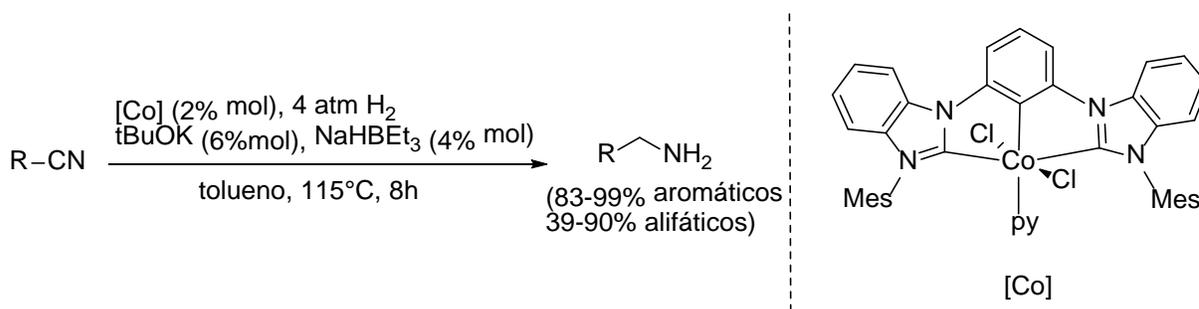
El uso de nitrilos alifáticos en este sistema requirió no solo una mayor carga de precursor catalítico, sino que el aditivo empleado fue, específicamente,  $\text{NaHBEt}_3$ . La razón de ello, pese a que el  $\text{tBuOK}$  probó ser mejor aditivo en comparación, no se especificó en el informe citado; y la menor actividad de los nitrilos alifáticos se atribuyó a una menor estabilidad de las iminas alquílicas. Particularmente, la hidrogenación de isobutironitrilo no se observó en un rendimiento superior al 11%.

En una comunicación previa del mismo grupo de Milstein, se muestra que la reacción del complejo  $\text{Fe-PNP}^{i\text{Pr}}$  con  $\text{NaHBEt}_3$  produce el complejo dihidrido que se ilustra en el **Esquema 12**. Esto se explica por el intercambio de ligante  $\text{Br}$  por el hidruro del anión  $[\text{HBEt}_3]^-$ . Como subproductos se obtienen  $\text{NaBr}$ , cuya energía de red es la fuerza motriz termodinámica de esta reacción de intercambio de ligante, y  $\text{BEt}_3$ , un ácido de Lewis.<sup>[19]</sup>



**Esquema 12.** Reacción del complejo Fe-PNP<sup>iPr</sup> con el aditivo NaHBET<sub>3</sub>

Solo unos meses más tarde, el grupo de Fout propondría que el BEt<sub>3</sub> puede promover la activación del enlace C-N del nitrilo a través de una interacción ácido-base (**Esquema 13**). Esto con base en observaciones realizadas sobre la activación del precursor metálico de cobalto empleado en la hidrogenación de nitrilos aromáticos y alifáticos para producir aminas primarias.<sup>[20]</sup>



**Esquema 13.** Hidrogenación de nitrilos con un complejo de cobalto; y tBuOK y NaHBET<sub>3</sub> como aditivos. Mes=2,4,6-trimetilbenceno; py=piridina.

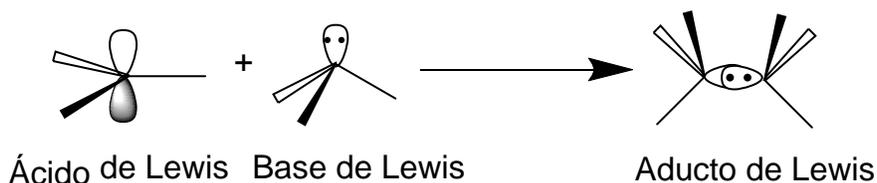
Aunado a esto, la exploración con otros ácidos de Lewis como aditivos confirmó el papel sustancial de esta especie. La hidrogenación de nitrilos alifáticos reportada fue significativamente mayor que con el uso del complejo Fe-PNP<sup>iPr</sup>. También se destaca la necesidad de emplear tBuOK como base para evitar las reacciones no deseadas de condensación.

Hasta este punto se han citado ejemplos de hidrogenación, tanto en catálisis heterogénea como en catálisis homogénea, con el uso de hidrógeno molecular. Sin embargo, existen riesgos asociados al uso de este gas inflamable; además de requerir el uso de reactores a alta presión. Una alternativa segura en crecimiento es la hidrogenación por transferencia. Además de emplear reactivos más accesibles como fuentes de hidrógeno, los residuos generados son inocuos y no inflamables.<sup>[21]</sup> Los alcoholes, aminas e hidrosilanos son los tipos de agentes de transferencia de hidrógeno más empleados en términos generales; sin embargo, esta estrategia aplicada a la hidrogenación de nitrilos se ha visto limitada al uso de un catalizador de cobalto con amonio-borano como agente de transferencia.<sup>[22]</sup>

### **2.1.5 Procedimientos homogéneos en ausencia de metales de transición**

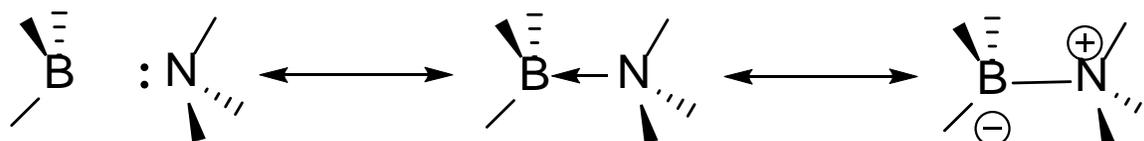
La búsqueda de protocolos que tengan las características deseables del uso de metales de transición, así como las condiciones suaves y la selectividad de productos, sin el costo que tiene emplear estos limitados recursos, ha redirigido la atención hacia elementos más abundantes de los grupos principales. En este sentido, se han logrado avances en el uso de compuestos de boro, fósforo y silicio; la activación de hidrógeno y la hidrogenación por transferencia han permitido obtener productos de hidrogenación en condiciones suaves y con rendimientos como los observados con metales de transición nobles.

## 2.2 Pares frustrados de Lewis



**Esquema 14.** Reacción de formación de un aducto o par de Lewis.

La teoría desarrollada por Gilbert Lewis en 1923 clasifica a las moléculas como aceptores o donadores de electrones en ácidos y bases, respectivamente.<sup>[23]</sup> En un sentido general, un ácido de Lewis es una especie atómica o molecular con un orbital localizado vacío, de baja energía, capaz de alojar un par de electrones provisto por la base de Lewis. Por consiguiente, el par electrónico de la base no necesariamente debe ser un par libre; pero la reacción debe formar un aducto (**Esquema 14**).<sup>[24]</sup> Uno de los ejemplos clásicos es el aducto amonio-borano en el cual participan una molécula de amoniaco y una molécula de borano. Este compuesto es un sólido blanco cristalino (**Esquema 15**).

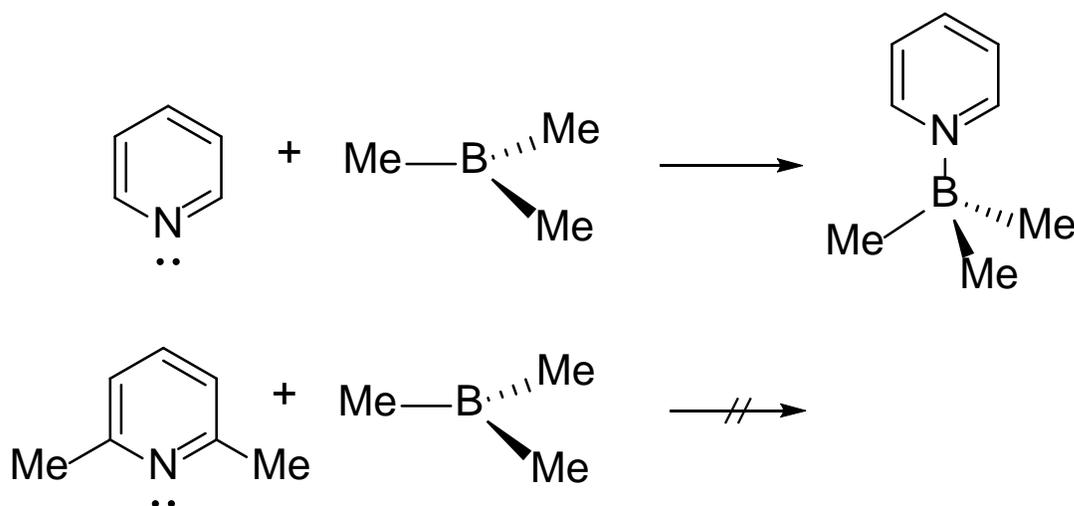


**Esquema 15.** Aducto de Lewis amina-borano.

En contraste con la teoría de Bronsted-Lowry, no es posible establecer una escala absoluta de fuerza de acidez de Lewis. Esto debido a que el comportamiento de una serie de ácidos de Lewis difiere ante una base u otra. Por ejemplo, el  $\text{BH}_3$  forma aductos más estables que el  $\text{BF}_3$  con tioéteres; mientras que con éteres se observa

lo contrario. La explicación para ello se puede encontrar en la teoría de ácidos y bases duros y blandos; también conocida como teoría de Pearson.<sup>[25]</sup> Como regla, bajo este principio, los ácidos duros formarán aductos más estables con bases duras que con bases blandas; así como los ácidos blandos formarán aductos más estables con bases blandas que con bases duras. Los ácidos duros se caracterizan por tener un menor tamaño, ser menos polarizables y con carga elevada; mientras que los ácidos blandos tienen menor carga, mayor tamaño y son más polarizables. No obstante, esto provee solo una forma cualitativa de entender la clasificación de los ácidos y bases de Lewis.<sup>[26]</sup>

Sin embargo, existen casos en los cuales un ácido y una base de Lewis no reaccionan de la forma esperada para formar un aducto. El primer caso observado fue la interacción entre el  $BMe_3$  y bases tipo piridina. Mientras que el aducto esperado es formado con piridina como base, con la 2,6-lutidina, esto no ocurre (**Esquema 16**).<sup>[27]</sup>



**Esquema 16.** Formación de pares de Lewis piridina-borano.

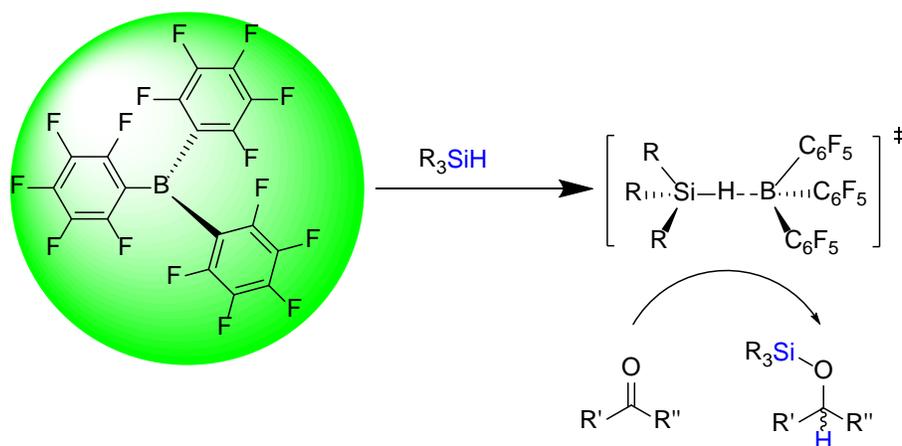
La observación de estas interacciones, o bien, la falta de ellas, ha ofrecido la oportunidad de utilizar sistemas donde un ácido y base de Lewis conservan sus funcionalidades de forma independiente para interactuar con otras especies en el medio. Con ello se ha conseguido desarrollar sistemas capaces de activar H<sub>2</sub> tanto a nivel estequiométrico como catalítico;<sup>[28]</sup> lo que marcó el inicio de una línea de investigación en el desarrollo de sistemas capaces de hidrogenar moléculas pequeñas y compuestos orgánicos insaturados con el uso de especies del grupo principal: la activación por pares frustrados de Lewis (FLPs, por sus siglas en inglés).<sup>[29]</sup>

### **2.2.1 Hidrogenación mediada por B-Si**

En la búsqueda por desarrollar sistemas catalíticos de hidrogenación por transferencia mediada por FLPs ha ganado gran atención el uso de B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) en conjunto con hidrosilanos.

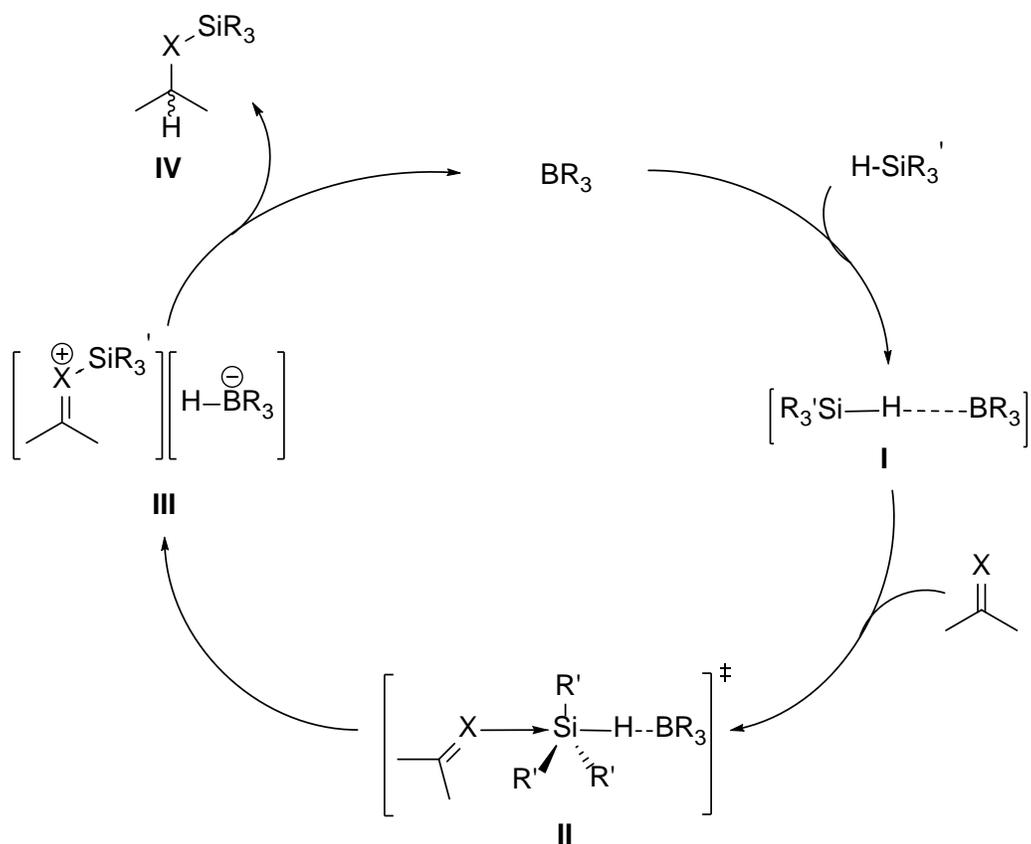
El B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) es un ácido de Lewis fuerte cuya aplicación principal, previa al desarrollo de los FLPs, se encontraba como cocatalizador en la polimerización de olefinas catalizada por metallocenos. A pesar de su marcada popularidad, su elevado costo ha impulsado la investigación de activaciones FLP por otros ácidos de Lewis con moderada o débil acidez de Lewis; por ejemplo, el BEt<sub>3</sub>.<sup>[30]</sup>

En 1996 Piers y Parks describieron la hidrosilación de compuestos carbonílicos con  $B(C_6F_5)$ . La observación de una proporcionalidad inversa entre la rapidez de la reacción y la basicidad de Lewis de los distintos carbonilos frente al  $B(C_6F_5)$  condujo a la conclusión de que el  $B(C_6F_5)$  interactúa de forma preferente con el hidrosilano para polarizar el enlace Si-H; en vez de polarizar el enlace C-O insaturado de los carbonilos (**Esquema 17**).<sup>[31]</sup>



**Esquema 17.** Interacción del  $B(C_6F_5)$  con hidrosilanos en la reacción con compuestos carbonílicos.

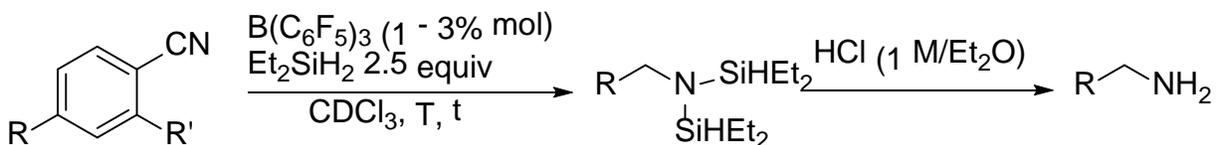
Esto significó el precedente hacia el entendimiento mecanístico de las activaciones por FLPs. Se distinguen dos especies clave en la hidrogenación por pares B-Si: el aducto entre la especie de boro y el hidrosilano para la activación del enlace Si-H (**I**); la activación FLP por el enlace coordinado entre el sustrato base de Lewis y el silicio (**II**); y el par iónico producido por la abstracción de hidruro por parte del boro (**III**) (**Esquema 18**).<sup>[32]</sup>



**Esquema 18.** Mecanismo general de la activación por FLPs.

La transferencia de hidruro depende del contacto cercano entre las especies del par iónico y tiene como consecuencia la formación de enlaces C-H y X-Si (IV), además de la regeneración de la especie de boro. Particularmente, este mecanismo general se ha elucidado para la hidrosililación de iminas y carbonilos ( $X=NH, O$ ).

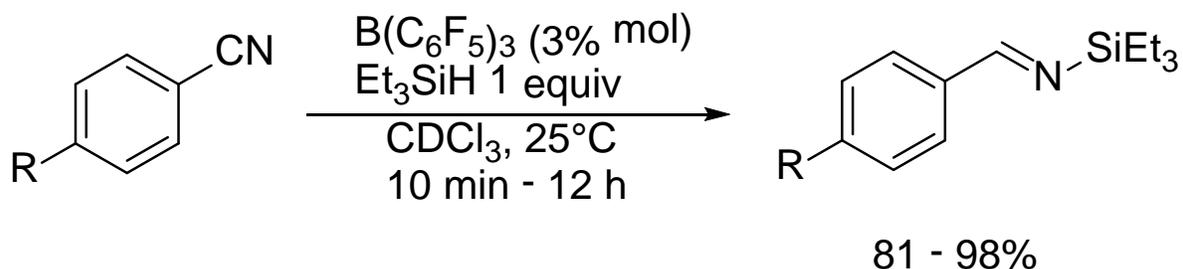
Recientemente, se ha informado sobre el uso de  $B(C_6F_5)_3$  y silanos para la hidrogenación de nitrilos hacia la formación selectiva de aminas primarias (Esquema 19).<sup>[33]</sup>



R	R'	B(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) (% mol)	T (°C)	t	Rendimiento
H	H	1	25	10 min	98%
NO <sub>2</sub>	H	1	85	10 min	82%
CF <sub>3</sub>	H	1	25	12 h	80%
I	H	3	25	1 h	94%
H	CH <sub>3</sub>	1	25	2 h	88%
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	25	12 h	98%

**Esquema 19.** Hidrogenación de nitrilos mediada por un sistema B-Si.

En el caso de la hidrogenación de aril nitrilos la presencia de grupos electroattractores tiene como consecuencia la necesidad de emplear una carga catalítica mayor o el incremento del tiempo o temperatura de reacción. Lo anterior también ocurre, aunque en menor medida, al tener sustituyentes en la posición *orto* al nitrilo. Esto probablemente debido a la congestión estérica en torno al nitrógeno que forma enlaces con especies de silicio que pueden ser voluminosas. Esta demanda estérica también se aprovechó para obtener de forma selectiva arilsililiminas con el uso de Et<sub>3</sub>SiH (**Esquema 20**).



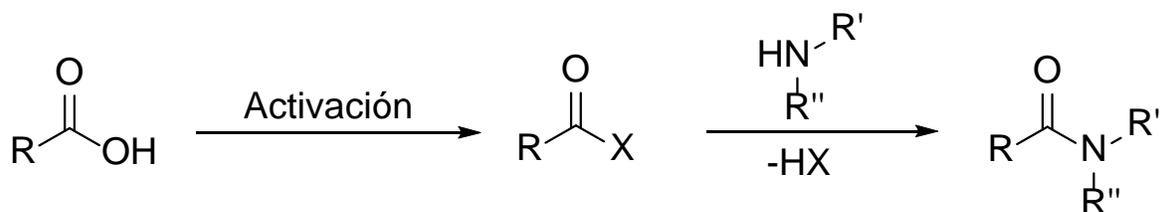
**Esquema 21.** Formación selectiva de arilsililaminas con silanos más voluminosos.

Cabe destacar que en este protocolo no se reportan reacciones secundarias como la formación de iminas y aminas secundarias. Dado que la reactividad de este sistema no involucra la formación de intermediarios imina libres, no ocurren reacciones de condensación. Esto representa un enfoque selectivo sin el uso de bases fuertes como aditivos para este propósito.

### 2.3 Amidas: reacciones de acoplamiento para su obtención

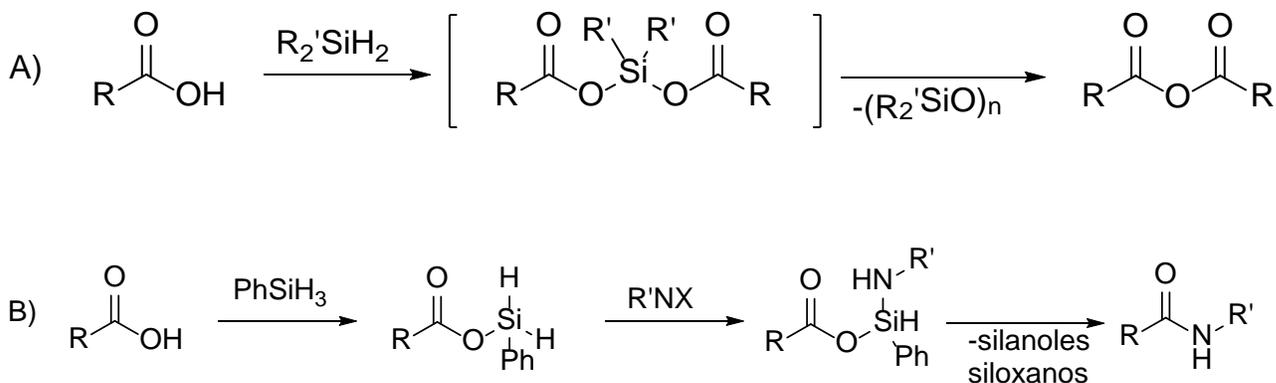
Las amidas son uno de los grupos funcionales más importantes a nivel académico como industrial. Por ello se han desarrollado varios protocolos tanto a nivel estequiométrico como catalítico para su síntesis.

En la formación del enlace C-N en las amidas típicamente se utilizan ácidos carboxílicos y aminas. Sin embargo, se requiere reemplazar el fragmento –OH por un mejor grupo saliente previo a la sustitución nucleofílica por parte de la amina (**Esquema 21**).<sup>[34]</sup>



**Esquema 21.** Síntesis clásica de amidas secundarias y terciarias: condensación entre un ácido carboxílico y una amina.

Una alternativa es el uso de agentes de acoplamiento para la formación de halogenuros de acilo, anhídridos o ésteres activados. El primer ejemplo de estos agentes de acoplamiento fue dclclohexilcarbodiimida (DCC). También se han empleado silanos en cantidades estequiométricas y en exceso como agentes de acoplamiento; por ejemplo, fenilsilano<sup>[35]</sup> y difenilsilano<sup>[36]</sup>. Estas especies pueden actuar de dos formas para activar ácidos carboxílicos: a través de la formación de un intermediario anhídrido carboxílico (**Esquema 22A**)<sup>[37]</sup>; o por la formación de especies sililéster reactivas (**Figura 22B**).<sup>[38]</sup>



**Esquema 22.** Activación de ácidos carboxílicos mediada por silanos. A)

Formación de anhídrido como especie activa. B) Formación de sililéster como especie activa.

# **3. Objetivos**

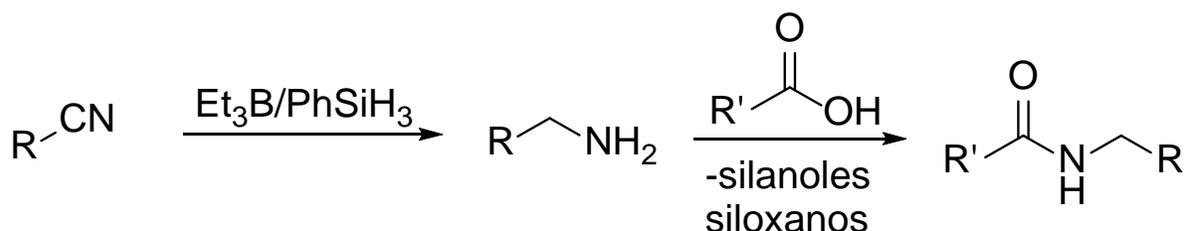
### 3. Objetivos

- Estudiar la reacción de distintos nitrilos alquílicos y arílicos en un sistema de boro-silicio orientada hacia la síntesis de benzamidas *N*-sustituídas.
- Extender la aplicación de este sistema hacia la hidrogenación de dinitrilos.
- Analizar los factores básicos que influyen en esta reactividad y las reacciones secundarias que ocurren.
- Identificar las especies involucradas en cada proceso.

# 4. Hipótesis

4. Hipótesis

El uso de un ácido de Lewis promoverá las reacciones de hidrogenación a través de la polarización del enlace Si-H en hidrosilanos. Esto promoverá la hidrogenación de nitrilos, lo cual producirá aminas. En última instancia, la presencia de un ácido carboxílico permitirá la condensación hacia la obtención de amidas. La salida del fragmento –OH estará termodinámicamente favorecida por la formación de enlaces Si-O (**Esquema 23**).

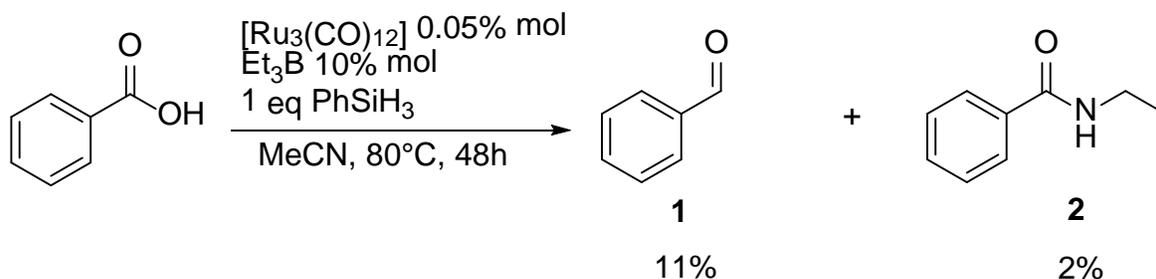


**Esquema 23.** Esquema de formación de amidas secundarias a través de la hidrogenación de nitrilos y posterior acoplamiento con ácidos carboxílicos.

# **5. Resultados y discusión**

## 5.1 Reactividad de ácidos carboxílicos frente a cúmulos de rutenio

Con la propuesta inicial de estudiar la posible hidrogenación de ácidos carboxílicos hacia hidrocarburos con el uso del precursor metálico  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ , se probaron las condiciones empleadas previamente por nuestro grupo de trabajo<sup>[39]</sup> para la hidrogenación de  $\text{CO}_2$  con ácido benzoico (AB) como sustrato modelo (**Esquema 24**).

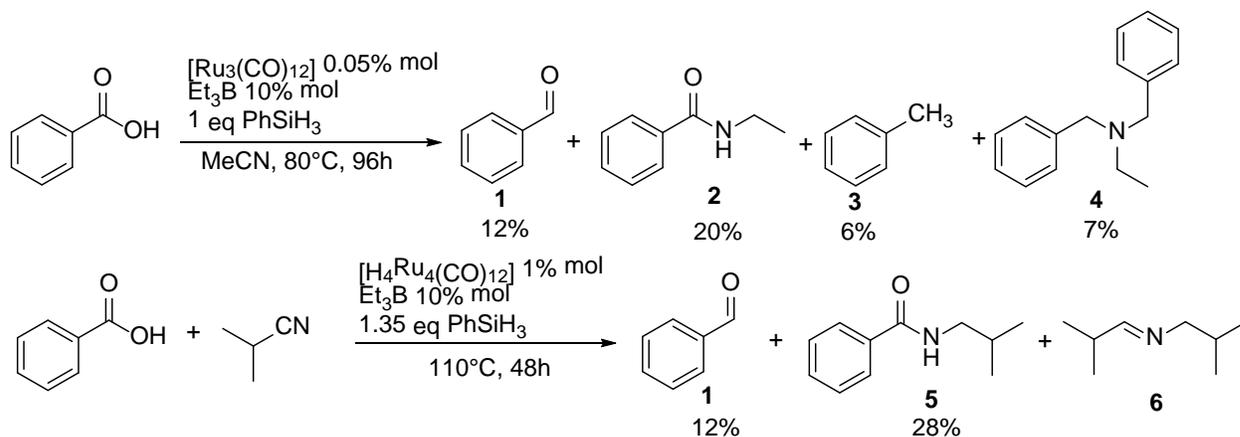


**Esquema 24.** Reactividad de ácido benzoico hacia  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ .

Sin embargo, la hidrogenación de AB se vio limitada a la obtención de benzaldehído **1** en bajo rendimiento. Adicionalmente se observó *N*-etilbenzamida **2** en cantidad muy baja; sin embargo, inicialmente se atribuyó esto a una reacción en competencia de hidrogenación del acetonitrilo empleado como disolvente y el subsecuente ataque nucleofílico al ácido benzoico, ya que la hidrogenación de nitrilos con el uso de cúmulos de rutenio está informada.<sup>[14]</sup>

En la búsqueda de favorecer los productos de hidrogenación de AB, se modificaron condiciones tales como tiempo y temperatura (**Esquema 25**). Lo último requirió el uso de un disolvente con mayor punto de ebullición, por lo cual se eligió el

isobutironitrilo (p. eb. 110°C). El cúmulo  $[H_4Ru_4(CO)_{12}]$  se empleó en este caso, pues se encontró que esta era la especie activa en la hidrogenación de  $CO_2$ .<sup>[40]</sup>

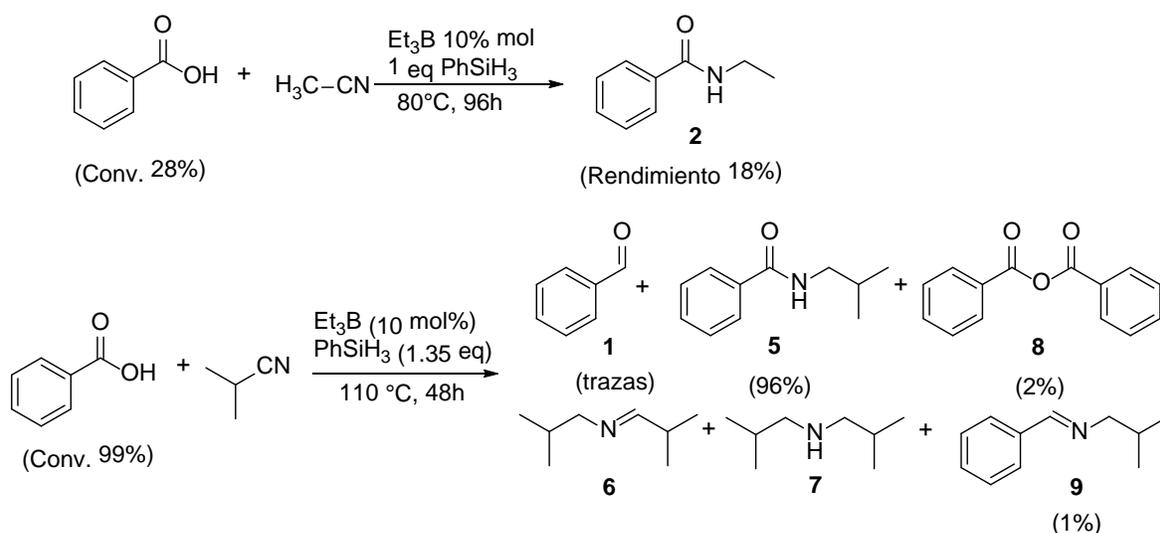


**Esquema 25.** Pruebas realizadas con cúmulos de rutenio.

Si bien pudo detectarse tolueno **3**, el cual resulta de la hidrogenación completa del fragmento carboxílico, la cantidad observada nunca fue superior a la del benzaldehído. En cambio, resultó de interés la persistente aparición del producto de hidrogenación del nitrilo empleado; siempre observada en acoplamiento con un fragmento proveniente del ácido benzoico para producir las benzamidas **2** y **5**. En particular, la especie **4**, *N*-dibenciletilamina, se propone como producto de un ataque nucleofílico de la especie **2** a otro fragmento carbonílico, con la posterior desoxigenación de dichos fragmentos. Adicionalmente, con el uso de IBN, se observó la imina secundaria **6**, lo cual es un indicio adicional de la hidrogenación del disolvente nitrilo.

## 5.2 Pruebas de concepto en ausencia de precursor metálico.

Para corroborar la participación de la especie metálica en esta reactividad, se realizaron pruebas en ausencia de la misma. El resultado fue la obtención de las amidas **2** y **5** (**Esquema 26**). Otros productos observados fueron **1** (trazas); las imina y amina condensadas **6** y **7**; anhídrido benzoico **8**; y la bencilidenamina **9**.



**Esquema 26.** Pruebas de reactividad en ausencia de la especie metálica. La cuantificación se realizó con base en los productos de AB.

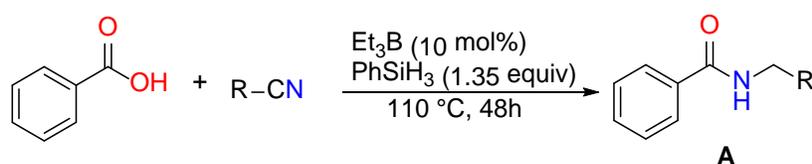
La formación del anhídrido benzoico es posible a través de un intermediario que involucra al  $\text{PhSiH}_3$  y dos unidades de carboxilato a través de enlaces sililéster (**Esquema 22B**).

Por otra parte, la formación de **9** se propone como el producto de desoxigenación de **5**; pues el  $\text{PhSiH}_3$  puede formar enlaces termodinámicamente estables con oxígeno para producir silanoles y siloxanos. Sin embargo, **8** se observó en cantidades menores al 2%; ello puede deberse a que si bien la desoxigenación de

la amida **5** mediada por la especie de silicio es termodinámicamente favorable, cinéticamente no lo es.

La observación de este resultado condujo a probar otros nitrilos como disolventes, bajo las condiciones establecidas, con la finalidad de estudiar el alcance de este sistema en la conversión hacia los derivados de benzamida correspondientes (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Reactividad hacia distintos nitrilos.



Entrada	R	Conversión <sup>a</sup> (%)	Rendimiento de A <sup>b</sup>
1	<i>i</i> -Pr	99	96
2	Ph	67	67
3	p-Tol	15	15
4	Cy	65	65
5	Et	48	16
6	Me <sup>c</sup>	28	18
7	<i>i</i> -Pr <sup>d</sup>	60	48

*a) La conversión fue determinada por CG-EM con respecto al ácido benzoico. b) Otros productos observados: anhídrido benzoico, benzaldehído. c) Uso de 1 equivalente de PhSiH<sub>3</sub>, 80°C y 96 h. d) Et<sub>3</sub>B 2% mol.*

Solo al emplear IBN como disolvente se observa una conversión de AB superior al 90% (**entrada 1**) y la formación de la bencilimina **9** (**Esquema 26**). Aunque al disminuir la proporción de Et<sub>3</sub>B empleada a 2% mol, la conversión disminuye al 60% (**entrada 7**), además de modificarse la distribución de productos entre la benzamida **5** y benzaldehído. Ello indica que la actividad y selectividad es directamente influenciada por la cantidad del ácido de Lewis. En casi todos los casos solo se observan las benzamidas correspondientes como único producto de conversión de AB.

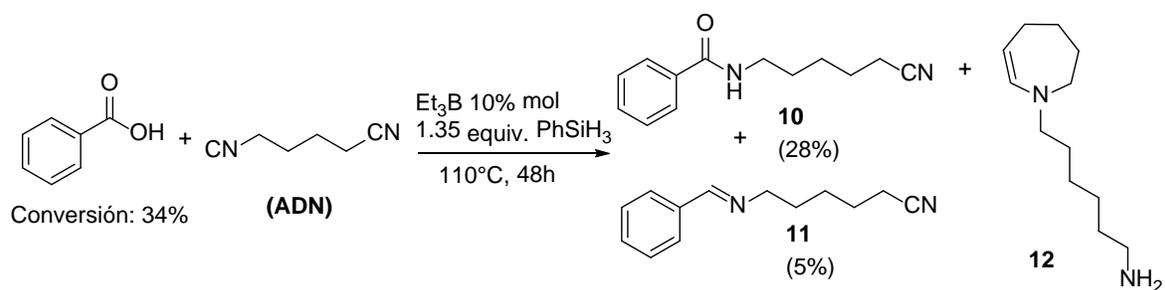
Entre los subproductos más destacados, en términos generales, se encuentran las aminas e iminas correspondientes a la reducción del nitrilo empleado. En los casos particulares del benzonitrilo y propionitrilo, pudieron detectarse tribencilamina (**anexo 8.26**) y tripropilamina (**anexo 8.34**), respectivamente. Lo anterior sugiere que ocurre un proceso en dos etapas: el nitrilo es hidrogenado para después llevar a cabo una sustitución nucleofílica sobre el AB. No obstante, en ninguno de los casos se observaron aminas o iminas primarias como productos. Ya que los rendimientos se determinaron con base en el AB, no se cuantificaron las cantidades de estos subproductos.

La selectividad entre los productos amidas y aminas secundarias puede explicarse por el tipo de sustituyente del nitrilo empleado. Con el uso de nitrilos aromáticos se favorece hacia la formación de iminas y aminas secundarias; en tanto que los nitrilos alquílicos exhiben una conversión casi exclusiva hacia las amidas correspondientes. Debido a la presencia de carbonos sp<sup>2</sup>, los cuales son más electronegativos que los sp<sup>3</sup>, la densidad electrónica sobre el grupo nitrilo se encuentra deslocalizada sobre

los orbitales  $\pi$ . Una consecuencia de lo anterior será que el carbono en el grupo nitrilo sea más susceptible de un ataque electrofílico que el carbono del grupo carboxílico.

### 5.3 Reacciones con dinitrilos

En la búsqueda de ampliar el estudio de este sistema hacia dinitrilos, se tomó como sustrato modelo el adiponitrilo (ADN, **Esquema 27**). La amida observada, *N*-(5-cianopentil)benzamida **10** tiene un grupo nitrilo intacto en las condiciones de reacción usadas. También, como se observó con el uso de IBN, se obtuvo la *N*-(5-cianopent-1-en)benzilamina **11** que también puede explicarse como desoxigenación de **10** a través de la formación de enlaces Si-O.

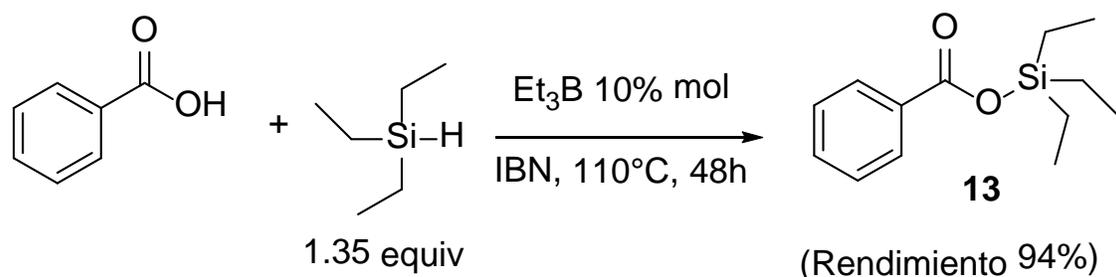


**Esquema 27.** Prueba con adiponitrilo.

Destaca, además, la formación de un subproducto de hidrogenación de ADN, una azepina *N*-sustituida no informada previamente e identificada mediante CG-EM por su ión molecular,  $m/z=196$  ( $M^+$ ) **12** (**Anexo 8.36**).

#### 5.4 Reactividad con otros hidrosilanos

Para comprobar la posibilidad de observar la hidrogenación con el empleo de silanos menos reactivos, se utilizó trietilsilano (TES) en lugar de  $\text{PhSiH}_3$  (**Esquema 28**) en el disolvente y reactivo que probó funcionar de manera óptima, el IBN. Como único producto se observó la formación del sililéster del AB y el  $\text{Et}_3\text{SiH}$  **13**.

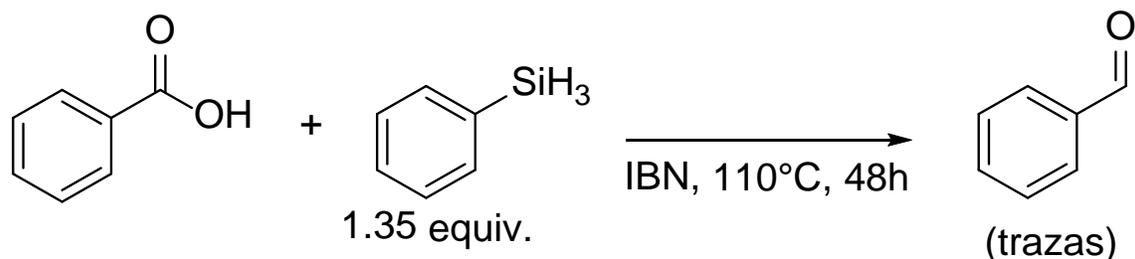


**Esquema 28.** Prueba con un silano diferente.

Este resultado es evidencia de que una especie sililéster puede formarse por las especies silano y ácido carboxílico. Sin embargo, esta especie no es la responsable de la hidrogenación de nitrilos. Posiblemente esto esté relacionado con la cantidad de hidruros disponibles en la molécula de TES. El  $\text{PhSiH}_3$  ha sido usado como agente de acoplamiento entre ácidos carboxílicos y aminas y el intermediario propuesto está estrechamente relacionado con el sugerido para la formación del anhídrido benzoico (**Figura 22A**).<sup>[37]</sup>

## 5.5 Prueba de concepto en ausencia de Et<sub>3</sub>B

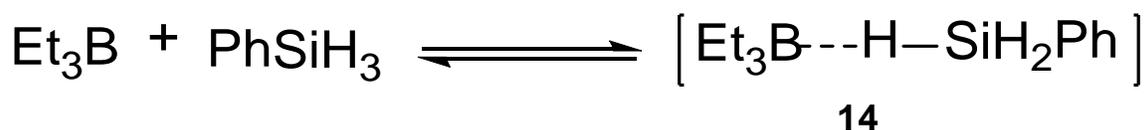
Para comprobar la participación del ácido de Lewis Et<sub>3</sub>B en la reacción, se realizó una prueba en ausencia de esta especie (**Esquema 29**).



**Esquema 29.** Prueba de concepto en ausencia de Et<sub>3</sub>B.

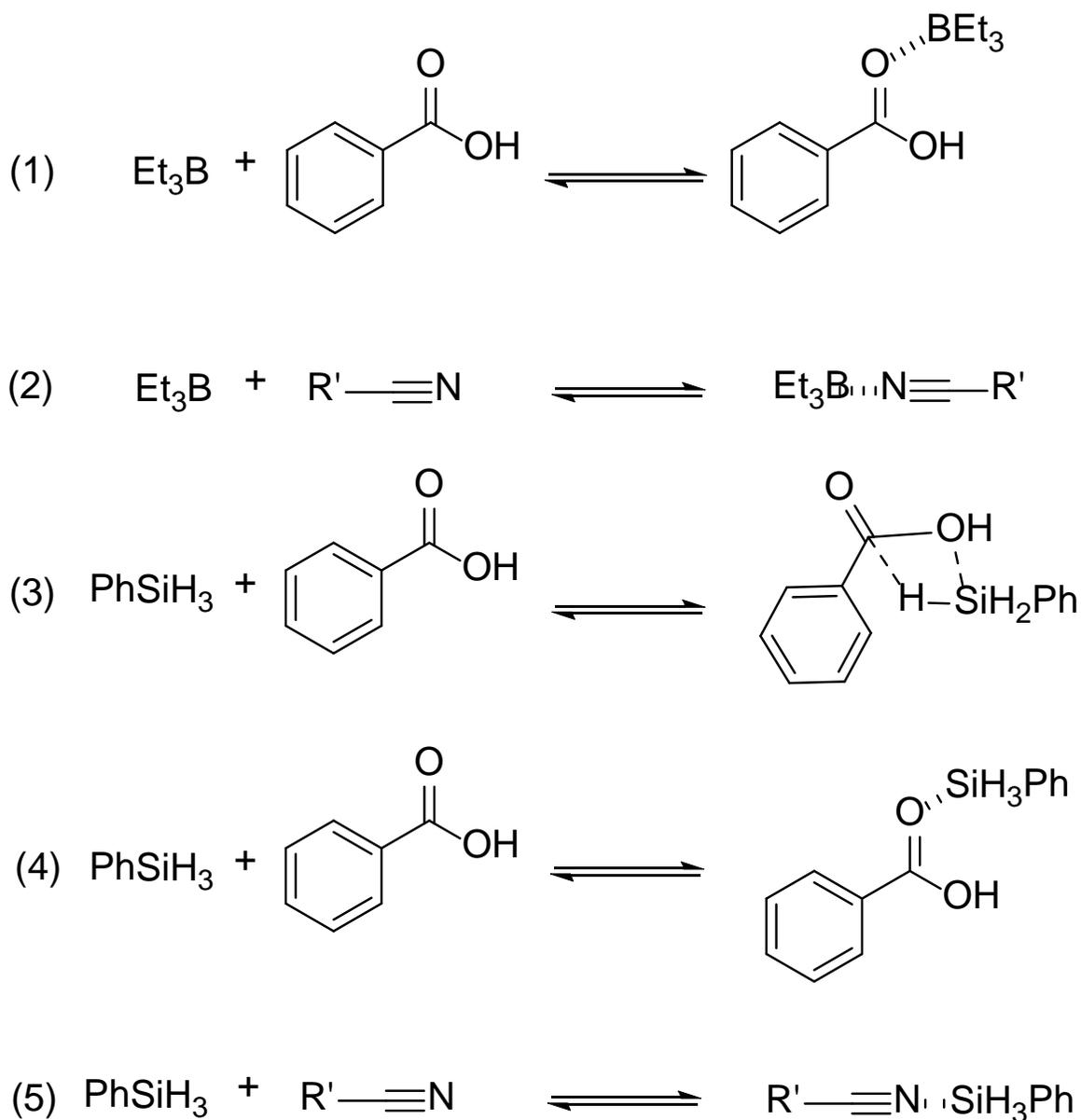
Aunque se observa benzaldehído, el cual es prueba de la reacción de hidrogenación del AB, este se encontró en trazas. Es decir, la interacción Si-O existe en presencia o en ausencia de Et<sub>3</sub>B, pero esta puede ser muy lenta o poco cuantitativa.

Con base en información disponible en la literatura, y citada en la **sección 2.2.1**<sup>[31]</sup>, se puede atribuir al Et<sub>3</sub>B la polarización del enlace Si-H para su posterior transferencia hacia un enlace C-X (X=O, N) insaturado. Por tanto, la formación de este aducto Si-B **14** se propone como un paso indispensable en la transferencia de hidruro (**Esquema 30**). Esta observación explica que la reacción ejecutada en ausencia de Et<sub>3</sub>B no resulte en productos de hidrogenación de IBN.



**Esquema 30.** Formación del aducto Si-B para la polarización del enlace Si-H.

Nótese que, además de la interacción entre estas dos especies, podrían ocurrir interacciones de carácter electrostático entre los demás componentes por su carácter ácido o básico de Lewis (**Esquema 31**).



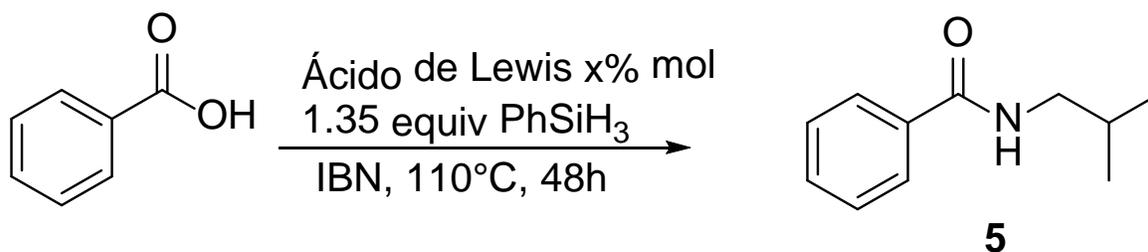
**Esquema 31.** Interacciones de Lewis posibles.

Si bien la interacción Si-AB es más favorable de la forma (4), la mostrada en (3) es a su vez consistente con el intermediario propuesto para explicar la formación de anhídrido (**Esquema 22A**), así como con la observación experimental de benzaldehído en ausencia de Et<sub>3</sub>B.

## 5.6 Pruebas con otros ácidos de Lewis

Considerando la premisa de que una especie con carácter ácido de Lewis puede llevar a cabo esta transformación, y dada la posibilidad de emplear ácidos de Lewis más accesibles tanto económica como experimentalmente, se realizaron pruebas con AlCl<sub>3</sub> y tri-sec-butilborano, TBB (**Tabla 2**).

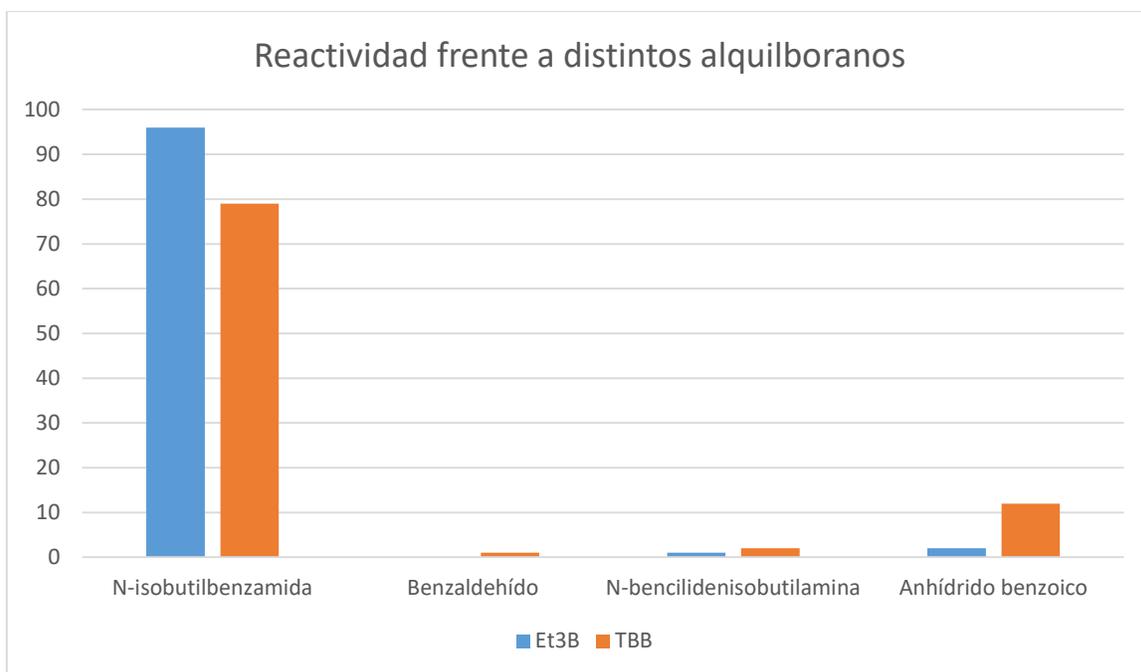
**Tabla 2.** Pruebas con AlCl<sub>3</sub> como ácido de Lewis



Entrada	Ácido de Lewis	Conversión de AB	Conversión hacia 5
1	AlCl <sub>3</sub> , 10% mol	1.6%	trazas
2	AlCl <sub>3</sub> , 100% mol	<1%	trazas
3	TBB, 10% mol	95%	79%

Destaca la casi nula conversión hacia benzaldehído y *N*-isobutilbenzamida con el uso de AlCl<sub>3</sub>, debido principalmente a la escasa solubilidad de este compuesto en IBN, principalmente.

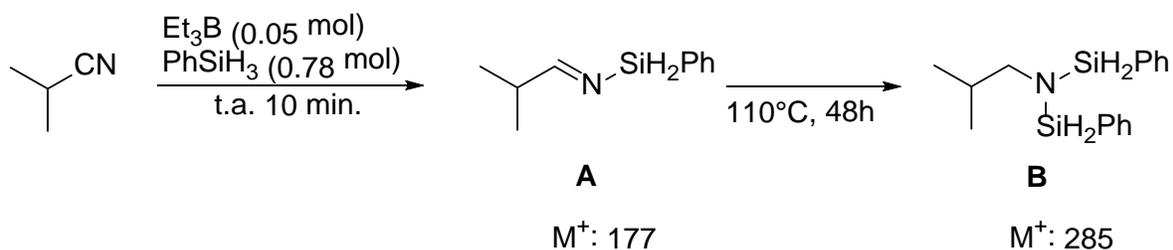
Comparativamente, el TBB tiene una estructura ramificada y un fragmento alquílico de mayor peso molecular que el Et<sub>3</sub>B, mismo que le confiere un mayor efecto inductivo sobre el B que el ejercido por el fragmento etilo. La combinación de estos efectos, estéricos y electrónicos, permite proponer que la formación del aducto Si-B es menos favorecida con el uso de TBB; pues tiene un menor carácter ácido de Lewis con respecto al Et<sub>3</sub>B frente al PhSiH<sub>3</sub><sup>[25]</sup>. Si bien la conversión en general de AB observada en presencia de TBB no se ve afectada en comparación con Et<sub>3</sub>B; se tendrá una mayor disponibilidad de PhSiH<sub>3</sub> hacia la interacción (3), y con ello, un ligero desplazamiento de la selectividad hacia los productos de dicha interacción: benzaldehído y anhídrido benzoico (**Figura 2**).



**Figura 2.** Efecto de distintos alquilboranos en la selectividad.

## 5.7 Prueba en ausencia de ácido benzoico

El AB se ha propuesto como sustrato con el cual se lleva a cabo el acoplamiento de los nitrilos reducidos; por lo anterior, los nitrilos son las especies reactivas hacia el sistema B-Si. Como se ha propuesto en la sección 2.2.1, la transferencia de hidruro produce una especie con enlaces C-H y N-Si (**Esquema 17**). Bajo esta premisa se realizó una prueba cualitativa en ausencia de AB; con las condiciones de reacción empleadas con el uso de IBN en búsqueda de las especies sililamina correspondientes (**Esquema 32**).



**Esquema 32.** Formación de sililaminas en ausencia de ácido benzoico.

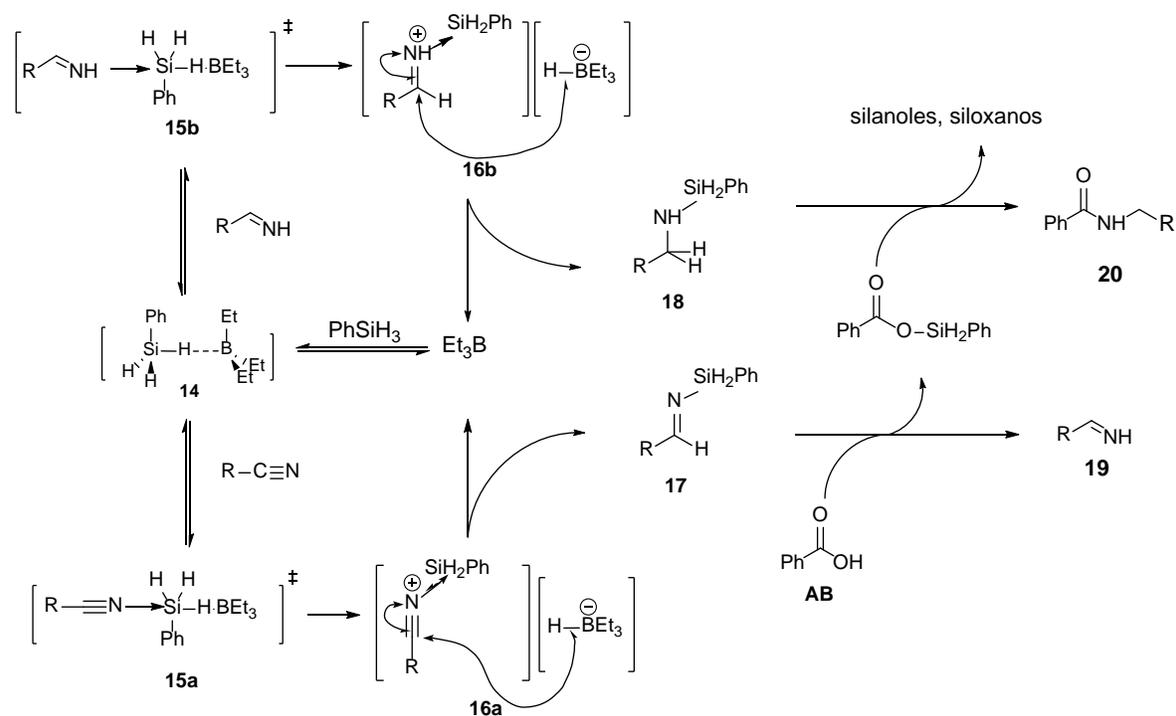
Se analizó la muestra tras 10 minutos de agitación para tener un control a tiempo cero. En ella se pudieron encontrar señales  $m/z$  correspondientes a la sililimina **A** (**Anexo 8.42**). La misma especie se pudo detectar al término de la reacción y, adicionalmente, la sililamina **B** (**Anexo 8.43**).

En consecuencia, la observación de estas especies también permite explicar la formación de aminas e iminas secundarias. En presencia del ácido benzoico el enlace Si-N en la sililimina se rompe para dar lugar a una especie intermediaria

imina. Esta puede ser hidrogenada nuevamente para dar lugar a una amina primaria, la cual puede llevar a cabo las reacciones de condensación, así como de formación de la amida correspondiente.

## 5.8 Propuesta mecanística

Hechas las consideraciones relativas a las interacciones de Lewis posibles entre los componentes del sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{PhSiH}_3$ , es posible resumir estas observaciones en una propuesta mecanística (**Esquema 33**).



**Esquema 33.** Mecanismo propuesto para la hidrogenación de nitrilos acoplada a la síntesis de benzamidas.

La reactividad de este sistema se puede explicar a través de los mecanismos propuestos para la activación por pares de Lewis. En ella se identifican fundamentalmente tres especies reactivas para la transferencia de hidrógeno: el aducto Si-B **14** para la polarización del enlace Si-H; y los pares iónicos **16a** y **16b**. Estos pares iónicos son las especies existentes previas a la transferencia de hidruro a la base de Lewis. De esta transferencia de hidruro se forman especies sililamina **17** y **18**, las cuales contienen un enlace N-Si; el cual, en presencia del **AB**, reaccionan para dar lugar a la formación de un enlace Si-O, termodinámicamente favorecido y generar una especie sililéster, siloxanos o silanoles; así como el intermediario imina **19** o la benzamida correspondiente **20**.

El hidrógeno del intermediario imina **19** proviene del **AB**, como se observa en su reacción con **17**; ya que este hidrógeno tiene naturaleza prótica, necesaria para la formación del enlace N-H en este proceso.

Por otro lado, la tendencia que puede observarse en cuanto a la conversión de **AB** puede estar relacionada con la constante dieléctrica de los nitrilos. Ya que aquellos con menor constante dieléctrica (iPrCN 23.8<sup>[41]</sup>, **tabla 1, entrada 1** y PhCN 25.58<sup>[42]</sup>, **entrada 2**) tienen mayor actividad que aquellos con constante dieléctrica elevada (EtCN 27.8, **entrada 5** y MeCN 35.1, **entrada 6**<sup>[43]</sup>). Lo anterior es consistente con la teoría de colisiones,<sup>[44]</sup> si se considera que el paso de las especies intermediarias **16a** y **16b** a las especies neutras sililamina **17** y **18** requiere de colisiones efectivas entre los iones formados; ya que al incrementar la constante dieléctrica de un disolvente las especies cargadas son más estables, lo cual resulta en una menor interacción de las especies cargadas en la disolución entre sí.

# 6. Conclusiones

## 6. Conclusiones

Con el uso del  $\text{Et}_3\text{B}$  y  $\text{PhSiH}_3$ , es posible llevar a cabo la síntesis de derivados de benzamida *N*-alquil o aril sustituidas a partir de ácido benzoico y nitrilos en rendimientos de hasta 96%.

Pese a los bajos rendimientos observados con el uso de nitrilos alifáticos de bajo peso molecular ( $\text{MeCN}$  y  $\text{EtCN}$ ), estos resultados con el uso de sistemas B-Si representan una reactividad de hidrogenación sin precedente de dichos sustratos.

Se observó la activación de una unidad de nitrilo para la obtención de *N*-(5-cianohexil)-benzamida con el uso de adiponitrilo. También se observó la formación un producto de ciclación, el cual no ha sido previamente informado. Esto último representa la posibilidad de sintetizar heterociclos *N*-sustituidos a partir de dinitrilos.

La reactividad de este sistema depende del efecto sinérgico del  $\text{Et}_3\text{B}$  como ácido de Lewis, para la polarización y transferencia del enlace Si-H a un enlace C-X insaturado, donde  $X=\text{N}$ , O; y el  $\text{PhSiH}_3$ , el cual a su vez es fuente de hidruros y fuerza motriz para las reacciones sobre el carbono carboxílico a través de la escisión de enlaces C-O y la formación de enlaces Si-O.

Este tipo de reactividad es consistente con el mecanismo propuesto para los llamados “pares frustrados de Lewis”; en el cual es necesaria la formación de un par iónico previa a la transferencia de hidruro sobre el enlace insaturado.

La aplicación de este sistema hacia otros ácidos de Lewis capaces de exhibir la misma reactividad que el  $\text{Et}_3\text{B}$  se ve limitada por la solubilidad de la especie selecta

para este propósito; así como por las características estéricas y electrónicas que le confieren una acidez de Lewis mayor o menor hacia la polarización del enlace Si-H.

# **7. Sección experimental**

## 7. Sección experimental

Salvo que se indique lo contrario todos los experimentos fueron realizadas en atmósfera inerte de argón (Praxair 99.998% de pureza) dentro de una caja de guantes MBraun Unilab, con condiciones de humedad y oxígeno controladas (menores a 1ppm) o usando técnicas estándar de Schlenk. El MeCN fue secado con  $\text{CaH}_2$  y destilado; posteriormente fue almacenado dentro de la caja con malla molecular de 4 Å por al menos 24 horas. El  $\text{Et}_3\text{B}$  (98% de pureza),  $\text{PhSiH}_3$  (97% de pureza),  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$  (99% de pureza), TBB (99 % de pureza) y el IBN (98 % de pureza) fueron usados tal como fueron adquiridos de Aldrich.

El IBN, así como los nitrilos PhCN (Aldrich, 99%), pTolCN (Aldrich), EtCN (Fluka), CyCN (Aldrich) y ADN (Aldrich), fueron desgasificados con flujo de argón en la línea doble vacío/argón previo almacenamiento dentro de la caja con malla molecular de 4 Å por al menos 24 horas.

El ácido benzoico (Merck, reactivo analítico) y  $\text{AlCl}_3$  (Merck) fueron secados a vacío por al menos 4 horas en línea doble de vacío/argón, sin previa purificación.

Los análisis de crudo de reacción fueron ejecutados por CG-EM en un sistema Agilent 7890/5975C equipado con una columna capilar de 30 m DB-5MS (0.32 mm de diámetro interno). El programa de temperaturas consiste en una temperatura inicial de 60°C durante 8 minutos; seguido de calentamiento de 15.7°C/min hasta llegar a 250°C y mantener esta temperatura por 14 minutos para un tiempo total de 28.1 min. La temperatura del inyector es 260°C y el flujo de helio (99.999%) fue de

0.55 mL/min. La integración de las áreas de los picos se empleó para determinar conversión y rendimiento.

### **7.1 Experimentos de reactividad de ácido benzoico frente a $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$**

En frascos viales se pesaron de forma independiente 382 mg de ácido benzoico (3.13 mmol), 1 mg (0.0016 mmol, 0.05% mol con respecto al AB) de  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ , 338.5 mg de  $\text{PhSiH}_3$  (3.13 mmol) y 30.8 mg de  $\text{Et}_3\text{B}$  (0.313 mmol, 10%) y se transfirieron a un matraz Schlenk con 5 mL de MeCN. El cúmulo de rutenio es poco soluble, por lo cual a temperatura ambiente se observará el sólido naranja suspendido. Sin embargo, a 80°C se disolvió completamente. Esta temperatura se mantiene por 48 h; tras lo cual se lleva a cabo un filtrado sobre celita y la muestra filtrada se analiza por CG-EM.

### **7.2 Procedimiento para la síntesis de benzamidas *N*-sustituídas.**

En frascos viales independientes se toman 66 mg (0.54 mmol) de AB, 78.8 mg (0.73 mmol, 1.35 equiv) de  $\text{PhSiH}_3$  y 6 mg (0.054 mmol, 10% mol respecto al AB) de  $\text{Et}_3\text{B}$  y se transfieren a un matraz Schlenk con 4.5 mL de nitrilo como disolvente. Típicamente se observa a temperatura ambiente un burbujeo en el seno de la reacción, debido al desprendimiento de hidrógeno. La disolución incolora se introduce en un baño a 110°C por 48 horas. Al término la disolución, que suele tener un color amarillo pálido, el matraz es abierto. El gas burbujeado en disolución saturada de  $\text{CuSO}_4$  (ac) no muestra un resultado positivo hacia la presencia de amoníaco. Se toma una alícuota y se analiza por CG-EM y se determina conversión

y rendimiento. Las pruebas realizadas en variación de hidrosilanos o ausencia de Et<sub>3</sub>B y modificación hacia TBB se realizan con IBN como disolvente.

### **7.3 Reactividad con el uso de AlCl<sub>3</sub>**

En frascos viales se toman 66 mg (0.54 mmol) de AB, 78.8 mg de PhSiH<sub>3</sub> (0.73 mmol, 1.35 equiv con respecto al AB) y 7.2 mg (0.054 mmol, 10% mol con respecto al AB) o 72 mg (0.54 mmol, prueba estequiométrica) de AlCl<sub>3</sub> y se transfieren a un matraz con 4.5 mL de IBN. El AlCl<sub>3</sub> es un sólido blanco muy poco soluble y permanece en suspensión incluso a 110°C. Al término de las 48 horas de reacción la suspensión es centrifugada para separar la fase homogénea y se analiza por CG-EM.

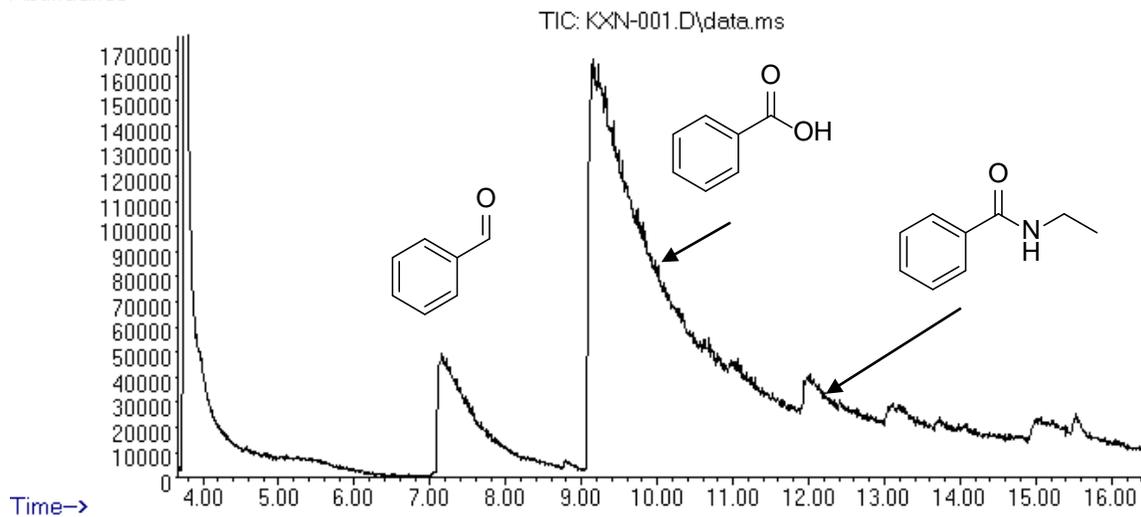
### **7.4 Prueba de identificación de especies sililamina.**

A un matraz Schlenk se añaden 78.8 mg de PhSiH<sub>3</sub> y 6 mg de Et<sub>3</sub>B de acuerdo con el procedimiento general en 4.5 mL de IBN. Dentro de la caja de guantes una alícuota de 3 µL para el análisis por CG-EM es tomada tras 10 minutos de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción no exhibe burbujeo de gas alguno. Tras el tiempo de reacción la muestra es analizada en búsqueda de señales *m/z* correspondientes a las sililaminas esperadas; en particular, aquellas con *m/z* 105, 177 y 285; adicionalmente 121.

# 8. Anexos

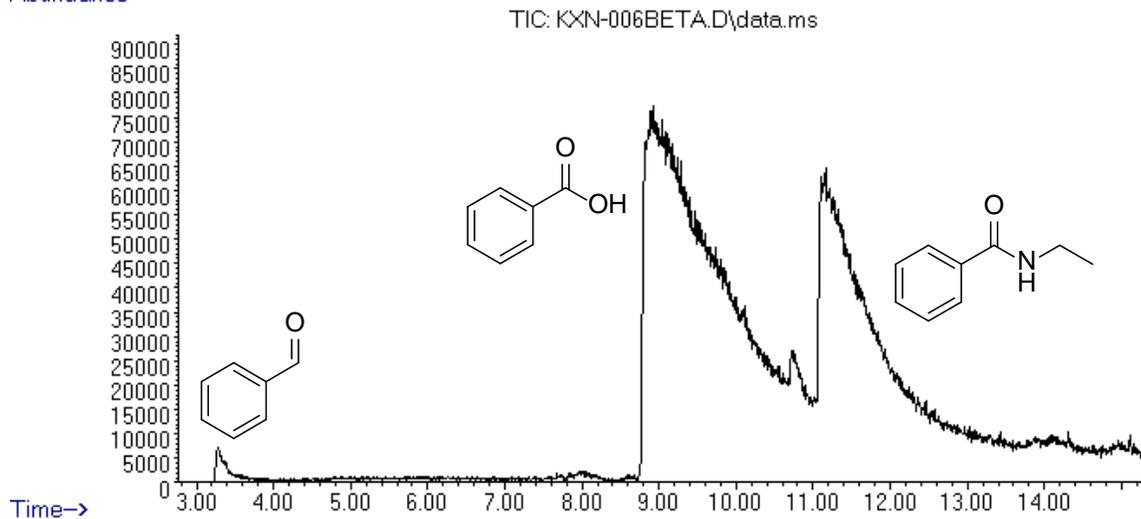
## 8.1 CG-EM de la prueba preliminar de reactividad de AB frente a $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$

Abundance

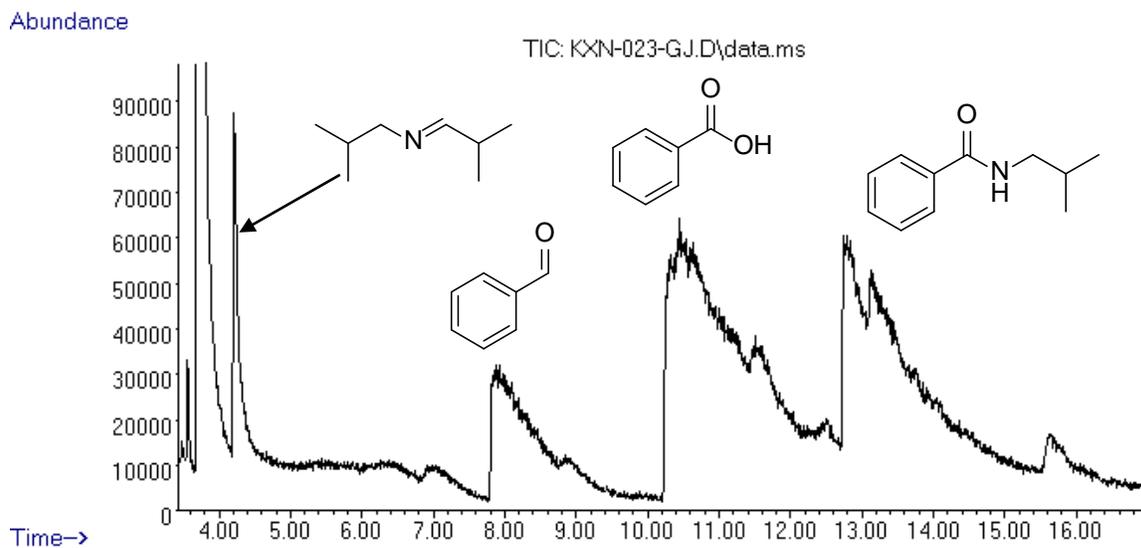


## 8.2 CG-EM del experimento con MeCN en ausencia de [Ru].

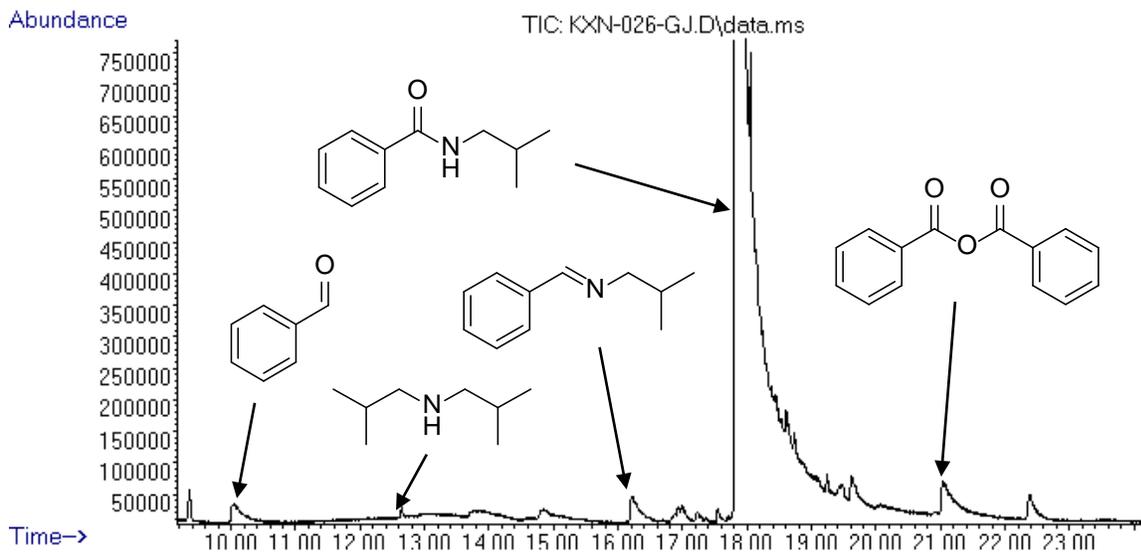
Abundance



### 8.3 CG-EM de la reacción en IBN con el uso de $[H_4Ru_4(CO)_{12}]$ .

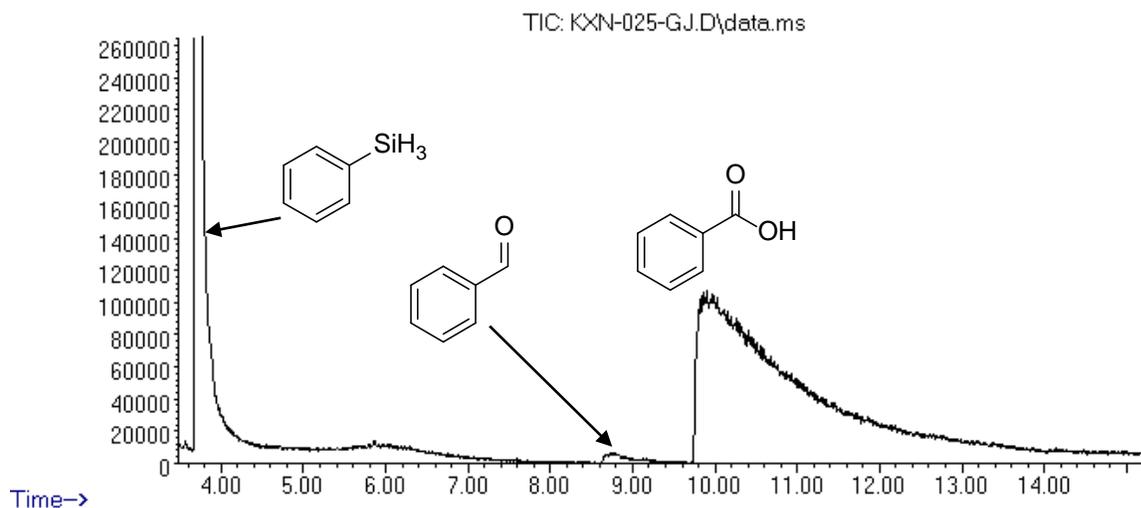


### 8.4 CG-EM de la prueba de hidrogenación de nitrilos con IBN.



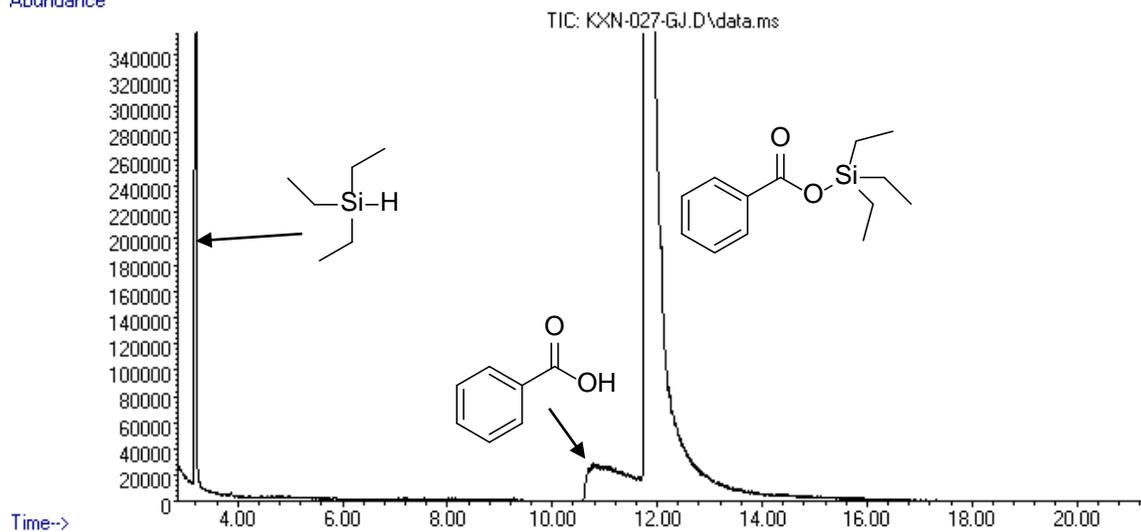
## 8.5 CG-EM de la prueba de concepto en ausencia de Et<sub>3</sub>B

Abundance



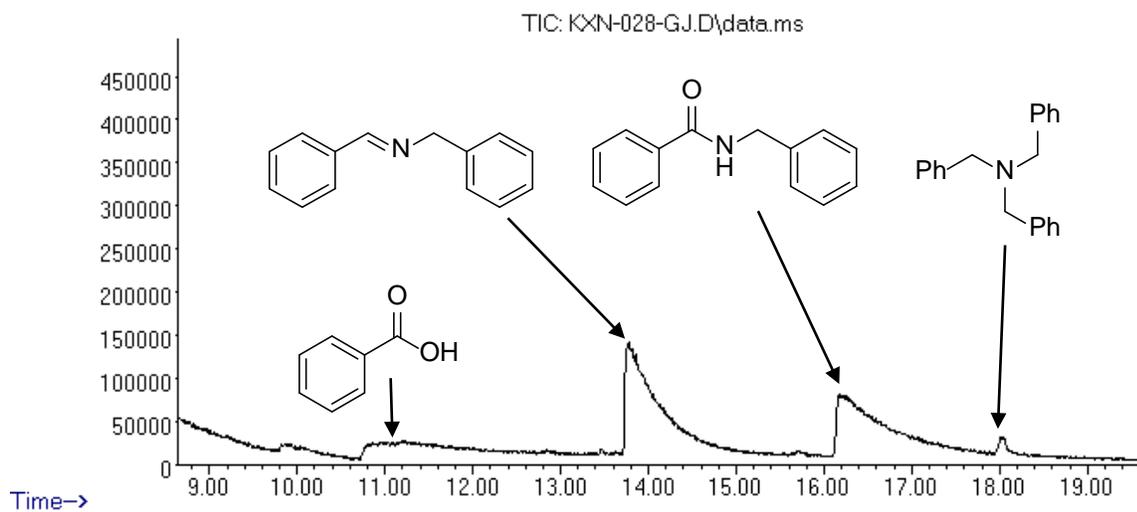
## 8.6 CG-EM de la prueba con TES como hidrosilano

Abundance



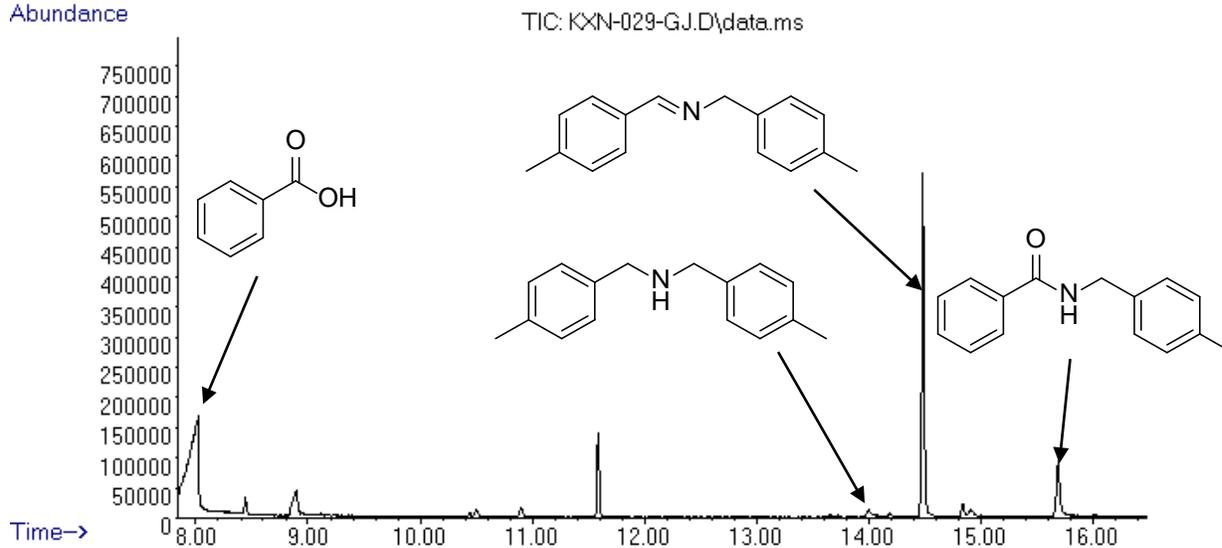
## 8.7 CG-EM de la reacción con PhCN

Abundance



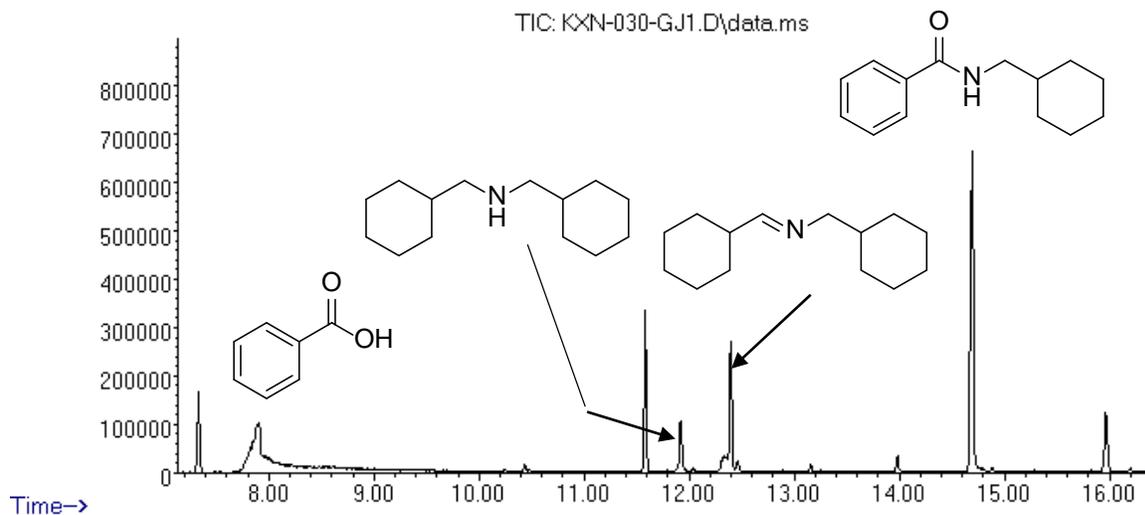
## 8.8 CG-EM de la reacción con p-ToICN

Abundance



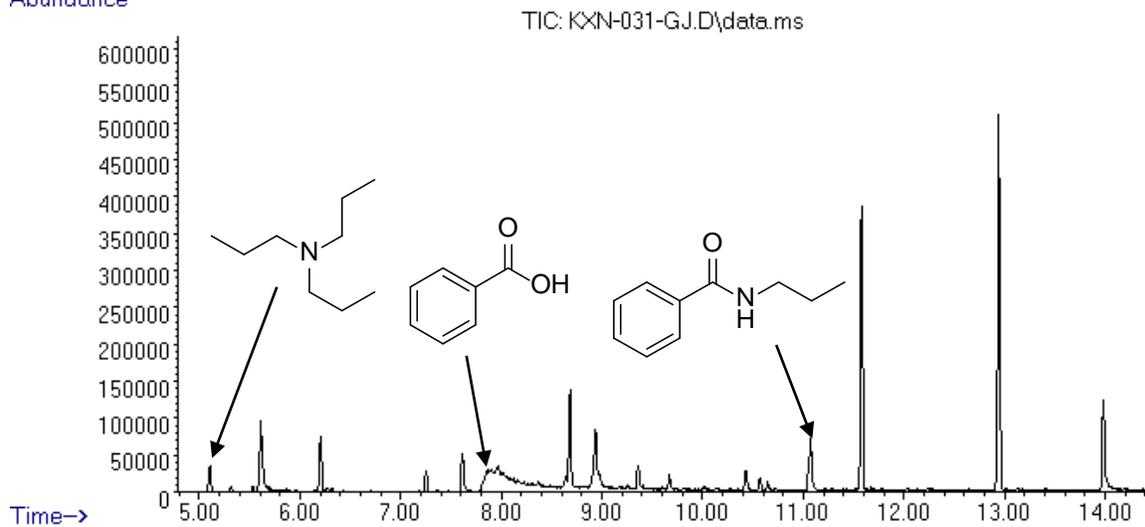
### 8.9 CG-EM de la reacción con CyCN.

Abundance

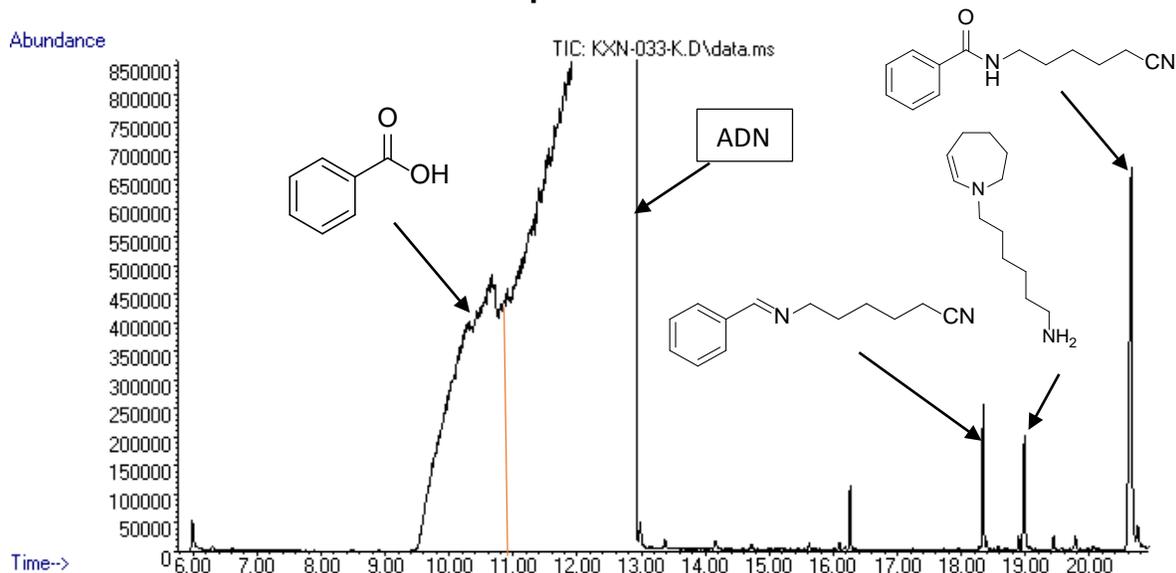


### 8.10 CG-EM de la reacción con EtCN

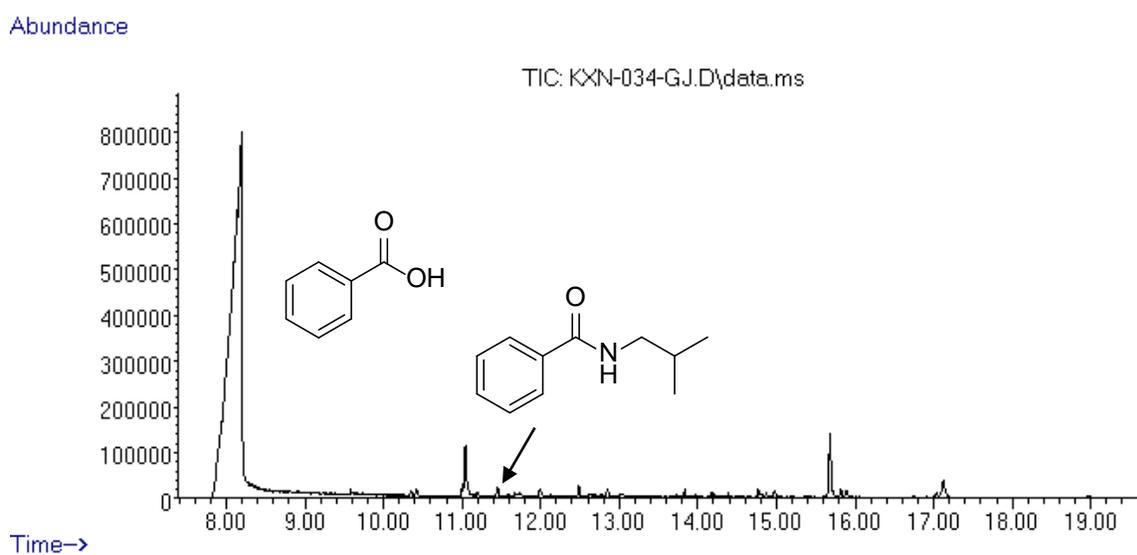
Abundance



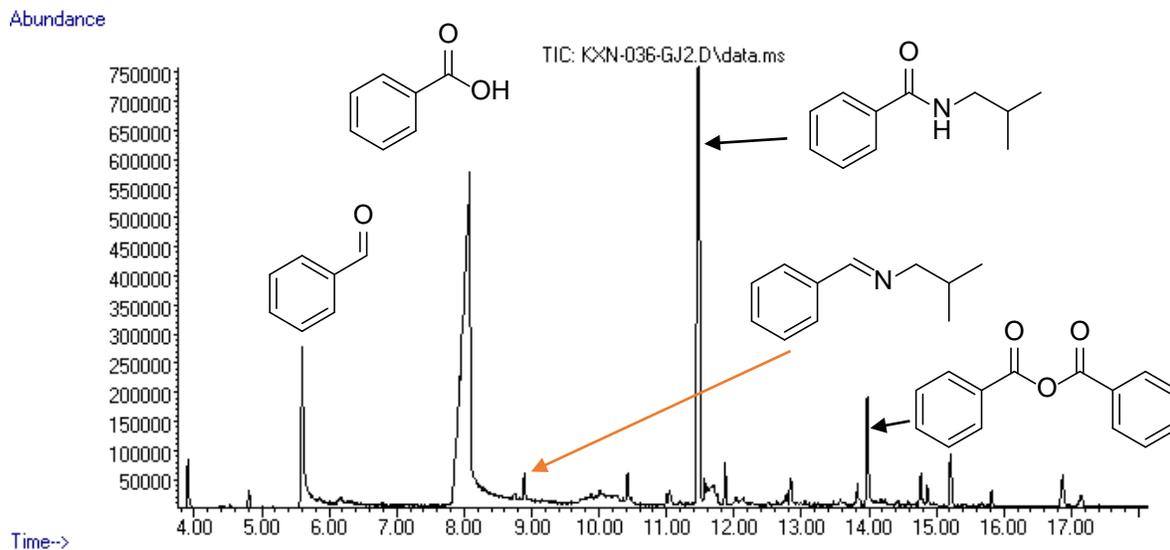
### 8.11 CG-EM de la reacción con adiponitrilo.



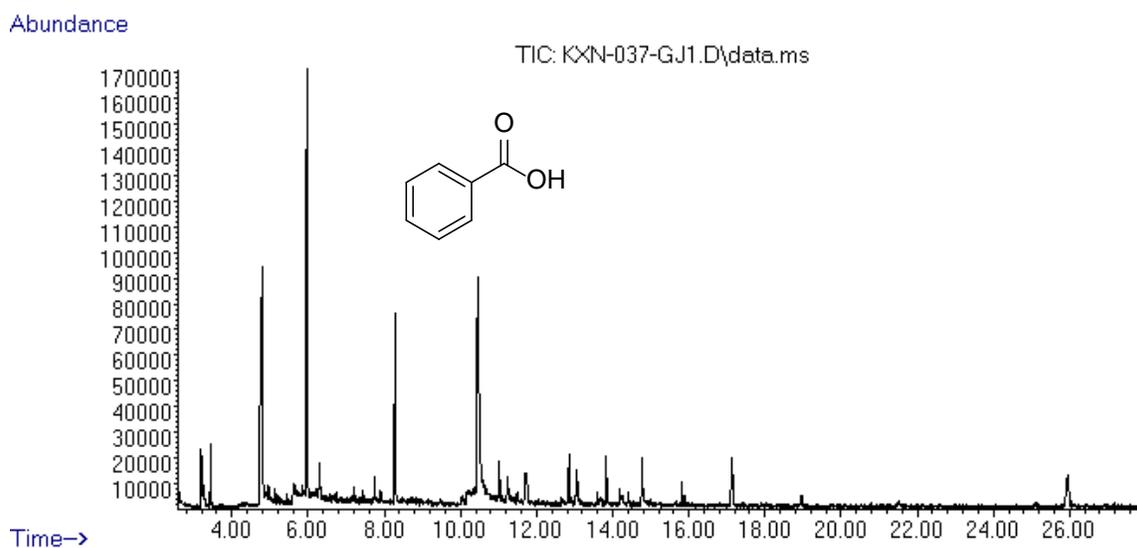
### 8.12 CG-EM de la reacción con AlCl<sub>3</sub> (10% mol) en IBN.



### 8.13 CG-EM de la reacción con Et<sub>3</sub>B al 2% mol.

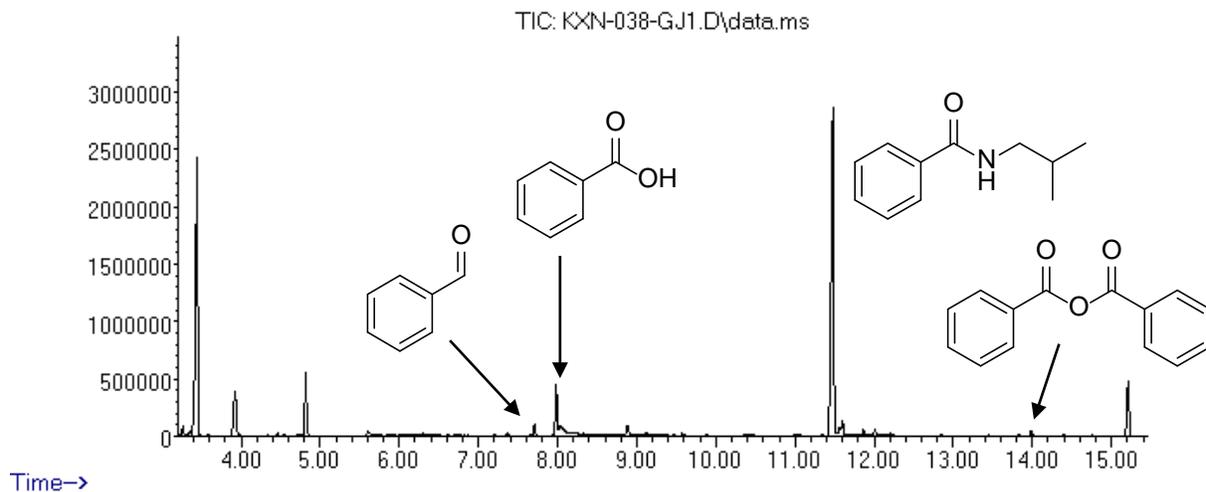


### 8.14 CG-EM de la reacción con AlCl<sub>3</sub> a escala estequiométrica.



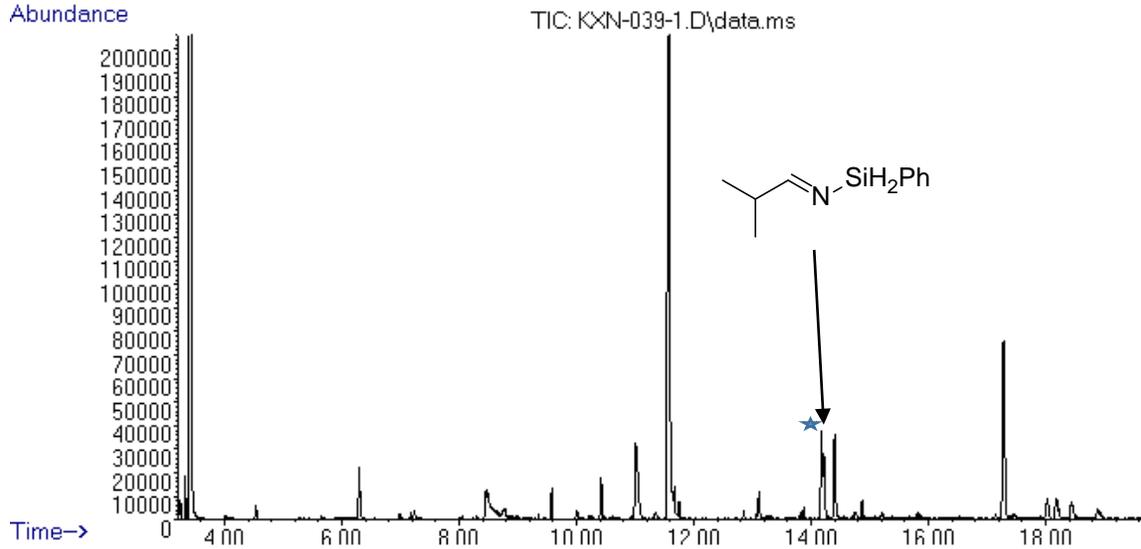
### 8.15 CG-EM de la reacción con TBB en lugar de Et<sub>3</sub>B

Abundance



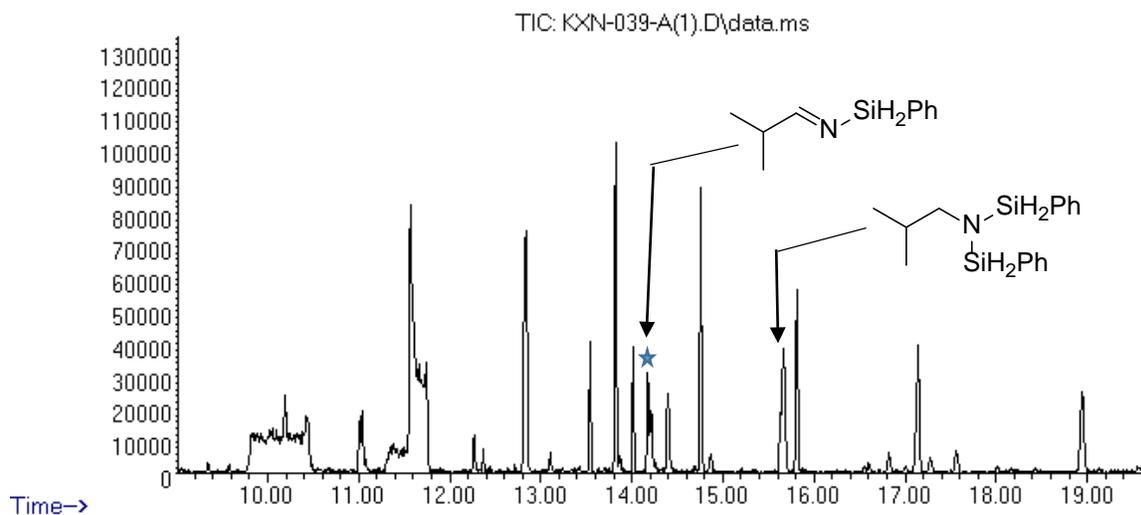
### 8.16 CG-EM de la reacción en ausencia de AB. Tiempo cero. Presencia de sililaminas.

Abundance



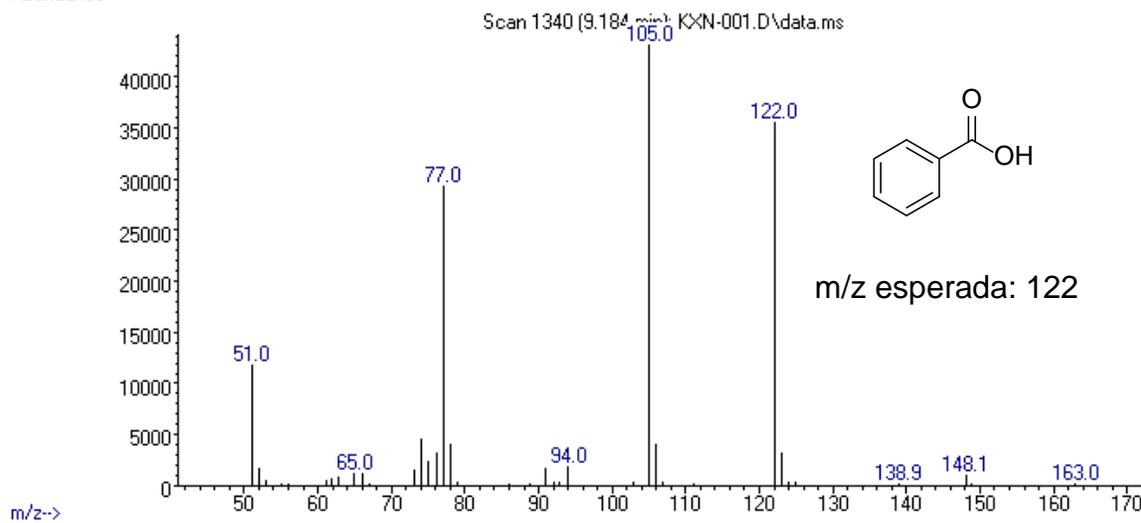
### 8.17 CG-EM de la reacción en ausencia de AB. Presencia de sililaminas.

Abundance

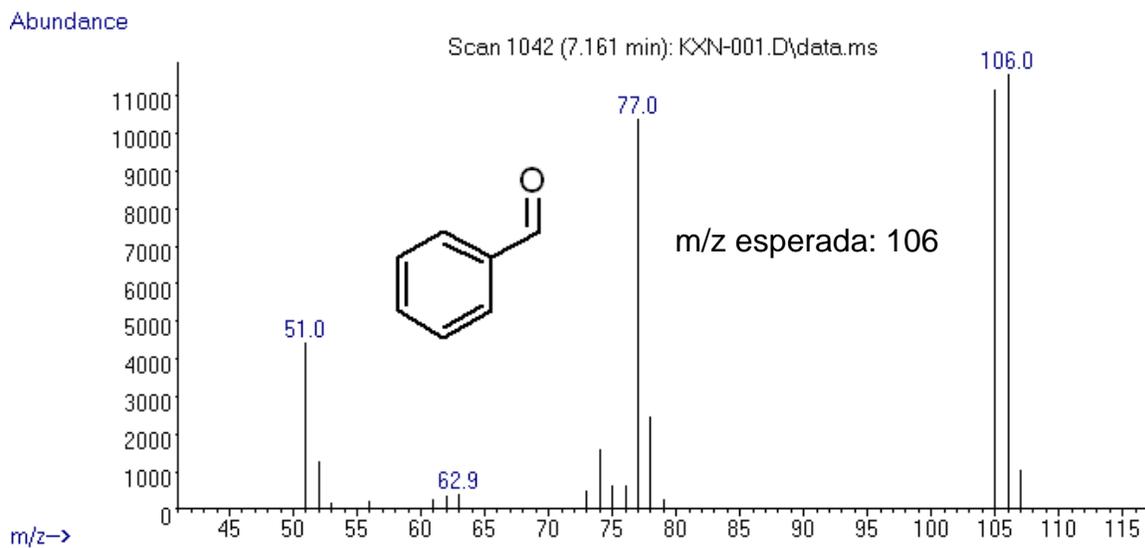


### 8.18 Espectro de masas de AB

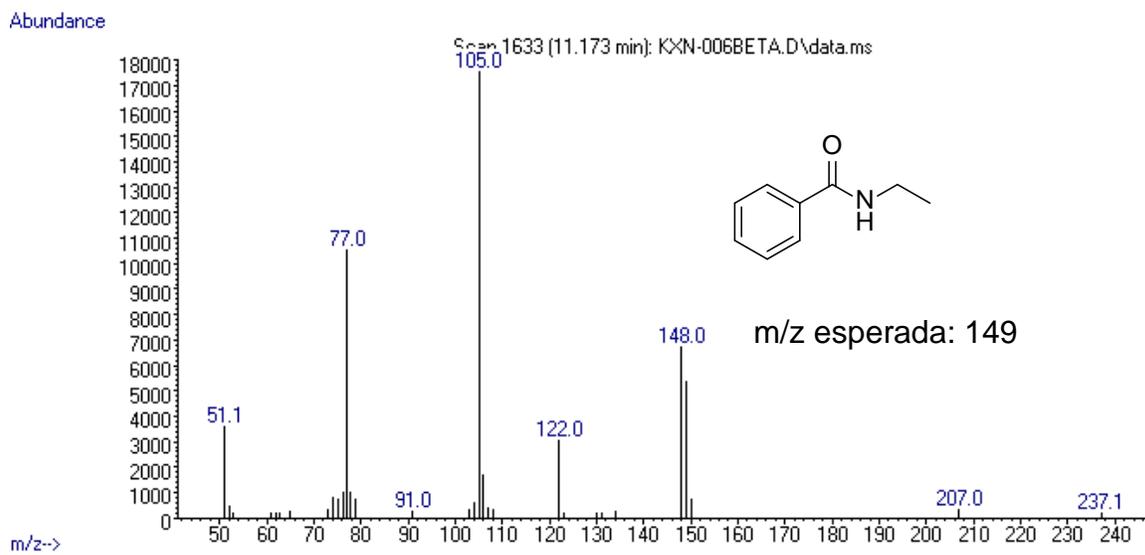
Abundance



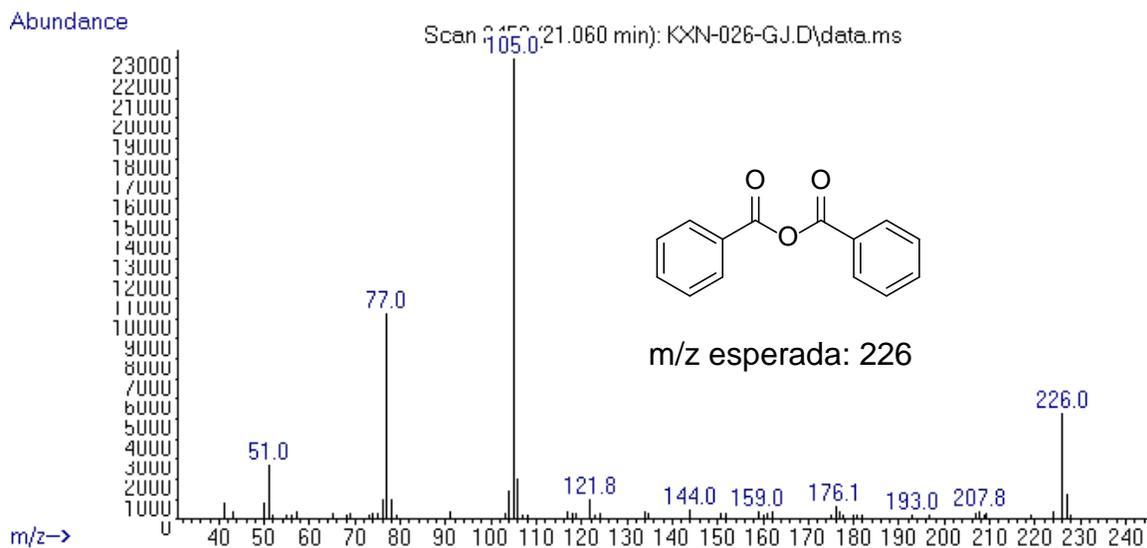
## 8.19 Espectro de masas de benzaldehído



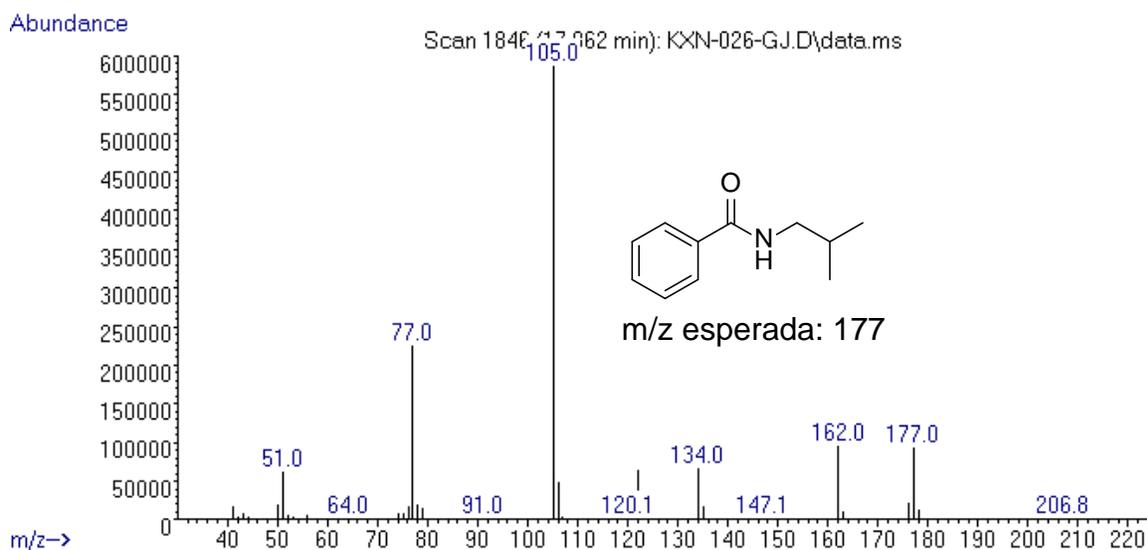
## 8.20 Espectro de masas de *N*-etilbenzamida



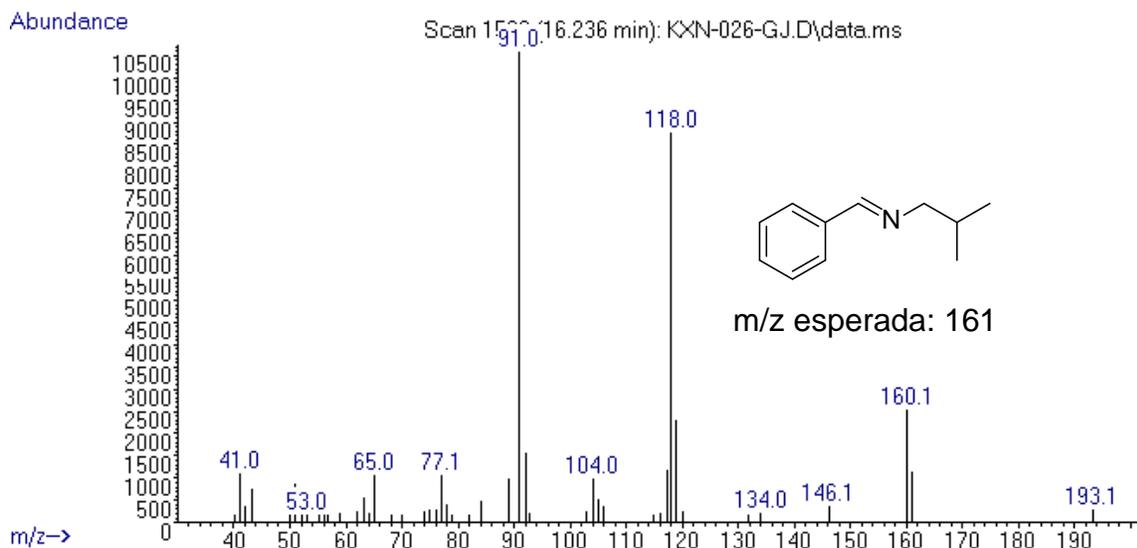
## 8.21 Espectro de masas de anhídrido benzoico



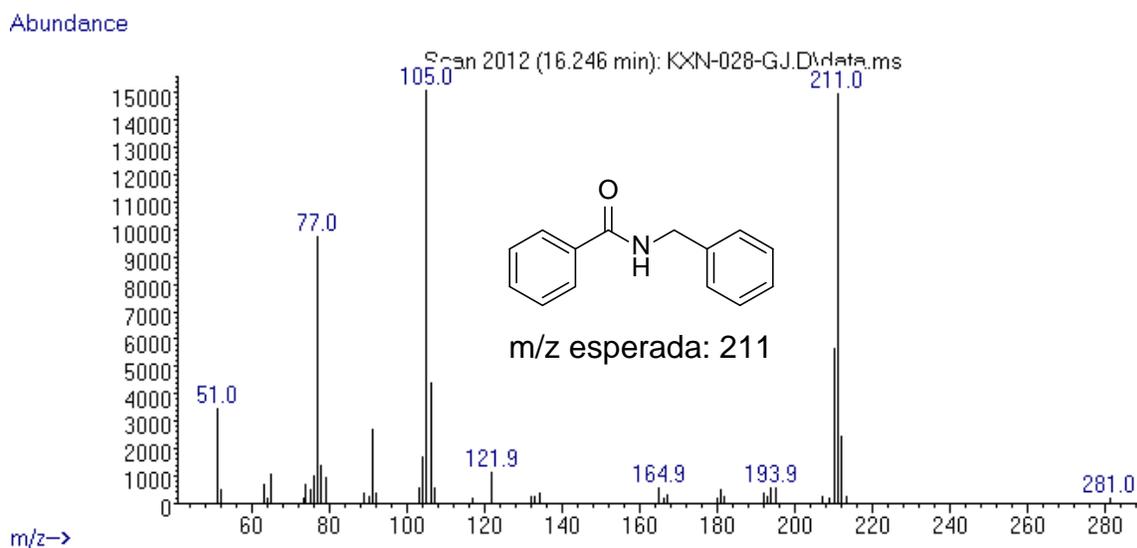
## 8.22 Espectro de masas de *N*-isobutilbenzamida.



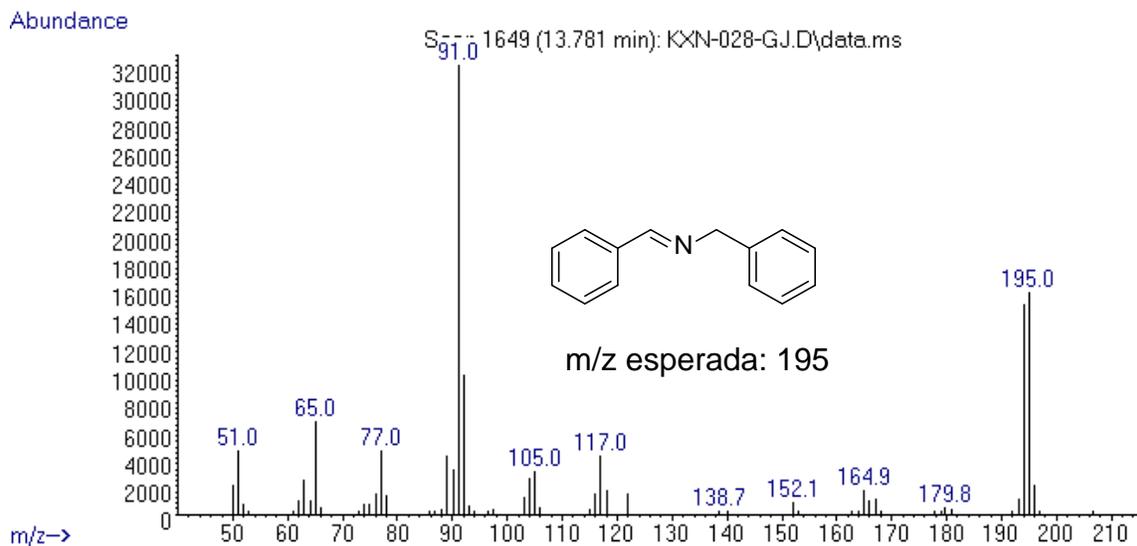
### 8.23 Espectro de masas de *N*-bencilidenisobutilamina.



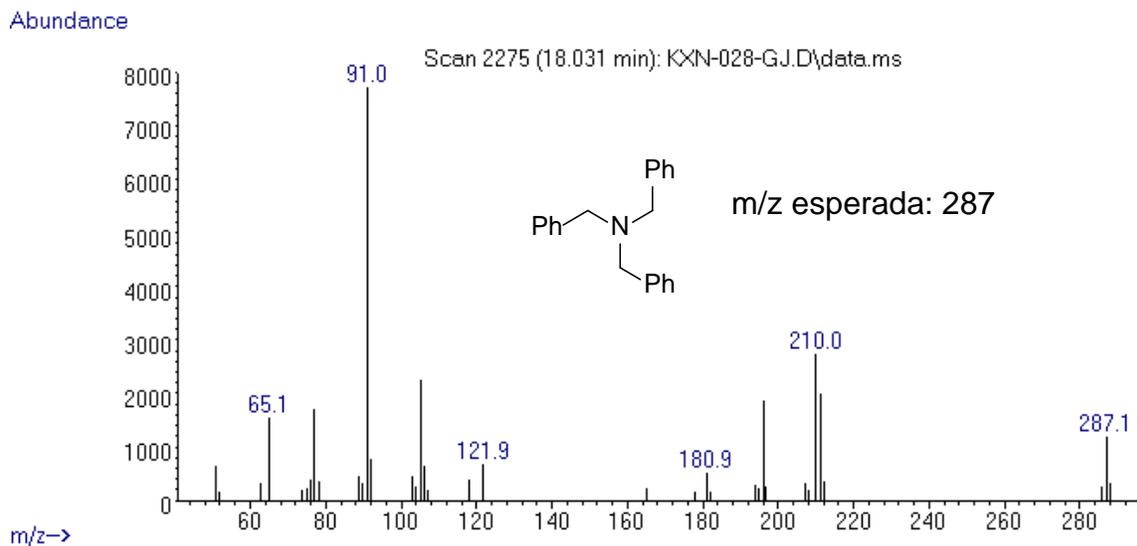
### 8.24 Espectro de masas de *N*-bencilbenzamida.



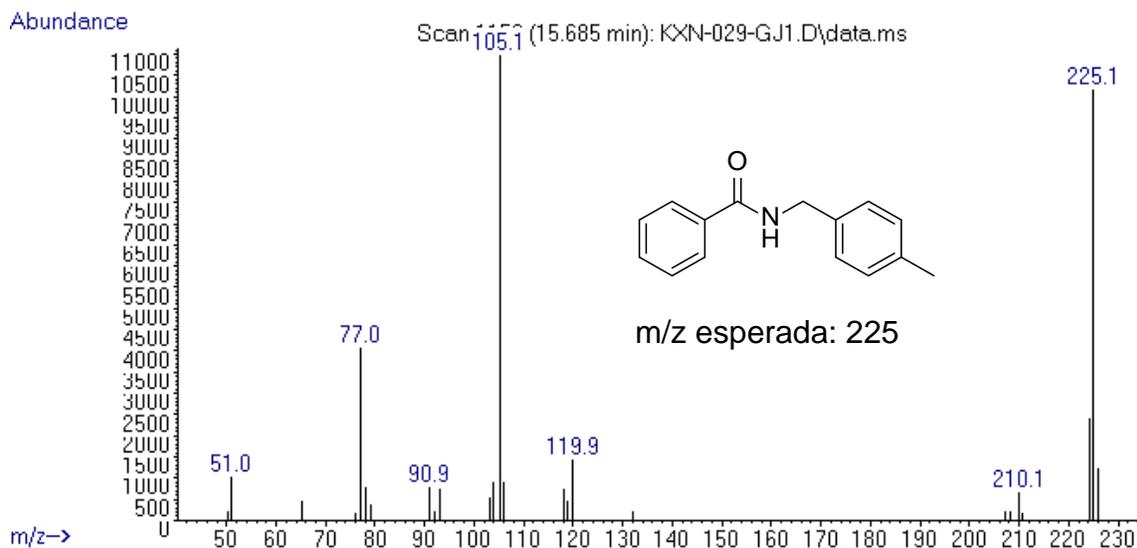
## 8.25 Espectro de masas de *N*-bencilidenbencilamina.



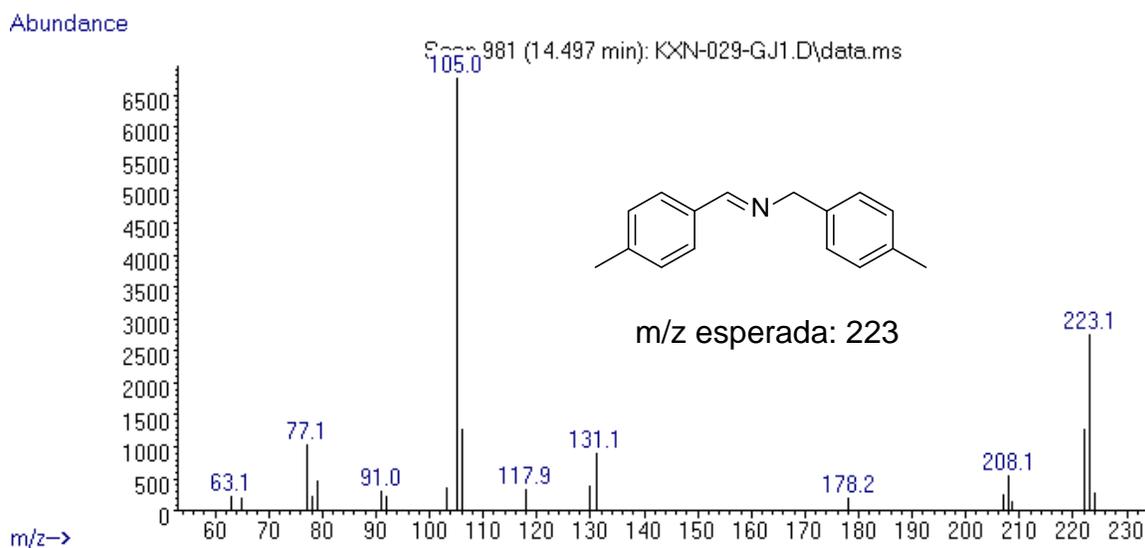
## 8.26 Espectro de masas de tribencilamina



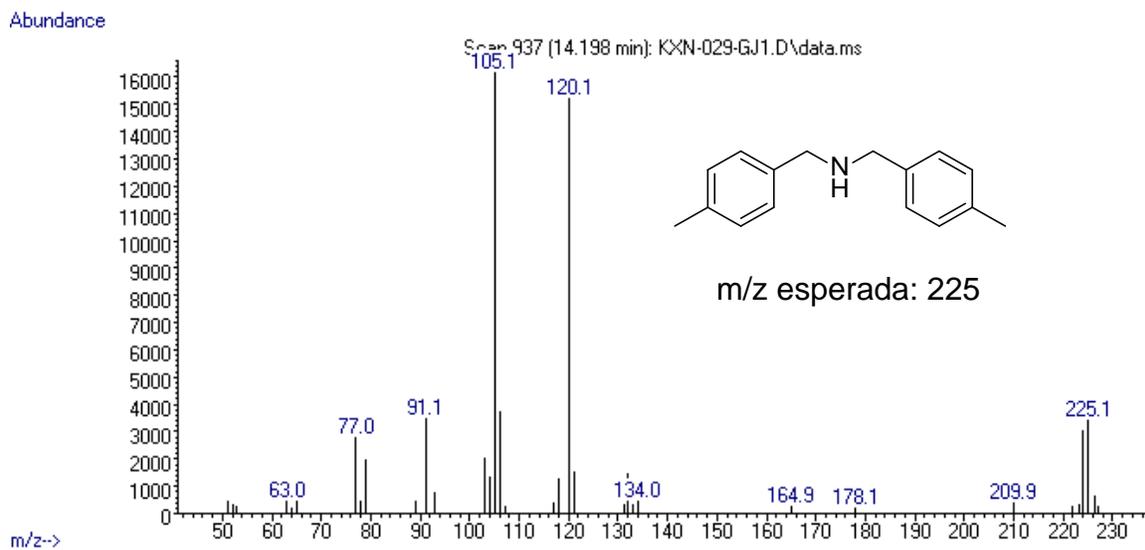
### 8.27 Espectro de masas de *N*-(4-metilfenil)metilbenzamida.



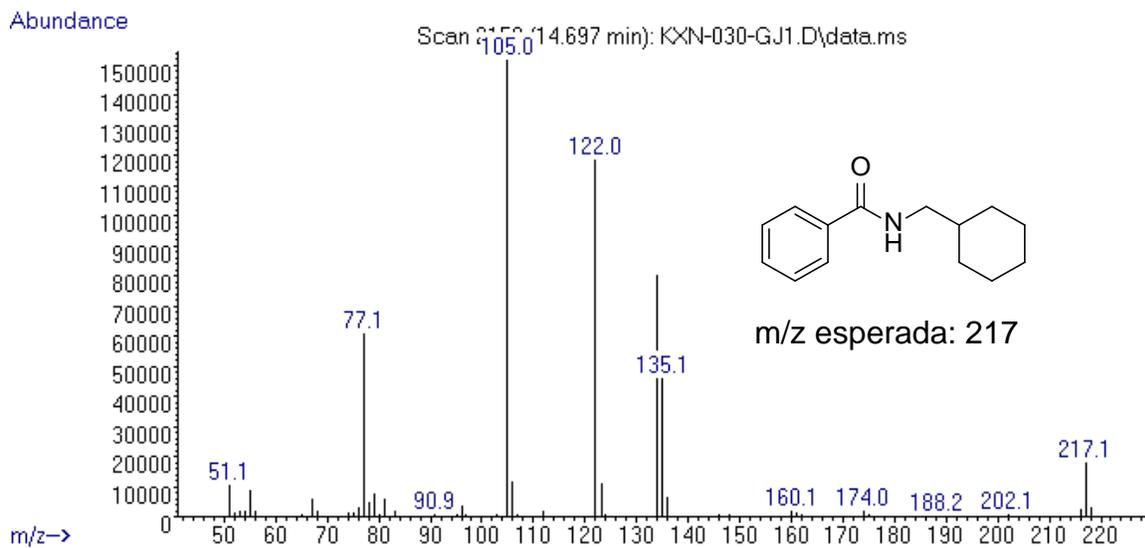
### 8.28 Espectro de masas de *N*-(4-metilbenciliden)-4-metilbencilamina.



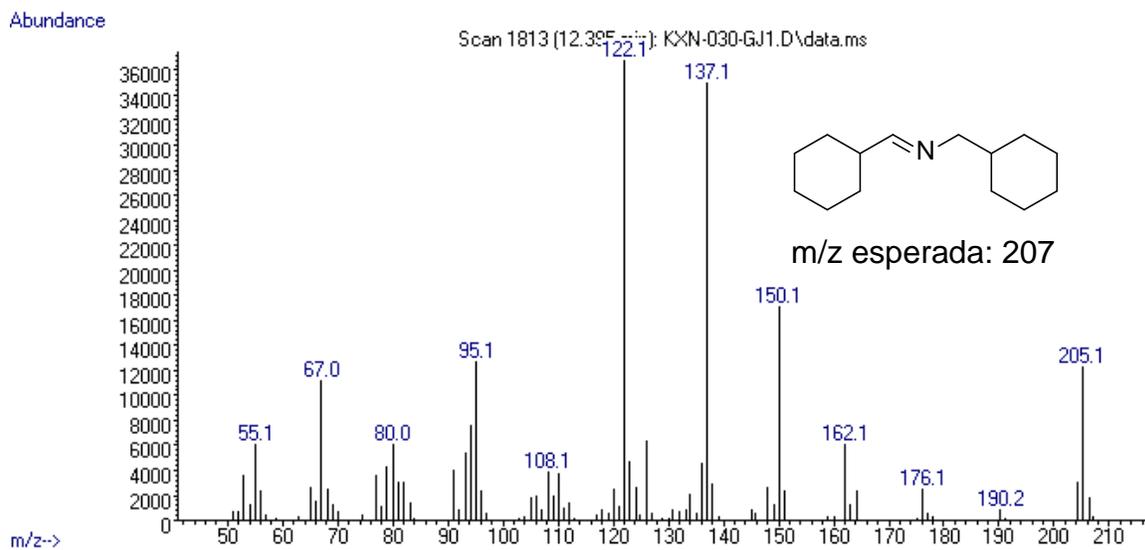
## 8.29 Espectro de masas de bis(4-metil)encilamina.



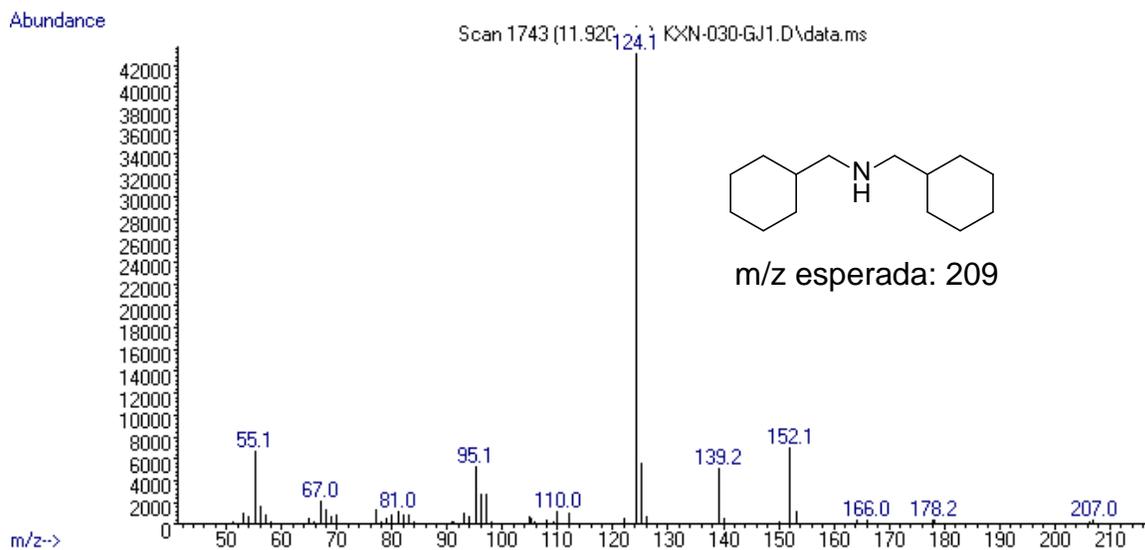
## 8.30 Espectro de masas de N-(ciclohexilmetil)benzamida



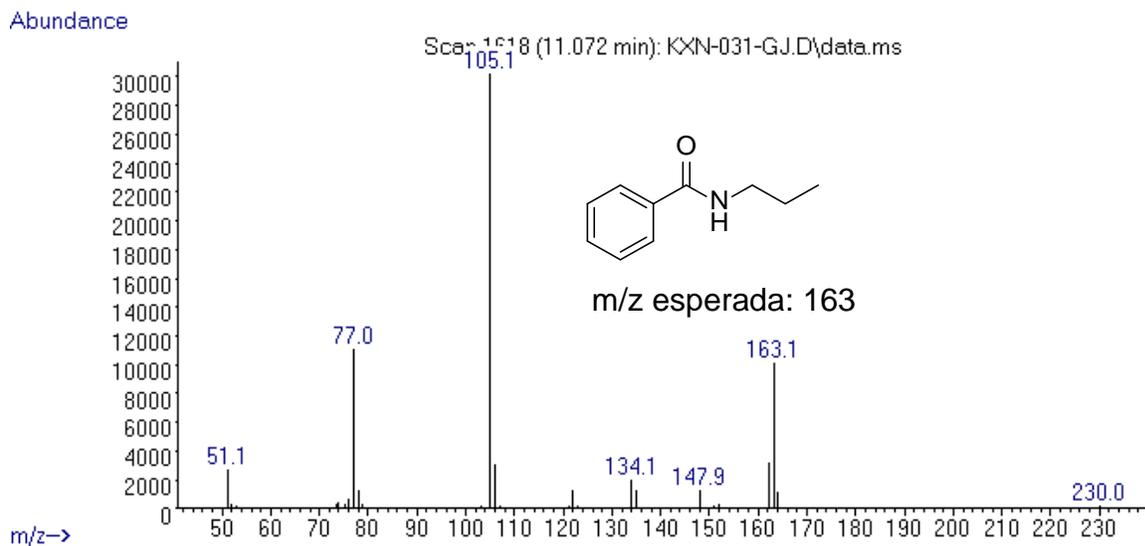
### 8.31 Espectro de masas de *N*-(ciclohexilmetilen)ciclohexilmetilamina.



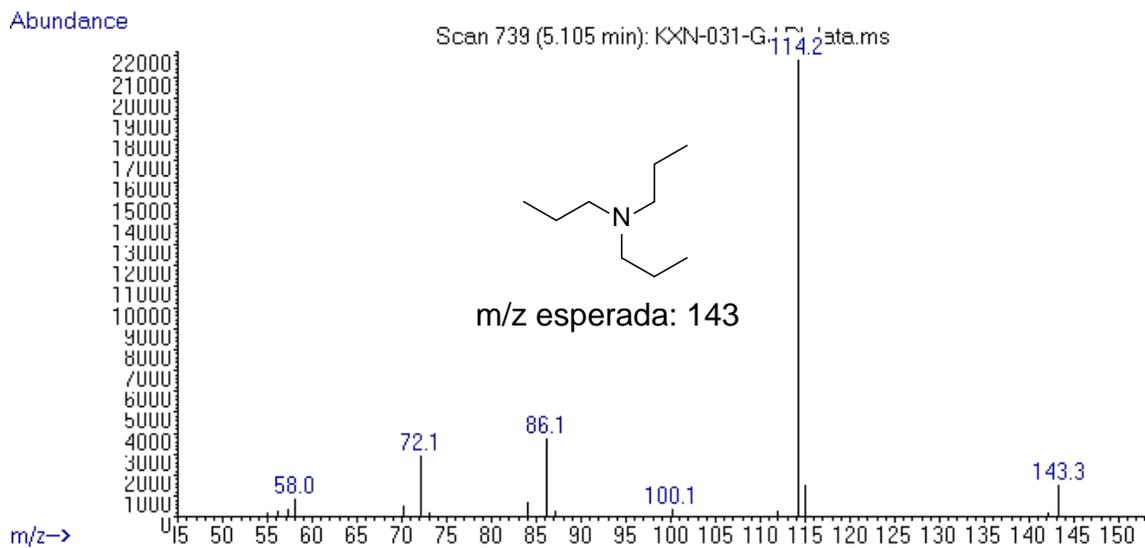
### 8.32 Espectro de masas de bis(ciclohexilmetil)amina.



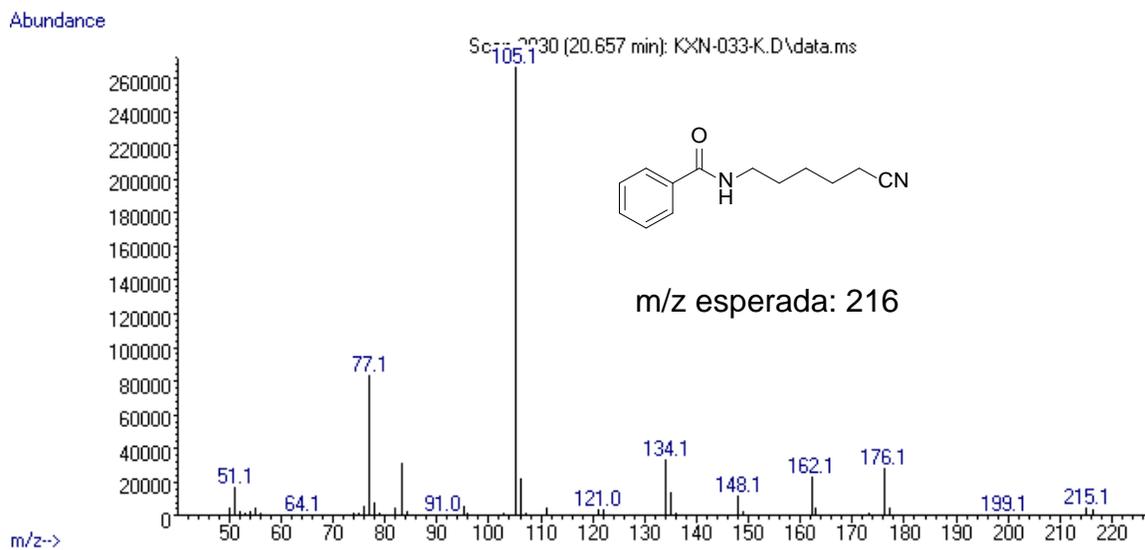
### 8.33 Espectro de masas de *N*-propilbenzamida.



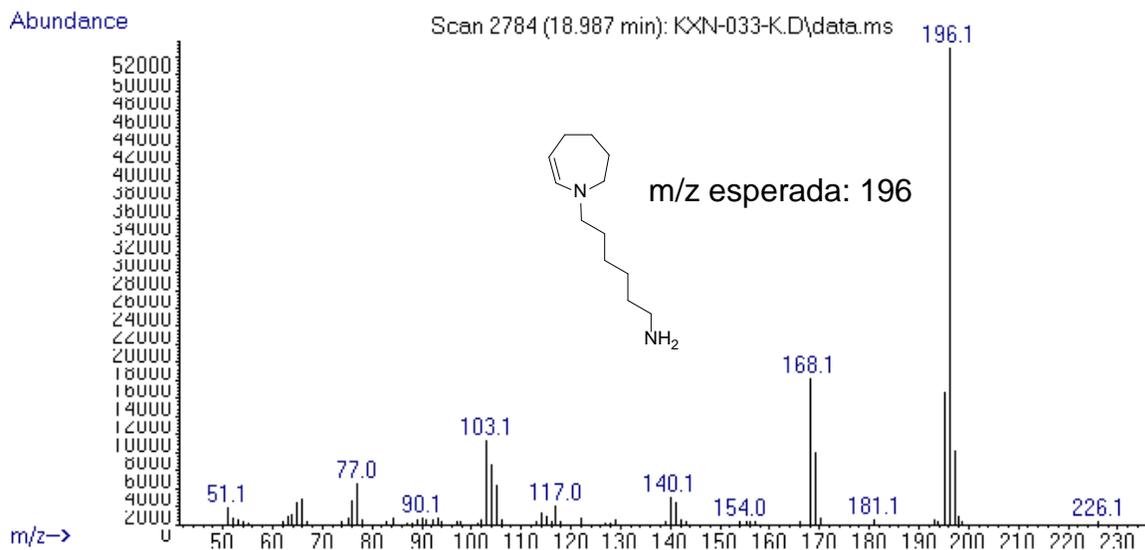
### 8.34 Espectro de masas de tripropilamina



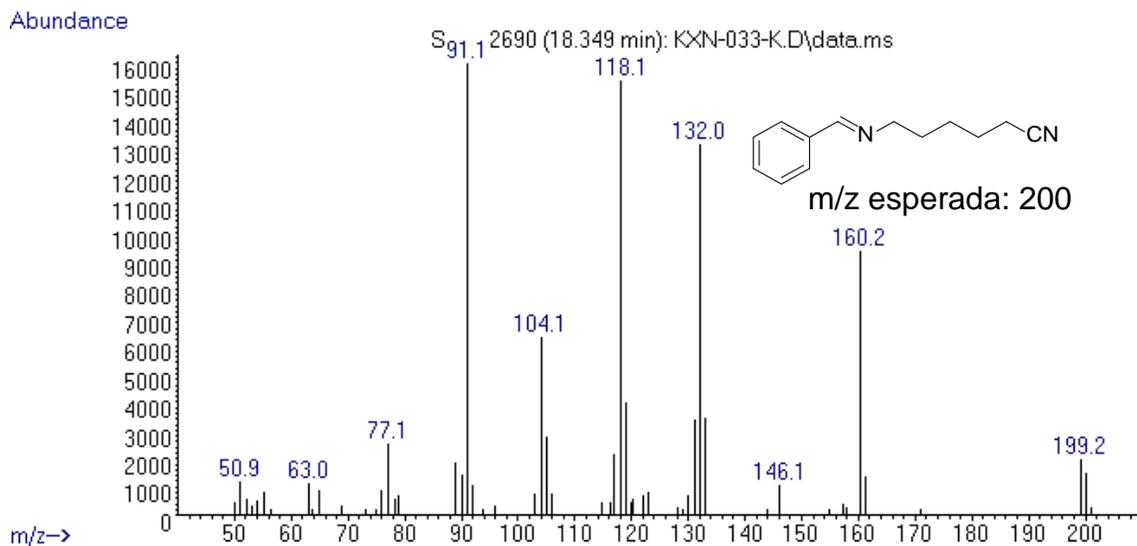
### 8.35 Espectro de masas de *N*-(5-cianopentil)benzamida.



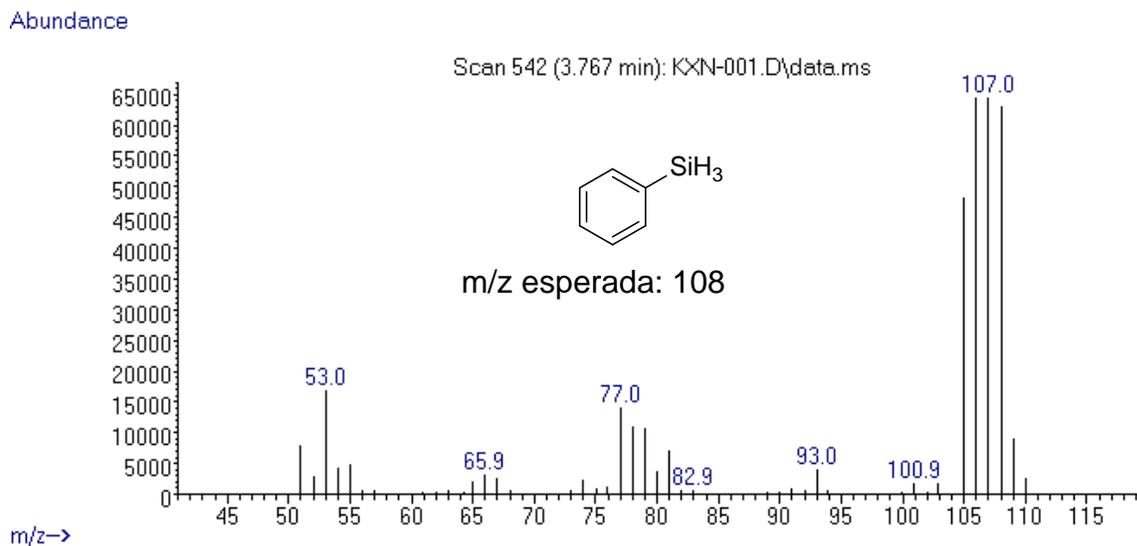
### 8.36 Espectro de masas de 2,3,4,5-tetrahidro-1-(6-aminoheptil)azepina.



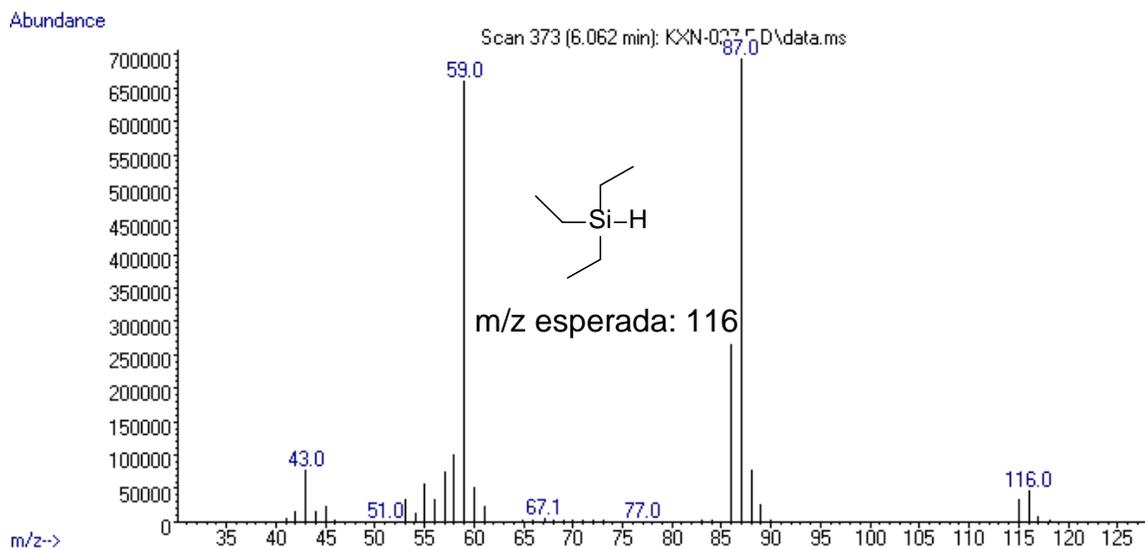
### 8.37 Espectro de masas de *N*-(benciliden)-5-cianopentilamina.



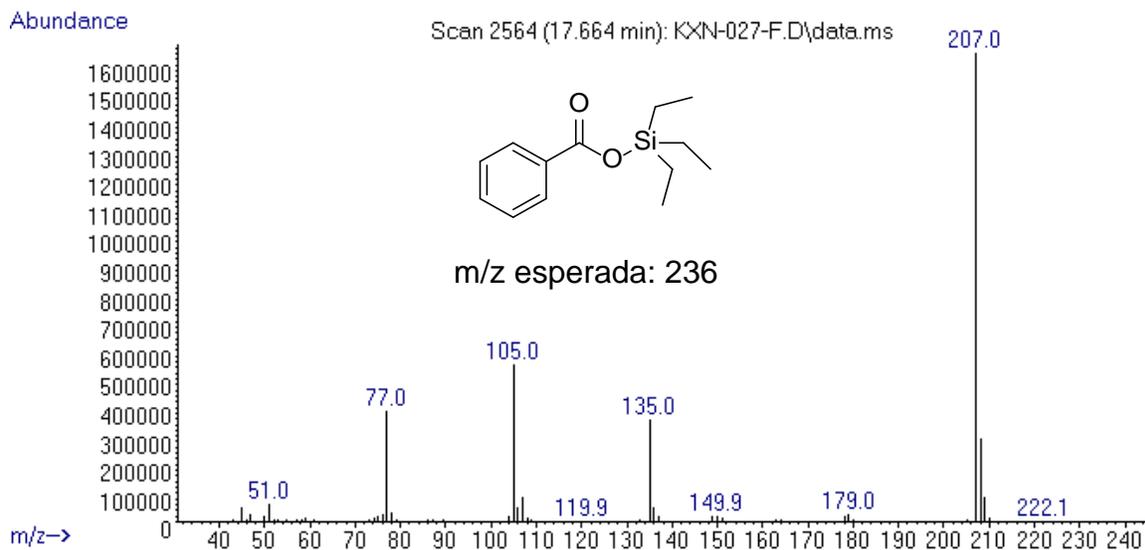
### 8.38 Espectro de masas de PhSiH<sub>3</sub>



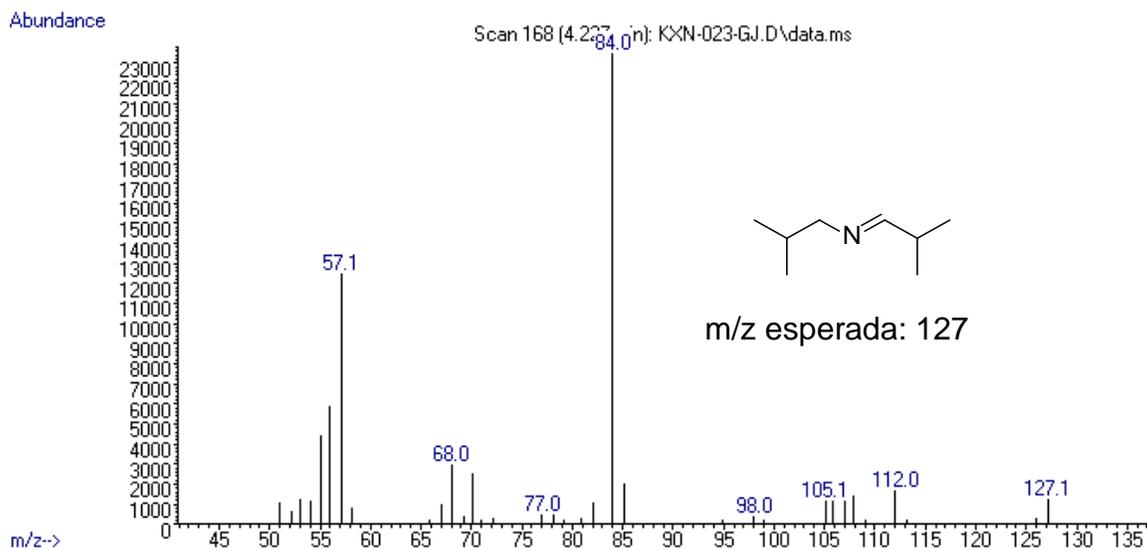
### 8.39 Espectro de masas de TES



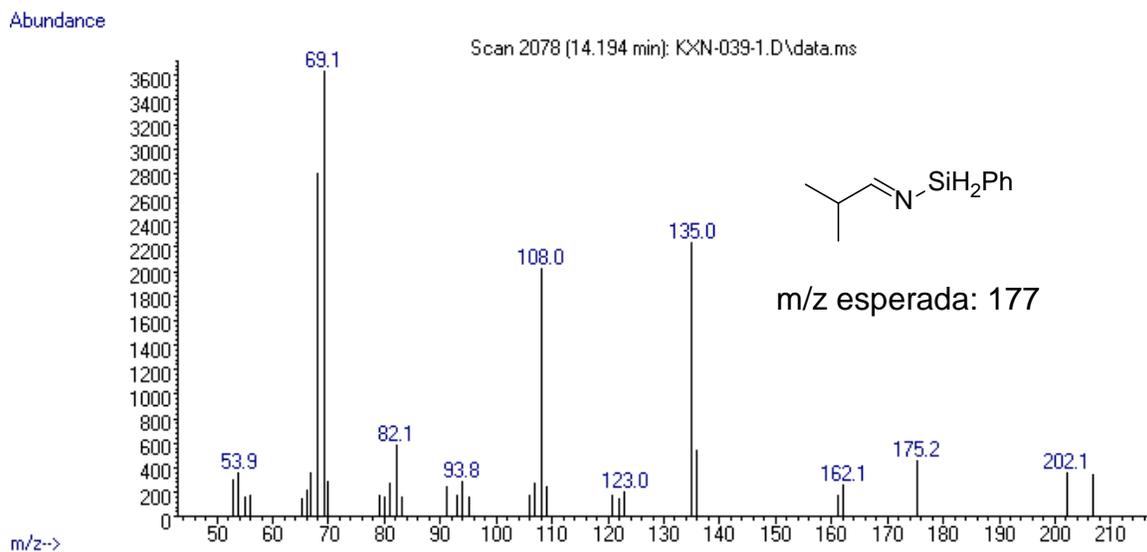
### 8.40 Espectro de masas de trietilsililéster benzoico.



### 8.41 Espectro de masas de *N*-isobutilidenisobutilamina.

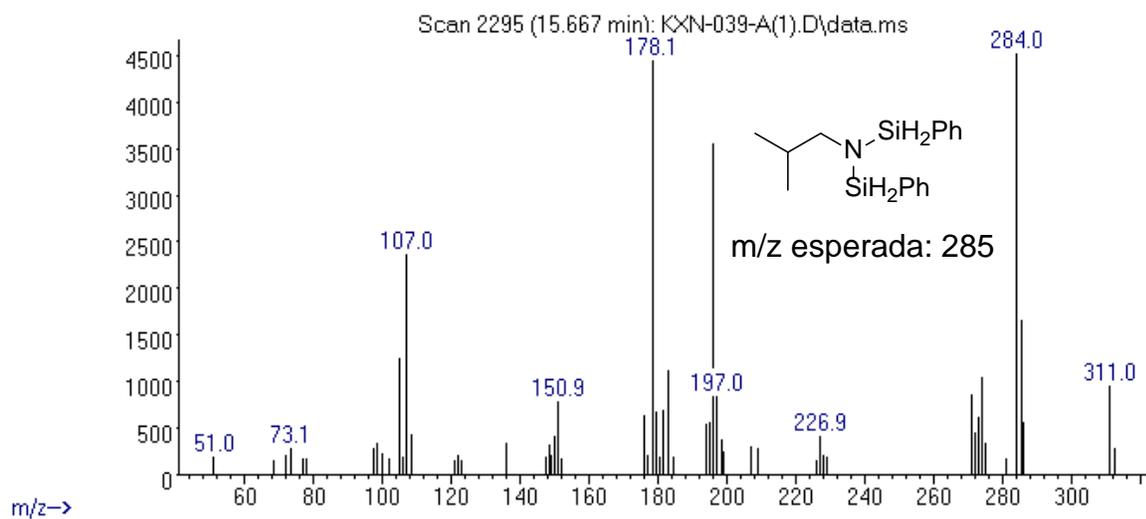


### 8.42 Espectro de masas de *N*-(isobutiliden)-fenilsililamina.



### 8.43 Espectro de masas de *N,N*-bis(fenilsilil)-isobutilamina.

Abundance



# 9. Referencias

- [1] Pattabiraman, V. R; Bode, J. W. *Nature*, **2011**, 480, 471.
- [2] Yang, H; Yan, R; Chen, H; Zheng, C; Lee, D. H; Liang, D. T. *Energy Fuels* **2006**, 20, 388.
- [3] Van Nueten J M; Schuurkes J A. *Journal de pharmacie de Belgique*, **1991**, 17.
- [4] Karakida, K; Fukuyama, T; Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Jp.* **1974**, 47, 299.
- [5] Schaefer, F. C. (1970) *Nitrile reactivity*, in *The Cyano Group*, 1970 (ed Z. Rappoport), John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, Reino Unido, p 240.
- [6] Soai, K; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4000.
- [7] Von Braun, J; Blessing, G; Zobel, F. *Chem. Ber.* **1923**, 56, 1988.
- [8] Bagal, D. B; Bhanage, B. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 883.
- [9] (a) De Bellefon, C; Fouilloux, P. *Catal. Rev: Sci. Eng.* **1994**, 36, 459. (b) Friedlin, L. K; Sladkova, T. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1964**, 33, 319.
- [10] Hoffer, B. R; Moulin, J. A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, 193.
- [11] Shapiro, R; DiCosimo, R; Hennessey, S. M; Stieglitz, B; Campopiano, O; Chiang, G. C. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, 5, 593.
- [12] Amundsen, H.L; Nelson, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 242.
- [13] Monguchi, Y; Mizuno, M; Ichikawa, T; Fujita, Y; Murakami, E; Hattori, T; Maegawa, T; Sawama, Y; Sajiki, H. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10939.
- [14] Ortiz-Cervantes, C; Iyañez, I; García, J. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25(11), 902.

- [15] Rodríguez Vázquez, A. A. Tesis de Licenciatura 2017, UNAM.
- [16] Maji, B; Barman, M. K; *Synthesis*, **2017**, 49, 3377.
- [17] Zerecero-Silva, P; Jiménez-Solar, I; Crestani, M. G; Arévalo, A; Barrios-Francisco, R; García, J. J. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, 363, 230.
- [18] García, J. J; Pérez-Lezama, N; Arévalo, A. *Inorg. Chim. Acta*, **2017**, 464, 55.
- [19] Chakraborty, S; Leitus, G; Milstein D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2074.
- [20] Tokmic, K; Jackson, B. J; Salazar, A; Woods, T. J; Fout, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13554.
- [21] Wang D, Astruc D. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 6621.
- [22] Shao, Z; Fu, S; Wei, M; Zhou, S; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14653.
- [23] Lewis, G. N. *Valence and the structure of atoms and molecules*. Chemical Catalogue Company, Inc. 1923, Nueva York.
- [24] Qiu, R; Chen, Y; Yin, S; Xu, X; Au, C. *RSC Adv.* **2012**, 2, 10774.
- [25] Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 45, 643.
- [26] Sivaev, I. B; Bregadze, V. I. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 270, 75.
- [27] Brown, H. C; Schlesinger, H. I; Cardon, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 325.
- [28] (a) Wang, H. D; Fröhlich, R; Kehr, G; Erker, G. *Chem. Commun.* **2008**, 5966.  
(b) Jackson, R. D; James, S; Orpen, A. G; Pringle, P. G. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 458, C3. (c) Ramos, A; Lough, A. J; Stephan, D. W. *Chem. Commun.* **2009**, 1118.
- [29] Stephan, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1535.

- [30] Krempner. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3286.
- [31] Parks, D. J; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440.
- [32] Houghton, A. Y; Hurmalainen, J; Mansikkämäki, A; Piers, W. E. *Nature Chem.* **2014**, 6, 983.
- [33] Gandhamsetty, N; Jeong, J; Park, J; Park, S; Chang S. *J Org Chem.* **2015**, 80, 7281.
- [34] Valeur, E; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606.
- [35] Ruan, Z; Lawrence, R. M; Cooper, C. B. *Tetrahedron.* **2006**, 47, 7649.
- [36] Sayes, M; Charette. *Green Chem.* **2017**, 19, 5060.
- [37] Jiang, YY; Ling, Z; Man, X; Bi, S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9087.
- [38] Andrews, K. G; Denton, R. M. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7982.
- [39] Jurado Vázquez, C. T. Tesis de licenciatura 2015, UNAM.
- [40] Jurado-Vazquez, Tamara; Ortiz-Cervantes, Carmen; Garcia, Juventino J. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 823, 8.
- [41] James, C. J; Fuoss, R. M. *Journal of Solution Chemistry*, **1975**, 4(1), 91.
- [42] Timmermans, J; Piette, A. M; Philippe, R. *Bulletin des Societes Chimiques Belges*, **1955**, 64, 5.
- [43] Eloranta, J. K; Kadaba, P. K. *Trans. Faraday. Soc.* **1970**, 66, 817.
- [44] Trautz, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1916**, 96(1), 1.