

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ADICIÓN DE COMPUESTOS DE FÓSFORO A INSATURACIONES ORGÁNICAS MEDIADAS POR NÍQUEL

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ROSA ELIA ISLAS VIGUERAS

DIRECTOR DE TESIS: DR. JUVENTINO GARCÍA ALEJANDRE FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., ABRIL DEL 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACCIONES DE ADICIÓN DE COMPUESTOS DE FÓSFORO A INSATURACIONES ORGÁNICAS MEDIADAS POR NÍQUEL

T E S I S PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ROSA ELIA ISLAS VIGUERAS

DR. JUVENTINO J. GARCÍA ALEJANDRE FACULTAD DE QUÍMICA



Ciudad de México, Abril 2019

Jurado Asignado:

Presidente:	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	(Instituto de Química, UNAM)
Vocal:	Dra. Verónica García Montalvo	(Instituto de Química, UNAM)
Vocal:	Dra Virginia Montiel Palma	UAEMorelos
Vocal:	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Secretario:	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	(Instituto de Química, UNAM)

El presente trabajo fue desarrollado en el Laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Edificio B de la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesroía del Dr. Juventino J. García Alejandre. El financiamiento fue otorgado por CONACYT (A1-S7657) y PAPIIT-DGAPA-UNAM (200119).

Productos del trabajo doctoral

- Islas, R. E. & García, J. J. Hydrophosphonylation of alkynes with trialkyl phosphites catalyzed by nickel. ChemCatChem, **9**, 4125-4131, (2017).
- Islas, R. E. & García, J. J. Nickel-catalyzed hydrophosphonylation and hydrogenation of aromaric nitriles assisted by Lewis acid. ChemCatChem, **11**, 1337-1345, (2019).
- 254th ACS NATIONAL MEETING & EXPOSITION. "Ni(II) catalyzed hydrophosphonylation of alkynes with a P(III) source". Islas-Vigueras, Rosa Elia; García, Juventino, J. Cartel INOR-224 presentado el 20 de agosto de 2017 en Washington, DC, USA.
- QUIMIUNAM 2018. "Hidrofosfonilación de alquinos utilizando trialquilfosfitos y en presencia de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico". Rosa E. Islas, Juventino J. García. Cartel presentado el 7 de agosto de 2018 en la Ciudad de México.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. de becario: 245557).

Al Prof. Dr. Juventino García Alejandre por sus comentarios, guía, paciencia y apoyo en la realización de mi trabajo doctoral.

A la Dirección General de Estudios de Posgrado por el financiamiento otorgado para asistir al evento académico: 254th ACS National Meeting & Exposition en Washington, DC, USA.

A los integrantes del comité tutor: Dra. Virginia Montiel Palma y Dr. Ivan Castillo Pérez

A los integrantes del Jurado: Dr. Ronan Le Lagadec, Dra. Verónica García Montalvo, Dra. Virginia Montiel Palma, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga y Dr. Luis Demetrio Miranda.

A la Dra. Alma Arévalo Salas por su asesoría técnica.

Agradezco de forma especial a Miguel Jaime Vasconcelos, Luis Paleo Gonzalez, Valeria Villamil Sapien y Antonio Morales Serna por sus consejos, apoyo, confianza y amistad.

A todos mis compañeros del laboratorio 304

Dedicada a mi familia:

Ignacia Vigueras Vigueras, Juan Ascención Islas Arciniega, Diego Pérez Martínez Mariana Islas Vigueras y German Islas Vigueras. Gracias por todo su apoyo constante e incondicional.

ACRÓNIMOS

P(OR) ₃	Trialquilfosfito
P(O <i>i</i> Pr)₃	Triisopropilfosfito
DPA	Difenilacetileno
AP	Aminofosfonato
H-P(O)(OR) ₂	Dialquilfosfito
BN	Benzonitrilo
Et ₃ B	Trietilborano
COD	1,5-ciclooctadieno
PVPA	Ácido polivinilfosfónico
PVP	Polivinilfosfonatos
HWE	Horner-Wadsword-Emmons (Reacción de)
DCM	Diclorometano
TsOH	Ácido p-toluensulfónico
THF	Tetrahidrofurano
t-BuOK	Tert-butóxido de potasio
EWG	Grupo electroatractor
DBU	1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno
LDA	diisopropilamida de litio
DCP	2,4-Clorofenol
acac	acetilacetonato
dppf	1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno
OAc	grupo acetato
Ar	grupo aromático
Dba	dibencilidenacetona
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
RMN	Resonancia magnética nuclear
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de
	masas
IR	Infrarrojo
δ	Desplazamiento químico en ppm
m/z	Relación masa/carga
Т	Temperatura en °C

t	Tiempo
equiv	equivalentes
TON	Tournover number, número total de moléculas de
	sustrato convertidas en moléculas de producto, que
	convierte el catalizador

ÍNDICE

1.	Resumen	9	
1.	Abstract	11	
2.	Introducción	13	
3. prec	Hidrofosfonilación de alquinos a partir de P(O <i>I</i> Pr) ₃ en presencia de NiCl ₂ .6H ₂ O cursor catalítico	como 18	
3.	Antecedentes	19	
3.	3.2 Objetivos	52	
3.	3.3 Hipótesis	52	
3.	8.4 Resultados y Discusión	53	
3.	8.5 Conclusiones	70	
3.	8.6 Sección experimental	71	
4. prec	4. Hidrofosfonilación de nitrilos a partir de $P(O_iPr)_3$ en presencia de NiCl ₂ .6H ₂ O como precursor catalítico y Et ₃ B como ácido de Lewis		
4.	.1 Antecedentes	77	
4.	.2 Objetivos	96	
4.	.3 Hipótesis	96	
4.	.4 Resultados y Discusión	97	
4.	.5 Conclusiones	112	
4.	.6 Sección experimental	113	
5. Ciclotrierización de alquinos terminales en presencia de NiCl ₂ .6H ₂ O como precursor catalítico			
5.	5.1 Antecedentes	122	
5.	5.2 Objetivos	130	
5.	5.3 Hipótesis	130	
5.	6.4 Resultados y discusión	130	
5.	5.5 Conclusiones	135	
6.	Anexos	141	
7.	Publicaciones	219	

1. Resumen

A continuación, se describe la síntesis de vinilfosfonatos mediante la hidrofosfonilación de una variedad de alguinos en presencia de trialguilfosfitos (P(OR)₃) usando NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico (en ausencia de aditivos como agentes reductores fuertes, ligantes auxiliares y en muchos casos en ausencia de disolventes). Se observaron altos valores de conversión y selectividad al usar alquinos aromáticos simétricos como el difenilacetileno DPA o el 4,4'-dimetoxidifenilacetileno en presencia de diversos trialquilfosfitos (P(OR)₃ donde R= Et, SiMe₃ o *i*Pr), en cambio, estos valores fluctúan al usar derivados del DPA que no son simétricos. Se encontró que el fenilacetileno (como ejemplo de alguino terminal) es más reactivo en las condiciones de hidrofosfonilación de alquinos, ya que se usaron condiciones (de temperatura y tiempo de calentamiento) más suaves que las usadas con alguinos derivados del DPA. Además, se realizaron algunas pruebas control con las que se demostró la formación de la especie H-P(O)(OR)₃ a partir de P(OR)₃ en presencia del precursor catalítico de Ni en las condiciones generales de reacción, ya sea en presencia o ausencia de los alguinos correspondientes, por ello se propone que esta especie formada in situ es la que se adiciona al enlace triple de los alguinos estudiados. Adicionalmente se encontró que es factible usar el sistema catalítico formado por NiCl₂.6H₂O/P(O_iPr)₃ para realizar la cicloadición [2+2+2] de alquinos derivados del fenilacetileno con alta conversión y regioselectividad.

Se realizó la síntesis de α -aminofosfonatos (α -APs) a partir de la hidrofosfonilación de nitrilos aromáticos y con ello, se logró ampliar el espectro de aplicación de la metodología de hidrofosfonilación previamente establecida con alquinos. Se encontró que la hidrofuncionalización del BN procede con altos valores de conversión y de selectividad hacia la formación del α -AP correspondiente usando NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico, Et₃B como ácido de Lewis y P(OR)₃. Se realizó la hidrofosfonilación de algunos ejemplos selectos de derivados de BN y de nitrilos aromáticos. Aquellos nitrilos aromáticos con enlace CN deficiente en electrones son más reactivos que los que tienen enlaces CN ricos en electrones. También, se demostró la selectividad de la hidrofosfonilación del BN cambia notoriamente cuando se usa la especie H-P(O)(O_i Pr)₃ como fuente directa del enlace H-P que se adiciona al BN, puesto que en presencia del Et₃B (1 equivalente) el producto mayoritario de la reacción es el α -aminobisfosfonato. Además, se encontró que al repetir este experimento usando un exceso de Et₃B (3 equivalentes) se favorece la hidrogenación del BN.

1. Abstract

The synthesis of vinylphosphonates by the hydrophosphonylation of a series of alkynes in the presence of trialkylphosphites ($P(OR)_3$) using NiCl₂.6H₂O as catalytic precursor without additives (strong reductors, auxiliary ligands, and in several examples without solvent) is described. High conversion and selectivity values were obtained when using symmetric aromatic alkynes, like diphenylacetylene (DPA) or 4,4'-dimethoxydiphenylacetylene, in the presence of different trialkylphosphites (P(OR)₃, where R= Et, SiMe₃ or *i*Pr); however, the values fluctuated when using unsymmetrical alkynes. It was found that phenylacetylene (as an example of terminal alkyne) is more reactive at the alkyne hydrophosphonylation reaction conditions, as stated by the relative mild conditions used (lower temperature and time) with this substrate than with other DPA derivatives. Additionally, control experiments were performed which demonstrated the formation of the H-P(O)(OR)₃ species from P(OR)₃ in the presence of the Ni catalyst precursors in these conditions both with and without the corresponding alkynes. For this reason, it is proposed that this in situ formed $H-P(O)(OR)_3$ species is the one that adds to the alkyne triple bond. Moreover, it was found that it is feasible to use the catalytic system $NiCl_{2.6}H_2O/P(OiPr)_3$ to perform the alkyne cycloaddition [2+2+2] of phenylacetylene derivatives with high conversion and selectivity values.

Then, we decided to perform the synthesis of α -aminophosphonates by means of nitrile hydrofunctionalyzation, which effectively widen the scope and applicability of the previously stablished hydrophosphonylation methodology. It was found that the benzonitrile hydrofunctionalyzation proceded with high conversion and selectivity values towards the formation of the corresponding α -AP using NiCl₂.6H₂O as catalytic precursor, Et₃B as Lewis acid, and P(OR)₃. Hydrophosphonylation was performed over selected BN derivatives and aromatic nitriles. Aromatic nitriles with an electron deficient CN are more reactives than the ones having electron excess. It was also demonstrated that the BN hydrophosphonilation selectivity

11

changes notoriously when the H-P(O)(O*i*Pr)₃ species was used as a direct source of the H-P that adds to the BN, because in the presence of Et₃B (1 equivalent) the reaction majority product is the α -aminobisphosphonate. The use of an excess of Et₃B (3 equivalents) favored BN hydrogenation giving place to the formation of an imine.

2. Introducción

Los compuestos organofosforados pueden tener un origen sintético o se pueden extraer como productos naturales de diversos seres vivos y su importancia radica en los usos que tienen en diversas áreas.¹ Por ejemplo, son usados en química medicinal para el diseño de agentes antiinfecciosos o anticancerígenos, en el desarrollo de nuevos materiales poliméricos, foto-electrónicos o con aplicaciones biomédicas o en agroquímica en la obtención de herbicidas y pesticidas. Estos compuestos también son reconocidos por su papel como ligantes en complejos de metales de transición que, a su vez, tienen aplicaciones en catálisis, entre otras.

Debido a la importancia de los compuestos organofosforados, es que se han desarrollado diversas metodologías de síntesis con las que es posible la generación del enlace C-P que caracteriza a esta clase de compuestos. Las estrategias para obtenerlos son diversas y se pueden clasificar de acuerdo con la fuente de fósforo a emplear, es decir, si se toma como materia prima al fósforo elemental (blanco o rojo), al ácido fosfórico y derivados, o los compuestos de fósforo trivalente como la fosfina PH₃ y los fosfitos P(OR)₃. Para este trabajo, es de interés poner en contexto aquellas metodologías establecidas que usan fosfitos como las desarrolladas por Arbuzov, Michaelis-Becker, Pudovik y Kabachnik-Fields con las que se ha logrado la obtención de compuestos de organofósforo como los vinilfosfonatos y los alfa-aminofosfonatos (α -**APs**).²

¹ a) A. Mucha, P. Kafarski, L. Berlicki, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 17, 5955-5980. b) C. Queffélec, M. Petit, P. Janvier, D. A. Knight, B. Bujoli *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3777-3807.

² C. M. Timperley Best Synthetic Methods: Organophosphorus (V) Chemistry. Chapter 2 Phosphonyl Compounds Ed.: C. M. Timperley, Academic Press Elsevier Ltd., 2013, pp. 95-325.

Las estrategias recientes para obtener vinilfosfonatos y α -APs consisten en el diseño de sistemas catalíticos a base de metales de transición, ya que en muchas ocasiones son menos contaminantes que las versiones de síntesis orgánica clásica (en las que se generan residuos en cantidades estequiométricas). Algunas de las más empleadas son: reacciones de acoplamiento C-P, aminación de fosfonatos, hidrogenación e hidrofuncionalización de insaturaciones. De estas, la hidrofuncionalización es la estrategia más eficiente, ya que consiste en la adición directa del enlace H-E (donde E= P, O, N, etc.) a compuestos con enlaces múltiples en donde no hay formación de residuos y por ello se le reconoce como de alta economía atómica.³ Además, en la hidrofuncionalización es posible partir de materias primas sencillas y de bajo costo, mientras que en las demás estrategias mediadas por metales de transición es forzoso obtener las materias primas con el enlace C-P previamente en su estructura, por medio de varios pasos de síntesis.

Las estrategias de hidrofuncionalización de insaturaciones para obtener compuestos organofosforados, pueden tomar distintos nombres de acuerdo con la naturaleza del fragmento H-P que se adicionará, es decir, si el fragmento proviene de compuestos con estructura general H-PR₂ o H-P(O)R₂ se denomina hidrofosfinación, si se trata de H₂-P(O)(OR) o de HP(O)(OR)R, entonces toma el nombre de hidrofosfinilación y finalmente, se nombra hidrofosfonilación (o hidrofosforilación) a la adición de H-fosfitos (H-P(O)(OR)₂) a compuestos con enlaces múltiples. ⁴

³ V. P. Ananikov, and M. Tanaka, *Hydrofunctionalization*, Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Vol. 43, **2013**.

⁴ L. Coudray, L.-L. Montchamp *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3601-3613.

La hidrofosfonilación de alquinos se ha realizado, principalmente, en presencia de catalizadores de paladio y se ha dejado en segundo plano a los catalizadores de níquel, a pesar de que su uso tiene asociadas grandes ventajas como su bajo costo debido a que es un metal más abundante que el Pd (\$720/oz. de Pd y \$0.47/oz de Ni)⁵. De acuerdo con los perfiles toxicológicos de fármacos orales el Ni residual es cinco veces menos tóxico que Pd (exposición diaria permitida: 100 mg/día para Pd y 500 mg/día para Ni).⁶ Adicionalmente a lo anterior, los catalizadores a base de Ni se caracterizan por ser activos en una gran variedad de reacciones orgánicas y que históricamente se ha empleado en la obtención de materias primas clave para la industria de los polímeros como el Nylon 6,6.⁵

En cambio, la hidrofosfonilación de nitrilos para obtener APs ha sido menos explorada que su análoga con alquinos,⁷no obstante que los nitrilos, al igual que los alquinos, son materias primas de bajo costo y que están disponibles de manera comercial. Además, los nitrilos cuentan con el enlace triple C-N parcialmente polarizado y por ello, es susceptible a reaccionar con nucleófilos mediante estrategias como la hidrofuncionalización en presencia de catalizadores a base de metales de transición como el Ni.

Si bien el uso de níquel en sistemas catalíticos se está incrementando cada vez más en reacciones orgánicas, muchos de estos sistemas catalíticos usan complejos de Ni en bajo estado de oxidación, como [Ni(COD)₂] que por su reactividad en presencia de

⁵ J. E. Dander, N. K. Garg ACS Catal. **2017**, *7*, 1413-1423.

⁶ United States Pharmacopeial Convention <232> Elemental Impurities-Limits Revision **2013**, 1-3. ⁷ a) E. Chmielewska, P. Kafarski *Molecules*, **2016**, *21*, 1474. b) V. D. Romanenko, V. P. Kukhar *ARKIVOC*

^{2012 (}iv) 127-166.

oxígeno deben manipularse bajo atmósfera controlada en todo momento. En otros casos, es necesario el uso de reductores fuertes que se deben adicionar en cantidades estequiométricas, lo que tiene implicaciones en una mayor generación de residuos y, además, muchos de estos aditivos por reaccionar con la humedad o el oxígeno del aire también deben manipularse en atmósfera inerte. Una alternativa a este tipo de problemática es el uso de precursores de níquel simples como el NiCl₂.6H₂O que no requieren de manipulación especial, que tienen alta disponibilidad comercial y es de menor costo comparado con otros compuestos de Ni como el [Ni(COD)₂].

Considerando la importancia de los compuestos organofosforados y su creciente demanda, en este trabajo se presenta la síntesis de vinilfosfonatos y α-APs mediante una estrategia de hidrofosfonilación utilizando materias primas sencillas y comercialmente disponibles como los alquinos y nitrilos. Al analizar las ventajas de la catálisis a base de níquel por su bajo costo, alta disponibilidad y baja toxicidad, y tomando en cuenta que es necesario el uso de sistemas catalíticos más simples y de fácil manipulación, se encontró factible el uso de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico. El NiCl₂.6H₂O en presencia de P(OR)₃ y bajo ciertas condiciones de temperatura, puede dar lugar a especies de níquel en bajo estado de oxidación con potencial actividad catalítica. Finalmente, en atención a la necesidad de diseñar protocolos más eficientes se propuso el uso de H-fosfitos formados in situ a partir de P(OR)₃ que además de consumirse en la reacción pueden cumplir funciones como ligantes auxiliares y como agentes reductores que coadyuven a la obtención de las especies catalíticamente activas de níquel.

16

Este trabajo se organiza en capítulos, en primera instancia se describe el proceso de desarrollo de la estrategia para realizar la hidrofuncionalización de alquinos. En el segundo capítulo, se presentará lo relacionado a la hidrofuncionalización de nitrilos. Estas secciones, a su vez, tienen una estructura similar, iniciando con una descripción de los antecedentes cercanos y relevantes que sirvieron como base para plantear los objetivos y la hipótesis del trabajo. En seguida, se mostrarán las secciones de resultados, análisis de resultados y conclusiones. Finalmente, se incluye una sección breve acerca de la ciclotrimerización de alquinos como resultados adicionales al presente proyecto y que surgieron como consecuencia de la reactividad observada en alquinos en presencia del precursor catalítico de níquel y los trialquilfosfitos.

3. Hidrofosfonilación de alquinos usando trialquil fosfitos en presencia de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico



Fragmentos de este capítulo fueron presentadas en:

- "Hydrophosphonylation of Alkynes with Trialkyl Phosphites Catalyzed by Nickel" Rosa E. Islas, Juventino J. García* *ChemCatChem* 2017, *9*, 4125-4131.
- 254th ACS NATIONAL MEETING & EXPOSITION. "Ni(II) catalyzed hydrophosphonylation of alkynes with a P(III) source". Islas-Vigueras, Rosa Elia; García, Juventino, J. Cartel presentado el 20 de agosto de **2017** en Washington, DC, USA.

3.1 Antecedentes

3.1.1 Compuestos organofosforados más comunes y su importancia

Existe una gran variedad de compuestos que poseen el enlace P-C y éstos comúnmente se denominan compuestos organofosforados. Algunos ejemplos representativos son las fosfinas, fosfonitos, fosfinitos, fosfinatos, ácidos aminofosfónicos y los fosfonatos. En la literatura es usual que a aquellos compuestos de fósforo con enlace fósforo-heteroátomo-carbono, también se les considere como organofosforados. Esto sucede siempre que el heteroátomo sea oxígeno, nitrógeno o azufre. Las estructuras de los compuestos organofosforados más comunes se presentan en el **Esquema 1**.



Esquema 1. Estructura general de algunos compuestos organofosforados seleccionados

La importancia de estos compuestos reside en sus múltiples aplicaciones. Por ejemplo, en medicina son de interés debido a que poseen actividad farmacológica.⁸ La fosfomicina cuya estructura se representa en en el **Esquema 2**, es un antibiótico que fue aislado de una fuente natural, la bacteria S*treptomyces fradiae*, este actúa para eliminar un amplio espectro de bacterias e incluso su efectividad es comparable con la de otros antibióticos de uso comercial como la tetraciclina.⁹



Esquema 2. Estructura del antibiótico fosfomicina

Estudios recientes han demostrado que un número importante de compuestos organofosforados poseen propiedades anticancerígenas y antitumorales. En el **Esquema 3** se muestran ejemplos de compuestos que se usan en oncología como agentes alquilantes en los tratamientos de quimioterapia.¹⁰



Esquema 3. Estructura de compuestos usados para tratamientos de quimioterapia

⁸ S. Demkowicz, J. Rachon, M. Dasko, W. Kozak, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 7101-7112

⁹ Quin, L. D. A guide to Organophosphorus Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2000** ¹⁰ a) M. J. van Maanen, C. J. M. Smeets and J. H. Beijnen, *Cancer Treat. Rev.*, **2000**, *26*, 257-268. b) S. McCracken and J. Wolf, *Cancer Chemother. Rep.* **1960**, *6*, 52-54. c) V. A. Chernov, A. A. Grushina, L. G. Lytkina, *Farmakol Toksikol*, **1963**, *26*, 102-108. d) C. W. Noell and C. C. Cheng, *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*(1), 63-66.

También se ha identificado que estos compuestos pueden presentar actividad antiviral, como es el caso del fármaco Foscarnet (**Esquema 4**), que es usado en el tratamiento de un tipo de herpes y también ha mostrado actividad contra el virus del VIH-SIDA. ¹¹



Esquema 4. Estructura del antiviral foscarnet

Asimismo, los ácidos aminofosfínicos y aminofosfónicos están cobrando relevancia en la química medicinal debido a su analogía con los aminoácidos y su capacidad para formar análogos de péptidos. A este tipo de compuestos se les clasifica como antimetabolitos (**Esquema 5**), ya que compiten con sus análogos de carbono para enlazarse a los sitios activos de enzimas u otros receptores, y con ello lograr la inhibición de algún mecanismo biológico. ^{1a,12}



Esquema 5. Estructuras representativas de antimetabolítos que presentan el fragmento ácido aminofosfónico.

¹¹ Ed. por S. S. Long, C. G. Prober, M. Fischer, *Pediatric Infectious Diseases*, **2018**, 5th Ed., Elsevier, China, Part IV, Secc. 295.

¹² P. Kafarski, B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents*, **2001**, *1*, 301-312.

El glifosato (**Esquema 6**) que es un análogo estructural de la glicina y es uno de los principios activos más usados para la producción de herbicidas a nivel mundial. El principio activo inhibe a la enzima responsable del crecimiento de las plantas, y con ello es posible eliminar hierbas y arbustos que crecen en los cultivos, jardines y en algunos bosques. ¹³



Esquema 6. Estructura del glifosato

Además de ser principios activos en fármacos y agroquímicos, los compuestos organofosforados tienen aplicación en otras áreas como en la obtención de materiales electrocrómicos¹⁴ o materiales inhibidores de la corrosión¹⁵; adicionalmente, son materias primas para la síntesis de olefinas¹⁶ o son usados como intermediarios de síntesis de moléculas con estructura más compleja¹⁷. Asimismo, muchos de estos compuestos se usan frecuentemente como ligantes de metales de transición para catalizar reacciones orgánicas a nivel industrial y a nivel laboratorio.¹⁸

3.1.2 Vinilfosfonatos: aplicaciones generales

Los vinilfosfonatos o también nombrados alquenilfosfonatos son de particular interés debido a sus aplicaciones en síntesis orgánica. Por ejemplo, el ácido vinilfosfónico o los

¹³ T. Funke, H. Han, M. L. Headly-Fried, E. Schönbrunn, *PNAS* **2006**, *103* (35), 13010-13015.

¹⁴ L. Striepe, T. Baumgartner, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 16924-16940.

¹⁵ a) Y. V. Balaban-Irmenin, A. M. Rubashov, N. G. Fokina Protection of Metals, 2006, 42, 133.

¹⁶ a) G. Wittig, G. Geissler *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57. b) E. Khaskin, D. Milstein *Chem. Commun.* 2015, 51, 9002-9005. c) W. L. Leng, H. Liao, H. Yao, Z.-E. Ang, S. Xiang, X.-W. Liu *Org. Lett.* **2017**, *19*, 416-419.

¹⁷ a) S. C. Cullen, T. Rovis *Org. Chem.* **2008**, *10* (14) 3141-3144. b) A. K. Chaturvedi, N. Rastogi, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3303-3312.

¹⁸ a) D. Zhao, T. M. Neubauer, B. L. Feringa *Nature Communications*, **2015**, *6*, 6652, 1-7. b) M. L. Clarke, J. J. R. Frew, *Organometallic Chemistry: Vol. 35* Eds.: I. J. S. Fairlamb, J. M. Lynam Chapter 1, RSCPublishing, **2009**, pp.19-16.

vinilfosfonatos correspondientes, son materias primas en la obtención del polímero ácido polivinilfosfónico (PVPA, por sus siglas en inglés) y sus derivados polivinilfosfonatos (PVP). Para sintetizar el PVPA se usan dos metodologías: la primera consiste en una polimerización vía radicales libres del ácido vinilfosfónico y la segunda se trata de una polimerización del vinilfosfonato con la que se obtiene el PVP. Enseguida, el PVP se hidroliza para obtener el PVPA (**Esquema 7**).



Esquema 7. Obtención del PVPA y PVP a partir del ácido vinilfosfónico y del vinilfosfonato, respectivamente.

El PVPA y el PVP han sido estudiados de manera extensa debido a sus propiedades como retardadores de flama¹⁹. Además, estos compuestos y sus derivados se han usado recientemente como modificadores de superficies para inhibir la corrosión de metales, en

¹⁹ a) M. Ingratta, M. Elomaa, P. Jannasch, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 739-746. b) V. Atanasov, J. Kerres, *Macromolecules* **2011**, 44, 6416-6423. c) S. Salzinger, U. V. Seemann, A. Plikhta, B. Rieger, *Macromolecules* **2012**, 45, 9751-9758. d) D. Lanzinger, S. Salzinger, B. S. Soller, B. Rieger *Ind. Eng. Chem. Res.* **2015**, 54, 1703-1712.

soporte de catalizadores o en aplicaciones odontológicas²⁰ y biomédicas²¹. Por ejemplo, se ha propuesto que los hidrogeles fabricados a base de ácido polivinilfosfónico sean empleados como injertos de tejido óseo, puesto que poseen alta adhesión a células óseas y además permiten la proliferación de estas.²²

Por otro lado, los vinilfosfonatos son empleados en diversas reacciones orgánicas de uso común, por ejemplo, en adiciones tipo Michael,²³ en reacciones Horner-Wadsworth-Emmons (HWE),²⁴ como dienófilos en reacciones de Diels-Alder²⁵ y como aceptores electrofílicos en reacciones de Stetter.²⁶ En particular, los derivados del tetraetil alquilidenebisfosfonato con sustituyentes en posición β han sido empelados en reacciones tipo Michael con imino ésteres de glicina en presencia de catalizadores de complejos de cobre formados *in situ* Cu(I)/TF-BiphamPhos, para dar lugar a los correspondientes α -aminoácidos (que contienen un sustituyente gem-bisfosfonato) con rendimientos altos y excelentes valores de diastero- y enantioselectividad (**Esquema 8**).

²⁰ S. Mai, Y. K. Kim, M. Toledano, L. Breschi, J. Q. Ling, D. H. Pashley, F. R. Tay, *Dent. Mater.* **2009**, *25*, 1230-1239; b) M. S. Baig, and G. J. P. Fleming, *J. Dent.* **2015**, *43*, 897-912.

²¹ E. Puljula, P. Turhanen, J. Vepsäläinen, M. Monteil, M. Lecouvey, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 397-401; b) C. D. G. Abueva, and B-T. Lee, *Int. J. Biol. Macromolec.*, **2014**, *64*, 294-301; c) A. K. Teotita, D. B. Raina, C. Singh, N. Sinha, H. Isaksson, M. Tägil, L. Lidgren, A. Kumar, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*(8), 6816-6828.

²² Q. G. Wang, E. R. Dey, I. Wimpenny, J. E. Gough, D. C. Watts, P. M. Budd *J. Biomed. Mater. Res. A.* **2018**, *106A*, 1, 168-179.

²³ a) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204-3230. b) Chiminazzo, A.; Sperni, L.; Damuzzo, M; Strukul, G.; Scarso, A. *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 2712-2718.

²⁴ a) Date, S. M.; Ghosh, S. K. Angew. Chem. Intl. Ed., **2007**, 46, 386-388.

²⁵ Benmeddah, A.; Villemin, D.; Mostefa-Kara, B.; Bar, N.; Legay, R. *Can. J. Chem.* **2017**, *95*, 8, 871-879.

²⁶ a) Cullen, S. C.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 14, 3141-3144. b) Patra, A.; Bhunia, A.; Biju, A. T.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 18, 4798-4801.



Esquema 8. Vinilfosfonatos usados en la síntesis de α -aminoácidos.

El grupo de Ghosh en 2007 empleó una variedad de vinilfosfonatos en reacciones tipo HWE con diversos aldehídos para obtener 1,3 dienos con uno de los enlaces dobles trisustituido, es decir, los productos se obtuvieron con alto grado de estereoselectiviad (**Esquema 9**).²⁷



Esquema 9. Vinilfosfonatos usados en la obtención de 1,3 dienos.

Asimismo, el grupo de Biju demostró que usando vinilfosfonatos y aldehídos aromáticos era posible realizar la síntesis de γ-cetofosfonatos por medio de una reacción intermolecular tipo Stetter.²⁸ La reacción se lleva a cabo usando como catalizador una sal de imidazol, K₂CO₃ como base y como disolvente THF. En este trabajo, se usó una gran

²⁷ S. M. Date, S. K. Ghosh, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 386-388.

²⁸ A. Patra, A. Bhunia, A. T. Biju, Org. Lett. **2014**, *16*, 18, 4798-4801.

variedad de aldehídos derivados del benzaldehído con sustituyentes diversos en el anillo bencénico y vinilfosfonatos con sustituyentes alquilo, lo que permitió obtener los productos correspondientes en rendimientos de moderados a altos (**Esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis de γ -cetofosfonatos por medio de la reacción de Stetter.

3.1.3 Metodologías de síntesis de fosfonatos y vinilfosfonatos

Existe una amplia variedad de metodologías para la obtención de compuestos con enlaces carbono-fósforo. En cuanto a la síntesis de fosfonatos, la metodología descubierta por Michaelis en 1898 y ampliamente estudiada por Arbusov, es una de las más importantes y es conocida como reacción de Michaelis-Arbusov. Esta metodología consiste, en combinar un halogenuro de alquilo con un trialquil fosfito y someter la mezcla resultante a calentamiento, siendo los productos de reacción un fosfonato y un nuevo halogenuro de alquilo (**Esquema 11a**). En el mecanismo más aceptado para esta reacción (**Esquema 11b**) se propone que el trialquil fosfito actúa como un nucleófilo, ya que presenta un par electrónico libre que reacciona con el halogenuro de alquilo para formar la especie cuaternaria de fósforo **A**.²⁹ Posteriormente, uno de los pares electrónicos del oxígeno forma un nuevo enlace con el fósforo para neutralizar la carga positiva y dar lugar

²⁹ A. Hasser, I. Namboothiri, *Organic Syntheses Based on Named Reactions* 3ra. Ed. **2012**, Elsevier, Gran Bretaña.

al fósforo pentavalente del fosfonato. Enseguida, el halogenuro reacciona con uno de los sustituyentes alquilo del fosfito para dar lugar a un nuevo halogenuro de alquilo. Se ha informado que la transformación del enlace P-O-C en una estructura O=P-C involucra una ganancia neta desde 32 a 65 Kcal/mol, por tanto, es la fuerza motriz que favorece la reacción.³⁰



Esquema 11. a) Reacción y b) mecanismo general de obtención de fosfonatos propuestos por Michaelis y Arbuzov.

Con la reacción de Michaelis-Arbusov se pueden preparar otros compuestos de fósforo como los fosfinatos, los óxidos de fosfinas y los halogenuros de fosfonilo y fosfinilo.²³ Para ello, es posible partir de una gran variedad de halogenuros de fósforo en las condiciones de reacción planteadas por esta metodología y, sólo en algunos casos se usarán catalizadores o reactores fotoquímicos para favorecer la reacción.

En particular, los vinilfosfonatos se pueden sintetizar por las metodologías tradicionales de la química orgánica y mediante aquellas modificaciones en las que se usan catalizadores de metales de transición. En la siguiente sección se describen algunos ejemplos selectos de los procedimientos empleados para sintetizar vinilfosfonatos.

³⁰ A. K. Bhattacharya, Chem. Rev. 1981, 81, 415-430

3.1.3.1 Métodologías tradicionales para la síntesis de vinilfosfonatos

Los vinilfosfonatos con grupos electroatractores (EWG) en el carbono α se han preparado a partir de compuestos azufrados³¹ y de organoselenio³² mediante reacciones de eliminación en presencia de peróxido de hidrógeno (**Esquema 12**).



Esquema 12. Obtención de vinilfosfonatos mediante reacciones de eliminación.

Estos compuestos también se pueden preparar mediante la deshidratación de β hidroxietilfosfonatos que contienen un EWG en posición α al grupo fosfonato³³ o mediante una reacción de desmetoxilación del (2-metoxietil)fosfonato catalizadas por ácidos de Bronsted.³⁴ Las reacciones de condensación aldólica también encuentran uso en la obtención de esta clase de vinilfosfonatos y ocurren al combinar metilfosfonatos y aldehídos o cetonas en presencia de ácidos de Bronsted (ácido acético o ácido ptoluensulfónico)³⁵ o ácidos de Lewis (TiCl₄ o CITi(O*i*Pr)₃)³⁶ en proporciones catalíticas. Cabe mencionar que al usar ácidos de Lewis a base de titanio es posible controlar la

- ³² a) W. A. Kleschick, C. H. Heathcok, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1256-1259. b) M. Mikolajzyk; S.
- Grzejszczak, K. Korbacz, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 3097-3100.
- ³³ T. Minami, K. Nishimura, I. Hirao, H. Suganuma, T. Agawa, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2360-2363.
- ³⁴ C. R. Degenhardt, D. C. Burdsall, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3488-3490.
- ³⁵ T. Minami, J. Motoyoshiya, Synthesis, **1992**, *4*, 33-349.
- ³⁶ a) T. Minami, T. Yamanouchi, S. Takenaka, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 767-770. b) T. Minami, T. Yamanouchi, S. Tokumasu, I. Hirao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2127-2131. c) M. T. Reetz, R. Peter, M. von Itzstein, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 121-122.

³¹ T. Minami, H. Suganuma, T. Agawa, *Chem. Lett* **1978**, 285-288.

estereoselectividad de la reacción para obtener los isómeros *E* o *Z*, respectivamente (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de vinilfosfonatos mediante reacciones de condensación en presencia de ácidos de Lewis.

El grupo de Beletskaya³⁷ ha informado que la síntesis de vinilfosfonatos se puede realizar a partir de la fosforilación de fenil metil cetonas usando tricloruro de fósforo en exceso y en presencia de ácido acético glacial, lo que da lugar al ácido fosfónico correspondiente **A** y este, a su vez, generará al derivado alquenilo mediante una reacción de eliminación de un halogenuro de hidrógeno. Posteriormente, el vinilfosfonato correspondiente **B** se obtiene mediante una reacción de esterificación del ácido fosfónico correspondiente (**Esquema 14**).

³⁷ Gulyukina, N. S.; Dolgina, T. M. ; Bondarenko, G. N.; Beletskaya, I. P.; Bondarenko, N. A.; Henry, J. C.; Lavergne, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genet, J.-P. *Russ. J. Org. Chem.*, **2002**, *38*, 4, 600-613.



Ar= Ph, 4-MeC₆H₄, 4-PhC₆H₄, 4-CIC₆H₄, 1-Nf, 2-Nf; X= CI, OH

Recientemente, se ha reportado la síntesis de vinilfosfonatos a partir de dialquil o diarilfosfitos y β -nitroestirenos en un proceso tándem (**Esquema 15a**), en el que en primer lugar ocurre una reacción de adición tipo Michael que da lugar a la especie **A**, seguida de una reacción de eliminación de ácido nitroso promovida por DBU (**Esquema 15b**). Esta metodología es compatible con una variedad de β -nitroestirenos y dialquilfosfitos.³⁸



Esquema 15. a) Reacción general y b) mecanismo de obtención de vinilfosfonatos a partir de la adición de H-fosfito a β -nitroestirenos.

Esquema 14. Obtención de *gem*-vinilfosfonatos en dos pasos a) fosforilación de cetonas y b) eliminación de HX.

³⁸ H.-X. Chen, L.-J.Huang, J.-B Liu, J. Weng, G. Lu *Phosphorus, Sulfur, and Silicon,* **2014**, *189*, 1858-1866.

Las transformaciones de Horner-Emmons (**Esquema 16a**)³⁹, de Wittig (**Esquema 16b**)⁴⁰ y la de Peterson (**Esquema 16c**)⁴¹ también se han empleado para realizar la síntesis de vinilfosfonatos con distintos sustituyentes en rendimientos que van de moderados a altos.



Esquema 16. Obtención de vinilfosfonatos por medio de reacciones de olefinación a partir de compuestos organofosforados: **a**) bisfofonatos, **b**) iluros de fósforo y **c**) sililfosfonatos.

Las metodologías de síntesis tradicional permiten la obtención de una gran variedad de

vinilfosfonatos; sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario partir de sustratos

que no están disponibles comercialmente, se hace uso de aditivos en cantidades

³⁹ a) E. E. Aboujaoude, S. Leietje, N. Collignon *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4435-4438. b) C. R. Degenhardt *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 415-421.

⁴⁰ G. H. Jones, E. K. Hamamura, J. G. Moffat *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5731-5734.

⁴¹ J. Binder, E. Zbiral *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5829-5832.

estequiométricas que, a su vez, generan residuos en la misma proporción. Se ha implementado el uso de catalizadores de metales de transición en la obtención de estos compuestos y con ello, se ha logrado reducir el uso de aditivos y la producción de residuos.

3.1.3.2 Métodologías en las que se usan catalizadores de metales de transición para la síntesis de vinilfosfonatos.

Se han reportado diversas rutas para la obtención de vinilfosfonatos en las que se emplean catalizadores de metales de transición, las más comunes son: reacciones de acoplamiento C-P y de hidrofuncionalización.

3.1.3.2.1 Reacciones de acoplamiento C(sp²)-P en presencia de precursores

catalíticos de metales de transición

En las reacciones de acoplamiento cruzado se usan principalmente olefinas⁴² y olefinas funcionalizadas como los halogenuros o dihalogenuros de vinilo⁴³, ácidos carboxílicos α , β -insaturados⁴⁴, nitroestirenos⁴⁵, sales de viniliodonio⁴⁶, alquinos o compuestos azo, en presencia de H-fosfitos o halogenuros de fosfato. Los catalizadores empleados en este tipo de reacciones poseen centros metálicos de Pd, Ru, Mn, Co, Ni y Cu. A continuación, se presentan algunos trabajos representativos.

En 2014, Yang y colaboradores informaron la síntesis de aril vinilfosfonatos a partir de 1,1-difeniletileno y $H-P(O)(OR)_2$ mediante un acoplamiento oxidativo catalizado por

⁴² L.-L. Mao, A.-X. Zhou, N. Liu, S.-D. Yang, *Synlett*, **2014**, *25*, 27-27-2732.

⁴³ G. Evano, K. Tadiparthi, F. Couty, *Chem. Comm.*, **2011**, *47*, 179-181.

⁴⁴ J. Hu, N. Zhao, B. Yang, G. Wang, L.-N. Guo, Y.-M. Liang, S.-D. Yang, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5516-5521.

⁴⁵ J.-W. Yuan, L.-R. Yang, P. Mao, L.-B. Qu, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 87058-87065.

⁴⁶ S. Thielges, P. Bisseret, J. Eustasche, *Org. Lett.*, **2005**, 7 (4), 681-684.

CuCl₂.H₂O.⁴⁷ Para realizar esta transformación, es necesario usar un exceso de peróxido de dicumilo que en las condiciones de reacción planteadas promueve la generación del radical centrado en fósforo que reacciona con la doble ligadura, para formar el enlace C-P en presencia del compuesto de cobre (**Esquema 17**). Si bien la aplicabilidad de la reacción está acotada a un número limitado de ejemplos, la metodología resulta de interés, ya que con esta se logra bloquear la reacción parásita de hidrofuncionalización que consiste en que el fragmento P(O)-H del H-fosfito se adiciona al alqueno para generar el alquil fosfonato correspondiente.



Esquema 17. Síntesis de vinilfosfonatos por medio de la reacción de acoplamiento C-P catalizada por CuCl.H₂O.

Otro trabajo interesante en el que se usan sales de cobre en la obtención de vinilfosfonatos es el publicado por Evano en 2011.⁴³ Este trabajo presenta aplicabilidad en un gran número de compuestos 1,1-dibromo-1-alquenos (21 ejemplos), que participan en una reacción de acoplamiento con la especie H-P(O)(OIPr)² en presencia de Cul y *N*,*N*,'-dimetiletilendiamina, lo que origina los vinilfosfonatos correspondientes en rendimientos moderados y altos. En el **Esquema 18** se puede observar que las proporciones de Cul y de ligante usadas en el medio de reacción son subestequiométricas

⁴⁷ L.-L. Mao, A.-X. Zhou, N. Liu, S.-D. Yang, *Synlett* **2014**, *25* (19), 2727-2732.

y no catalíticas, lo que representa una desventaja. Además, la base empleada se encuentra en exceso con respecto al alqueno dibromado (6:1, base:alqueno).



Esquema 18. Obtención de vinilfosfonatos por medio del acoplamiento C-P usando mediado por Cul.

En cambio, el acoplamiento cruzado para formar nuevos enlaces C(sp₂)-P por medio de bromuros de alquenilo y H-fosfitos se ha realizado mediante catálisis dual usando Co(acac)₂/Cul.⁴⁸ Con este procedimiento es posible obtener una variedad de vinil y arilfosfonatos con rendimientos que van de moderados a buenos a partir de una serie diversa de alquenilos o de arilos monobromados, a diferencia de la propuesta mencionada antes en la que es forzoso partir de un derivado alquenilo dibromado. El mecanismo de reacción en este caso se basa en la formación *in situ* de la especie de Co(I), que mediante una adición oxidativa forma el vinilo metálico **A** que reacciona con la especie fosfacuprato **B** mediante una reacción de transmetalación para generar al complejo **C**. Esta especie **C** da lugar al compuesto de interés a través de una eliminación reductiva (**Esquema 19**).

⁴⁸ T. Ghosh, P. Maity, D. Kundu, B. C. Ranu New J. Chem. **2016**, *40*, 9556-9564.


Esquema 19. Mecanismo propuesto para el acoplamiento C-P entre bromuros de alquenilo y Hfosfitos catalizado por Co(acac)₂/Cul.

Por otro lado, la síntesis de aril vinil fosfonatos se ha realizado a partir de derivados de ácido cinámico en presencia de compuestos de Cu⁴⁹ y Ni⁵⁰. En 2011, surgió el primer reporte en donde el grupo de Yuan y Qu emplearon Cu₂O para la formación de vinilfosfonatos mediante una reacción de acoplamiento P-C. Posteriormente, en 2014, Gao y colaboradores informaron una metodología en la que el precursor catalítico es un complejo de níquel como el [Ni(dppf)Cl₂].⁵¹ Dichos trabajos son aplicables a una gran variedad de derivados del ácido cinámico y de dialquil fosfitos. No obstante, los rendimientos de reacción son bajos a moderados y tienen el inconveniente, en ambos

⁴⁹ X. Li, F. Yang, Y. Wu, Y. Wu, Org. Lett. **2014**, *16*, 992-995.

⁵⁰ Y. Wu, L. Liu, K. Yan, P. Xu, Y. Gao, Y. Zhao, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 8118-8127.

casos, de usar sales de plata en exceso (2-3 equivalentes) lo que encarece la metodología.

En 2016, Yuan y Qu demostraron que era posible usar menores proporciones de AgNO₃ (15% mol) para realizar el acoplamiento P-C, para ello fue necesario usar como materias primas una serie de nitro estirenos y H-fosfitos en condiciones suaves de reacción.⁴⁵ El mecanismo de reacción propuesto implica, en primer lugar, la formación del radical centrado en fósforo **A** promovido mediante la reducción del centro metálico de plata Ag(I)-Ag(0). El compuesto se adiciona al doble enlace del estireno para formar **B**. Finalmente, el producto se obtiene mediante una reacción de eliminación del radical ·NO₂. El centro metálico Ag(0) se oxida en presencia del HNO₃ (formado en el medio de reacción) para regenerar el ciclo (**Esquema 20**).



Esquema 20. Propuesta mecanística de obtención de vinilfosfonatos en presenica de AgNO₃. Otra manera de obtener radicales centrados en fósforo que reaccionan con βnitroestirenos fue planteada por Zou y colaboradores (**Esquema 21a**)⁵¹. En esta metodología se plantea que el Mn(OAc)₂, en exceso, es la especie que promueve la formación de los radicales fosforilo **A** que son las especies reactivas que darán lugar al

⁵¹ J-F. Xue, S.-F. Zhou, Y.-Y. Liu, X. Pan, J.-P. Zou, Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 4896-4902.

vinilfosfonato correspondiente (**Esquema 21b**). Al igual que los casos anteriores, que usan sales de plata, las condiciones de reacción son suaves, solo que en este caso los rendimientos de reacción son de bajos a moderados.



Esquema 21. **a)** Reacción general y **b)** mecanismo propuesto para la reacción entre βnitroestirenos y dietil fosfito catalizada por Mn.

Por su parte, Wang y colaboradores informaron la obtención de vinil fosfonatos por medio del acoplamiento de α -diazo fosfonatos y halogenuros de arilo y alquilo en presencia de Pd(OAc)₂ como precursor catalítico y (*i*Pr)₂NH como base.⁵² Cabe mencionar que los α -diazo fosfonatos usados como materias primas deben obtenerse por medio de varios pasos de reacción, ya que no son comercialmente disponibles. Lo interesante de esta metodología es la obtención de una variedad extensa de vinilfosfonatos trisustituidos (42 ejemplos) y con alto grado de estereoselectividad (**Esquema 22**). En este caso se propone que el paso clave para la formación del vinilfosfonato correspondiente es la

⁵² Y. Zhou, F. Ye, X. Wang, S. Xu, Y. Zhang, J. Wang *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6109-6118.

reacción de inserción migratoria que ocurre en la especie A, como se observa en el Esquema 23.



Esquema 22. Condiciones generales de acoplamiento entre α -diazofosfonatos y halogenuros de arilo y alquilo catalizado por Pd.



Esquema 23. Mecanismo propuesto por Wang y colaboradores para explicar la obtención de vinilfosfonatos catalizado por Pd.

3.1.3.2.2 Sintesis de vinilfosfonatos mediante hidrofuncionalización

La hidrofuncionalización consiste en la adición directa del fragmento H-X (X = N, P, O, S, Se) a insaturaciones orgánicas (alquenos, alquinos, alenos, dienos y nitrilos), ocurriendo la formación de nuevos enlaces carbono-heteroátomo. De acuerdo con la naturaleza del heteroátomo del fragmento H-X que se adiciona al enlace múltiple C-C se conocen distintos tipos de transformaciones: hidrocalcogenación (X=O, S, Se), hidrofosfinación (X=P(R)₂), hidrofosfonilación (X=P(O)(OR)₂), hidroaminación (R=N(R)₂), hidroboración

(X=B), e hidrosililación (X= Si). Para realizar este tipo de transformaciones se han empleado precursores catalíticos a base de metales de transición como son: Ti, Zr, Fe, Pd, Ni y Ru.⁵³

La importancia de la hidrofuncionalización reside en que es un proceso eficiente desde el punto de vista de la economía atómica⁵⁴, ya que, en principio, los átomos que conforman a los reactivos terminan siendo parte de los productos y con ello se minimiza la producción de residuos. Además, el uso de sistemas catalíticos formados por complejos metálicos y con los ligantes adecuados ha permitido controlar la regio y estereoselectividad en este tipo de transformaciones.

Una de las principales aplicaciones de la hidrofuncionalización de insaturaciones en presencia de catalizadores de metales de transición es la obtención de compuestos organofosforados. En esta reacción, los enlaces P-H o P(O)-H de fosfinas o fosfitos se adicionan a insaturaciones orgánicas en presencia de complejos de metales de transición para obtener fosfinas funcionalizadas, fosfonatos y fosfinatos.

3.1.3.2.2.1 Síntesis de vinilfosfonatos mediante la hidrofosfonilación de alquinos

La hidrofosfonilación de alquinos (también llamada hidrofosforilación) ha sido un campo menos explorado que las reacciones de acoplamiento cruzado y por ello, es necesario el desarrollo de nuevas metodologías que ofrezcan un abanico amplio de posibilidades para satisfacer diversas necesidades en la síntesis orgánica actual. Tanaka publicó el primer informe de hidrofosfonilación de alquinos en presencia de complejos de Pd.⁵⁵ En esta

 ⁵³a) V. P. Ananikov, and M. Tanaka, *Hydrofunctionalization*, Topics in Organometallic Chemistry, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Vol. 43, 2013. b) Rosenberg, L. ACS Catal. 2013, 3, 2845-2855. c) Obligacion, H. V.; Chirik, P. J. *Nature Rev. Chem.* 2018, 2, 15-34.

⁵⁴ B. M. Trost Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 259-281.

⁵⁵ L.-B. Han, M. Tanaka *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1571-1572

investigación se demostró que es posible preparar una serie de vinilfosfonatos con buenos rendimientos (80-95%) y alta regioselectividad (92-96%), hacia la formación del regioisómero geminal **A** a partir de alquinos terminales y el H-P(O)(OMe)₂. Tanaka logró implementar esta metodología en una serie acotada de alquinos terminales; sin embargo, consiguió preparar vinilfosfonatos que son difíciles de obtener por los métodos tradicionales de síntesis (**Esquema 24a**). Además, propuso un mecanismo de reacción plausible con los resultados experimentales. Para ello, fue necesario preparar precursores catalíticos de Pt como **C**, ya que son menos reactivos que los análogos de Pd. Con la formación de **C**, se logró evidenciar la reacción de adición oxidativa entre el H-fosfito y el complejo de Pt. Al usar fenilacetileno (en exceso) en presencia de **C** y en las condiciones señaladas en el **Esquema 24b** se obtuvo el vinilfosfonato **D**.



Esquema 24. **a)** Condiciones generales de hidrofosfonilación de alquinos terminales en presencia de Pd. **b)** Pruebas clave para proponer un mecanismo de reacción.

En 2001, Han y Tanaka informaron que era posible cambiar la regioselectividad de la reacción de hidrofosfonilación de alquinos terminales. Esto usando catalizadores de Rh y un dialquilfosfito con mayor impedimento estérico como el HP(O)(-OCMe₂CMe₂O-). Con ello se logró la formación de (*E*)-alquenilfosfonatos con estereoselectividades superiores

al 98% y también con altos rendimientos (**Esquema 25**).⁵⁶ Un aspecto importante de esta propuesta es que se lograron aislar y caracterizar diversos intermediarios de reacción con los que fue posible plantear un mecanismo plausible y que consiste en primer lugar en la adición oxidativa entre H-P(O)(-OCMe₂CMe₂O-) **A** y el complejo de Rh. Enseguida se propone una reacción de inserción para formar la especie alquenilo de rodio que finalmente mediante una eliminación reductiva regenera la especie activa y da lugar al producto de interés. No obstante, la metodología está restringida únicamente al uso de **A** como fuente del fragmento P-H y sólo fue posible usar alquinos terminales.



Esquema 25. Obtención de vinilfosfonatos por medio de la hidrofuncionalización de alquinos terminales en presencia del catalizador de Wilkinson.

Otros grupos de investigación como el de Beletskaya y colaboradores también informaron la hidrofosfonilación de alquinos aromáticos terminales, en presencia de precursores catalíticos de Pd (**Esquema 26**). En primer lugar probaron el sistema formado por Pd₂(dba)₃.CHCl₃/PPh₃ en presencia de dietilfosfito para la obtención de gemalquenilfosfonatos con moderado grado de estereoselectividad (>80%).⁵⁷





⁵⁶ Ch. Q. Zhao, L.-B. Han, M. Goto, M. Tanaka Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 1929-1932.

⁵⁷ N. S. Gulykina, T. M. Dolgina, G. N. Bondarenko, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.*, **2003**, *39*, 6, 847-856

Posteriormente, Han informó el uso de precursores catalíticos de níquel(0) como [Ni(PPh₂Me)₄] y [Ni(COD)₂]/PPhMe₂ para realizar hidrofosfonilación de alquinos aromáticos y alifáticos terminales en presencia de dialquil y diarilfosfitos.⁵⁸ En dicho estudio se dan a conocer dos metodologías mediante las cuales es posible favorecer la estereoselectividad de los vinilfosfonatos hacia la formación de los isómeros *E* o *Z*, respectivamente (**Esquema 27**). Cabe mencionar que las condiciones de reacción son más suaves y los tiempos de reacción cortos (2-5h), en comparación con las informadas con catalizadores de Pd^{14,16,59}. El uso de catalizadores a base de un metal abundante en la corteza terrestre como el Ni, es un intento por generar metodologías de una manera más sostenible; sin embargo, existía aún una gran desventaja, la de usar complejos de níquel en bajo estado de oxidación que, en todo momento, se deben manipular en condiciones de atmósfera inerte lo que incrementa su costo, el cual, es cercano al de algunas sales de Pd.⁶⁰



Esquema 27. Hidrofosfonilación de alquinos en presencia de catalizadores de Ni. a) Condiciones para la obtención de gem-vinilfosfonatos. b) Obtención de *E*-vinilfosfonatos.

⁵⁹ T. Chen, C.-Q. Zhao, L. B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3139-3155. ⁶⁰ Sigma-Aldrich ® (2018) [online]. Disponible en:

https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/244988?lang=es®ion=MX&gclid=EAIaIQobChMIy _m4tM3b2gIVkTuBCh0y3gyfEAAYASAAEgJCE_D_BwE

⁵⁸ L.-B.Han, C. Zhang, H. Yazawa, S. Shimada *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5080-5081.

En este sentido, en el 2010, Beletskaya y Ananikov demostraron que era posible usar un precursor catalítico estable al aire como el [Ni(acac)₂] en presencia del ligante auxiliar bis(difenilfosfino)etano para realizar este tipo de transformaciones. Estas con un con alto grado de regio y estereoselectividad en una serie acotada de alquinos terminales e internos. ⁶¹ También dieron a conocer una primera propuesta mecanística de hidrofosfonilación de alquinos en presencia de un precursor catalítico de níquel (**Esquema 28**). El primer paso consiste en la formación de la especie catalíticamente activa de Ni(0) que mediante una reacción de adición oxidativa genera a la especie **A** que, a su vez, da lugar al complejo hidruro de níquel **B**. El hiduro **B** evoluciona al complejo alquenilo de níquel **C** mediante una reacción de inserción en el enlace Ni-P, el cual, finalmente genera al vinilfosfonato y a la especie de Ni (0) mediante una reacción de eliminación reductiva.

⁶¹ V. P. Ananikov, L. L. Khemchyan, I. P. Beletskaya, Z. A. Starikova *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 2979-2992.



Esquema 28. Mecanismo propuesto por Beletskaya y Ananikov para la obtención de vinilfosfonatos en presencia de [Ni(acac)₂].

Para dar seguimiento a su propuesta mecanística el mismo grupo de investigación realizó un estudio teórico para evaluar el mecanismo de inserción del alquino en el complejo hidruro de níquel como el **B**, ya que se planteaba la posibilidad de que el alquino se insertara en el enlace Ni-P o en el fragmento Ni-H. En el estudio que realizaron, además del Ni, se evaluaron otros metales como Pd, Pt y Rh.⁶²

En general, encontraron que la inserción del alquino en el enlace M-H es favorecida con respecto a la inserción en el enlace M-P, ya que las energías de activación calculadas para la inserción en M-P (DE= 19-22 Kcal/mol) son mayores que las energías de activación encontradas para la inserción en M-H (DE2= 1-6 Kcal/mol). La posibilidad de

⁶² V. P. Ananikov, I. Beletskaya *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1423-1430.

que se realice la inserción en M-P existe siempre que el complejo carezca de hidruros o cuando el hidruro no esté disponible para la inserción.

En cuanto a la reactividad de los metales, establecieron el orden siguiente Ni>Pd>Rh>Pt, es decir, el complejo de níquel fue el más reactivo en la reacción de inserción del alquino, mientras que el de Pt el de menor reactividad. Este estudio teórico concuerda con el hecho de que las condiciones de reacción de hidrofosfonilación de alquinos son más suaves en presencia de complejos de Ni que al emplear complejos de Pd o Rh. Por tanto, los complejos de Ni no solo representan una alternativa de bajo costo a los análogos de Pd o Rh, sino que además su reactividad es superior para realizar este tipo de hidrofuncionalizaciones.

Posteriormente, Ananikov y colaboradores informaron una variante de la metodología propuesta por ellos en 2010. Por medio de esta fue posible la obtención de vinilfosfonatos y difosfonatos de manera selectiva, a partir de H-fosfitos y alquinos terminales e internos.⁶³ El precursor catalítico responsable de estas transformaciones es el sistema formado por el complejo [Ni(acac)₂] y el agente reductor Hidruro de Disiobutilaluminio (DIBAL, por su nombre en inglés) y la obtención de vinilfosfonatos o difosfonatos está determinada por las condiciones de reacción. Principalmente, por la proporción usada de complejo de Ni, DIBAL y H-fosfito (**Tabla I**).

⁶³ L. L. Khemchyan, J. V. Ivanova, S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, Z. A. Starikova *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 771-780.

Tabla I. Hidrofosfonilación de alquinos usando el sistema Ni(acac)₂/DIBAL informado porAnanikov y colaboradores.



De nueva cuenta, el número de ejemplos que dan a conocer en su estudio es limitado, y los rendimientos para la obtención de vinilfosfonatos van de bajos a altos. Mientras que la obtención de difosfonatos fue más eficiente, ya que los rendimientos porcentuales de reacción son mejores (>75%) en su mayoría.

Con respecto a las condiciones de reacción que se implementaron en este trabajo es importante resaltar que éstas son relativamente suaves; no obstante, es preciso el uso de DIBAL para obtener el vinilfosfonato **A** y también para generar el difosfonato **B** (**Esquema 29**).



Esquema 29. Uso de DIBAL en la obtención del bisfosfonato II.

Además, los autores proponen un mecanismo para explicar la hidrofosfonilación de alquinos (**Esquema 30**). Esta consiste en la formación del hidruro de níquel **A** que se forma a partir de Ni(acac)₂ y DIBAL. Posteriormente, **A** en presencia del H-P(O)(OiPr)₂ y DIBAL produce el intermediario **B** al que se coordina una unidad de alquino para formar **C**, que mediante una reacción de inserción del alquino en el enlace Ni-H da lugar a la formación de **D**. El complejo **D** regenera **B** mediante una reacción de eliminación reductiva y subsecuente adición oxidativa en presencia de H-P(O)(OiPr)₂. El hidruro de níquel **B** fue detectado por espectrometría de masas, mientras que el complejo **D** fue propuesto con base en espectroscopía bidimensional de ¹H-³¹P-HMBC.



Esquema 30. Propuesta mecanística para la hidrofosfonilación de alquinos en presencia de [Ni(acac)₂].

Una vez más el mecanismo propuesto evidencia que el DIBAL es imprescindible para poder llevar a cabo la transformación deseada, ya que es el compuesto que permite la obtención de la especie catalíticamente activa **B**⁶⁴. En este sentido, es de importancia el desarrollo de nuevas metodologías para realizar hidrofosfonilación de alquinos utilizando precursores catalíticos de Ni(II) como los que se proponen en este trabajo, en las que el uso de aditivos sea prescindible, y en las que se genere una menor cantidad de residuos.

3.1.4 Obtención de H-fosfitos a partir de trialquil fosfitos en presencia de catalizadores de Ni

En este punto, es preciso señalar que las metodologías pioneras desarrolladas por Tanaka y Han y las metodologías más recientes publicadas por Ananikov y Beletskaya guardan una característica común; el uso de dialquilfosfitos que poseen el enlace P^V-H (**Esquema 31**), el cual es responsable de llevar a cabo la hidrofosfonilación de los alquinos correspondientes, en presencia de precursores catalíticos de metales de transición. Cabe mencionar que algunos de estos compuestos al no estar disponibles comercialmente se deben preparar mediante rutas sintéticas específicas.⁶⁵



Esquema 31. Compuestos de P(V) comunes en la hidrofosfonilación de alquinos en presencia de Ni, Pd y Rh.

Una alternativa a las propuestas existentes consiste en obtener dialquilfosfitos en el medio de reacción, a partir de compuestos de menor costo y con mayor disponibilidad comercial como los trialquilfosfitos. Los trialquilfosfitos son las materias primas por excelencia para llevar a cabo la formación de fosfonatos mediante la reacción de Arbuzov (*vide supra*).

⁶⁴ Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori J. Am. Chem. Soc. 2000, 122 (8), 1624-1234

⁶⁵ M. Maffei, G. Buono Tetrahedron 2003, 8821-8825.

En este sentido, Lu y Zhu informaron que los fosfitos alílicos pueden rearreglarse a los correspondientes fosfonatos alílicos en presencia del precursor catalítico NiCl₂. ⁶⁶ Además, los fosfitos alílicos, en estas condiciones, dan lugar a dialquil fosfitos (H-fosfitos o H-P(O)(OR)₂) y el correspondiente dieno. Esta metodología es aplicable a una serie limitada de fosfitos en condiciones severas de reacción. En general, la obtención un fosfonato alílico ocurre con rendimientos moderados a altos. Sin embargo, la obtención de H-fosfitos se presenta solo en los casos donde es posible formar dienos con facilidad, es decir, toda vez que sea factible la eliminación de un dieno (**Esquema 32**).

⁶⁶ X. Lu, J. Zhu J. Organomet. Chem. **1986**, 304, 239-243.



Esquema 32. Formación de fosfonatos y H-fosfitos a partir de trialquil fosfitos y usando como precursor catalítico al NiCl₂.

El mecanismo propuesto para explicar la formación de dichos productos es el que se muestra en el **Esquema 33**. En el primer paso ocurre la formación del complejo [Ni[P(OiPr)₃]₄]. Cabe mencionar que la formación de este compuesto en condiciones de reacción muy similares fue publicada por Balthazor y Grabiak desde 1980.⁶⁷ Ellos realizaron la síntesis de [Ni[P(OiPr)₃]₄] a partir del calentamiento a altas temperaturas (>150°C) de la mezcla de reacción formada por NiCl₂ y trietil fosfito en exceso. Una vez que se forma la especie catalíticamente activa de Ni(0), ésta reacciona con el alilfosfito

⁶⁷ T. M. Balthazor, R. C. Grabiak J. Org. Chem., **1980**, 45, 5425-5426.

mediante una adición oxidativa que puede generar a la especie **A**. Enseguida **A** da lugar al dietilfosfito **C** y al dieno **D** correspondiente, a través de una reacción de eliminación. Asimismo, el complejo **A** puede dar lugar al producto de reordenamiento, el fosfonato **B**.



Esquema 33. Mecanismo propuesto por Lu y Zhu

La reacción informada por Lu y Zhu es interesante, ya que permite la obtención de Hfosfitos y fosfonatos, a partir de materias primas más simples como son los trialquilfosfitos. En este trabajo de tesis se tomó como antecedente esta metodología para plantear reacciones en las que los trialquilfosfitos pueden originar a sus correspondientes Hfosfitos, en presencia de un compuesto de Ni(II) como precursor catalítico. De igual forma, los H-fosfitos formados suceptibles participar reacciones son de en de hidrofuncionalización de insaturaciones (como alquinos, nitrilos, alquenos o alenos) catalizada por compuestos de Ni(II). Es decir, sería factible que estos compuestos de níquel(II) funcionará como precursor catalítico para la generación del H-fosfito y para realizar la hidrofosfonilación de la insaturación correspondiente en un proceso tándem.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

Desarrollar metodologías de adición del enlace P-H de H-P(O)(OR)₃ a insaturaciones mediadas o catalizadas por compuestos de níquel y con ello formar compuestos organofosforados (con enlaces P-C o N-C-P).

Objetivos particulares

- Objetivo Particular 1 (OP1): Establecer las condiciones de reacción en condiciones subestequiométricas y catalíticas de formación de vinilfosfonatos, a partir de materias primas sencillas y comercialmente disponibles como los trialquilfosfitos y alquinos. Para ello, se usarán compuestos de Ni como precursores catalíticos.
- Objetivo Particular 2 (OP2): Usar las condiciones de reacción generales establecidas en el OP1 para probar una serie de trialquilfosfitos y alquinos, en la obtención de vinilfosfonatos.
- Objetivo Particular 3 (OP3): Realizar los experimentos que ayuden a corroborar la formación de las especies H-P(O)(OR)₃ a partir de trialquilfosfitos P(OR)₃, en presencia de compuestos de Ni como precursores catalíticos.

3.3 Hipótesis

Se espera que compuestos de níquel(II) como los halogenuros metálicos de fórmula general: NiX₂.*x*H₂O (con X= Br, Cl, F y x=3, 6 y 0, respectivamente) sean útiles como precursores catalíticos en reacciones tándem. De tal modo que:

52

- 1) catalicen la formación de H-fosfitos a partir de trialquilfosfitos y, en un paso subsecuente...
- catalicen reacciones de adición de los H-fosfitos formados a alquinos terminales y disustituidos.

3.4 Resultados y Discusión

3.4.1 Búsqueda de las condiciones generales de hidrofosfonilación de alquinos

Para iniciar el estudio de hidrofosfonilación de alquinos se usaron los reactivos modelo: difenilacetileno (DPA) y al triisopropil fosfito. El precursor catalítico empleado fue NiCl₂.6H₂O, ya que es un compuesto de níquel de bajo costo y disponible comercialmente. Se realizaron una serie de experimentos en los que se modificó la proporción de NiCl₂.6H₂O partiendo de proporciones subestequiométricas hasta proporciones catalíticas. También se modificó el tiempo de reacción para obtener conversiones del alquino del 100% (**Tabla 1**). Estos primeros experimentos se realizaron sin necesidad de adicionar disolventes orgánicos comunes (tolueno, THF, etanol, entre otros), ya que los reactivos se solubilizaron en el fosfito modelo que fue empleado en exceso. En todos los casos, el producto de interés diisopropil[(*E*)-1,2-difeniletenil]fosfonato **2** fue obtenido con alto grado de selectividad (90%-96%). También se observó la formación de productos **3** y **4** en bajas proporciones. Estos subproductos se obtienen por reacciones parásitas, como la ciclotrimerización o semihidrogenación del DPA en presencia del Ni, respectivamente.

+ 2 P(O ⁱ Pr) ₃ -	NiCl ₂ .6H ₂ O (x mol%) 160 °C, t (h) Sin disolvente	(Pr ⁱ O) ₂ I		Ph Ph Ph Ph 3	Ph + Ph	4
Entrada	NiCl₂.6H₂O (% mol)	t (h)	Conv. 1 (%)	Sele 2	ectividad 3	l (%) 4
1	20	24	100	90	3	7
2	10	24	100	99	<1	<1
3	5	24	100	98	1	1
4	3	24	60	92	3	5
5	3	48	100	93	2	4
6	1	48	100	92	3	5
7	1	42	100	96	1	3

Tabla 1. Efecto de la proporción de la sal de Ni y el tiempo en la reacción modelo^a

 \sim

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo, con atmósfera de Ar y fueron calentadas a 160 °C. Condiciones de reacción en equivalentes (equiv.): 1: 2: x de DPA, triisopropilfosfito y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó.

También se evaluaron otros precursores catalíticos de níquel en la reacción de hidrofosfonilación de difenilacetileno y los resultados se muestran en la **Tabla 2**. Se encontró que la mejor conversión y selectividad se obtiene al emplear NiCl₂.6H₂O (entrada 2). De la misma forma, cuando se usa NiCl₂ como precursor catalítico se obtiene un alto grado de conversión del DPA y alta selectividad en la obtención del producto de interés (entrada 3). En presencia de [Ni(COD)₂] la reacción procede de manera favorable para formar el producto esperado aunque con una menor conversión de la materia prima (entrada 1). Cabe mencionar que este resultado contrasta con lo informado antes por

Beletskaya y colaboradores, ya que ellos detectan trazas de este producto (<9%) al usar el complejo de Ni(0), en presencia de HP(O)(O*I*Pr)₂ y difenilacetileno. Con NiBr₂.3H₂O la reacción no procede para formar el producto esperado, sino que se obtuvo un producto con características de polímero que, al ser insoluble en una variedad de disolventes, se decidió no invertir tiempo en su caracterización (entrada 4). Al emplear NiF₂ sólo se observan trazas del producto lo que puede ser explicado por la baja solubilidad de esta sal en el medio de reacción (entrada 5). Con base en estos resultados, se decidió usar al NiCl₂.6H₂O como el precursor catalítico ideal en los estudios de reactividad subsecuentes.

Entrada	Compuesto de Ni	Conv. 1	Selectividad 2		
	Compuesto de M	(%)	(%)		
1	[Ni(COD)2]	92	92		
2	NiCl ₂ .6H ₂ O	100	96		
3	NiCl ₂	98	97		
4	NiBr ₂ .3H ₂ O	100	nd		
5	NiF ₂	1	100		

Tabla 2. Hidrofosfonilación de DPA en presencia de diferentes compuestos de Ni(Esquema 6)ª

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con válvula Rotaflo, con atmósfera de Ar y fueron calentadas a 160 °C durante 42 h en ausencia de disolvente. Condiciones de reacción en equivalentes (equiv.): 1: 2: 0.01 de DPA, triisopropilfosfito y el compuesto de níquel, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó. nd = no detectado.

Los experimentos mostrados antes se realizaron en ausencia de disolvente y en la mayoría de los casos se obtuvieron altos valores de conversión y selectividad. Sin embargo, se decidió evaluar el efecto de disolventes orgánicos comúnes en el rendimiento de la reacción modelo con la finalidad de encontrar un medio alternativo para poder

solubilizar una gran variedad de alquinos, en caso de que estos no fueran solubles en el fosfito modelo usado en exceso. Se probaron disolventes coordinantes como el THF y el 1,4-dioxano y no coordinantes: tolueno y mesitileno (**Tabla 3**). Las conversiones y la selectividad más altas se encontraron al usar disolventes no coordinantes (entradas 1 y 2). También se realizaron algunas pruebas control para poder plantear una propuesta de mecanismo de reacción. En primer lugar, se realizó un experimento de hidrofosfonilación de difenilacetileno en ausencia del compuesto de níquel usando las condiciones generales de reacción (**Esquema 6**) y se encontró que la conversión del alquino es muy baja (entrada 5), por lo que efectivamente el NiCl₂.6H₂O es necesario para realizar la transformación de manera eficiente. Enseguida, se demuestra que la reacción sigue un mecanismo homogéneo, ya que al realizar la prueba de gota de mercurio no hubo cambios significativos en la conversión de la materia prima y en la selectividad del vinilfosfonato (Entrada 7).

Con la finalidad de verificar si el agua proveniente del NiCl₂.6H₂O era la responsable de efectuar la hidrólisis del trialquil fosfito y su posterior hidrofuncionalización, se realizó una prueba en ausencia de la sal de níquel y adicionando 0.06 equivalentes de H₂O. En este caso se encontró que la reacción se inhibe en un 50% (entrada 6) con respecto aquellos experimentos en los que sólo se suprime el NiCl₂.6H₂O (entrada 6). Además, se detectó la formación del HP(O)(O*i*Pr)₂ resultado de la hidrólisis del P(O*i*Pr)₃ debido a la presencia de H₂O en el medio de reacción.

56

abla 3. Electo del disolvente en	la reacción general de nic	arotostonilación de alq	uinos y
experim	nentos control (Esquema	6) ^a	
	Conv 1	Soloctividad 2	

Entrada	Disalvanta	Conv. 1	Selectividad 2		
Liffiada	Disolvente	(%)	(%)		
1	Tolueno	100	97		
2	Mesitileno	100	98		
3	1,4-Dioxano	32	100		
4	THF	28	98		
5 ^b	Sin disolvente	4	73		
6 ^c	Sin disolvente	16	90		
7 ^d	Sin disolvente	99	97		

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón, se disolvieron en 2 mL de disolvente y se calentaron a 160 °C durante 42h. Condiciones de reacción (equiv.) 1: 2: 0.01 del alquino, triisopropil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bCondiciones del experimento control (equiv.): 1: 2 de DPA y triisopropilfosfito. ^cCondiciones: 1: 2: 0.1 equiv. de DPA, triisopropilfosfito y agua destilada-desionizada, respectivamente. ^dProporciones en equiv. 1: 2: 0.01: 0.05 de DPA, triisopropilfosfito, NiCl₂.6H₂O, y mercurio metálico, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó.

Se estudió el efecto de la proporción del $P(OiPr)_3$ en la reacción modelo y los resultados se indican en la **Tabla 4**. Se encontró que la proporción de $P(OiPr)_3$ usada en la reacción, influye en el rendimiento de reacción, ya que al usar 2 y 3 equivalentes de fosfito con respecto al difenilacetileno el compuesto de interés se obtiene con rendimientos de 96 y 97% respectivamente, mientras que al usar una proporción menor de fosfito (entrada 3) la conversión del alquino no supera el 90%. Es probable que sea necesario usar un exceso de trialquilfosfito para poder generar en el medio de reacción una mayor proporción de HP(O)(O*i*Pr)₂ que es la fuente primaria del enlace P-H que se adiciona al enlace triple del alquino.

()								
Entrada	P(O<i>i</i>Pr) ₃	Conv. 1	Selectividad 2					
Entrada	(mmol/ equiv.)	(%)	(%)					
1	5.04/3	100	97					
2	3.36/2	100	96					
3	2.52/1	91	89					

Tabla 4. Efecto de la concentración del triisopropil fosfito en la reacción modelo(Esquema 6)^a

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón y se calentaron a 160°C durante 42h. Condiciones de reacción (equiv.) 1: *x*: 0.01 de DPA, triisopropil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó.

Las condiciones generales de reacción se muestran en el **Esquema 34**, cabe mencionar que el producto de interés diisopropil[(*E*)-1,2-difeniletenil]fosfonato **2** se logró aislar con un rendimiento del 91%, la estereoquímica del mismo fue asignada por medio de ¹H-RMN, ya que el protón vinílico observado como un doblete a 7.57 ppm presenta una *J* de 24 Hz, muy cercana al valor reportado por Beletskaya y colaboradores.²⁰ La reacción se realizó en ausencia de aditivos y disolvente.



¹H-RMN $J_{P,H cis}$ = 24 Hz

Esquema 34. Condiciones generales de reacción de hidrofosfonilación de difenilacetileno usando P(O*i*Pr)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O. El rendimiento señalado es el determinado con base en el producto aislado.

3.4.2 Experimentos para detectar la formación de la especie H-fosfito que se adiciona al alquino modelo

Se realizaron una serie de pruebas partiendo de trialquilfosfitos en las condiciones generales de hidrofosfonilación (**Esquema 34**) y en ausencia del alquino modelo con la finalidad de demostrar que la especie de P(V) se forma en el medio de reacción en presencia de NiCl_{2.6}H₂O (**Tabla 5**). Mediante CG-EM se corroboró que efectivamente, los trialquilfosfitos usados en el estudio generan la especie HP(O)(OR)₂ **5** correspondiente. Los fosfitos P(O*i*Pr)₃ y P(OSiMe₃)₃ son los que presentan mayores valores de conversión (42% y 45%, respectivamente) y selectividad en la obtención de las especies HP(O)(OR)₂ (Entradas 1 y 4). De la misma forma, cuando se emplean P(OEt)₃ y P(O*n*Bu)₃ se favorece la formación de las especies HP(O)(OEt)₂ y HP(O)(O*n*Bu)₂; sin embargo, la conversión de los reactivos es más baja que en los casos anteriores (29 y 12%, respectivamente). Al emplear P(OPh)₃ (entrada 5), la conversión para obtener el derivado HP(O)(OPh)₂ es muy baja (3%), por tanto, se presume que este compuesto no es la materia prima adecuada para usarse en la reacción general de hidrofosfonilación de DPA.

Asimismo, se realizó una prueba control usando como modelo el $P(OiPr)_3$ y en ausencia del compuesto de Ni y se encontró que la conversión de la materia prima es apenas del 4%, lo que demuestra que el centro metálico es necesario para favorecer la formación de HP(O)(O*i*Pr)₂ en las condiciones de reacción planteadas (entrada 6).

2P(OR) ₃ - 3	$\begin{array}{ccc} \text{NiCl}_2.6\text{H}_20 & \text{O} \\ \hline 1 \text{ mol }\% & \\ \hline 160^{\circ}\text{C}, 42 \text{ h} & \\ \text{OR} \\ \end{array}$	+	0 RO	+ R	0 0—P—OR 0R 6
Entrada R		% Conv.	Sel	ectividad((%)
		3	4	5	6
1	ⁱ Pr	42	90	2	8
2	Et	29	55	21	24
3	Bu	12	58	17	25
4	Si(Me) ₃	45	91	nd	9
5	Ph	3	65	6	28
6 ^b	ⁱ Pr	4	12	13	75

Tabla 5. Formación de HP(O)(OR)2 a partir de trialquil fosfitos en presencia deNiCl2.6H2Oa

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón y se calentaron a 160°C durante 42h. Condiciones de reacción (equiv) 2: 0.01 de trialquilfosfito y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bExperimento control en ausencia de NiCl₂.6H₂O. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de trialquilfosfito que no reaccionó.

Con base en los resultados antes expuestos, se propone un mecanismo de reacción para la obtención de las especies HP(O)(OR)₂ en presencia de NiCl₂.6H₂O (**Esquema 35**). En primera instancia, se plantea la formación del complejo de Ni[P(O*I*Pr)₃]₄, a partir de NiCl₂.6H₂O y P(O*I*Pr)₃ en concordancia con lo informado por Balthazor y Grabiak.⁶⁷ Se propone que el trialquil fosfito que se encuentra en exceso en el medio de reacción es el agente reductor que permite la formación del complejo de Ni⁰, ya que estos reactivos cumplen esta función en reacciones de óxido-reducción⁶⁸ y además en cada experimento

⁶⁸ a) D. E. C. Corbridge. *Phosphorus. Chemistry, Biochemistry and Technology,* 6th Ed., Taylor & Francis Group, LLC, 2013, pp 258; b) R. S. Vinal, R.S.; Reynolds, L.T. *Inorg. Chem.*, **1964**, *3*, 1062-1063;

fue identificado el fosfato como producto de oxidación de los trialquilfosfitos correspondientes (**Tabla 5**). Una vez formado el complejo de Ni(0), ocurre la reacción de adición oxidativa que da lugar a la especie **A**. Mediante una reacción de β -eliminación de hidruro se forma la especie hidruro de níquel **B**, lo que da lugar a la formación de una olefina correspondiente. Hasta el momento no se ha detectado la formación de la olefina en el medio de reacción, lo que podría explicarse considerando que las olefinas que se formarían (1-propeno, eteno y 1-buteno) son muy volátiles y no se logra su identificación por CG-MS mediante los métodos de trabajo usados hasta el momento. La especie **B** da lugar al compuesto HP(O)(OR)₂ **4** mediante una reacción de eliminación reductiva, que además regenera a la especie de Ni(0) para continuar con el ciclo. Además, se propone que la formación del fosfonato **5** (ver **Tabla 5**) está en competencia con el ciclo catalítico anterior, ya que esta se puede originar a partir de **A** mediante una reacción de eliminación reductiva.



Esquema 35. Propuesta mecanística para la formación de H-fosfitos y fosfonatos a partir de trialquilfosfitos en presencia de NiCl₂.6H₂O.

Es necesario hacer notar que cuando se parte de $P(OiPr)_3$ hay una mayor conversión de la materia prima para formar HP(O)(OiPr)_2 que cuando se usan P(OEt)_3 y P(OnBu)_3. Lo anterior se puede explicar haciendo alusión al intermediario de níquel **A** y recordando que la β -eliminación de hidruros se ve favorecida con sustituyentes electrodonadores. De esta forma, el intermediario que posee un grupo alquilo ramificado (como el isopropilo) será más susceptible de realizar la β -eliminación que un intermediario que posee grupos alquílicos lineales como etilo y butilo. Aunado a lo anterior, es probable que el grupo ramificado *i*Pr que proviene del P(O*i*Pr)_3 favorezca la formación del intermediario de cuatro miembros, indispensable para que la β -eliminación se lleve a cabo. En este sentido, al usar P(OPh)_3 no hay formación de la especie H-P(O)(OPh)_2, ya que el trifenilfosfito no posee átomos de hidrógeno suceptibles de eliminación.

3.4.3 Hidrofosfonilación de DPA usando trialquilfosfitos P(OR)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O

Se probaron distintos trialquil fosfitos en las condiciones generales de reacción (**Tabla 6**). Los mejores resultados se obtienen usando P(*Oi*Pr)₃ y P(OSiMe₃)₃ (entradas 3 y 5) lo que concuerda con que estos compuestos dan lugar a una mayor proporción de H-P(O)(OR)₂ en el medio de reacción (**Tabla 5**, entradas 1 y 4) en comparación con P(OEt)₃ y P(OBu)₃. En cambio, al usar P(OEt)₃ y P(OBu)₃ en la reacción de hidrofosfonilación es necesario incrementar hasta 10% mol la carga del precursor catalítico y con ello obtener conversiones del difenilacetileno que van de moderadas a altas (**Tabla 6**, entradas 6 y 7). Como se esperaba, al emplear P(OPh)₃ no se observa conversión importante del alquino de partida (**Tabla 6**, entrada 1) y no se identificó el vinilfosfonato de interés, esto debido a que el P(OPh)₃, en las condiciones de reacción planteadas no genera especies H-fosfito en el medio (**Tabla, entrada 5**).



Tabla 6. Hidrofosfonilación de DPA con trialquilfosfitos

Entrada	NiCl ₂ .6H ₂ O	P(OR) ₃	Conv. 1	Selectividad 2	
	(equiv)		(%)	(%)	
	1		P(OPh)₃	2	nd
	2		P(OEt) ₃	32	10
	3	0.01	P(O <i>i</i> Pr) ₃	100	96
	4		P(OBu) ₃	18	22
	5		P(OSiMe ₃) ₃	100	98
-	6 ^b	0.1	P(OEt) ₃	100	92
7 ^b		0.1	P(OBu)₃	56	100

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón, 1.5 mL de disolvente y se calentaron a 160°C durante 42h. Condiciones de reacción (equiv.) 1: 2: 0.01 de DPA, trialquilfosfito y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. bCondiciones de reacción (equiv.): 1: 2: 0.1 de DPA, trialquilfosfito y NiCl₂.6H₂O. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó.

3.4.4 Hidrofosfonilación de otros alquinos aromáticos usando P(O*i*Pr)₃ en

presencia de NiCl₂.6H₂O

Para ampliar el estudio se probaron otros alquinos aromáticos en las condiciones de hidrofosfonilación (Tabla 7). En general, se detectaron altas conversiones para los derivados de difenilacetileno (1a, 1c-1e). Es interesante hacer notar que el derivado

MeOC-DPA 1a (entrada 1) y el alquino simétrico 1e (entrada 6) dan lugar a los vinilfosfonatos correspondientes en altos rendimientos. También se observó que en algunos casos la hidrofosfonilación está en competencia con la semihidrogenación de los alquinos correspondientes. Por ejemplo, al emplear el derivado MeO-DPA 1d se detecta la formación de los isómeros (*E*/Z) del estilbeno correspondiente en altos rendimientos (82%, entrada 4), mientras que los productos de hidrofosfonilación se detectan con rendimientos pobres (11%, entrada 4). No obstante, al usar el compuesto 1d se ve favorecida la formación de los isómeros del estilbeno con alto grado de selectividad (100%) y los vinilfosfonatos que se esperaba obtener no fueron detectados (entrada 3). El compuesto 1d posee un grupo fuertemente electroatractor que modifica las propiedades electrónicas del sistema aromático y en consecuencia las del triple enlace del alquino y se propone su formación mediante la hemireducción del alquino en donde la especie H-P(O)(OR)₂ es el agente que transfiere los hidruros al alquino correspondiente en presencia del precursor de catalítico de Ni (Esquema **S67a**, en Anexos).⁶⁹

⁶⁹ Richmond, E.; Moran, J. J. Org. Chem., **2015**, 80, 6922.





^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón, 1.5 mL de tolueno y se calentaron a 160 °C durante 42h. Condiciones de reacción (equiv.) 1: 2: 0.01 de derivado del DPA, triisopropil fosfito y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bSe detectaron los isómeros (*E*/*Z*). ^cSe detectó la mezcla de regioisómeros de los vinilfosfonatos correspondientes. nd= no detectado. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. Las conversiones se calcularon con base en la proporción de DPA que no reaccionó.

3.4.5 Hidrofosfonilación de alquinos terminales e internos usando

trialquilfosfitos en presencia de NiCl₂.6H₂O

Además, se probaron otros alquinos como se muestra en la Tabla 8. En general, se

observó que para realizar la hidrofosfonilación de los alquinos correspondientes, usando

P(OEt)₃, se requiere el uso de una mayor proporción de precursor catalítico (entradas 1, 4

y 8) que cuando se usa $P(O_i Pr)_3$ (entradas 3, 5, 6 y 9), lo que puede estar relacionado con

el hecho de que éste último debe formar la especie HP(O)(OR)2 en mayores proporciones

que su contraparte P(OEt)₃. Asimismo, se observó que para realizar la hidrofosfonilación de un alguino terminal como el fenilacetileno se reguiere de condiciones de reacción más suaves (entradas 1-3), en comparación con las usadas para alguinos disustituidos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura para este tipo de hidrofuncionalizaciones de alquinos.¹ También se encontró una marcada relación entre la selectividad de la reacción de hidrofosfonilación y el impedimento estérico del fosfito empleado, es decir, al usar P(OEt)₃ se detectó un mayor número de subproductos comparado con el uso de P(O*i*Pr)₃ que tiene un mayor impedimento estérico que el primero.⁷⁰ También se detectó que la especie bifosfonada 10 se ve favorecida cuando se usa P(OEt)₃ (entrada 1) en la hidrofosfonilación del fenilacetileno mientras que al emplear un fosfito con mayor impedimento estérico como P(O/Pr)3 se favorece el compuesto monofosfonado 9 (entrada 2). Cabe destacar que en ambos casos se obtiene el compuesto 1,3,5-trifenilbenceno, derivado de la ciclotrimerización del fenilacetileno en proporciones considerables (entradas 1-2). Se ha informado que este tipo de compuestos de valor agregado se pueden obtener usando precursores catalíticos de Ni(II).⁷¹

Al usar P(OEt)₃ en la hidrofosfonilación de 1-fenil-propino se detectó la formación del fosfonato correspondiente en un rendimiento aceptable (entrada 4). Además, se detectó que algunos oligómeros del alquino que poseen insaturaciones son susceptibles de hidrofuncionalizarse en las condiciones de reacción estudiadas dando lugar a los compuestos mono y divinilfosfonatos **12d** y **13d** (aunque en bajos rendimientos). En cambio, se observó que cuando se usa P(O*i*Pr)₃ (con mayor impedimento estérico), el

⁷⁰ a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313-348; b) Fernandez, A. L.; Reyes, C.; Prock, A.; Giering, W. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2000**, *2*, 1033-1041.

⁷¹ Reyes-Sánchez, A.; García-Ventura, I.; García, J. J. Dalton Trans., **2014**, 43, 1762-1768.

número de productos de la reacción disminuye y se detecta únicamente el fosfonato **10e** y el ciclotrímero del fenilacetileno, éste último en una proporción ligeramente mayor (entrada 5). No obstante, es posible dirigir la selectividad de la reacción hacia la formación del compuesto monofosfonado 10e al adicionar un exceso de $P(O_iPr)_3$ en el medio de reacción (entrada 6).

Finalmente, al usar 4-fenil-3-butin-2-ona (entradas 8 y 9) se prefiere la formación de alquilfosfonatos **12m** y **15n** y no la formación de los vinilfosfonatos esperados. Lo anterior se puede explicar proponiendo que en primer lugar se forma el vinilfosfonato para dar lugar a un compuesto α , β -insaturado que posterioremente se hidrogena en presencia de la especie catalítica de níquel. Se ha informado que algunos precursores catalíticos de Ni¹ y Ni^{II} son eficientes en reacciones de hidrogenación de compuestos carbonílicos α , β insaturados.⁷²

⁷² a) Le Page, M. D.; James, B. R. *Chem. Commun.* **2000**, 1647-1648; b) Castellanos-Blanco, N.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15653-15663

Tabla 8. Hidrofosfonilación de una variedad de alquinos usando trialquilfosfitos enpresencia de NiCl2.6H2Oª

Ph R ³ 8f-0	+ 2 P(OR) ₃ + 2 P(OR) ₃ (R	0) ₂ P 9f-	∠R ³ `Ph ⁰	(RC	$\begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 2 \\ P \\ 0 \\ 2 \\ P \\ P \\ 0 \\ 0 \\ 10 \\ f - 0 \end{array}$	3 'h 0	0 ∥ (RO)₂P_ 1	Ph If-0	(RC	$(b)_{2}P \qquad P \qquad (c)_{1} = (c)_{1} =$	3 h
	Ph R ³ R ³		R) ₂ (I	Ph RO) ₂ P	Ph R ³ 14f-0	<mark>, R³</mark> P(OR)₂ ∥ O	Ph Ph	R ³ P(O 0 5f-0	H)(OR)	Ph Ph R	h R ³ Ph
	Alquino, Fosfito	t	т				Sele	ectivida	ad		
Entrada		(h)	(°C)	9	10	11	12	13	14	15	16
1 ^{b,d,e}	8f= <mark>R</mark> ³=H, R= Et	24	130	4	38	nd	nd	9	7	nd	24
2 ^{c,d}	8g= <mark>R</mark> ³=H, R= <i>I</i> Pr	24	130	46	9	nd	10	nd	nd	nd	35
3 ^{a,d}	8h= <mark>R</mark> ³=H, R= <i>i</i> Pr	24	130	7	4	nd	nd	nd	nd	nd	89
4 ^{b,d}	8i= R ³=Me, R= Et	24	160	66	nd	nd	nd	7	17	nd	10
5 ^{a,d}	8j= <mark>R</mark> ³=Me, R = <i>i</i> Pr	42	160	43	nd	nd	nd	nd	nd	nd	57
6 ^{c,d}	8k= <mark>R</mark> ³=Me, R= <i>I</i> Pr	42	160	92	nd	nd	nd	nd	nd	nd	8
7 ^{c,d}	8I= R ³ =Me, R= SiMe ₃	42	160	99	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
8 ^b	8m= R ³ =COMe, R= Et	24	160	nd	nd	12	84	nd	nd	nd	4
9ª	8n= <mark>R</mark> ³=COMe, R= <i>i</i> Pr	42	160	nd	nd	37	nd	nd	nd	55	nd
10ª	8o= R ³ =COMe, R= SiMe ₃	42	160	3	94	3	nd	nd	nd	nd	nd

^a Todas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmósfera controlada de argón. Condiciones de reacción (equiv.) 1: 2: 0.01 del alquino, trialquil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bCondiciones de reacción (equiv.): 1: 2: 0.1 de DPA, ttrialquil fosfito y NiCl₂.6H₂O. ^cCondiciones: 1: 4: 0.01 equiv. de DPA, trialquil fosfito y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^dSe detectaron regioisómeros de los productos correspondientes. ^eAdemás se detectó 18% de los isómeros *E*/*Z* del (4-fenil-1-buten-3-in-1-il)-benceno. nd= no detectado. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS.

3.4.6 Propuesta mecanística para la hidrofosfonilación de alquinos

Considerando los resultados obtenidos y los mecanismos de reacción propuestos en trabajos recientes de hidrofosfonilación de alquinos en presencia de complejos de Ni(II), se propone la ruta mecanística del **Esquema 36**.^{62,63,67,73} En primera instancia se forma el complejo de Ni[P(OiPr)₃]₄ a partir de NiCl₂.6H₂O y P(O*i*Pr)₃, es decir, el átomo de Ni experimenta una reducción. De acuerdo con los resultados mostrados antes (**Tabla 5**) el dialquilfosfito HP(O)(OR)₂ se forma en las condiciones generales de reacción por lo que participa en una reacción de adición oxidativa para formar la especie de hidruro de níquel (II) **A**.^{25c} En seguida, el difenilacetileno se coordina al centro metálico de la especie **A** para dar lugar a **B**. La especie **B** evoluciona al complejo alquenilo **C** mediante una inserción de hidruro. Finalmente, el vinilfosfonato se obtiene mediante una reacción de eliminación reductiva, y con ello se regenera la especie catalítica de Ni(0).

⁷³ c) Eberhardt, N. A.; Guan, H. *Chem Rev.* **2016**, *116*, 8373-8426; d) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, and L. L. Khemchyan. *Phosphorus Compounds* in: *Advanced Tools in Catalysis and Material* Sciences, Organometallic *Chemistry III*, (Eds.:M. Peruzzini, L. Gonsalvi), Vol. 37, Springer Science & Business Media, **2011**, pp 213-264.



Esquemas 36. Propuesta mecanística para la obtención de vinilfosfonatos en presencia de NiCl₂.6H₂O.

3.5 Conclusiones

Se demostró que el NiCl₂.6H₂O es un precursor catalítico eficaz para la formación de vinilfosfonatos a partir de trialquilfosfitos y una variedad de alquinos. Esto se realizó en ausencia de aditivos y en algunos casos sin disolventes.

Se propone que el HP(O)(OR)₂ es la especie que se adiciona al enlace triple de los alquinos usados. Esta especie se forma en el medio de reacción a partir de P(OR)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O.
Se demostró que aquellos alquinos internos simétricos como el difenilacetileno y el 1,2-Bis(4-metoxifenil) etino dan lugar a los vinilfosfonatos correspondientes en altos rendimientos en presencia de P(OR)₃ donde R= Et, SiMe₃ o *I*Pr.

No se encontró una tendencia clara de reactividad con respecto a la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático de alquinos con estructura base de difenilacetileno.

Se encontró que el fenilacetileno genera compuestos mono- o di-fosfonatos en condiciones de reacción suaves comparadas con las usadas para alquinos aromáticos internos. Adicionalmente, se propone que la regioselectividad de la reacción, al usar este alquino, está dirigida por el impedimento estérico del trialquilfosfito.

Se encontró Al usar 1-fenilpropino en presencia de P(O*i*Pr)₃ y P(OSiMe₃)₃ los vinilfosfonatos fueron los productos mayoritarios. Finalmente, al usar la 4-fenil-3-butin-2ona se logró la formación de alquilfosfonatos en presencia de los trialquilfosfitos empleados, mientras que los vinilfosfonatos esperados no fueron observados.

3.6 Sección experimental

3.6.1 Consideraciones generales

Todas las manipulaciones se realizaron usando la técnica Schlenk y cada uno de los experimentos se llevaron a cabo en una caja MBraun con atmósfera de Argón (Praxair, 99.998%) en condiciones de oxígeno y humedad rigurosamente controladas (<1 ppm). Se usaron disolventes grado reactivo (tolueno, mesitileno, THF, 1,4-Dioxano) distribuidos por J. T. Baker que fueron secados y desoxigenados mediante métodos estándar y fueron almacenados con malla molecular 4 Å bajo atmósfera de argón en la caja MBraun antes

71

de su uso. El tolueno y el mesitileno se secaron usando sodio metálico como agente desecante y se mantuvieron en reflujo con atmósfera de Argón durante 24 h. El 1,4dioxano grado reactivo se hizo pasar por una columna de alúmina con la finalidad de eliminar peróxidos remanentes. La fracción colectada se colocó en un matraz bola, en donde se adicionó sodio metálico como agente desecante y se dejó en reflujo bajo atmósfera de argón durante 24h. Los alquinos difenilacetileno, fenilacetileno, 1-fenil-1propino y 4-fenil-3- butin-2-ona, así como los fosfitos P(OEt)₃, P(O*I*Pr)₃, P(OBu)₃, P(OPh)₃ and P(OSiMe₃)₃ fueron adquiridos en Aldrich y se almacenaron en la caja seca antes de ser usados. Los alguinos 1a-1d fueron sintetizados usando la metodología reportada por Sutherland y Woodgate.⁷⁴ Los compuestos NiCl₂.6H₂O, NiF₂ y NiBr₂.3H₂O fueron provistos por Aldrich, fueron secados y desoxigenados a presión reducida durante 4 horas. Posteriormente se almacenaron en la caja de guantes antes de su uso en catálisis. El [Ni(COD)₂] previo a utilizarse fue purificado disolviéndolo en THF y posteriormente filtrando la disolución sobre Celita empacada en una pipeta Pasteur bajo atmósfera de argón. En seguida, se evaporó el disolvente de la disolución resultante a presión reducida y el sólido se dejó secar por 4 horas. El CDCl₃ fue adquirido en Cambridge Isotope Laboratories. Los espectros de RMN fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Varian Unity de 300 MHz. Los desplazamientos químicos están referidos al desplazamiento químico del CDCl₃ y en el caso de los espectros de ³¹P{¹H} a la referencia externa de H₃PO₄ al 85%. Las determinaciones de CG-EM se realizaron en un equipo Agilent Technologies

⁷⁴ Woodgate, P.D.; Sutherland, H. S. J. Organomet. Chem. 2001, 629, 131-144.

G3171A equipado con una columna capilar de diámetro pequeño (30 m * 0.25mm * 0.25μm) con una fase estacionaria de fenilmetilsilicona al 5% y flujo de helio (99.999%).

3.6.2 Metodología de evaluación catalítica

3.6.2.1 Hidrofosfonilación de difenilacetileno

Los reactivos fueron cargados en matraces Schlenk (50 mL) equipados con válvula Rotaflo en el interior de la caja seca. Los reactivos que fueron adicionados fueron: NiCl₂.6H₂O (4 mg, 0.0168 mmol), difenilacetileno (300 mg, 1.68 mmol) y P(O*i*Pr)₃ (701 mg, 3.36 mmol). Enseguida, la disolución toma una coloración azul, el matraz Schlenk cerrado se sacó de la caja de guantes y se dejó con agitación vigorosa en un baño a temperatura de 160 °C durante 42 h (excepto en los experimentos indicados en la **Tabla 1**). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, fue expuesta al aire, se filtró sobre celita y fue analizada por CG-MS. Típicamente se obtuvieron disoluciones de crudo de reacción color naranja y a simple vista no se detectó la formación de níquel metálico. Las características del método cromatográfico utilizado para el análisis son: Horno: 40 °C (8 min) hasta 240°C (20 °C/min), durante 12 minutos. Temperatura del inyector: 300 °C. Flujo de gas acarreador (He): 0.4 mL/min. En los experimentos de la **Tabla 3** (entradas 2-4) se emplearon 2 mL del respectivo disolvente.

Para recuperar el producto **2** fue necesario usar una columna cromatográfica por gravedad. Para ello se usó como fase estacionaria silica gel (tamaño de partícula 63-200 mm), la mezcla empleada para eluir el compuesto de interés está formada por hexano/acetato de etilo. El producto fue recuperado como un aceite amarillo con un 91% de rendimiento.

73

3.6.2.2 Prueba de gota de mercurio

Se repitió el procedimiento de hidrofosfonilación de difenilacetileno usando los reactivos y las cantidades de estos descritas en el rubro anterior. A esta mezcla de reacción de color violeta se le adicionó una gota de mercurio elemental tridestilado y el gel formado se dejó en agitación vigorosa y calentamiento (160 °C) durante 42 h. Al transcurrir el tiempo de reacción se obtuvo un crudo de reacción color naranja con mercurio elemental suspendido. Esta mezcla se dejó enfriar, se expuso al aire y se filtró sobre Celita. Enseguida fue analizada por CG-EM.

3.6.2.3 Uso de diferentes precursores catalíticos de Ni en los experimentos de catálisis

Típicamente se cargaron 0.0168 mmol del compuesto de Ni dado, difenilacetileno (300 mg, 1.68 mmol) y P(O*i*Pr)₃ (701mg, 3.36 mmol) en un matraz Schlenk equipado con una válvula Rotaflo. Estando fuera de la caja seca, el matraz se dejó en agitación vigorosa y en calentamiento (160 °C) durante 42 h. Los crudos de reacción que fueron expuestos al aire se filtraron sobre Celita y se analizaron mediante CG-EM.

3.6.2.4 Preparación de H(O)P(OR)₂ a partir de P(OR)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O

El experimento típico consistió en adicionar NiCl₂.6H₂O (4 mg, 0.0168mmol) y 3.36 mmol del trialquil fosfito correspondiente (P(OEt)₃, P(O*i*Pr)₃, P(O*n*Bu)₃, P(OPh)₃ and P(OSiMe₃)₃) en un matraz Schlenk equipado con una válvula Rotaflo. En cada caso se formaron disoluciones de color violeta, excepto cuando se usó P(OPh)₃ que permaneció incolora en todo momento. Las disoluciones se dejaron en agitación y calentamiento (160 °C) durante 42 h. Después de concluido el tiempo de reacción, los crudos de reacción se

dejaron enfriar, se expusieron al aire, se filtraron sobre Celita y se analizaron mediante CG-EM.

3.6.2.5 Hidrofosfonilación de una serie de alquinos

En un matraz Schlenk se adicionaron NiCl₂.6H₂O (4 mg, 0.0168 mmol), P(O*i*Pr)₃ (701 mg, 3.36 mmol, 1.68 mmol del alquino correspondiente y 1.5 mL de tolueno (excepto en los experimentos indicados en la Tabla 8 que se realizaron en ausencia de disolvente). El matraz se retiró de la caja seca, se dejó en agitación vigorosa y en calentamiento (160 °C) durante 42 h. Posteriormente el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, fue expuesto al aire, se filtró sobre Celita y enseguida fue analizado por CG-EM. Típicamente se observaron crudos de reacción de color naranja.

3.6.2.6 Caracterización del Diisopropil[(E)-1,2-difeniletenil]fosfonato]



128.69, 128.82, 129.53, 129.6, 130.39, 132.74 (*J*_{P,C}= 179.25 Hz), 134.93, 135.23, 135.91,136.01,142.78 (*J*_{P,C}= 10.5 Hz); ³¹**P-RMN** (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 15.83.

4. Hidrofosfonilación de nitrilos usando trialquil fosfitos en presencia de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico y Et₃B como ácido de Lewis



Fragmentos de este capítulo fueron presentados en la publicación: "Nickel-Catalyzed Hydrophosphonylation of Aromatic Nitriles Assisted by Lewis Acid" Rosa E. Islas, Juventino J. García* *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1337-1345.

4.1 Antecedentes

4.1.1 Mimetismo estructural de los ácidos fosfónicos con los ácidos carboxílicos y su aplicación en química medicinal

Los ácidos fosfónicos son considerados análogos estructurales a los ácidos carboxílicos. De hecho, algunos ácidos fosfónicos suelen ser reconocidos por enzimas o receptores en lugar de sus análogos los ácidos carboxílicos (de aminoácidos) con lo que se logra que puedan ser empleados como falsos sustratos o inhibidores que impidan o que faciliten ciertas funciones biológicas.⁷⁵ A pesar de que exhiben actividad biológica semejante a la de los ácidos carboxílicos, existen diferencias importantes entre estos compuestos, por ejemplo: a) el grupo ácido fosfónico posee una disposición tetragonal, mientras que el grupo ácido carboxílico tiene una disposición plana, b) el ácido fosfónico presenta mayor grado de acidez que su contraparte el ácido carboxílico y c) finalmente el grupo ácido fosfónico ejerce un mayor impedimento estérico que su contraparte. Además de los ácidos fosfónicos existe una gran variedad de compuestos que presentan el fragmento estructural N-C-P, por ejemplo: los aminofosfonatos APs, aminobisfosfonatos, los ácidos fosfínicos y sus derivados péptidos (**Esquema 37**). Esta clase de compuestos también son de interés por ser metabolitos secundarios que pueden aislarse de ciertos organismos y porque una gran parte de los ejemplos sintetizados en el laboratorio han demostrado tener actividad biológica que se asocia a la inhibición de enzimas que son claves para el metabolismo de las células. La inhibición de las enzimas ocurre por la capacidad que tienen los APs de formar interacciones con las especies que se localizan en los sitios activos de las enzimas. Es decir, puede formar enlaces por puente de hidrógeno con aminoácidos o formar

⁷⁵ A. Macchiarulo, R. Pellicciari J. Mol. Graphics Modell., 2007, 26, 728-739.

interacciones iónicas con aminoácidos en su forma iónica o con iones metálicos. Cada estructura que se muestra en el **Esquema 37** tiene asociado el principio activo de fármacos que se comercializan para el tratamiento de enfermedades como la hipertensión o la osteoporosis, con la excepción del derivado de **AP** que no ha sido comercializado, sino que actualmente se encuentra en la fase de ensayos clínicos.



Esquema 37. Estructura general de compuestos que presentan el fragmento N-C-P y ejemplos representativos de compuestos que presentan actividad farmacológica.

Los α -**AP**s se han usado como ligantes para sintetizar compuestos de coordinación de Cu

y han sido probados in vitro como agentes anticancerígenos usando líneas celulares HT-

29 de cáncer de colon. Los resultados de estas pruebas han demostrado que estos

complejos exhiben alta actividad anticancerígena y que tienen asociados valores bajos de

IC₅₀ (IC₅₀= 14.2 μ M), que son comparables con la referencia común: el *cis*-platino (Esquema 38).⁷⁶



Esquema 38. Ejemplos de complejos de Cu con ligantes α-APs que han demostrado actividad anticancerígena.

En años más recientes se han desarrollado compuestos de coordinación a base de Pt usando como ligantes compuestos de tipo monoaminofosfonato que también han presentado actividad anticancerígena en líneas de células tumorales (**Esquema 39**).⁷⁷ Además, esta serie de compuestos demostraron actividad para inhibir metaloproteinasas de la matriz extracelular. En particular, el compuesto **A** ha exhibido actividad anticancerígena en líneas celulares resistentes al cisplatino y ha demostrado baja toxicidad en celulas sanas con respecto a la toxicidad de la referencia (cisplatino), por lo que es un buen candidato para ser empleado como fármaco anticancerígeno.

⁷⁶ H. A. L. El.Boraey, A. A. A. El-Gokha, I. E. T. El-Sayed, M. A. Azzam *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 2142-2153.

⁷⁷ X. Huang, R. Huang, S. Gou, Z. Wang, H. Wang *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 1305-1323.



Esquema 39. Compuestos de Pt con ligantes que en su estructura contienen α -APs

4.1.2 Uso de los ácidos aminofosfónicos y de los aminofosfonatos en

agroquímica

Los ácidos aminofosfónicos y los **AP**s han despertado el interés en el desarrollo de agroquímicos como herbicidas y pesticidas, ya que presentan actividad fitotóxica en plantas y cultivos celulares, además, algunos estudios afirman que son agroquímicos no persistentes. Como se mencionó antes, la efectividad de estos compuestos se asocia a la inhibición de enzimas que son claves para el metabolismo de las plantas. El ejemplo más representativo de este grupo de compuestos es el *N*-(phosphonometil) glicina mejor conocido como glifosato, ya que es uno de los herbicidas más usados en el mundo y de

hecho se estima que su comercialización alcanzará los 8.79 billones de dólares durante el 2019.⁷⁸

El glifosato fue comercializado por Monsanto bajo el nombre de Roundup® y es un herbicida de amplio espectro, que se usa principalmente para eliminar maleza que compite con el crecimiento de los cultivos. Se absorbe a través del follaje de las plantas y su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima 5-enolpiruvishikimato-3-fosfato sintasa que es la involucrada en la síntesis del triptófano, fenilalanina y tirosina. Estos aminoácidos son esenciales para la construcción de las proteínas de las plantas por lo que inhiben su crecimiento y con ello, también se detiene el crecimiento de estas.⁷⁹

Diversos grupos de investigación se han dado a la tarea de sintetizar derivados de APs como **A**, **B**, **C**, **D** y **E** (**Esquema 40**) para probar su efectividad en la inhibición de enzimas que son clave en el crecimiento de plantas.⁸⁰ El interés por desarrollar nuevos herbicidas surge debido a que cada vez es más frecuente que algunos tipos de maleza sean resistentes a los efectos de los herbicidas más comunes o se busca sustituir a los herbicidas tradicionales debido a su toxicidad o persistencia en el ambiente.

⁷⁸ Transparency Market Research (2014) Glyphosate market for genetically modified and conventional crops-global industry analysis, size, share, growth, trends and forecast 2013-2019. https://www.transparencymarketresearch.com/report-toc/1362

⁷⁹ a) M. E. Richmond, *J. Environ. Stud. Sci.* **2018**, *8*, 416-434. b) J.-L. Chen, W. Tang, J.-Y. Che, K. Chen, G. Yan, Y.-C. Gu, D.-Q. Shi *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 7219-7229. c) J.-y. Che, X.-y. Xu, Z.-L. Tang, Y-c. Gu, D.-q. Shi *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1310-1313.

⁸⁰ a) G. Forlani, P. Kafarski, B. Lejczak, P. Wieczorek, *J. Plant Growth Regul* **1997** *16*, 147-152. b) G. Forlani, A. Occhipinti, L. Berlicki, G. Dziedziola, A. Wieczorek, P. Kafarski, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 3193-3199. c) G. Forlani, L. Berlicki, M. Duó, G. Dziedziola, S. Giberti, M. Bertazzini, P. Kafarski *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6792-6798.



Esquema 40. Estructura de α -APs que presentan actividad herbicida en experimentos realizados in vivo.^{81b}

4.1.3 Métodos de síntesis de α -aminofosfonatos

4.1.3.1 Métodos tradicionales de síntesis: metodología de Pudovik

La metodología más conocida para la formación de APs es la desarrollada por Pudovik en 1950 y consiste en la adición nucleofílica de un fosfito a compuestos con enlaces C=N, en presencia de una base⁸¹. La propuesta mecanística más aceptada consiste en la formación de un anión del dialquilfosfito asistido por una base. Enseguida, el anión reacciona con la doble ligadura para dar lugar al AP correspondiente. Este procedimiento se puede realizar en ausencia o presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, los que son libres de ácidos de Lewis necesitan condiciones de reacción más severas. Por

⁸¹ Z. Wang *Comprenhensive Organic Name Reactions and Reagents* 1^a Ed., **2010** John Wiley & Sons, Inc., pp. 2280-2283.

ejemplo, para obtener los α -(4-antipiril)amino fenilmetilfosfonatos **A** es necesario usar temperaturas de calentamiento entre 90-130 °C y los rendimientos van de moderados a altos (**Esquema 41a**)⁸². En cambio, la adición de ácido fosfónico a la imina **B** en presencia de BF₃.Et₂O como ácido de Lewis se realiza en condiciones suaves de reacción y da lugar al **AP** correspondiente **C** con un rendimiento del 82%.⁸³ Esta metodología es tolerante al uso de dialquil y trialquilfosfitos para obtener los productos de interés en rendimientos altos (**Esquema 41b**).



Esquema 41. Obtención de APs usando la metodología de **a**) Pudovik y **b**) de Pudovik en presencia de BF₃.Et₂O como ácido de Lewis.

С

Cabe mencionar que también existen las versiones de síntesis estereoselectiva de α -APs

usando la reacción de Pudovik, en las que se logra la estereoselectividad mediante el uso

de reactivos quirales (dialquilfosfitos o iminas) o bien usando reactivos proquirales en

⁸² a) Z.-G. Li, R.-Q. Huang, R.-L. Shao, Y. Zhao, Y.-X. Long Phosphorus, Sulfur, and Silicon 1999, 155,

^{137-145.} b) Z.-G. Li, R.-Q. Huang, H.-Y. Li, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* 1999, 147, 455.

⁸³ T. E. Ali, S. M. El-Edfawy, Res. Chem. Intermed. 2016, 42, 1329-1347

presencia de catalizadores con quiralidad definida.⁸⁴ En este sentido, el grupo de Chen ha usado iminas derivadas de carbohidratos como la *N*-galactosilaldimina para inducir quiralidad en los productos de reacción.⁸⁵ Esta aldimina ha sido empleada de forma exitosa para obtener *N*-galactosil α -aminoalquilfosfonatos, con buenos rendimientos diastereoméricos.

4.1.3.2 Métodos tradicionales de síntesis: metodología de Kavachnik-Fields

La metodología de Kavachnik Fields junto con la desarrollada por Pudovik son utilizadas frecuentemente en la obtención de α -APs y ácidos aminofosfónicos. La reacción de Kavachnik-Fields consta de tres componentes una amina secundaria o primaria, un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y dialquilfosfitos (**Esquema 42**). Este tipo de transformación se puede realizar en presencia o ausencia de catalizadores. Los catalizadores suelen ser de distinta naturaleza: resinas ácidas (amberlita (H⁺) o amberlita-IR 120)⁸⁶, ácidos de Bronsted (P(O)(OH)₂Ph),⁸⁷ aminas (Et₃N),⁸⁸ sales metálicas (FeCl₃, Cu(OTf)₂, InCl₃),⁸⁹ entre otros.



Esquema 42. Reacción general de Kabachnik-Fields.

⁸⁴ M. Ordoñez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, F. J. Sayago *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1745-1784

⁸⁵ Y. Wang, F. Wang, Y. Wang, Z. Miao, R. Chen Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 2339-2344.

⁸⁶ a) A. K. Bhattacharya, D. S. Rana, I. K. Polanki, M. S. Khan, S. Iram *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 146-152. b) A. K. Bhattacharya, K. C. Pannecouque, E. De Clerq *ChemMedChem*, **2012**, *7*, 1601-1611.

⁸⁷ M. Bedolla-Medrano, E. Hernández-Fernández, M. Ordoñez Synlett, **2014**, 1145-1149.

⁸⁸ P. T. Todorov, N. D. Pavlov, B. L. Shivachev, R. N. Petrova, J. Martínez, E. D. Naydenova, M. Calmes *Heteroat. Chem.* **2012**, 23, 123-130.

⁸⁹ a) A. A. Shady, S. M. A. Bakr, M. D. Khidre *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 71-79. b) M. Skorenski, J. Oleksyszyn, M. Siencyk *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4975-4977.

El mecanismo que impera en esta transformación depende de la naturaleza de los reactivos y existen dos variantes que se diferencian entre sí por el tipo de intermediario formado.⁹⁰ El primero consiste en la formación de una imina a partir del grupo carbonilo y la amina primaria o secundaria. De tal manera que en un segundo paso de reacción el dialquilfosfito reaccione con la imina correspondiente (**Esquema 43**). La otra ruta propone que el dialquilfosfito reacciona con el grupo carbonilo del aldehído o cetona en cuestión para dar lugar a un α -hidroxifosfonato **C**, el cual mediante una reacción de sustitución nucleofílica en presencia de la amina origina el AP correspondiente (**Esquema 44**).



Esquema 43. Mecanismo vía el intermediario imina propuesto para la reacción Kabachnik-Fields



Esquema 44. Mecanismo via el intermediario α-hidroxifosfonato para la reacción Kabachnick-Fields.

⁹⁰ G. Keglevich, E. Bálint Molecules 2012, 17, 12821-12835.

Xu y colaboradores ⁹¹ publicaron la síntesis de α -APs mediante la metodología de Kavachnik-Fields partiendo de aldehídos, derivados de anilina y trietilfosfito en presencia de sales cuaternarias de amonio derivadas del 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) como catalizador, siendo el clorhidrato correspondiente ([HDABCO]CI) la más efectiva en las condiciones estudiadas. Esta metodología es aplicable a una variedad de aldehídos (17 ejemplos) y derivados de anilina (3 ejemplos), para obtener los α -APs correspondientes en rendimientos que van de moderados a altos usando condiciones de reacción suaves. La desventaja de esta propuesta es el uso de [HDABCO]CI en proporciones estequiométricas (**Esquema 45**).



Esquema 45. Obtención de α -APs en presencia de [H-DABCO]CI.

Por su parte Rezaei y colaboradores ⁹² informaron la síntesis de α -APs y bis(α -aminofosfonatos) mediante una metodología tri-componente usando FeCl₃ como catalizador. Los APs se obtuvieron con rendimientos altos (87-95%) a partir de una amplia variedad de aldehídos (**Esquema 45**).

⁹¹ Y.-Q. Yu, D.-Z. Xu Synthesis **2015**, *47*, 1869-1876

⁹² Z. Rezaei, H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. Ghaderi, M. R. Jafari, A. A. Jafari, H. R. Zare *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*(11), 4266-4275.



Esquema 46. Obtención de α-APs usando la estrategia tricomponente catalizado por FeCl₃.

También se ha estudiado la formación estereoselectiva de enlaces C-P mediante el uso de aminas, fosfitos, carbonilos con un átomo de carbono α quiral y catalizadores quirales. Por ejemplo, List y colaboradores emplearon un ácido de Bronsted quiral (*S*)-**A** (10 mol%) para catalizar la reacción entre 2-aril-adehidos, *p*-anisidina y di-(pent-3-il) fosfito usando ciclohexano como disolvente en condiciones suaves de reacción (50° C), obteniendo altos valores de diasteroselectividad y una enantioselectividad moderada (**Esquema 47**).⁹³

⁹³ X. Cheng, R. Goddard, G. Buth, B. List Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 5079-5081.



Esquema 47. Síntesis estereoselctiva de α-APs mediante la estrategia multicomponente en presencia de un catalizador quiral.

4.1.3.3 Métodos tradicionales de síntesis: hidrofosfonilación de nitrilos

En 1957 Lerch and Kottler informaron por primera vez la síntesis de aminobisfosfonatos mediante una reacción entre nitrilos y trihalogenuros de fósforo⁹⁴. A partir de ese entonces se han publicado una serie de metodologías análogas. En general, se trata de procedimientos que requieren del uso de halogenuros de fósforo en presencia de ácidos fuertes (H₃PO₃ o sistemas formados por H₃PO₃/PCl₃ o PCl₃/H₃PO₃/PhSO₃H). Los nitrilos más utilizados son de tipo alifático, mientras que el uso de nitrilos aromáticos es muy poco frecuente. Otro aspecto que es necesario comentar es que en ningún caso es posible obtener el α -AP correspondiente, en cambio, se obtienen los α -aminobisfosfonatos en

⁹⁴ a) W. Goldeman, A. Kluczynski, M. Soroka Tetrahedron Lett. 2012, 53, 5290-5292.

rendimientos de bajos a moderados. Esto se puede explicar por el uso de compuestos de fósforo altamente reactivos como PCl₃, PBr₃ o H₃PO₃ y que además se usan en exceso. A continuación, se describen algunos ejemplos representativos de la hidrofosfonilación de nitrilos.

Los ácidos 1-aminoalquiliden-1,1-bisfosfonicos que tienen la estructura general de **A** (**Esquema 48**) fueron sintetizados en 2005 por Szajnman y colaboradores a partir de los correspondientes nitrilos alifáticos, en condiciones de reacción severas. Los productos de interés se obtuvieron con rendimientos bajos a moderados. Este trabajo es interesante, ya que se incluyó el estudio de la actividad biológica de los fosfonatos y se encontró que estos son inhibidores de la Trypanosoma cruzi pirofosfato sintasa que es una enzima presente en el parásito causante de la enfermedad de Chaga's. ⁹⁵



Esquema 48. Obtención de ácidos aminofosfónicos a partir de nitrilos alifáticos usando halogenuros de fósforo en condiciones ácidas.

Hasta el momento se han reportado dos metodologías para realizar la hidrofosfonilación de BN, la primera fue informada por Grigorovich y colaboradores en 1984. El procedimiento consiste en calentar al BN y el H₃PO₃, en presencia de AlCl₃ como ácido

⁹⁵ S. H. Szajnman, E. L. Ravaschino, R. Docampo, J. B. Rodriguez *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4615-4690.

de Lewis a altas temperaturas para obtener el ácido 1-aminobenziliden-1,-1-bisfosfonato A en rendimientos de 80-90% (**Esquema 49**).⁹⁶



Esquema 49. Hidrofosfonilación de BN usando ácido fosfórico y AlCl₃

De la misma forma, el grupo de Prishchenko informó la síntesis de ésteres de silicio derivados de ácidos α -aminobisfosfónicos, partiendo de acetonitrilo, BN y 3-cianopiridina (tres ejemplos, **Esquema 50**). Cabe mencionar que para la obtención de estos compuestos es necesario realizar varios pasos de reacción usando temperaturas altas, tiempos de reacción altos y en todos los casos se obtuvieron los compuestos aminobissililfosfonatos.⁹⁷



Esquema 50. Obtención de amino bissililfosfonatos a partir de nitrilos aromáticos y alifáticos.

⁹⁶ V. D. Romanenko, V. P. Kukhar *ARKIVOC* **2012** (iv) 127-166.

⁹⁷ A. A. Prischenko, M. V. Livantsov, O. P. Novikova, L. I. Livantosova, G. M. Averochkin, V. S. Petrosyan *Heteroatom Chem.* **2015**, *26*(6), 405-410.

4.1.3.4 Métodos síntesis de aminofosfonatos: procedimientos que emplean catalizadores de metales de transición

Recientemente, se han implementado estrategias para sintetizar APs en presencia de metales de transición, siendo la activación del enlace C-H y la reducción de iminofosfonatos o enaminofosfonatos las más empleadas. En este tipo de metodologías es necesario partir de compuestos que presentan en su estructura el enlace C-P, para ello se requiere sintetizarlos previamente. Además, en la hidrogenación de iminas es necesario hacer uso de hidrógeno molecular que es un reactivo caro que proviene de fuentes no renovables y que, además, por su peligrosidad requiere de un manejo adecuado. En seguida, se presentan ejemplos recientes que dan cuenta de estos procedimientos:

Wang y colaboradores estudiaron el acoplamiento descarboxilativo entre α -aminoácidos, fosfitos u óxidos de fosfina y aldehídos, catalizado por el sistema Cul/DIPEA (**Esquema 51a**).⁹⁸ Los autores basaron su trabajo en la formación *in situ* de un intermediario tipo iluro de azometino **A**, que se forma mediante la condensación de prolina y un aldehído. Este intermediario reacciona con el ácido fosfónico correspondiente en presencia de un catalizador de Cu(I) y una base para formar el enlace C-P del α -AP (**Esquema 51b**). La estrategia es interesante, ya que permite obtener α -APs a partir de materias primas simples y disponibles comercialmente. Sin embargo, requiere del uso de altas proporciones del precursor catalítico y temperaturas de calentamiento elevadas. Además,

⁹⁸ D. Yang, D. Zhao, L. Mao, L. Wang, R. Wang *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (15), 6426-6431.

no es una metodología del todo amigable, puesto que libera al ambiente dióxido de carbono que es considerado un gas que contribuye al efecto invernadero.



Esquema 51. a) Reacción general de acoplamiento C-P descarboxilativo, **b)** intermediario clave en el mecanismo de reacción de acoplamiento C-P descarboxilativo.

En 2014 el grupo de Wang dio a conocer una manera de introducir aminas a la posición α de fosfonatos (**Esquema 52**).⁹⁹ La estrategia consiste en la formación *in situ* de compuestos de organozinc que reaccionan con aminas en la forma de *O*-acilhidroxilaminas en presencia de un catalizador de cobre para formar el enlace C-N del aminosfosfonato. Con esta metodología es posible usar una variedad importante de O-acilhidroxilaminas que permiten introducir diversas aminas (cíclicas y acíclicas) a los fosfonatos correspondientes usando condiciones suaves de reacción. No obstante, los derivados de aminas y los fosfonatos de partida no son comercialmente disponibles, sino que se sintetizan previamente.

⁹⁹ S. L. McDonald, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1867-1871.



Esquema 52. α-Aminación de fosfonatos en presencia del sistema Zn(tmp)₂/CuCl₂/Bipyr.

Recientemente, Sivasankar y su grupo de investigación informaron la obtención de APs mediante la reacción de inserción del enlace N-H de anilinas en α -fenil diazo fosfonatos **A**. Para ello, también emplearon un precursor catalítico de cobre.¹⁰⁰ Esta metodología tiene la ventaja de emplear agua como disolvente, lo que es interesante para diversas aplicaciones biológicas como el marcaje de proteínas con la introducción de un grupo fosfonato en su estructura (**Esquema 53**). Sin embargo, tiene la desventaja de que los compuestos de tipo α -fenil diazo fosfonato no están disponibles comercialmente y además por su alta reactividad es necesario manipularlos en condiciones controladas.



Esquema 53. Reacción general de inserción N-H entre anilina y α-fenil diazo fosfonato. En cuanto a la hidrogenación de iminofosfonatos y enaminofosfonatos los precursores catalíticos más empleados son a base de metales de transición tardía como Rh, Ru, Ir o

¹⁰⁰ K. Ramakrishna, J. M. Thomas, C. Sivasankar J. Org. Chem. **2016**, *81*, 6426-6431.

Pd.¹⁰¹ El grupo de Taller informó la reducción asimétrica del (formamido)etenil fosfonato **B** en presencia de un catalizador de Rh(I) con lo que logró la obtención de ácidos *L*-(1aminoetil) fosfónicos **C** con 76% de ee (**Esquema 54**).¹⁰²



Esquema 54. Hidrogenación catalítica de enamido fosfonatos.

Recientemente, el grupo de Zhou informó la hidrogenación catalítica de tosiliminofosfonatos **E** en presencia del sistema Pd(OCOCF₃)₂/(*R*)-DifluorPhos (**Esquema 55**).¹⁰³ Con esta metodología es posible obtener α -*N*-tosil-amino fosfonatos **E** a partir de una variedad de α -iminofosfonatos lineales y cíclicos **F** con alto grado de estereoselectividad >85% ee. Para obtener los α -APs es necesario remover el grupo tosilo es necesario realizar un tratamiento ácido con la mezcla formada por ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético y tioanisol. Cabe mencionar que los tosiliminofosfonatos lineales y cíclicos usados como materias primas se obtienen mediante tres pasos de síntesis, con rendimientos totales que van de moderados a altos.

¹⁰¹ J. A. Ma Chem. Soc. Rev. **2006**, 35, 630-636.

¹⁰² J. J. Taller, *USP*, 5, 321, 153 (**1994**)

¹⁰³ Z. Yan, B. Wu, X. Gao, M.-W. Chen, Y. G. Zhou, Org. Lett. **2016**, *18*, 692-695.



Esquema 55. Hidrogenación estereoselectiva de α-iminofosfonatos **a)** lineales y **b)** cíclicos catalizada por Pd.

4.2 Objetivos

4.2.1 Objetivo general

Desarrollar metodologías de adición del enlace P–H de H-P(O)(OR)₃ a insaturaciones mediadas o catalizadas por compuestos de níquel y con ello formar compuestos organofosforados (con enlaces P-C o N-C-P).

4.2.1.1 Objetivos particulares

- Objetivo particular 1 OP1: Establecer las condiciones de reacción en condiciones catalíticas de formación de α-aminofosfonatos a partir de materias primas sencillas y comercialmente disponibles como los trialquilfosfitos y nitrilos aromáticos. Para ello, se usarán compuestos de Ni(II) como precursores catalíticos.
- Objetivo particular 2 OP2: Usar las condiciones de reacción generales establecidas en el OP1 para probar una serie de trialquilfosfitos y nitrilos en la obtención de α-aminofosfonatos.

4.3 Hipótesis

Se espera que el NiCl₂.6H₂O sea útil como precursor catalítico en reacciones tándem. De tal modo que:

- catalicen la formación de H-fosfitos a partir de trialquilfosfitos y, en un paso subsecuente...
- 2) catalicen reacciones de adición de los H-fosfitos formados a nitrilos.

4.4 Resultados y Discusión

4.4.1 Búsqueda de condiciones de reacción de hidrofosfonilación de benzonitrilo

El estudio de la hidrofosfonilación de nitrilos se inició eligiendo como materias primas modelo al benzonitrilo **BN** y al triisopropil fosfito, y usando las condiciones generales para la hidrofosfonilación de difenilacetileno, que fueron establecidas antes (**Capítulo 3**, **Esquema 34**).¹⁰⁴ En el **Esquema 56** se puede observar que en las condiciones de partida se obtuvo una conversión del BN del 8% para dar lugar principalmente a productos de la hidrófisis (**17a-c**), aunque también se detectó la formación de la imina **17e** que proviene de la hidrogenación del grupo –CN del BN.



Esquema 56. Reacción modelo de hidrofosfonilación usando BN como materia prima y tomando las condiciones establecidas previamente con alquinos.

Enseguida, se decidió efectuar un experimento en el que se disminuyó la proporción del fosfito de partida con la finalidad de corroborar si el exceso de fosfito dirige la reactividad hacia la hidrólisis del BN. También se realizaron experimentos a menor temperatura para observar su efecto sobre las condiciones iniciales. Con las modificaciones a las condiciones de reacción se logró inhibir la reacción de hidrólisis, sin embargo; en los tres

¹⁰⁴ Islas, R.E.; García, J.J. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 4125-4131.

casos se detectaron conversiones inferiores al 5% del compuesto de partida y en ninguno de ellos se detectaron compuestos derivados de la adición del fosfito al BN (**Tabla 9**).

$(\mathbf{CN}_{+} \mathbf{P}(\mathbf{O}^{i}\mathbf{Pr})_{3} \xrightarrow{\mathbf{NiCl_{2}.6H_{2}O(1\%)}}_{,42h} \mathbf{NH}^{i}\mathbf{Pr}$										
Entra da	P(O ⁱ Pr)₃	Temperatura °C	Conv. BN (%)	Rendimiento 17a (%)						
1	1	160	3	3						
2	2	140	4	4						
3	2	130	3	3						

Tabla 9. Variación de proporción de P(O/Pr)₃ y temperatura en la reacción modelo^a

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón y fueron calentadas a 160 °C, 140 °C y 130 °C, respectivamente. Condiciones de reacción (equiv.) 1: *x*: 0.01 de BN, triisopropil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS.

4.4.2 Uso de ácidos de Lewis en la hidrofosfonilación de benzonitrilo

Se exploró la reactividad de una serie de ácidos de Lewis en la reacción entre el BN y P(O*I*Pr)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O (**Tabla 10**). Se encontró que en las condiciones estudiadas el Et₃B promueve la formación del AP **18** con alta selectividad y una conversión moderada del BN (34%, entrada 1). También se usó B(CH(CH₃)(C₂H₅))₃ y no se detectó la formación del producto de interés lo que se puede atribuir, en este caso, a que el grupo alquilo presenta mayor impedimento estérico, lo que impide que el sustrato sea activado (entrada 2). Además, se probaron otros compuestos que son considerados ácidos de Lewis más fuertes como el AlCl₃ y el BF₃.OEt₂. Éstos se usaron en diferentes proporciones; sin embargo, en ningún caso ocurrió la formación del compuesto de interés (entradas 3-5). En cuanto al AlCl₃, es posible que su baja solubilidad en el medio de

reacción impidiera la activación del sustrato. En cambio, el BF₃.OEt₂, a pesar de ser altamente soluble en el medio, tampoco da lugar al producto deseado puesto que se consume por completo, para formar aductos con el trialquil fosfito. Cuando se realiza la reacción en ausencia de ácidos de Lewis tampoco hay formación del AP esperado, lo que corrobora el papel del ácido de Lewis para promover la formación de especies de benzonitrilo con mayor susceptibilidad para reaccionar con nucleófilos y con ello formar el producto esperado. Dado que el producto de interés se obtuvo en presencia de Et₃B, este fue usado en los experimentos subsecuentes para establecer las condiciones generales de reacción.

	+ 2 \downarrow_{0}^{P}	NiCl ₂ .6H ₂ O (5 mol %) LA (1 equiv) 140 °C, 42 h Tolueno	H_2N
		Conv.	Rendimiento
Entrada	LA	PhCN	18 ^{a,c}
		(%)	(%)
1	BEt ₃	34	76
2	$B(CH(CH_3)(C_2H_5))_3$	<1	nd
3	AICI ₃	<1	nd
4 ^d	BF ₃ .OEt ₂	<1	nd
5 ^{b,d}	BF ₃ .OEt ₂	<1	nd
6		7	nd

Tabla 10. Uso de ácidos de Lewis en la reacción modelo de hidrofosfonilación de BN en
presencia de NiCl₂.6H₂O ^a

^a Todas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) con válvula Rotaflo y se colocaron en baños de aceite estabilizados a 140 °C. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 2: 1: 0.05 of BN, triisopropil fosfito, ácido de Lewis y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 2: 0.1: 0.05 of BN, triisopropil fosfito, ácido de Lewis y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^dTemperatura= 0-20 °C. ^cRendimiento del producto aislado. nd= no detectado. Las conversiones se determinaron mediante CG/EM. La conversión se calculó tomando como base la proporción de BN que no reaccionó.

A continuación, se describen los experimentos que condujeron a establecer las condiciones generales de reacción. Para mayor claridad, en la **Tabla 11** se muestra únicamente la selectividad hacia la formación del producto de interés que es el α -AP 18, para consultar los subproductos (como el iminobisfosfonato 19, α -aminobisphosphonate 20, *N*-(fenilmetilen) bencenetanamina 21 y 2,4,5-trifenilimidazol 22 que fueron identificados solo en algunos de los experimentos, es necesario remitirse a la **Tabla 1S** que está incluida en la sección de Anexos.

En primer lugar, se extendió el tiempo de reacción de 42 a 100 h; sin embargo, no hubo un incremento importante en la conversión del BN (entrada 1). Entonces, se decidió incrementar la proporción de $P(O/Pr)_3$ y con ello, aumentar la formación de la especie H- $P(O)(O/Pr)_2$, susceptible de adicionarse al fragmento -CN del BN, en el medio de reacción. No obstante, esta modificación no repercutió de manera importante en la conversión del BN (entrada 2). De esta manera, se decidió incrementar primero del Et₃B (entrada 3). Con esto, se logró obtener una conversión mayor (82%). A continuación, se incrementó el porcentaje del precursor catalítico de Ni a un 10% y se observó una conversión mucho más alta (98%, entrada 4) en un menor tiempo de reacción.

A partir de estas observaciones, se decidió incrementar nuevamente la cantidad de Et₃B sobre las condiciones descritas y aunque mejoró la conversión se registró una caída importante en la selectividad (entrada 5).

Adicionalmente, se estudiaron otros precursores catalíticos de Ni(II) y Ni(0) comercialmente disponibles, aunque de mayor costo que NiCl₂.6H₂O, pero en ningún caso las conversiones y selectividades observadas se equipararon con aquellas que se obtuvieron al usar NiCl₂.6H₂O. Se realizó además un experimento control, en ausencia del precursor catalítico de Ni cuyo resultado mostró que el centro metálico es indispensable para que en las condiciones de reacción planteadas se obtenga la mayor conversión de BN (entrada 13). Por otra parte, se utilizó la prueba de gota de mercurio para conocer el tipo de mecanismo predominante en la reacción de estudio, a partir de la cual se concluyó que el mecanismo es de tipo homogéneo (entrada 14), ya que no existe diferencia considerable en la conversión y selectividad de la reacción al comparar los resultados de dicha prueba con las condiciones optimizadas (entrada 3).

101

Tabla 11. Búsqueda de las condiciones generales de reacción de hidrofosfonilación de BN usando Et₃B como ácido de Lewis^a



					10		
Entrada	Compuesto de Ni [mol%]	P(O ⁱ Pr) ₃	Et₃B	Tiempo (h)	Conv. PhCN (%)	Selectividad 1	
1	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	2	1	100	69	76	
2	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	3	1	100	75	74	
3	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	3	2	100	82	73	
4	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	98	88 (83) ^e	
5	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	3	84	99	39	
10 ^b	Ni(OAc) ₂ (10%)	3	2	84	81	52	
11 ^b	Ni(acac) ₂ (10%)	3	2	84	72	60	
12 ^b	Ni(COD) ₂ (10%)	3	2	84	76	72	
13 ℃		3	2	84	49	82	
14 ^d	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	93	81	
15 ^f	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	99	74	

^aTodas las reacciones se realizaron usando 1.5 mL de tolueno en un matraz Schlenk (50 mL) con una válvula Rotaflo, y se colocaron en baños de aceite estabilizados a 140 °C. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: x: y: z de BN, triisopropil fosfito, Et₃B y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bProporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 3: 2: 0.1: de BN, triisopropil fosfito, Et₃B y compuesto de Ni, respectivamente. ^cProporciones de los reactivos en el experimento control: 1: 3: 2 de BN, triisopropil fosfito y Et₃B, respectivamente. ^dProporciones de los reactivos en la prueba de homogeneidad: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃By NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Además, se adicionó una gota de mercurio metálico tridestilado. ^eRendimiento calculado usando el peso del producto aislado. ^fTemperatura= 160 °C. La conversión total se determinó con base en la proporción de BN y se determina sumanto 1, 1S, 2, 3 y 4 (Consultar la tabla completa en la sección de Anexos, **Tabla S1**). ND= No Detectado. Las conversions se determinaron mediante CG/EM.

Además de tolueno se probaron otros disolventes (**Gráfico 1**). Los mejores resultados se obtuvieron al emplear disolventes desoxigenados de baja polaridad como el tolueno y mesitileno; mientras que la conversión y selectividad decayeron conforme se incrementó la polaridad del disolvente empleado. Estos resultados coinciden con la reactividad observada al emplear el sistema catalítico en la hidrofosfonilación de alquinos.



Gráfico 1. Efecto del disolvente en la hidrofosfonilación de BN

^aTodas las reacciones se realizaron usando 1.5 mL de tolueno en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo, y se colocaron en baños de aceite estabilizados a 140 °C. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃B y NiCl₂.6H₂O, respectivamente.

4.4.3 Uso de trialquilfosfitos y nitrilos aromáticos en las condiciones generales de

hidrofosfonilación

En el Esquema 57 se muestran los resultados de probar los fosfitos: P(OEt)₃, P(OBu)₃ y

P(OSiMe₃) en las condiciones generales de hidrofosfonilación. En este caso se muestra

que el rendimiento del producto esperado es menor cuando se emplean los sustituyentes

etilo y butilo. Mientras que al emplear P(OSiMe)3 en las condiciones generales de reacción

no se observa conversión alguna del BN. Lo que se puede atribuir a que el fosfito, en las

condiciones estudiadas, da lugar a diversos productos distintos de H-P(O)(OSiMe₃)₂ que es el necesario para realizar la hidrofosfonilación.





^aTodas las reacciones se realizaron usando 2 mL de tolueno en un matraz Schlenk (50 mL) con una válvula Rotaflo, y se colocaron en baños de aceite estabilizados a 140 °C. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃B y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bRendimiento determinado con el peso del producto aislado. En todos los casos, las conversions se determinaron mediante CG/EM.

Para tener una idea del alcance de esta metodología se usaron como sustratos los nitrilos aromáticos que se presentan en el **Esquema 58**. Se encontró que el p-trifluorometil **BN-e** da lugar al AP correspondiente en la mitad del tiempo que el BN. Mientras que al usar pmetoxi benzonitrilo **BN-h** es necesario emplear un mayor tiempo de reacción que el usado con BN. Esto se puede explicar considerando por los efectos electrónicos de los sustituyentes en el anillo aromático y que repercuten en las propiedades electrofílicas del carbono del grupo -CN del BN. Por tanto, al usar grupos electroatractores como es el caso del trifluorometano, el carbono del CN será más electrofílico que el grupo CN del BN y será más susceptible a la incorporación de nucleófilos. Por otro lado, cuando se usa un grupo fuertemente electrodonador como el metoxilo, el carbono al que se hace referencia es menos electrofílico y por ello será menos susceptible a reaccionar con nucleófilos. De la misma forma, al emplear *p*-fluoro benzonitrilo **BN-g** y 4-cianopiridina **23** que presentan enlaces CN electrofílicos, la transformación se realiza de manera exitosa para dar lugar a los respectivos α -APs. Al utilizar 4-toluenonitrilo **BN-f** en donde el sustituyente -Me es moderadamente electrodonador la reacción no es tan eficiente comparado con el uso de BN, ya que la conversión del **BN-d** es menor que cuando se usa BN.

Además, se probó un nitrilo alifático como el adamantano nitrilo **24** con el que la conversión de la materia prima fue muy baja. Lo que puede deberse al impedimento estérico del grupo adamantano, que hace menos propenso al enlace CN al acercamiento de la especie H-P(O)(OR)₂ para dar lugar a la hidrofosfonilación correspondiente. Además, el grupo adamantano al ser un grupo más electrodonador que el anillo bencénico del BN será más difícil activar el CN para que reaccione con un nucleófilo.



Esquema 58. Nitrilos aromáticos usados en las condiciones generales de hidrofosfonilación de nitrilos.

^a Todas las reacciones se realizaron usando 2 mL de tolueno en un matraz Schlenk (50 mL) con una válvula Rotaflo, y se colocaron en baños de aceite estabilizados a 140 °C. Proporciones de los reactivos establecidas en mol: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃B y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bRendimiento determinado con el peso del producto aislado. ^cRendimiento determinado usando CG/EM tomando como referencia al nitrilo aromático correspondiente. ^dTiempo de reacción: 48 h. En todos los casos, las conversiones se determinaron mediante CG/EM.
Es interesante resaltar que al usar el nitrilo **25** en presencia de triisopropil fosfito y el NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico, el producto de interés fue detectado con alta conversión y selectividad usando condiciones de reacción más suaves y sin necesidad de emplear el ácido de Lewis (**Tabla 2**, entrada 3). Esto se explica porque el carbono del grupo CN del 2,3,4,5,6-pentafluorobenzonitrilo **25** es más electrofílico, por tanto, es más susceptible a la incorporación de la unidad H-fosfito que origina el producto de interés.

Tabla 12. Hidrofosfonilación del 2,3,4,5,6-pentafluorobenzonitrilo 25



Entrada	Et₃B	Temperatura (°C)	Tiempo	Conv.	Selectividad ^a	
			(h)	PhCN (%)	1i	
1	3	140	24	99	84	
2	3	100	16	99	89	
3		100	16	98	93	

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón y 2 mL de disolvente. Condiciones de reacción (equiv.): 1: 3: 2: 0.1 de 25, trialquil fosfito, Et₃B and NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bCondiciones de reacción (equiv.): 1: 3: 2: 0.1 de 25, trialquil fosfito, and NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Rendimiento del producto aislado. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS.

4.4.4 Hidrofosfonilación de BN usando HP(O)(O*i*Pr)₂: pruebas preliminares

Con la finalidad de optimizar el tiempo de reacción se decidió realizar la hidrofosfonilación

de nitrilos aromáticos en 2 pasos (Esquema 13). En el primer pasó se realizó la formación

de H-P(O)(OiPr)² a partir del P(OiPr)³ y en presencia de NiCl₂.6H₂O. El diisopropilfosfito se detectó con una selectividad del 80% y la conversión del triisopropilfosfito fue de 99% en un tiempo de reacción de 108 h. Una vez formado el H-P(O)(OiPr)², a la mezcla de reacción anterior se le adicionó el BN y Et₃B. Cabe resaltar que en un tiempo de reacción de 24h se detectó una conversión del nitrilo del 94% para dar lugar a la formación del α -AP **18** y aminobisfosfonato **20**, siendo este último el de mayor selectividad. En este caso se propone que la selectividad hacia el compuesto **20** se debe a que la especie H-P(O)(OiPr)² al encontrarse en exceso es más reactiva en las condiciones de estudio que cuando se va formando de manera paulatina a partir de P(OiPr)₃.

Si bien el paso de hidrofosfonilación se realiza en menor tiempo que las condiciones generales discutidas anteriormente (**Esquema 59**), existe la desventaja de emplear más de 100h de calentamiento en la formación de H-P(O)(OiPr)₂, por lo que se planteó como alternativa realizar la hidrólisis del P(OiPr)₃ para formar H-P(O)(OiPr)₂ en un menor tiempo.



Esquema 59. Hidrofosfonilación de BN usando H-P(O)(*I*Pr)₂ formado previamente en presencia de NiCl₂.6H₂O en condiciones catalíticas.

La hidrólisis del P(O*i*Pr)₃ dio lugar al HP(O)(O*i*Pr)₂ con alta selectividad y alta conversión del fosfito de partida. Como se esperaba el tiempo de calentamiento es considerablemente más corto que el empleado en el caso anterior (**Esquema 60**). Al medio de reacción resultante se le adicionó BN, BEt₃ y NiCl₂.6H₂O y la nueva mezcla se mantuvo en agitación y calentamiento durante 24h. Una vez más se encontró que la selectividad de la reacción favorece la formación del α -aminobisfosfonato **20** sobre la formación del α -AP, aunque la conversión del BN fue del 57%. Fue necesario incrementar el tiempo de reacción hasta un total de 50h para obtener una conversión de la materia prima cercana al 100%.



Esquema 60. Hidrofosfonilación de BN en dos pasos: 1) formación de HP(O)(O*i*Pr)₂ mediante la hidrólisis de P(O*i*Pr)₃ y 2) reacción de adición al enlace CN del BN.

Finalmente, se realizó una prueba empleando HP(O)(O*i*Pr)₂ formado a partir de la hidrólisis del P(O*i*Pr)₃ [**Esquema 61**] y como segundo paso de reacción se adicionó BN, NiCl₂.6H₂O y un exceso de BEt₃. Se detectó un cambio drástico en la selectividad de la reacción, ya que el producto mayoritario de la reacción fue la *N*-(fenilmetilen) bencenetanamina **21**. Mientras que el α -AP **18** se identificó con un porcentaje de selectividad cercano al 30%.

Además, es interesante hacer notar que en las condiciones de reacción se detectó la formación del 2,4,5-trifenilimidazol **22**. Nuestro grupo de investigación ha informado que este tipo de compuestos de alto valor agregado se pueden obtener a partir de una variedad de BNs, en presencia del precursor catalítico de Ni(I) e hidrógeno molecular en altos rendimientos.¹⁰⁵



Esquema 61. Hidrofosfonilación de BN en dos pasos: 1) formación de HP(O)(O*i*Pr)₂ mediante la hidrólisis de P(O*i*Pr)₃ y 2) reacción de adición al enlace CN del BN usando un exceso de Et₃B.

Las posibles rutas de formación de cada producto identificado se presentan en el **Esquema 62**. En primer lugar, se propone la formación de la especie HP(O)(O*I*Pr)₂ a partir de P(O*I*Pr)₃ (en exceso) en presencia de NiCl₂.6H₂O. Se propone que la imina **A** se forma mediante la hidrogenación del BN en presencia del catalizador de Níquel (**Esquema S68a**, en Anexos) y además **A** se plantea como un intermediario común en la reacción de hidrofosfonilación del BN y en la formación de la imina **21**.

¹⁰⁵ a) Zerecero-Silva, P.; Jimenez-Solar, I.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Applied Catalysis A: General* **2009**, *3*23, 230-234. b) García, J.J.; Zerecero-Silva, P.; Reyes-Rios, G.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10121-10123.

La obtención del α -AP **18** se puede explicar mediante un mecanismo tipo Pudovik a partir de la imina **A** en presencia de H-P(O)(O*i*Pr)₂ catalizado por NiCl₂.6H₂O (**Esquema S69**, en Anexos) y la incorporación de una segunda unidad de HP(O)(O*i*Pr)₂ al α -AP **18** explica la formación del aminobisfosfonato **20** (**Esquema S70**, en Anexos). Cabe mencionar que la selectividad hacia **20** ocurre al partir de HP(O)(O*i*Pr)₂ formado en un paso anterior y cuando se encuentra en exceso.

La formación de la imina **21** se puede explicar haciendo alusión a los mecanismos de formación de iminas a partir de nitrilos aromáticos que han sido reportados antes.¹⁰⁶ Es decir, la imina **A** en un proceso de reducción catalizado por Ni puede generar a la amina primaria **B** (**Esquema S68b**, en Anexos) que a su vez reacciona con la imina **A** para formar **21** liberando NH₃. Finalmente, la formación del imidazol **22** se vería favorecida por el exceso de Et₃B en el medio de reacción al incrementar la electrofilia del carbono del grupo -CN.

¹⁰⁶ D. B. Bagal, B. M. Bhanage, Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 883-900.



Esquema 62. Rutas plausibles de obtención de compuestos organofosforados y productos de reducción del BN.

4.5 Conclusiones

Se realizó la hidrofosfonilación de BN usando P(O*i*Pr)₃, NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico y BEt₃ como ácido de Lewis. El Et₃B fue indispensable para realizar la transformación debido a que promueve que el carbono del grupo CN sea más electrofílico y, por tanto, es más suceptible a reaccionar con nucleófilos.

Se realizó la hidrofosfonilación de una serie de nitrilos usando las condiciones generales establecidas para el BN y se observó que los nitrolos aromáticos cuyo átomo de carbono del grupo CN era más electrofílico (como 4-trifluorometilbenzonitrilo, 4-fluorobenzonitrilo y 4-cianopiridina) eran más reactivos que los nitrilos cuyo átomo de carbono del grupo CN era rico en electrones (4-toluenonitrilo, 4-metoxibenzonitrilo y el adamantano nitrilo).

Cabe resaltar que usando un derivado de benzonitrilo con un grupo CN más activado hacia el ataque electrofílico como el 2,3,4,5,6-pentafluorobenzonitrilo es posible prescindir del ácido de Lewis y realizar la transformación en condiciones más suaves que las establecidas con BN.

Se demostró que el HP(O)(O*i*Pr)₃ es una especie con una alta reactividad en la hidrofosfonilación de nitrilos, ya que al usarse como materia prima es posible abatir el tiempo de reacción de forma considerable. Además, usando esta especie es el reactivo de partida es posible cambiar la selectividad de la reacción hacia la formación del aminobisfosfonato correspondiente.

Asimismo, partiendo de $HP(O)(OiPr)_2$ y Et₃B en exceso en las condiciones de hidrofosfonilación se identificaron productos que provienen de la hidrogenación del BN como la *N*-(fenilmetilen) bencenetanamina y el trifenilimidazol correspondiente. De acuerdo con lo anterior, en el futuro sería interesante profundizar en el estudio de hidrogenación e hidrofuncionalización de BN usando $HP(O)(OiPr)_2$ para lograr la obtención de aminobisfosfonatos o para obtener productos de hidrogenación de alto valor agregado.

4.6 Sección experimental

4.6.1 Métodos generales

Todas las manipulaciones se realizaron usando la técnica Schlenk y cada uno de los experimentos se llevaron a cabo en una caja MBraun con atmósfera de Argón (Praxair, 99.998%) en condiciones de oxígeno y humedad rigurosamente controladas (<1 ppm). Se usaron disolventes grado reactivo (tolueno, mesitileno, THF, 1,4-dioxano, isopropanol) distribuidos por J. T. Baker que fueron secados y desoxigenados mediante métodos

estándar y fueron almacenados con malla molecular 4 A bajo atmósfera de argón en la caja MBraun antes de su uso. El tolueno y el mesitileno se secaron usando sodio metálico como agente desecante y se mantuvieron en reflujo con atmósfera de Argón durante 24 h. El 1,4-dioxano grado reactivo se hizo pasar por una columna de alúmina con la finalidad de eliminar peróxidos remanentes, la fracción colectada se colocó en un matraz bola, en donde se adicionó sodio metálico como agente desecante y se dejó en reflujo bajo atmósfera de argón durante 24h. Los nitrilos BN, 4-trifluoro benzonitrilo, 4-fluoro benzonitrilo, 4-metoxi benzonitrilo, 4-tolueno nitrilo, 4-cianopiridina, adamantanonitrilo, los fosfitos P(OEt)₃, P(O/Pr)₃, P(O/Ph)₃, P(OPh)₃ and P(OSiMe₃)₃ y el Et₃B fueron adquiridos en Aldrich y se almacenaron en la caja seca antes de ser usados. Los compuestos NiCl_{2.6}H₂O, Ni(OAc)₂ y Ni(acac)₂ fueron provistos por Aldrich, fueron secados y desoxigenados a presión reducida durante 4 horas, posteriormente se almacenaron en la caja de guantes antes de su uso en catálisis. El [Ni(COD)2] previo a utilizarse fue purificado disolviéndolo en THF y posteriormente filtrando la disolución sobre Celita empacada en una pipeta Pasteur bajo atmósfera de argón, en seguida, se evaporó el disolvente de la disolución resultante a presión reducida y el sólido se dejó secar por 4 horas. El CDCl₃ fue adquirido en Cambridge Isotope Laboratories. Los espectros de RMN fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos están referidos al desplazamiento químico del CDCl₃ y en el caso de los espectros de $^{31}P{^{1}H}$ a la referencia externa de H₃PO₄ al 85%. Los espectros de IR fueron obtenidos en el equipo FT-IR Perkin Elmer (Spectrum Two). Las determinaciones de CG-EM se realizaron en un equipo Agilent Technologies G3171A equipado con una columna capilar

de diámetro pequeño (30 m * 0.25mm * 0.25 μ m), con una fase estacionaria de fenilmetilsilicona al 5% y flujo de helio (99.999%).

4.6.2 Metodología de evaluación catalítica

4.6.2.1 Hidrofosfonilación de BN usando las condiciones generales de reacción

Los reactivos fueron cargados en matraces Schlenk (50 mL) equipados con válvula RotaFlo en el interior de la caja seca. Los reactivos que fueron adicionados son: NiCl₂.6H₂O (23 mg, 0.012 mmol), P(OR)₃ (3.6 mmol), nitrilos aromáticos (1.2 mmol), Et₃B (236 mg, 2.4 mmol) y se disolvieron en 2 mL de tolueno. Enseguida, el tubo Schlenk cerrado se sacó de la caja de guantes y se dejó con agitación vigorosa en un baño a temperatura de 140 °C en tiempos de 48 a 84 h (consultar **Tabla 11**). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, fue expuesta al aire, se filtró sobre celita y fue analizada por CG-MS. Las características del método cromatográfico utilizado para el análisis son: Horno: 40°C (8 min) hasta 240°C (20 °C/min), durante 12 minutos. Temperatura del inyector: 300 °C. Flujo de gas acarreador (He): 0.4 mL/min.

Los crudos de reacción se transfirieron a un embudo de separación y se le adicionaron 15 mL de CH₂Cl₂. Se realizaron 3 extracciones con HCl al 8% (3 x 15 mL) y posteriormente la fase acuosa se trató con K₂CO₃ hasta obtener un pH básico. La disolución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Se colectaron las fracciones y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se eluyó en una columna cromatográfica por gravedad. Para ello se usó como fase estacionaria silica gel (tamaño de partícula 63-200 mm), la mezcla

de elución empleada para eluir el compuesto 1 fue hexano/acetato de etilo/metanol. El producto fue recuperado como un aceite amarillo con un 91% de rendimiento.

4.6.2.2 Prueba de gota de mercurio

Se repitió el procedimiento descrito antes usando los reactivos y las cantidades señaladas. A esta mezcla de reacción de color naranja se le adicionó una gota de mercurio elemental tridestilado y el gel formado se dejó en agitación vigorosa y calentamiento (140°C) durante 84 h. Al transcurrir el tiempo de reacción se obtuvo un crudo de reacción con mercurio elemental suspendido. Esta mezcla se dejó enfriar, se expuso al aire y se filtró sobre celita. Enseguida fue analizada por CG-EM.

4.6.2.3 Uso de diferentes precursores catalíticos de Ni en los experimentos de catálisis

Típicamente se cargaron 0.097 mmol del compuesto de níquel (ver **Tabla 11**), P(O*i*Pr)₃ (605 mg, 2.91 mmol), BN (100 mg, 0.97 mmol), Et₃B (190 mg, 1.94mmol) y se disolvieron en 1.5 mL de tolueno en un matraz Schlenk equipado con una válvula Rotaflo. Estando fuera de la caja seca, el matraz se dejó en agitación vigorosa y en calentamiento (140 °C) durante 42 h. Los crudos de reacción que fueron expuestos al aire se filtraron sobre Celita y se analizaron mediante CG-EM.

4.6.2.4 Hidrofosfonilación de una serie de nitrilos y trialquil fosfitos

En un matraz Schlenk se adicionaron NiCl₂.6H₂O (23 mg, 0.097 mmol), P(O*I*Pr)₃ (605 mg, 2.91 mmol), BN (100 mg, 0.97 mmol), Et₃B (190 mg, 1.94mmol) y se disolvieron en 1.5 mL de tolueno El matraz se retiró de la caja seca, se dejó en agitación vigorosa y en calentamiento (160 °C) durante 42 h. Posteriormente el crudo de reacción se dejó enfriar

a temperatura ambiente, fue expuesto al aire, se filtró sobre Celita y enseguida fue analizado por CG-EM. Típicamente se observaron crudos de reacción de color naranja.

4.6.2.5 Hidrofosfonilación de BN en dos pasos

a) En un matraz Schlenk con válvula Rotaflo se adicionaron NiCl₂.6H₂O (17 mg, 0.073 mmol) y P(O*I*Pr)₃ (303 mg, 1.45 mmol). Este se dejó en agitación vigorosa en un baño de aceite a 140 °C. La reacción fue monitoreada por cromatografía de gases con detector de masas, para ello, se tomaron alícuotas de la mezcla de reacción (dentro de la caja seca), por periodos de 24 h hasta que la materia prima se consumió en su totalidad (108 h de calentamiento en total). Posteriormente se adicionaron los siguientes reactivos: BN (50 mg, 0.49 mmol), Et₃B (48 mg, 0.49 mmol) y 1 mL de tolueno. El matraz sellado se retiró de la caja de guantes y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa en un baño de aceite a 140 °C durante 24 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se expuso al aire, se filtró sobre Celita y se analizó por CG-EM.

b) En un matraz Schlenk con válvula Rotaflo se adicionaron P(O*i*Pr)₃ (303 mg, 1.45 mmol) y H₂O (18 mg, 1 mmol) y 0.5 mL de tolueno. Este se retiró de la caja seca y se dejó en agitación vigorosa en un baño de aceite a 140 °C durante 16 h. Se tomó una alícuota de la mezcla de reacción (dentro de la caja seca) para ser analizada por CG-EM y con ello verificar la formación de H-P(O)(O*i*Pr)₂. Posteriormente se adicionaron los siguientes reactivos: BN (50 mg, 0.49 mmol), Et₃B (0.49 mmol o 1.47 mmol según sea el caso señalado en los **Esquemas 60** y **61**) y 1 mL de tolueno. El matraz sellado se retiró de la caja de guantes y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa en un baño de aceite a 140 °C durante tiempos de 24 a 50 h (ver **Esquemas 60** y **61**). Posteriormente,

la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se expuso al aire, se filtró sobre Celita y se analizó por CG-EM.

 4.6.3 Caracterización de los α-aminofosfonatos (18, 18b, 18e, 18f y 18g) obtenidos mediante hidrofosfonilación de nitrilos aromáticos (BN, BN-a, BN-c, BN-d y BN-d) usando trialquilfosfitos.

18 α-amino-α-fenilmetanofosfonato de diisopropilo. Aceite ligeramente amarillo (Rendimiento del producto aislado= 82%).¹H-RMN (300.52 MHz, CDCl₃): δ =0.96 (d, J_{H,H}= 6.0 Hz, 3H), 1.12-1.25 (m, 9H), 1.81 (s, 2H), 4.1 (d, J_{H,P}= 17.1 Hz 1H), 4.44(m, 1H), 4.55(m, 1H) 7.13-7.32 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.48, 23.88, 24.15, 24.20, 54.46 (d, J_{P,C}= 150.5Hz), 71.02 (d, J_{P,C}= 7.6 Hz), 71.34 (d, J_{P,C}= 7.6 Hz), 127.71, 127.88, 127.96, 128.29, 128.32, 137.88 (d, J_{P,C}= 3.2Hz); ³¹P{¹H}-RMN (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 22.85. IR: ν(N-H) 3400 and 3300 cm⁻¹, (C-N) 1250 cm⁻¹, (P=O) 1000 cm⁻¹,

18b α -amino- α -fenilmetanofosfonato de dietilo.



Diethyl α-amino-α-phenylmethanephosphonate. Aceite ligeramente amarillo (Rendimiento aislado del producto aislado= 53%). ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃): δ =1.08 (t, *J*_{H,H}= 7.1 Hz, 3H), 1.15

(t, $J_{H,H}$ = 7.1 Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.16 (d, $J_{H,P}$ = 17.2Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H); ¹³C{¹H}-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.23, 16.36, 54.01 (d, $J_{P,C}$ = 149.5Hz), 62.60 (d, $J_{P,C}$ = 7.2 Hz), 62.74 (d, $J_{P,C}$ = 7.3 Hz), 127.59, 127.67, 127.77, 128.34, 128.37, 137.61 (d, $J_{P,C}$ = 3.6Hz); ³¹P{¹H} RMN (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 24.86. IR: ν (N–H) 3340 y 3380 cm⁻¹, (C-N) 1237 cm⁻¹, (P=O) 1019 cm⁻¹,



18ea-amino-a-[4-(trifluorometil)fenil]metanofosfonatodediisopropilo.Diisopropylα-amino-α-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanephosphonate.Sólidoblanco.(Rendimientodelproductoaislado=86%).1H RMN(300.52 MHz,CDCl₃): δ =1.00 (d, J_{H,H}=6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J_{H,H}=6.0 Hz, 3H), 1.25

(d, $J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 3H), 1.26 (d, $J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 3H), 1.85 (s, 2H), 4.25 (d, $J_{H,P}$ = 18 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 7.57 (m, 4H); ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.51, 23.77, 23.98, 24.03, 54.16 ($J_{P,C}$ = 150.1 Hz), 122.25, 125.05 (m), 125.88, 128.10, 128.19, 129.44, 129.97; ³¹P{¹H} RMN (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 21.95. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ =-62.55 (s, CF₃-aromatic). IR: ν (N–H) 3480 and 3430 cm⁻¹, (C-F) 1328 y 1106 cm⁻¹, (C-N) 1221 cm⁻¹, (P=O) 980 cm⁻¹,



1.89 (br s), 2.27 (s, 3H), 4.07 (d, $J_{H,P}$ = 18 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H); ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.52, 23.91, 24.11, 24.21, 54.7 ($J_{P,C}$ = 151.0 Hz), 70.95, 71.30, 127.74, 127.82, 128.99, 129.02, 134.76, 137.4; ³¹P{¹H} RMN (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 23.48.



18g α-amino-α-[4-fluorofenil] metanofosfonato Diisopropyl αamino-α-[4-fluorophenyl] methanephosphonate. Aceite ligeramente amarillo. Rendimiento del producto aislado= 86%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): .¹H NMR (300.52 MHz, CDCl₃): δ =1.01 (d,

 $J_{H,H}$ = 6.2 Hz, 3H), 1.11-1.20 (m, 9H), 1.81 (br s, 2H), 4.10 (d, $J_{H,P}$ = 16.7 Hz, 1H), 4.03-4.60 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.34-7.40(m, 2H); ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.57, 23.89, 24.07, 24.17, 53.71 ($J_{P,C}$ = 151.4 Hz), 71.13, 71.40, 115.17 (d, $J_{C,F}$ = 21.4 Hz), 129.53 (d, $J_{C,F}$ = 8.1 Hz), 133.62, 162.35 (d, $J_{C,F}$ = 242.7 Hz); ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 22.86. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ =-114.8 (s, F-aromático). IR (N-H) 3387 y 3309 cm⁻¹, (C-F) 1105 cm⁻¹, (C-N) 1224 cm⁻¹, (P=O) 981 cm⁻¹.

5. Ciclotrimerización de alquinos terminales en presencia de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico



Como ya se ha descrito con anterioridad, la hidrofuncionalización de alquinos terminales y aromáticos disustituidos, en presencia de NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico, da lugar a productos de ciclotrimerización de los alquinos correspondientes (**Tabla 8**, entradas 1-3).

Estos resultados nos llevaron al desarrollo de una estrategia para establecer las condiciones generales de la ciclotrimerización de alquinos. De manera análoga a los capítulos anteriores, se describen de manera breve los antecedentes cercanos a esta sección del trabajo doctoral. En seguida, se mostrarán los objetivos e hipótesis y finalmente, se presentarán las conclusiones.

5.1 Antecedentes

5.1.1 Importancia de los compuestos aromáticos

Los compuestos aromáticos son un grupo importante de moléculas que están presentes en la naturaleza, por ejemplo, en la estructura de moléculas pequeñas como los aminoácidos histidina, fenilalanina, triptófano y tirosina que son de vital importancia para el metabolismo de las células. También se pueden encontrar en productos naturales que poseen actividad farmacológica y muchos de estos se usan en el desarrollo de nuevos fármacos, ya sea como principios activos o como modelos que sirven de base para en la investigación farmacéutica. Algunos de estos pueden clasificarse como analgésicos, antibióticos, antivirales, antifúngicos, anti-protozoarios, opioides, agentes antitumorales, entre otros.¹⁰⁷ Algunos ejemplos de principios activos presentes en medicamentos que contienen en su estructura fragmentos aromáticos se representan en el **Esquema 63**.

¹⁰⁷ P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140* (14), 4751-4755.

Por lo antes mencionado, los compuestos aromáticos tienen gran importancia comercial y algunos de ellos se producen a gran escala. Por ejemplo, cada año la industria petroquímica produce cerca de 35 millones de toneladas de benceno, tolueno, o-xileno y p-xileno que sirven de materias primas para otras industrias.



Esquema 63. Estructuras de compuestos aromáticos que poseen activiad farmacológica

5.1.2 Obtención de derivados del benceno usando metales de transición

Existen numerosas metodologías tradicionales para obtener compuestos aromáticos y estas se clasifican principalmente como reacciones de sustitución. En la actualidad, se han desarrollado procedimientos eficientes que involucran el uso de catalizadores de metales de transición que permiten la obtención de este tipo de compuestos. Un ejemplo representativo es la cicloadición [2+2+2] catalizada por metales de transición que, a diferencia de las reacciones clásicas de sustitución en el anillo bencénico, se considera como una metodología de conformidad con la economía atómica.¹⁰⁸

La cicloadición [2+2+2] mediada por metales de transición o también conocida como ciclotrimerización es una estrategia permitida por simetría que da lugar a la formación de

¹⁰⁸ I. P. Kumar, P. J. Louie, *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction* (Ed.: K. Tanaka), Wiley, NJ, **2013**, pp. 37-69.

tres enlaces sigma C-C de compuestos aromáticos a partir de tres enlaces π de alquinos, por ello es altamente exotérmica liberando alrededor de 142 Kcal/mol de energía.¹⁰⁹ Cabe mencionar que la energía de activación para realizar este tipo de transformaciones es de 60-80 Kcal/mol, que es difícil obtener en la ausencia de catalizadores de metales de transición.¹¹⁰ En este tipo de transformaciones se pueden emplear diversos sustratos como alquinos, nitrilos, alquenos, iminas, isocianatos e isotiocianatos que en presencia de los sistemas catalíticos (a base de casi 15 metales de transición)¹¹¹ adecuados pueden generar derivados de bencenos, piridinas y piridonas (**Esquema 64**).



[M] = [Co], [Ru], [Rh], [Ni], [Pd], [Ir], [Nb X= C, N

Esquema 64. Representación general de la reacción de cilotrimerización en presencia de metales de transición.

La ciclotrimerización de alquinos mediada por precursores catalíticos de níquel fue descubierta por el grupo de Reppe en 1948 y para ello, se usó acetileno como materia prima para dar lugar a dos posibles productos de cicloadición, el benceno y el ciclooctatetraeno.¹¹² A partir de ese entonces, se han desarrollado múltiples sistemas catalíticos a base de níquel y otros metales de transición. Los precursores catalíticos de níquel más usados son Ni(CN)₂, [Ni(COD)₂], NiX₂ (X= Cl, Br), [Ni(acac)₂] y

¹⁰⁹ W. Zerong, *Comprenhensive organic name reactions and reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**, Hoboken, NJ, pp 2345.

¹¹⁰ a) R. D. Bach, G. J. Wolber, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2837. b) K. N. Houk, R. W. Strozier, N. G. Rondan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6797.

¹¹¹a) K. Tanaka, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508-518. b) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741-4767.

¹¹² M. B. Smith and Jerry March, *March's Advanced Organic Chemistry* 6th Ed. 2007 John Wiley & Sons, Inc. USA pp 1243-1250.

[Ni(CO)₂(Ph₃)₂].^{101,113} Además, los complejos de Ni se usan en conjunto con aditivos en proporciones estequiométricas. Estos suelen emplearse como ácidos de Lewis o como agentes reductores (AIMe₃¹¹⁴, Mg¹¹⁵, Et₂Zn/PhOH¹¹⁶ o NaBH₄^{102c}). Aditivos como los antes mencionados requieren de un manejo especial, ya que pueden reaccionar violentamente en presencia de humedad (AIMe₃, Et₂Zn) o su manipulación inadecuada puede originar riesgo de explosión por la liberación de hidrógeno molecular (NaBH₄). La trifenilfosfina es el ligante que se usa con mayor frecuencia en este tipo de sistemas catalíticos, en menor medida los carbenos N-heterocíclicos y los ligantes tipo pinza. En la mayoría de estos protocolos la selectividad es de moderada a buena, además se emplean condiciones de reacción en donde T>70 °C y los tiempos de calentamiento son largos (>24h).¹¹⁷

Cabe mencionar que en la reacción de ciclotrimerización de alquinos terminales mediada por metales de transición se pueden obtener una variedad de productos cíclicos (**Esquema 65**) y además existe la posibilidad de formar algún tipo de compuestos insaturados lineales. En la actualidad se ha logrado inducir la selectividad de la reacción para obtener de forma preferente los productos bencénicos con sustituciones en las posiciones 1,3,5 y 1,2,4 (**Esquema 65**, A y B, respectivmamente).



¹¹³ a) L. S. Meriwether, E. C. Colthup, G. W. Kennerly, R. N. Reusch, *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (12), 55-5163. b) L. P. Yur'eva, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 48. c) P. Chini, N. Palladino, A. Santabrogio, *J. Chem. Soc.* (*C*) **1967**, 836-840.

¹¹⁴ S. Ikeda, H, Kondo, N. Mori Chem. Commun. 2000, 815-816.

¹¹⁵ P. Alphonse, F. Moyen, P. Mazeroller *J Organomet. Chem.* **1988**, 345, 209-216

¹¹⁶ N. Mori, S. Ikeda, K. Odashima *Chem. Commun.* **2001**, 181-182.

¹¹⁷ J. A. Teske, A. Deiters *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1, 342-345.

Esquema 65. Posibles productos de oligomerización del fenilacetileno en presencia de catalizadores de metales de transición.

Por ejemplo, recientemente el grupo de Liu usó el sistema formado por NiCl₂/Zn/Znl₂ en presencia de 2-(benzimidazolil)-6-1-(arilimino)etil)-piridinas como ligantes para realizar la ciclotrimerización de alquinos terminales con rendimientos de bajos a altos y regioselectividad moderada (**Esguema 66**). ¹¹⁸



Esquema 66. Ciclotrimerización de alquinos terminales usando NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico.

En 2017 Sivasankar y colaboradores lograron realizar la cicloadición [2+2+2] mediante el uso de precursores catalíticos de Ni(II) con ligantes PN(H)P^{Ph}, PN(Me)P^{iPr} y PN(Me)P^{tBu}.¹¹⁹ Los mejores resultados, en cuanto a rendimiento y selectividad se refiere, fueron alcanzados al usar el complejo **A** y zinc como agente reductor en condiciones de reacción moderadas (**Esquema 67**). Lo interesante de su sistema catalítico consiste en que al usar alquinos con sustituyentes electrodonadores se obtienen derivados de benceno con sustitución 1,3,5- en mayores proporciones y aquellos con sustituyentes electroatractores dan lugar a los derivados bencénicos con sustituyentes en las posiciones 1,2,4- con alto grado de regioselectividad (hasta 95%).

¹¹⁸ C. Xi, Z. Sun, Y. Liu Dalton Trans. 2013, 42, 13327-13330.

¹¹⁹ M. Tamizmani, C. Sivasankar, J. Organomet. Chem. 2017, 845, 82-89.



Esquema 67. Ciclotrimerización de alquinos terminales en presencia del complejo de Ni con ligantes tipo pinza

En el mismo año el grupo de Zhao y Hor encontraron que el sistema Ni(acac)₂/sal de imidazolio/reactivo de Grignard es efectivo para la ciclotrimerización de alquinos disustituidos usando condiciones de reacción moderadas (**Esquema 68**).¹²⁰ Ellos lograron obtener el isómero **A** en mayor proporción (>97%), en rendimientos de reacción altos (>86%). Asimismo, lograron la ciclotrimerización de diarilacetelinos en altos rendimientos a pesar de que es difícil usar este tipo de sustratos en este tipo de transformaciones debido al impedimento estérico de los sustituyentes arilo.



Esquema 68. Ciclotrimerización de alquinos disustituidos asimétricos en presencia de Ni(acac)₂. Por otro lado, Blümel y colaboradores han reportado el uso de catalizadores de Ni soportados en silica mediante el uso de fosfinas mono y bidentadas.¹²¹ Este trabajo se obtiene como producto principal el producto bencénico no simétrico (con sustitución 1,2,5-) y lo que resulta más interesante es que el catalizador se puede reciclar varias veces lo

¹²⁰ F. Xue, Y. K. Loh, X. Song, W. J. Teo, J. Y. D. Chua, J. Zhao, T. S. A. Hor, *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 168-173.

¹²¹ S. Reinhard, P. Soba, F. Rominger, J. Blümel, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 589-602.

que permite obtener valores de TON elevados (hasta 7616). Sin embargo, esta metodología carece de aplicabilidad, ya que el único sustrato empleado hasta el momento ha sido el fenilacetileno.

5.1.3 Mecanismo de ciclotrimerización de alquinos en presencia de metales de transición

El mecanismo de ciclotrimerización puede explicarse mediante dos rutas como se ilustra en el **Esquema 69**.¹²² Los primeros dos pasos son comunes para ambas rutas y consisten en la sustitución de dos ligantes auxiliares (COD o fosfinas) por dos alquinos. La sustitución puede ser de tipo asociativa o disociativa dependiendo de la naturaleza del complejo metálico. En el segundo paso ocurre una reacción de acoplamiento oxidativo entre los alquinos coordinados al centro metálico para formar el metalaciclo de cinco miembros (IIIa', IIIa o IIIb). En diversos estudios teóricos se ha encontrado que éste es el paso limitante de la reacción. En el siguiente paso de la ruta A, un tercer alquino se coordina al metalaciclo IIIa', seguido de una cicloadición [4+2] para formar el 7 metalanorbonadieno (VI). Finalmente, el derivado bencénico se obtiene mediante una reacción de eliminación reductiva, lo que a su vez regenera a la especie catalítica. Cabe mencionar que esta ruta se ve favorecida con ligantes fuertemente donadores sigma.

En cambio, en la ausencia de ligantes fuertemente donadores sigma el mecanismo sigue la ruta (B), una tercera molécula de alquino se coordina al metalaciclo de cinco miembros para formar el intermediario IV que, en el siguiente paso, reacciona con alquinos

¹²² D. L. J. Broere, E. Ruitjer, *Synthesis* **2012**, 44, 2639-2672.

deficientes en electrones mediante una cicloadición [4+2] para generar el intermediario IX en donde el areno se coordina via η^4 al centro metálico.



Esquema 69. Rutas mecanísticas posibles que explican la cicloadición [2+2+2] catalizada por complejos de metales de transición.

5.2 Objetivos

5.2.1 Objetivo general

Desarrollar una metodología de ciclotrimerización de alquinos terminales en presencia de precursores catalíticos de níquel y ligantes auxiliares comercialmente disponibles con la finalidad de obtener derivados bencénicos con alto grado de regioselectividad y que puedan competir con los métodos ya reportados en los que se usan compuestos de Ni(II).

5.2.1.1 Objetivo particular

- Objetivo Particular 1 (OP1): Establecer las condiciones generales de ciclotrimerización de alquinos terminales usando un sistema catalítico simple formado por NiCl₂.6H₂O y P(O*I*Pr)₃ como ligante auxiliar.
- Objetivo Particular 2 (OP2): Usar una serie de alquinos terminales derivados del fenilacetileno (con sustituyentes de distinta naturaleza electrónica en el anillo aromático) en las condiciones establecidas en el OP1 para realizar la reacción de ciclotrimerización.

5.3 Hipótesis

Con base en la reactividad observada para la hidrofuncionalización del fenilacetileno catalizada por NiCl₂.6H₂O. Se espera que que el NiCl₂.6H₂O sea útil como precursor catalítico en la ciclotrimerización de alquinos terminales en presencia de trialquilfosfitos. Y al igual que en los procesos de hidrofuncionalización se plantea que los trialquilfosfitos:

- 1) participen como agentes reductores del centro metálico que favorezcan la formación de especies catalíticamente activas de Ni en bajo estado de oxidación.
- 2) ligantes auxiliares del centro metálico.

5.4 Resultados y discusión

5.4.1 Búsqueda de las condiciones de ciclotrimerización de alquinos terminales en presencia del sistema NiCl₂.6H₂O/P(O*i*Pr)₃

Se usó como alquino terminal modelo al fenilacetileno en presencia del precursor catalítico y P(O*i*Pr)₃ como ligante. En primer lugar, se decidió realizar experimentos en los que se cambió la proporción del ligante P(O/Pr)₃ partiendo del hecho de que la ciclotrimerización se ve favorecida sobre la hidrofosfonilación del fenilacetileno usando bajas proporciones de ligante (Cap. 3 Tabla 8, entrada 3). Como resultado de estos experimentos se comprobó que el vinilfosfonato 24 se forma en menor cantidad a expensas del incremento del producto de ciclotrimerización 23. El papel del ligante en esta transformación es esencial puesto que al realizar la prueba control en ausencia de este la conversión de la materia prima es muy baja (**Tabla 13**, entrada 5). Una vez que se estableció la proporción adecuada de ligante que se usaría, se decidió realizar la reacción a temperaturas menores. Con esto, se encontró que la reacción procede de forma eficiente a una temperatura de 80 °C y usando un tiempo de reacción de 13 h; sin embargo, la conversión del fenilacetileno resulta ser del 95% (entrada 7). Para incrementar la conversión del alquino, se realizó un experimento adicional en el que la temperatura se mantuvo a 80°C por más tiempo (entrada 8). Enseguida, se realizaron experimentos para verificar la proporción mínima de NiCl₂.6H₂O que se emplearía y se demostró que es posible usar hasta 0.005 equivalentes de éste (con respecto a 1mmol de fenilacetileno), sin

comprometer demasiado los valores de conversión y de selectividad de la transformación (entrada 9). Cabe mencionar que los experimentos antes mencionados se realizaron en ausencia de disolvente lo que es destacable en toda transformación química, ya que se buscó usar un menor número de aditivos para disminuir la cantidad de residuos generados. También, se realizó un experimento usando las condiciones generales definidas para la reacción, y descritas en la entrada 9, para determinar la naturaleza del mecanismo catalítico de ciclotrimerización mediante la prueba de gota de mercurio (entrada 10). Con esta prueba fue posible concluir que el mecanismo es de tipo homogéneo, ya que la conversión y selectividad no se modificaron de manera considerable al comparar estos resultados con los de la entrada 9.





	P(O <i>i</i> Pr),		т	+	Conv A	Selectividad (%)		
Entrada			(10)			22	23	24
	(% mol)	(% mol)	(°C)	(h)	(%)			
1	2	1	130	24	100	4	20	4
2	1	1	130	24	100	9	84	2
3	0.5	1	130	24	100	11	84	<1
4	0.1	1	130	24	100	12	86	<1
5		1	130	24	3	5	95	n.d.
6	0.02	1	100	24	99	20	80	n.d.
7	0.02	1	80	13	95	18	82	n.d.
8	0.02	1	80	16	100	15	85	n.d.
9ª	0.02	0.5	80	16	100	13	87 (80)°	n.d.
10 ^{a,b}	0.02	0.5	80	16	97	15	85	n.d.

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) usando atmósfera controlada de argón. Condiciones de reacción (equiv.) 1: *x*: *y* del alquino, triisopropil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^aSe usó 1.5 mL de tolueno como disolvente. ^bAdemás se adicionó a la mezcla de reacción una gota de mercurio. ^c Rendimiento del producto aislado. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS.

5.4.2 Uso de una serie de alquinos terminales en las condiciones de

ciclotrimerización en presencia del sistema NiCl₂.6H₂O/P(O*i*Pr)₃

Se probaron derivados del fenilacetileno con sustituyentes en la posición cuatro del anillo bencénico en las condiciones generales de ciclotrimerización (**Tabla 13**, entrada 9). Se encontró que la reacción procede de forma eficiente tanto con sustituyentes electrodonadores moderados (metilo y terctbutilo, **Tabla 14**, entradas 1 y 2, respectivamente), como con sustituyentes electroatractores (flúor y trifluorometano, **Tabla 14**, entradas 4 y 5, respectivamente). En cambio, se encontró que al usar el 1-etinil-4-metoxibenceno la conversión del alquino no supera el 10%, lo que puede explicarse por la baja solubilidad del alquino en el medio de reacción (**Tabla 14**, entrada 3)¹²³. Asimismo, al usar derivados del fenilacetileno disustituidos con grupos electroatractores en diferentes posiciones (entradas 6 y 7) se obtuvieron valores altos de selectividad.

Estos resultados se pueden explicar teniendo en cuenta el mecanismo de ciclotrimerización **Ruta B** del **Esquema 69** (página 134), ya que se está empleando un sistema catalítico con un ligante auxiliar que no es un buen donador sigma. En este mecanismo, se propone que el paso determinante de la reacción de ciclotrimerización es la formación del metalaciclo **IIIb** o **IIIa** (**Esquema 69**).

¹²³ S. Oliveros-Cruz, A. Arévalo, J. J. García *J. Organomet. Chem.* **2017**, *831*, 1, 18-22.

Tabla 14. Ciclotrimerización de derivados del fenilacetileno con diferentes sustituyentes en el anillo aromático.



Entrada	25	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)
1	а	4-Me-C ₆ H ₅	н	97 (90:10)
2	b	4-t-Bu- C ₆ H ₅	н	99 (100)
3	С	4-OMe- C ₆ H₅	Н	4 (90:10)
4	d	4-F- C ₆ H ₅	Н	99 (90:10)
5	е	4-CF ₃ - C ₆ H ₅	Н	99 (95:5)
6	f	3-CF ₃	5-CF3	98 (96:4)
7	a	3-F	4-F	99 (90·10)

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk (50 mL) equipado con una válvula Rotaflo usando atmóstera controlada de argón y 2mL de tolueno. Condiciones de reacción (equiv.) 1: 0.02: 0.005 del alquino, triisopropil fosfito, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. Las conversiones y selectividades fueron determinadas por GC/MS. La proporción entre los isómeros con posiciones relativas 1,2,4 y 1,3,5 se indican entre paréntesis y también fueron determinadas por GC/MS.

5.5 Conclusiones

Se establecieron las condiciones generales para la ciclotrimerización de alquinos terminales usuando como alquino modelo al fenilacetileno mediante el sistema catalítico formado por NiCl₂.6H₂O y P(O*i*Pr)₃. Estas condiciones son relativamente suaves, ya que se realizan en ausencia de aditivos como reductores fuertes, disolventes, sales metálicas

en proporciones estequiométricas, entre otros. Mediante estas condiciones fue posible obtener al 1,2,4-trifenilbenceno en alto rendimiento (79%).

Adicionalmente, se probó una variedad de alquinos terminales en las condiciones generales de reacción. Al usar derivados del fenilacetileno con sustituyentes moderadamente electrodonadores y electroatractores (moderados y fuertes) se obtuvieron los compuestos bencénicos correspondientes con alto grado de conversión y regioselectividad.

5.5.1 Métodos generales

Todas las manipulaciones se realizaron usando la técnica Schlenk y cada uno de los experimentos se llevó a cabo en una caja MBraun con atmósfera de Argón (Praxair, 99.998%) en condiciones de oxígeno y humedad rigurosamente controladas (<1 ppm). Se usaron disolventes grado reactivo (tolueno, mesitileno, THF, 1,4-dioxano) distribuidos por J. T. Baker que fueron secados y desoxigenados mediante métodos estándar y fueron almacenados con malla molecular 4 Å bajo atmósfera de argón en la caja MBraun antes de su uso. El tolueno y el mesitileno se secaron usando sodio metálico como agente desecante y se mantuvieron en reflujo con atmósfera de argón durante 24 h. El 1,4dioxano grado reactivo se hizo pasar por una columna de alúmina con la finalidad de eliminar peróxidos remanentes, la fracción colectada se colocó en un matraz bola, en donde se adicionó sodio metálico como agente desecante y se dejó en reflujo bajo) atmósfera de argón durante 24h. Los alquinos fenilacetileno, 1-etinil-4-metilbenceno, 1-(tert-butil)-4-etinilbenceno, 1-etinil-4-fluorobenceno, 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno, 4etinil-1,2,-difluorobenceno, 1-etinil-3,5-bis(trisfluorometil)benceno, así como, los fosfitos $P(OEt)_3$, $P(OiPr)_3$, $P(OnBu)_3$ fueron adquiridos en Aldrich y se almacenaron en la caja seca

antes de ser usados. El compuesto NiCl₂.6H₂O, fue provisto por Aldrich y antes de almacenarlo en la caja de guantes se mantuvo a presión reducida durante 4 horas en la línea doble de gas/vacío para ser desoxigenado y secados. El CDCl₃ fue adquirido en Cambridge Isotope Laboratories. Los espectros de RMN fueron adquiridos a temperatura ambiente en un equipo Bruker de 300 MHz. Los desplazamientos químicos están referidos al desplazamiento químico del CDCl₃. Las determinaciones de CG-EM se realizaron en un equipo Agilent Technologies G3171A equipado con una columna capilar de diámetro pequeño (30 m * 0.25mm * 0.25µm) con una fase estacionaria de fenilmetilsilicona al 5% y flujo de helio (99.999%).

5.5.2 Metodología de evaluación catalítica

5.5.2.1 Ciclotrimerización de fenilacetileno usando las condiciones generales de reacción

Los reactivos fueron cargados en matraces Schlenk (50 mL) equipados con válvula RotaFlo en el interior de la caja seca. Se adicionaron los siguientes reactivos: NiCl₂.6H₂O (1.1mg, 0.005 mmol), P(O/Pr)₃ (4.16 mg, 0.02 mmol) y fenilacetileno (98 mg, 1 mmol). Enseguida, el tubo de Schlenk cerrado se sacó de la caja de guantes y se dejó con agitación vigorosa en un baño a temperatura de 80 °C en tiempos 16 h (consultar **Tabla 13**). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, fue expuesta al aire, se filtró sobre celita y fue analizada por CG-MS. Las características del método cromatográfico utilizado para el análisis son: Horno: 40°C (8 min) hasta 240°C (20 °C/min), durante 12 minutos. Temperatura del inyector: 300 °C. Flujo de gas acarreador (He): 0.4 mL/min.

5.5.2.2 Prueba de gota de mercurio

Se repitió el procedimiento descrito antes usando los reactivos y las cantidades señaladas. A esta mezcla de reacción se le adicionó una gota de mercurio elemental tridestilado y el gel formado se dejó en agitación vigorosa y calentamiento (80°C) durante 16 h. Al transcurrir el tiempo de reacción se obtuvo un crudo de reacción con mercurio elemental suspendido. Esta mezcla se dejó enfriar, se expuso al aire y se filtró sobre Celita. Enseguida fue analizada por CG-EM.

5.5.2.3 Ciclotrimerización de diferentes derivados del fenilacetileno

En un matraz Schlenk se adicionaron NiCl₂.6H₂O (0.005 mmol), P(O*I*Pr)₃ (4.16 mg, 0.02 mmol), alquino aromático (1 mmol) y se disolvieron en 1.5 mL de tolueno El matraz se retiró de la caja seca, se dejó en agitación vigorosa y en calentamiento (80 °C) durante 42 h. Posteriormente el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, fue expuesto al aire, se filtró sobre Celita y enseguida fue analizado por CG-EM.

5.5.2.4 Caracterización del 1,2,4-Trifenilbenceno



1,2,4-Trifenilbenceno (**23**).¹**H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.32 (m, 10H), 7.39-7.58 (m, 4H), 7.69-7.75 (m, 4H); ¹³**C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 141.67, 141.30, 141.18, 140.78, 140.55, 139.74, 131.29, 130.10, 130.06, 129.61, 129.02, 128.12, 128.09,

127.62, 127.33, 126.79, 126.71, 126.31. **GC-MS** (EI, *m/z*, intensidade relativa): 306 (100, M⁺), 289 (24), 228 (14).

6. Conclusión general

El presente estudio demuestra que el NiCl₂.6H₂O tiene la capacidad para emplearse como precursor catalítico en presencia de trialquilfosfitos $P(OR)_3$ en reacciones tándem. Es decir, en primer lugar, el compuesto de níquel cataliza la formación del compuesto HP(O)(OR)₂ a partir de P(OR)₃. De manera consecutiva, la especie de níquel cataliza la reacción de adición del HP(O)(OR)₂ formado previamente a las insaturaciones correspondientes.

Para demostrar la utilidad del procedimiento descrito antes, se probaron alquinos y nitrilos aromáticos en las reacciones de hidrofosfonilación catalizadas por níquel.

En cuanto a la hidrofosfonilación de alquinos, se establecieron las condiciones generales de reacción y se probaron alquinos aromáticos terminales y disustituidos para generar los vinilfosfonatos correspondientes. En comparación con los métodos reportados, este método posee al menos tres ventajas:

- Reducción de residuos, ya que las reacciones se realizan en ausencia de aditivos
- Se usa un precursor catalítico de níquel de bajo costo
- Materias primas de fósforo que son comercialmente disponibles.

Al intentar extrapolar el procedimiento anterior usando nitrilos aromáticos en la reacción de hidrofosfonilación, se encontró que estos compuestos no reaccionan en dichas condiciones. Sin embargo, se encontró reactividad de éstos, mediante el uso del BEt₃ como ácido de Lewis. El ácido de Lewis cumple la función de polarizar el enlace CN del nitrilo aromático lo que se traduce en que el carbono es más susceptible a reaccionar con nucleófilos. Con base en lo anterior, se establecieron las condiciones de hidrofosfonilación

de una serie de nitrilos aromáticos y con ello se demuestra la utilidad de la metodología establecida.

Por otro lado, se encontró que el sistema formado por NiCl₂.6H₂O y P(OR)₃ (ambos en proporciones catalíticas) es útil para catalizar reacciones de cicloadición [2+2+2] de una serie de alquinos aromáticos terminales. El procedimiento desarrollado, destaca de los ya reportados por las siguientes características:

- El precursor catalítico NiCl₂.6H₂O es de bajo costo.
- El P(OR)₃ es de bajo costo, participa como ligante y agente reductor.
- Se generan una menor cantidad de residuos, ya que el agente reductor se usa en proporciones catalíticas (2%).
- No se usan agentes reductores fuertes.

6.1 PERSPECTIVAS

A futuro se plantean principalmente las siguientes propuestas:

- Encontrar las condiciones para dirigir estereoselectividad en la obtención de vinilfosfonatos y α-aminofosfonatos, con excepción del procedimiento para la obtención del diisopropil[(*E*)-1,2-difeniletenil]fosfonato.
- Para demostrar aún más el valor sintético de estas metodologías se prevee su uso en la metodología de síntesis de moléculas biológicamente importantes.
- Se pretende realizar el estudio a fondo del mecanismo de las reacciones catalizadas por el sistema de NiCl₂.6H₂O y P(OR)₃ presentadas en este estudio.
- Ampliar el espectro de aplicación del sistema NiCl₂.6H₂O y P(OR)₃ para catalizar otro tipo de reacciones de interés en química sintética.

7. Anexos





Esquema S1. Cromatograma de la reacción de hidrofosfonilación de DPA usando P(OⁱPr)₃



Esquema S2. Cromatograma de la reacción de hidrofosfonilación de DPA usando P(OⁱPr)₃ en presencia de [Ni(COD)₂]


Esquema S3. Cromatograma de la hidrofosfonilación catalítica de DPA usando P(OⁱPr)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O y tolueno como disolvente.



Esquema S4. Cromatograma de la hidrofosfonilación catalítica de DPA usando $P(O^{i}Pr)_{3}$ en presencia de NiCl₂.6H₂O y dioxano como disolvente.



Esquema S5. Cromatograma de la hidrofosfonilación catalítica de DPA usando P(OⁱPr)₃ en presencia de NiCl₂.6H₂O y mesitileno como disolvente.



Esquema S6. Cromatograma de la hidrofosfonilación catalítica de DPA usando $P(O^{i}Pr)_{3}$ en presencia de NiCl₂.6H₂O y THF como disolvente.

TIC: EI-123.D\data.ms



S7. Cromatograma del experimento control de hidrofosfonilación catalítica de DPA usando P(OEt)₃ y 0.06 equiv. de agua destilada.



Esquema S8. Prueba de homogeneidad de la hidrofosfonilación catalítica de DPA usando $P(O^{i}Pr)_{3}$ en presencia de NiCl₂.6H₂O en condiciones generales de reacción.



Esquema S9. Cromatograma de la formación de $H(O)P(O^{i}Pr)_{2}$ (P(V) species) from $P(O^{i}Pr)_{3}$ usando NiCl₂.6H₂O como catalizador.



Esquema S10. Cromatograma de la formación catalítica de $H(O)P(OEt)_2$ (P(V) species) a partir de $P(OEt)_3$ usando NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico.



Esquema S11. Cromatograma de la formación catalítica de H(O)P(OBu)₂ (P(V) species) a partir de P(OBu)₃ usando NiCl₂.6H₂O como precursor catalítico.



Time-->

Esquema S12. Cromatograma de la formación catalítica de H(O)P(OSiMe₃)₂ (P(V) especies) a partir de P(OSiMe₃)₃.



Esquema S12a. Cromatograma del experimento control de formación de la especie $H(O)P(OiPr)_2$ en ausencia del precursor catalítico de níquel.



Esquema S13. Cromatograma de la hidrofosfonilación de DPA con P(OEt)₃ catalizada por NiCl₂.6H₂O (1% mol).



Esquema S14. Cromatograma de la hidrofosfonilación de DPA con P(OBu)₃ catalizada por NiCl₂.6H₂O (1% mol).



Esquema S15. Cromatograma de la hidrofosfonilación de MeOC-DPA (1a) with $P(O^{i}Pr)_{3}$ catalizada por NiCl₂.6H₂O.



S16. Cromatograma de la hidrofosfonilación de Me-DPA (1b) with P(OiPr)₃ catalizada por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S17. Cromatograma de la hidrofosfonilación de Cl-DPA (1e) usando $P(O^{i}Pr)_{3}$ catalizada por NiCl₂.6H₂O.



TIC: EI-160.D\data.ms



Esquema S18. Cromatograma de hidrofosfonilación de MeO-DPA (1d) con $P(O^iPr)_3$ catalizado por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S19. Cromatograma asociado a la hidrofosfonilación de MeO-DPA-OMe (1e) con $P(O^{i}Pr)_{3}$ catalizado por NiCl₂.6H₂O.





Esquema S20. Cromatograma de hidrofosfonilación de fenilacetileno con P(OEt)₃ (2 equiv.) catalizado por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S21. Cromatograma de hidrofosfonilación de fenilacetileno con P(OⁱPr)₃ catalizado por NiCl₂.6H₂O (10% mol).





Esquema S22. Cromatograma de hidrofosfonilación de fenilacetileno con P(OⁱPr)₃ catalizado por NiCl₂.6H₂O (1% mol).



Time->

Esquema S23. Cromatograma de hidrofosfonilación de of 1-fenil-propino con $P(OEt)_3$ (2 equiv.) catalizado por NiCl₂.6H₂O.





Time-->





Time-->

Esquema S25. Cromatograma de hidrofosfonilación de 1-fenil propino con $P(O^{i}Pr)_{3}$ (4 equiv.) catalizado por NiCl₂.6H₂O.





Esquema S26. Cromatograma de la hidrofosfonilación de 1-fenil propino con P(OSiMe₃)₃ catalizada por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S27. Cromatograma de hidrofosfonilación de 4-fenil-3-butin-2-ona con P(OEt)₃ catalizada por NiCl₂.6H₂O.





Esquema S28. Cromatograma de hidrofosfonilación de 44-fenil-3-butin-2-ona con P(OⁱPr)₃ catalizado por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S29. Cromatograma asociado a la hidrofosfonilación 4-fenil-3-butin-2-ona con P(OSiMe₃)₃ catalizado por NiCl₂.6H₂O.



Esquema S30. Espectro de masas del Diisopropil [(E)-1,2-difeniletenil] fosfonato (2)



Esquema S31. Espectro de masas del hexafenilacetileno (3)



Esquema S32. Espectro de masas del cis-estilbeno (4)





Esquema S34. Espectro de masas del diisopropilfosfito



Esquema S35. Espectro de masas del trietilfosfito (POEt)₃



Esquema S36. Espectro de masas del dietil fosfito



Esquema S37. Espectro de masas del trietil fosfato



Esquema S38. Espectro de masas del phosphonic acid, ethyl-, diethyl ester



Esquema S39. Espectro de masas del trimetilsililfosfito



Esquema S40. Espectro de masas del bis(trimetilsilil)fosfito



Esquema S41. Espectro de masas del trimetilsilil fosfato



Esquema S42. Espectro de masas del Dietil [(E)-1,2-difenilvinil] fosfonato



Esquema S43. Espectro de masas del Dibutil [(E)-1,2-difenilvinil]fosfonato







Esquema S45. Espectro de masas del compuesto 2b



Esquema S46. Espectro de masas del compuesto 2d



Esquema S47. Espectro de masas del compuesto 17d



Esquema S48. Espectro de masas del compuesto 2e



Esquema S49. Espectro de masas del (E/)-Dietil estirilfosfonato (9f)



Esquema S50. Espectro de masas del compuesto 10f



Esquema S51. Espectro de masas del compuesto 13f



Esquema S52. Espectro de masas del compuesto 14f



Esquema S53. Espectro de masas del compuesto 1,3,5-trifenilbenceno

m/z-->



Esquema S54. Espectro de masas del compuesto (E/Z)-Diisopropil estirilfosfonato (9g)



Esquema S55. Espectro de masas del compuesto 10g





Esquema S56. Espectro de masas del compuesto 9j



Esquema S57. Espectro de masas del compuesto 16j







Esquema S59. Espectro de masas del compuesto 11m



Esquema S60. Espectro de masas del compuesto 12m



Esquema S61. Espectro de masas del compuesto 12m'



Esquema S62. Espectro de masas del compuesto 11n



Esquema S63. Espectro de masas del compuesto 15n





Esquema S64. Espectro de masas del compuesto 10o









Esquema S67a. Mecanismo propuesto para la hemirreducción de los alquinos disustituidos **1c** y **1d**.

7.2 Anexos del capítulo 4: Hidrofosfonilación de nitrilos

Tabla S1. Búsqueda de las condiciones generales de reacción de hidrofosfonilación de BN usando Et₃B como ácido de Lewis: proporción de subproductos **19-22**^a

$ \underbrace{\bigcirc}^{CN} + \underbrace{\bigcirc}^{OiPr}_{P \circ OiPr} \xrightarrow{H_2N}_{P \circ OiPr} \underbrace{\overset{H_2N}{H_2N}}_{Solvent} + \underbrace{\bigcirc}^{P(OiPr)_2}_{V \circ P \circ OiPr)_2} + \underbrace{\bigcirc}^{OiPr}_{P(OiPr)_2} + \underbrace{\bigcirc}^{OiPr}_{P(OiPr)_2} + \underbrace{\bigcirc}^{OiPr}_{NH_2} + \underbrace{OiPr}_{NH_2} + \underbrace{OiPr}_{NH_2$											
Entrada	Compuesto de Ni [mol%]	P(O ⁱ Pr)₃	18 Et₃B	t (h)	¹⁹ Disolvente	20 Conv. PhCN (%)	18	21 19	Selectiv 20	22 idad 21	22
1	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	2	1	100	Tolueno	69	76	13	11	nd	nd
2	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	3	1	100	Tolueno	75	74	12	14	nd	nd
3	NiCl ₂ .6H ₂ O (5%)	3	2	100	Tolueno	82	73	11	16	nd	nd
4	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	Tolueno	98	88 ^f (83) ^e	10	2	nd	nd
5	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	3	84	Tolueno	99	39	19	32	2	nd
6	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	Mesitilene	99	77	12	8	3	nd
7	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	THF	89	81	7	12	nd	ND
8	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	1,4-Dioxane	67	78	9	13	nd	nd
9	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	2-propanol	<1	nd	nd	nd	<1	nd
10 ^b	Ni(OAc) ₂ (10%)	3	2	84	Tolueno	81	52	14	5	nd	nd
11 ^b	Ni(acac) ₂ (10%)	3	2	84	Toluene	72	60	23	2	nd	nd
12 ^b	Ni(COD)2 (10%)	3	2	84	Tolueno	76	72	12	4	5	3
13 ^c		3	2	84	Tolueno	49	82	nd	17	nd	nd
14 ^d	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	Tolueno	93	81	12	6	nd	nd
15 ^e	NiCl ₂ .6H ₂ O (10%)	3	2	84	Tolueno	99	72	9	12	3	1

^aTodas las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk con válvula Rotaflo y 1.5 mL de disolvente. Condiciones de reacción: proporción en mol: 1: x: y: z de BN, triisopropil fosfito, Et₃B, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente. ^bCondiciones de reacción: proporción en mol: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃B, y el compuesto de niquel, respectivamente. ^cExperimento control: proporción en mol: 1: 3: 2 de BN, triisopropil fosfito y Et₃B, respectivamente. ^dPrueba de homogeneidad: proporción en mol: 1: 3: 2: 0.1 de BN, triisopropil fosfito, Et₃B, y NiCl₂.6H₂O, respectivamente, además, se adicionó una gota de mercurio metálico. ^eRendimiento del producto aislado. ^fReacción realizada a 160°C. Todas las conversiones y selectividades fueron determindas usando CG/EM. nd= no identificado.
Esquema S68. Propuesta mecanística para la hidrogenación de BN en presencia de NiCl2.6H2O como precursor catalítico. a) Obtention de la imina **A** y b) Obtención de la amina **B**



D. B. Bagal, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* 2015, *357*, 883-900.
I. J. A. Garduño, J. J. García, *ACS Omega* 2017, *2*, 5, 2337-2343.

Esquema S69. Mecanismo propuesto para la obtención del aminofosfonato **18** a partir de la imina **A** y $HP(OR)_2$ (formado *in situ*) en presencia de Ni(0).



Esquema S70. Mecanismo propuesto para la obtención del aminobisfosfonato **20** a partir de **18** y HP(OR)₂ (formado *in situ*) en presencia de Ni(0).







Esquema S71. Espectro de masas del compuesto 18 Diisopropil α -amino- α -fenilmetanofosfonato



Esquema S72. Espectro de masas del compuesto 1S



Esquema S73. Espectro de masas del compuesto 20



Esquema S74. Espectro de masas del compuesto Dietil α -amino- α -fenilmetanofosfonato 18



Esquema S75. Espectro de masas del compuesto 19a







Esquema S77. Espectro de masas del compuesto 19b



Esquema S78. Espectro de masas del compuesto Diisopropil α -amino- α -[4-(trifluorometil)fenil]metanofosfonato 1c



Esquema S79. Espectro de masas del compuesto α -amino- α -[4-metilfenil] metanofosfonato **18f**



m/z-->

Esquema S80. Espectro de masas del compuesto Diisopropil α -amino- α -[4-fluorofenil]metanofosfonato **18g**



Esquema S81. Espectro de masas del compuesto 18d





Esquema S82. Espectro de masas del compuesto 26







Esquema S84. Espectro de masas del compuesto 22

















(udd) إر

















































•

7.3 Anexos del capítulo 5: Ciclotrimerización de alquinos







Esquema S107. Cromatograma asociado a la ciclotrimerización de fenilacetileno en las condiciones generales de reacción (Tabla .13, entrada 9).



Esquema S108. Espectro de masas asociado con el 1,2,4-Trifenilbenceno



Esquema S109. Espectro de masas asociado con el 1,3,5-Trifenilbenceno



Time->

Esquema S110. Cromatograma asociado con el experimento control: prueba de homogeneidad de la reacción.





Esquema S111. Cromatograma asociado con la obtención de 25a y 25á



Esquema S113. Espectro de masas asociado con el compuesto 25a



Esquema S112. Espectro de masas asociado con el compuesto 25á



Esquema S114. Cromatograma asociado con la obtención de 25b



Esquema S115. Espectro de masas asociado al compuesto 25b



Esquema S117. Cromatograma asociado con la obtención del compuesto 25c






Esquema S118. Cromatograma asociado con la obtención de 25e

Abundance

Scan 2074 (16.667 min): EI-236.D\data.ms (-2064) (-)













Esquema S121. Espectro de masas asociado con 25f



Esquema S122. Cromatograma asociado con la obtención de 25g



Esquema S123. Espectro de masas asociado con 25g

8. Publicaciones



Hydrophosphonylation of Alkynes with Trialkyl Phosphites Catalyzed by Nickel

Rosa E. Islas and Juventino J. García^{*[a]}

The use of simple and inexpensive NiCl₂·6 H₂O as a catalyst precursor for C–P bond formation in the presence of commercially available trialkyl phosphites (P(OR)₃, R=Et, *i*Pr, Bu, SiMe₃) along with several alkynes is presented. Control experiments showed the in situ formation of (RO)₂P(O)H as the species that undergo the addition into the C=C bond at the alkynes to yield the product of P–H addition. The hydrophosphonylation of diphenylacetylene with $P(OEt)_3$, $P(OiPr)_3$, and $P(OSiMe_3)_3$ proceeds in high yields (>92%) without the need of a specific solvent or ligand. This method is useful for the preparation of organophosphonates for both phenylacetylene as a terminal alkyne model and internal alkynes in yields that range from good to modest.

Introduction

Organophosphonates are an important family of organophosphorus compounds with multiple potential applications, which include halogen-free flame-retardant polymers and antiviral and anticancer compounds.^[1] They can also be used as surface modifiers of materials, which enables the development of biological microarrays, drug delivery systems, and immobilized homogeneous and heterogeneous catalysts.^[2]

Particularly, vinylphosphonates can be used in the synthesis of poly(vinylphosphonate)s^[3] useful in applications as dental adhesives,^[4] in studies of bone regeneration,^[5] and in the development of proton-conducting membranes.^[6] In addition, they can be used in a variety of organic reactions^[7] and as valuable building blocks for the development of biologically active compounds.^[8]

A variety of methods to obtain vinylphosphonates has already been reported.^[9] Among these methods, the addition of P–H to unsaturated molecules catalyzed by costly elements, such as Pd and Rh, is an important methodology to obtain this type of compound.^[10] In recent years there has been a growing interest in the development of less expensive Ni-based catalysts for C–C^[11] and C–P^[12] bond formation.^[13]

In this regard, low-valence Ni complexes $[Ni(PPh_2Me)_4]$ or $Ni(cod)_2/PPhMe_2$ (cod = cyclooctadiene) have been reported as catalyst precursors in the addition of H-phosphonates to terminal alkynes under very mild reaction conditions to produce the corresponding vinylphosphonates.^[14] In 2010, Beletskaya and co-workers showed that air-stable $[Ni(acac)_2]$ (acac = acetylacetonate) can be used instead of Ni⁰ complexes as catalyst

[a] R. E. Islas, Prof. J. J. García Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México México D. F. 04510 (México) E-mail: juvent@unam.mx

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under https://doi.org/10.1002/cctc.201700974.

precursor along with bis(diphenylphosphino)ethane as an ancillary ligand in THF for the hydrophosphonylation of several terminal and internal alkynes.^[15] Recently, a modified procedure was published by the same group, in which no specific solvents or ligands were required to achieve this kind of transformations; instead they made use of diisobutyl aluminum hydride (DIBAL-H), which is a strong reducing agent that requires special handling, in conjunction with [Ni(acac)₂] to achieve the full conversion of the starting materials into the desired products.^[16] Therefore, the development of new, simple, cheap, and efficient Ni-based catalytic systems able to perform the addition of P—H to unsaturated molecules is needed.

Herein, we present our findings in the study of the hydrophosphonylation of several alkynes, by a methodology that allows the insitu formation of dialkyl phosphites (iPrO)₂P(O)H using commercially available trialkyl phosphites in the presence of an inexpensive and air-stable catalyst precursor (NiCl₂·6H₂O). We optimized the reaction conditions made for diphenylacetylene (DPA) hydrofunctionalization with triisopropyl phosphite (P(OiPr)₃) to obtain the corresponding vinylphosphonate. Control experiments showed that P(OiPr)3 is transformed into (iPrO)2P(O)H under the optimized reaction conditions, and we propose that this species is responsible for the alkyne hydrofunctionalization reaction. Then, $P(OR)_3$ (R = Et, Bu, SiMe₃) were tested under the optimized conditions, and we obtained high conversion rates and yields for the reaction with DPA, followed by the use of internal alkynes and phenylacetylene as a terminal alkyne model under the same reaction conditions to produce the corresponding vinyl- and alkylphosphonates with yields that ranged from good to modest. Finally, a plausible catalytic cycle was proposed based on our experimental findings and the results of other studies that are closely related.



Results and Discussion

Initially, we assessed the reactivity of $P(OiPr)_3$ in the hydrophosphonylation reaction of DPA (1) with different amounts of NiCl₂·6 H₂O at different reaction times (Table 1). Remarkably, no solvent, ligand, or any other additive was required to reach the



valve and heated at 160 °C. Reaction conditions: molar ratio of 1:2:x of DPA, triisopropyl phosphite, and NiCl₂·6 H₂O, respectively. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS.

complete conversion of DPA to diisopropyl [(*E*)-1,2-diphenylvinyl]phosphonate (**2**; >90%). The use of 1% of NiCl₂·6 H₂O for 42 h produced the corresponding product **2** in a high yield (96%; entry 7). Notably, compound **2** was isolated as the only isomer as observed in the chromatograms of the crude reaction mixture (Schemes S1–S6). Moreover, this compound was isolated with a yield of 91% and its stereochemistry was assigned by using ¹H NMR spectroscopy, which showed a coupling constant of J_{PHcis} =22.3 Hz in concordance with previous reports.^[15] Thus, we decided to use these conditions for further experiments. In all cases, we detected the formation of small amounts of hexaphenylbenzene (**3**), a product of the cyclotrimerization reaction of the alkyne,^[17] and *cis*-stilbene (**4**) from the semihydrogenation of the alkyne.

The performance of a variety of similar Ni catalyst precursors was evaluated in the model hydrophosphonylation reaction (Table 2). The use of NiCl₂·6H₂O showed the best results (yield 96%); however, the use of NiBr₂·3H₂O (entry 1) does not produce any addition product, instead, we observed an uncharacterized colorless polymeric byproduct. The use of NiF₂ (entry 3) allowed a poor conversion of DPA, probably because of solubility issues. If [Ni(cod)₂] was used, we observed a 92% conversion of the alkyne to produce **2** in high yields. Notably, it has been reported that the use of [Ni(cod)₂] only affords traces of product at 120°C after 19 h with (*i*PrO)₂P(O)H as the P source.^[16] Thus, NiCl₂·6H₂O was selected as standard catalyst precursor for the subsequent reactions.

The effect of the variation of the concentration of the phosphites in the model reaction was examined (Table 3). The impact of the initial concentration of $P(OiPr)_3$ also influences in the performance of the reaction, that is, the use of 2 equivalents (entry 2) or more (entry 1) of the initial phosphite allowed the formation of the corresponding vinylphosphonate. Howev-

er, the use of less than 2 equivalents of the phosphite decreased the conversion to 91%.

The effect of solvent was also investigated, and the results are summarized in Table 4. The use of both coordinating and non-coordinating solvents afforded the desired products. The use of non-coordinating solvents (toluene and mesitylene) led to a higher conversion of DPA (entries 1 and 2) in comparison with the use of coordinating solvents (THF and dioxane; entries 3 and 4). However, the catalytic reaction also showed a good performance under neat conditions. Consequently, these conditions were chosen to perform some control experiments, that is, without the use of the Ni catalyst precursor. These experiments showed a poor conversion of the initial alkyne (entry 6).

Additionally, to elucidate if the water molecules of the Ni precursor were responsible for the hydrolysis of the triisopropyl phosphite, the reaction was performed using 0.1 mmol of distilled water and, once again, without using the Ni catalyst (entry 7). Under these conditions, the reaction was also inhibited (entry 7); as a consequence of the hydrolysis of $P(OiPr)_3$, $(iPrO)_2P(O)H$ was also detected.^[18] A homogeneity test was performed by adding a mercury

Table 2. Performance of different Ni precursors in the hydrophosphonylation reaction (Scheme 1). ^[a]							
Entry	Catalyst precursor	Conversion of 1 [%]	[%] Selectivity to 2 [%]				
1	$NiBr_2 \cdot 3 H_2O$	100	nd				
2	NiCl ₂ ·6 H ₂ O	100	96				
3	NiF ₂	1	100				
4	[Ni(cod) ₂]	92	92				

[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and heated at 160 °C for 42 h. Reaction conditions: molar ratio of 1:2:0.01 of DPA, triisopropyl phosphite, and the nickel compound, respectively. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS. nd = not detected.

Table 3. Effect of $P(OiPr)_3$ concentration in the model hydrophosphonylation of DPA (Scheme 1). $^{\rm [a]}$

Entry	P(O <i>i</i> Pr)₃ [mmol/equiv.]	Conversion of 1 [%]	Selectivity to 2 [%]			
1	5.04/3	100	97			
2	3.36/2	100	96			
3	2.52/1	91	89			

[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and heated at 160 °C for 42 h. Reaction conditions: molar ratio of 1:x:0.01 of DPA, triisopropyl phosphite, and NiCl₂·6 H₂O, respectively. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS.



Table 4. Solvent variations and control experiments (Scheme 1). ^[a]						
Entry	Solvent	Conversion of 1 [%] Selectivity				
1	Toluene	100	97			
2	Mesitylene	100	98			
3	Dioxane	32	100			
4	THF	28	98			
5	Neat	100	96			
6 ^[b]	Neat	24	73			
7 ^[c]	Neat	16	90			
8 ^[d]	Neat	99	97			
[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 ml.) equipped with						

[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 1.5 mL of solvent at 160 °C for 42 h. Reaction conditions: molar ratio of 1:2:0.01 of DPA, triisopropyl phosphite, and NiCl₂·6H₂O, respectively. [b] Control experiment: molar ratio of 1:2 of DPA, and triisopropyl phosphite. [c] Molar ratio of 1:2:0.1 of DPA, triisopropyl phosphite, and distilled water, respectively. [d] Molar ratio of 1:2:0.01:0.05 of DPA, triisopropyl phosphite, NiCl₂·6H₂O, and metallic Hg, respectively. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS.

drop into the NiCl₂· $6H_2O$ reaction system (entry 8), and no decrease in the DPA conversion or yield was observed. Therefore, we conclude that the reaction was homogeneous.

The P^{III} atom in the starting phosphite was oxidized to the corresponding P^V phosphonate (Scheme 1). A similar transformation was reported by Lu and Zhu who used NiCl₂ to promote the oxidation of P^{III} to P^V (Scheme 2).^[19]

If we consider the above, we propose that under the optimized conditions NiCl₂·6H₂O promotes the in situ formation of $(iPrO)_2P(O)H$ (a P^V species) from P(OiPr)₃, which is involved in the formation of the alkyne hydrophosphonylation product. To corroborate this, we performed a series of hydrophosphonylation experiments to confirm the formation of P^V (Table 5). $(OiPr)_2P(O)H$ was obtained as the major product from P(OiPr)₃ in the presence of the Ni catalyst (entry 1). The formation of the phosphonates (O)P(*i*Pr)(OiPr)₂ and the phosphates (O)P(*O*iPr)₃ was also detected under the optimized hydrophosphonylation conditions. If a control experiment was performed without NiCl₂·6H₂O, only a trace amount of (OiPr)₂P(O)H was observed (entry 5). P(OEt)₃, P(OBu)₃, and P(OSiMe₃) were also



Scheme 1. Hydrophosphonylation of DPA using NiCl₂·6 H₂O.



Scheme 2. Reported formation of P^{V} by trialkyl phosphites using NiCl₂.^[19]



used as starting materials for the synthesis of $(RO)_2P(O)H$ (entries 2–4). Notably, $P(OiPr)_3$ and $P(OSiMe_3)$ gave a better yield

mined by using GC-MS.

of (RO)₂P(O)H than the other two P^{III} sources (entries 1 and 4). We extended the scope of the hydrophosphonylation reaction using P(OEt)₃, P(OBu)₃, and P(OSiMe₃), and the results were compared with those obtained with P(O/Pr)₃ (Table 6). If P(OSiMe₃) was used as the P^{III} source, it was possible to detect the hydrophosphonylation product in high conversion and yields (Table 6, entry 4), which can be related to the higher concentration of the P^V species (Me₃SiO)₂P(O)H (Table 5, entry 4). The use of P(OEt)₃ and P(OBu)₃ led to low yields of the hydrophosphonylation product (Table 6, entries 1 and 3) in concordance with the low yields of the P^V species (OR)₂P(O)H (Table 5, entries 2 and 3). However, the low yields obtained with the use of P(OEt)₃ and P(OBu)₃ can be overcome by using a higher catalyst loading (10%; Table 6, entries 5 and 6).

Several aromatic alkynes were used under the catalytic reaction conditions, and the results are summarized in Table 7. In general, high conversions of functionalized DPAs (**1a**, **1c**-**1e**) were observed, with the exception of 1-methyl-4-(2-phenylethynyl)benzene (Me-DPA; **1b**), which produced 76% conversion. 1-(4-phenylethynyl-phenyl)-ethanone (MeOC-DPA; **1a**; entry 1) and the symmetric alkyne **1e** (entry 5) both gave the corresponding vinylphosphonates in high yields. If 1-methoxy-4-(2-phenylethynyl)benzene (MeO-DPA; **1c**) was used, the side reaction product that corresponds to the semihydrogenation of the alkynes was preferred to produce the corresponding stilbenes (**17 d**) in high yields (82%; entry 4) with a low preference to the hydrophosphonylation products (11%; entry 4).

To extend the scope of this reaction, a series of nonaromatic alkynes was assessed (Table 8). Notably, a higher load of catalytic precursor was required to perform the alkyne hydrophosphonylation with $P(OEt)_3$ in comparison to $P(OiPr)_3$. Again, this can be related to the lower concentration of $(EtO)_2P(O)H$ formed with $P(OEt)_3$ (vide supra). The hydrophosphonylation of disubstituted alkynes required more





forceful reaction conditions than those used for terminal alkynes.^[20] Steric effects have an important effect on the selectivity, as evidenced by the higher number of byproducts observed by using $P(OEt)_3$ than $P(OiPr)_3$.^[21]

However, if we used phenylacetylene as the substrate, the formation of bisphosphonated species **10 f** is favored if $P(OEt)_3$ is used as a P^{III} source (Table 8, entry 1), whereas the monophosphonated species **9 g** is preferred if the more sterically hindered $P(OiPr)_3$ is used as the P^{III} source (Table 8, entry 2). In both cases, 1,3,5-triphenylbenzene was also obtained as a result of the cyclotrimerization of phenylacetylene. Moreover,



[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 1.5 mL of toluene. Reaction conditions: molar ratio of 1:2:0.01 of functionalized DPA, triisopropyl phosphite, and NiCl₂·6 H₂O, respectively. [b] (*E/Z*)-Stilbenes were detected. [c] Regioisomeric mixture of the corresponding hydrophosphonylation products were detected. nd=not detected. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS.

the use of low loadings of the Ni precatalyst (1% mol) (entry 3) favored the cyclotrimerization (89% yield) over the alkyne hydrophosphonylation. This kind of cyclotrimerization product is formed frequently in the presence of Ni^{II} precursors.^[22]

If we performed the reaction with $P(OEt)_3$ and 1-phenyl-1propyne, the corresponding monophosphonate **9i** was obtained in good yield (entry 4) along with the formation of the mono- and divinylphosphonates **13i** and **14i** in poor yields. If $P(OiPr)_3$ was used, compound **9j** was the only phosphonate produced, along with the corresponding cyclotrimer **16j** (entry 5). Notably, the cyclotrimerization products can be reduced or halted by adding an excess of the P^{III} source (entries 6 and 7).

The selectivity was affected by using 4-phenyl-3-butyn-2-one (entries 8–9) in which the formation of alkylphosphonates is preferred over that of the vinylphosphonates. The introduction of an electron-withdrawing substituent conjugated to the triple bond modified the electron density around this triple bond to undergo a Ni-catalyzed hydrogenation. The hydrogenation of α , β -unsaturated carbonyl compounds has already been performed with the use of Ni¹ and Ni^{II} catalytic precursors.^[23] The formation of alkylphosphonates **11 n** and **15 n** was preferred in the presence of P(O*i*Pr)₃ over the corresponding vinylphosphonates **9 n** and **13 n**. We also found the opposite if we used P(OSiMe₃): vinylbisphosphonate **10 o** species were preferred over the less sterically hindered monophosphonated species (entry 10).

Proposed mechanism

If we consider both the findings of the current work and the results of studies that are related closely,^[16,24] a mechanism is proposed for the hydrophosphonylation of alkynes (Scheme 3).

The first step involves the formation of a Ni⁰ complex from NiCl₂·6H₂O and P(OR)₃. It is known that Ni^{II} halides are reduced to Ni⁰ by trialkyl phosphites, which are strong reducing agents, to obtain trialkyl phosphates as the main oxidation product.^[24a-c] The formation of the trialkyl phosphates was detected experimentally under the optimized hydrophosphonylation conditions (Figure S1) also in the experiments in which the formation of P^{V} species takes place from P^{III} sources (Table 5, entries 1−4, Figures S9–S12). Once the Ni⁰ species is formed, the next step is the oxidative addition of (RO)₂P(O)H, to produce A. This is followed by the coordination of the alkyne to the metal-hydride complex to yield B, which evolves into the alkenyl complex C by an insertion of the alkyne into the Ni-H bond.^[24d] The vinylphosphonate was obtained by the reductive elimination of the product and catalyst regeneration.

Conclusions

We have demonstrated that inexpensive and easy to handle $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ is an effective catalyst precursor for P–C bond formation reactions using alkynes and

ChemCatChem 2017, 9, 4125-4131



CHEMCATCHEM Full Papers

Table 8. Results for terminal and substituted alkynes used under catalytic conditions. ^[a]											
	Ph	NiCl ₂ .6H ₂ O 1−10 mol% neat	0 (RO) ₂ P、	$(\text{RO})_2^{\text{P}}$ $\mathbb{P}_{\text{Ph}}^{\text{R}^3}$ \mathbb{P}_{Ph} 9f-o		0 (RO) ₂ P R ³ (RO) ₂ P Ph Ö 10f-o		(RO) ₂ P Ph 11f-o			
			0 ॥ (RO)₂P (RO)₂P Ö	Ph 12f-o Ph	PhR ³ R ³ ^{P(OI} Ö	R ³ R ³ P(U 13f-o H)(OR)	OR) ₂	Ph (RO) ₂ P Ö Ph R ³	n P(℃R ³ 0 14f-o	3 OR) ₂	
Entry	Alkyne, phosphite	t	T	•	10	11	12	Selectivity [%]		15	16
	_	[n]	['C]	9	10		12	13	14	15	16
1 ^[b,d,e]	$1 f = R^{3} = H, R = Et$	24	130	4	38	nd	nd	9	7	nd	24
2 ^(b,d)	$1 g = R^3 = H, R = iPr$	24	130	46	9	nd	10	nd	nd	nd	35
3 ^[a,u]	$1 h = R^3 = H, R = iPr$	24	130	7	4	nd	nd	nd	nd	nd	89
4 ^(a,d)	$1I = R^3 = Me, R = Et$	24	160	66	nd	nd	nd	/	17	nd	10
5 ^(c,d)	$I J = R^3 = Me, R = IPr$	42	160	43	na	na	na	nd	na	nd	57
0 ^(c,d)	$\mathbf{K} = \mathbf{K}^2 = \mathbf{M}\mathbf{e}, \mathbf{K} = I\mathbf{P}\mathbf{r}$	42	160	92	nd	nd	nd	nd	nd	nd	8
7 ^{(c)d}	$II = R^3 = Me, R = SIMe_3$	42	160	99	na	na	na	nd	na	nd	na
0 ^[a]	$\mathbf{I} \mathbf{m} = \mathbf{K}^2 = \mathbf{COMe}, \mathbf{K} = \mathbf{Et}$	24	160	na	na	12	84	na	na	nd	4
10 ^[a]	$\mathbf{I} \mathbf{n} = \mathbf{R}^3 = \text{COMe}, \mathbf{R} = I\text{Pr}$ $\mathbf{I} \mathbf{o} = \mathbf{R}^3 = \text{COMe}, \mathbf{R} = \text{SiMe}$	42 3 42	160 160	na 3	na 94	3/	nd nd	na nd	na nd	55 nd	nd nd

[a] All reactions were performed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve. Reaction conditions: molar ratio of 1:2:0.01 of alkyne, trialkyl phosphite, and NiCl₂·6H₂O, respectively. [b] Molar ratio of 1:2:0.1 of alkyne, trialkyl phosphite, and NiCl₂·6H₂O, respectively. [c] Molar ratio of 1:4:0.01 of alkyne, trialkyl phosphite, and NiCl₂·6H₂O, respectively. [c] Molar ratio of 1:4:0.01 of alkyne, trialkyl phosphite, and NiCl₂·6H₂O, respectively. [d] Regioisomeric mixtures of the corresponding hydrophosphonylation products were detected. [e] Additionally, 18% *E/Z* isomers of [4-phenylbut-1-en-3-ynyl]benzene was observed. nd = not detected. Conversions and selectivity were determined by using GC–MS.



Scheme 3. Proposed mechanism for the hydrophosphonylation of alkynes.

readily available trialkyl phosphites, which make this method suitable for practical application in the preparation of organophosphorated compounds of relevance in organic synthesis. Remarkably, this reaction did not require any additives to reach the complete conversion of the reactants into the desired organophosphorus products. Experimental evidence led us to propose that $(iPrO)_2P(O)H$ is an active species.

It was also demonstrated that this method is applicable to a variety of alkynes. Symmetrical aromatic alkynes (diphenylace-tylene and 1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethyne) produced the corresponding vinylphosphonates in high yields in the presence of $P(OR)_3$ (R=Et, SiMe₃, or *i*Pr). Phenylacetylene produced mono- or diphosphonated species under milder reaction conditions than those used with other disubstituted alkynes, and the regioselectivity was determined by the steric hindrance of the trialkyl phosphite used. With the use of substrates such as 1-phenylpropyne in the presence of $P(OEt)_3$, several products were observed because of a low reaction selectivity; this can be improved by using more sterically hindered phosphites ($P(OiPr)_3$ or $P(OSiMe_3)_3$) to yield the monophosphonated species.



The use of 4-phenyl-3-butyn-2-one allowed the production of alkylphosphonates instead of vinylphosphonates in the presence of $P(OiPr)_3$ and $P(OEt)_3$, whereas the use of $P(OSiMe_3)$ produced the corresponding diphosphonate as the main product. The regioselectivity with unsymmetrical alkynes needs further investigation.

Experimental Section

All experiments were performed in oven-dried Schlenk tubes in a glovebox (MBraun Unilab) under high-purity Ar (Praxair 99.998%) and controlled concentrations of water and oxygen (<1 ppm). All liquid reagents were purchased from Aldrich and Merck and they were degassed and stored in a glovebox for further use. All solvents were dried using standard techniques and stored in the glovebox before use. Alkynes 1a-1d were prepared following a method reported previously.^[25] Alkynes (diphenylacetylene, phenylacetylene, 1-phenyl-1-propyne, and 4-phenyl-3-butyn-2-one) and phosphites P(OEt)₃, P(OiPr)₃, P(OBu)₃, and P(OSiMe₃)₃ were purchased from Aldrich and stored in the glovebox before use. Column chromatography was performed using Silica Gel 60 (particle size 63-200 µm). Deuterated solvents were purchased from Cambridge Isotope Laboratories. NMR spectra of organic products were acquired at RT by using a 300 MHz Varian Unity spectrometer. Chemical shifts in the ¹H NMR spectra (δ , ppm) are reported according to the residual solvent peaks. ³¹P{¹H} NMR spectra are referenced to the $\delta = 0$ ppm signal of external 85% H₃PO₄. GC–MS was performed by using an Agilent Technologies G3171A equipped with a 5% phenylmethylsilicone (30 m×0.25 mm×0.25 μ m) column.

Catalytic hydrophosphonylation of DPA

Typically, NiCl₂·6 H₂O (4 mg, 0.0168 mmol), DPA (300 mg, 1.68 mmol), and $P(OiPr)_3$ (701 mg, 3.36 mmol) were placed in a Schlenk flask (50 mL) fitted with Rotaflo valve. The color of the solution turned immediately to dark blue. Then, the flask was taken out from the glovebox and heated at 160 °C for 42 h (except in the experiments indicated in Table 1). After this time, the reaction mixture was cooled to RT, exposed to air, filtered through Celite, and then analyzed by using GC–MS. Usually, orange-colored solutions were observed.

After the completion of the reaction, product **2** was purified by column chromatography with silica gel (particle size $63-200 \mu m$, hexane/ethyl acetate as eluent), and the product was isolated in 91% yield as a yellow oil.

Mercury drop test

Following the procedure described above, the same reaction was performed with the addition of one drop of elemental Hg to the reaction mixture. At the end of each run, the reaction mixture was cooled to RT, exposed to air, filtered through Celite, and analyzed by using GC–MS. Usually, orange-colored solutions were observed.

Use of different Ni compounds as catalytic precursors

Typically, a given Ni compound (0.0168 mmol), DPA (300 mg, 1.68 mmol), and $P(OiPr)_3$ (701 mg, 3.36 mmol) were placed in a Schlenk flask (50 mL) fitted with a Rotaflo valve. The flask was taken out from the glovebox and heated at 160 °C for 42 h. After

Detection of (OR)₂P(O)H from P(OR)₃ using NiCl₂·6H₂O

Typically, a Schlenk flask (50 mL) fitted with a Rotaflo valve was charged with $NiCl_2$ ·6 H₂O (4 mg, 0.0168 mmol) and a given trialkyl phosphite (3.36 mmol). The flask was heated at 160 °C for 42 h. After this time, the reaction mixture was cooled to RT, exposed to air, filtered through Celite, and analyzed by using GC–MS. White precipitates were observed.

Reaction scope with trialkyl phosphites

Typically, a 50 mL Schlenk flask fitted with a Rotaflo valve was charged with NiCl₂·6H₂O (4 mg, 0.0168 mmol), DPA (300 mg, 1.68 mmol), and a given trialkyl phosphite (3.36 mmol). The flask was heated at 160 °C for 42 h. After this time, the reaction mixture was cooled to RT, exposed to air, filtered through Celite, and analyzed by using GC–MS. Orange-colored solutions were observed.

Reaction scope with alkynes

Typically, a 50 mL Schlenk flask fitted with a Rotaflo valve was charged with NiCl₂·6H₂O (4 mg, 0.0168 mmol), P(OR)₃ (3.36 mmol), a given alkyne (1.68 mmol), and toluene (1.5 mL; the experiments indicated in Table 8 were performed under neat conditions). The flask was heated at 160 °C for 42 h. After this time, the reaction mixture was cooled to RT, exposed to air, filtered through Celite, and analyzed by using GC–MS.

Acknowledgements

We thank CONACYT 178265 and PAPIIT-DGAPA-UNAM 202516 for their financial support of this work. R.E.I. thanks CONACYT (245557) for a graduate studies grant. We also thank Dr. Alma Arévalo for her technical assistance.

Keywords: alkynes · homogeneous catalysis · nickel · phosphorus · reaction mechanisms

Flame retardants: a) D. Lanzinger, S. Salzinger, B. S. Soller, B. Rieger, Ind. Eng. Chem. Res. 2015, 54, 1703 – 1712; Antiviral properties: b) A. Piperno, S. V. Giofrè, D. lannazzo, R. Romeo, G. Romeo, U. Chiacchio, A. Rescifina, D. G. Piotrowska, J. Org. Chem. 2010, 75, 2798–2805; c) E. De Clercq, Med. Res. Rev. 2013, 33, 1278; d) E. De Clercq, G. Li, Clin. Microbiol. Rev. 2016, 29, 695–747; e) P. J. Thornton, H. Kadri, A. Miccoli, Y. Mehellou, J. Med. Chem. 2016, 59, 10400–10410; Anticancer compounds: f) F. Song, J. Zhang, Q. Cui, T. Wang, W. Chen, L. Li, Z. Xi, Tetrahedron Lett. 2012, 53, 1102–1104; g) J. Mo, P. K. Eggers, Z. Yuan, C. L. Raston, L. Y. Lim, Sci. Rep. 2016, 6, 23489; h) M. Z. K. Baig, G. Pallikonda, P. Trivedi, R. N. P. Tulichala, B. Ghosh, M. Chakravarty, ChemistrySelect 2016, 1, 4332–4339; i) M. V. Makarov, E. Y. Rybalkina, L. V. Anikina, S. A. Pukhov,

S. G. Klochkov, D. V. Mischenko, M. E. Neganova, V. N. Khrustalev, Z. S. Klemenkova, V. K. Brel, *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 140–152; j) K. Gach, J. Modranka, J. Szymánski, D. Pormorska, U. Krajewska, M. Mirowski, T. Krajewska, M. Mirowski, T. Janecki, A. Janecka, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 51–63.

- [2] Surface Modifiers: a) C. Queffélec, M. Petit, P. Janvier, D. A. Knight, B. Bujoli, Chem. Rev. 2012, 112, 3777-3807; Biological Microarrays: b) J. Monot, M. Petit, S. M. Lane, I. Guisle, J. Léger, C. Tellier, D. R. Talham, B. Bujoli, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6243-6251; c) M. Cinier, M. Petit, M. N. Williams, R. M. Fabre, F. Pecorari, D. R. Talham, B. Bujoli, C. Tellier, Bioconjugate Chem. 2009, 20, 2270-2277; d) S. Chang, J. Han, S. Y. T. H. Lee, C. Lin, W. Jeng, A. Wang, C. Wu, C. Wong, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 13371 - 13380; e) F. Forato, H. Liu, R. Benoit, F. Fayon, C. Charlier, A. Fateh, A. Defontaine, C. Tellier, D. R. Talham, C. Queffélec, B. Bujjoli, Langmuir 2016, 32, 5480-5490; Drug Delivery Systems: f) S. Josse, C. Faucheux, A. Soueidan, G. Grimandi, D. Massiot, B. Alonso, P. Janvier, S. Laïb, O. Gauthier, G. Daculsi, J. Guicheux, B. Bujoli, J.-M. Bouler, Adv. Mater. 2004, 16, 1423-1427; g) M. Fazil, S. Baboota, J. K. Sahni, A. J. Ali, Drug Deliv. 2015, 22, 1–9; h) B. Aderibigbe, I. Aderibigbe, P. Popoola, Pharmaceutics 2017, 9, 2; Homogeneous and Heterogeneous Catalysts: i) T. Hu, T. C. W. Mak, Inorg. Chem. 2013, 52, 9066-9076; j) Y. Du, D. Feng, J. Wan, X. Ma, Appl. Catal. A 2014, 479, 49-58; k) J. Huang, L. Yuan, J. Cai, X. Chen, D. Qi, Inorg. Chem. Commun. 2016, 65, 4-8; I) J. Huang, D. W. Qi, J. L. Cai, X. H. Chen, RSC Adv. 2016, 6, 19507-19514; m) J. Huang, Y. Luo, J. Cai, X. Chen, J. Organomet. Chem. 2016, 819, 20-26.
- [3] Polyvinylphosphonates: a) L. Macarie, G. Ilia, *Prog. Polym. Sci.* 2010, *35*, 1078–1092; b) B. S. Soller, Q. Sun, S. Salzinger, C. Jandl, A. Pöthig, B. Rieger, *Macromolecules* 2016, *49*, 1582–1589; c) F. Adams, P. T. Altenbuchner, P. D. L. Werz, B. Rieger, *RSC Adv.* 2016, *6*, 78750–78754; d) B. S. Soller, S. Salzinger, B. Rieger, *Chem. Rev.* 2016, *116*, 1993–2022.
- [4] Dental adhesives: a) S. Mai, Y. K. Kim, M. Toledano, L. Breschi, J. Q. Ling,
 D. H. Pashley, F. R. Tay, *Dent. Mater.* 2009, *25*, 1230–1239; b) M. S. Baig,
 G. J. P. Fleming, *J. Dent.* 2015, *43*, 897–912.
- [5] Bone regeneration: a) E. Puljula, P. Turhanen, J. Vepsäläinen, M. Monteil, M. Lecouvey, ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 397–401; b) C. D. G. Abueva, B.-T. Lee, Int. J. Biol. Macromol. 2014, 64, 294–301; c) A. K. Teotia, D. B. Raina, C. Singh, N. Sinha, H. Isaksson, M. Tägil, L. Lidgren, A. Kumar, ACS Appl. Mater. Interfaces 2017, 9, 6816–6828.
- [6] Proton-conducting membranes: a) D. Sinirlioglu, A. E. Muftuoglu, A. Bozkurt, J. Polym. Res. 2015, 22, 154; b) U. Sen, H. Usta, O. Acar, M. Citir, A. Canlier, A. Bozkurt, A. Ata, Macromol. Chem. Phys. 2015, 216, 106–112.
- [7] Organic reactions: a) T. Minami, J. Motoyoshiya, *Synthesis* 1992, 333–349; b) S. Sulzer-Mossé, M. Tissot, A. Alexakis, *Org. Lett.* 2007, *9*, 3749–3752; c) S. C. Cullen, T. Rovis, *Org. Lett.* 2008, *10*, 3141–3144; d) A. Patra, A. Bhunia, A. T. Biji, *Org. Lett.* 2014, *16*, 4798; e) A. K. Chaturvedi, N. Rastogi, *J. Org. Chem.* 2016, *81*, 3303–3312.
- [8] Biologically active molecules: a) A. A. A. Al Quntar, R. Gallily, G. Katzavian, M. Srebnik, *Eur. J. Pharmacol.* 2007, *556*, 9; b) F. Gallier, J. A. C. Alexandre, C. E. Amri, D. Deville-Bone, S. Peyrottes, C. Périgaud, *ChemMedChem* 2011, *6*, 1094; c) Z.-Y. Xue, Q.-H. Tao, C.-J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, *133*, 11757–11765; d) Q. Gui, L. X. Chen, J. Liu, Z. Tan, *Chem. Commun.* 2015, *51*, 13922–13924.
- [9] General methods for vinylphosphonates: a) M. M. D. Pramanik, A. K. Chaturvedi, N. Rastogi, *Chem. Commun.* 2014, *50*, 12896–12896; b) H.-X. Chen, L.-J. Huang, J.-B. Liu, J. Weng, G. Lu, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2014, *189*, 1858–1866; c) L. Liu, Y. Lv, Y. Wu, X. Gao, Z. Zeng, Y. Gao, G. Tang, Y. Zhao, *RSC Adv.* 2014, *4*, 2322–2326; d) Y. Zhou, F. Ye, X. Wang, S. Xu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.* 2015, *80*, 6109–6118; e) Y. Fang, L. Zhang, X. Jin, J. Li, M. Yuan, R. Li, T. Wang, T. Wang, H. Hu, J. Gu, *Eur. J. Org. Chem.* 2016, 1577–1587; f) P.-Y. Geant, B. S. Mohamed, C. Périgaud, S. Peyrottes, J.-P. Uttaro, C. Mathé, *New J. Chem.* 2016, *40*, 5318–5324.
- [10] Methods to produce vinylphosphonates using Pd or Rh: a) L.-B. Han, M. Tanaka, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 1571–1572; b) Ch. Q. Zhao, L.-B. Han, M. Goto, M. Tanaka, Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 1929–1932; Angew. Chem. 2001, 113, 1983–1986; c) J. F. Reichwein, M. C. Patel, B. L. Pagenkopf, Org. Lett. 2001, 3, 4303–4306; d) N. Dobashi, K. Fuse, T.

Hoshino, J. Kanada, T. Kashiwabara, C. Kobata, S. K. Nune, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4669–4673; e) V. P. Ananikov, L. L. Khemchyan, I. P. Beletskaya, *Synlett* **2009**, 2375–2381; f) T. Mizuta, C. Miyaji, T. Katayama, J.-I. Ushio, K. Kubo, K. Miyoshi, *Organometallics* **2009**, *28*, 539–546; g) V. P. Ananikov, J. V. Ivanova, L. L. Kemchyan, I. P. Beletskaya, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3830–3840; h) N. S. Gulykina, T. M. Dolgina, G. N. Bondarenko, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 797–807; i) V. P. Ananikov, L. L. Khemchyan, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1269–1276.

- [11] C-C bond formation: a) S. Z. Tasker, E. A. Stanley, T. F. Jamison, *Nature* 2014, *509*, 299-309; b) E. A. Standley, S. Z. Tasker, K. L. Jensen, T. F. Jamison, *Acc. Chem. Res.* 2015, *48*, 1503-1514; c) N. Hazari, P. R. Melvin, M. Mohadjer Beromi, *Nat. Rev. Chem.* 2017, *1*, 0025.
- [12] C.–P bond formation: a) L. Coudray, J.-L. Montchamp, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3601–3613; b) Q. Xu, L.-B. Han, *J. Organomet. Chem.* 2011, 696, 130–140; c) T. Chen, Y. Zhou, C. Guo, L.-B. Han, *Chem. Lett.* 2013, 42, 1065–1067; d) J.-L. Montchamp, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 77–87; e) G. Evano, A.-C. Gaumont, C. Alayrac, I. E. Wrona, J. R. Ciguere, O. Delacroix, A. Bayle, K. Jouvin, C. Theunissen, J. Gatignol, A. C. Silvanus, *Tetrahedron* 2014, 70, 1529–1616; f) J. Yang, T. Chen, L.-B. Han, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 1782–1785; g) A. Kinbara, M. Ito, T. Abe, T. Yamagishi, *Tetrahedron* 2015, 71, 7614–7619; h) V. Rodríguez-Ruiz, R. Carlino, S. Bezzenine-Lafollée, R. Gil, D. Prim, E. Schulz, J. Hannedouche, *Dalton Trans.* 2015, 44, 12029–12059; j) J. Yang, J. Xiao, T. Chen, S.-F. Yin, L.-B. Han, *Chem. Commun.* 2016, 52, 12233–12236.
- [13] a) R. M. Bullock, Science 2013, 342, 1054–1055; b) V. P. Ananikov, ACS Catal. 2015, 5, 1964–1971.
- [14] L.-B. Han, C. Zhang, H. Yazawa, S. Shimada, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5080-5081.
- [15] V. P. Ananikov, L. L. Khemchyan, I. P. Beletskaya, Z. A. Starikova, Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 2979–2992.
- [16] L. L. Khemchyan, J. V. Ivanova, S. S. Zalesskiy, V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, Z. A. Starikova, Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 771 – 780.
- [17] Alkyne polymerization catalyzed by Ni: a) T. Masuda, F. Sanda, M. Shiotsuki, *Polymerization of Acetylenes in Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 11* (Eds.: D. M. P. Mingos, R. H. Crabtree), Elsevier Ltd., Oxford, **2007**, pp. 557–593; b) V. P. Ananikov, K. A. Gaybuk, I. P. Beletskaya, V. N. Khrustalev, M. Yu, Antipin, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2420– 2434.
- [18] a) V. E. Bel'skii, G. Z. Motygullin, Russ. Chem. Bull. 1967, 16, 2427–2428;
 b) S. K. McIntyre, T. M. Alam, Magn. Reson. Chem. 2007, 45, 1022–1026.
- [19] X. Lu, J. Zhu, J. Organomet. Chem. 1986, 304, 239-243.
- [20] "Hydrofunctionalization": V. P. Ananikov, M. Tanaka, *Topics in Organome-tallic Chemistry, Vol.* 43, Springer, Berlin, 2013.
- [21] a) C. A. Tolman, Chem. Rev. 1977, 77, 313–348; b) A. L. Fernandez, C. Reyes, A. Prock, W. P. Giering, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 2000, 1033–1041.
- [22] A. Reyes-Sánchez, I. García-Ventura, J. J. García, Dalton Trans. 2014, 43, 1762–1768.
- [23] a) M. D. Le Page, B. R. James, *Chem. Commun.* **2000**, 1647–1648; b) N. Castellanos-Blanco, M. Flores-Alamo, J. J. García, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15653–15663; c) E. Richmond, J. Moran, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6922.
- [24] a) D. E. C. Corbridge, Phosphorus, Chemistry, Biochemistry and Technology, 6th ed., Taylor & Francis Group, LLC, 2013, pp. 258; b) T. M. Balthazor, R. C. Grabiak, J. Org. Chem. 1980, 45, 5425 5426; c) R. S. Vinal, L. T. Reynolds, Inorg. Chem. 1964, 3, 1062 1063; d) N. A. Eberhardt, H. Guan, Chem. Rev. 2016, 116, 8373 8426; e) V. P. Ananikov, I. P. Beletskaya, Chem. Asian J. 2011, 6, 1423 1430; f) I. P. Beletskaya, V. P. Ananikov, L. L. Khemchyan, Phosphorus Compounds in Advanced Tools in Catalysis and Material Sciences, Organometallic Chemistry III, Vol. 37 (Eds.: M. Peruzzini, L. Gonsalvi), Springer Science&Business Media, 2011, pp. 213 264.
- [25] P. D. Woodgate, H. S. Sutherland, J. Organomet. Chem. 2001, 629, 131– 144.

Manuscript received: June 14, 2017 Revised manuscript received: July 7, 2017 Accepted manuscript online: July 21, 2017 Version of record online: September 26, 2017

ChemCatChem 2017, 9, 4125-4131



Nickel-Catalyzed Hydrophosphonylation and Hydrogenation of Aromatic Nitriles Assisted by Lewis Acid

Rosa E. Islas^[a] and Juventino J. García^{*[a]}

In this paper, we describe the catalytic hydrophosphonylation of several aromatic nitriles used to synthesize α -aminophosphonates (α -APs) using commercially available trialkyl phosphites (P(OR)₃, R=Et, *i*Pr, Bu,) and simple and inexpensive nickel chloride (NiCl₂.6H₂O) as the catalytic precursor. The use of triethylborane (Et₃B) as a Lewis acid (LA) was mandatory in order to successfully perform H-phosphite moiety incorporation at the CN bond of non-activated benzonitriles (BN) derivatives. Interestingly, when a highly activated BN such as 2,3,4,5,6-

Introduction

Both aminophosphonic acids and aminophosphonate (AP) derivatives, regarded as structural analogs of the corresponding amino acids, have drawn attention because of their biological activities as enzyme inhibitors, anticancer agents, antibiotics, antiviral drugs, and herbicides.^[1] These compounds can be synthesized via several routes.^[2] Among the routes that are worthy of mention are the Pudovik and the Kabachnik-Fields reactions. In the Pudovik reaction, nucleophilic addition of a dialkylphosphite HP(O)(OR)₂ is performed in compounds containing carbon-nitrogen multiple bonds in the presence of a base or a Lewis acid LA,^[3] while in the Kabachnik-Fields reaction the α -APs are synthesized from an aldehyde or ketone, an amine, and a phosphite in the presence of a Lewis or Bronsted acid in a multicomponent reaction.^[4]

Regarding the compounds used for these reactions, nitriles are simple, low cost, and commercially available compounds that possess vast synthetic versatility and undergo several important reactions: reductions;^[5] hydrolysis;^[6] alkylations;^[7] and hydrofunctionalizations.^[8] However, only a small amount of research has been done using aliphatic and aromatic nitriles as starting materials for the synthesis of aminophosphonic acids and their derivatives, aminophosphonates (APs). A few examples include the use of phosphorous halides (PX₃) or phosphoric acid (H₃PO₄), hydrogenphosphite ion (H₂PO₃⁻), or hydrochloric acid (HCl) with aliphatic nitriles in moderate reaction conditions, while a strong Lewis acid and harsher reaction conditions are necessary for aromatic nitriles. Moreover, controlling reaction

 [a] R. E. Islas, Prof. Dr. J. J. García Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México México D. F. 04510 (México) E-mail: juvent@unam.mx pentafluorobenzonitrile (BN-g) was employed, it was possible to perform the reaction in the absence of an LA using milder reaction conditions. Also, we found that using HP(O)(OiPr)₂ as a starting material afforded the aminobisphosphonate derivative with better selectivity than using the method involving P(OiPr)₃ as the initial reagent. Remarkably, when using HP(O)(OiPr)₂ with an excess of Et₃B, the reaction's selectivity completely changed to yield N-benzyl- benzylimine (BBI) and 2,4,5-triphenylimida-zole.

selectivity is difficult in order to obtain a mixture of the APs and aminobisphosphonate derivatives.^[9]

In order to substitute the extremely corrosive and difficult to handle PX₃ compounds, a series of methods, which make use of safer phosphorus raw materials such as phosphites, Hphosphites, phosphinates, and phosphine oxides, have been developed.^[10] To the best of our knowledge, only H-phosphites and phosphines such as H–P(O)(R)₂ or H–P(R)₂ have been used for the hydrofunctionalization of aliphatic and aromatic nitriles in order to produce the corresponding α -APs (under basic conditions),^[11] aminobisphosphonates (in acidic media or by free radical reaction)^[9a-b,12] or the α -aminophosphine oxides.^[8a].

The APs can also be obtained by alkylphosphonate amination or by iminophosphonates reduction in the presence of a transition metal catalyst such as Cu^[13] or Pd.^[14] However, as far as we know, there are no previous reports of either AP or aminobisphosphonates synthesis from nitriles in the presence of a Ni catalyst precursor even when nickel catalysts have shown great versatility for catalyzing several important transformations.^[15] With this respect to this point, our research group has recently reported the synthesis of vinylphosphonates from alkynes by addition of H-phosphites formed *in situ* from trialkyl phosphites in the presence of inexpensive nickel chloride (NiCl₂.6H₂O).^[16]

On the other hand, the use of Lewis acids LA (as either promoters or catalysts) in combination with transition metal catalyst precursors have allowed efficient formation of C–C, C-Het, or C–H.^[17] Generally, B(III) and AI (III) derivatives are the most commonly used LAs for this kind of reactions. Taking this and the fact that the synthesis of aminophosphonates from aromatic nitriles is quite challenging into account, we propose the use of an LA, particularly triethyl borane (Et₃B) in combination with an Ni catalyst precursor in order to obtain the AP derivatives. The combination of Et₃B and a nickel catalyst precursor has been successfully applied in the olefin hydrocyanation reaction,^[18a] homoallylation,^[18b] synthesis of cyclic

Supporting information for this article is available on the WWW under https://doi.org/10.1002/cctc.201801989





[a] All reactions were carried out in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and heated at 140 °C. Reaction conditions: mol ratio of 1:2:1:0.05 of benzonitrile, triisopropyl phosphite, Lewis acid and NiCl₂.6H₂O, respectively. [b] Reaction conditions: mol ratio of 1:2:0.1:0.05 of benzonitrile, triisopropyl phosphite, Lewis acid and NiCl₂.6H₂O, respectively. [b] Reaction conditions: mol ratio of 1:2:0.1:0.05 of benzonitrile, triisopropyl phosphite, Lewis acid and NiCl₂.6H₂O, respectively. [c] Isolated yield. ND = Not Detected. Conversions were determined by GC/MS analysis. [d] Temperature = 0-20 °C.

structures,^[18c] and reduction of nitriles (the latter in the presence of a cobalt catalyst).^[18d]

Nitrile reduction catalyzed by transition metals is of great interest because it allows the preparation of important precursor materials such as amines^[19] and imines,^[20] which are starting materials in the development of added value compounds for the pharmaceutical, perfume, and polymer industries, among many others. Nevertheless, the use of earth abundant transition metals in this kind of reactions have been little explored.^[21] In this regard, our group has reported the use of benzonitrile (BN) hydrogenation for the synthesis of *N*benzyl- benzylimine (BBI) by using an Ni(I) or Ni(0) catalyst precursor in the presence of H₂ or 1,4-butanediol as hydrogen sources.^[22] In the current study, we investigated the synthesis of APs and BBI from benzonitriles and trialkyl phosphites using Et₃B as a Lewis acid and air stable and inexpensive NiCl₂.6H₂O as a catalytic precursor.

Results and Discussion

We explored first the reactivity of a series of LAs in the hydrophosphonylation reaction between BN and $P(OiPr)_3$ in the presence of NiCl₂.6H₂O (Table 1). It was found that under the studied conditions, Et₃B promoted the formation of α -AP 1 with high selectivity and moderate conversion of BN (entry 1). Also, B(CH(CH₃)(C₂H₅))₃ was used; however, formation of α -AP 1 was not detected, which can be attributed to an increase in steric hindrance from the substituent, thus avoiding substrate activation (entry 2). Additionally, AlCl₃ and BF₃OEt₂, both regarded as stronger LAs than Et₃B,^[23] were used in different proportions; however, in any case, compound α -AP 1 was produced (entries 3–5). In the case of AlCl₃, a solubility issue in the reaction medium could explain the lack of substrate

activation, while in the case of BF₃.OEt₂, it reacts with $P(OiPr)_3$ generating side products even at low temperatures, also inhibited the formation of compound 1. Worthy of mention is the absence of the AP when no LA is present in the reaction media (entry 6), which denotes the role of Et₃B in promoting the –CN of BN activation to be more reactive towards a nucleophile and eventually, giving rise to the product of interest.^[18a]

In order to optimize reaction conditions, we performed several tests (Table 2). Since this study centers in the obtention of α -APs, the obtention of compound 1 will be discussed. To consult about other products (like iminobisphosphonate 1 S, aminobisphosphonate 2, N-benzyl- benzylamine 3 y 2,4,5-triphenylimidazole 4) please refer to Table S1 in the supporting material.

First, the reaction time was increased and ranged from 42 to 100 h; however, there was no significant increment in the conversion of BN (entry 1). We then investigated whether different P(OiPr)₃ and Et₃B concentrations might have an impact on the formation of the susceptible species $(HP(O)(OiPr)_2)$ to be added to the saturated -- CN moiety; however, once again, the increase in the conversion was not substantial (entries 2-3). An increase in catalyst loading yielded a high conversion rate of the BN in lower reaction time (entry 3). An additional experiment with a greater concentration of Et₃B (3 equivalents) was also performed and showed a high BN conversion rate but lower selectivity (entry 5). Additional solvents were used. The best results were obtained using low polarity solvents such as toluene and mesitylene (entries 5 and 6). A decrease in conversion and selectivity was related to an increase in solvent polarity (entries 7-9). Additionally, we performed experiments with other commercially available Ni(II) and Ni(0) resources (entries 10-12), and none of these provided better conversion or selectivity values than the ones achieved with simple NiCl₂.6H₂O.



CHEMCATCHEM Full Papers



[a] All reactions were carried out in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 1.5 mL of solvent. Reaction conditions: mol ratio of 1:x:y:z of BN, triisopropyl phosphite, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O, respectively. [b] Reaction conditions: mol ratio of 1:3:2:0.1 of BN, triisopropyl phosphite, Et₃B, and nickel catalyst, respectively. [c] Control experiment: mol ratio of 1:3:2 of BN, triisopropyl phosphite, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O, respectively. A drop of metallic mercury was added. [e] Isolated yield. [f] Reaction performed at 160 °C. Complete conversion percentage of benzonitrile is calculated by summing, **1**, 1 S, **2**, **3** y **4** percentage which is presented in Table 1S in the Supporting Information. Conversions and selectivity were determined by GC/MS analysis.

A control experiment (without metal catalyst precursor, entry 13) showed that the metal center appears to be necessary for optimal conversion of BN under the scoped reaction conditions. A mercury drop test was performed in order to elucidate the type of predominant reaction mechanism (entry 14). This test revealed that the mechanism is homogenous as there were no substantial differences between the conversion and selectivity values of the reaction under the optimized reaction conditions (entry 4). When performing the experiment at $160 \,^{\circ}$ C it was found that the selectivity toward compound 1 was diminished (entry 15), since an increased number of products were obtained, compared at the optimized reaction conditions.

Scheme 1 shows the results of using a variety of BNs and dialkyl phosphites under general reaction conditions. When P (OEt)₃ and P(OBu)₃ were used instead of P(OiPr)₃, the selectivity toward the formation of the APs diminished and also yielded the iminobisphosphonates 1Sa and 1Sb (see supplementary material, Table S2). At the studied reaction conditions, the formation of 1 S can be explained by a dehydrogenation of a secondary amine (see Scheme S1, SI information). It has been reported that amine dehydrogenation to produce imines or even nitriles takes place in the presence of Ru, Rh, Ir and Ni catalytic precursors, this last one being the least studied catalytic system, which further increases the interest in the future study and application of this kind of systems.^[27]

Interestingly, the use of p-trifluoromethyl benzonitrile (BNc), which possesses a strong electron-withdrawing substituent, yielded the corresponding α -AP in shorter reaction times (about half of the time of the optimized conditions [Table 2, entry 4]), while the use of p-methoxy benzonitrile (BN-f), which possesses a strong electron-donating substituent, yielded the corresponding α -AP over longer reaction times and lower selectivity. Generally, the use of electron-withdrawing substituents at the phenyl ring of aromatic nitriles will produce a more electrophilic -CN carbon, thus being more susceptible to reactions with a nucleophile. When using p-fluoro benzonitrile (BN-e), which possesses a modest electron-withdrawing substituent, the reaction proceeded in a similar time period as the one at the optimized conditions (Table 2, entry 4) and with higher selectivity to yield the corresponding α -AP. When using 4-toluenenitrile (BN-d), similar behavior to the reaction with p-methoxy benzonitrile was observed.

It is noteworthy that use of BN-g in the presence of triisopropyl phosphite and NiCl₂.6H₂O as catalytic precursor, the product of interest was detected with high selectivity and high conversion rates with milder reaction conditions and without the addition of LA (Table 3). The latter can be attributed to the higher electrophilicity of the CN in the 3,4,5,6-pentafluoroben-zonitrile compound compared to the previously studied substrates, which makes this compound more susceptible to H-phosphite incorporation.



Scheme 1. A series of substituted aromatic nitriles and dialkyl phosphites used under catalytic conditions. [a] All reactions were carried out in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 2 mL of solvent. Reaction conditions: mol ratio of 1:3:2:0.5 of BN, trialkyl phosphite, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O, respectively. [b] Isolated yield. [c] Yield determined by GC-MS using the corresponding BN as internal standard. [d] Reaction time: 48 h. Conversions were determined by GC/MS analysis.

In order to further optimize the reaction time (Table 2, entry 4), we decided to perform the nitrile hydrophosphonylation in a two-step manner (Table 4). The first step was *in situ* formation of HP(O)(O*i*Pr)₂ from P(O*i*Pr)₃ in the presence of

NiCl₂.6H₂O (Method A).^[16] The HP(O)(OiPr)₂ was produced with 80% selectivity and 99% conversion of triisopropyl-phosphite after 108 h. Alternatively, hydrolysis of $P(OiPr)_3$ was also used to obtain HP(O)(OiPr)₂ at both 85% selectivity and full conversion



CHEMCATCHEM Full Papers



[a] All reactions were carried out in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 2 mL of solvent. Reaction conditions: mol ratio of 1:3:2:0.1 of BN-g, trialkyl phosphite, Et₃B and NiCl₂.6H₂O, respectively. [b] Reaction conditions: mol ratio of 1:3:0.1 of BN-g, trialkyl phosphite, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O, respectively. [c] Conversions and yields were determined by GC-MS using BN-g as an internal standard.



[a] All reactions were carried out in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a Rotaflo valve and 2 mL of solvent. Reaction conditions: mol ratio of 1:3:2:0.1 of BN, trialkyl phosphite, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O, respectively. ND = Not Detected. Conversions and selectivity were determined by GC/MS analysis.

of the phosphite after 18 h (Method B). Once $HP(O)(OiPr)_2$ was formed, BN, Et₃B, and NiCl₂.6H₂O were then added to the reaction mixture.

After using method A and addition of BN and LA, higher BN conversion and selectivity into the α -aminobisphosphonate **2** product was achieved (entry 1). This could be due to a higher concentration of the HP(O)(O*i*Pr)₂ in the reaction media, which would increase the probability of a second addition of HP(O)

 $(OiPr)_2$ to the BN. This was not observed when HP(O)(OiPr)_2 was slowly formed in the reaction media from P(OiPr)_3 (Table 2, entry 4). As for method B, the same conversion with slightly different selectivity was found (entry 2). However, in an analogous experiment using an excess of Et₃B, formation of a hydrogenation product, BBI, could be detected along with the formation of an aromatic species, 2,4,5-triphenylimidazole **4**, (entry 3), in which the BBI was the main product.





Scheme 2. Proposed reaction pathways for the reactivity of BN using H-phosphite as a starting reagent.

Possible routes for the formation of these compounds are shown in Scheme 2. Since the experiments were performed under controlled atmosphere, oxygen and humidity free conditions, we propose the formation of HP(O)(OR)₂ from P(OR)₃ using a Ni(0) complex formed in situ^[17] (a detailed reaction mechanism is showed in Scheme S2, which is consistent with the mechanistic proposal of Balthazor and Grabiak^[24]). Once an HP(O)(OR)₂ species was formed (method A or B), a reductive reaction promoted by Ni gives rise to the formation of the primary imine A (Scheme S3 showed a catalytic proposal for the obtention of this imine), which can serve as the starting material for several reactions. First, an Ni-catalyzed Pudovik reaction with H–P(O)(OR)₂ in the presence of Et₃B could explain the formation of α -AP 1. Second, incorporation of a second H–P $(O)(OR)_2$ allows the formation of the bisaminophosphonate 2. However, imine A can also react and contribute the formation of the BBI ${\bf 3}$ by releasing NH_3 as described in the literature. $^{\scriptscriptstyle [25]}$ Finally, the formation of imidazole^[26] could be favored by an Et₃B excess via an increase in the electrophilic properties of the -CN carbon.

According to this, it is worth to mention that the hydrophosphonylation reaction with $P(OiPr)_3$ as starting material (Table 2, entry 4) resulted to be an efficient strategy for the obtention of 1. However, when HP(O)(OR)₂ was used as starting material, the selectivity of the reaction is notoriously modified, favoring the obtention of aminobisphosphonate and BBI, which can be of interest for future venues.

Conclusions

Hydrophosphonylation of aromatic nitriles to yield α -APs and aminobisphosphonates using trialkyl phosphites and NiCl₂.6H₂O as a catalyst precursor was achieved. Through the use of control experiments, it was determined that the hydrophosphonylation does not proceed successfully without the addition of a Lewis acid as a reaction promoter. The hydrophosphonylation reaction proceeds more efficiently and with lower reaction times when using aromatic nitriles with strong electron withdrawing functional groups attached at the aromatic ring. On the other hand, when using aromatic nitriles with electron donating properties, more time was required in order to complete the full conversion of the starting BN.

Finally, we found that using $H-P(O)(OiPr)_2$ as starting material, formation of aminobisphosphonates compounds was selectively preferred, and a modified procedure using an excess of the Lewis Acid for the reduction of the BN was performed to obtain BBI and benzimidazole with moderate to good selectivity. Because of the high interest and relevance of nitrile hydrophosphonylation and hydrogenation (*vide supra*), current studies are underway to further comprehend the reaction mechanism and to extend the scope of this reaction to other aromatic and alkyl nitriles in the presence of readily available air stable catalytic precursors such as NiCl₂.6H₂O.

Experimental Section

All experiments were carried out in oven-dried Schlenk tubes in a glovebox (MBraun Unilab) under high purity argon (Praxair



99.998%) and controlled concentrations of water and oxygen (< 1 ppm). All liquid reagents were purchased from Aldrich and Merck. They were degassed and stored in a glovebox for further use. All solvents were dried using standard techniques and stored in the glovebox prior to use. Aromatic nitriles and phosphites P(OEt)₃, P (OiPr)₃, and P(OBu)₃ were purchased from Aldrich and stored in the glovebox before use. These phosphites were stored with molecular sieves 4 Å before its usage. Column chromatography was performed using Silica Gel 60 (particle size 63-200 µm). Deuterated solvents were purchased from Cambridge Isotope Laboratories. NMR spectra of organic products were acquired at room temperature using a 300 MHz Bruker spectrometer. Chemical shifts in ¹H NMR spectra (δ , ppm) are reported according to the residual solvent peaks. ³¹P{¹H} NMR spectra are referred to the 0 ppm signal of external 85% H₃PO_{4.} IR spectra were recorded using a FT-IR Perkin Elmer instrument (Spectrum Two). GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171 A equipped with the column containing 5% phenylmethylsilicone and 30 m * 0.25 mm * 0.25 μm.

BN, BN-c, BN-d, BN-e, BN-f, and Triisopropylphosphite Reactions Catalyzed by Nickel and Promoted by Et $_3B$

A typical experiment was done according to a standard procedure: NiCl₂.6H₂O (23 mg, 0.097 mmol), $P(OiPr)_3$ (605 mg, 2.91 mmol), benzonitrile (100 mg, 0.97 mmol), Et_3B (190, 1.94 mmol), and toluene (1.5 mL) were placed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a magnetic stir bar and fitted with Rotaflo valve. The initial solution was a dark blue color. After the addition of the LA, the color changed to dark orange. The flask was then removed from the glovebox and heated at 140 °C with stirring (different times were used in the experiments as indicated in Tables 1 and 2). After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

After the reaction was complete, product 1 was purified by gravity column chromatography on silica gel (particle size 63–200 μ m, hexane/ethyl acetate/methanol as eluent) and the products were isolated as isolated with 83% as a pale-yellow oil.

Mercury Drop Test

Following the procedure described above, the same reaction was carried out, and one drop of elemental Hg was added to the reaction mixture. At the end of the run, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

Reaction Scope with a Series of BN and Trialkyl Phosphites

A typical experiment was done according a standard reaction: NiCl₂.6H₂O (23 mg, 0.012 mmol), P(OR)₃ (3.6 mmol), benzonitrile derivatives (1.2 mmol), Et₃B (236 mg, 2.4 mmol), and toluene (2 mL) were placed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a magnetic stir bar and fitted with a Rotaflo valve. The initial solution was a dark blue color, and after the addition of the LA the color changed to dark orange. The flask was then removed from the glovebox and heated at 140 °C (different times were used in the experiments as indicated in Scheme 1). After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

After completion of the reaction, the products 1a, 1c, 1d, and 1e were purified by gravity column chromatography on silica gel (particle size 63–200 μ m, hexane/ethyl acetate/methanol as eluent).

Hydrophosphonylation of BN-g

The reaction was performed in a 50 mL Schlenk flask (equipped with a magnetic stir bar and fitted with a Rotaflo valve) typically charged with NiCl₂.6H₂O (12.3 mg, 0.052 mmol), $P(OiPr)_3$ (324 mg, 1.56 mmol), 2,3,4,5,6-pentafluorobenzonitrile (100 mg, 0.51 mmol), Et₃B (100 mg, 1.02 mmol), and toluene (1.5 mL). The initial solution was a dark blue color, and after the addition of the LA, the color changed to orange. The flask was then removed from the glovebox and heated at the temperatures and times indicated in Table 4. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

Use of Different Ni Compounds as Catalytic Precursors

The Ni compound (see Table 2 for details) used as catalyst precursor (0.097 mmol), $P(OiPr)_3$ (605 mg, 2.91 mmol), BN (100 mg, 0.97 mmol), Et₃B (190 mg, 1.94 mmol), and toluene (1.5 mL) were placed in a Schlenk flask (50 mL) equipped with a magnetic stir bar and fitted with a Rotaflo valve. The flask was then removed from the glovebox and heated at 140 °C for 84 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

Tandem Reaction with HP(O)(OiPr)₃ Obtained from Method A

A Schlenk flask (50 mL) fitted with a Rotaflo valve was charged with NiCl₂.6H₂O (17 mg, 0.073 mmol) and (303 mg, 1.45 mmol) of P (OiPr)₃. The flask was heated at 140 °C for 108 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and introduced into the glovebox. A sample was taken in order to be analyzed by GC-MS and to verify the formation of H–P(O)(OiPr)₂. BN (50 mg, 0.49 mmol), Et₃B (48 mg, 0.49 mmol), and toluene (1 mL) were then added to the reaction mixture, and once again the flask was fitted with a Rotaflo valve. The flask was then taken out from the glovebox and heated at 140 °C for 24 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and finally analyzed by GC-MS.

Tandem Reaction with HP(O)(OiPr)₃ Obtained from Method B

A Schlenk flask (50 mL) fitted with a Rotaflo valve was charged with $P(OiPr)_3$ (303 mg, 1.45 mmol), H_2O (18 mg, 1 mmol), and toluene (0.5 mL). The flask was heated at 140 °C for 18 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and introduced into the glovebox. A sample was taken in order to be analyzed by GC-MS and verify $H-P(O)(OiPr)_2$ formation. Molecular sieves were then added in order to remove the water residue. After 10 h, BN (50 mg, 0.49 mmol), Et₃B (48 mg, 0.49 mmol), and toluene (1 mL) were added to the reaction mixture and once again, the flask was fitted with a Rotaflo valve. The flask was then removed from the glovebox and heated at 140 °C for 24 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and finally analyzed by GC-MS.

Tandem Reaction with $HP(O)(OiPr)_3$ Obtained from Method B (LA excess)

A Schlenk flask (50 mL) fitted with a Rotaflo valve was charged with $P(OiPr)_3$ (303 mg, 1.45 mmol), H_2O (18 mg, 1 mmol), and toluene (0.5 mL). The flask was heated at 140 °C for 18 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and was introduced into the glovebox. A sample was taken for GC-MS analysis and verification of $H-P(O)(OiPr)_2$ formation. Molecular



sieves were then added in order to remove the remnant water. After 10 h, BN (50 mg, 0.49 mmol), Et₃B (48 mg, 1.47 mmol) and toluene (1 mL) were added to the reaction mixture and once again, the flask was fitted with a Rotaflo valve. The flask was removed from the glovebox and heated at 140 °C for 24 h. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature, exposed to air, filtered over Celite, and then analyzed by GC-MS.

1 Diisopropyl α-amino-α-phenylmethanephosphonate. Pale yellow oil (82% yield) ¹H NMR (300.52 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (d, $J_{H,H}$ = 6.0 Hz, 3H), 1.12–1.25 (m, 9H), 1.81 (s, 2H), 4.1 (d, $J_{H,P}$ = 17.1 Hz 1H), 4.44(m, 1H), 4.55(m, 1H) 7.13–7.32 (m, 3H), 7.32–7.43 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.48, 23.88, 24.15, 24.20, 54.46 (d, $J_{P,C}$ = 150.5 Hz), 71.02 (d, $J_{P,C}$ = 7.6 Hz), 71.34 (d, $J_{P,C}$ = 7.6 Hz), 127.71, 127.88, 127.96, 128.29, 128.32, 137.88 (d, $J_{P,C}$ = 3.2 Hz); ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 22.85. Selected IR: v(N–) 3400 and 3300 cm⁻¹, (C–N) 1250 cm⁻¹, (P=O) 1000 cm⁻¹.

1 a Diethyl α-amino-α-phenylmethanephosphonate. Pale yellow oil (53% yield) ¹H NMR (300.52 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ (t, $J_{H,H} = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J_{H,H} = 7.1$ Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.16 (d, $J_{H,P} = 17.2$ Hz, 1H), 7.19–7.30 (m, 3H), 7.33–7.39 (m, 2H); ¹³C {¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.23$, 16.36, 54.01 (d, $J_{P,C} = 149.5$ Hz), 62.60 (d, $J_{P,C} = 7.2$ Hz), 62.74 (d, $J_{P,C} = 7.3$ Hz), 127.59, 127.67, 127.77, 128.34, 128.37, 137.61 (d, $J_{P,C} = 3.6$ Hz); ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): $\delta = 24.86$. Selected IR: v (N–H) 3340 and 3380 cm⁻¹, (C–N) 1237 cm⁻¹, (P=O) 1019 cm⁻¹.

1 c Diisopropyl α-amino-α-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanephosphonate White solid (86% yield).¹H NMR (300.52 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (d, $J_{H,H} = 6.2$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J_{H,H} = 6.0$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J_{H,H} = 6.0$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J_{H,H} = 6.0$ Hz, 3H), 1.85 (s, 2H), 4.25 (d, $J_{H,P} = 18$ Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 7.57 (m, 4H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.51$, 23.77, 23.98, 24.03, 54.16 ($J_{P,C} = 150.1$ Hz), 122.25, 125.05 (m), 125.88, 128.10, 128.19, 129.44, 129.97; ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.95$. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) $\delta = -62.55$ (s, CF₃-aromatic). Selected IR: v (N–H) 3290 and 3430 cm⁻¹, (C–F) 1328 and 1106 cm⁻¹, (C–N) 1221 cm⁻¹, (P=O) 980 cm⁻¹.

1d Diisopropyl α-amino-α-[4-methylphenyl] methanephosphonate Pale yellow oil (61% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, J_{H,H} = 6.0 Hz, 3H), 1.20 (m, 9H), 1.89 (br s), 2.27 (s, 3H), 4.07 (d, J_{H,P} = 18 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.07–7.09 (m, 2H), 7.26– 7.29 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.52, 23.91, 24.11, 24.21, 54.7 (J_{P,C} = 151.0 Hz), 70.95, 71.30, 127.74, 127.82, 128.99, 129.02, 134.76, 137.4; ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 23.48.

1 e Diisopropyl α-amino-α-[4-fluorophenyl]methanephosphonate ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Pale yellow oil (86 % yield).¹H NMR (300.52 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, $J_{H,H}$ =6.2 Hz, 3H), 1.11–1.20 (m, 9H), 1.81 (br s, 2H), 4.10 (d, $J_{H,P}$ =16.7 Hz, 1H), 4.03–4.60 (m, 2H), 6.93– 6.99 (m, 2H), 7.34–7.40(m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.57, 23.89, 24.07, 24.17, 53.71 ($J_{P,C}$ 151.4 Hz), 71.13, 71.40, 115.17 (d, $J_{C,F}$ = 21.4 Hz), 129.53 (d, $J_{C,F}$ =8.1 Hz), 133.62, 162.35 (d, $J_{C,F}$ = 242.7 Hz); ³¹P{¹H} NMR (121.44 MHz, CDCl₃): δ = 22.86. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = –114.8 (s, F-aromatic). Selected IR (N–H) 3387 and 3309 cm⁻¹, (C–F) 1105 cm⁻¹, (C–N) 1224 cm⁻¹, (P=O) 981 cm⁻¹.

Acknowledgements

We thank CONACYT A1-S-7657 and PAPIIT-DGAPA-UNAM 200119 for their financial support of this work. R. E. I. thanks CONACYT (245557) for graduate studies grant. We also thank Dr. Alma Arévalo for her technical assistance.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: hydrophosphonylation \cdot hydrogenation \cdot nitriles \cdot trialkyl phosphites \cdot nickel

- [1] a) W. Wanat, M. Talma, J. Hurek, M. Pawelczak, P. Kafarski, *Biochimie* 2018, *151*, 119–127; b) M. K. Awad, M. F. Abdel-Aal, F. M. Atlam, H. A. Hekal, *J. Mol. Struct.* 2018, *1173*, 128–141; c) C. S. Kuruva, S. P. Gandavaram, V. S. Kadiam, L. Valluru, N. R. C., *ChemistrySelect* 2018, *3*, 6479–6487; d) X. Huang, R. Huang, S. Gou, Z. Wang, H. Wang, *Bioconjugate Chem.* 2017, *28*, 1305–1323; e) E. Weglarz-Tomczak, S. Vassiliou, A. Mucha, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016, *26*, 4122–4126; f) S. Demkowicz, J. Rachon, M. Dasko, W. Kozak, *RSC Adv.* 2016, *6*, 7101–7112; g) H. A. L. El-Boraey, A. A. A. El-Gokha, I. E. T. El-Syed, M. A. Azzam, *Med. Chem.* 2015, *24*, 2142–2153; h) A. Mucha, P. Kafarski, L. Berlicki, *J. Med. Chem.* 2011, *54*, 5955–5980; i) E. E. Naydenova; P. T. Todorov, K. D. Troev, *Amino Acids* 2010, *38*, 23–30; P. T. Todorov, K. D. Troev, *Amino Acids* 2010, *11*, 449, k) H.-J. Zeiss, *Pestic. Sci.* 1994, *41*, 269–277; l) H.-J. Zeiss, *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 1783–1788.
- [2] a) M. Ordóñez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, F. J. Sayago, *Tetrahe-dron* 2015, *71*, 1745–1784; b) V. D. Romanenko, V. P. Kukhar, *Arkivoc* 2012, (iv), 127–166.
- [3] a) J. Lewkowski; P. Torkaz, T. Lis; K. Slepokura, *Tetrahedron* 2014, *70*, 810–816; b) S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Hiramatsu, N. Shibata, Y. Funahashi, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 18240–18241; c) Y. Wang, F. Wang, Y. Wang, Z. Miao, R. Chen, *Adv. Synth. Catal.* 2008, *350*, 2339–2344; d) A. N. Pudovik, I. V. Konovalova, *Synthesis* 1979, 81–96.
- [4] a) C. K. Khatri, V. B. Satalkar, G. U. Chaturbhuj, *Tetrahedron Lett.* 2017, *58*, 694–698; b) S. A. R. Mulla, M. Y. Pathan, S. S. Chavan, S. P. Gample, D. Sarkar, *RSC Adv.* 2014, *4*, 7666–7662; c) G. Keglevich, E. Bálint, *Molecules*, 2012, *17*, 12821–12835. d) "Kabachnik-Fields Reaction": Z. Wang, *Comprenhensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2010, John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780470638859.conrr353.
- [5] Selected recent examples: a) R. Mouselmani, A. Hachem, A. Alaaeddine, E. Métay, M. Lemaire, Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 6600–6605.; b) Y. Ding, S. Lou, A. Adijiang, H. Zhao, J. An, J. Org. Chem. 2018, 83, 19, 12269–12274; c) D. B. Bagal, B. M. Bhanage, Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 883–900.
- [6] a) C. Battilocchio, J. M. Hawkins, S. V. Ley, Org. Lett. 2014, 16, 1060–1063.
 b) T. Deng; C.-Z. Wang, ChemCatChem 2017, 9, 1349–1353; C.-Z. Wang, ChemCatChem 2017, 9, 1349–1353; c) J. Kuwabara, Y. Sawada, M. Yoshimatsu, Org. Lett. 2018, 20, 1130–1133.
- [7] a) A. Jana, C. B. Reddy, B. Maji, ACS Catal. 2018, 8, 9226–9231; b) W. Ma,
 S. Cui, H. Sun, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Fan, J. Xiao, C. Wang, Chem. Eur.
 J. 2018, 24, 50, 13118–13123.
- [8] a) M. M. I. Basiouny, J. A. R. Schmidt, Organometallics, 2017, 36, 721–729;
 b) L. Keweloh, N. Aders, A. Hepp, D. Pleschka, E.-U. Würthwein, W. Uhl, Dalton Trans. 2018, 47, 8402–8417; c) A. D. Sadow, I. Haller, L. Fadini, A. Togni, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 14704–14705.
- [9] a) A. A. Prischenko, M. V. Livantsov, O. P. Novikova, L. I. Livantsova, G. M. Averochkin, V. S. Petrosyan, *Heteroat. Chem.* 2015, *26*, 405–410, b) R V. Domanenko, V. P. Kukhar, *Arkivoc* 2012, (iv), 127–166.
- [10] a) H. C. Fisher, L. Prost, J. L. Montchamp, *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 7973– 7978; b) J.-L. Montchamp, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 77–87.
- [11] M. G. Zimin, T. A. Dvoinishnikova, I. V. Konovalova, A. N. Pudovik, Russ. Chem. Bull. 1978, 436.
- [12] C. Midrier, M. Lantsoght, J.-N. Volle, J.-L. Pirat, D. Virieux, C. V. Stevens, *Tetrahedron Lett.* 2011, *52*, 6693–6696.
- [13] S. L. McDonald, Q. Wang, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 1867–1871.
- [14] a) Z. Yan, B. Wu, X. Gao, M.-W. Chen, Y.-G. Zhou, *Org. Lett.* 2016, *18*, 692;
 b) N. S. Goulioukina, I. A. S hergold, G. N. Bondarenko, M. M. I lyin, V. A. Davankov, I. P. Beletskaya, *Adv. Synth. Catal.* 2012, *354*, 2727.
- [15] a) S. Z. Tasker, E. A. Stanley, T. F. Jamison, *Nature* 2014, *509*, 299–309;
 b) E. A. Stanley, S. Z. Tasker, K. L. Jensen, T. F. Jamison, *Acc. Chem. Res.* 2015, *48*, 1503–1514;
 c) N. Hazari, P. R. Melvin, M. M. Beromi, *Nat. Rev. Chem.* 2017, *1*, 1–16.
- [16] R. E. Islas, J. J. Garcia, ChemCatChem, 2017, 21, 4125–4131.
- [17] C. Wang, Z. Xi, Chem. Soc. Rev., 2007, 36, 1395–1406.



- [18] a) C. A. Tolman, W. C. Seidel, J. D. Druliner, P. J. Domaille, Organometallics 1984, 3, 33–38; b) M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto, Y. Tamaru, Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 397; c) A. Herath, J. Montgomery, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 14030; d) K. Tokmic, B. J. Jackson, A. Salazar, T. J. Woods, A. R. Fout, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 13554–13561.
- [19] a) R. D. Patil, S. Adimurthy, *Asian J. Org. Chem.* 2013, *2*, 726–744; b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* 1999, *99*, 1069–1094; c) R. W. Layer, *Chem. Rev.* 1963, *63*, 489–510.
- [20] a) T. C. Nugent (Editor), Chiral Amine Synthesis. Methods, Developmetns and Applications, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2010, 1st Edition; b) S. A. Lawrence, Amines. Synthesis, Properties and Applications, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2004, 1st Edition, pp 5, 265–367.
- [21] Selected examples: a) C. Bornschein, S. Werkmesiter, B. Wendt, H. Jiao, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Nat. Commun.* 2014, *5*, 4111; b) S. Chakraborty, H. Berke, *ACS Catal.* 2014, *4*, 2191; c) A. Mukherjee, D. Srimani, S. Chakraborty, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, *137*, 8888; d) S. Chakraborty, G. Leitus, D. Milstein, *Chem. Commun.* 2016, *52*, 1812; e) S. Elangovan, C. Topf, S. Fischer, H. Jiao, A. Spannenberg, W. Baumann, R. Ludwig, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, *138*, 8809.

- [22] a) P. Zerecero-Silva, I. Jimenez-Solar, M. G. Crestani, A. Arévalo, R. Barrios-Francisco, J. J. García, *Appl. Catal. A* 2009, *323*, 230–234. b) J. A. Garduño, J. J. García, *ACS Omega* 2017, *2*, 5, 2337–2343.
- [23] a) K. Ishihara, Achiral B(III) Lewis Acids in Lewis Acids in Organic Synthesis, (Ed.: H. Yamamoto) Wiley-VCH Verlag GmbH, Germany, 2000, 1st Edition, pp 89, 96–121; b) T. Ooi, K. Maruoka, Achiral Al(III) Lewis Acids Lewis Acids in Organic Synthesis, (Ed.: H. Yamamoto) Wiley-VCH Verlag GmbH, Germany, 2000, 1st Edition, pp 191–194; c) J. A. Plumley, J. D. Evanseck J. Phys. Chem. A, 2009, 113, 5985–5992.
- [24] T. M. Balthazor, Raymond C. Grabiak, J. Org. Chem., 1980, 45, 5425–5426.
- [25] D. B. Bagal, B. M. Bhanage, Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 883-900.
- [26] J. J. García, P. Zerecero-Silva, G. Reyes-Rios, M. G. Crestani, A. Arévalo, R. Barrios-Francisco, Chem. Commun. 2011, 47, 10121–10123.
- [27] D. L. J. Broere, Physical Sciences Rev. 2018, 2017, 29. DOI: 10.1515/psr-2017-0029.

Manuscript received: December 5, 2018 Revised manuscript received: December 27, 2018 Accepted manuscript online: January 6, 2019 Version of record online: January 25, 2019