



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

REACCIONES DE HIDROGENACIÓN POR
TRANSFERENCIA E HIDROAMINACIÓN DE
ALQUINOS AROMÁTICOS CATALIZADAS POR Ni(0)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U Í M I C O
P R E S E N T A
JOSÉ ADÁN REYES SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado

Presidente	I.Q. Marta Eva De Los Ángeles Rodríguez Pérez
Vocal	M. en C. Graciela Edith Müller Carrera
Secretario	Dr. Juventino José García Alejandre
Primer suplente	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Segundo suplente	Dr. David Morales Morales

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

Tutor: Dr. Juventino J. García Alejandre

Sustentante: José Adán Reyes Sánchez

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México y a su Facultad de Química, por la formación académica y los beneficios culturales que tan generosamente me brindaron.

Al Dr. Juventino J. García Alejandre agradezco sus enseñanzas, asesoría, paciencia, charlas y su ejemplo de compromiso y responsabilidad. Sin todo lo anterior, la conclusión de esta tesis no hubiera sido posible.

Gracias a los miembros del H. Jurado, por las correcciones y recomendaciones para que este trabajo fuera mejor.

Agradezco a mis compañeros y amigos del grupo de trabajo: Alma Arévalo, Rigoberto Barrios, Farrah Cañavera, Nahury Castellanos, Lucero González, José Gutiérrez, Carmen Ortiz, Alberto Oviedo, Grisell Reyes, Jonathan Rojas y Paulina Zerecero, por su grata compañía y sus enseñanzas.

Gracias a mis amigos y compañeros, los viejos y los nuevos. A los que conocí en la facultad, a los chicos de “Las donas”, especialmente Carolina Hernández, Idalid De León, Maribel Hernández y Narda Castro; gracias por su amistad, las experiencias vividas y por acompañarme en los estudios. Gracias a Sergio Cabrera y a Mijael Jiménez, por su amistad y compañía a lo largo de tantos años.

Gracias enormemente a mi familia: a mi papá, Jesús Reyes, a mi mamá, Margarita Sánchez y a mis hermanos: Ofelia, Rocío, Verónica, Mary y Juan Carlos Reyes, por su amor, ejemplo y por ser lo más importante en mi vida. Siempre les estaré agradecido por su apoyo, el cual nunca me faltó.

Diciembre de 2010

Abreviaturas

^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de fósforo-31 desacoplada a protón
AcO	Acetato
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
Cp	Ciclopentadienilo
Cy	Ciclohexilo
dba	Dibencilidenacetona
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
DMF	Dimetilformamida
Ec.	Ecuación
eq., equiv.	Equivalentes
Et	Etilo
h	Horas
Het	Heteroátomo
HOMO	(Highest Occupied Molecular Orbital) Orbital molecular más alto ocupado
LUMO	(Lowest Unoccupied Molecular Orbital) Orbital molecular más bajo desocupado
M	Metal
m/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
Nu	Nucleófilo

ORTEP	(Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) Diagrama de elipsoides térmicos de Oak Ridge
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
SN ₂	Sustitución nucleofílica bimolecular
T.A.	Temperatura ambiente
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
TM	Toneladas métricas
Triphos	Bis(difenilfosfinoetil)fenilfosfina
u.m.a.	Unidad de masa atómica
δ	Desplazamiento químico
ΔG	Cambio en la energía libre de Gibbs
ΔS	Cambio en la entropía
η	Hapticidad
μ	Ligante puente

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Estructura y reactividad general de los alquinos.	5
2.1.1 Modos de coordinación de los alquinos a centros metálicos	6
2.2 Hidrogenación de alquinos.	8
2.2.1 Reducción catalítica de alquinos empleando dihidrógeno.	8
2.1.1.1 Hidrogenación heterogénea de alquinos	8
2.1.1.2 Hidrogenación de alquinos en fase homogénea	10
2.2.2 Hidrogenación por transferencia.	12
2.2.2.1 Hidrogenación por transferencia catalizada por complejos de metales de transición	13
2.2.2.2 Las aminas como donadoras de hidrógeno en la reducción de insaturaciones carbono-carbono.	18
2.3 Formación de enlaces C-N e hidroaminación de alquinos.	22
2.4 Empleo del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ en la activación y funcionalización de insaturaciones orgánicas	31
4. Objetivos	34
5. Hipótesis	36
6. Resultados y discusión	38
6.1 Formación del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno})]$ y su reactividad con ciclohexilamina.	39

6.2 Reacciones de hidrogenación catalítica de difenilacetileno empleando ciclohexilamina como fuente de hidrógeno.	42
6.3 Reacciones de hidrogenación de difenilacetileno empleando pirrolidina como fuente de hidrógeno.	48
6.4 Hidrogenación de difenilacetileno empleando aminas sin H- α .	52
6.5 Hidroaminación intramolecular y dimerización de 2-etinilanilina.	55
6.6 Empleo de metilamina como fuente de hidrógeno.	59
6.7 Alcance de la hidrogenación de difenilacetileno catalizada por Ni(0).	61
7. Conclusiones	65
8. Sección experimental	68
9. Anexo	76
10. Referencias	87

1. Introducción

1. Introducción

En la actualidad, la optimización de procesos en síntesis orgánica ha hecho uso del conocimiento generado en química organometálica para obtener fármacos, polímeros, pesticidas, materiales y diversas materias primas. Por ejemplo, en la activación de alquinos resulta de gran interés su hidrogenación para obtener alquenos, los cuales son precursores de plásticos, como el polietileno y disolventes, como el etanol. Este tipo de hidrogenaciones, comúnmente se efectúan por la adición de hidrógeno gaseoso y empleando catalizadores heterogéneos a base de platino, paladio o níquel. Sin embargo, en la práctica surgen algunos inconvenientes como la sobrerreducción del alquino o los riesgos y dificultades derivados del manejo de hidrógeno gaseoso. Una alternativa es la hidrogenación por transferencia, en la cual se abstrae hidrógeno de un sustrato fácilmente oxidable y se transfiere al alquino. Este es un método atractivo debido a su simplicidad, la disminución de riesgos, la selectividad y las propiedades ambientalmente amigables de los donadores de hidrógeno.

Por otro lado, la hidroaminación de alquinos es un excelente método para la formación, en un solo paso, de enlaces C-N con alta eficiencia atómica. Una de las ventajas de la hidroaminación es su simplicidad, la disponibilidad de las materias primas y el bajo costo de éstas.

Tanto en la hidrogenación por transferencia como en la hidroaminación se han empleado catalizadores basados en metales nobles predominando el uso del paladio.

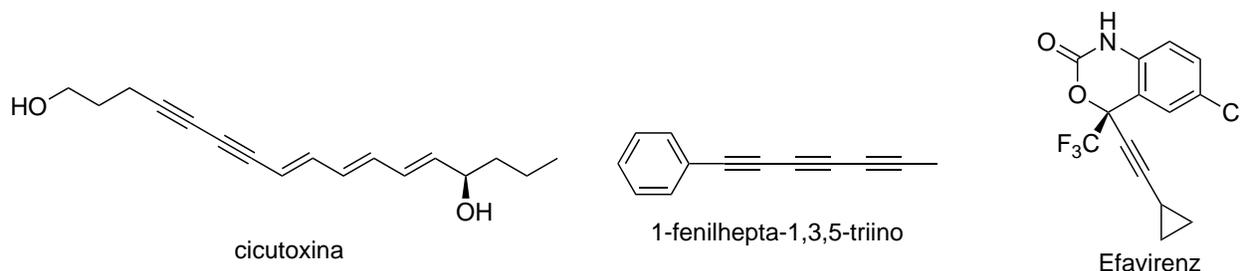
Sin embargo, la aplicación de otros metales de su mismo grupo, como el níquel, ha sido poco explorada. En el presente trabajo se describe la hidrogenación por transferencia e hidroaminación de difenilacetileno y 2-etinilanilina, empleando un precursor a base de níquel. Una de las ventajas del uso de compuestos basados en níquel es que éste es mucho más barato y disponible que otros metales empleados para el mismo fin.^[1]

2. Antecedentes

2. Antecedentes

2.1 Estructura y reactividad general de los alquinos.

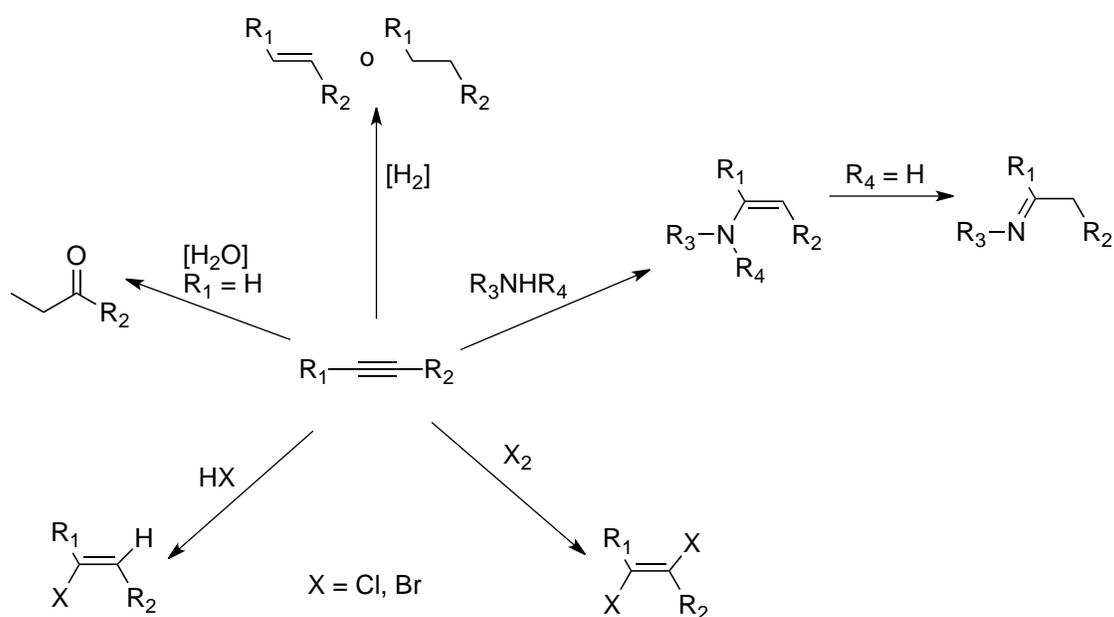
Los alquinos o acetilenos son compuestos orgánicos con al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Dada la hibridación sp de los átomos de carbono del triple enlace, los alquinos presentan ángulos de 180° en torno a los sustituyentes y los átomos de dicho enlace. Los alquinos, aunque no muy comunes, están presentes en la Naturaleza en compuestos como la cicutoxina, una sustancia tóxica de la cicuta, o el 1-fenilhepta-1,3,5-triino, un larvicida encontrado en ciertas plantas.^[2] También se encuentran en algunos fármacos como el Efavirenz, un antirretroviral empleado en el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (esquema 2.1).^[3]



Esquema 2.1. Estructuras de compuestos que contienen alquinos

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

Debido a sus características electrónicas, los alquinos actúan como nucleófilos y pueden ser funcionalizados a través de diferentes reacciones con el fin de obtener compuestos que tengan aplicación directa, o bien, que sean usados como intermediarios en reacciones posteriores. Dentro de las reacciones de funcionalización de alquinos, destacan: la hidrogenación, la hidroaminación, la adición de halógenos y halogenuros de hidrógeno y la adición de agua^[3] (esquema 2.2).



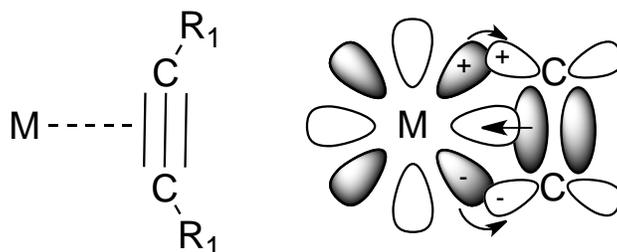
Esquema 2.2. Algunas reacciones generales para la funcionalización de alquinos

Dentro de las reacciones mencionadas, destacan la hidrogenación por transferencia y la hidroaminación, las cuales se discutirán más adelante.

2.1.1 Modos de coordinación de los alquinos a centros metálicos

La manera en que los alquinos interactúan con metales de transición en compuestos de coordinación es descrita de acuerdo al modelo de Chatt-Dewar-Duncanson, mostrado

en el esquema 2.3.^[4] Bajo dicho modelo el alquino dona dos de los electrones π (HOMO) a un orbital d_σ vacío en el metal, de tal manera que los electrones quedan deslocalizados sobre los dos átomos de carbono del alquino y el metal. A su vez, el metal retrodona densidad electrónica desde un orbital d_π a un orbital π de antienlace (LUMO) en el alquino. Este modo de coordinación es conocido como η^2 .



Esquema 2.3 Coordinación de un alquino a un metal de transición e interacción entre orbitales.

Como resultado de tal interacción, la distancia internuclear aumenta y los sustituyentes se retraen 30° - 40° , pues parte de la densidad electrónica del enlace $C\equiv C$ es cedida al metal y la densidad que retrodona el metal ocupa un orbital de antienlace, disminuyendo el orden de enlace $C\equiv C$. Sin embargo, el efecto más importante de la coordinación es el cambio en la reactividad del alquino, el cual ahora puede ser susceptible de un ataque nucleofílico sobre los átomos de carbono a diferencia de la reactividad que presenta en forma libre.^[5]

2.2 Hidrogenación de alquinos.

2.2.1 Reducción catalítica de alquinos empleando dihidrógeno.

La adición de hidrógeno a alquinos para formar alquenos tiene muchas aplicaciones en el laboratorio y la industria debido a que los productos de la hidrogenación pueden ser empleados en la síntesis de polímeros, productos farmacéuticos, pesticidas, etc. Por ejemplo, el etileno es el producto orgánico que más se produce, con alrededor de 72 millones de TM por año en el mundo.^[3] La mayor parte se utiliza para la obtención de polietileno (40 millones de TM), así como otras materias primas como etanol, ácido acético, etilenglicol y cloruro de vinilo.

La mayoría de las insaturaciones $C\equiv C$ pueden ser hidrogenadas cuantitativamente. Los catalizadores empleados para tal fin, pueden ser clasificados en dos grupos en función de su solubilidad en el medio de reacción:^[6]

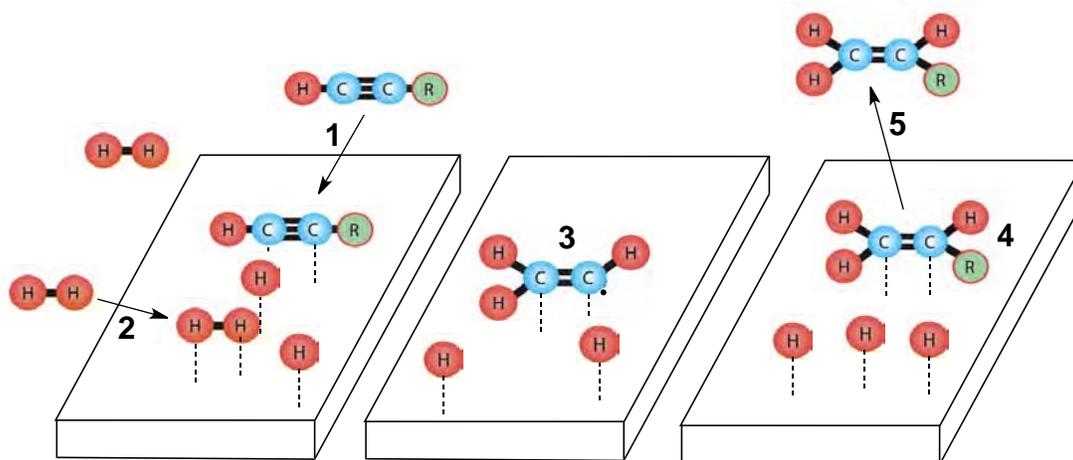
- 1) Catalizadores heterogéneos o insolubles en el medio de reacción
- 2) Catalizadores homogéneos o solubles en el medio de reacción

2.1.1.1 Hidrogenación heterogénea de alquinos

En los métodos heterogéneos se incluye el empleo de metales como platino, paladio y níquel, que por su alta actividad tienden a sobrerreducir el alquino hasta el alcano. Empleando los mismos metales, es posible detener la reducción en el alqueno si el catalizador se desactiva parcialmente o se *envenena*. Un ejemplo de catalizador

envenenado es el desarrollado por Lindlar, el cual está formado por paladio sobre carbonato de calcio y óxido de plomo.^[6-7] Dos alternativas al catalizador de Lindlar son el paladio sobre sulfato de bario envenenado con quinolina,^[8] el boruro de níquel (NiB_3),^[9] y las nanopartículas de hierro.^[10]

El mecanismo actualmente aceptado para la hidrogenación heterogénea consta de los siguientes pasos^[11] (esquema 2.4):



Esquema 2.4 Mecanismo para la hidrogenación heterogénea de alquinos.

- 1) Adsorción del alquino sobre la superficie metálica.
- 2) Adsorción de dihidrógeno y rompimiento homolítico del enlace H-H.
- 3) Adición de un átomo de hidrógeno adsorbido a un átomo de carbono y formación de un radical alquilo.
- 4) Adición de un segundo átomo de hidrógeno (no necesariamente el que estaba enlazado al primer átomo adicionado) al radical alquilo para generar el producto de reacción adsorbido.

5) Desorción del producto de reacción.

Existen algunos inconvenientes relacionados con el mecanismo mostrado y en particular, con el estudio de la estereoquímica en la adición de dihidrógeno a alquinos. Por ejemplo, algunos experimentos muestran que el catalizador también puede acelerar reacciones de migración del doble enlace, isomerizaciones *cis-trans* e incluso intercambio de hidrógenos en átomos de carbono que no están en el doble enlace. Además, debido a la naturaleza heterogénea de la reacción, los datos sobre la cinética de la reacción, si bien son fáciles de obtener por la simple medición de la disminución de la presión de hidrógeno, en realidad son difíciles de interpretar inequívocamente. Por otro lado, el mecanismo presentado tiene algunas cuestiones no resueltas como la naturaleza de la interacción metal-alquino y la especie catalíticamente activa.^[6]

Dada la adición *sin* sobre el lado menos impedido de los alquinos, en la mayoría de las hidrogenaciones heterogéneas se obtienen los *cis*-alquenos (*E*-alquenos) los cuales son energéticamente menos estables que sus isómeros *trans* o *Z*. Sin embargo, es posible obtener los *trans*-alquenos si existe un gran impedimento estérico en la molécula o bien, si se emplean otros métodos como el sodio en amoníaco líquido (no catalítico).^[3, 6]

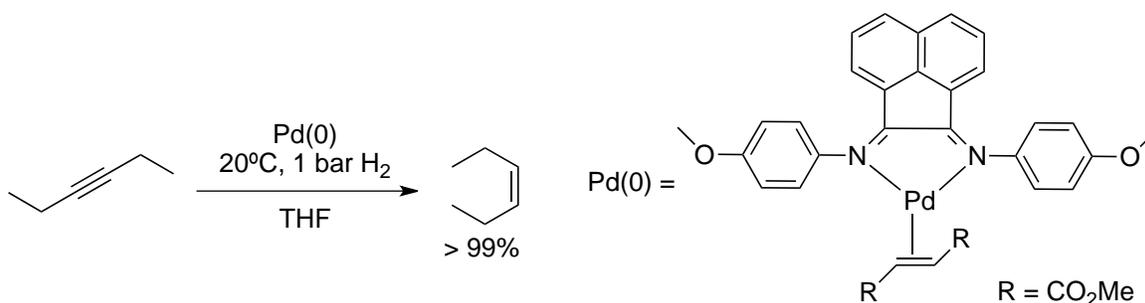
2.1.1.2 Hidrogenación de alquinos en fase homogénea

Se han desarrollado hidrogenaciones catalizadas por diversos complejos de metales de transición con el fin de mejorar la reproducibilidad y la quimio- y estereoselectividad en

las conversiones de los alquinos a los correspondientes *cis*- y *trans*-alquenos (hemirreducción). En la mayoría de los trabajos publicados se emplean complejos metálicos en bajos estados de oxidación y con números de coordinación que permitan llevar a cabo tanto la adición oxidativa de dihidrógeno como la coordinación del alquino. Entre los compuestos empleados destaca el (areno)tricarbonilcromo(0), complejo empleado en la hidrogenación de alquinos a *cis*-alquenos, así como compuestos carbonílicos α,β insaturados con reproducibilidades y selectividades mejores que las de catalizadores heterogéneos, como el de Lindlar.^[12]

Schrock y Osborn reportaron el uso de precursores catiónicos de rodio del tipo $[\text{Rh}(\text{dieno})\text{L}_n]\text{PF}_6$ (L = fosfinas aromáticas) para efectuar la hidrogenación de 2-hexino con excelentes rendimientos, aunque con bajas quimioselectividades cuando se trabaja a tiempos de reacción prolongados o con el uso de alquinos terminales como el 1-hexino debido a la isomerización *cis-trans* y la sobre-reducción del alqueno.^[13]

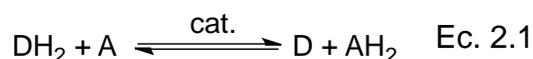
También se han informado las hidrogenaciones de alquinos internos y terminales empleando complejos de paladio(0)^[14] y (II)^[15] con ligantes donadores por nitrógeno. En dichos métodos se han obtenido predominantemente los *cis*-alquenos y poca o nula sobrerreducción en condiciones de reacción suaves (esquema 2.5).



Esquema 2.5 Hidrogenación de 3-hexino catalizada por un complejo de paladio(0).^[14]

2.2.2 Hidrogenación por transferencia.

La reducción de insaturaciones también puede realizarse de manera alterna, empleando moléculas orgánicas que funjan como donadoras de hidrógeno en presencia de un catalizador, en un proceso conocido como hidrogenación por transferencia.^[16] Dicho proceso involucra la abstracción de hidrógeno del donador (D) hacia el catalizador, seguida de la adición de hidrógeno a un grupo funcional insaturado o aceptor (A). Una reacción general para este proceso se presenta en la ecuación 2.1



La hidrogenación por transferencia ha sido exitosamente empleada en la reducción de insaturaciones orgánicas como cetonas, compuestos carbonílicos α,β -insaturados, ésteres, nitro-compuestos, alquenos y alquinos, entre otros.^[17]

De acuerdo con Johnstone et al. ^[18], aquellos compuestos que contienen hidrógeno unido a un elemento con electronegatividad similar, son buenos donadores de hidrógeno, toda vez que el hidrógeno puede ser abstraído preferentemente como H_2 o

en átomos y no como protón o hidruro. Es por ello que se ha empleado ácido fórmico y formatos, alcoholes de bajo peso molecular (metanol e isopropanol), ácido fosfínico, ácido fosfórico, hidrazina, hidruros de boro, aminas e hidrocarburos insaturados (ciclohexeno y ciclohexadieno) como donadores de hidrógeno. Una ventaja adicional se obtiene cuando los productos de la transformación del donador tienen grandes entalpías de formación. Por ejemplo, la liberación de CO₂ a partir de ácido fórmico, la formación de N₂ a partir de hidrazina y la conjugación de insaturaciones u obtención de aromaticidad proveen fuerza directora adicional a la reactividad de dichos donadores.

La hidrogenación por transferencia ofrece varias ventajas con respecto a la hidrogenación con dihidrógeno. El hidrógeno molecular, al ser un gas de bajo peso molecular, presenta gran difusión, es inflamable y tiene una cinética de combustión muy rápida, lo que conlleva riesgos considerables particularmente cuando se usa en gran escala. Con el empleo de donadores de hidrógeno se evitan tales riesgos y no es necesario el uso de contenedores para gases y recipientes a presión. Más aún, algunas reacciones de hidrogenación por transferencia ofrecen mayores selectividades que aquellas en las que se emplea dihidrógeno.^[17a]

2.2.2.1 Hidrogenación por transferencia catalizada por complejos de metales de transición.

En lo que respecta a la actividad catalítica, Johnstone et al. proponen que ésta es el resultado de un balance entre los estados de oxidación del metal, la coordinación a éste y la fuerza de los enlaces involucrados. Un enlace muy fuerte entre el donador de

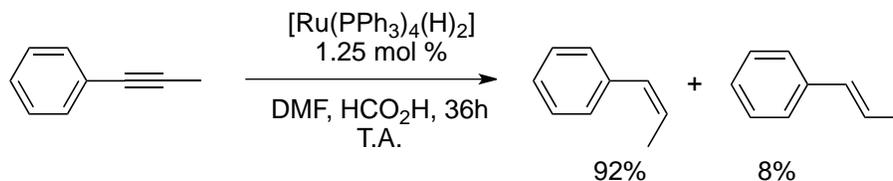
hidrógeno y el metal de transición resulta en compuestos estables que no presentan actividad catalítica. El mismo principio aplica a la coordinación del disolvente y de los productos de la hidrogenación. Por otro lado, no puede haber actividad catalítica si no hay interacción entre el donador o el aceptor y el metal.^[18]

Haciendo una comparación con otros sistemas insaturados, la hidrogenación por transferencia de alquinos ha sido poco explorada, aunque los ejemplos publicados han mostrado buenas selectividades y conversiones. Como más adelante se describe, se han empleado varias sales y complejos de metales como Pd, Pt, Ru, Ir, Rh, Ni y Co como catalizadores. De manera general, los catalizadores con mayor actividad han sido compuestos de coordinación de la segunda serie de transición, particularmente Rh, Ru y Pd.

Recientemente se han efectuado hidrogenaciones de alquinos internos empleando complejos bajo-valentes y dinucleares de iridio^[19] o rutenio^[20] puenteados por cloro con muy buenas selectividades (>90% hacia *cis*-alquenos) aunque con formación de pequeñas cantidades de productos de sobrerreducción e isomerización *cis-trans* a tiempos de reacción largos. En ambos casos se emplean metanol o isopropanol como disolventes y donadores de hidrógeno.

Por su parte, el grupo de trabajo de Plietker^[21] ha reportado la evaluación catalítica de varios complejos de rutenio en la reducción de alquinos, encontrando las mejores

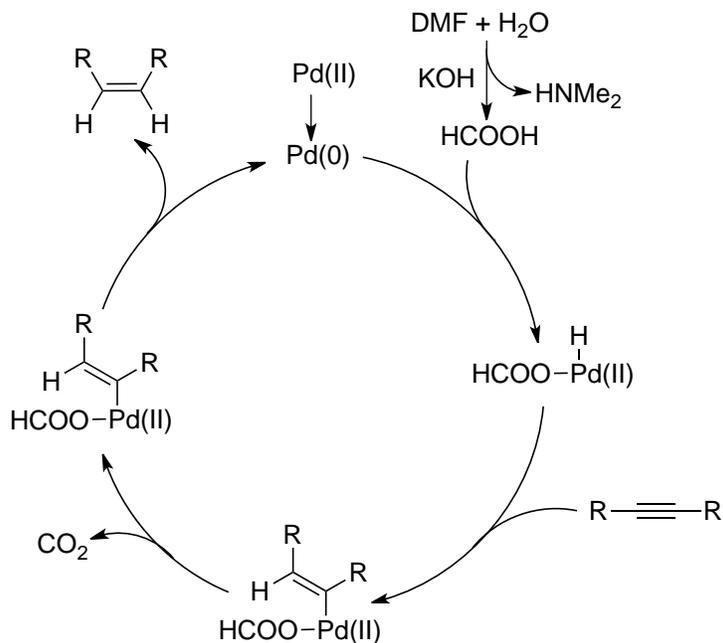
condiciones de reacción en dimetilformamida (DMF) y con ácido fórmico como fuente de hidrógeno (esquema 2.6).



Esquema 2.6 Hidrogenación por transferencia de 1-fenil-1-propino.

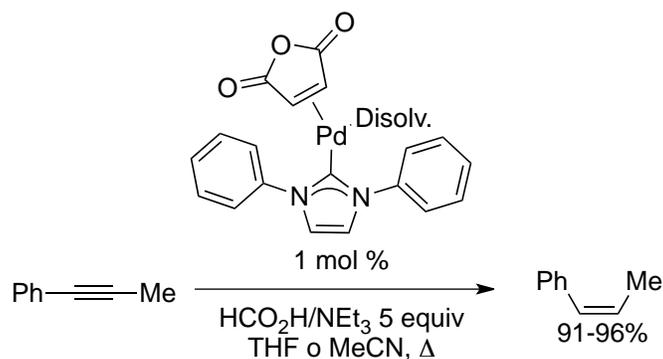
Los complejos de paladio han mostrado gran versatilidad y aplicación en un sinnúmero de transformaciones en síntesis orgánica.^[22] La transferencia de hidrógeno no es la excepción y así lo muestran algunos ejemplos en los que se emplean sales y complejos de paladio como catalizadores para tal fin. El acetato de paladio, el cual está disponible comercialmente, ha sido utilizado como precursor para la reducción de alquinos internos con muy buenos rendimientos y selectividades mayores al 90% (*cis*-alqueno). Como donadores de hidrógeno se han empleado metóxido de sodio o ácido fórmico generado *in situ* como se muestra en el esquema 2.7.^[23]

Una alternativa reciente ha sido desarrollada por el grupo de Cornelis J. Elsevier^[14, 24], el cual ha reportado la semihidrogenación de una gran variedad de alquinos catalizada por complejos de Pd(0) con ligantes carbeno N-heterocíclicos (NHC, por sus siglas en inglés). En dicho trabajo se reportan buenas selectividades debido a que la reacción es dirigida hacia la formación de los *cis*-alquenos, sin isomerización *cis-trans* y sin sobrerreducción. Además, la transformación ha mostrado ser tolerante a la presencia de



Esquema 2.7 Hidrogenación de alquinos catalizada por complejos de paladio(0) empleando ácido fórmico generado *in situ*.

otros grupos funcionales como cetonas y alcoholes. El donador de hidrógeno es una mezcla azeotrópica de HCOOH y Et₃N (esquema 2.8)



Esquema 2.8 Hidrogenación de 1-fenil-1-propino catalizada por Pd(0) con un ligante carbeno N-heterocíclico.^[24b]

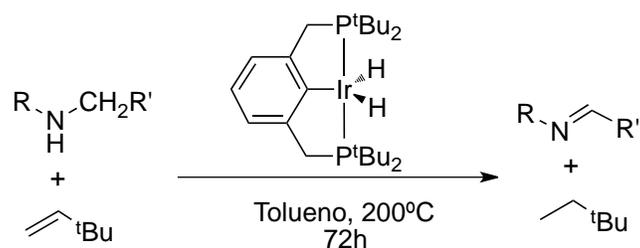
hidrógeno proviene de la deshidrogenación del enlace C-O, generando formaldehído como producto de oxidación.

2.2.2.2 Las aminas como donadoras de hidrógeno en la reducción de insaturaciones carbono-carbono.

Si bien el isopropanol, el metanol y el ácido fórmico han sido empleados como donadores de hidrógeno, existen otros donadores de los cuales ya se ha hablado brevemente entre los que se encuentran las aminas. Sin embargo, hasta la fecha muy poco se ha reportado sobre su empleo en la reducción de alquinos catalizada por complejos de metales de transición.^[26] No obstante, algunos alquenos han fungido como aceptores de hidrógeno en la deshidrogenación de aminas.

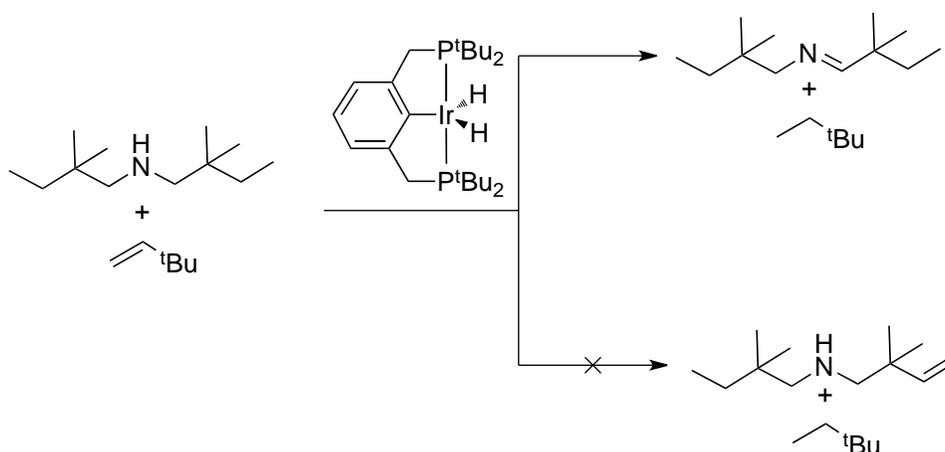
A mediados de los 70, Nishiguchi y cols. reportaron la hidrogenación de ciclohepteno catalizada por clorotris(trifenilfosfina)rodio(I). Para el caso específico en el que se emplearon aminas, las mejores conversiones se obtuvieron con el uso de indolina, pirrolidina, tetrahydroquinolina y piperidina.^[27] Cuando se emplearon aminas N-sustituidas, los rendimientos fueron bajos (<10%). Los autores proponen que para el caso de la indolina y la tetrahydroquinolina, la fuerza directora es la aromatización del producto de oxidación de la amina (indol y quinolina). Sin embargo, el mismo principio no aplica para el uso de piperidina o pirrolidina dado que no se detectaron productos de aromatización, como el pirrol.

Recientemente, el grupo de Jensen^[28] publicó la deshidrogenación de aminas en presencia de *tert*-butiletileno catalizada por un complejo tipo pinza PCP de iridio a 200°C (esquema 2.10).



Esquema 2.10 Transferencia de hidrógeno de *tert*-butiletileno a aminas catalizada por un complejo tipo pinza de iridio.

En el trabajo de Jensen, las deshidrogenaciones se llevan a cabo de manera exitosa, aunque las iminas formadas tienden a inhibir la actividad catalítica por coordinación al centro de iridio, hecho que fue solucionado con la dilución de la mezcla de reacción. Con el fin de determinar si la deshidrogenación procedía por deshidrogenación del enlace N-C o del enlace C-C gamma al nitrógeno, se realizó la deshidrogenación de la 2,2,2',2'-tetrametilbutilamina obteniendo únicamente el producto de deshidrogenación del enlace N-C (esquema 2.11).



Esquema 2.11 Experimentos para conocer las posiciones de deshidrogenación de aminas catalizada por un compuesto tipo pinza de iridio.

De manera similar, Lee y Yi realizaron la deshidrogenación de una serie de aminas en presencia de *tert*-butileno, está vez, catalizada por un cúmulo tetranuclear de rutenio^[29] (tabla 2.1). Cuando se emplea indolina, se observa inhibición de la reacción por coordinación del indol por lo que fue necesario agregar un exceso de indolina. Por otro lado, cuando se emplean aminas alifáticas primarias como ciclohexilamina o bencilamina, la imina inicialmente formada reacciona con la amina que aún no ha reaccionado para formar otra imina de mayor peso molecular, la cual puede o no ser hidrogenada (tabla 2.1).

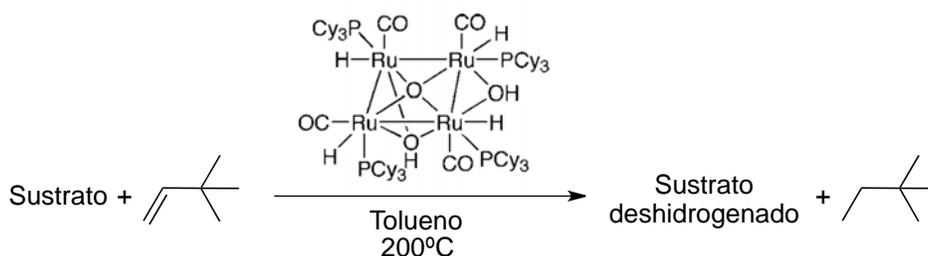
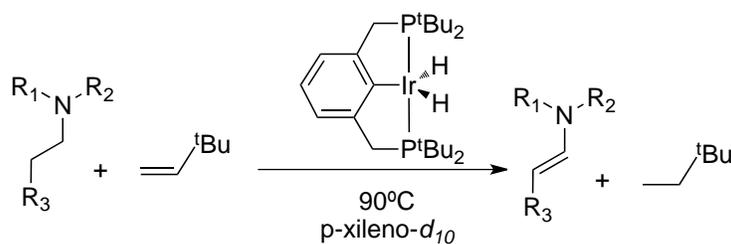


Tabla 2.1 Productos de deshidrogenación de aminas con *tert*-butiletileno catalizada por un cúmulo de rutenio.

Sustrato	Aceptor	Productos de deshidrogenación

De manera general, las deshidrogenaciones de aminas para formar iminas proceden a través de la abstracción de hidrógeno del enlace N-C, seguida de isomerización^[30] como lo muestran los trabajos previamente descritos. Sin embargo, Goldman et al. han podido efectuar deshidrogenaciones de enlaces C-C de aminas terciarias con los mismos compuestos tipo pinza empleados por Jensen, obteniendo las enaminas correspondientes^[31] (esquema 2.12):

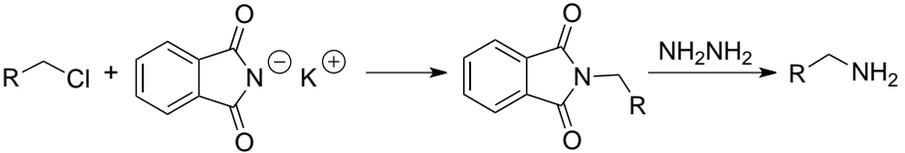
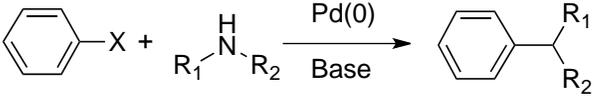
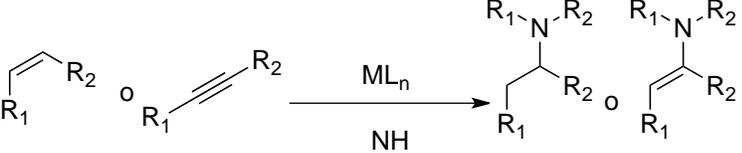


Esquema 2.12 Deshidrogenación C-C de aminas terciarias.

2.3 Formación de enlaces C-N e hidroaminación de alquinos.

Actualmente existen varios métodos en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-N enfocados principalmente a la síntesis de aminas. Algunos de dichos métodos se describen en la tabla 2.2.^[3]

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

Sustitución nucleofílica	$R_1-NH-R_2 + R_3X \longrightarrow R_1-N(R_3)-R_2 + HX$
Síntesis de Gabriel	
Reacción de Schmidt	$R_1-C(=O)-R_2 + HN_3 \xrightarrow{H^+} R_1-C(=O)-NH-R_2$
Degradación de Hofmann	$R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow[CO_2]{Br_2, NaOH, H_2O} R-NH_2$
Aminación de Buchwald-Hartwig	
Hidroaminación de alquenos y alquinos.	

Los cuatro primeros métodos de la tabla 2.2 corresponden a reacciones convencionales para la síntesis de aminas. El primer método, la sustitución nucleofílica alquímica, es el más sencillo para la formación de enlaces C-N. Dado que se trata de una reacción S_N2 , los mejores sustratos son los halogenuros de alquilo primarios. La amina que ataca al

halogenuro bien puede estar mono- o disustituida, sin embargo, cuando se emplean aminas primarias, se obtienen mezclas de aminas secundarias y terciarias debido a que las aminas secundarias inicialmente formadas también atacan al halogenuro de alquilo. Es por ello que éste método es empleado preferentemente en la síntesis de aminas terciarias.

La síntesis de Gabriel es un método eficiente para la obtención de aminas primarias. Si bien es un proceso de dos pasos, se evita la formación de los subproductos que se obtendrían en una reacción S_N2 convencional. La reacción de Schmidt y la degradación de Hofmann permiten la migración o el rearreglo de enlaces C-N formando amidas, en el caso Schmidt o aminas primarias en la degradación de Hofmann.

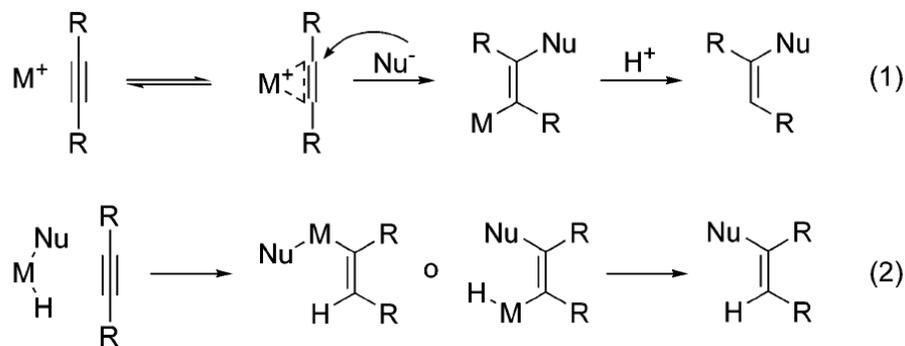
Un método más moderno para la formación de enlaces C-N es la aminación de Buchwald-Hartwig. En éste método ocurre un acoplamiento entre un halogenuro de arilo y una amina primaria o secundaria. El acoplamiento es catalizado por una gran variedad de complejos de paladio(0). Dos complejos típicamente usados son el simple acetato de paladio y el tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$ ^[32].

La hidroaminación es la adición directa de enlaces N-H a enlaces C-C insaturados. Es una reacción que ha recibido gran interés pues permite obtener, en un sólo paso, una gran variedad de compuestos como enaminas, iminas y heterociclos nitrogenados. A diferencia de los métodos descritos, éste es un proceso de alta economía atómica pues, en principio, todos los átomos de los reactivos permanecen en el producto.^[33]

Las reacciones de hidroaminación son termodinámicamente factibles. Aunque la diferencia en la entropía (ΔS) del proceso es negativa, la diferencia de energía (ΔG) entre reactivos y productos es prácticamente nula o ligeramente exotérmica; sin embargo, la adición de una amina a un alquino tiene una alta energía de activación debido básicamente a dos factores. Por un lado, la adición [2 + 2] sobre la insaturación C-C está prohibida por simetría orbital.^[34] El segundo factor es la repulsión electrostática entre los electrones del orbital π del alquino y el par electrónico libre del nitrógeno de la amina.

En la práctica, no resulta conveniente sobrepasar la energía de activación aumentando la temperatura. Si $\Delta S < 0$, el equilibrio de la reacción se desplazaría hacia los reactivos con un aumento en la temperatura.^[35] Por lo tanto, la energía de activación tiene que ser disminuida con el empleo de catalizadores que modifiquen el mecanismo de la adición.

Como se ilustra en el esquema 2.13, cuando las adiciones electrofílicas, como la hidroaminación, son catalizadas por metales de transición, se pueden seguir dos rutas generales que dependen de las características electrónicas del metal y sus ligantes. Por un lado, es posible efectuar la activación del triple enlace carbono-carbono con metales que sean ácidos fuertes de Lewis, con adición *anti* y productos con estereoquímica *trans* (1). Por otro lado, también es viable una inserción del alquino en un enlace M-H o M-Nu de complejos H-M-Nu ricos en electrones, con adición *sin* y productos de estereoquímica *cis* (2).^[33]

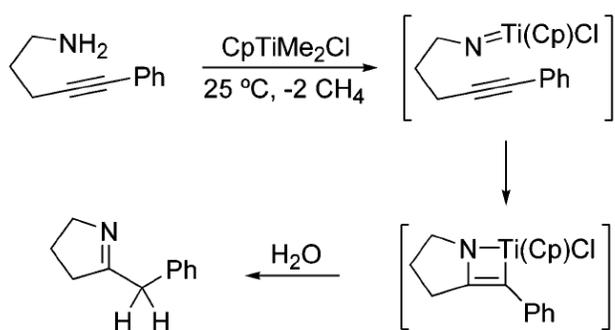


Esquema 2.13 Rutas generales para la adición de nucleófilos a alquinos catalizadas por complejos de metales de transición.

En la hidroaminación catalizada por metales de transición se han empleado una gran variedad de catalizadores destacando mayormente compuestos de coordinación de metales de transición temprana como titanio y zirconio, algunos metales del bloque *f* y metales de transición tardía, principalmente rutenio y paladio, de los cuales se hablará más adelante.

El uso de complejos de titanio se ha basado en su baja toxicidad y costo. La diferencia más importante entre los complejos empleados es la ausencia o presencia del fragmento ciclopentadienilo. Cabe destacar que en la mayoría de los casos la especie catalíticamente activa es un complejo imido.^[33] En este contexto, sobresale el uso de los precursores $CpTiMe_2Cl$ y Cp_2TiMe_2 por Livinghouse et al.^[36] Dichas especies han permitido la hidroaminación intramolecular de aminoalquinos, generando anillos de dihidropirrol y tetrahidropiridina. En los mecanismos de reacción se ha propuesto que la especie catalíticamente activa sea un imidotitanoceno, el cual se forma cuando reacciona el complejo inicial con una amina, liberando metano (esquema 2.14). El

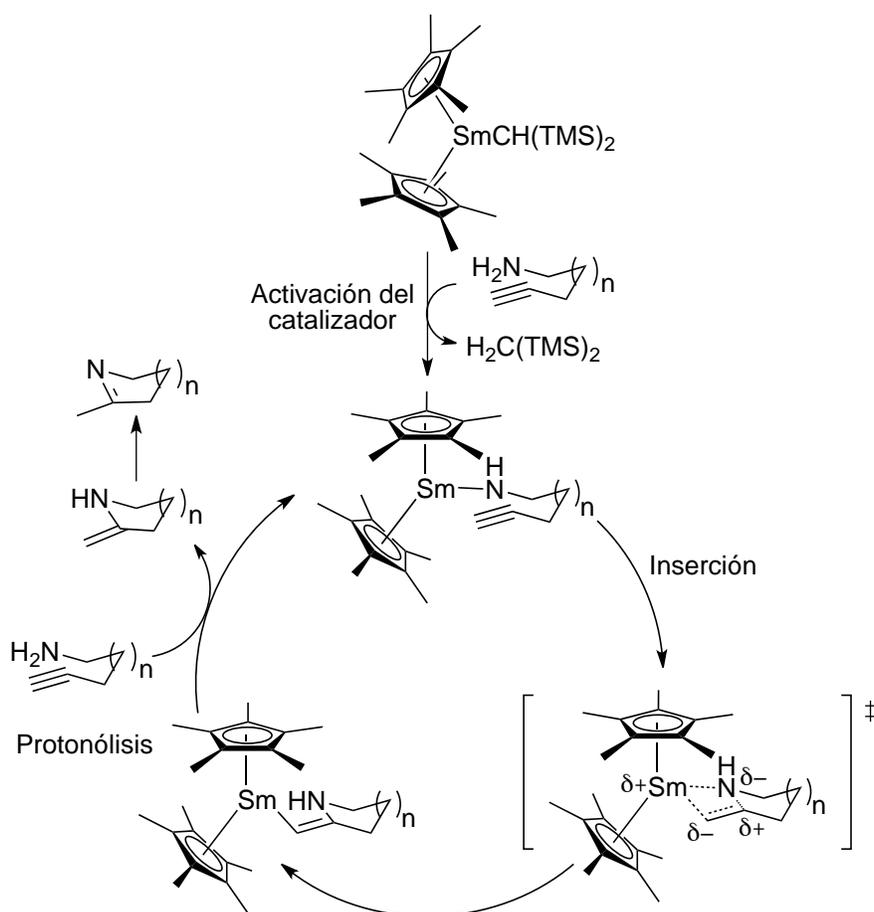
imidotitanoceno permite la adición [2 + 2] entre el nitrógeno y la insaturación. Finalmente, una protonólisis libera el fragmento orgánico. Éste mismo principio se ha aplicado en la hidroaminación intermolecular entre alquinos y varias aminas primarias,^[37] así como en la síntesis de 2-ariletilaminas, las cuales están presentes en fármacos para el tratamiento del asma, depresión y alergias y en varias moléculas con actividad biológica como la epinefrina o la mescalina.^[38]



Esquema 2.14 Cicloadición [2 + 2] catalizada por un complejo de titanio.

En menor grado se han estudiado complejos de lantánidos y actínidos, destacando el trabajo del grupo de Marks.^[39] Resulta interesante el hecho de que los complejos de metales del bloque *f* presentan reactividades muy características como la alta electrofilia de los centros metálicos, radios iónicos grandes, ausencia de pasos de adición oxidativa-eliminación reductiva y alta labilidad cinética.^[33, 39a] Los ciclos catalíticos de las hidroaminaciones catalizadas por metales del bloque *f* se caracterizan por tres pasos ejemplificados en el esquema 2.15, en el cual se describe la ciclización de aminoalquinos catalizada por un complejo de samario.^[39a] El ciclo catalítico comienza con la formación de complejos amido como producto de la transferencia de protón de la amina hacia el fragmento hidrocarbilo del precursor, de manera muy similar a los

titanocenos. En segundo término, el alquino se inserta en el enlace Sm-N vía un estado de transición de cuatro miembros, siendo éste el paso determinante del mecanismo. Finalmente, una protonólisis libera la enamina formada y cierra el ciclo catalítico. En un paso posterior y no catalizado por el centro metálico, la enamina se tautomeriza a la imina, la cual es más estable.

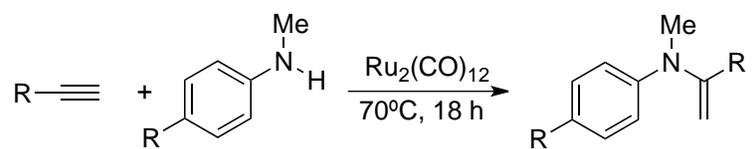


Esquema 2.15 Hidroaminación intramolecular de aminoalquinos catalizada por un complejo de samario.^[39a]

Además de los complejos metálicos mencionados, se han desarrollado hidrogenaciones de alquinos empleando complejos de metales de transición tardía,

como rutenio, rodio y paladio. Los metales de transición tardía presentan baja oxofilia y por lo tanto, algunos de sus complejos son estables al aire.

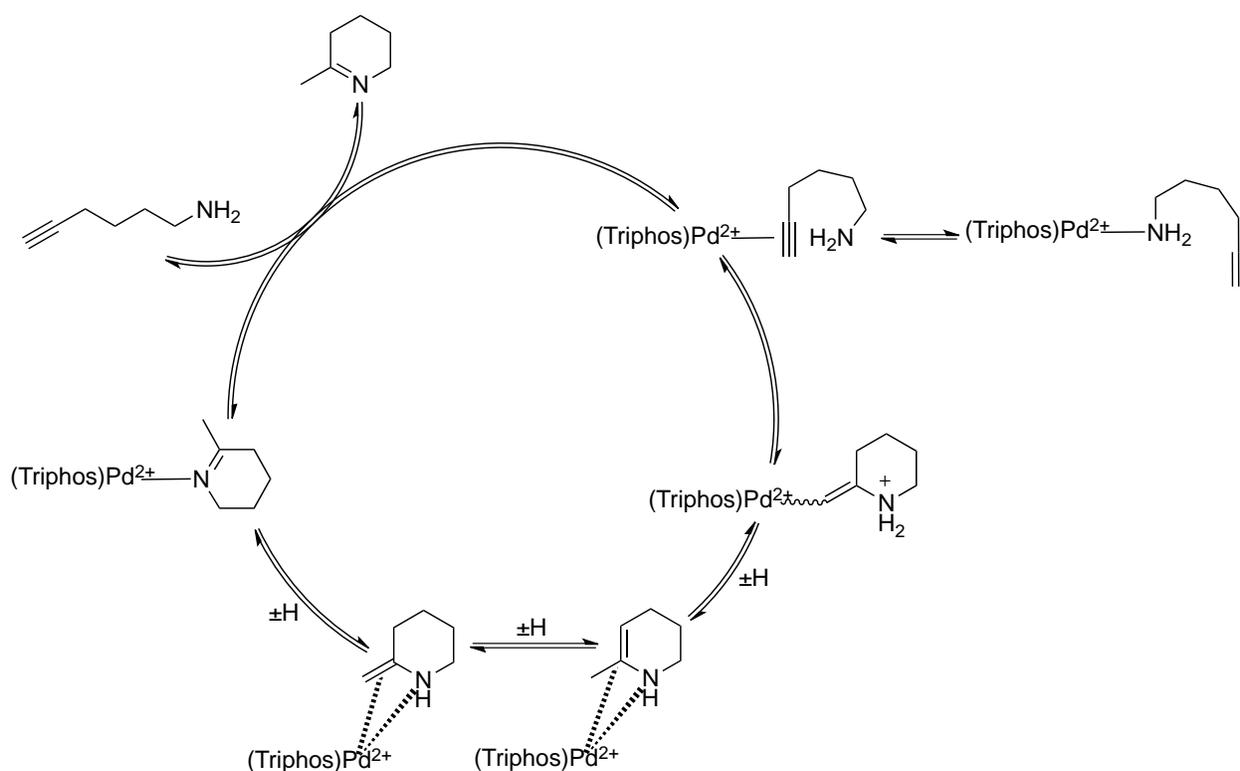
Las aplicaciones de compuestos de rutenio han sido principalmente empleando cúmulos, por ejemplo: $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, como lo muestran los trabajos reportados por Uchimaru^[40] y Tokunaga et al.^[41] en los que se emplea dicha especie para la hidroaminación de alquinos terminales, obteniendo buenas conversiones en tiempos de reacción que van de 12 a 19 horas y 70 a 100°C (esquema 2.16). Algunas variantes del método anterior, como la adición de cocatalizadores ácidos y aditivos, han sido desarrolladas con el fin de mejorar el alcance del método.^[42] Sin embargo, los mecanismos de reacción aún no están del todo claros.



Esquema 2.16 Hidroaminación de alquinos terminales con aminas aromáticas catalizada por $[\text{Ru}_2(\text{CO})_{12}]$ ^[40]

El paladio es, por mucho, el metal más empleado en las hidroaminaciones, particularmente en la intramolecular.^[33] Desde el punto de vista mecanístico, las hidroaminaciones catalizadas por paladio proceden, generalmente, vía el ataque nucleofílico de una amina a un complejo η^2 -alquino de Pd(II) como se muestra en el esquema 2.16

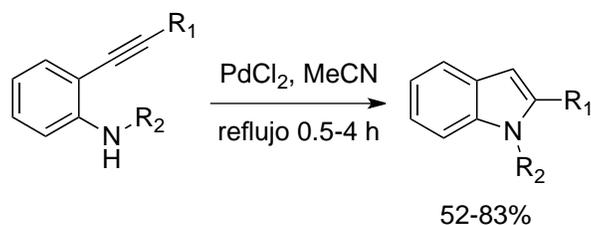
Müller y Pleier^[43] han reportado la ciclización de 6-aminohept-1-ino usando una serie de complejos de metales de transición tardía incluyendo paladio(II). Los complejos que han presentado mejor actividad fueron $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)_2$ y $[\text{Pd}(\text{Triphos})](\text{BF}_4)_2$, con rendimientos de 52 % (111°C) y 77 % (82°C) respectivamente. La reacción se ha optimizado con la adición de ácido tríflico como cocatalizador, acelerando el paso de rompimiento proteolítico del intermediario alquenilo (esquema 2.17).



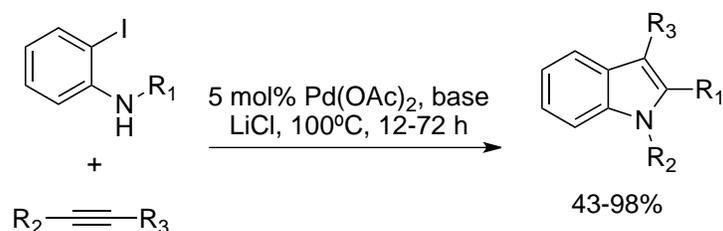
Esquema 2.17 Mecanismo propuesto para la ciclización de 6-aminohept-1-ino catalizada por el complejo $[\text{Pd}(\text{Triphos})](\text{BF}_4)_2$.

La hidroaminación empleando complejos de paladio no sólo se limita a la formación de mono N-heterociclos. Por ejemplo, se han empleado cantidades catalíticas de PdCl_2 y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para efectuar la ciclización de derivados de 2-alquinilanilinas N-sustituidas^[44]

(esquema 2.18) e hidroaminar alquinos con yodoanilinas^[45] (esquema 2.19). Con la presencia de otros heteroátomos en el aminoalquino se han podido efectuar hidroaminaciones que permitan obtener otros heterociclos más complejos como lactamas^[46], oxazolidinonas^[47], secocorrinas^[48] y pirazoles^[49] entre otros.

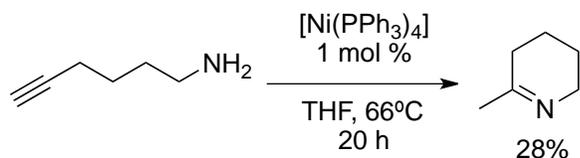


Esquema 2.18 Ciclización de 2-alqunilanilinas N-sustituidas catalizada por PdCl₂.^[44]



Esquema 2.19 Hidraminación de alquinos con yodoanilinas catalizada por Pd(OAc)₂.^[45]

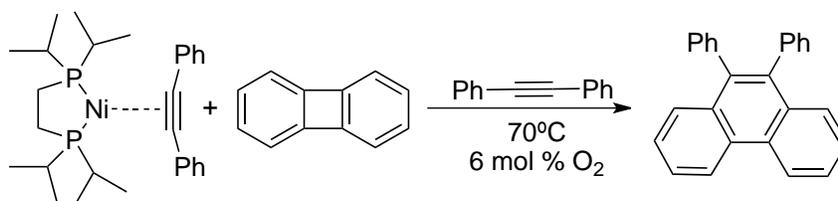
El estudio de la hidroaminación catalizada por complejos de níquel ha sido muy escaso. En 1996, Campi y Jackson^[50] emplearon el compuesto [Ni(PPh₃)₂(CO)₂] en atmósfera de monóxido de carbono, para lograr la ciclización de but-3-inilamina y pent-4-inilamina formando las iminas correspondientes con conversiones de 67 y 40% respectivamente. Más adelante Müller y Pleier^[43, 51] evaluaron varios compuestos de metales de transición tardía con configuración electrónica d^8 y d^{10} entre los que se encuentra el [Ni(PPh₃)₄] para efectuar la ciclización de 6-aminohept-1-ino obteniendo conversiones del 28%. (esquema 2.20).



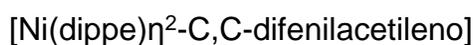
Esquema 2.20 Ciclización de 6-aminohe-1-ino catalizada por $[\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4]$.^[43]

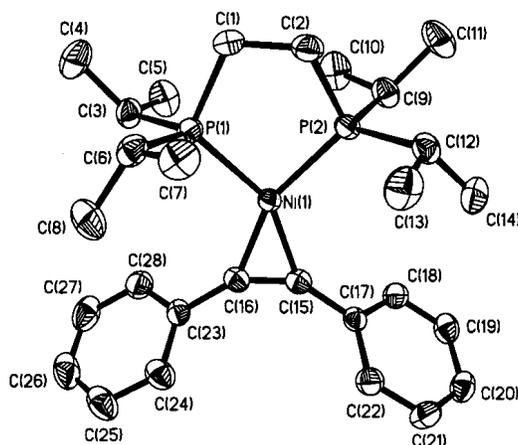
2.4 Empleo del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ en la activación y funcionalización de insaturaciones orgánicas.

Los complejos $[\text{Ni}(\text{dippe})\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno}]$ y $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ se han usado de manera exitosa en la activación y funcionalización de insaturaciones orgánicas. Por ejemplo, a finales de los 90, Jones et. al reportaron la síntesis y caracterización de complejos del tipo $[\text{Ni}(\text{dippe})\eta^2\text{-C,C-alquino}]$, para funcionalizar difenileno, formando fenantrenos 9,10-disustituidos.^[52] En el caso particular en el que se empleó el complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno}]$ en presencia de bifenileno, difenilacetileno libre y oxígeno se obtuvo el 9,10-difenilfenantreno en forma catalítica. (esquemas 2.21 y 2.22)



Esquema 2.21 Activación C-C en el bifenileno empleando el complejo

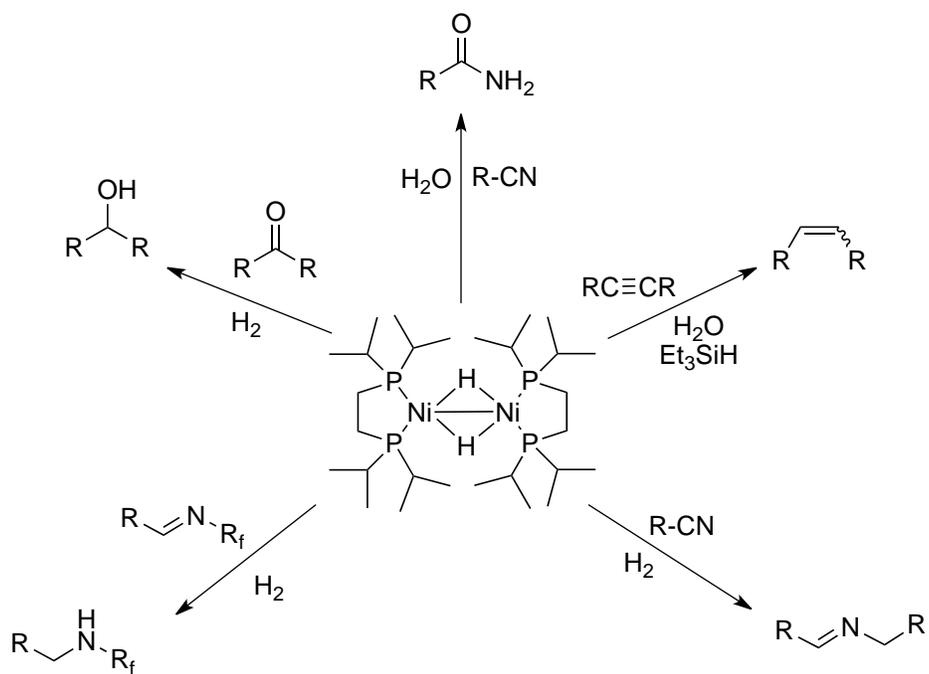




Esquema 2.22. Diagrama ORTEP del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno}]$

Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo se tiene experiencia en el manejo y uso de especies bajo-valentes de níquel, entre las que se encuentra el complejo dinuclear $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})]_2$ (dippe: 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano), el cual ha mostrado ser un precursor efectivo en la activación y funcionalización de insaturaciones C-C y C-Het; como ejemplos están: la hidratación^[53] e hidrogenación^[54] de nitrilos, la semihidrogenación de alquinos previamente descrita^[25], la hidrogenación de iminas fluoradas^[55] y la hidrogenación de cetonas^[56] (esquema 2.23). Todas las reacciones mencionadas son catalizadas por los respectivos complejos entre el fragmento Ni (dippe) y los sustratos.

De particular interés son los métodos para la hidratación de aminas y la hidrogenación de alquinos mostrados toda vez que la adición de especies Het-H a alquinos y la hidrogenación por transferencia son los tópicos centrales del presente trabajo.



Esquema 2.23 Reacciones de activación de insaturaciones orgánicas empleando el precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$

4. Objetivos

4. Objetivos

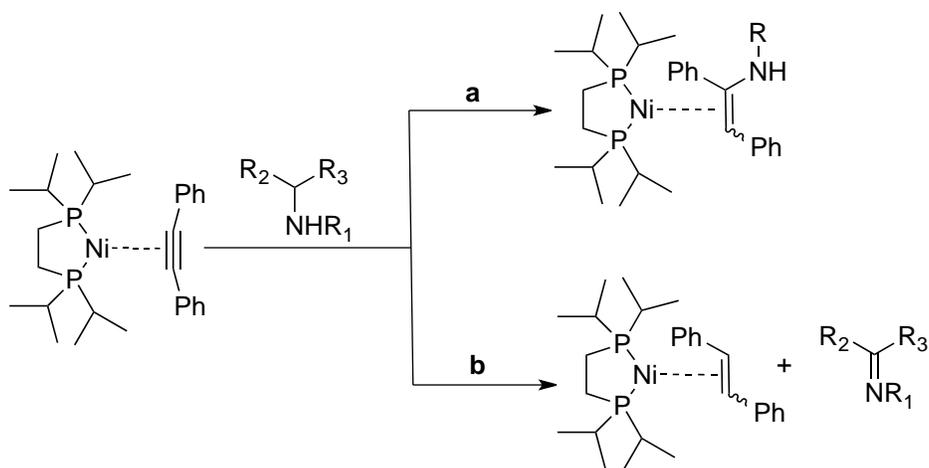
1. Explorar la reactividad del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ frente a la hidrogenación por transferencia o hidroaminación de difenilacetileno empleando aminas como donadoras de hidrógeno.
2. Efectuar la conversión de difenilacetileno a estilbeno de forma catalítica
3. Evaluar la reducción de difenilacetileno en diferentes condiciones, a saber: disolventes, temperaturas, tiempo de reacción y tipo de amina.
4. Explorar la reactividad del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ en reacciones de hidroaminación intramolecular de aminoalquinos.

5. Hipótesis

5. Hipótesis

Se espera que los alquinos aromáticos, como el difenilacetileno, coordinados a un fragmento de Ni(0) sean susceptibles de ataques nucleofílicos sobre el triple enlace en presencia de aminas para seguir alguna de dos rutas:

- La amina, dentro o fuera de la esfera de coordinación, atacará a uno de los átomos de carbono del triple enlace para que tras la migración de un átomo de hidrógeno se forme el producto de hidroaminación.
- El centro metálico efectuará la transferencia de hidrógeno desde la amina al alquino (esquema 5.1).



Esquema 5.1 Posibles rutas para el ataque nucleofílico sobre difenilacetileno coordinado a Ni(0) en presencia de aminas.

6. Resultados y discusión

6. Resultados y discusión

6.1 Formación del complejo [Ni(dippe)(η^2 -C,C-difenilacetileno)] y su reactividad con ciclohexilamina.

Con el fin de determinar la reactividad general de los sistemas a emplear, se sintetizó el complejo [Ni(dippe)(η^2 -C,C-difenilacetileno)] y se hizo reaccionar con un exceso de ciclohexilamina (4 eq.) en THF- d_8 y a 100°C. Después de un 24 horas no se observó evolución del complejo sintetizado por lo que se cambió de disolvente a tolueno- d_8 y se aumentó la temperatura a 140°C. El espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN muestra dos singuletes, uno en 77.32 ppm y otro en 66.94 ppm, que corresponden a difenilacetileno y *trans*-estilbena coordinados al fragmento Ni(dippe) (figura 6.1). La presencia de *trans*-estilbena es confirmada por la señal correspondiente a sus protones vinílicos en 6.43 ppm (figura 6.2). De este modo, se concluye que la reactividad está dirigida hacia la reducción de difenilacetileno (esquema 6.1)

Después de 77 horas, la mezcla de reacción fue expuesta a la atmósfera, filtrada y analizada por CG-EM. De acuerdo con el cromatograma, la conversión de difenilacetileno fue cuantitativa obteniéndose 17.5% de *cis*-estilbena y 82.5% de *trans*-estilbena. No se observó el producto de hidroaminación.

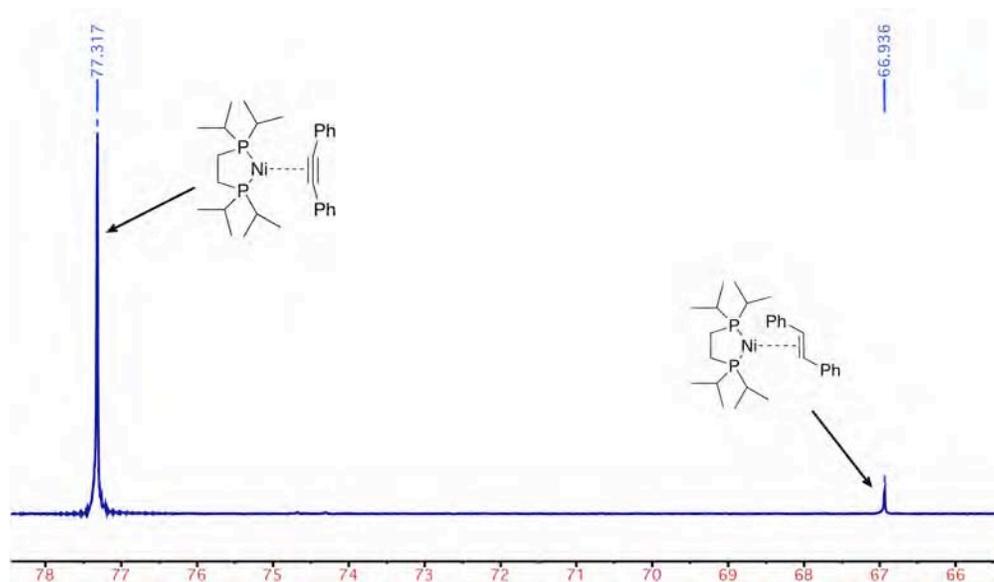


Figura 6.1 Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de la mezcla de reacción del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno})]$ con ciclohexilamina.

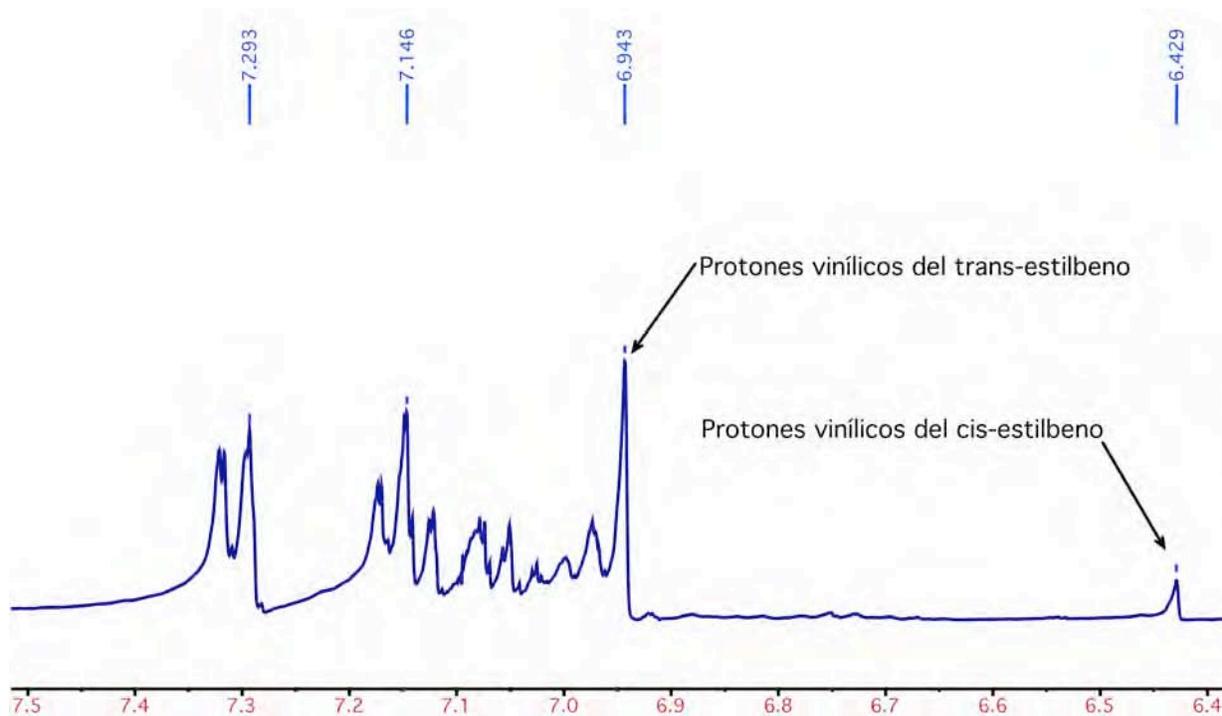
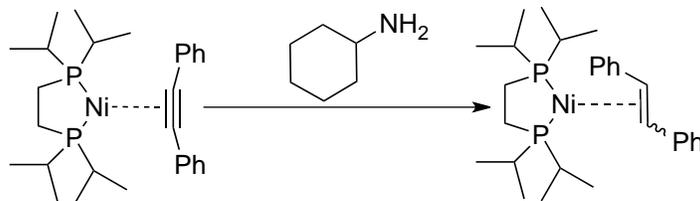
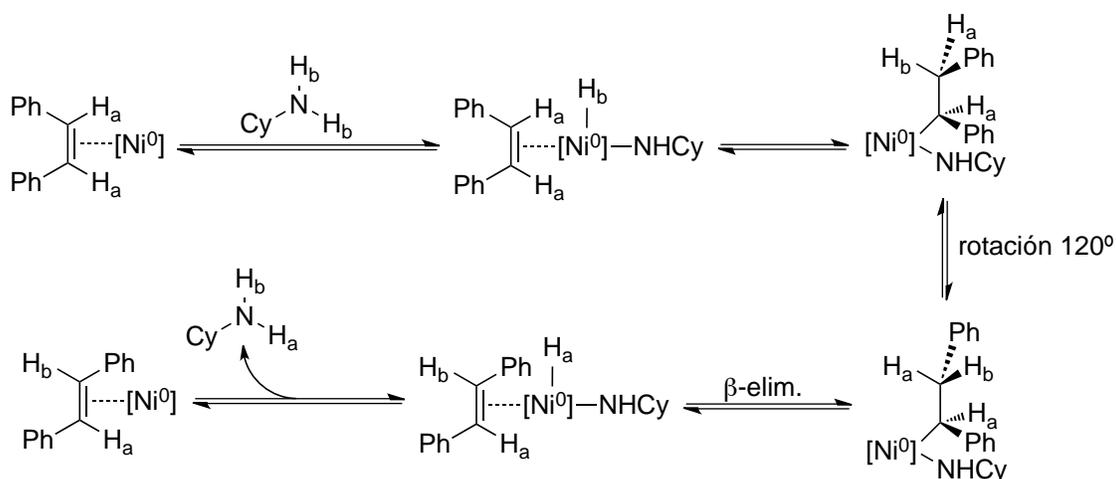


Figura 6.2 Ampliación del espectro de ^1H RMN de la mezcla de reacción entre el complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\eta^2\text{-C,C-difenilacetileno})]$ con ciclohexilamina.



Esquema 6.1 Reactividad de difenilacetileno coordinado a Ni(0) en presencia de ciclohexilamina.

Para la hidrogenación de difenilacetileno se esperaría que el producto formado fuera el *cis*-estilbena (producto cinético). La presencia de dos isómeros y el predominio de *trans*-estilbena (producto termodinámico) sobre el isómero *cis*, puede deberse a que el centro de Ni(0) cataliza la isomerización *cis-trans* como lo ha reportado Barrios-Francisco en la hidrogenación de difenilacetileno con metanol catalizada por Ni(0).^[25] En este caso, la amina participa como donadora de hidruro en la isomerización según el mecanismo del esquema 6.2.



Esquema 6.2 Mecanismo propuesto para la isomerización *cis-trans* del estilbena catalizada por Ni(0) y ciclohexilamina. Se omite la difosfina quelato.^[25]

De acuerdo con el mecanismo propuesto, la ciclohexilamina se adiciona al complejo de Ni(0) y *cis*-estilbeno. Más adelante, el alqueno se inserta en el enlace Ni-H_b para formar el complejo alquilo-amido, el cual ahora tiene un giro libre de 120° a lo largo del enlace C-C. El giro permite disminuir la energía del sistema colocando a los sustituyentes fenilo en posiciones *anti*. Después del giro, una β-eliminación forma el *trans*-estilbeno coordinado a Ni(II). Finalmente, una eliminación reductiva regenera a la ciclohexilamina y forma el complejo de Ni(0) y *trans*-estilbeno.

6.2 Reacciones de hidrogenación catalítica de difenilacetileno empleando ciclohexilamina como fuente de hidrógeno.

Conociendo que es posible hidrogenar al difenilacetileno en su totalidad empleando el dímero de níquel(I) en cantidades estequiométricas, se realizaron pruebas catalíticas formando el complejo [Ni(dippe)(η²-C,C-difenilacetileno)] *in situ* a partir de una proporción 1:200 del precursor de níquel y difenilacetileno en presencia de un exceso de ciclohexilamina (Cy-NH₂), en THF y a diferentes temperaturas con el fin de encontrar las mejores condiciones para la reducción catalítica.

De acuerdo con la tabla 6.1 no se observa una conversión significativa empleando 400 equivalentes de ciclohexilamina o de 100 a 140°C (entradas 1 y 2). Por tal motivo, se aumentó la temperatura y la cantidad de amina, observándose un aumento de más de 3 veces el rendimiento (entradas 3 a 6).

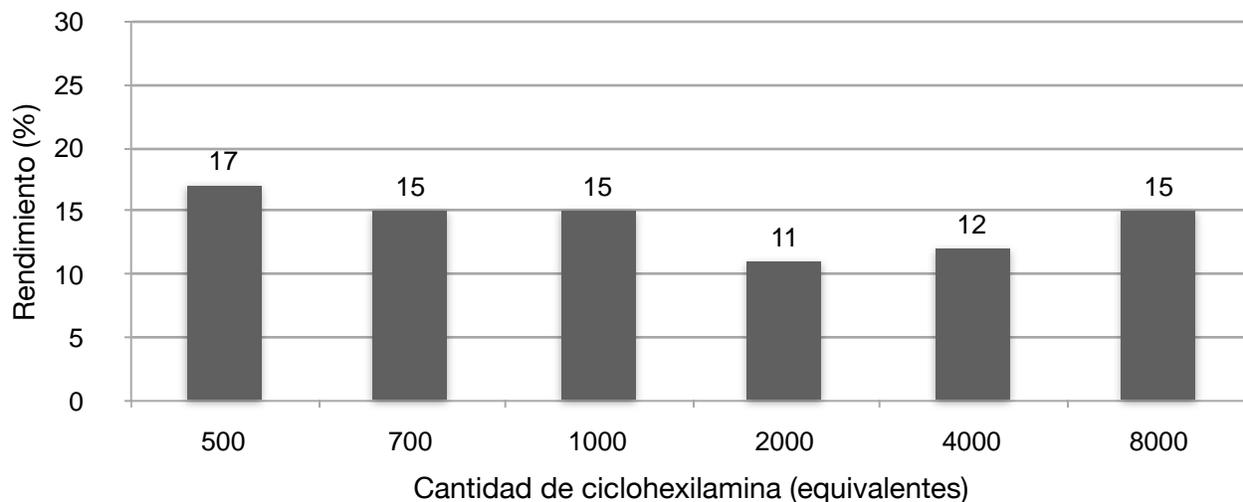
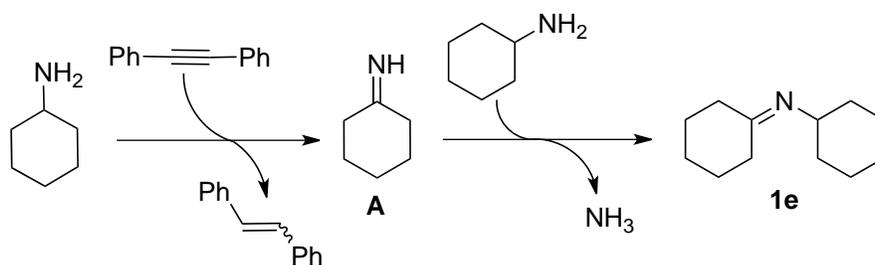


Gráfico 6.1 Efecto de la cantidad de ciclohexilamina añadida sobre la hidrogenación de difenilacetileno.

Con base en los datos mostrados en el gráfico 6.1 se fijó una cantidad intermedia de ciclohexilamina, a saber 1000 o 2000 equivalentes. De este modo, se optimizaron las condiciones en 1000 o 2000 equivalentes de ciclohexilamina, 200 equivalentes de difenilacetileno, 1 equivalente del dímero de níquel(I), 180°C y 72 horas de reacción.

La especie **1e** (N-ciclohexilidenciclohexanamina) fue detectada en los cromatogramas de las mezclas de reacción (ver anexo, esquemas 9.6 y 9.8). De acuerdo con el patrón de fragmentación de su espectro de masas, se sugiere la estructura mostrada. Dicha especie correspondería al producto de transaminación entre la imina inicialmente formada y la ciclohexilamina libre, como se muestra en el esquema 6.3.

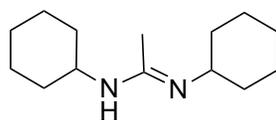


Esquema 6.3 Transaminación del producto de oxidación de la ciclohexilamina

De este modo, se propone que la deshidrogenación del enlace N-C de la ciclohexilamina provee el hidrógeno que forma los estilbenos correspondientes, generando el producto de oxidación **A** del esquema 6.3. Esta especie sufre un ataque nucleofílico por parte de la ciclohexilamina libre para formar la imina **1e** y amoníaco. Tanto la presión del reactor al final de la reacción como la cantidad de ciclohexilamina empleada fueron muy bajas como para obtener suficiente amoníaco que pudiera ser detectado por pruebas químicas. Sin embargo, esta reactividad es común en sistemas en los que emplean aminas primarias como fuente de hidrógeno.^[29-30]

Con el objetivo de encontrar el disolvente más adecuado para la hidrogenación, se realizaron ensayos con THF, tolueno, acetonitrilo y 1,4-dioxano con las condiciones optimizadas. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 6.2.

En la tabla 6.2 se observa un dramático aumento en el rendimiento cuando se emplean disolventes de menor polaridad, como dioxano y tolueno, debido muy probablemente a que estos disolventes son mucho menos coordinantes que el THF. Si bien el dioxano, también puede coordinarse al centro metálico, el nulo momento dipolar en el dioxano



m/z: 222.21

Esquema 6.4 Producto de condensación entre acetonitrilo y ciclohexilamina

La hidrogenación en dioxano es cuantitativa a 72 horas de reacción. Con el fin de determinar un tiempo más preciso en el cual terminara la reacción, se realizó un barrido de tiempos de 24 a 120 horas de reacción como se muestra en la tabla 6.3. A partir de los datos mostrados, se infiere que a 48 horas de reacción es posible obtener los productos de forma cuantitativa. En la misma tabla se observa el aumento progresivo

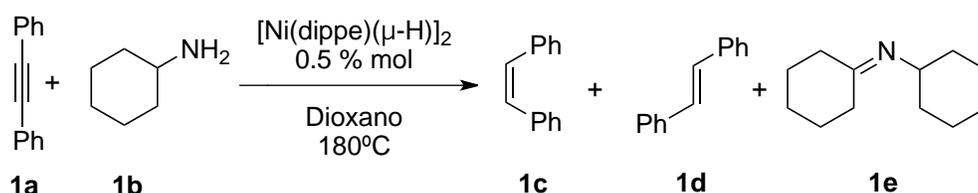


Tabla 6.3 Hidrogenación de catalítica de difenilacetileno en dioxano y a diferentes tiempos de reacción

Entrada	Tiempo (h)	Conversión (%) ¹	1c (%)	1d (%)
1	24	91	31	60
2	48	100	16	84
3	72	100	15	85
4	96	100	10	90
5	120	100	11	89

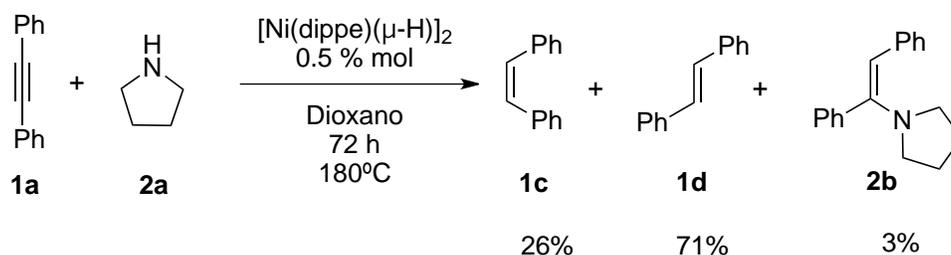
¹Rendimientos cromatográficos.

Todas las reacciones se realizaron en un reactor Parr® de acero inoxidable empleando 15 mL de disolvente. En todas las reacciones se utilizó una relación molar 1:200:2000 de [Ni(dippe)μ-H]₂, difenilacetileno y ciclohexilamina respectivamente

del producto termodinámico en función del tiempo, comenzando con una proporción 1:3 *cis/trans* a 24 horas y estabilizándose en 1:9 después de 96 horas.

6.3 Reacciones de hidrogenación de difenilacetileno empleando pirrolidina como fuente de hidrógeno.

Ya se ha mencionado el uso de pirrolidina o tetrahidropirrol como fuente de hidrógeno. En este trabajo, se incluyó su empleo para conocer la reactividad con los catalizadores aquí empleados. Bajo tal premisa, se realizó el experimento de hidrogenación usando las condiciones optimizadas para ciclohexilamina (esquema 6.5).



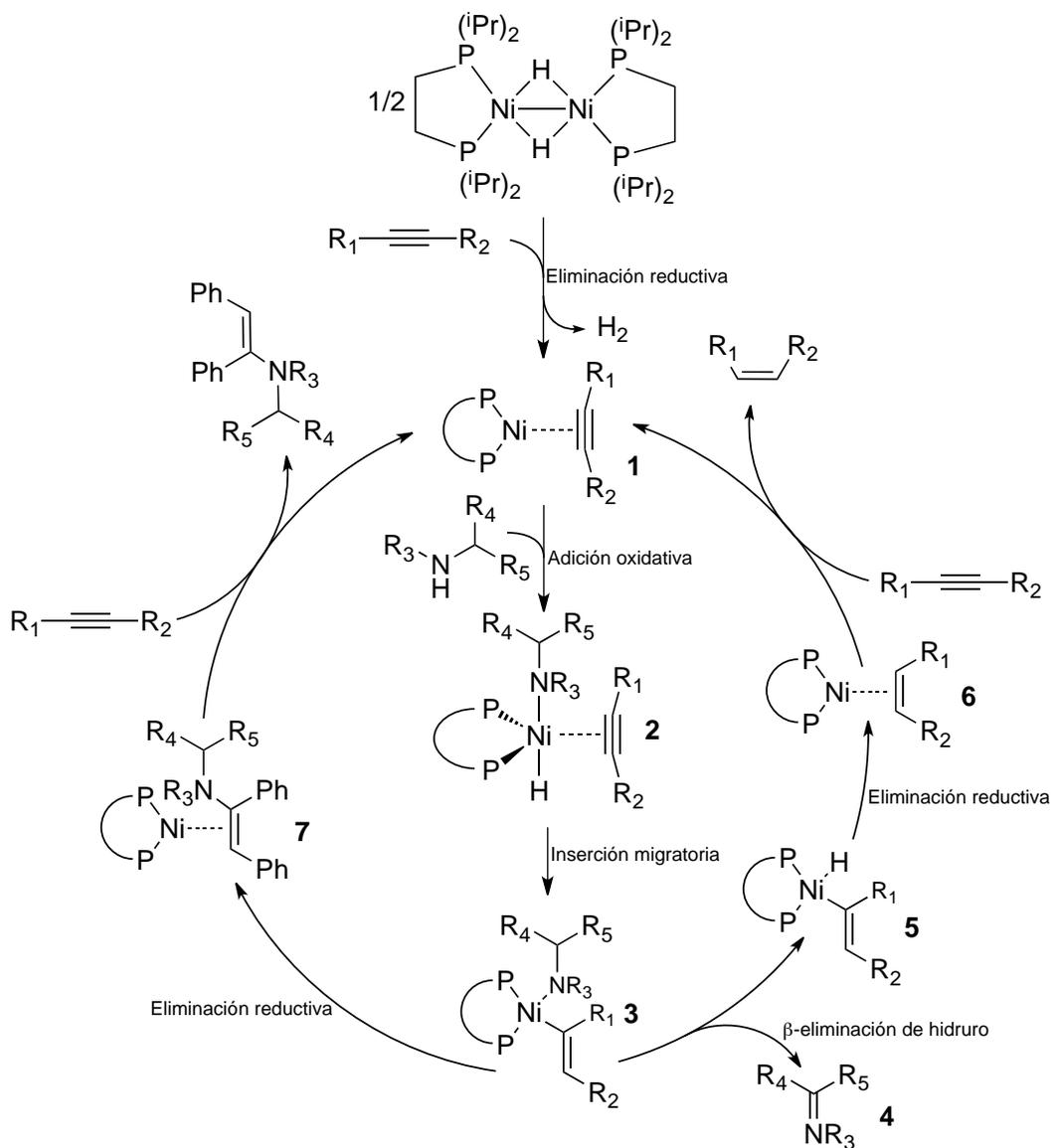
Esquema 6.5 Hidrogenación catalítica de difenilacetileno empleando pirrolidina como fuente de hidrógeno.

En la reacción efectuada, se logró la conversión total de difenilacetileno a los estilbenos **1c** y **1d**. También se detectó el producto de la deshidrogenación N-C de la pirrolidina a nivel de trazas debido a su alta volatilidad. El producto de transaminación análogo al que se obtiene con ciclohexilamina (**1e**) no fue detectado pues, para obtener dicho producto, la amina necesariamente debe ser primaria.

que en el caso de la ciclohexilamina, los mejores disolventes para efectuar la hidrogenación son tolueno y dioxano. En esta serie de experimentos destaca el hecho de que la hidrogenación en THF está más favorecida que cuando se emplea ciclohexilamina como fuente de hidrógeno. Además, es posible percatarse que la formación de *cis*-estilbeno es mayor cuando se emplean disolventes polares como pirrolidina y THF. No obstante, si se ha observado que la relación *cis/trans* tiende a disminuir con el avance de la reacción, se esperaría un aumento en la cantidad de *trans*-estilbeno a tiempos de reacción más largos con tales disolventes.

Tomando en cuenta los resultados hasta ahora mostrados, se propone el mecanismo general del esquema 6.6. La interacción entre el dímero de Ni(I) y el alquino forma el complejo de níquel(0) [Ni(dippe)(η^2 -C,C-difenilacetileno)] (**1**) e hidrógeno. Sobre éste complejo se lleva a cabo una adición oxidativa del enlace N-H para generar la especie (**2**). Una inserción migratoria del hidruro forma el complejo amido-alquenilo (**3**). Éste complejo puede seguir alguna de dos rutas. La más común hasta ahora es la β -eliminación de hidruro, liberando una imina (**4**) y generando el segundo hidruro metálico (**5**) que permitirá completar la hidrogenación del fragmento orgánico a través de una eliminación reductiva (**6**). El alqueno coordinado es desplazado por el alquino regenerando a la especie catalíticamente activa.

La otra ruta es la que lleva a la hidroaminación del alquino. Una vez que se ha formado el complejo (**3**), sólo es necesaria una eliminación reductiva para generar la enamina



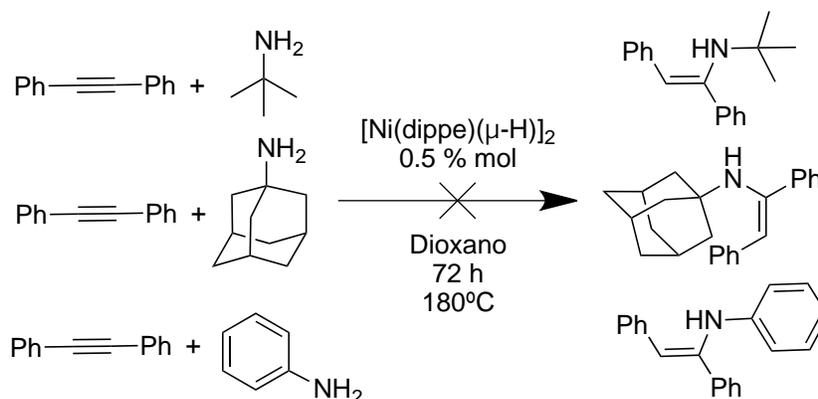
Esquema 6.6 Propuesta mecanística general para la hidrogenación por transferencia y la hidroaminación de alquinos catalizada por Ni(0).

coordinada (7). Al igual que con el producto de hidrogenación, la enamina coordinada es desplazada del centro metálico por el alquino, cerrando el ciclo catalítico.

A pesar de que la hidroaminación requiere de menos intermediarios que la hidrogenación, la reactividad hacia la hidroaminación podría, más bien, estar dirigida por la nucleofilia de la amina y por las características electrónicas del catalizador. Un fragmento amido más nucleofílico, como el de la pirrolidina, atacará más fácilmente al fragmento alqueno para formar el producto de hidroaminación. En este caso, la nucleofilia de la amina es una característica fundamental para la formación de dicho producto, pues la interacción Ni-alquino no disminuye la densidad electrónica en el alquino lo suficiente como para ser atacado por aminas como la ciclohexilamina, ya sea dentro o fuera de la esfera de coordinación.

6.4 Hidrogenación de difenilacetileno empleando aminas sin H- α .

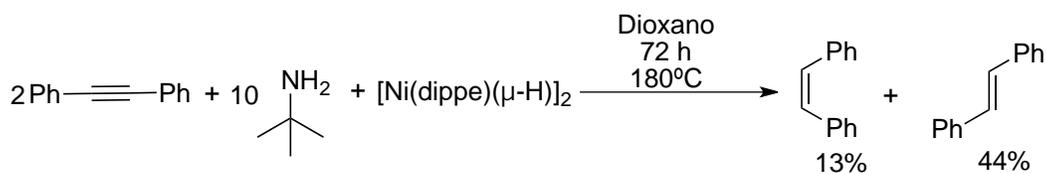
Hasta ahora se ha observado que un aspecto importante para que suceda la hidrogenación es la deshidrogenación N-C en la amina. La deshidrogenación N-C sólo es factible si hay un hidrógeno alfa al nitrógeno, de manera que permita una β -eliminación que forme un hidruro metálico y una imina, como se describió en la sección anterior. Bajo la hipótesis de que si se evitaba la β -eliminación se forzaba la reactividad hacia la hidroaminación, se emplearon varias aminas sin H- α en condiciones catalíticas (esquema 6.7). Sin embargo, con ninguna de las aminas empleadas se obtuvieron productos ni de hidrogenación, ni de hidroaminación.



Esquema 6.7 Ensayos para la hidroaminación catalítica de difenilacetileno con aminas primarias sin H- α .

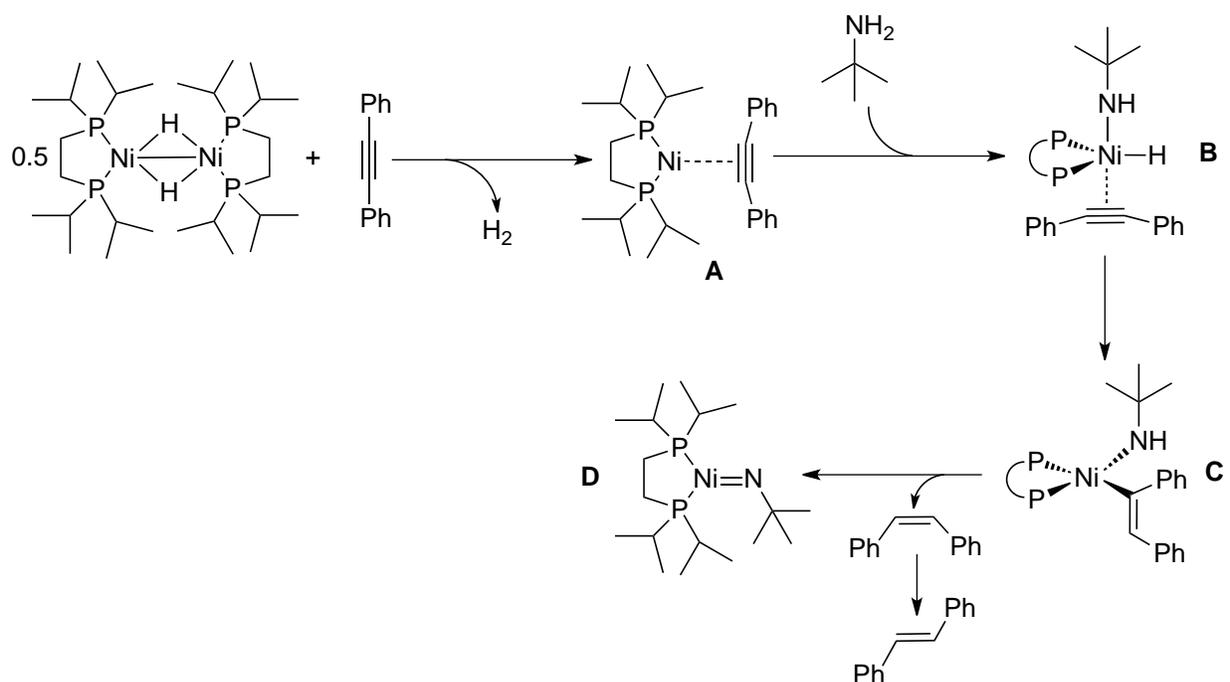
Una vez más, los experimentos realizados sugieren que más que aminas sin H- α , se requiere que dichas aminas sean más nucleofílicas y poco impedidas como en el caso de la pirrolidina. Por otra parte, con la nula hidrogenación se confirma que la deshidrogenación del donador se da en el enlace N-C, dado que también es posible deshidrogenar enlaces C-C de aminas.^[31]

Considerando los resultados catalíticos anteriores, se empleó el dímero de Ni(I) en proporciones estequiométricas con respecto al difenilacetileno y en un exceso de *tert*-butilamina con el objetivo de determinar si la hidroaminación o hidrogenación de difenilacetileno pudieran ser mediadas por Ni(0), como se describe en el esquema 6.8.



Esquema 6.8 Hidrogenación de difenilacetileno con *tert*-butilamina y mediada por Ni(0).

En éste experimento no se detectó ningún producto de adición de *tert*-butilamina a difenilacetileno (esquema 9.12 del anexo). Por otro lado, en el cromatograma de la mezcla de reacción no se observa la presencia de algún producto de oxidación de la amina, ya sea una imina o algún dímero de ésta. Dado que la fuente de hidrógeno más probable son los átomos de dicho elemento enlazados al átomo de nitrógeno, se propone que la formación de complejos amido o imido con níquel sea el origen de la inhibición de la hidrogenación catalítica de difenilacetileno como se muestra en el esquema 6.9.



Esquema 6.9 Mecanismo propuesto para la hidrogenación de difenilacetileno con *tert*-butilamina y la formación del complejo imido.

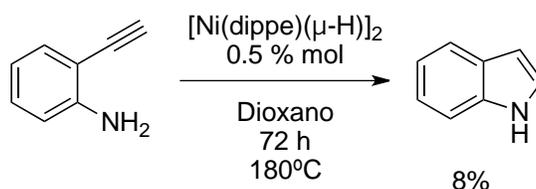
La propuesta mecanística parte de la formación del complejo entre el alquino y el centro de Ni(0) (A), al cual se adiciona la *tert*-butilamina para formar el complejo amido de Ni

(II) (B). Después de una inserción del alquino en el enlace Ni-H (C), la amina dona el segundo hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno para formar el *cis*-estilbeno libre y el complejo imido (D), en el cual se detiene la reacción.

La hipótesis de la inhibición por complejos imido se basa en el hecho de que no se observaron productos de oxidación o dímeros de la amina y en que la hidrogenación sólo puede llevarse a cabo empleando el precursor de níquel en cantidades estequiométricas. Compuestos análogos al complejo imido mostrado ya se han sintetizado con níquel y sustituyentes *tert*-butilo sobre la fosfina quelato.^[57] Los precursores de dichas especies son complejos amido a los cuales les es abstraído un átomo de hidrógeno.

6.5 Hidroaminación intramolecular y dimerización de 2-etinilanilina.

La hidroaminación de alquinos también puede ser dirigida a través de ciclizaciones. Éste método ofrece la ventaja de que la amina y el alquino se encuentran en la misma molécula y de este modo, es más probable la formación del ciclo. De hecho, las hidroaminaciones intramoleculares han sido más exitosas que las intermoleculares.^[34, 58] Por tal motivo se extendió el método hasta ahora utilizado para efectuar la ciclización de la 2-etinilanilina, esperando obtener el indol como se muestra en el esquema 6.10.



Esquema 6.10 Hidroaminación intramolecular de 2-etinilanilina

De acuerdo con el cromatograma del crudo de reacción, hay conversión total de la materia prima (ver anexo, esquema 9.13). Sin embargo, sólo el 8% corresponde a la ciclización de 2-etinilanilina. El 92% restante, corresponde a varios productos, cuatro mayoritarios, con el doble de masa molecular de la materia prima o del indol ± 2 u.m.a., lo cual indica que dichos productos podrían ser isómeros y algunos estarían hidrogenados (esquemas 9.14 y 9.15 del anexo).

Para determinar el tiempo en el que la ciclización se completa, se realizó el mismo experimento anterior a 24 y 48 horas como se muestra en gráfico 6.1. A partir de dicho gráfico, es posible observar que la reacción se completa a las 48 horas. También es notoria la disminución de la cantidad de indol formada a través del tiempo, lo cual indica que el indol participa en la reacción parásita.

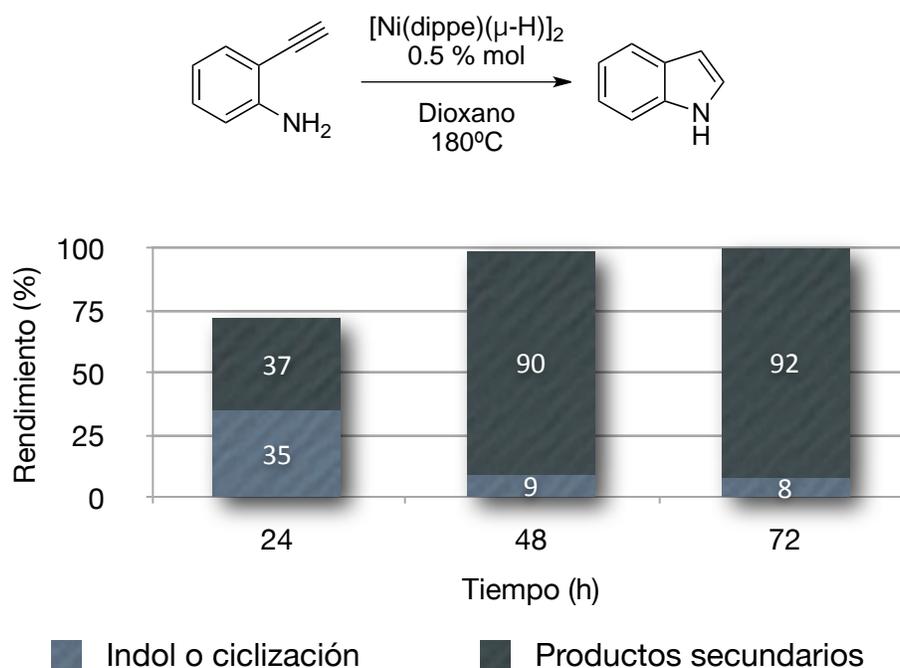
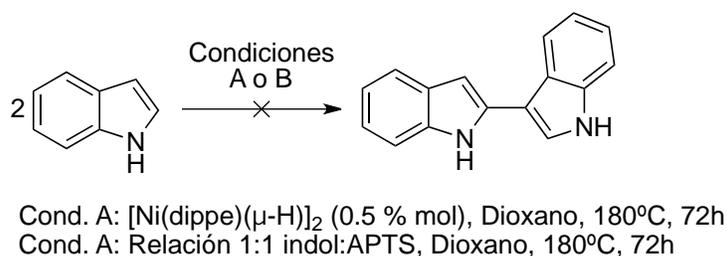


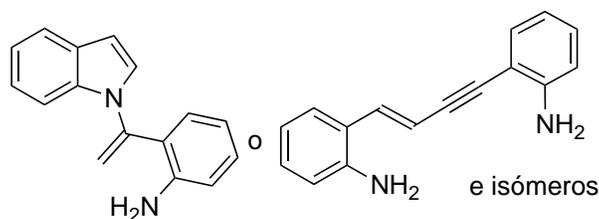
Gráfico 6.1 Hidroaminación intramolecular de 2-etinilanilina en función del tiempo.

Es conocido que los indoles pueden sufrir reacciones de dimerización catalizadas por un ácido.^[59] Para conocer si los productos secundarios obtenidos en la ciclización del aminoalquino eran en realidad dímeros del indol formados por alguna reacción catalizada por un complejo metálico, el protón del alquino terminal o trazas de ácido, se realizaron dos experimentos. En el primer experimento se hizo reaccionar el indol con el dímero de níquel (I) en cantidades catalíticas con el fin de determinar si la dimerización estaría catalizada por algún complejo de dicho metal. En el segundo experimento, se hizo reaccionar el indol con ácido p-toluensulfónico (APTS) para determinar si trazas de ácido catalizaban la dimerización (esquema 6.11)



Esquema 6.11 Experimentos para determinar la dimerización del indol en las condiciones de trabajo.

En ninguno de los experimentos realizados se observó la formación de los productos que se obtienen con la ciclización de 2-etinilanilina. De este modo se descarta el hecho de que los productos mayoritarios de dicha reacción sean dímeros de indol. Dado que no se realizó una caracterización de tales productos, se propone que se trate de productos de hidrogenación entre la 2-etinilanilina y el indol, así como dímeros de la materia prima formados a partir de la activación del enlace C-H del alquino terminal (esquema 6.12).



Esquema 6.12 Estructuras propuestas para los productos de la reacción parásita en la ciclización de 2-etinilanilina.

Conocida la reactividad en dioxano, se ensayó la hidroaminación en tolueno y en condiciones *neat*. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 6.5.

Con base en los datos mostrados, se infiere que es mejor realizar las ciclizaciones en tolueno. En el caso *neat*, si bien se obtiene un rendimiento mayor, este corresponde a la parte soluble, pues también se forma una pequeña cantidad de un sólido intratable,

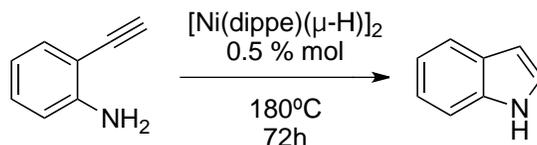


Tabla 6.4 Ciclización catalítica de 2-etinilanilina en varios disolventes.

Entrada	Disolvente	Ciclización (%) ¹
1	Dioxano	8
2	Tolueno	15
3	<i>Neat</i> ²	25 ⁽³⁾

¹Rendimientos cromatográficos.

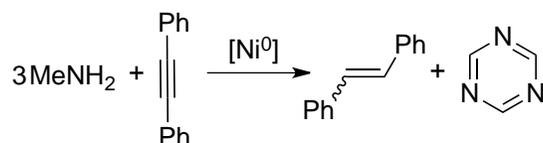
²La amina funge como reactivo y disolvente (0.5 mL).

³Se forma un sólido intratable. El porcentaje de ciclización corresponde a la parte soluble. Todas las reacciones se realizaron en un reactor Parr® de acero inoxidable. En las reacciones en tolueno y dioxano se utilizó una relación molar 1:200 de [Ni(dippe)μ-H]₂ y 2-etinilanilina.

posiblemente, algún polímero del aminoalquino. En todos los experimentos mostrados se observa que la materia prima presenta una alta actividad hacia la dimerización más que hacia la formación del indol. La formación de los productos de homoacoplamiento podría ser minimizada si se trabaja a menor temperatura o se disminuye la cantidad de catalizador empleada. Otra alternativa podría ser la sustitución del hidrógeno del alquino terminal con algún grupo alquilo o arilo.

6.6 Empleo de metilamina como fuente de hidrógeno.

A excepción de las aminas sin H- α , hasta ahora solamente se ha observado la formación de iminas como producto de la donación de hidrógeno. Bajo esta premisa, la deshidrogenación de metilamina podría formar la imina correspondiente que tras la trimerización formaría la 1,3,5-triazina (esquema 6.13). Dicha reacción podría usarse como un potencial sistema de almacenamiento de hidrógeno, siempre que se pueda formar la 1,3,5-triazina y que ésta pueda ser hidrogenada reversiblemente.



Esquema 6.13 Reacción hipotética para la hidrogenación de difenilacetileno con metilamina y formación de 1,3,5-triazina.

Con el fin de extender el método de hidrogenación de difenilacetileno al empleo de metilamina y comprobar la hipótesis de la formación de 1,3,5-triazina, se empleó dicha

En los experimentos realizados no se observó la formación de 1,3,5-triazina, sino de la imina simple **3c** que corresponde al producto de transaminación de la imina inicialmente formada como sucede con la ciclohexilamina. La ausencia de 1,3,5-triazina se debe a que para su formación, además de la trimerización de la metanimina, se requiere una activación C-H de alcano que permita su ciclización. También se detectó la formación, en pequeñas cantidades, del producto de hidroaminación **3b** (esquema 9.16 y 9.17 del anexo)

6.7 Alcance de la hidrogenación de difenilacetileno catalizada por Ni(0).

Finalmente se evaluó el alcance de la reacción de hidrogenación por transferencia mostrada empleando una serie de aminas que varían en estructura y sustitución. Los resultados de esta exploración se muestran en la tabla 6.5

Con la adición de metilendiamina se esperaba formar la triazina a partir de la transaminación del producto de oxidación de dicha amina. Sin embargo, la metilendiamina se encuentra disponible sólo como clorhidrato. La adición de dicho sustrato (entrada 1) como fuente de hidrógeno, no permitió obtener la reactividad ni la imina esperada debido a la baja solubilidad del clorhidrato en dioxano y a la baja nucleofilia de la amina protonada. Adicionalmente, la posible formación de HCl a partir del clorhidrato en las condiciones de trabajo pudieron haber destruido el catalizador por la formación de $[\text{Ni}(\text{dippe})\text{Cl}_2]$.

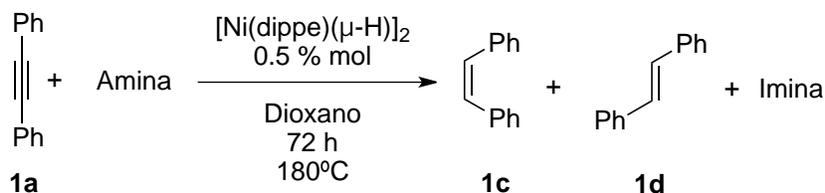


Tabla 6.5 Hidrogenación catalítica de difenilacetileno empleando varias aminas como fuente de hidrógeno.

Entrada	Amina	Conversión (%) ¹	1c (%)	1d (%)	Imina
1		8	4	3	-
2		32	14	18	
3		11	3	8	
4		91	14	77	
5		4	1	3	-
6		6	1	5	-
7		47	15	32	
8		N.D. ²	-	-	-
9 ³		40	21	19	-

¹Rendimientos cromatográficos.

²No disponible. Reacción en ausencia de difenilacetileno. Se obtiene un sólido intratable y el reactor es atacado.

³Reacción a 160°C. No se observan iminas de la piperidina, pero sí se observan trímeros y tetrámeros a nivel de trazas.

Todas las reacciones se realizaron en un reactor Parr® de acero inoxidable. En todas las reacciones se utilizó una relación molar 1:200:1000 de [Ni(dippe)μ-H]₂, difenilacetileno y amina respectivamente.

El empleo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (entrada 2) y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (entrada 3), muestra conversiones bajas debido a que los productos de deshidrogenación de las quinolinas tienden a formar compuestos muy estables que envenenan el catalizador. En nuestro grupo de trabajo se ha observado este comportamiento con el uso de compuestos heterocíclicos similares como pirrol, carbazol e indol. Por otro lado, se advierte que se obtiene un mayor rendimiento con el uso de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina que con su isómero debido a que el primero tiene dos H- α al nitrógeno a través de las cuales puede ser deshidrogenado y el segundo tiene sólo uno. Además, la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina tiene el par electrónico del nitrógeno deslocalizado sobre el anillo aromático, lo que disminuye su nucleofilia. Cabe resaltar que con el uso de ambos isómeros se observa la formación de quinolina (ver anexo, esquema 9.18), lo indica que la deslocalización electrónica podría contribuir a la fuerza directora que permite la deshidrogenación C-C en las posiciones 3 y 4 de tales heterociclos.

La bencilamina (entrada 4) mostró ser un excelente donador de hidrógeno, justo como se espera para aminas primarias con H- α . Incluso fue posible observar el producto de transaminación de su imina (ver anexo).

Con la adición de etilendiamina (entrada 5) se esperaban obtener compuestos heterocíclicos mono o dinitrogenados como producto de la oxidación de dicha amina. No obstante, el bajo rendimiento no permitió su formación. Si bien, la etilendiamina es una amina primaria, también es un ligante quelatante que inhibe la reacción por la

formación del complejo difosfino-diamino de Ni(0) impidiendo la coordinación de difenilacetileno. La inhibición por el efecto quelato se confirma con la baja conversión obtenida con N,N'-difeniletildiamina (entrada 6).

La hidrogenación con 4-(3-aminopropil)morfolina (entrada 7) muestra que tras la sustitución sobre uno de los átomos de nitrógeno en diaminas, es posible disminuir la inhibición por efecto quelato (entradas 5 y 6) logrando conversiones cercanas al 50%.

Con el uso de propargilamina (entrada 8) se obtiene un sólido intratable debido a la polimerización de la materia prima. Este sustrato también es susceptible de homoacoplamiento por activación C-H como en el caso de la 2-etinilanilina, previamente descrito. El empleo de piperidina (entrada 9) permite la hidrogenación con rendimientos moderados a 160°C. No se observa la formación de iminas de la piperidina o incluso piridina debido a su alta volatilidad y poca abundancia con respecto a la piperidina.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

A través de la metodología descrita fue posible hidrogenar e hidroaminar el difenilacetileno empleando en complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})]_2$ en cantidades catalíticas o estequiométricas y utilizando aminas como fuentes de hidrógeno.

La hidrogenación catalítica de difenilacetileno puede llevarse de manera exitosa cuando se emplean disolventes poco coordinantes como tolueno o dioxano y las aminas que fungen como fuente de hidrógeno son primarias y con H- α . También es posible emplear aminas secundarias con H- α , siempre que no haya deslocalización del par electrónico del nitrógeno. De manera general, la deshidrogenación de las aminas se da sobre el enlace C-N.

Con el uso de aminas primarias sin H- α , la hidrogenación sólo puede efectuarse cuando se emplea el precursor en cantidades estequiométricas debido a que el hidrógeno es transferido del átomo nitrógeno al difenilacetileno con la formación de complejos imido que impiden regenerar la especie catalíticamente activa.

La hidroaminación, aunque menos favorecida, también se puede efectuar siempre que la amina sea muy nucleofílica o bien que se encuentre en la misma molécula que el alquino. De manera general tanto la hidroaminación y la hidrogenación deben realizarse preferentemente sobre alquinos internos debido a que en el seno de reacción también son catalizadas activaciones C-H de alquino terminal. A su vez, las hidrogenaciones e

hidroaminaciones han mostrado ser muy sensibles a la presencia de especies muy coordinantes como THF, diaminas quelatantes y algunos N-heterociclos.

El presente método podría extenderse a la síntesis de iminas a través de su deshidrogenación empleando aceptores de bajo peso molecular, o bien, en una reacción en tándem que permita en primera instancia la hidrogenación de un alquino interno, seguida de la adición de un nucleófilo a la imina u otro paso en el que ésta actúe como sustrato.

8. Sección experimental

8. Sección experimental

8.1 Consideraciones generales

A menos que se indique lo contrario, todos los experimentos se llevaron a cabo usando técnicas Schlenk estándar en una línea doble de vacío y argón, así como caja de guantes MBraun, bajo atmósfera de argón (Praxair, 99.998%) con concentraciones de oxígeno y humedad controladas (menores a 1 ppm). Los experimentos de catálisis se realizaron dentro de un reactor de acero inoxidable Parr (T316SS) de 100 mL. Todos los reactivos líquidos fueron adquiridos con grado reactivo y fueron desgasificados antes de su uso. Todos los alquinos y estándares de alquenos fueron adquiridos de Aldrich y fueron almacenados dentro de la caja de guantes para su uso. El acetonitrilo fue secado mediante métodos estándar y fue almacenado sobre malla molecular de 4Å bajo atmósfera de argón. El THF y 1,4-dioxano (J. T. Baker) fue adquiridos en grado reactivo y fueron secados y desoxigenados por destilación una vez que en la disolución de benzofenona/sodio se observó una coloración púrpura. El tolueno fue refluído sobre sodio metálico durante un día bajo atmósfera de argón para asegurarse de su completa sequedad. Todos los disolventes fueron almacenados dentro de la caja seca para su correcto uso. Los disolventes deuterados para los ensayos de RMN fueron comprados a Cambridge Isotope Laboratories y fueron almacenados sobre malla molecular de 4Å al menos durante 24h para su completa sequedad previo a su uso. El dimero de Ni(I) [(dippe)NiH]₂ fue preparado conforme a la literatura,^[60] y también fue almacenado dentro de la caja seca. Las reacciones de catálisis en reactores Parr fueron cargadas dentro de la caja seca y los crudos de cada reacción fueron analizados mediante CG-

EM inmediatamente después de abrirlos y exponerlos al aire. Dicho análisis se realizó en un equipo Agilent 5975C con una columna capilar de 30m DB-5MS, con un diámetro interno de 0.32 mm y flujo de helio de 50 mL/min. En todos los casos se utilizó en el inyector una temperatura de 260°C y 200°C en la línea de transferencia; con un calentamiento de la columna que comienza en 60°C y se mantiene isotérmico durante 2 minutos, a continuación se realiza un calentamiento que tiene una rapidez de 15.7°C/min durante 12.1 min hasta que se alcanza una temperatura de 250°C. Esta temperatura se mantiene por 14 minutos más. El método consta de un total de 28.1 minutos. Las conversiones fueron determinadas por integración de los picos del cromatograma. Los tiempos de retención de los reactivos y productos fueron comparados contra estándares puros de cada material. Los espectros de RMN de los complejos y productos orgánicos obtenidos en este trabajo fueron adquiridos a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz. Las muestras y reacciones analizadas fueron manipuladas bajo atmósfera inerte y fueron cargadas en tubos de RMN Wilmad de pared delgada (0.33 mm) equipados con válvulas Young, y calentadas en baños de aceite de silicón con termostatos fijados a la temperatura adecuada para cada experimento. Los desplazamientos químicos en ^1H -RMN (δ , ppm) están reportados con respecto a la resonancia de protón del residuo prótico de los disolventes deuterados empleados. Los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN de cada muestra están referidos con respecto a la señal en carbono de cada disolvente. Los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN están referidos con respecto a la referencia externa de una disolución de H_3PO_4 al 85%.

Preparación de [(dippe)Ni(η^2 -C,C-difenilacetileno)]

A una disolución de color vino de [(dippe)NiH]₂, (0.053 g, 0.0822 mmol, 1 equiv.) en THF (5 mL) dentro de un Schlenk, se agregó difenilacetileno (0.0292 g, 0.164 mmol, 2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y todo el hidrógeno producido se eliminó del sistema dentro de la caja seca. Después de 30 min. de agitación se obtuvo una disolución de color amarillo oscuro. Se removió el disolvente en la línea de vacío y el residuo sólido se secó por 4 h. El sólido seco se disolvió en 0.7 mL de THF-d₈ y la disolución se transfirió a un tubo de RMN Wilmad con válvula Young. Espectroscopia de RMN: ¹H RMN (THF-d₈): δ 7.35 (d, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 4H), 7.18 (t, $J_{H-H} = 7.4$ Hz, 4H), 7.01 (t, $J_{H-H} = 7.3$ Hz, 4H), 2.12 (septuplete, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, 2H, CHMe₂), 1.65 (d, $J_{H-P} = 9.2$ Hz, 4H, PCH₂CH₂P), 1.08 (quintete, $J_{H-H} = 7.2$ Hz, $J_{H-P} = 7.2$ Hz, 24H, CHMe₂). ¹³C{¹H}-RMN (THF-d₈): δ 141.3 (t, $^2J_{C-P} = 7.1$ Hz, C-Ph), 132.1 (s, Ar CH), 128.3 (d, $^2J_{C-P} = 8.6$ Hz, C-Ph), 127.3 (s, Ar CH), 124.9 (s, Ar CH), 26.7 (t, $J_{C-P} = 10.4$ Hz), 22.2 (t, $J_{C-P} = 19.1$ Hz), 20.4 (t, $J_{C-P} = 4.0$ Hz), 19.1 (s). ³¹P{¹H}-RMN (THF-d₈): δ 80.9 (s). (esquemas 9.1 y 9.2 del anexo)

11.2 Experimentos para la reducción de difenilacetileno mediados por metal empleando ciclohexilamina como fuente de hidrógeno.**Hidrogenación de difenilacetileno en el complejo [(dippe)Ni(η^2 -C,C-difenilacetileno)] en THF-d₈.**

A la disolución anterior del complejo [(dippe)Ni(η^2 -C,C-difenilacetileno)] se añadieron 0.0207 mL (0.0179 g, 0.180 mmol, 2 equiv.) de ciclohexilamina y se cerró la válvula

Young. Una vez afuera de la caja de guantes, el tubo se calentó en un baño de aceite de silicón a 100°C. La reacción se monitoreó durante 24 horas mediante RMN. No se detectó la formación de productos.

Hidrogenación de difenilacetileno en el complejo [(dippe)Ni(η^2 -C,C-difenilacetileno)] en tolueno- d_8 .

El contenido de la reacción anterior se trasvasó a un Schlenk y se removieron el disolvente y la ciclohexilamina en la línea de vacío (4 horas). El sólido obtenido se disolvió en 0.7 mL de tolueno- d_8 y se transfirió a un tubo de RMN Wilmad. Al tubo se agregaron 0.042 mL (0.0179 g, 0.360 mmol, 4 equiv.) de ciclohexilamina y se cerró la válvula Young. Una vez afuera de la caja de guantes, el tubo se calentó en un baño de aceite de silicón a 140°C. La reacción se monitoreó durante 77.5 horas mediante RMN. Se detectó la formación del complejo [(dippe)Ni(η^2 -C,C-*trans*-estilbeno)] en $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (s. 66.94 ppm), así como *cis*- y *trans*-estilbeno libres (^1H -RMN *trans*-estilbeno: s 6.94 ppm, *cis*-estilbeno, s, 6.42 ppm). Después de completar el tiempo de reacción se abrió el tubo y la mezcla de reacción se expuso al aire. Se tomó una alícuota de 5 mL y se filtró sobre celita 545 (Merck). El filtrado se diluyó 1:1 con THF y la disolución resultante fue analizada por CG-EM. El análisis mostró conversión total del difenilacetileno a *cis*- (17.5%) y *trans*-estilbeno (82.5%).

11.3 Experimentos para la reducción catalítica de difenilacetileno con ciclohexilamina.

El procedimiento general para la reducción catalítica de difenilacetileno con ciclohexilamina se describe a continuación. Un reactor dentro de la caja seca se carga con difenilacetileno (0.166 g, 0.92 mmol, 200 equiv.), $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (0.0032 g, 0.0045 mmol, 1 equiv.) y ciclohexilamina (variable, para 1000 equiv.: 0.532 mL, 4.5 mmol) en 15 mL de disolvente (tolueno, THF, 1,4-dioxano o acetonitrilo). El reactor se calienta a la temperatura y durante el tiempo de cada experimento (100, 140 o 180°C y 24, 48, 72, 96, 120 h). Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota de 5 mL y se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

11.4 Experimentos para la reducción catalítica de difenilacetileno con pirrolidina.

El procedimiento general para la reducción catalítica de difenilacetileno con pirrolidina se describe a continuación. Un reactor dentro de la caja seca se carga con difenilacetileno (0.166 g, 0.92 mmol, 200 equiv.), $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (0.0032 g, 0.0045 mmol, 1 equiv.) y pirrolidina (0.389 mL, 4.5 mmol) en 15 mL de disolvente (tolueno, THF o 1,4-dioxano). Para condiciones *neat*, se adicionan 5 mL totales de pirrolidina y no se añade disolvente alguno. El reactor se calienta a la 180°C durante 72 h. Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota de 5 mL y se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

11.5 Experimentos para la reducción catalítica de difenilacetileno con diferentes aminas.

El procedimiento general para la reducción catalítica de difenilacetileno con varias aminas. se describe a continuación. Un reactor dentro de la caja seca se carga con difenilacetileno (0.166 g, 0.92 mmol, 200 equiv.), [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (0.0032 g, 0.0045 mmol, 1 equiv.) y el volumen o masa correspondiente a 4.5 mmol de la amina (1000 equiv) en 15 mL de dioxano. El reactor se calienta a la 180°C durante 72 h. Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota de 5 mL y se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

11.6 Experimentos para la reducción de difenilacetileno con *tert*-butilamina mediada por níquel.

Un reactor dentro de la caja seca se carga con difenilacetileno (0.0112 g, 0.0629mmol, 2 equiv.), [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (0.0020 g, 0.0314 mmol, 1 equiv.) y *tert*-butilamina (0.0131 mL, 0.125 mmol, 4 equiv.) en 15 mL de dioxano. El reactor se calienta a la 180°C durante 72 h. Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota de 5 mL y se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

11.4 Experimentos para la ciclización de 2-etinilanilina.

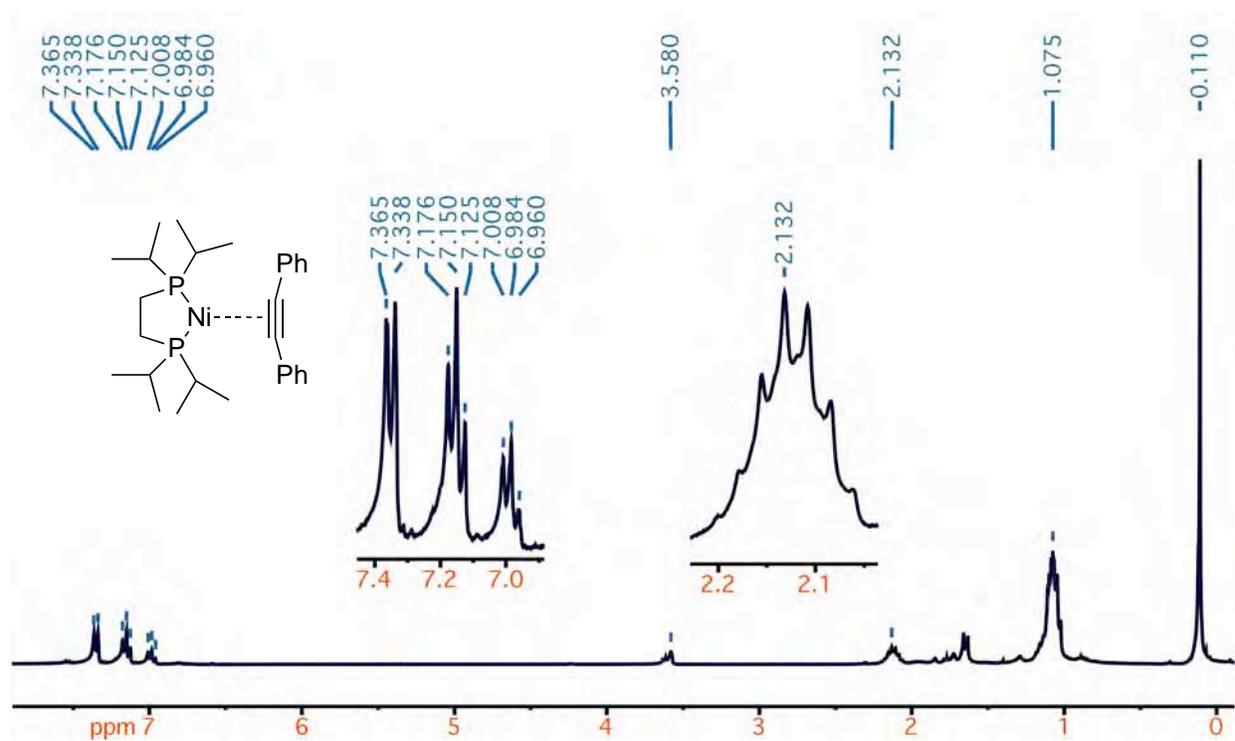
El procedimiento general para la ciclización catalítica de 2-etinilanilina se describe a continuación. Un reactor dentro de la caja seca se carga con 2-etinilanilina (0.105 mL,

0.92 mmol, 200 equiv.) y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (0.0032 g, 0.0045 mmol, 1 equiv.) en 15 mL de disolvente (tolueno o 1,4-dioxano). Para condiciones neat se añaden 0.5 mL de 2-etinilanilina y no se añade disolvente. El reactor se calienta a la 180°C durante 72 h. Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se abre y su contenido se expone al aire. El crudo se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

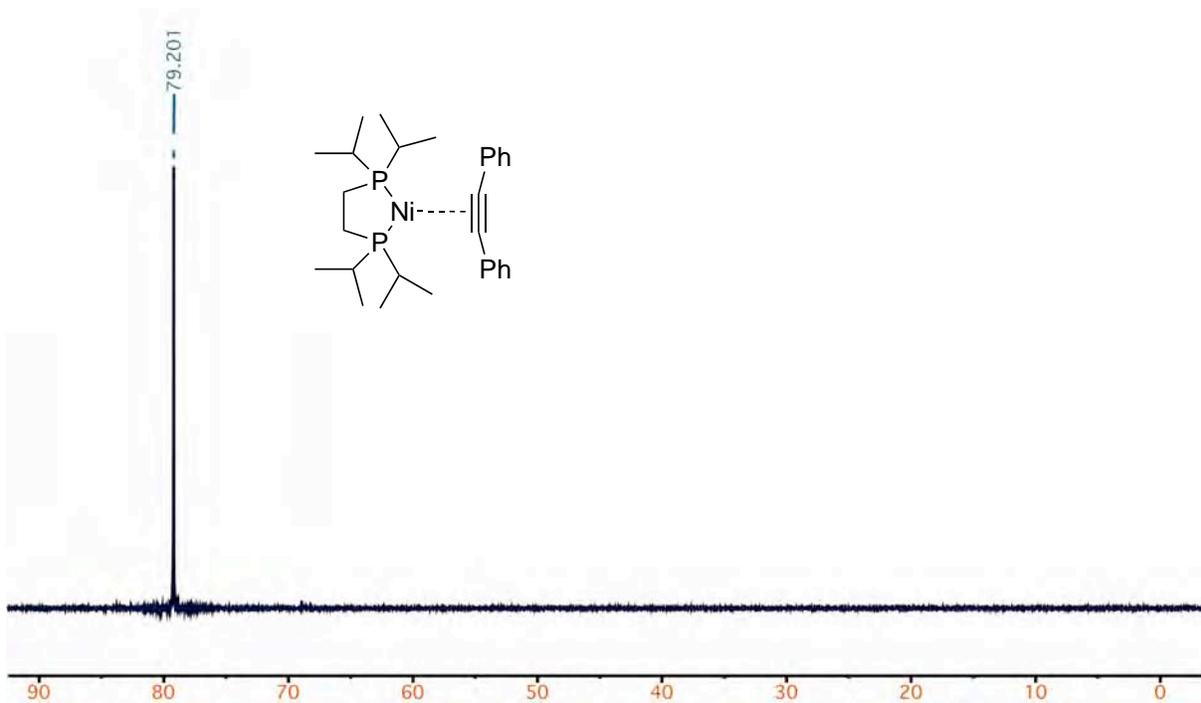
11.4 Experimentos para la reducción catalítica de difenilacetileno con metilamina.

El procedimiento general para la reducción catalítica de difenilacetileno con metilamina se describe a continuación. Un reactor dentro de la caja seca se carga con difenilacetileno (0.166 g, 0.92 mmol, 200 equiv.) y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (0.0032 g, 0.0045 mmol, 1 equiv.) en 15 mL de 1,4-dioxano. Fuera de la caja, el reactor se enfría en un baño de nitrógeno líquido y se conecta a un cilindro de metilamina y a la línea de vacío. Se hacen tres purgas de vacío/argón a las mangueras que conectan el cilindro y el reactor. Terminadas las purgas, se hace pasar el gas del cilindro de metilamina hacia el reactor durante aproximadamente 30 s. Se pesa la diferencia en masa del cilindro de metilamina para conocer la cantidad de amina que entró al reactor. Éste se calienta a 180°C durante 72 h. Al terminar el tiempo de reacción, el reactor se despresuriza, se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota de 5 mL y se diluye al 50% con THF. La disolución formada se analiza por CG-EM.

9. Anexo

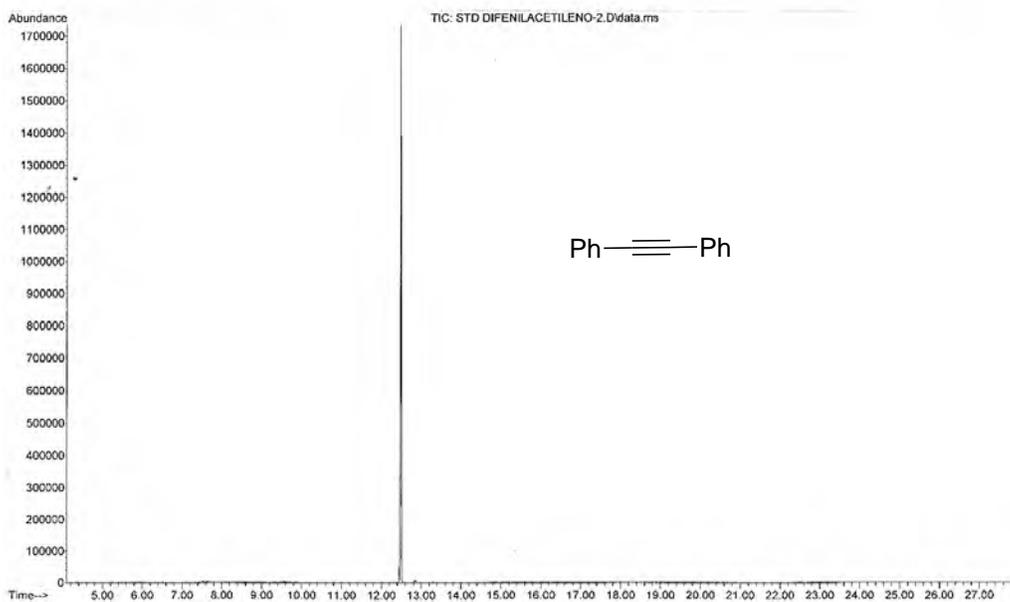


Esquema 9.1 Espectro de ^1H RMN del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ en $\text{THF-}d_8$



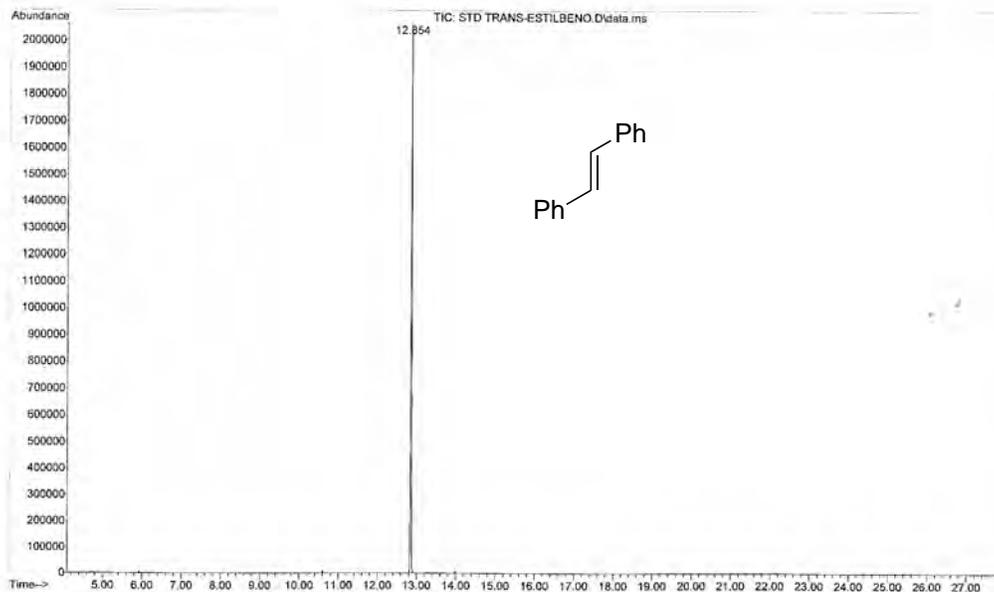
Esquema 9.2 Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})(\mu\text{-H})_2]$ en $\text{THF-}d_8$

File :D:\1\DATA\Adan\STD DIFENILACETILENO-2.D
Operator : Adan
Acquired : 19 Aug 2009 18:41 using AcqMethod GRIS-JON1.M
Instrument : GCMS
Sample Name: STD difenilacetileno, segunda inyeccion
Misc Info : 1 mg/mL
Vial Number: 1

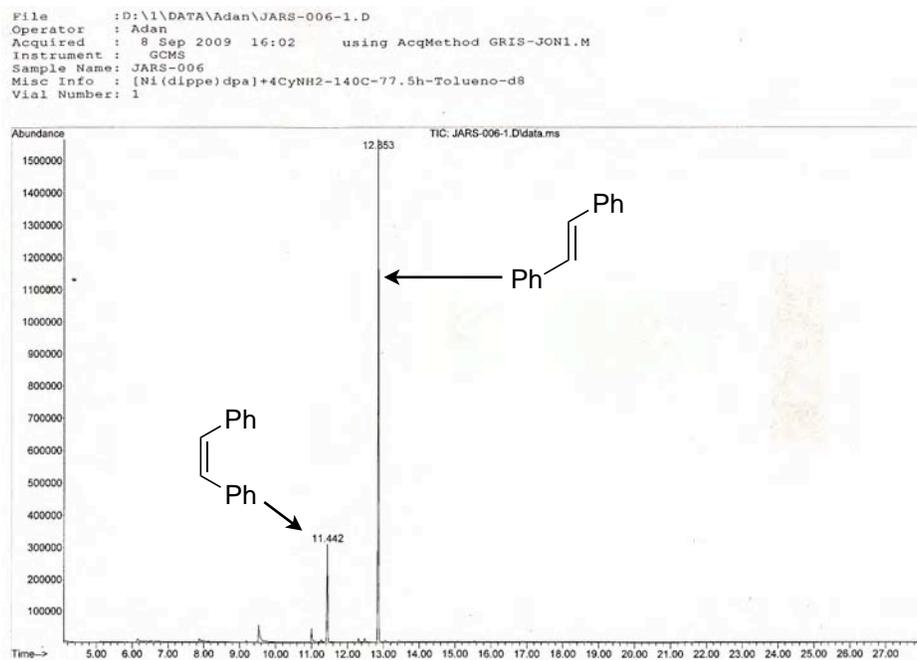


Esquema 9.3 Cromatograma de un estándar de difenilacetileno.

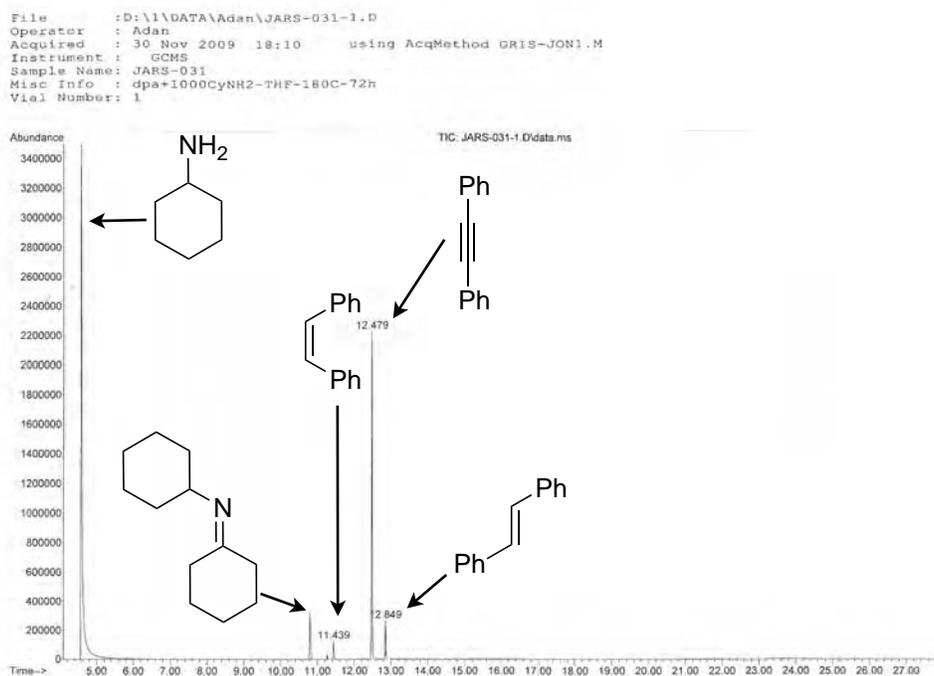
File :D:\1\DATA\Adan\STD TRANS-ESTILBENO.D
Operator : Adan
Acquired : 19 Aug 2009 17:18 using AcqMethod GRIS-JON1.M
Instrument : GCMS
Sample Name: STD trans-estilbena
Misc Info : 1 mg/mL
Vial Number: 1



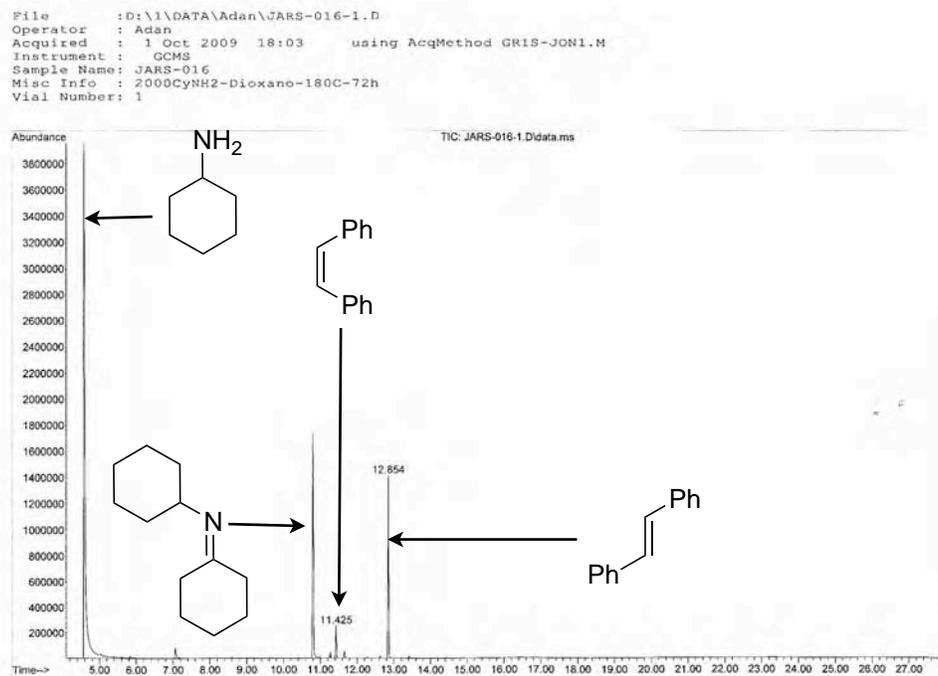
Esquema 9.4 Cromatograma de un estándar de *trans*-estilbena.



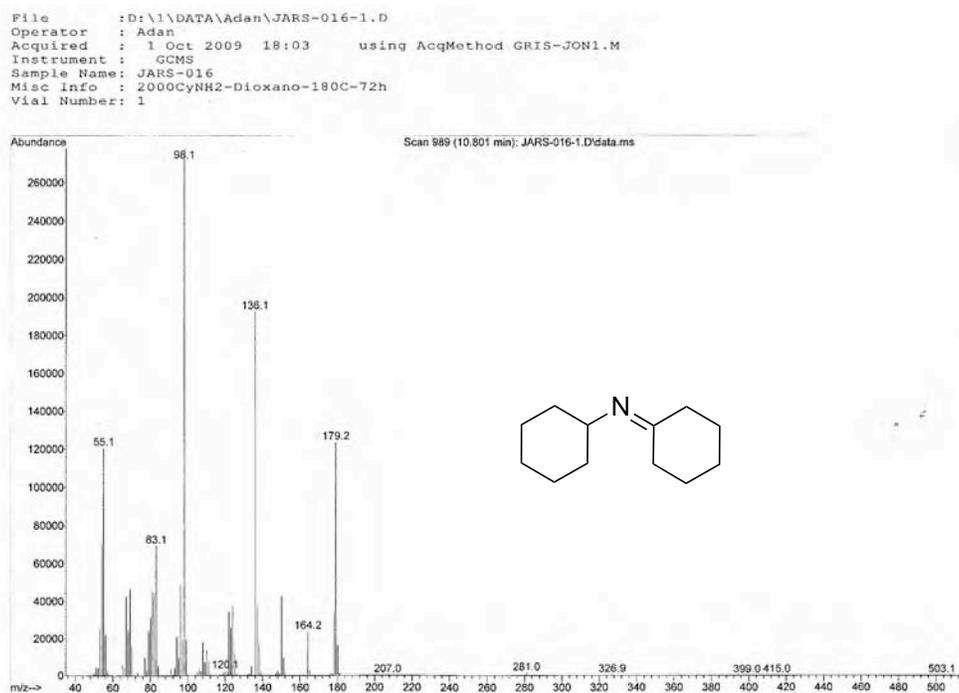
Esquema 9.5 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación de difenilacetileno con ciclohexilamina mediada por Ni(0) en tolueno- d_8



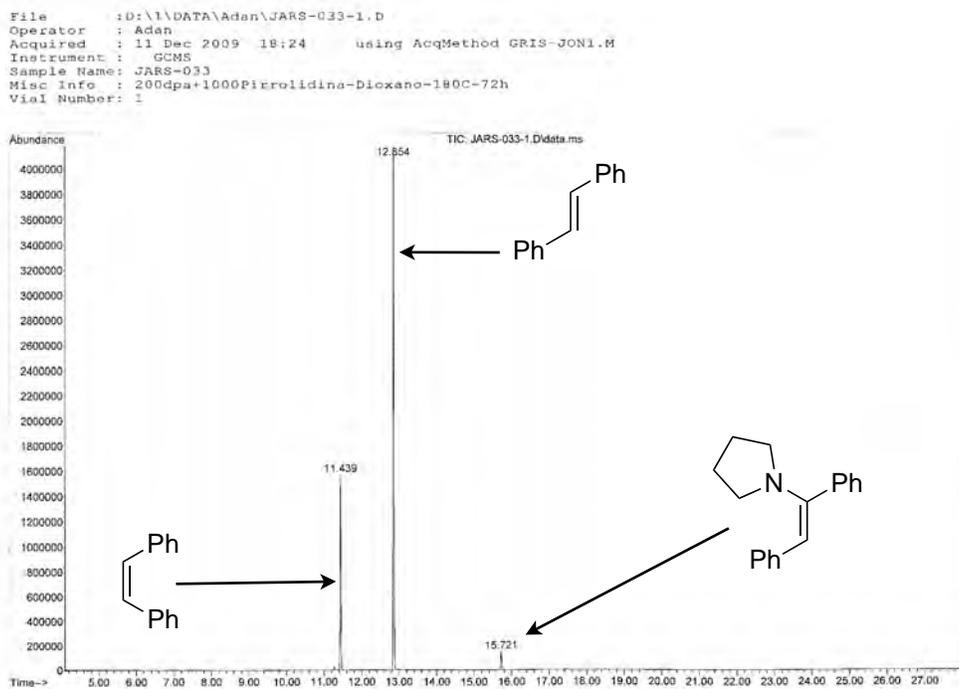
Esquema 9.6 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con ciclohexilamina en THF.



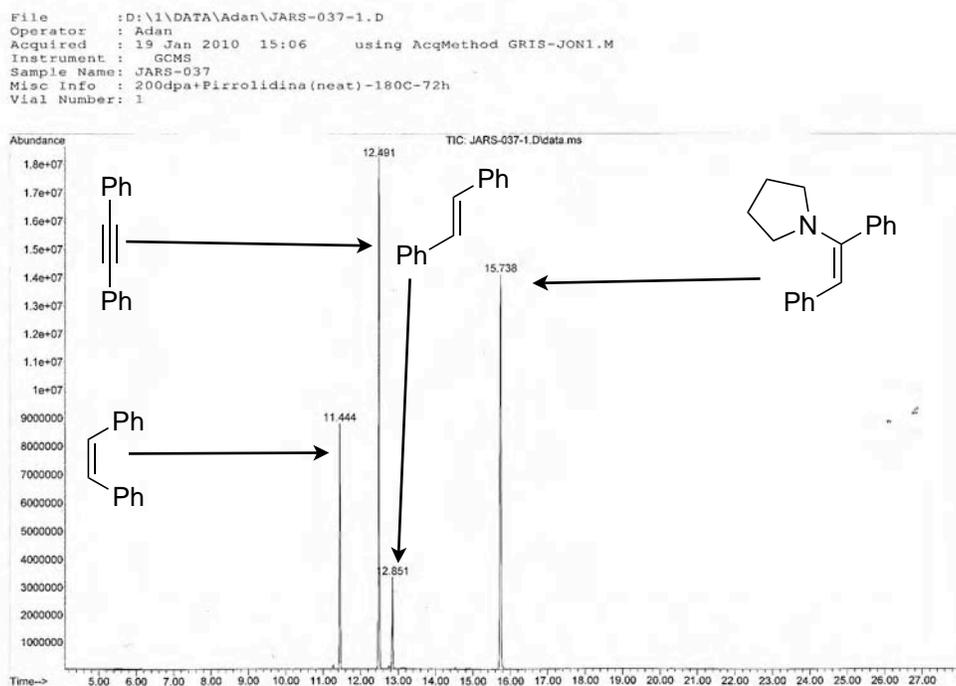
Esquema 9.7 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con ciclohexilamina en dioxano.



Esquema 9.8 Espectro de masas del producto de oxidación y transaminación de la ciclohexilamina.

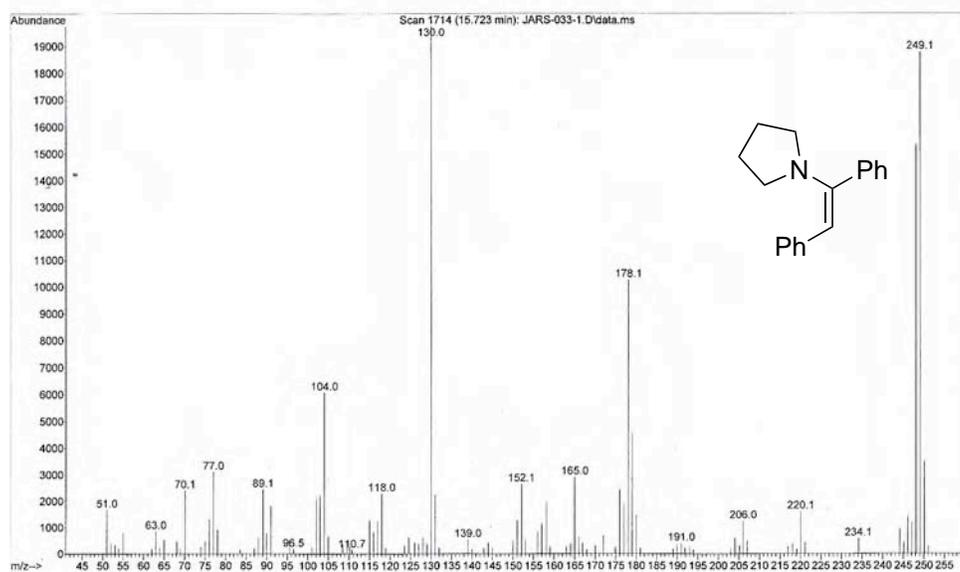


Esquema 9.9 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con pirrolidina en dioxano.



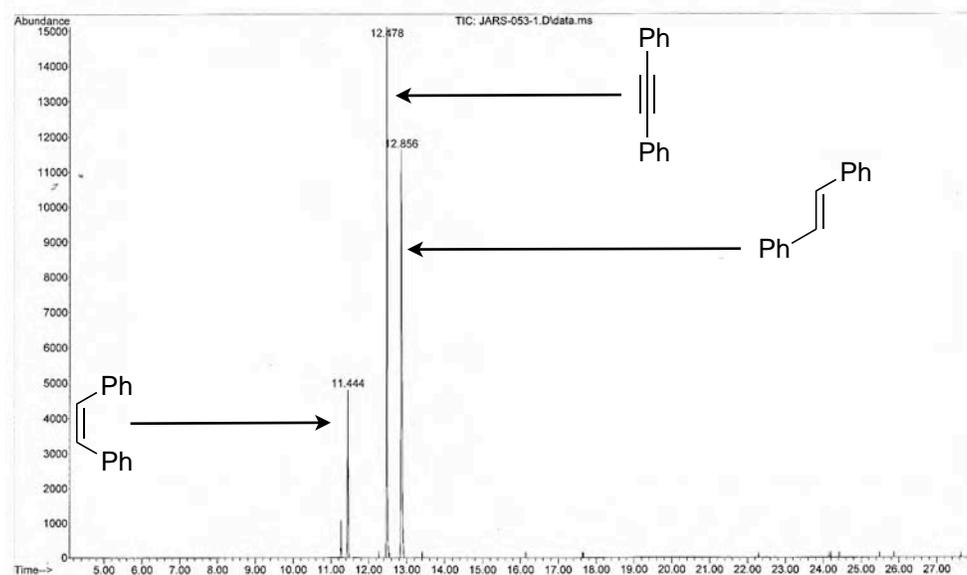
Esquema 9.10 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con pirrolidina como fuente de hidrógeno y disolvente.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-033-1.D
 Operator : Adan
 Acquired : 11 Dec 2009 18:24 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name: JARS-033
 Misc Info : 200dpa+1000Pirrolidina-Dioxano-180C-72h
 Vial Number: 1



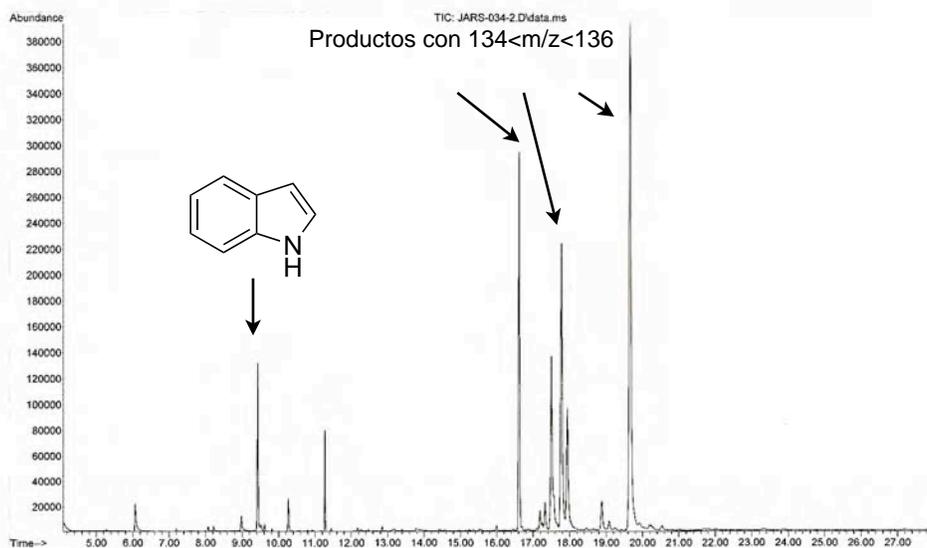
Esquema 9.11 Espectro de masas del producto de hidroaminación de difenilacetileno con pirrolidina.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-053-1.D
 Operator : Adan
 Acquired : 3 May 2010 14:18 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name: JARS-053
 Misc Info : 500tBuNH₂+200dpa+Ni(0)
 Vial Number: 1



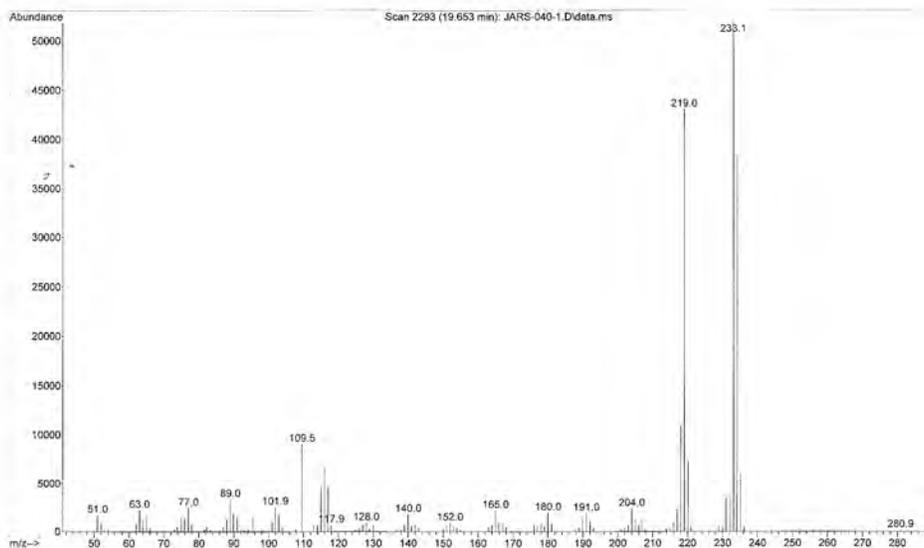
Esquema 9.12 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación de difenilacetileno mediada por Ni(0) con *tert*-butilamina en dioxano.

File : D:\DATA\Adan\JARS-034-2.D
 Operator : Adan
 Acquired : 11 Jan 2010 16:49 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-034
 Misc Info : 200-o-etinilanilina+dimero/Dioxano-180C-72h
 Vial Number : 1



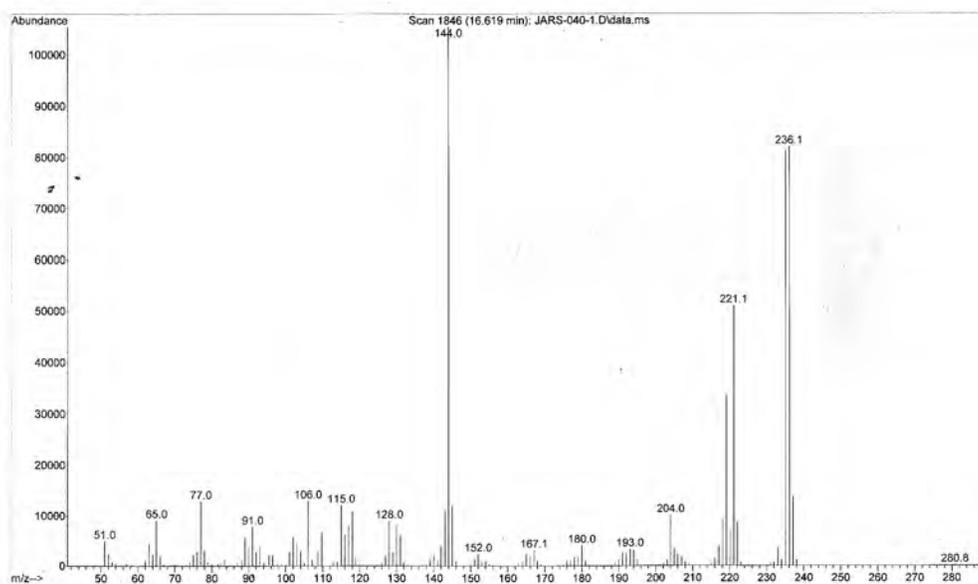
Esquema 9.13 Cromatograma correspondiente a la ciclización catalítica de 2-etinilanilina en dioxano.

File : D:\DATA\Adan\JARS-040-1.D
 Operator :
 Acquired : 20 Jan 2010 14:49 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-040
 Misc Info : 200-o-etinilanilina+dimero/Dioxano-180C-12h
 Vial Number : 1



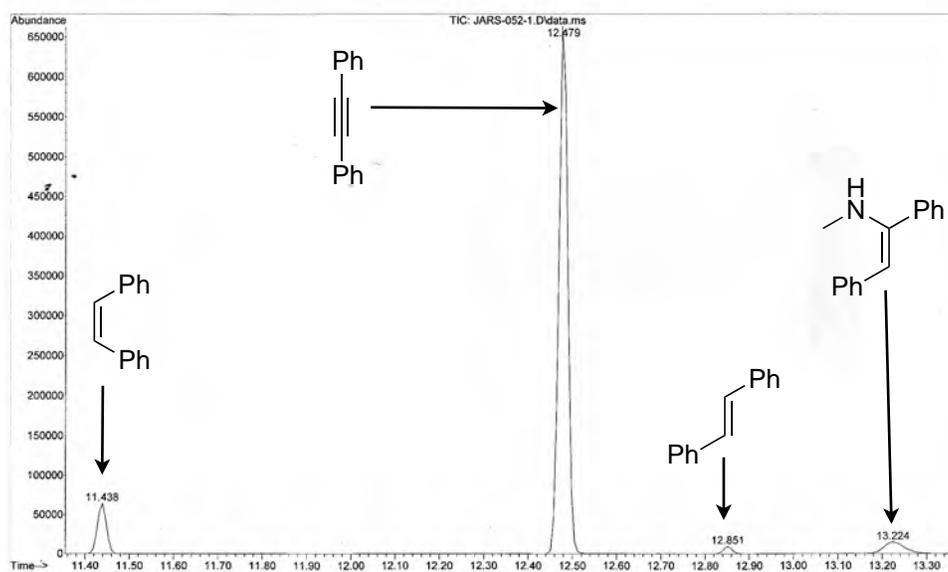
Esquema 9.14 Espectro de masas de uno de los productos de homoacoplamiento de 2-etinilanilina con m/z de $M^+ = 234$.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-040-1.D
 Operator :
 Acquired : 20 Jan 2010 14:49 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-040
 Misc Info : 200-o-etinilanilina+dimero/Dioxano-180C-12h
 Vial Number : 1



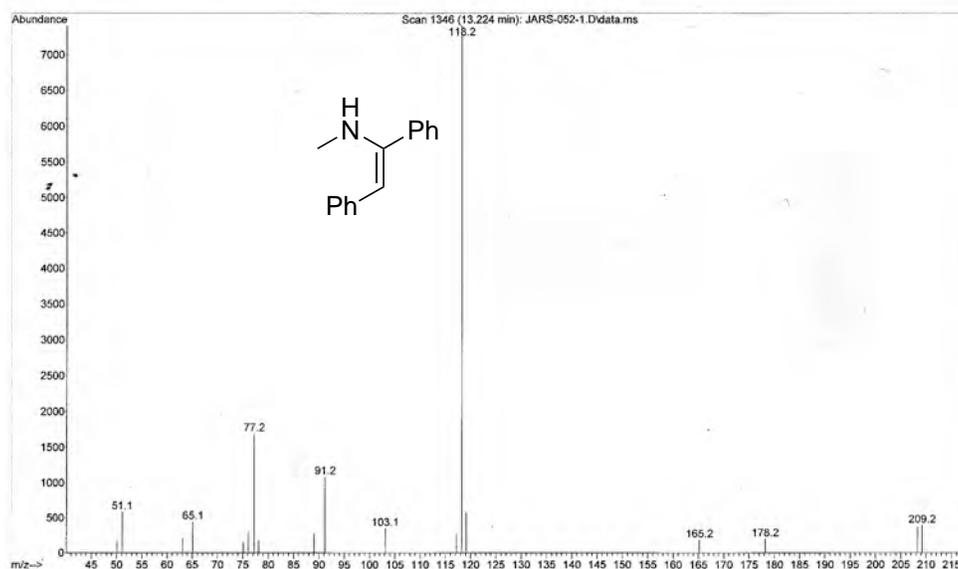
Esquema 9.15 Espectro de masas de uno de los productos de homoacoplamiento de 2-etinilanilina con m/z de $M^+ = 236$.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-052-1.D
 Operator : Adan
 Acquired : 19 Apr 2010 15:44 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-052
 Misc Info : Empleo de 17g de MeNH₂
 Vial Number : 1



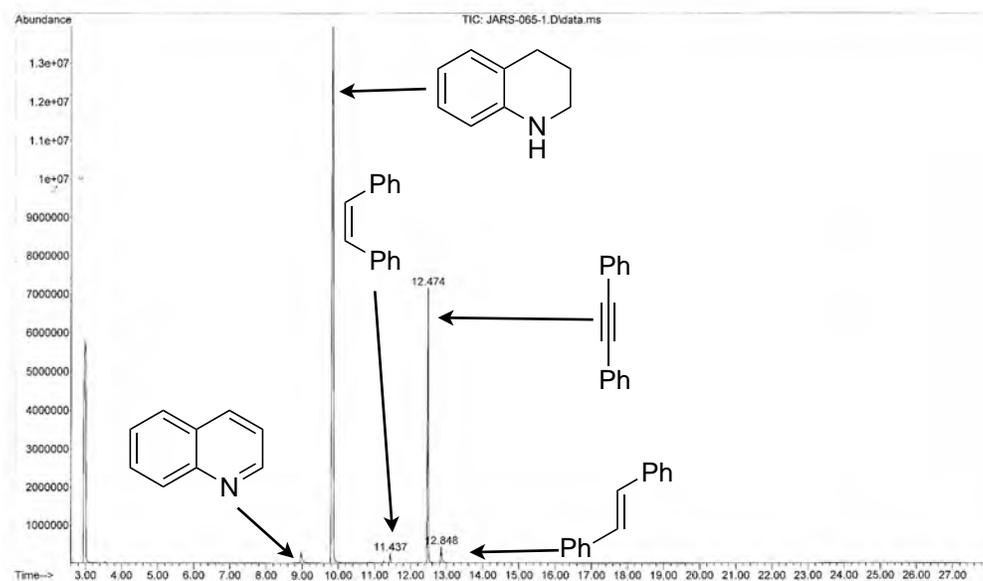
Esquema 9.16 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con metilamina en dioxano.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-052-1.D
 Operator : Adan
 Acquired : 19 Apr 2010 15:44 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-052
 Misc Info : Empleo de 17g de MeNH2
 Vial Number: 1

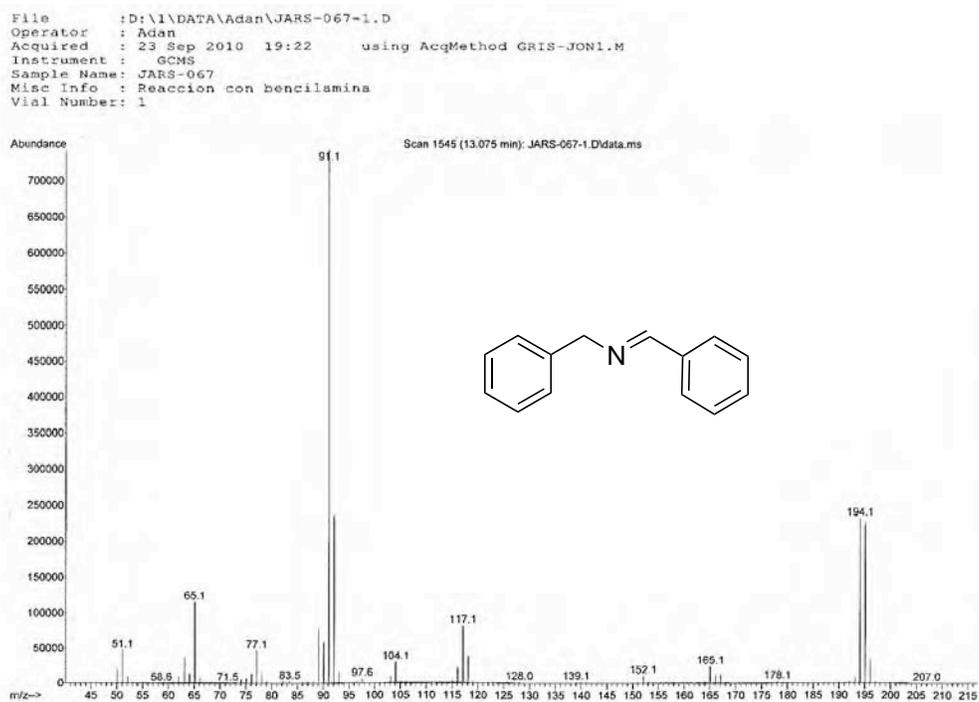


Esquema 9.17 Espectro de masas del producto de hidrogenación de difenilacetileno con metilamina.

File : D:\1\DATA\Adan\JARS-065-1.D
 Operator : Adan
 Acquired : 3 Sep 2010 11:13 using AcqMethod GRIS-JON1.M
 Instrument : GCMS
 Sample Name : JARS-065
 Misc Info : Reaccion con tetrahydroquinolina
 Vial Number: 1



Esquema 9.18 Cromatograma correspondiente a la hidrogenación catalítica de difenilacetileno con 1,2,3,4-tetrahydroquinolina en dioxano.



Esquema 9.19 Espectro de masas del producto de oxidación y transaminación de la bencilamina.

10. Referencias

10. Referencias

- [1] Y. Tamaru, *Modern organonickel chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Weinheim, **2005**, pp. 327.
- [2] A. L. K. S. Shun, R. R. Tykwinski, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6810.
- [3] L. G. Wade, *Organic Chemistry*, 5th ed., Prentice-Hall, Washington, **2004**.
- [4] a)M. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, C79; b)J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939; c)J. Chatt, L. A. Duncanson, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.* **1955**, 4456.
- [5] R. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th ed., John Wiley & Sons, **2005**.
- [6] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5 ed., John Wiley and Sons, New York, **2001**, pp. 2081.
- [7] H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, 46, 89.
- [8] a)D. J. Cram, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2518; b)A. I. Rachlin, H. Gurien, D. P. Wagner, *Org. Synth.* **1971**, 57, 8.
- [9] B. Ganem, J. O. Osby, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 763.
- [10] C. Rangheard, C. D. J. Fernández, P.-H. Phua, J. Hoorn, L. Lefort, J. G. De Vries, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2010**, 39, 8464.
- [11] I. Horiuti, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1934**, 30, 1164.
- [12] H. Yoshida, M. Kato, T. Ogata, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1147.
- [13] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2143.
- [14] M. W. Van Laren, C. J. Elsevier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3715.

- [15] P. Pelagatti, A. Venturini, A. Leporati, M. Carcelli, M. Costa, A. Bacchi, G. Pelizzi, C. Pelizzi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 2715.
- [16] G. Brieger, T. J. Nestrick, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 567.
- [17] a)G. Zassinovich, G. Mestroni, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051; b)J. F. Quinn, C. E. Bryant, K. C. Golden, B. T. Gregg, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 786; c)A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521; d)R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.
- [18] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, I. D. Entwistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.
- [19] K. Tani, A. Iseki, T. Yamagata, *Chem. Commun.* **1999**, 1821.
- [20] J.-P. Djukic, K. Parkhomenko, A. Hijazi, A. Chemmi, L. Allouche, L. BreLOT, M. Pfeffer, L. Ricardb, X.-F. Le Goffb, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2009**, 2695.
- [21] C. Belger, N. M. Neisius, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12214
- [22] E.-i. Negishi, *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*, John Wiley and Sons Inc., New York, **2002**, pp. 3279.
- [23] a)L.-L. Wei, L.-M. Wei, W.-B. Pan, S.-P. Leoua, M.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1979; b)J. Li, R. Hua, T. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2966.
- [24] a)S. Warsink, I. H. Chang, J. J. Weigand, P. Hauwert, J.-T. Chen, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2010**, 29, 4555; b)P. Hauwert, G. Maestri, J. W. Sprengers, M. Catellani, C. J. Elsevier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3223.
- [25] R. Barrios-Francisco, J. J. García, *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 386.
- [26] J. K. Crandall, W. R. Heitmann, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3471.
- [27] a)T. Nishiguchi, K. Tachi, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 237; b)T. Nishiguchi, K. Tachi, K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 240.

- [28] X.-Q. Gu, W. Chen, D. Morales-Morales, C. M. Jensen, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2002**, *189*, 119.
- [29] C. S. Yi, D. W. Lee, *Organometallics* **2009**, *28*, 947.
- [30] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
- [31] X. Zhang, A. Fried, S. Knapp, A. S. Goldman, *Chem. Commun.* **2003**, 2060.
- [32] S. Urgaonkar, J.-H. Xu, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8416.
- [33] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3159.
- [34] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- [35] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 104.
- [36] P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5460.
- [37] a)E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3389; b)J. S. Johnson, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2923; c)K. Weitershaus, B. D. Ward, R. Kubiak, C. Müller, H. Wadepohl, S. Doye, L. H. Gade, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2009**, 4586.
- [38] H. Siebeneicher, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1213.
- [39] a)A. Motta, I. L. Fragala, T. J. Marks, *Organometallics* **2006**, *25*, 5533; b)B. D. Stubbert, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4253; c)S. Hong, S. Tian, M. V. Metz, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14768; d)S. Hong, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7886; e)V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633; f)Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 707; g)Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757; h)Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*.

- [40] Y. Uchimaru, *Chem. Commun.* **1999**, 1133.
- [41] M. Tokunaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222.
- [42] a)D. P. Klein, A. Ellern, R. J. Angelici, *Organometallics* **2004**, *23*, 5662; b)S. Chang, M. Lee, D. Y. Jung, E. J. Yoo, S. H. Cho, S. K. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12366; c)M. Tokunaga, T. Suzuki, N. Koga, T. Fukushima, A. Horiuchi, M. Eckert, M. Ota, M.-a. Haga, T. Honda, Y. Wakatsuki, *RIKEN Rev.* **2001**, *42*, 53.
- [43] T. E. Müller, A.-K. Pleier, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 583.
- [44] K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799.
- [45] R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.
- [46] D. Huynh Dong, J. Goré, J.-M. Vatèle, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6765.
- [47] A. Bacchi, G. P. Chiusoli, M. Costa, C. Sani, B. Gabriele, G. Salerno, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *562*, 35.
- [48] P. A. Jacobi, H. Liu, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 341.
- [49] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Carangio, *Synlett* **1997**, *1997*, 959.
- [50] E. M. Campi, W. R. Jackson, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *523*, 205.
- [51] T. E. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5961.
- [52] B. L. Edelbach, R. J. Lachicotte, W. D. Jones, *Organometallics* **1999**, *18*, 4040.
- [53] a)M. G. Crestani, A. Arevalo, J. J. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 732; b)M. G. Crestani, J. J. Garcia, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2009**, *299*, 26.
- [54] P. Zerecero-Silva, I. Jimenez-Solar, M. G. Crestani, A. Arévalo, R. Barrios-Francisco, J. J. García, *Appl. Catal. A* **2009**, *363*, 230.

-
- [55] a)A. L. Iglesias, J. J. Garcia, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2009**, 298, 51; b)A. L. Iglesias, M. Munoz-Hernandez, J. J. Garcia, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3498.
- [56] A. Flores-Gaspar, P. Pinedo-Gonzalez, M. G. Crestani, M. Munoz-Hernandez, D. Morales-Morales, B. A. Warsop, W. D. Jones, J. J. Garcia, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2009**, 309, 1.
- [57] a)N. D. Harrold, R. Waterman, G. L. Hillhouse, T. R. Cundari, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 12872; b)R. Waterman, G. L. Hillhouse, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12628.
- [58] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 104.
- [59] L. A. Paquette, *Principles of modern heterocyclic chemistry*, Benjamin, **1968**, pp. 401.
- [60] D. A. Vicic, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10855.