

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA



**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE Cu(I) CON LIGANDOS HEMILÁBILES
DIALILFOSFINA Y SU EVALUACION CATALÍTICA EN LA SÍNTESIS DE
PROPARGILAMINAS VÍA REACCIONES DE ACOPLAMIENTO A³ BAJO
CONDICIONES LIBRES DE SOLVENTE”**

Trabajo Especial de Grado presentado
ante la Ilustre Universidad Central de
Venezuela por la Br. Jennifer Carolina
Rosales Noriega, para optar al título de
Licenciado en Química

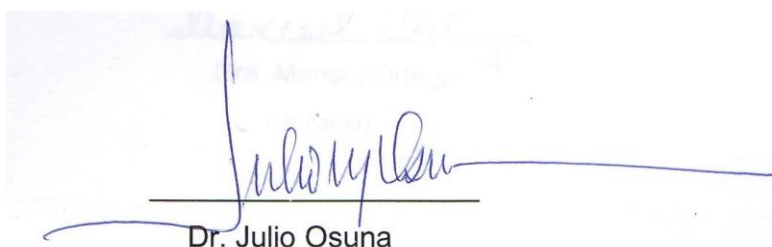
Caracas, Noviembre 2016

Yo Dr. Juan Manuel García, Investigador del Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica del Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y el Profesor Dr. Julio Osuna, investigador del Laboratorio de Síntesis Organometálica de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela.

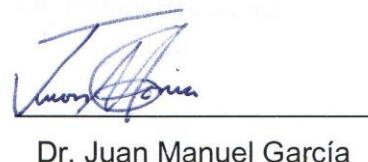
Certificamos que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

“SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE Cu(I) CON LIGANDOS HEMILÁBILES DIALILFOSFINA Y SU EVALUACION CATALÍTICA EN LA SÍNTESIS DE PROPARGILAMINAS VÍA REACCIONES DE ACOPLAMIENTO A³BAJO CONDICIONES LIBRES DE SOLVENTE”

Que presenta la Br. Jennifer Carolina Rosales Noriega, para aspirar al Título de Licenciado en Química, ha sido realizado en el laboratorio de Fisicoquímica Orgánica ubicado en el Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, bajo nuestra dirección, durante los años 2014 y 2015, y con esta fecha autorizamos su presentación. Caracas, Noviembre de 2016.

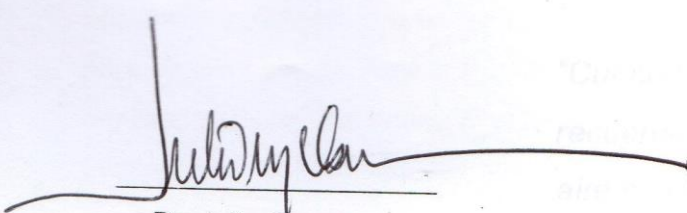
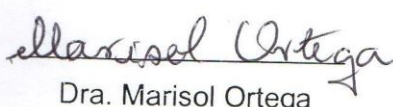
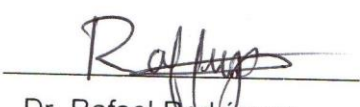


Dr. Julio Osuna



Dr. Juan Manuel García

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado: "Síntesis de complejos de Cu(I) con ligandos hemilábiles dialilfosfina y su evaluación catalítica en la síntesis de Propargilaminas vía reacciones de acoplamiento A^3 bajo condiciones libres de solvente". Presentado por la Br. Jennifer Carolina Rosales Noriega, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

 Dr. Julio Osuna (Director)	 Dr. Juan Manuel García (Director)
 Dra. Marisol Ortega (Jurado)	 Dr. Rafael Rodríguez (Jurado)

RESUMEN

Se sintetizaron nuevos complejos tetrameros de Cobre (I) que contienen ligandos hemilábiles dialilfosfina $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{R}-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2)\}]_4$ [R = t-Bu (2A), i-Pr (2B)]. Fueron caracterizados espectroscópicamente. La estructura pseudocúbica del complejo 2A se determinó mediante difracción de Rayos-X. Ambos complejos mostraron ser catalizadores más activos que su análogo $[\text{CuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]_4$, para promover reacciones de acoplamiento A^3 de fenilacetileno con aminas cíclicas y aldehídos alifáticos y aromáticos, bajo condiciones libre de solvente, baja carga catalítica (2 mol%) y moderada temperatura de reacción (50°C).

Palabras Clave: propargilamina, acoplamiento A_3 , hemilabilidad, dialilfosfina, catálisis, complejos de Cu(I).

*“Cuando todo parezca estar en tu contra,
recuerda que los aviones despegan con el
aire en contra, no a favor”*

Henry Ford

AGRADECIMIENTOS

Aprovechare este espacio para agradecer a aquellas personas que de una u otra manera fueron parte de esta etapa tan importante de mi vida.

Doy gracias a Dios por darme la fuerza para mantenerme luchando cada día a pesar de todas las adversidades.

A mi familia, especialmente a mis padres por darme su apoyo incondicional, por motivarme y por creer en mí. A mi hermanita Patricia, gracias por estar siempre, por apoyarme y motivarme a no rendirme, por enseñarme a esforzarme a ser un ejemplo para ti. A mi abuela Angela y a mi tía Angie, que además de abuela y tía son mis amigas, siempre dispuestas a escucharme y apoyarme. A mis primitos, Mariangela, Leonardo, Jesús y Matías, les doy las gracias por haber venido al mundo y regalarme sus sonrisas.

A la Universidad Central de Venezuela y a la Facultad de Ciencias, que no solo contribuyeron en mi formación académica sino también a nivel personal. A todos los profesores que a lo largo de este tiempo han compartido sus conocimientos y experiencias conmigo.

Al Profesor Julio Osuna, gracias por su paciencia, por las enseñanzas y el apoyo no solo a lo largo de este trabajo sino también durante mi recuperación.

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, al Dr. Juan Manuel García y al Dr. Edgar Ocando por darme la oportunidad llevar a cabo un proyecto con tanto alcance. Juan, gracias por la orientación, el entrenamiento y las exigencias durante el desarrollo de este proyecto.

Al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, especialmente a la Lic. Daniela Briceño, MSc. Ligia Llovera y Lic. María Nuñez, por su disposición, paciencia y excelente desempeño.

Al laboratorio de Espectrometría de Masas, especialmente a la MSc Ana Angarita y MSc. Janeth Salas por la disposición y el excelente desempeño en el tratamiento de las muestras.

Al Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales, a la MSc. Teresa González y al Dr. Edward Ávila por la toma de data, resolución y refinamiento de la estructura cristalina de un complejo.

A mi Jurados, Prof. Marisol Ortega y Dr. Rafael Rodríguez, por su apoyo, comprensión y por dar aportes necesarios realizar el trabajo de manera exitosa.

A las personas que han compartido este tiempo conmigo en el Laboratorio de FQO (IVIC), Lisbeth, Yolimar, Meira, Roselis y Quimberly, gracias por sus enseñanzas, paciencia y amistad.

A mis amigos: Wendy Castillo, Douglas Leekam, Luis Pesquera, Joseph Hernández, Carlos Faria, Jesmary Rosas, Jean Daniel Bastidas, Vanessa Fernandes, Abraham Blanco, han sido ángeles-amigos en mi vida agradezco su apoyo y todas las experiencias que hemos compartido juntos.

A todos mis profesores, por todas sus enseñanzas, paciencia y apoyo.

A todos aquellos que han estado para mi...Gracias

INDICE

INDICE DE ESQUEMAS	i
INDICE DE FIGURAS	ii
INDICE DE TABLAS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
INTRODUCCION	1
I. MARCO TEÓRICO.....	3
I.1 Ligandos hemilábiles.....	3
I.1.1. Tipos de hemilabilidad.	4
I.1.2. Hemilabilidad de los ligandos dialilfosfina.	8
I.2 Complejos de Cobre (I) con fosfinas terciarias	12
I.3. Propargilaminas.	17
I.3.1. Métodos de Síntesis de Propargilaminas	18
I.3.1.1. Método Clásico	18
I.3.1.2. Método de Adición de una imina o enamina a un alquino terminal	19
I.3.1.3. Método de triple acoplamiento	21
II. OBJETIVOS	27
II.1. Objetivo General	27
II.2. Objetivos Específicos.....	27
III. MARCO EXPERIMENTAL	28
III.1. Condiciones generales de trabajo experimental	28
III.2. Determinación de datos espectroscópicos y estructurales.	28
III.3. Síntesis de Complejos de Cu(I) con ligandos Dialilfosfina	29
III.4. Síntesis de Propargilaminas	30
IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	36
IV.1. Síntesis y Caracterización de Complejos de Cu(I) con ligandos Dialilfosfina	
[Cu ₄ X ₄ (PR ₃) ₄]	36

IV.2. Evaluación Catalítica de los Complejos de Cobre (I) con ligandos hemilábiles dialilfosfina en la síntesis de Propargilaminas.....	39
IV.2.1 Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de propargilaminas	39
IV.2.3. Síntesis de propargilaminas catalizada por complejo 2A.....	41
V. CONCLUSIONES	44
VI RECOMENDACIONES	46
ANEXOS	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ejemplo de Hemilabilidad Tipo I	4
Esquema 2. Ejemplo de Hemilabilidad Tipo IIa	6
Esquema 3. Ejemplo de Hemilabilidad tipo IIb	7
Esquema 4. Ejemplo de Hemilabilidad tipo IIc	7
Esquema 5. Ejemplo de Hemilabilidad tipo III	8
Esquema 6. Síntesis del Complejo 4.....	9
Esquema 7. Reacción del Complejo 4 con CO	10
Esquema 8. Síntesis de Complejos catiónicos de Rh (I) con dialilfosfinas.....	10
Esquema 9. Equilibrio de coordinación de los grupos alilo	11
Esquema 10. Intercambio de ligandos en complejos catiónicos Rh(I)-dialilfosfina.....	11
Esquema 11. Síntesis de $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_2\text{Cy})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	15
Esquema 12 Síntesis de $[\text{CuI}(\text{PPhCy}_2)_2]$	17
Esquema 13. Método Clásico para la síntesis de Propargilaminas.....	19
Esquema 14. Síntesis de propargilaminas fluoradas.	19
Esquema 15. Mecanismo de adición de una imina o enamina a un alquino terminal	20
Esquema 16. Síntesis de Propargilaminas con $\text{Cu}(\text{OTf})$	20
Esquema 17. Método de Acoplamiento A^{3°	21
Esquema 18. Mecanismo tentativo para la Síntesis de Propargilaminas mediante Acoplamiento A^3	22
Esquema 19. Síntesis de los Complejos 2A y 2B.....	36

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reversibilidad de los ligandos hemilábiles	3
Figura 2 Hemilabilidad tipo II	5
Figura 3. Hemilabilidad tipo III	8
Figura 4. Estructuras de algunas especies monucleares de Cu (I).	12
Figura 5. Estructuras de las especies binucleares de Cu (I).	13
Figura 6. Estructuras de las especies polinucleares de Cu (I).....	13
Figura 7. Estructura del Complejo $[\text{Ph}_3\text{PCuCl}]_4$	14
Figura 8. Estructuras de los Complejos $[\text{PEt}_3\text{CuCl}]_4$ y $[\text{PEt}_3\text{CuBr}]_4$	15
Figura 9. Estructura del complejo $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_2\text{Cy})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	16
Figura 10. Estructura del complejo $[\text{CuI}(\text{PPhCy}_2)_2]$	17
Figura 11. Estructura general de las propargilaminas.	17
Figura 12. Propargilaminas empleadas en tratamiento de Parkinson y Alzheimer.....	18

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Síntesis de 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina.	23
Tabla 2. Síntesis de 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina.....	24
Tabla 3. Síntesis de propargilaminas empleando catalizadores de $[\text{Cu}(\text{TS})\text{PPh}_3]\text{X}$, X= Cl, Br, I, CN	25
Tabla 4. Síntesis de Propargilaminas sustituidas empleando el Catalizador 15.....	26
Tabla 5. Longitudes de enlace en el complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(P)\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$	39
Tabla 6. Optimización de las condiciones de reacción.....	40
Tabla 7 . Síntesis de Propargilamina catalizada por $[\text{CuCl}\{\text{}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$	42
Tabla 8. Comparación de la actividad catalítica del complejo 2A con otros sistemas catalíticos previamente reportados para reacciones de acoplamiento A^3	43

LISTA DE ABREVIATURAS

GENERAL

RMN ^1H	Resonancia Magnética nuclear de protones
RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$	Resonancia Magnética nuclear de carbono
RMN $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$	Resonancia Magnética nuclear de fósforo
ν	Frecuencia (cm^{-1})
ppm	Partes por millón
A^3	Reacciones de Acoplamiento Triple
M	Metal, Centro metálico
F	Grupo inerte o dador fuerte
D	Grupo lábil o dador débil
L	Ligando, solvente o sustrato
X	Halógeno
Me	Metilo
Ph	fenilo
^tBu	tert-butil
$^i\text{Pr}_2\text{N}$	di-isopropilamin
$^n\text{BuLi}$	Butil-litio
THF	Tetrahidrofurano
^-OTf	Trifluorometanosulfonato ($^-\text{OSO}_2\text{CF}_3$)

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN LAS TABLAS

δ	Desplazamiento químico (ppm)	t	Triplete
$J_{\text{H-H}}$	Constante de acoplamiento (Hz)	c	Cuarteto
s	Singlete	q	Quinteto
d	Doblete	dd	Doblete de dobletes
m	Multiplete		

INTRODUCCION

La síntesis de propargilaminas representa un amplio tema de investigación, con un creciente interés debido a las diversas aplicaciones que presentan estos compuestos. Por ejemplo, se emplean en la industria farmacéutica y como bloques de construcción para la preparación de heterociclos nitrogenados y como intermediarios en la síntesis de productos naturales. De igual manera, algunos compuestos derivados de propargilaminas han sido utilizados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, particularmente Parkinson y Alzheimer⁽¹⁾.

Existen varios métodos para la síntesis de propargilaminas. Sin embargo, el más utilizado, por su gran versatilidad, consiste en reacciones de acoplamiento de un aldehído, una amina y un alquino terminal, catalizadas por un complejo de metal de transición. Éstas reacciones se conocen como reacciones de acoplamiento A^3 y se han vuelto populares debido a que permiten sintetizar moléculas complejas a partir de dos o más bloques simples de construcción en un único paso de reacción, permitiendo reducir los tiempos de reacción además del ahorro de solventes y energía⁽¹⁾. Asimismo, este tipo de reacciones permiten reducir la formación de subproductos, por lo que éste método de síntesis resulta atractivo desde el punto de vista económico y ecológico.

Se han estudiado varios catalizadores metálicos para las reacciones de acoplamiento A^3 , siendo los derivados de cobre (I) los más ampliamente utilizados debido a su eficiencia en la activación de enlaces C-H, su baja toxicidad, bajo costo y su relativa abundancia terrestre. Aunque las fosfinas son ligandos muy versátiles que permiten modular la actividad y la selectividad de catalizadores metálicos, son muy escasos los trabajos relacionados con el uso de complejos de cobre con ligandos fosfinas para la síntesis de propargilaminas.

En investigaciones recientes, se demostró que los ligandos dialilfosfina presentan características hemilábiles debido a su capacidad de modificar de manera reversible su modo de coordinación de ligando monodentado a bidentado en presencia o no de un reactivo externo. Esto permite la formación de sitios activos en el centro metálico o la estabilización de especies intermediarias, requisito importante en procesos catalíticos homogéneos. Por ello, éste trabajo de investigación se centró en la síntesis de complejos de cobre (I) con ligandos dialilfosfina para evaluar su actividad catalítica en la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento A^3 (aldehídos, aminas, y alquinos) bajo condiciones libres de solvente.

I. MARCO TEÓRICO

I.1 Ligandos hemilábiles.

La química de los ligandos hemilábiles se ha estudiado ampliamente en los últimos años. El término hemilábil se refiere a ligandos polidentados que contienen al menos dos tipos de grupos dadores, uno lábil y otro inerte, con propiedades diferentes en reacciones de sustitución frente a un determinado centro metálico ⁽²⁾. En un ligando potencialmente hemilábil el grupo dador fuerte o inerte es capaz de coordinarse firmemente al centro metálico, mientras que el grupo dador lábil se encuentre débilmente enlazado al centro metálico y pueda desplazarse fácilmente con o sin la ayuda de otro ligando ⁽³⁾. (Figura 1)

Los ligandos con propiedades hemilábiles permiten crear y/o ocupar de forma reversible, un sitio de coordinación vacante sobre el centro metálico. Esta característica hace que este tipo de ligandos sean de gran utilidad en procesos catalíticos homogéneos, donde la protección temporal y la fácil generación de sitios vacantes o reactivos en el centro metálico constituyen un requisito importante. De esta forma, se ha comprobado que los complejos metálicos con ligandos hemilábiles han resultado ser catalíticamente activos en reacciones de hidrogenación, carbonilación y descarbonilación, hidroformilación de olefinas y epóxidos, entre otros ⁽²⁾.

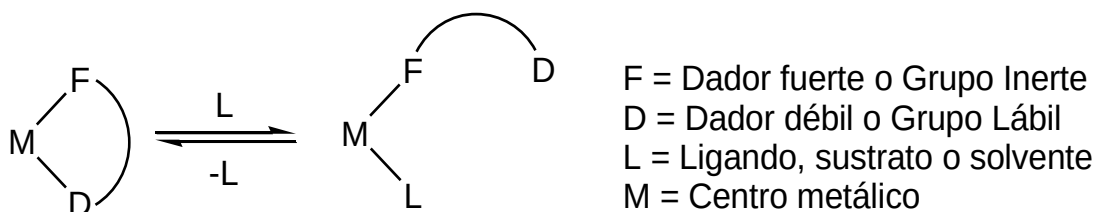


Figura 1. Reversibilidad de los ligandos hemilábiles

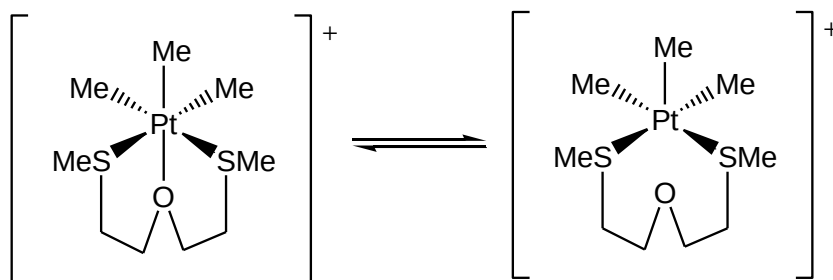
Es importante resaltar que un ligando híbrido es considerado hemilábil cuando la reacción de formación y ruptura del quelato ocurre de manera reversible. Si ésta reacción se produce de manera irreversible, con o sin ayuda de un reactivo externo, se considera reactividad química y no hemilabilidad ⁽²⁾.

I.1.1. Tipos de hemilabilidad.

Existen tres tipos de hemilabilidad, las cuales se producen por la ruptura del enlace metal-dador lábil. Las propiedades hemilábiles de los ligandos híbridos dan lugar a procesos fluxionales que pueden ser detectados por espectroscopia de RMN a temperatura variable ⁽³⁾.

Hemilabilidad Tipo I

Los ligandos con características hemilábiles del tipo I son aquellos en los que se produce la ruptura del enlace metal – grupo dador lábil de forma espontánea. Estos complejos poseen un centro metálico con un número de coordinación variable, lo que permite que se establezca un equilibrio entre la especie en la que el grupo lábil se encuentra unido al centro metálico y la que no ⁽³⁾.



Esquema 1. Ejemplo de Hemilabilidad Tipo I

En el esquema 1, se observa un ejemplo que muestra el comportamiento de un complejo con características hemilábiles del tipo I. En este caso, el ión Pt (IV) varía reversiblemente el número de coordinación de 6 a 5, cambiando la geometría del complejo metálico de octaédrica a pirámide de base cuadrada. Este equilibrio se establece por la ruptura y formación del enlace Pt-O entre 90 – 110 °C ^(4, 5).

Hemilabilidad Tipo II

La hemilabilidad tipo II se refiere a la competencia intramolecular entre dos o más grupos dadores lábiles que pueden formar parte o no del mismo ligando (Figura 2): ⁽³⁾

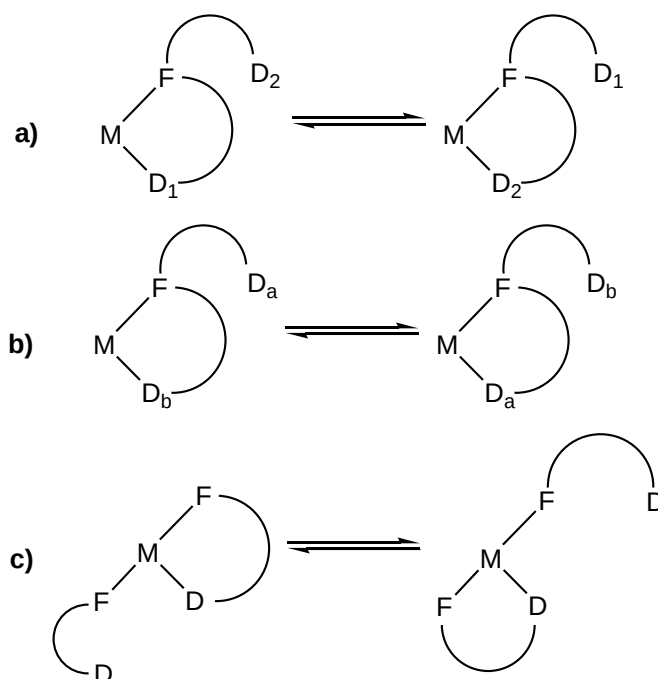
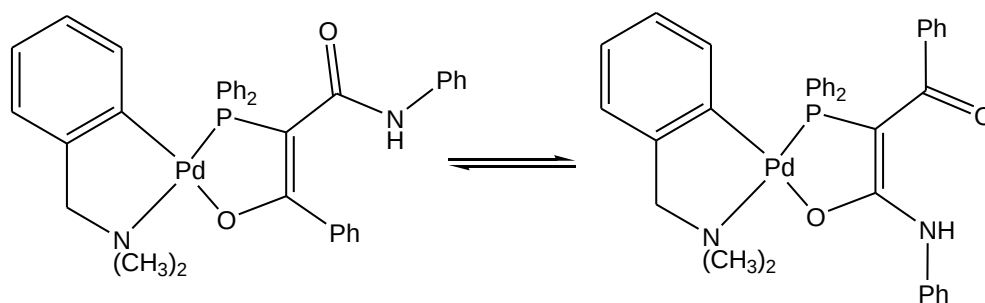


Figura 2 Hemilabilidad tipo II

La hemilabilidad tipo IIa, implica la competencia intramolecular entre dos grupos lábiles químicamente idénticos presentes en el mismo ligando. La hemilabilidad tipo IIb implica la competencia intramolecular de dos grupos lábiles químicamente diferentes

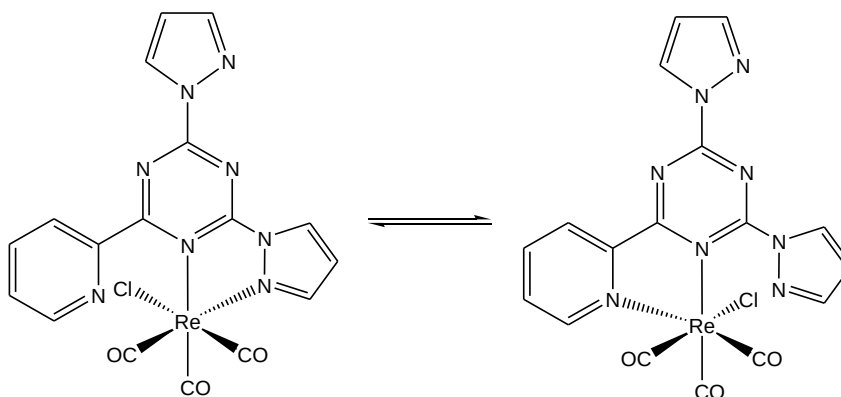
que forman parte del mismo ligando. Finalmente, la hemilabilidad tipo IIc involucra dos ligandos independientes, pero químicamente idénticos capaces de coordinarse al centro metálico de forma alternada a través de sus funciones lábiles.

En el esquema 2, se muestra un ejemplo de hemilabilidad tipo IIa, en el cual, por encima de la temperatura de coalescencia los dos grupos carbonilo del ligando fosfino – enolato se unen alternativamente al centro de paladio^(3, 6, 7, 8, 9). El intercambio de los dos grupos carbonilo se ve facilitado por la proximidad del grupo carbonilo no coordinado, mientras que el átomo de fósforo funciona como un ancla entre el grupo lábil y el centro metálico. El equilibrio formado entre las dos funciones lábiles coordinadas es detectado mediante RMN a -10°C en CD₂Cl₂^(10, 11, 12).



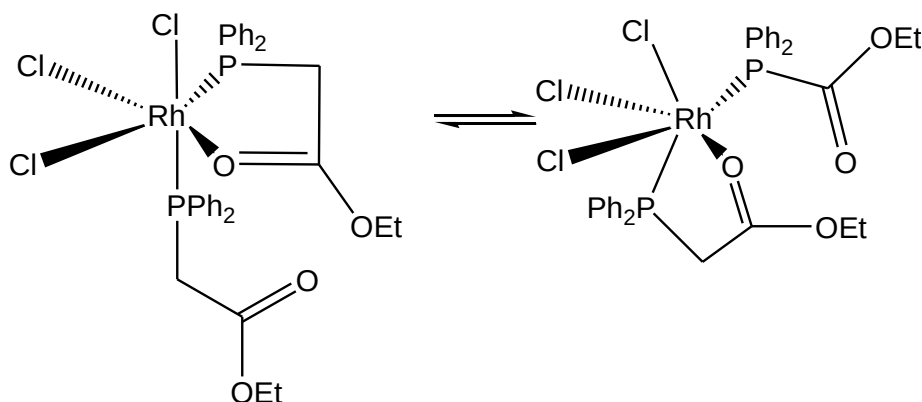
Esquema 2. Ejemplo de Hemilabilidad Tipo IIa

En el esquema 3, se observa un ejemplo de un complejo de Renio (I) en el cual se presenta una competencia intramolecular entre dos grupos lábiles químicamente diferentes presentes en el mismo ligando. En este caso los ligandos pirimidina y triazina funcionalizados con grupos pirazolilo y piridilo exhiben un intercambio intramolecular entre los heterociclos que se coordinan débilmente al centro metálico de Renio (I)⁽³⁾.



Esquema 3. Ejemplo de Hemilabilidad tipo IIb

En el esquema 4, se observa un ejemplo de un complejo de Rodio (III) que presenta características hemilábiles del tipo IIc, en el cual los dos ligandos fosfinas se encuentran coordinados fuertemente al ión Rh (III) a través de los átomos de fósforo, mientras que los oxígenos de los grupos éster de uno y otro ligando se coordinan alternadamente al centro metálico ⁽³⁾.



Esquema 4. Ejemplo de Hemilabilidad tipo IIc

Hemilabilidad tipo III

En los complejos que contienen ligandos con características hemilábiles del tipo III, la ruptura del enlace metal-dador lábil es provocada por la presencia de un reactivo

externo. Éste reactivo externo puede ser un ligando o electrones, como ocurre en el caso de las reacciones Redox ⁽¹³⁾.

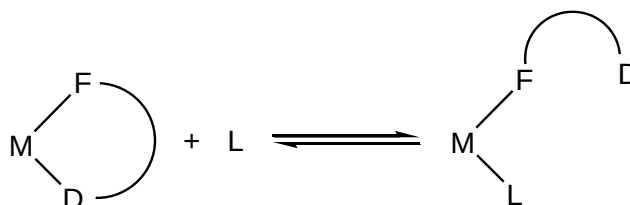
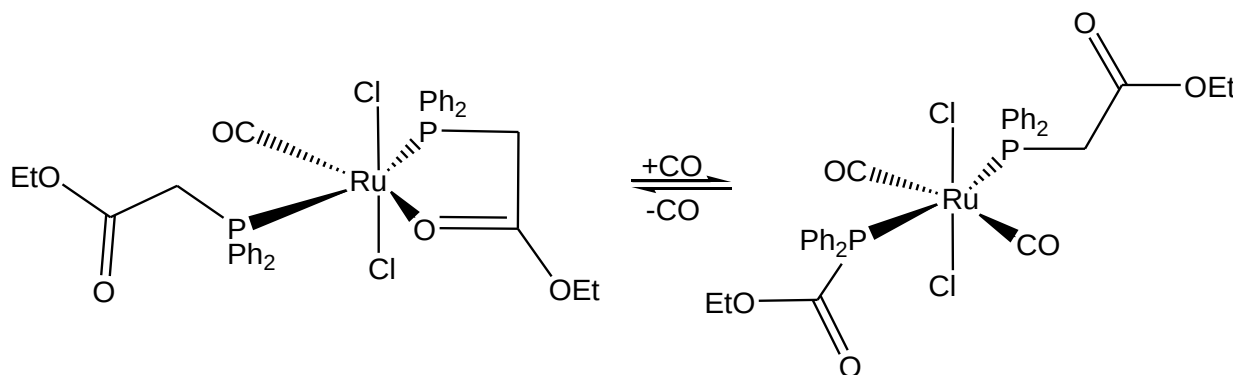


Figura 3. Hemilabilidad tipo III

En el esquema 5, se muestra un ejemplo de un complejo con características hemilábiles del tipo III. En este caso, la introducción de una molécula de CO induce el desplazamiento de la función lábil del centro metálico ⁽³⁾.



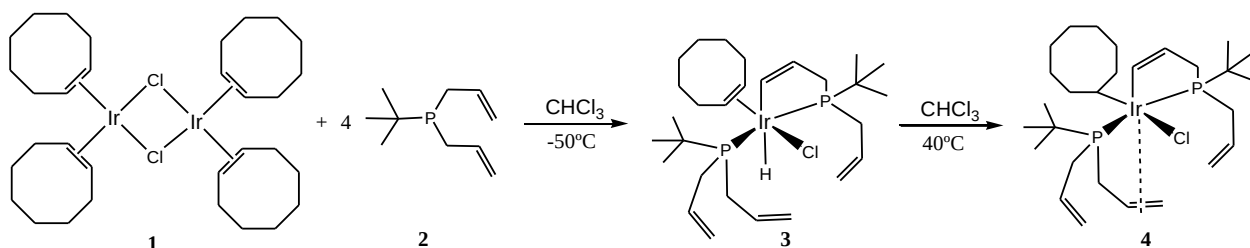
Esquema 5. Ejemplo de Hemilabilidad tipo III

I.1.2. Hemilabilidad de los ligandos dialilfosfina.

Muchos investigadores han tomado ventaja de la débil capacidad coordinativa de los alquenos para preparar ligandos hemilábiles fosfino-alquenos. Existen muchos ejemplos de fosfinas con grupos alquenos como sustituyente, donde sus propiedades hemilábiles han sido investigadas por reacción de sus complejos con moléculas pequeñas ⁽¹⁴⁾. Las dialilfosfinas son ligandos híbridos fosfino-alquenos, que poseen un

átomo de fósforo capaz de coordinarse fuertemente al centro metálico vía σ , y dos fragmentos olefínicos capaces de coordinarse débilmente al centro metálico vía π ^(15; 16). El carácter bifuncional le permite a estos ligandos crear u ocupar reversiblemente un sitio de coordinación vacante sobre el centro metálico, normalmente observado como un proceso fluxional. Esta característica permite mejorar la actividad y la selectividad en reacciones catalíticas^(2; 17).

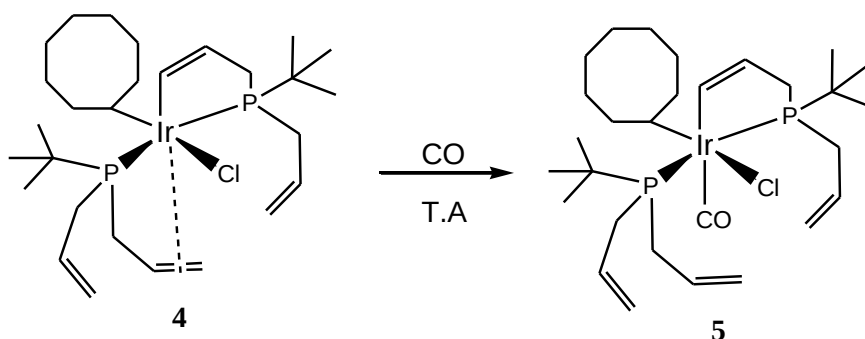
Los ligandos dialilfosfinas han sido presentados como ligandos bidentados para estabilizar especies metálicas coordinativamente insaturadas. Edgar Ocando y colaboradores⁽¹⁸⁾ sintetizaron un complejo hexacoordinado de iridio (III) (Complejo 4), estabilizado por ligandos dialilfosfina, que resulta de la incorporación de un metalociclo de cinco miembros formado por la activación C-H de una función alilo del ligando fosfina. El calentamiento de una solución del complejo 3 en cloroformo a 40°C durante 30 minutos conduce a la migración del ligando hidruro al doble enlace del cicloocteno para formar el complejo insaturado 4 (Esquema 6), donde la insaturación en el centro metálico es compensada por la interacción con la función alílica, lo que indica que la fosfina actúa como un ligando bidentado para estabilizar especies insaturadas. Esta interacción fue confirmada por la presencia de tres tipos de fragmentos alilos en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 6. Síntesis del Complejo 4

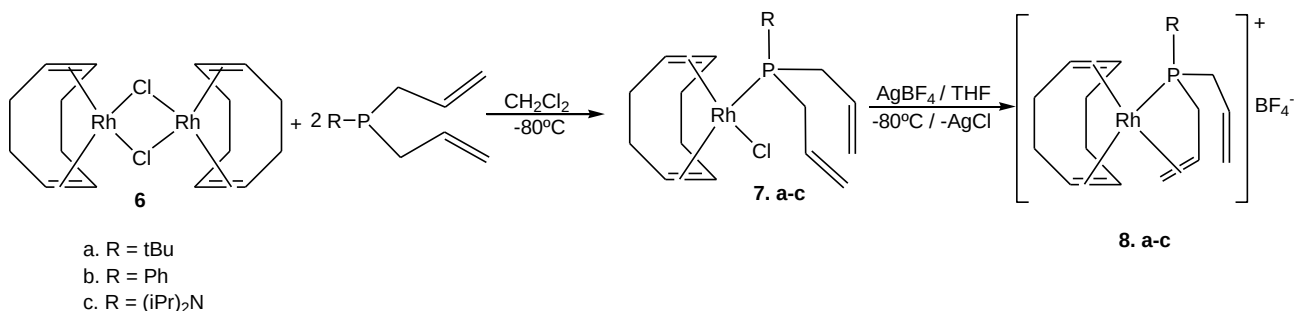
La labilidad de los ligandos dialilfosfina en el complejo 4 ha sido demostrada por burbujeo con CO en una solución del complejo en CHCl_3 a temperatura ambiente,

resultando en el complejo 5 (Esquema 7). El espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestra los cambios más significativos: la aparición de solo dos tipos de grupos alilos claramente demuestra que no hay interacción con el centro metálico, la insaturación o sitio de coordinación vacante es ocupado por el ligando CO.



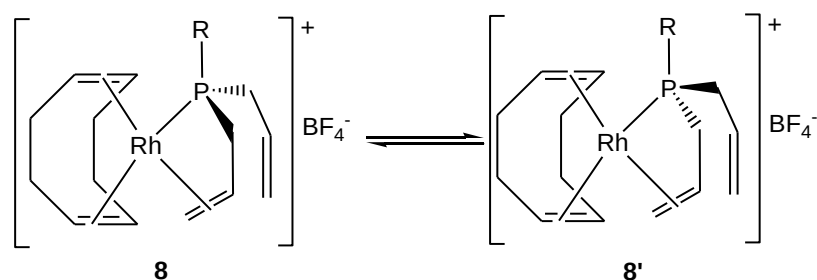
Esquema 7. Reacción del Complejo 4 con CO

Recientemente, Ocano y colaboradores sintetizaron complejos catiónicos de Rodio (I) $[\text{Rh}(\text{COD})\{\kappa^3(\text{P},\text{C},\text{C})\text{-RP}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}][\text{BF}_4]$ ($\text{R} = \text{tBu}$ 6a, Ph 6b, iPr_2N 6c) (Esquema 8), donde los ligandos dialilfosfina actúan como ligandos bidentados por coordinación vía σ del átomo de fósforo, mientras, una función alílica se encuentra coordinada vía π . La data espectroscópica y cristalográfica revela el modo de coordinación $\eta^3\text{-(P,C,C)}$ de los ligandos dialilfosfina.



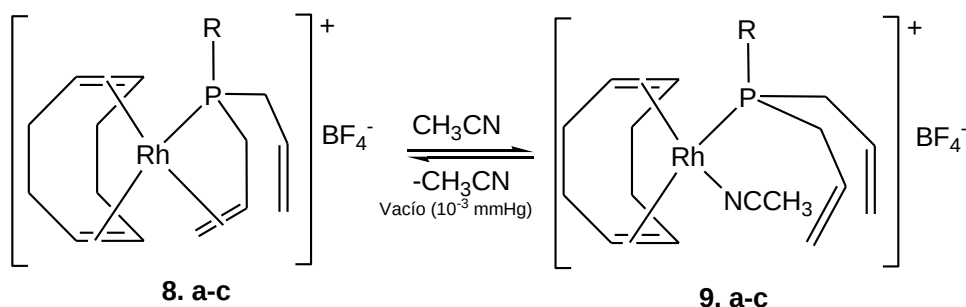
Esquema 8. Síntesis de Complejos catiónicos de Rh (I) con dialilfosfinas.

El análisis de RMN realizado para el complejo (8c) en un amplio rango de temperatura (-90 a 35 °C) revela un proceso dinámico en solución que involucra un equilibrio entre ambos grupos alilos coordinados (Esquema 9). La existencia de este proceso dinámico en solución es prueba del carácter hemilábil de los ligandos dialilfosfina.



Esquema 9. Equilibrio de coordinación de los grupos alilo

Las propiedades hemilábiles de los ligandos dialilfosfina también ha sido demostrada por reacciones de intercambio de ligandos. La sustitución de los grupos alilos coordinados al centro metálico se logra por reacción de los complejos (8 a-c) con un equivalente de MeCN in CD_2Cl_2 . El análisis de RMN a temperatura variable (-80 a 30 °C) revela la coordinación reversible del ligando MeCN, generando un equilibrio en solución que involucra un cambio en el modo de coordinación de los ligandos dialilfosfina $\eta^1\text{-P} \leftrightarrow \eta^3\text{-(P, C, C)}$ (Esquema 10).



Esquema 10. Intercambio de ligandos en complejos catiónicos Rh(I)-dialilfosfina.

I.2 Complejos de Cobre (I) con fosfinas terciarias

Los complejos de cobre (I) se obtienen generalmente por la interacción directa de los ligandos con halogenuros de cobre (I) o el triflato; por la reducción de los correspondientes compuestos de cobre (II) o por la reducción del Cu^{+2} en presencia del ligando o por el ligando como agente reductor⁽¹⁹⁾.

La estequiometría de los compuestos proporciona pocos indicios sobre las estructuras, las cuales pueden ser muy complicadas, siendo mononucleares, binucleares con puentes de halogenuros, polinucleares con el átomo de cobre bis, tris o tetra-coordinado, o de cadenas infinitas⁽²⁰⁾. Las especies mononucleares pueden presentar las siguientes estructuras:⁽²¹⁾

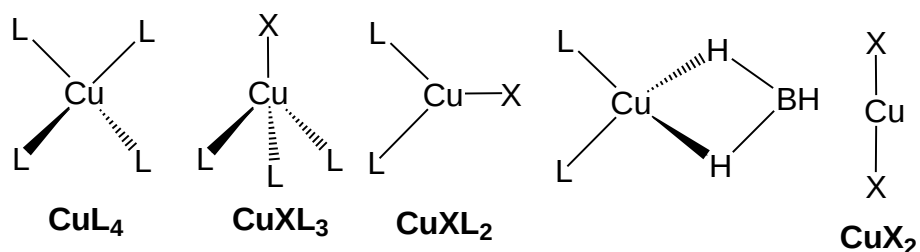


Figura 4. Estructuras de algunas especies mononucleares de Cu (I).

En el caso de las especies mononucleares CuL_4 y CuXL_3 se forman tetraedros, mientras que en el caso de las especies CuXL_2 se pueden formar compuestos con geometría trigonal planar⁽²²⁾. Sin embargo, algunos compuestos como los del tipo CuXL_3 o CuXL_2 pueden tener más de una estructura, dependiendo de la naturaleza de X y L⁽¹⁹⁾.

Los complejos de halogenuros pueden tener los cuatro tipos de estructuras. En el caso de los complejos sólidos, pueden formar iones discretos, cadenas infinitas de unidades tetraédricas que comparten aristas, cadenas infinitas de unidades tetraédricas

que comparten las esquinas y cadenas infinitas dobles de tetraedros que comparten las esquinas ^(23; 24). Las especies binucleares tienen las fórmulas $\text{Cu}_2\text{X}_2\text{L}_4$ y $\text{Cu}_2\text{X}_2\text{L}_3$. Éstos compuestos tienden a formar dímeros y presentan las siguientes estructuras: ⁽²⁰⁾

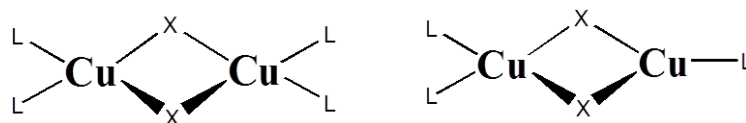


Figura 5. Estructuras de las especies binucleares de Cu (I).

Las especies polinucleares, en particular las estructuras tetraméricas, presentan cuatro átomos de cobre que aunque son parte de un anillo forman entre ellos un paralelogramo, rectángulo o cuadrado. Usualmente los centros de Cu(I) se ubican en los vértices de un tetraedro regular o ligeramente distorsionado y, en una estructura escalonada con puentes halógenos como se muestra a continuación: ⁽²¹⁾

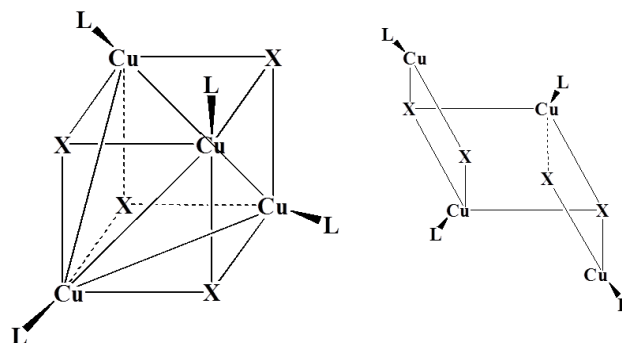


Figura 6. Estructuras de las especies polinucleares de Cu (I).

En el caso de los compuestos con estructura cúbica, se forma un tetraedro con triple puente de halogenuros y un ligando en cada átomo de cobre tetra-coordinado. De igual forma, los compuestos con estructura escalonada presentan puentes de halogenuros dobles y triples; dos átomos de cobre tetra-coordinados de geometría tetraédrica y dos átomos trigonales tri-coordinados de cobre. La estructura depende del tamaño del centro metálico, de los halogenuros y del volumen estérico del ligando ⁽²¹⁾.

La química de coordinación del cobre ha sido objeto de una amplia investigación durante varias décadas ⁽²⁵⁾. La estabilización de cobre (I) por fosfinas terciarias forma parte de algunos de los primeros estudios de su química de coordinación ^(26; 27). Cuando el ligando es una fosfina, la estructura del producto no solo depende del tamaño del ligando, sino también de la estequiometría. De esta forma, cuando la estequiometría es 1:1, tienden a formarse dímeros, tetrámeros o pseudocubos con las estructuras $[\text{CuX}(\text{PR}_3)]$, $[\text{Cu}_2\text{X}_2(\text{PR}_3)_2]$ y $[\text{Cu}_4\text{X}_4(\text{PR}_3)_4]$. En el caso de la estequiometría 1:1,5, la tendencia es hacia la formación de dímeros, y, finalmente cuando la estequiometría es 1:2 y 1:3, se obtienen monómeros y dímeros ⁽²⁸⁾.

Un ejemplo de una estructura pseudocúbica es el complejo $[\text{Ph}_3\text{PCuCl}]_4$ sintetizado y caracterizado estructuralmente por Melvyn Rowen Churchill y Krishan Kalra⁽²⁹⁾ en el año 1973 utilizando difracción de Rayos X. (Figura 7). El núcleo de la molécula está definido como un cubo irregular, donde los átomos de fósforo se ubican de forma apical, completando una disposición tetraédrica sobre cada uno de los átomos de cobre. Los vértices del cubo están formados por átomos de cobre y cloro dispuestos de forma alternada.

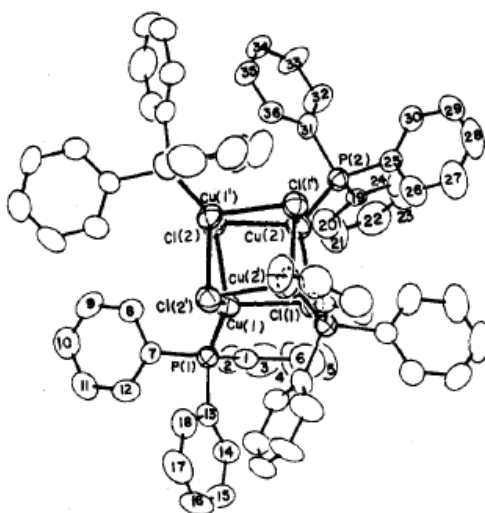


Figura 7. Estructura del Complejo $[\text{Ph}_3\text{PCuCl}]_4$

De igual manera, en el año 1975, Melvyn Rowen Churchill y colaboradores ⁽³⁰⁾, sintetizaron los complejos $[\text{PEt}_3\text{CuCl}]_4$ y $[\text{PEt}_3\text{CuBr}]_4$ a partir de una relación estequiométrica 1:1. Asimismo, la caracterización de las estructuras se llevó a cabo mediante difracción de Rayos-X (Figura 8). Cada una de las especies tiene un núcleo tipo Cu_4X_4 , con forma de cubo y simetría Td. Ambos complejos son isomorfos e isoestructurales. En cada caso, las moléculas situadas en los sitios de simetría Td con los grupos etilo desordenados sobre los planos de simetría cristalográfica se separan por distancias de Van der Waals.

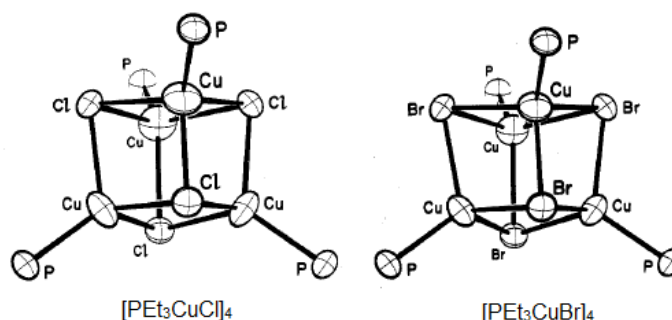
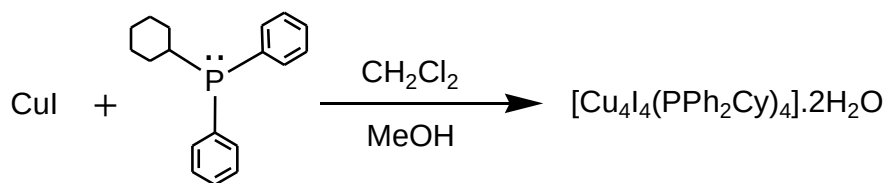


Figura 8. Estructuras de los Complejos $[\text{PEt}_3\text{CuCl}]_4$ y $[\text{PEt}_3\text{CuBr}]_4$

Más recientemente, Muhammad Altaf y Helen Stoeckli-Evans sintetizaron complejos de Cu(I) con ligandos ciclohexildifenilfosfina, variando las relaciones estequiométricas. Entre los productos obtenidos destaca un complejo de cobre (I) con estructura pseudocúbica ⁽²⁸⁾. La síntesis de este complejo se muestra en el esquema 11.



Esquema 11. Síntesis de $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_2\text{Cy})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

El complejo $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_2\text{Cy})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, fue obtenido en forma de cristales tipo bloque incoloros. El complejo se obtuvo a partir de una relación estequiométrica 1:1, con un rendimiento del 75%. El seguimiento de reacción se llevó a cabo mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear de ^{31}P , donde se evidenció el desplazamiento de la señal desde -3,9 ppm correspondiente a la fosfina como material de partida hasta -9,3 ppm para la fosfina coordinada. Posteriormente, los cristales fueron analizados por difracción de Rayos-X evidenciando la formación de un complejo con una estructura pseudocúbica similar a la observada para los complejos sintetizados por Churchill (Figura 9) ⁽²⁸⁾.

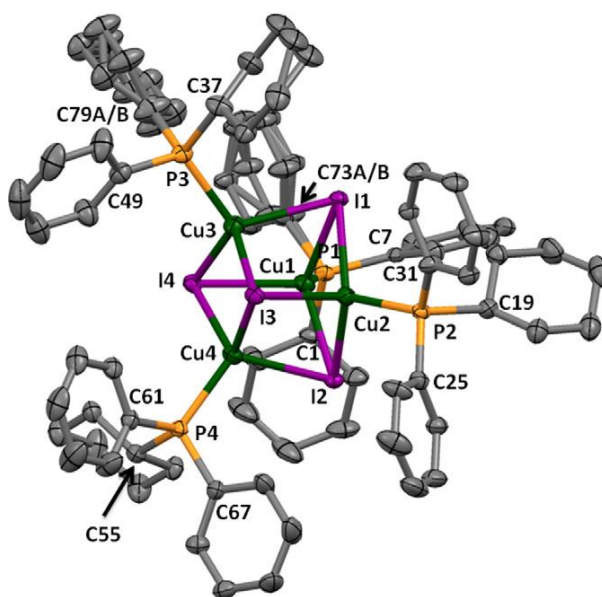
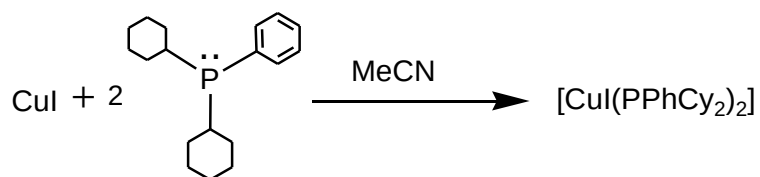


Figura 9. Estructura del complejo $[\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PPh}_2\text{Cy})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

En relación estequiométrica 1:2 fue obtenido el complejo $[\text{CuI}(\text{PPhCy}_2)_2]$ (Esquema 12). El seguimiento de la reacción se llevó a cabo mediante resonancia magnética nuclear de ^{31}P , donde se observó que la fosfina presenta una señal en 6,3 ppm y se desplaza hasta 2,7 ppm cuando se coordina al cobre. Esta reacción produjo cristales tipo bloque incoloros con un rendimiento de 67%. Cuando la reacción se lleva

a cabo con una estequiometría 1:2, la geometría alrededor del centro metálico es trigonal plana (Figura 10)



Esquema 12 Síntesis de $[\text{CuI}(\text{PPhCy}_2)_2]$.

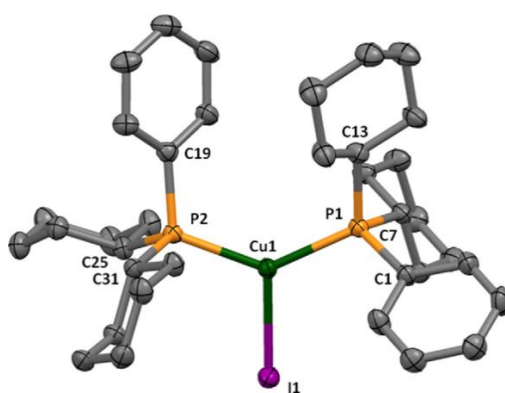


Figura 10. Estructura del complejo $[\text{CuI}(\text{PPhCy}_2)_2]$.

I.3. Propargilaminas.

Las propargilaminas son compuestos orgánicos que presentan un carbono asimétrico, el cual se encuentra enlazado a un grupo amino y un grupo alquino, tal como se muestra en la figura 11.

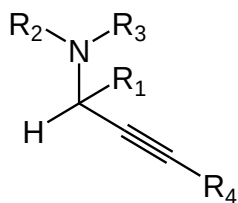


Figura 11. Estructura general de las propargilaminas.

Algunos derivados de propargilamina son potentes inhibidores irreversibles de la enzima monoaminooxidasa B, por lo que se utilizan en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson ⁽³¹⁾. Algunas de las propargilaminas empleadas en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer se muestran en la figura 12.

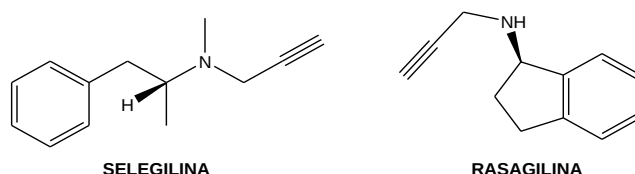


Figura 12. Propargilaminas empleadas en tratamiento de Parkinson y Alzheimer.

De igual manera, se emplean como precursores en la preparación de heterociclos nitrogenados, como pirroles ⁽³²⁾, pirrolidinas⁽³³⁾, 2-aminoimidazoles⁽³⁴⁾, aminoindolizinas⁽³⁵⁾ y oxazolidinonas⁽³⁶⁾. Además, funcionan como intermediarios para la formación de moléculas útiles en la preparación de fármacos debido a que permiten la construcción de compuestos biológicamente activos entre los que destacan las β -lactamas, isósteros, sustratos de oxotremorina y péptidos con restricciones conformacionales.

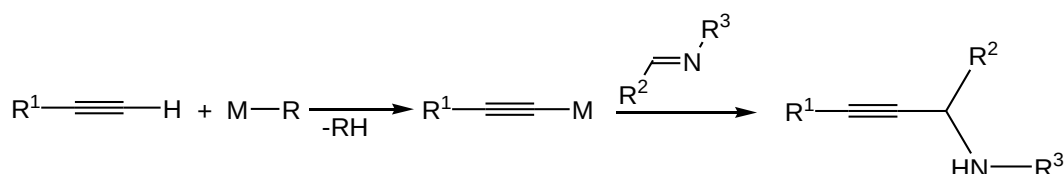
I.3.1. Métodos de Síntesis de Propargilaminas

Considerando la importancia y la actividad biológica de las propargilaminas se han desarrollado distintos métodos sintéticos para su preparación:

I.3.1.1. Método Clásico

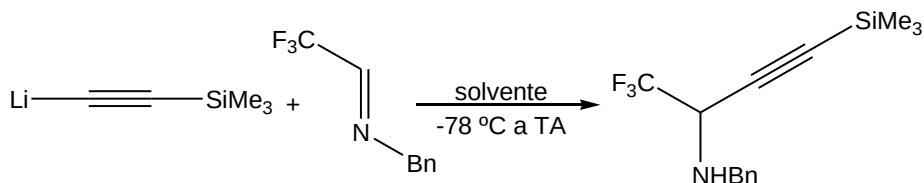
El método clásico para la síntesis de propargilaminas consiste en la adición de un acetiluro metálico a una imina. Esta estrategia se basa en la acidez relativamente alta

de un alquino terminal al entrar en contacto con una base fuerte como el BuLi para formar el acetiluro de litio. Esta adición debe realizarse en cantidades estequiométricas del reactivo organometálico. Luego de la formación del acetiluro de litio, se adiciona una imina, permitiendo la formación de la propargilamina mediante una reacción de adición nucleofílica. (Esquema 13). Este método resulta poco atractivo debido a que el butil-litio y el acetiluro de litio son altamente sensibles a la humedad ⁽³⁷⁾.



Esquema 13. Método Clásico para la síntesis de Propargilaminas

Mediante éste método de síntesis, Guillaume Magueur obtuvo propargilaminas trifluoradas a través de la conversión de difluorometiliminas (Esquema 14). El interés en este tipo de compuestos se debe a que podrían presentar actividad biológica interesante. ⁽³⁷⁾



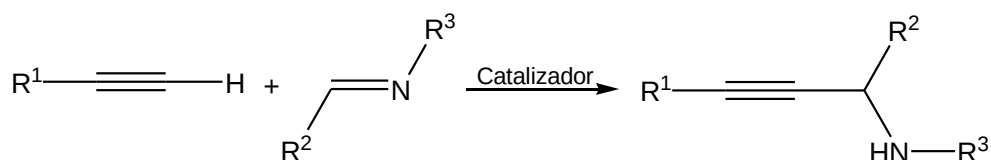
Solvente: THF, Eter, Tolueno

Esquema 14. Síntesis de propargilaminas fluoradas.

I.3.1.2. Método de Adición de una imina o enamina a un alquino terminal

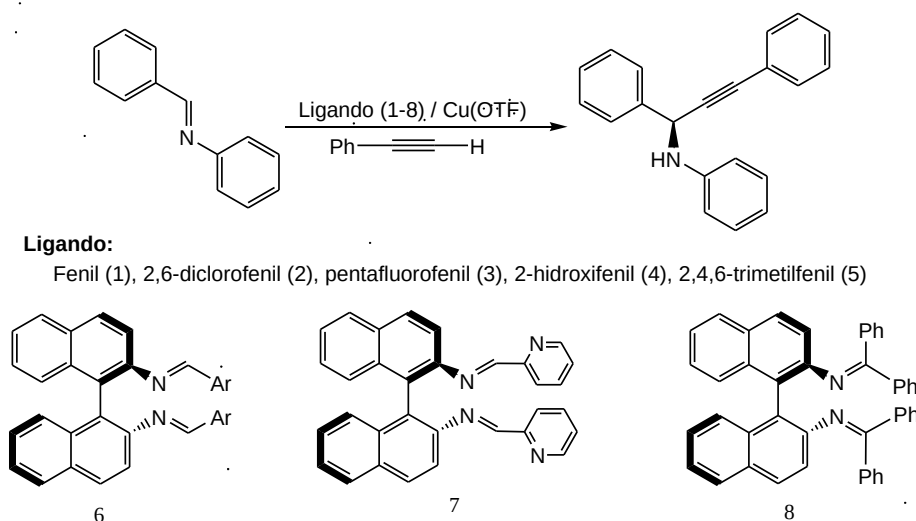
Una forma más cómoda y económica para sintetizar propargilaminas consiste en la adición de una imina o una enamina a un alquino terminal, empleando como catalizador un metal de transición. Éste método permite la formación de la propargilamina mediante la activación del enlace C-H del alquino (Esquema 15) ⁽¹⁾. Sin

embargo, éste método está limitado a la preparación de propargilaminas solo con las iminas o enaminas que se puedan adquirir comercialmente, o en su defecto, requiere de la previa preparación de las mismas.



Esquema 15. Mecanismo de adición de una imina o enamina a un alquino terminal

Con la idea de desarrollar un procedimiento experimental simple con un sistema catalítico fácil de manejar, económico y suficientemente activo para promover la adición directa de derivados de acetileno a iminas, Maurizio Benaglia propuso emplear complejos de cobre de bis-iminas derivadas de binaftilo. La reacción de síntesis de propargilaminas se llevó a cabo en tolueno a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno empleando una relación estequiométrica 1:1 entre la imina y el alquino. Benaglia empleó una carga catalítica de 10% en mol de un ligando quiral derivado de binaftilo y 10% en mol del complejo Cu(OTf) respecto a la imina (Esquema 16) ⁽³⁸⁾.

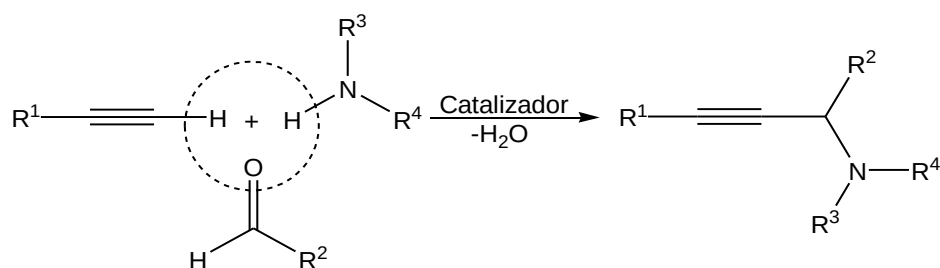


Esquema 16. Síntesis de Propargilaminas con Cu(OTf).

I.3.1.3. Método de triple acoplamiento

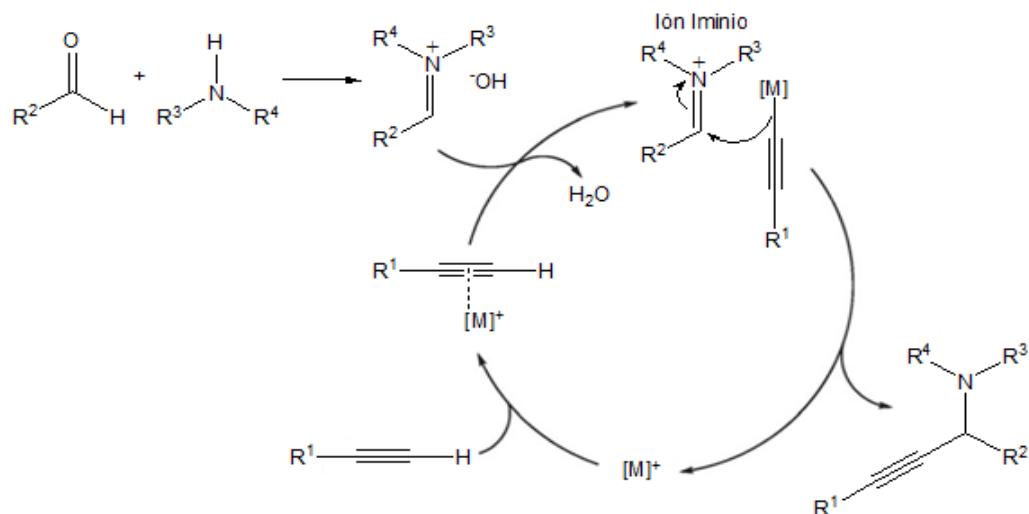
Las reacciones de acoplamiento A^3 son reacciones multicomponentes que permiten la síntesis de moléculas complejas a partir de tres simples bloques de construcción en un solo paso de reacción. Esto permite reducir el tiempo de reacción, así como ahorrar energía y solventes, además de reducir la formación de subproductos.

En las reacciones de acoplamiento A^3 se forma la imina o el ión iminio “*in situ*” a partir de un aldehído y una amina. Posteriormente ocurre el acoplamiento con el alquino empleando como catalizador un metal de transición (Esquema 17)⁽¹⁾.



Esquema 17. Método de Acoplamiento A^3

Un mecanismo tentativo para la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento A^3 involucra la activación del enlace C-H del alquino por el metal de transición. Sin embargo, la formación del metal-acetiluro, un paso común para las reacciones de Sonogashira y de acoplamiento A^3 , es aún poco entendido. La base presente en el medio de reacción (amina) no es lo suficientemente fuerte para desprotonar directamente al alquino terminal. Por lo tanto, podría formarse un intermediario complejo π -metal-alquino, capaz de hacer más ácido al protón del alquino y permitir su abstracción. El acetiluro del metal generado *in situ* reacciona con el ión iminio o imina, resultando en la formación de la propargilamina con la regeneración del catalizador metálico. (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo tentativo para la Síntesis de Propargilaminas mediante Acoplamiento A³

El método de acoplamiento triple se ha utilizado en la síntesis de propargilaminas empleando como catalizadores en condiciones homogéneas sales de: Au(I)⁽³⁹⁾, Au(II), Au(III)⁽⁴⁰⁾, Hg(I)⁽⁴¹⁾, In(III)⁽⁴²⁾, Zn(II)⁽⁴³⁾, Ni(II)⁽¹⁾, Cu(I)⁽⁴⁴⁾ y Cu(II)⁽⁴⁵⁾; complejos de Au(III)-salen⁽⁴⁶⁾, Ag(I)⁽⁴⁷⁾, Cu(I)⁽⁴⁸⁾, Ir(I)⁽⁴⁹⁾; sales de cobre impregnadas con magnetita⁽⁵⁰⁾, líquidos iónicos de Cu(I)⁽⁵¹⁾ y cobre modificado con nanopartículas esféricas de MCM-41⁽⁵²⁾.

Aunque existe una amplia gama de catalizadores con metales de transición para llevar a cabo reacciones acoplamiento A³ con buenos rendimientos, los complejos de cobre, específicamente los de Cu(I) siguen siendo de los más ampliamente utilizados y estudiados por su relativa abundancia en la naturaleza y su relativo bajo costo⁽³¹⁾.

A pesar de que se han utilizado diversos catalizadores de sales y/o complejos de cobre en las reacciones de acoplamiento A³ para la síntesis de propargilaminas, existen muy pocos trabajos asociados al uso de complejos de cobre con ligandos fosforados en su estructura, particularmente complejos de Cu(I)-fosfina⁽⁴⁸⁾. Además en ellos no se estudia la influencia del ligando fosforado en la actividad catalítica.

Algunos de los complejos de Cobre (I) empleados en la síntesis de propargilaminas presentan ligandos fosforados, entre ellos se encuentran complejos Cu(I)-dialquilarilfosfina (11, 12 y 13) ⁽⁴⁸⁾ en la síntesis de propargilaminas 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina (P1) y 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina (P2). (Tablas 1 y 2)

Tabla 1. Síntesis de 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina.

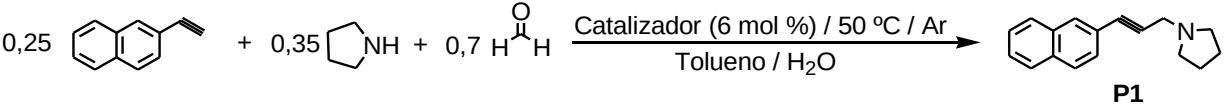
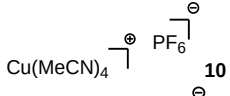
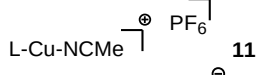
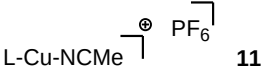
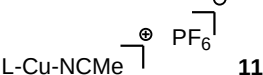
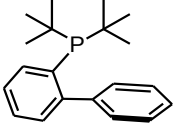
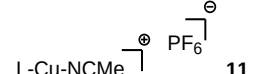
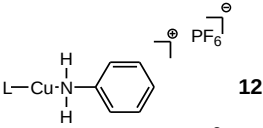
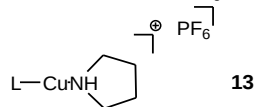
					
Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% R ^[b]
1			2,0	>99	94
2			0,2	>99	99
3			0,5	>99	99
4			1,5	>99	99
5			3,0	>99	99
6			0,2	>99	98
7			0,2	>99	99
^[a] Porcentajes determinados por ¹ H-RMN y CG respecto al consumo del aldehído					
^[b] 4 mol % de catalizador.					

Tabla 2. Síntesis de 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina

$0,25 \text{ } \text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{C}\equiv\text{CH} + 0,35 \text{ } \text{C}_4\text{H}_8\text{NH} + 0,7 \text{ } \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H} \xrightarrow[\text{Tolueno/H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol\%)} / 50^\circ\text{C/Ar}} \text{P2}$					
Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% R ^[b]
8			24	98	95
9			0,3	100	99
10			0,4	100	99
11			0,3	100	99

^[a] Porcentajes determinados por ¹H-RMN y CG, respecto al consumo del aldehído
^[b] Rendimiento aislado de P2.

De acuerdo con los datos de la tabla 1, los complejos catiónicos 11, 12 y 13 generaron rendimientos de 99% en comparación con el complejo $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4][\text{PF}_6]$ (10). Asimismo se determinaron las condiciones óptimas para la síntesis para la síntesis de propargilamina con un rendimiento de 99%, empleando una carga catalítica menor al 6% mol del complejo 11, 0,3 horas, 50°C y una mezcla Tolueno/agua como solvente.

Otros complejos de Cu(I) con ligandos fosforados empleados en la síntesis de propargilaminas, son los complejos $[\text{Cu}(\text{TS})\text{PPh}_3]\text{X}$ (14, 15, 16 y 17) (ver tabla 3). En este caso, la optimización de las condiciones de reacción requirió la evaluación de la actividad catalítica de cada uno de los complejos en distintos solventes, pero las altas solubilidades de los catalizadores en los medios de reacción estudiados generaron rendimientos muy aproximados ⁽⁵³⁾.

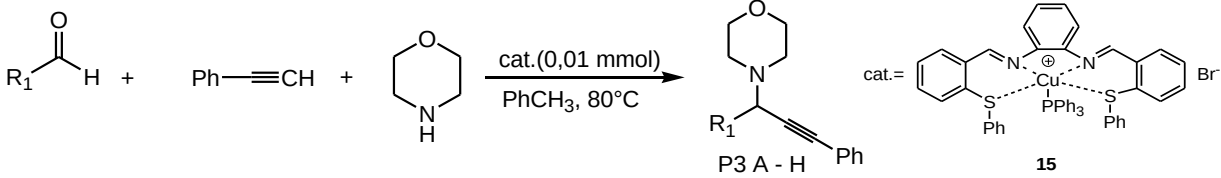
Tabla 3. Síntesis de propargilaminas empleando catalizadores tipo $[\text{Cu}(\text{TS})\text{PPh}_3]\text{X}$, $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CN}$

cat. = $\text{X}^- \text{TS} =$ $\text{X} =$ (14) Cl^-, (15) Br^-, (16) I^-, (17) CN^-					
Reacción	Catalizador (mol %)	Solvente	T (°C)	t (h)	% R ^[a]
1	14 (10 mol%)	PhCH_3	80	7,0	86
2	15 (10 mol%)	PhCH_3	80	5,3	93
3	16 (10 mol%)	PhCH_3	80	7,0	84
4	17 (10 mol%)	PhCH_3	80	6,2	78
5	15 (20 mol%)	PhCH_3	80	5,0	93
6	15 (15mol%)	PhCH_3	80	5,3	93
7	15 (5mol%)	PhCH_3	80	8,5	77
8	15 (10 mol%)	CH_2Cl_2	Reflujo	10,0	63
9	15 (10 mol%)	THF	Reflujo	10,0	68
10	15 (10 mol%)	EtOAc	Reflujo	7,0	86

^[a] Rendimiento aislado de P3A.

De acuerdo con los datos de la tabla 3, el complejo 15 generó buenos rendimientos al emplear tolueno como solvente, lo que permite la posterior separación del catalizador.

Tabla 4. Síntesis de Propargilaminas sustituidas empleando el Catalizador 15

			
Reacción	R1	t (h)	% Rendimiento ^[a]
1	C ₆ H ₅	5,3	93
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	6,0	92
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	4,5	93
4	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	7,2	84
5	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	7,7	82
6	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	6,2	86
7	<i>p</i> -CH(Me) ₂ C ₆ H ₄	6,2	89
8	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	5,8	90
9	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	5,0	93
10	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	5,3	91
11	2-Furano	8,2	85
12	2-Tiofeno	9,4	83
13	<i>n</i> -C ₄ H ₉	7,5	89
14	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	7,8	91

^[a] Rendimiento aislado de P3 A-H

Luego de la optimización de las condiciones, se evaluó la actividad del complejo 15 en presencia de los aldehídos que se muestran en la tabla 4, donde los aldehídos con grupos dadores y electroattractores dieron lugar a rendimientos superiores al 80%, de la misma manera que al emplear aldehídos con sustituyentes alifáticos. De esta forma, la naturaleza de los sustituyentes presentes en el aldehído, influye directamente sobre la conversión, probablemente por efecto de resonancia o demanda estérica de los mismos.

II. OBJETIVOS

II.1. Objetivo General

- Sintetizar nuevos complejos de Cu(I) con ligandos dialilfosfina y evaluar su actividad catalítica en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento.

II.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar y caracterizar nuevos complejos de Cobre (I), del tipo $[\text{Cu}_4\text{X}_4(\text{PR}_3)_4]$ con los ligandos hemilábiles dialil-tert-butilfosfina y dialil-di-isopropilaminofosfina.
- Estudiar la actividad catalítica de los nuevos complejos $[\text{Cu}_4\text{X}_4(\text{PR}_3)_4]$ (PR_3 = dialil-tertbutilfosfina y dialil-di-isopropilaminofosfina) en la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehídos, aminas y alquinos.
- Optimizar las condiciones catalíticas para la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehídos, aminas y alquinos.
- Caracterizar las propargilaminas sintetizadas mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN-1D y 2D) y espectrometría de Masas (ESI-MS).

III. MARCO EXPERIMENTAL

III.1. Condiciones generales de trabajo experimental

Todos los solventes utilizados fueron de grado analítico, previamente secados por medio de las técnicas convencionales ⁽⁵⁴⁾ y se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno.

La manipulación de los reactivos y las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera inerte empleando una línea de vacío/argón por medio de la metodología “Schlenk”. Los reactivos y productos fueron pesados empleando una balanza analítica marca Ohaus Explorer Pro.

Todas las aminas utilizadas fueron destiladas previamente mediante la técnica de destilación fraccionada empleando una columna vigreux. Las propargilaminas obtenidas fueron purificadas mediante cromatografía de columna empleando sílica-gel 60 (0,06 – 0,2 mm) marca Scharlau.

III.2. Determinación de datos espectroscópicos y estructurales.

Los análisis espectroscópicos y estructurales se llevaron a cabo en los Laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas y Difracción de Rayos-X ubicados en el Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.

Los espectros de masas se registraron mediante la técnica de Espectrometría de Masas por ionización electrospray (ESI-MS), empleando un espectrómetro ThermoFinnagan TSQ Quantum Ultra AMm, con triple cuadrupolo.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C , ^{31}P y experimentos RMN-2D, se registraron por medio de espectrómetros Bruker Avance de 300, 500 y/o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón. Como referencia interna para fósforo se utilizó ácido fosfórico, mientras que para protones y carbono se utilizó tetrametilsilano (TMS). Los solventes empleados se especifican en cada espectro.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

- | | | | |
|---------------|---------------|-----------------|------------------|
| – s: singlete | – t: triplete | – q: quinteto | – dd: doblete de |
| – d: doblete | – c: cuarteto | – m: multiplete | doblete. |

Los análisis de difracción de Rayos-X se realizaron en un Difractómetro de Rayos-X Marca Rigaku, modelo AFS-7 con un detector de Área modelo Mercury provisto de radiación de Molibdeno $\text{K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) monocromatizada por un cristal de grafito.

III.3. Síntesis de Complejos de Cu(I) con ligandos Dialilfosfina

La síntesis de los complejos tetraméricos $[\text{Cu}_4\text{X}_4(\text{PR}_3)_4]$ específicamente $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-}^i\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$ (2A) y $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-(iPr)}_2\text{N-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$ (2B) se llevó a cabo por reacción de CuCl con la dialilfosfina correspondiente, en relación estequiometría 1:1 utilizando CH_2Cl_2 como solvente y 24 horas de agitación a temperatura ambiente (Esquema 19).

A una solución de CuCl (119,2 mg, 1,2 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió la fosfina correspondiente [1A = 205,1 mg ; 1B = 255,6mg) 1,2mmol]. La solución se dejó bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, el solvente fue evaporado a sequedad para dar un sólido blanco,

el cual fue lavado con pentano (2 x 5 mL) y secado al vacío. Los complejos fueron aislados como sólidos blancos (2A = 400 mg, 80% ; 2B = 380 mg, 76%). Se obtuvieron cristales blancos del complejos 2A por evaporación lenta de una solución concentrada de pentano.

[CuCl{ $\kappa^1(P)$ - t Bu-P(CH₂CH=CH₂)₂}]₄ (2A): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 1,18 [J_{PH} = 14,0 Hz, 36H, CH₃], 2,40–2,47 [m, 16H, PCH₂], 5,06 [m, 16H, CH₂=] ; 6,02 [s, 8H, CH=]. ¹³C {¹H} RMN (75,47 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 28,19 [d, ¹J_{CP} = 14,1 Hz, 8C, PCH₂-], 27,30 [d, ²J_{CP} = 5,7 Hz, 12C, CH₃- t Bu] 30,28 [d, ¹J_{CP} = 17,2 Hz, 4C, P-C t Bu], 117,15 [s, 8C, CH₂=] 132,87 [s, 8C, CH=]. ³¹P {¹H} RMN (202,41 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 3,4 (s). Anal. Calc. para C₁₀H₁₉PCuCl: C, 44,66; H, 7,06. Exp: C, 44,21; H, 7,04.

[CuCl{ $\kappa^1(P)$ -(i Pr)₂N-P(CH₂CH=CH₂)₂}]₄ (2B): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 1,21 [d, ³J_{HH} = 6,7 Hz, 48H, CH₃N-CH(CH₃)₂], 3,36 [sept, ³J_{HH} = 6,8 Hz, 8H, CH₃N-CH(CH₃)₂], 2,51 – 2,58 [m, 16H, PCH₂-], 5,17 [m, 16H, CH₂=], 5,84 [m, 8H, CH=]. ¹³C {¹H} RMN (75,47 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 24,00 [d, J_{CP} = 3,9 Hz, 16C, CH₃N-CH(CH₃)₂], 46,14 [d, J_{CP} = 3,8 Hz, 8C, PCH₂-], 33,76 [d, ¹J_{CP} = 24,6 Hz, 8C, N-CH(CH₃)₂], 118,43 [d, J_{CP} = 12,4 Hz, 8C, CH₂=], 130,26 [s, 8C, CH=]. ³¹P {¹H} RMN (202,41 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 32,65 (s). Anal. Calc. para C₁₂H₂₄NPCuCl: C, 46,15; H, 7,69 ; N, 4,49. Exp: C, 44,81; H, 7,54; N, 4,39.

III.4. Síntesis de Propargilaminas

Bajo atmósfera de argón en un tubo de ensayo con tapa de rosca se agregaron el complejo [CuCl{ $\kappa^1(P)$ - t bu-P(CH₂CH=CH₂)₂}]₄ (2.7 mg, 0.01 mmol, 2 mol% [Cu]), aldehído (0.5 mmol), amina secundaria (0.55 mmol) y el alquino (0.75 mmol) correspondientes (Tabla 7). La mezcla fue agitada por 6 horas a 50°C. Luego que la reacción se completó, la mezcla se extrajo con éter dietílico (3x5mL) y se secó sobre

MgSO₄. La solución filtrada es concentrada (el análisis del crudo de reacción por RMN ¹H mostró la conversión completa del aldehído) y el residuo fue purificado por cromatografía rápida sobre silica gel (eluyente: hexano/EtOAc= 3:1 V/V). Las correspondientes propargilaminas se obtienen como un aceite ligeramente amarillo. Los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN ¹H y ¹³C {¹H}.

1-(1,3-difenilprop-2-in-1-il)piperidina (M1): se obtuvo siguiendo el procedimiento general con 26 mg de benzaldehído, 23 mg de piperidina y 38 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-(1,3-difenilprop-2-in-1-il)piperidina (M1) (93 mg , 93%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 4,81 [s, 1H, CH-], 2,58 [t, 4H, CH₂-N], 1,61 [m, 4H, CH₂-], 1,45 [m, 2H, CH₂-], 7,65 [d , 2H, *o*-CH=], 7,53 [m, 2H, *m*-CH=], 7,37 [t, 1H, *p*-CH=], 7,29 [t, 2H, *o*-CH=], 7,34 [d, 2H, *m*-CH=], 7,32 [dd, 1H, *p*-CH=]. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 62,39 [s, 1C, CH-], 87,79 [s, 1C, -C≡], 86,05 [s, 1C, ≡C-Ph], 123,38 [s, 1C, ≡C-Car], 131,66 [s, 2C, *o*-CH], 127,97 [s, 2C, *m*-CH], 127,99 [s, 1C, *p*-CH], 138,56 [s, 1C, HC-Car], 128,44 [s, 2C, *o*-CH], 128,19 [s, 2C, *m*-CH], 127,32 [s, 1C, *p*-CH], 50,66 [s, 2C, CH₂-N], 26,18 [s, 2C, CH₂-], 24,31 [s, 1C, CH₂-]. ESI-MS (+) CH₃OH (m/z , % intensidad relativa) 276,27 [100].

1,(1,3-difenilprop-2-in-1-il)pirrolidina (M2): se obtuvo siguiendo el procedimiento general con 26 mg de benzaldehído, 19 mg de pirrolidina y 38 mg de fenilacetileno. Se obtuvo 1,(1,3-difenilprop-2-in-1-il)pirrolidina (M2) (59 mg , 90%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 4,88 [s, 1H, CH-], 2,69 [t, 4H, CH₂-N], 1,79 [m, 4H, CH₂-], 7,6 [d, 2H, *o*-CH=], 7,48 [m, 2H, *m*-CH=], 7,52 [t, 1H, *p*-CH=], 7,30 [m, 2H, *o*-CH=], 7,34 [m, 2H, *m*-CH=], 7,32 [m, 1H, *p*-CH=]. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 58,99 [s, 1C, CH-] 86,66 [d, 1C, -C≡], 76,99 [s, 1C, ≡C-Ph], 127,50 [s, 1C, ≡C-Car], 131,72 [s, 2C, *o*-CH]; 128,2 [s, 2C, *m*-CH], 128,23 [s, 1C, *p*-CH], 128,38 [s, 1C, HC-Car], 128,24 [s, 2C, *o*-CH], 128,2 [s, 2C, *m*-CH], 128,01 [s, 1C, *p*-CH], 49,95 [s, 2C, CH₂-N], 23,22 [s, 2C, CH₂-]. ESI-MS (+) CH₃OH (m/z , % intensidad relativa) 262,16 [100].

1-(1-fenilhex-1-in-3-il)piperidina (M3): se obtuvo siguiendo el procedimiento general con 20 mg de butilaldehído, 26 mg de piperidina y 43 mg de fenilacetileno. Se obtuvo 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)piperidina (M3) (66 mg , 99%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 3,5 [m, 1H, CH-], 1,71 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$], 1,44 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$], 0,95 [m, 3H, CH_3], 2,76 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$], 1,59 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$], 1,59 [m, 2H, CH_2], 7,51 [dt, 1H, *p*-CH=], 7,43 [m, 2H, *m*-CH=], 7,31 [m, 2H, *o*-CH=]. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 49,43 [1C, CH-], 35,43 [1C, $\text{CH}_2\text{-CH}$], 20,08 [1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$], 13,69 [1C, CH_3], 50,18 [2C, $\text{CH}_2\text{-N}$], 26,25 [2C, $-\text{CH}_2\text{-}$], 24,52 [1C, CH_2], 88,11 [1C, $-\text{C}\equiv$], 76,82 [1C, $\equiv\text{C-Ph}$], 123,58 [1C, C_{Ph}], 131,69 [2C, *o*-CH], 128,16 [2C, *m*-CH], 132,46 [1C, CH=]. ESI-MS (+) CH_3OH (m/z , % intensidad relativa) 242,24 [100].

1-(1-fenilhex-1-in-3-il)pirrolidina (M4): obtenida siguiendo el procedimiento general con 20 mg de butilaldehído, 22 mg de pirrolidina y 43 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)pirrolidina (M4) (63 mg , 100%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 3,68 [t, 1H, CH-], 1,70 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$], 1,59 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$], 0,95 [m, 3H, CH_3], 2,72 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$], 1,78 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$], 7,40 [m, 2H, *o*-CH=], 7,26 [m, 2H, *m*-CH=], 7,26 [m, 1H, *p*-CH=]. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 54,68 [s, 1C, CH-], 37,18 [s, 1C, $\text{CH}_2\text{-CH}$], 19,81 [s, 1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$], 13,88 [s, 1C, CH_3], 49,47 [s, 2C, $\text{CH}_2\text{-N}$], 23,25 [s, 2C, $-\text{CH}_2\text{-}$], 88,1 [s, 1C, $-\text{C}\equiv$], 76,88 [t, 1C, $\equiv\text{C-Ph}$], 123,47 [s, 1C, C_{Ph}], 131,67 [s, 2C, *o*-CH], 128,14 [s, 2C, *m*-CH], 127,75 [s, 1C, CH=]. ESI-MS (+) CH_3OH (m/z , % intensidad relativa) 228,22 [100].

1-[1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M5): obtenida siguiendo el procedimiento general con 43 mg de *p*-bromobenzaldehído, 24 mg de pirrolidina y 45 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-[1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M5) (79 mg , 100%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 4,92 [s, 1H, CH-], 2,72 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$], 1,83 [t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$], 7,52 [m, 2H, *o*-CH], 7,34 [m, 2H, *m*-CH=], 7,34 [m, 1H, *p*-CH=], 7,57 [m, 2H, *m*-CH=C-Br], 7,50 [m, 2H, *o*-CH=]. ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN (150 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 58,12 [s, 1C, -CH], 50,04 [s, 2C, $\text{CH}_2\text{-N}$], 23,44 [s, 2C, $\text{CH}_2\text{-}$], 85,67 [s, 1C,

$\equiv$], 87,27 [s, 1C, $\equiv$], 138,48 [s, 1C, C_{ar}-CH], 131,76 [s, 2C, *m*-C_{ar}-CH], 131,28 [s, 2C, *o*-C_{ar}-CH], 121,43 [s, 1C, =CH-Br], 122,87 [s, 1C, $\equiv$ -C_{ar}], 132,39 [s, 2C, *o*-CH=], 128,2 [s, 2C, *m*-CH=], 128,35 [s, 1C, *p*-CH=]. ESI-MS (+) CH₃OH (*m/z* , % intensidad relativa) 340,26 [100].

1-[1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M6): fue obtenida siguiendo el procedimiento general con 68 mg de *o*-clorobenzaldehído, 49 mg de pirrolidina y 92 mg de fenilacetileno. Se obtuvo 1-[1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M6) (144 mg, 100%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 5,28[s, 1H, CH-], 1,78[t, 4H, CH₂-CH₂], 2,72 [m, 4H, CH₂-N], 7,46 [m, 2H, *o*-CH=]₁ , 7,30 [t, 2H, *m*-CH=]₁ , 7,78 [dd, 1H, *p*-CH=]₁ , 7,20 [t, 1H, *o*-CH=]₂ , 7,27 [m, 1H, *m*-CH=]₂, 7,31 [d, 1H, *m*-CH=]₂ , 7,24 [s, 1H, *p*-CH=]₂. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 55,57 [s, 1C, -CH], 23,49 [s, 2C, CH₂-CH₂-N], 50,38 [s, 2C, CH₂-N], 86,49[s, 1C, $\equiv$], 86,52 [s, 1C, $\equiv$], 123,09 [s, 1C, C_{ar}-CH]₁, 131,79 [s, 2C, *o*-CH=]₁, 128,25 [s, 2C, *m*-CH=]₁, 128,79 [s, 1C, *p*-CH=]₁, 137,23 [s, 1C, $\equiv$ -C_{ar}], 131,25 [s, 1C, *o*-C_{ar}-CH]₂, 130,14 [s, 1C, CH=CH-Cl]₂, 126,64 [s, 1C, *m*-CH=], 129,65 [t, 1C, *p*-CH=]₂. ESI-MS (+) CH₃OH (*m/z* , % intensidad relativa) 296,02 [100].

1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M7): se preparó siguiendo el procedimiento general con 63 mg de *m*-clorobenzaldehído, 51 mg de pirrolidina y 105 mg de fenilacetileno. Se obtuvo 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M7) (133 mg, 100%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 4,95[s, 1H, CH-], 1,85 [t, 4H, CH₂-CH₂], 2,74 [t, 4H, CH₂-N], 7,58 [m, 2H, *o*-CH=]₁, 7,53 [m, 2H, *m*-CH=]₁, 7,68 [m, 1H, *p*-CH=]₁, 7,31 [d, 1H, *o*-CH=]₂, 7,35 [m, 1H, *o*-CH=]₂, 7,37 [m, 1H, *m*-CH=]₂, 7,38 [dd, 1H, *p*-CH=]₂. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 58,5 [s, 1C, -CH], 23,43 [s, 2C, CH₂-CH₂-N], 50,0 [s, 2C, CH₂-N], 85,52 [s, 1C, $\equiv$], 87,62 [s, 1C, $\equiv$], 122,97 [s, 1C, C_{ar}-CH]₁, 131,84 [s, 2C, *o*-CH=]₁, 128,34 [t, 2C, *m*-CH=]₁, 128,47 [s, 1C, *p*-CH=]₁, 141,65 [s, 1C, $\equiv$ -C_{ar}]₂, 126,42 [s, 1C, *o*-C_{ar}-CH]₂, 129,48 [s, 1C, *o*-CH=CH-Cl]₂, 129,56

[s, 1C, *m*-CH=], 132,49 [s, 1C, *m*-CH=], 127,76 [s, 1C, *p*-CH=]₂. ESI-MS (+) CH₃OH (*m/z* , % intensidad relativa) 296,18 [100].

1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M8): obtenida siguiendo el procedimiento general con 70 mg de *p*-clorobenzaldehído, 52 mg de pirrolidina y 107 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M8) (145 mg, 99%). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 4,87[s, 1H, CH-], 1,80 [t, 4H, CH₂-CH₂] , 2,68 [m, 4H, CH₂-N], 7,57 [m, 2H, *o*-CH=]₁ , 7,50 [m, 2H, *m*-CH=]₁ , 7,35 [s, 1H, *p*-CH=]₁, 7,31 [m, 2H, *o*-CH=]₂ , 7,33 [m, 2H, *m*-CH=]₂. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 58,37 [s, 1C, -CH], 23,54 [s, 2C, CH₂-CH₂-N], 50,02 [s, 2C, CH₂-N], 86,0 [s, 1C, ≡C], 87,44 [s, 1C, C≡], 123,03 [s, 1C, C_{ar}-CH]₁ , 131,82 [s, 2C, *o*-CH=]₁, 128,25 [s, 2C, *m*-CH=]₁, 128,38 [s, 1C, *p*-CH=]₁, 138,22 [s, 1C, ≡C]₂, 128,35 [m, 2C, *o*-C_{ar}-CH]₂ , 129,62 [s, 1C, *m*-CH=CH-Cl]₂, 133,29 [s, 1C, *p*-CH=C-Cl]₂. ESI-MS (+) CH₃OH (*m/z* , % intensidad relativa) 296,26 [100].

1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina (M9): se obtuvo siguiendo el procedimiento general con 68 mg de *m*-clorobenzaldehído, 52 mg de piperidina y 54 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina (M9). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 4,76 [s, 1H, CH-], 1,58 [m, 4H, CH₂-CH₂], 1,45 [m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂], 2,53 [t, 4H, CH₂-N], 7,52 [m, 2H, *o*-CH=]₁ , 7,34 [m, 2H, *m*-CH=]₁ , 7,64 [t, 1H, *p*-CH=]₁ , 7,24 [d, 1H, *o*-CH=]₂, 7,26 [m, 1H, *o*-CH=]₂ , 7,28 [m, 1H, *m*-CH=]₂, 7,31 [t, 1H, *p*-CH=]₂. ¹³C {¹H} RMN (150 MHz, CDCl₃, 25°C) δ = 61,81 [s, 1C, -CH], 25,38 [s, 2C, CH₂-CH₂-N], 26,13 [s, 1C, CH₂-CH₂-CH₂-], 50,69 [s, 2C, CH₂-N], 85,08 [s, 1C, ≡C], 88,22 [s, 1C, C≡], 123,07 [s, 1C, C_{ar}-CH]₁ , 131,81 [s, 2C, *o*-CH=]₁, 128,23 [d, 2C, *m*-CH=]₁, 128,48 [s, 1C, *p*-CH=]₁ , 140,94 [s, 1C, ≡C]₂ , 128,47 [s, 1C, *o*-C_{ar}]₂ , 126,53 [s, 1C, *o*-C_{ar}]₂, 129,25 [s, 1C, *m*-CH=]₂ , 134,05 [s, 1C, *m*-CH=C-Cl]₂ , 127,64 [s, 1C, *p*-CH=C-Cl]₂. ESI-MS (+) CH₃OH (*m/z* , % intensidad relativa) 310,20 [100].

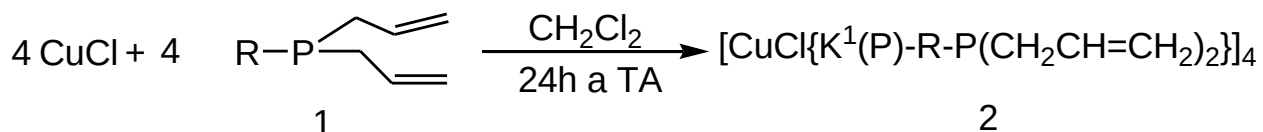
1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina (M10): se obtuvo siguiendo el procedimiento general con 60 mg de p-clorobenzaldehído, 51 mg de piperidina y 55 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina (M10) (103 mg, 78%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 4,76 [s, 1H, CH-], 1,59 [m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$], 1,46 [m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$], 2,53 [t, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$], 7,58 [m, 2H, *o*-CH=]₁, 7,51 [m, 2H, *m*-CH=]₁, 7,54 [d, 1H, *p*-CH=]₁, 7,33 [m, 2H, *o*-CH=]₂, 7,34 [m, 2H, *m*-CH=]₂. ^{13}C { ^1H } RMN (150 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 61,66 [s, 1C, -CH], 24,28 [s, 2C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$], 26,09 [s, 1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$], 50,57 [s, 2C, $\text{CH}_2\text{-N}$], 85,36 [s, 1C, $\text{C}\equiv\text{C}$], 88,16 [s, 1C, $\text{C}\equiv\text{C}$], 123,09 [s, 1C, $\text{C}_{\text{ar}}\text{-CH}$]₁, 131,76 [s, 2C, *o*-CH=]₁, 128,13 [s, 2C, *m*-CH=]₁, 128,27 [s, 1C, *p*-CH=]₁, 133,15 [s, 1C, C_{ar}]₂, 129,74 [s, 2C, *o*- C_{ar}]₂, 129,14 [s, 2C, *m*-CH=]₂, 132,75 [s, 1C, *p*- C_{ar}]₂. ESI-MS (+) CH_3OH (m/z , % intensidad relativa) 310,02 [100]

1-[1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M11): obtenida siguiendo el procedimiento general con 28 mg de p-metoxibenzaldehído, 28 mg de pirrolidina y 43 mg de fenilacetileno. Se aisló 1-[1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina (M11) (58 mg , 98%). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 2,67 [t, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$]_N, 1,79 [t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$]_N, 4,80 [s, 1H, CH-], 6,87 – 6,90 [dt, 2H, *o*-CH=]₂, 7,29 [s, 2H, *m*-CH=]₂, 3,79 [s, 3H, OCH_3]₂, 7,53 [t, 2H, *o*-CH=]₁, 7,47 [d, 2H, *m*-CH=]₁, 7,32 [m, 1H, *p*-CH=]₁. ^{13}C { ^1H } RMN (150 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ = 23,35 [2C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$]_N, 49,92 [2C, $\text{CH}_2\text{-N}$]_N, 55,33 [1C, CH-], 86,64 [1C, $\text{C}\equiv\text{C}$], 87,09 [1C, $\text{C}\equiv\text{C}$], 123,06 [1C, C_{ar}]₁, 131,79 [2C, *o*-CH=]₁, 127,73 [2C, *m*-CH=]₁, 127,74 [1C, *p*-CH=]₁, 128,48 [1C, C_{ar}]₂, 129,38 [2C, *o*-CH=]₂, 113,66 [2C, *m*-CH=]₂, 159,03 [1C, $\text{H}_3\text{CO-C}$]₁. ESI-MS (+) CH_3OH (m/z , % intensidad relativa) 292,19 [100].

IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES

IV.1. Síntesis y Caracterización de Complejos de Cu(I) tipo $[\text{Cu}_4\text{X}_4(\text{PR}_3)_4]$ con ligandos Dialilfosfina

La reacción de cloruro de cobre con un equivalente de la dialilfosfina correspondiente 1A-B produjo los complejos de cobre(I) 2A-B. Estos compuestos cuales fueron aislados como sólidos de color blanco con rendimientos de 80% en el caso del complejo 2A y 76% para el complejo 2B.



R = t-Bu (A) ; (iPr)₂N (B)

Esquema 19. Síntesis de los Complejos 2A y 2B

El espectro de RMN ^{31}P para el ligando dialil-bis-isopropilaminofosfina muestra una señal singlete a 30.8 ppm⁽⁹⁾. Una vez obtenido el complejo 2B, el espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ muestra un doblete a 32,65 ppm. Asimismo, el espectro de RMN ^{31}P para el ligando dialil-tert-butilfosfina muestra una señal singlete a -1,9 ppm⁽⁹⁾. Una vez obtenido el complejo, el espectro de RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ muestra un doblete a 3,4 ppm. Estos desplazamientos de las señales del fósforo a campo bajo en comparación con los observados para las fosfina libres, indican la coordinación del ligando al centro metálico de cobre a través del átomo de fósforo en cada uno de los complejos.

El modo de coordinación η^1 -dialil-tert-butilfosfina en el complejo 2A y η^1 -dialil-bis-isopropilaminofosfina en el complejo 2B, queda evidenciado en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Las señales correspondientes a los protones y carbonos de los sustituyentes alilo se encuentran en el mismo rango observado para el ligando libre (1A

= -1.4 ppm y $1B = 30.8\text{ppm}$), donde las resonancias para los protones $=\text{CH}_2$ y $\text{CH}=\text{}$ aparecen alrededor de 5 y 6 ppm respectivamente, mientras que, la señales para los carbonos $=\text{CH}_2$ y $\text{CH}=\text{}$ aparecen a 117 y 130 ppm respectivamente. De esta forma, la evidencia espectroscópica indica que los enlaces alilo no se encuentran coordinados al centro metálico, por lo que los ligandos exhiben un modo de coordinación monodentado en ambos complejos.

Con la finalidad de establecer la estequiometría de los complejos preparados, se realizó un análisis por espectroscopia de masa. Desafortunadamente, los resultados obtenidos no fueron concluyentes. Sin embargo, los resultados del analisis elemental para ambos compuestos revelan una relación estequiométrica 1:1 Cu/ R_3P (Ver parte experimental).

La estructura molecular determinada por difracción de rayos X para el complejo 2A indica que el núcleo de la molécula está definido como un cubo distorsionado. Los átomos de fósforo se ubican de forma apical unidos a átomos de cobre, completando una disposición tetraédrica para cada uno de los átomos del metal. Los vértices del cubo están formados por átomos de cobre y cloro dispuestos de forma alternada. La estructura cristalina revela que los carbonos metilénicos y metínicos de los dobles enlaces de los fragmentos olefínicos de la fosfina no forman parte de la esfera de coordinación. Esta estructura pseudocúbica está en concordancia con la relación estequiométrica Cu/L 1:1 y confirma la coordinación monodentada del ligando (Figura 23).

Las distancias interatómicas encontradas para el complejo son comparables con lo reportado para complejos de fórmula general $[\text{CuX}(\text{R}_3\text{P})_4]$ ^(28; 57), que oscilan entre 2,43 - 2,54 Å para los enlaces Cu-X y entre 2,17 – 2,24 Å para los enlaces Cu-P (Tabla

5). Las distancias de los enlaces Cu-Cl van desde 2,329 a 2,611 Å, mientras que la longitud de los enlaces Cu-P es de 2,191 Å (Tabla 5).

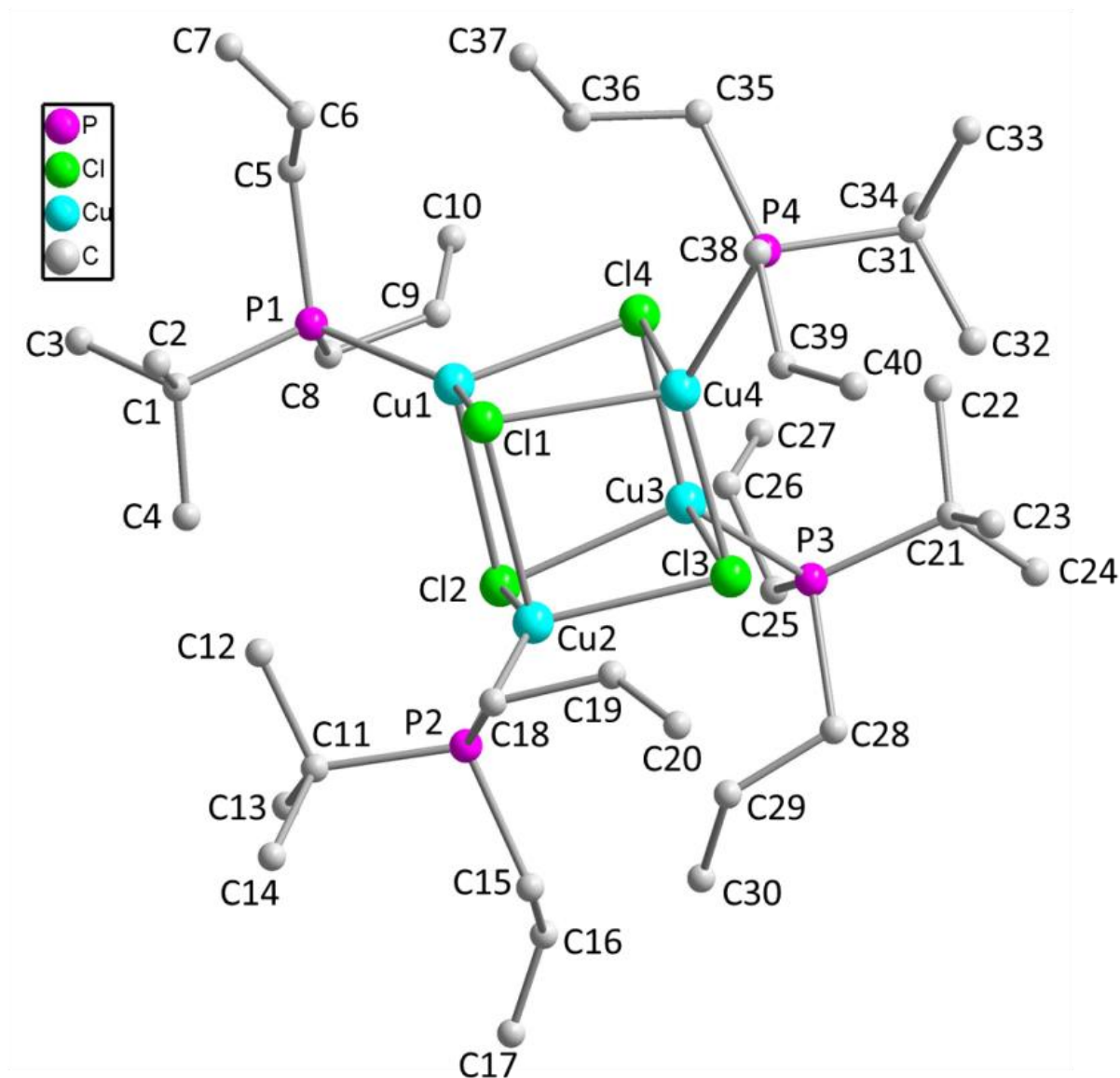


Figura 13. Estructura cristalina del Complejo 2A $[\text{CuCl}\{\kappa^1(P)\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$

La distorsión en la estructura pseudocúbica del complejo se evidencia en los ángulos de enlace, que en el caso de Cu-Cl-Cu van de 81.26° a 87.64° y para Cl-Cu-Cl van de 91.10° a 98,72°. En condiciones ideales los ángulos esperados en una estructura cúbica corresponden a 90° (Tabla 5).

Tabla 5. Longitudes de enlace en el complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(P)\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$

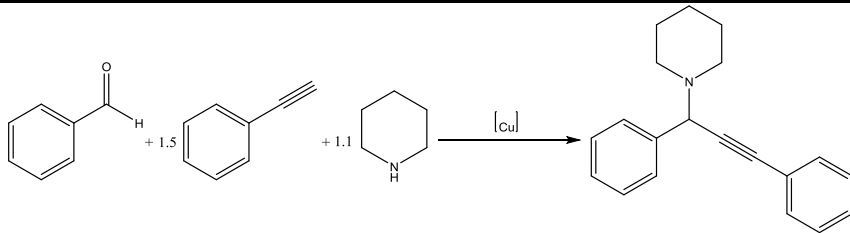
Átomos	Longitud (Å)	Átomos	Longitud (Å)	Átomos	Longitud (Å)	Átomos	Longitud (Å)
Cu1 – P1	2.191	Cu2 – P2	2.191	Cu3 – P3	2.191	Cu4 – P4	2.191
Cu1 – Cl1	2.329	Cu2 – Cl1	2.615	Cu3 – Cl2	2.436	Cu4 – Cl1	2.436
Cu1 – Cl2	2.615	Cu2 – Cl2	2.329	Cu3 – Cl3	2.611	Cu4 – Cl3	2.326
Cu1 – Cl4	2.136	Cu2 – Cl3	2.436	Cu3 – Cl4	2.326	Cu4 – Cl4	2.611

IV.2. Evaluación Catalítica de los Complejos de Cobre (I) con ligandos hemilábiles dialilfosfina en la síntesis de Propargilaminas

IV.2.1 Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de propargilaminas

Se estudiaron las aplicaciones catalíticas de los complejos de cobre(I) 2A-B en la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento A^3 de aldehídos, aminas y fenilacetileno. La reacción entre benzaldehído, piperidina y fenilacetileno fue tomada como modelo en una relación estequiométrica 1:1.1:1.5 respectivamente. Es importante resaltar que el alquino es utilizado en exceso para prevenir la pérdida por dimerización y ciclotrimerización del fenilacetileno.

Tabla 6. Optimización de las condiciones de reacción

						
Ensayo	Catalizador	Solvente	[Cu] mol%	Tiempo (h)	T (°C)	Conv(%) ^a
1	CuCl	-	2	24h	50°C	67
	2A	-				95
	2B	-				88
	[CuCl{ <i>k</i> ¹ (P)-(Ph) ₃ P}] ₄	-				79.
2	2A	-	2	24h	25°C	29
3	2A	-	2	6h	50°C	94
4	2A	-	1	24h	50°C	66
5	2A	-	0.5	24h	50°C	51
6	2A	THF	2	6h	50 °C	13
7	2A	Tolueno	2	6h	50 °C	28
8	2A	Cloroformo	2	6h	50 °C	35
9	2A	Metanol	2	6h	50 °C	21
10	2A	Éter de Petróleo	2	6h	50 °C	39
11	2A	Acetonitrilo	2	6h	50 °C	31
12	2A	Agua	2	6h	50 °C	7
^a La conversión fue determinada por RMN ¹ H del crudo de reacción.						

Se evaluó la actividad catalítica de los complejos de cobre (I) 2A-B bajo condiciones libre de solvente, 2 mol% de carga catalítica y 50°C. Los resultados indican que los complejos 2A-B son capaces de producir porcentajes de conversión por encima de 85% luego de 24h de reacción (Tabla 6, ensayo 3). El compuesto más activo es el complejo 2A, el cual alcanza 94% de conversión luego de 6h de reacción (Tabla 6, ensayos 2). El hecho de que el complejo 2A resultara ser más activo que CuCl y [CuCl{Ph₃P}]₄ (Tabla 6, ensayo 1), puede indicar que el ligando tert-butildialilfosfina tiene un notable efecto en la actividad catalítica de este tipo de complejos tetrámeros de cobre(I).

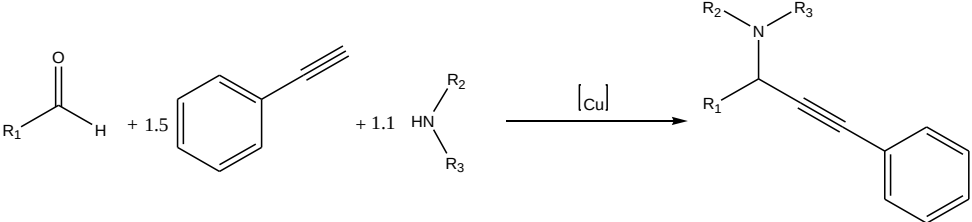
Se verificó que la actividad catalítica de 2A desciende drásticamente al disminuir la temperatura a 25°C (Tabla 6, ensayo 2). Por otro lado, cuando la carga catalítica disminuye a 1 y 0.5 mol% la actividad del catalizador disminuye en 28 y 43% respectivamente (tabla 6, ensayos 4 y 5). Con la finalidad de evaluar la influencia del solvente en la actividad catalítica de 2A, la reacción modelo se llevó a cabo usando tolueno, éter de petróleo, CHCl_3 , CH_3OH , THF, CH_3CN y agua como solvente, los resultados nos muestran que la actividad de 2A es menor que la observada bajo condiciones libres de solvente (Tabla 6, ensayos 6-12). De esta manera, los resultados revelan que las condiciones óptimas de reacción son: 2 mol % de carga catalítica a 50°C por 6 horas de reacción en ausencia de solvente.

IV.2.3. Síntesis de propargilaminas catalizada por complejo 2A

Con la finalidad de evaluar la influencia de los sustratos en las reacciones de acoplamiento A^3 catalizada por 2A, se llevaron a cabo reacciones con diferentes aldehídos (aromáticos y alifáticos) y aminas secundarias en combinación con fenilacetileno, bajo las condiciones optimizadas (Tabla 7).

Los resultados indican que las reacciones entre aldehídos alifáticos y aromáticos, y aminas secundarias cíclicas en combinación con fenilacetileno, ofrecen excelentes rendimientos de los productos esperados (Tabla 7, ensayo 1-2 y 7-8). Sin embargo, el catalizador 2A mostró una pobre actividad para promover las reacciones con la amina voluminosa tetrametilpiperidina (Tabla 7, ensayos 6 y 9). Similar resultado fue obtenido para las reacciones que involucraron aminas no cíclicas y alto impedimento estérico (Tabla 7, ensayo 3-5). Estos resultados nos indican que la actividad catalítica del complejo 2A está altamente influenciada por el impedimento estérico de la amina y su nucleofilicidad.

Tabla 7 . Síntesis de Propargilamina catalizada por $[\text{CuCl}\{\text{tBu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$

				
Nº	R ₁	R ₂ -R ₃	Producto	Rendimiento (%) ^a
1	Ph	Piperidina	M1	93%
2	Ph	Pirrolidina	M2	89%
3	Ph	Diciclohexilamina	-	Trazas ^b
4	Ph	Ph	-	Trazas ^b
5	Ph	R ₂ = Ph R ₃ = CH ₃	-	Trazas ^b
6	Ph	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina	-	Trazas ^b
7	CH ₃ CH ₂ CH ₂	Piperidina	M3	99%
8	CH ₃ CH ₂ CH ₂	Pirrolidina	M4	>99%
9	CH ₃ CH ₂ CH ₂	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina	-	Trazas ^b
10	Ph- <i>m</i> -Cl	Piperidina	M9	>99%
11	Ph- <i>p</i> -Cl	Piperidina	M10	78%
12	Ph- <i>p</i> -OCH ₃	Pirrolidina	M11	98%
13	Ph- <i>p</i> -Br	Pirrolidina	M5	>99%
14	Ph- <i>m</i> -Br	Pirrolidina		>99%
15	Ph- <i>m</i> -Cl	Pirrolidina	M7	>99%
16	Ph- <i>p</i> -Cl	Pirrolidina	M8	99%
17	Ph- <i>o</i> -Cl	Pirrolidina	M6	>99%

a) Rendimiento del producto aislado b) Determinado a partir del espectro de RMN ¹H del crudo

Condiciones de reacción: [Cu] = 2% mol, 6 horas, 50 °C.

Con el propósito de estudiar los efectos electrónicos, se utilizaron como sustratos derivados benzaldehídos sustituidos por grupos electro-dadores y electro-atractores (Tabla 7, ensayos 10-17). Los resultados indican que la actividad catalítica de 2A es poco afectada por la presencia de grupos electro-atractores o electro-dadores sobre el anillo aromático del benzaldehído. En todos los casos los productos esperados fueron obtenidos con altos porcentajes de rendimiento (Tabla 7, ensayos 10-17).

V. CONCLUSIONES

- Los Complejos de cobre(I) $[\text{CuCl}\{\text{k}^1(\text{P})\text{-R-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$ [$\text{R} = \text{}^t\text{Bu}$ (2A), $\text{}^i\text{Pr}_2\text{N}$ (2B)] fueron sintetizados por reacción de CuCl y la correspondiente dialilfosfina.
- El análisis de difracción de rayos-X para el complejo 2A revela una estructura de tipo cubano, donde el ligando dialilfosfina exhibe un modo de coordinación monodentado.
- Las aplicaciones catalíticas de complejos 2A-B fueron estudiadas en reacciones de acoplamiento A^3 de aldehídos, aminas y alquinos.
- El complejo 2A resultó ser eficiente para catalizar reacciones de acoplamiento A^3 de fenilacetileno con aminas secundarias cíclicas y aldehídos alifáticos /aromáticos, bajo condiciones libre de solvente, baja carga catalítica (2 mol%) y moderada temperatura de reacción (50°C).
- El complejo 2A resultó ser más activo que sus análogos 2B, CuCl y $[\text{CuCl}\{\text{Ph}_3\text{P}\}]_4$ en reacciones A^3 . Esto sugiere que la presencia del ligando dialiltert-butilfosfina (1a) incrementa la actividad catalítica de este tipo de complejos tetrámeros de cobre(I).
- Bajo las condiciones de reacción estudiada, el complejo 2A mostró una pobre actividad para catalizar las reacciones que involucran aminas secundarias acíclicas e impedidas estéricamente.

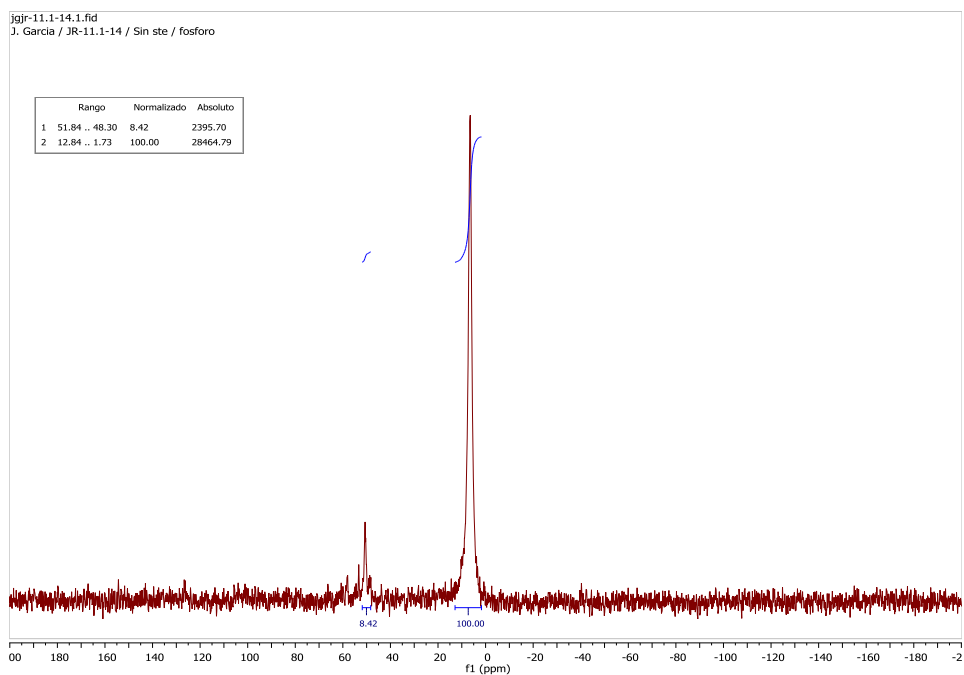
- Las reacciones fueron llevadas a cabo en ausencia de solvente, baja carga catalítica (2 mol%) y moderada temperatura de reacción (50°C), lo que implica muy bajo costo energético e impacto ambiental.

VI RECOMENDACIONES

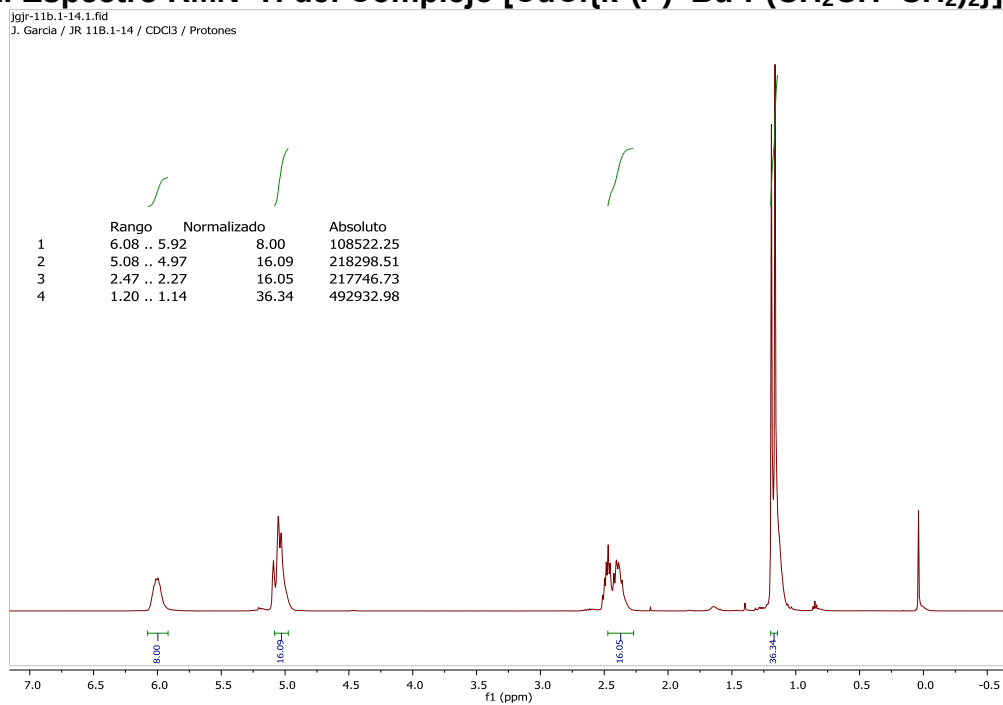
- Estudiar la formación de la especie metal alquino mediante la reacción entre el alquino y el complejo de cobre con ligandos dialilfosfina, con la finalidad de aislar u observar posibles intermediarios de reacción.
- Estudiar las reacciones de acoplamiento A^3 mostradas en este trabajo empleando los complejos sintetizados, variando los sustituyentes del alquino terminal.

ANEXOS

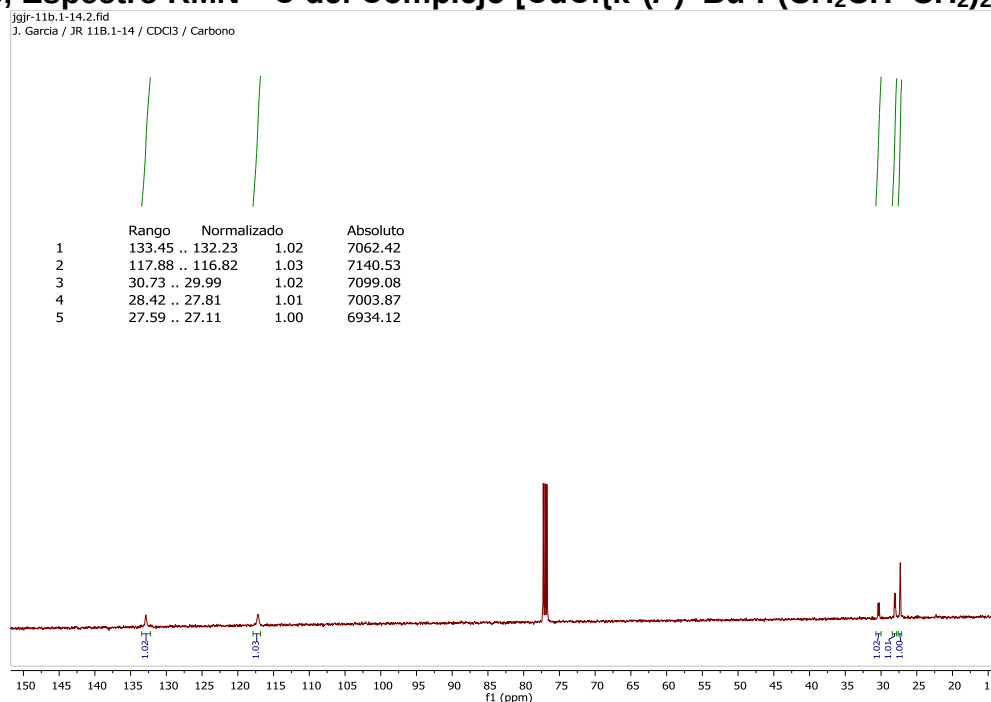
Anexo 1. Espectro RMN ^{31}P del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$



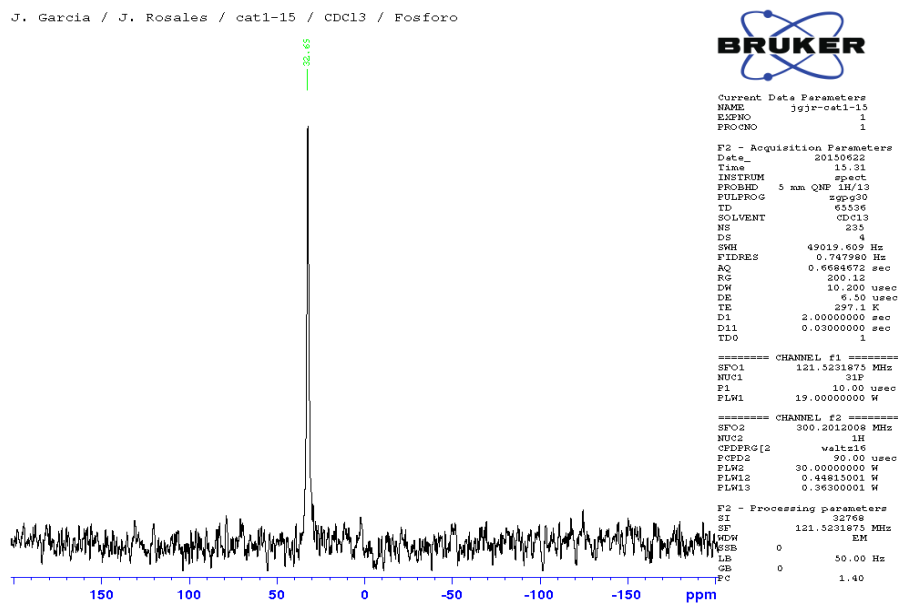
Anexo 2. Espectro RMN ^1H del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$



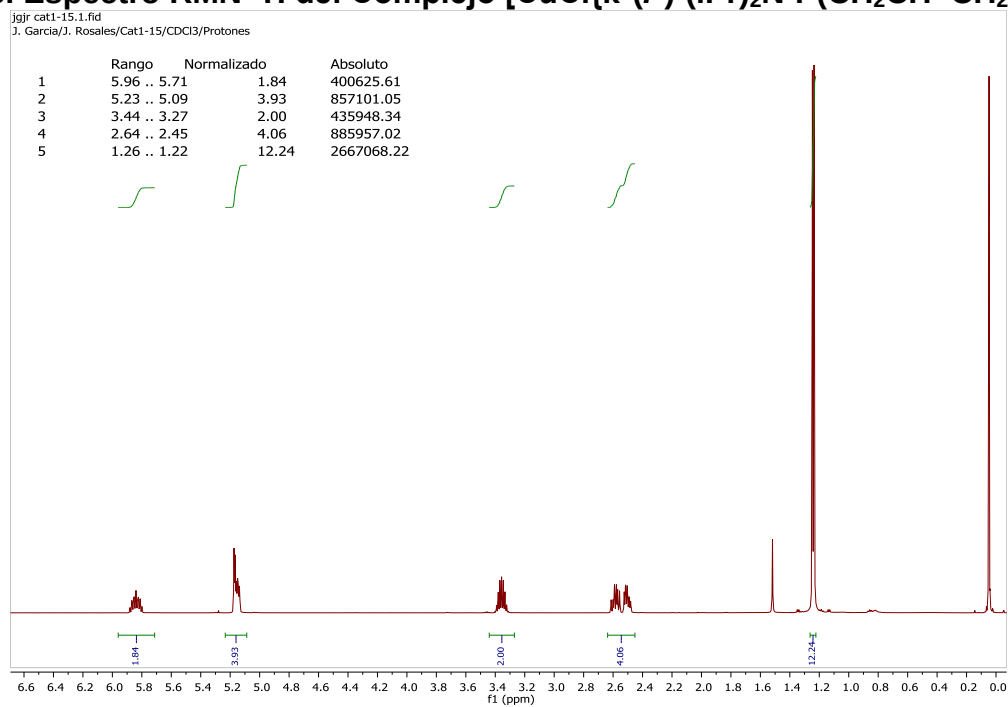
Anexo 3, Espectro RMN ^{13}C del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-}^t\text{Bu-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$



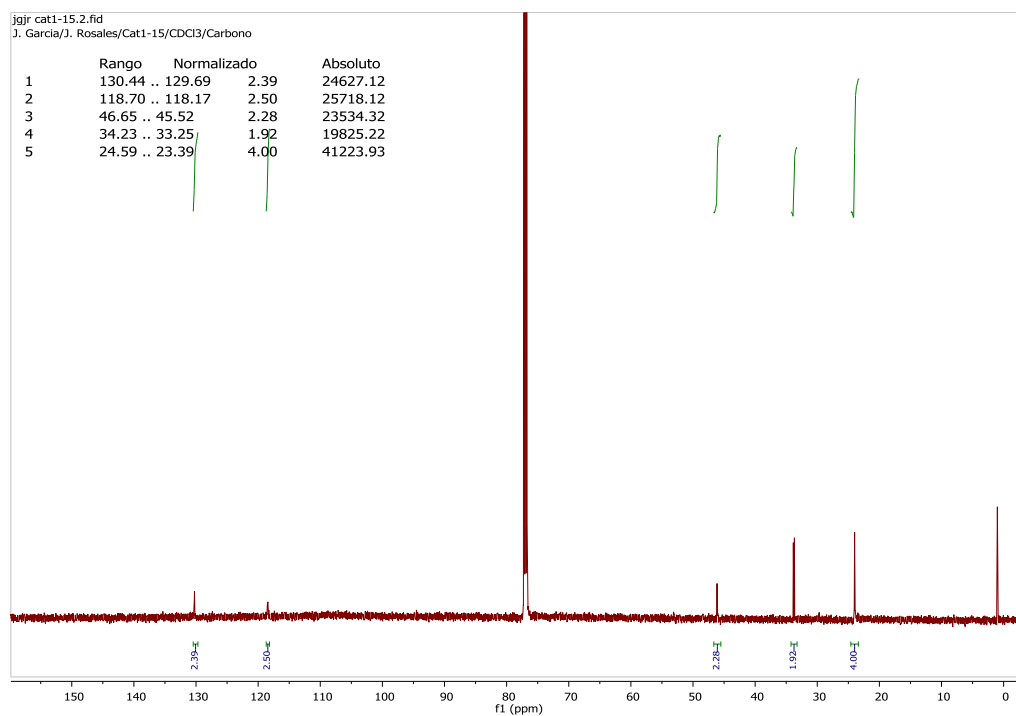
Anexo 4. Espectro RMN ^{31}P del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(\text{P})\text{-(iPr)}_2\text{N-P}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_2\}]_4$

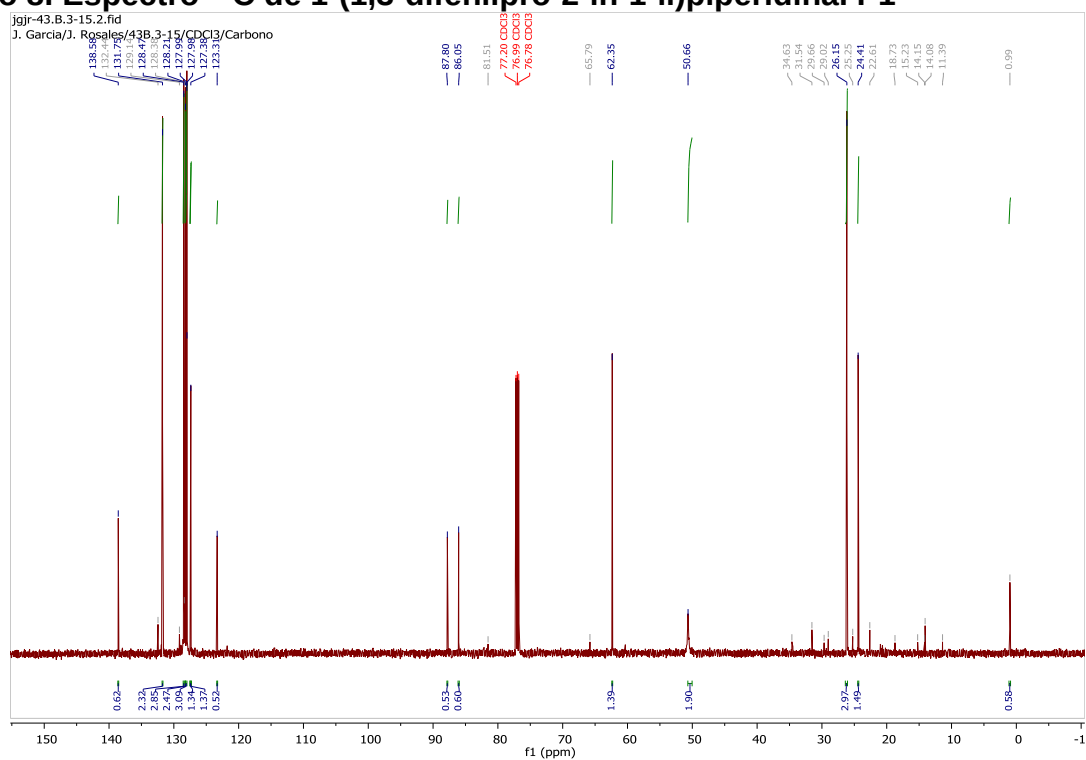


Anexo 5. Espectro RMN ^1H del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(P)\text{-(iPr)}_2\text{N-P(CH}_2\text{CH=CH}_2)_2\}]_4$



Anexo 6. Espectro RMN ^{13}C del Complejo $[\text{CuCl}\{\kappa^1(P)\text{-(iPr)}_2\text{N-P(CH}_2\text{CH=CH}_2)_2\}]_4$





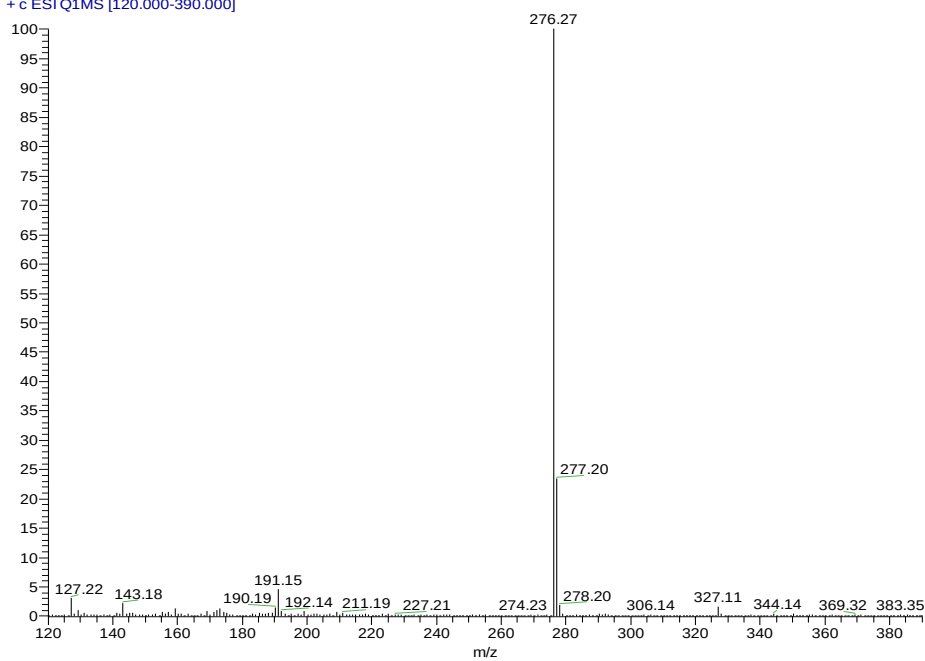
Anexo 9. Espectro de Masas de 1-(1,3-difenilpro-2-in-1-il)piperidina. P1

D:\Xcalibur\...\Juan Manuel\Jennifer C. 1
TSQ / ESI / MeOH / Op. JS

7/13/2015 1:51:44 PM

JGJR-438-15

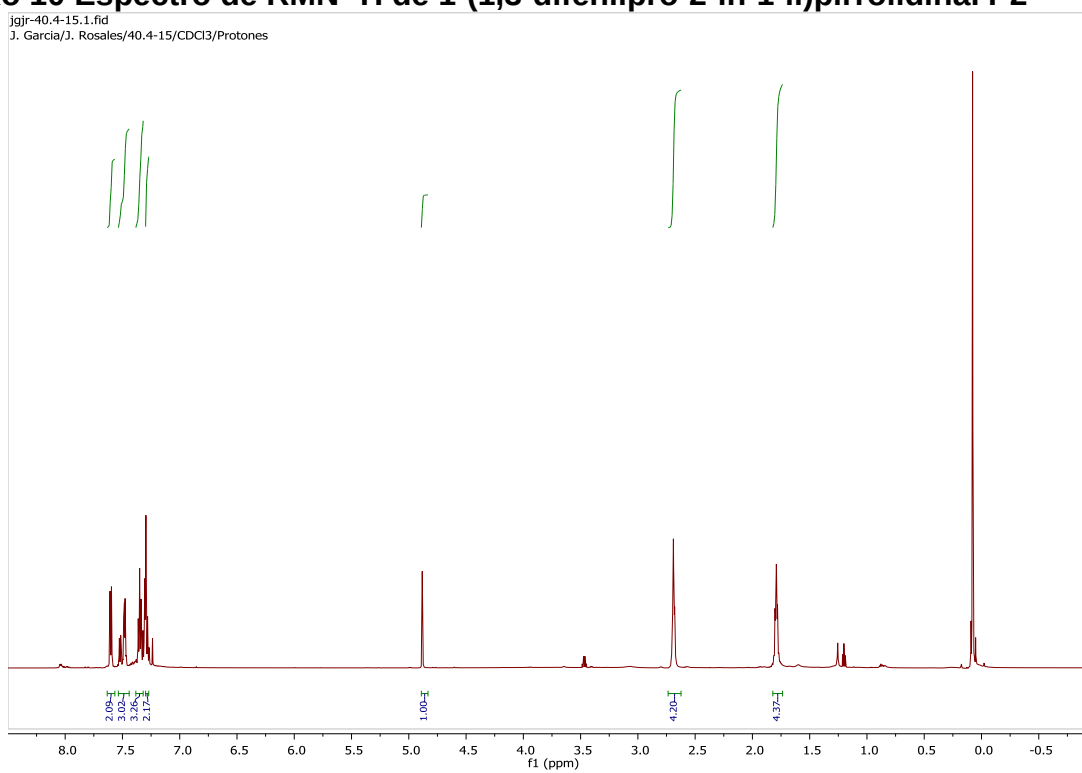
Jennifer C. 1 #45 RT: 4.56 AV: 1 NL: 8.75E7
T: + c ESI Q1MS [120.000-390.000]



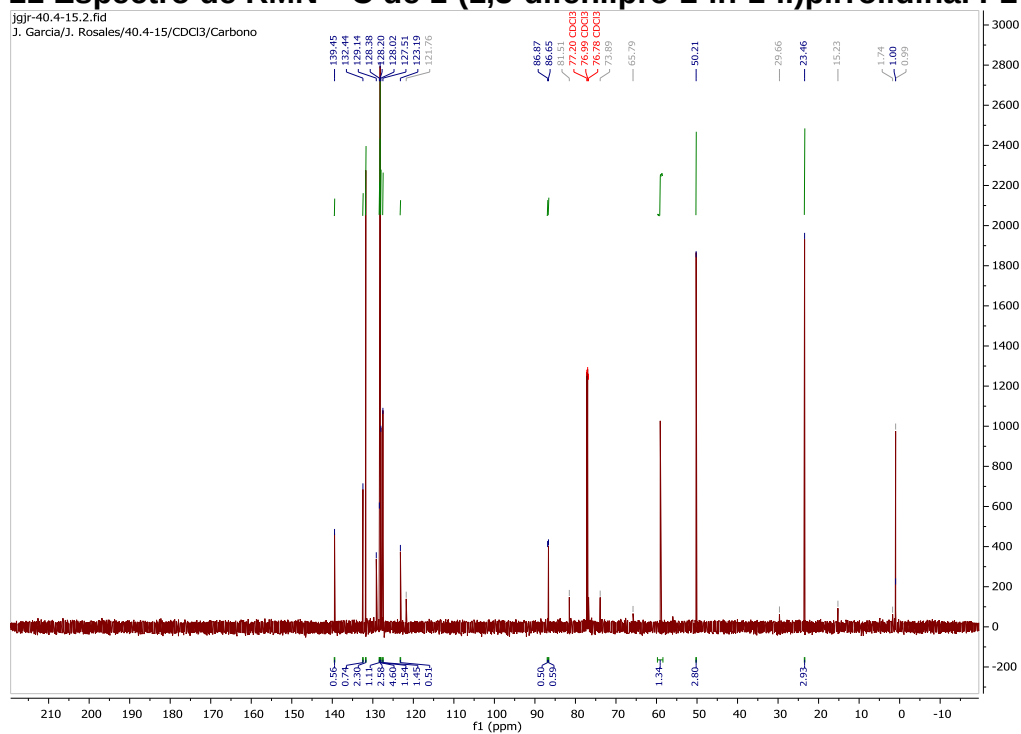
Anexo 10 Espectro de RMN ^1H de 1-(1,3-difenilpro-2-in-1-il)pirrolidina. P2

jgjr-40.4-15.1.fid

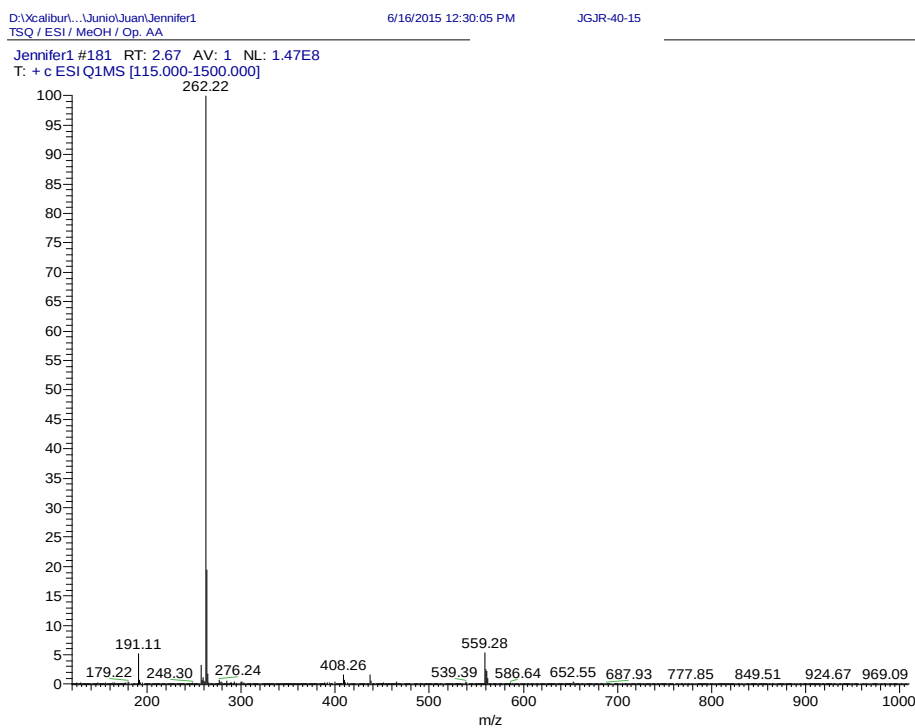
J. Garcia/J. Rosales/40.4-15/CDCl₃/Protones



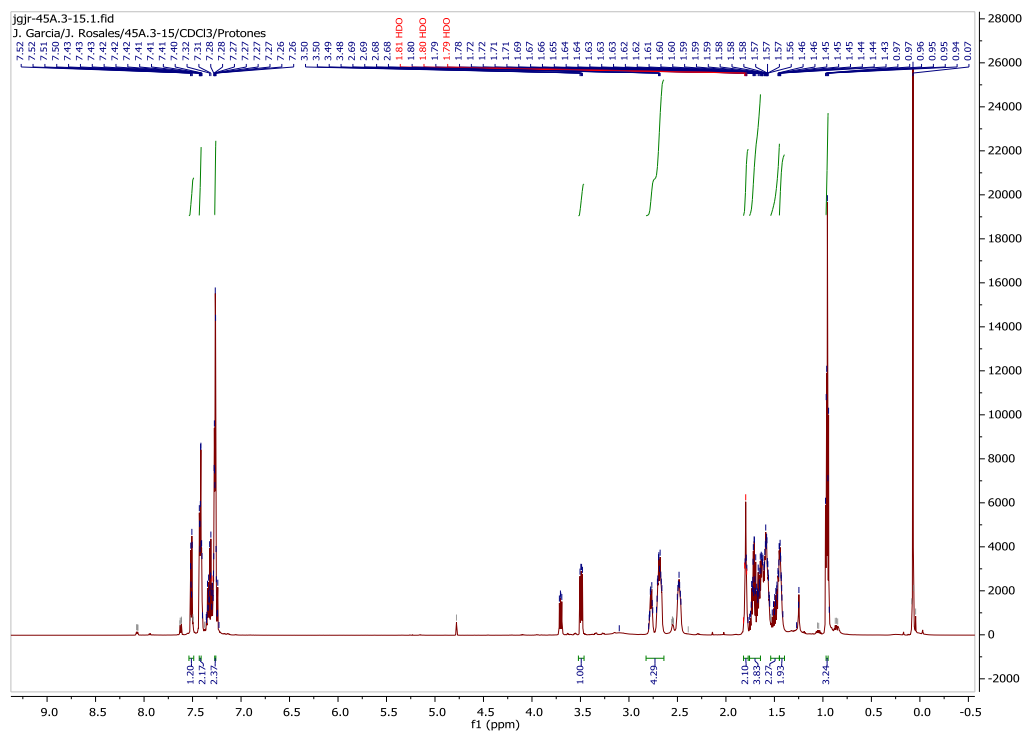
Anexo 11 Espectro de RMN ^{13}C de 1-(1,3-difenilpro-2-in-1-il)pirrolidina. P2



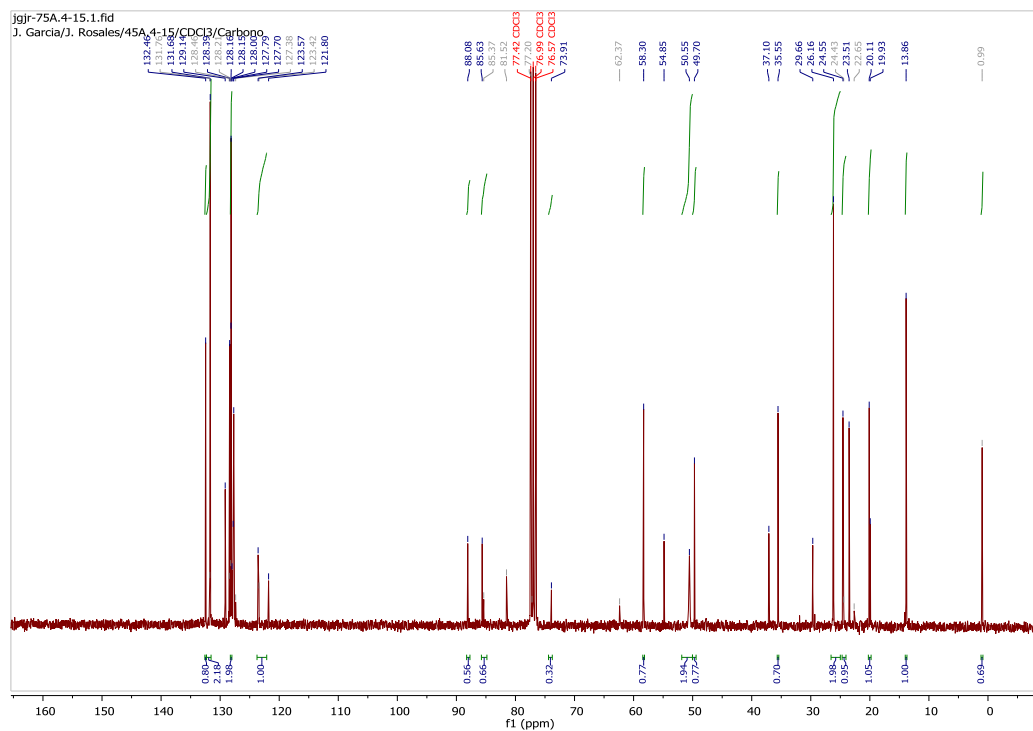
Anexo 12 Espectro de Masas de 1-(1,3-difenilpro-2-in-1-il)pirrolidina. P2



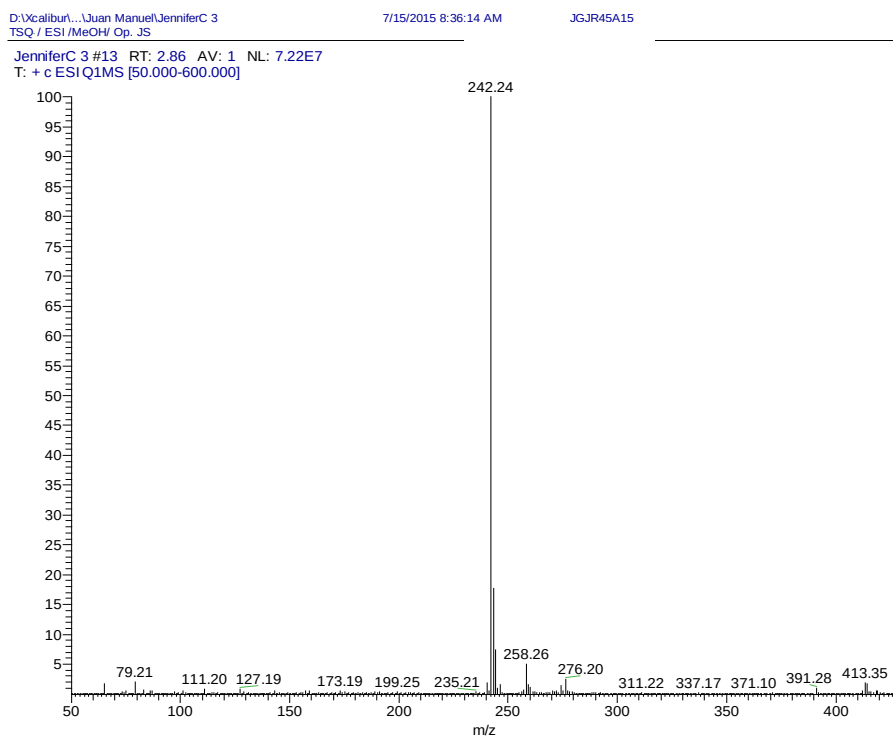
Anexo 13 Espectro de ^1H de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)piperidina. P3



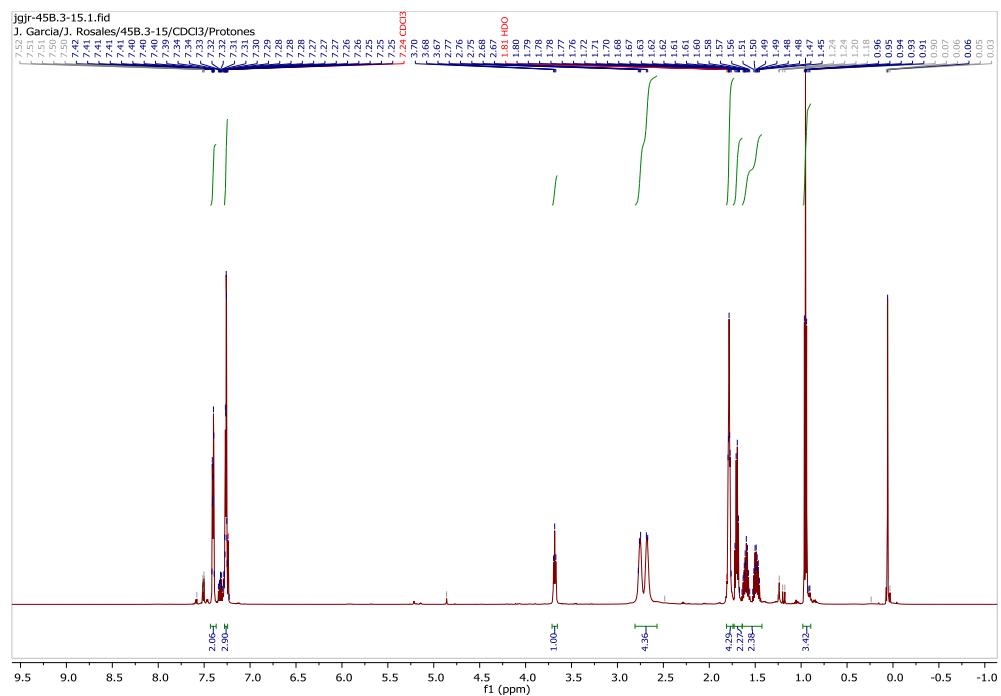
Anexo 14 Espectro de ^{13}C de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)piperidina. P3



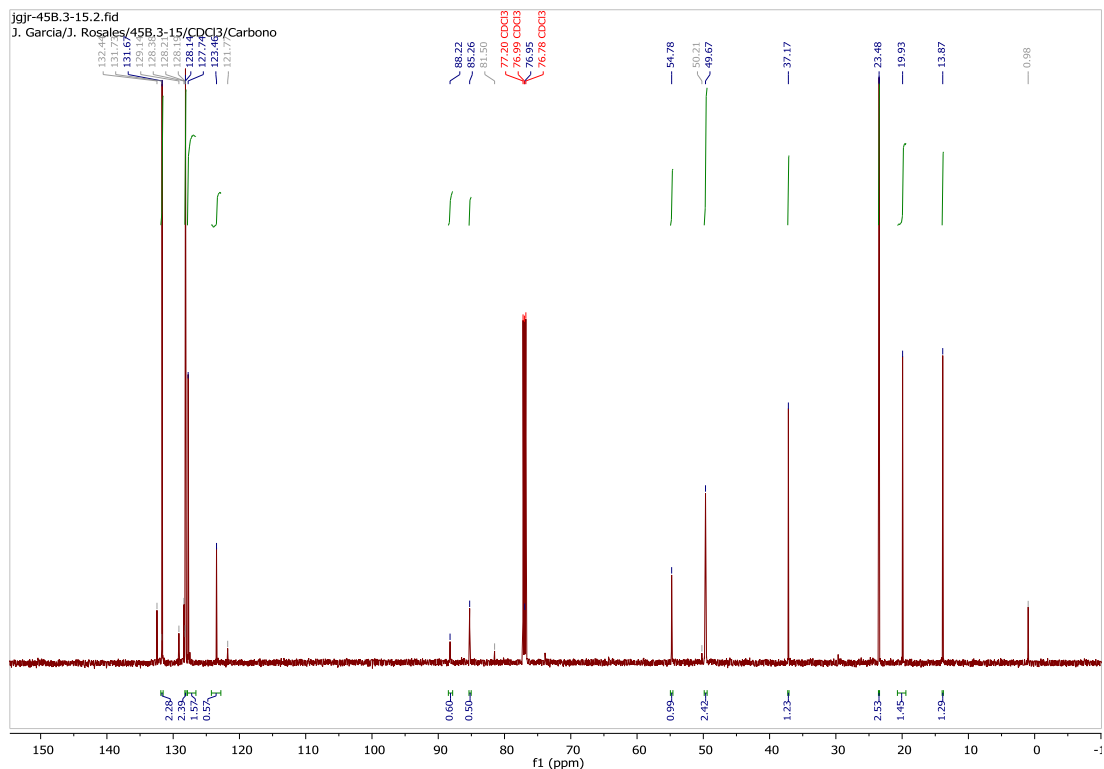
Anexo 15 Espectro de Masas de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)piperidina. P3



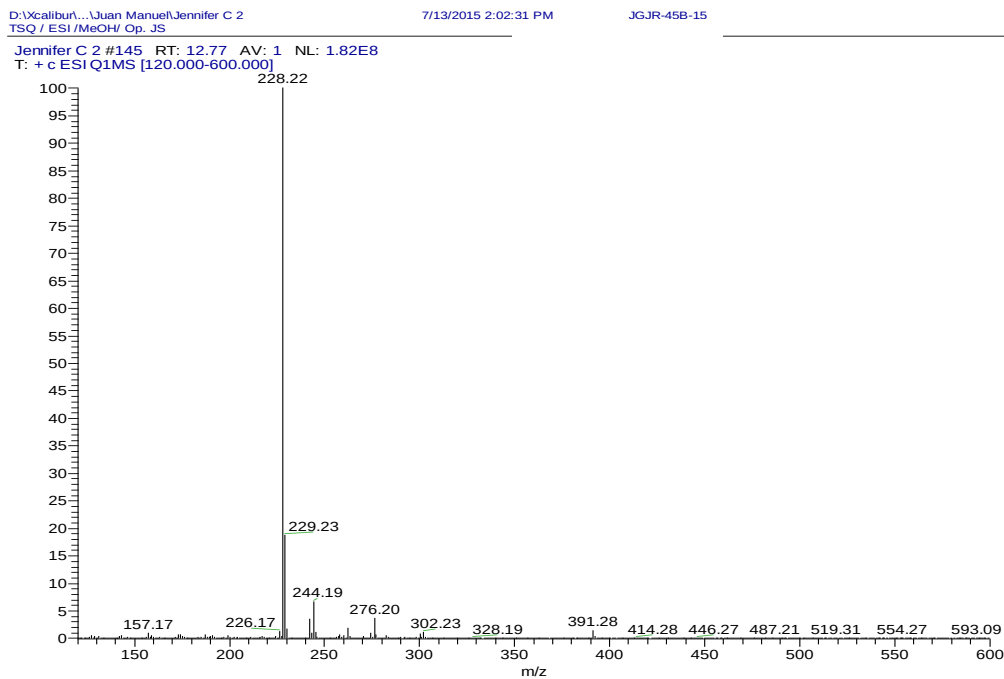
Anexo 16 Espectro de RMN ^1H de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)pirrolidina. P4



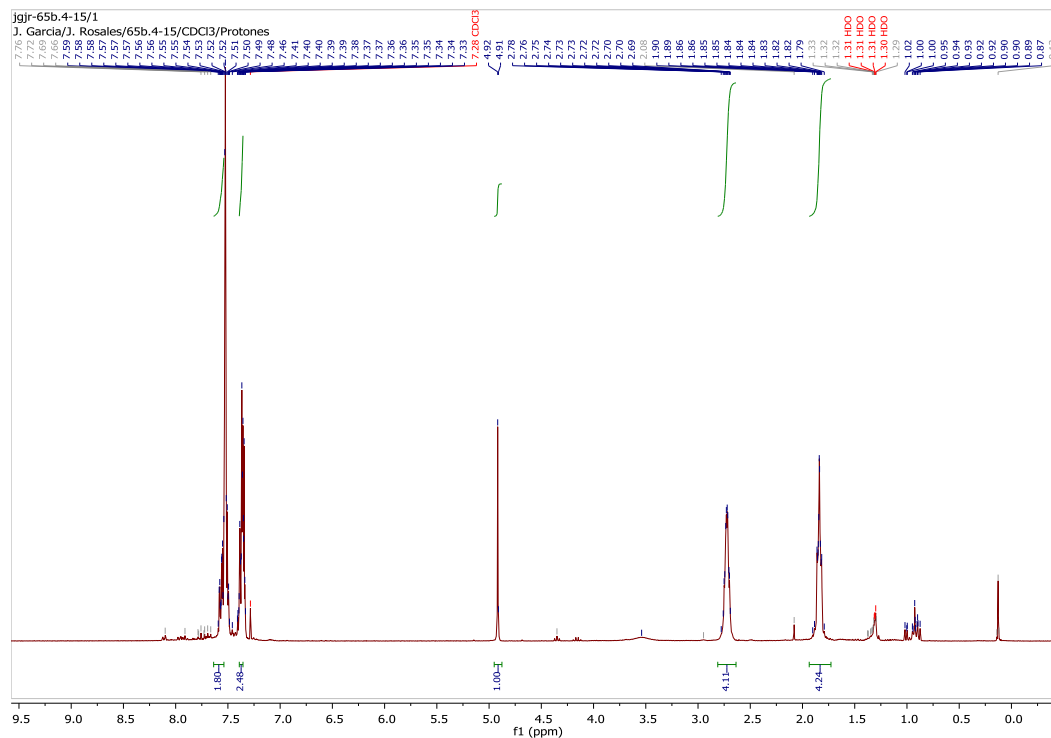
Anexo 17 Espectro de RMN ^{13}C de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)pirrolidina. P4



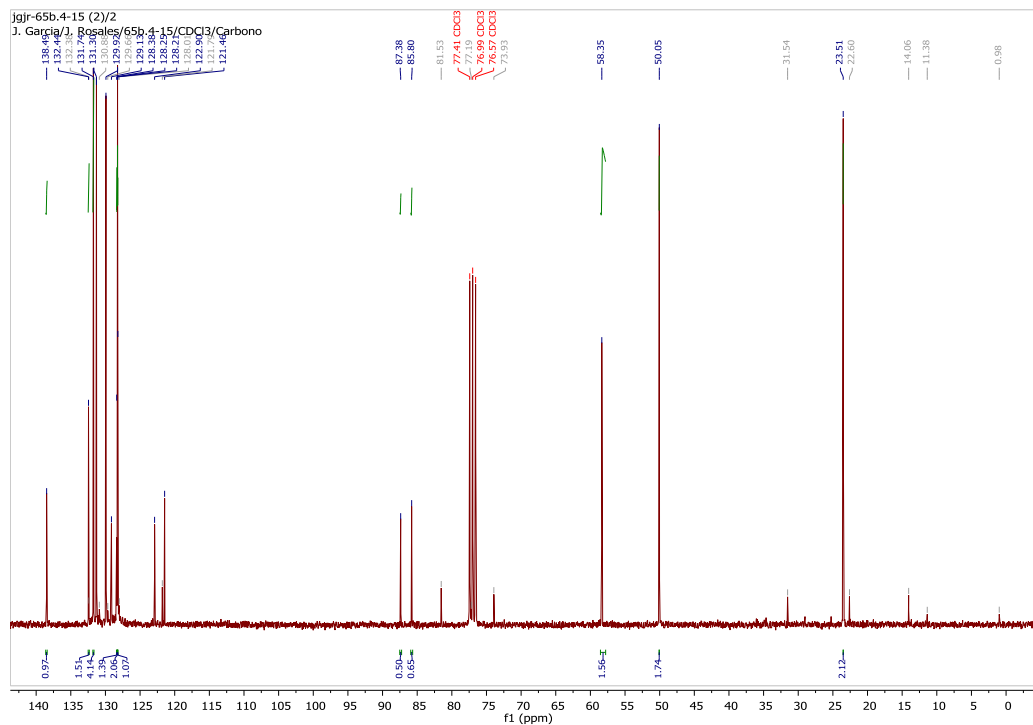
Anexo 18 Espectro de Masas de 1-(1-fenilhex-1-in-3-il)pirrolidina. P4



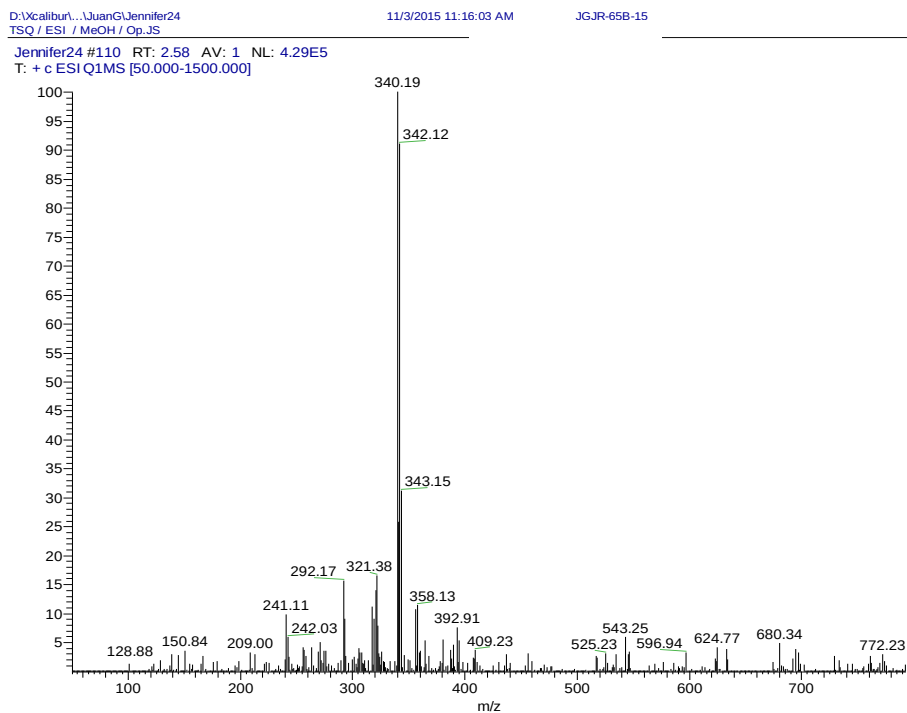
Anexo 19. Espectro RMN ^1H 1-[1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]]pirrolidina. P5



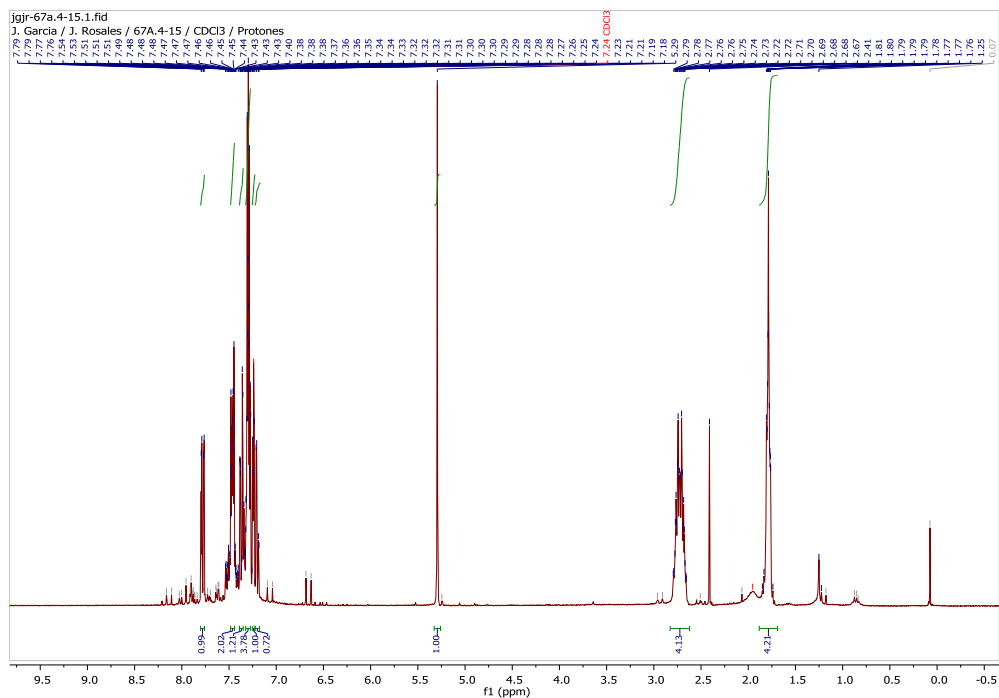
Anexo 20. Espectro RMN ^{13}C 1-[1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]]pirrolidina. P5



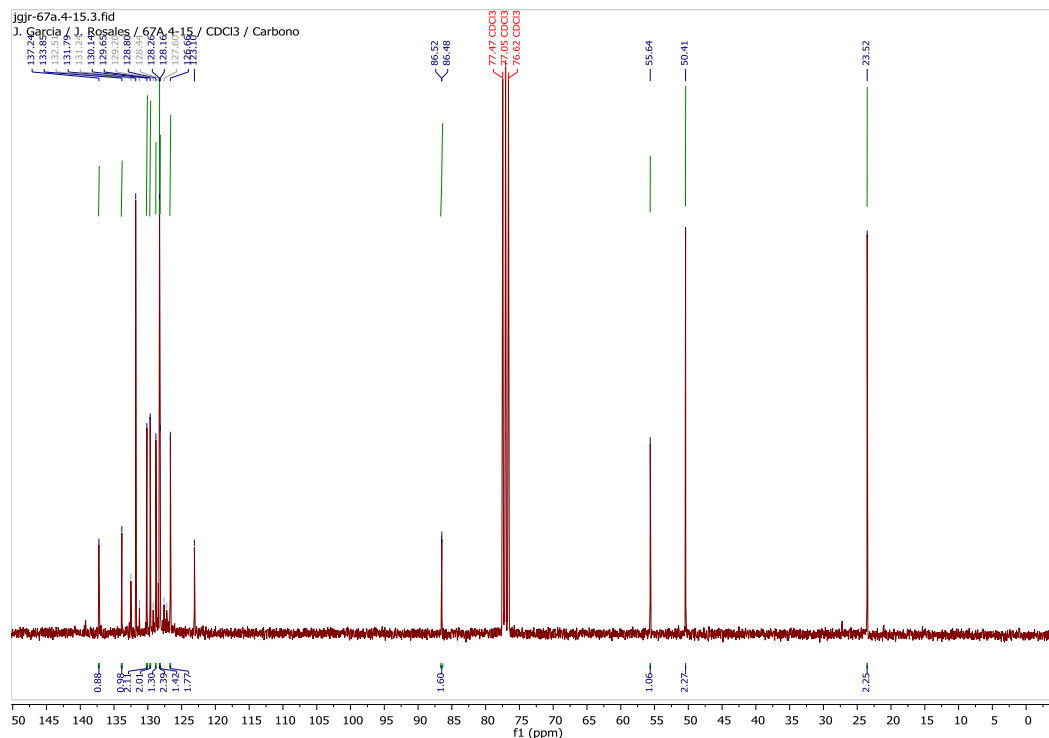
Anexo 21. Espectro de Masas 1-[1-(4-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P5



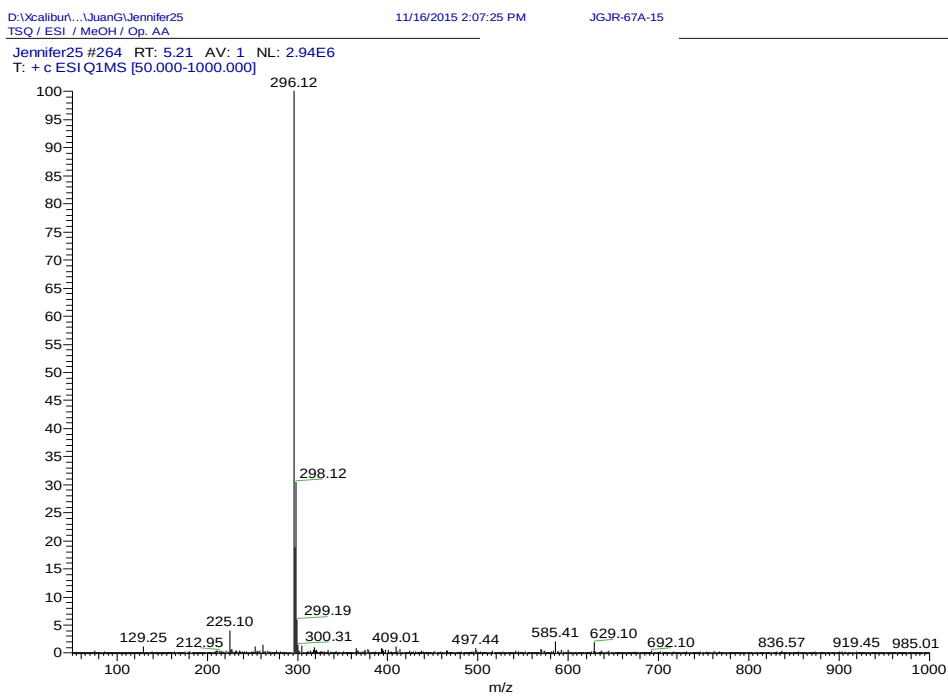
Anexo 22 Espectro de RMN ^1H 1-[1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P6



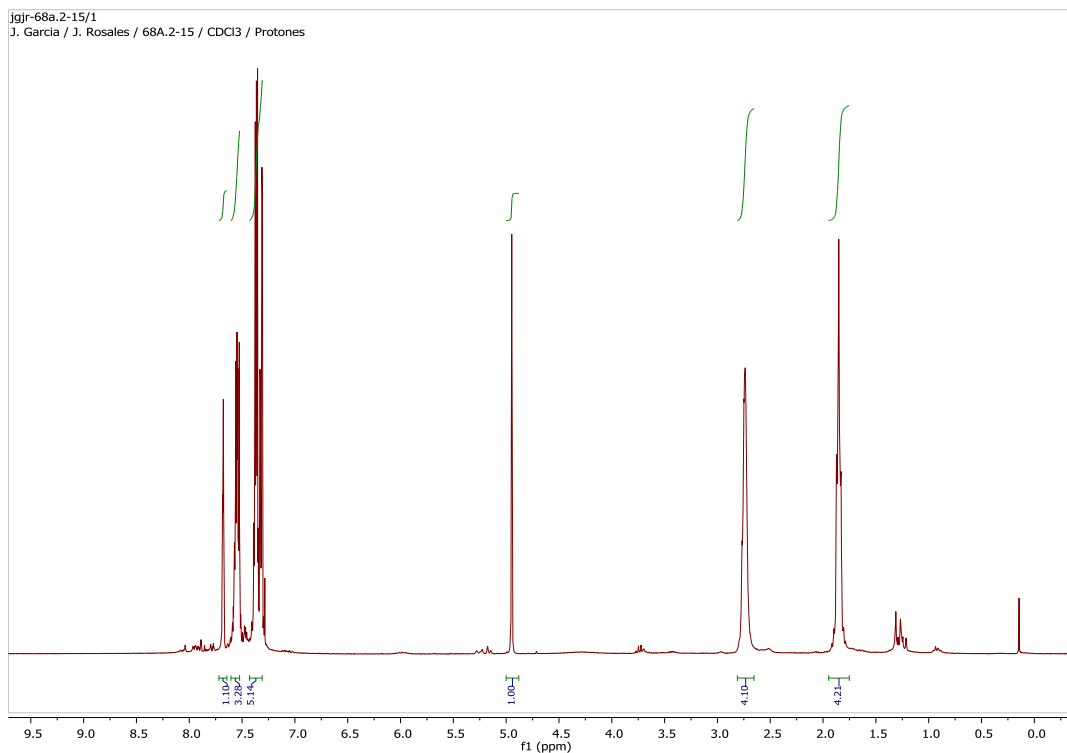
Anexo 23 Espectro de RMN ^{13}C 1-[1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P6



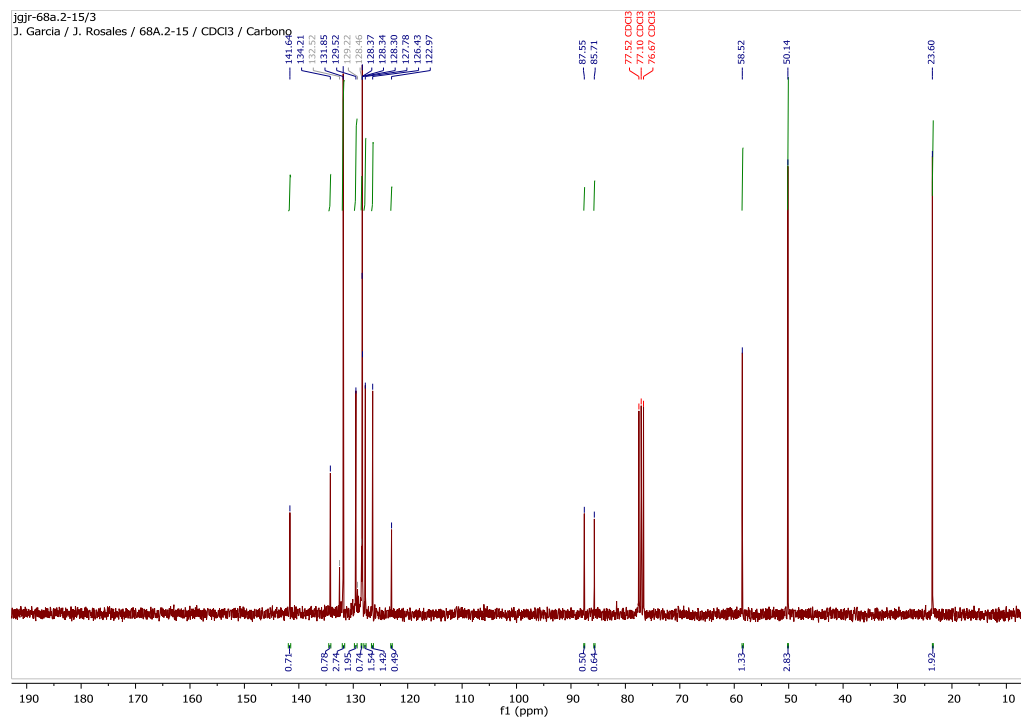
Anexo 24 Espectro de Masas de 1-[1-(2-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P6

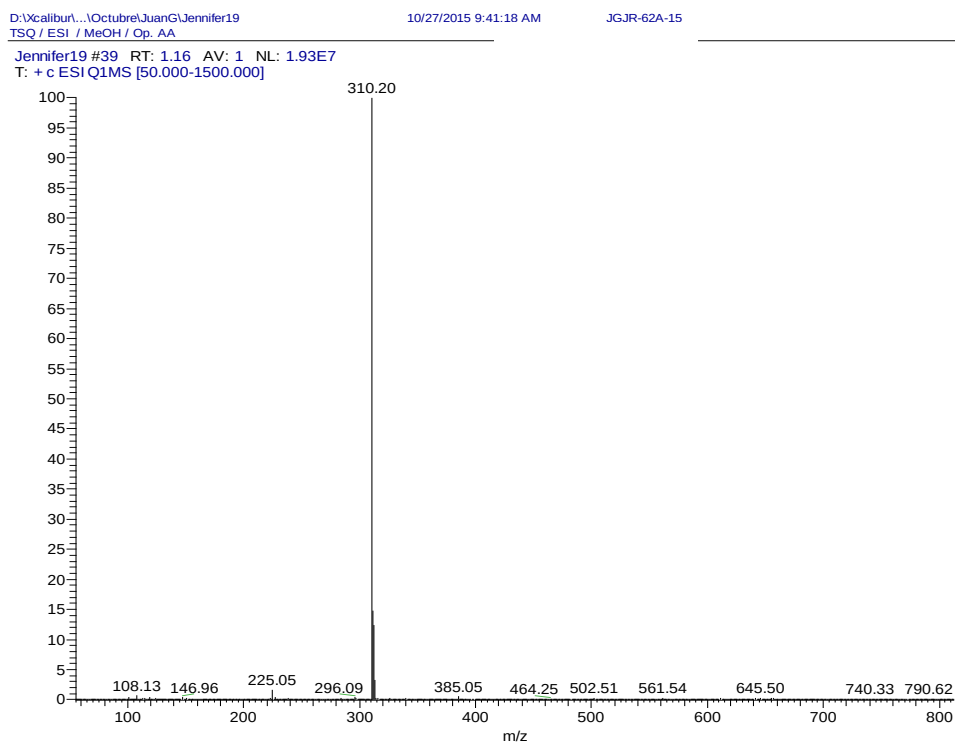
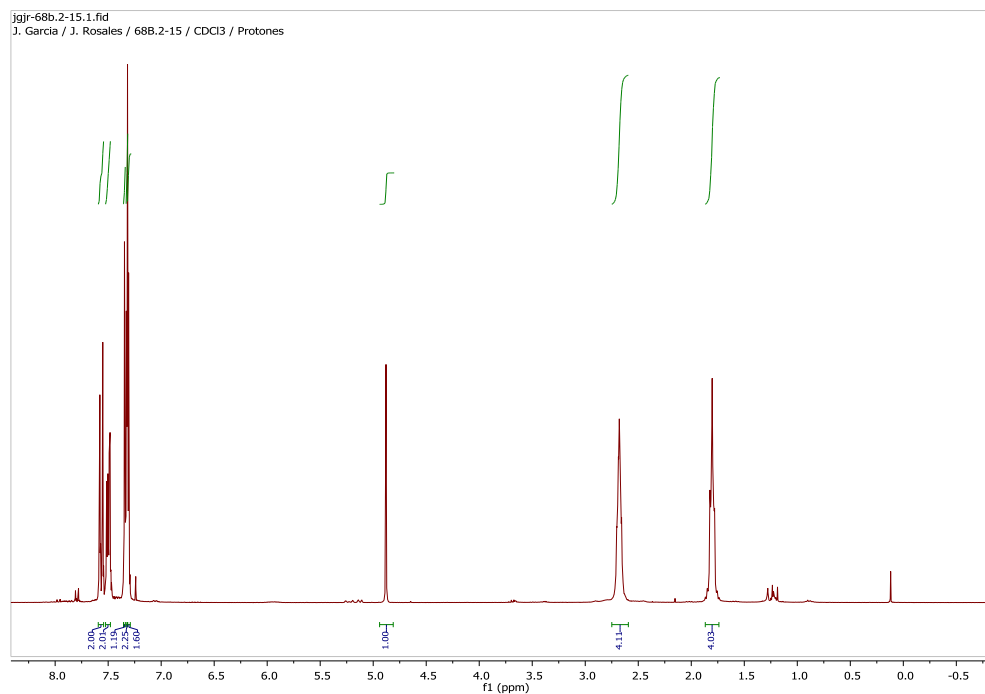


Anexo 25 Espectro de RMN ^1H 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P7

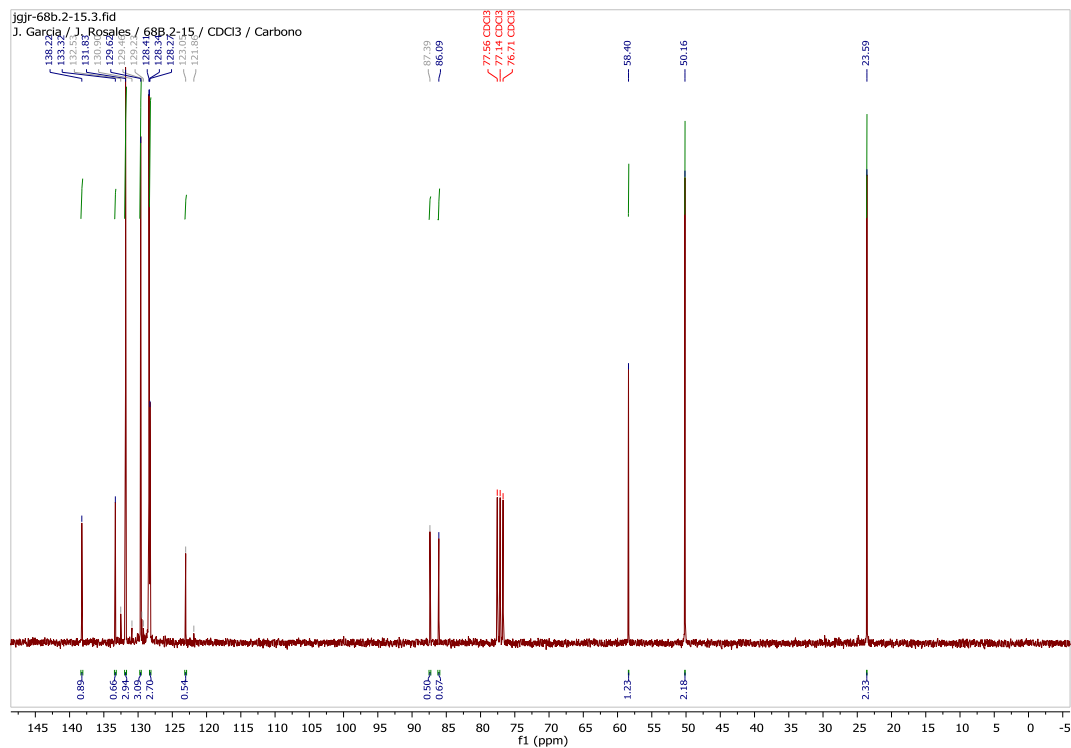


Anexo 26 Espectro de RMN ^{13}C 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P7

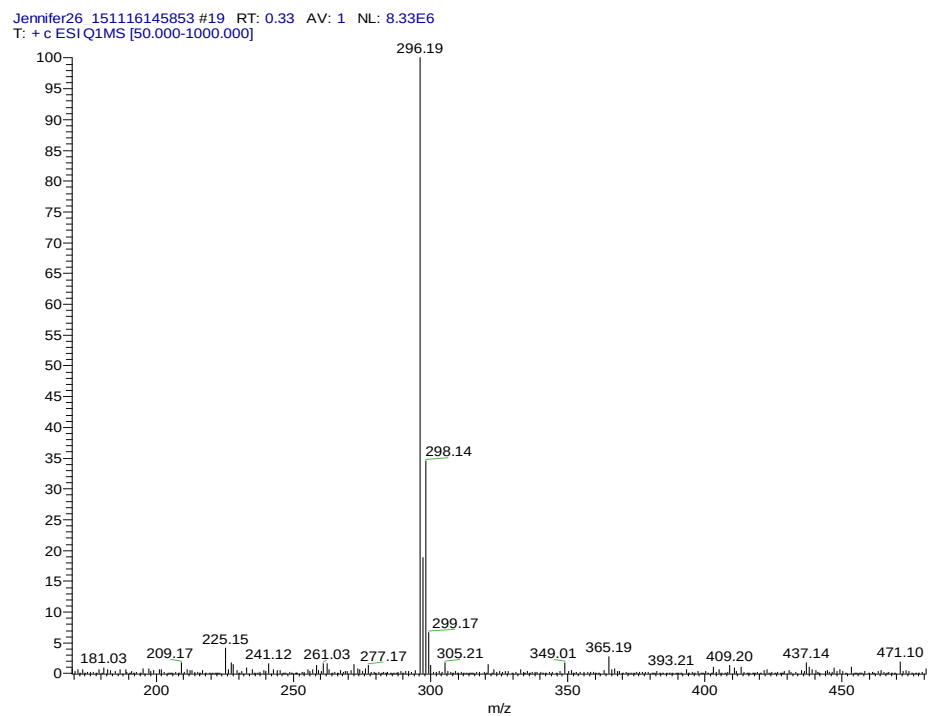


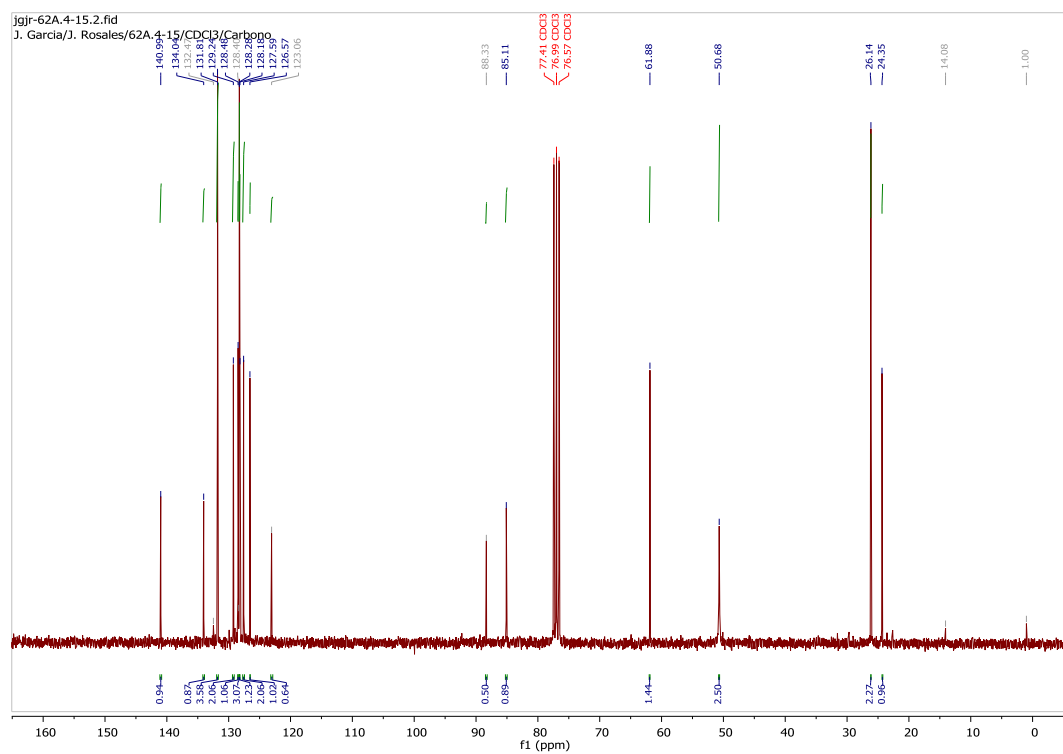
Anexo 27 Espectro de Masas de 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P7**Anexo 28 Espectro de RMN ^1H 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P8**

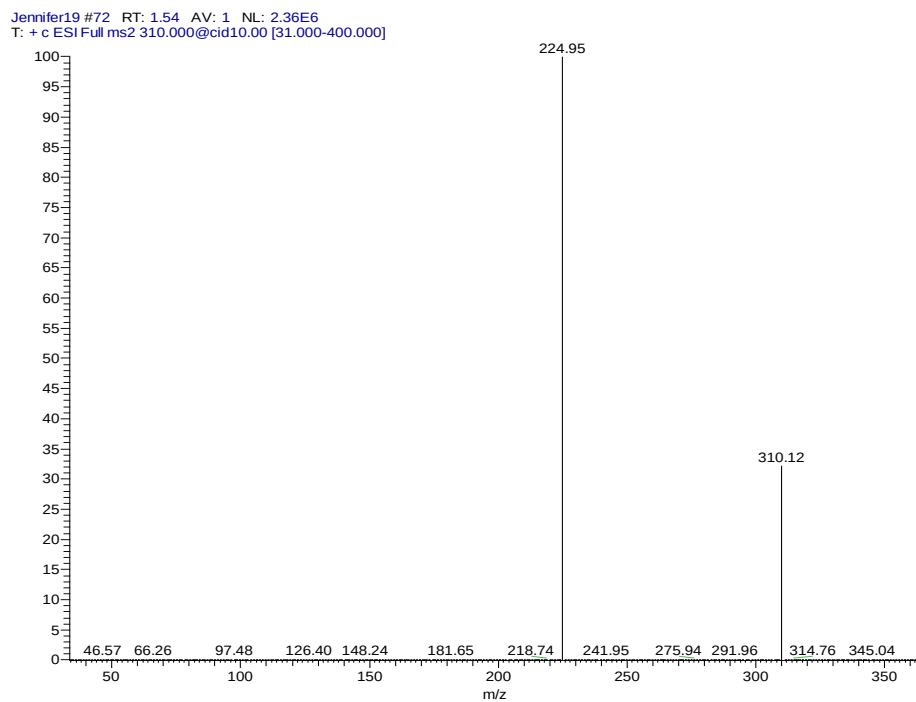
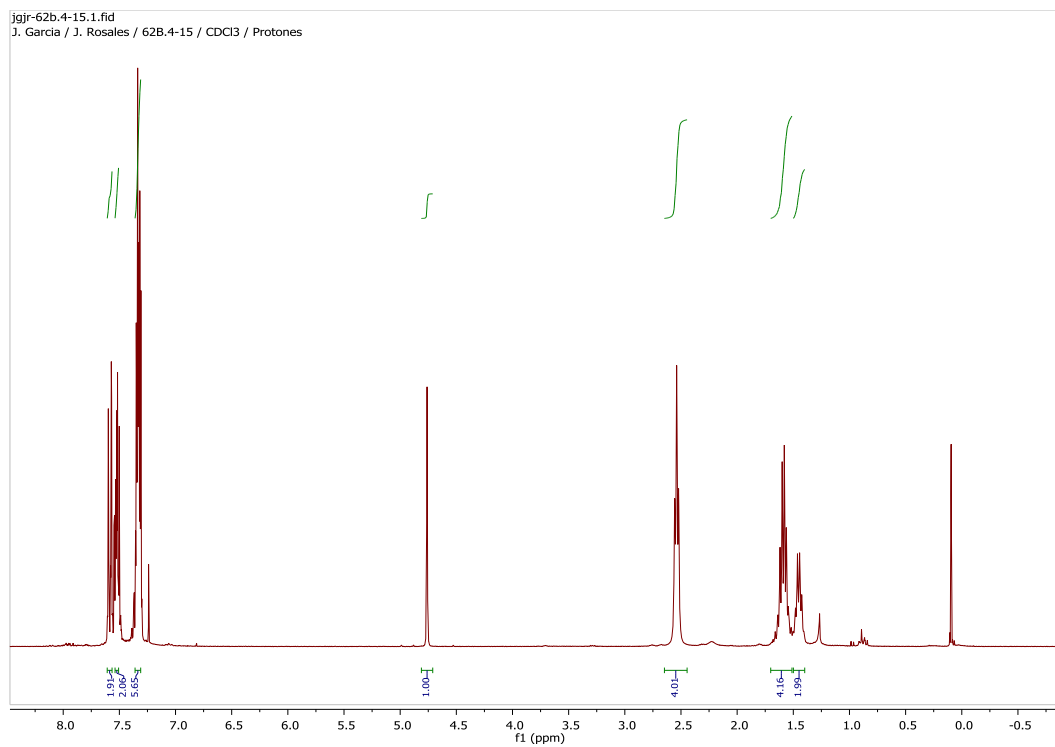
Anexo 29 Espectro de RMN ^{13}C 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P8



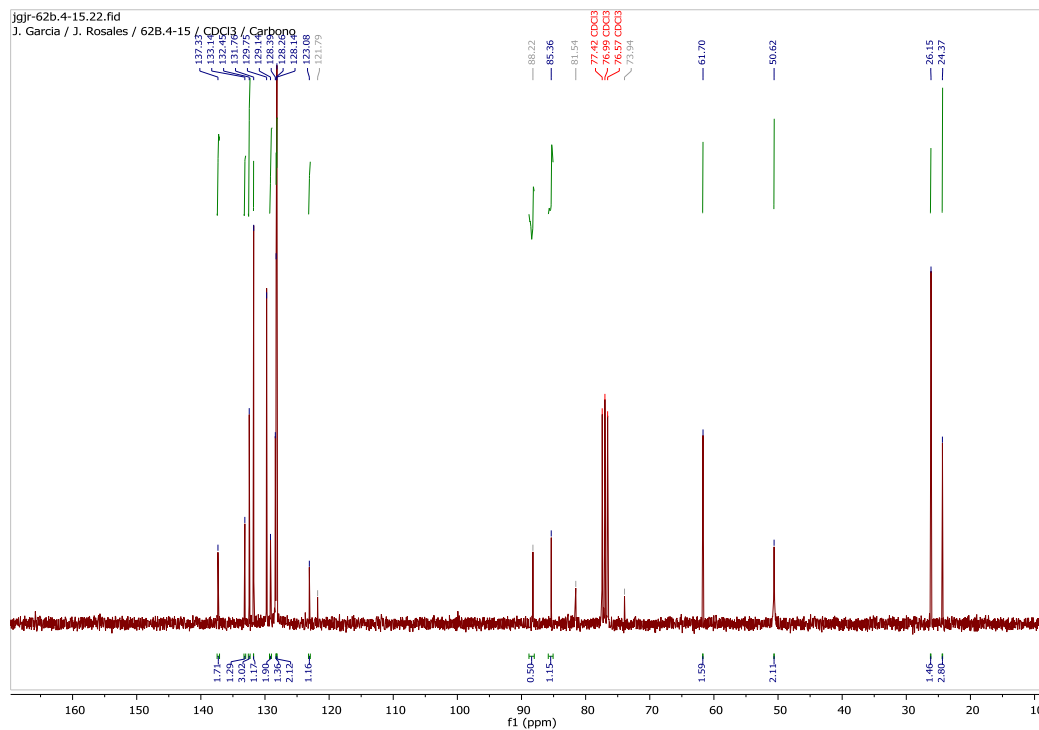
Anexo 30 Espectro de Masas 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P8





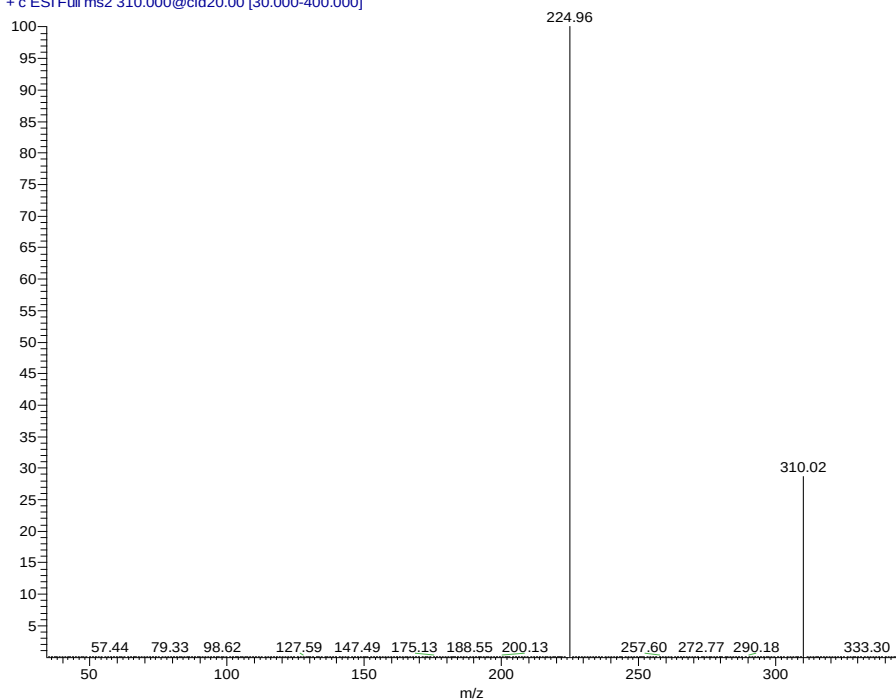
Anexo 33 Espectro de Masas 1-[1-(3-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina. P9**Anexo 34 Espectro de RMN ^1H 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina. P10**

Anexo 35 Espectro de RMN ^{13}C 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina. P10

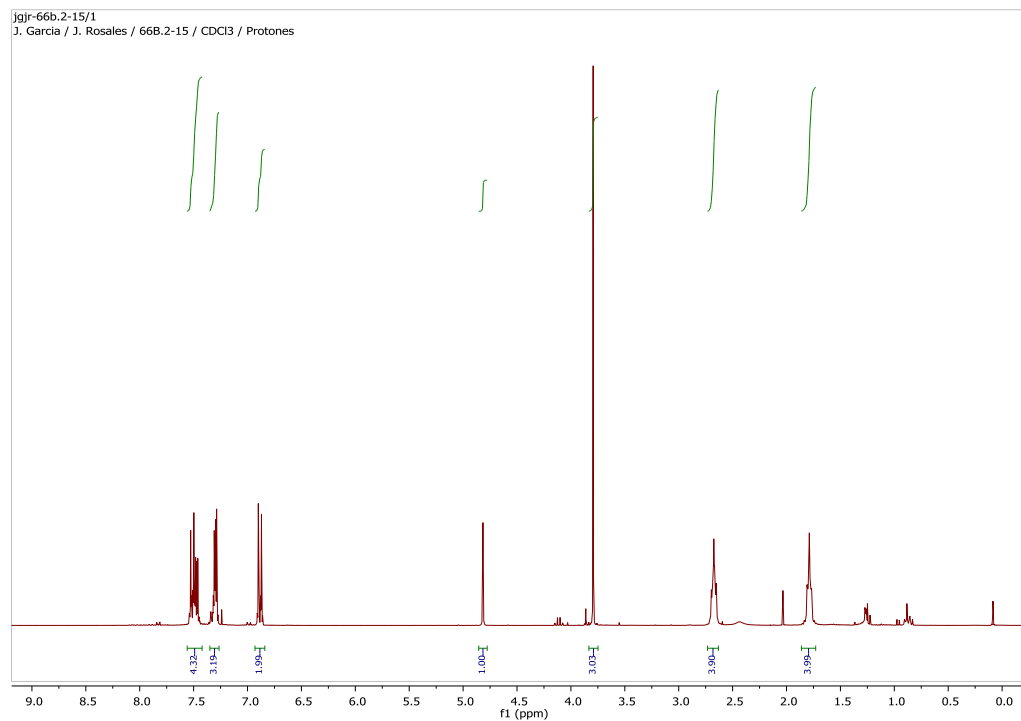


Anexo 36 Espectro de Masas 1-[1-(4-clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]piperidina. P10

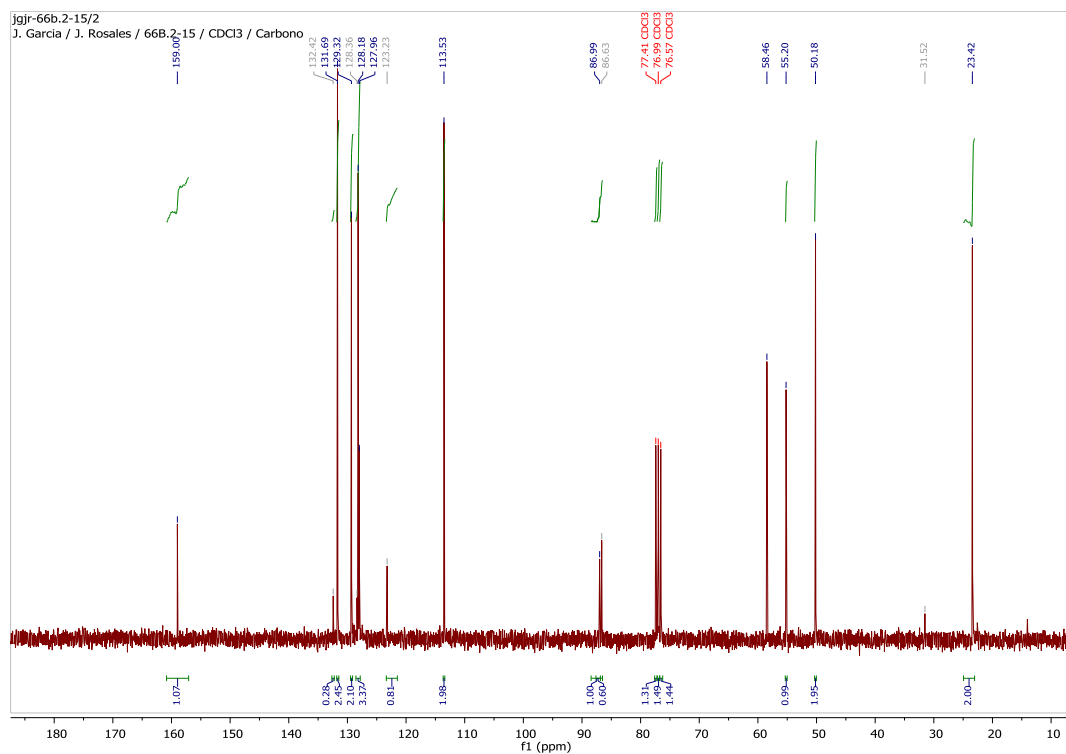
Jennifer20 #41 RT: 1.90 AV: 1 NL: 1.88E5
T: + c ESI Full ms2 310.000@cid20.00 [30.000-400.000]



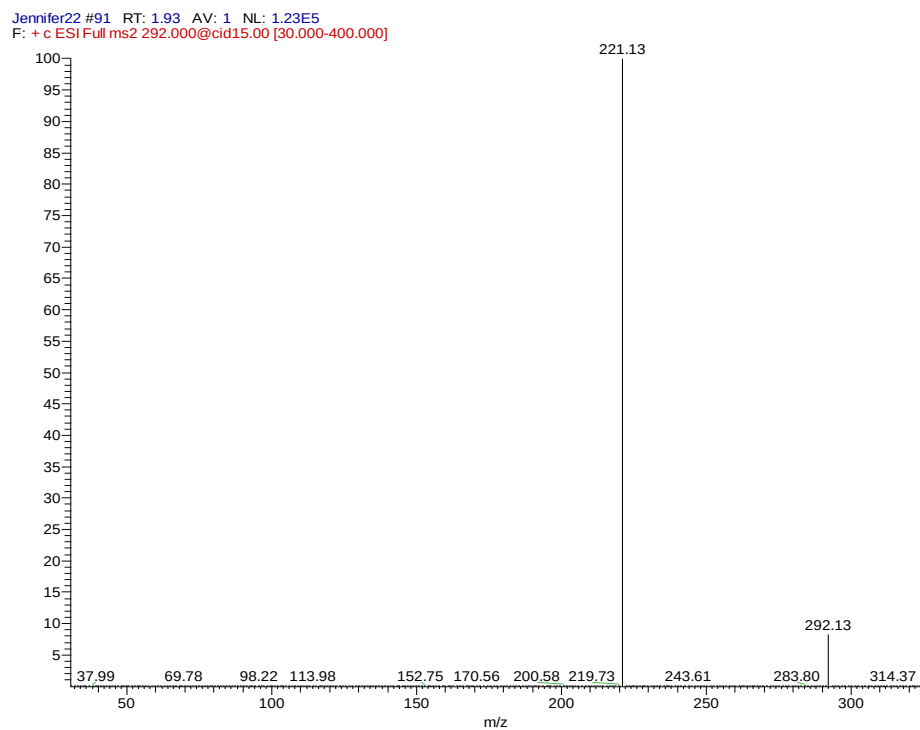
Anexo 37 Espectro de RMN ^1H 1-[1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P11



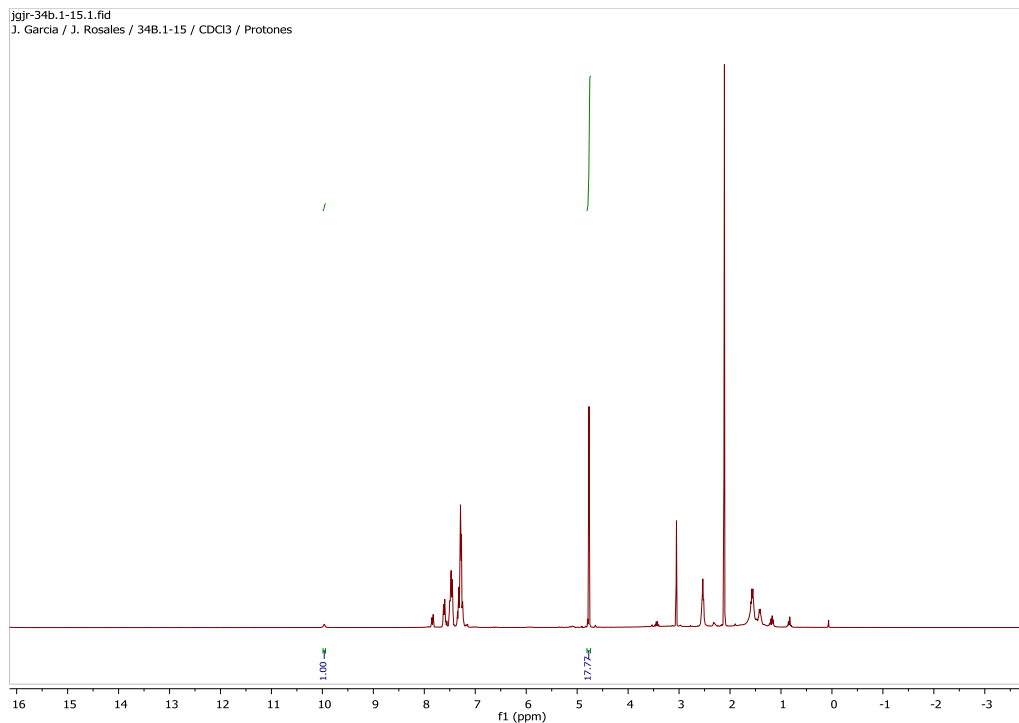
Anexo 38 Espectro de RMN ^{13}C 1-[1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P11



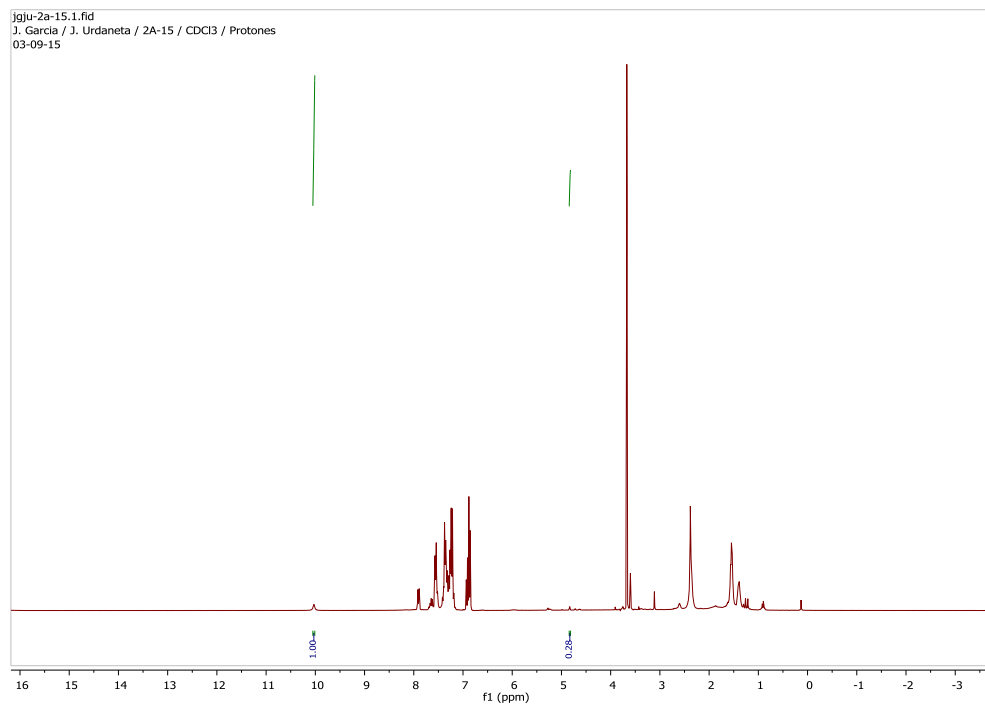
Anexo 39 Espectro de Masas 1-[1-(4-metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-il]pirrolidina. P11



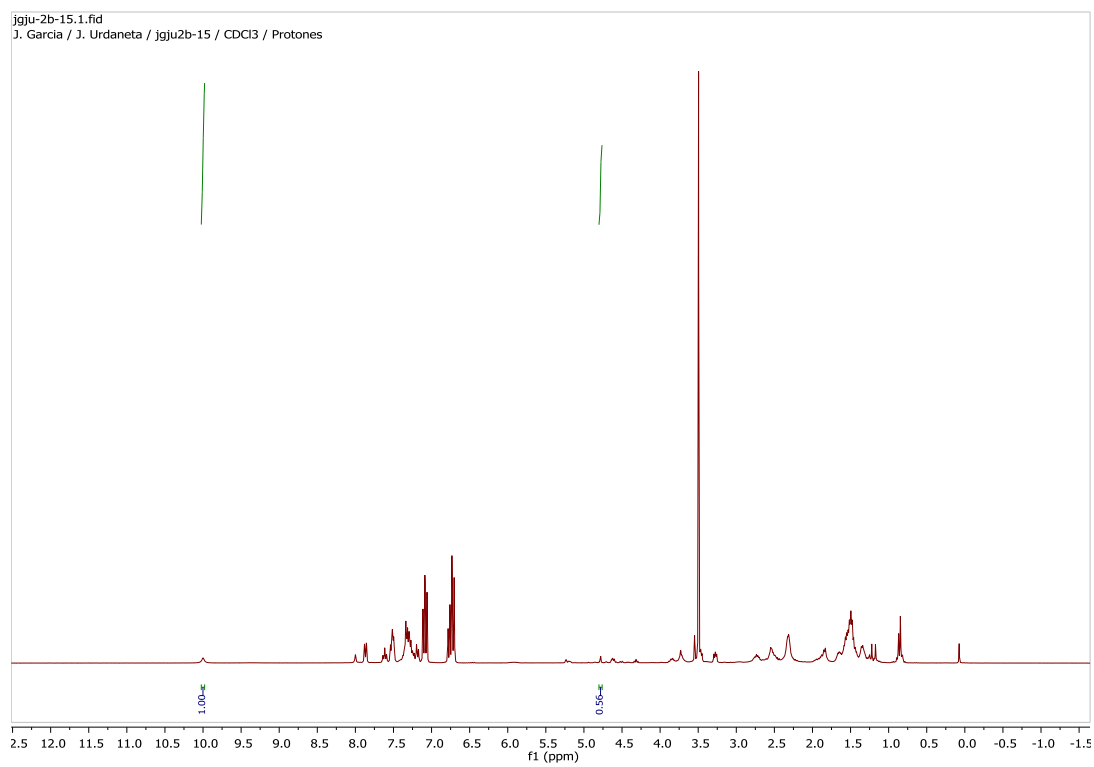
Anexo 40 Estudio de la actividad catalítica sin solvente



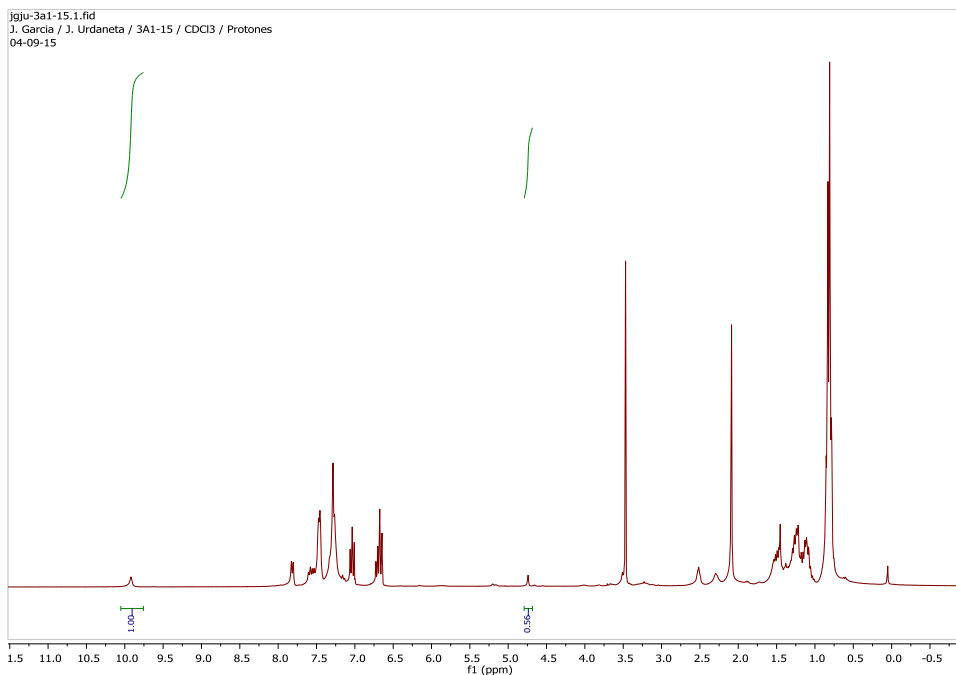
Anexo 41 Estudio de la actividad catalítica en THF



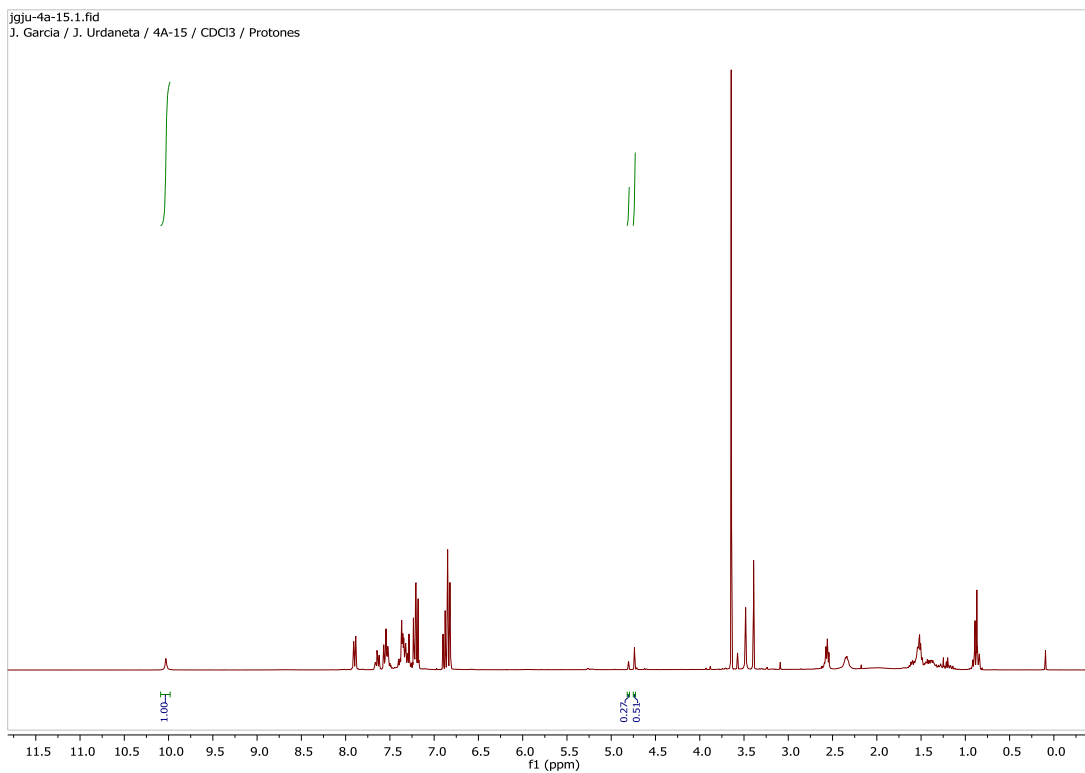
Anexo 42 Estudio de la actividad catalítica en Tolueno



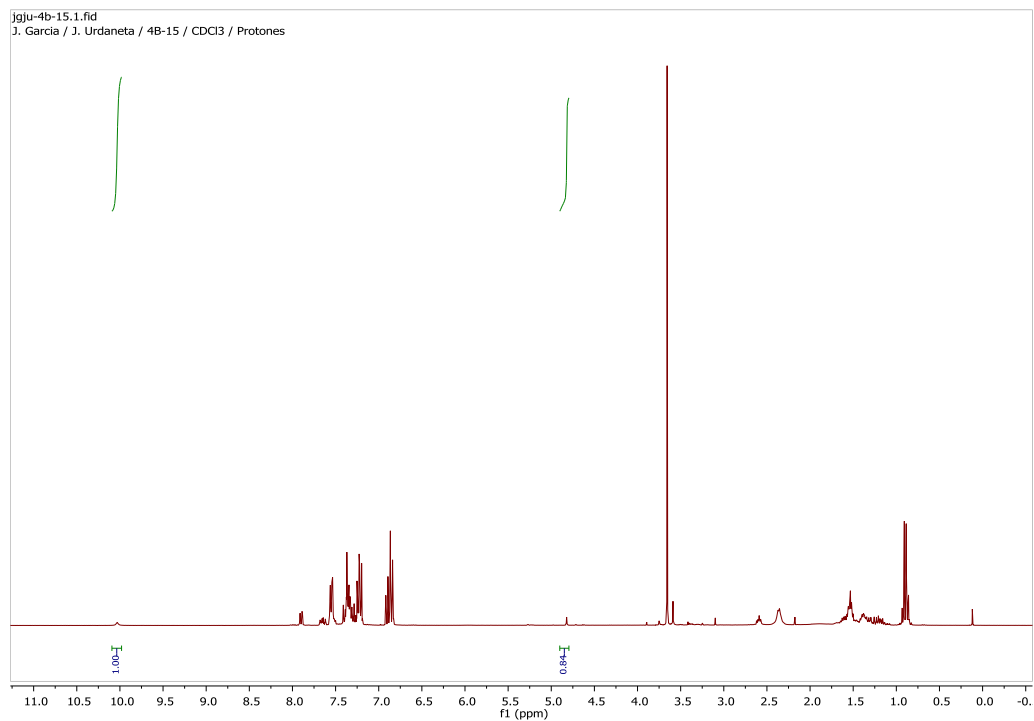
Anexo 43 Estudio de la actividad catalítica en Cloroformo



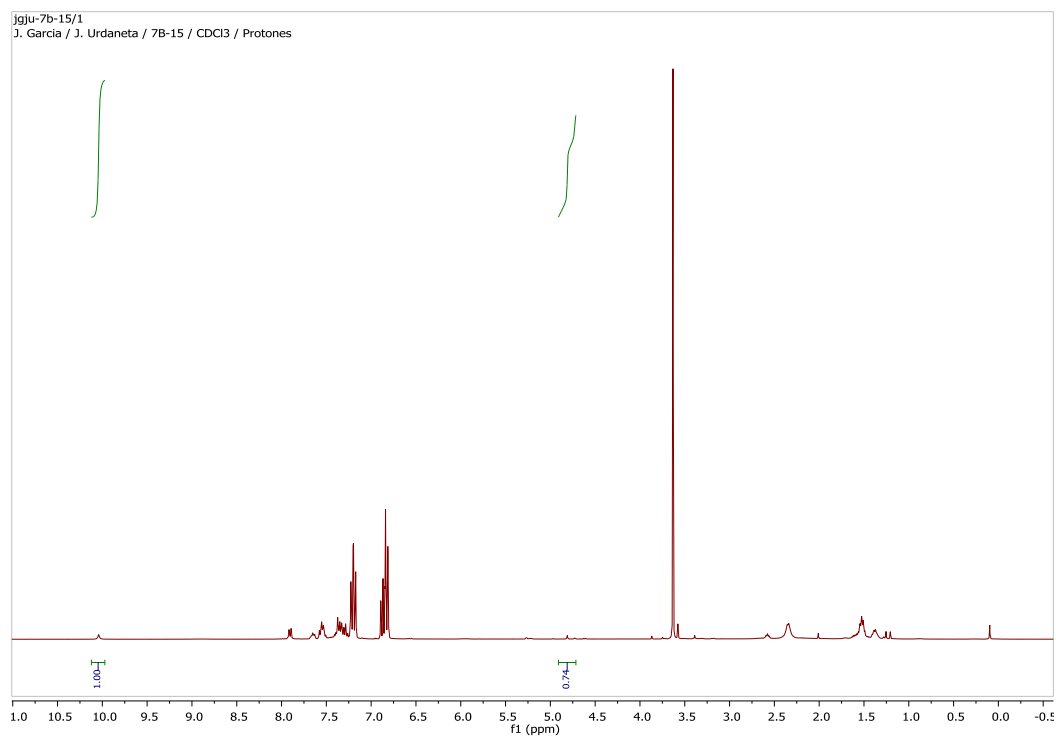
Anexo 44 Estudio de la actividad catalítica en Metanol



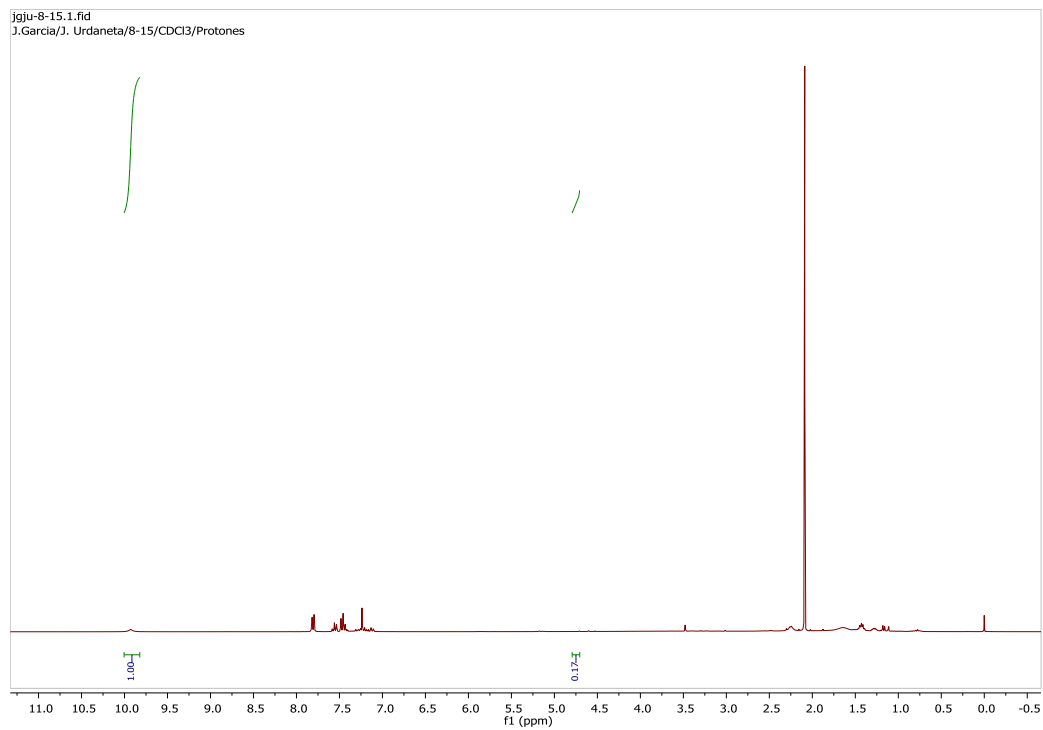
Anexo 45 Estudio de la actividad catalítica en Éter de Petróleo



Anexo 46 Estudio de la actividad catalítica en Acetonitrilo



Anexo 47 Estudio de la actividad catalítica en Agua



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Peshkov, Vsevolod. Pereshivko, Olga. Van der Eycken, Erik.** 2012, Chemical Society Reviews, Vol. 41, pp. 3790-3807.
2. **Braunstein, Pierre.** 2004, Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 689, pp. 3953 - 2967.
3. **Braunstein, Pierre. Naud, Frédéric.** 2001, Angew. Chem. Int. , Vol. 40, pp. 680 – 699.
4. **Abel, Edward W. Kite, Kenneth. Perkins, Phillip S.** 1986, Polyhedron, Vol. 5, pp. 1459 - 1465.
5. **Abel, Edward W. Kite, Kenneth. Perkins, Phillip S.** 1987, Polyhedron, Vol. 6, pp. 549 - 562.
6. **E. W. Abel, J. C. Dormer, D. Ellis, K. G. Orrell, V. Sik, M. B. Hurthouse, M. A. Mazid.** 1992, J. Chem. Soc. Dalton Trans, p. 1973.
7. **E. W. Abel, K. G. Orrell, A. G. Osborne, H. M. Pain, V. Sik, M. B. Hurthouse, K. M. Abdul Malik.** 1994, J. Chem. Soc. Dalton Trans, p. 3441.
8. **P. J. Heard, D. A. Tocher.** 1998, J. Chem. Soc. Dalton Trans., p. 2169.
9. **K. G. Orrell, A. G. Osborne, V. Sik, M. W. Da Silva.** 1995, Polyhedron, Vol. 14, p. 2797.
10. **Carneiro, T. M. Gomes.** Université Louis Pasteur. Strasbourg, France : s.n., 1988. PhD Thesis.
11. **P. Braunstein, T. M. Gomes-Carneiro.** 1988, unpublished results.
12. **Bouaoud, Salah-Edine. Braunstein, Pierre. Grandjean, Daniel. Matt, Dominique. Nobel, Dominique.** 1987, J. Chem, Soc. Commun. , pp. 488-490.
13. **Angell, Sarah E. Rogers, Cerrie W. Zhang, Yan. Wolf, Michael. Jones, Wayne E.** 2006, Coordination Chemistry Reviews, Vol. 250, pp. 1829–1841.
14. **C. S. Slone, D. A. Weiberger, C. A. Mirkin.** 1999, Prog. Inorg. Chem, Vol. 48, p. 233.

15. **Álvarez, Patricia. Lastra, Elena. Gimeno, José. Bran, Pedro. Sordo, José. Gómez, Julio. Falvello, Larry. Bassetti, Mauro.** 2004, *Organometallics*, Vol. 23, pp. 2956 - 2966.
16. **Bassetti, Mauro. Álvarez, Patricia. Gimeno, José. Lastra, Elena.** 2004, *Organometallics* , Vol. 23, pp. 5127 - 5134.
17. **Espinet, Pablo. Soulantica, Katerina.** 1999, *Coordination Chemistry Reviews*, Vols. 193 - 195, pp. 293 – 295.
18. **Ocando-Mavarez, Edgar. Rosales, Melvyn. Silva, Ninoska.** 2, Caracas, Venezuela : s.n., 1998, *Heteroatom Chemistry*, Vol. 9, pp. 253 - 259.
19. **Jardine, F. J.** : s.n., 1975, *Adv. Inorg, Chem. Radiochem*, Vol. 17, p. 116.
20. **Taylor, I. WEININGER, S. AMMA, E.** 1974, *Inorganic Chemistry*, Vol. 13, p. 2835.
21. **Cotton, Albert.***Química Inorgánica Avanzada.* 4. s.l. : Limusa, 2006.
22. **Gill, J. Mayerle, J. Welcker, P. Lewis, D. Ucko, D. Barton, D. Stowens, D. Lippard, S.** 1976, *Inorganic Chemistry*, Vol. 15, pp. 1155 - 1168.
23. **Bowmaker, Graham. Clark, George. Yuen, Paul.** 1976, *J. C. S. Dalton*, p. 2329.
24. **Axtell, Darrell. Good, Bennie. Porterfield, William. Yoke, John.** 1973, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 95, p. 4555.
25. **Hathaway., B. J.***Comprehensive Coordination Chemistry.* Oxford : Pergamon, 1987. Vol. 4.
26. **Mann, Frederick G. Urdie, Donald. Wells, Alexander.** 1936, *J. Chem. Soc.*, Vol. 1503, p. 1826.
27. **Wells, A. F.** 1936, *Kristallogen*, Vol. 94, p. 447.
28. **Altaf, Muhammad. Stoeckli-Evans, Helen.** 2010, *Inorgánica Chimica Acta.*, Vol. 363, pp. 2567-2573.
29. **Churchill, Melvyn Rowen. Donahue, Judith. Rotella, Frank.** 5, 1973, *Inorganic Chemistry*, Vol. 13, pp. 1065-1071.
30. **Churchill, Melvyn Rowen. Donahue, Judith. Rotella, Frank.** 9, 1975, *Inorganic Chemistry*, Vol. 14, pp. 2041 - 2047.

31. **Ermolat'ev, Denis. Feng, Huangdi. Song, Gonghua. Van der Eycken, Erik.** 2014, European Journal of Organic Chemistry, Vol. 24, pp. 5346-5350.
32. **Yamamoto, Y. Hayashi, H. Saigoku, T. Nishiyama, H.** 2005, J. Am. Chem. Soc, Vol. 127, pp. 10804-10805.
33. **Harvey, Daniel. Sigano, Dina.** 1996, J. Org. Chem., Vol. 61, pp. 2268 - 2272.
34. **Ermolat'ev, Denis. Bariwal, Jitender. Steenackers, Hans. De Keersmaecker, Sigrid. Van der Eycken, Erik.** 2010, Angewandte Chemie, Vol. 49, pp. 9465 - 9468.
35. **Yan, B. Liu, Y.** 2007, Org. Lett., Vol. 9, pp. 4323 - 4326.
36. **Lee, E.** 2007, J. Org. Chem., Vol. 21, pp. 3503 - 3507.
37. **Magueur, Guillaume. Crousse, Benoit. Bonnet-Delpon, Danièle.** 2005, Tetrahedron Letters, Vol. 46, pp. 2219–2221.
38. **Benaglia, Maurizio. Negri, Diego. Dell'Anna, Gianmaria.** 2004, Tetrahedron Letters, Vol. 45, pp. 8705 - 8708.
39. **Wetzel, Corina.** 2011, Inorganic Chemistry, Vol. 50, pp. 7863 - 7870.
40. **Wei, C.** 2003, J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, pp. 9584 - 9585.
41. **Hua, L.** 2005, Chin. J. Chem, Vol. 23, pp. 1076 - 1080.
42. **Yadav, J.** 2009, Tetrahedron Letters, Vol. 50, pp. 3493 - 3495.
43. **Das, B.** 2011, Synthesis, pp. 2625 - 2628.
44. **Seidel, Daniel.** 2014, Organic Chemistry Frontiers, Vol. 1, pp. 426 - 429.
45. **Shanghi, H. Khoshnood, A. Khalifeh, R.** 2012, Iranian Journal of Science & Technology, pp. 25 - 35.
46. **Naeimi, Hossein. Moradian, Mohsen.** 2013, Appl. Organomet. Chem., Vol. 27, pp. 300-306.
47. **Li, Pinhua. Wang, Lei. Zhang, Yicheng. Wang, Min.** 2008, Tetrahedron Letters, Vol. 49, pp. 6650 - 6654.
48. **Girrane, Abdessamad. Álvarez, Eleuterio. García, Hermenegildo. Corma, Avelino.** 2014, Chemistry a European Journal, Vol. 20, pp. 14317 - 14328.
49. **Fisher, Christian.** 2001, Organic Letters, Vol. 3, pp. 4319 - 4321.
50. **Aliaga, M. Ramón, D. Yus, M.** 2010, Org. Biomol. Chem., Vol. 8, pp. 43-46.

51. **Park, Soon. Alper, Howard.** 2005, Chem. Commun., Vol. 10, pp. 1315-1317.
52. **Abdollahi-Alibeik, M. Moaddeli, A.** 2014, RSC Adv, Vol. 4, pp. 39759-39766.
53. **Naeimi, Hossein. Moradian, Mohsen.** 2014, Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 25, pp. 429 - 434.
54. **Perrin, D.** *Purification of Laboratory Chemicals.* Tercera Edición. Londres : Pergamon Press, 1989.
55. **Chen, H-B.**; Zhao, Y.; Liao, Y. *RSC Adv.* **2015**, 5, 37737-37741.
- 56 **Chen, M-T.**; Landers, b.; Navarro, O.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2206-2208.
- 57 **Wetzel, C.**; Kunz, P. C. Thiel, I.; Spingler, B. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 7863–7870.
- 58 **Kar-Yan Lo, V.**; Liu, Y.; Wong, M-K.; Che C-M * *Org. Lett.* **2006**, 8(8), 1529-1532.