

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUIMICA



**“EVALUACIÓN CATALÍTICA DE COMPLEJOS DE Cu(I)-FOSFOL EN LA SÍNTESIS
DE PROPARGILAMINAS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE TRES
COMPONENTES”**

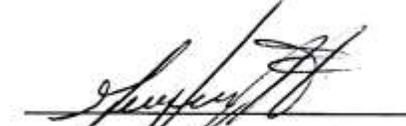
Trabajo Especial de Grado
presentado ante la ilustre Universidad
Central de Venezuela por la Br. Rocío
de las Nieves Rivera Sánchez, para
optar por el título de Licenciada en
Química.

Caracas, Marzo, 2016

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Trabajo Especial de Grado titulado:

“EVALUACIÓN CATALÍTICA DE COMPLEJOS DE Cu(I)-FOSFOL EN LA SÍNTESIS DE PROPARGILAMINAS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE TRES COMPONENTES”

Presentado por la Br. Rocío de las Nieves Rivera Sánchez, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.



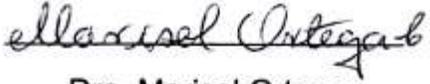
Dra. Mary Lorena Araujo

(Tutor)



Dra. Yomaira Otero

(Tutor)



Dra. Marisol Ortega

(Jurado)



Dr. Rafael Rodríguez

(Jurado)

Caracas, Marzo, 2016

Yo Doctora Mary Lorena Araujo, Profesora Titular e Investigadora del Centro de Equilibrios en Solución de la Escuela de Química de la Universidad Central de Venezuela y la Doctora Yomaira Otero, Investigadora del Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, certificamos que, el presente Trabajo Especial de Grado, titulado:

“EVALUACIÓN CATALÍTICA DE COMPLEJOS DE Cu(I)-FOSFOL EN LA SÍNTESIS DE PROPARGILAMINAS MEDIANTE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE TRES COMPONENTES”

que presenta el Br. Rocío de las Nieves Rivera Sánchez, para aspirar al Título de Licenciado en Química, ha sido realizado en los laboratorios de Química de los Metales de Transición y Fisicoquímica Orgánica ubicados en el Centro de Química del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, bajo nuestra dirección, durante los años 2014 y 2016, y con esta fecha autorizamos su presentación. Caracas, Marzo de 2016.



Dra. Mary Lorena Araujo



Dra. Yomaira Otero

RESUMEN

Los ligandos fosfoles **2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol** y **2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol**, se sintetizaron mediante el método de Fagan-Nugent a partir de los precursores diínicos 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino y 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino, respectivamente. Cada uno de estos fosfoles se hizo reaccionar con cloruro de cobre en una relación estequiométrica 2:1 para dar los complejos, **cloro-bis(2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol)cobre(I) (Cu-F1)** y **cloro-bis(2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenil fosfol)cobre(I) (Cu-F2)**.

Los complejos **Cu-F1** y **Cu-F2** se caracterizaron por RMN de ^{31}P , ^1H y ^{13}C en una y dos dimensiones, y ESI-MS. Adicionalmente, al complejo **Cu-F2** se le realizaron estudios de RMN de ^{31}P y ^1H a temperatura variable debido a que presentó comportamiento fluxional en solución producto de la rotación de los ligandos fosfoles mediante el enlace Cu-P, la cual conduce a un equilibrio de dos isómeros conformacionales. Una vez determinadas las estructuras de los complejos de Cu(I)-fosfol, se procedió a evaluar su uso como catalizadores en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento libres de solvente. Inicialmente se optimizaron las condiciones empleando como reacción modelo la síntesis de **N-(1,3-difenil-1-prop-2-in)piperidina (P1)**, en la cual se utilizó benzaldehído, piperidina y fenilacetileno en relación estequiométrica 1:1,1:1,5, variado los parámetros de tiempo, temperatura y carga catalítica. Así, las condiciones óptimas resultaron ser: 0,5 mol % de catalizador, 100°C y 1 hora de reacción, con conversiones superiores al 99%.

Para extender el alcance de la reacción se sintetizaron una variedad de propargilaminas, tales como: **N-(1,3-difenil-1-prop-2-in)pirrolidina (P2)**, **N-(3-fenil-1-**

propil-prop-2-in)piperidina (P3) y N-(3-fenil-1-propil-prop-2-in)pirrolidina (P4). Los resultados obtenidos revelaron que bajo las condiciones de reacción indicadas, los complejos **Cu-F1** y **Cu-F2**, mostraron ser altamente activos con rendimientos superiores al 96% para catalizar las reacciones de acoplamiento de fenilacetileno, aldehídos alifáticos y aromáticos (butiraldehído y benzaldehído), y aminas cíclicas (piperidina y pirrolidina). Este tipo de complejos resultaron ser sistemas catalíticos eficientes en comparación a los reportados en la literatura, ya que se emplearon tiempos de reacción más cortos, ausencia de solvente y una carga catalítica relativamente baja. Así, desde el punto de vista económico y ecológico resulta beneficioso el uso de los complejos de Cu(I)-fosfol como catalizadores en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento, respecto a otras metodologías.

Palabras clave: fosfol, complejo, Cu(I)-fosfol, movimiento fluxional, catalizador, triple acoplamiento, propargilamina.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Carmen y David, quienes amo infinitamente y me apoyaron incondicionalmente a lo largo de este laborioso trayecto, además de enseñarme a ser una mejor persona cada día con gran humildad.

A mi hermosa Universidad Central de Venezuela por ayudarme a “vencer las sombras” a través de una excelente formación académica y humana, de la cual estoy sumamente orgullosa.

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) por suministrarme los recursos necesarios para la elaboración de este trabajo, en particular a la Dra. Yomaira Otero y el Dr. Juan Manuel García por el aprendizaje brindado.

A los laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear y Espectroscopia de Masas del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, en especial a la Lic. Daniela Briceño.

A los Profesores Mary Lorena Araujo, Marisol Ortega y Rafael Rodríguez, quienes con sus consejos y observaciones contribuyeron con la elaboración de este proyecto.

A mis amigos por apoyarme en todo momento y sacarme sonrisas en los momentos difíciles.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	15
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Fosfoles y sus características estructurales	17
2.2 Aromaticidad de los fosfoles	18
2.3 Síntesis de fosfoles.....	20
2.4 Química de coordinación de los fosfoles	23
2.5 Aplicaciones de los ligandos fosfoles en reacciones de catálisis homogénea	25
2.6 Propargilaminas	29
2.7 Síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes	31
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo general.....	39
3.2 Objetivos específicos	39
4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	41
4.1 Procedimiento general	41
4.2 Síntesis de los derivados fosfol	42
• Síntesis del 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F1)	42
• Síntesis del 2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F2)	44

4.3 Síntesis de los complejos Cu(I)-fosfol.....	46
• Síntesis del complejo cloro–bis(2,5–bis(2–tionil)[3,4]ciclohexano–1–fenil fosfol)cobre(I) (Cu-F1).....	46
• Síntesis del complejo cloro–bis(2,5–bis(2–piridil)[3,4]ciclohexano–1–fenil fosfol)cobre(I) (Cu-F2).....	48
4.4 Procedimiento general para la síntesis de las propargilaminas	49
• Cálculo del porcentaje de conversión.....	51
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	53
5.1 Caracterización de los derivados fosfol	53
• Caracterización de F1	53
• Caracterización de F2	56
5.2 Caracterización de los complejos Cu(I)-fosfol.....	59
• Caracterización del complejo Cu-F1	60
• Caracterización del complejo Cu-F2	64
5.3 Evaluación catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento.....	73
• Optimización de las condiciones de reacción.....	73
• Evaluación catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol	77
5.4 Caracterización de las propargilaminas.....	79
• Caracterización de la propargilamina P1.....	80

• Caracterización de la propargilamina P2.....	83
• Caracterización de la propargilamina P3.....	86
• Caracterización de la propargilamina P4.....	88
6. CONCLUSIONES.....	91
7. BIBLIOGRAFÍA.....	93
8. APÉNDICE	96
8.1 Caracterización del 1,8–di(2–tionil)octa–1,7–diino	96
8.2 Caracterización del 1,8–di(2–piridil)octa–1,7–diino	97

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de fosfoles por el método de cicloadición de Mathey ⁽⁹⁾	21
Esquema 2. Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de cicloadición ⁽¹⁰⁾	21
Esquema 3. Síntesis de los 2,5-diarilfosfoles por el método de Fagan-Nugent ⁽¹¹⁾	22
Esquema 4. Reacción general del acoplamiento de Sonogashira ⁽¹³⁾	23
Esquema 5. Distintos métodos para la síntesis de propargilaminas.....	32
Esquema 6. Mecanismo tentativo para la síntesis de propargilaminas por medio de una reacción de acoplamiento de tres componentes.	33
Esquema 7. Síntesis de 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino.	42
Esquema 8. Síntesis del derivado 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F1)....	43
Esquema 9. Síntesis de 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino.	44
Esquema 10. Síntesis del derivado 2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F2). 45	
Esquema 11. Síntesis del complejo Cu-F1.....	47
Esquema 12. Síntesis del complejo Cu-F2.....	48
Esquema 13. Síntesis general de las propargilaminas.....	49
Esquema 14. Reacción modelo para la optimización de las condiciones de reacción. .	74

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de los primeros fosfoles sintetizados.	17
Figura 2. Posibles estructuras de resonancias para los fosfoles, relacionadas con las planteadas para los heterociclos tipo pirrol, tiofeno y furano.....	18
Figura 3. Barrera de inversión piramidal de los fosfoles.....	19
Figura 4. Orden decreciente de aromaticidad respecto a criterios estructurales.	20
Figura 5. Modos de coordinación del fosfol a un centro metálico.	23
Figura 6. Ejemplos de coordinación bidentada en complejos de Pt(I) ⁽¹⁶⁾ , Cu(I) ⁽¹⁴⁾ y Ag(I) ⁽¹⁵⁾ con 2,5-arilfosfoles.	24
Figura 7. Ejemplos de coordinación monodentada en complejos de Ag(I) y Cu(I) con 2,5-arilfosfoles ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾	25
Figura 8. Estructura general de las propargilaminas.	30
Figura 9. Propargilaminas empleadas como tratamiento para las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.....	31
Figura 10. Propargilaminas sintetizadas.....	50
Figura 11. Calculo del porcentaje de conversión.....	52
Figura 12. Espectro de RMN- ³¹ P del fosfol F1 en CD ₂ Cl ₂	54
Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H del fosfol F1 en CD ₂ Cl ₂	55
Figura 14. Espectro de RMN- ¹³ C del fosfol F1 en CD ₂ Cl ₂	56
Figura 15. Espectro de RMN- ³¹ P del fosfol F2 en CDCl ₃	57

Figura 16. Espectro de RMN- ¹ H del fosfol F2 en CDCl ₃	58
Figura 17. Espectro de RMN- ¹³ C del fosfol F2 en CDCl ₃	59
Figura 18. Espectro de masas de Cu-F1 en acetona.	60
Figura 19. Espectro de RMN- ³¹ P del complejo Cu-F1 en CD ₂ Cl ₂	62
Figura 20. Espectro de RMN- ¹ H del complejo Cu-F1 en CD ₂ Cl ₂	62
Figura 21. Espectro de RMN- ¹³ C del complejo Cu-F1 en CD ₂ Cl ₂	63
Figura 22. Estructura molecular propuesta para el complejo Cu-F1.....	64
Figura 23. Espectro de masas de Cu-F2 en MeOH.....	65
Figura 24. Espectro de RMN- ³¹ P a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl ₃	66
Figura 25. Espectro de RMN- ¹ H a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl ₃	66
Figura 26. Espectro de RMN- ¹³ C a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl ₃	67
Figura 27. Espectros de RMN- ³¹ P realizados a temperatura variable para el complejo Cu-F2. (A) RMN- ³¹ P en DMSO- <i>d</i> ₆ realizado entre 25 y 75°C. (B) RMN- ³¹ P en CD ₂ Cl ₂ realizado entre -80 y 25°C.....	69
Figura 28. Espectros de RMN- ¹ H realizados a temperatura variable para el complejo Cu-F2. (A) RMN- ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ realizado entre 25 y 75°C. (B) RMN- ¹ H en CD ₃ Cl realizado entre -45 y 25°C.	71
Figura 29. Estructura molecular propuesta para el complejo Cu-F2.....	72
Figura 30. Equilibrio fluxional propuesto para el complejo Cu-F2.....	73
Figura 31. Espectro de RMN- ¹ H de P1 en CDCl ₃ (>99% de conversión). Condiciones de reacción: 0,5 mol % de Cu-F1, 100°C y 1 hora.	76

Figura 32. Espectro de RMN- ¹ H de P1 en CDCl ₃ (99% de conversión). Condiciones de reacción: 0,5 mol % de Cu-F2, 100°C y 1 hora.	76
Figura 33. Espectro de RMN- ¹ H de P1 en CDCl ₃	81
Figura 34. Espectro de RMN- ¹³ C de P1 en CDCl ₃	82
Figura 35. Espectro de masas de P1 en MeOH.	83
Figura 36. Espectro de RMN- ¹ H de P2 en CDCl ₃	84
Figura 37. Espectro de RMN- ¹³ C de P2 en CDCl ₃	85
Figura 38. Espectro de masas de P2 en MeOH.	86
Figura 39. Espectro de RMN- ¹ H de P3 en CDCl ₃	87
Figura 40. Espectro de masas de P4 en MeOH.	88
Figura 41. Espectro de RMN- ¹ H de P4 en CDCl ₃	89
Figura 42. Espectro de masas de P4 en MeOH.	90
Figura 43. Espectro de RMN- ¹ H de 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino en CDCl ₃	96
Figura 44. Espectro de RMN- ¹ H de 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino en CDCl ₃	97

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hidrogenación por transferencia de cetonas, catalizada por complejos de Ru-fosfol ⁽¹⁸⁾	26
Tabla 2. Cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por complejos Au(I)-fosfol ⁽²⁰⁾	27
Tabla 3. Ciclopropanación de olefinas catalizadas por complejos Au(I)-fosfol.....	28
Tabla 4. Hidroformilación de estireno catalizada por complejos de Rh(III)-fosfol y Rh(I)-fosfol ⁽¹⁹⁾	29
Tabla 5. Síntesis de 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina.....	35
Tabla 6. Síntesis de 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina.....	36
Tabla 7. Síntesis de propargilaminas empleando catalizadores de [Cu(TS)PPh ₃] ⁺ X, X=Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ , CN ⁻	37
Tabla 8. Síntesis de propargilaminas empleando el precursor catalítico C16.....	38
Tabla 9. Optimización de las condiciones de reacción.....	75
Tabla 10. Reacciones de triple acoplamiento catalizadas por los complejos Cu-F1 y Cu-F2 bajo condiciones libre de solvente.....	77
Tabla 11. Comparación de la actividad catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol con otros sistemas catalíticos.....	79

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de propargilaminas ha tenido un creciente interés durante los últimos años debido a su importancia en el área farmacéutica y a su aplicabilidad como bloques de construcción para la preparación de heterociclos nitrogenados, así como intermediarios clave para la síntesis de productos naturales ^{(1) (2) (3) (4)}. Por ejemplo, algunos derivados propargilaminas han sido empleados para el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos, tales como las enfermedades del Parkinson y el Alzheimer ⁽⁵⁾.

Unos de los métodos más utilizados para la síntesis de propargilaminas consiste en reacciones de acoplamiento de tres componentes: aldehído, amina secundaria o primaria y alquino, catalizada por un complejo de metal de transición. Este tipo de reacciones, conocida también como reacciones de acoplamiento A³, o reacciones multicomponentes (por sus siglas en inglés MCRs), permiten sintetizar moléculas complejas a partir de dos o más bloques de construcción simples, en un único paso de reacción. De este modo, se logra reducir el tiempo de reacción, ahorrar solvente y energía, así como reducir la formación de subproductos. Estas ventajas hacen atractivo al referido método sintético desde el punto de vista económico y ecológico.

En las reacciones de triple acoplamiento se han empleado catalizadores con diversos metales de transición para generar la activación C-H de los alquinos terminales. A pesar de la gran variedad de catalizadores empleados, los complejos de cobre, más concretamente de Cu(I), siguen siendo de los más ampliamente utilizados y estudiados, debido a su bajo costo y gran abundancia en la naturaleza ⁽⁵⁾.

Aunque se han empleado diversas sales y/o complejos de cobre como catalizadores en las reacciones de acoplamiento A^3 , existen pocos trabajos referentes a la utilización de complejos de cobre con ligandos fosforados en su estructura, particularmente de complejos de Cu(I)-fosfina ⁽⁶⁾. Los fosfoles suelen ser considerados como un tipo de fosfina terciaria, con propiedades estructurales interesantes que le confieren características excepcionales y bastante particulares en cuanto a su reactividad. Por ello, han sido empleados como ligandos en catalizadores para diversas reacciones tales como hidrogenación, alilación e hidroformilación de olefinas y epóxidos, entre otras ⁽⁷⁾. En estos sistemas, los fosfoles han demostrado su excelente actividad y/o selectividad catalítica a bajas temperaturas y presiones. Además de esto, los fosfoles poseen gran potencial de aplicación en dispositivos electrónicos, tales como celdas fotovoltaicas, diodos emisores de luz orgánicos o basados en polímeros (OLEDs, PLEDs por sus siglas en inglés), dispositivos ópticos no lineales o sensores poliméricos. Por lo que, debido a las interesantes características estructurales y diversas aplicaciones de los fosfoles, nos hemos interesado en evaluar la actividad catalítica de complejos de Cu(I)-fosfol en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fosfoles y sus características estructurales

Los fosfoles son compuestos que poseen una estructura análoga a la de los pirroles y se caracterizan por ser heterociclos de cinco miembros formados por cuatro átomos de carbono y un átomo de fósforo. El primer fosfol fue sintetizado en el año 1953, seguido del pentafenilfosfol en 1959, pero el precursor 1H-fosfol no fue descrito sino hasta 1983 (figura 1) ⁽⁸⁾.

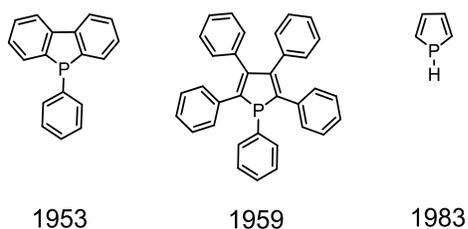


Figura 1. Estructura de los primeros fosfoles sintetizados.

En general, los fosfoles más simples son materiales incoloros de olor desagradable, los cuales deben ser manipulados bajo atmosfera inerte, ya que pueden oxidarse fácilmente. Aquellos que poseen en su estructura sustituyentes π -conjugados son menos volátiles y más resistentes a la oxidación ⁽⁷⁾. Dado su carácter no polar, los fosfoles se caracterizan por su baja solubilidad en agua, sin embargo, la solubilidad en solventes polares puede ser modificada al incluir en su estructura grupos funcionales polares.

2.2 Aromaticidad de los fosfoles

Inicialmente el interés que se mostraba en la química de los fosfoles estaba centrado en su posible aromaticidad, ya que estos poseen una estructura similar a otros heterociclos aromáticos, tales como: pirroles, tiofenos y furanos, los cuales pueden deslocalizar su sistema de seis electrones π en el anillo. Así, las posibles estructuras de resonancia del fosfol (**figura 2**) se basan en las propuestas para sus heterociclos análogos ⁽⁷⁾.

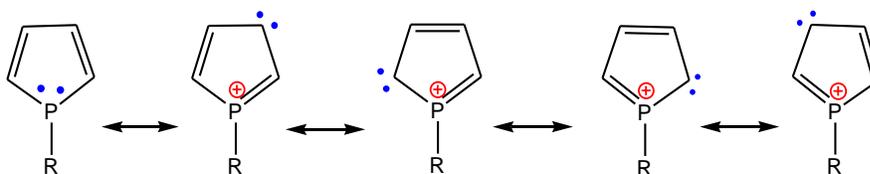


Figura 2. Posibles estructuras de resonancias para los fosfoles, relacionadas con las planteadas para los heterociclos tipo pirrol, tiofeno y furano.

La aromaticidad de los fosfoles ha sido de gran controversia debido a sus propiedades electrónicas, ya que en los fosfoles el átomo de fósforo posee una hibridación sp^3 con un par de electrones solitarios de elevado carácter s, que genera una interacción ineficiente con el sistema π de los carbonos diénico y por tanto conlleva a un bajo carácter aromático en el heterociclo ⁽⁹⁾.

Sin embargo, estudios de RMN a bajas temperaturas han demostrado que la baja barrera de inversión piramidal del fósforo en los fosfoles (16 kcal/mol) en comparación a la de una fosfina cíclica (36 kcal/mol), se debe a la superposición entre el par de

electrones solitarios del átomo de fósforo y el sistema diénico del anillo. Por lo que, se genera una deslocalización electrónica altamente estabilizada en el estado de transición que conlleva a una configuración plana del sistema y por tanto evidencia su aromaticidad (figura 3) ^{(7) (9)}.

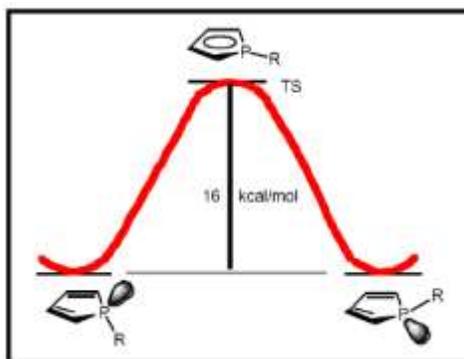


Figura 3. Barrera de inversión piramidal de los fosfoles.

La aromaticidad de los fosfoles puede ser modificada realizando variaciones en su estructura debido a la hiperconjugación que involucra el enlace σ exocíclico P-R con el sistema π del dieno al introducir, por ejemplo, sustituyentes deficientes o ricos en electrones en las posiciones 2 y/o 5 del anillo fosfol. Por lo tanto, dependiendo de sus características estructurales, los fosfoles pueden considerarse como sistemas “ligeramente” aromáticos, que al compararlos en una serie de anillos de cinco miembros con un heteroátomo y un fragmento dieno resulta en el siguiente orden de aromaticidad (figura 4).

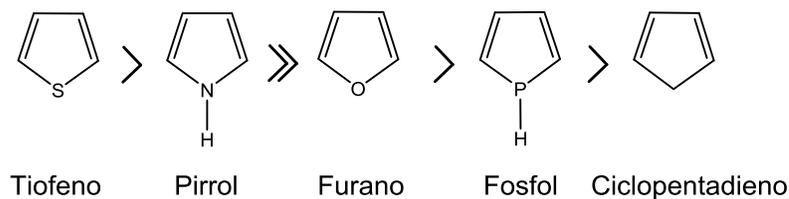
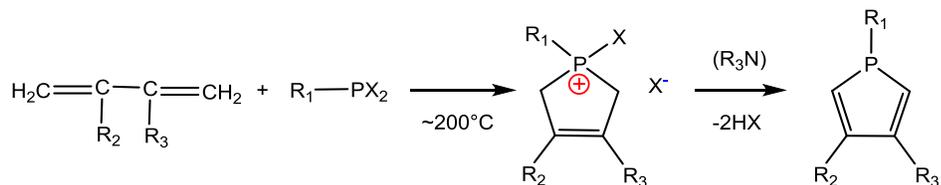


Figura 4. Orden decreciente de aromaticidad respecto a criterios estructurales.

2.3 Síntesis de fosfoles

En la actualidad existen distintas metodologías para la síntesis de fosfoles⁽¹⁰⁾, pero los más empleados resultan ser el método de cicloadición [4+1] o [3+2] (cicloadductos de McCormack) y el método de Fagan–Nugent.

La síntesis de fosfoles propuesta por Mathey⁽⁹⁾ se basa en la cicloadición de dienos con alquil o aril-dihaloarilfosfinas, para generar sales de halofosfonio, las cuales sufren deshidroalogenación con aminas terciarias (**esquema 1**). Este método no es del todo eficiente, ya que al no ser selectivo genera productos no deseados, tales como las sales de 2-halofosfolenio. Sin embargo, ha permitido obtener un gran número de fosfoles inaccesibles mediante otras vías de síntesis.

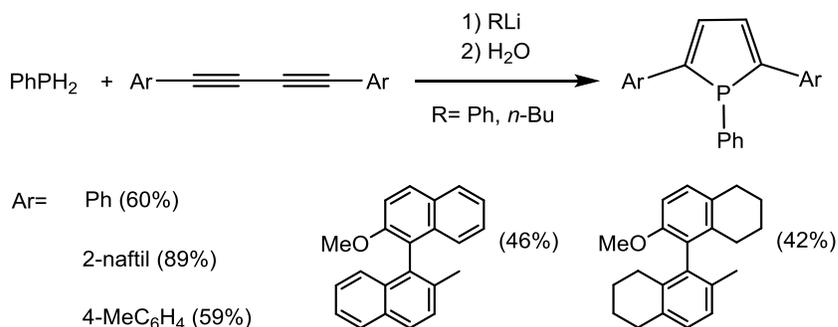


X= Cl, Br

3,4	R ¹	R ²	R ³
a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
b	C ₆ H ₅	H	CH ₃
c	C ₆ H ₅	H	H
d	-CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
e	CH ₃	CH ₃	CH ₃

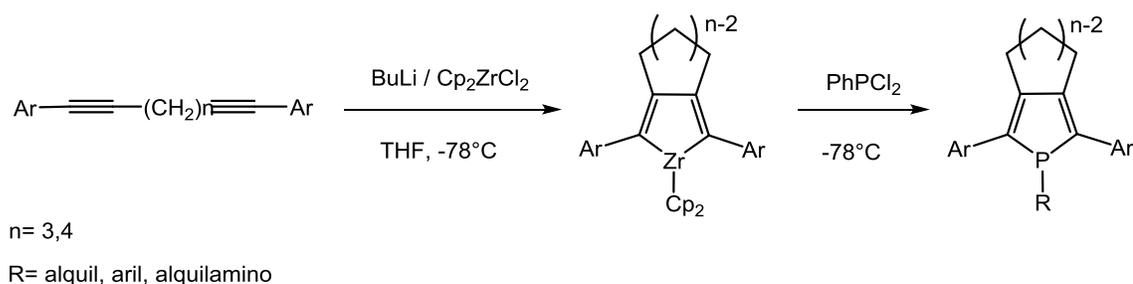
Esquema 1. Síntesis de fosfoles por el método de cicloadición de Mathey ⁽⁹⁾.

Las primeras síntesis de derivados fosfoles 2,5-sustituídos por medio del método de cicloadición (**esquema 2**), se basaron principalmente en la obtención de fosfoles con sustituyentes fenilos. Se parte de sales de clorofosfonio generadas por medio de una reacción sencilla entre PhPCl₂ y 1,3-dienos a altas temperaturas, donde la etapa de cicloadición es promovida por la adición de un catalizador, tal como: BuLi, PhLi, CuCl, KOH o AIBN, obteniendo en la mayoría de los casos bajos rendimientos de reacción ⁽⁹⁾ (10).



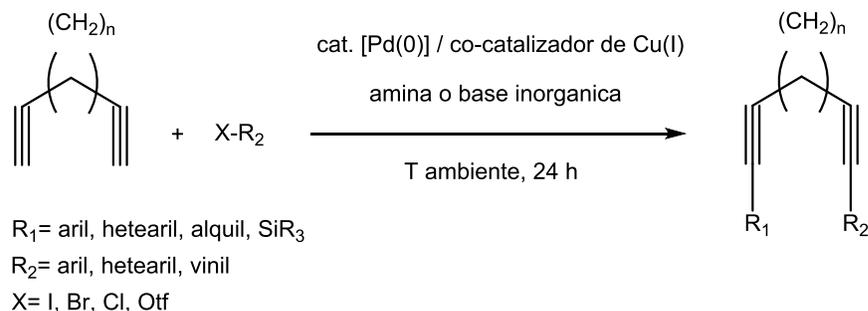
Esquema 2. Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de cicloadición ⁽¹⁰⁾.

A diferencia del método de cicloadición, el método propuesto por Fagan-Nugent genera excelentes resultados para la obtención de fosfoles con sustituyentes π conjugados en las posiciones 2 y 5 del heterociclo. Este método consiste en el acoplamiento oxidativo intramolecular entre un diino funcionalizado y un complejo de zirconio, generando un ciclo de zirconopentadieno, el cual sirve de intermediario organometálico para reaccionar con una dihalogenofosfina, que posteriormente genera el correspondiente fosfol con altos rendimientos ^{(10) (11) (12)} (**esquema 3**).



Esquema 3. Síntesis de los 2,5-diarilfosfoles por el método de Fagan-Nugent ⁽¹¹⁾.

Los precursores diénicos funcionalizados con sistemas π -conjugados son sintetizados mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira (**esquema 4**) ⁽¹³⁾, a partir del diino terminal con el halogenuro de arilo correspondiente a fin de obtener la sustitución 2,5 deseada.



Esquema 4. Reacción general del acoplamiento de Sonogashira ⁽¹³⁾.

2.4 Química de coordinación de los fosfoles

Los fosfoles exhiben una gran versatilidad como ligandos debido a que pueden coordinarse a los centros metálicos de diferentes maneras, siendo dadores de dos, cuatros y seis electrones. Se donan dos electrones cuando sólo el par de electrones libres del fósforo toma parte en la coordinación (k^1), cuatro electrones con el sistema dieno ($\eta^2:\eta^2$) y seis electrones cuando ambos modos de coordinación operan simultáneamente ($\mu_3:k^1:\eta^2:\eta^2$ o $\mu-k^1:\eta^4$) ⁽⁷⁾ (**figura 5**).

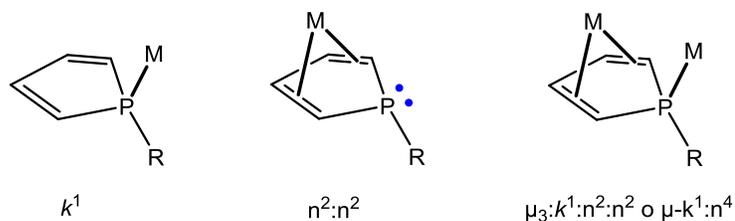


Figura 5. Modos de coordinación del fosfol a un centro metálico.

Sin embargo, el número de electrones que aporta el fosfol puede variar si éste forma una nueva especie fosforada o si existe coordinación por algún sustituyente presente en el anillo fosfol. Así, los fosfoles con sustituyentes heterocíclicos en las posiciones 2 y 5 del anillo fosfol pueden exhibir un modo de coordinación bidentada, que involucra el par de electrones del átomo de fósforo y del heteroátomo del sustituyente. Por ejemplo, en los complejos C1, C2, C3 y C4, el derivado fosfol se coordina de manera bidentada a centros metálicos de Cu(I) ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾, Ag(I) ⁽¹⁵⁾ y Pt(I) ⁽¹⁶⁾, a través del par de electrones del átomo de fósforo y de los electrones libres del átomo de nitrógeno del grupo piridil (**figura 6**).

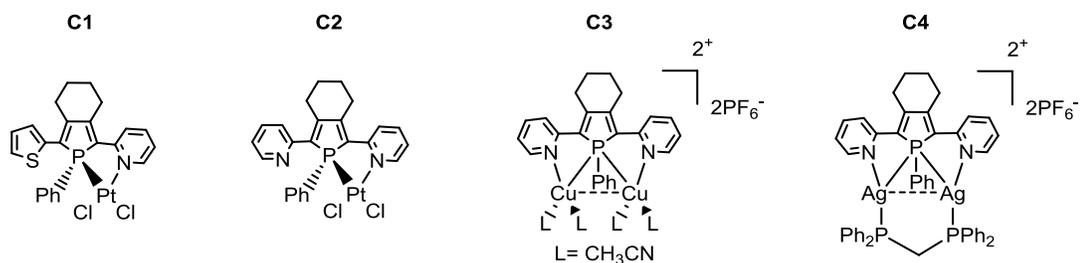


Figura 6. Ejemplos de coordinación bidentada en complejos de Pt(I) ⁽¹⁶⁾, Cu(I) ⁽¹⁴⁾ y Ag(I) ⁽¹⁵⁾ con 2,5-arilfosfoles.

Sin embargo, este tipo de 2,5-diarilfosfoles se pueden coordinar al centro metálico principalmente por el par de electrones libres del átomo de fósforo y formar complejos del tipo C5, C6 y C7 ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ (**figura 7**).

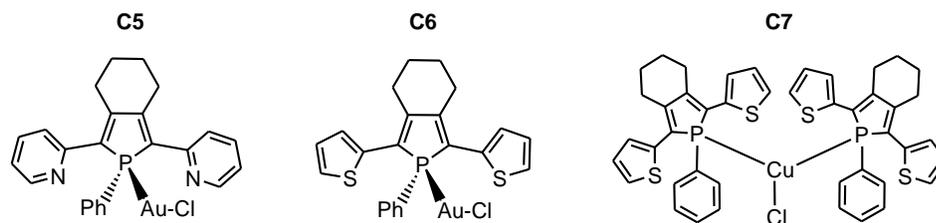
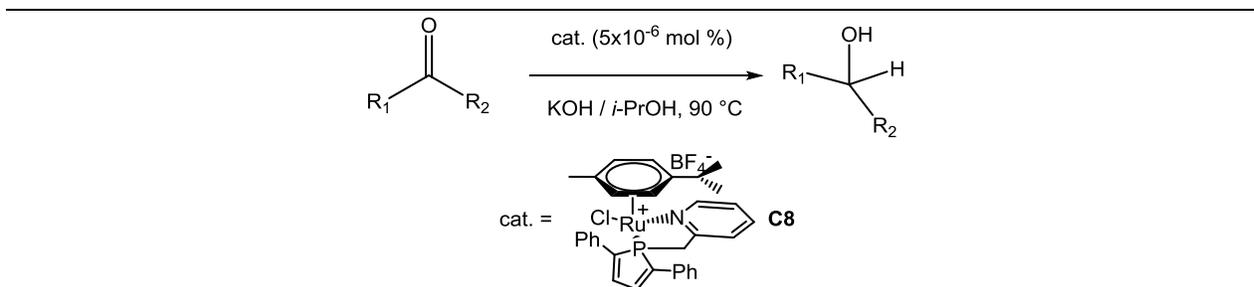


Figura 7. Ejemplos de coordinación monodentada en complejos de Ag(I) y Cu(I) con 2,5-arilfosfoles ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾.

2.5 Aplicaciones de los ligandos fosfoles en reacciones de catálisis homogénea

Complejos de metales de transición con ligandos tipo fosfol han sido empleados como catalizadores para diversas reacciones en fase homogénea, tales como: hidrogenación de cetonas ⁽¹⁸⁾, alilación e hidroformilación de olefinas y epóxidos ⁽¹⁹⁾.

François Mathey y Pascal Le Floch ⁽¹⁸⁾ emplearon un complejo de Ru-fosfol (C8) como catalizador en reacciones de hidrogenación por transferencia de cetonas. En este estudio se determinó que las cetonas alifáticas y aromáticas se transforman fácilmente en sus correspondientes alcoholes secundarios, aunque las cetonas con anillos aromáticos demostraron ser más reactivas, y por tanto generan mejores rendimientos (**tabla 1**).

Tabla 1. Hidrogenación por transferencia de cetonas, catalizada por complejos de Ru-fosfol⁽¹⁸⁾.

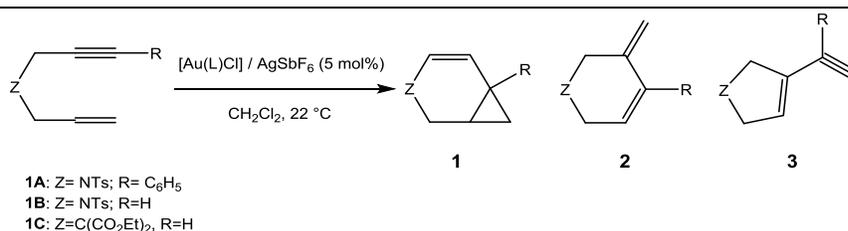
Reacción	Sustrato	% Rendimiento (15 h) ^[a]	% Rendimiento (60 h) ^[a]
1	4-heptanona	12	43
2	1,3-difenilacetona	19	55
3	ciclohexanona	100	-
4	<i>syn</i> -2,5-dimetilciclohexanona	100	-
5	acetofenona	90	100
6	2-acetilpiridina	87	100
7	benzofenona	77	100
8	4-bromoacetofenona	67	100
9	4-metoxiacetofenona	60	93
10	4,4-bismetoxibenzofenona	0	40

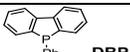
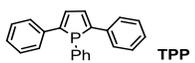
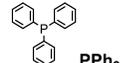
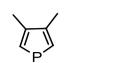
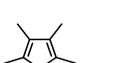
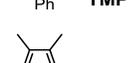
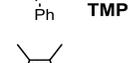
^[a] Datos determinados por ¹H-RMN o GC.

Complejos de Au(I)⁽²⁰⁾ del tipo [AuLCl] sustituidos con ligandos fosfoles (**tabla 2**), han sido empleados como catalizadores en reacciones de cicloisomerización de eninos y ciclopropanación de alquinos. Los complejos [Au(L)Cl] (L= DBP, TPP, PPh₃, DMP y TMP) mostraron ser catalizadores activos para la reacción de cicloisomerización de 1,6-

eninos, siendo el complejos [Au(TMP)Cl] el más activo de la serie debido a la habilidad σ -donadora del ligando TMP.

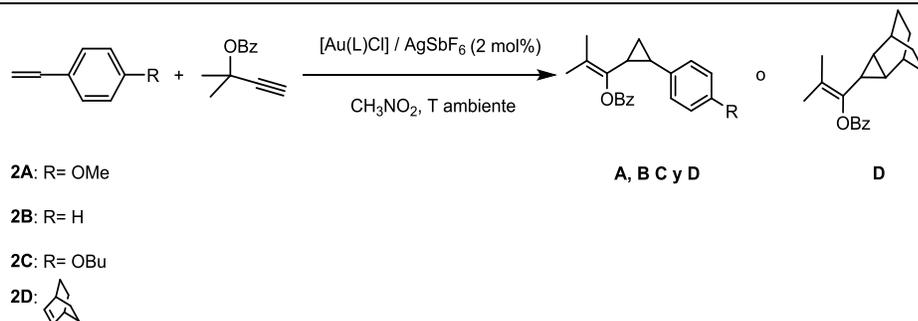
Tabla 2. Cicloisomerización de 1,6-eninos catalizada por complejos Au(I)-fosfol ⁽²⁰⁾.



Reacción	Enino	L	t (min)	% Conv.	Proporción ^[a] (1:2:3)
1	1A	 DBP	60	35	(100:0:0)
2	1A	 TPP	60	45	(100:0:0)
3	1A	 PPh ₃	60	71	(100:0:0)
4	1A	 DMP	60	<2	-
5	1A	 TMP	60	91	(95:0:5)
6	1B	 TMP	180	99	(0:90:10)
7	1C	 TMP	10	99	(0:85:15)

^[a] Datos determinados por ¹H-RMN.

Similares resultados fueron obtenidos para la ciclopropanación de alquinos catalizada por los complejos [Au(L)Cl] (L= DBP, TPP, PPh₃, DMP y TMP), donde el complejo [Au(TMP)Cl] resulto ser el más activo, conduciendo a porcentajes de conversiones cercanos al 100%.

Tabla 3. Ciclopropanación de olefinas catalizadas por complejos Au(I)-fosfol.

Reacción	Olefina	L	% Conv.	% Rto. ^[a]	<i>cis:trans</i> ^[b]
1	2A ^[c]	DBP	14	-	70:20
2	2A ^[c]	TPP	25	-	75:25
3	2A ^[c]	DMP	49	-	80:20
4	2A ^[c]	TMP	99	57	80:20
5	2A ^[c]	TMP	0	-	Producto indeseado
6	2B ^[c]	TMP	99	71	>99:<1
7	2C ^[c]	TMP	99	72	70:30
8	2D ^[d]	TMP	99	71	85:15

^[a] Rendimiento aislado.

^[b] Datos determinados por ¹H-RMN.

^[c] 4 equivalentes de olefina por 6 de alquino (20min).

^[d] 4 equivalentes de olefina por 6 de alquino (90min).

Por otro lado, complejos de Rh(III) y Rh(I) (C9 y C10 respectivamente) con ligandos fosfoles han sido empleados como catalizadores en reacciones de hidroformilación de estireno ⁽¹⁹⁾ (**tabla 4**). El complejo C9 resultó ser moderadamente activo luego de 16h de

reacción a 90°C. La moderada actividad de este complejos es atribuida a que durante la reducción del Rh(III) a Rh(I) ocurre una eliminación reductiva del HCl formado a partir del intermediario hidrocloorodio, que generalmente reduce la actividad del catalizador. La adición de un exceso de trietilamina incrementa el porcentaje de conversión al 99%, debido a que el HCl es eliminado en forma de sal ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$).

Tabla 4. Hidroformilación de estireno catalizada por complejos de Rh(III)-fosfol y Rh(I)-fosfol⁽¹⁹⁾.

$$\text{PhHC}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{Tolueno, 40-90 }^\circ\text{C, 100 bar}]{\text{CO / H}_2, \text{ cat.} = [\text{M}](\text{L})} \text{PhCH}(\text{CHO})\text{CH}_3 + \text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO} + \text{PhCH}_2\text{CH}_3$$

Reacción	Catalizador	T (°C)	t (h)	% Conversión ^[a]
1	C10(2 eq. de L)	40	20	82
2	C10 (2 eq. de L)	90	4	73
3	C9	90	4	-
4	C9	90	16	87
5	C9	40	70	-
6	C9 + Et ₃ N (5 eq.)	40	38	31
7	C9 + Et ₃ N (5 eq.)	90	4	99

^[a] Datos determinados por GC-MS.

2.6 Propargilaminas

Las propargilaminas son compuestos que presentan un átomo de carbono asimétrico en su estructura, donde dos de sus enlaces están conformados por un grupo amino y un alquino (**figura 8**).

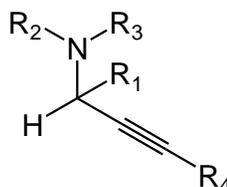
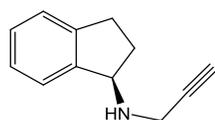
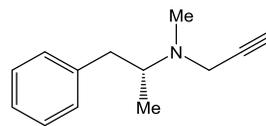


Figura 8. Estructura general de las propargilaminas.

Las propargilaminas son generalmente usadas en síntesis orgánica como precursores y versátiles bloques de construcción para la preparación de heterociclos nitrogenados, tales como: pirrolidinas ⁽¹⁾, pirroles ⁽²¹⁾, oxazolidinonas ⁽²⁾, aminoindolizinas ⁽³⁾ y 2-aminoimidazoles ⁽⁴⁾. Además, actúan como intermediarios claves para la construcción de compuestos biológicamente activos como isósteros, β -lactámas, sustratos de oxotremorina, péptidos conformacionalmente restringido y moléculas de uso farmacológico. Algunas propargilaminas (Resagilina y Deprenilo, **figura 9**) han demostrado ser potentes e irreversibles inhibidores de monoaminoxidasa tipo B, las cuales han sido empleadas para el tratamiento de desórdenes neuropsiquiátricos, tales como: las enfermedades del Parkinson y el Alzheimer ⁽⁵⁾.



Resagilina



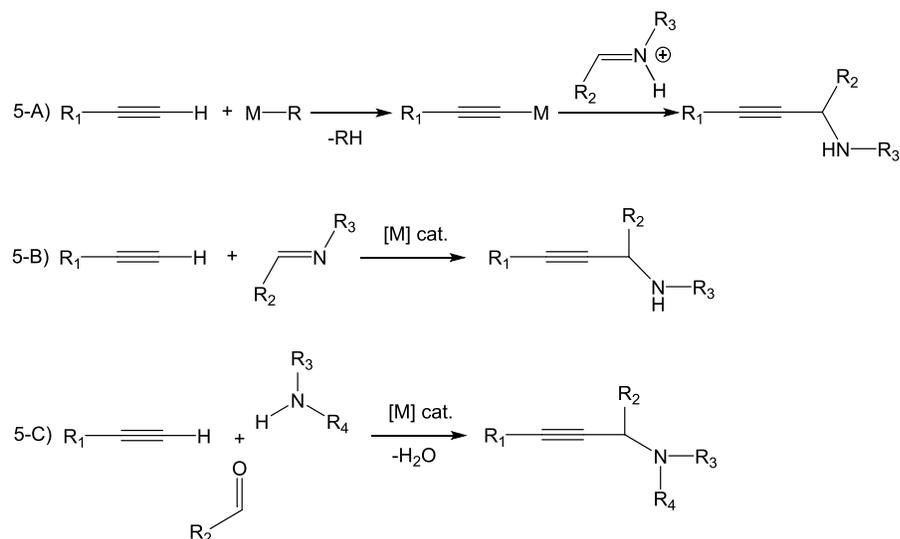
Deprenilo

Figura 9. Propargilaminas empleadas como tratamiento para las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.

2.7 Síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes

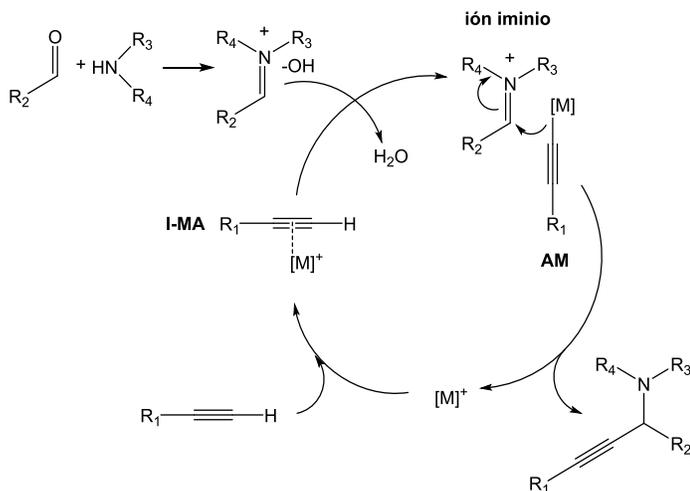
El método clásico para la síntesis de propargilaminas consiste en el ataque nucleofílico de un acetiluro metálico a una imina (**esquema 5, 5-A**). El acetiluro metálico es formado a partir de un alquino terminal y una base fuerte, tal como el butil-litio. Las cantidades estequiométricas del reactivo organometálico, así como su sensibilidad a la humedad, hacen poco atractivo este método sintético.

Un método sintético más conveniente implica la adición de un alquino terminal a una imina o enamina, catalizada por un metal de transición mediante la activación C-H del alquino terminal (**esquema 5, 5-B**). La idea de formar la imina o el ión iminio “*in situ*”, a partir de un aldehído y una amina, dio lugar a un versátil método sintético que implica una reacción de acoplamiento de tres componentes (aldehído, amina y alquino) catalizada por un metal de transición. Estas reacciones son conocidas comúnmente como reacciones de acoplamiento A^3 (**esquema 5, 5-C**). Las reacciones de acoplamiento A^3 son reacciones multicomponentes (MCRs) por medio de las cuales es posible sintetizar moléculas complejas a partir de simples bloques de construcción, en un único paso de reacción. Esta característica permite reducir el tiempo de reacción, ahorrar solvente y energía, así como reducir la formación de subproductos. Estas ventajas convierten a las reacciones de acoplamiento A^3 en un método sintético muy atractivo desde el punto de vista económico y ecológico.



Esquema 5. Distintos métodos para la síntesis de propargilaminas.

Un mecanismo tentativo para la reacción de acoplamiento de tres componentes involucra la activación C-H del alquino mediante un catalizador metálico. La formación del acetiluro metálico (AM) es hasta ahora pobremente entendida. Las bases débiles presentes en el medio de reacción (amina de partida y la propargilamina final) no son capaces de desprotonar directamente el alquino terminal, por tanto, primeramente pudiese formarse un intermediario metal π -alquino (I-MA), el cual aumenta la acidez de dicho protón, favoreciendo así su abstracción. El acetiluro metálico formado “*in situ*” reacciona con la imina o el ión iminio, resultando en la formación de una propargilamina con la simultánea regeneración del catalizador metálico (**esquema 6**).

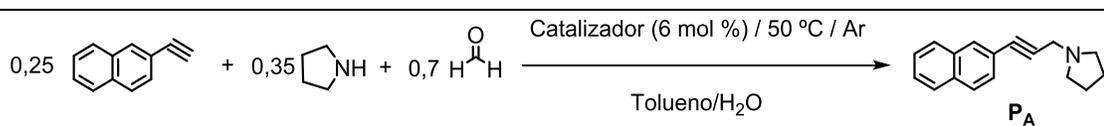
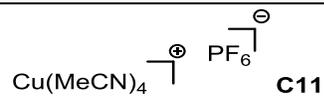
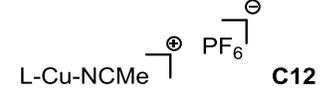
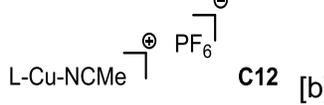
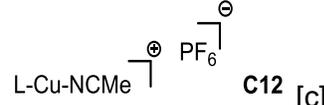
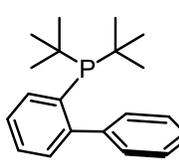
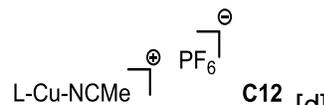
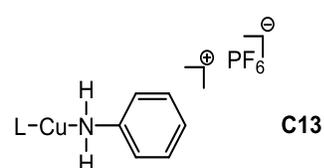
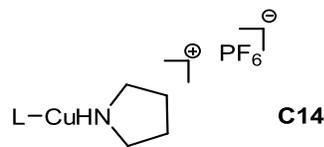


Esquema 6. Mecanismo tentativo para la síntesis de propargilaminas por medio de una reacción de acoplamiento de tres componentes.

Complejos con metales de transición han sido empleados como catalizadores para la síntesis de propargilaminas a partir de reacciones de triple acoplamiento entre un aldehído, una amina secundaria y un alquino. Estos procesos han incluido sales de Au(I), Au(II), Ag(II), Hg(I), In(III), Zn(II), Ni(II) ⁽²²⁾, Cu(I) ⁽²³⁾ ⁽⁵⁾ y Cu(II) ⁽²⁴⁾; complejos de Au(III)-Salen ⁽²⁵⁾, cobre modificado con nanopartículas esféricas de MCM-41 ⁽²⁶⁾, sales de cobre impregnadas con magnetita ⁽²⁷⁾ y complejos de Cu(I) ⁽⁶⁾ ⁽²⁸⁾, en condiciones homogéneas. Además, se han empleado líquidos iónicos de Cu(I) ⁽²⁹⁾ para catalizar las reacciones de acoplamiento A^3 , incluyendo irradiación de microondas y ultrasonido como fuentes de energía en presencia de sales de Cu(I) ⁽³⁰⁾ para este tipo de reacciones. A pesar que, se han empleado una gran variedad de catalizadores con metales de transición, los complejos de cobre, más concretamente de Cu(I), sigue siendo uno de los más ampliamente utilizados y estudiados, debido a su bajo costo y gran abundancia en la naturaleza ⁽⁵⁾.

Por su parte, complejos de Cu(I) con ligandos fosforados han sido empleados para la obtención de diferentes propargilaminas. En particular, complejos de Cu(I)-dialquilbifosfina ⁽⁶⁾ resultaron ser más eficientes para la síntesis de las propargilaminas 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina (P_A) y 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina (P_B), **tablas 5 y 6**, que la sal [Cu(MeCN)₄][PF₆] (C11). Posiblemente la estabilidad que presenta el catión de Cu(I) en las estructuras tipo C12, C13 y C14, en comparación con la sal C11, es responsable de la generación de rendimientos superiores al 90%. Además, se determinaron condiciones óptimas de reacción para la obtención de las propargilaminas P_A y P_B con buenos rendimientos (99%), empleando una carga catalítica menor al 6% mol del complejo C12, pero con mayores tiempos de reacción (entre 0,5 y 3 horas).

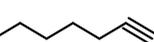
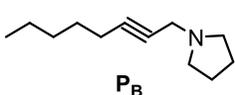
Tabla 5. Síntesis de 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina.

$0,25 \text{ } \text{C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} + 0,35 \text{ } \text{C}_4\text{H}_8\text{NH} + 0,7 \text{ } \text{HCHO} \xrightarrow[\text{Tolueno/H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol \%)} / 50 \text{ } ^\circ\text{C} / \text{Ar}}$ 					
Reacció n	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rto. ^[a]
1	 C11		2,0	100	94
2	 C12		0,2	100	99
3	 C12 [b]		0,5	100	99
4	 C12 [c]		1,5	100	99
5	 C12 [d]		3,0	100	99
6	 C13		0,2	100	98
7	 C14		0,2	100	99

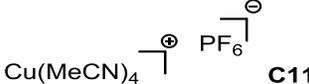
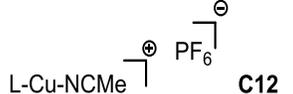
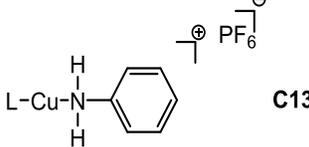
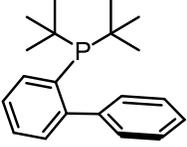
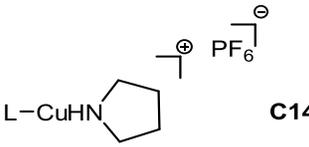
^[a] Porcentajes determinados por ¹H-RMN y CG.

^[b] 4 mol % de catalizador. ^[c] 2 mol % de catalizador. ^[d] 1 mol % de catalizador.

Tabla 6. Síntesis de 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina.

$0,25$  + $0,35$  + $0,7$ $\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}-\text{H}$ $\xrightarrow[\text{Tolueno}/\text{H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol\%)} / 50^\circ\text{C}/\text{Ar}}$ 

 P_B

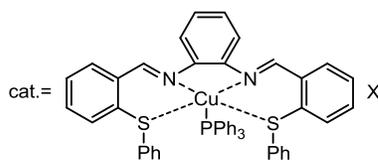
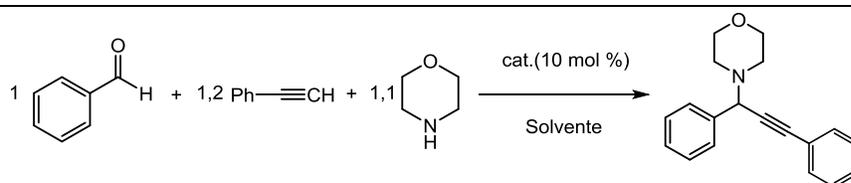
Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rto. ^[a]
8	 C11		24	98	95
9	 C12		0,3	100	99
10	 C13		0,4	100	99
11	 C14		0,3	100	99

^[a] Porcentajes determinados por ¹H-RMN y CG.

Otros complejos de Cu(I) con ligandos fosforados, tales como: $[\text{Cu}(\text{TS})\text{PPh}_3]^+\text{X}$, $\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^- , I^- , CN^- (C15, C16, C17 y C18 respectivamente), también han sido empleados como catalizadores para la síntesis de propargilaminas ⁽³¹⁾. Con la finalidad de obtener las condiciones óptimas de reacción, se evaluó inicialmente la actividad catalítica de cada uno de los catalizadores en diferentes solventes (**tabla 7**). Se obtuvieron rendimientos de reacción con valores relativamente iguales, debido a la alta solubilidad de los complejos en tales medios. Sin embargo como se observa en la reacción 2 de la **tabla 7**, el complejo C16 generó un mayor rendimiento al emplear PhCH_3 como solvente, el cual permite la separación posterior de dicho catalizador. Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluó la actividad catalítica de C16 en presencia de diferentes aldehídos

sustituidos (**tabla 8**). Así, los aldehídos con grupos dadores y aceptores de electrones generaron rendimientos superiores al 80 %, al igual que ocurrió al emplear aldehídos con sustituyentes alifáticos (reacciones 13 y 14 de la **tabla 8**).

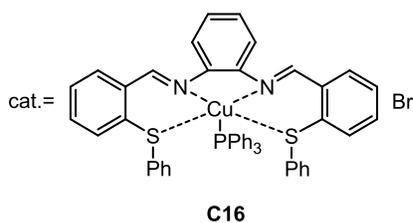
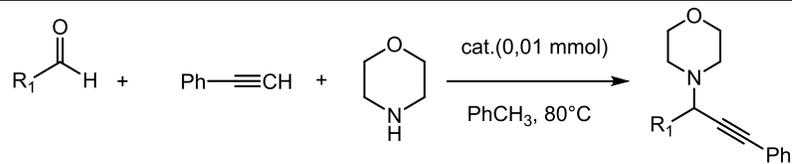
Tabla 7. Síntesis de propargilaminas empleando catalizadores de $[\text{Cu}(\text{TS})\text{PPh}_3]^+\text{X}$, $\text{X}=\text{Cl}^-$, Br^- , I^- , CN^- .



$\text{X} = (\text{C15}) \text{Cl}, (\text{C16}) \text{Br}, (\text{C17}) \text{I}, (\text{C18}) \text{CN}$

Reacción	Catalizador (mol %)	Solvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento ^[a]
1	C15 (10 mol%)	PhCH ₃	80	7,0	86
2	C16 (10 mol%)	PhCH ₃	80	5,3	93
3	C17 (10 mol%)	PhCH ₃	80	7,0	84
4	C18 (10 mol%)	PhCH ₃	80	6,2	78
5	C16 (20 mol%)	PhCH ₃	80	5,0	93
6	C16 (15mol%)	PhCH ₃	80	5,3	93
7	C16 (5mol%)	PhCH ₃	80	8,5	77
8	C16 (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Reflujo	10,0	63
9	C16 (10 mol%)	THF	Reflujo	10,0	68
10	C16 (10 mol%)	EtOAc	Reflujo	7,0	86

^[a] Porcentajes de rendimiento aislado basado en la conversión del benzaldehído.

Tabla 8. Síntesis de propargilaminas empleando el precursor catalítico C16.

Reacción	R_1	t (h)	% Rendimiento ^[a]
1	C_6H_5	5,3	93
2	$p-CH_3C_6H_4$	6,0	92
3	$p-NO_2C_6H_4$	4,5	93
4	$p-CH_3OC_6H_4$	7,2	84
5	$p-N(CH_3)_2C_6H_4$	7,7	82
6	$m-CH_3OC_6H_4$	6,2	86
7	$p-CH(Me_2)C_6H_4$	6,2	89
8	$o-ClC_6H_4$	5,8	90
9	$p-ClC_6H_4$	5,0	93
10	$m-NO_2C_6H_4$	5,3	91
11	2-Furano	8,2	85
12	2-Tiofeno	9,4	83
13	$n-C_4H_9$	7,5	89
14	$n-C_6H_{13}$	7,8	91

^[a] Porcentajes de rendimiento aislado basado en la conversión del benzaldehído.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Evaluar la actividad catalítica de los complejos de Cu(I)-fosfol para la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar los derivados fosfoles: 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F1) y 2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F2) y caracterizarlos mediante resonancia magnética nuclear en una y dos dimensiones (RMN-1D y 2D).
- Sintetizar complejos Cu(I)-fosfol y caracterizarlos mediante las técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN-1D y 2D) y espectrometría de masas (ESI-MS).
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol en las reacciones de acoplamiento de tres componentes.

- Optimizar las condiciones catalíticas para la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes.
- Purificar los productos obtenidos en las reacciones de acoplamiento de tres componentes y caracterizarlos mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , y espectrometría de masas (ESI-MS).

4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1 Procedimiento general

La síntesis de los fosfoles y los complejos de Cu(I)-fosfol se realizó en el Laboratorio de Química de los Metales de Transición del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), mientras que la síntesis de las propargilaminas se realizó en el Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica del mismo instituto.

Los reactivos se manipularon bajo atmósfera inerte (argón o nitrógeno) y las reacciones se llevaron a cabo siguiendo la metodología de “*Schlenk*”. A su vez, los solventes utilizados fueron de grado analítico y previo a su uso se secaron y destilaron bajo atmósfera inerte siguiendo los métodos descritos en la literatura para cada uno de ellos ⁽³²⁾.

La caracterización de los productos se realizó mediante de las siguientes técnicas:

- Resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{31}P , ^{13}C en una y dos dimensiones utilizando un espectrómetro Bruker Avance de 300, 500 y/o 600 MHz. Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) para protones y carbonos y ácido fosfórico para fósforo.

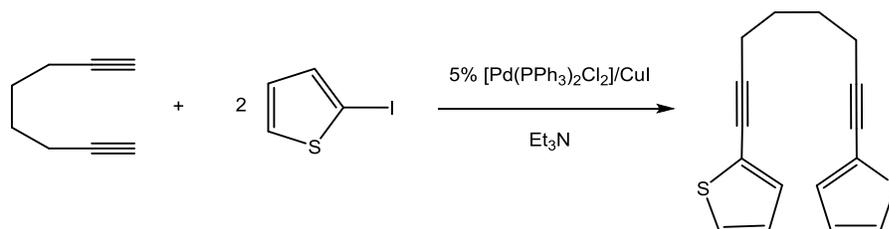
- Espectrometría de masas por ionización electroespray (ESI-MS) empleando un espectrómetro ThermoFinnagan TSQ Quantum Ultra AMm.

4.2 Síntesis de los derivados fosfol

La síntesis de los derivados fosfoles se realizó empleando el método de Fagan-Nugent ⁽³³⁾ ⁽³⁴⁾, mientras que los precursores diínicos se sintetizaron mediante el método de Sonogashira ⁽¹³⁾.

- **Síntesis del 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F1)**

Para la obtención del fosfol se sintetizó previamente el precursor diínicico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino, como se muestra a continuación.

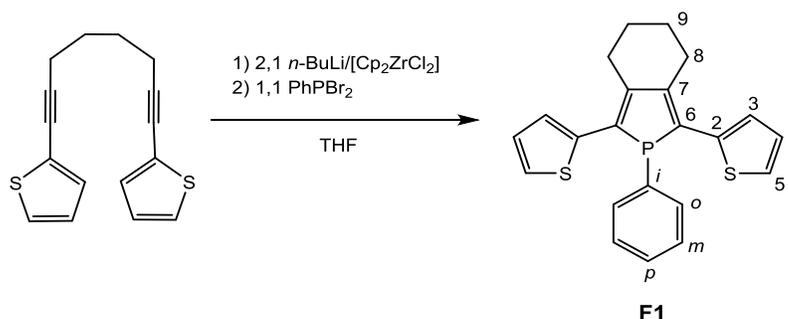


Esquema 7. Síntesis de 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino.

A una solución de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (128,70 mg; 0,18 mmol) y CuI (35,70 mg; 0,19 mmol) en Et_3N (40 mL), se agregó 2-iodotiofeno (0,81 mL; 7,34 mmol) y octa-1,7-diino

(0,49 mL; 3,69 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente bajo agitación constante. Culminada la reacción se evaporó el solvente a presión reducida y se extrajo el producto con Et₂O (3x10mL), el cual se eliminó a presión reducida. El producto se separó por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y hexano como eluyente. El sólido blanco resultante (950,1 mg; 95%) se caracterizó por RMN de ¹H (**apéndice 8.1**).

Una vez obtenido el precursor diínico se procedió a sintetizar el fosfol F1, a través de la reacción mostrada en el **esquema 8**.



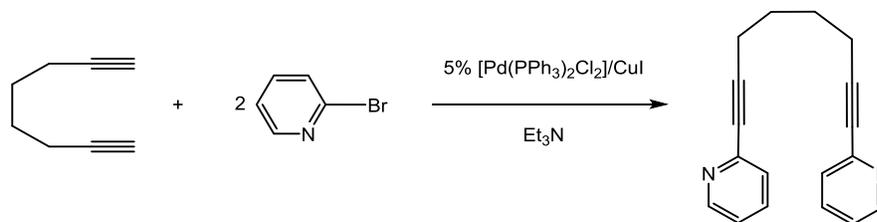
Esquema 8. Síntesis del derivado 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F1).

A una solución de 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino (357,10 mg; 1,32 mmol) y [Cl₂ZrCp₂] (387,30 mg; 1,32 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C, se le agregó lentamente bajo agitación *n*-BuLi 1,6 M en hexano (1,74 mL; 2,78 mmol). La solución resultante se dejó reaccionar por 1 hora a ésta temperatura y 12 horas más a temperatura ambiente, todo esto bajo agitación constante. Transcurrido el tiempo se enfrió nuevamente la solución hasta -78 °C y se agregó PhPBr₂ (0,29 mL; 1,45 mmol) previamente sintetizada mediante el procedimiento descrito por Finch y colaboradores ⁽³⁵⁾. Se continuó agitando la solución y

se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Por último, se separó el producto obtenido por cromatografía en columna al vacío empleando Al_2O_3 básica como fase estacionaria y THF como eluyente. Por último, se evaporó el solvente a presión reducida, se lavó el producto con pentano seco (4x10 mL) y se obtuvo un sólido naranja (212,3 mg; 42%). **RMN- ^{31}P (203 MHz, CD_2Cl_2):** δ 11,37. **RMN- ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2):** δ 7,48 (2H; t; $J_{\text{H}^{\text{o}}-\text{P}} = 14,9$ Hz, $J_{\text{H}^{\text{o}}-\text{H}^{\text{m}}} = 7,5$ Hz; H^{o}); 7,40 (5H; m; H^5 , H^{m} y H^{p}); 7,11 (2H; d; $J_{\text{H}^4-\text{H}^3} = 3,6$ Hz; H^4); 7,00 (2H; d; $J_{\text{H}^3-\text{H}^4} = 3,9$ Hz; H^3); 3,10 (2H; m; H^8); 2,03 (2H; m; H^9). **RMN- ^{13}C (126 MHz, CD_2Cl_2):** δ 144,96 (d; $J_{\text{C}^7-\text{P}} = 8,2$ Hz; C^7); 139,49 (d; $J_{\text{C}^2-\text{P}} = 23,0$ Hz; C^2); 135,25 (s; C^6); 133,81 (d; $J_{\text{C}^{\text{o}}-\text{P}} = 19,7$ Hz; C^{o}); 133,11 (d; $J_{\text{C}^{\text{l}}-\text{P}} = 13,4$ Hz; C^{l}); 129,75 (d; $J_{\text{C}^{\text{p}}-\text{P}} = 1,8$ Hz; C^{p}); 128,60 (d; $J_{\text{C}^{\text{m}}-\text{P}} = 8,5$ Hz; C^{m}); 127,22 (s; C^4); 125,18 (d; $J_{\text{C}^3-\text{P}} = 9,8$ Hz; C^3); 124,79 (s; C^5); 29,23 (s; C^8); 23,03 (s; C^9).

- **Síntesis del 2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F2)**

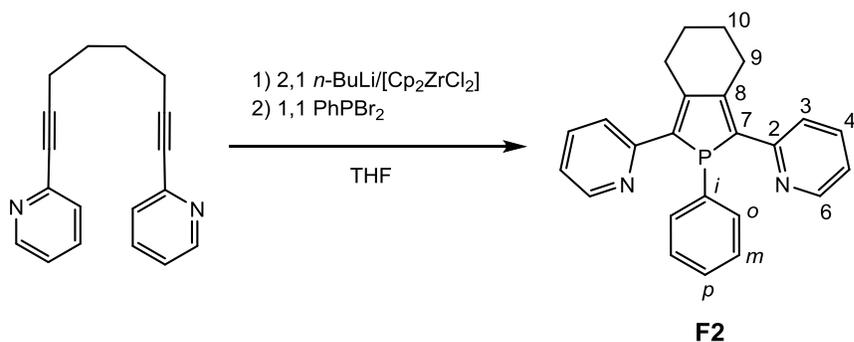
Para la obtención del fosfol se sintetizó previamente el precursor diínico 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino, como se muestra a continuación.



Esquema 9. Síntesis de 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino.

A una solución de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (134,60 mg; 0,19 mmol) y CuI (36,60 mg; 0,19 mmol) en Et_3N (40 mL), se agregó 2-bromopiridina (0,74 mL; 7,76 mmol) y octa-1,7-diino (0,50 mL; 3,77 mmol). La mezcla resultante se dejó reaccionar durante 24 horas a temperatura ambiente bajo agitación constante. Culminada la reacción se evaporó el solvente a presión reducida y se extrajo el producto con Et_2O (3x10mL), el cual se eliminó a presión reducida. El producto se separó por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Et_2O :ciclohexano (8:2) como eluyente. El sólido amarillo resultante (872,2 mg; 87%) se caracterizó por RMN de ^1H (**apéndice 8.2**).

Una vez obtenido el precursor diínico se procedió a sintetizar el derivado fosfol, a través de la reacción mostrada en el **esquema 10**.



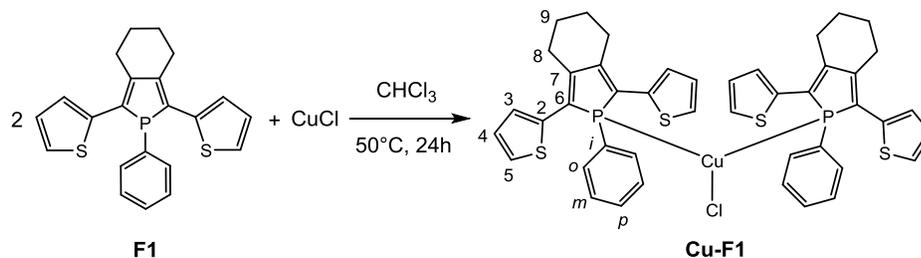
Esquema 10. Síntesis del derivado 2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (F2).

A una solución de 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino (353,10 mg; 1,36 mmol) y $[\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2]$ (397,90 mg; 1,36 mmol) en THF (20 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se le agregó lentamente bajo agitación $n\text{-BuLi}$ 1,6 M en hexano (1,78 mL; 2,85mmol). La solución resultante se dejó reaccionar por 1 hora a ésta temperatura y 12 horas más a temperatura ambiente, todo esto bajo

agitación constante. Transcurrido el tiempo se enfrió nuevamente la solución hasta -78 °C y se agregó PhPBr₂ (0,31 mL; 1,49 mmol) previamente sintetizada mediante el procedimiento descrito por Finch y colaboradores ⁽³⁵⁾. Se continuó agitando la solución y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Por último, se separó el producto obtenido por cromatografía en columna al vacío empleando Al₂O₃ básica como fase estacionaria y THF como eluyente. Se evaporó el solvente a presión reducida, se lavó el producto con pentano seco (4x10 mL) y se obtuvo un sólido amarillo (219,5 mg; 44%) **RMN-³¹P (243 MHz, CDCl₃):** δ 11,44. **RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃):** δ 8,54 (2H; ddd; $J_{H^6-H^5}$ = 4,9 Hz, $J_{H^6-H^4}$ =1,8 Hz, $J_{H^6-H^3}$ = 0,9 Hz; H⁶); 7,51 (2H; td; $J_{H^4-H^5}$ = 7,3 Hz, $J_{H^4-H^6}$ = 1,9 Hz; H⁴); 7,44 (2H; d; $J_{H^3-H^4}$ = 7,9 Hz; H³); 7,37 (2H; m; H^o); 7,13 (3H; m; H^m y H^p); 6,96 (2H; ddd; $J_{H^5-H^3}$ = 1.3 Hz; H⁵); 3,42 (2H; m; H^{9a}); 2,85 (2H; m; H^{9b}); 1,94 (4H; m; H¹⁰). **RMN-¹³C (151 MHz, CDCl₃):** δ 155,77 (d; J_{C^2-P} = 19,3 Hz; C²); 149,23 (s; C⁶); 148,12 (d; J_{C^8-P} = 10,3 Hz; C⁸); 144,31 (d; J_{C^7-P} = 4,6 Hz; C⁷); 135,94 (s; C⁴); 133,76 (d; J_{C^m-P} = 18,5 Hz; C^m); 132,11 (d; J_{C^i-P} = 12,7 Hz; Cⁱ); 128,93 (s; C^p); 128,25 (d; J_{C^o-P} = 8,1 Hz; C^o); 123,69 (d; J_{C^3-P} = 9,3 Hz; C³); 120,55 (s; C⁵); 28,78 (s; C⁹); 23,06 (s; C¹⁰).

4.3 Síntesis de los complejos Cu(I)-fosfol

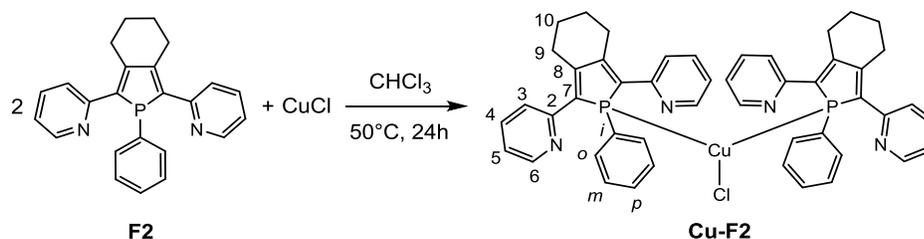
- Síntesis del complejo cloro-bis(2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenil fosfol)cobre(I) (Cu-F1)



Esquema 11. Síntesis del complejo Cu-F1.

Bajo agitación constante y durante 24 horas a 50°C, se dejó una solución de F1 (360,0 mg; 0,95 mmol) y CuCl (47,3 mg; 0,45 mmol) en CHCl₃. Transcurrido el tiempo se evaporó el solvente a presión reducida y se separó el producto por cromatografía de capa fina con gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de CH₂Cl₂:ciclohexano (9:1) como eluyente. Por último, se evaporó el solvente a sequedad obteniéndose un sólido amarillo (137,7 mg; 73%). **RMN-³¹P (243 MHz, CD₂Cl₂):** δ 5,29. **RMN-¹H (600 MHz, CD₂Cl₂):** δ 7,75 (2H; s; H^o); 7,33 (5H; m; H⁵, H^m, H^p); 7,22 (2H; ddd; $J_{H^4-H^3}$ = 5,2 Hz, $J_{H^5-H^4}$ = 3,4 Hz; H⁴); 6,81 (2H; t; $J_{H^3-H^4}$ = 4,2 Hz, $J_{H^3-H^5}$ = 3,2 Hz; H³); 2,79 (2H; m; H^{8a}); 2,54 (2H; m; H^{8b}); 1,83 (4H; m, H⁹). **RMN-¹³C (151 MHz, CD₂Cl₂):** δ 146,30 (s; C⁷); 134,04 (s; C^o); 131,13 (s; C⁵); 129,27 (s; C^p); 127,76 (s; C^m); 126,97 (s; C⁴); 125,82 (s; C³); 29,75 (s; C⁸); 23,09 (s; C⁹); las resonancias correspondientes a los carbonos cuaternarios Cⁱ, C² y C⁶ no se resolvieron adecuadamente. **ESI-MS (Acetona) m/z:** 819,05 ([C₄₄H₃₈S₄P₂Cu]⁺); 743,48 ([C₃₈H₃₃S₄P₂Cu]); 835,19 ([C₄₄H₃₈OS₄P₂Cu]⁺).

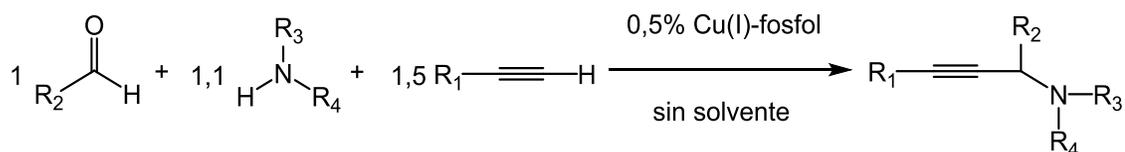
- Síntesis del complejo cloro-bis(2,5-bis(2-piridil)[3,4]ciclohexano-1-fenil fosfol)cobre(I) (Cu-F2)



Esquema 12. Síntesis del complejo Cu-F2.

Bajo agitación constante y durante 24 horas a 50°C, se dejó la solución de F2 (121,22 mg; 0,17 mmol) y CuCl (16,30 mg; 0,16mmol) en CHCl₃. Transcurrido el tiempo se evaporó el solvente a presión reducida y se lavó el producto con pentano seco (4x10 mL). Finalmente el producto se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido naranja (100,28 mg; 73%). **RMN-³¹P (122 MHz, CDCl₃):** δ 6,73. **RMN-¹H (300 MHz, -45 °C, CDCl₃):** δ 8,57 (2H; dd; $J_{\text{H}^6\text{-H}^5}$ = 5,1 Hz, $J_{\text{H}^6\text{-H}^4}$ = 1,8 Hz, H⁶); 7,79 (2H; m; H⁴); 7,52 (2H; d; $J_{\text{H}^3\text{-H}^4}$ = 8,0 Hz; H³); 7,34 (2H; m; H^o); 7,22 (3H; m; H^m y H^p); 6,98 (2H; m; H⁵); 3,21 (2H; m; H^{9a}); 2,45 (2H; m; H^{9b}); 1,75 (4H; m; H^{10a} y H^{10b}). **RMN-¹³C (76 MHz, CDCl₃):** δ 153,70 (s; C²); 150,39 (s; C⁶); 149,24 (s; C⁸); 140,00 (s, C⁷); 136,6 (s; C⁴); 133,53 (s, C^o); 129,96 (s, C^l); 129,11 (s; C^p); 128,62 (s, C⁵); 124,09 (s, C³); 121,00 (s; C^m); 29,18 (s; C⁹); 22,55 (s; C¹⁰). **ESI-MS (MeOH) m/z:** 799,25 ([C₄₈H₄₂N₄P₂Cu]⁺).

4.4 Procedimiento general para la síntesis de las propargilaminas



Esquema 13. Síntesis general de las propargilaminas.

La síntesis de las propargilaminas se realizó empleando el aldehído, la amina secundaria y el alquino terminal en la relación estequiométrica 1:1,1:1,5. El ligero exceso de amina es empleado para garantizar la formación total del intermediario iminio, así como para favorecer la activación C-H del alquino terminal; mientras que, un exceso de alquino es utilizado para prevenir la disminución del rendimiento de la reacción, como consecuencia de la dimerización del alquino. Esta reacción se llevó a cabo empleando 0,5 mol % de catalizador bajo agitación constante, durante 1 hora a 80 y 100°C, dependiendo de la amina empleada. El producto obtenido se extrajo con éter de petróleo y luego la mezcla resultante se dejó secar sobre MgSO₄ durante 1 hora. Posteriormente se filtró la solución y evaporó el solvente a sequedad. Se purificó el producto por cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:1 v/v) como eluyente. Finalmente se eliminó el solvente a presión reducida y se obtuvo un aceite de color naranja o amarillo.

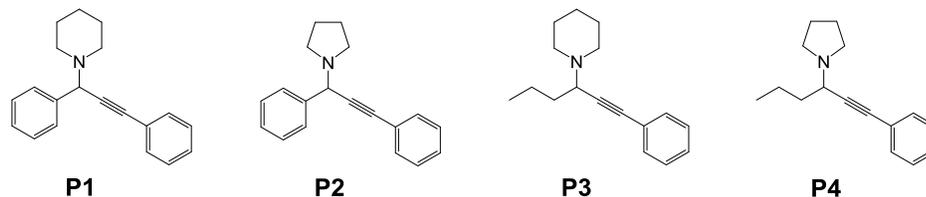


Figura 10. Propargilaminas sintetizadas.

***N*-(1,3-difenil-1-prop-2-in)piperidina (P1) (99% Rdto.):** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71-7,50 (10H; señales solapadas; H_{fenilo}); 4,88 (1H; s; H_{asimétrico}); 2,64 (4H; t; *J*= 5,4 Hz; H_α-Nitrógeno); 1,90 (6H; m; H_{β,γ}-Nitrógeno). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138,42-123,22 (12C; señales solapadas; C_{fenilo}); 87,81 (s; C_{C≡C}); 85,93 (s; C_{C≡C}); 62,24 (s; C_{asimétrico}); 50,56 (s; C_α-Nitrógeno); 26,04 (s; C_β-Nitrógeno); 24,33 (s; C_γ-Nitrógeno). ESI-MS (MeOH) *m/z*: 276,03 ([C₂₀H₂₁NH]⁺).

***N*-(1,3-difenil-1-prop-2-in)pirrolidina (P2) (96-97% Rdto.):** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,74-7,52 (10H; señales solapadas; H_{fenilo}); 4,89 (1H; s; H_{asimétrico}); 2,67 (4H; m; H_α-Nitrógeno); 1,83 (4H; t; *J*= 6,1 Hz; H_β-Nitrógeno). RMN-¹³C (300 MHz, CDCl₃): δ 139,18-128,17 (12C; señales solapadas; C_{fenilo}); 86,97 (s; C_{C≡C}); 86,46 (s; C_{C≡C}); 58,97 (s; C_{asimétrico}); 50,12 (s; C_α-Nitrógeno); 23,45 (s; C_β-Nitrógeno). ESI-MS (MeOH) *m/z*: 262,03 ([C₁₉H₁₉NH]⁺).

***N*-(3-fenil-1-propil-prop-2-in)piperidina (P3) (98% Rdto.):** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,46 (5H; m; H_{fenilo}); 3,50 (1H; dd; *J*= 9,1, 5,5 Hz; H_{asimétrico}); 2,74 (2H; m, H_α-Nitrógeno); 2,55 (2H; m, H_α-Nitrógeno), 1,79 (10H; m; H_{β,γ}-Nitrógeno y H_{CH₂-CH₂}); 0,95 (3H; t; *J*= 7,2 Hz; H_{CH₃}). ESI-MS (MeOH) *m/z*: 242,21 ([C₁₇H₂₃NH]⁺).

***N*-(3-fenil-1-propil-prop-2-in)pirrolidina (P4) (98% Rdto.):** RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (2H; m; H_{fenilo}); 7,29 (3H; m; H_{fenilo}); 3,69 (1H; t; *J*= 8,0 Hz; H_{asimétrico}); 2,65 (4H; m, H_{α-Nitrógeno}); 1,78 (4H; t; *J*= 7,2, 6,1 Hz; H_{β-Nitrógeno}); 1,70 (2H; q; *J*= 8,1, 7,4 Hz; H_{CH₂-CH₂}); 1,63 (2H; m; H_{CH₂-CH₂}); 0,95 (3H; t; *J*= 7,4 Hz; H_{CH₃}). **ESI-MS (MeOH) m/z:** 228,19 ([C₁₆H₂₁NH]⁺).

- **Cálculo del porcentaje de conversión**

El porcentaje de conversión se determinó a partir de los espectros de RMN-¹H del crudo de la reacción, con base en la conversión del aldehído de partida utilizando la ecuación descrita en la **figura 11**, donde A_(ALDEHÍDO) y A_(PROPARGILAMINA) representan los valores del área de las señales correspondientes con el aldehído y el producto, respectivamente. Esta ecuación es válida si se considera que ningún intermediario de reacción, por ejemplo una sal de iminio, se acumula de forma significativa en el curso de la reacción o bien que no tienen lugar reacciones colaterales que involucren al aldehído.

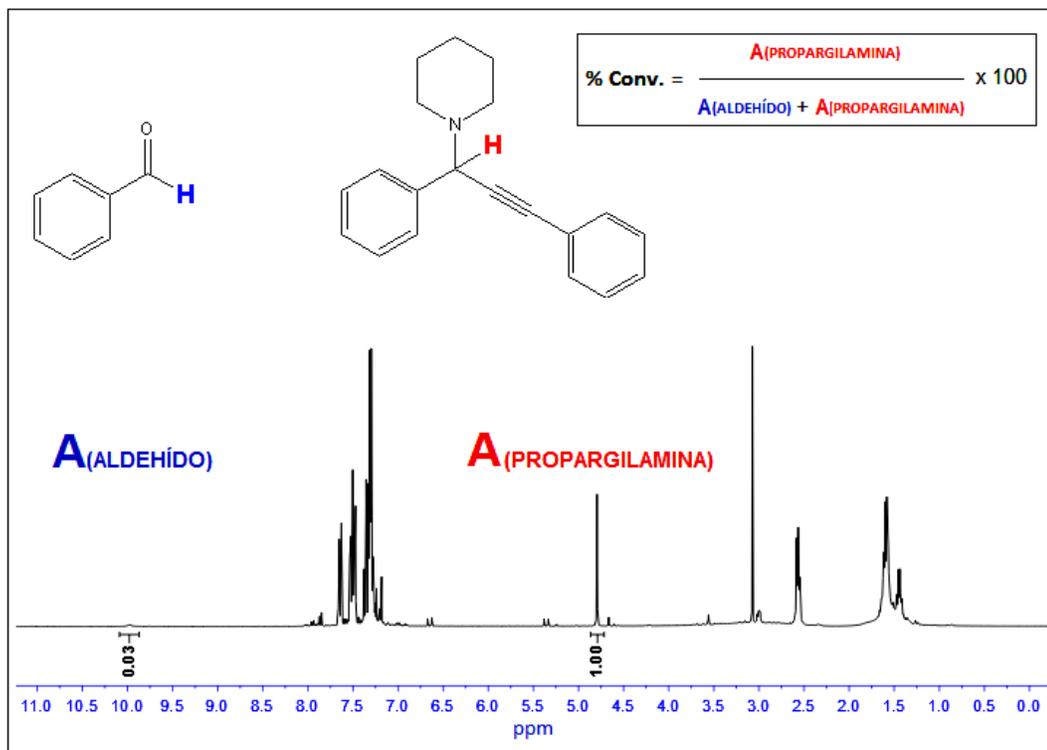


Figura 11. Cálculo del porcentaje de conversión.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Caracterización de los derivados fosfol

Los ligandos F1 y F2 se sintetizaron mediante el acoplamiento oxidativo de los precursores diínicos con $[\text{Cl}_2\text{ZrCp}_2]$, donde se generó el intermediario de zirconopentadieno que posteriormente se hizo reaccionar con PhPBr_2 . Estos precursores se prepararon previamente mediante la reacción del octa-1,7-diino con el halogenuro de arilo correspondiente. Los derivados fosfoles se purificaron empleando cromatografía en columna al vacío, además de lavar el sólido resultante con pentano seco. Para el fosfol F1 se obtuvo un sólido de color naranja (42%) y para el fosfol F2 un sólido amarillo (44%), los cuales se caracterizaron mediante espectroscopia de RMN en una y dos dimensiones.

- **Caracterización de F1**

El ligando F1 muestra en el espectro de RMN- ^{31}P una señal singlete en 11,37 ppm (**figura 12**), cuyo desplazamiento coincide con los reportados en la literatura ⁽¹⁷⁾. Por su parte, producto de la simetría del ligando, se aprecian únicamente en el espectro de RMN- ^1H (**figura 13**) seis señales que integran para los diecinueve protones. A campo bajo se observan cuatro señales que corresponden con los protones de los anillos fenílicos y tiofénicos, donde el más desapantallado (7,48 ppm) corresponde al protón H^o . Las señales de los protones H^5 , H^m y H^p se encuentran solapadas en 7,40 ppm observándose como un multiplete. No obstante, a campo alto se evidencian dos señales multiplete para los protones alílicos H^8 y H^9 , donde H^9 (2,03 ppm) posee mayor

apantallamiento respecto a H^8 (3,10 ppm), ya que este último se encuentra en una ubicación más cercana al doble enlace del anillo fosfol.

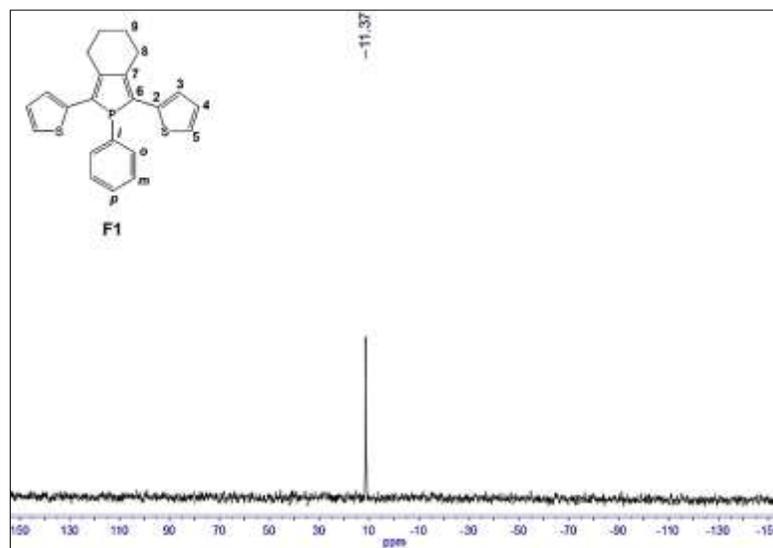


Figura 12. Espectro de RMN- ^{31}P del fosfol F1 en CD_2Cl_2 .

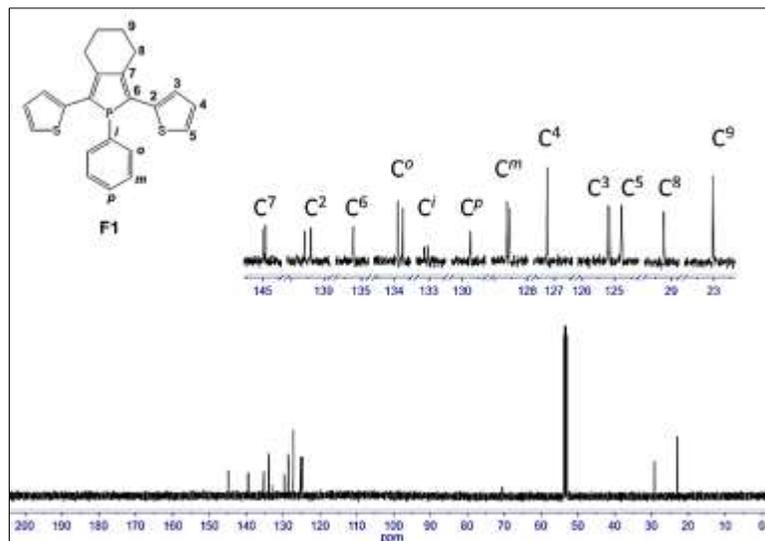


Figura 14. Espectro de RMN- ^{13}C del fosfol F1 en CD_2Cl_2 .

- **Caracterización de F2**

El espectro de RMN- ^{31}P de F2 reveló una señal singlete en 11,44 ppm (**figura 15**), característica de fosfoles 2,5-disustituídos⁽¹⁷⁾. Por su parte, debido a la simetría presente en el ligando F2, se observa en el espectro de RMN- ^1H (**figura 16**) diez señales que corresponden con los veintiún protones que conforman la estructura de la molécula. Todas las señales del espectro integran para dos protones con excepción del multiplete observado a 7,13 ppm, el cual integra para tres. Así, existe en la zona aromática del espectro seis señales, donde cuatro de ellas corresponden con los protones del grupo piridínico (H^3 , H^4 , H^5 y H^6) y las dos restantes a los protones del grupo fenilo (H^o , H^m y H^p). La señal más desapantallada (8,54 ppm) corresponde al protón α al nitrógeno del anillo piridínico (H^6), la cual se muestra con un desdoblamiento del tipo doblete de doblete de doblete, producto del acoplamiento con los protones H^3 , H^4 y H^5 ($J_{\text{H}^6-\text{H}^5}= 4,9$ Hz, $J_{\text{H}^6-\text{H}^4}=1,8$ Hz, $J_{\text{H}^6-\text{H}^3}= 0,9$ Hz). Los protones H^4 y H^3 se observan a 7,51 y 7,44 ppm

respectivamente, la señal del primero muestra un desdoblamiento del tipo triplete de doblete, mientras que el segundo un desdoblamiento tipo doblete. Seguido a estas señales a 7,37 ppm, se aprecia el protón *orto* del grupo fenilo (H^o), mientras que a 7,13 ppm se observa una señal multiplete correspondiente a los protones H^m y H^p . A 6,96 ppm se ubica una señal del tipo doblete de doblete de doblete correspondiente al protón H^5 del grupo piridínico. Adicionalmente, a campo alto se observan tres señales correspondientes a los protones del hidrocarburo saturado H^{9a} , H^{9b} y H^{10} , cuya asimetría resulta de la torsión del anillo saturado.

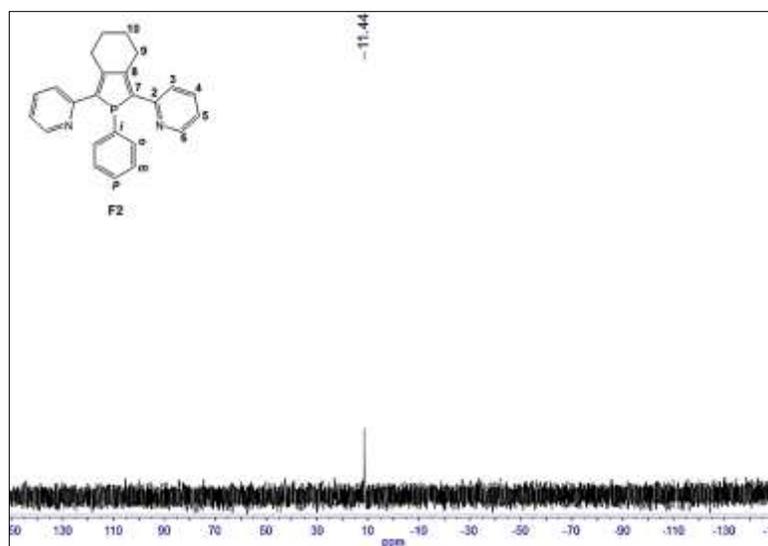


Figura 15. Espectro de RMN- ^{31}P del fosfol F2 en CDCl_3 .

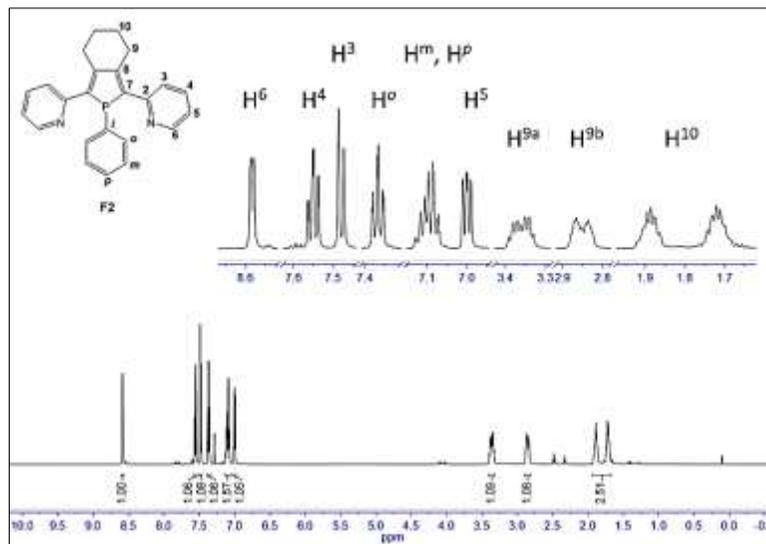


Figura 16. Espectro de RMN- ^1H del fosfol F2 en CDCl_3 .

El espectro de RMN- ^{13}C (**figura 17**) evidencia al igual que en el RMN- ^1H la simetría de F2, ya que sólo se observan trece señales que corresponden con los veinticuatro átomos de carbono presentes en el ligando fosfol. A campo bajo se aprecian las señales de los carbonos de los anillos fenílico y piridínicos, incluyendo los del sistema dienico. Las cuatro señales más desapantalladas pertenecen a los carbonos C^2 , C^6 , C^8 y C^7 (155,77; 149,23; 148,12 y 144,31 ppm, respectivamente), de los cuales C^2 , C^7 y C^8 corresponden a tres de los cuatro carbonos cuaternarios presentes en el ligando. Seguidamente, se observa una señal singlete a 135,94 ppm que corresponde al carbono C^4 del grupo piridínico. Entre 133,76 y 128,25 ppm se encuentran cuatro señales correspondientes a los carbonos del grupo fenilo C^i , C^o , C^m y C^p , mientras que las señales ubicadas en 123,69 y 128,25 ppm corresponden a los carbonos C^3 y C^5 . Finalmente, se observan a campo alto dos señales singlete pertenecientes a los carbonos del hidrocarburo alifático cíclico, C^9 y C^{10} (28,78 y 23,06 ppm, respectivamente).

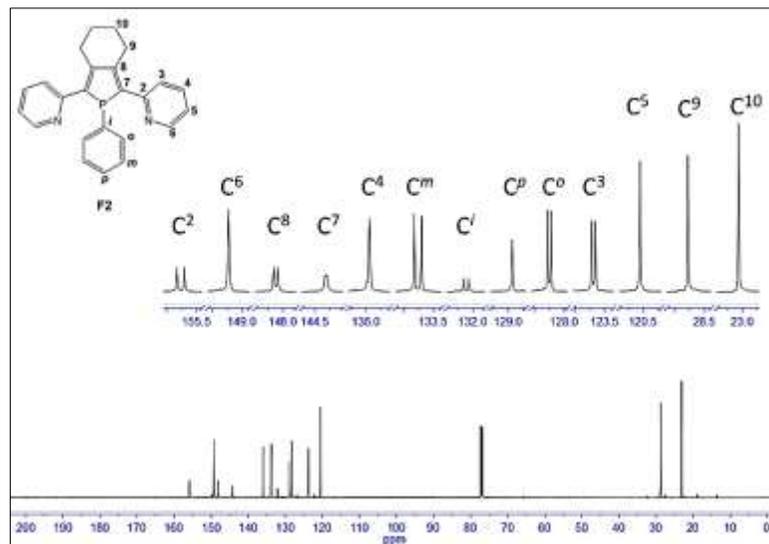


Figura 17. Espectro de RMN- ^{13}C del fosfol F2 en CDCl_3 .

5.2 Caracterización de los complejos Cu(I)-fosfol

Los complejos de Cu(I)-fosfol, se sintetizaron a partir de la reacción de CuCl con el ligando fosfol correspondiente, en una relación estequiométrica 1:2, respectivamente. El complejo Cu-F1 se separó mediante cromatografía de capa fina, mientras que el complejo de Cu-F2 se lavó con pentano seco. Los sólidos amarillo y naranja, Cu-F1 y Cu-F2 respectivamente, se obtuvieron en un 73% de rendimiento. Ambos compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopia de masas y de RMN en una y dos dimensiones.

- **Caracterización del complejo Cu-F1**

El espectro de masas mostrado en la **figura 18** revela un pico mayoritario en 819,05 m/z que concuerda con la masa de una especie iónica de fórmula $[C_{44}H_{38}S_4P_2Cu]^+$, la cual se ajusta con el peso molecular de dos ligandos fosfoles F1 y un átomo de cobre. Además, se observan dos picos minoritarios en 743,48 m/z y 835,19 m/z, correspondientes a los iones moleculares $([C_{38}H_{33}S_4P_2Cu])$ y $([C_{44}H_{38}OS_4P_2Cu]^+)$, respectivamente. Aunque dichos iones resultan similares al esperado para el complejo, el primero de ellos (743,48 m/z) corresponde con la pérdida del fragmento fenilo en uno de los ligandos, mientras que el segundo (835,19 m/z) corresponde con el peso molecular del complejo oxidado.

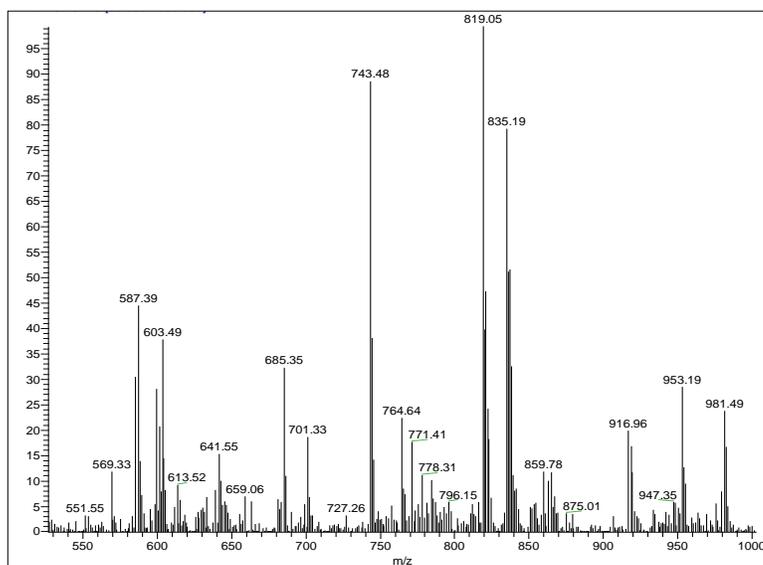


Figura 18. Espectro de masas de Cu-F1 en acetona.

El espectro de RMN-³¹P (**figura 19**) revela una señal singlete desplazada a campo alto (5,29 ppm) en comparación con la del fosfol libre (11,27 ppm), lo cual indica que las dos moléculas de ligando F1 presentes en el complejo se encuentran coordinadas al centro metálico de manera simétrica a través del par de electrones libres de los átomos de fósforos. Por su parte, el espectro de RMN-¹H (**figura 20**) revela siete señales que corresponden con los diecinueve protones del ligando libre, donde las señales de los protones H^o, H³, H⁴, H⁵ y H⁸ se encuentran desplazadas ligeramente respecto a las observadas para F1, confirmando la coordinación simétrica de los ligandos. En el espectro de RMN-¹³C (**figura 21**) se muestran nueve señales que corresponden con los veintidós átomos de carbono del ligando libre, corroborándose una vez más la coordinación simétrica de los dos ligandos fosfoles al centro metálico. La señal más desapantallada en el espectro (146,30 ppm) corresponde al carbono cuaternario C⁷, seguida de la señal de C^o ubicada a 134,04 ppm. A 131,13 ppm se muestra la señal correspondiente a C⁵, la cual al compararse con la equivalente a F1 presenta un desplazamiento significativo hacia campo bajo producto de la coordinación de los ligandos fosfoles al centro metálico. Seguidamente se observan las señales de los carbonos ubicados en las posiciones *meta* (127,76 ppm) y *para* (129,27 ppm) del anillo fenilo. A 126,97 y 125,82 ppm se aprecia las señales correspondientes con los núcleos de carbono C⁴ y C³, respectivamente. Por último, a campo alto se muestran dos señales que corresponden con los carbonos del hidrocarburo alifático cíclico, C⁸ (29,75 ppm) y C⁹ (23,09 ppm), siendo la señal de C⁸ la más desapantallada debido a su proximidad con el doble enlace del anillo fosfol.

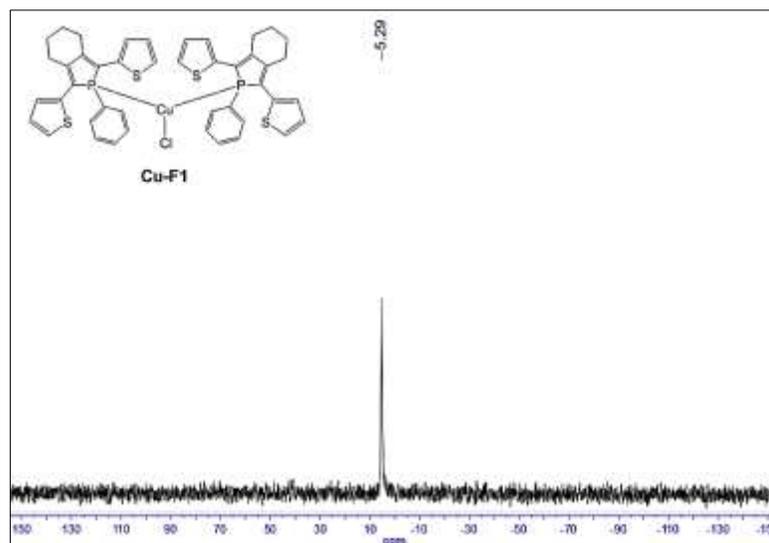


Figura 19. Espectro de RMN- ^{31}P del complejo Cu-F1 en CD_2Cl_2 .

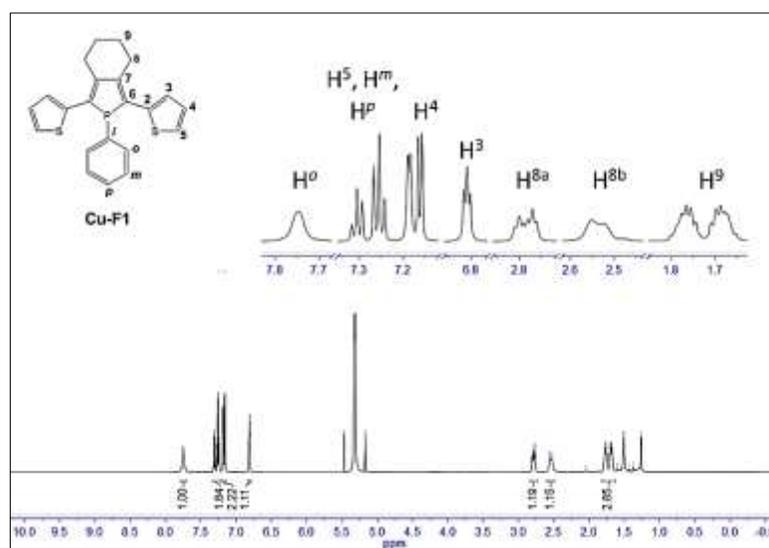


Figura 20. Espectro de RMN- ^1H del complejo Cu-F1 en CD_2Cl_2 .

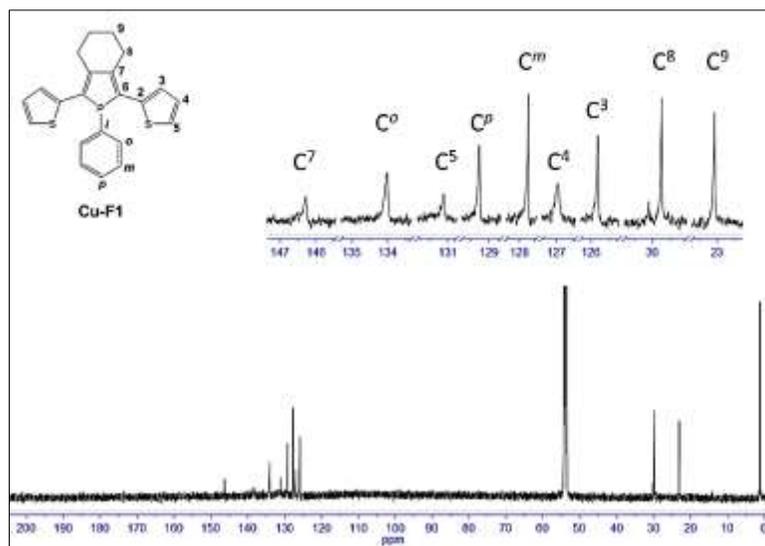


Figura 21. Espectro de RMN- ^{13}C del complejo Cu-F1 en CD_2Cl_2 .

De acuerdo a la data espectroscópica y la información suministrada en la literatura ⁽¹⁷⁾ ⁽³⁶⁾ se propone para Cu-F1 la estructura mostrada en la **figura 22**, la cual consiste en un complejo mononuclear de cobre que contiene dos moléculas de ligando F1 coordinadas al centro metálico a través del par de electrones libres de los átomos de fósforo y un átomo de cloro. Adicionalmente se propone para el complejo una geometría de tipo trigonal plana, ya que por medio de la regla del número atómico efectivo, este posee 16 electrones aportados por los átomos de cobre, fósforo y cloro ⁽¹⁷⁾ ⁽³⁷⁾. Además, esta geometría, de acuerdo a los cálculos teóricos reportados ⁽¹⁷⁾ es la más favorecida termodinámicamente ya que representa la estructura de mínima energía.

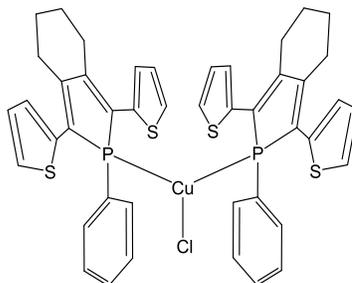


Figura 22. Estructura molecular propuesta para el complejo Cu-F1.

- **Caracterización del complejo Cu-F2**

El espectro de masas de Cu-F2 muestra un pico en 799,25 m/z (**figura 23**) que concuerda con el ión molecular ($[C_{48}H_{42}N_4P_2Cu]^+$). Además, este peso molecular coincide con el de dos moléculas de fosfoles F2 y un átomo de cobre; lo cual se ajusta al cálculo teórico de la masa del ión molecular del complejo esperado menos un átomo de cloro.

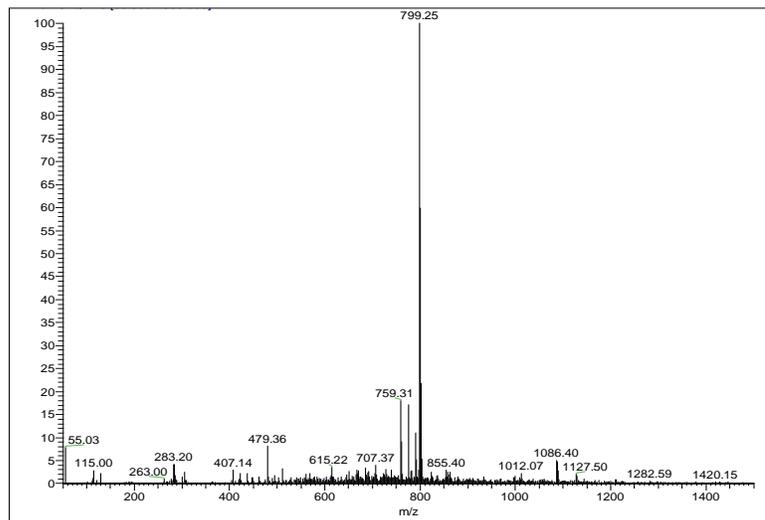


Figura 23. Espectro de masas de Cu-F2 en MeOH.

El espectro de RMN- ^{31}P de Cu-F2 tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente (**figura 24**), muestra a 6,73 ppm una señal ligeramente ancha en la línea base que sugiere un posible comportamiento fluxional de la molécula en solución. Además se observa un desplazamiento de la señal hacia campo alto en comparación con la del ligando libre F2 (11,44 ppm), indicando coordinación de las moléculas de ligando al centro metálico. Por su parte, el espectro de RMN- ^1H (**figura 25**) en CDCl_3 a 25°C revela nueve señales ensanchadas, lo cual indica al igual que el espectro de ^{31}P , un posible comportamiento fluxional.

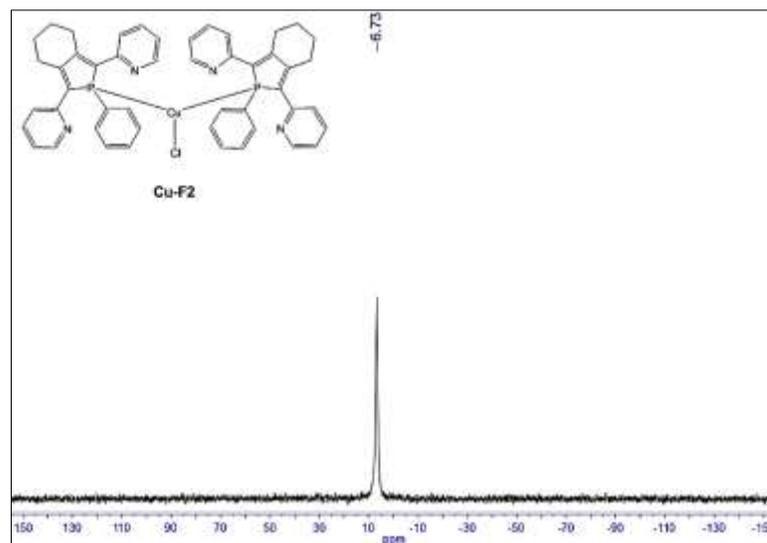


Figura 24. Espectro de RMN- ^{31}P a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl_3 .

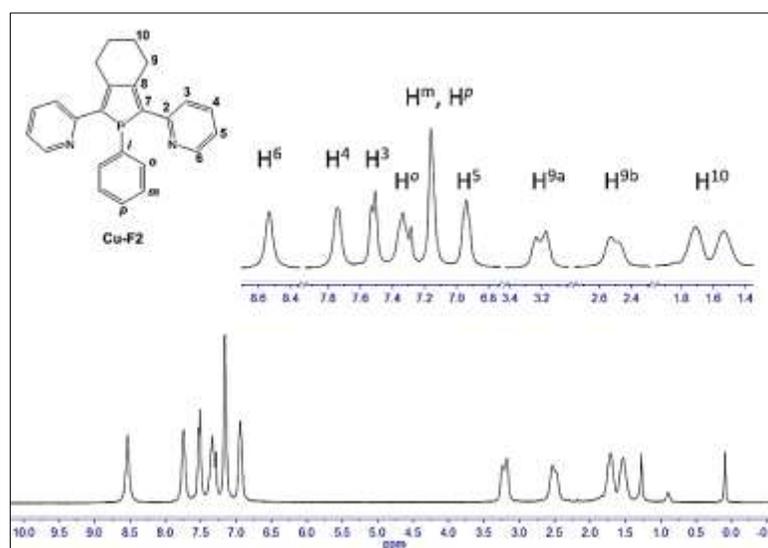


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl_3 .

El espectro de RMN- ^{13}C (**figura 26**) en CDCl_3 a 25°C no muestra diferencia significativa con respecto al ligando libre, observando así doce señales que corresponden

con los veinticuatro átomos de carbono del ligando F2, indicando un compuesto de coordinación simétrico. A campo bajo aparecen las señales correspondientes a los carbonos de los anillos fenílicos y piridínicos; las cuatro señales más desapantalladas equivalen a los carbonos C^2 (153,70 ppm), C^6 (150,39 ppm), C^8 (149,24 ppm) y C^7 (140,00 ppm), mientras que la señal del carbono C^4 se observa a 136,06 ppm. Entre 133,53 y 121,00 ppm se muestran las señales de los carbonos fenílicos (C^i , C^o , C^m y C^p), y las señales de C^3 y C^5 se ubican a 124,09 y 121,00 ppm, respectivamente. Por último, a campo alto se muestran las señales correspondientes a los carbonos C^9 y C^{10} (29,67 y 22,55 ppm, respectivamente) del hidrocarburo alifático cíclico.

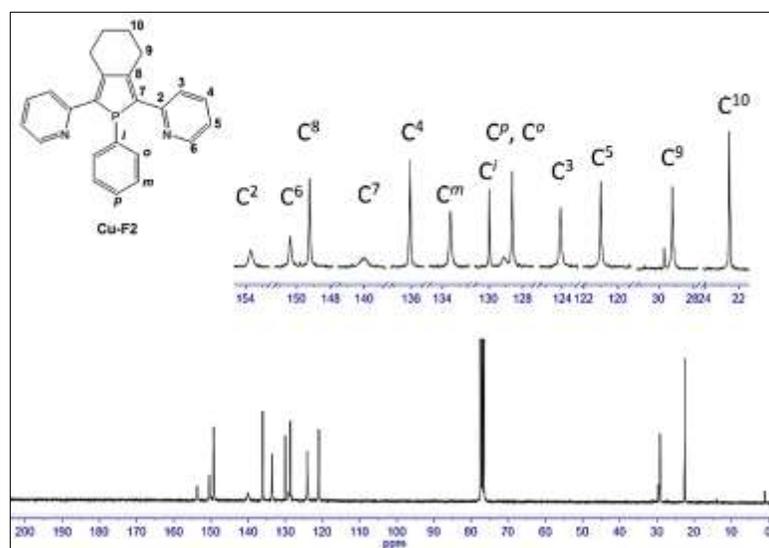


Figura 26. Espectro de RMN- ^{13}C a 25°C del complejo Cu-F2 en CDCl_3 .

Con la finalidad de corroborar el posible comportamiento fluxional presente en el complejo se realizaron experimentos de RMN de ^{31}P y ^1H a temperatura variable en diferentes solventes deuterados dependiendo del rango de temperatura, CD_2Cl_2 (-80 a 25°C), CDCl_3 (-45 a 25°C) y $\text{DMSO}-d_6$ (25 a 75°C), debido a problemas de solubilidad

con la muestra. Como se observa en la **figura 27**, los espectros de RMN- ^{31}P indican un comportamiento dinámico en solución consecuencia de la rotación de los ligandos fosfoles, a través del enlace Cu-P. En la **figura 27-(A)**, se puede observar la aparición de una nueva señal al ir disminuyendo la temperatura; así el espectro de RMN de ^{31}P a -80°C revela dos señales singlete separadas y bien definidas (4,46 y 1,99 ppm), lo que indica una mezcla de dos isómero. Al aumentar la temperatura, **figura 27-(B)**, se observa una única señal ancha que se define un poco a 75°C y se desplaza hacia campo bajo (7,27 ppm); esto sugiere que a alta temperatura el intercambio entre ambos isómeros ocurre rápidamente. La coalescencia de las señales es observada a 5°C .

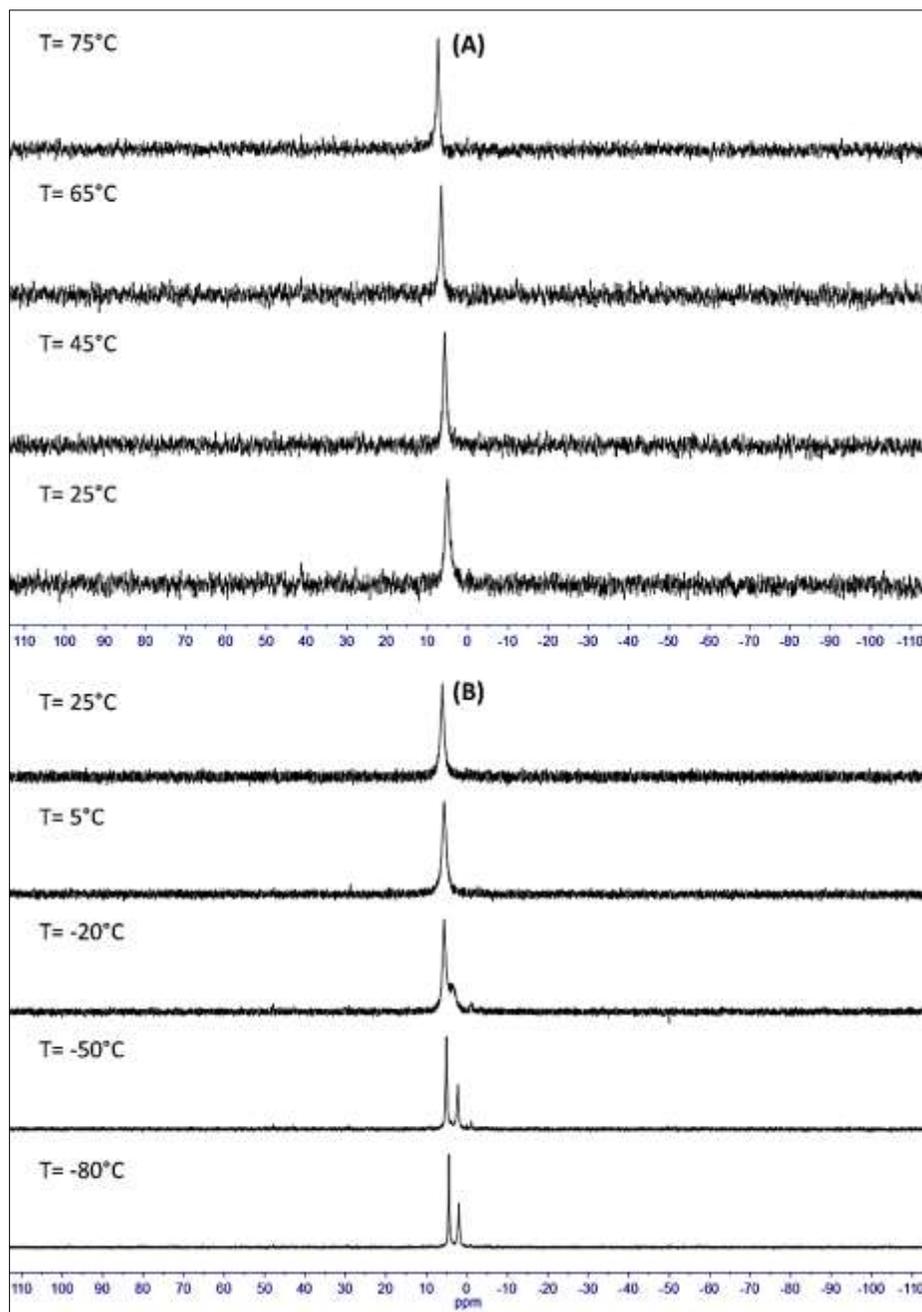


Figura 27. Espectros de RMN- ^{31}P realizados a temperatura variable para el complejo Cu-F2. **(A)** RMN- ^{31}P en DMSO- d_6 realizado entre 25 y 75°C . **(B)** RMN- ^{31}P en CD_2Cl_2 realizado entre -80 y 25°C .

Por su parte, los espectros de RMN- ^1H a temperatura variable (**figura 28**) confirman el comportamiento fluxional en solución del complejo. A -45°C se comienzan a definir las señales del espectro observándose patrones de acoplamiento similares a los del ligando libre, que probablemente a temperaturas más bajas pudiesen definirse por completo y posiblemente desdoblarse a dos grupos de señales correspondientes con la mezcla de los dos isómeros que indican los experimentos de RMN- ^{31}P a temperatura variable. Sin embargo, bajo las condiciones de trabajo para la muestra no fue posible alcanzar temperaturas menores a las indicadas. Por otro lado, a 75°C se observa la coalescencia de las señales obteniéndose patrones de acoplamiento similares a los encontrados para el ligando libre, lo cual confirma un proceso fluxional que ocurre rápidamente a alta temperatura, tal que a la escala de tiempo de adquisición del RMN no es posible discernir entre ambos isómeros. El comportamiento fluxional es atribuido a la restringida rotación de los ligandos fosfoles a través del enlace Cu-P, tal como ocurre para el complejo $[\text{Os}_3(\mu\text{-H})(\text{H})(\text{CO})_{10}(\eta^1\text{-PC}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2)]$ ⁽³⁸⁾ que contiene el mismo ligando bispíridil-fosfol.



Figura 28. Espectros de RMN- ^1H realizados a temperatura variable para el complejo Cu-F2. **(A)** RMN- ^1H en DMSO- d_6 realizado entre 25 y 75°C. **(B)** RMN- ^1H en CD_3Cl realizado entre -45 y 25°C.

Así, la data espectroscópica obtenida experimentalmente para el nuevo complejo Cu-F2, permite proponer como estructura molecular (**figura 29**) un compuesto mononuclear de Cu(I) que contiene dos moléculas de ligando F2 coordinadas al centro metálico a través del par de electrones libres del átomo de fósforo, y un átomo de cloro. Al igual que para Cu-F1, se propone para el complejo una geometría de tipo trigonal plana, ya que por medio de la regla del número atómico efectivo, este posee 16 electrones aportados por los átomos de cobre, fósforo y cloro ⁽¹⁷⁾ ⁽³⁷⁾. Adicionalmente, se observó que el complejo presenta comportamiento fluxional en solución atribuido a la rotación de los ligandos fosfoles mediante el enlace Cu-P. Posiblemente esta rotación se vea afectada por efectos estéricos y electrónicos generados por los sustituyentes piridínicos del anillo fosfol, similar a lo encontrado en complejos de osmio con el mismo ligando ⁽³⁸⁾, conduciendo en este caso a un equilibrio de dos isómeros conformacionales (**figura 30**).

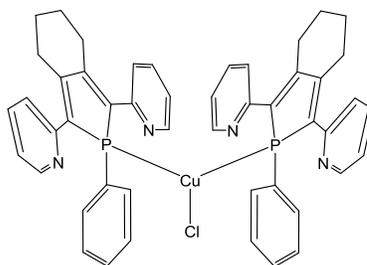


Figura 29. Estructura molecular propuesta para el complejo Cu-F2.

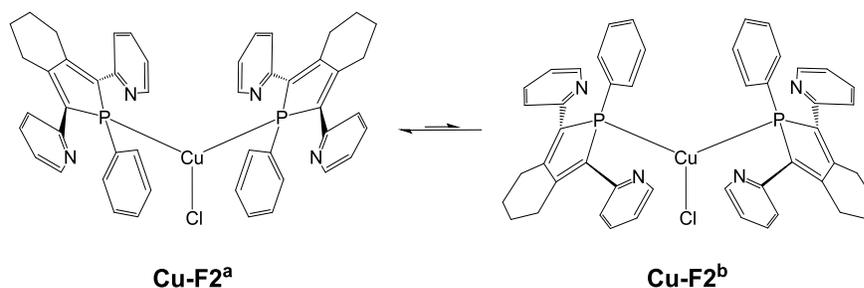
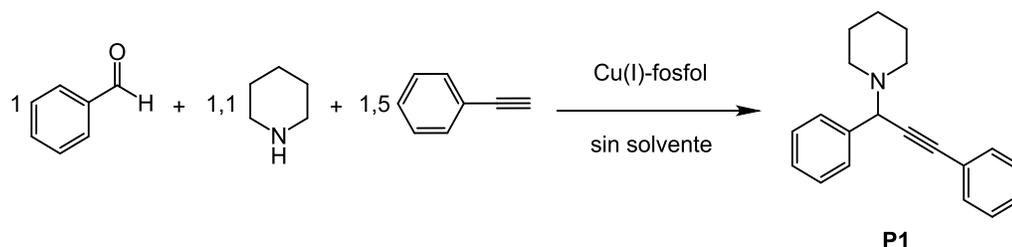


Figura 30. Equilibrio fluxional propuesto para el complejo Cu-F2.

5.3 Evaluación catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento

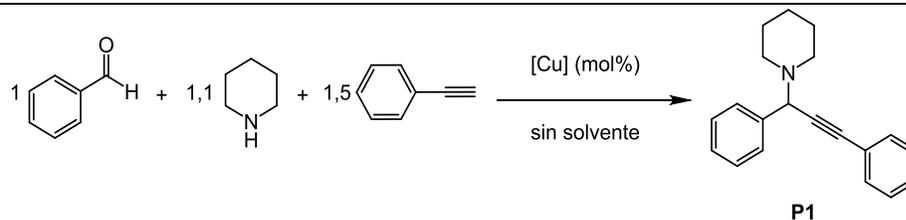
- **Optimización de las condiciones de reacción**

Para optimizar las condiciones de reacción se empleó la reacción de benzaldehído, piperidina y fenilacetileno como modelo, en relación estequiométrica 1:1,1:1,5, respectivamente. Esta evaluación de las condiciones de reacción se llevó a cabo en ausencia de solvente y variando sistemáticamente los parámetros de temperatura, carga catalítica y tiempo (**esquema 14**).



Esquema 14. Reacción modelo para la optimización de las condiciones de reacción.

En la **tabla 9** se presentan los resultados de los experimentos de optimización. Inicialmente se realizó la síntesis de P1 a temperatura ambiente empleando una carga catalítica de 2 mol % durante 24 horas, encontrando porcentajes de conversión inferiores al 52% (reacciones 1 y 7, **tabla 9**). Al aumentar la temperatura de la reacción a 50°C, se obtuvieron porcentajes de conversión de 60 y 52% (reacciones 2 y 8, **tabla 9**). A su vez, se observó que al mantener la carga catalítica en 2 mol %, variando el tiempo y la temperatura de reacción a 1 hora y 100°C, los porcentajes de conversión resultaron superiores al 98% (reacciones 5 y 11, **tabla 9**). De este modo, fijados los parámetros de tiempo y temperatura (1 hora y 100°C), se decidió disminuir la carga catalítica hasta un 0,5 mol % (reacciones 6 y 12, **tabla 9**). Así, bajo las condiciones antes mencionadas se obtuvo una conversión de 100 y 99% al emplear los complejos Cu-F1 y Cu-F2 respectivamente. Este hecho se ve reflejado en los RMN-¹H de las **figuras 31** y **32**, donde se observa la señal singlete (4,91 y 4,88 ppm) correspondiente con el protón asimétrico de la propargilamina. De este manera los resultados revelan que las condiciones óptimas en ausencia de solvente fueron: 0,5 mol % de carga catalítica, 100°C y 1 hora de reacción.

Tabla 9. Optimización de las condiciones de reacción.

Reacción	Catalizador	[Cu] (mol %)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^a	TON/TOF (h ⁻¹)
1	Cu-F1	2	25	24	52	50/2
2	Cu-F1	2	50	24	60	50/2
3	Cu-F1	2	100	24	>99	50/2
4	Cu-F1	2	100	6	>99	50/8
5	Cu-F1	2	100	1	>99	50/50
6	Cu-F1	0,5	100	1	>99	200/200
7	Cu-F2	2	25	24	7	50/2
8	Cu-F2	2	50	24	52	50/2
9	Cu-F2	2	100	24	>99	50/2
10	Cu-F2	2	100	6	99	50/8
11	Cu-F2	2	100	1	98	50/50
12	Cu-F2	0,5	100	1	99	200/200

Condiciones: benzaldehído (0,98 mmol, 1 equivalente), piperidina (1,08 mmol, 1,1 equivalentes), fenilacetileno (1,47 mmol, 1,5 equivalentes).

^a Determinada por RMN-¹H del crudo de reacción, con base a la conversión del aldehído.

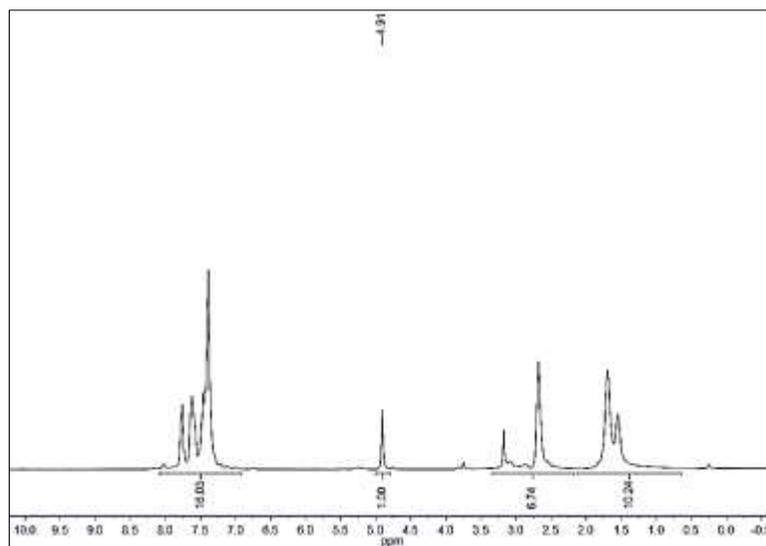


Figura 31. Espectro de RMN-¹H de P1 en CDCl₃ (>99% de conversión). Condiciones de reacción: 0,5 mol % de Cu-F1, 100°C y 1 hora.

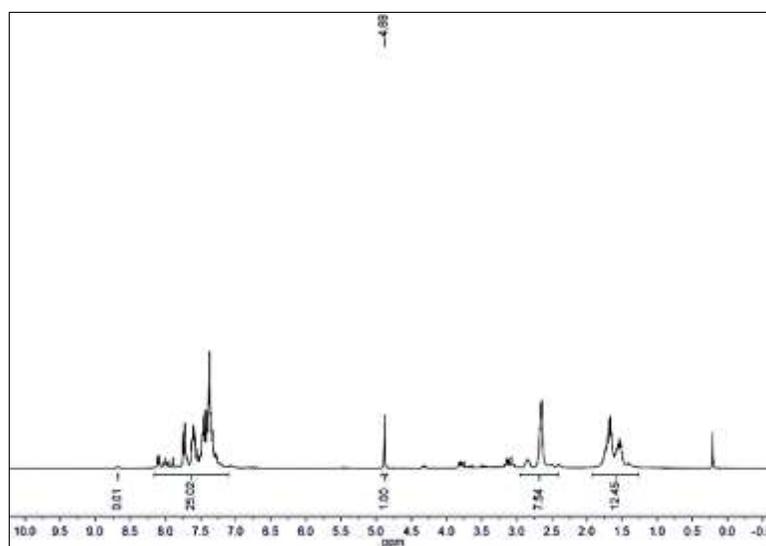
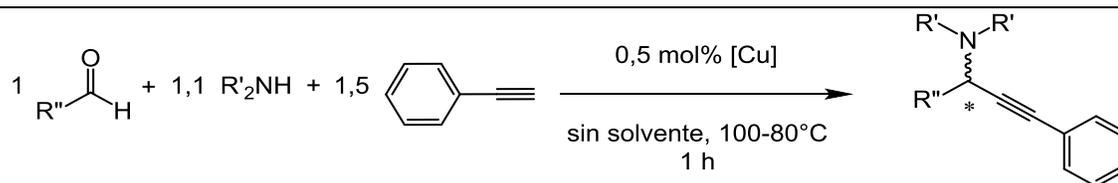


Figura 32. Espectro de RMN-¹H de P1 en CDCl₃ (99% de conversión). Condiciones de reacción: 0,5 mol % de Cu-F2, 100°C y 1 hora.

• **Evaluación catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol**

Para extender el alcance de la reacción de triple acoplamiento catalizada por los complejos Cu-F1 y Cu-F2, se estudiaron diferentes combinaciones de aldehídos y aminas, tales como: butiraldehído y pirrolidina (**tabla 10**). Los resultados revelan que bajo las condiciones de reacción indicadas, los complejos Cu-F1 y Cu-F2 mostraron ser altamente activos para catalizar las reacciones de acoplamiento de fenilacetileno, aldehídos alifáticos y aromáticos (butiraldehído y benzaldehído), y aminas cíclicas (piperidina y pirrolidina), ofreciendo rendimientos por encima del 96%. Por otra parte, es importante resaltar que las reacciones llevadas a cabo a menor temperatura (80°C) mostraron altos porcentaje de rendimientos.

Tabla 10. Reacciones de triple acoplamiento catalizadas por los complejos Cu-F1 y Cu-F2 bajo condiciones libre de solvente.



Reacción	[Cu]	R''CHO	R' ₂ NH	Producto	Conv. (%) ^b	Rto. (%) ^c	TON/TOF (h ⁻¹)
1	Cu-F1	benzaldehído	piperidina	P1	100	98	200/200
2	Cu-F1	benzaldehído	pirrolidina ^a	P2	98	96	200/200
3	Cu-F1	butiraldehído	piperidina	P3	100	98	200/200
4	Cu-F1	butiraldehído	pirrolidina ^a	P4	100	98	200/200
5	Cu-F2	benzaldehído	piperidina	P1	100	98	200/200
6	Cu-F2	benzaldehído	pirrolidina ^a	P2	100	97	200/200

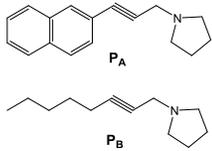
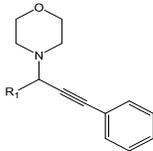
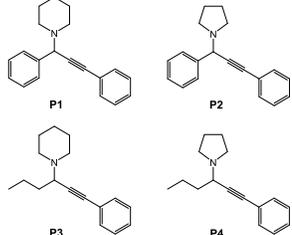
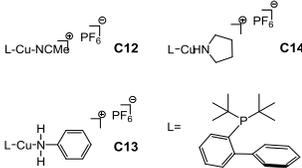
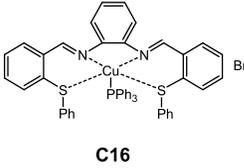
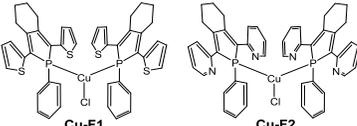
^a Temperatura de reacción: 80 °C, debido al punto de ebullición de la pirrolidina (85°C).

^b Determinada por RMN-¹H del crudo de reacción, con base a la conversión del aldehído.

^c Rendimiento del producto aislado.

Como se observa en la **tabla 11** existen sólo dos trabajos reportados ⁽⁶⁾ ⁽³¹⁾ para la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento, en los cuales se emplearon complejos de Cu(I) con ligandos fosforados como catalizadores (estudios 1 y 2 de la **tabla 11**). En estas investigaciones se emplearon solventes como medio de reacción, además de utilizar tiempos de reacción superiores a las 4,5 horas ⁽³¹⁾ y cargas catalíticas entre 1 y 10 mol % ⁽⁶⁾. Aunque para este estudio no se emplearon los mismos sustratos, se comparó la actividad catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol con la de los complejos de Cu(I)-fosfina reportados ⁽⁶⁾ ⁽³¹⁾, en términos de TON/TOF. Se observó que los valores de TON para estos complejos (200) resultaron veinte veces mayor a los obtenidos para los complejos de Cu(I)-dialquilbiliarilfosfina (16) y [Cu(TS)PPh₃]Br (10). De igual manera se observó que los valores de TOF para Cu-F1 y Cu-F2 (200 h⁻¹) resultaron superiores a los obtenidos para los complejos Cu(I)-dialquilbiliarilfosfina (81 h⁻¹) y [Cu(TS)PPh₃]Br (2 h⁻¹). Además, la ausencia de solvente para la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de triple acoplamiento con complejos de Cu(I)-fosfol como catalizadores (estudio 3, **tabla 11**), resulta altamente beneficioso con respecto a otras metodologías.

Tabla 11. Comparación de la actividad catalítica de los complejos Cu(I)-fosfol con otros sistemas catalíticos.

Parámetros	Estudio 1 ^a	Estudio 2 ^b	Estudio 3 (éste estudio)
Productos			
Catalizadores			
Carga catalítica	1-6 mol %	10 mol %	0,5 mol %
Solvente	Tolueno/H ₂ O	Tolueno	-
Tiempo (h)	0,2-3,0	4,5-9,4	1
Temperatura (°C)	50	80	80-100
Rendimiento (%)	98-99	82-93	96-98
TON/TOF (h ⁻¹) ^c	16/81	10/2	200/200

^a Los resultados detallados de este estudio ⁽⁶⁾ se ubican en las páginas 32-34 del presente trabajo.

^b Los resultados detallados de este estudio ⁽³¹⁾ se ubican en las páginas 34-36 del presente trabajo.

^c Sistemas comparados a partir de los mejores porcentajes de conversión.

5.4 Caracterización de las propargilaminas

Las propargilaminas se sintetizaron mediante la reacción de acoplamiento A³ y se aislaron como aceites de colores naranja o amarillo con porcentajes de rendimiento superiores al 96%. Por su parte, P1 y P2 se caracterizaron mediante RMN de ¹H y ¹³C, y

ESI-MS; mientras que P3 y P4 se caracterizaron por RMN-¹H y ESI-MS. Adicionalmente, la data espectroscópica fue comparada con la reportada para estos compuestos. Cabe destacar que no fue determinado el exceso enantiomérico en las diferentes propargilaminas sintetizadas.

- **Caracterización de la propargilamina P1**

El espectro de RMN-¹H (**figura 33**) para P1 muestra tres señales multiplete a 7,71, 7,58 y 7,50 ppm, correspondientes con los diez protones de los grupos fenílicos. Adicionalmente, a 4,88 ppm se observa una señal singlete perteneciente al protón del carbono asimétrico. A campo alto se evidencian tres señales que corresponden a los diez protones del heterociclo nitrogenado, donde la señal triplete a 2,64 ppm pertenece a los cuatro protones metilenos adyacentes al átomo de nitrógeno. Las dos señales multiplete ubicadas a 1,90 ppm corresponden a los seis protones metilenos restantes.

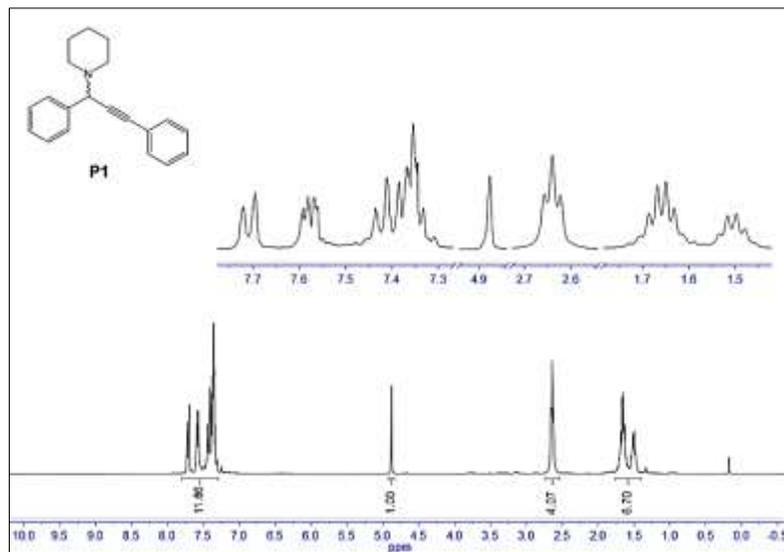


Figura 33. Espectro de RMN- ^1H de P1 en CDCl_3 .

Por su parte, el espectro de RMN- ^{13}C (**figura 34**) muestra a 138,42, 131,66, 129,39 y 123,22 ppm, las señales que corresponden con los doce carbonos de los grupos fenílicos. Adicionalmente a 87,81 y 85,93 ppm, se observan dos señales correspondientes con los carbonos cuaternarios del triple enlace, mientras que a 62,24 ppm se muestra la señal del carbono asimétrico de la propargilamina. Por último, a campo alto se muestran tres señales (50,56, 26,04 y 24,33 ppm) que corresponden a los carbonos del heterociclo nitrogenado, de las cuales la más desapantallada pertenece a los carbonos adyacentes al átomo de nitrógeno.

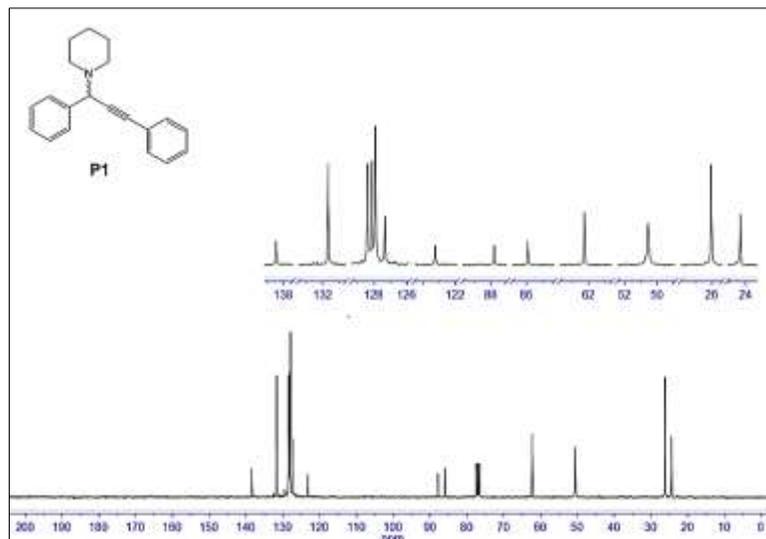


Figura 34. Espectro de RMN- ^{13}C de P1 en CDCl_3 .

Por otro lado, el espectro de masas de P1 (**figura 35**) muestra un pico en 276,03 m/z que corresponde con el ion molecular ($[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NH}]^+$), el cual concuerda con el cálculo teórico del peso molecular de la propargilamina P1 más un protón. Así, los análisis espectroscópicos de P1 coinciden con los reportados en la literatura ⁽³⁹⁾.

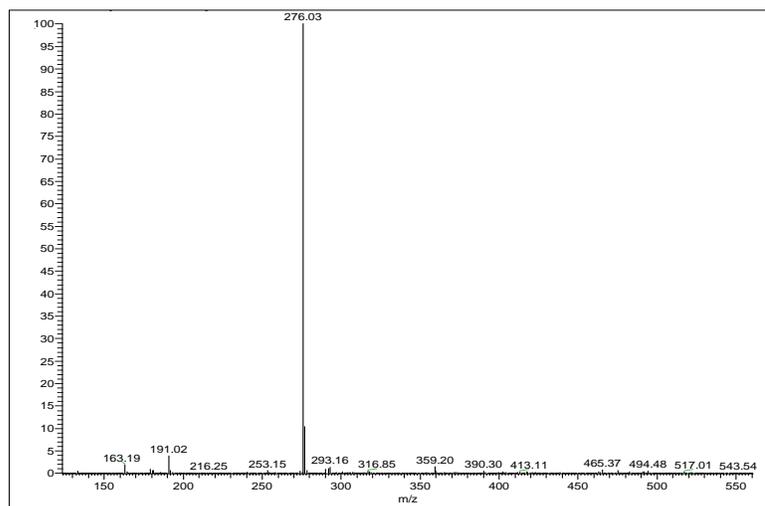


Figura 35. Espectro de masas de P1 en MeOH.

- **Caracterización de la propargilamina P2**

El espectro de RMN-¹H (**figura 36**) para la propargilamina P2 muestra a campo bajo (entre 7,74 y 7,20 ppm) tres señales multiplete que corresponden con los diez protones de los grupos fenílicos. Adicionalmente a 4,89 ppm se ubica una señal singlete correspondiente al protón del carbono asimétrico. A campo alto se observan dos señales, una multiplete a 2,67 ppm y otra triplete a 1,83 ppm ($J=6,1$ Hz), que corresponden a los ocho protones metileno del heterociclo nitrogenado, siendo la señal más desapantallada la de los protones adyacentes al heteroátomo.

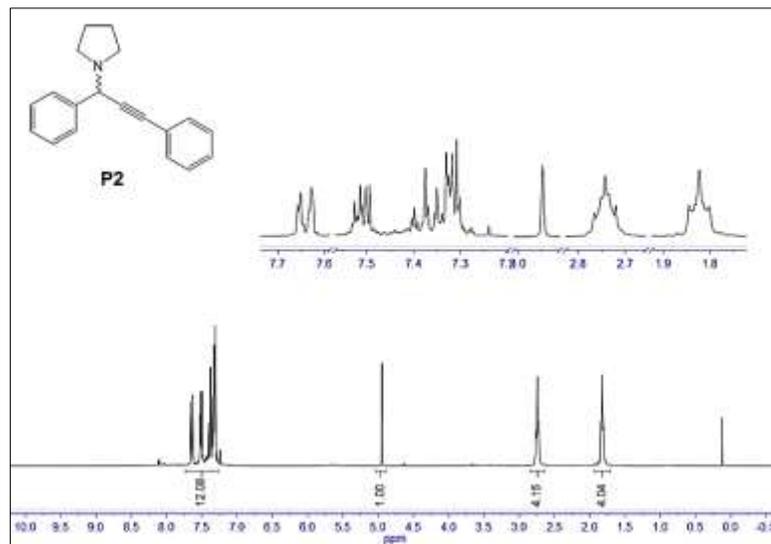


Figura 36. Espectro de RMN- ^1H de P2 en CDCl_3 .

A su vez, el espectro de RMN- ^{13}C (**figura 37**) muestra cuatro señales entre 139,18, 131,69 y 128,17 ppm, que corresponden con los doce carbonos de los grupos fenílicos. A 86,97 y 86,46 ppm se muestran las señales de los carbonos cuaternarios del triple enlace, seguida de la señal del carbono terciario asimétrico a 58,97 ppm. Finalmente, se muestran dos señales a 50,12 y 23,45 ppm que pertenecen a los carbonos del grupo amino, donde la señal más desapantallada se atribuye a los núcleos de carbono adyacentes al nitrógeno.

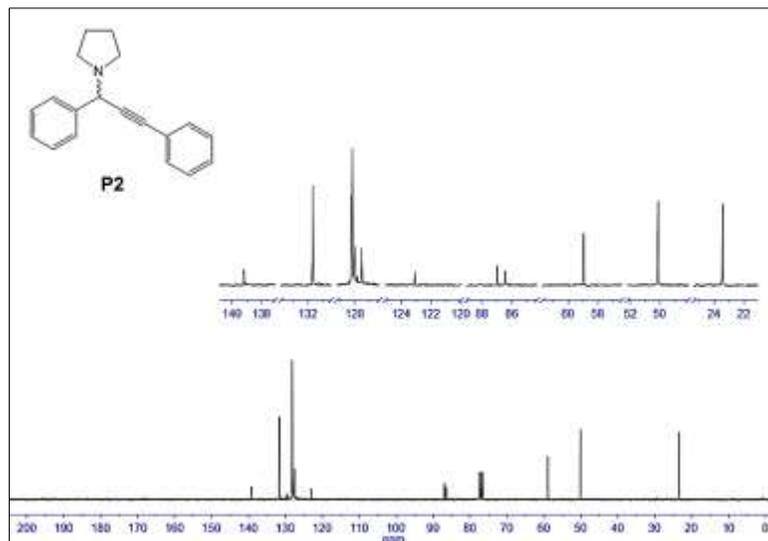


Figura 37. Espectro de RMN- ^{13}C de P2 en CDCl_3 .

El espectro de masas de P2 (**figura 38**) revela un pico en 262,03 m/z que corresponde con el ion molecular ($[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NH}]^+$), el cual se ajusta con el cálculo teórico del peso molecular de la propargilamina P2 más un protón. Así, los datos espectroscópicos obtenidos para la propargilamina P2 coinciden con los reportados en la literatura ⁽³⁹⁾.

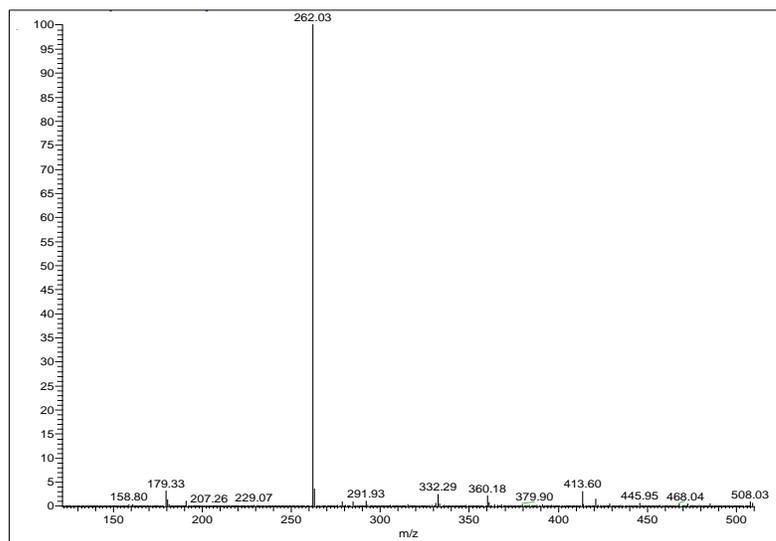


Figura 38. Espectro de masas de P2 en MeOH.

- **Caracterización de la propargilamina P3**

El espectro de RMN-¹H (**figura 39**) para P3 muestra a 7,46 ppm una señal multiplete que integra para los cinco protones del grupo fenilo. A 3,50 ppm se observa una señal doblete de doblete ($J=9,1$; 5,5 Hz) correspondiente al protón asimétrico de la propargilamina como resultado de su acoplamiento con los protones diasterotópicos de la cadena alquílica, similar a lo reportado ⁽³⁹⁾. Adicionalmente, a campo alto se observa dos señales multiplete en 2,74 y 2,55 ppm, que corresponden a los cuatro protones adyacentes al átomo de nitrógeno. A 1,79 ppm se muestra una señal multiplete que integra para diez protones, la cual corresponde con los seis protones metileno del heterociclo nitrogenado y los cuatro protones metileno del grupo alquílico. Por último a 0,95 ppm ($J=7,2$ Hz), se observa una señal triplete que corresponde con los tres protones restantes de la cadena alquílica.

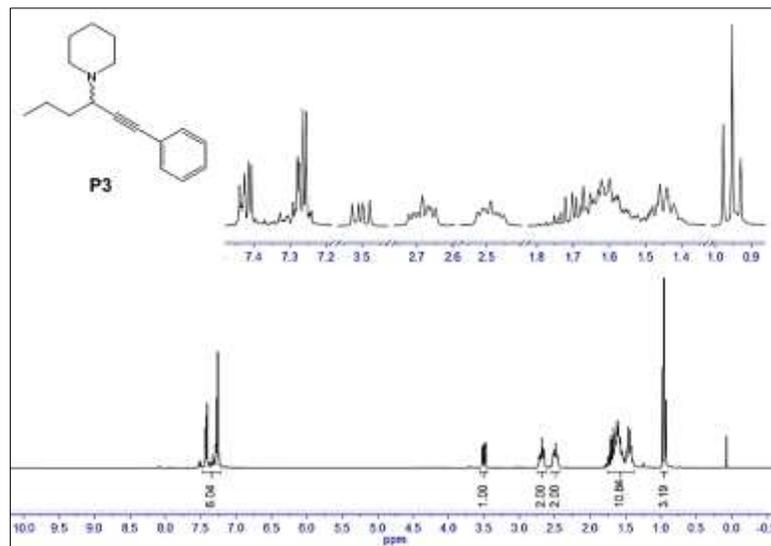


Figura 39. Espectro de RMN-¹H de P3 en CDCl₃.

Por su parte, el espectro de masas de P3 (**figura 40**) muestra un pico en 242,21 m/z correspondiente con el ion molecular ($[C_{17}H_{23}NH]^+$), el cual se ajusta con el cálculo teórico del peso molecular de la propargilamina P3 más un protón. De este modo, los análisis espectroscópicos de P3 coinciden con los reportados en la literatura ⁽³⁹⁾.

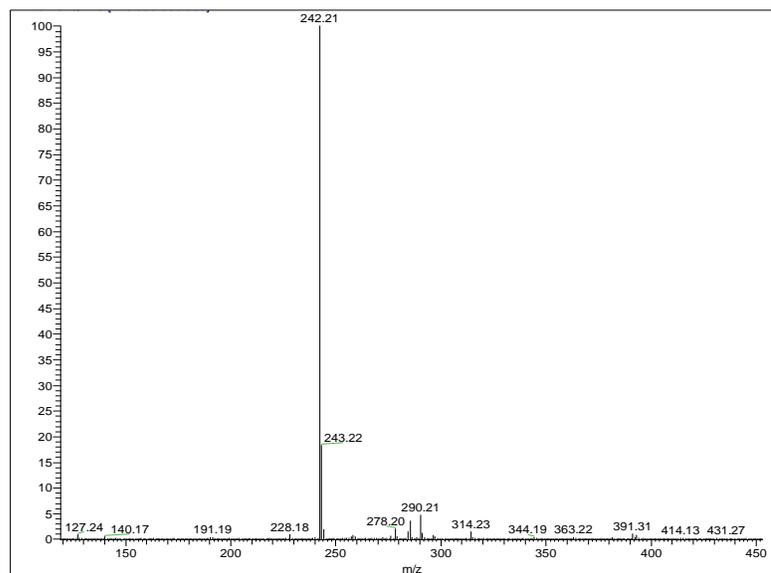


Figura 40. Espectro de masas de P4 en MeOH.

- **Caracterización de la propargilamina P4**

En la **figura 41** se observa el espectro de RMN-¹H de P4, el cual muestra a campo bajo dos señales multiplete (7,43 y 7,29 ppm) que corresponden con los cinco protones del grupo fenilo. A 3,69 ppm ($J=8,0$ Hz) se observa una señal triplete perteneciente al protón ubicado sobre el carbono asimétrico. Adicionalmente, a campo alto se observa una señal multiplete (2,80 ppm) correspondiente con los cuatro protones metileno adyacentes al átomo de nitrógeno. Seguidamente a 1,78 ppm, se muestra una señal triplete ($J=7,2$; 6,1 Hz) que pertenece a los cuatro protones restantes del heterociclo nitrogenado. A 1,70 y 1,63 ppm se muestran dos señales cuarteto ($J=8,1$; 7,4 Hz) y multiplete respectivamente, que corresponden con los cuatro protones metilenos de la cadena alquílica. Finalmente a 0,95 ppm ($J=7,4$ Hz) se observa una señal triplete que integra para los tres protones restantes de la cadena alquílica.

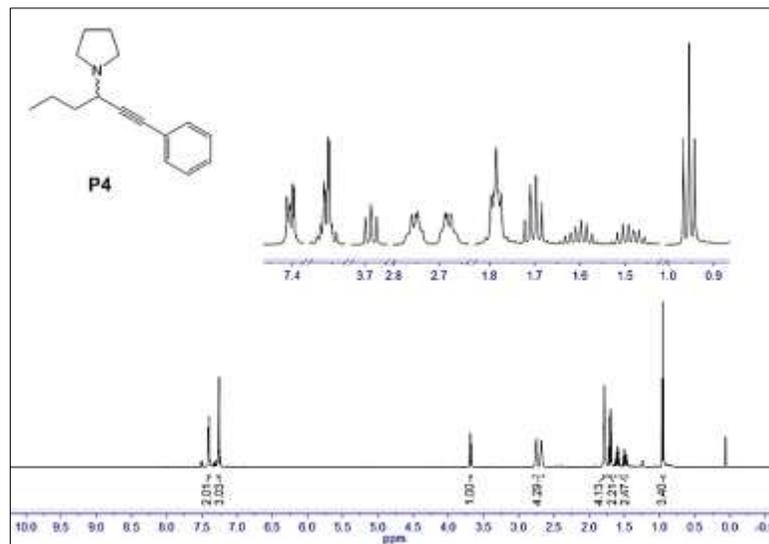


Figura 41. Espectro de RMN-¹H de P4 en CDCl₃.

Por su parte, el espectro de masas observado en la **figura 42** muestra un pico en 228,19 m/z que corresponde con el ion molecular ($[C_{16}H_{21}NH]^+$), el cual se ajusta con el peso molecular teórico de P4 más un protón. La data aquí mostrada coincide con los análisis espectroscópicos reportados en la literatura para dicho compuesto ⁽³⁹⁾.

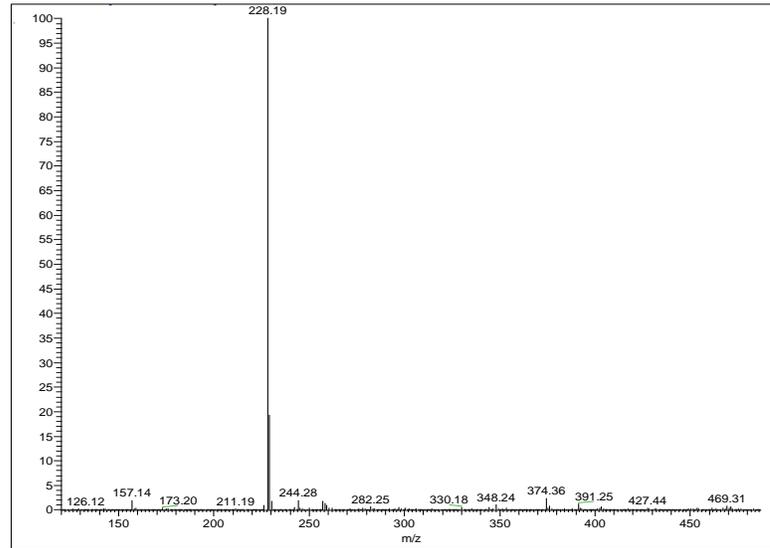


Figura 42. Espectro de masas de P4 en MeOH.

6. CONCLUSIONES

- Los ligandos fosfoles, F1 y F2, obtenidos como sólidos de color naranja y amarillo con rendimientos de 42 y 44%, respectivamente; se sintetizaron a partir de los precursores diínicos correspondientes y se caracterizaron espectroscópicamente.
- Los complejos Cu-F1 y Cu-F2 se sintetizaron a partir de la reacción de CuCl con el ligando fosfol correspondiente en una relación estequiométrica de 1:2 a 50°C con CHCl₃ como medio de reacción, obteniéndose rendimientos de 73% para ambos complejos.
- La data espectroscópica para los complejos Cu-F1 y Cu-F2, sugiere una coordinación de dos moléculas de ligando fosfol al centro metálico de Cu(I). Así, la estructura del nuevo complejo de Cu-F2, resultó similar a la reportada previamente en la literatura para el complejo Cu-F1.
- Se demostró mediante estudios de RMN de ³¹P y ¹H a temperatura variable, la existencia de un equilibrio dinámico en solución para Cu-F2, producto de la rotación de los ligandos fosfoles F2 alrededor del enlace Cu-P, la cual se ve afectada por efectos estéricos y electrónicos generados por los sustituyentes piridínicos del anillo fosfol.
- Los complejos de Cu(I)-fosfol, Cu-F1 y Cu-F2, resultaron ser catalizadores activos para promover reacciones de triple acoplamiento entre alquino, aminas y

aldehídos, bajo condiciones libre de solvente, baja carga catalítica (0,5% mol) y tiempos cortos de reacción (1 hora).

- Las propargilaminas P1, P2, P3 y P4 se sintetizaron a partir de la reacción de acoplamiento A^3 en forma de aceites de colores naranja o amarillo, con rendimientos superiores al 96%. La síntesis se realizó con 0,5 mol % de carga catalítica durante una hora a 80 y 100°C, bajo condiciones libre de solvente.
- La actividad catalítica de los complejo Cu-F1 y Cu-F2 resultó superior (TON/TOF(h⁻¹)= 200/200) a la observada para los complejos de Cu(I)-dialquilbifosfina (TON/TOF(h⁻¹)= 16/81) y [Cu(TS)PPh₃]Br (TON/TOF(h⁻¹)= 10/2) reportados en la literatura.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. D. Harvey, D. Sigano, **J. Org. Chem.**, (1996), 61, 2268-2272.
2. E. Lee, H. Yeom, J. Hwang, S. Shin, **Eur. J. Org. Chem.**, (2007), 21, 3503-3507.
3. B. Yan, Y. Liu, **Org. Lett.**, (2007), 9, 4323-4326.
4. D. Ermolat`ev, J. Bariwal, H. Steenackers, S. De Keersmaecker, E. Van der Eycken, **Angew. Chem.**, (2010), 49, 9465-9468.
5. D. Ermolat`ev, H. Feng, G. Song, E. Van der Eycken, **Eur. J. Org. Chem.**, (2014), 24, 5346-5350.
6. A. Girrane, E. Álvarez, H. García, A. Corma, **Chem. Eur. J.**, (2014), 20, 14317-14328.
7. Y. Otero, A. Arce, **Avances en Química**, (2012), 7, 193-214.
8. C. Nieto, S. Merino, J. Rodríguez, **Anales de Química**, (2012), 108, 29-38.
9. F. Mathey, **Chem. Rev.**, (1988), 88, 429-453.
10. Y. Matano, H. Imahori, **Org. Biomol. Chem.**, (2009), 7, 1258-1271.
11. E. Negishi, T. Takahashi, **Acc. Chem. Res.**, (1994), 27, 124-130.
12. E. Negishi, F. Cederbaum, T. Takahashi, **Tetrahedron Letters**, (1986), 27, 2829-2832.
13. R. Chinchilla, C. Nájera, **Chem. Soc. Rev.**, (2011), 40, 5084-5121.
14. Materials. T. Baumgartner, R. Réau, **Chem. Rev.**, (2006), 106, 4681-4727.
15. B. Nohra, E. Rodriguez-Sanz, C. Lescop, R. Réau, **Chem. Eur. J.**, (2008), 14, 3391-3403.

16. S. Urig, K. Fritz-Wolf, R. Réau, C. Herold-Mende, K. Tóth, E. Davioud-Charvet, K. Becker, **Angew. Chem. Int. Ed.**, (2006), 45, 1881-1886.
17. Bueno, Samuel Alfonzo. **Síntesis de complejos de metales de transición con fosfoles y estudio de su posible interacción con los blancos de acción: ADN y Ferriprotoporfirina**, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, Noviembre, 2013.
18. C. Thoumazet, M. Melaimi, L. Ricard, F. Mathey, P. Le Floch, **Organometallics**, (2003), 22, 1580-1581.
19. I. Odinet, T. Körtvélyesi, T. Kégl, L. Kollár, G. Keglevich, **Transition Metal Chemistry**, (2007), 32, 299-303.
20. K. Fourmy, S. Mallet-Ladeira, O. Dechy-Cabaret, M. Gouygou, **Organometallics**, (2013), 32, 1571-1574.
21. Y. Yamamoto, H. Hayashi, T. Saigoku, H. Nishiyama, **J. Am. Chem. Soc.**, (2005), 127, 10804-10805.
22. V. Peshkov, O. Pereshivkova, E. Van der Eycken, **Chem. Soc. Rev.**, (2012), 41, 3790-3807.
23. E. Wendler, A. Dos Santos, **Quím. Nova**, (2013), 36, 1155-1159.
24. A. Fodor, Á. Kiss, N. Debreczeni, Z. Hell, I. Gresitsb, **Org. Biomol. Chem.**, (2010), 8, 4575-4581.
25. H. Naeimi, M. Moradian, **Appl. Organomet. Chem.**, (2013), 27, 300-306.
26. M. Abdollahi-Alibeik, A. Moaddelia, **RSC Adv.**, (2014), 4, 39759-39766.
27. M. Aliaga, D. Ramón, M. Yusa, **Org. Biomol. Chem.**, (2010), 8, 43-46.
28. A. Bisaia, V. Singh, **Tetrahedron**, (2012), 68, 3480-3486.

29. S. Parka, H. Alper, **Chem. Commun.**, (2005), 10, 1315-1317.
30. Y. Ju, C. Li, R. Varma, **QSAR Comb Sci.**, (2004), 23, 891-894.
31. H. Naeimia, M. Moradian, **Tetrahedron: Asymmetry**, (2014), 25, 429-434.
32. D. Perrin, F. Armarego, **Purification of Laboratory Chemicals**. Tercera Edición. Londres: Pergamon Press, 1989.
33. P. Fagan, W. Nugent, **J. Am. Chem. Soc.**, (1988), 110, 2310-2312.
34. C. Hay, D. Le Vilain, V. Deborde, R. Réau, L. Toupet, **Chem. Commun.**, (1999), 4, 345-346.
35. A. Finch, P. Gardner, K. Sen, **J. Chem. Soc.**, (1966), 0, 1162-1164.
36. C. Hay, M. Hissler, C. Fischmeister, J. Rault-Berthelot, L. Toupet, L. Nyulászi, R. Réau, **Chem. Eur. J.**, (2001), 7, 4222-4236.
37. J. Gill, J. Mayerle, P. Welcker, D. Lewis, D. Ucko, D. Barton, D. Stowens, S. Lippard, **Inorg. Chem.**, (1976), 15, 1155-1168.
38. Y. Otero, D. Peña, A. Arce, M. Hissler, R. Réau, Y. De Sanctis, E. Ocando, R. Machado, T. Gonzalez, **J. Org. Chem.**, (2015), 799, 45-53.
39. Chunmei Wei, Zigang Li, Chao-Jun Li, **Org. Lett.**, (2003), 23, 4473-4475.

8. APÉNDICE

8.1 Caracterización del 1,8–di(2–tionil)octa–1,7–diino

En la **figura 43** se observa que el espectro de RMN-¹H consta de cinco señales que corresponden con los catorce protones del diino y evidencia la simetría de la molécula. A campo bajo se muestran los protones pertenecientes al grupo tionilo, donde el protón más desapantallado resulta ser H⁵ (7,16 ppm) debido a su proximidad al átomo de azufre. A 7,11 y 6,92 ppm se ubican las señales correspondientes con H³ y H⁴, respectivamente. Por último, se evidencian dos señales multiplete que integran para dos protones cada una y corresponden con H⁸ (2,48 ppm) y H⁹ (1,76 ppm).

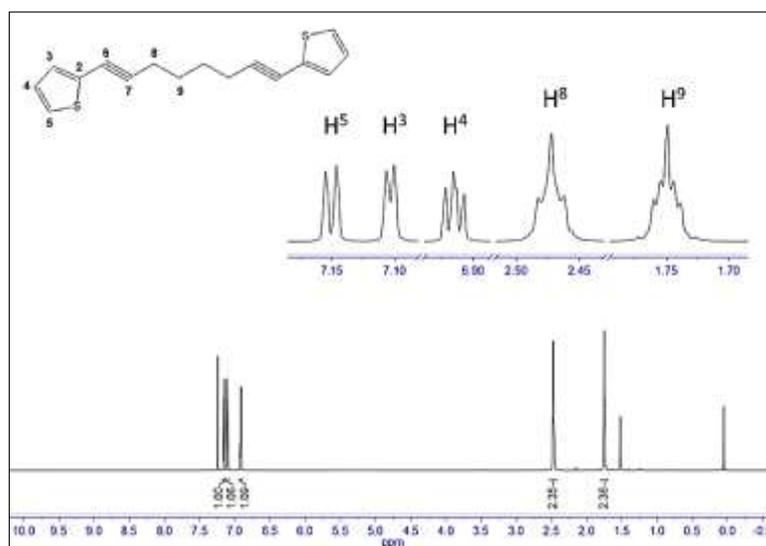


Figura 43. Espectro de RMN-¹H de 1,8–di(2–tionil)octa–1,7–diino en CDCl₃.

8.2 Caracterización del 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino

El espectro de RMN- ^1H (**figura 44**) muestra seis señales que corresponden con los dieciséis protones del diino, debido a que la simetría de la molécula genera un número de protones químicamente equivalentes. Así, a campo bajo se observa en el espectro una señal doblete de doblete de doblete que corresponde con H^6 (8,51 ppm), el cual resulta ser el protón más desapantallado consecuencia de su proximidad con el heteroátomo. Entre 7,60 y 7,30 ppm se observan dos señales que corresponden con los protones H^4 y H^3 del grupo piridínico. Finalmente, a campo alto se muestran dos señales multiplete que integran para dos protones cada una y pertenecen a los protones alifáticos H^9 (2,49 ppm) y H^{10} (1,81 ppm).

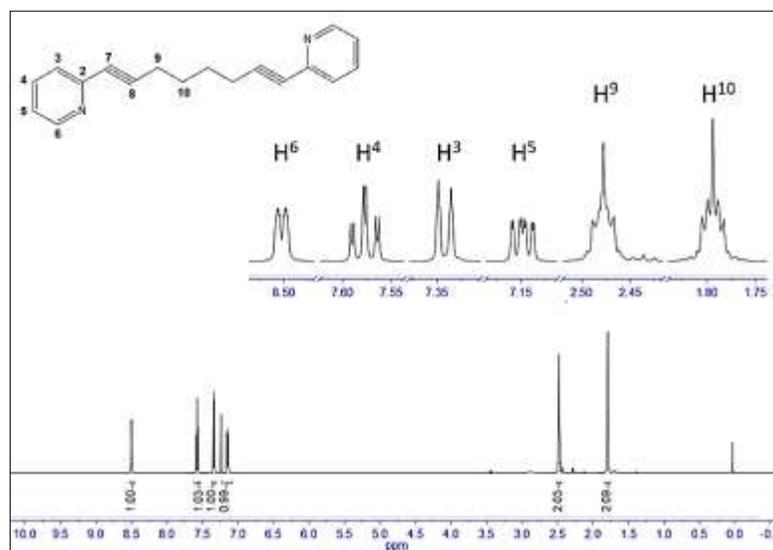


Figura 44. Espectro de RMN- ^1H de 1,8-di(2-piridil)octa-1,7-diino en CDCl_3 .