



Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química



Trabajo Especial de Grado:

***“EVALUACIÓN CATALÍTICA DEL COMPLEJO $[CuCl(P)_2]$ ($P=BIS-TIONILFOSFOL$)
EN LA SÍNTESIS DE BIS-PROPARGILAMINAS VÍA REACCIONES DE
ACOPLAMIENTO DE TRES COMPONENTES”***

Br. José Ricardo Cammarata Paredes

C.I: V 20.600.327.

Tutor académico:

Prof. Fernando Bellandi.

Tutor externo:

Dra. Yomaira Otero.

Mérida, Noviembre 2016.

RESUMEN

La necesidad de romper con la dependencia tecnológica y económica, exige el desarrollo de una industria química nacional capaz de producir eficientemente precursores orgánicos necesarios para la fabricación de productos, tales como: fármacos, agroquímicos y alimentos. Las propargilaminas, obtenidas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes, son compuestos que han mostrado interesantes aplicaciones en la industria farmacéutica, para la síntesis de fármacos y productos naturales biológicamente activos, así como también, son utilizados como intermediarios clave para la síntesis de heterociclos nitrogenados. En este sentido, el presente trabajo fijó su interés científico en el desarrollo de sistemas catalíticos dirigidos a la síntesis de compuesto orgánicos de alto valor agregado. Bajo esta premisa, se evaluó la actividad catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), en la síntesis de bis-propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de aldehídos (benzaldehído y butiraldehído), aminas secundarias cíclicas (piperidina, pirrolidina y morfolina) y el dialquino terminal octa-1,7-diino, resultando ser un catalizador activo para promover las reacciones de doble-acoplamiento A^3 , empleando 1 mol % de carga catalítica por un periodo de 24 horas, bajo condiciones libre de solvente. El complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), fue obtenido a partir de la reacción de CuCl con el ligando P (2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol) previamente sintetizado y se caracterizó mediante técnicas espectroscópicas. A su vez, las bis-propargilaminas obtenidas fueron purificadas mediante técnicas cromatográficas y caracterizadas por técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y de espectrometría de masas.

Palabras clave: bis-propargilaminas, reacciones de acoplamiento- A^3 , catálisis homogénea, complejo de cobre (I), ligando fosfol.

ABSTRACT

The need of breaking with the technological and economic dependency requires the development of a national chemical industry capable of efficiently producing organic precursors necessary for the manufacturing of products such as pharmaceuticals, agrochemicals and food. Propargylamines, obtained by three-component coupling reactions, are compounds that have shown interesting applications in the pharmaceutical industry, for the synthesis of pharmaceutically and biologically active natural products, as well as being used as key intermediates for the synthesis of nitrogen heterocycles. In this sense, the present work centered its scientific interest in the development of catalytic systems directed to the synthesis of organic compounds of high added value. Under this assertion, the catalytic activity of the $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ complex (P = bis-thienylphosphole) was evaluated in the synthesis of bis-propargylamines by coupling reactions of aldehydes (benzaldehyde and butyraldehyde), cyclic secondary amines (pyperidine, pyrrolidine and morpholine) and the terminal dialkine octa-1,7-diyne, being an active catalyst to promote double- A^3 coupling reactions, using 1 mol % of catalytic charge for a period of 24 hours, under solvent-free conditions. The complex $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-thienylphosphole), was obtained from the reaction of CuCl with the ligand P (2,5-bis(2-thienyl)[3,4]cyclohexane-phenylphosphole) previously synthesized and characterized by spectroscopic techniques. The bis-propargylamines obtained were purified by chromatographic techniques and characterized by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and mass spectrometry.

Keywords: bis-propargylamine, A^3 -coupling reaction, homogeneous catalysis, copper (I) complex, phosphole ligand.

www.bdigital.ula.ve

A MIS PADRES Y HERMANO

iv

Reconocimiento-No comercial-Compartir igual

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por colmarme diariamente como su amor, fuerza y fe, por darme salud y permitirme afrontar y alcanzar cada meta propuesta con entereza y lucidez.

A mis padres Judith Paredes y Rosario Cammarata, por su apoyo incondicional, enseñándome con su ejemplo valores grandiosos: respeto, responsabilidad, humildad y amor. A mi querido hermano Gaspar Cammarata, por ser de igual manera un ejemplo de superación, valentía y coraje. En general a toda mi familia, por estar presente en cada momento llenándome con su amor.

A mi *alma mater* la ilustre Universidad de Los Andes, especialmente a mi querida Facultad de Ciencias, la cual fue testigo y partícipe de mi crecimiento como profesional pero aún más importante como persona, a través de invaluable profesores y amigos.

Al Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), por suministrarme los recursos necesarios para la elaboración de este trabajo, destacando además los momentos maravillosos que me regaló a lo largo de esta etapa final.

A la Dra. Yomaira Otero y al Dr. Juan García, mis tutores del IVIC, por brindarme la oportunidad de trabajar en conjunto, por confiar en mí, así como por todos los conocimientos adquiridos, su dedicación y compromiso. Al Prof. Fernando Bellandi mi tutor académico, por su interés y apoyo en la revisión de este trabajo de investigación.

A los laboratorios del IVIC: de Resonancia Magnética Nuclear, especialmente al Lic. Yokoy León, la Lic. María Nuñez y la MSc. Lilia Llovera por su colaboración con los análisis de RMN; al Laboratorio de Espectrometría de Masas, especialmente a la MSc. Ana Angarita y la MSc. Janeth Salas, y a la Unidad de Proteómica del Departamento de Biología Molecular, particularmente a la Dra. Eva Vonasek y la Lic. Yolimar Gil, por su colaboración con los análisis de masas; y al Laboratorio de Química de los Metales de Transición, especialmente a la Lic. Franmerly Fuentes por su colaboración.

A los hermanos que me regaló la universidad, José Miguel León Ninin, Alejandro Gonzalez, Jesús Marquez, Axel Escalante, Stefania Contreras, Laura Barillas, así como a todas las personas que me ayudaron de una u otra forma a cumplir esta gran meta. A los buenos amigos que me dio el IVIC, especialmente los residentes de “Casa 29-30” por sumar en esta experiencia tan maravillosa.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
AGRADECIMIENTOS	v
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABLAS	xi
ABREVIATURAS	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I - Fundamentos Teóricos	2
1.1. Fosfoles	2
1.1.1. Características generales de los fosfoles	2
1.1.2. Aromaticidad de los fosfoles	3
1.1.3. Métodos de síntesis de los fosfoles	4
1.1.4. Química de coordinación de los fosfoles	5
1.2. Propargilaminas.....	6
1.2.1. Características generales de las propargilaminas	6
1.2.2. Síntesis de las propargilaminas	7
CAPITULO II - Descripción del proyecto	10
2.1. Antecedentes	10
2.2. Hipótesis	18
2.3. Objetivos	18
2.3.1. Objetivo General	18
2.3.2. Objetivos Específicos	18
CAPITULO III - Metodología experimental	19
3.1. Procedimiento experimental.....	19
3.2. Caracterización de los productos de síntesis	19
3.3. Síntesis del complejo Cu(I)-fosfol.	20
3.3.1. Síntesis del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino	20
3.3.2. Síntesis del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P).....	20
3.3.3. Síntesis del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol).	20
3.4. Procedimiento general para la síntesis de las bis-propargilaminas	21
CAPITULO IV - Análisis y discusión de Resultados	23

4.1. Síntesis y caracterización del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol)	23
4.2. Evaluación catalítica del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol) en la síntesis de bis-propargilaminas	28
4.2.1. Optimización de la condiciones de reacción para la síntesis de bis-propargilaminas..	28
4.2.2. Evaluación catalítica del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol) en la síntesis de nuevas bis-propargilaminas	30
4.2.3. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin- <i>N</i> -il)deca-2,8-diino (BP ₁)	32
4.2.4. Caracterización de la mono-propargilamina <i>N</i> -(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (MP ₁)	34
4.2.5. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin- <i>N</i> -il)deca-2,8-diino (BP ₂)	36
4.2.6. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP ₃).....	39
4.2.7. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (BP ₄).....	41
4.2.8. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (BP ₅)	44
4.2.9. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (BP ₆)	47
CAPITULO V - CONCLUSIONES.....	51
CAPITULO VI - APÉNDICES.....	52
6.1. Síntesis y caracterización del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino	52
6.2. Síntesis y caracterización del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P).53	
6.3. Estructura molecular reportada del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol)	55
6.4. Espectro RMN-COSY de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin- <i>N</i> -il)deca-2,8-diino (BP ₁).....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estructuras de los primeros fosfoles sintetizados.....	2
Figura 2: Posibles estructuras de resonancia para los anillos fosfoles.....	3
Figura 3: Diagrama de energía de la barrera de inversión piramidal de los anillos fosfoles.	3
Figura 4: Orden decreciente de aromaticidad respecto a criterios estructurales.....	4
Figura 5: Reacción de cicloadición McCormack [4+1].....	4
Figura 6: Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de cicloadición.....	5
Figura 7: Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de Fagan-Nugent.	5
Figura 8: Modos de coordinación de los fosfoles a un centro metálico.....	6
Figura 9: Ejemplos de modos de coordinación de ligandos 2,5-diarilfosfoles: A) y B) monodentada, C) tipo quelato D) tipo puente.....	6
Figura 10: Estructura general de las propargilaminas a) mono-propargilaminas y b) bis-propargilaminas.	7
Figura 11: Propargilaminas inhibidoras de la monoamino oxidasa tipo B.....	7
Figura 12: Síntesis de propargilaminas por el método clásico.	7
Figura 13: Síntesis de propargilaminas mediante la adición de un alquino terminal a una imina o enamina.	8
Figura 14: Síntesis de propargilaminas mediante reacción de acoplamiento A^3	8
Figura 15: Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de tres componentes.	9
Figura 16: Estructura general del intermediario mono-propargilamina detectado.	15
Figura 17: Esquema de reacción para la síntesis del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol).23	
Figura 18: Espectro de masas del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en acetona.	23
Figura 19: Espectro de RMN de ^{31}P del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en $CDCl_3$...24	
Figura 20: Espectro de RMN 1H del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en CD_2Cl_2	25
Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en $CDCl_3$	26
Figura 22: Estructura molecular propuesta para el complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol). ...	27
Figura 23: Reacción modelo para la optimización de las condiciones de reacción.....	28
Figura 24: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin- <i>N</i> -il)deca-2,8-diino (BP ₁).	32
Figura 25: Espectro de RMN de 1H de la bis-propargilamina BP ₁ en $CDCl_3$	32
Figura 26: Espectro de RMN de 1H de la bis-propargilamina BP ₁ en $CDCl_3$	33
Figura 27: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP ₁ en metanol.	34

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H de la mono-propargilamina MP_1 en CDCl_3 .	35
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C de la mono-propargilamina MP_1 en CDCl_3 .	35
Figura 30: Espectro de masas de la bis-propargilamina MP_1 en metanol.	36
Figura 31: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin- <i>N</i> -il)deca-2,8-diino (BP_2).	36
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_2 en CDCl_3 .	37
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_2 en CDCl_3 .	38
Figura 34: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP_2 en metanol.	38
Figura 35: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP_3).	39
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_3 en CDCl_3 .	39
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_3 en CDCl_3 .	40
Figura 38: Espectro de RMN DEPT-135 de la bis-propargilamina BP_3 en CDCl_3 .	40
Figura 39: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP_3 en metanol.	41
Figura 40: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (BP_4).	41
Figura 41: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_4 en CDCl_3 .	42
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_4 en CDCl_3 .	43
Figura 43: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP_4 en metanol.	44
Figura 44: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (BP_5).	44
Figura 45: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_5 en CDCl_3 .	45
Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_5 en CDCl_3 .	46
Figura 47: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP_5 en metanol.	47
Figura 48: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina bis-propargilamina <i>N,N'</i> -(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (BP_6).	47
Figura 49: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_6 en CDCl_3 .	48
Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_6 en CDCl_3 .	49
Figura 51: Espectro de RMN DEPT-135 de la bis-propargilamina BP_6 en CDCl_3 .	49
Figura 52: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP_6 en metanol.	50
Figura 53: Esquema de reacción para la síntesis del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino.	52

Figura 54: Espectro de RMN de ^1H del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino en CDCl_3	52
Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino en CDCl_3	53
Figura 56: Esquema de reacción para la síntesis del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P).	53
Figura 57: Espectro de RMN de ^{31}P del ligando P en CDCl_3	54
Figura 58: Espectro de RMN de ^1H del ligando P en CDCl_3	54
Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C del ligando P en CDCl_3	55
Figura 60: Imagen ORTEP reportada de la estructura molecular del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) [43].	55
Figura 61: Ampliación del espectro RMN-COSY de la bis-propargilamina BP_1 en CDCl_3	56

www.bdigital.ula.ve

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Síntesis de la mono-propargilamina <i>N</i> -(1,3-difenilprop-2-in-1-il)morfolina empleando catalizadores de [Cu(TS)PPh ₃]X (X= Cl, Br, I, CN).	11
Tabla 2. Evaluación catalítica del complejo C2 en presencia de diferentes sustratos aldehídos. .	12
Tabla 3. Síntesis de la propargilamina 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina (P1), empleando complejos Cu(I)-dialquilbifosfina.....	13
Tabla 4. Síntesis de la propargilamina 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina (P2), empleando complejos Cu(I)-dialquilbifosfina.	13
Tabla 5. Síntesis de la bis-propargilamina 1,4-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P3), empleando complejos Cu(I)-dialquilbifosfina.	14
Tabla 6. Síntesis de la bis-propargilamina 1,3-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P4), empleando complejos Cu(I)-dialquilbifosfina.	14
Tabla 7. Síntesis de la bis-propargilamina 1,9-di(pirrolidin-1-il)nona-2,7-diino (P5), empleando complejos Cu(I)-dialquilbifosfina.....	15
Tabla 8. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de P6, empleando los complejos C5 y C6 como catalizadores.....	16
Tabla 9. Reacciones de triple acoplamiento catalizadas por los complejos C5 y C6 bajo condiciones libre de solvente.	17
Tabla 10: Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del ligando P y el complejo [CuCl(P) ₂] en los espectros RMN ¹ H respectivos.	25
Tabla 11: Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del ligando P y el complejo [CuCl(P) ₂] en los espectros RMN ¹³ C respectivos.....	26
Tabla 12. Optimización de las condiciones de reacción.	29
Tabla 13: Reacciones de acoplamiento de tres componentes para la síntesis de bis-propargilaminas catalizadas por el complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol).	30
Tabla 14: Comparación de la actividad catalítica del complejo [CuCl(P) ₂] (P = bis-tionilfosfol) con otro sistema catalítico.....	31

ABREVIATURAS

CCF = Cromatografía de capa fina

CDCl_3 = Cloroformo deuterado

RMN ^{13}C = Resonancia Magnética Nuclear de carbono

RMN ^1H = Resonancia Magnética Nuclear de protones

RMN ^{31}P = Resonancia Magnética Nuclear de fósforo

DEPT-135 = *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

ppm = Partes por millón

δ = Desplazamiento químico

s = Singlete

d = Doblete

dd = Doblete de doblete

ddd = Doblete de doblete de doblete

t = Triplete

m = Multiplete

w : Señal ancha

J = Constante de acoplamiento

ESI-MS = Espectrometría de masas por ionización electrospray

Et_2O = Dietil éter

MCRs = Reacciones multicomponentes

n-BuLi = *n*-butil-litio

NEt_3 = Trietilamina

PhBr_2P = Dibromofenilfosfina

THF = Tetrahidrofurano

$[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ = Diciclopentadienildiclorocirconio(IV)

INTRODUCCIÓN

La síntesis de propargilaminas ha tenido un creciente interés durante los últimos años debido a que este tipo de compuestos se han empleado en síntesis orgánica como precursores y bloques de construcción versátiles, para la preparación de heterociclos nitrogenados y compuestos biológicamente activos [1]. Además, algunos derivados propargilaminas han sido utilizados para el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer y Parkinson [2].

Las propargilaminas han sido sintetizadas de manera eficiente mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes, a partir de un aldehído, una amina y un alquino terminal o dialquino terminal para el caso de las bis-propargilaminas, catalizadas por un complejo metálico vía activación del enlace C–H del alquino terminal [3]. Esta metodología de síntesis es considerada como una interesante reacción multicomponente (o MCRs por sus siglas en inglés: *multicomponent reactions*), la cual representa una poderosa herramienta sintética para acceder a moléculas complejas, a partir de dos o más bloques simples 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. Dichas ventajas convierten a este tipo de reacciones en un método sintético muy atractivo desde el punto de vista económico y ecológico [4].

Diversos catalizadores metálicos han sido desarrollados para este tipo de reacciones, siendo los derivados de cobre los más ampliamente estudiados debido a su baja toxicidad, bajo costo y abundancia terrestre [3]. Sin embargo, existen pocos trabajos referentes a la utilización de complejos de Cu(I) con ligandos fosforados en la síntesis de propargilaminas o bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de tres componentes [5]. Puesto que los fosfoles pueden ser considerados como una fosfina cíclica, cuyas propiedades estructurales y electrónicas poseen características excepcionales y bastante particulares en cuanto a su reactividad [6], investigadores de los laboratorios de Química de los Metales de Transición y de Fisicoquímica Orgánica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) han estudiado la actividad catalítica de complejos de Cu(I) con ligandos fosfoles [7], en la síntesis de mono-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehídos, aminas y fenilacetileno, obteniendo excelentes resultados como: altos porcentajes de conversión y rendimiento, bajo condiciones libres de solvente, baja carga catalítica, cortos tiempos de reacción y moderada temperatura de reacción.

Por ello, resulta de interés evaluar la actividad catalítica del complejo $[CuCl(P)_2]$ (P = bis-tionilfosfol), en la síntesis de bis-propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento A^3 entre aldehídos, aminas y dialquinos terminales, con la finalidad de extender el estudio de reacciones de química verde o amigables al medioambiente [8], así como, el desarrollo de catalizadores eficientes en la síntesis de compuestos orgánicos de alto valor agregado.

CAPITULO I - FUNDAMENTOS TEÓRICOS

1.1. Fosfoles

1.1.1. Características generales de los fosfoles

Los fosfoles son compuestos heterocíclicos de cinco miembros, formados por cuatro átomos de carbono y un átomo de fósforo; se consideran heterociclos análogos a los pirroles. El primer fosfol en ser sintetizado fue un dibenzofosfol en 1953 por Wittig y Geissler [9], seguido del pentafenilfosfol sintetizado en 1959 [10], sin embargo, fue en 1983 que logró ser caracterizado por primera vez el precursor 1H-fosfol por Mathey y colaboradores [11], (Fig. 1).

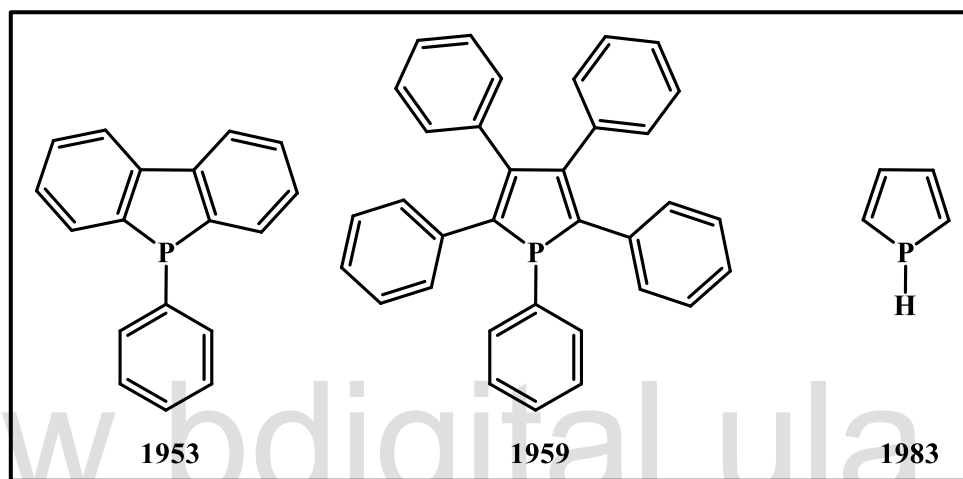


Figura 1: Estructuras de los primeros fosfoles sintetizados.

En general, los fosfoles más simples son materiales incoloros de olor desagradable, que pueden oxidarse fácilmente, por lo que requieren ser manipulados bajo atmósfera inerte. Aquellos fosfoles que poseen una estructura más compleja, principalmente los que tienen sustituyente π -conjugados, son menos volátiles y oxidables. Los fosfoles, a menos que su estructura se modifique con sustituyentes polares, son considerados compuestos no polares, y presentan muy poca o ninguna solubilidad en agua [6].

Los fosfoles son de gran importancia en la química de coordinación y la organometálica, puesto que pueden crear y/u ocupar un sitio vacante reversible de coordinación en un centro metálico, estabilizando así intermediarios reactivos que pueden mejorar reacciones catalíticas tales como: hidrogenación, alilación e hidroformilación de olefinas y epóxidos, entre otras. Además, poseen gran potencial para aplicaciones en dispositivos electrónicos, tales como celdas fotovoltaicas, diodos emisores de luz orgánicos o basados en polímeros (OLEDs, PLEDs, por sus siglas en inglés respectivamente), dispositivos ópticos no lineales, o sensores poliméricos [6].

1.1.2. Aromaticidad de los fosfoles

El interés que mostraba inicialmente la química de los fosfoles se centraba en la posibilidad de que el sistema de seis electrones π esté cíclicamente deslocalizado y por lo tanto, presentar un carácter aromático. Debido a que los fosfoles poseen una estructura similar a heterociclos análogos como: tiofenos, pirroles y furanos, se planteó que las posibles estructuras de resonancia del anillo fosfol (Fig. 2) debían ser similares a las encontradas para estos anillos [6].

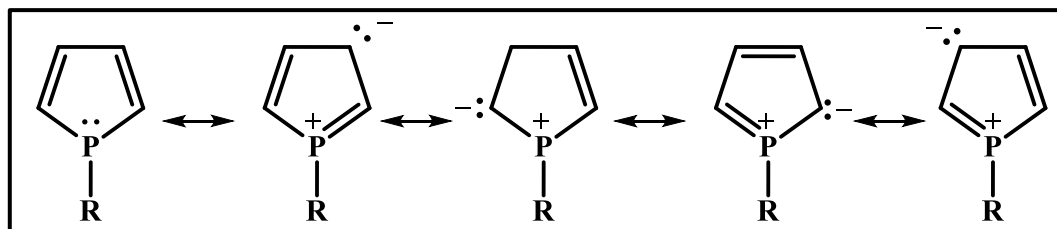


Figura 2: Posibles estructuras de resonancia para los anillos fosfoles.

El átomo de fósforo trivalente en el fosfol muestra, al igual que en las fosfinas, una geometría piramidal trigonal, la cual pudo ser demostrada mediante análisis de difracción de rayos X [12]. Además presenta un par de electrones de no enlace con un gran carácter s, dicha característica se obtuvo mediante estudios de orbitales moleculares [13], este rasgo particular le impide solaparse con la nube π del sistema diénico de manera eficiente. Son estas razones las que no permiten una fácil conjugación electrónica π del anillo [14], por lo que se llegó a considerar a los fosfoles como anillos no aromáticos.

No obstante, estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a temperatura variable, demostraron que el fósforo en el anillo fosfol posee una baja barrera de inversión piramidal (~ 16 Kcal mol^{-1}) [15] (Fig. 3), respecto a la barrera energética para una fosfina terciaria (36 Kcal mol^{-1}) [16], lo cual evidencia que la configuración plana en el estado de transición está altamente estabilizada por la deslocalización electrónica entre el par de electrones libres del fósforo y la nube π del sistema diénico, indicando aromaticidad en el anillo fosfol [6].

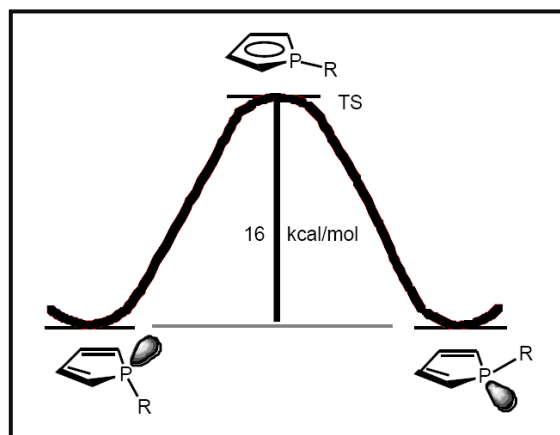


Figura 3: Diagrama de energía de la barrera de inversión piramidal de los anillos fosfoles.

Con base en todos los estudios realizados se establece que los fosfoles son heterociclos “ligeramente” aromáticos. Al comparar a los fosfoles con estructuras análogas (anillos de cinco miembros que contienen un heteroátomo y un fragmento dieno), se obtiene un orden de aromaticidad, basado en criterios estructurales [17] (Fig. 4).

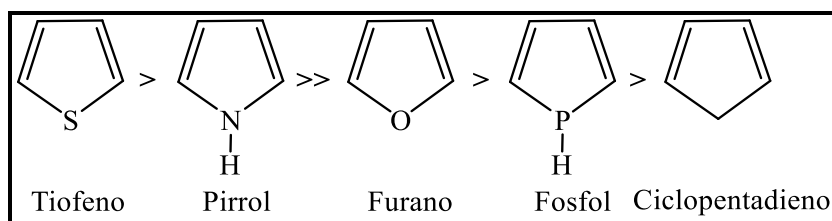


Figura 4: Orden decreciente de aromaticidad respecto a criterios estructurales.

1.1.3. Métodos de síntesis de los fosfoles

Actualmente existen distintas metodologías para la síntesis de los fosfoles, en dos secciones del libro titulado “*Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry*” del año 2001 [17, 18] Louis Quin, recopila y reporta de manera extensa y detallada diferentes métodos de síntesis de una amplia variedad de fosfoles; en el 2009 Matano e Imahori hacen lo propio con los métodos de síntesis para otro gran número de fosfoles [20], destacando los que contienen sustituyentes arílicos; siendo los métodos más empleados: el de cicloadición McCormack [4+1] o [3+2] y el método de Fagan-Nugent.

Mathey y colaboradores reportaron en 1981 [21] la reacción de cicloadición McCormack [4+1], dicho método consiste en la cicloadición de dienos conjugados y alquil o aril-dihalogenofosfinas, para generar sales de halogenofosfonio, y posteriormente deshidrohalogenarlas con el uso de aminas terciarias (Fig. 5). Este método es poco eficiente debido a su baja selectividad, generando diversos subproductos de reacción [17]. Sin embargo, es un método que ha permitido obtener un gran número de fosfoles inaccesibles mediante otras rutas sintéticas.

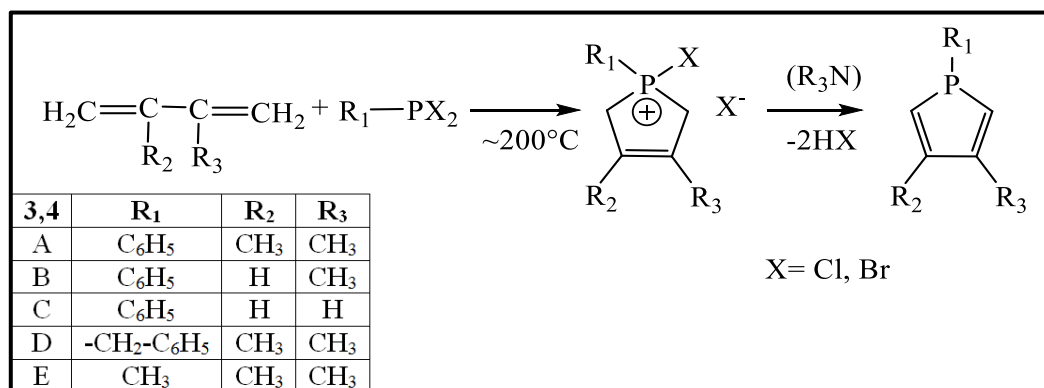


Figura 5: Reacción de cicloadición McCormack [4+1].

Las propiedades electrónicas de los fosfoles se pueden modificar realizando variaciones estructurales, por ejemplo, para lograr una mejor interacción entre los orbitales π - π de la unidad 1,3-dieno del anillo fosfol, es particularmente importante introducir grupos funcionales π -conjugados en las posiciones 2 y 5 [6, 19]. La síntesis de 2,5-diarilfosfoles es estudiada desde 1967, año en que Märkl and Potthast reportan la síntesis de este tipo de estructuras, el método se basa en la cicloadición [4+1]

entre el 1,4-diaril-1,3-butadiino y la fosfina PhPH_2 (Fig. 6) [22], promovida por catalizadores como: BuLi , PhLi , CuCl o KOH ; obteniendo en la mayoría de los casos bajos rendimientos de reacción [16, 19, 21].

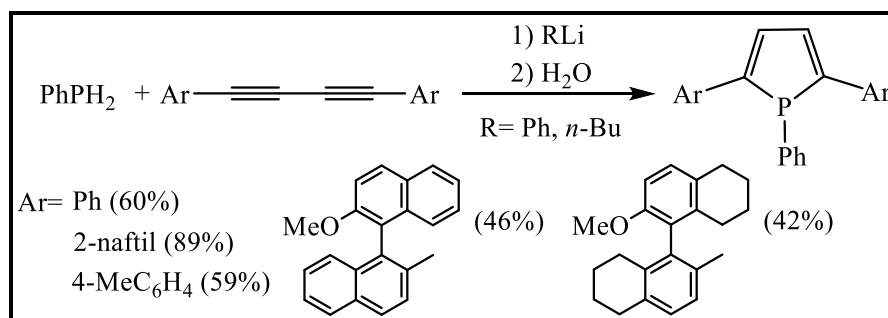


Figura 6: Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de cicloadición

Un método ampliamente manejado para preparar 2,5-diarilfosfoles, es el que involucra metales de transición para asistir la ciclación; esta metodología fue empleada por primera vez en 1988 por Fagan y Nugent [23], los cuales usaron circonio (Zr) con ese fin, utilizando lo que hoy en día se conoce como el método de Fagan-Nugent. Posteriormente Réau y colaboradores reportan en 1999 la síntesis de este tipo de fosfoles con alto rendimiento, siguiendo dicho método sintético [24].

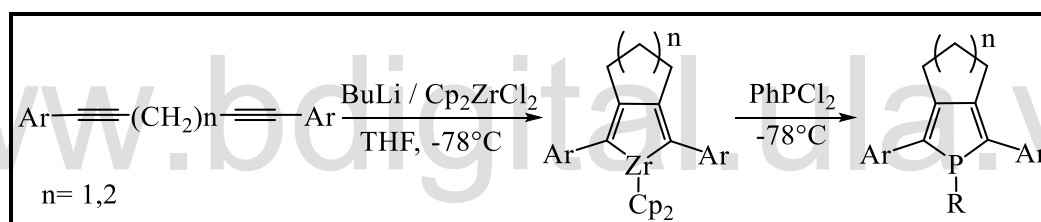


Figura 7: Síntesis de 2,5-diarilfosfoles por el método de Fagan-Nugent.

En general, éste método consta de dos etapas (Fig. 7): la primera consiste en la formación de un intermediario organometálico cíclico a partir de sistemas diénicos (principalmente 1,6 y 1,7-diínos) y derivados de metales de transición activados; en la segunda etapa, este intermediario altamente reactivo se trata con una determinada dihalogenofosfina para dar lugar al anillo fosfol final [20].

1.1.4. Química de coordinación de los fosfoles

Los fosfoles exhiben una gran versatilidad como ligandos, debido a la variedad de modos de coordinación a los centros metálicos, siendo dadores de dos cuatro y/o seis electrones. Son considerados principalmente donadores de dos electrones a través del par libre del átomo de fósforo, debido a su especificidad electrónica (alto carácter s del par libre), siendo un tipo de coordinación k^1 . Puede darse el caso que donen cuatro electrones si la coordinación se realiza por el sistema diénico, para una coordinación del tipo $\eta^2:\eta^2$, o seis electrones cuando el fosfol se coordina en forma de puente, operando ambos modos de coordinación simultáneamente ($\mu^3-k^1\eta^2:\eta^2$ o $\mu-k^1:\eta^4$) (Fig. 8) [6].

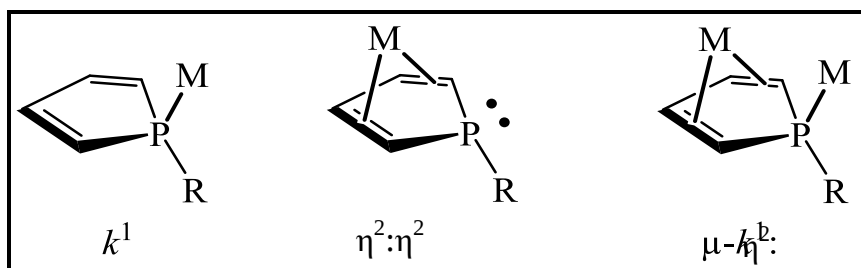


Figura 8: Modos de coordinación de los fosfoles a un centro metálico.

El número de electrones que aporta el fosfol puede variar con respecto a los anteriores, si el anillo fosfol posee sustituyentes capaces de coordinarse a los centros metálicos. Un ejemplo de ello son los derivados fosfoles que presentan como sustituyentes heterociclos en las posiciones 2 y 5 del anillo fosfol, la coordinación al centro metálico se lleva a cabo principalmente a través del par de electrones libres del fósforo (Fig. 9a y 9b) [24, 25]; por otra parte, se puede generar una coordinación tipo quelato (Fig. 9c) [27], cuando el par de electrones libres de uno de los heteroátomos también se coordina al mismo centro metálico, o tipo puente cuando dicho par de electrones se coordina a otro centro metálico (Fig. 9d) [27, 28].

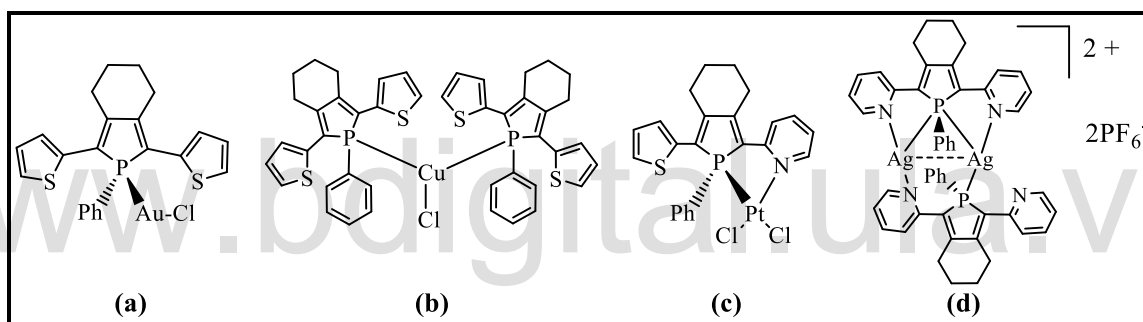


Figura 9: Ejemplos de modos de coordinación de ligandos 2,5-diarilfosfoles: a) y b) monodentada, c) tipo quelato d) tipo puente.

La capacidad de los fosfoles para formar enlaces con los centros metálicos, junto a sus características estructurales y electrónicas, ha permitido que este tipo de complejos sean utilizados con gran interés en diferentes áreas, siendo ampliamente estudiados en fotoquímica debido a que poseen propiedades electrónicas particulares [30], así como han mostrado ser eficientes catalizadores homogéneos [6].

1.2. Propargilaminas

1.2.1. Características generales de las propargilaminas

Las propargilaminas son compuestos que poseen en su estructura un carbono asimétrico, donde dos de sus sustituyentes están conformados por un grupo amino y un grupo alquino, por su parte las bis-propargilaminas tienen dos carbonos asimétricos, conservando las otras características estructurales (Fig. 10).

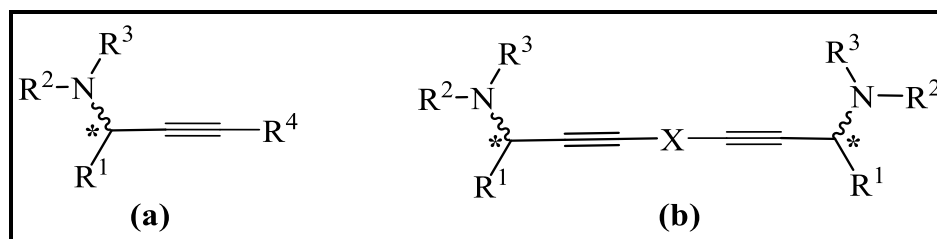


Figura 10: Estructura general de las propargilaminas a) mono-propargilaminas y b) bis-propargilaminas.

Este tipo de compuestos se han empleado en síntesis orgánica como precursores y bloques de construcción versátiles para la preparación de heterociclos nitrogenados [1], así como intermediarios claves para la síntesis de compuestos biológicamente activos como isómeros, β -lactamas, sustratos oxotremorina, péptidos conformacionalmente restringidos y moléculas de uso farmacológico [31].

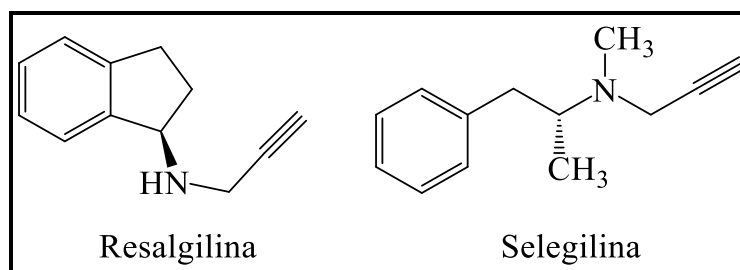


Figura 11: Propargilaminas inhibidoras de la monoamino oxidasa tipo B.

Algunas propargilaminas, como la Resagilina y Selegilina (Fig. 11), han demostrado ser inhibidores selectivos, muy potentes e irreversibles de la monoamino oxidasa tipo B, por lo cual han sido utilizadas para el tratamiento de desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer y Parkinson [2].

1.2.2. Síntesis de las propargilaminas

Han sido desarrollados distintos métodos para la síntesis de propargilaminas, el método clásico consiste en la adición de un acetiluro metálico a una imina (Fig. 12) [3], el acetiluro metálico es formado a partir de un alquino terminal y una base fuerte como el *n*-butil-litio; éste método es poco atractivo debido a la alta sensibilidad del reactivo organometálico y el uso de cantidades estequiométricas del mismo, lo cual incrementa en alta medida el costo de la reacción [32].

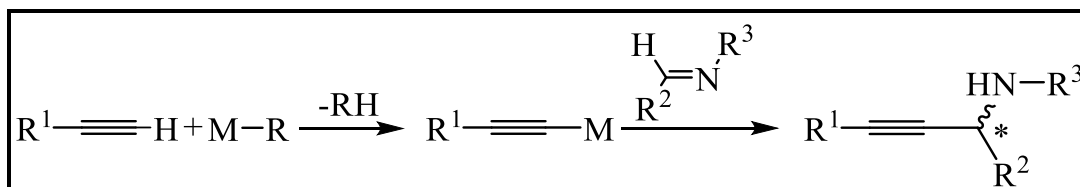


Figura 12: Síntesis de propargilaminas por el método clásico.

Un método más conveniente involucra la adición de un alquino terminal a una imina o enamina, catalizada por un complejo metálico mediante la activación C-H del alquino terminal (Fig. 13) [3], sin embargo este método está limitado a iminas previamente sintetizadas y/o comerciales.

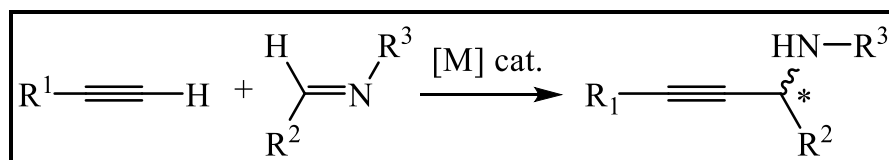


Figura 13: Síntesis de propargilaminas mediante la adición de un alquino terminal a una imina o enamina.

La idea de formar la imina o el ion imino “*in situ*” partiendo de un aldehído y una amina, permitió desarrollar un método sintético versátil, se trata de una reacción de acoplamiento de tres componentes partiendo de un aldehído, una amina y un alquino terminal o dialquino terminal para el caso de las bis-propargilaminas, vía activación del enlace C–H del alquino terminal por un metal de transición, también conocida como reacciones de acoplamiento A^3 (Fig. 14) [3, 5]. Esta vía de síntesis es considerada como una interesante reacción multicomponente, las cuales representan una poderosa herramienta sintética para acceder a moléculas complejas a partir de dos o más bloques simples 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. Dichas ventajas convierten a este tipo de reacciones en un método sintético muy atractivo desde el punto de vista económico y ecológico [4].

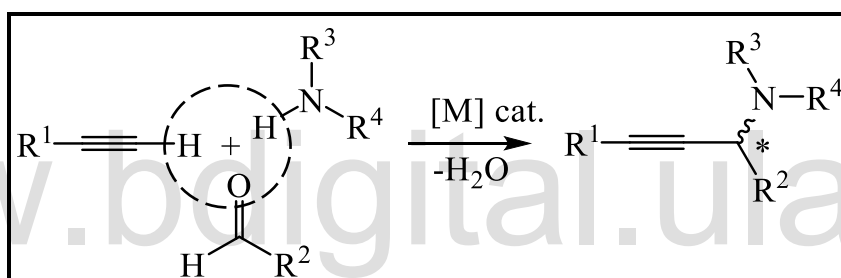


Figura 14: Síntesis de propargilaminas mediante reacción de acoplamiento A^3 .

El mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de tres componentes (Fig. 15), involucra la activación del enlace C–H del alquino terminal por un catalizador metálico, formando un acetiluro metálico (Fig. 15a). Debido a que las bases débiles presentes en el medio de reacción (amina de partida y propargilamina final) no son capaces de desprotonar directamente al alquino, inicialmente se podría estar formando un intermediario π -metal-alquino (Fig. 15b), el cual aumenta la acidez del protón del alquino terminal favoreciendo su abstracción. Posteriormente, el acetiluro metálico (Fig. 15a) reacciona con la imina o ion iminio (Fig. 15c), formado “*in situ*” a partir de la reacción del aldehído con la amina, resultando en la formación de la propargilamina con simultánea regeneración del catalizador metálico [3].

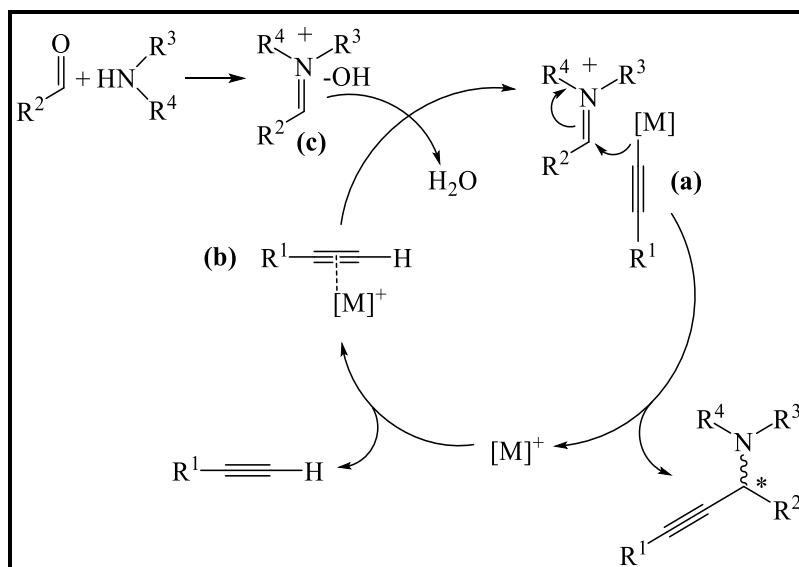


Figura 15: Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de tres componentes.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II - DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1. Antecedentes

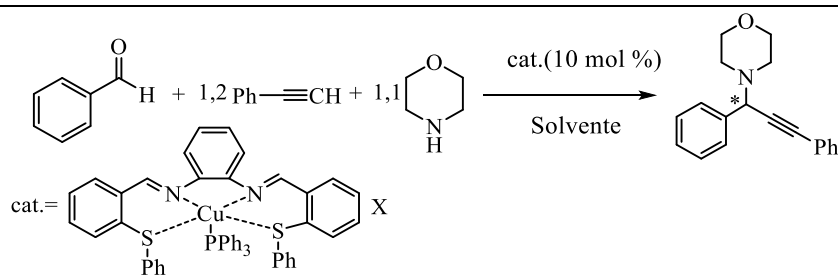
El primer trabajo relacionado a la síntesis de propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehído, amina y alquino terminal, catalizadas por un metal de transición, fue reportado en 1998 por Dax y colaboradores [33], los cuales utilizaron la sal CuCl como catalizador para la síntesis de propargilaminas. Durante la década siguiente, hasta la actualidad, se han logrado avances sustanciales en las reacciones de acoplamiento A^3 , convirtiéndose rápidamente en una de las herramientas más utilizadas para la síntesis de una amplia variedad de propargilaminas.

Un gran número de 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 terminal (acoplamiento A^3). Estos procesos incluyen sales y/o complejos de Au(I), Au(II), Ag(III), Fe(III) Hg(I), In(III), Zn(II), Ni(II), Cu (II) [3, 31] y Cu(I) [31]; sales de cobre impregnadas con magnetita [34], y complejos de Cu(I) como catalizadores homogéneos [5, 34]. Adicionalmente, se han estudiado catalizadores de Cu(I) en líquidos iónicos [36] y utilizando una fuente de energía alternativa, como la irradiación de microondas para asistir el acoplamiento A^3 [37].

Aun cuando se han empleado una extensa variedad de catalizadores con metales de transición, los complejos de cobre, específicamente Cu(I), son los más ampliamente estudiados y utilizados, debido a su baja toxicidad, bajo coste y la abundancia terrestre del metal [3].

Por otro lado, a pesar de que las fosfinas son ligandos versátiles que permiten modular la actividad y selectividad de catalizadores metálicos, existen pocos trabajos referentes a la utilización de complejos de Cu(I) con ligandos fosforados para la síntesis de propargilaminas o bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de tres componentes. Algunos de estos son los reportados por Naeimi y Moradian en el 2014, del tipo: $[Cu(TS)PPh_3]X$ (TS = ligando tipo salen; X = Cl, Br, I, CN) [35], ellos evaluaron la actividad catalítica de cada uno de los catalizadores en la síntesis de la mono-propargilamina *N*-(1,3-difenilprop-2-in-1-il)morfolina empleando diferentes solventes, a fin de obtener las condiciones óptimas de reacción (Tabla 1), encontrando los mejores rendimientos utilizando 10 mol % del complejo $[Cu(TS)PPh_3]Br$, en tolueno a 80°C durante 5,3 horas (Tabla 1, reacción 2).

Tabla 1. Síntesis de la mono-propargilamina *N*-(1,3-difenilprop-2-in-1-il)morfolina empleando catalizadores de [Cu(TS)PPh₃]*X* (*X* = Cl, Br, I, CN).



X = Cl (C1), Br (C2), I (C3), CN(C4)

Reacción	Catalizador (mol %)	Solvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento ^[a]
1	C1 (10 mol%)	PhCH ₃	80	7,0	86
2 ^[b]	C2 (10 mol%)	PhCH ₃	80	5,3	93
3	C3 (10 mol%)	PhCH ₃	80	7,0	84
4	C4 (10 mol%)	PhCH ₃	80	6,2	78
5	C2 (20 mol%)	PhCH ₃	80	5,0	93
6	C2 (15mol%)	PhCH ₃	80	5,3	93
7	C2 (5mol%)	PhCH ₃	80	8,5	77
8	C2 (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	Reflujo	10,0	63
9	C2 (10 mol%)	THF	Reflujo	10,0	68
10	C2 (10 mol%)	EtOAc	Reflujo	7,0	86

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

^[b] Condiciones óptimas de reacción.

Una vez optimizadas las condiciones, evaluaron la actividad catalítica del catalizador [Cu(TS)PPh₃]Br (C2) en presencia de diferentes aldehídos sustituidos (Tabla 2). Obteniendo rendimientos superiores al 82 % en todos los casos, tanto para los aldehídos con grupos dadores y aceptores de electrones (Tabla 2, reacciones 1-12) como para aldehídos con sustituyentes alifáticos (Tabla 2, reacciones 13 y 14).

Tabla 2. Evaluación catalítica del complejo C2 en presencia de diferentes sustratos aldehídos.

cat. =

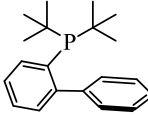
C2

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

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

Otro ejemplo de complejos de cobre(I) con ligandos fosforados es el reportado recientemente por Grirrane y colaboradores [5], específicamente con complejos de Cu(I)-dialquilbilarilfosfina, los cuales resultaron ser eficientes para la síntesis de las mono-propargilaminas *N*-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina (P1) (Tabla 3) y *N*-(non-2-in-1-il)pirrolidina (P2) (Tabla 4).

Tabla 3. Síntesis de la propargilamina 1-[3-(naftalen-2-il)prop-2-in-1-il]pirrolidina (P1), empleando complejos Cu(I)-dialquilbilarilfosfina.

$0,25 \text{ (Naftaleno-2-il)prop-2-ino} + 0,35 \text{ Pirrolidina} + 0,7 \text{ HCHO} \xrightarrow[\text{Tolueno / H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol \%) / 50 }^\circ\text{C / Ar}}$					
P1					
Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rdnto. ^[a]
1	[Cu(MeCN) ₄][PF ₆]		2,0	100	94
2	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆]		0,2	100	99
3	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆] ^[b]		0,5	100	99
4	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆] ^[c]		1,5	100	99
5	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆] ^[d]		3,0	100	99
6	[L-Cu-anilin][PF ₆]		0,2	100	98
7	[L-Cu-pirrolidin][PF ₆]		0,2	100	99

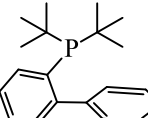
^[a] Porcentajes determinados por RMN ¹H y cromatografía de gases.

^[b] 4 mol % de catalizador.

^[c] 2 mol % de catalizador.

^[d] 1 mol % de catalizador.

Tabla 4. Síntesis de la propargilamina 1-(non-2-in-1-il)pirrolidina (P2), empleando complejos Cu(I)-dialquilbilarilfosfina.

$0,25 \text{ (Non-2-ino)} + 0,35 \text{ Pirrolidina} + 0,7 \text{ HCHO} \xrightarrow[\text{Tolueno/H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol \%) / 50 }^\circ\text{C/Ar}}$					
P2					
Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rndto. ^[a]
1	[Cu(MeCN) ₄][PF ₆]		24	98	95
2	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆]		0,3	100	99
3	[L-Cu-anilin][PF ₆]		0,4	100	99
4	[L-Cu-pirrolidin][PF ₆]		0,3	100	99

^[a] Porcentajes determinados por RMN ¹H y cromatografía de gases.

Adicionalmente, emplearon estos catalizadores para promover reacciones de doble-acoplamiento A³, en la síntesis de diferentes bis-propargilaminas: 1,4-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P3) (Tabla 5), 1,3-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P4) (Tabla 6) y 1,9-di(pirrolidin-1-il)nona-2,7-diino (P5) (Tabla 7).

Tabla 5. Síntesis de la bis-propargilamina 1,4-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P3), empleando complejos Cu(I)-dialquilbiliarilfosfina.

Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rndto. ^[a]
1	[Cu(MeCN) ₄][PF ₆]		24	98	95
2	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆]		1	100	99
3	[L-Cu-anilin][PF ₆]		1	100	99
4	[L-Cu-pirrolidin][PF ₆]		1	100	99

^[a] Porcentajes determinados por RMN ¹H y cromatografía de gases.

Tabla 6. Síntesis de la bis-propargilamina 1,3-bis[3-(pirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il]benceno (P4), empleando complejos Cu(I)-dialquilbiliarilfosfina.

Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rndto. ^[a]
1	[Cu(MeCN) ₄][PF ₆]		24	100	95
2	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆]		1	100	99
3	[L-Cu-anilin][PF ₆]		2	100	98
4	[L-Cu-pirrolidin][PF ₆]		1	100	99

^[a] Porcentajes determinados por RMN ¹H y cromatografía de gases.

Tabla 7. Síntesis de la bis-propargilamina 1,9-di(pirrolidin-1-il)nona-2,7-diino (P5), empleando complejos Cu(I)-dialquilbilarilfosfina.

0,25 + 0,7 + 1,4 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ $\xrightarrow[\text{Tolueno}/\text{H}_2\text{O}]{\text{Catalizador (6 mol \%)} / 50^\circ\text{C}/\text{Ar}}$ **P5**

Reacción	Catalizador	L	t (h)	% Conv. ^[a]	% Rndto. ^[a]
1	[Cu(MeCN) ₄][PF ₆]		24	100	93
2	[L-Cu-(MeCN) ₄][PF ₆]		1	100	98
3	[L-Cu-anilín][PF ₆]		2	100	97
4	[L-Cu-pirrolidin][PF ₆]		1	100	99

^[a] Porcentajes determinados por RMN ¹H y cromatografía de gases.

Encontrando que estos complejos Cu(I)-dialquilbilarilfosfina son más eficientes que la sal precursora [Cu(MeCN)₄][PF₆] para promover estas reacciones de acoplamiento, debido a la alta estabilidad que presenta el catión de Cu(I) en dichos complejos [5], generando rendimientos superiores al 90 % en todos los casos. Así mismo determinaron que las condiciones óptimas para la síntesis de las mono-propargilaminas P1 y P2, y las bis-propargilaminas P3, P4 y P5, se logran empleando 6 mol % del complejo [L-Cu-(MeCN)₄][PF₆] (L= 2-di-tert-butilfosfinabifenilo), en tolueno a 50 °C, obteniendo rendimientos mayores al 97 %.

Es importante destacar, que estos investigadores lograron detectar, empleando un equipo de cromatografía de gases acoplado a masas, un intermediario mono-propargilamina (Fig. 16) de las reacciones de doble-acoplamiento A³ en las síntesis de las bis-propargilaminas P3, P4 y P5, lo cual permite vislumbrar el posible mecanismo que siguen las reacciones de doble-acoplamiento A³ en la síntesis de las bis-propargilaminas.

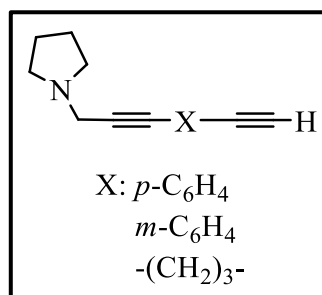


Figura 16: Estructura general del intermediario mono-propargilamina detectado.

Por otro lado, complejos de metales de transición con ligandos fosfoles han sido empleados como catalizadores para diversas reacciones en fase homogénea, tales como: hidrogenación de cetona [38], alilación e hidroformilación de olefinas y epóxidos [39]. Puesto que los fosfoles suelen ser considerados una fosfina terciaria cuyas propiedades estructurales y electrónicas poseen características excepcionales y bastante particulares en cuanto a su reactividad [6], las cuales los convierten en

ligandos versátiles capaces de influir positivamente sobre estos sistemas metálicos, investigadores de los laboratorios de Química de los Metales de Transición y de Fisicoquímica Orgánica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) han estudiado recientemente la actividad catalítica de complejos $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol (C5) y bis-piridilfosfol (C6)) [7], en la síntesis de mono-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehídos, aminas y fenilacetileno. Las condiciones de reacción fueron optimizadas utilizando como modelo la reacción entre el benzaldehído, piperidina y fenilacetileno para la síntesis de la mono-propargilamina *N*-(1,3-difenil-1-prop-2-in)piperidina (P6) (Tabla 8), encontrando la más alta conversión, utilizando 0,5 mol % del catalizador (C5 o C6), a 100°C durante 1 hora de reacción (Tabla 8, reacciones 6 y 12).

Tabla 8. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de P6, empleando los complejos C5 y C6 como catalizadores.

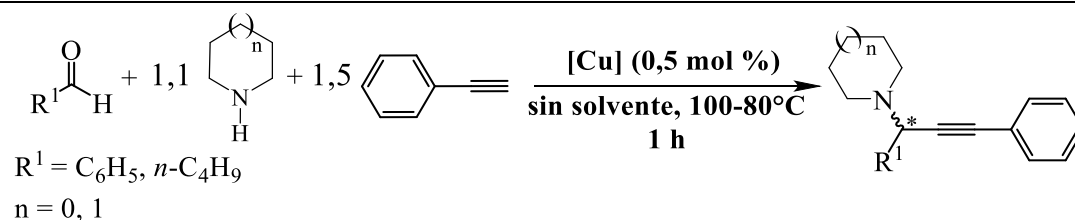
Reacción	Catalizador	[Cu] (mol %)	T (°C)	t (h)	% Conversión ^[a]
1	C5	2	25	24	52
2	C5	2	50	24	60
3	C5	2	100	24	> 99
4	C5	2	100	6	> 99
5	C5	2	100	1	> 99
6 ^[b]	C5	0,5	100	1	> 99
7	C6	2	25	24	7
8	C6	2	50	24	52
9	C6	2	100	24	> 99
10	C6	2	100	6	99
11	C6	2	100	1	98
12 ^[b]	C6	0,5	100	1	99

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

^[b] Condiciones óptimas de reacción.

Posteriormente, para extender el alcance de las reacciones de triple acoplamiento catalizadas por los complejos C5 y C6, estudiaron diferentes combinaciones de aldehídos y aminas (Tabla 9), obteniendo excelentes resultados, como altos porcentajes de rendimiento, superiores al 96%, en un medio libre de solvente, con baja carga catalítica (0,5 mol %), corto de tiempo de reacción (1 hora) y moderada temperatura de reacción (80 °C).

Tabla 9. Reacciones de triple acoplamiento catalizadas por los complejos C5 y C6 bajo condiciones libre de solvente.



Reacción	Cat.	Aldehído	Amina	Producto	% Conv. ^[b]	% Rndto. ^[c]
1	C5	benzaldehído	piperidina	P6	> 99	98
2	C5	benzaldehído	pirrolidina ^[a]	P7	98	96
3	C5	butiraldehído	piperidina	P8	> 99	98
4	C5	butiraldehído	pirrolidina ^[a]	P9	> 99	98
5	C6	benzaldehído	piperidina	P6	> 99	98
6	C6	benzaldehído	pirrolidina ^[a]	P7	> 99	97

^[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.

www.bdigital.ula.ve

2.2. Hipótesis

El complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), puede ser un catalizador eficiente para la síntesis de bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de aldehídos (benzaldehído y butiraldehído), aminas secundarias cíclicas (piperidina, pirrolidina y morfolina) y el dialquino terminal octa-1,7-diino.

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivo General

Evaluar la actividad catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), en la síntesis de bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de tres componentes de aldehídos (benzaldehído y butiraldehído), aminas secundarias cíclicas (piperidina, pirrolidina y morfolina) y el dialquino terminal octa-1,7-diino.

2.3.2. Objetivos Específicos

- Sintetizar y caracterizar el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol).
- Estudiar la actividad catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), en la síntesis de bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento- A^3 de aldehídos como: benzaldehído y butiraldehído, aminas secundarias cíclicas (piperidina, pirrolidina y morfolina) y el dialquino terminal octa-1,7-diino.
- Optimizar las condiciones catalíticas para la síntesis de bis-propargilaminas vía reacciones de acoplamiento de tres componentes.
- Purificar mediante técnicas cromatográficas las bis-propargilaminas sintetizadas y caracterizarlas a través de técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (ESI-MS).

CAPITULO III - METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

3.1. Procedimiento experimental

La síntesis del ligando fosfol y del complejo metal-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 bis-propargilaminas, se realizó en el Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica del mismo instituto.

Todas las reacciones y la manipulación de los reactivos se realizaron bajo atmósfera inerte de argón (Ar) utilizando una línea de vacío/argón por medio de la técnica de “Schlenk”.

Se emplearon reactivos y solventes de grado analítico: diclorobistrifenilfosfinapaladio(II) ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$), ioduro de cobre(I) (CuI), 2-iodotiofeno ($\text{C}_4\text{H}_3\text{IS}$), octa-1,7-diino (C_8H_{10}), dicitriclopendienildiclorocirconio(IV) ($[\text{ZrCl}_2\text{Cp}_2]$), n-BuLi ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$), cloruro de cobre(I) (CuCl), piperidina ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$), pirrolidina ($\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$) y morfolina ($\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$) de la casa comercial Sigma Aldrich; trietilamina ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$), dietil éter ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) y tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) de la casa comercial Merck; benzaldehído ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$) y butiraldehído ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) de la casa comercial Mallinckrodt. Antes de su utilización los solventes se secaron bajo las técnicas convencionales reportadas en la literatura [40].

El precursor dibromofenilfosfina (PhBr_2P) fue sintetizado a partir del procedimiento descrito por Finch et al [41].

La separación y purificación de los productos de síntesis se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre gel de sílice (SiO_2) Merck 60 HF₂₅₄, de 1 mm de espesor y de 20 x 20 cm² de área, empleando diferentes mezclas de solventes para su elución.

3.2. Caracterización de los productos de síntesis

Los productos de síntesis se caracterizaron por medio de las técnicas de espectrometría de masas por ionización electrospray (ESI-MS), empleando un espectrómetro ThermoFinnigan TSQ Quantum Ultra AMm; y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ³¹P, ¹H, ¹³C y DEPT-135 (en una y dos dimensiones), utilizando un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para protones y carbonos, mientras que para fósforo se empleó ácido fosfórico como referencia interna.

3.3. Síntesis del complejo Cu(I)-fosfol.

3.3.1. Síntesis del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino

A una solución de $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ (128,7 mg; 0,18 mmol) y CuI (35,0 mg; 0,18 mmol) en NEt_3 (30 mL) se adicionó 2-iodotiofeno (0,81 mL; 7,34 mmol) y octa-1,7-diino (0,49 mL; 3,67 mmol). La mezcla heterogénea de color marrón se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido el tiempo, se evaporó el solvente a presión reducida y el producto se extrajo con Et_2O (4 x 20 mL), el cual se evaporó igualmente a presión reducida. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla ciclohexano:diclorometano (9,5:0,5 v/v) como eluyente. Por último, se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco [42], (961,1 mg, 96%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7,16 (2H; *dd*; $J_{\text{H}_1-\text{H}_3}$ = 1,10 Hz; $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ = 5,18 Hz; H_1); 7,12 (2H; *dd*; $J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ = 3,57 Hz; H_3); 6,92 (2H; *dd*; H_2); 2,48 (4H; *m*; H_7); 1,75 (4H; *m*; H_8). **RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3):** δ 131,06 (s; C_3); 126,80 (s; C_2); 125,99 (s; C_1); 124,08 (s; C_4); 93,85 (s; C_5); 74,12 (s; C_6); 27,73 (s; C_7); 19,30 (s; C_8).

3.3.2. Síntesis del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P)

A una solución de 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino (356,9 mg; 1,32 mmol) y $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ (385,9 mg; 1,32 mmol) en 25 mL de THF, se adicionó gota a gota, a -78°C y agitación, una solución 1,6 M de *n*-BuLi en hexano (1,82 mL; 2,90 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a esa temperatura por 1 hora, y luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se enfrió nuevamente la mezcla a -78°C , se adicionó PhPBr_2 (0,30 mL; 1,45 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, la solución resultante se purificó por cromatografía en columna al vacío empleando alúmina básica (Al_2O_3) como fase estacionaria y THF como eluyente. Por último, se evaporó el solvente a presión reducida y se lavó el producto con pentano seco (4 x 10 mL), obteniéndose un sólido amarillo-naranja [22, 42], (221,3 mg; 44%). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):** δ 7,43 (2H; *m*; H_o); 7,29 (3H; *m*; H_m y H_p); 7,17 (2H; *ddd*; $J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$ = 5,21 Hz; $J_{\text{H}_5-\text{H}_3}$ = 1,17 Hz; $J_{\text{H}_5-\text{P}}$ = 1,17 Hz; H_5); 7,04 (2H; *d*; $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ = 3,65 Hz; H_3); 6,92 (2H; *ddd*; $J_{\text{H}_4-\text{P}}$ = 1,02 Hz; H_4); 2,88 (4H; *m*; H_8); 1,82 (4H; *m*; H_9). **RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3):** δ 144,59 (*d*; $J_{\text{C}_7-\text{P}}$ = 8,50 Hz; C_7); 139,52 (*d*; $J_{\text{C}_2-\text{P}}$ = 22,81 Hz; C_2); 135,29 (s; C_6); 133,83 (*d*; $J_{\text{C}_o-\text{P}}$ = 19,70 Hz; C_o); 133,06 (*d*; $J_{\text{C}_i-\text{P}}$ = 12,94 Hz; C_i); 129,58 (s; C_p); 128,59 (*d*; $J_{\text{C}_m-\text{P}}$ = 8,43 Hz; C_m); 127,20 (s; C_4); 125,34 (*d*; $J_{\text{C}_3-\text{P}}$ = 9,62 Hz; C_3); 124,69 (*d*; $J_{\text{C}_5-\text{P}}$ = 2,15 Hz; C_5); 29,19 (s; C_8); 23,10 (s; C_9). **RMN ^{31}P (300 MHz, CDCl_3):** δ 12,15 (s).

3.3.3. Síntesis del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol).

Una solución de CuCl (25,6 mg; 0,26 mmol) y ligando P (98,0 mg; 0,52 mmol) en CHCl_3 (30 mL), se dejó bajo agitación constante durante 24 horas a 50°C . Transcurrido el tiempo, se evaporó el solvente a presión reducida y se lavó el producto con pentano seco (3 x 10 mL), obteniéndose un sólido naranja (133,1 mg; 60%). **RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2):** δ 7,75 (2H; *m*; H_o); 7,30 (1H; *m*; H_p); 7,25 (2H; *m*; H_m); 7,19 (2H; *d*; $J_{\text{H}_3-\text{H}_4}$ = 3,40 Hz; H_3); 7,16 (2H; *d*; $J_{\text{H}_5-\text{H}_4}$ = 5,08 Hz; H_5); 6,81 (2H; *dd*; H_4); 2,79 (2H; *m*; H_{8a}); 2,52 (2H; *m*; H_{8b}); 1,73 (4H; *m*; H_9). **RMN ^{13}C (300 MHz, CD_2Cl_2):** δ 145,40 (s; C_7); 137,42 (s; C_2); 133,54 (s; C_o); 130,72 (s; C_p); 128,97 (s; C_m); 127,54 (s; C_4); 127,06 (s; C_3); 125,26 (s; C_5); 29,25 (s; C_8); 22,63 (s; C_9); las resonancias correspondientes a los carbonos cuaternarios C_i y C_6

no se resolvieron adecuadamente. RMN ^{31}P (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 5,44. ESI-MS (Acetona) m/z: 819,01 $[\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{S}_4\text{P}_2\text{Cu}]^+$.

3.4. Procedimiento general para la síntesis de las bis-propargilaminas

En un tubo de ensayo con rosca se pesó el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (3 mg; $3,5 \times 10^{-3}$ mmol), posteriormente se adicionó aldehído (0,70 mmol), amina (0,77 mmol) y octa-1,7-diino (37,26 mg; 0,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante 24 horas bajo agitación constante a una temperatura de 80 °C. Transcurrido el tiempo, el producto se extrajo con Et_2O y se separó por cromatografía de capa fina empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de ciclohexano:acetato de etilo (5:1 v/v) como eluyente. Finalmente se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose el producto propargilamina de interés. Cabe acotar que no fue determinado el exceso enantiomérico para las propargilaminas obtenidas.

La bis-propargilamina **1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₁)** se aisló como un sólido amarillo (130,1 mg; 82%) .RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (4H; *m*; H_o); 7,27 (6H; *m*; H_p , H_m); 4,53 (2H; *w*; H_l); 2,43 (8H; *t*; $J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 5,24$ Hz; H_6); 2,36 (4H; *m*; H_4); 1,74 (4H; *m*; H_5); 1,54 (8H; *m*; H_7); 1,39 (4H; *m*; H_8). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 139,08 (*s*; C_i); 128,42 (*s*; C_o); 127,84 (*s*; C_m); 127,15 (*s*; C_p); 87,34 (*s*; C_3); 76,8 (*s*; C_2); 61,95 (*s*; C_1); 50,51 (*s*; C_6); 28,19 (*s*; C_5); 26,88 (*s*; C_7); 26,12 (*s*; C_8); 24,46 (*s*; C_4). ESI-MS (Metanol) m/z: 453,32 $[\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2+\text{H}]^+$; 280,20 $[\text{P}-(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N})]^+$; 227,17 $[\text{P}-(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N})]^+$.

La mono-propargilamina ***N*-(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (MP₁)** se aisló como un aceite amarillo (33,4 mg; 21%) . RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (2H; *m*; H_o); 7,27 (3H; *m*; H_p , H_m); 4,52 (1H; *w*; H_l); 2,43 (4H; *t*; $J_{\text{H}_{10}-\text{H}_{11}} = 5,28$ Hz; H_{10}); 2,33 (2H; *m*; H_7); 2,22 (2H; *m*; H_4); 1,94 (1H; *t*; $J_{\text{H}_9-\text{H}_7} = 2,65$ Hz; H_9); 1,68 (4H; *m*; H_5 , H_6); 1,54 (4H; *m*; H_{11}); 1,40 (2H; *m*; H_{12}). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 139,04 (*s*; C_i); 128,49 (*s*; C_o); 127,89 (*s*; C_m); 127,22 (*s*; C_p); 87,21 (*s*; C_3); 84,16 (*s*; C_8); 76,69 (*s*; C_2); 68,42 (*s*; C_9); 61,97 (*s*; C_1); 50,51 (*s*; C_{10}); 27,94 (*s*; C_5); 27,59 (*s*; C_6); 26,10 (*s*; C_{11}); 24,43 (*s*; C_{12}); 18,33 (*s*; C_4); 17,95 (*s*; C_7). ESI-MS (Metanol) m/z: 280,20 $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}+\text{H}]^+$; 195,12 $[\text{P}-(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N})]^+$.

La bis-propargilamina **1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₂)** se aisló como un aceite ámbar (120,7 mg; 81%) .RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (4H; *m*; H_o); 7,28 (6H; *m*; H_p , H_m); 4,62 (2H; *t*; $J_{\text{H}_1-\text{H}_4} = 1,90$ Hz; H_l); 2,58 (8H; *m*; H_6); 2,33 (4H; *m*; H_4); 1,72 (12H; *m*; H_5 , H_7). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 139,62 (*s*; C_i); 127,81 (*s*; C_o); 127,72 (*s*; C_m); 126,72 (*s*; C_p); 86,07 (*s*; C_3); 77,00 (*s*; C_2); 58,40 (*s*; C_1); 49,47 (*s*; C_6); 27,72 (*s*; C_5); 23,07 (*s*; C_7); 17,96 (*s*; C_4). ESI-MS (Metanol) m/z: 425,29 $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2+\text{H}]^+$; 213,15 $[\text{P}-(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N})]^+$.

La bis-propargilamina **1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP₃)** se aisló como un aceite amarillo (96,2 mg; 60%) .RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (4H; *m*; H_o); 7,28 (6H; *m*; H_p , H_m); 4,52 (2H; *w*; H_l); 3,68 (8H; *m*; H_7); 2,51 (8H; *m*; H_6); 2,37 (4H; *m*; H_4); 1,73 (4H; *m*; H_5). RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): δ 138,21 (*s*; C_i); 128,46 (*s*; C_o); 128,01 (*s*; C_m); 127,49 (*s*; C_p); 88,02 (*s*; C_3); 75,75 (*s*; C_2); 67,01 (*s*; C_7); 61,56 (*s*; C_1); 49,69 (*s*; C_6); 28,08 (*s*; C_5); 18,28 (*s*; C_4). ESI-MS (Metanol) m/z: 457,28 $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$; 372,23 $[\text{P}-(\text{C}_4\text{H}_8\text{NO})]^+$.

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (**BP₄**) se aisló como un aceite amarillo (28,3 mg; 21%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** 3,20 (2H; *m*; H₄); 2,70-2,35 (8H; *m*; H₉); 2,21 (4H; *m*; H₇); 1,65-1,25 (24H; *m*; H₂, H₃, H₈, H₁₀ y H₁₁); 0,88 (6H; *t*; $J_{H_1-H_2}$ = 7,1 Hz; H₁). **RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃):** δ 84,97 (s; C₅); 78,31 (s; C₆); 57,89 (s; C₄); 50,39 (s; C₉); 35,76 (s; C₃); 28,22 (s; C₈); 26,13 (s; C₁₀); 24,62 (s; C₁₁); 20,13 (s; C₂); 18,20 (s; C₇); 13,87 (s; C₁). **ESI-MS (Metanol) m/z:** 385,36 [C₂₆H₄₄N₂+H]⁺; 300,27 [P-(C₅H₁₀N)]⁺; 246,22 [P-(C₉H₁₈N)]⁺; 193,18 [P-(C₁₃H₂₂N)]⁺.

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (**BP₅**) se aisló como un aceite amarillo (23,8 mg; 19%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** 3,41 (2H; *m*; H₄); 2,61 (8H; *m*; H₉); 2,20 (4H; *m*; H₇); 1,74 (8H; *m*; H₁₀); 1,65-1,25 (12H; *m*; H₂, H₃ y H₈); 0,88 (6H; *t*; $J_{H_1-H_2}$ = 7,1 Hz; H₁). **RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃):** δ 84,72 (s; C₅); 78,38 (s; C₆); 54,45 (s; C₄); 49,55 (s; C₉); 37,27 (s; C₃); 28,11 (s; C₈); 23,46 (s; C₁₀); 19,87 (s; C₂); 18,16 (s; C₇); 13,83 (s; C₁). **ESI-MS (Metanol) m/z:** 357,32 [C₂₄H₄₀N₂+H]⁺; 179,17 [P-(C₁₂H₂₀N)]⁺.

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (**BP₆**) se aisló como un aceite amarillo (54,6 mg; 40%). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** 3,66 (8H; *m*; H₁₀); 3,19 (2H; *m*; H₄); 2,65-2,35 (8H; *m*; H₉); 2,18 (4H; *m*; H₇); 1,65-1,25 (12H; *m*; H₂, H₃ y H₈); 0,86 (6H; *t*; $J_{H_1-H_2}$ = 7,1 Hz; H₁). **RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃):** δ 85,47 (s; C₅); 77,51 (s; C₆); 67,02 (s; C₁₀); 57,32 (s; C₄); 49,51 (s; C₉); 35,17 (s; C₃); 28,07 (s; C₈); 19,71 (s; C₇); 18,23 (s; C₇); 13,73 (s; C₁). **ESI-MS (Metanol) m/z:** 389,31 [C₂₄H₄₀N₂O₂+H]⁺. 195,16 [P-(C₁₂H₂₀NO)]⁺.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO IV - ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Síntesis y caracterización del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol)

La reacción 2:1 entre el ligando fosfol **P** y la sal precursora CuCl en CHCl_3 a 50°C por 24 horas, condujo a la formación del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) (Fig. 17). El complejo fue aislado como un sólido naranja, con un rendimiento de 60 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia de RMN de ^{31}P , ^1H y ^{13}C .

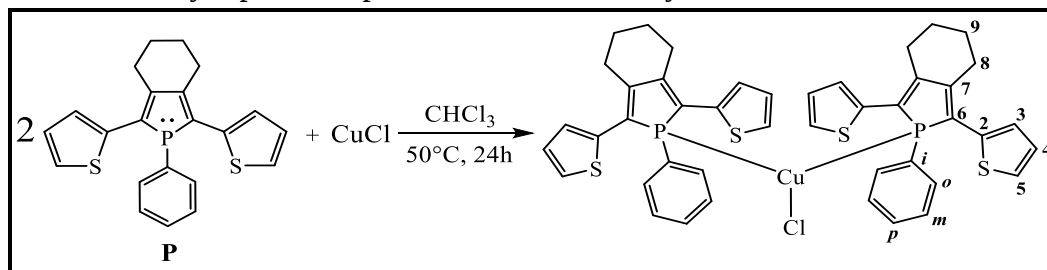


Figura 17: Esquema de reacción para la síntesis del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol).

El espectro de masas para el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) (Fig. 17) muestra el pico base con una relación masa/carga de 819,01 m/z que corresponde al ion molecular $[\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{S}_4\text{P}_2\text{Cu}]^+$, el cual se ajusta al peso molecular de dos ligandos fosfoles y un átomo de cobre. Seguidamente se observan dos picos a 820,01 y 820,96 m/z, característicos de las contribuciones isotópicas del ^{13}C ([P+1]) y ^{65}Cu ([P+2]) respectivamente. Adicionalmente se muestra un pico a 743,39 m/z el cual concuerda con la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_5)]^+$, atribuido a la pérdida de uno de los anillos fenilo de los ligandos fosfoles.

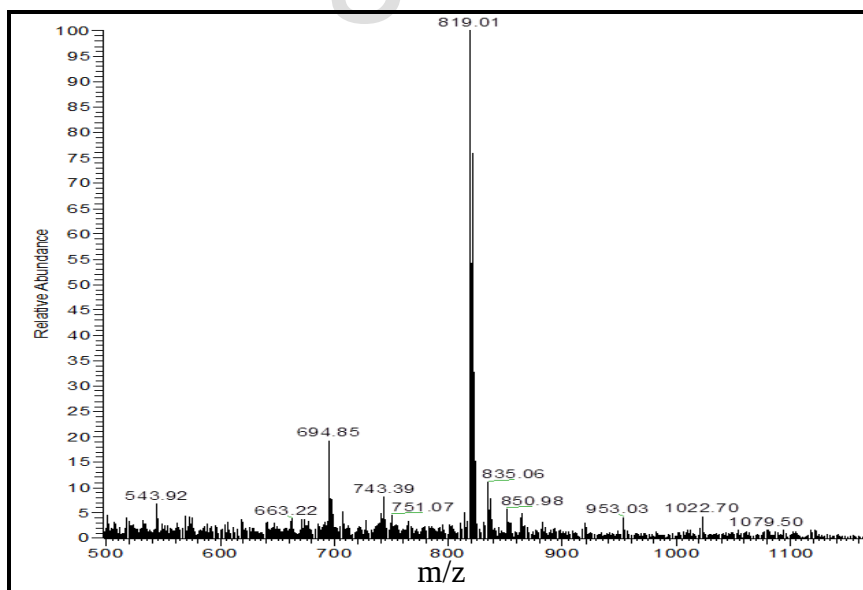


Figura 18: Espectro de masas del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en acetona.

El espectro de RMN de ^{31}P muestra una señal singlete a 5,44 ppm (Fig. 19), la cual se encuentra desplazada a campo alto respecto a la señal del ligando libre (12,15 ppm), evidenciando la coordinación simétrica de las dos moléculas de ligando P al centro metálico, a través del par de electrones libres de los átomos de fósforo respectivos.

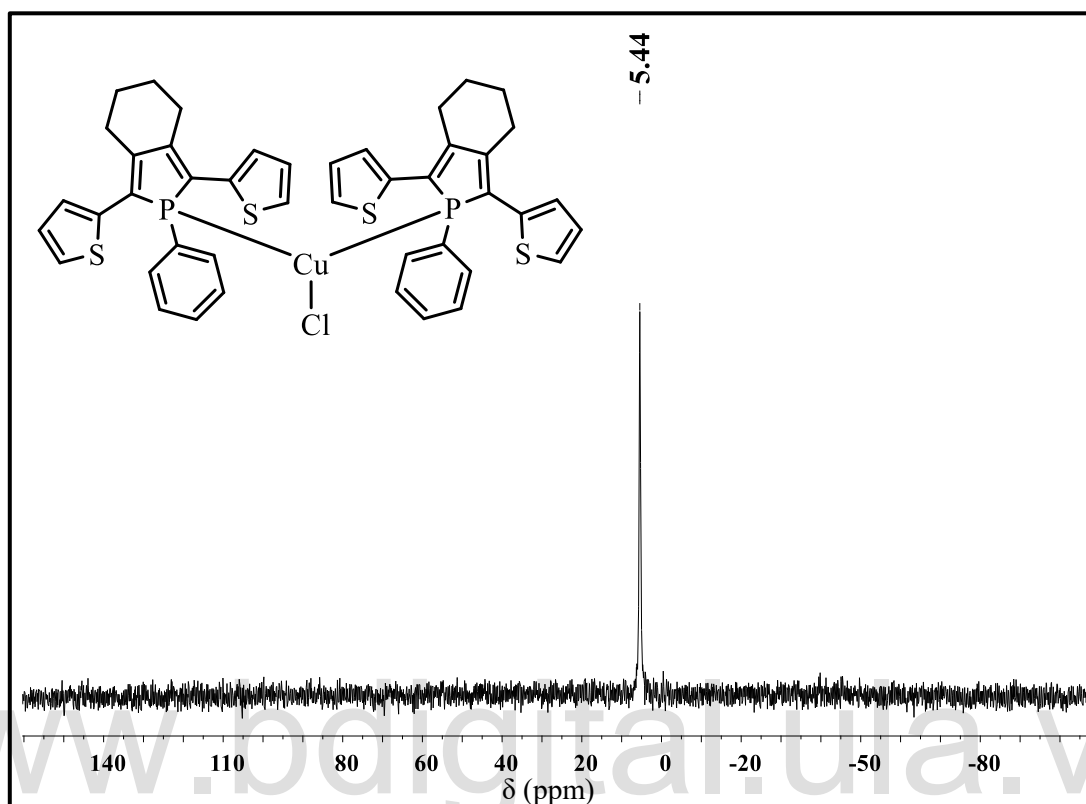


Figura 19: Espectro de RMN de ^{31}P del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^1H para el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) muestra 9 señales similares a las del ligando libre que integran para 19 protones, lo cual confirma la simetría de la molécula (Fig. 20). Los ligeros cambios observados en los desplazamientos químicos y en las constantes de acoplamiento (Tabla 10), son atribuidos al cambio en el ambiente químico que genera la coordinación al centro metálico. La posibilidad de calcular constantes de acoplamiento entre los núcleos indica que el estado de oxidación del cobre en el complejo es 1+, con una configuración de capa cerrada $3d^{10}$, siendo diamagnético por lo cual este núcleo (Cu^+) no tiene actividad en la resonancia magnética. Así, a 7,75 ppm se observa una señal multiplete correspondiente a los protones fenílicos H_o , mientras que a 7,30 y 7,25 ppm se ubican las señales correspondientes a los protones H_p y H_m . Las señales correspondientes a los protones H_3 y H_5 de los sustituyentes tiofeno se muestran a 7,19 y 7,16 ppm respectivamente como dos dobletes producto del acoplamiento con su protón vecino H_4 ($J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 3,40 \text{ Hz}$; $J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 5,08 \text{ Hz}$), el cual aparece a 6,81 ppm como una señal doblete de doblete. A campo alto (1,73 y 2,79 ppm) se observan 2 señales multipletes que corresponden a los protones metilénicos H_9 y alílicos H_8 respectivamente, estos últimos (H_8) se encuentran más desapantallados que H_9 debido a su proximidad al doble enlace del anillo fosfol.

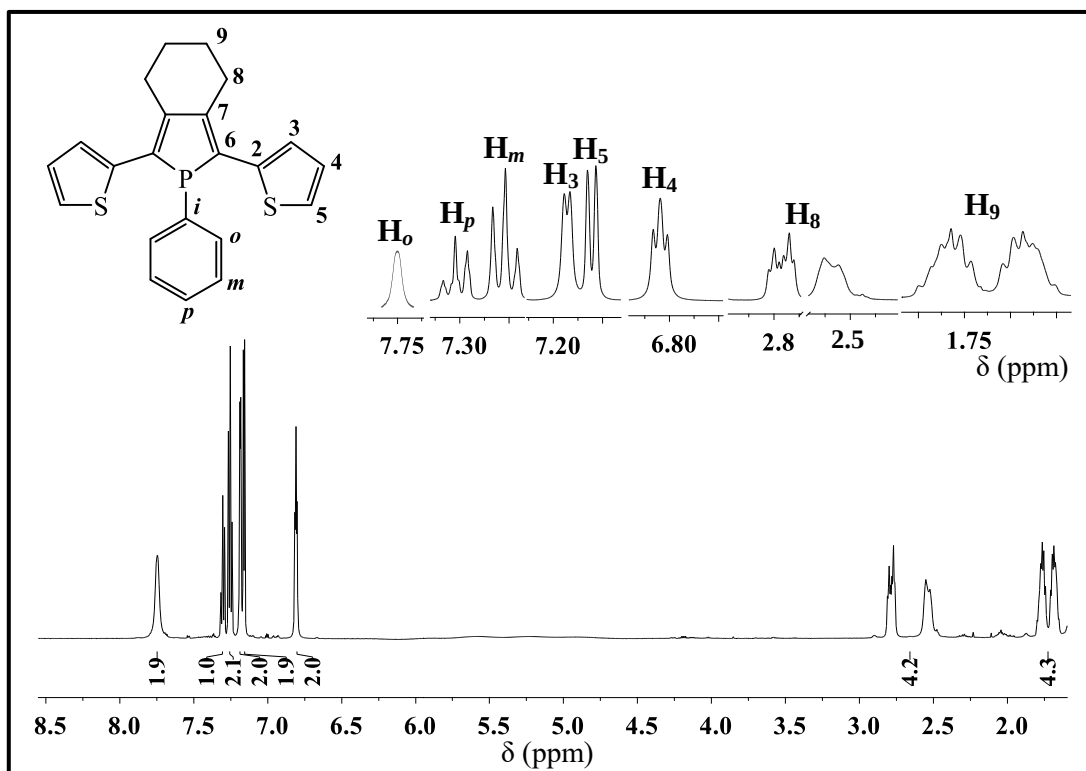


Figura 20: Espectro de RMN ^1H del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en CD_2Cl_2 .

Tabla 10: Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del ligando P y el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ en los espectros RMN ^1H respectivos.

Protón	Ligando P		Complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$	
	δ (ppm)	J (Hz)	δ (ppm)	J (Hz)
o	7,43	-	7,75	-
m, p	7,29	-	7,30	-
5	7,17	$\text{H}_5\text{-H}_3$ 5,21	7,16	$\text{H}_5\text{-H}_4$ 5,08
		$\text{H}_5\text{-H}_4$ 1,17		
		$\text{H}_5\text{-P}$ 1,17		
3	7,04	$\text{H}_3\text{-H}_4$ 3,65	7,19	$\text{H}_3\text{-H}_4$ 3,40
4	6,92	$\text{H}_3\text{-P}$ 1,02	6,81	-
8	$\frac{a}{b}$ 2,88	-	2,79	-
			2,52	-
9	1,82	-	1,73	-

Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C confirma, al igual que el RMN de ^1H , la simetría del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol). Al comparar el espectro del complejo con el del ligando P se observan ligeros desplazamientos de las señales correspondientes a los carbonos C_7 , C_2 , C_p y C_3 (Tabla 11), lo cual es atribuido a la presencia del centro metálico en la estructura. En la figura 21 se puede observar la señal más desapantallada a 145,40 ppm correspondiente al carbono cuaternario C_7 del anillo fosfol, seguida del carbono cuaternario C_2 del anillo tiofeno a 137,42 ppm. Entre 133,54 y

128,97 ppm se observan las señales que corresponden a los carbonos del anillo fenílico C_o , C_p y C_m . Las señales pertenecientes a los carbonos restantes del anillo tiofeno, C_4 , C_3 y C_5 se observan a 127,54; 127,06 y 125,26 ppm respectivamente. Por último, a campo alto (29,25 y 22,63 ppm) se observan dos señales que corresponden a los carbonos alílicos C_8 y metilénicos C_9 . Los carbonos cuaternarios C_6 y C_i no fueron observados, ya que estos carbonos presentan una relación señal/ruido que hace imposible diferenciarlos, producto de los largos tiempos de relajación que tienen este tipo de núcleos.

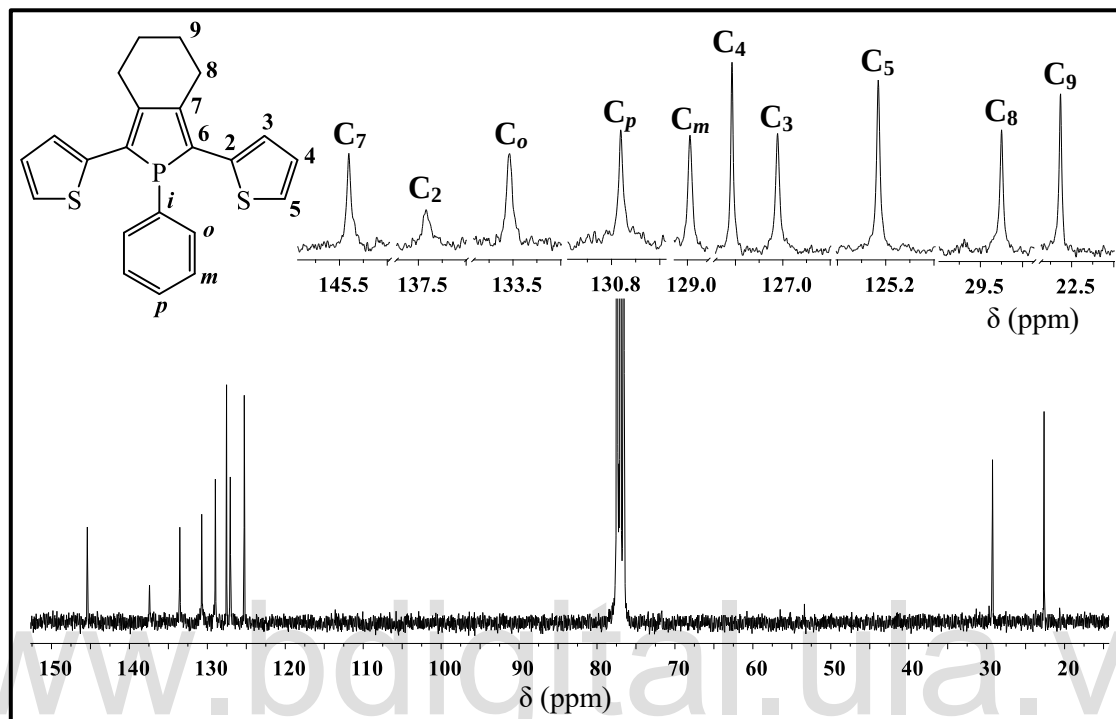


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en CDCl_3 .

Tabla 11: Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del ligando P y el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ en los espectros RMN ^{13}C respectivos.

Carbono	Ligando P			Complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$	
	δ (ppm)	J (Hz)		δ (ppm)	J (Hz)
7	144,59	$\text{C}_7\text{-P}$ 8,50		145,40	-
2	139,52	$\text{C}_2\text{-P}$ 22,81		137,42	-
6	135,29	-		No observado	-
<i>o</i>	133,83	$\text{C}_o\text{-P}$ 19,70		133,54	-
<i>i</i>	133,06	$\text{C}_i\text{-P}$ 12,94		No observado	-
<i>p</i>	129,58	-		130,72	-
<i>m</i>	128,59	$\text{C}_m\text{-P}$ 8,43		128,97	-
4	127,20	-		127,54	-
3	125,34	$\text{C}_3\text{-P}$ 9,62		127,06	-
5	124,69	$\text{C}_1\text{-P}$ 2,15		125,26	-
8	29,19	-		29,25	-
9	23,10	-		22,63	-

Con base en la datos espectroscópicos y la información suministrada en la literatura [7, 26, 44, 45], se propone una estructura para el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) (Fig. 22), la cual consiste en un complejo mononuclear de cobre (I) formado por un ligando cloruro y dos ligandos fosfol (P), coordinados al centro metálico a través del par de electrones libres del átomo de fósforo. Adicionalmente se propone una geometría trigonal plana para el complejo, producto de la hibridación sp^2 que presenta el átomo de cobre (I) de acuerdo a la Teoría de Enlace Valencia (TEV).

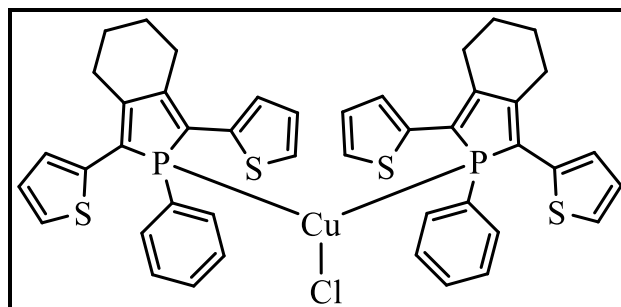


Figura 22: Estructura molecular propuesta para el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol).

Esta estructura fue confirmada recientemente por estudios de difracción de rayos X de monocristal [46] (Apéndice 6.3, Fig. 60).

www.bdigital.ula.ve

4.2. Evaluación catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) en la síntesis de bis-propargilaminas

4.2.1. Optimización de la condiciones de reacción para la síntesis de bis-propargilaminas

Con la finalidad de optimizar las condiciones de reacción se escogió la reacción entre el benzaldehído, la piperidina y el octa-1,7-diino como reacción modelo (Fig. 23), en la relación estequiométrica 2:2,2:1. Cabe destacar que la reacción de doble-acoplamiento A^3 para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP_1) puede dar lugar a la formación de un intermediario mono-propargilamina (*N*-(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (MP_1)) producto del mono-acoplamiento A^3 , como fue reportado por Girrane y colaboradores [5].

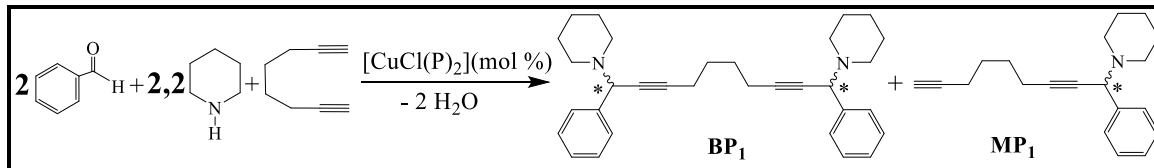


Figura 23: Reacción modelo para la optimización de las condiciones de reacción.

La tabla 12 recoge los resultados de optimización de las condiciones de reacción. Con el objeto de seleccionar la temperatura optima de reacción, inicialmente se llevó a cabo la reacción a 25, 50 y 80 °C bajo condiciones libres de solvente y 2 mol % de carga catalítica, encontrando que luego de 24 horas de reacción a 25 y 50 °C no se observó la formación del producto deseado (Tabla 12, reacciones 1 y 2), siendo necesario elevar la temperatura a 80 °C para obtener la bis-propargilamina BP_1 con un rendimiento de 80 % (Tabla 12, reacción 3). Por otro lado, la actividad del catalizador se mantuvo incluso al disminuir la carga catalítica a la mitad (1 mol %) (Tabla 12, reacción 4); sin embargo, cuando se empleó 0,5 mol % del catalizador el rendimiento de BP_1 disminuyó un 19 % (Tabla 12, reacción 5). Es interesante notar que bajo estas condiciones se logró aislar adicionalmente el producto correspondiente al mono-acoplamiento MP_1 con un rendimiento del 21 %, lo cual sugiere que la relación catalizador/sustrato (0,5 mol %) no permite completar la reacción de doble-acoplamiento en un tiempo de 24 horas. Asimismo, se evaluó el efecto del solvente en la reacción de acoplamiento- A^3 catalizada por el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (Tabla 12, reacciones 6-9), encontrando que para solventes tales como: tolueno, acetonitrilo, agua e *iso*-propanol los rendimientos del producto deseado BP_1 fueron mucho menores que los obtenidos bajo condiciones libre de solventes. La baja solubilidad del complejo en agua, así como, la habilidad de algunos solventes como acetonitrilo e *iso*-propanol para coordinarse al centro metálico, pudieran estar disminuyendo la actividad del catalizador.

Tabla 12. Optimización de las condiciones de reacción.

Reacción	[CuCl(P) ₂]		T (°C)	t (h)	Solvente	% Rendimiento BP ₁ ^[a]	% Rendimiento MP ₁ ^[a]
	mol %	mol:mol ^[b]					
1	2	1:50	25	24	-	Traza	Traza
2	2	1:50	50	24	-	Traza	Traza
3	2	1:50	80	24	-	80	Traza
4 ^[c]	1	1:100	80	24	-	82	Traza
5	0,5	1:200	80	24	-	63	21
6	1	1:100	80	24	Tolueno	57	16
7	1	1:100	80	24	Acetonitrilo	6	3
8	1	1:100	80	24	Agua	8	12
9	1	1:100	80	24	<i>i</i> -propanol	Traza	6

Condiciones: benzaldehído (0,70 mmol), piperidina (0,77 mmol), octa-1,7-diino (0,35 mmol).

^[a] Porcentaje de rendimiento del producto aislado.

^[b] Relación sustrato/catalizador, complejo respecto al aldehído.

^[c] Condiciones óptimas de reacción.

De esta manera, los resultados reflejan que las condiciones óptimas de reacción son: 1 mol % de carga catalítica a 80 °C por 24 horas de reacción en ausencia de solvente.

4.2.2. Evaluación catalítica del complejo [CuCl(P)₂] (P = bis-tionilfosfol) en la síntesis de nuevas bis-propargilaminas

Para extender el alcance de la reacción de doble-acoplamiento A³ catalizada por el complejo [CuCl(P)₂] (P = bis-tionilfosfol), se estudiaron diferentes combinaciones de aldehídos (aromáticos y alifáticos) y aminas secundarias cíclicas, tales como: benzaldehído y butiraldehído, piperidina, pirrolidina, morfolina y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina respectivamente, junto con el dialquino terminal octa-1,7-diino (Tabla 13), en la síntesis de nuevas bis-propargilaminas (BP_x).

Tabla 13: Reacciones de acoplamiento de tres componentes para la síntesis de bis-propargilaminas catalizadas por el complejo [CuCl(P)₂] (P = bis-tionilfosfol).

$$2 \text{ R}^1\text{-CHO} + 2,2 \text{ R}_2\text{NH} + \text{Octa-1,7-diino} \xrightarrow[24 \text{ h, } 80^\circ\text{C}]{1 \text{ mol \% [CuCl(P)}_2\text{)] - 2 H}_2\text{O}} \text{R}_2\text{N-CH(R}^1\text{)-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(R}^1\text{)-NR}_2$$

Reacción	Aldehído	Amina	Producto	% Rendimiento ^[a]
1	Benzaldehído	Piperidina	BP ₁	82
2	Benzaldehído	Pirrolidina	BP ₂	81
3	Benzaldehído	Morfolina	BP ₃	60
4	Butiraldehído	Piperidina	BP ₄	21
5	Butiraldehído	Pirrolidina	BP ₅	19
6	Butiraldehído	Morfolina	BP ₆	40
7	Benzaldehído	2,2,6,6-tetrametilpiperidina	-	-

Condiciones: Aldehído (0,70 mmol; 2 equivalentes), amina (0,77 mmol; 2,2 equivalentes), octa-1,7-diino (0,35 mmol; 1 equivalente); complejo [CuCl(P)₂] (3,5x10⁻³ mmol; 0,01 equivalente).

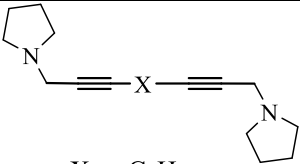
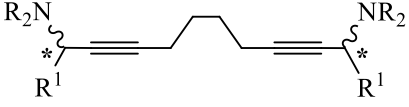
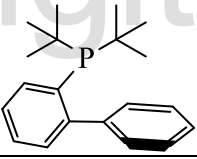
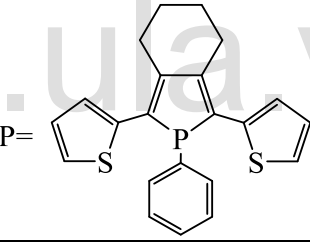
^[a] Porcentaje de rendimiento del producto aislado.

Los resultados obtenidos muestran que bajo las condiciones de reacción optimizadas, el complejo [CuCl(P)₂] (P = bis-tionilfosfol) mostró una actividad que va de moderada a buena para catalizar las reacciones de doble-acoplamiento A³ de un aldehído aromático como el benzaldehído, aminas secundarias cíclicas, y el dialquino terminal octa-1,7-diino, ofreciendo rendimientos de 60% al emplear morfolina (Tabla 13, reacción 3), y alrededor del 81% al emplear piperidina y pirrolidina como sustratos (Tabla 13, reacciones 1 y 2). Sin embargo, no lo fue al emplear como sustrato la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (Tabla 13, reacción 7), probablemente debido al alto impedimento estérico que presenta esta amina.

De igual manera, la actividad del complejo [CuCl(P)₂] (P = bis-tionilfosfol) disminuyó al emplear un aldehído alquílico como el butiraldehído, obteniendo rendimientos por debajo del 40 % para todas estas bis-propargilaminas (Tabla 13, reacciones 4-6).

Por otro lado, en la tabla 14 se comparara la actividad catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) (Tabla14, estudio-B) con los reportados por Grirrane y colaboradores [5] (Tabla 14, estudio-A), empleando como criterio de comparación los valores calculados de TON (del inglés *TurnOver Number*) y TOF (del inglés *TurnOver Frequency*). Si bien en ambos estudios no se utilizaron los mismos sustratos aldehídos, aminas y dialquinos terminales, el estudio-A es el único reportado hasta la fecha donde se emplean como catalizadores complejos de cobre(I) con ligandos fosfina para promover la síntesis de bis-propargilaminas vía reacciones de doble-acoplamiento A^3 , por lo cual sirve de referencia.

Tabla 14: Comparación de la actividad catalítica del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) con otro sistema catalítico.

Parámetros	Estudio-A	Estudio-B
Productos	 X: <i>p</i>-C₆H₄ <i>m</i>-C₆H₄ -(CH₂)₃-	 R₁: -C₆H₅ <i>n</i>-C₃H₇ NR₂: -C₅H₁₀N -C₄H₈N -C₄H₈ON
Catalizadores	[L-Cu-(MeCN)₄][PF₆] [L-Cu-anilín][PF₆] [L-Cu-pirrolidín][PF₆] L= 	[CuCl(P)₂] 
Carga catalítica	6 mol %	1 mol %
Solvente	Tolueno/H ₂ O	-
Tiempo (h)	1-2	24
Temperatura (°C)	50	80
Rendimiento (%)	98-99	19-82
TON / TOF (h ⁻¹) ^[a]	16,5/16,5	82/3,4

^[a] Sistemas comparados a partir de los mejores porcentajes de rendimiento.

En el estudio-A se empleó una carga catalítica de 6 mol % de complejos Cu(I)-dialquilbifosfina para promover las reacciones de doble-acoplamiento A^3 entre el formaldehído, la pirrolidina y diferentes dialquinos terminales aromáticos y alifáticos, a una temperatura de 50°C y tolueno como solvente, obteniendo rendimientos superiores al 98% en todos los casos, para un TON igual a 16,5; mientras que en el presente trabajo (estudio B) éste valor es aproximadamente cinco veces mayor (TON = 82), al emplear solo 1 mol % del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) como catalizador en las reacciones de doble-acoplamiento A^3 de una variedad más amplia de sustratos aldehídos y aminas secundarias cíclicas. Sin embargo, a pesar de que esta relación prácticamente se invierte para los TOF de cada estudio, pues los periodos de tiempo fueron de 1 y 24 h generando TOF

iguales a 16,5 y 3,4 respectivamente, la ausencia de solventes al utilizar el complejo de $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) para promover la síntesis de bis-propargilaminas lo hace altamente atractivo y beneficioso respecto a otras metodologías, desde el punto de vista de la química verde.

4.2.3. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP_1)

La bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP_1) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento- A^3 del benzaldehído, la piperidina y el octa-1,7-diino (Fig. 24). El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo, con un rendimiento de 82 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ^1H , ^{13}C y DEPT-135.

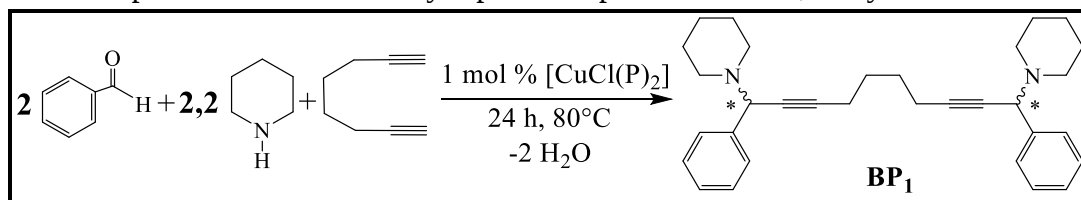


Figura 24: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP_1).

El espectro de RMN de ^1H para la bis-propargilamina BP_1 (Fig. 25), muestra dos señales multipletes a campo bajo (7,53 y 7,27 ppm) correspondientes a los protones fenílicos H_o , H_m y H_p . A 4,53 ppm se observa una señal ancha perteneciente al protón H_1 de los carbonos asimétricos, producto del acoplamiento a escala a través del triple enlace con los protones metilénicos H_4 , los cuales se muestran como una señal multiplete a 2,36 ppm; esto se corroboró realizando un estudio de Resonancia Magnética Nuclear de dos dimensiones COSY (*Correlation Spectroscopy*) (Apéndice 6.4, Fig. 61). Mientras que a campo más alto (2,43 ppm) se observa la señal correspondiente al protón H_6 , adyacente al átomo de nitrógeno, como un triplete producto de su acoplamiento con sus protones vecinos H_7 ($J_{\text{H}_6-\text{H}_7} = 5,24 \text{ Hz}$). Entre 1,74 y 1,39 ppm se observan las señales para los protones restantes H_5 , H_7 y H_8 .

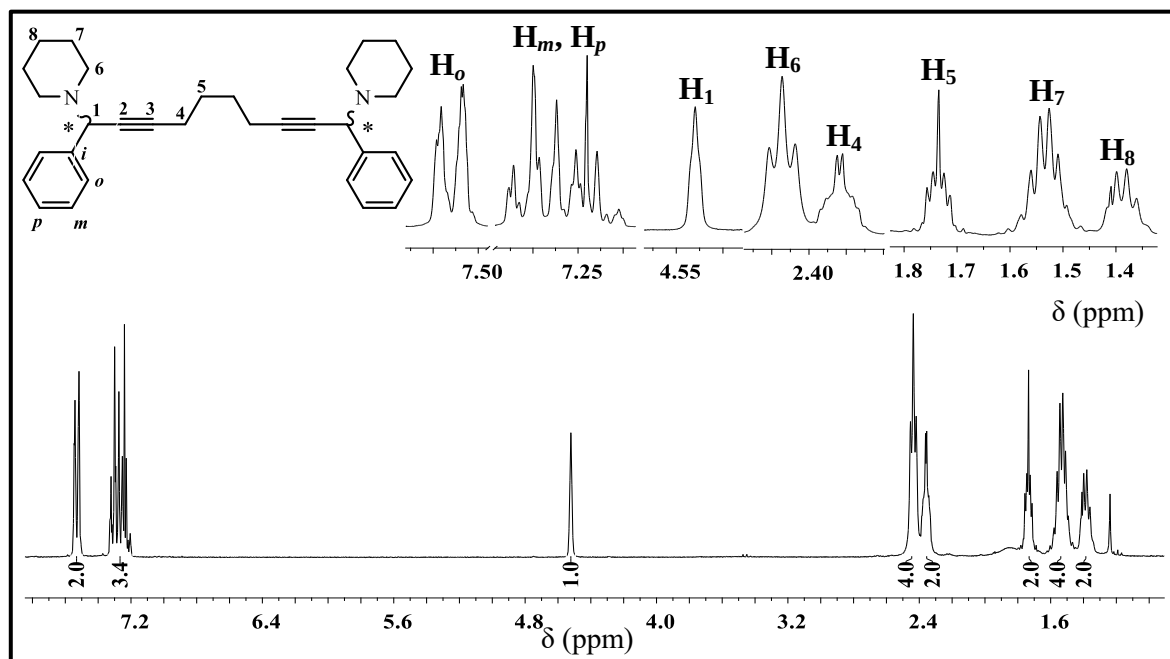


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP_1 en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C para BP₁ (Fig. 26) muestra entre 139,08 y 127,15 ppm las cuatro señales correspondientes a los carbonos con hibridación sp^2 del anillo aromático. A 87,34 y 76,80 ppm se observan las dos señales características para los carbonos acetilénicos C₃ y C₂ respectivamente. La señal perteneciente a los carbonos asimétricos C₁ se observa a 61,95 ppm, mientras que la correspondiente a los carbonos C₆ adyacentes a los átomos de nitrógeno se muestra a 50,51 ppm. Por último, a campo alto en la zona alifática (entre 28,19 y 18,34 ppm), se observan cuatro señales asignadas a los carbonos metilénicos C₅, C₇, C₈ y C₄.

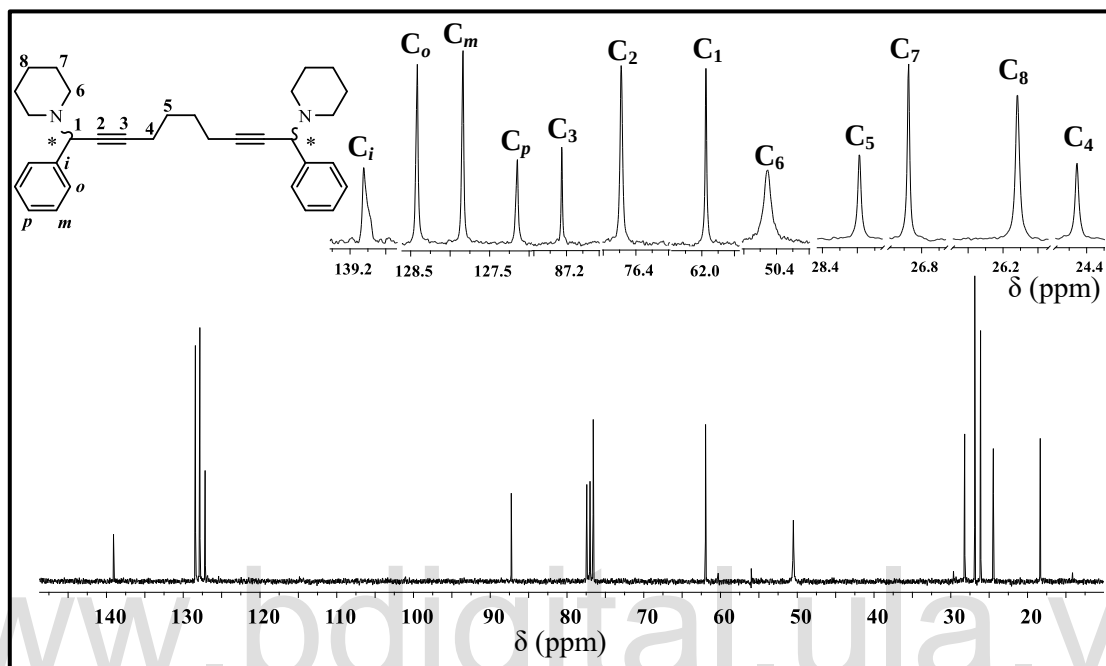


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP₁ en CDCl_3 .

Por su parte, el espectro de masas para BP₁ (Fig. 27.A) muestra el pico base con una relación masa/carga de 453,32 m/z que corresponde al ion molecular $[\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2+\text{H}]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₁ más la ganancia de un protón. Seguidamente, a 280 m/z se observa un pico que concuerda con la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N})]^+$ correspondiente a la pérdida de uno de los carbonos asimétricos sustituidos, mientras que a 227 m/z se aprecia un pico que se ajusta a la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N})]^+$ atribuido a la fragmentación simétrica a través de la cadena alifática de BP₁. Adicionalmente, se observa un pico a 454,53 m/z con una abundancia relativa de 36 %, correspondiente a la contribución isotópica del ^{13}C .

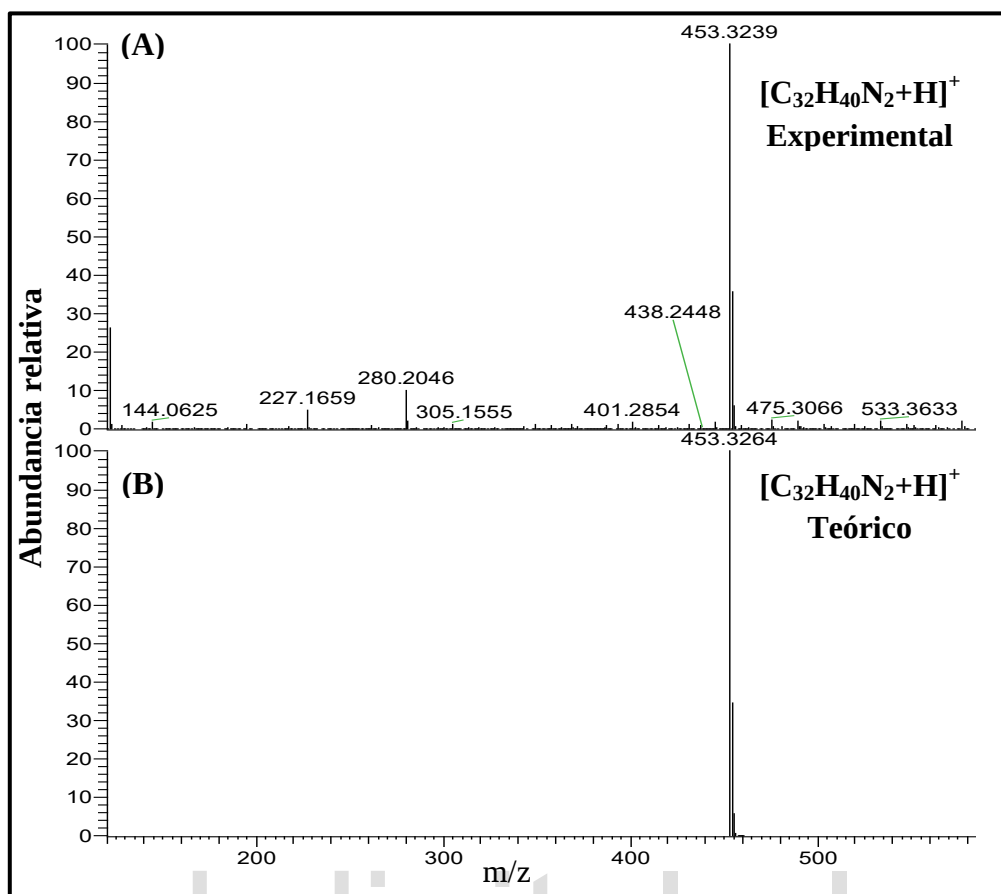


Figura 27: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₁ en metanol.

4.2.4. Caracterización de la mono-propargilamina *N*-(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (MP₁)

La mono-propargilamina *N*-(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (MP₁) se aisló mediante CCF (RF= 0,8; ciclohexano:acetato de etilo 5:1 v/v) como intermediario de la síntesis de BP₁. El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo con rendimientos entre 3 y 21% dependiendo de las condiciones de reacción, para su caracterización se emplearon las técnicas de espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

El espectro de RMN de ¹H para la mono-propargilamina MP₁ (Fig. 28), muestra una señal triplete a 1,94 ppm ($J_{H_9-H_7} = 2,65$ Hz) correspondiente al protón acetilénico H₉, producto de su acoplamiento a escala a través del triple enlace con los protones metilénicos H₇, los cuales aparecen a 2,33 ppm como una señal multiplete, seguida del multiplete respectivo para H₄ a 2,22 ppm. En la zona aromática se aprecian las señales de los protones fenílicos H_o, H_m y H_p. A 4,52 ppm se observa la señal ancha perteneciente al protón H₁ del carbono asimétrico, producto del acoplamiento a escala con los protones metilénicos H₄. Adicionalmente, a 2,43 ppm se observa la señal triplete ($J_{H_{10}-H_{11}} = 5,28$ Hz) de los protones H₁₀ adyacentes al átomo de nitrógeno. A campo más alto 1,68 ppm se observa una señal multiplete que integra para los cuatro protones metilénicos H₅ y H₆. Los protones restantes del anillo piperidina H₁₁ y H₁₂ se muestran a 1,54 y 1,40 ppm como dos señales multipletes.

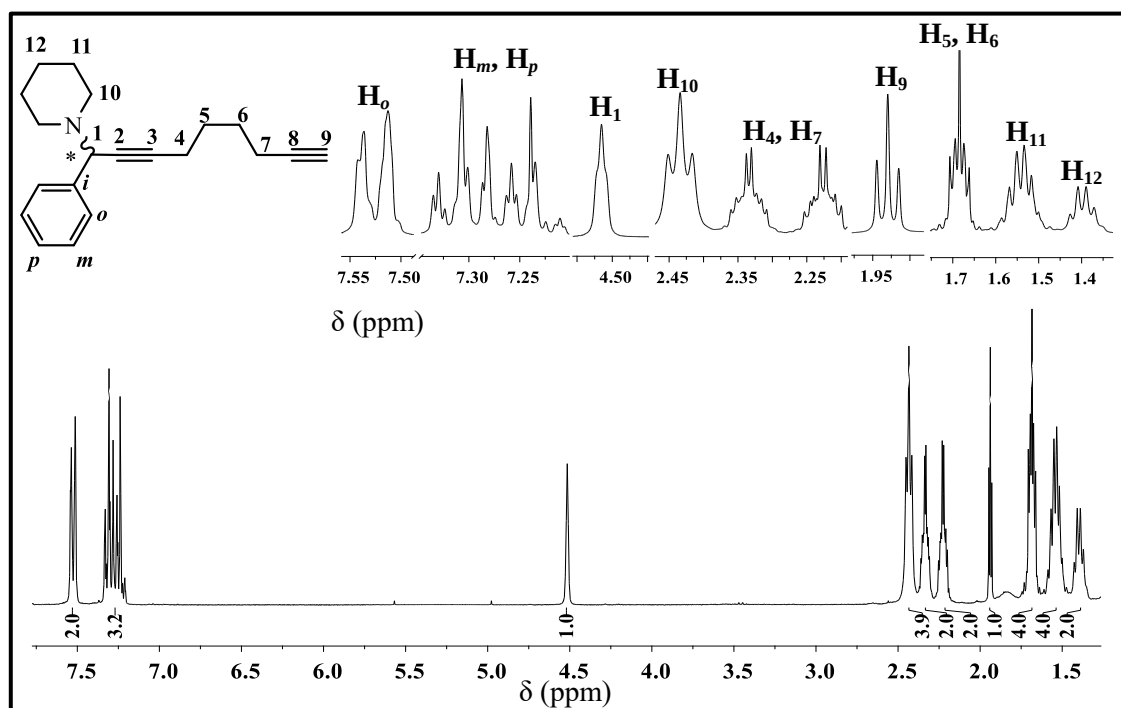


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H de la mono-propargilamina MP_1 en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 29) muestra en la región aromática (entre 139,04 y 127,22 ppm) las cuatro señales correspondiente a los carbonos fenílicos C_i , C_o , C_m y C_p . A 87,21 y 84,16 ppm se observan dos señales que corresponden a los carbonos con hibridación sp C_3 y C_8 respectivamente, seguida por la señal del carbono C_2 a 76,69 ppm. A campo más alto (68,42 ppm) se aprecia la señal correspondiente al carbono acetilénico C_9 . Adicionalmente, a 61,97 ppm se observa la señal asignada al carbono asimétrico C_1 enlazado a los grupos alquino, amina y fenilo. La señal perteneciente a los carbonos C_{10} , adyacentes al átomo de nitrógeno, se observa a 50,51 ppm, mientras que a 27,94 y 27,59 ppm se muestran las señales de los carbonos metilénicos C_5 y C_6 . Por su parte, las señales de los carbonos restantes del heterociclo piperidina, C_{11} y C_{12} aparecen a 26,10 y 24,43 ppm respectivamente. Por último, a 18,33 y 17,95 ppm se observan los carbonos C_4 y C_7 , adyacentes al grupo alquino respectivo.

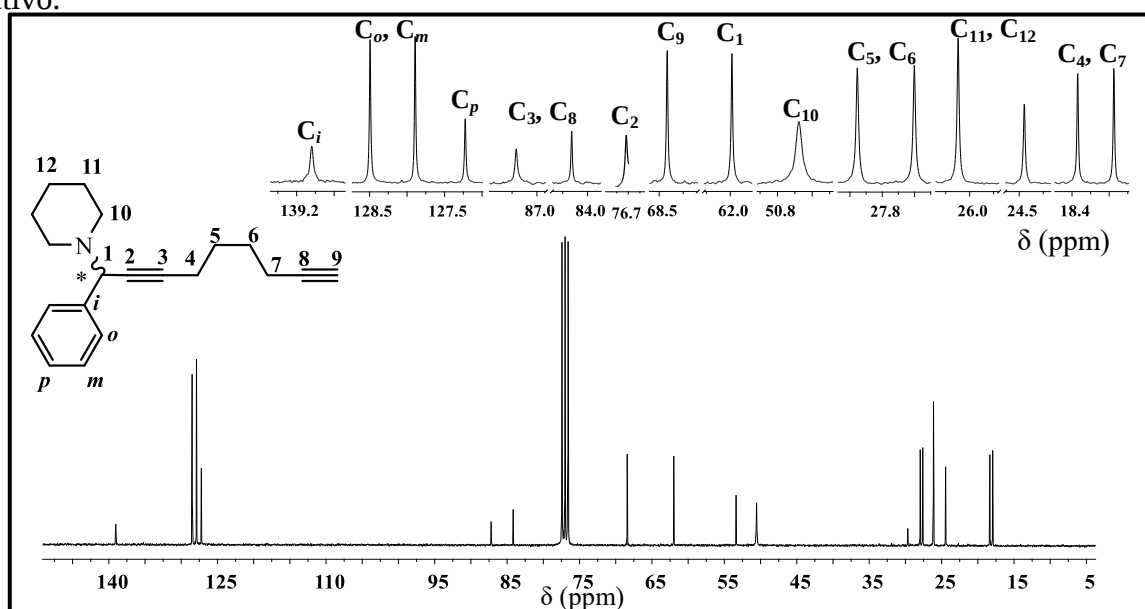


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C de la mono-propargilamina MP_1 en CDCl_3 .

El espectro de masas para MP₁ (Fig. 30.A) muestra el pico base a 280,20 m/z que corresponde al ion molecular $[C_{20}H_{25}N+H]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la mono-propargilamina MP₁ más la ganancia de un protón. Seguidamente, se aprecia un pico a 281,21 m/z con una abundancia relativa de 22 %, correspondiente a la contribución isotópica del ¹³C. Adicionalmente se muestra un pico con una relación masa/carga de 195,12 m/z que se ajusta a la especie iónica $[P-(C_5H_{10}N)]^+$ atribuido a la pérdida del anillo piperidina.

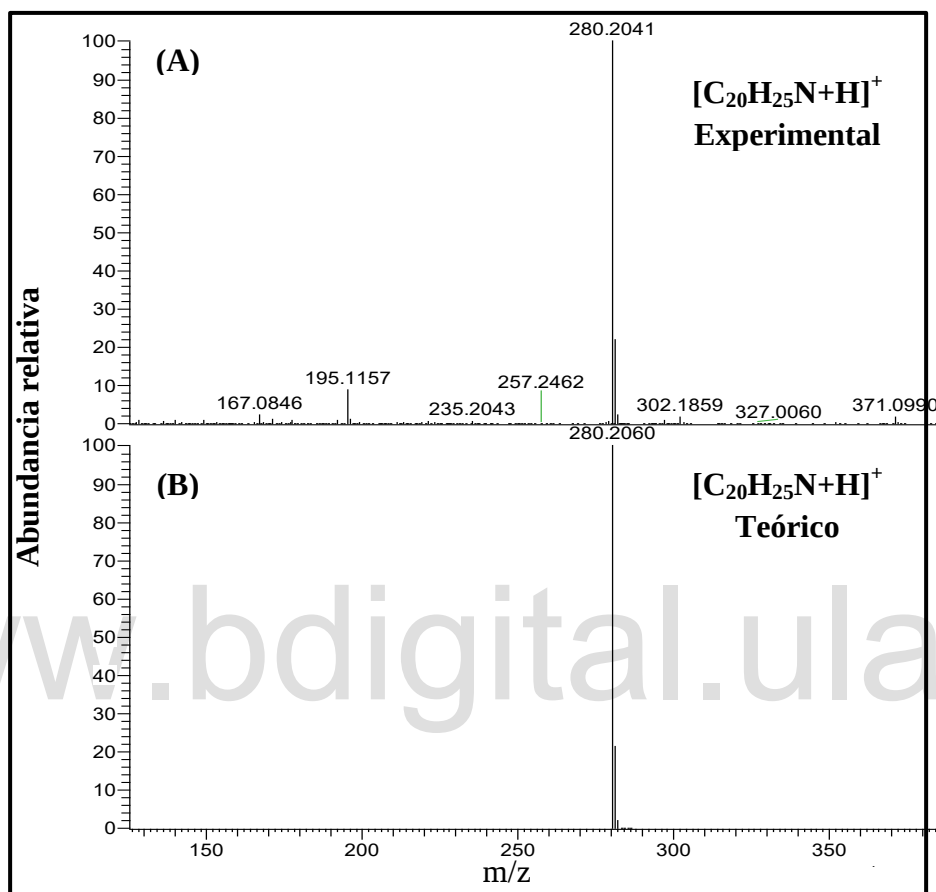


Figura 30: Espectro de masas de la bis-propargilamina MP₁ en metanol.

4.2.5. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₂)

La bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₂) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento-A³ del benzaldehído, la pirrolidina y el octa-1,7-diino (Fig. 31). El compuesto se obtuvo como un aceite ámbar, con un rendimiento de 81 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

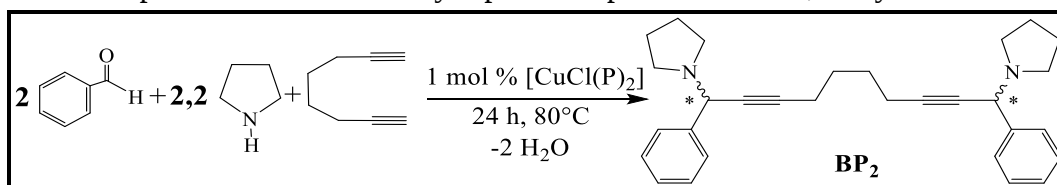


Figura 31: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₂).

El espectro de RMN de ^1H para la bis-propargilamina BP₂ (Fig. 32), muestra dos señales multipletes a campo bajo (7,52 y 7,28 ppm) correspondientes a los protones fenólicos H_o, H_m y H_p. La señal asignada al protón H₁ de los carbonos asimétricos se observa a 4,62 ppm como una señal triplete producto del acoplamiento a escala a través del triple enlace con los protones metilénicos H₄ ($J_{\text{H}_1-\text{H}_4} = 1,90$ Hz), los cuales aparecen a 2,33 ppm como un multiplete. Mientras que a 2,58 ppm se observa una señal multiplete correspondiente a los protones H₆ adyacentes a los átomos de nitrógeno. Por último, entre 1,80 y 1,65 ppm se observan un par señales solapadas asignadas a los protones restantes H₅ y H₇.

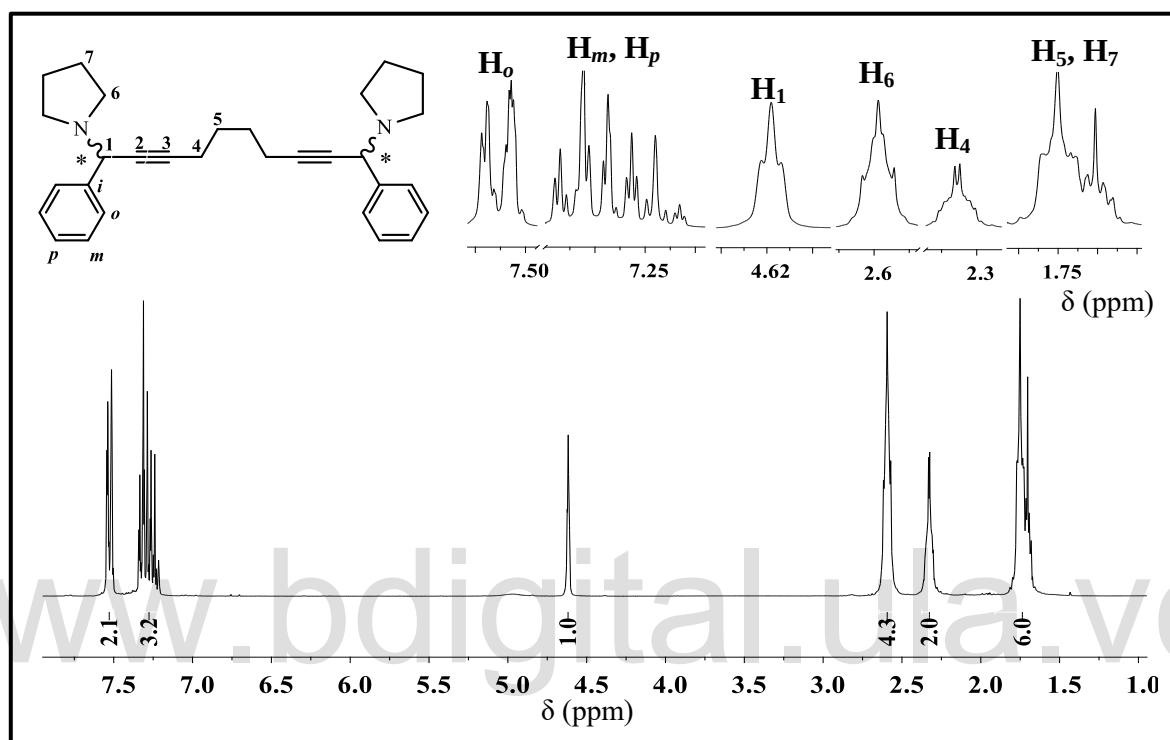


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP₂ en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C para BP₂ (Fig. 33) muestra entre 139,62 y 126,72 ppm las cuatro señales correspondientes a los carbonos con hibridación sp^2 del anillo aromático. A 86,07 y 77,00 ppm se observan las dos señales características para los carbonos acetilénicos C₃ y C₂ respectivamente. La señal perteneciente a los carbonos asimétricos C₁ se observa a 58,40 ppm, mientras que la señal correspondiente a los carbonos C₆ adyacentes a los átomos de nitrógeno se muestra a 49,47 ppm. Por último, a campo alto en la zona alifática (entre 27,72 y 17,96 ppm), se observan tres señales asignadas a los carbonos metilénicos C₅, C₇ y C₄.

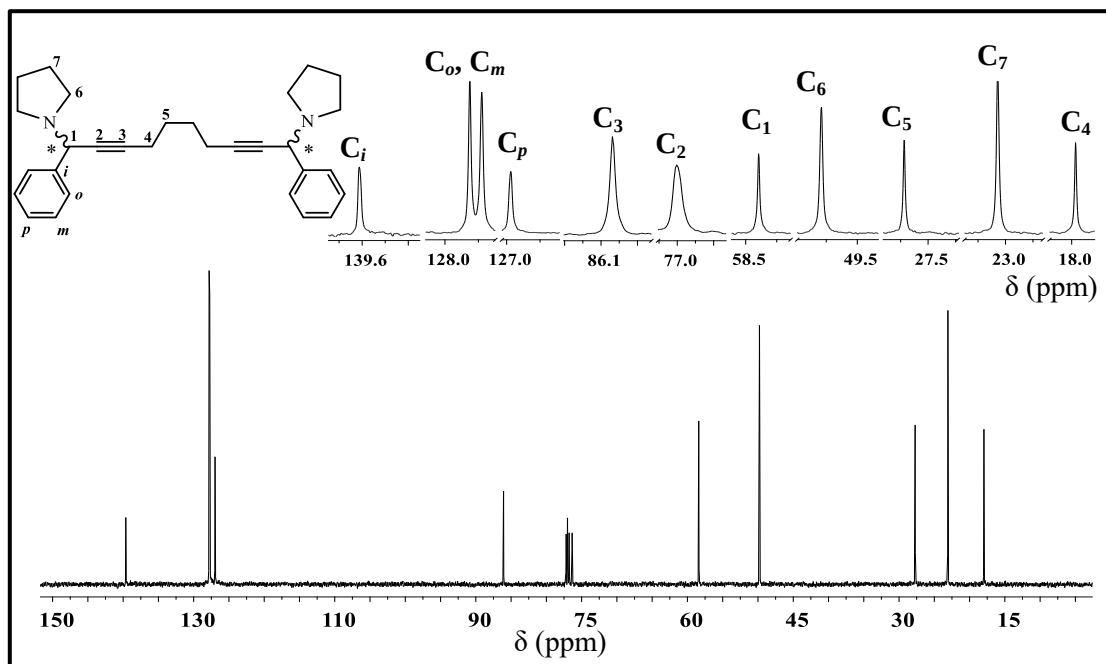


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP₂ en CDCl_3 .

Por su parte, el espectro de masas para BP₂ (Fig. 34.A) muestra el pico base con una relación masa/carga de 425,29 m/z que corresponde al ion molecular $[\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2+\text{H}]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₂ más la ganancia de un protón. Seguidamente, a 213,15 m/z se observa un pico que concuerda con la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N})]^+$ atribuido a la fragmentación simétrica a través de la cadena alifática de BP₂. Adicionalmente, a 426,30 m/z se muestra un pico con una abundancia relativa de 34 %, correspondiente a la contribución isotópica del ^{13}C .

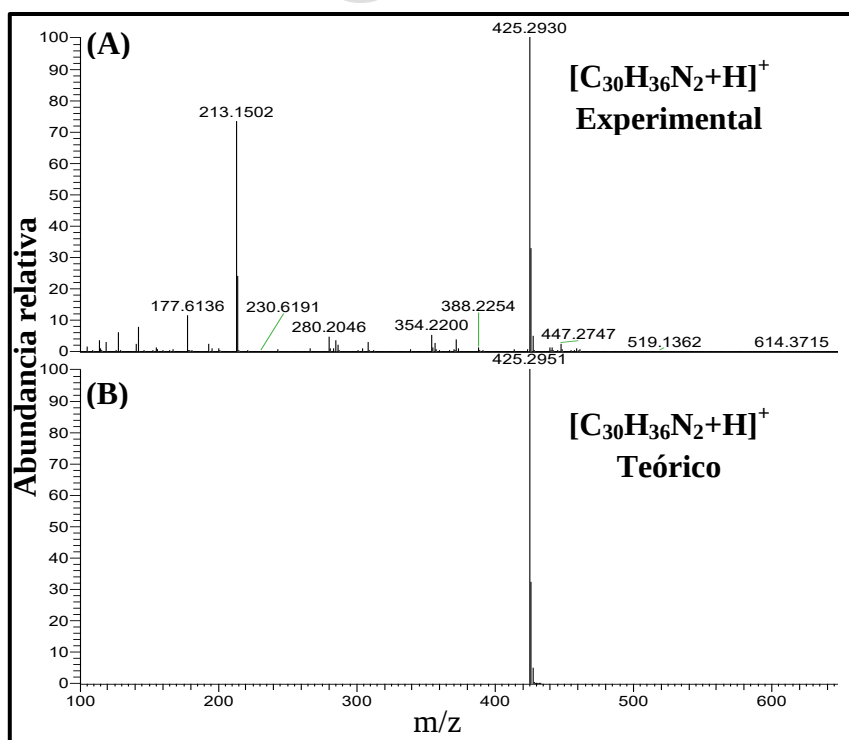


Figura 34: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₂ en metanol.

4.2.6. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP₃)

La bis-propargilamina 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP₃) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento-A³ del benzaldehído, la morfolina y el octa-1,7-diino (Fig. 35). El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo, con un rendimiento de 60 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

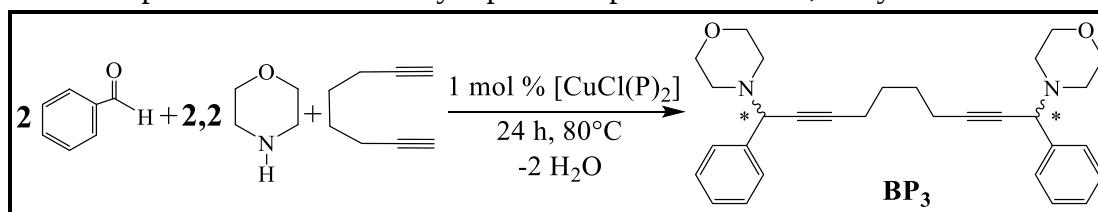


Figura 35: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (BP₃).

El espectro de RMN de ¹H para la bis-propargilamina BP₃ (Fig. 36), muestra dos señales multipletes a campo bajo (7,53 y 7,28 ppm) correspondientes a los protones fenílicos H_o, H_m y H_p. La señal asignada al protón H₁ de los carbonos asimétricos se observa a 4,52 ppm como una señal ancha producto del acoplamiento a escala a través del triple enlace con los protones metilénicos H₄, los cuales se muestran como un multiplete a 2,37 ppm. Las señales de los protones metilénicos H₇ y H₆ del grupo morfolino, adyacentes a los átomos de oxígeno y nitrógeno, se observan a 3,68 y 2,51 ppm respectivamente. Por último, a 1,73 ppm se observa una señal multiplete correspondiente a los protones H₅ de la cadena alifática.

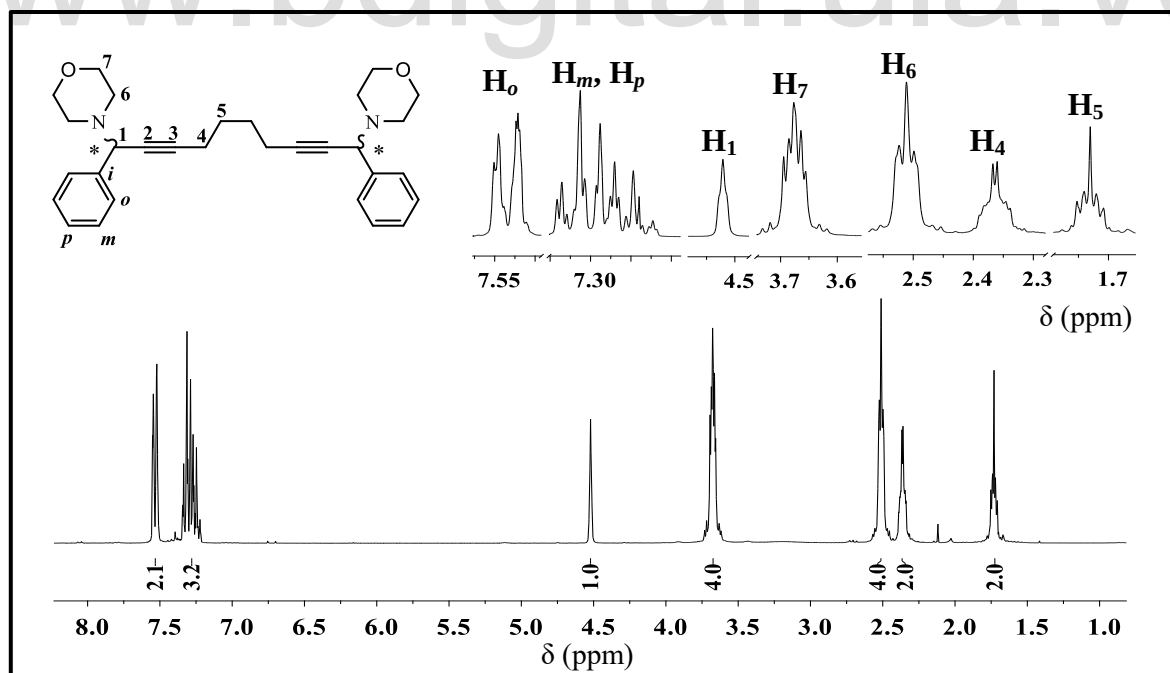


Figura 36: Espectro de RMN de ¹H de la bis-propargilamina BP₃ en CDCl₃.

El espectro de RMN de ¹³C para BP₃ (Fig. 37) muestra entre 138,21 y 127,49 ppm las cuatro señales correspondientes a los carbonos con hibridación sp² del anillo aromático. A 88,02 y 75,75 ppm

se observan las dos señales características para los carbonos acetilénicos C_3 y C_2 respectivamente. Las señales pertenecientes a los carbonos C_7 adyacentes al átomo de oxígeno del anillo morfolina y a los carbonos asimétricos C_1 se muestran a 67,01 y 61,95 ppm respectivamente, para esta asignación se empleó la técnica DEPT-135 (Fig. 38), observando a los carbonos metilénicos C_7 opuestos a la fase, contrario a como se observan los carbonos metinos C_1 . A 50,51 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos C_6 adyacentes a los átomos de nitrógeno, mientras que a campo alto en la zona alifática (28,08 y 18,28 ppm), se observan las señales asignadas a los carbonos metilénicos de la cadena alifática C_5 y C_4 .

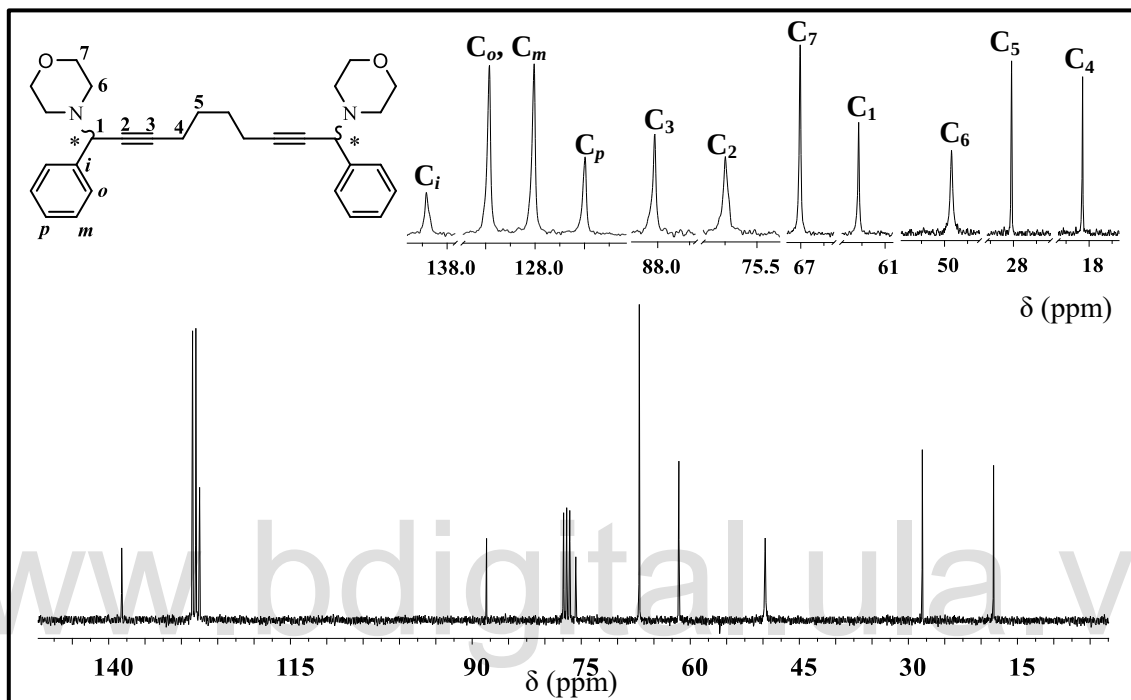


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP_3 en CDCl_3 .

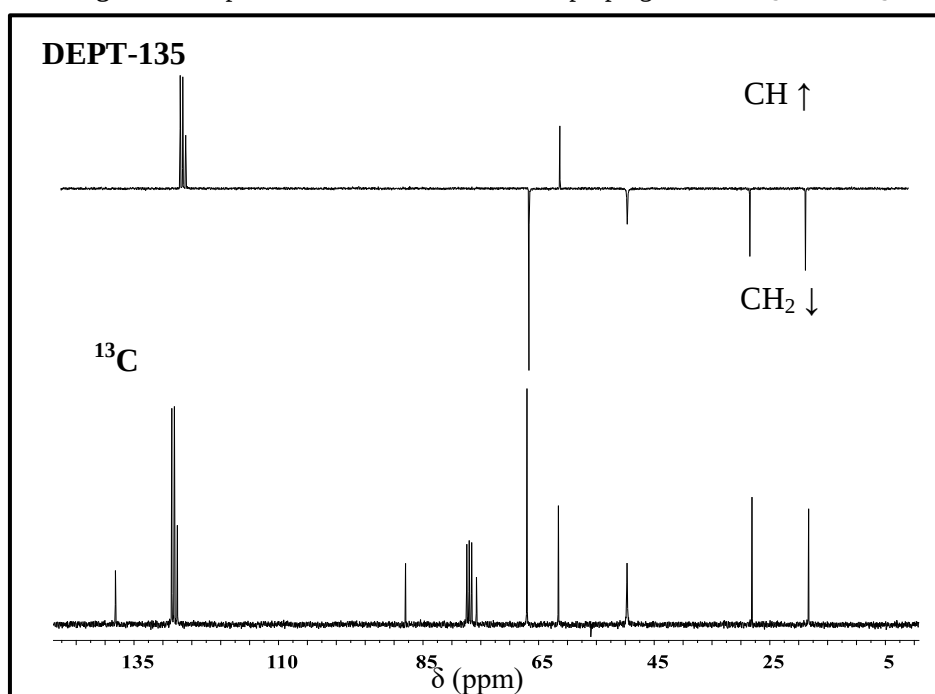


Figura 38: Espectro de RMN DEPT-135 de la bis-propargilamina BP_3 en CDCl_3 .

Por su parte, el espectro de masas para BP₃ (Fig. 39.A) muestra el pico base con una relación masa/carga de 457,28 m/z que corresponde al ion molecular $[C_{30}H_{36}N_2O_2+H]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₃ más la ganancia de un protón. Seguidamente, se observa un pico a 457,29 m/z con una abundancia relativa de 34 %, correspondiente a la contribución isotópica del ¹³C. Adicionalmente, se aprecia un pico a 372,23 m/z que se ajusta a la especie iónica $[P-(C_4H_8NO)]^+$ atribuido a la pérdida de uno de los anillos morfolina.

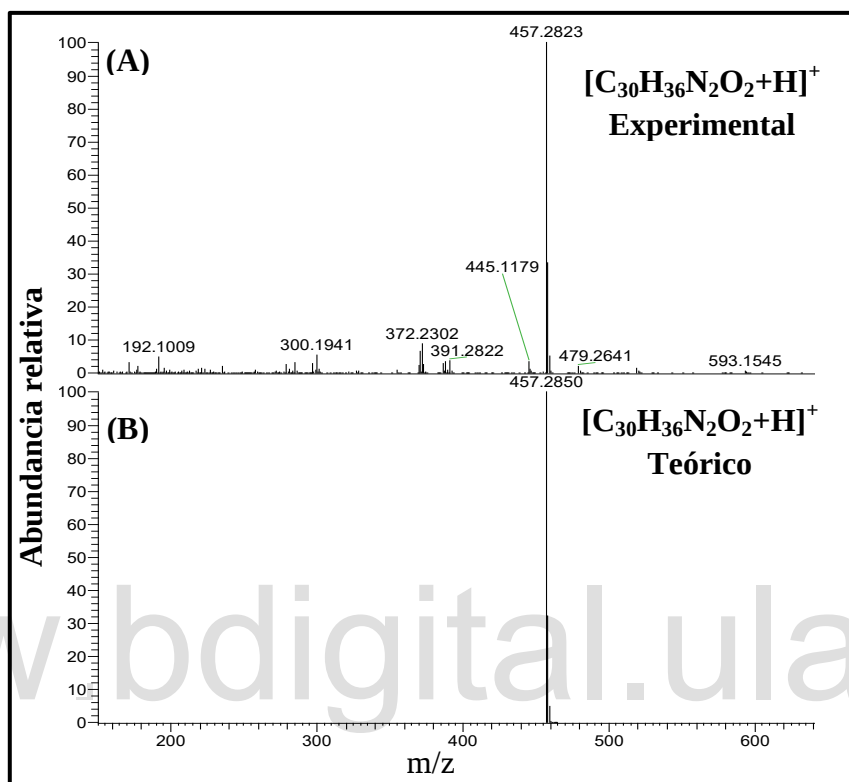


Figura 39: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₃ en metanol.

4.2.7. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (BP₄)

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (BP₄) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento-A³ del butiraldehído, la piperidina y el octa-1,7-diino (Fig. 40). El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo, con un rendimiento de 21 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

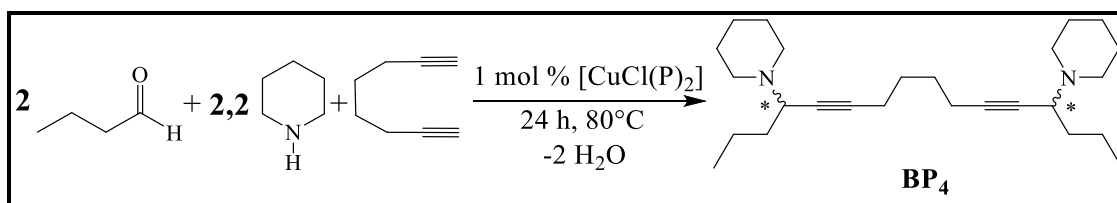


Figura 40: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (BP₄).

El espectro de RMN de ^1H para la bis-propargilamina BP₄ (Fig. 41), muestra la señal más desapantallada a 3,20 ppm como un multiplete que corresponde a los protones H₄ de los carbonos asimétricos sustituidos por los anillos piperidina, los grupos alquinos y las cadenas alquílicas respectivas. Los protones H₉ adyacentes a los átomos de nitrógeno se muestran como un par de multipletes entre 2,70 y 2,35 ppm, seguida de una señal multiplete a 2,21 ppm asignada a los protones metilénicos H₇ adyacentes a los grupos alquinos. A campos más altos (entre 1,65 y 1,25 ppm) se observa un multiplete que corresponde a las señales solapadas de los protones metilénicos H₂, H₃, H₈, H₁₀ y H₁₁. La señal de los protones metilos H₁ se observa a 0,88 ppm como un triplete producto del acoplamiento respectivo con los protones H₂ ($J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7,1 \text{ Hz}$).

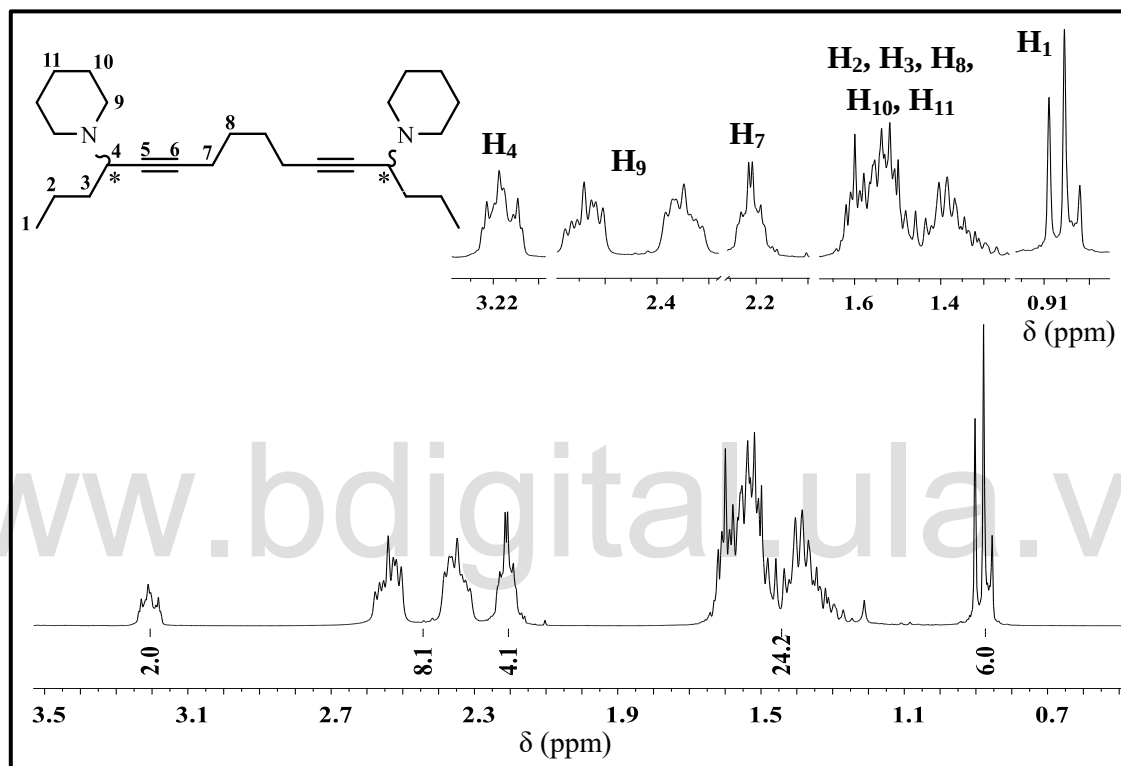


Figura 41: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP₄ en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C para BP₄ (Fig. 42) muestra a 84,97 y 78,31 ppm las dos señales características para los carbonos acetilénicos con hibridación sp C₅ y C₆ respectivamente. La señal perteneciente a los carbonos asimétricos C₄ se observa a 57,89 ppm, mientras que a 50,39 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos C₉ adyacentes a los átomos de nitrógeno. Seguidamente, a 35,76 ppm se muestra la señal perteneciente a los carbonos metilénicos C₃ en posición β a los grupos amina. Por último, a campo alto en la zona alifática (entre 28,22 y 18,20 ppm), se observan cinco señales asignadas a los carbonos metilénicos C₂, C₇, C₈, C₁₀, y C₁₁, seguidas de una señal a 13,87 ppm que corresponde a los carbonos terminales C₁ de la cadena alifática.

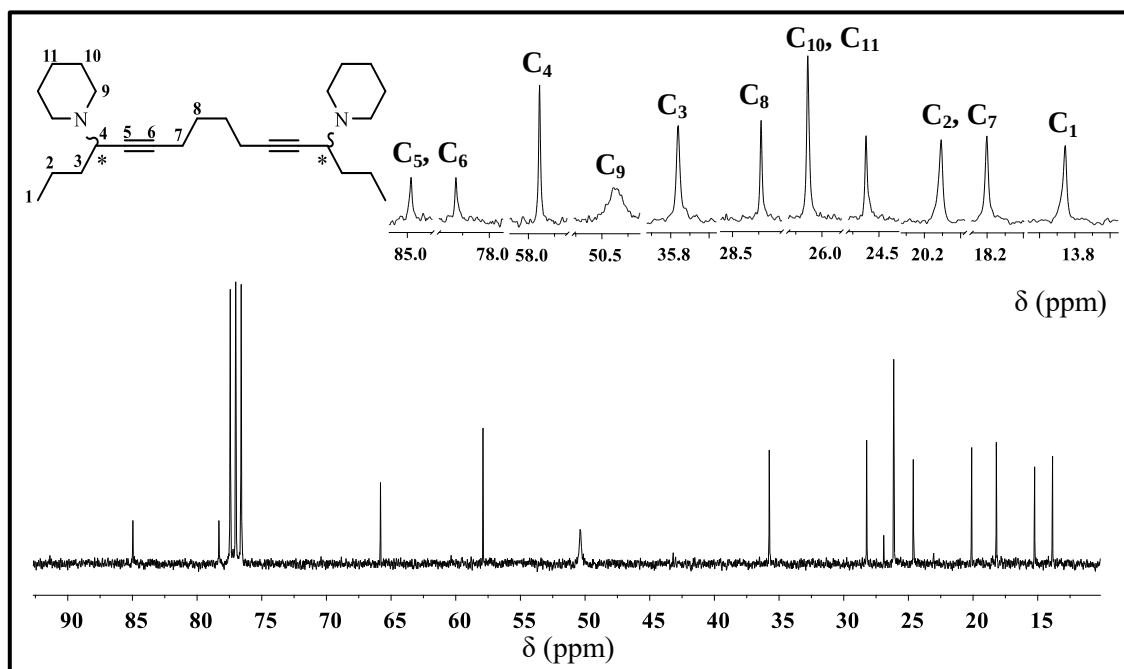


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP₄ en CDCl_3 .

El espectro de masas para BP₄ (Fig. 43.A) muestra el pico base con una relación masa/carga 385,36 m/z correspondiente al ion molecular $[\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2+\text{H}]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₄ más la ganancia de un protón. Seguidamente, se observa un pico a 386,37 m/z con una abundancia relativa de 28 %, correspondiente a la contribución isotópica del ^{13}C . Adicionalmente, a 300 m/z se observa un pico que se ajusta a la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N})]^+$ atribuido a la pérdida de uno de los anillo piperidina, mientras que a 246 m/z se aprecia un pico que corresponde a la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N})]^+$ producto de la pérdida de uno de los carbonos asimétricos sustituidos, seguida de un pico a 193 m/z que concuerda con la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N})]^+$ correspondiente a la fragmentación simétrica a través de la cadena alifática de BP₄.

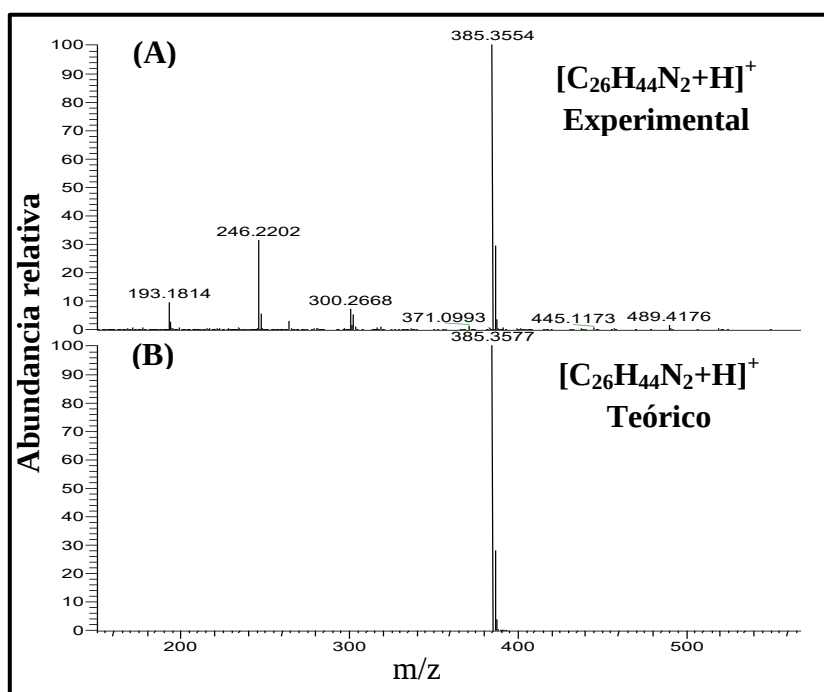


Figura 43: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₄ en metanol.

4.2.8. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (BP₅)

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (BP₅) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento-A³ del butiraldehído, la pirrolidina y el octa-1,7-diino (Fig. 44). El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo, con un rendimiento de 19 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

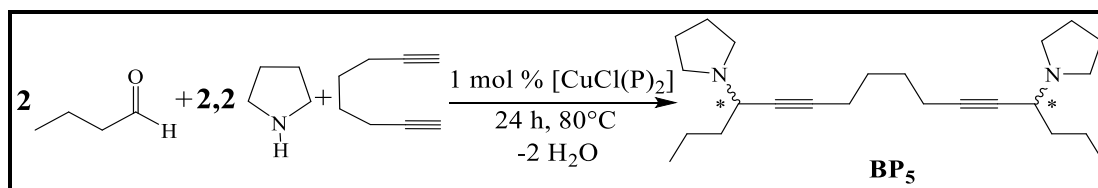


Figura 44: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (BP₅).

El espectro de RMN de ¹H para la bis-propargilamina BP₅ (Fig. 45), muestra la señal más desapantallada a 3,41 ppm como un multiplete asignado a los protones H₄ de los carbonos asimétricos sustituidos por los anillo pirrolidina, los grupos alquinos y las cadenas alquílicas respectivas. Los protones H₉ adyacentes a los átomos de nitrógeno se muestran a 2,61 ppm como un multiplete, seguida de la señal multiplete a 2,20 ppm asignada a los protones metilénicos H₇ adyacentes a los grupos alquinos. Los protones metilénicos restantes del anillo piperidina H₁₀ se aprecian a 1,74 ppm como una señal multiplete, mientras que a campos más altos (entre 1,65 y 1,25 ppm) se observa un multiplete que correspondiente a las señales solapadas de los protones metilénicos H₂, H₃ y H₈. La señal más apantallada del espectro (0,88 ppm) pertenece a los protones metilos H₁, ésta se muestra como un triplete producto del acoplamiento con sus protones vecinos H₂ ($J_{H_1-H_2} = 7,1$ Hz).

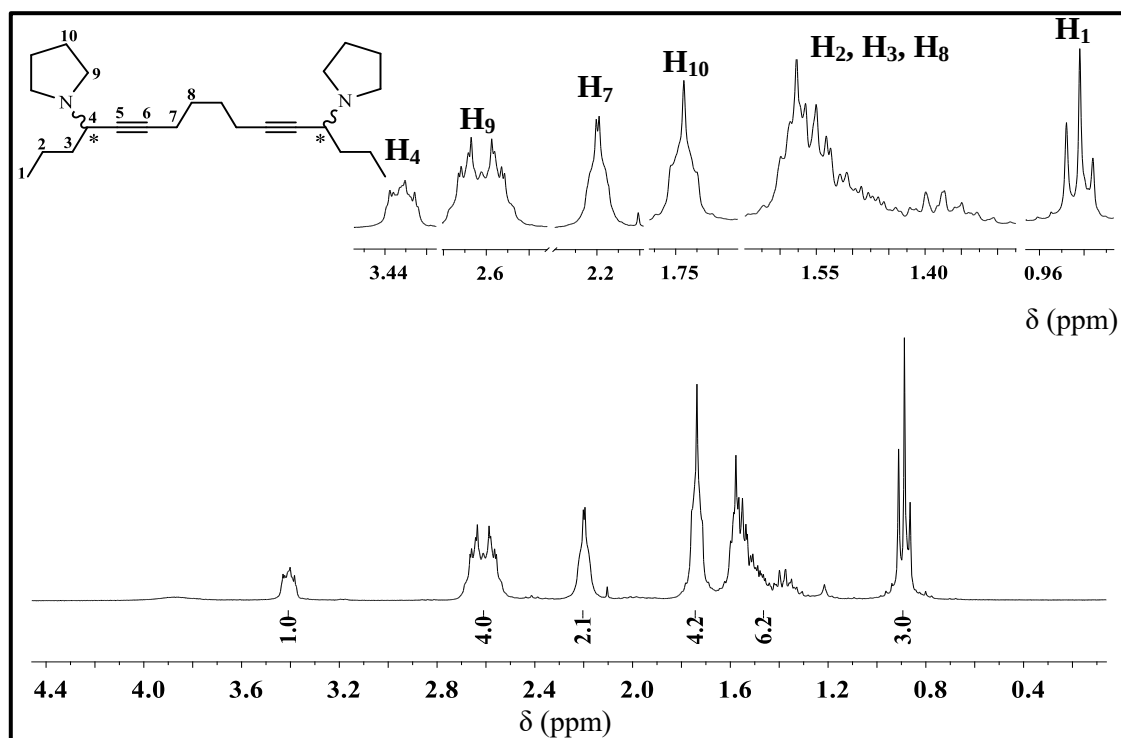
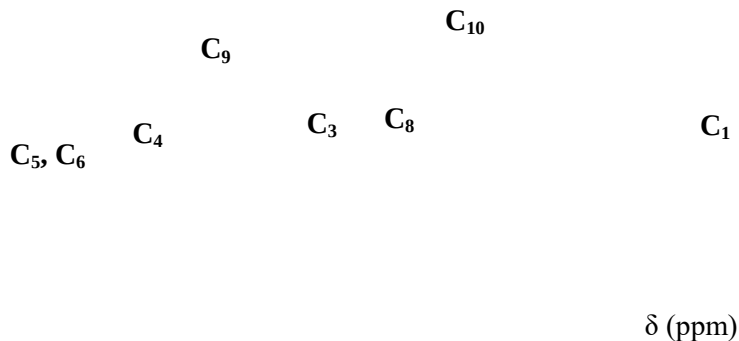


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H de la bis-propargilamina BP₅ en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C para BP₅ (Fig. 46) muestra a 84,72 y 78,38 ppm las dos señales características para los carbonos acetilénicos con hibridación sp C₅ y C₆ respectivamente. La señal perteneciente a los carbonos asimétricos C₄ se observa a 54,45 ppm, mientras que a 49,55 ppm se muestra una señal correspondiente a los carbonos C₉ adyacentes a los átomos de nitrógeno. Seguidamente a 37,27 ppm se observa la señal asignada a los carbonos metilénicos C₃ en posición β a los grupos amina. Por último, a campo alto en la zona alifática (entre 28,11 y 18,16 ppm), se muestran cuatro señales asignadas a los carbonos metilénicos C₂, C₇, C₈ y C₁₀, seguidas de la señal correspondiente a los carbonos terminales C₁ de la cadena alifática a 13,83 ppm.



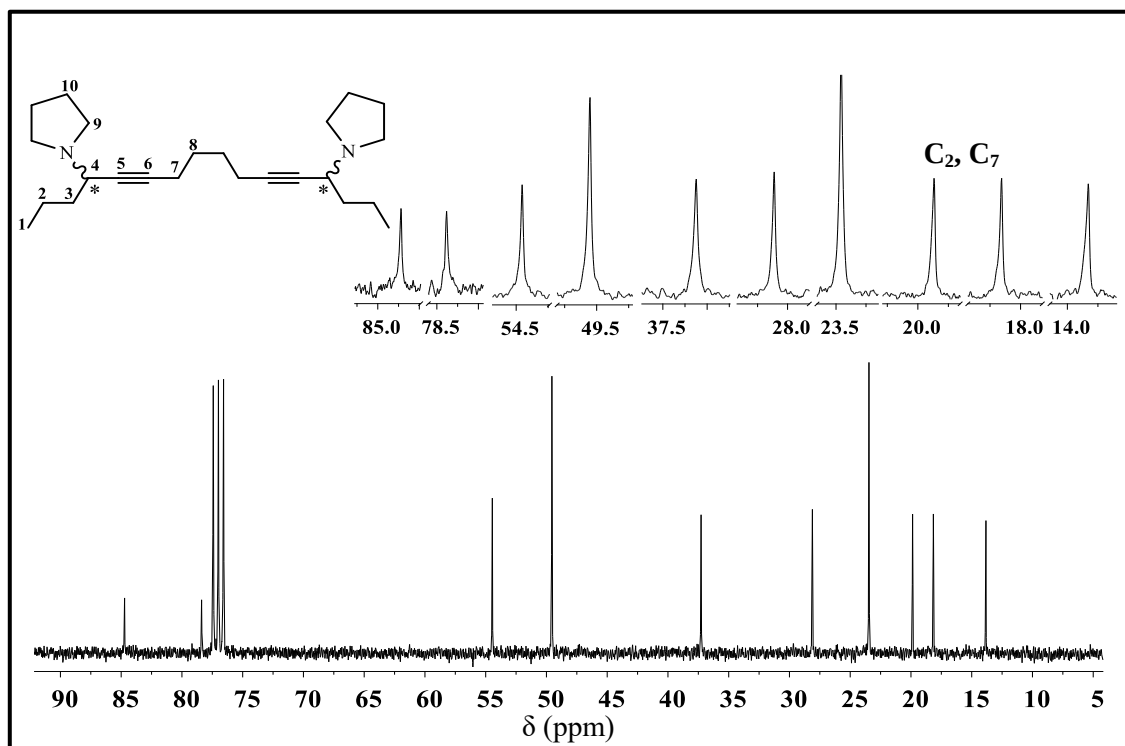


Figura 46: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP₅ en CDCl_3 .

La figura 47.A muestra el espectro de masas para BP₅, donde se observa el pico base a 357,32 m/z correspondiente al ion molecular $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2+\text{H}]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₅ más la ganancia de un protón. Seguidamente, a 179 m/z se muestra un pico que se ajusta a la especie iónica $[\text{P}-(\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N})]^+$ atribuido a la fragmentación simétrica a través de la cadena alifática de BP₅. Adicionalmente, se observa un pico con una relación masa/carga de 358,33 m/z con una abundancia relativa de 22 %, correspondiente a la contribución isotópica del ^{13}C .

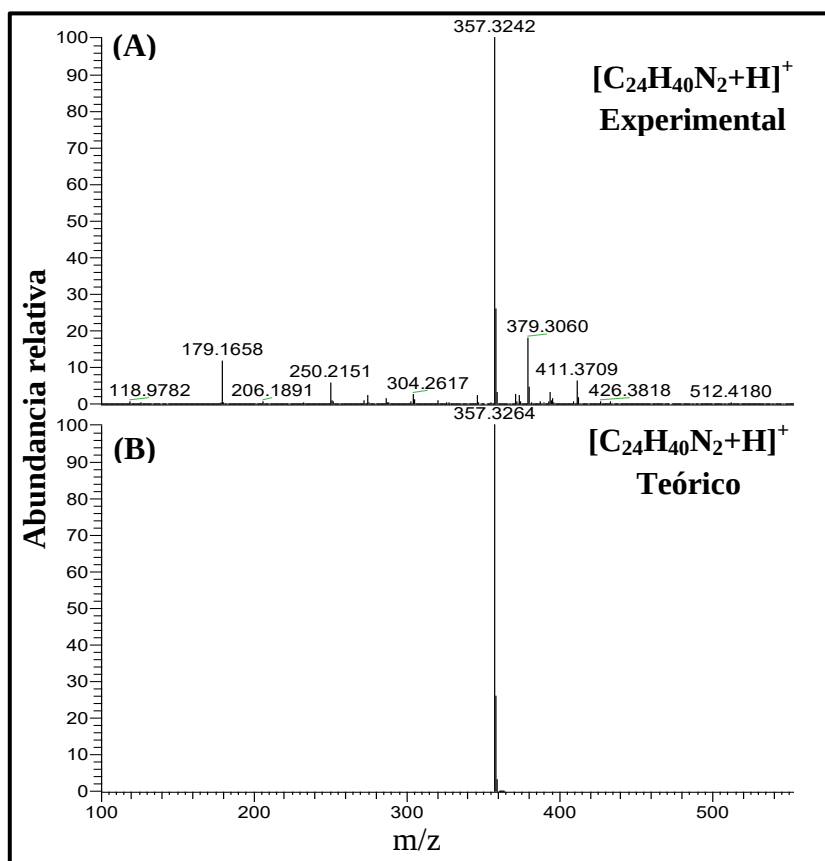


Figura 47: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₅ en metanol.

4.2.9. Síntesis y caracterización de la bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (BP₆)

La bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (BP₆) se sintetizó a partir de la reacción de acoplamiento-A³ del butiraldehído, la morfolina y el octa-1,7-diino (Fig. 48). El compuesto se obtuvo como un aceite amarillo, con un rendimiento de 40 %, y su caracterización se realizó mediante espectrometría de masas y espectroscopia RMN de ¹H, ¹³C y DEPT-135.

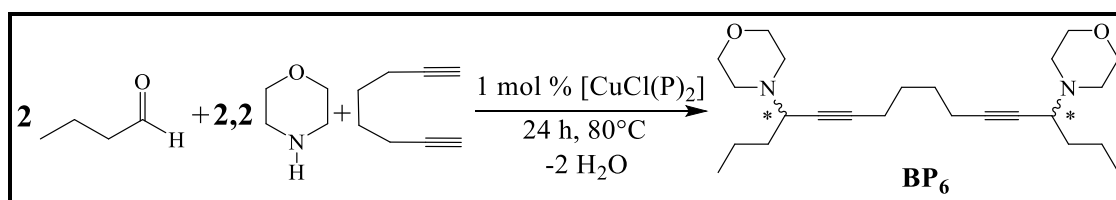


Figura 48: Esquema de reacción para la síntesis de la bis-propargilamina bis-propargilamina *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (BP₆).

El espectro de RMN de ¹H para la bis-propargilamina BP₆ (Fig. 49), muestra la señal más desapantallada a 3,66 ppm asignada a los protones metilénicos H₁₀ adyacentes a los átomos de oxígeno de los anillos morfolina. Los protones H₄ de los carbonos asimétricos sustituidos por los anillos morfolina, los grupos alquinos y las cadenas alifáticas respectivas, se aprecian a 3,19 ppm como un multiplete, mientras que entre 2,65 y 2,35 ppm se observan un par de multipletes correspondientes a los

protones H_9 adyacentes a los átomos de nitrógeno, como lo fue observado para BP₄. La señal multiplete correspondiente a los protones metilénicos H_7 adyacentes a los grupos alquinos respectivos se muestran a 2,20 ppm, seguida de un multiplete entre 1,65 y 1,25 ppm que corresponde a las señales solapadas de los protones metilénicos H_2 , H_3 y H_8 . La señal más apantallada del espectro se muestra como un triplete ($J_{H_1-H_2} = 7,1$ Hz) a 0,86 ppm asignado a los protones metilos H_1 .

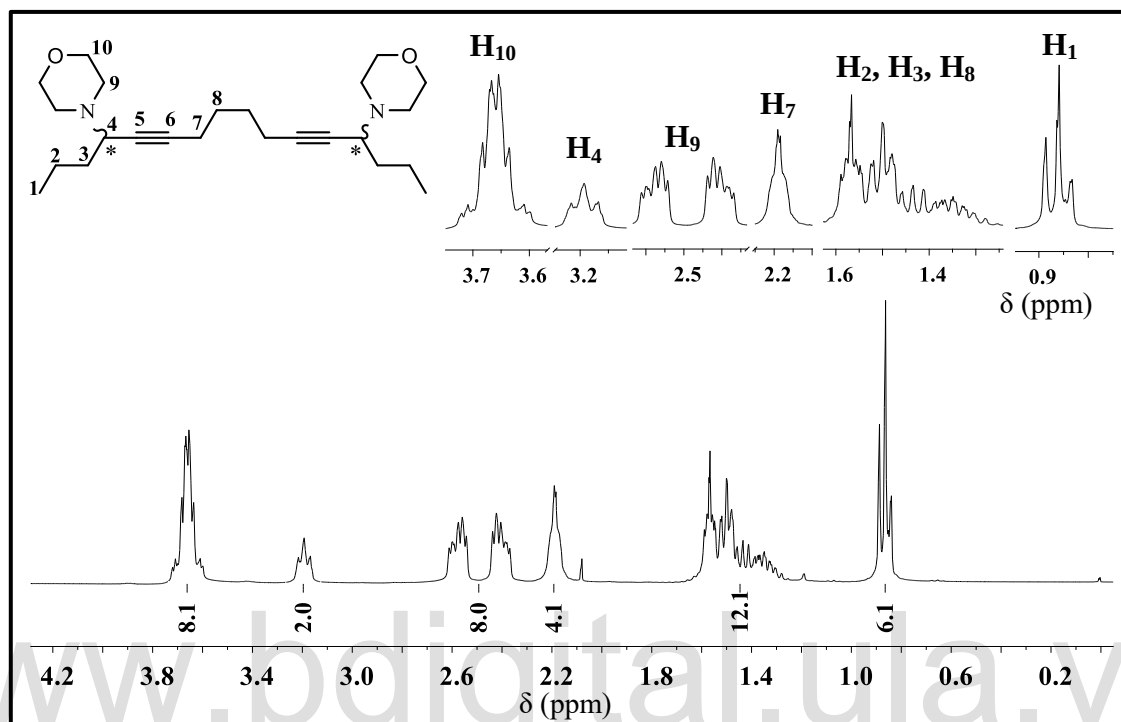


Figura 49: Espectro de RMN de 1H de la bis-propargilamina BP₆ en $CDCl_3$.

El espectro de RMN de ^{13}C para BP₆ (Fig. 50) muestra a 85,47 y 77,51 ppm las dos señales características para los carbonos acetilénicos con hibridación sp C_5 y C_6 respectivamente. Las señales pertenecientes a los carbonos C_7 adyacentes a los átomos de oxígeno de los anillos morfolina y a los carbonos asimétricos C_4 se observan a 67,02 y 57,32 ppm respectivamente, para esta asignación se empleó la técnica DEPT-135 (Fig. 51), observando a los carbonos metilénicos C_7 opuestos a la fase, contrario a como se observan los carbonos metinos C_4 . La señal asignada a los carbonos C_9 adyacentes a los átomos de nitrógeno se muestran a 49,51 ppm, mientras que a 35,17 ppm se observa la señal asignada a los carbonos metilénicos C_3 en posición β a los grupos amina. Por último, a campo alto en la zona alifática (entre 28,07 y 18,23 ppm), se observan tres señales asignadas a los carbonos metilénicos C_2 , C_7 y C_8 , seguidas de la señal correspondiente a los carbonos terminales C_1 de la cadena alifática a 13,73 ppm.

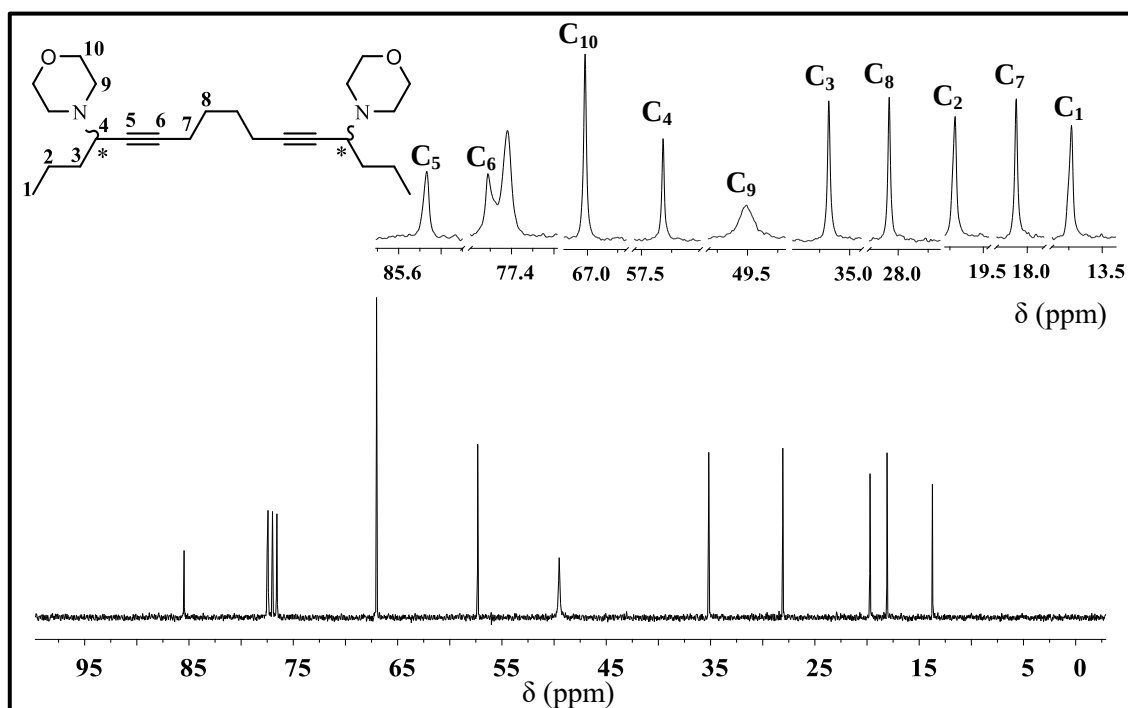


Figura 50: Espectro de RMN de ^{13}C de la bis-propargilamina BP₆ en CDCl_3 .

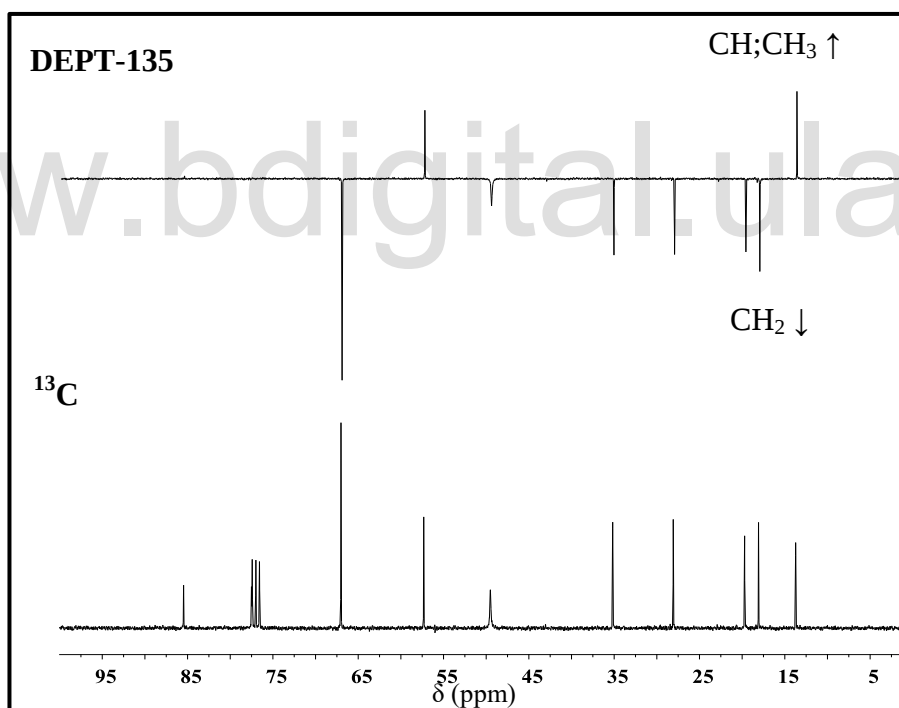


Figura 51: Espectro de RMN DEPT-135 de la bis-propargilamina BP₆ en CDCl_3 .

Por su parte, el espectro de masas para BP₆ (Fig. 52.A) muestra un pico con una relación masa/carga de 389,31 m/z correspondiente al ion molecular $[\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$, el cual se ajusta a la masa molecular calculada para la bis-propargilamina BP₆ más la ganancia de un protón. Seguidamente, se observa un pico a 390,32 m/z con una abundancia relativa de 26 %, correspondiente a la contribución isotópica del ^{13}C . Adicionalmente, a 195 m/z se muestra un pico que concuerda con la

especie iónica $[P-(C_{12}H_{20}NO)]^+$ correspondiente a la fragmentación simétrica a través de la cadena alifática de BP₆.

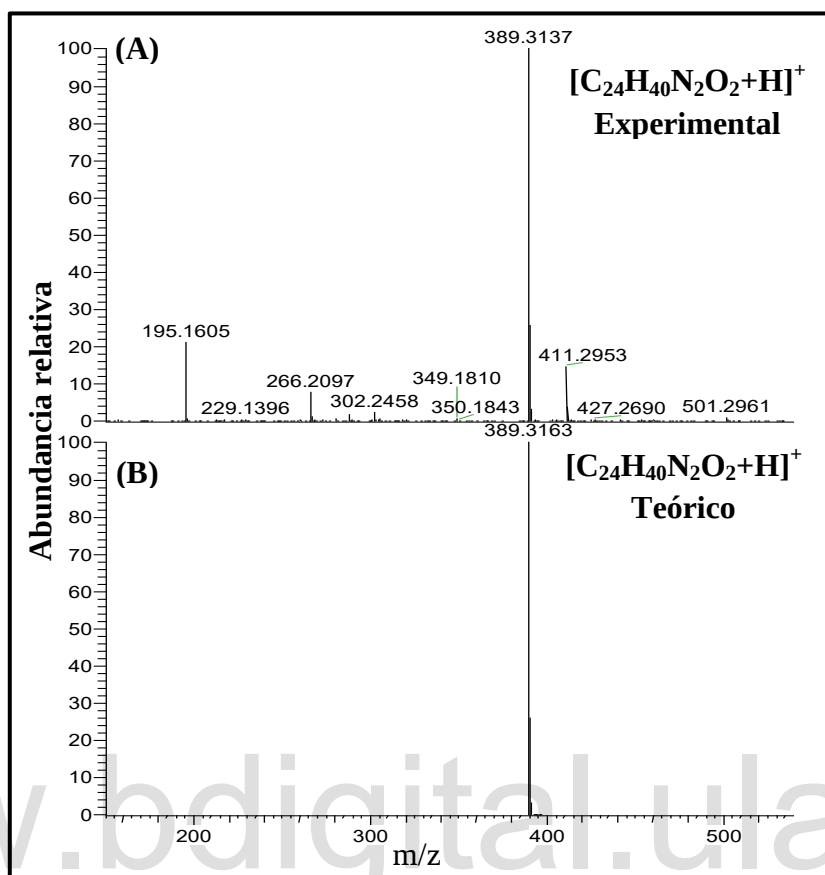


Figura 52: Espectro de masas de la bis-propargilamina BP₆ en metanol.

CAPITULO V - CONCLUSIONES

El complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) se sintetizó a partir de la reacción de CuCl con el ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P) en una relación estequiométrica de 1:2 a 50°C y empleando CHCl_3 como solvente, obteniéndose como un sólido naranja con un 60% de rendimiento.

Los datos espectroscópicos obtenidos para el complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), corresponden a un complejo mononuclear de cobre (I) con un ligando cloruro y dos ligandos fosfol (P), coordinados al centro metálico a través del par de electrones libres del átomo de fósforo

El complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol), resultó ser un catalizador activo para promover la reacción de doble-acoplamiento A^3 entre el aldehídos aromáticos y alquílicos, aminas secundarias cíclicas (piperidina, pirrolidina y morfolina) y el octa-1,7-diino, bajo condiciones libre de solvente, empleando 1 mol % de carga catalítica por un periodo de 24 horas.

Las bis-propargilaminas 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (**BP₁**), 1,10-difenil-1,10-di(pirrolidin-*N*-il)deca-2,8-diino (**BP₂**) y 1,10-dimorfolino-1,10-difenildeca-2,8-diino (**BP₃**) se sintetizaron a partir de la reacción de doble-acoplamiento A^3 y se aislaron como sólidos y aceites amarillos-ámbar, con rendimientos entre 60-82 %, mientras que las bis-propargilaminas *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipiperidina (**BP₄**), *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dipirrolidina (**BP₅**) y *N,N'*-(hexadeca-5,11-diin-4,13-diil)dimorfolina (**BP₆**) se aislaron como aceites amarillos con rendimientos entre 19-40 %.

La mono-propargilamina *N*-(1-fenilnona-2,8-diin-1-il)piperidina (**MP₁**) se aisló como un intermediario de la síntesis de **BP₁** producto del mono-acoplamiento A^3 , al emplear poca carga catalítica (0,5 mol %) y solvente en la reacción, obteniéndose como un aceite amarillo con un rendimiento del 21% en el mayor de los casos.

La actividad del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) para promover la reacción de doble-acoplamiento A^3 fue de 82/3,4 h^{-1} en criterios de TON y TOF respectivamente, esto aunado a las condiciones libres de solvente empleadas para la síntesis de diferentes bis-propargilaminas, lo convierten en un procedimiento altamente atractivo y beneficioso respecto a otras metodologías, desde el punto de vista de la química verde.

CAPITULO VI - APÉNDICES

6.1. Síntesis y caracterización del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino

El precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino se preparó mediante la reacción de acoplamiento de Sonogashira [42] (Fig. 53), entre el halogenuro de arilo 2-iodotiofeno y el octa-1,7-diino, en presencia de NEt_3 y los catalizadores CuI y $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco, con un rendimiento de 96 %, y su caracterización se realizó mediante espectroscopia RMN de ^1H y ^{13}C .

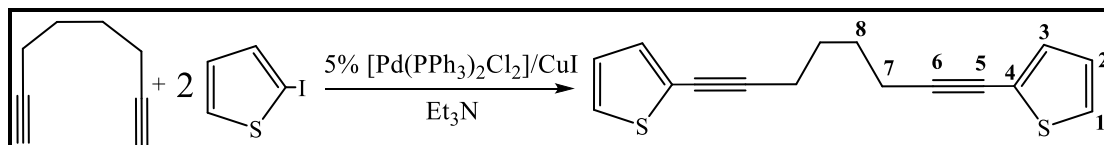


Figura 53: Esquema de reacción para la síntesis del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino.

El espectro RMN de ^1H del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino (Fig. 54), muestra entre 7,15 y 6,92 ppm tres señales *dd* correspondientes a los 3 protones del anillo tiofeno acoplados entre sí ($J_{\text{H}_1-\text{H}_3} = 1,10$ Hz; $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 5,18$ Hz; $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 3,57$ Hz), mientras que a 2,48 y 1,75 ppm se observan H_7 y H_8 respectivamente, como 2 señales multipletes que integran para dos protones cada una. El espectro obtenido concuerda con el reportado en la literatura [7, 26], así como los valores para las constantes de acoplamiento protón-protón del anillo tiofeno [45].

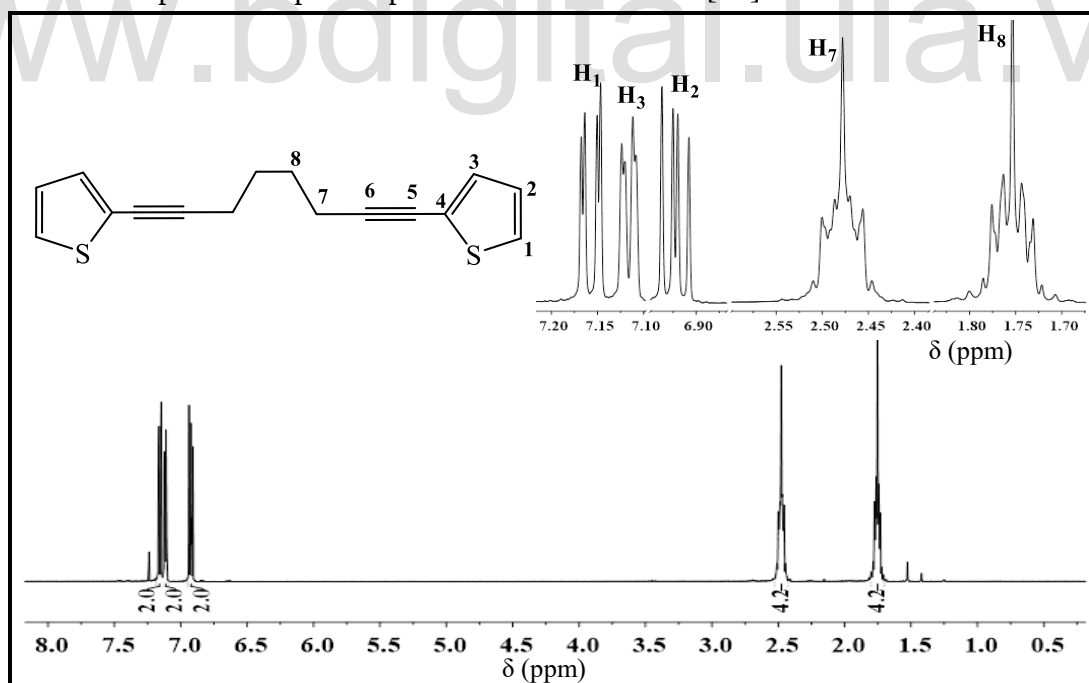


Figura 54: Espectro de RMN de ^1H del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 55), muestra 8 señales correspondientes a los 16 carbonos del diino, debido a la simetría del mismo. A campo bajo (131,06 – 93,85 ppm) se observan 4 señales correspondientes a los carbonos del anillo tiofeno. Seguidamente a 93,85 y 74,12 ppm aparecen un par

de señales cuyo desplazamiento es característico de los carbonos con hibridación sp del alquino, C_5 y C_6 respectivamente. En la zona alifática se aprecian las señales de los carbonos C_8 y C_7 con hibridación sp^3 (27,73 y 19,30 ppm respectivamente).

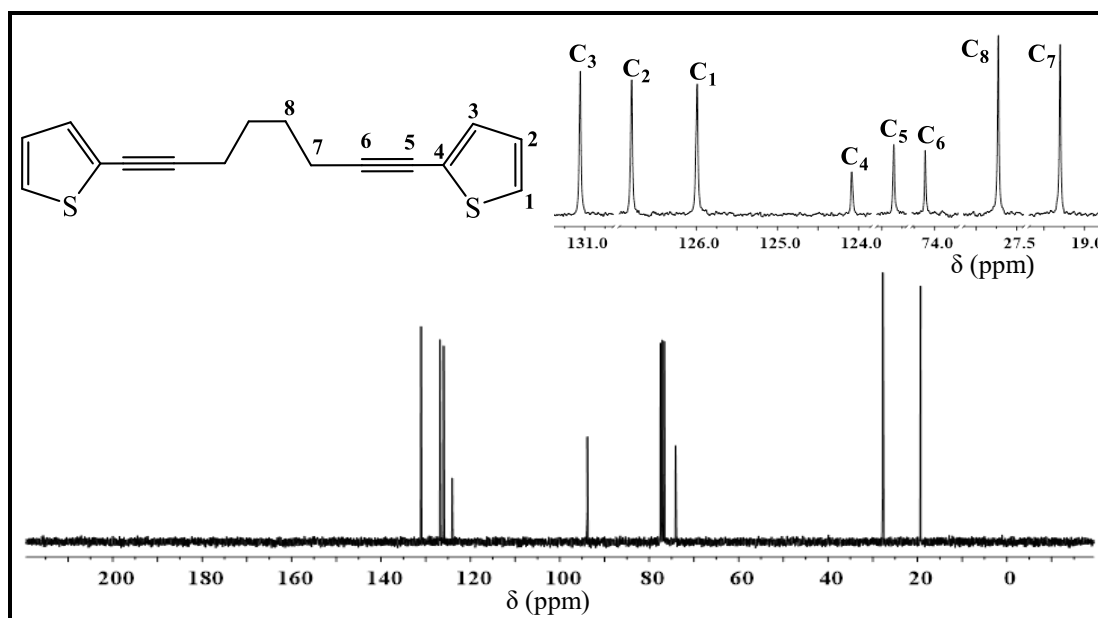


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C del precursor diínico 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino en CDCl_3 .

6.2. Síntesis y caracterización del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P)

La síntesis del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P) se realizó empleando el método Fagan-Nugent [23] (Fig. 56), a través del acoplamiento intramolecular oxidativo del diino funcionalizado 1,8-di(2-tionil)octa-1,7-diino y el complejo $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$, el cual genera un intermediario circonociclopentadieno (muy sensible al aire y a la humedad), que posteriormente reacciona con una base dihalogenofosfina (PPh_3Br_2). El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo-naranja, con un rendimiento de 44%, y su caracterización se realizó mediante espectroscopia RMN de ^{31}P , ^1H y ^{13}C .

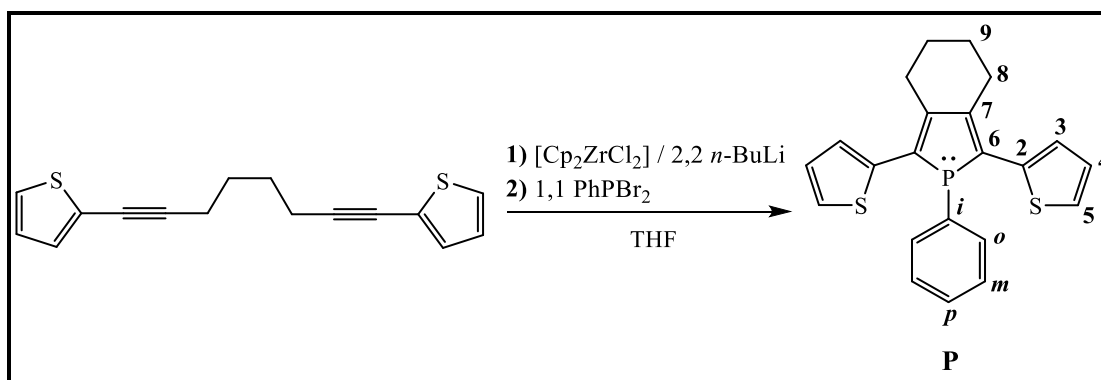


Figura 56: Esquema de reacción para la síntesis del ligando 2,5-bis(2-tionil)[3,4]ciclohexano-1-fenilfosfol (P).

El espectro RMN de ^{31}P del ligando P, mostró una señal singlete ubicada en 12,15 ppm (Fig. 57), cuyo desplazamiento coincide con el reportado en la literatura [7, 26, 44].

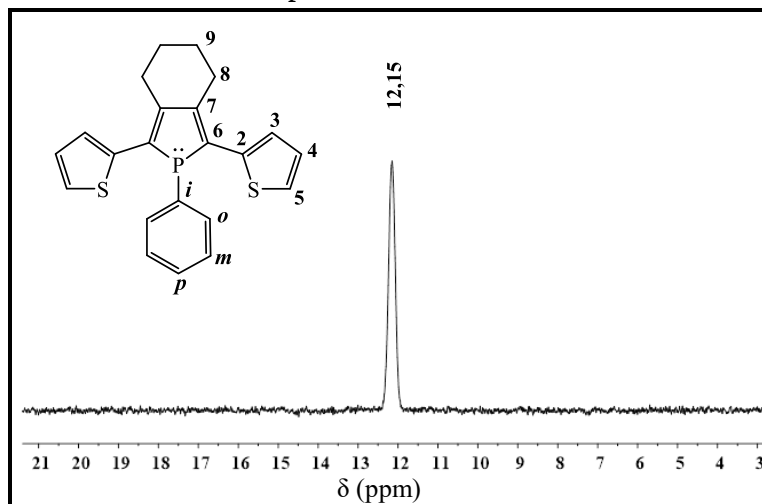


Figura 57: Espectro de RMN de ^{31}P del ligando P en CDCl_3 .

El espectro RMN de ^1H (Fig. 58) muestra los protones fenílicos entre 7,43 y 7,22 ppm como multipletes, mientras que entre 7,17 y 6,92 ppm se aprecian tres señales que corresponden a los protones del anillo tiofeno H_5 , H_3 y H_4 , los cuales están acoplados con el átomo de fósforo. A campo alto (2,88 y 1,82 ppm) se observan dos señales multipletes, que corresponden a los protones alílicos (H_8) y metilénicos (H_9) respectivamente.

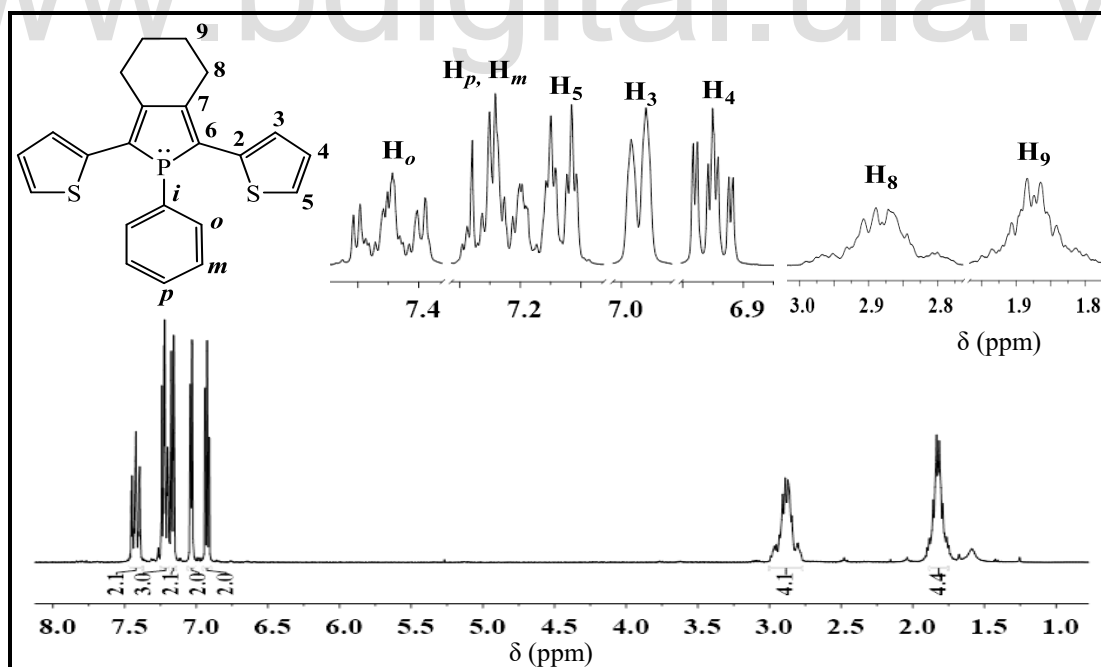


Figura 58: Espectro de RMN de ^1H del ligando P en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^{13}C del ligando P (Fig. 59), coincide con el reportado en la literatura [7, 26, 44], mostrando 12 señales que confirman la simetría de la molécula, las cuales corresponden a

los 22 carbonos del ligando P, y con valores de constantes de acoplamiento carbono-fósforo similares a las reportadas [44]. A campo bajo se muestran 10 señales asignadas a los carbonos de los anillos fosfol, fenilo y tionilo, mientras que a campo alto se observan las 2 señales restantes, correspondientes a los carbonos alílicos y metilénicos.

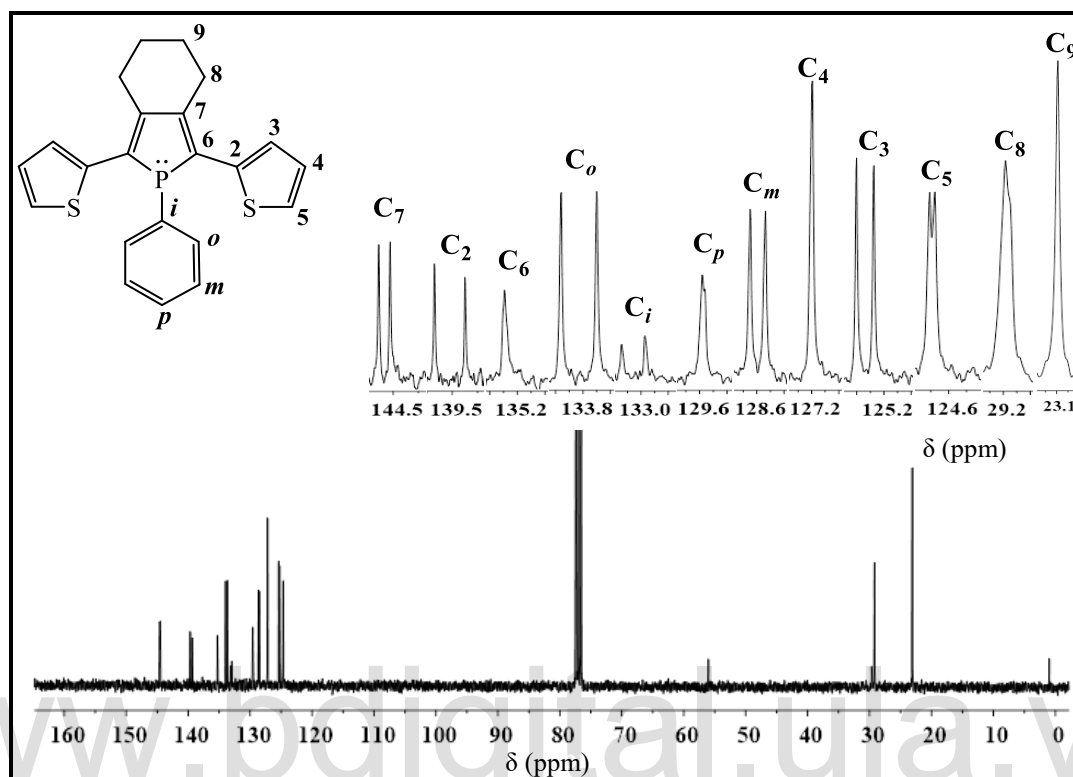


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C del ligando P en CDCl_3 .

6.3. Estructura molecular reportada del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol)

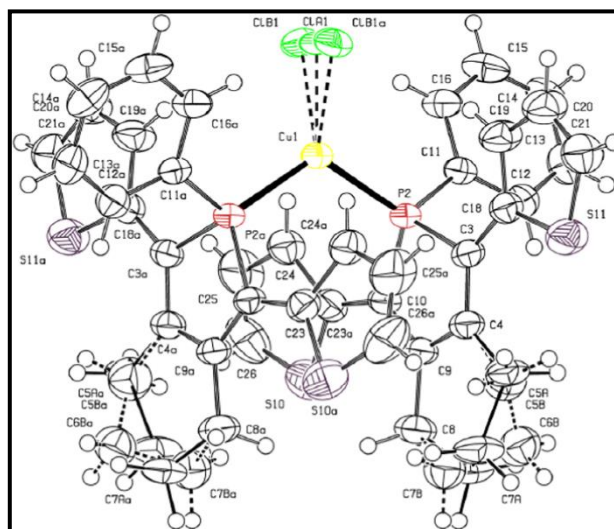


Figura 60: Imagen ORTEP reportada de la estructura molecular del complejo $[\text{CuCl}(\text{P})_2]$ (P = bis-tionilfosfol) [46].

6.4. Espectro RMN-COSY de la bis-propargilamina 1,10-difenil-1,10-di(piperidin-*N*-il)deca-2,8-diino (BP₁)

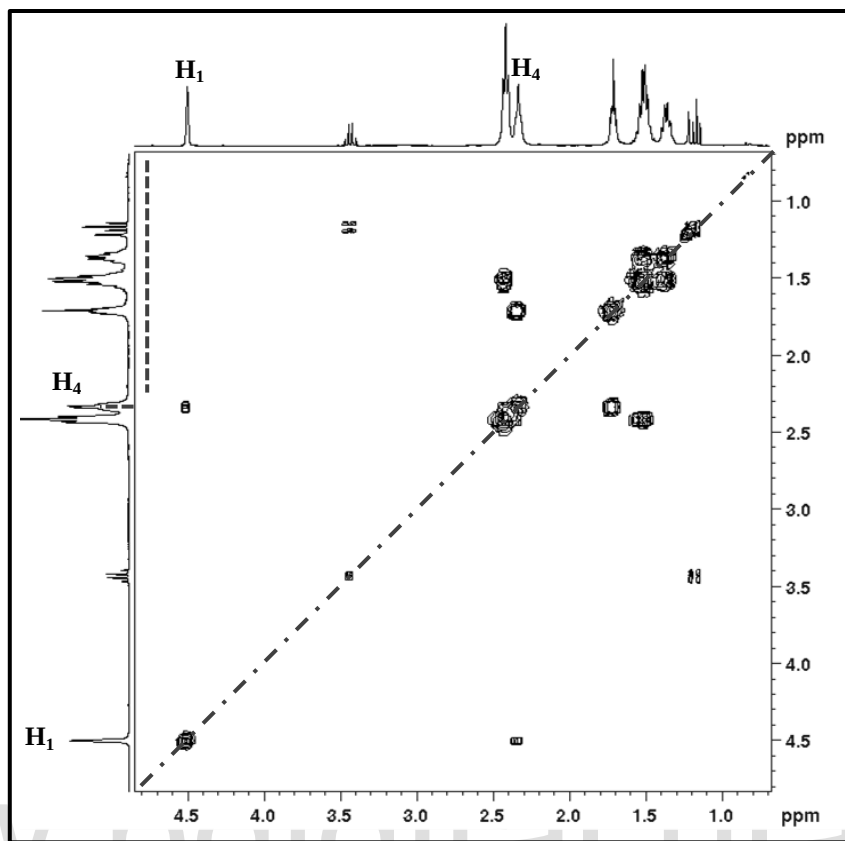


Figura 61: Ampliación del espectro RMN-COSY de la bis-propargilamina BP₁ en CDCl₃.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Y. Liu, "Recent advances on diversity oriented heterocycle synthesis via multicomponent tandem reactions based on A 3 coupling.," *ARKIVOC*, no. I, pp. 1–20, 2014.
- [2] P. H. Yu, B. A. Davis, X. Zhang, D. M. Zuo, J. Fang, C. T. Lai, X. M. Li, I. A. Paterson, and A. A. Boulton, "Neurochemical , neuroprotective and neurorescue effects of aliphatic N-methylpropargylamines ; new MAO-B inhibitors without amphetamine-like properties," *Prog. Brain Res.*, vol. 106, pp. 113–121, 1995.
- [3] V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko, and E. V. Van Der Eycken, "A walk around the A 3 -coupling," *Chem. Soc. Rev*, vol. 41, pp. 3790–3807, 2012.
- [4] R. Cioc, E. Ruijter, and R. Orru, "Multicomponent Reactions: Advanced Tools for Sustainable Organic Synthesis," *Green Chem*, vol. 16, 2014.
- [5] A. Grirrane, H. García, A. Corma, and E. Álvarez, "Cationic Copper (I) Complexes as Highly Efficient Catalysts for Single and Double A 3 -Coupling Mannich Reactions of Terminal Alkynes : Mechanistic Insights and Comparative Studies with Analogous Gold (I) Complexes," *Chem. Eur. J.*, vol. 20, no. I, pp. 1–13, 2014.
- [6] Y. Otero and A. Arce, "Fosfoles en la química de coordinación," *Av. en Química*, vol. 7, no. 3, pp. 193–214, 2012.
- [7] R. Rivera, "Evaluación catalítica de complejos de Cu(I)-fosfol en la síntesis de propargilaminas mediante reacciones de acoplamiento de tres componentes," Trabajo Especial de Grado de Licenciatura, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, 2016.
- [8] R. Contreras, "Química verde: Haciendo química amigable con el medioambiente," 1st ed. Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes: Editorial Litorama, 2014.
- [9] G. Wittig and G. Greissler, "For the reaction of the way pentaphenyl-phosphors and some derivatives," *European J. Org. Chem.*, vol. 580, no. 1, pp. 44–57, 1953.
- [10] F. C. Leavitt, T. A. Manuel, and F. Johnson, "Novel Heterocyclo Pentadienes," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 3420, no. 1957, pp. 3163–3164, 1959.
- [11] F. Mathey, C. Charrier, H. Bonnard, and G. De Lauzon, "Proton [1, 5] shifts in P-unsubstituted 1H-phospholes. Synthesis and chemistry of 2H-phosphole dimers," *Accurate Predict. Nonpolar Solvation Free Energies Require Explic. Consid. Bind. Hydration*, vol. 105, no. 5, pp. 6871–6877, 1983.
- [12] P. Coggon, L. D. Quin, A. T. Mcphail, and J. F. Engel, "Molecular Structure of 1-Benzylphosphole by X-Ray Analysis," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 567, no. 7, pp. 5779–5780, 1970.
- [13] L. Nyulász and Z. Benkő, "Aromatic Phosphorus Heterocycles," *Top. Heterocycl. Chem.*, vol. 10, pp. 27–82, 2007.

- [14] J. Rodríguez López, C. R. Nieto, and S. Merino, "Fosfoles como nuevos materiales luminiscentes," *An. Quim*, vol. 108, pp. 29–38, 2012.
- [15] W. Egan, R. Tang, G. Zon, and K. Mislow, "Barriers to pyramidal inversion at phosphorus in phospholes, phosphindoles, and dibenzophospholes," *J. Am. Chem. Soc.*, no. 10, pp. 6205–6216, 1971.
- [16] L. Nyulászi, "Aromaticity of phosphorus heterocycles," *Chem. Rev.*, vol. 101, no. 5, pp. 1229–1246, 2001.
- [17] F. Mathey, "The Organic Chemistry of Phosphoies," *Chem. Rev.*, vol. 88, pp. 429–453, 1988.
- [18] L. D. Quin, "Five-membered rings. Phospholes: Early Literature 1953–1994," in *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry*, Elsevier., 2001, pp. 219–305.
- [19] L. D. Quin and G. S. Quin, "Five-membered rings. Phospholes: Recent literature 1994-mid-1999.," in *Phosphorus-Carbon Heterocyclic Chemistry*, Elsevier., 2001, pp. 307–362.
- [20] Y. Matano and H. Imahori, "Design and synthesis of phosphole-based pi systems for novel organic materials.," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 7, no. 7, pp. 1258–1271, 2009.
- [21] A. Breque, F. Mathey, and P. Savignac, "An improved One-Pot Synthesis of Phospholes," *Georg Thieme Verlag*, vol. 53, no. 9, pp. 983–985, 1981.
- [22] G. Märkl and R. Potthast, "A Simple Synthesis of Phospholes," *Angew. Chem., Int. Ed.*, vol. 49, no. 1, p. 5020, 1967.
- [23] P. J. Fagan and W. A. Nugent, "Synthesis of main group heterocycles by metallacycle transfer from zirconium," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 110, no. 7, pp. 2310–2312, 1988.
- [24] C. Hay, D. Le Vilain, V. Deborde, R. Réau, and L. Toupet, "2,5-Di(2-pyridyl)phospholes: model compounds for the engineering of π -conjugated donor–acceptor co-oligomers with a chemically tunable HOMO–LUMO gap," *Chem. Commun.*, vol. 806, no. 4, pp. 345–346, 1999.
- [25] M. Sebastian, M. Hissler, C. Fave, J. Rault-Berthelot, C. Odin, and R. Réau, "Phosphole-modified poly(thiophene)s: Unique postfunctionalizable conjugated polymers that sense elemental chalcogenides," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 45, no. 37, pp. 6152–6155, 2006.
- [26] S. Bueno, "Síntesis de complejos de metales de transición con fosfoles y estudio de su posible interacción con los blancos de acción: ADN y ferriprotoporfirina," Trabajo Especial de Grado de Licenciatura, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, 2013.
- [27] S. Urig, K. Fritz-Wolf, R. Réau, C. Herold-Mende, K. Tóth, E. Davioud-Charvet, and K. Becker, "Undressing of phosphine gold(I) complexes as irreversible inhibitors of human disulfide reductases," *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 45, no. 12, pp. 1881–1886, 2006.
- [28] S. Welsch, C. Lescop, M. Scheer, and R. Réau, "AgI bimetallic molecular clips with adaptive coordination behavior for supramolecular chemistry," *Inorg. Chem.*, vol. 47, no. 19, pp. 8592–

8594, 2008.

- [29] S. Welsch, B. Nohra, E. V. Peresypkina, C. Leseop, M. Seheer, and R. Réau, "Chemistry of bridging phosphanes: A comparative study within Cu I-AgI-AuI triad-based homonuclear dimers," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 15, no. 18, pp. 4685–4703, 2009.
- [30] D. Joly, D. Tondelier, V. Deborde, B. Geffroy, M. Hissler, and R. Réau, "Phosphole-based π -conjugated electroluminescent materials for OLEDs," *New J. Chem.*, vol. 34, no. 8, p. 1603, 2010.
- [31] D. S. Ermolat'ev, H. Feng, G. Song, and E. V. Van Der Eycken, "Copper (I) -Catalyzed Decarboxylative Coupling of Propiolic Acids with Secondary Amines and Aldehydes," *European J. Org. Chem.*, no. I, pp. 5346–5350, 2014.
- [32] L. Zani and C. Bolm, "Direct addition of alkynes to imines and related C=N electrophiles : A convenient access to propargylamines," *Chem. Commun.*, pp. 4263–4275, 2006.
- [33] J. J. McNally, M. A. Youngman, and S. L. Dax, "Mannich Reactions of Resin-Bound Substrates: 2. A Versatile Three-Component Solid-Phase Organic Synthesis Methodology," *Tetrahedron Lett.*, vol. 39, pp. 967–970, 1998.
- [34] A. Organic, B. C. January, M. J. Aliaga, D. J. Ramón, M. Yus, J. Aliaga, D. J. Ram, and M. Yus, "ChemInform Abstract : Impregnated Copper on Magnetite : An Efficient and Green Catalyst for the Multicomponent Preparation of Propargylamines under Solvent-Free Conditions Impregnated copper on magnetite: an efficient and green catalyst for the multicomp," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 8, no. April 2010, pp. 43–46, 2010.
- [35] H. Naeimi and M. Moradian, "Tetrahedron : Asymmetry Thioether-based copper (I) Schiff base complex as a catalyst for a direct and asymmetric A 3 -coupling reaction," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 25, no. 5, pp. 429–434, 2014.
- [36] S. B. Park and H. Alper, "An efficient synthesis of propargylamines via C-H activation catalyzed by copper(I) in ionic liquids.," *Chem. Commun.*, no. 10, pp. 1315–7, 2005.
- [37] Y. Ju, C. Li, and R. S. Varma, "Microwave-assisted Cu (I) Catalyzed Solvent-free Three Component Coupling of Aldehyde , Alkyne and Amine," *QSAR Comb. Sci.*, no. I, pp. 891–894, 2004.
- [38] C. Thaumazet, M. Melaimi, L. Ricard, F. Mathey, and P. Le Floch, "A cationic 1-(2-methylpyridine)phosphole cymene ruthenium chloride complex as an efficient catalyst in the transfer hydrogenation of ketones," *Organometallics*, vol. 22, no. 8, pp. 1580–1581, 2003.
- [39] I. Odinets, T. Körtvélyesi, T. Kégl, L. Kollár, and G. Keglevich, "Rh complexes of 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)-3-methyl-1H-phosphole: preparation and use as catalysts in the hydroformylation of styrene," *Transit. Met. Chem.*, vol. 32, no. 3, pp. 299–303, 2007.
- [40] D. Perrin and F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ra ed. Londres: Pergamon

Press, 1989.

- [41] A. Finch, P. J. Gardner, and K. Gupta, "Studies on Phenylphosphorus Dihalides," *J. Chem. Soc.*, vol. B, pp. 1162–1164, 1966.
- [42] R. Chinchilla and C. Najera, "Recent advances in Sonogashira reactions," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, no. 10, pp. 5084–5121, 2011.
- [43] C. Hay, M. Sauthier, V. Deborde, M. Hissler, L. Toupet, and R. Réau, "A bridging ligand featuring terminal 2-pyridylphosphole moieties: Synthesis, optical properties and Ru(II)-complex," *J. Organometallic Chem.*, vol. 643–644, pp. 494–497, 2002.
- [44] C. Hay, M. Hissler, C. Fischmeister, J. Rault-Berthelot, L. Toupet, L. Nyulászi, and R. Réau, "Phosphole-Containing π -Conjugated Systems: From Model Molecules to Polymer Films on Electrodes," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 7, no. 19, pp. 4222–4236, 2001.
- [45] E. Pretsch, P. Bühlmann, and C. Affolter, *Structure Determination of Organic Compounds Tables of Spectral Data*, 3rd ed. New York, 2000.
- [46] S. Alfonso, S. González, A. R. Higuera-padilla, A. Vidal, M. Fernández, P. Taylor, I. Urdanibia, A. Reiber, Y. Otero, and W. Castro, "Inorganica Chimica Acta A new complex of copper-phosphole . Synthesis , characterization and evaluation of biological activity," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 453, pp. 538–546, 2016.

www.bdigital.ula.ve