



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza



Trabajo final de máster

"Funcionalización catalítica de amoníaco por complejos de metales del grupo del platino con ligandos pinza: estado del arte y nuevos avances en la activación N-H selectiva de NH_3 "

Autor: Pedro Jurado Casorrán

Dirigido por Dr. Miguel Ángel Casado

Septiembre de 2020

Realizado en el Departamento de Química Inorgánica - Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea.
Grupo Catálisis Homogénea por Compuestos Organometálicos

RESUMEN:

El amoniaco se presenta como una alternativa muy ventajosa a las fuentes de nitrógeno tradicionalmente empleadas en la síntesis orgánica al ser económica, abundante y fácilmente disponible, pero que también muestra ciertas limitaciones como su falta de reactividad que requerirá de futuras investigaciones en el campo de la catálisis homogénea.

En este trabajo se describe el avance que han experimentado los diferentes procesos de funcionalización catalítica de amoniaco para formar valiosas aminas primarias como son la aminación reductora de compuestos carbonílicos, la aminación de alcoholes y aminas, la hidroaminación de sustratos insaturados, la aminación alílica de acetatos y carbonatos, y la aminación de enlace C–H de arenos. Esta revisión también aborda los diferentes factores que controlan la actividad y selectividad de estas transformaciones, así como los mecanismos que gobiernan en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Catálisis, amoniaco, metales del grupo del platino, aminación reductora, aminación de alcoholes, hidroaminación, aminación alílica, aminación de enlace C–H.

ABSTRACT:

Ammonia is presented as a very advantageous alternative to the nitrogen sources traditionally used in organic synthesis due to its low prize, abundancy and availability, but it also shows certain limitations such as its lack of reactivity that will require future research in the field of homogeneous catalysis.

This work describes the progress that the different processes of catalytic functionalization of ammonia have experienced to form valuable primary amines, such as the reductive amination of carbonyl compounds, the amination of alcohols and amines, the hydroamination of unsaturated substrates, the allylic amination of acetates and carbonates, and the C–H bond amination of arenes. This review also focuses on the different factors that control the activity and selectivity of these transformations, as well as the mechanisms that govern in each case.

KEYWORDS: Catalysis, ammonia, platinum group metals, reductive amination, amination of alcohols, hydroamination, allylic amination, C–H bond amination.

ÍNDICE

	PAG
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
II. PARTE BIBLIOGRÁFICA: Resultados y discusión.....	4
II.1. Aminación reductora.....	4
II.2. Aminación de alcoholes y aminas.....	8
II.2.1. Aminación de alcoholes	8
II.2.2. Aminación de aminas.....	14
II.3. Hidroaminación	15
II.4. Aminación alílica.....	22
II.5. Aminación de enlace C–H.....	25
III. CONCLUSIONES	30
IV. ANEXOS.....	31
IV. ANEXO 1: PARTE EXPERIMENTAL.....	31
IV. ANEXO 1.1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA. REACTIVOS	31
IV. ANEXO 1.2. PARTE EXPERIMENTAL. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS	31
IV. ANEXO 2: CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS	34
IV. ANEXO 3: ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS.....	36

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El presente trabajo de fin de máster corresponde a un trabajo de tipo 1, de carácter experimental en el laboratorio, reorientado a un trabajo de tipo 4, de carácter bibliográfico, como consecuencia de la pandemia de COVID-19.

El objetivo principal del trabajo consistía en el desarrollo, caracterización y estudio de nuevos catalizadores eficientes en procesos homogéneos de funcionalización de amoníaco mediante el empleo de un ligando tipo pinza $\text{py-2,6-(NH-P}^i\text{Pr)}_2$ (PN_3P) en combinación con metales del grupo del platino como rodio e iridio. Sin embargo, debido a que solo ha podido realizarse una pequeña parte del trabajo experimental, el cuerpo del TFM está dirigido hacia una revisión bibliográfica que aborda los diferentes procesos catalíticos de funcionalización de amoníaco para producir aminas. Para ello, se ha realizado una recopilación de diversos artículos científicos y un profundo análisis de los resultados recogidos en ellos.

Actualmente, es objeto de intensa investigación el desarrollo de nuevos catalizadores que permitan la activación de pequeñas moléculas como dihidrógeno (H_2), dinitrógeno (N_2), dióxígeno (O_2), monóxido de nitrógeno (NO), dióxido de carbono (CO_2), agua (H_2O), metano (CH_4) y amoníaco (NH_3).^[1] Estos sustratos son fuentes muy deseables de H, C, N y O ya que permiten realizar transformaciones con una elevada economía atómica, es decir, consiguen incorporar al máximo los átomos del sustrato en el producto minimizando los subproductos. Sin embargo, estas moléculas engañosamente sencillas presentan propiedades intrínsecas que dificultan su utilización como son su baja reactividad que les convierte en sustratos inertes si no son activados previamente. En nuestro grupo de *Catálisis Homogénea por Compuestos Organometálicos* de la Universidad de Zaragoza se viene trabajando en los últimos años en este campo, en particular en la transformación de CO_2 y NH_3 .

El amoníaco es una fuente de nitrógeno económica, abundante y fácilmente disponible. Industrialmente se produce principalmente mediante el proceso catalítico de Haber-Bosch, donde el N_2 y el H_2 gaseosos reaccionan a temperaturas ($500\text{ }^\circ\text{C}$) y presiones elevadas ($> 100\text{ bar}$) en presencia de un catalizador de Fe. Actualmente se están desarrollando versiones más eficientes de este proceso, como el Haber-Bosch electroquímico que permite un ahorro energético además de disminuir las emisiones de CO_2 ^[2] (ver Figura 1). La capacidad de producción mundial de amoníaco fue de 218 millones de toneladas en el año 2019 y se prevé que aumente hasta los 232 millones de toneladas en 2024, empleándose más del 80% para la producción de abonos y fertilizantes, según datos del informe sobre las “*Perspectivas para la Industria Mundial de Fertilizantes 2020-2024*” presentado por la Asociación Internacional de Fabricantes de Fertilizantes (IFA).^[3] Este porcentaje

[1] W. B. Tolman, *Activation of Small Molecules: Organometallic and Bioinorganic Perspectives*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006.

[2] V. Kyriakou, I. Garagounis, A. Vourros, E. Vasileiou, M. Stoukides. An Electrochemical Haber-Bosch Process. *Joule*. **2020**, *4*, 142–158.

[3] International fertilizer association. Fertilizer Outlook 2020–2024. Market Intelligence and Agriculture Services. Recuperado de <https://www.ifastat.org/market-outlooks>, 2020.

principalmente se divide en la producción de urea, nitrato de amonio y fertilizantes de fosfato (DAP/MAP; fosfato diamónico/fosfato monoamónico). El 20% restante se emplea como componente de plásticos, fibras y combustibles para cohetes (hidracina), así como materia prima en la producción a gran escala de ácidos inorgánicos (como el ácido nítrico), aminas orgánicas (como etanolaminas) y diversas sales de amonio. Estas reacciones requieren altas temperaturas y presiones y en la mayoría de los casos no son selectivas hacia la formación de un único producto. Este es el motivo por el cual en la síntesis orgánica el amoniaco no se ha implantado como una fuente habitual de nitrógeno, en contraste con su amplia utilidad industrial.

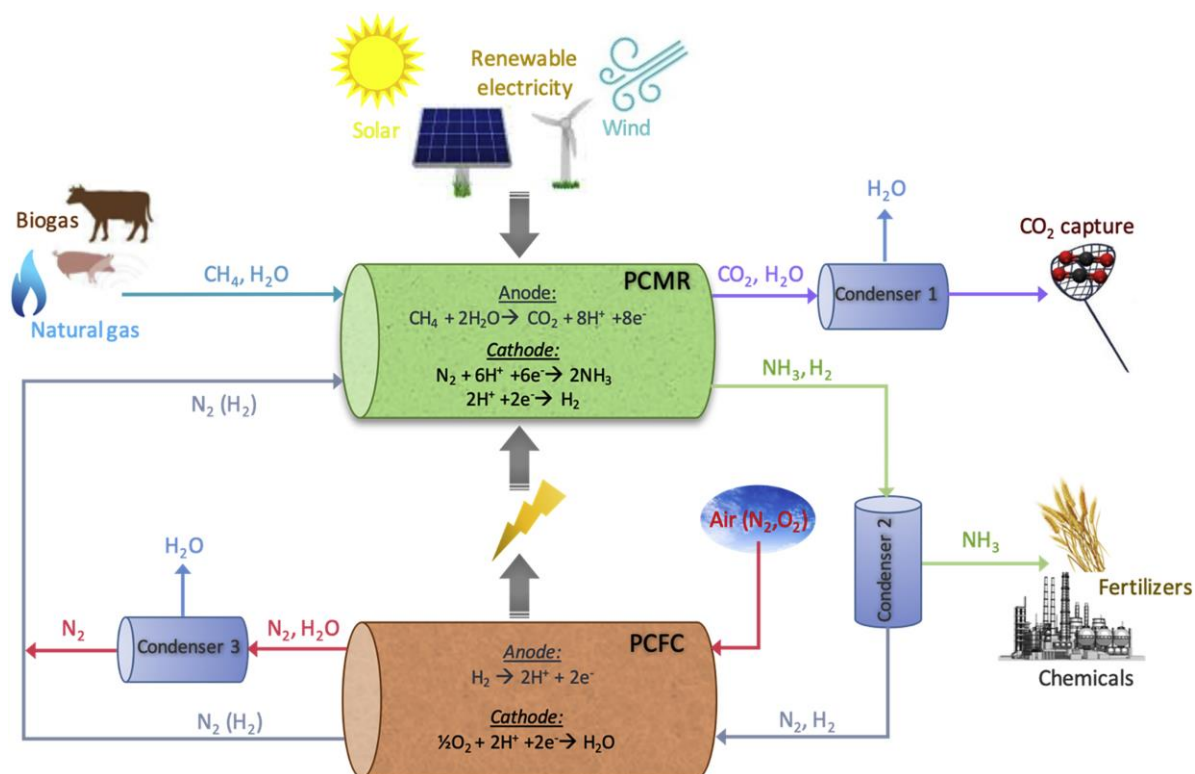


Figura 1. Diseño del proceso HB electroquímico.

Recientemente se están desarrollando catalizadores basados en complejos de metales de transición que permiten mejorar la reactividad y selectividad del NH_3 en muchas transformaciones deseadas. Estos procesos incluyen la aminación reductora de compuestos carbonílicos, la aminación de alcoholes y aminas, la hidroaminación de sustratos insaturados, la aminación alílica de acetatos y carbonatos, y la aminación de enlace C–H de arenos, para obtener en todos los casos valiosas aminas primarias (Figura 2). Todas estas transformaciones se tratan en esta revisión bibliográfica. También es de gran importancia la aminación de haluros de arilo con amoniaco,^[4,5] pero es un proceso tan amplio y documentado que supondría un trabajo aparte de este. Las aminas tienen una gran importancia en nuestra sociedad ya que se encuentran presentes en productos agroquímicos, medicamentos, productos activos y tintes.^[6] Además, las aminas primarias son intermediarios sintéticos muy valiosos. Sin embargo, el empleo de amoniaco directamente todavía supone un reto y

[4] Y. Aubin, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J. Renaud. Direct amination of aryl halides with ammonia. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39(11), 4130-4145.

[5] J. Schranck, A. Thili. Transition-Metal-Catalyzed Monoarylation of Ammonia. *ACS Catal.* **2018**, 8(1), 405-418.

[6] C. Fischer, B. Koenig, J. Beilstein. Palladium- and copper-mediated N-aryl bond formation reactions for the synthesis of biological active compounds. *Org. Chem.* **2011**, 7, 59–74.

requiere de futura investigación. De hecho, la formación de aminas primarias mediante la adición catalítica de amoníaco a olefinas y la producción de anilinas vía acoplamiento de amoniaco con arenos pertenecen a la lista de los diez objetivos más desafiantes de la catálisis.^[7]

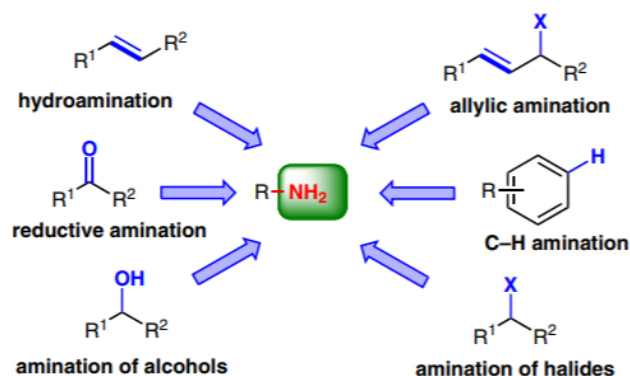


Figura 2. Aminaciones catalíticas con amoniaco para producir aminas primarias.

Desafortunadamente, son numerosas las reacciones catalizadas por metales de transición que no tienen lugar con amoniaco, pudiéndose atribuir esta falta de reactividad a diferentes causas. Primeramente, la fortaleza del enlace N–H en el amoníaco (107 kcal/mol) dificulta de sobremanera su activación por parte del centro metálico.^[8] En segundo lugar, la tendencia del catalizador a desactivarse mediante la formación de aductos ácido-base de Lewis altamente estables (complejos de amina de Werner) al coordinarse el amoniaco con el metal.^[9] De esta forma, el amoniaco se encuentra formando un complejo σ al unirse mediante el par de electrones libre del nitrógeno [$M-NH_3$]. En tercer lugar, el fácil desplazamiento por parte del amoniaco de los ligandos en el complejo metálico activo puede dar lugar a aminas metálicas menos reactivas. También influyen las propiedades ácido-base del amoniaco (baja acidez y basicidad moderada) que desfavorecen los intercambios de protones, ya sea hacia o desde el amoníaco. Otro factor que afecta negativamente a las aminaciones con amoniaco es la quimioselectividad, ya que las aminas primarias generadas suelen ser más reactivas que el propio amoniaco, lo que conduce a productos secundarios y terciarios no deseados. Finalmente, la necesidad de temperaturas o presiones elevadas que frecuentemente requieren las reacciones de funcionalización de amoniaco puede resultar un inconveniente económico ya que implica un equipamiento especial. La imposibilidad de realizar algunas transformaciones en condiciones subestequiométricas también supone un problema no solo económico sino también medioambiental por la cantidad de residuos generados, por lo que éste es un campo de la química que requerirá de futuras investigaciones que resuelvan las dificultades presentadas.

Este trabajo recopila el progreso reciente en la utilización de amoniaco como reactivo en procesos catalizados por metales de transición, comentando los desafíos abordados durante su desarrollo y haciendo hincapié en las limitaciones que todavía poseen.

[7] J. Haggin. Chemists Seek Greater Recognition for Catalysis. *Chem. Eng. News* **1993**, 71(22), 23–27.

[8] J. Klinkenberg, J. F. Hartwig. Catalytic Organometallic Reactions of Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50(1), 86–95.

[9] J. Kim, H. J. Kim, S. Chang. Synthetic Uses of Ammonia in Transition-Metal Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 16, 3201–3213.

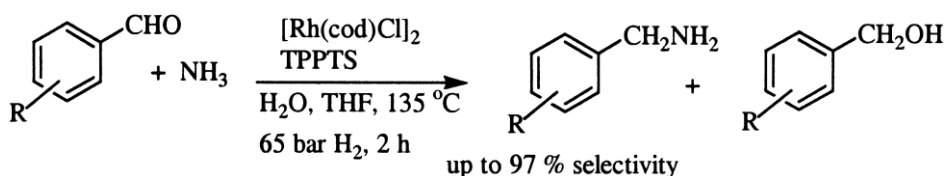
II. PARTE BIBLIOGRÁFICA: Resultados y discusión

Tras una exhaustiva labor de búsqueda bibliográfica se presenta una revisión actual sobre las diferentes formas de funcionalización catalítica de amoníaco por complejos del grupo del platino. Se realiza una clasificación en función de los diferentes tipos de transformaciones del amoníaco, siguiendo un orden que, en la medida de lo posible, permita enlazar un proceso con otro y comparar un catalizador con otro, así como un trabajo reciente con su antecesor, de forma que se aprecie claramente la evolución que ha experimentado este campo de la química. A lo largo del texto se abordarán asuntos como la actividad y selectividad de los catalizadores, así como los mecanismos que operan en estas transformaciones orgánicas.

II.1. Aminación reductora

La aminación reductora es una transformación que da acceso a la obtención de valiosas aminas primarias a partir de aldehídos, cetonas u otros compuestos carbonílicos. La reacción comienza con la condensación del grupo carbonilo con la fuente de amino (amoníaco o equivalente) para formar la imina y a continuación, se somete a una hidrogenación catalizada para generar la amina. Sin embargo, es conocido que la aminación reductora con amoníaco adolece de una pobre selectividad hacia la formación de aminas primarias. Este problema tiene varios orígenes. En primer lugar, se debe a que la amina primaria formada tiene un mayor carácter nucleófilo que el propio amoníaco, por lo que podrá producirse el ataque de la amina primaria sobre el carbonilo con la consiguiente formación de aminas secundarias y terciarias. También afecta negativamente a la selectividad la formación de los correspondientes alcoholes por hidrogenación directa del aldehído o cetona. Por último, la isomerización de la imina para formar la enamina también supone un obstáculo para la obtención selectiva de aminas primarias.

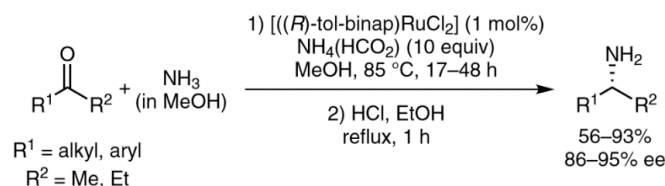
En 2002, Beller y su grupo presentaron un trabajo pionero en el cual consiguieron la aminación reductora de aldehídos selectiva hacia la amina primaria.^[10] Lograron rendimientos de hasta el 86% y selectividades del 97% para las bencilaminas a partir de una amplia gama de benzaldehídos (Esquema 1). Éstos reaccionan con amoníaco acuoso bajo atmosfera de H₂ y la transformación se favorece con el empleo de [Rh(cod)Cl]₂ como catalizador de hidrogenación, la sal trisódica TPPTS (fosfina soluble) y NH₄OAc. Los aldehídos alifáticos también se pudieron convertir en aminas primarias empleando un catalizador bimetalico de Rh/Ir aunque con rendimientos y selectividades más bajas, principalmente por la formación de aminas secundarias y productos de condensación.



Esquema 1. Aminación reductora de benzaldehídos para formar bencilaminas selectivamente.

[10] T. Gross, A. M. Seayad, M. Ahmad, M. Beller. Synthesis of Primary Amines: First Homogeneously Catalyzed Reductive Amination with Ammonia. *Org. Lett.* **2002**, 4(12), 2055–2058.

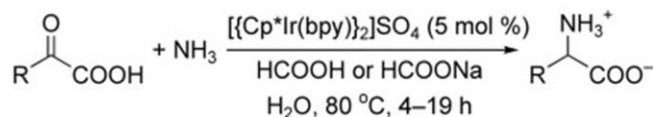
Kadyrov en 2003 amplió esta investigación a cetonas.^[11] Mediante el empleo del catalizador $[(R)\text{-tol-binap}]\text{RuCl}_2$ fue posible inducir enantioselectividad en cetonas aromáticas (R^1 = arilo; R^2 = alquilo) para formar aminas primarias quirales con hasta un 95% de ee. La reacción de acetofenonas con formiato de amonio como fuente de amino en NH_3/MeOH evitó la formación del derivado hidróxido no deseado. De esta forma, se formó el derivado N-formilado, que mediante una hidrólisis con HCl condujo a la amina primaria correspondiente (Esquema 2).



Esquema 2. Aminación reductora de cetonas para producir aminas primarias quirales.

A su vez, Gu y colaboradores desarrollaron la aminación reductora de cetonas y aldehídos para producir selectivamente aminas secundarias.^[12] Se realizó la reacción con diferentes benzaldehídos y acetofenona empleando amoníaco acuoso o acetato de amonio y se catalizó con nanocables de platino ultrafinos para obtener la dibencilamina correspondiente con altos rendimientos y selectividades. En este caso, pudieron aplicarse condiciones de reacción (1 bar de H_2 y $80\text{ }^\circ\text{C}$) más suaves que las empleadas por Beller y el catalizador heterogéneo pudo separarse del medio de reacción y reutilizarse sin dificultades.

En 2004 Fukuzumi informó de la aminación reductora de α -cetoácidos con NH_3 acuoso y HCOO^- y catalizada por el complejo de iridio $[\{\text{Cp}^*\text{Ir}^{\text{III}}(\text{bpy})\text{H}\}_2](\text{SO}_4)$ para la producción de α -aminoácidos.^[13] La reacción consiste en el ataque nucleófilo de amoníaco al grupo carbonilo del α -cetoácido para formar el α -iminoácido correspondiente, seguido de una reducción del doble enlace $\text{C}=\text{N}$ para formar el α -aminoácido (Esquema 3). Esta síntesis es dependiente del pH ya que a pHs relativamente ácidos el amoníaco se protona a NH_4^+ impidiéndole atacar al grupo carbonilo, lo que conduce a la formación de ácidos α -hidroxicarboxílicos no deseados. Además, el catalizador de iridio forma especies inactivas tanto por encima de $\text{pH} = 8$ como por debajo de $\text{pH} = 3$, por lo que es imprescindible realizar la reacción a un pH 5-8.



Esquema 3. Aminación reductora de α -cetoácidos para formar α -aminoácidos.

Por su parte, Meijboom^[14] informó de la preparación de dos catalizadores rutenaciclos que conducían exclusivamente a la formación de la especie hidróxido desde la cetona correspondiente.

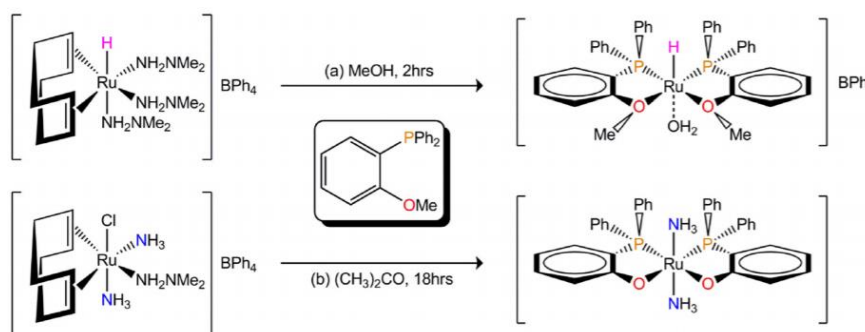
[11] R. Kadyrov, T. H. Riermeier. Highly enantioselective hydrogen-transfer reductive amination: catalytic asymmetric synthesis of primary amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42(44), 5472–5474.

[12] F. Qi, L. Hu, S. Lu, X. Cao, H. Gu. Selective synthesis of secondary amines by Pt nanowire catalyzed reductive amination of aldehydes and ketones with ammonia. *Chem. Commun.* **2012**, 48(77), 9631–9633.

[13] S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi. pH-Dependent Chemoselective Synthesis of α -Amino Acids. Reductive Amination of α -Keto Acids with Ammonia Catalyzed by Acid-Stable Iridium Hydride Complexes in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(10), 3020–3021.

[14] F. P. Malan, J. Noh, G. Naganagowda, E. Singleton, R. Meijboom. One-pot reductive amination of carbonyl compounds with ammonia via ‘hydrogen borrowing’ using hydrido- and bis-ammine P,O(Me)ruthenacycles. *Journal of Organometallic Chemistry.* **2016**, 825–826, 139–145.

Estos complejos presentan un ligando P,O hemilábil y forman especies catiónicas en el caso del complejo hidruro $[\text{RuH}\{\text{PPh}_2(2\text{-OMeC}_6\text{H}_4)\}_2]\text{BPh}_4$ o neutros en el caso del complejo bis-amino *trans*- $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_2\{\text{PPh}_2(2\text{-OC}_6\text{H}_4)\}_2]$ (Esquema 4). Sin embargo, al emplear aldehídos como sustrato se obtuvieron mezclas de los derivados alcohol / amina en similar proporción. De esta forma, los autores consideran que los efectos estéricos y electrónicos de los sustratos influyen significativamente en el proceso de hidrogenación / aminación y, por tanto, dirigen la selectividad alcohol / amina.



Esquema 4. Síntesis de catalizadores rutenacilos.

El grupo de Schaub desarrolló en 2016 una aminación reductora directa de cetonas mediante el empleo de una corriente gaseosa de NH_3/H_2 (6 bares de NH_3 ; 40 bares de H_2) para obtener selectivamente aminas primarias.^[15] De esta forma, mediante el sistema catalítico de rutenio(II) $[\text{Ru}(\text{Cl})\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]/\text{Xantphos}$ y cantidades catalíticas del aditivo $\text{Al}(\text{OTf})_3$ se pudo transformar eficientemente acetofenonas en α -metilbencilaminas. La adición de triflato de aluminio fue clave para conseguir las altas selectividades debido a su papel en la activación de la imina. Además, este proceso presenta una importante ventaja con respecto al trabajo predecesor de Kadyrov ya que no requiere cantidades estequiométricas de formiato de amonio ni la etapa de hidrólisis que conlleva su uso. Poco después, los mismos autores ampliaron con la versión asimétrica.^[16] El sistema catalítico $[\text{Ru}(\text{Cl})\text{H}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]/(S,S)\text{-f-binafano}$ en presencia de NH_4I y presión de NH_3/H_2 permitió la obtención quimio- y enantioselectiva de diferentes alquil-arilaminas primarias.

En 2018, Jagadeesh y Beller prepararon un catalizador simple de rutenio $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ que permitía la síntesis selectiva de aminas primarias bencílicas, heterocíclicas y alifáticas (tanto lineales como ramificadas) a partir de los correspondientes aldehídos y cetonas con rendimientos en torno al 90%.^[17] Además, también se pudo aplicar en diferentes fármacos como Nabumetona, Pentoxifilina, Azaperona y derivados de esteroides como se muestra en la Figura 3. En todos los casos se aplicó una corriente gaseosa de NH_3/H_2 (5-7 bares de NH_3 ; 40 bares de H_2), condiciones anteriormente descritas por Schaub. Esta aminación reductora se pudo trasladar a una escala de 10 g sin pérdida de actividad ni selectividad, lo que confiere a este proceso una gran utilidad sintética.

[15] J. Gallardo-Donaire, M. Ernst, O. Trapp, T. Schaub. Direct Synthesis of Primary Amines via Ruthenium-Catalysed Amination of Ketones with Ammonia and Hydrogen. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358(3), 358–363.

[16] J. Gallardo-Donaire, M. Hermesen, J. Wysocki, M. Ernst, F. Rominger, O. Trapp, A. Stephen, K. Hashmi, A. Schäfer, P. Comba, T. Schaub. Direct Asymmetric Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination of Alkyl-Aryl Ketones with Ammonia and Hydrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140(1), 355–361.

[17] T. Senthamarai, K. Murugesan, J. Schneidewind, N. V. Kalevaru, W. Baumann, H. Neumann, P. C. J. Kamer, M. Beller, R. V. Jagadeesh. Simple ruthenium-catalyzed reductive amination enables the synthesis of a broad range of primary amines. *Nat. Commun.* **2018**, 9(4123).

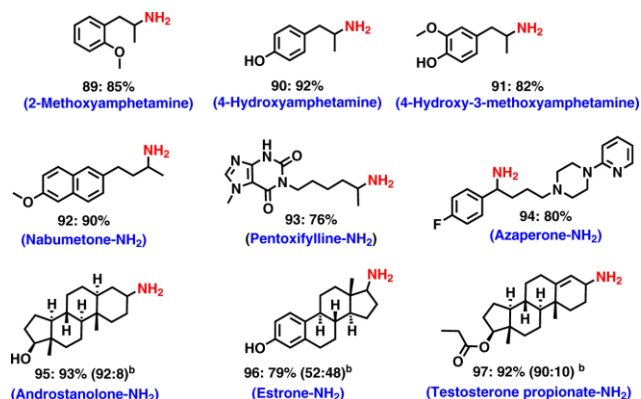
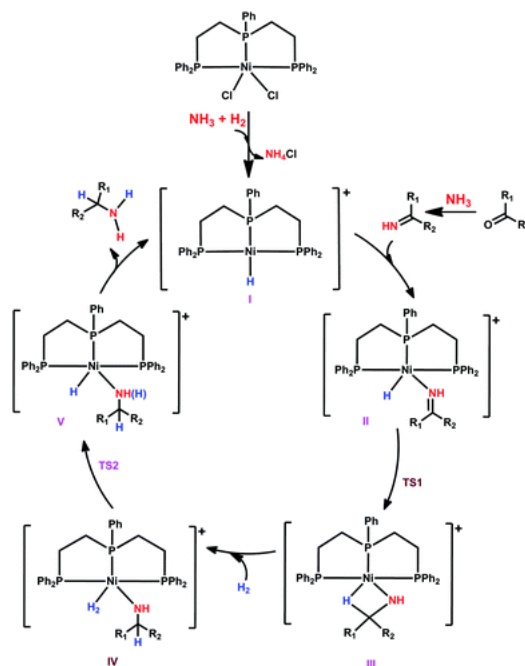


Figura 3. Productos resultantes de la aminación reductora de diferentes fármacos.

Estos mismos autores desarrollaron recientemente catalizadores basados en metales 3d abundantes en la Tierra como cobalto^[18] y níquel^[19]. Mediante los sistemas catalíticos $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Triphos}$ y $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Triphos}$ se pudo favorecer la aminación reductora de cetonas y aldehídos para obtener selectivamente aminas primarias bencílicas, heterocíclicas y alifáticas, así como compuestos bioorgánicos de interés farmacéutico. Además, en el caso del catalizador de Ni se pudo extender la reacción a la obtención de anilinas vía hidrogenación de nitroarenos. Para ambos metales opera un mecanismo de esfera interna, ilustrado en el Esquema 5.



Esquema 5. Mecanismo de la aminación reductora catalizada por $\text{NiCl}_2\text{-Triphos}$.

Debido a la imposibilidad de aislar el complejo $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2\text{-Triphos}$ por su baja estabilidad, el estudio teórico y mecanicista se realizó con la especie análoga $\text{NiCl}_2\text{-Triphos}$ que presenta una actividad similar. En primer lugar, se forma la especie activa del catalizador al someter al precursor $\text{NiCl}_2\text{-Triphos}$ a la corriente gaseosa de NH_3/H_2 . A continuación, se produce la coordinación de la imina previamente generada por el ataque nucleófilo del amoníaco al carbonilo. El siguiente paso consiste en una inserción del hidruro en el doble enlace C–N que transcurre mediante un intermedio

[18] K. Murugesan, Z. Wei, V. G. Chandrashekar, H. Neumann, A. Spannenberg, H. Jiao, M. Beller, R. V. Jagadeesh. Homogeneous cobalt-catalyzed reductive amination for synthesis of functionalized primary amines. *Nat. Commun.* **2019**, 10(5443).

[19] K. Murugesan, Z. Wei, V. G. Chandrashekar, H. Jiao, M. Beller, R. V. Jagadeesh. General and selective synthesis of primary amines using Ni-based homogeneous catalysts. *Chem. Sci.* **2020**, 11(17), 4332–4339.

agostico. Después se produce la coordinación de H₂, seguida de una metátesis de enlace σ (hidrogenólisis) que forma el intermedio amina coordinado. Por último, se produce la disociación de la amina (producto) y la regeneración de la especie activa del catalizador.

Otros autores como Kempe han continuado con la corriente de emplear metales abundantes en la corteza terrestre y han desarrollado catalizadores de níquel^[20] y hierro^[21] para la síntesis selectiva de aminas primarias vía aminación reductora. En el primer caso, consiste en un catalizador de níquel nanoestructurado formado a partir de la impregnación húmeda de un complejo de Ni con γ -Al₂O₃, seguido de una pirolisis a 700 °C y de una reducción en atmósfera reductora de N₂/H₂. En el segundo caso, el catalizador de hierro se prepara mediante la impregnación húmeda del complejo de Fe sobre un soporte de SiC dopado con N seguido de un proceso de pirolisis y de un tratamiento con H₂. En ambos casos se emplea NH₃ acuoso como fuente de amino y atmósfera de H₂ (10 bares de H₂ para el níquel y 65 bares de H₂ para el hierro), pudiendo aplicarse la síntesis a un gran número de sustratos al ser muy tolerante con muchos grupos funcionales. Además, ambos catalizadores permitieron una reutilización sencilla.

II.2. Aminación de alcoholes y aminas

En este apartado se agrupan la aminación de alcoholes y la aminación de aminas, ya que ambas transformaciones suceden mediante una estrategia de préstamo de hidrógeno,^[22] también conocida como autotransferencia de hidrógeno.^[23]

II.2.1. Aminación de alcoholes

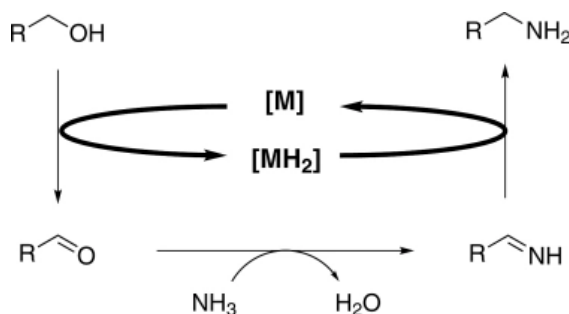
La aminación de alcoholes es un método muy conocido para la formación de aminas primarias, secundarias y terciarias. El esquema general de la aminación de alcoholes consta de dos etapas: primero una oxidación del alcohol a la cetona o aldehído correspondiente y, a continuación, una aminación reductora del carbonilo para formar la amina, tal y como se ilustra en el Esquema 6. Esta transformación está catalizada por diferentes metales de transición, siendo los más comunes los de rutenio e iridio. El papel del catalizador es fundamental, ya que se encarga de retirar y aportar protones en los pasos de oxidación y reducción, respectivamente. En primer lugar, el alcohol se deshidrogena *in situ* para dar la cetona o aldehído correspondiente, con la consiguiente oxidación del catalizador de M a MH₂ (retira átomos de hidrógeno). A continuación, se produce un ataque nucleofílico del amoniaco sobre el carbonilo para formar la imina y agua (subproducto de la condensación) y, por último, tiene lugar la hidrogenación de la imina para formar la amina final, con la consiguiente reducción del catalizador de MH₂ a M (aporta protones). De esta forma, el hidrógeno necesario para la hidrogenación de la imina proviene de la deshidrogenación del alcohol, por lo que no se requiere aporte de hidrógeno adicional.

[20] G. Hahn, P. Kunnas, N. de Jonge, R. Kempe. General synthesis of primary amines via reductive amination employing a reusable nickel catalyst. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 71–77.

[21] C. Bäumlér, C. Bauer, R. Kempe. The Synthesis of Primary Amines through Reductive Amination Employing an Iron Catalyst. *ChemSusChem*. **2020**, 13(12), 3110–3114.

[22] T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams. Transition metal catalysed reactions of alcohols using borrowing hydrogen methodology. *Dalton Trans.* **2009**, 5, 753–762.

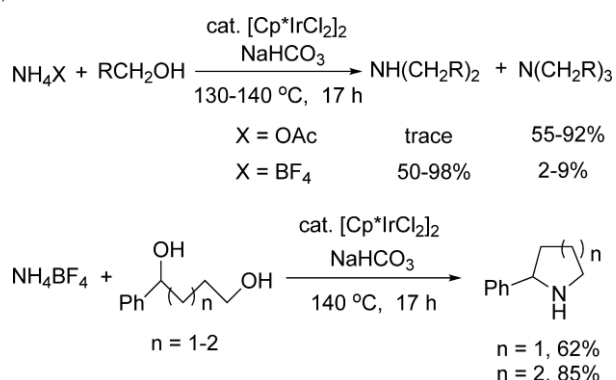
[23] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus. Hydrogen Autotransfer in the N-Alkylation of Amines and Related Compounds using Alcohols and Amines as Electrophiles. *Chem. Rev.* **2010**, 110(3), 1611–1641.



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la aminación de alcoholes con amoníaco.

En 2007, Beller y colaboradores presentaron un sistema catalítico basado en rutenio para la N-alkilación de aminas con alcoholes.^[24] Este catalizador, preparado *in situ* a partir de $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ y la fosfina monodentada N-fenil-2-(díciclohexilfosfanil)pirrol, mostró una gran actividad y selectividad para la aminación de alcoholes primarios y secundarios con aminas primarias para la formación de aminas secundarias en condiciones significativamente suaves.

En 2008, Fujita y su equipo informaron por primera vez de la N-alkilación de sales de amonio con alcoholes catalizada por el complejo dímero de iridio $[\{\text{Cp}^*\text{IrCl}_2\}_2]$.^[25] Esta síntesis presenta varias ventajas interesantes como la ausencia de disolvente y la facilidad y seguridad de uso de las sales de amonio, en comparación con el amoníaco. El grupo demostró que este dímero de iridio y una cantidad catalítica de NaHCO_3 catalizan la alquilación múltiple de acetato de amonio (NH_4OAc) con alcoholes primarios, tanto bencílicos como alifáticos, para formar aminas terciarias. En el caso de realizar la reacción con tetrafluoroborato de amonio (NH_4BF_4) en las mismas condiciones, los alcoholes primarios alifáticos formaron aminas secundarias con altas selectividades. Los alcoholes secundarios formaron exclusivamente la amina secundaria correspondiente, probablemente por el mayor impedimento estérico. En ninguno de los casos se obtuvo producto monoalquilado. Los autores ampliaron la reacción a dioles, 1,4-diol y 1,5-diol, que con tetrafluoroborato de amonio formaron aminas secundarias cíclicas de cinco y seis miembros, respectivamente (Esquema 7).



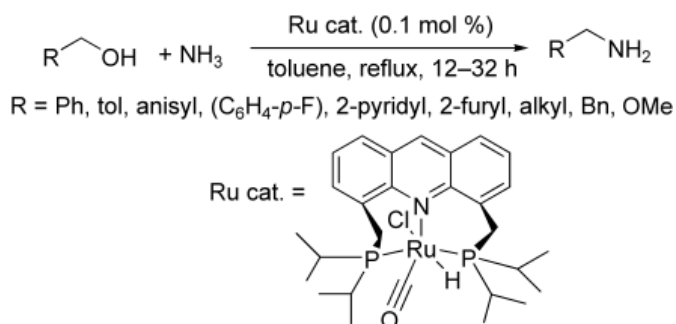
Esquema 7. a) Aminación catalítica de alcoholes con $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NH}_4\text{BF}_4$ para formar aminas secundarias y terciarias.
b) Aminación catalítica de dioles con NH_4BF_4 para formar aminas secundarias cíclicas.

También en 2008, Milstein y Gunanathan presentaron un sistema catalítico eficiente y selectivo para la formación de aminas primarias directamente a partir de alcoholes y amoníaco en

[24] D. Hollmann, A. Tillack, D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller. An Improved Ruthenium Catalyst for the Environmentally Benign Amination of Primary and Secondary Alcohols. *Chem. Asian J.* **2007**, 2(3), 403–410.

[25] R. Yamaguchi, S. Kawagoe, C. Asai, K. Fujita. Selective Synthesis of Secondary and Tertiary Amines by Cp^* Iridium-Catalyzed Multialkylation of Ammonium Salts with Alcohols. *Org. Lett.* **2008**, 10(2), 181–184.

condiciones suaves.^[26] Consiste en un complejo pinza de rutenio [RuHCl(A-ⁱPr-PNP)(CO)] (ver Esquema 8) aislado a partir del tratamiento de [RuHCl(PPh₃)₃(CO)] con el ligando tridentado PNP 4,5-bis-(di-iso-propilfosfanometil)acridina, que desplaza las tres moléculas de trifenilfosfano. Este sistema catalítico permite la reacción de alcoholes primarios (alifáticos, bencílicos y heteroarilmetílicos) con amoníaco gas (7.5 bares) para obtener selectivamente la amina primaria correspondiente con buenos rendimientos. Cuando la reacción se realizó en tolueno, la imina correspondiente fue el principal subproducto mientras que cuando la reacción se llevó a cabo en agua, lo fue el ácido carboxílico. Por otra parte, la selectividad de los alcoholes alquílicos se vio incrementada conforme aumentó el impedimento estérico en la posición β.



Esquema 8. Aminación de alcoholes primarios con NH₃ catalizada por Ru-PNP.

Vogt y su grupo desarrollaron un estudio sobre la influencia de la coordinación del nitrógeno del ligando PNP.^[27] Se concluye que en los complejos Ru-PNP es necesario que el nitrógeno se coordine como amino ya que como amido no presenta actividad en la aminación directa de alcoholes con amoníaco. De esta forma, los ligandos PNP con aminas secundarias que pueden formar la especie Ru-amido son inactivos mientras que los ligandos PNP con aminas terciarias forman catalizadores activos.

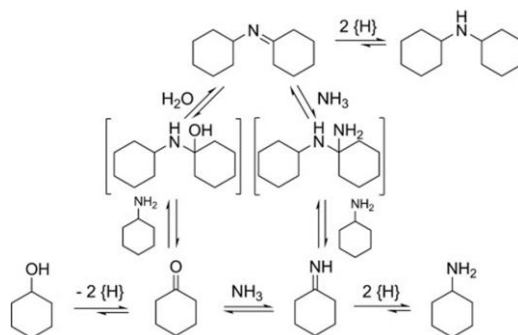
En 2010, Beller^[28] y Vogt^[29] informaron de forma paralela sobre la aminación directa de alcoholes secundarios con amoníaco para producir aminas primarias. Para ello, se empleó el sistema catalítico [Ru₃(CO)₁₂]/N-fenil-2-(diciclohexilfosfanil)pirrol,^[15] anteriormente comentado, que permitió aplicar la reacción con éxito a una gran variedad de alcoholes secundarios, desde alifáticos cíclicos y acíclicos hasta alcoholes insaturados y arilo-sustituídos, e incluso a alcoholes bencílicos primarios. Se obtuvieron selectivamente las aminas primarias correspondientes, siendo la imina secundaria el principal subproducto, así como la amina secundaria en mucha menor medida. La aparición de la imina secundaria se justifica como resultado de la mayor nucleofilia de la amina primaria (producto) en comparación con la del NH₃. La formación de la imina secundaria parece ser reversible, tal y como se ilustra en el Esquema 9, y se ve desfavorecida al aumentar el tiempo de reacción, aumentando así la selectividad de la amina primaria.

[26] C. Gunanathan, D. Milstein. Selective Synthesis of Primary Amines Directly from Alcohols and Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47(45), 8661–8664.

[27] D. Pinggen, J. Choi, H. Allen, G. Murray, P. Ganji, P. W. N. M. van Leeuwen, M. H. G. Prechtel, D. Vogt. Amide versus amine ligand paradigm in the direct amination of alcohols with Ru-PNP complexes. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8(15), 3969–3976.

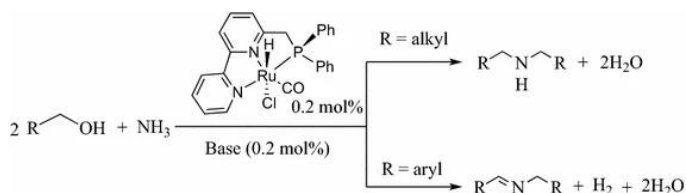
[28] S. Imm, S. Bähn, L. Neubert, H. Neumann, M. Beller. An Efficient and General Synthesis of Primary Amines by Ruthenium Catalyzed Amination of Secondary Alcohols with Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49(44), 8126–8129.

[29] D. Pinggen, C. Müller, D. Vogt. Direct Amination of Secondary Alcohols Using Ammonia. *Chem. Int. Ed.* **2010**, 49(44), 8130–8133.



Esquema 9. Equilibrios presentes en la aminación reversible de alcoholes secundarios con NH_3 .

Milstein en 2014 informó de la síntesis eficiente y selectiva de aminas secundarias a partir de alcoholes primarios y amoníaco gaseoso (7 atm).^[30] La reacción estuvo catalizada por un complejo pinza de Ru-PNN basado en bipyridina (ver Esquema 10) en presencia de una cantidad catalítica de base ($^t\text{BuOOK}$). En el caso de emplear alcoholes alifáticos se obtuvieron aminas secundarias mientras que con alcoholes bencílicos se formaron iminas selectivamente.



Esquema 10. a) Aminación de alcoholes alifáticos. b) Aminación de alcoholes bencílicos.

Fujita y colaboradores desarrollaron un nuevo sistema catalítico de iridio soluble en agua y estable al aire para la alquilación múltiple de amoníaco acuoso con alcoholes.^[31] Este complejo de Ir (III) $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3][\text{X}]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) promovió la obtención selectiva de una variedad de aminas secundarias y terciarias a partir de alcoholes secundarios y primarios, respectivamente. Además, este catalizador permite reciclarse fácilmente manteniendo su elevada actividad original, por lo que proporciona una síntesis práctica y ambientalmente benigna. El mismo grupo de investigación informó en 2018 de la síntesis de nuevos complejos de iridio carbeno N-heterocíclico (NHC) solubles en agua que ofrecían un alto rendimiento para la N-alquilación de amoníaco acuoso con alcoholes para dar aminas primarias.^[32] De esta forma, tanto alcoholes primarios como secundarios se transformaron selectivamente en aminas primarias. Por tanto, la complementariedad que se consigue con estos dos catalizadores de iridio de Fujita es una potente herramienta sintética para la preparación selectiva de aminas mono, di y trialquiladas.

Schaub y su grupo, informaron de un sistema catalítico de rutenio activo y selectivo para la preparación de aminas primarias a partir de la aminación de alcoholes primarios con NH_3 (Esquema 11).^[33] Este sistema $[(\text{Triphos})\text{Ru}(\text{H})(\text{Cl})(\text{CO})]$, análogo al presentado por Milstein, se prepara a partir del complejo $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ru}(\text{H})(\text{Cl})(\text{CO})]$ y del ligando fosfano tridentado Triphos que desplaza

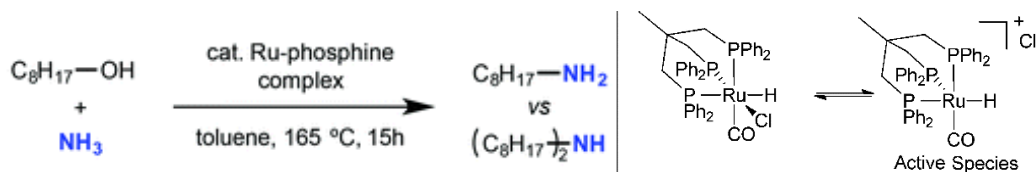
[30] E. Balaraman, D. Srimani, Y. Diskin-Posner, D. Milstein. Direct Synthesis of Secondary Amines From Alcohols and Ammonia Catalyzed by a Ruthenium Pincer Complex. *Catal. Lett.* **2015**, 145, 139–144.

[31] R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi. Multialkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Catalyzed by Water-Soluble Cp^*Ir -Ammine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(43), 15108–15111.

[32] K. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu, R. Yamaguchi. N-Alkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Leading to Primary Amines Catalyzed by Water-Soluble N-Heterocyclic Carbene Complexes of Iridium. *ChemCatChem*. **2018**, 10(9), 1993–1997.

[33] E. J. Derrah, M. Hanauer, P. N. Plessow, M. Schelwies, M. K. da Silva, T. Schaub. Ru(II)-Triphos Catalyzed Amination of Alcohols with Ammonia via Ionic Species. *Organometallics*. **2015**, 34(10), 1872–1881.

las tres moléculas de trifenilfosfano. Los datos experimentales y los cálculos teóricos (DFT) evidencian la naturaleza catiónica de la especie activa de rutenio, $[(\text{Triphos})\text{Ru}(\text{H})(\text{CO})]^+$, por lo que se aprecian fuertes influencias de aniones y disolventes en la aminación de alcoholes con NH_3 .



Esquema 11. Aminación de alcoholes primarios con NH_3 catalizada por complejos Ru-fosfano.

Adicionalmente, los autores realizan un estudio sobre el efecto que produce en la selectividad el cambio del ligando tridentado tris(fosfano) (PPP) por un ligando tridentado difosfano hemilábil (PPL; L = N, O) y por un ligando bidentado difosfano (PP),^[34] como se ilustra en la Figura 4. En el caso de catalizar la aminación de alcoholes primarios con $\text{Ru}(\text{II})$ -Triphos se obtiene selectivamente la amina primaria, mientras que si se emplea la difosfina hemilábil como ligando tridentado se forman mezclas de la amina primaria y secundaria. Parece ser que esta selectividad hacia la amina primaria se debe a la extraordinaria estabilidad de la esfera de ligandos que presenta el $\text{Ru}/\text{Triphos}$. Por otra parte, la reacción con $\text{Ru}(\text{II})$ -difosfina da lugar a la amina secundaria de forma selectiva. El mecanismo que opera en cada uno de los casos es diferente.

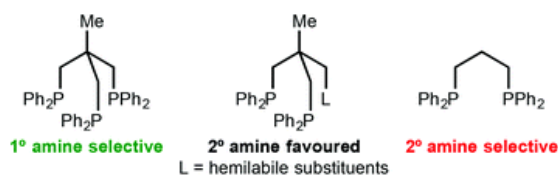
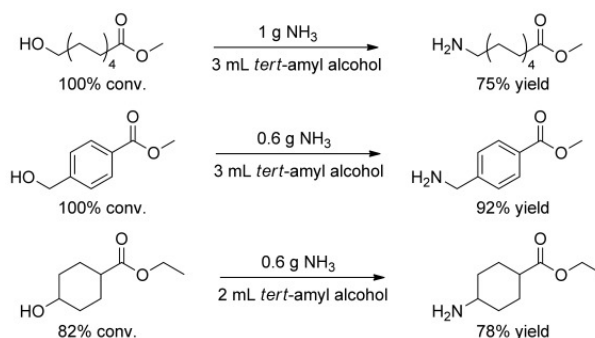


Figura 4. Influencia de la selectividad en función del ligando fosfano (PPP, PPL, PP).

Hasta ahora todos los ejemplos mostrados de aminación de alcoholes conducían a la formación de aminas primarias, secundarias o terciarias. Sin embargo, también existen otros muchos compuestos que se pueden obtener mediante estos procesos. Por ejemplo, Beller informó que un sistema tipo Milstein $[\text{Ru}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3]/\text{Xantphos}$ permite la aminación de dioles primarios y secundarios, en 2-metilbutan-2-ol como disolvente, para formar diaminas.^[35] El ligando empleado es un xantano disustituido con grupos difenilfosfano. En el caso de partir de hidroxiésteres se obtuvieron los aminoésteres correspondientes (ver ejemplos del Esquema 12).

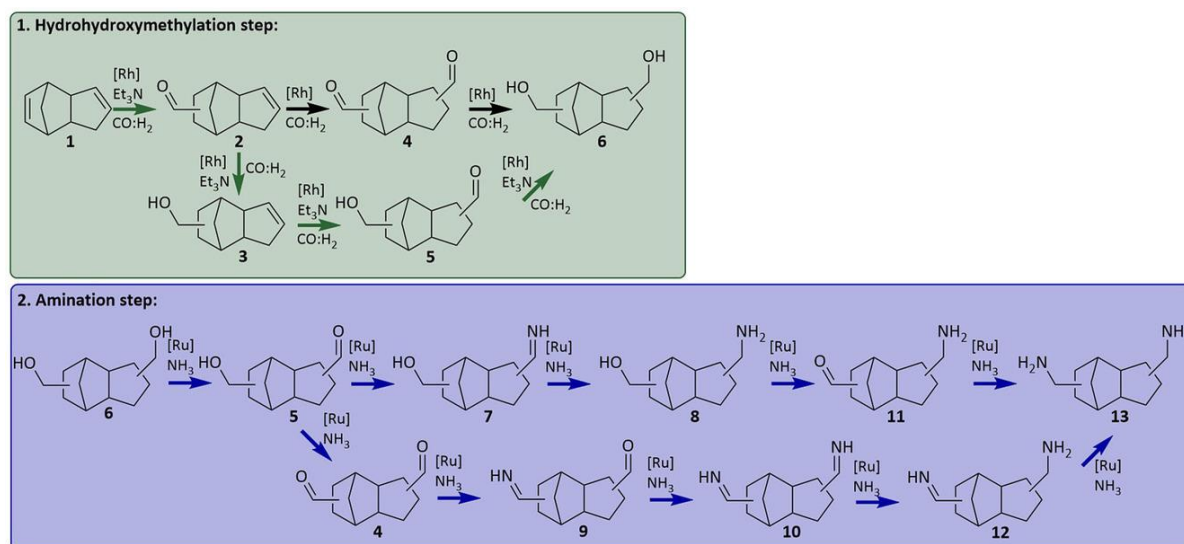


Esquema 12. Aminación de hidroxiésteres con NH_3 catalizada por $\text{Ru}/\text{Xantphos}$.

[34] N. Nakagawa, E. J. Derrah, M. Schelwies, F. Rominger, O. Trapp, T. Schaub. Triphos derivatives and diphosphines as ligands in the ruthenium-catalysed alcohol amination with NH_3 . *Dalton Trans.* **2016**, 45(16), 6856–6865.

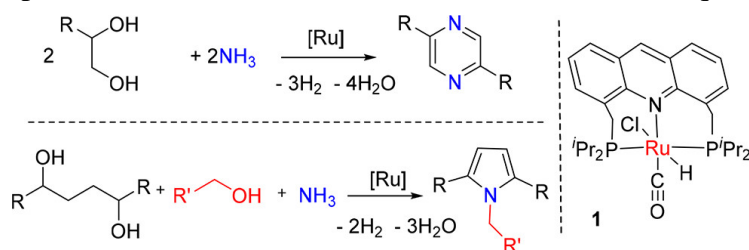
[35] S. Imm, S. Bähn, M. Zhang, L. Neubert, H. Neumann, F. Klasovsky, J. Pfeffer, T. Haas, M. Beller. Improved Ruthenium-Catalyzed Amination of Alcohols with Ammonia: Synthesis of Diamines and Amino Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50(33), 7599–7603.

Vorholt empleó este mismo sistema Ru/Xantphos para la preparación de diaminas primarias a escala industrial.^[36] El proceso combina hidroformilación, hidrogenación y aminación directa mediante una reacción en tándem para producir diaminas industriales de elevado valor a partir de olefinas y amoniaco. El paso de la hidroximetilación (hidroformilación + hidrogenación) que supone la transformación de la diolefina al dialdehído y posteriormente al diol está catalizado por un complejo de Rh, mientras que la aminación del diol a la diamina corre a cargo del complejo de Ru, como se muestra en el Esquema 13.



Esquema 13. Formación de diaminas catalizada por Rh y Ru.

En 2018, Milstein publicó la síntesis de heterociclos nitrogenados a partir del acoplamiento deshidrogenativo de dioles y amoniaco gaseoso catalizado por el complejo pinza de rutenio $[\text{RuHCl}(\text{A}^i\text{Pr-PNP})(\text{CO})]$.^[37] De esta forma, a partir de 1,2-dioles y amoníaco se obtuvieron derivados pirazina con H_2 y H_2O como subproductos. Los autores también informaron de un acoplamiento deshidrogenativo multicomponente entre 1,4-dioles y alcoholes primarios con amoniaco para formar el pirrol N-sustituido. Ambos casos se ilustran en el Esquema 14.



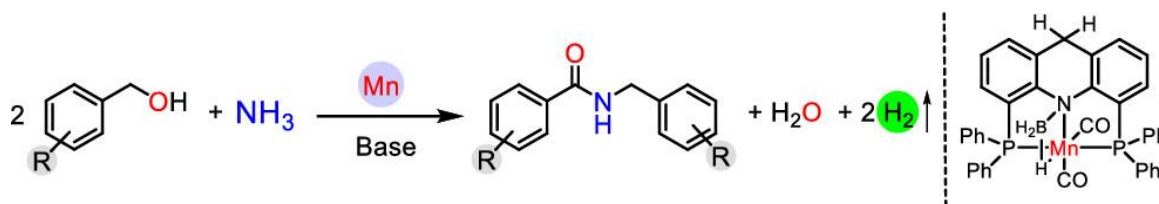
Esquema 14. Formación de pirazinas y pirroles por acoplamiento deshidrogenativo.

Como ha podido comprobarse a lo largo de este apartado, la aminación de alcoholes se cataliza principalmente con complejos de Ru y de Ir. Sin embargo, recientemente se han desarrollado catalizadores de otros metales, que promueven reacciones versátiles entre alcoholes y NH_3 . Por ejemplo, un complejo pinza de Mn permitió la síntesis de amidas secundarias a través del acoplamiento deshidrogenativo de un alcohol bencílico y amoníaco gaseoso (7 bares), en presencia

[36] S. Fuchs, D. Lichte, T. Jolmes, T. Rösler, G. Meier, H. Strutz, A. Behr, A. J. Vorholt. Synthesis of Industrial Primary Diamines via Intermediate Diols – Combining Hydroformylation, Hydrogenation and Amination. *ChemCatChem*. **2018**, 10(18), 4126–4133.

[37] P. Daw, Y. Ben-David, D. Milstein. Acceptorless Dehydrogenative Coupling Using Ammonia: Direct Synthesis of N-Heteroaromatics from Diols Catalyzed by Ruthenium. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140(38), 11931–11934.

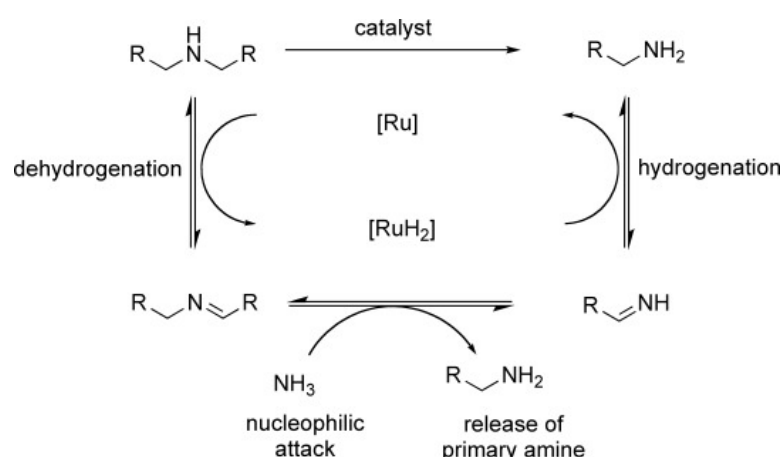
de una base (KH) en cantidades estequiométricas.^[38] Se requirieron dos moléculas de alcohol para producir cada molécula de amida con la consiguiente obtención de H₂ y H₂O como subproductos (ver Esquema 15). Por su parte, el Rh/C mostró una notable actividad y selectividad para la formación de ciclohexilaminas a partir de fenoles y NH₃ acuoso bajo 6 bares de H₂.^[39]



Esquema 15. Formación de amidas con NH₃ catalizada por un complejo pinza de Mn.

II.2.2. Aminación de aminas

Beller informó en 2011 de la primera síntesis selectiva de aminas primarias mediante la aminación con amoníaco de aminas secundarias y terciarias.^[40] De forma análoga a la aminación de alcoholes, esta transformación se basa en la autotransferencia de hidrógeno, como se ilustra en el Esquema 16. En primer lugar, la amina secundaria se deshidrogena *in situ* para dar la imina correspondiente. A continuación, tiene lugar el ataque nucleofílico del amoníaco sobre la imina. El resultado de esta condensación es la amina primaria (producto, sale del ciclo) y la imina primaria (intermedio, sigue en el ciclo) correspondientes. Finalmente, esta imina se hidrogena formando una molécula más de la amina primaria. Por lo tanto, por cada amina secundaria aminada con NH₃ se producen dos aminas primarias. De nuevo, el hidrógeno necesario para la hidrogenación de la imina proviene del hidrógeno generado en la deshidrogenación de la amina secundaria, por lo que, gracias al papel ejercido por el catalizador, no se requiere aporte de hidrógeno adicional. Todas las etapas de la reacción son reversibles, por lo que la reacción conduce a un equilibrio entre aminas primarias y secundarias, que es posible desplazar hacia las aminas primarias deseadas mediante la optimización de los diferentes parámetros de reacción.



Esquema 16. Mecanismo propuesto para la aminación catalítica de aminas secundarias con NH₃.

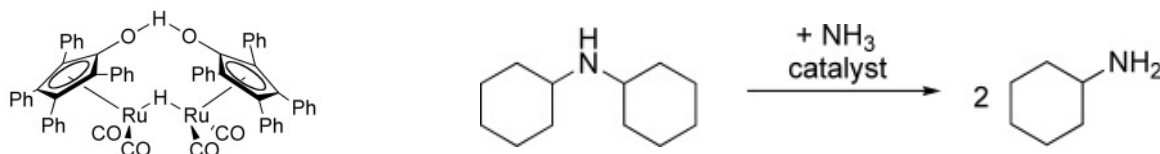
[38] P. Daw, A. Kumar, N. A. Espinosa-Jalapa, Y. Ben-David, David Milstein. Direct Synthesis of Amides by Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Benzyl Alcohols and Ammonia Catalyzed by a Manganese Pincer Complex: Unexpected Crucial Role of Base. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141(31), 12202–12206.

[39] P. Tomkins, C. Valgaeren, K. Adriaensen, T. Cuyper and D. E. De Vos. The Rhodium Catalysed Direct Conversion of Phenols to Primary Cyclohexylamines. *ChemCatChem*. **2018**, 10(17), 3689–3693.

[40] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller. Synthesis of Primary Amines from Secondary and Tertiary Amines: Ruthenium-Catalyzed Amination Using Ammonia. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17(17), 4705–4708.

Desafortunadamente, ni el sistema $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]/\text{N-fenil-2-(d Ciclohexilfosfanil)pirrol}$ de Beller^[15] ni el catalizador dímero de Ir de Fujita^[16] ni el catalizador mononuclear de Ru de Milstein,^[17] que tan bien habían catalizado la transformación selectiva de alcoholes a amins primarias, permitieron la obtención de rendimientos aceptables. Tan solo el catalizador dinuclear de Ru de Shvo^[41] (Figura 5) fue activo, ofreciendo rendimientos de hasta el 84%.

La reacción se aplicó con éxito a una amplia variedad de amins secundarias ramificadas como la d Ciclohexilamina, sustrato elegido por los autores para la reacción modelo (Esquema 17). Otros sustratos más exigentes como las amins secundarias no α -ramificadas, debido a su facilidad para auto acoplarse, necesitaron de la presencia de agua para obtener rendimientos moderados.



-Figura 5-

Esquema 17. Aminación de d Ciclohexilamina promovida por catalizador de Shvo.

Los autores también probaron a realizar la reacción con amins terciarias como trioctilamina, obteniendo resultados muy similares a los reportados para la conversión de dioctilamina. De esta forma se confirma que tanto las amins secundarias como las terciarias o incluso mezclas de ambas pueden transformarse en las amins primarias deseadas.

II.3. Hidroaminación

La hidroaminación consiste en la adición directa de un enlace N–H de una amina a un enlace C–C insaturado de alquenos, alquinos y alenos. Por lo tanto, permite la síntesis en un solo paso de amins, iminas, enaminas y heterociclos nitrogenados. La adición de amoníaco sobre etileno es un proceso ligeramente favorable termodinámicamente, pero se vuelve desfavorable para la reacción de amoníaco o alquilaminas con alquenos sustituidos.^[42] Es por ello, que las hidroaminaciones de alquenos con amoníaco se llevan a cabo, principalmente, con catalizadores heterogéneos en condiciones de alta presión y temperatura. Sin embargo, la adición de amoníaco sobre alquinos es un proceso mucho más favorable.^[33]

En 2008, Bertrand y su grupo publicaron la primera reacción de hidroaminación de alquinos y alenos con amoníaco.^[43] Para ello se empleó como catalizador un complejo catiónico de oro(I) con un ligando cíclico alquilamino carbeno (CAAC).^[44] Este carbeno es un fuerte donante σ y débil aceptor π y presenta un carbono terciario en la posición α respecto del carbeno. Estas propiedades electrónicas y estéricas únicas le convierten en un ligando muy deseado para varias transformaciones catalíticas, como la adición de amoníaco a alquinos inactivados para producir

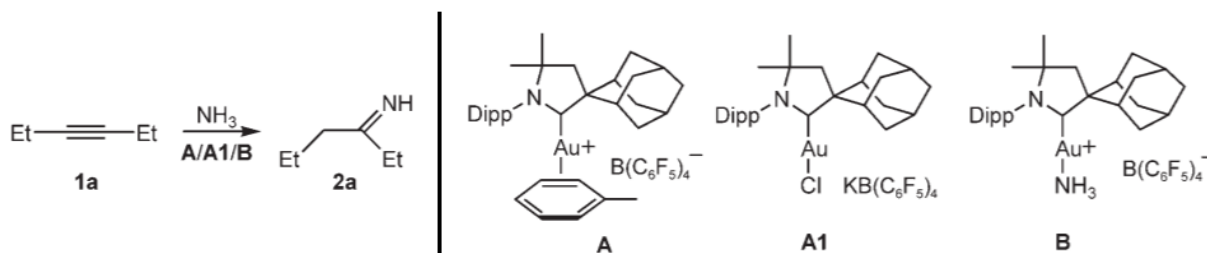
[41] Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, D. F. Chodosh. A new group of ruthenium complexes: structure and catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(23), 7400–7402.

[42] M. Roundhill. Transition metal and enzyme catalyzed reactions involving reactions with ammonia and amines. *Chem. Rev.* **1992**, 92(1), 1–27.

[43] V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadiou, M. Soleilhavoup, G. Bertrand. Homogeneous Catalytic Hydroamination of Alkynes and Allenes with Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47(28), 5224–5228.

[44] V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadiou, G. Bertrand. Stable Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbenes as Rigid or Flexible, Bulky, Electron-Rich Ligands for Transition-Metal Catalysts: A Quaternary Carbon Atom Makes the Difference. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44(35), 5705–5709.

compuestos nitrogenados lineales y cíclicos. El complejo catiónico de oro (**A**, ver Esquema 18) fue preparado *in situ* a partir de la mezcla equimolar de [(CAAC)AuCl]/KB(C₆F₅)₄ (**A1**) produciendo iminas primarias, el tautómero de la enamina esperada. Este complejo catiónico se forma por la abstracción del Cl, eliminado como KCl, y la coordinación de una molécula de tolueno (disolvente) en la vacante. Se probó también a emplear la mezcla [(CAAC)AgCl]/KB(C₆F₅)₄, así como AuCl, AuCl/KB(C₆F₅)₄ y [(CAAC)AuCl], pero en ninguno de los casos se observó reacción. Esto demuestra que para inducir la hidroaminación es necesaria la presencia de un complejo catiónico de oro y del ligando carbeno CAAC.



Esquema 18. Hidroaminación de 3-hexino con amoníaco catalizada por un complejo de Au.

Esta primera transformación exitosa de alquinos inactivados con amoníaco se realizó con una carga catalítica del 5% y a una temperatura de reacción de 160 °C durante 3.5 horas para obtener un 95% de conversión. Fue posible reducir la carga hasta el 0.1% manteniendo los buenos niveles de conversión a costa de aumentar el tiempo y la temperatura de reacción. Los autores también estudiaron la reacción con alquinos terminales como 1-etinil-4-metilbenceno, dando lugar a la imina correspondiente del producto Markovnikov, es decir, el grupo imino sobre el carbono interno. Cabe mencionar también que al añadir amoníaco al complejo **A** se forma instantáneamente el complejo **B**, donde una molécula de amoníaco ha desplazado la molécula de tolueno formando un complejo de tipo Werner (amoníaco coordinado de forma dativa).

Lledós y Ujaque llevaron a cabo una investigación teórica de esta reacción para comprender mejor el mecanismo que opera.^[45] Los cálculos teóricos mostraron que, en disolución, el complejo de Werner **B** formado por la adición de NH₃, es el más estable, en comparación con el complejo [Au(CAAC)(η^2 -alquino)]⁺ (ver Figura 6 - Izquierda). A partir de este complejo [Au(η^2 -alquino)], formado por el desplazamiento de NH₃ por el alquino, se produce el ataque nucleofílico del amoníaco sobre el alquino. Para ello, existen dos posibles vías: mecanismo de esfera interna (producto *syn*) y de esfera externa (producto *anti*). El mecanismo de esfera interna ya había sido propuesto por Tanaka^[46] y Yamamoto^[47] previamente. Esta propuesta implica que el amoníaco se coordine previamente al metal y a continuación, se produzca el ataque sobre el alquino, dando como resultado la olefina con el complejo de oro y el grupo amino en *cis*. Por contra, en el mecanismo de esfera externa, el amoníaco no se encuentra coordinado al oro y ataca por la otra cara del alquino, dando lugar a la olefina con el complejo de oro y el grupo amino en *trans*.

[45] G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque. Hydroamination of Alkynes with Ammonia: Unforeseen Role of the Gold(I) Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50(47), 11147–11151.

[46] E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka. Au(I)-Catalyzed Highly Efficient Intermolecular Hydroamination of Alkynes. *Org. Lett.* **2003**, 5(18), 3349–3352.

[47] N. Nishina, Y. Yamamoto. Gold-Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Allenes with Arylamines and Resulting High Chirality Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45(20), 3314–3317.

Como se puede apreciar en los valores de energía de los estados de transición para los posibles ataques nucleofílicos del amoniaco (TS *syn* y TS *anti*) que conducen a los productos *syn* y *anti* correspondientes, el ataque vía esfera externa se ve fuertemente favorecido (9.9 kcal/mol de diferencia con respecto al mecanismo de esfera interna).

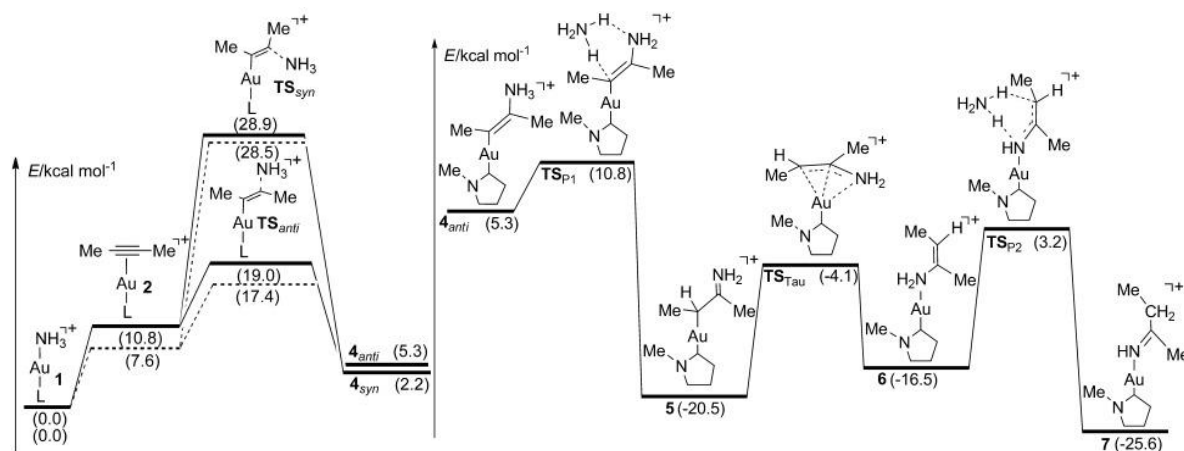


Figura 6. Izquierda: Perfil energético del ataque nucleofílico del amoniaco al alquino coordinado.
Derecha: Perfil energético de las etapas de transferencia de protones.

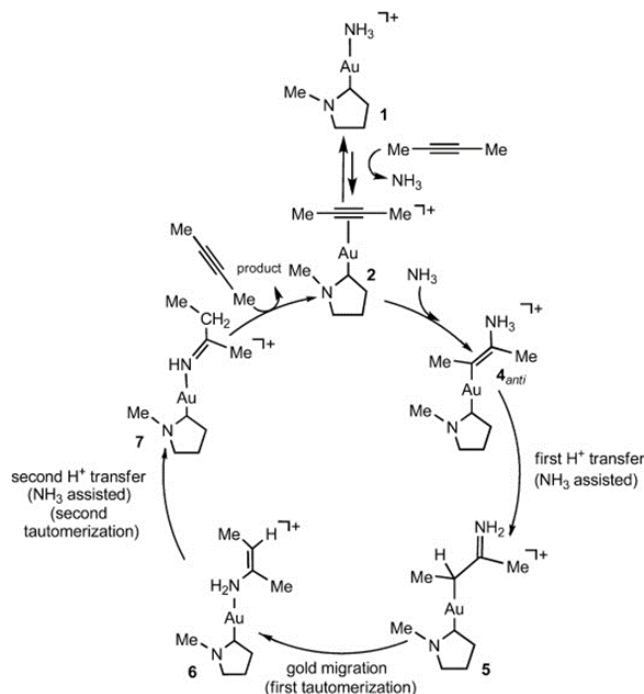
Puesto que el producto final es la imina correspondiente, deben tener lugar dos transferencias de protones del nitrógeno al átomo de carbono más alejado de la olefina (unido al átomo de oro). La transferencia de protones del NH₃ directamente al átomo de carbono es una vía muy desfavorable ya que implica un estado de transición basado en un anillo de cuatro miembros muy tensionado (CCNH). Sin embargo, una base de Lewis^[48] o un contraión^[49] pueden actuar de agente de transferencia de protones reduciendo la barrera energética. En este caso, el anión B(C₆F₅)₄⁻ es muy voluminoso para desempeñar esta función, por lo que parece coherente que sean las moléculas de amoniaco, presentes en exceso, las que actúen como agente de transferencia de protones. De esta forma, el estado de transición resultante (TS_{P1}) es un anillo de seis miembros (CCNHNH) mucho más relajado, donde se forma un grupo NH₄⁺ que actúa de lanzadera de protones, transfiriendo un protón del nitrógeno al carbono y formando la imina que se encuentra coordinada al Au por el carbono protonado (ver Figura 6 - Derecha). Para formar el producto final debe producirse, en algún momento del proceso, la ruptura del enlace Au–C. Los cálculos teóricos proponen que el siguiente paso sea una tautomerización que involucre la migración del resto de oro del átomo de carbono al nitrógeno a través del estado de transición TS_{Tau}. De esta forma, se produce la formación de la enamina (se genera un centro de nitrógeno sp³ en la posición vinílica). Por último, tiene lugar una nueva transferencia de protones asistida por amoniaco, similar a la anterior, desde el grupo NH₂ al carbono más alejado de la olefina para formar la imina final. El estado de transición (TS_{P2}) vuelve a implicar un ciclo de seis miembros.

En base a este análisis teórico, los autores proponen un ciclo catalítico plausible para la hidroaminación de alquinos con amoniaco catalizada por el complejo Au/CAAC. De esta forma, el

[48] D. Balcells, G. Ujaque, I. Fernández, N. Khiar, F. Maseras. How does the Achiral Base Decide the Stereochemical Outcome in the Dynamic Kinetic Resolution of Sulfinyl Chlorides? A Computational Study. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349(13), 2103–2110.

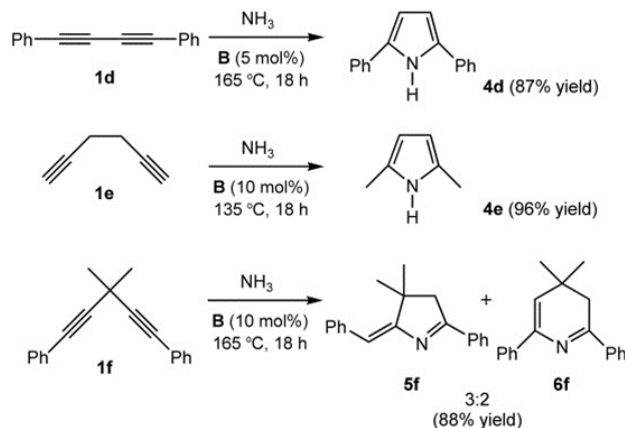
[49] E. Clot. Ion-Pairing in Organometallic Chemistry: Structure and Influence on Proton Transfer from a Computational Perspective. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2009(16), 2319–2328.

complejo de Werner $[\text{Au}(\text{CAAC})(\text{NH}_3)]^+$ es el estado de reposo del catalizador, mientras que la especie $[\text{Au}(\text{CAAC})(\eta^2\text{-alquino})]^+$ forma parte del ciclo catalítico, como se ilustra en el Esquema 19. A partir de esta especie, tiene lugar el ataque nucleofílico del amoníaco vía esfera externa (producto *syn*), la primera transferencia de protones, la tautomerización, la segunda transferencia de protones y el desplazamiento de la imina por una nueva molécula de alquino.



Esquema 19. Ciclo catalítico propuesto para la hidroaminación catalítica de alquinos.

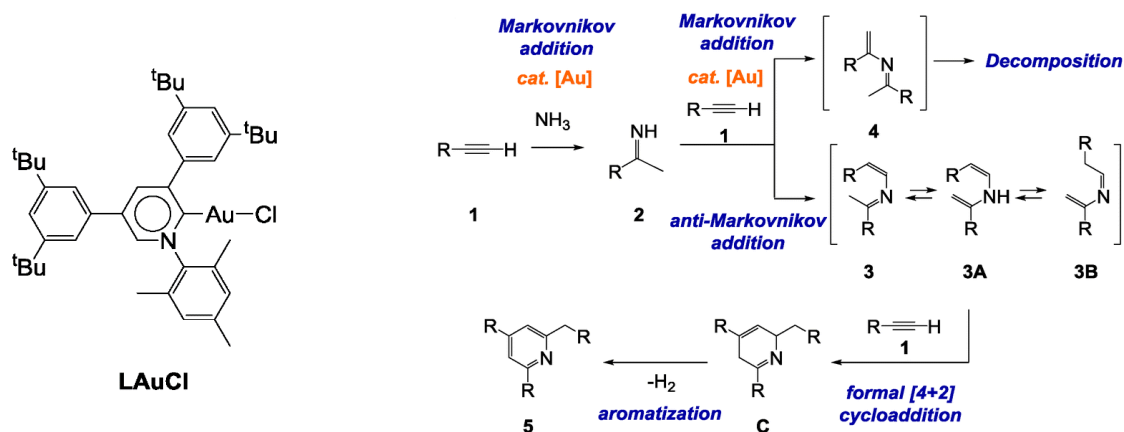
Bertrand y su grupo también estudiaron la reacción con diinos^[34] que producen valiosos heterociclos de nitrógeno. Los compuestos 1,3 y 1,5-diinos como 1,4-difenilbuta-1,3-diino y hexa-1,5-diino se transformaron en pirroles 2,5-disustituídos mediante una adición Markovnikov de amoníaco, que forma el iminoalquino correspondiente, y una hidroaminación de cierre de anillo^[50] (ver Esquema 20). Los compuestos 1,4-diino, en cambio, conducen a una mezcla de heterociclos de nitrógeno de cinco y seis miembros. El anillo de seis es resultado de dos reacciones de hidroaminación Markovnikov consecutivas, mientras que el anillo de cinco implica una adición Markovnikov y otra anti-Markovnikov.



Esquema 20. Hidroaminación de diinos con amoníaco.

[50] B. Ramanathan, A. J. Keith, D. Armstrong, A. L. Odom. Pyrrole Syntheses Based on Titanium-Catalyzed Hydroamination of Diynes. *Org. Lett.* **2004**, 6(17), 2957–2960.

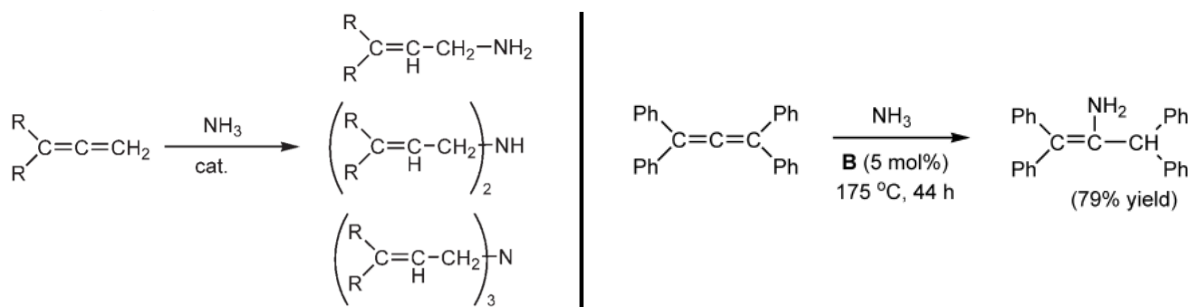
Por su parte, Kinjo desarrolló un método para la preparación de piridinas a partir de amoniaco y de sucesivos acoplamientos de alquinos terminales.^[51] El proceso está catalizado por un complejo de cloruro de oro soportado por un ligando de pirid-2-ilideno sustituido con un grupo 1,3,5-trimetilfenilo y dos grupos 3,5-di-terc-butilfenilo (ver Figura 7). Como se ilustra en el Esquema 21, en primer lugar, se produce la hidroaminación Markovnikov para formar la imina en el carbono interno. A continuación, la imina formada *in situ* reacciona con una segunda molécula de alquino, esta vez con una selectividad anti-Markovnikov para dar el 2-aza-1,3-dieno que posteriormente isomeriza a la enamina **3A**, primero, y al azadieno **3B**, después. Esta especie permite que una tercera molécula de alquino se acerque fácilmente, ya que se ha reducido considerablemente el impedimento estérico, y se produzca una cicloadición [4 + 2]. Esta cicloadición que forma el heterociclo de seis miembros tiene lugar sin ningún catalizador.^[52] Por último, se produce una deshidrogenación que permite la aromatización del anillo y forma el derivado de piridina.



-Figura 7-

Esquema 21. Formación de piridinas a partir de alquinos terminales y NH₃.

Bertrand amplió la reacción empleando alenos como sustratos.^[34] De esta forma, se obtuvieron mono, di y trialilaminas con altos rendimientos (Esquema 22 - Izquierda). La selectividad se pudo controlar variando la relación aleno/NH₃, favoreciendo una mayor sustitución conforme se aumentaba la proporción de aleno. De esta forma, con una relación 1,2-propadieno/amoniaco de 1/40 se obtuvo la amina primaria con un rendimiento del 86% mientras que con una relación 4.5/1 se obtuvo la amina terciaria con un rendimiento del 91%.



Esquema 22. Izquierda: Reacción de aminación de alenos no sustituidos y disustituidos.

Derecha: Reacción de aminación de alenos tetrasustituidos.

[51] L. Wang, L. Kong, Y. Li, R. Gangulyb, R. Kinjo. Anti-Markovnikov hydroamination of terminal alkynes in gold-catalyzed pyridine construction from ammonia. *Chem. Commun.* **2015**, 51(62), 12419–12422.

[52] S. M. Weinreb, P. M. Scola. N-acyl imines and related hetero dienes in [4+2]-cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* **1989**, 89(7), 1525–1534.

La reacción con el aleno disustituido con grupos yodo también condujo a las alilaminas correspondientes con la adición del grupo amino en el extremo no sustituido. En el caso de emplear el aleno tetrasustituido con grupos fenilo (Esquema 22 - Derecha) se aprecia un cambio en la regioselectividad, presumiblemente por el impedimento estérico, obteniendo el producto correspondiente de la monohidroaminación.

Todas las reacciones de hidroaminación expuestas hasta ahora han sido catalizadas por complejos de oro. Sin embargo, otros autores han publicado ejemplos de hidroaminación con amoníaco empleando otros metales diferentes. Kim y Park prepararon complejos de paladio(II) con ligandos trípode (pinza) basados en un derivado de benceno que tiene las posiciones *orto* sustituidas con grupos fosfano ($-\text{CH}_2\text{PCy}_2$).^[53] De esta forma, el complejo $[\text{Pd}(2,6-(\text{Cy}_2\text{PCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3)(\text{NH}_2)]$ cataliza la reacción de hidroaminación de alquinos activados, como acetilendicarboxilato de dialquilo ($\text{RC}\equiv\text{CR}$; $\text{R}=\text{CO}_2\text{Me}$, CO_2Et), para formar los derivados de inserción diastereoespecíficos (enamina *cis* correspondiente). También experimenta reacción con alquenos activados, como acrilonitrilo ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$), para producir los derivados aminados regioespecíficos (amina en el carbono menos sustituido). Si el acrilonitrilo se añade en un amplio exceso se forman especies poliméricas basadas en la unidad de repetición $-\text{CNCH}_2-\text{CH}_2-$ y que terminan con el fragmento $-\text{CNCH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$. Por otra parte, el complejo $[\text{Pd}(2,6-(\text{Cy}_2\text{PCH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3)(\text{OTf})]$ permite la hidroaminación con amoníaco de alquenos activados ($\text{CHR}=\text{CHX}$; $\text{R}=\text{H}$, Me ; $\text{X}=\text{CN}$, CO_2Me) para formar una amplia variedad de derivados de amina. En algunos casos se pudo obtener selectivamente la amina primaria, mientras que en otros se obtuvieron mezclas de amina primaria, secundaria y terciaria.

Casado y su grupo desarrollaron complejos de iridio(I) para la catálisis de la hidroaminación con amoníaco de sustratos insaturados activados.^[54] Estos compuestos presentaban un ligando pinza **PNP**, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_2$, que permite estabilizar complejos de amido-olefina Ir(I). De esta forma, el complejo $[\text{mer}-(\text{PNP})\text{Ir}(\text{coe})]$ catalizó la adición de amoníaco a alquenos ($\text{CH}_2=\text{CHX}$; $\text{X}=\text{CN}$, CO_2Me) y alquinos ($\text{Me}_2\text{OCC}\equiv\text{CR}$; $\text{R}=\text{CO}_2\text{Me}$, Ph), obteniendo una mezcla de aminas secundarias y terciarias con un rendimiento en torno al 85% y enaminas con un rendimiento superior al 90%, respectivamente.

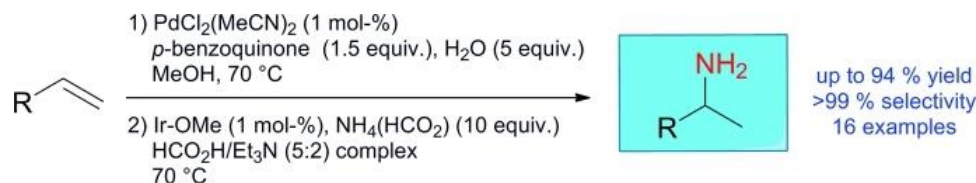
Existe una variante de la hidroaminación de olefinas que no supone una adición N–H sobre el enlace C–C insaturado, pero que permite transformar alquenos en aminas. El proceso consiste en convertir el alqueno en la cetona correspondiente y, a partir de ahí, obtener la amina. Este procedimiento conecta con las reacciones de aminación reductora anteriormente comentadas. En 2015, Teo y su equipo^[55] desarrollaron un sistema catalítico dual de Pd/Ir que permitía la hidroaminación de olefinas terminales inactivadas en dos pasos y en un único recipiente (one-pot)

[53] Y. Kim, S. Park. Parent-amido (NH_2) palladium (II) complexes: Synthesis, reactions, and catalytic hydroamination. *Comptes Rendus Chimie*. **2016**, 19(5), 614–629.

[54] P. Hermosilla, P. López, P. García-Orduña, F. J. Lahoz, V. Polo, M. A. Casado. Amido Complexes of Iridium with a PNP Pincer Ligand: Reactivity toward Alkynes and Hydroamination Catalysis. *Organometallics*. **2018**, 37(15), 2618–2629.

[55] Y. Yang, N. I. Wong, P. Teo. Formal Intermolecular Hydroamination of Unbiased Olefins for Primary Amine Formation. *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 2015(6), 1207–1210.

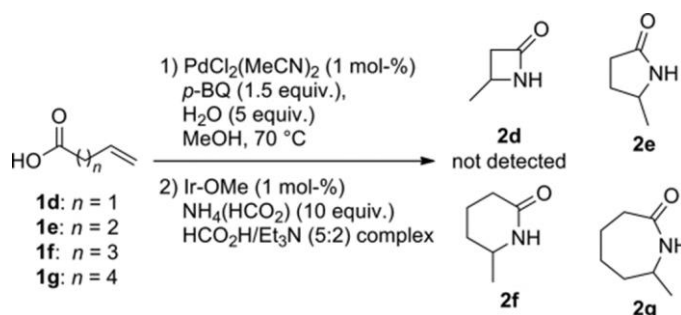
para producir aminas primarias ramificadas con rendimientos superiores al 85% y muy altas selectividades (Esquema 23).



Esquema 23. Transformación de alquenos en aminas primarias mediante catalizador dual Pd/Ir.

Los autores consideran necesaria la síntesis en dos pasos para evitar el envenenamiento del catalizador de Pd que se desactiva en presencia de una fuente de amoníaco. De esta forma, la primera etapa consiste en una oxidación de Wacker para formar la cetona correspondiente. Para ello se requiere $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$ como catalizador de oxidación y *p*-benzoquinona (BQ) como reoxidante para regenerar el catalizador, permitiendo trabajar en condiciones subestequiométricas (1% mol). El H_2O es necesaria como fuente de oxígeno. Como disolvente se empleó metanol, necesario para alcanzar una alta selectividad Markovnikov (cetona frente aldehído). La segunda etapa consiste en una aminación reductora que transforma la cetona, obtenida en el paso anterior, en la amina primaria ramificada final. Esta transformación está promovida por Ir-OMe, catalizador de Xiao,^[56] en cantidades catalíticas (1% mol). Para ello, también se necesita $\text{NH}_4(\text{HCO}_2)$ como fuente de nitrógeno y la mezcla de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ (5:2) como fuente de hidrógeno.

También fue posible preparar aminas secundarias reemplazando la fuente de nitrógeno de formiato de amonio, $\text{NH}_4(\text{HCO}_2)$, a una amina primaria como bencilamina o isopropilamina. Por su parte, los ácidos carboxílicos insaturados dieron como resultado amidas cíclicas (lactamas) de diferentes tamaños. De esta forma, el ácido 1-pentenoico, el ácido 1-hexenoico y el ácido 1-heptanoico, formaron lactamas de cinco, seis y siete miembros, respectivamente (Esquema 24).



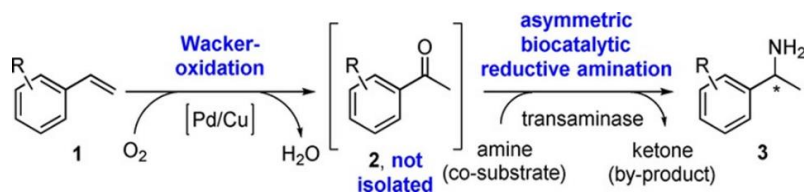
Esquema 24. Transformación catalítica de ácidos carboxílicos insaturados en lactamas.

En 2017, Gröger y colaboradores^[57] ampliaron este concepto con su versión asimétrica, llevando a cabo la conversión directa de estirenos en las aminas correspondientes enantioméricamente puras. De nuevo, es un proceso one-pot compuesto de dos etapas. El primer paso es una oxidación de Wacker con Pd/Cu del estireno para formar la acetofenona correspondiente, mientras que el segundo es una transaminación enzimática para obtener la amina quiral (Esquema 25). Para ello, se emplea la transaminasa de la bacteria *Vibrio fluvialis*. Esta

[56] C. Wang, A. Pettman, J. Bacsá, J. Xiao. A Versatile Catalyst for Reductive Amination by Transfer Hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49(41), 7548–7552.

[57] F. Uthoff, H. Sato, H. Gröger. Formal Enantioselective Hydroamination of Non-Activated Alkenes: Transformation of Styrenes into Enantiomerically Pure 1-Phenylethylamines in Chemoenzymatic One-Pot Synthesis. *ChemCatChem*. **2017**, 9(4), 555–558.

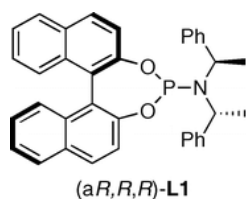
enzima es incompatible con el aditivo CuCl, presente en la etapa anterior, por lo que es necesario el empleo de una membrana de polidimetilsiloxano (PDMS) que separe los medios de reacción. De esta forma, mediante el uso de L-analina (co-sustrato), que se transforma en piruvato (subproducto), es posible obtener la (S)-1-feniletilamina deseada con una enantioselectividad del 99%.



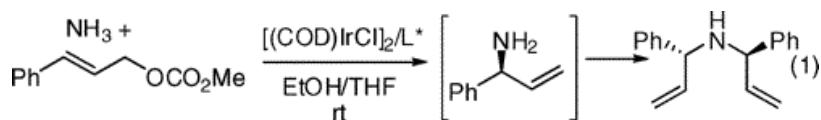
Esquema 25. Transformación de estirenos en aminas quirales.

II.4. Aminación alílica

La aminación alílica catalizada por metales de transición es un método bien establecido para la síntesis de alilaminas que transcurre mediante intermediarios π -alilmetal. Para esta transformación se ha empleado una amplia variedad de nucleófilos de nitrógeno como sulfonamidas, ftalimidas, carbamatos y azidas,^[58] pero el uso directo de amoníaco ha sido limitado. De hecho, no fue hasta 2007 con los estudios de Hartwig cuando se llevaron a cabo aminaciones alílicas utilizando amoníaco como fuente de nitrógeno.^[59] En este trabajo se demostró que el metalaciclo de iridio, generado a partir del precursor $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ y de un ligando fosforamidita (ver Figura 8), permitía la aminación alílica de carbonatos alílicos directamente con NH_3 . Sin embargo, este sistema catalítico inicial producía únicamente la amina secundaria resultante del proceso de dialilación (Esquema 26).



-Figura 8-



Esquema 26. Aminación alílica del carbonato de metilo y cinamilo con NH_3 .

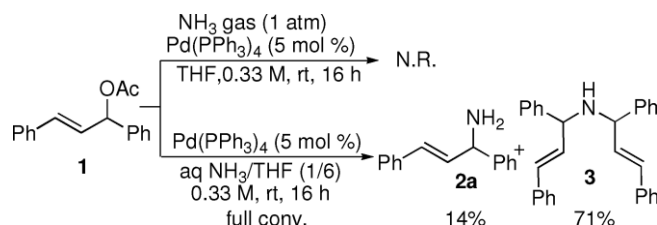
Los autores también demostraron que los productos de monoalilación se podían obtener con una alta enantioselectividad empleando trifluoroacetamida de potasio o di-*tert*-butiliminodicarboxilato de litio (LiNBoc_2) como sustituto del amoníaco. Este producto se desprotege fácilmente dando la amina primaria deseada.

Nagano y Kobayashi continuaron investigando en este campo y en 2009 informaron de las reacciones de acetatos y carbonatos alílicos con amoníaco acuoso catalizadas por Pd para formar aminas primarias selectivamente.^[60] Concretamente, los autores realizaron la aminación alílica de acetato de 1,3-difenilalilo (**1**) con NH_3 acuoso en presencia de una cantidad sub-estequiométrica (5% en mol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a temperatura ambiente obteniendo la completa conversión para dar el 14% de la amina primaria (**2a**) junto con el 71% de la amina secundaria correspondiente (**3**). En cambio, al emplear NH_3 gas, no se produjo reacción alguna (Esquema 27).

[58] R. Weihofen, O. Tverskoy, G. Helmchen. Salt-Free Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Aminations with N, N-Diacylamines and ortho-Nosylamide as Ammonia Equivalents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45(33), 5546–5549.

[59] M. J. Pouy, A. Leitner, D. J. Weix, S. Ueno, J. F. Hartwig. Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Amination of Ammonia and Convenient Ammonia Surrogates. *Org. Lett.* **2007**, 9(20), 3949–3952.

[60] T. Nagano, S. Kobayashi. Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(12), 4200–4201.

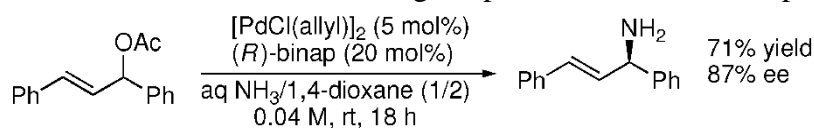


Esquema 27. Aminación alílica del acetato de 1,3-difenilalilo (**1**) con NH_3 gas y acuoso.

Este primer resultado, a pesar de su pobre selectividad hacia la amina primaria deseada, permitió cambiar la visión de las aminaciones alílicas con amoníaco, ya que se consideraba que el amoníaco no reaccionaba al no poder actuar como un nucleófilo efectivo ante las especies π -alilpaladio.^[61] Las condiciones de reacción se optimizaron hasta obtener excelentes selectividades superiores al 90%.

Los autores encontraron que alterar la relación NH_3 (aq) / THF no modificaba apenas la selectividad, mientras que la molaridad del amoníaco sí afectaba en gran medida, siendo la selectividad mayor conforme se disminuía la concentración de amoníaco acuoso (se duplicaba la proporción de amina primaria al disminuir la $[\text{NH}_3$ (aq)] de 0.33M a 0.11M). En cuanto a los disolventes, los autores informaron de buenos resultados con disolventes polares apróticos (THF, DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano), mientras que con disolventes no polares (tolueno) la reacción no tuvo lugar. Concretamente los mejores resultados se notificaron con 1,4-dioxano como disolvente, permitiendo trabajar con bajas molaridades de amoníaco (hasta 0.04M). Al bajar de este valor, denominado concentración crítica, la reacción no tiene lugar, previsiblemente por la desactivación del Pd^0 catalíticamente activo que se produce en condiciones de alta dilución, al no poder ser estabilizado por el PPh_3 liberado. De hecho, mediante la adición de PPh_3 externo se permite trabajar a concentraciones de amoníaco acuoso por debajo de la concentración crítica, obteniendo muy buenos rendimientos y selectividades. Una vez optimizadas las condiciones de reacción, los autores probaron a extender esta reacción a otros sustratos, siendo válidos además de los acetatos de 1,3-diarilalilo, los 1,3-dialquil y los carbonatos de alilo cíclicos (con diferentes sustituyentes en la posición vinílica). Dentro de este último grupo también fueron sustratos óptimos los carbonatos cíclicos con un átomo de N en el anillo y los carbonatos cíclicos de cinco y siete miembros.

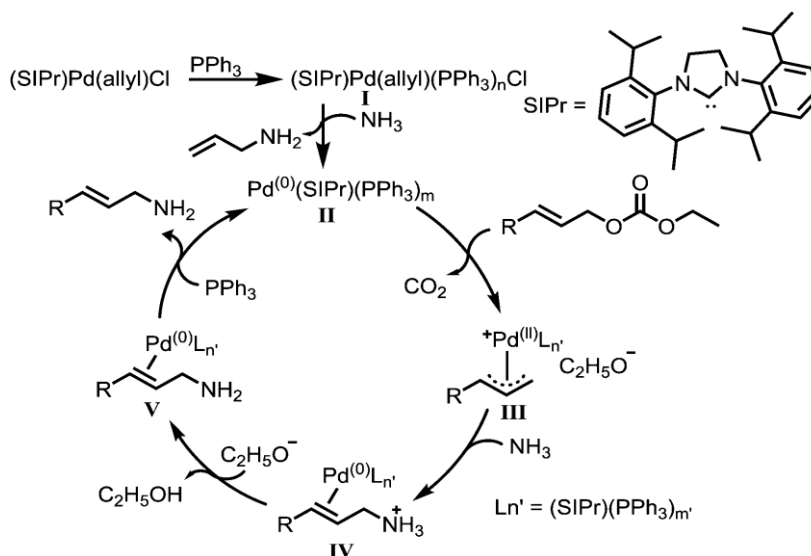
Además, Nagano y Kobayashi demostraron la viabilidad de la versión asimétrica de esta reacción,^[51] mediante el empleo de (R)-BINAP en combinación de $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-alilo})]_2$ permitiendo obtener 1,3-difenilalilamina con un rendimiento del 71% y un exceso enantiomérico (ee-*R*) del 87% a partir de acetato de 1,3-difenilalilo y NH_3 acuoso (ver Esquema 28). A pesar de que se requirieron altas cargas de la difosfina quirál (20% en moles) y un tiempo de reacción largo (18h) y se obtuvo una modesta enantioselectividad, este hallazgo es significativo porque supone la primera aminación alílica asimétrica con amoníaco como fuente de nitrógeno para formar una amina primaria.



Esquema 28. Aminación alílica asimétrica del acetato de 1,3-difenilalilo con NH_3 acuoso.

[61] S. A. Godleski. Nucleophiles with Allyl-Metal Complexes. En *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon: Oxford, 1991; pp 585–661.

Yin y Loh continuaron los trabajos de Kobayashi, trabajando en la química del paladio y prepararon un complejo Paladio-carbeno [(SIPr)Pd(alil)Cl] que presenta importantes ventajas como son la facilidad de acceso, la versatilidad electrónica y estérica, la estabilidad térmica y la inercia al aire y a la humedad.^[62] Esto se traduce en que este catalizador N-heterocíclico (NHC) en combinación con el fosfano PPh₃ es válido, además de con amoníaco acuoso, con amoníaco gaseoso mediante un ajuste de las condiciones de reacción (aumento de la carga catalítica, de la temperatura y del tiempo de reacción). Se trata del primer informe de una alilación alílica catalizada por Pd empleando NH₃ gaseoso. Los autores también proponen un ciclo catalítico plausible basado en los estudios mecanicistas de las reacciones de alilación de Tsuji-Trost (Esquema 29).



Esquema 29. Mecanismo propuesto para la aminación alílica catalizada por Pd.

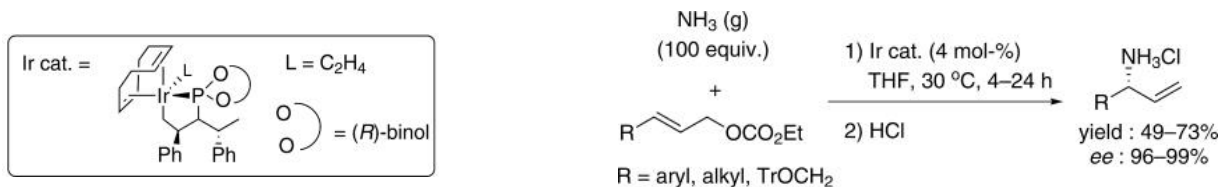
En primer lugar, se propone la coordinación de PPh₃ al precursor [(SIPr)Pd(alilo)Cl] para generar el complejo **I**, que posteriormente se reduce de Pd^{II} a Pd⁰ generando la especie catalíticamente activa (complejo **II**), a partir de la cual, comienza el ciclo. A continuación, el complejo **II** reacciona con el sustrato (carbonato de etilo y alilo) con la consiguiente liberación de CO₂ y de etóxido, formando una especie de π -alilpaladio en estado de oxidación +2. El complejo **III** resultante experimenta un ataque nucleófilo del amoníaco al C terminal del η^3 -alilo para dar un complejo de Pd⁰ con una olefina π -coordinada y un grupo amonio en el carbono atacado (complejo **IV**). Por acción de la base C₂H₅O⁻, anteriormente producida, se forma el complejo **V**, donde el grupo amonio se ha desprotonado a amina con la consiguiente formación de etanol. El último paso consiste en el desplazamiento de la amina alílica primaria deseada por una molécula de PPh₃, que, a su vez, regenera el complejo **II** y reinicia de nuevo el ciclo.

En la química de iridio también se han hecho grandes avances en el campo de la aminación alílica con amoníaco. Hartwig y su equipo^[63] llevaron a cabo la aminación alílica asimétrica de carbonatos de cinamilo con amoníaco para formar aminas primarias empleando un catalizador quiral de iridio (ver Figura 9), descubrimiento análogo al de Nagano y Kobayashi con paladio. La

[62] P. Yin, M. Y. Wong, J. Thamb, T. Loh. Palladium-catalyzed amination of allylic carbonates with ammonia: access to primary amines. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1(11), 1266–1269.

[63] M. J. Pouy, L. M. Stanley, J. F. Hartwig. Enantioselective, Iridium-Catalyzed Monoallylation of Ammonia. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(32), 11312–11313.

búsqueda de las condiciones óptimas para la monoalilación determinó que ésta se favorecía frente a la dialilación al aumentar los equivalentes de amoníaco con los que se trabajaba. La reacción con 100 equivalentes de amoníaco presentó los mejores resultados, siendo estable el metalacido de iridio incluso con 2000 equivalentes de amoníaco. Con este procedimiento se obtuvieron monoalilaminas selectivamente, con un exceso enantiomérico de hasta el 99% (Esquema 30).



-Figura 9-

Esquema 30. Aminación alílica asimétrica con NH_3 gas catalizada por Ir.

La aminación alílica de alcoholes es mucho más compleja de lograr que en el caso de emplear carbonatos como sustratos. Esto se debe a la pobre capacidad del grupo hidróxido de actuar como grupo saliente y justifica que los primeros avances tardaran más tiempo en producirse. Correira en 2012 informó de la sustitución de una mezcla racémica de alcoholes alílicos secundarios mediante ácido sulfámico para producir aminas primarias ópticamente activas.^[64] Para ello se empleó un catalizador de iridio basado en el precursor $[\{\text{Ir}(\text{coe})_2\text{Cl}\}_2]$ y en un ligando fosforamidita quiral. Tanto los alcoholes alílicos lineales como los ramificados formaron las correspondientes alilaminas lineales, siendo los alcoholes ramificados más interesantes por su facilidad de síntesis.

II.5. Aminación de enlace C–H.

La aminación del enlace C–H de arenos con amoníaco es una reacción muy interesante para formar anilinas primarias. Sin embargo, a diferencia de las reacciones anteriormente comentadas, es un proceso que todavía no está bien establecido y que requiere de futuras investigaciones.^[65]

En 2015, Nicewicz y su grupo^[66] informaron de un ejemplo elegante de aminación organofotocatalítica C–H de arenos mediante carbamato de amonio para producir arilaminas primarias. El sistema catalítico está basado en un fotooxidante de acridinio y un cocatalizador de radicales nitroxilo (TEMPO). Siguiendo esta línea, en 2016, Wu y Chen desarrollaron un proceso en el que combinaban fotocatalisis y catálisis de cobalto para la aminación de benceno con amoníaco.^[67] Mediante este sistema de catalizador dual fue posible producir anilina, sin emplear ningún oxidante de sacrificio y generando hidrógeno como subproducto. Sin embargo, este procedimiento no permitió extender la reacción selectivamente a otros sustratos con sustituyentes en el anillo de benceno.

La estrategia más efectiva para alcanzar una elevada selectividad en las reacciones de funcionalización C–H consiste en realizar una síntesis asistida por quelación. De esta forma la

[64] M. Lafrance, M. Roggen, E. M. Carreira. Direct, Enantioselective Iridium-Catalyzed Allylic Amination of Racemic Allylic Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51(14), 3470-3473.

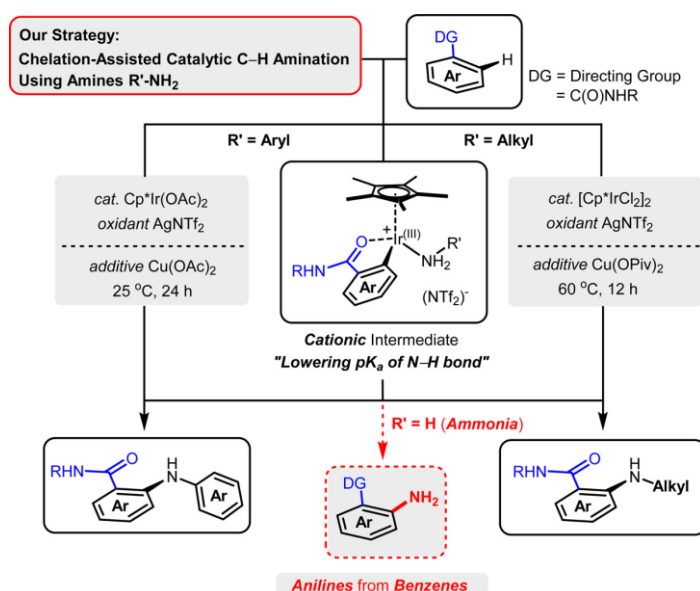
[65] H. Kim, S. Chang. The Use of Ammonia as an Ultimate Amino Source in the Transition Metal-Catalyzed C–H Amination. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50(3), 482–486.

[66] N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay, D. A. Nicewicz. Site-selective arene C–H amination via photoredox catalysis. *Science*. **2015**, 349(6254), 1326-1330.

[67] Y. Zheng, B. Chen, P. Ye, K. Feng, W. Wang, Q. Meng, L. Wu, C. Tung. Photocatalytic Hydrogen-Evolution Cross-Couplings: Benzene C–H Amination and Hydroxylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138(32), 10080–10083.

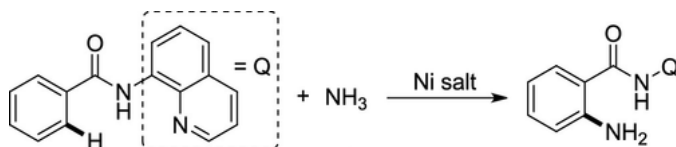
activación de los enlaces C–H promovida por metales es guiada por grupos de coordinación vecinos (grupos directores), unidos previamente al metal. El paso determinante de la eficiencia de esta transformación es la formación de intermediarios ciclometalados, como se ilustra en el Esquema 31, que tras producirse la reacción de acoplamiento proporcionan los productos funcionalizados.

Kim y Chang informaron en 2015 sobre la aminación del enlace C–H de arenos asistida por quelación empleando como fuentes de amino anilinas primarias^[68] y alquilaminas^[69]. Para ello, la reacción fue catalizada por pentametilciclopentadieniliridio(III) ($\text{Cp}^*\text{Ir}^{\text{III}}$) y el oxidante externo AgNTf_2 y asistida por un grupo director amido, permitiendo el acoplamiento C–N en la posición *orto* de las benzamidas. Sin embargo, el intento de emplear amoníaco como reactivo en las mismas condiciones resultó ser mucho menos eficaz. Tampoco mejoraron los resultados con la aplicación de oxidantes más diversos. Los autores atribuyeron este pobre resultado con el amoníaco a la incompatibilidad de un intermediario, la especie iridio- NH_3 , con los oxidantes empleados. Por tanto, nuevos sistemas catalíticos deben desarrollarse para hacer posible la aminación C–H con amoníaco.



Esquema 31. Aminación de enlace C–H de arenos con arilaminas, alquilaminas y NH_3 .

Tan y su grupo^[70] publicaron en 2019 que la aminación de enlaces C–H de arenos inertes con amoníaco gas podía llevarse a cabo con éxito promovida por níquel y orientada por un grupo director de 8-aminoquinolina (Esquema 32). Este grupo director ya había sido previamente usado en la β -arilación de amidas.^[71]



Esquema 32. Aminación C–H catalizada por Ni y dirigida por 8-aminoquinolina.

[68] H. Kim, K. Shin, S. Chang. Iridium-Catalyzed C–H Amination with Anilines at Room Temperature: Compatibility of Iridacycles with External Oxidants. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136(16), 5904–5907.

[69] H. Kim, S. Chang. Iridium-Catalyzed Direct C–H Amination with Alkylamines: Facile Oxidative Insertion of Amino Group into Iridacycle. *ACS Catal.* **2015**, 5(11), 6665–6669.

[70] L. Yu, C. Yang, Y. Yu, D. Liu, L. Hu, Y. Xiao, Z. Song, Z. Tan. Ammonia as Ultimate Amino Source in Synthesis of Primary Amines via Nickel-Promoted C–H Bond Amination. *Org. Lett.* **2019**, 21(14), 5634–5638.

[71] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis. Highly Regioselective Arylation of sp^3 C–H Bonds Catalyzed by Palladium Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(38), 13154–13155.

En cuanto a la sal de níquel empleada, se obtuvieron los mejores resultados con NiCl_2 frente a otras como NiBr_2 , $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ y $\text{Ni}(\text{OAc})_2$. La base que mejor rendimiento reportó fue K_2CO_3 frente a NaHCO_3 , KOH y $t\text{BuOK}$. En cuanto a los disolventes DMSO y NMP fueron más adecuados que CH_3CN y tolueno. También se estudió el efecto de añadir aditivos para mejorar el rendimiento de la reacción, siendo el acetato de tetrabutilamonio (TBAA) y el trifluoroacetato de plata (AgTFA) los que mejores funcionaron frente a otros como TBAB y TBAI.

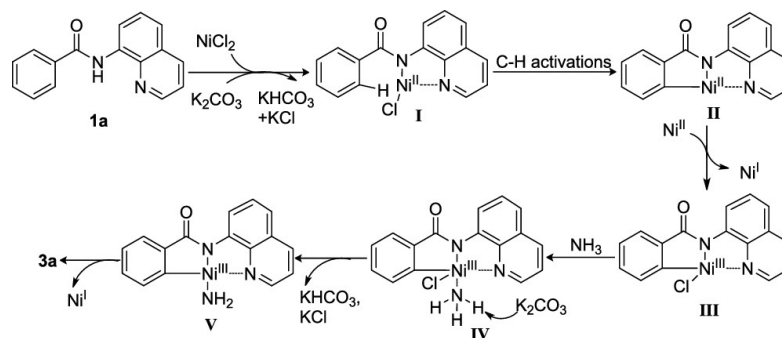
Una vez determinada la sal de níquel, la base, el disolvente y el aditivo que mejor resultado ofrecían para esta reacción, los autores probaron a optimizar las condiciones de la reacción. Para ello, se trató de disminuir la carga catalítica de la sal de NiCl_2 desde los 2 equivalentes utilizados en el sistema catalítico inicial hasta 1 eq. primero y hasta los 0.1 eq. después. Sin embargo, los resultados no fueron positivos puesto que se produjo una reacción incompleta. Todos los intentos de llevar esta reacción de estequiométrica a sub-estequiométrica fracasaron, incluso añadiendo oxidantes como O_2 y sales de plata, por lo que es, sin duda, una de las misiones a cumplir en futuras investigaciones. Los autores también probaron a disminuir la temperatura, obteniendo peores resultados, pero se apreció que existía un compromiso entre la temperatura y el tiempo de la reacción, por lo que era posible disminuir la temperatura a costa de alargar unas cuantas horas la reacción. También se probó a reemplazar el amoníaco gaseoso por amoníaco acuoso, pero los rendimientos empeoraron considerablemente. Por todo lo anterior, el sistema catalítico optimizado para la *orto*-aminación C–H de benzamidas se basa en NiCl_2 (2eq), K_2CO_3 (2eq), con NMP como disolvente y TBAA como aditivo. La temperatura óptima de trabajo se estableció en 120 °C y el tiempo de reacción en 12 h. De esta forma, se consiguió obtener selectivamente la amina primaria correspondiente al producto *orto*-aminado con rendimientos de hasta el 78%. El grupo director 8-aminoquinolina se elimina fácilmente mediante hidrólisis en medio básico (KOH , MeOH) seguida de un ajuste cuidadoso del pH para obtener el ácido antranílico correspondiente.^[72]

Esta reacción pudo aplicarse con éxito a un gran número de sustratos con diferentes sustituyentes en el anillo de benceno. De ahí que se crea que la densidad electrónica del anillo de benceno de la benzamida no es un factor importante para esta transformación ya que fue compatible tanto con grupos funcionales dadores en el anillo, como alquilo y arilo, como con grupos atractores como flúor, cloro, bromo, alcoxi, vinilo, éster, acilo, trifluorometilo, ciano y nitro. Esta tolerancia es especialmente interesante en el caso de las benzamidas sustituidas con halógeno, ya que confirma que la activación C–H ocurre más rápidamente que otras posibles reacciones competitivas como la sustitución nucleófila aromática o la aminación de haluros de arilo. En el caso de cambiar el anillo de benceno de la benzamida por una piridina se continuaron obteniendo rendimientos aceptables, pero al extender la reacción a ciclohexenos la reacción ya no se produjo. Además de producirse una selectividad total hacia la amina primaria frente a la secundaria y la terciaria, también existe selectividad posicional, ya que al probar con sustratos que contenían otros grupos directores típicos como piridina y pirazol, además del grupo director 8-aminoquinolina (se ubicaron los dos grupos

[72] L. Yu, X. Chen, D. Liu, L. Hu, Y. Yu, H. Huang, Z. Tan, Q. Gui. Direct Synthesis of Primary Anilines via Nickel-mediated $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ Aminations. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360(7), 1346-1351.

directores en posición *para*), la reacción continúa produciéndose hacia la activación C–H de la posición *orto* con respecto al grupo director 8-aminoquinolina.

Los autores también propusieron un mecanismo plausible para esta reacción (Esquema 33). El primer paso consiste en la reacción entre la benzamida (previamente desprotonada por la base K_2CO_3) y la sal de Ni^{II} para formar el complejo **I**, en donde el Ni se encuentra coordinado al sustrato por el N de la amida (consume valencia) y por el N de la piridina (no consume). A continuación, se produce la activación C–H, mediante la escisión del enlace C–H *orto*, formando el niquelaciclo **II**, en donde el Ni continúa presentando estado de oxidación II. El siguiente paso consiste en una oxidación del níquel para formar un niquelaciclo de Ni^{III} . Esto se produce mediante la desproporción de Ni^{II} para dar Ni^I y Ni^{III} ,^[73] por lo que justifica el dato experimental de que eran necesarios dos equivalentes de $NiCl_2$ y que al bajar a un equivalente el rendimiento se veía muy disminuido. A continuación, se produce la reacción entre el complejo **III** y el amoníaco, dando una especie de Ni^{III} con un grupo amino coordinado de forma dativa. El siguiente paso consiste en la desprotonación del NH_3 por medio de la base K_2CO_3 (también eran necesarios 2 eq. puesto que actúa dos veces) para dar la especie $[Ni-NH_2]$. Por último, se produce la eliminación reductora, en donde el Ni^{III} se reduce a Ni^I y se produce la formación del enlace C–N, que tras disociarse del metal da lugar al producto *orto*-aminado. Como se ha comentado anteriormente, esta reacción todavía no se ha conseguido llevar a cabo en condiciones subestequiométricas. Es un reto de gran importancia conseguir reutilizar los Ni^I resultantes y oxidarlos a Ni^{II} para poder cerrar el ciclo y trabajar en cantidades catalíticas.



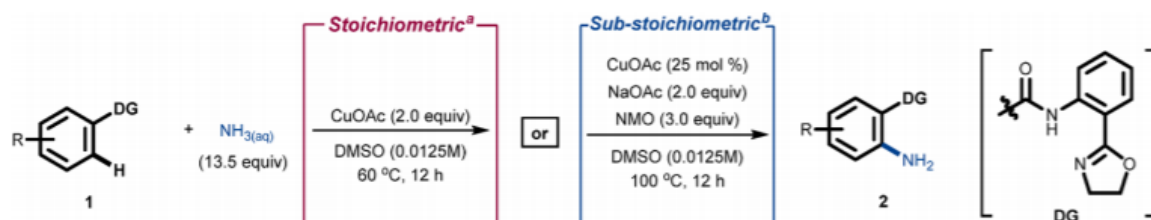
Esquema 33. Mecanismo plausible para la aminación C–H promovida por Ni.

Análogamente, Baik y Chang presentaron la aminación de enlaces C–H aromáticos con amoníaco acuoso promovida por cobre y asistida por quelación.^[74] En este caso, el grupo director empleado fue 2-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)anilina y la reacción se consiguió llevar a cabo en condiciones subestequiométricas (ver Esquema 34). En cuanto a la sal de cobre empleada, se reportaron los mejores resultados con la especie de Cu^I $CuOAc$ frente a otras de Cu^{II} como $Cu(OAc)_2$ y $Cu(NH_3)_4SO_4$. La baja reactividad de los precursores de Cu^{II} se debe a que el enlace dativo $Cu^{II}-NH_3$ es mucho más fuerte que el enlace Cu^I-NH_3 . En cambio, el Cu^I es un metal blando, de baja coordinación y configuración d^{10} que evita la fuerte coordinación del amoníaco y, por tanto, el envenenamiento del catalizador. En cuanto a la elección de la base, sorprendentemente, los

[73] S. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison. Recent advances in homogeneous nickel catalysis. *Nature*. **2014**, 509, 299-309.

[74] H. Kim, J. Heo, J. Kim, M. Baik, S. Chang. Copper-Mediated Amination of Aryl C–H Bonds with the Direct Use of Aqueous Ammonia via a Disproportionation Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140(43), 14350–14356.

resultados reflejaron que los mejores rendimientos se alcanzaban sin una base auxiliar frente al empleo de K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Sr_2CO_3 y $tBuOK$. Esto se debe a que es el acetato de la sal $CuOAc$ el que desempeña el papel de base en la desprotonación de la amida (sustrato), primero, y en la de la especie $Cu-NH_3$ después. Esta función del acetato se confirma con los bajos rendimientos obtenidos con sales de cobre que presentan contraiones menos básicos como CuI y $CuOTf$.



Esquema 34. Aminación de enlace C–H catalizada por Cu y dirigida por quelación.

En cuanto a las condiciones óptimas de la reacción, los autores concluyeron que era posible bajar la temperatura hasta los 60 °C manteniendo los mismos buenos resultados. En el caso de remplazar el amoniaco acuoso por amoniaco gaseoso o sales de amonio como NH_4OAc los rendimientos se vieron muy reducidos. La disminución de la carga catalítica desde los 2 equivalentes de $CuOAc$ del sistema catalítico inicial hasta 1 equivalente, también repercutió negativamente en el rendimiento, lo que sugiere que la reacción transcurre vía desproporción. Los autores sí consiguieron reducir la carga hasta los 0.25 eq., manteniendo los buenos rendimientos, con la adición de un oxidante externo. El que mejor resultado reportó fue el oxidante orgánico NMO frente a otros como $AgOAc$ o TEMPO.

Para estudiar el mecanismo que gobierna en la reacción de aminación C–H catalizada por Cu se realizaron cálculos teóricos (DFT). Las propuestas mecanicistas sugieren que en este caso son dos las desproporciones que tienen lugar. Análogamente a la reacción catalizada por níquel, el mecanismo comienza con la desprotonación de la amida y la coordinación al precursor de cobre de forma bidentada (coordinación mediante el N de la amida y el N del oxazol). A continuación, se produce la desproporción del Cu^I para dar Cu^{II} y Cu^0 .^[75] El siguiente paso es la activación C–H mediante la escisión del enlace C–H *orto* para dar el metalaciclo de Cu^{II} . Esta desprotonación concertada (CMD)^[76] es asistida por un ligando acetato, que pasa de estar coordinado de manera bidentada (consume carga) a estarlo de forma dativa (no consume carga). A continuación, se produce el desplazamiento del ligando acetato por el amoniaco para formar la especie $Cu^{II}-NH_3$. En el siguiente paso, tiene lugar la desproporción del Cu^{II} para dar Cu^{III} y Cu^I . Por último, se produce una desprotonación del grupo amino para formar la especie $Cu^{III}-NH_2$ y una eliminación reductora con la consiguiente formación del enlace C–N que da lugar al producto *orto*-aminado. En esta etapa el Cu^{III} se ha reducido a Cu^I , dando lugar a la especie con la que se iniciaba el ciclo. Los autores consideran que el papel del oxidante NMO permite la oxidación del Cu^0 inactivo generado en la desproporción inicial, regenerándolo y volviéndolo a introducir en el ciclo catalítico.

[75] B. Cheng, H. Yi, C. He, C. Liu, A. Lei. Revealing the Ligand Effect on Copper(I) Disproportionation via Operando IR Spectra. *Organometallics*. **2015**, 34(1), 206–211.

[76] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou. Analysis of the Concerted Metalation-Deprotonation Mechanism in Palladium-Catalyzed Direct Arylation Across a Broad Range of Aromatic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(33), 10848–10849.

III. CONCLUSIONES

1. En cuanto a la **aminación reductora**, se han conseguido obtener selectivamente aminas primarias a partir de amoníaco acuoso y aldehídos (Beller) o cetonas (Kadyrov). También se ha logrado dirigir la selectividad hacia la formación de aminas secundarias (Gu) y hacia la especie hidróxido (Meijboom). Incluso se ha podido aplicar a α -cetoácidos para obtener los correspondientes α -aminoácidos (Fukuzumi). La mayor parte de los catalizadores están basados en Ru, Rh o Ir. Recientemente se ha instaurado el empleo de una corriente gaseosa de NH_3/H_2 (Schaub) en sustitución del amoníaco acuoso bajo atmósfera de H_2 y se está tendiendo a desarrollar catalizadores basados en metales más abundantes (Beller, Jagadeesh, Kempe).
2. En cuanto a la **aminación de alcoholes** con amoníaco, se ha conseguido dirigir la síntesis tanto hacia la obtención de la amina primaria (Milstein, Gunanathan), como de la secundaria (Beller) como de la terciaria (Fujita) a partir del alcohol primario correspondiente. También se ha logrado obtener selectivamente la amina primaria (Beller, Vogt) y la amina secundaria (Fujita) desde el alcohol secundario. Además de alcoholes, la reacción se ha extendido al uso de dioles para formar diaminas y al empleo de hidroxísteres para dar aminoésteres (Beller). Los dioles también se han conseguido transformar en heterociclos nitrogenados como pirazinas y pirroles, y los alcoholes bencílicos han podido convertirse en amidas (Milstein). Los catalizadores de estas reacciones están basados principalmente en Ru o Ir. Respecto a la **aminación de aminas**, se ha conseguido la síntesis selectiva de aminas primarias a partir de la aminación con NH_3 de aminas secundarias y terciarias mediante un catalizador de Ru (Beller).
3. En cuanto a la **hidroaminación** con amoníaco, se ha conseguido obtener iminas a partir de alquinos, heterociclos nitrogenados a partir de diinos y alilaminas a partir de alenos (Bertrand). También se ha logrado la preparación de piridinas a partir de amoníaco y sucesivos acoplamiento de alquinos terminales (Kingo). Estas reacciones están catalizadas comúnmente por complejos de Au. La adición de NH_3 a olefinas continúa siendo un desafío actualmente, pero se ha conseguido la preparación de aminas primarias a partir de olefinas de una forma indirecta a través de la cetona correspondiente (Teo). También se ha informado de su versión asimétrica (Gröger).
4. En cuanto a la **aminación alílica** con amoníaco, se han conseguido obtener aminas primarias quimio- y enantioselectivamente a partir del acetato alílico correspondiente (Nagano, Kobayashi). También se ha podido extender la reacción a carbonatos alílicos pudiéndose emplear tanto NH_3 acuoso como gaseoso (Yin, Loh) y a alcoholes alílicos (Correira), siendo estos últimos sustratos más desafiantes. En estas reacciones los catalizadores son de Pd o Ir.
5. En cuanto a la **aminación C-H** de arenos con amoníaco, la estrategia más efectiva consiste en desarrollar una síntesis asistida por quelación. Se realizó con éxito promovida por un catalizador de Ni y orientada por un grupo director 8-aminoquinolina (Tan), pero no pudo llevarse a cabo en condiciones subestequiométricas. Al realizarse con un catalizador de Cu y asistida por el grupo 2-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)anilina sí se pudo trabajar en cantidades catalíticas (Chang).

IV. ANEXOS.

IV. ANEXO 1: PARTE EXPERIMENTAL

IV. ANEXO 1.1. INSTRUMENTACIÓN UTILIZADA. REACTIVOS

En cuanto a la metodología empleada en el desarrollo de este TFM cabe destacar que todas las **reacciones** se han llevado a cabo bajo rigurosa exclusión de aire utilizando técnicas de Schlenk, caja seca o directamente en tubo de RMN bajo atmósfera de argón.

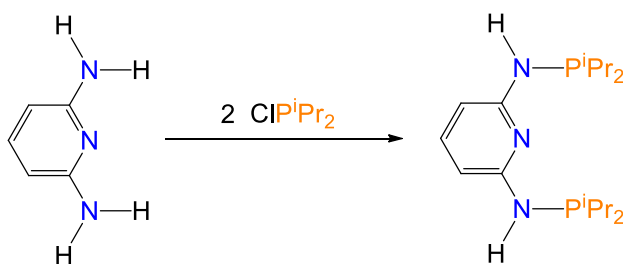
Los **disolventes** utilizados se han secado mediante procedimientos de destilación bajo argón o mediante sistemas de purificación con columnas de secado (SPS) modelo PS-400-6 de Innovative Technology. Los reactivos utilizados se han obtenido de fuentes comerciales. Los gases utilizados han sido suministrados por Air Liquide.

Los **productos de partida** de rodio e iridio se han sintetizado siguiendo los métodos descritos en la literatura, como puede verse en la parte experimental de los artículos científicos que aquí se presentan.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear** se han registrado o bien en un espectrómetro Bruker ARX 300 MHz, un Bruker Avance 300 MHz, o en un instrumento Bruker Avance 400 MHz. Los desplazamientos químicos (expresados en partes por millón) se referencian a los picos de los disolventes deuterados (^1H , ^{13}C) o a una referencia externa, H_3PO_4 (^{31}P). Las constantes de acoplamiento, J, se expresan en hertzios (Hz). La asignación espectral se ha logrado por combinación de experimentos ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT y ^1H - ^{13}C HSQC/HMBC.

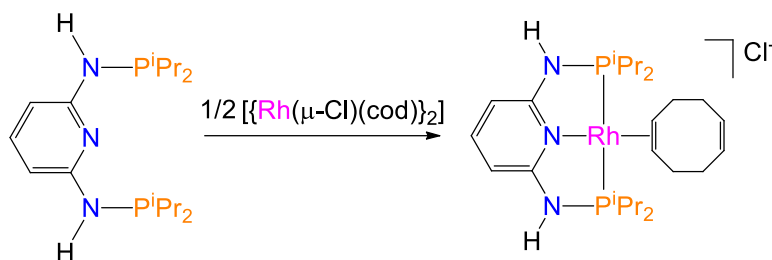
IV. ANEXO 1.2. PARTE EXPERIMENTAL. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

Síntesis del ligando PN_3P



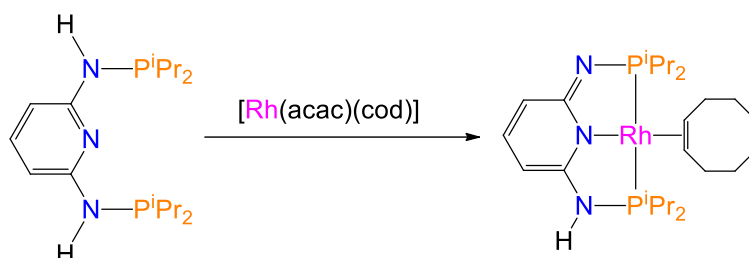
En un matraz bajo atmósfera inerte se disolvió piridina-2,6-diamina (1.09 g, 9.99 mmol) en THF (125 mL) y se añadió NEt_3 (2.8 mL, 20.1 mmol). La disolución resultante se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después se añadió cloro(diisopropil)fosfina (3.2 mL, 19.9 mmol) mediante una jeringa. La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche a $50\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión se filtró bajo argón y se lavó con THF (25 mL). El disolvente se concentró a vacío, y se recrystalizó en tolueno dando un aceite incoloro.

Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-cod})]\text{Cl}$ (1)



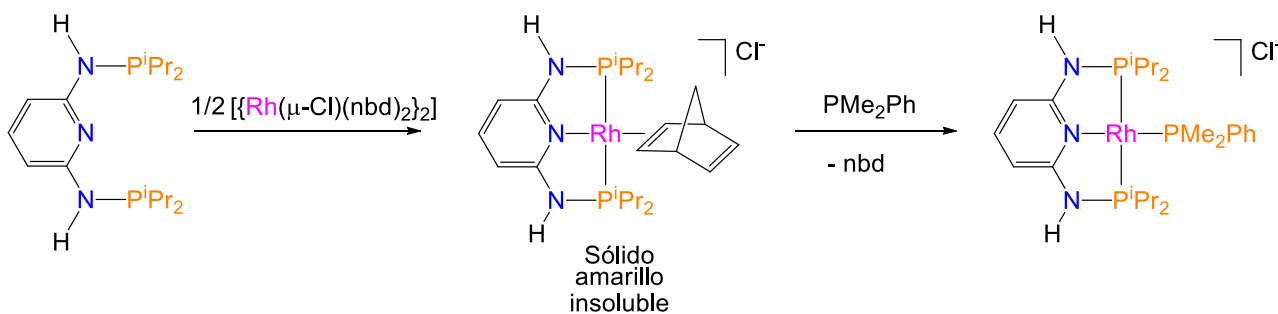
A una disolución de **PN₃P** (0.20 g, 0.59 mmol) en THF (10 mL) se añadió $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{cod})]_2$ sólido (0.14 g, 0.29 mmol) obteniéndose una disolución naranja. La reacción se agitó durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío y se obtuvo un sólido amarillo mostaza. El sólido se lavó con hexano y se secó a vacío. Rdto: 0.21 g (60%). $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{ClN}_3\text{P}_2\text{Rh}$ (PM = 587.95 g/mol).

Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-cod})]$ (2)



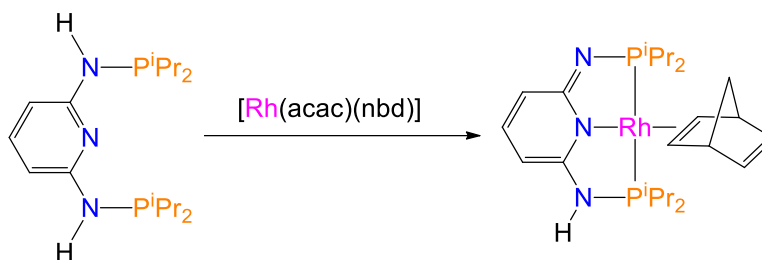
A una disolución de **PN₃P** (0.10 g, 0.30 mmol) en THF (8 mL) se añadió $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})]$ sólido (0.09 g, 0.30 mmol), dando lugar a una disolución naranja. La reacción se agitó durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío, dando un sólido amarillo que se lavó con hexano y se secó a vacío. Rdto: 0.12 g (71%). $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{P}_2\text{Rh}$ (PM = 551.49 g/mol).

Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\text{PMe}_2\text{Ph})]$ (3)



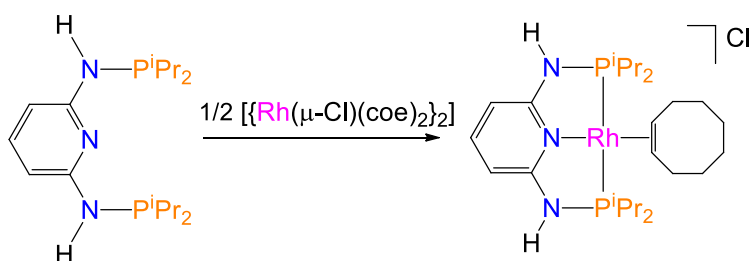
A una disolución de **PN₃P** (0.10 g, 0.30 mmol) en CH_3CN (8 mL) se añadió $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{nbd})\}_2]$ sólido (0.07 g, 0.15 mmol). La reacción se agitó durante 25 minutos, obteniéndose una disolución amarilla con un precipitado amarillo anaranjado. El sólido se aisló filtrándolo con una cánula, se lavó con hexano y se secó a vacío. A continuación, se preparó este sólido para su estudio por espectroscopía de RMN y al añadir CD_2Cl_2 se observó que no era soluble, por lo que se añadió PMe_2Ph (en un ligero exceso) hasta que todo el sólido se disolvió. La disolución amarilla resultante fue analizada por ^1H RMN y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN. $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{ClN}_3\text{P}_3\text{Rh}$ (PM = 617.91 g/mol).

Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-nbd})]$ (4)



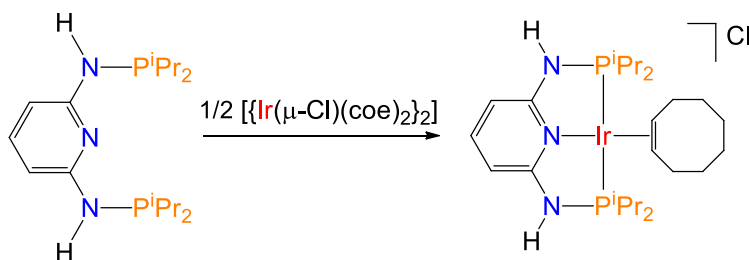
A una disolución de **PN₃P** (0.10 g, 0.31 mmol) en THF (10 mL) se añadió $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{nbd})]$ sólido (0.09 g, 0.31 mmol). Se agitó durante 20 minutos y se observó una disolución amarilla con un precipitado amarillo. El sólido se separó de la disolución mediante una cánula. Después de esto, se evaporó el disolvente a vacío dando un sólido amarillo. Rdto: 0.11 g (67%). **C₂₄H₄₀N₃P₂Rh** (PM = 535.45 g/mol).

Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-coe})]\text{Cl}$ (5)



A una disolución de **PN₃P** (0.10 g, 0.31 mmol) en THF (10 mL) se añadió $[\{\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2\}_2]$ sólido (0.08 g, 0.16 mmol) dando lugar a una disolución roja que se agitó durante una hora. Tras concentrar el disolvente hasta 2 mL, la adición de hexano dio lugar a la precipitación de un sólido rojo, que se aisló por filtración, se lavó con hexano y se secó a vacío. Rdto: 0.16 g (86%). **C₂₅H₄₇ClN₃P₂Rh** (PM = 589.97 g/mol).

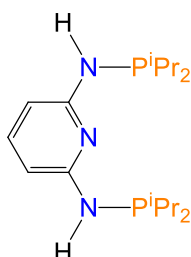
Síntesis de $[(\text{PN}_3\text{P})\text{Ir}(\eta^2\text{-coe})]\text{Cl}$ (6)



A una disolución de **PN₃P** (0.10 g, 0.31 mmol) en THF (10 mL) se añadió $[\{\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{coe})_2\}_2]$ sólido (0.11 g, 0.16 mmol) dando lugar a una disolución roja que se agitó durante una hora. Tras concentrar el disolvente hasta 2 mL, la adición de hexano dio lugar a la precipitación de un sólido rojo, que se aisló por filtración, se lavó con hexano y se secó a vacío. Rdto: 0.18 g (85%). **C₂₅H₄₇ClN₃P₂Ir** (PM = 679.28 g/mol).

IV. ANEXO 2: DATOS DE CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS

Ligando PN₃P

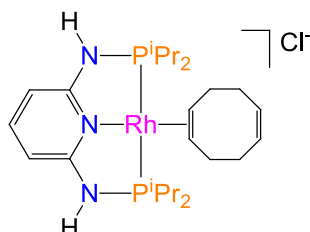


¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂, 296 K): δ 7.23 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H; H^p py), 6.39 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 2.1 Hz, 2H; H^m py), 4.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 11.1$ Hz, 2H; NH), 1.69–1.82 (m, 4H; CH ⁱPr), 0.98–1.11 (m, 24H; CH₃ ⁱPr).

¹³C{¹H}-APT RMN (75 MHz, CD₂Cl₂, 296 K): δ 159.5 (2C; C^o py), 140.0 (1C; C^p py), 98.5 (2C; C^m py), 26.9 (4C; CH ⁱPr), 19.0, 17.4 (8C; CH₃ ⁱPr).

³¹P{¹H} RMN (121 MHz, THF-d₈, 298 K): δ 48.23.

[(PN₃P)Rh(η²-cod)]Cl (1)

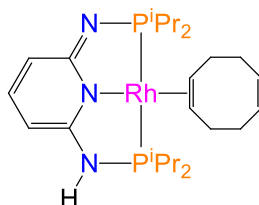


¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 298K): δ 7.91 (br s, 2H; NH), 7.06 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 1H; H^p py), 6.48 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8$ Hz, 2H; H^m py), 5.63 (m, $^2J_{\text{H-H}} = 4.2$ Hz, 2H; =CH Rh-cod libre), 4.50 (m, 2H; =CH Rh-cod coord), 2.54–2.39 (m, 4H; CH₂ cod), 2.39–2.36 (m, 2H; CH₂ cod), 2.29 (m, 4H; CH ⁱPr), 2.18–2.05 (m, 2H; CH₂ cod), 1.23 (m, 24H; CH₃ ⁱPr).

¹³C{¹H}-APT NMR (75.5 MHz, CD₂Cl₂, 298K): δ 162.5 (2C; C^o py), 141.3 (1C; C^p py), 130.2 (2C; =CH Rh-cod libre), 98.6 (2C; C^m py), 73.4 (d, $^1J_{\text{C-Rh}} = 10$ Hz, 2C; =CH Rh-cod coord), 36.1 (2C; CH₂ cod), 31.7 (2C; CH₂ cod), 28.4 (4C; CH ⁱPr), 18.4 (4C; CH₃ ⁱPr), 17.4 (4C; CH₃ ⁱPr).

³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CD₂Cl₂, 298K): δ 104.2 (d, $^1J_{\text{P-Rh}} = 137.8$ Hz).

[(PN₃P)Rh(η²-cod)] (2)

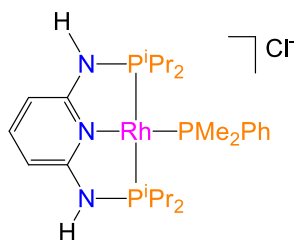


¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂, 298K): δ 7.70(s, 1H; NH), 7.10 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H; H^p py), 6.37 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 2H; H^m py), 5.65 (m, 2H; =CH Rh-cod libre), 4.48 (s, 2H; =CH Rh-cod coord), 2.52–2.42 (m, 4H; CH₂ cod), 2.31 (m, 4H; CH ⁱPr), 2.21 (m, 2H; CH₂ cod), 1.99 (m, 2H; CH₂ cod), 1.28 (m, 24H; CH₃ ⁱPr).

¹³C{¹H}-APT NMR (75.5 MHz, CD₂Cl₂, 298K) δ 163.1 (2C; C^o py), 140.7 (1C; C^p py), 130.3 (2C; =CH Rh-cod libre), 98.5 (2C; C^m py), 72.8 (2C; =CH Rh-cod coord), 36.2 (2C; CH₂ cod), 31.7 (2C; CH₂ cod), 28.4 (dd, $^1J_{\text{C-P}} = 11.8$ Hz, $^2J_{\text{C-Rh}} = 11.8$ Hz 4C; CH ⁱPr), 18.5 (4C; CH₃ ⁱPr), 17.5 (4C; CH₃ ⁱPr).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): δ 102.7 (d, $^1J_{\text{P-Rh}} = 137.0\text{Hz}$).

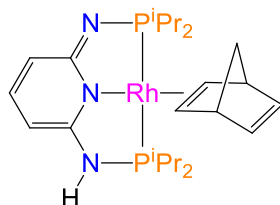
$[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\text{PMe}_2\text{Ph})]$ (3)



^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): δ 8.50 (s, 2H; NH), 7.86-7.78 (m, 2H; H^o Ph), 7.49-7.29 (m, 3H; H^m , H^p Ph), 6.99 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 1H; H^p py), 6.73 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 2H; H^m py), 2.15 (sept, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 4H; CH ^iPr), 1.76 (d, $^2J_{\text{H-P}} = 7.6$ Hz, 6H; $\text{P}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = 14.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 12H; CH_3 ^iPr), 1.07 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = 16.8\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 12H; CH_3 ^iPr).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (161.3 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): δ 112.7 (dd, $^1J_{\text{P-Rh}} = 136.7$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 40.0$ Hz, 2P; PN_3P), 4.7 (dt, $^1J_{\text{P-Rh}} = 155.3$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 40.0$ Hz, 1P; PMe_2Ph).

$[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-nbd})]$ (4)

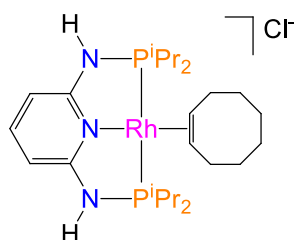


^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 295K): δ 7.41 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H; H^p py), 6.60 (s, 2H; =CH nbd libre), 6.34 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 2H; H^m py), 4.19 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1$ Hz, 2H; CH nbd), 3.51 (s, 2H; =CH nbd coord), 2.71 (sept, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 4H; CH ^iPr), 1.56 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 1H; CH_2 nbd), 1.32 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 12H; CH_3 ^iPr), 1.28 (dd, $^3J_{\text{H-P}} = 13.8$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 12H; CH_3 ^iPr), 1.23 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0$ Hz, 1H; CH_2 nbd).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT NMR (100.6 MHz, CD_3OD , 295K) δ 162.8 (2C; C^o py), 144.7 (2C; =C nbd libre), 140.4 (1C; C^p py), 98.1 (2C; C^m py), 70.8 (2C; CH nbd), 62.8 (1C; CH_2 nbd), 52.3 (2C; =C nbd coord), 30.1 (4C; CH ^iPr), 18.9 (4C; CH_3 ^iPr), 17.6 (4C; CH_3 ^iPr).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (202.5 MHz, CD_3OD , 298K): δ 116.8 (d, $^1J_{\text{P-Rh}} = 125.2\text{Hz}$).

$[(\text{PN}_3\text{P})\text{Rh}(\eta^2\text{-coe})]\text{Cl}$ (5)

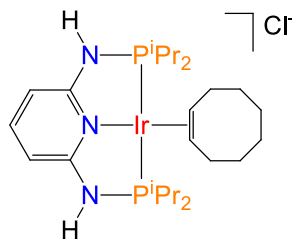


^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): δ 8.87 (s, 2H; NH), 6.86 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Hz, 1H; H^p py), 6.68 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, 2H; H^m py), 4.23 (s, 2H; =CH coe), 2.44-2.26 (m, 4H; CH ^iPr), 2.38-2.26 (m, 2H; CH_2 coe), 1.81-1.35 (m, 10H; CH_2 coe), 1.40-1.13 (m, 24H; CH_3 ^iPr).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -APT NMR (75.5 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K): δ 162.8 (t, $^2J_{\text{C-Rh}} = 7$ Hz, $^2J_{\text{C-P}} = 7$ Hz, 2C; C^o py), 140.4 (1C; C^p py), 98.4 (2C; C^m py), 72.5 (d, $^1J_{\text{C-Rh}} = 12$ Hz, 2C; =C coe), 35.2 (2C; CH_2 coe), 32.1 (2C; CH_2 coe), 28.3 (t, $^1J_{\text{C-P}} = 12$ Hz, 4C; CH ^iPr), 26.9 (2C; CH_2 coe), 18.4 (4C; CH_3 ^iPr), 17.4 (4C; CH_3 ^iPr).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121 MHz, CD_2Cl_2 , 298K): δ 104.3 (d, $^1J_{\text{P-Rh}} = 137.7$ Hz).

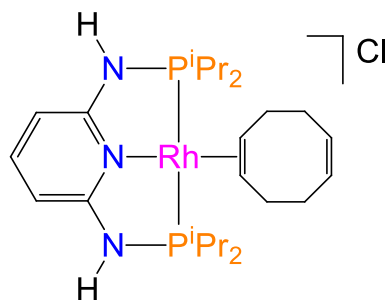
[(PN₃P)Ir(η²-coe)]Cl (6)



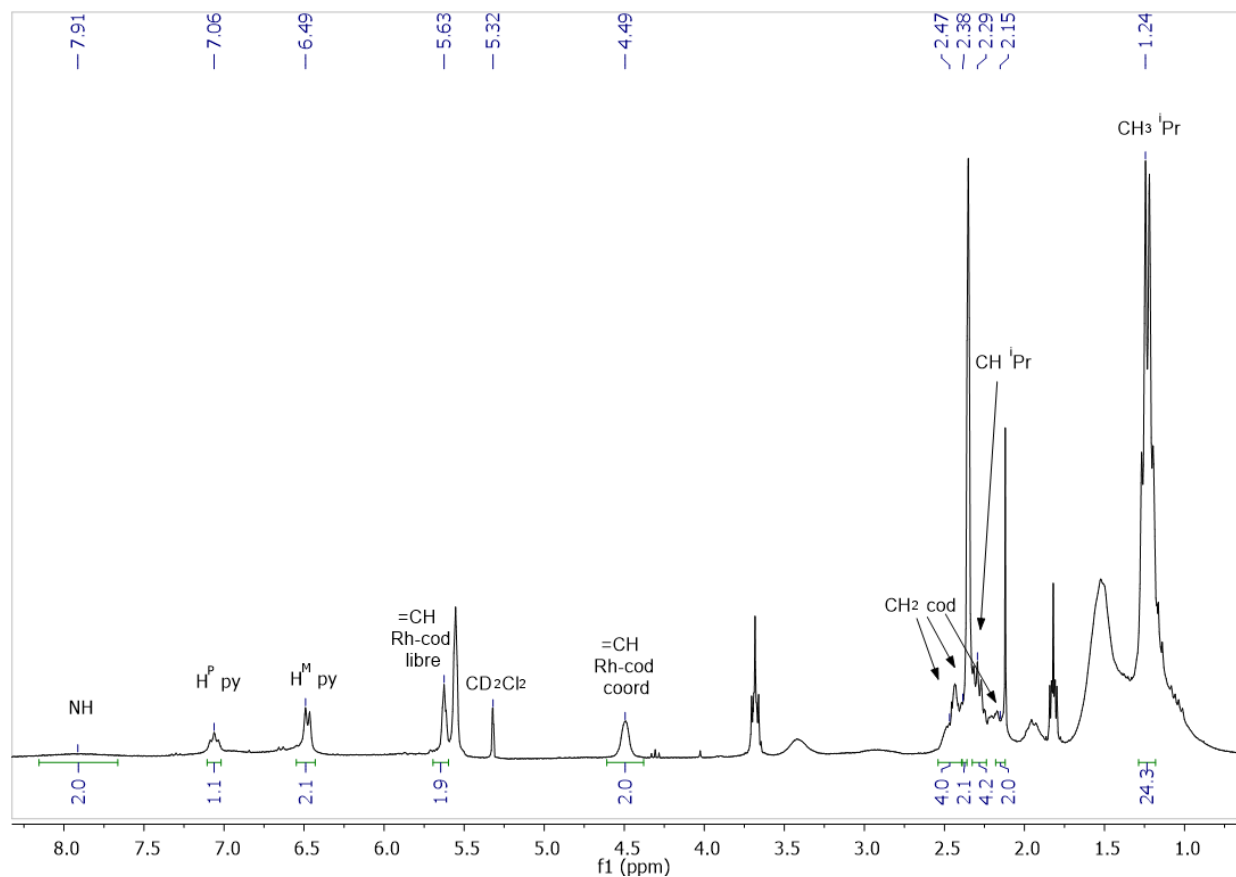
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 298K): δ 7.51 (t, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 1H; *H^p* py), 6.42 (d, ³J_{H-H} = 8.1 Hz, 2H; *H^m* py), 3.85 (s, 2H; =CH coe), 2.46 (sept, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, 4H; CH *i*Pr), 2.38-2.32 (m, 2H; CH₂ coe) 1.79-1.52 (m, 10H; CH₂ coe), 1.31-1.20 (m, 24H; CH₃ *i*Pr).

¹³C{¹H}-APT NMR (100.6 MHz, CD₃OD, 298K): δ 164.8 (2C; C^o py), 143.3 (1C; C^p py), 97.7 (2C; C^m py), 58.1 (2C; =C coe), 36.5 (2C; CH₂ coe), 33.3 (2C; CH₂ coe), 29.3 (t, ¹J_{C-P} = 11.3 Hz, 4C; CH *i*Pr), 27.5 (2C; CH₂ coe), 18.1 (4C; CH₃ *i*Pr), 16.9 (4C; CH₃ *i*Pr).

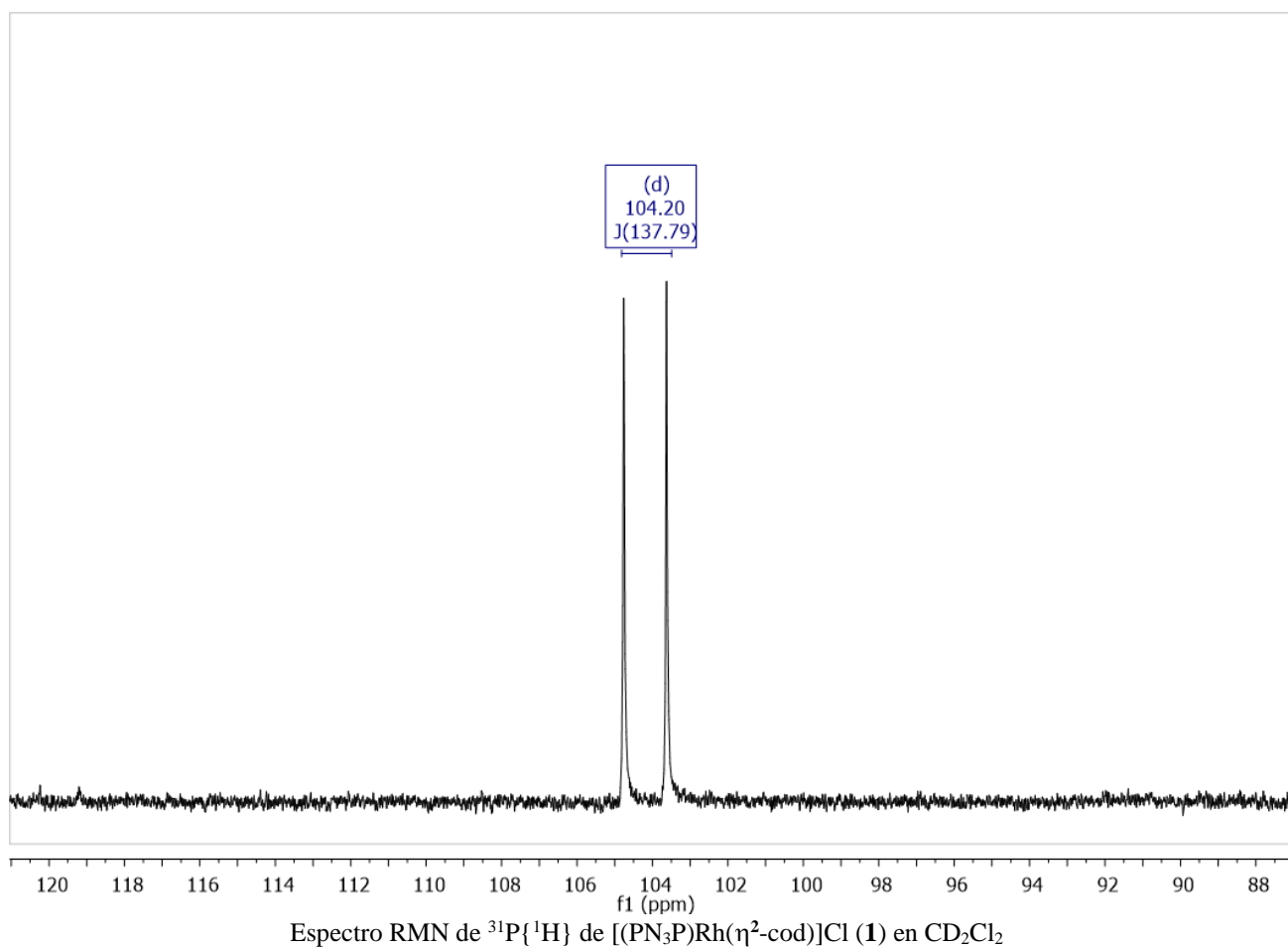
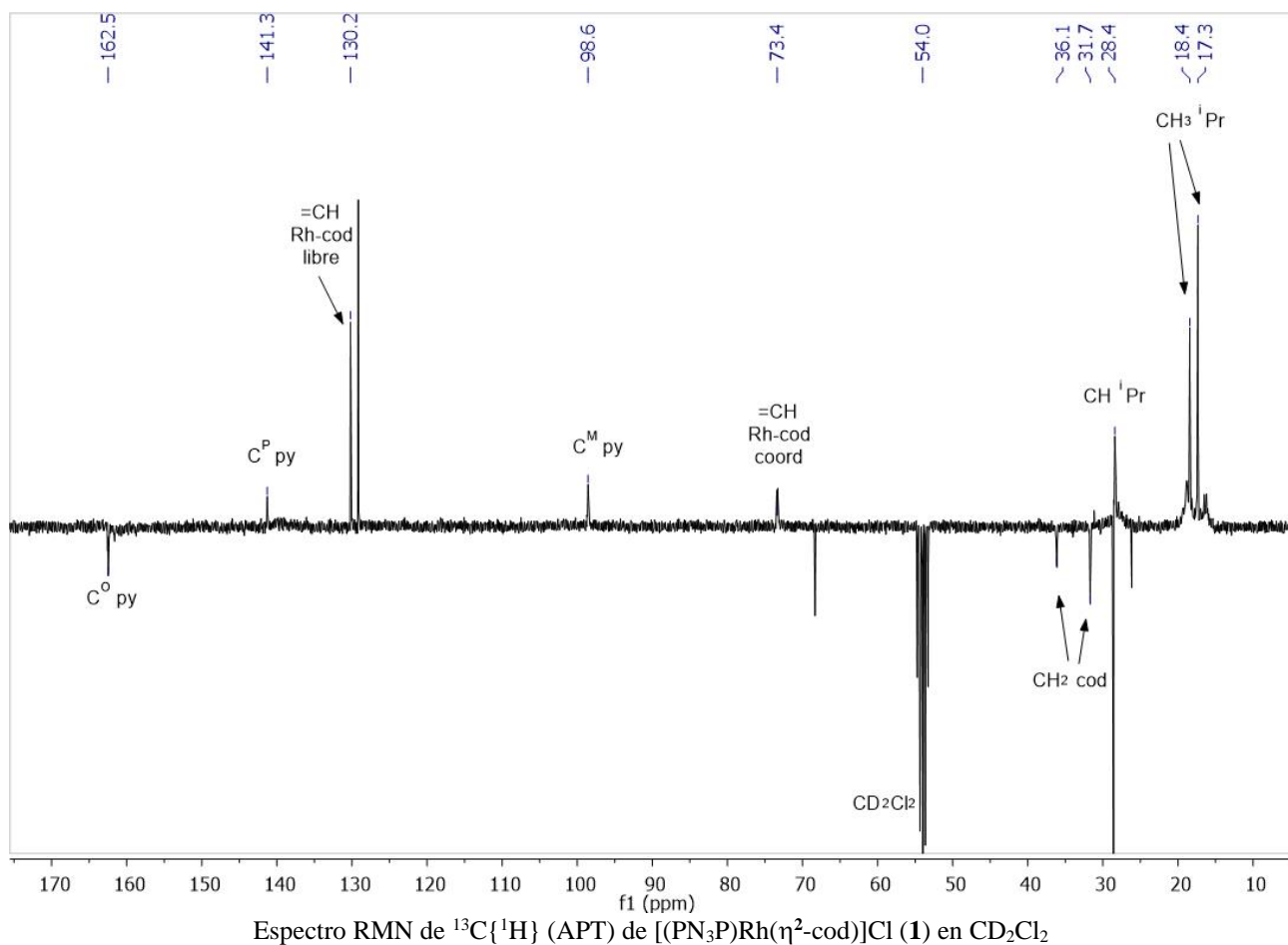
IV. ANEXO 3: ESPECTROS DE LOS COMPUESTOS PREPARADOS

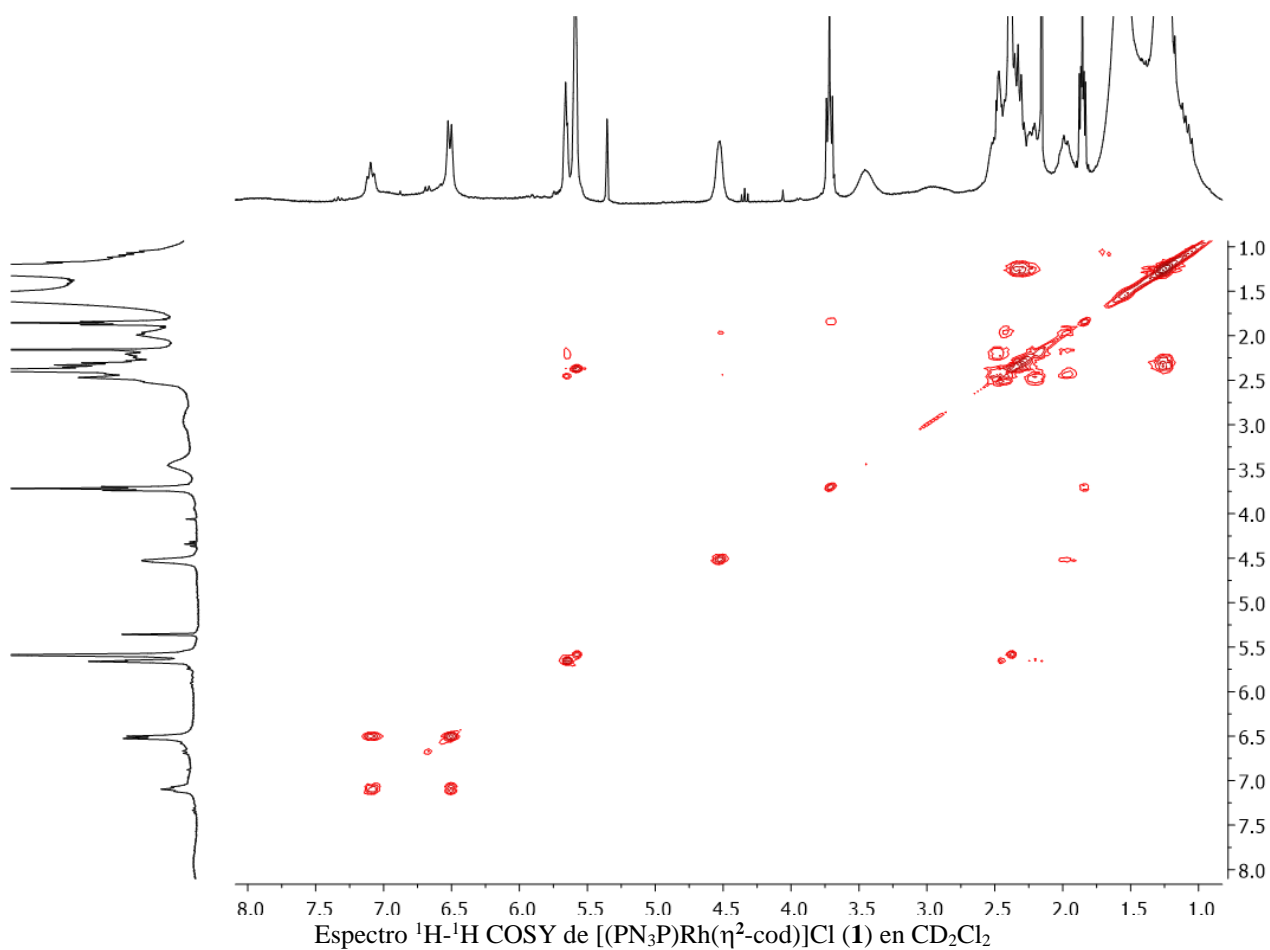
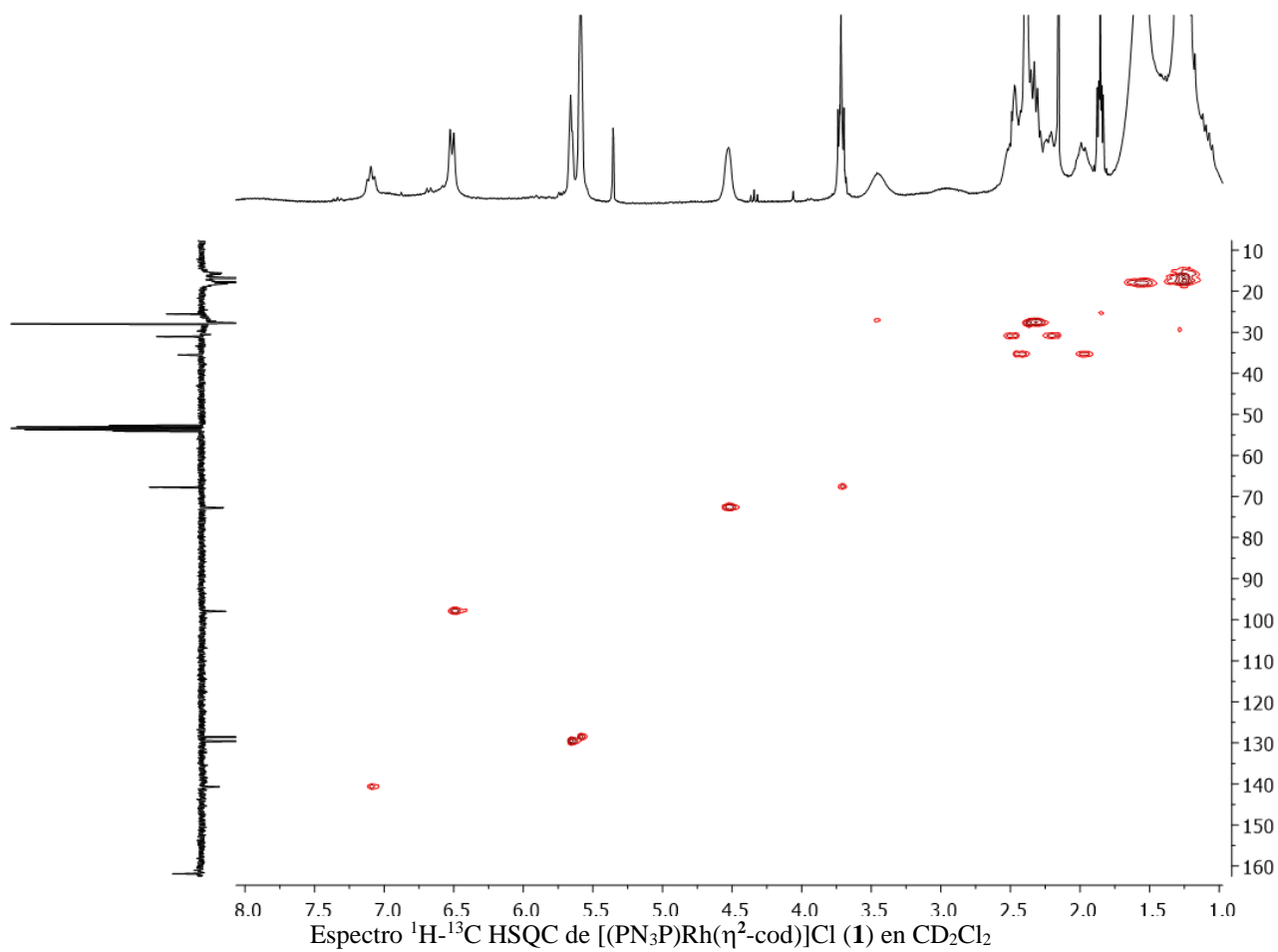


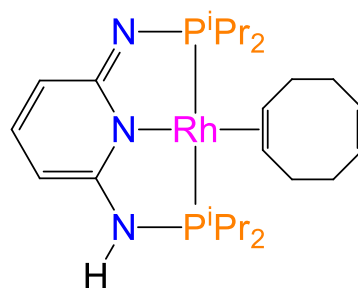
DATOS DE [(PN₃P)Rh(η²-cod)]Cl (1)



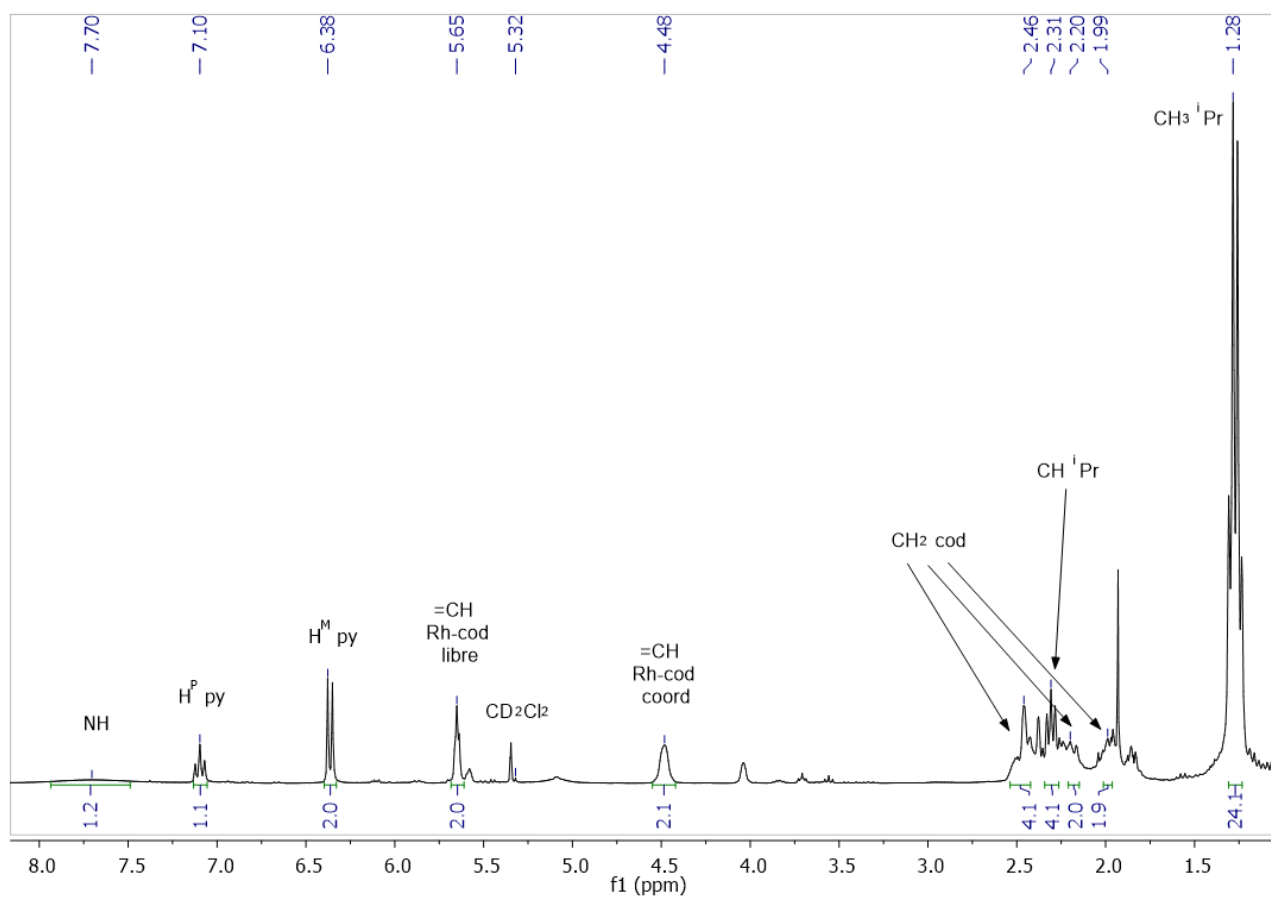
Espectro RMN de ¹H de [(PN₃P)Rh(η²-cod)]Cl (1) en CD₂Cl₂



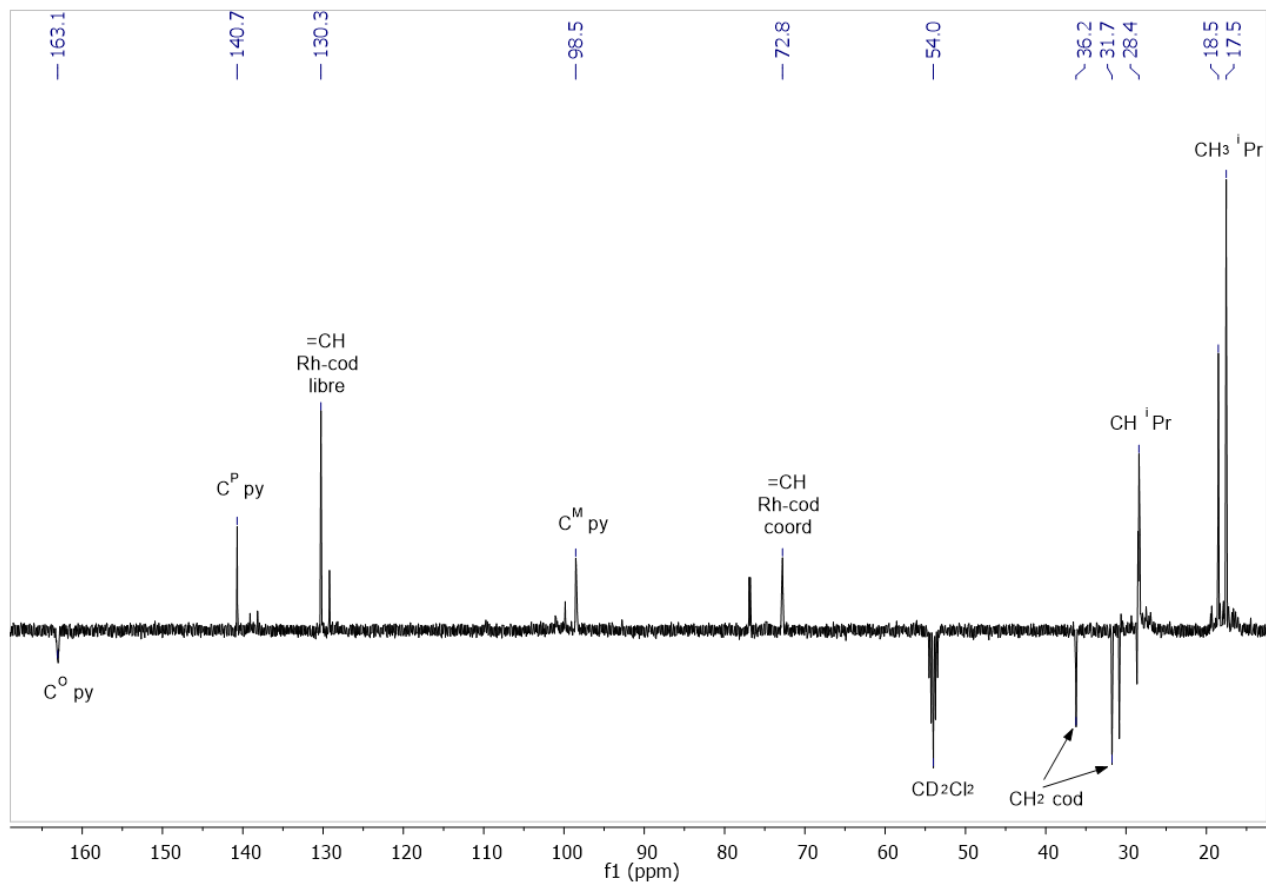




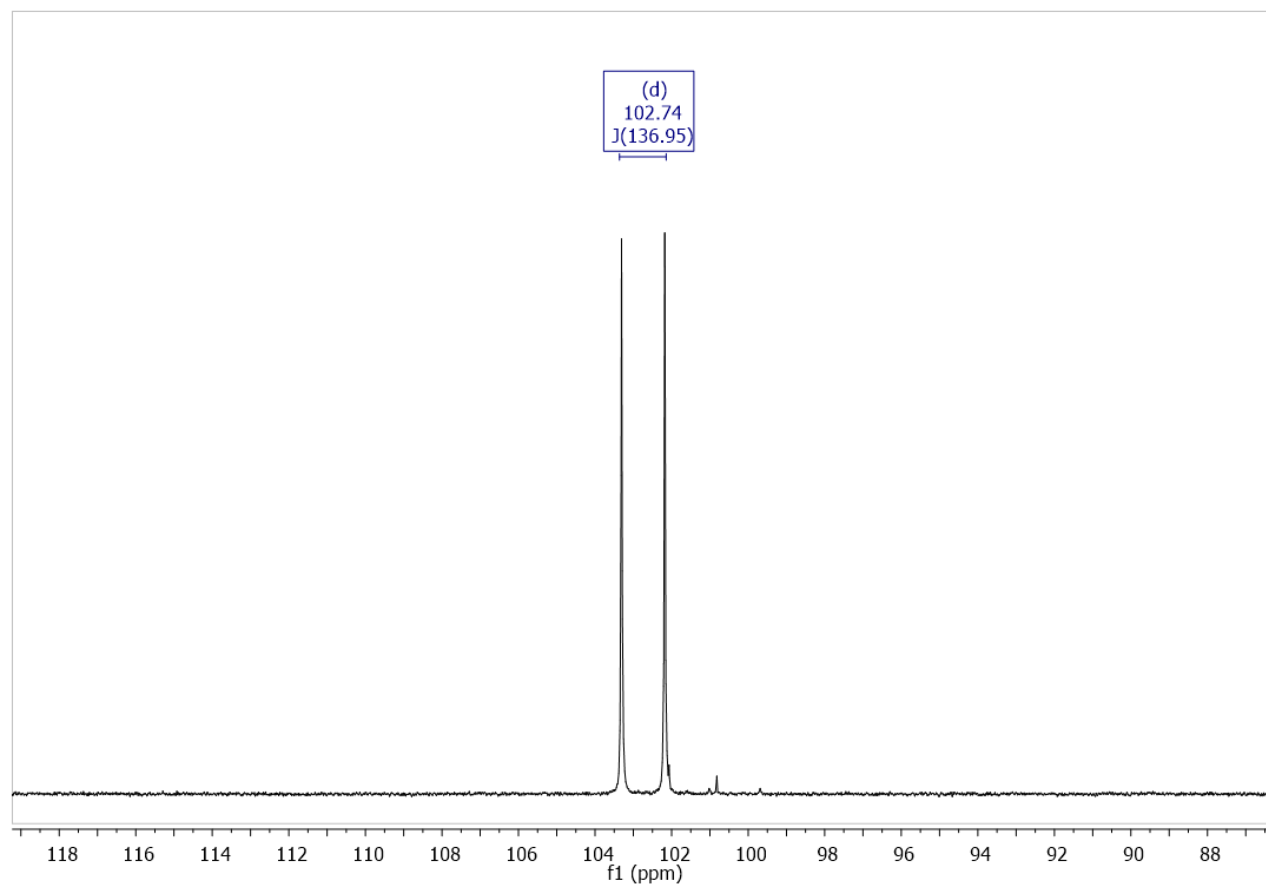
DATOS DE [(PN₃P)Rh(η²-cod)] (2)



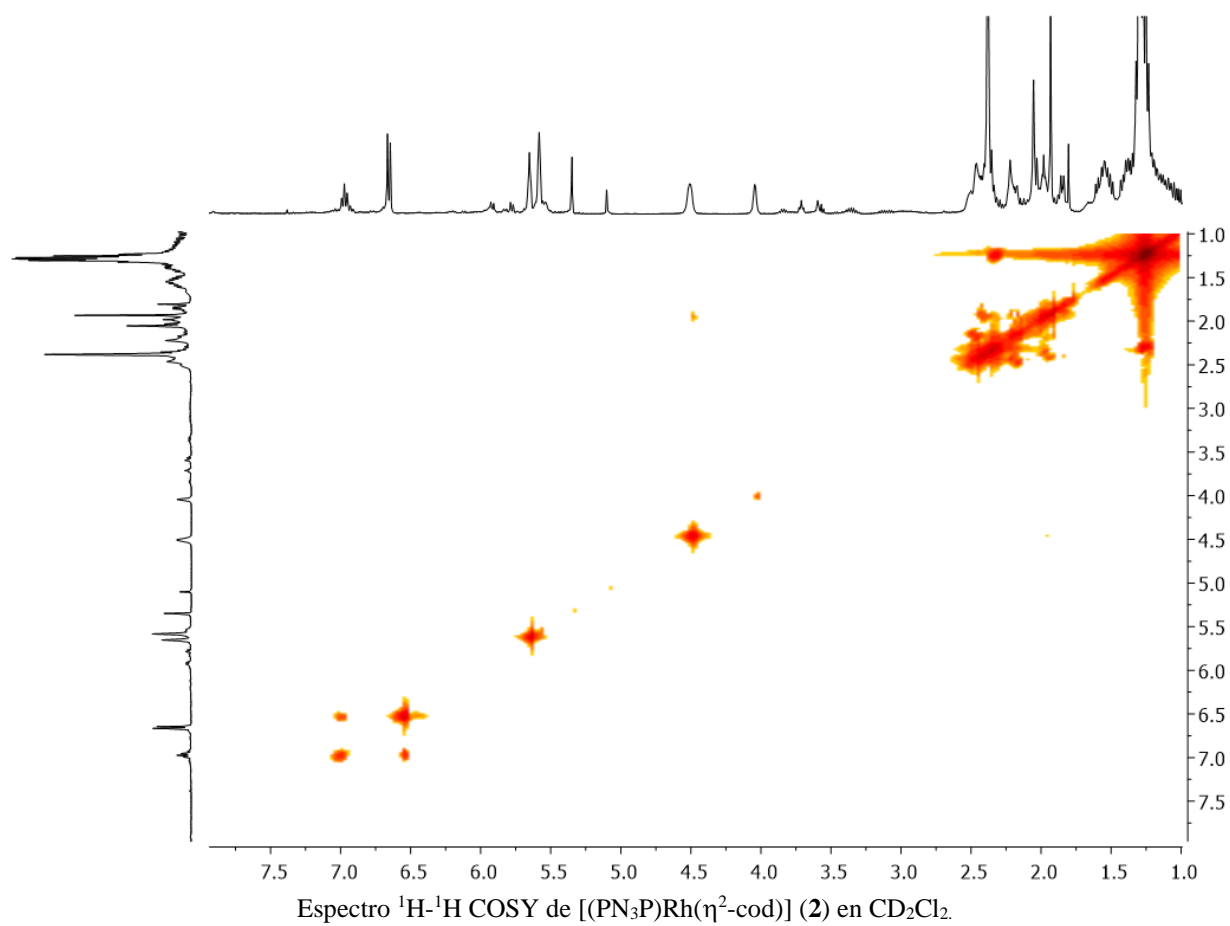
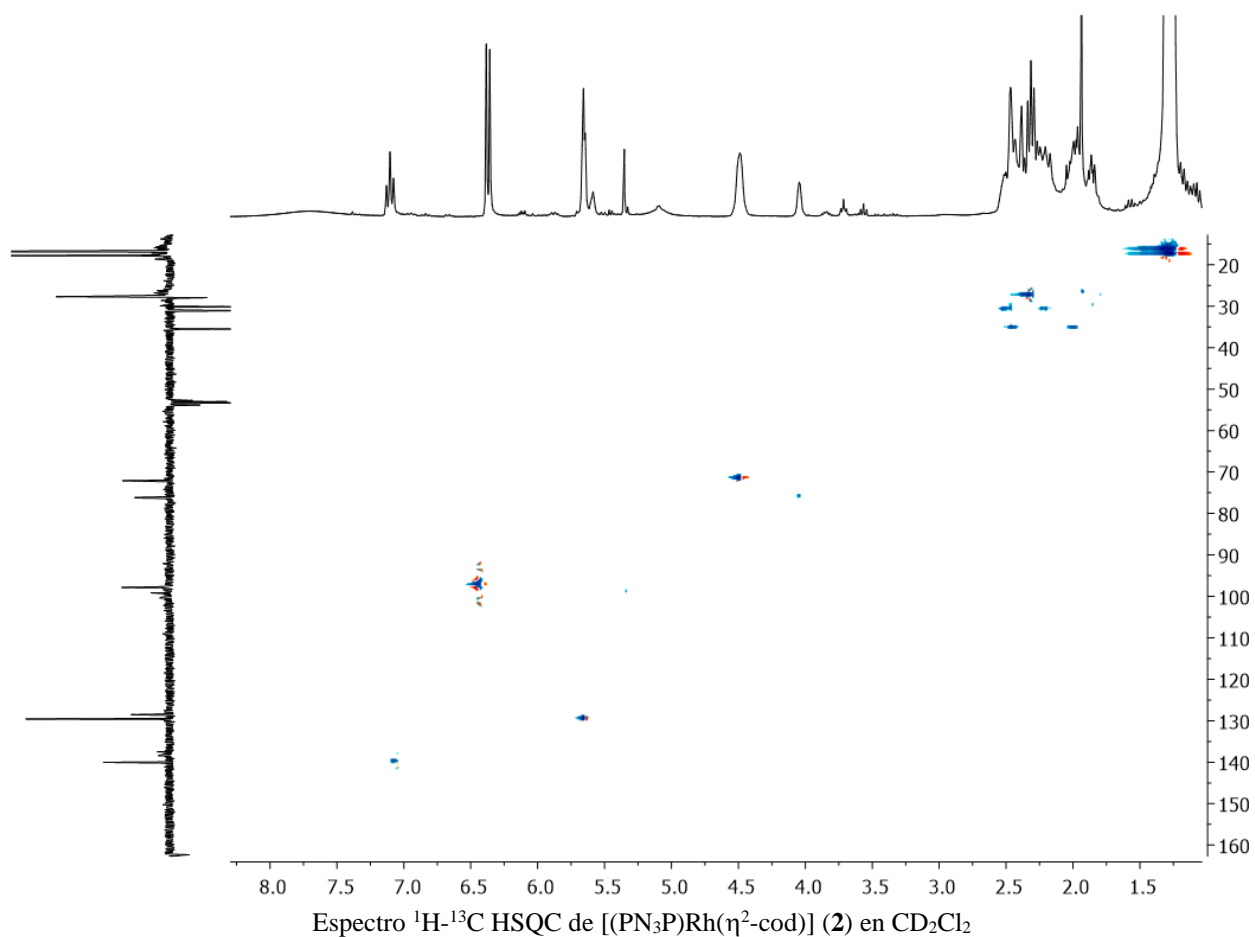
Espectro RMN de ¹H de [(PN₃P)Rh(η²-cod)] (2) en CD₂Cl₂

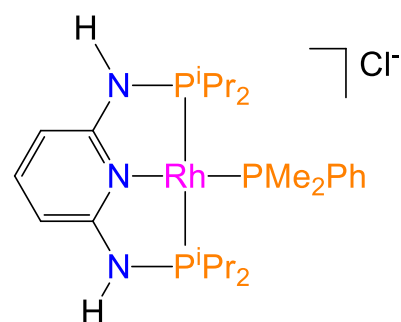


Espectro RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (APT) de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-cod)]$ (**2**) en CD_2Cl_2

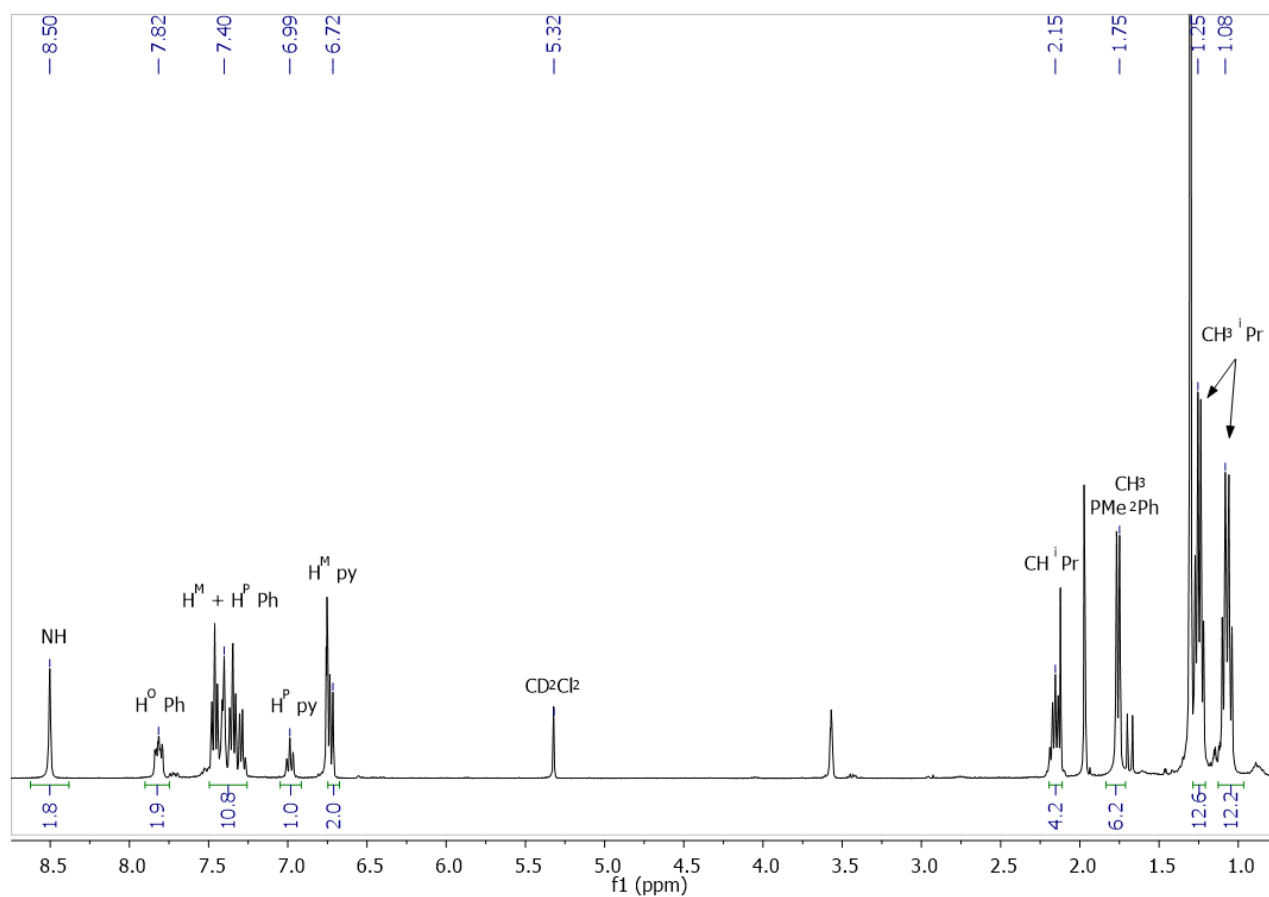


Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-cod)]$ (**2**) en CD_2Cl_2

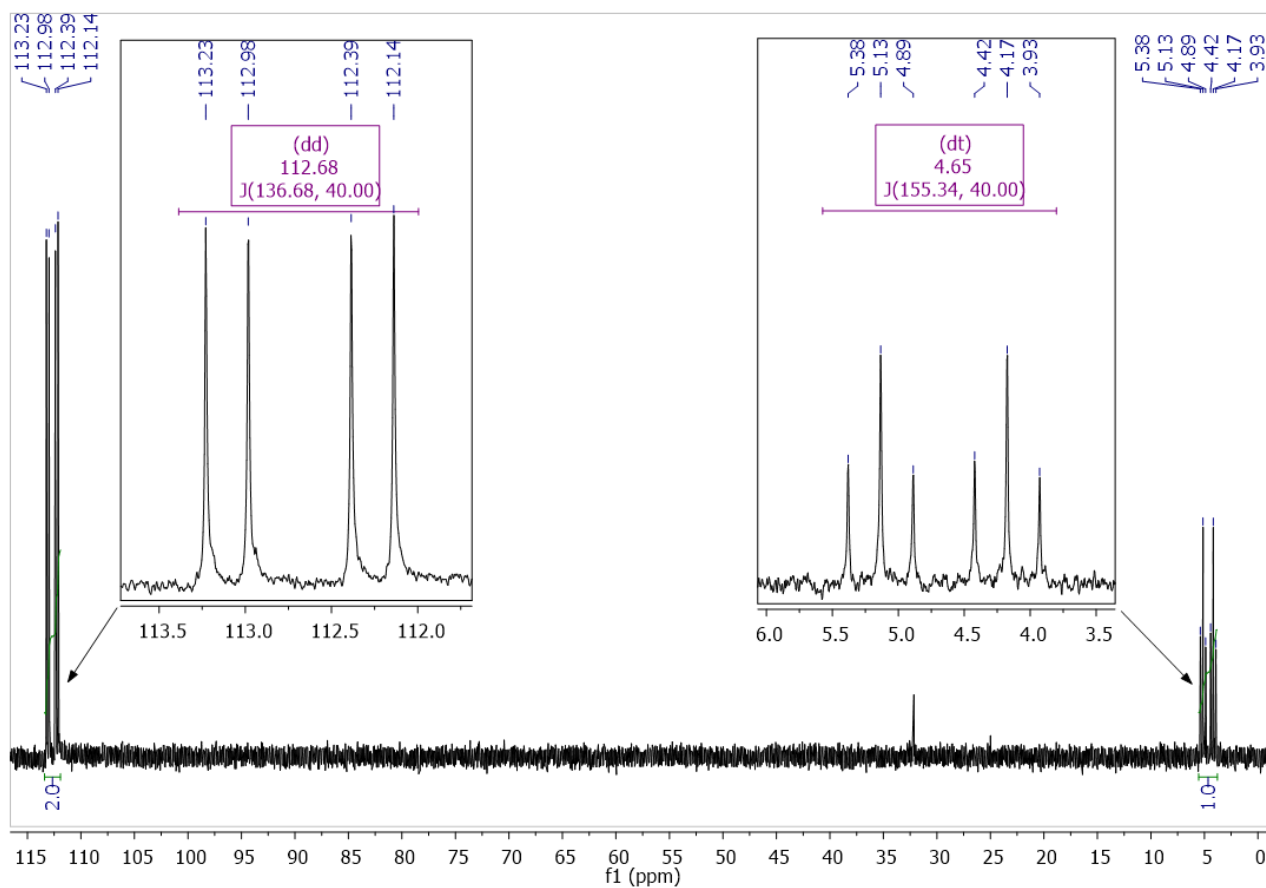




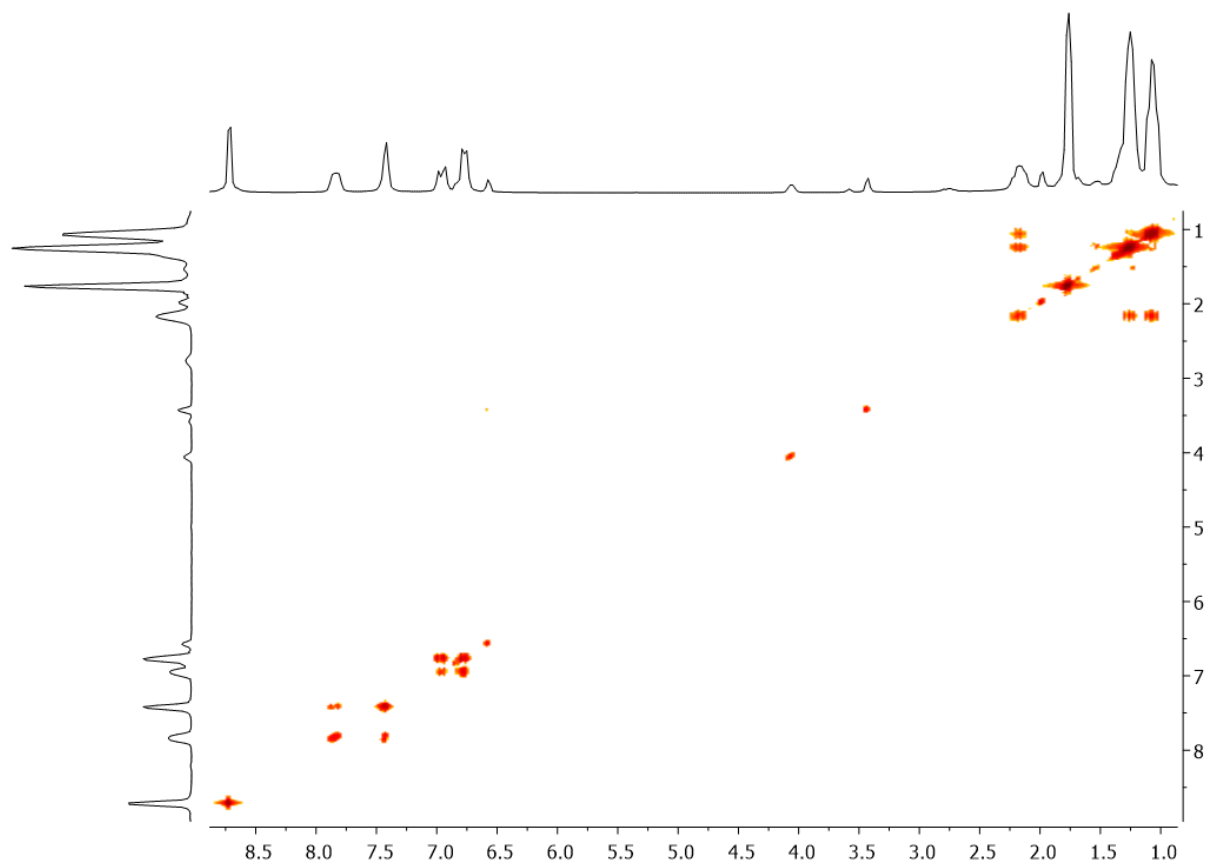
DATOS DE [(PN₃P)Rh(PMe₂Ph) (3)



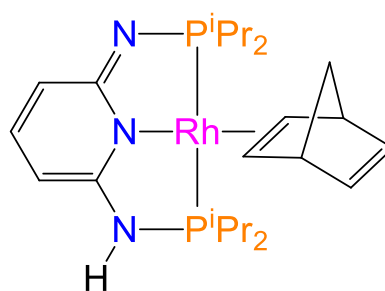
Spectro RMN de ¹H de [(PN₃P)Rh(PMe₂Ph) (3) en CD₂Cl₂



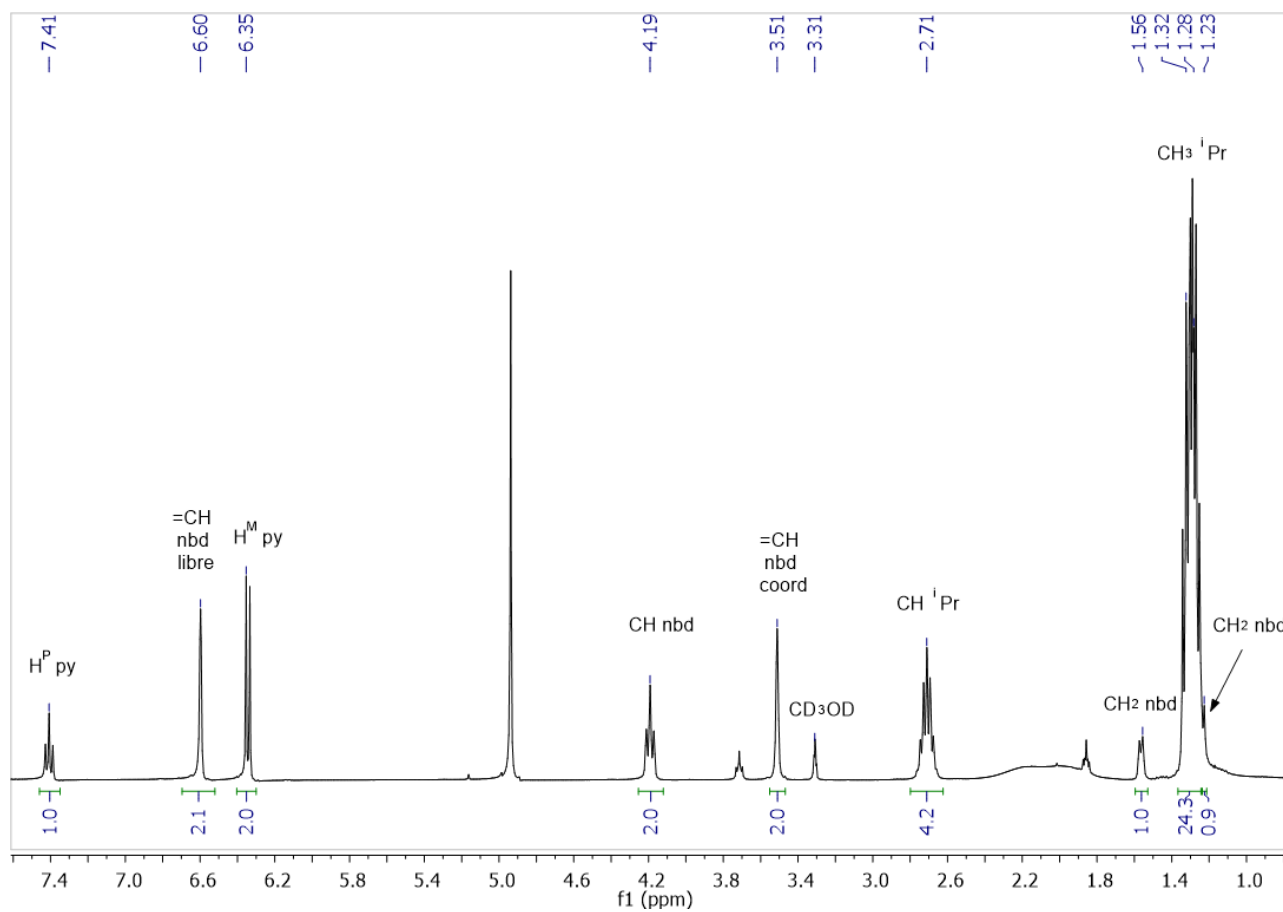
Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $[(PN_3P)Rh(PMe_2Ph)]$ (**3**) en CD_2Cl_2



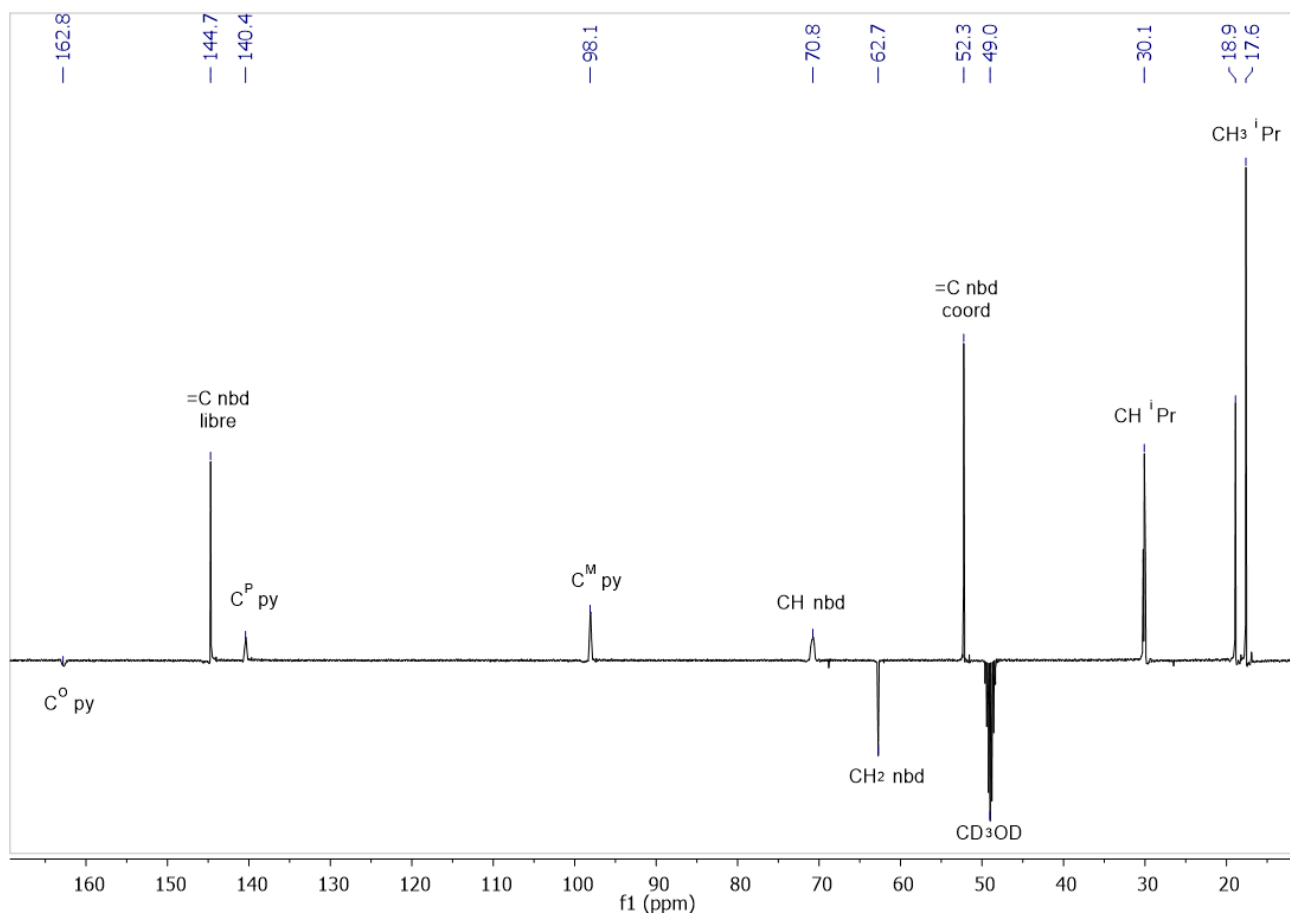
Espectro 1H - 1H COSY de $[(PN_3P)Rh(PMe_2Ph)]$ (**3**) en CD_2Cl_2



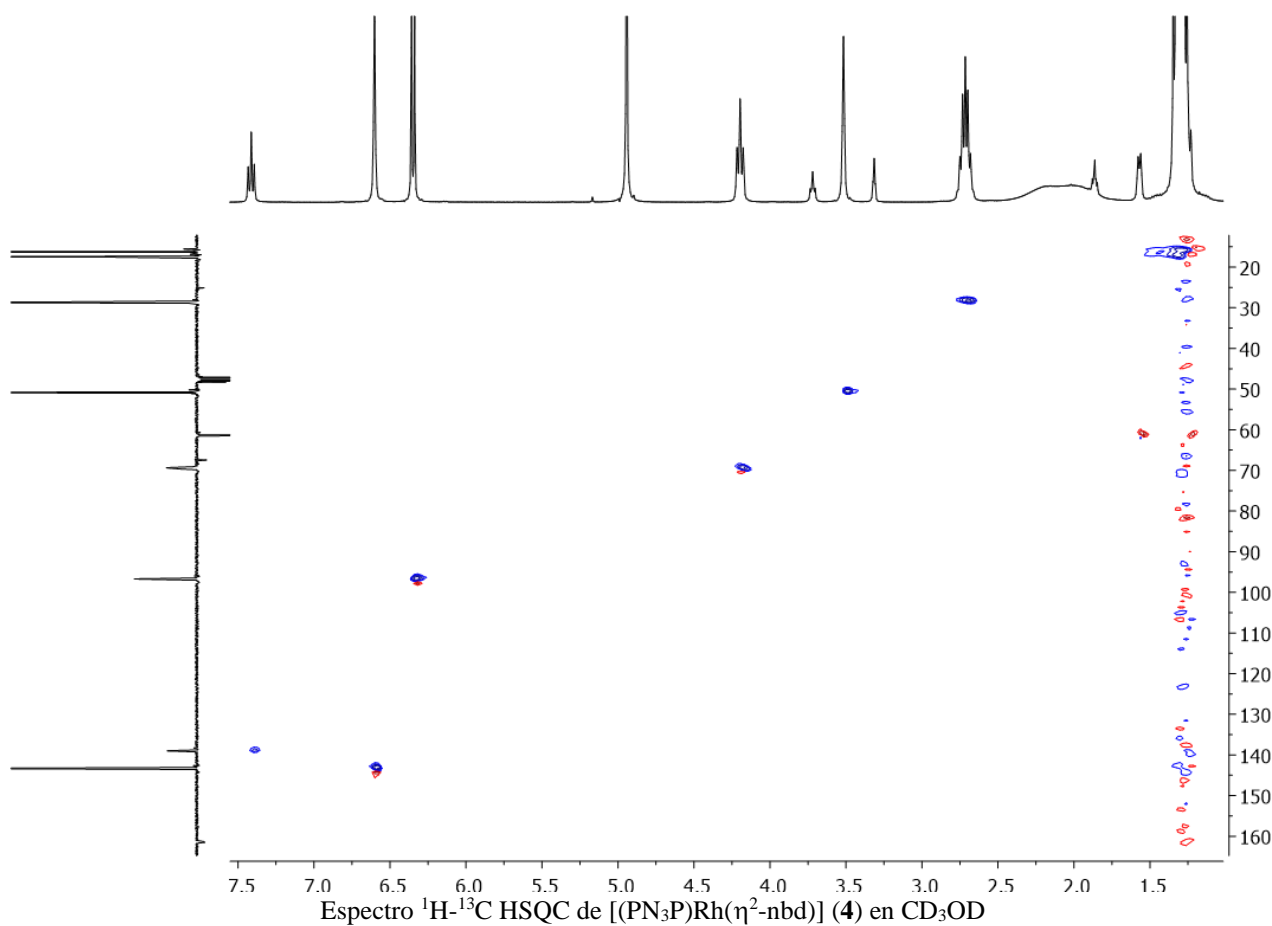
DATOS DE [(PN₃P)Rh(η²-nbd)] (4)



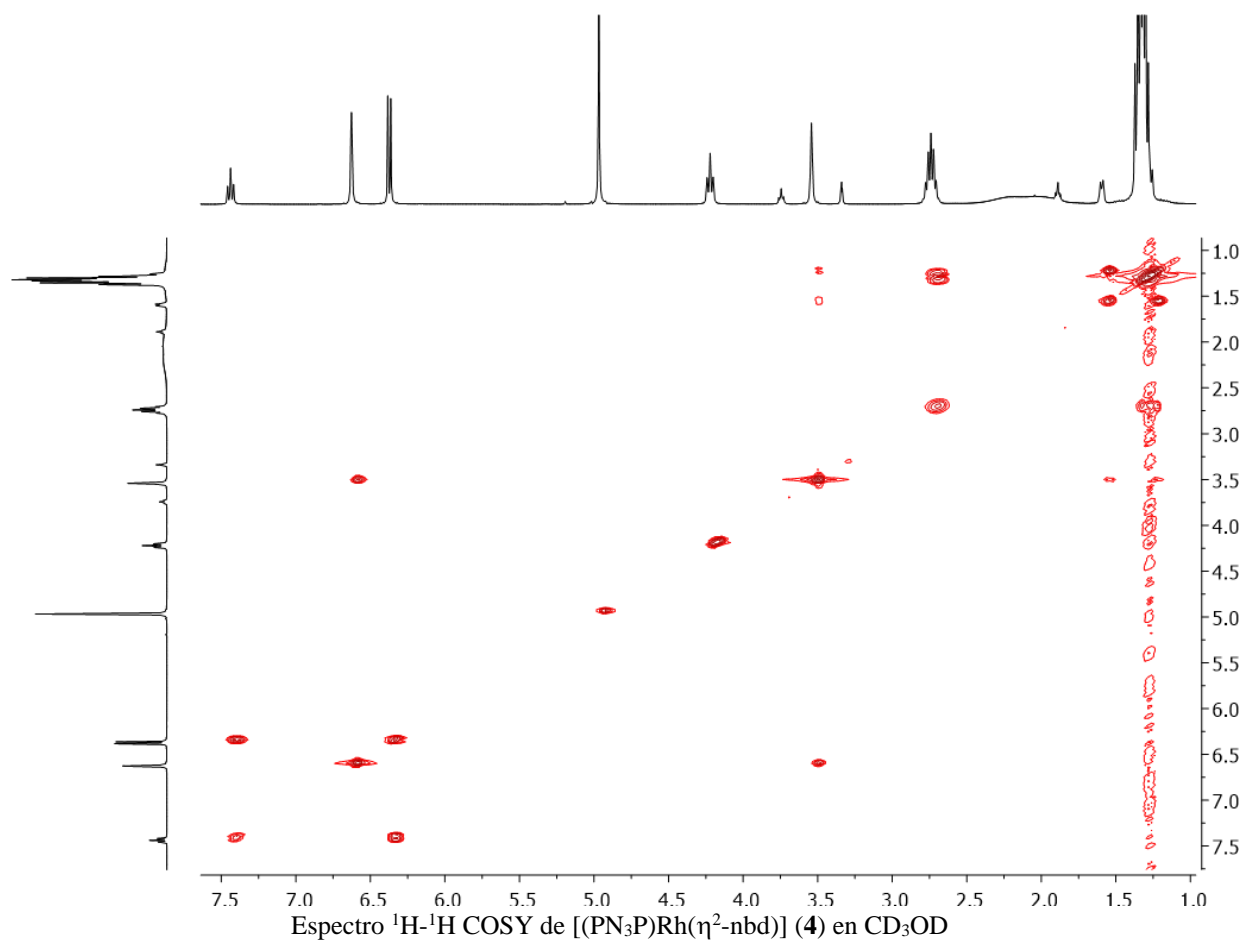
Espectro RMN de ¹H de [(PN₃P)Rh(η²-nbd)] (4) en CD₃OD

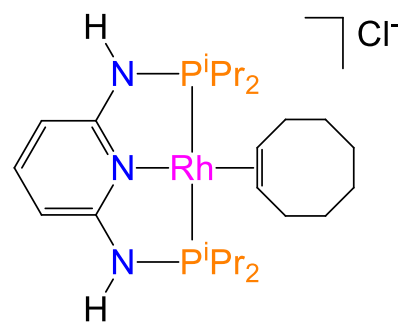


Espectro RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (APT) de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-nbd)]$ (**4**) en CD_3OD

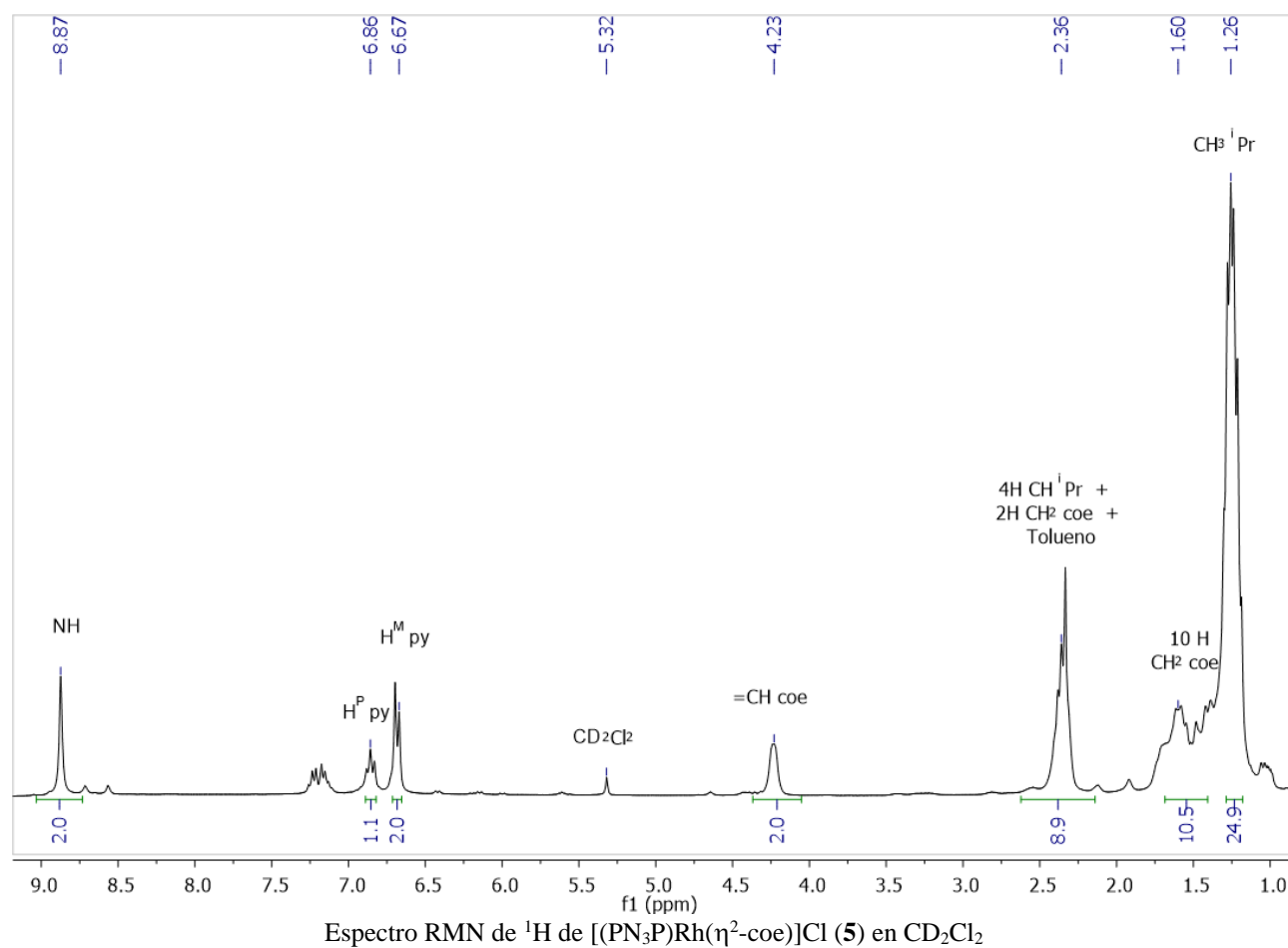


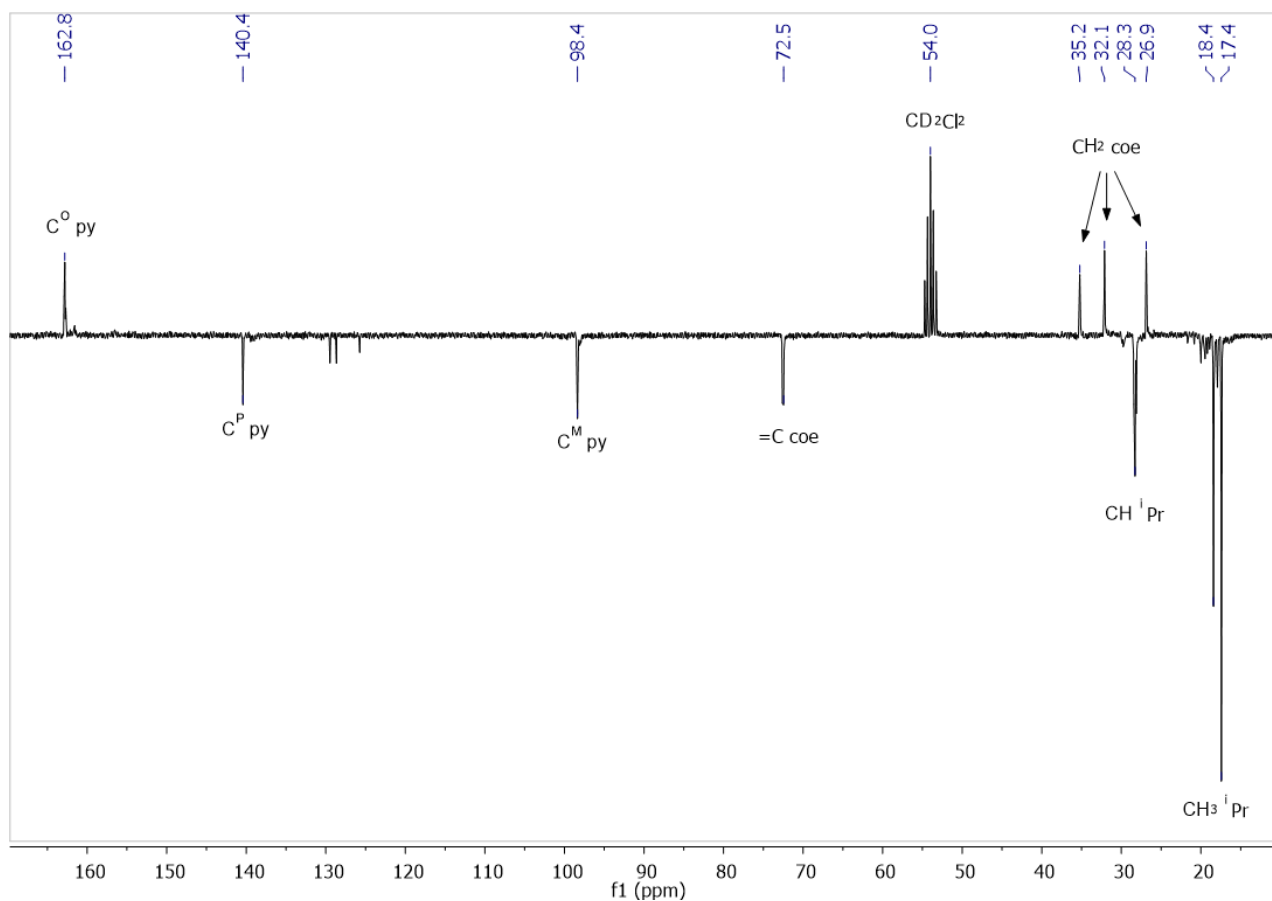
Espectro $^1H-^{13}C$ HSQC de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-nbd)]$ (**4**) en CD_3OD



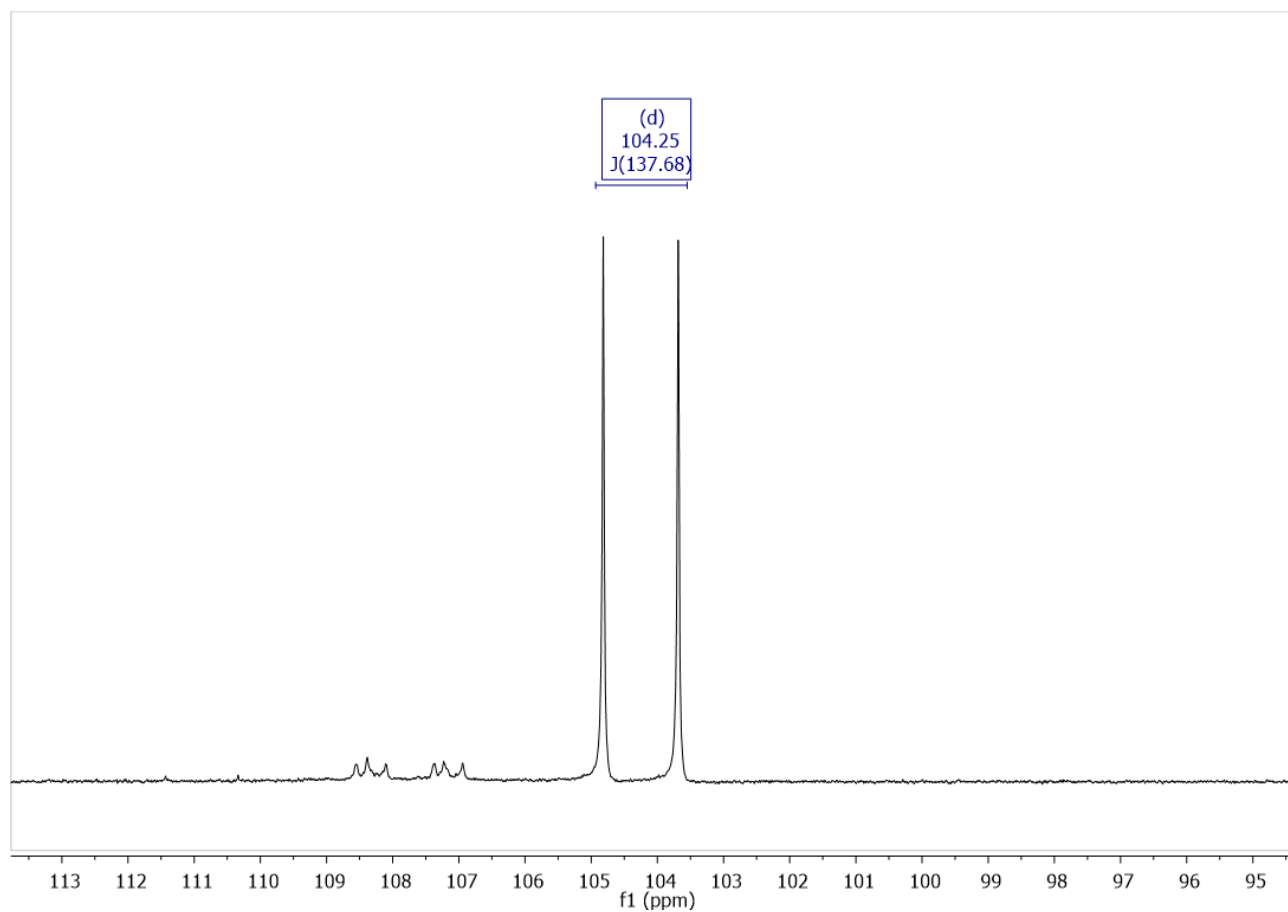


DATOS DE [(PN₃P)Rh(η²-coe)]Cl (5)

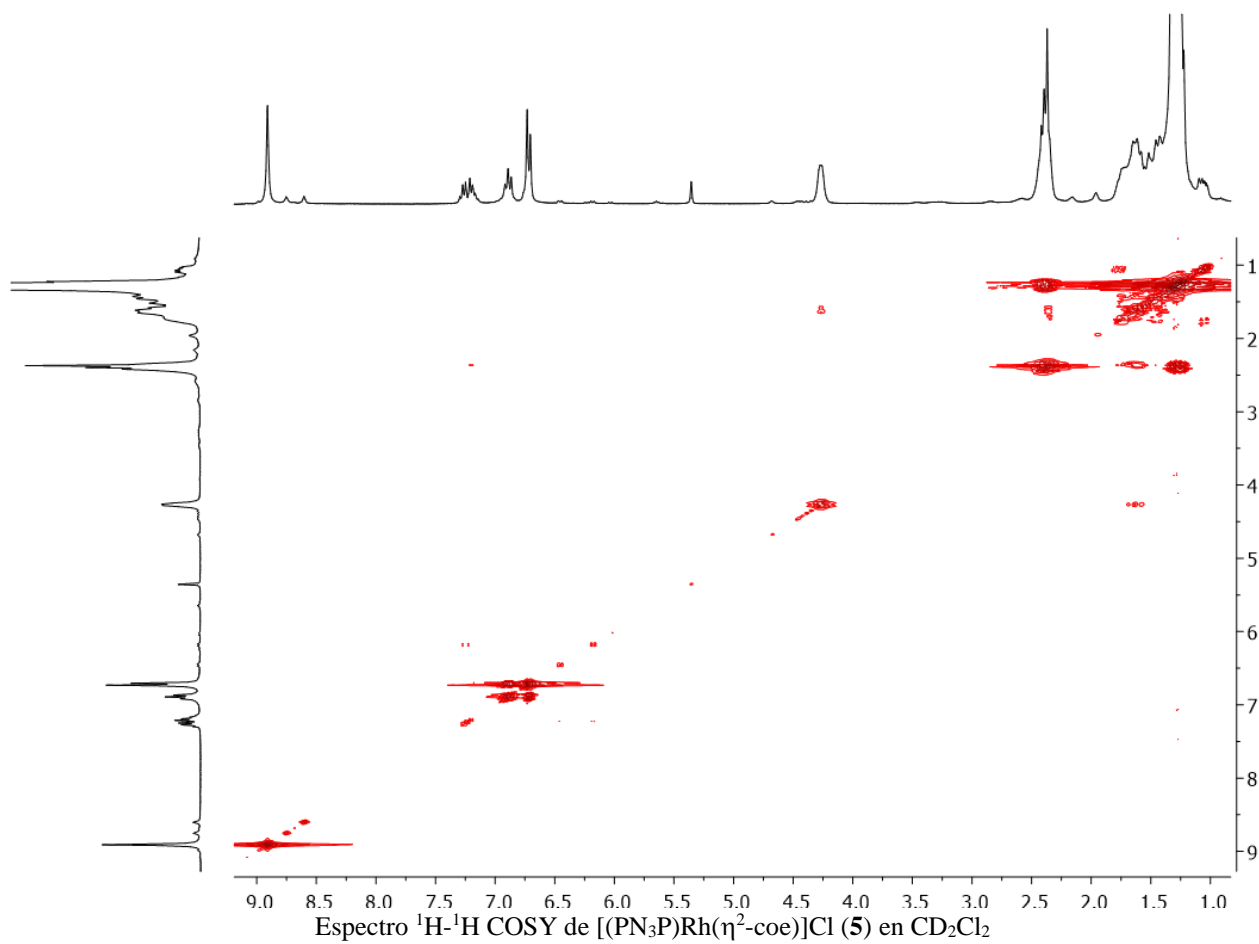
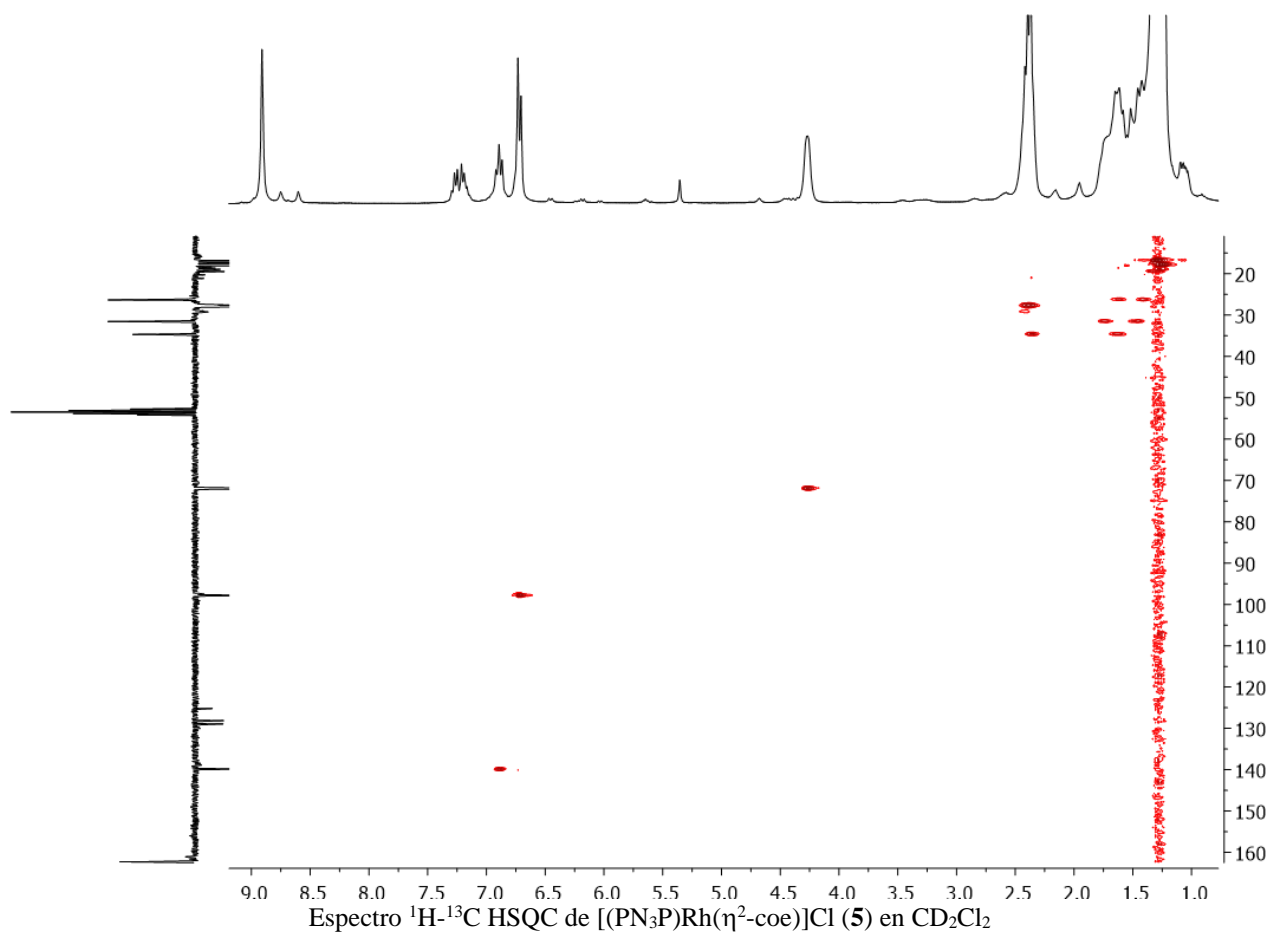


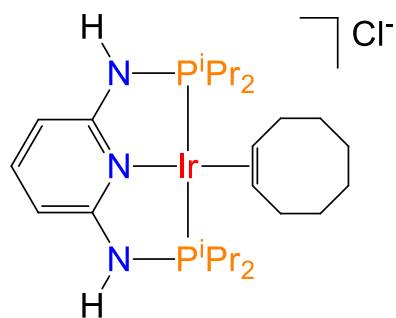


Espectro RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (APT) de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-coe)]Cl$ (**5**) en CD_2Cl_2

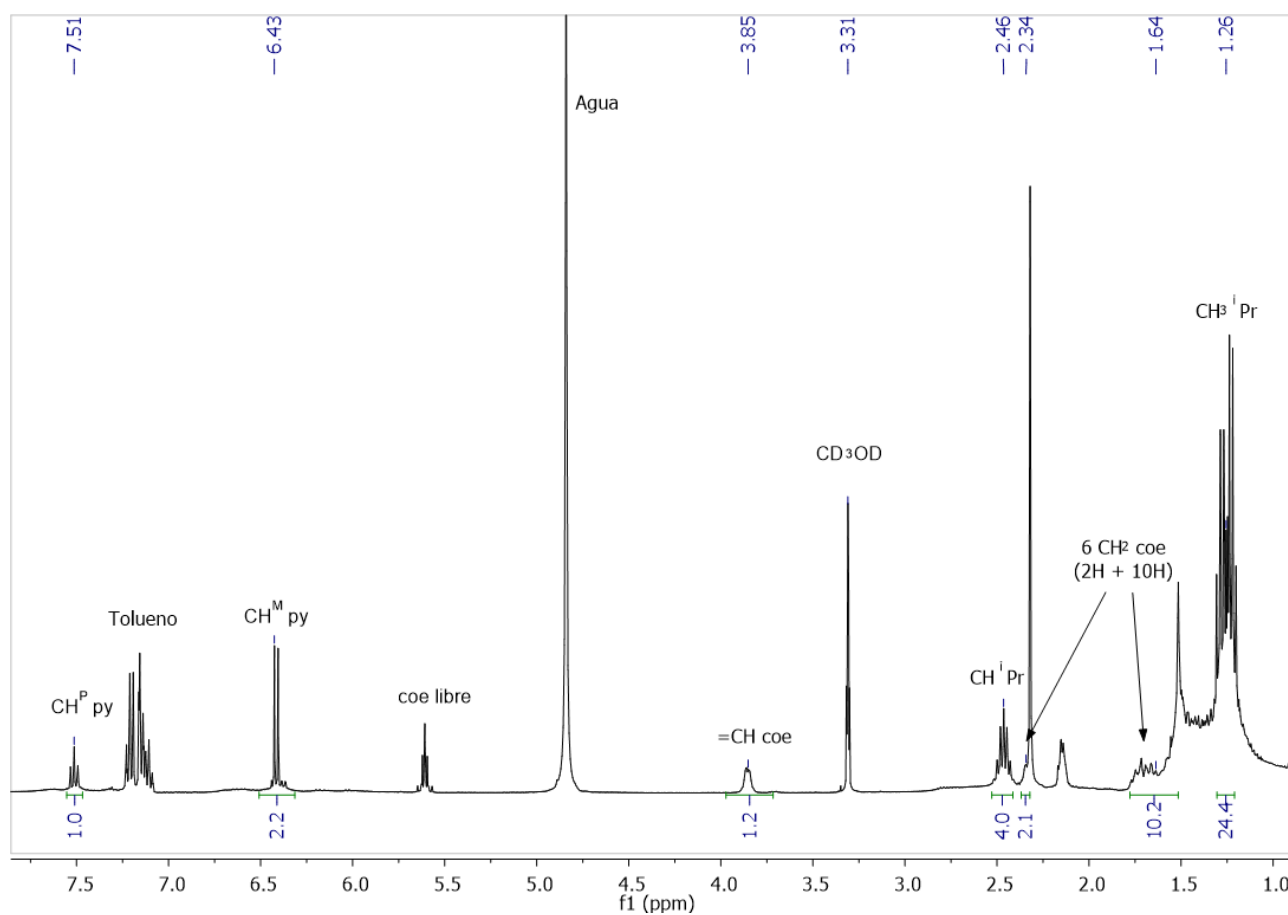


Espectro RMN de $^{31}P\{^1H\}$ de $[(PN_3P)Rh(\eta^2-coe)]Cl$ (**5**) en CD_2Cl_2





DATOS DE [(PN₃P)Ir(η²-coe)]Cl (6)



Espectro RMN de ¹H de [(PN₃P)Ir(η²-coe)]Cl (6) en CD₃OD

