

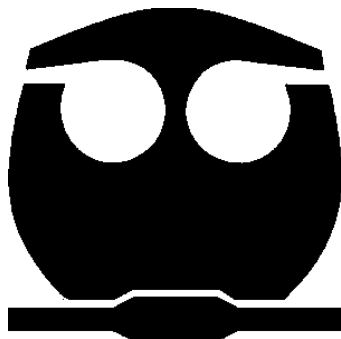


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

REACTIVIDAD DE IMINAS AROMÁTICAS CON NÍQUEL(0) EN
PRESENCIA DE BENZONITRILLO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Q U Í M I C O
P R E S E N T A:
OSCAR HERNÁNDEZ FAJARDO



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado

Presidente	I.Q. Marta Eva de Los Ángeles Rodríguez Pérez
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Dr. Juventino José García Alejandre
Primer Suplente	Dr. David Morales Morales
Segundo Suplente	Dr. Iván Castillo Pérez

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

Asesor: Dr. Juventino J. García Alejandre

Sustentante: Oscar Hernández Fajardo

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por permitirme realizar mis estudios, brindarme la posibilidad de formarme como profesionista así como por abrirme las puertas a sus recursos científicos y culturales con los que cuenta.

Al Dr. Juventino García Alejandro, por su asesoría, por ser un ejemplo tanto de compromiso con la ciencia y la química de su país, como de arduo trabajo y éxito.

A los miembros del H. Jurado, por el tiempo brindado a la revisión de esta tesis, sus recomendaciones y correcciones.

A mis padres, Oscar Hernández Carranza y Zeferina Fajardo Sánchez, por que sin su apoyo en todos los aspectos, así como su ejemplo, no hubiera llegado hasta aquí. Gracias por estar ahí siempre, jamás podre devolverles lo que me han dado.

A Danae Medina por siempre estar conmigo, los momentos, experiencias, y siempre darme su apoyo y consejo.

A Alma Arévalo, por sus enseñanzas y su ayuda en este proyecto.

A Adán Reyes, Lucero Sebastián, Carmen Ortiz e Illán Morales, por su amistad, y hacer más amena mi estadía en el laboratorio.

Mayo 2012

Abreviaturas

^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
^1H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN	Resonancia magnética nuclear de fósforo-31 desacoplada a protón
CG-EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
Eq	Equivalentes
R	Hidrocarbilo
Het	Heteroátomo
CN	Grupo ciano
Nu	Nucleófilo
GEA	Grupo Electrotractor
X	Halógeno
THF	Tetrahidrofurano
η	Hapticidad
μ	Ligante Puente
BN	Benzonitrilo
THF- d_8	Tetrahidrofurano deuterado
NBB	N-bencilidenobencilimina

NBP	N-bencilideno-1-(piridino-4-il)mentanoimina
FNP	1-fenil-N-(piridin-4-ilmetileno)metanoimina
NDF	N-(difenilmetileno)-1-fenilmetanamina
TP	2,4,6-trifenil-1,3,5-triazina
TPI	2,4,5-trifenilimidazol
BTFI	1-bencil-2,4,5-trifenilimidazolina
BTFZ	1-bencil-2,4,5-trifenilimidazol

Índice

Índice	vi
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Estructura, propiedades y reactividad de las iminas	3
2.2. Estructura, propiedades y reactividad de los Imidazoles.....	7
2.3 Empleo del complejo [(dippe)Ni (μ -H)] ₂ en la activación de enlaces y funcionalización de instauraciones orgánicas.....	22
3. Objetivos	31
4. Hipótesis	32
5. Resultados y discusión	33
5.1 Síntesis de la imina N-bencilidenobencilamina e iminas similares.....	33
5.2 Formación del complejo [(dippe)Ni(η^2 -NBB)] (NBB: N-bencilidenobencilimina).....	34
5.3 Reactividad de imina NBB con benzonitrilo en condiciones estequiométricas	38
5.4 Reactividad de NBB con benzonitrilo (neat)	39
5.5 Reactividad de NBB con benzonitrilo variando distintas condiciones de reacción.	43
5.6 Reactividad de NBB con benzonitrilo variando distintas condiciones de reacción sin uso de disolvente.....	48
6. Conclusiones	52
7. Sección Experimental.....	55
7.1 Practicas Generales.....	55
7.2 Preparación de iminas.....	56
7.3 Estudio de la formación del complejo η^2 -de imina y desplazamiento por nitrilo	58
7.4 Experimentos para la obtención de heterociclos, realizados en tubo Schlenk o ReactorParr.	58
8. Anexo	60
9. Referencias.....	64

1. Introducción

La necesidad de compuestos novedosos, con propiedades y estructuras determinadas, aunado a la creciente preocupación respecto a la contaminación y al cuidado ambiental, han hecho que sea de gran interés la búsqueda de nuevos métodos de síntesis en los cuales sea posible obtener estos compuestos de manera barata y eficiente, buscando además que el método sea lo más amigable posible con el ambiente.

Los métodos tradicionales para obtener algunos compuestos heterocíclicos, en específico de imidazoles, se ven limitados en cuanto a la poca disponibilidad de las materias primas, desde el punto de vista sintético y/o económico. Otro inconveniente es la formación de subproductos indeseados, y el uso excesivo de disolventes en la síntesis y en la purificación.¹

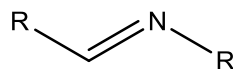
La química organometálica ha ofrecido nuevas rutas para la síntesis orgánica mediante procesos catalíticos, los cuales permiten activar y funcionalizar enlaces que de otra forma serían inertes². Dichos métodos maximizan la obtención de los compuestos deseados y proveen nuevos métodos con alta economía atómica. Estos descubrimientos también se han hecho sobre materias primas abundantes o baratas, algunas de ellas se consideran sintéticamente inservibles. Como consecuencia se conseguiría la reducción de costos, contaminación y tiempo en la obtención de productos finales.

Los distintos tipos de catalizadores conteniendo metales nobles y de alto costo son muy conocidos. Sin embargo, el uso de metales más baratos y abundantes, como el níquel, está relativamente menos explorado. El empleo de estos metales es beneficioso debido a su menor costo, por lo que ofrece mayores ventajas a largo plazo.

2. Antecedentes

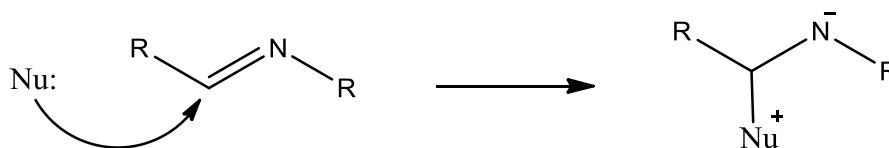
2.1. Estructura, propiedades y reactividad de las iminas

Las iminas son compuestos orgánicos que presentan al menos un doble enlace carbono-nitrógeno, los cuales son análogos de los aldehídos o cetonas; en consecuencia, se clasifican como aldiminas y cetoiminas: las aldiminas tienen la estructura $R'CH=NR$; las cetoiminas tienen la estructura $R'_2C=NR$ ($R'=H$). Entre las iminas se incluyen las azometinas y las Bases de Schiff³. Las iminas son intermediarios sintéticos muy comunes, tanto en biosíntesis como en síntesis industrial. Uno de los métodos más comunes para sintetizar aminas (tanto en los organismos vivos como en el laboratorio) es mediante la síntesis de una imina, y su posterior reducción.



Esquema 2.1. Estructura de las iminas.

Al igual que las aminas, las iminas presentan propiedades básicas y poseen un carbono susceptible a adiciones nucleofílicas (Esquema 2.2). Las aminas también pueden ser hidrolizadas a la cetona o aldehído correspondiente, tanto en medio ácido como en medio básico.⁴

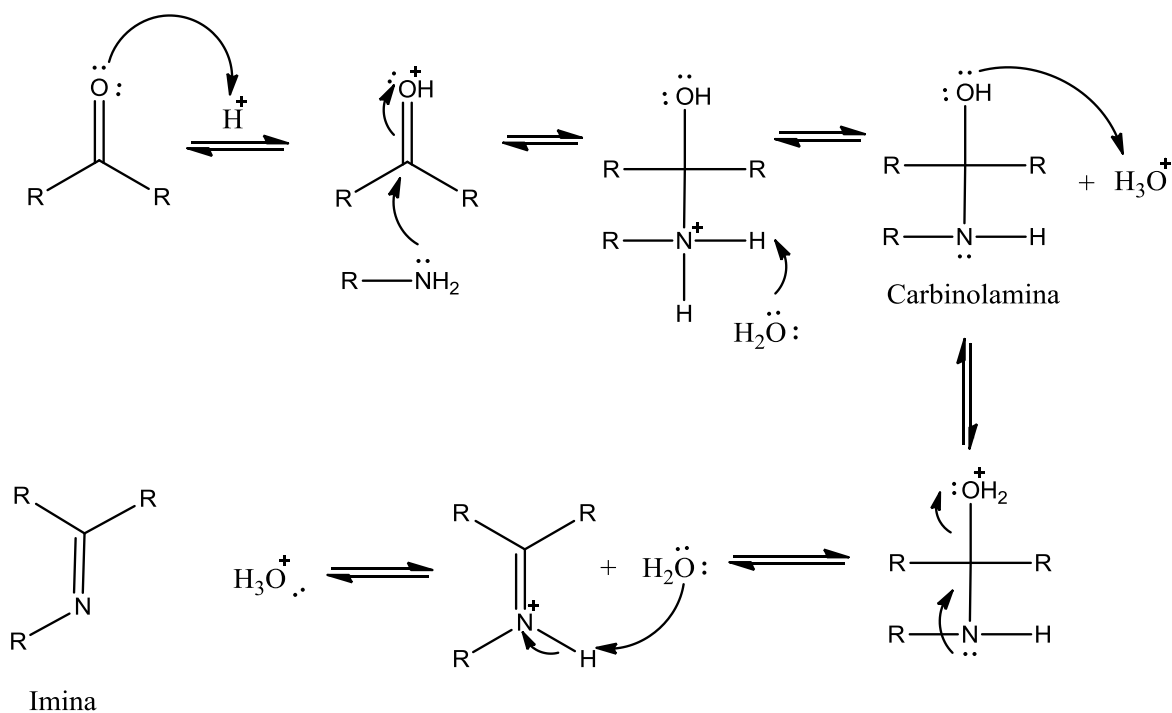


Esquema 2.2 Electrofilia del carbono del grupo imino.

Las bases de Schiff tienen una gran aplicación en la síntesis orgánica, donde son utilizados como precursores de productos naturales⁵, como ligantes intermediarios en la preparación de compuestos de coordinación y organometálicos⁶ y como catalizadores en diferentes reacciones las cuales incluyen epoxidación asimétrica, oxidación y reacción Aza-Diels-Alder⁷.

Las síntesis de iminas se lleva a cabo comúnmente por la condensación en medio ácido de un aldehído o cetona con una amina primaria o amoniaco, liberando una molécula de agua. El mecanismo de la formación de iminas comienza con una adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo (Esquema 2.3), seguida de la desprotonación del átomo de nitrógeno formando un intermediario inestable llamado carbinolamina. Este intermediario se deshidrata convirtiéndose en una imina formando un doble enlace C=N⁸. En general las cetonas reaccionan más lento que los aldehídos, y son necesarias temperaturas más altas y tiempos de reacción más prolongados. El equilibrio puede ser desplazado hacia los productos retirando el agua que se produce del medio de reacción por destilación azeotrópica o con agentes deshidratantes como TiCl₄, o malla molecular.

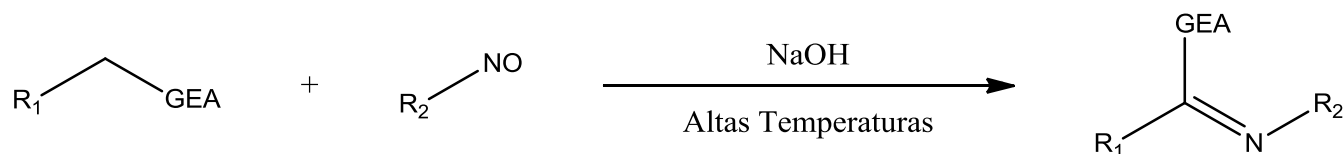
Las iminas sustituidas con un átomo de hidrógeno o alquilos sencillos sobre el átomo de nitrógeno son más inestables, y frecuentemente se polimerizan, generalmente son más estables cuando están sustituidas por un grupo arilo⁹.



Esquema 2.3. Mecanismo de reacción para la formación de iminas.⁶

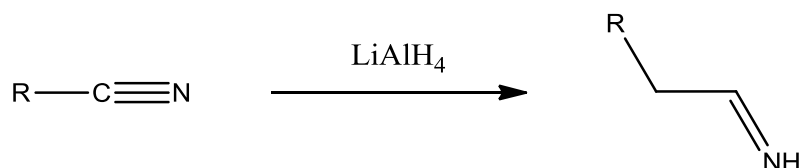
Algunos otros métodos relevantes para la obtención de iminas son:

1. A partir de un compuesto con protones ácidos que se trata con nitroso compuestos (Esquema 2.4)⁷.



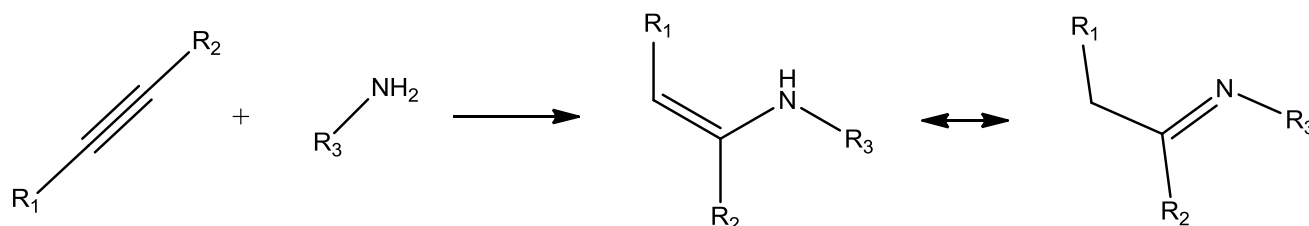
Esquema 2.4. Formación de iminas con nitroso compuestos.

2. La reducción selectiva de nitrilos mediante el uso de hidruro de litio y aluminio, sin embargo esta reacción de manera no controlada puede formar aminas² (Esquema 2.5).



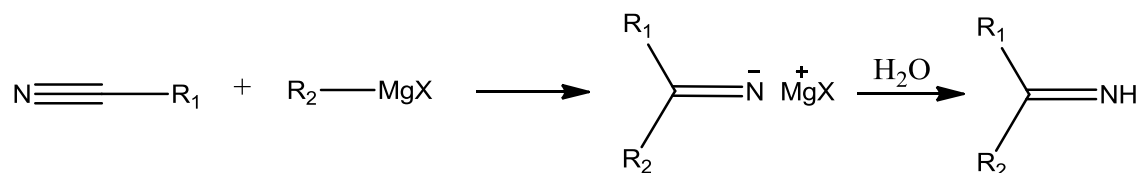
Esquema 2.5 Formación de iminas por reducción de nitrilos.

3. La hidroaminación de alquinos con aminas primarias que produce enaminas, análogos a los enoles, las cuales tautomerizan a iminas (Esquema 2.6)⁷.



Esquema 2.6 Formación de iminas a partir de la hidroaminación de un alquino.

4. Al adicionar un reactivo de Grignard a nitrilos, seguida de una hidrólisis controlada, para así evitar la formación de la cetona (Esquema 2.7)⁷.

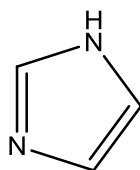


Esquema 2.7. Formación iminas mediante reactivos de Grignard y nitrilos.

Como antes se mencionó la reacción de condensación para la formación de iminas es reversible, las iminas pueden hidrolizarse para obtener la amina y la cetona o aldehído correspondientes. Cuando las iminas son muy estables, se usan medios ácidos o básicos para catalizar la hidrólisis, como es el caso de iminas con un grupo arilo unido al carbono o al nitrógeno del grupo imino⁷.

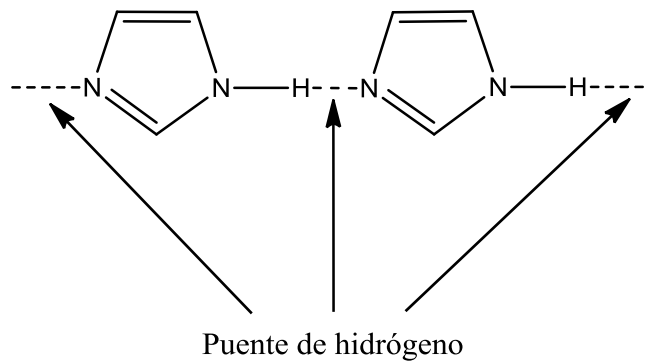
2.2. Estructura, propiedades y reactividad de los Imidazoles

Los imidazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3. El par libre de uno de los átomos de nitrógeno está en un orbital sp^2 que no se encuentra dentro del sistema aromático, por lo que es de carácter nucleofílico. El otro nitrógeno usa su tercer orbital sp^2 para unirse a un hidrógeno, y su par libre es parte del sexteto aromático. (Esquema 2.8)⁶.



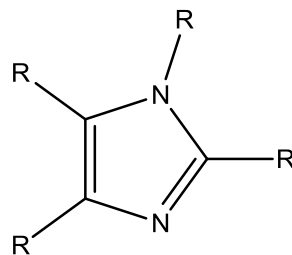
Esquema 2.8. Estructura del Imidazol.

Cuando no se tiene al nitrógeno 1 sustituido, puede formar puentes de hidrógeno, formando una interacción lineal entre las moléculas. (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 Interacciones intermoleculares del imidazol.

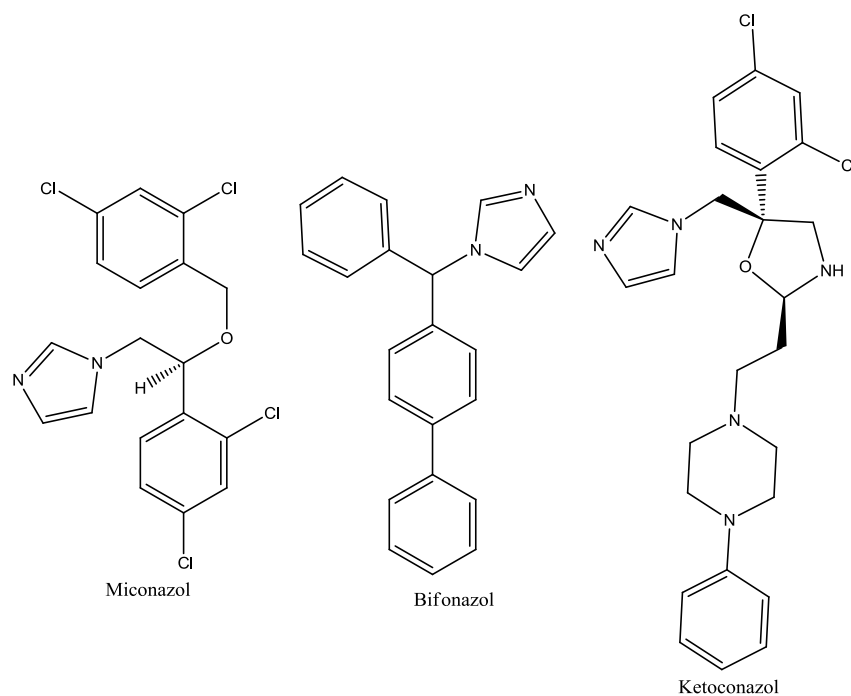
Los imidazoles pueden estar sustituidos en el 1-nitrógeno, dicha característica cambia por completo las características de imidazol, pues se pierde la posibilidad de formar dicho puente de hidrógeno entre las moléculas de imidazol, y por lo tanto la interacción intermolecular entre ellas (Esquema 2.10).



Esquema 2.10. Imidazol N-Sustituido.

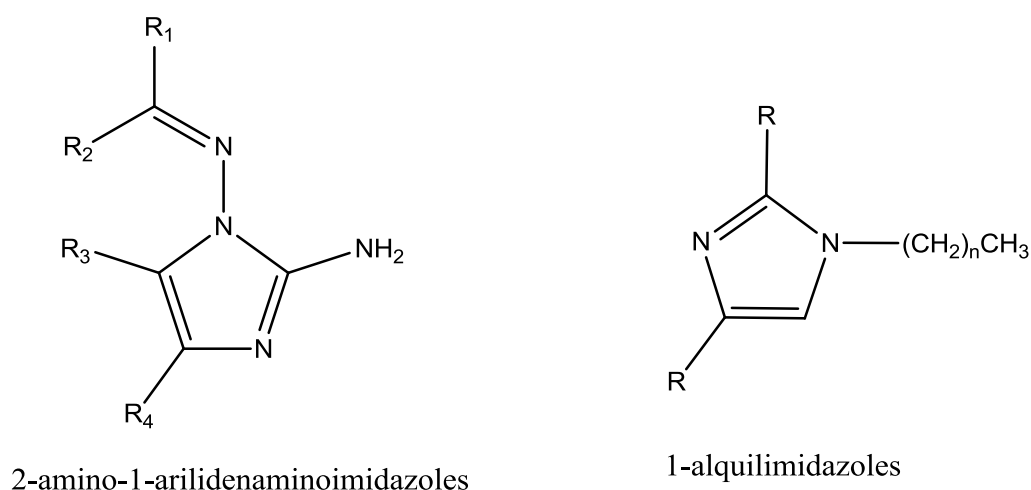
Estos compuestos están incorporados en muchas moléculas biológicas importantes, siendo el ejemplo más característico el aminoácido histidina, el cual tiene un fragmento imidazol en la cadena lateral. La histidina está presente en muchas proteínas y enzimas y juega un papel vital en la estructura y enlace de la hemoglobina¹⁰. Una de las aplicaciones de los imidazoles es la purificación de proteínas marcadas con histidina mediante cromatografía de afinidad.¹¹

Algunos imidazoles N-sustituidos, como el miconazol, el ketoconazol y bifonazol (esquema 2.11) son medicamentos bien conocidos para combatir las infecciones por hongos.¹²



Esquema 2.11 Imidazoles con aplicaciones fungicidas.

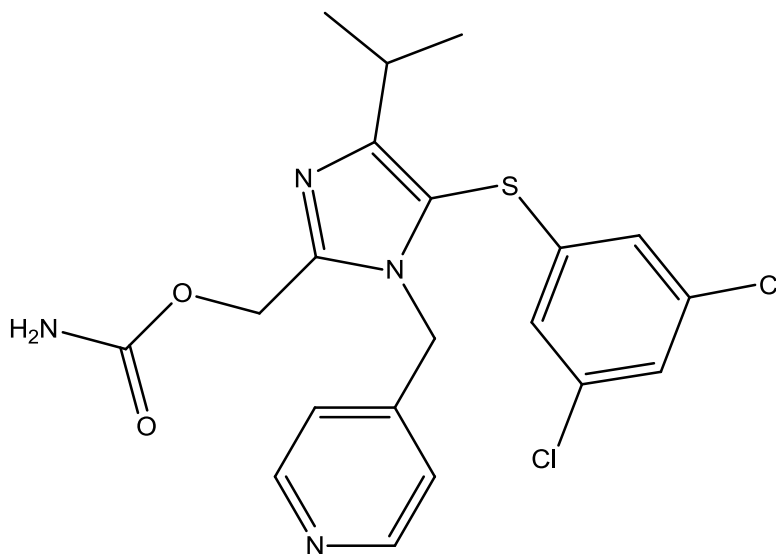
La resistencia a los fármacos por parte de parásitos, hongos, bacterias patógenas y virus es un proceso en aumento, esto presenta un serio problema para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por lo que se requiere una actualización constante de nuevos agentes antimicrobianos. Se han encontrado imidazoles que poseen actividades biológicas importantes, entre las cuales resaltan anticancerígenos como los 2-amino-1-arilidenaminoimidazoles; antialérgicos como los 1-alquilimidazoles, entre otros (Esquema 2.12)¹³.



Esquema 2.12 Ejemplos de imidazoles con actividad biológica.

Los imidazoles N-sustituídos tienen propiedades interesantes dentro de la química, por ejemplo: Con los sustituyentes adecuados, estos imidazoles pueden presentar fluorescencia y gracias a su basicidad, pueden ser usados como sensores de reacciones tanto en síntesis como en bioquímica¹⁴.

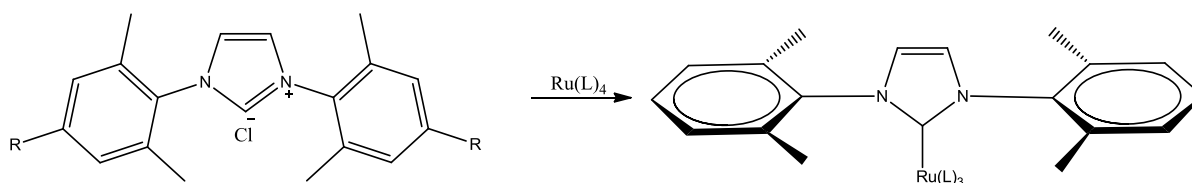
Se ha encontrado una importante actividad biológica en los imidazoles N-sustituidos como inhibidores de rutas metabólicas, tanto bacteriana como de células cancerígenas, lo cual los convierte en potenciales tratamientos para infecciones de este tipo y como anticancerígeno¹⁵. En cuanto a sus actividades antivirales, un ejemplo de estos imidazoles es la capravirina (esquema 2.13).



Esquema 2.13 Estructura de la capravirina.

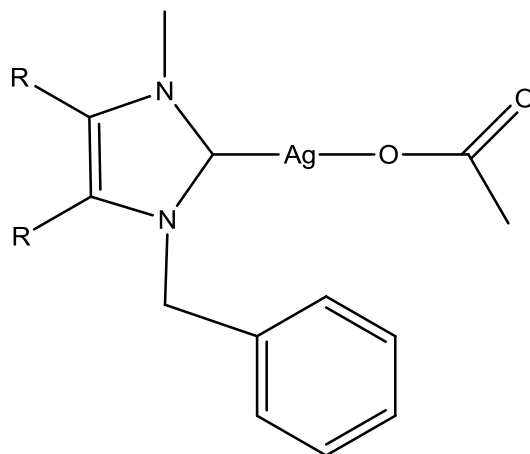
Los imidazoles N-sustituidos tienen gran importancia dentro de la química organometálica, ya que forman carbenos usados como ligantes (Esquema 2.14). Los sustituyentes en el imidazol influirán en las características electrónicas del ligante, y por lo tanto su interacción con el centro metálico. Esto conduce a una potencial modulación de las características donadoras

$\sigma\pi$ aceptoras de complejo útil en catálisis homogénea, un ejemplo de ello es la metátesis de olefinas¹⁶.



Esquema 2.14 Iones imidonio usados como ligantes carbeno.

El grupo de Mathias Tacke, ha estudiado la actividad biológica de complejos con carbenos derivados de imidazol, donde se ha comprobado su efectividad como anticancerígenos (esquema 2.15).



Esquema 2.15. Estructura general de complejos con ligante imidonio con actividad anticancerígena.

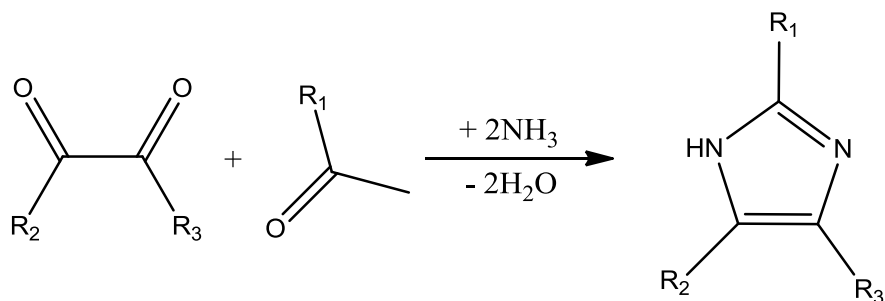
Además de las aplicaciones farmacéuticas, se ha usado como inhibidor de la corrosión en ciertos metales como el cobre. Muchos compuestos de importancia industrial y tecnológica contienen derivados del imidazol, como retardantes de fuego y compuestos usados en fotografía y electrónica.

2.2.1 Síntesis tradicional de Imidazoles

Algunas de las síntesis de imidazoles más utilizadas en la actualidad son las condensaciones de carbonilo en presencia de aminas o amoniacó. Estas reacciones pueden usarse para sintetizar imidazoles sustituidos y derivados de imidazol variando los grupos funcionales de los reactivos. Algunos ejemplos de métodos de síntesis de estos compuestos son:

1) Síntesis de Debus¹⁷

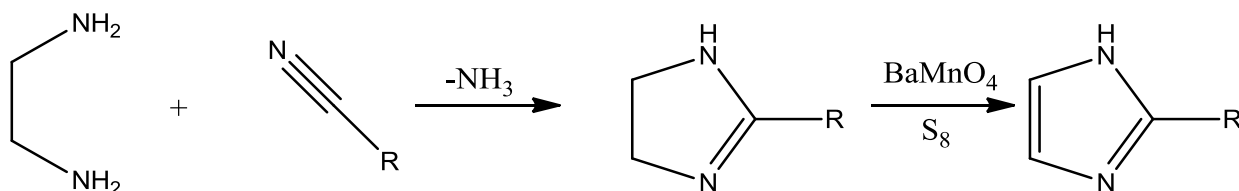
Usando glioxal y formaldehído en amoniacó. Esta metodología presenta bajos rendimientos, se usa para obtener imidazoles C-sustituidos (Esquema 2.16)



Esquema 2.16. Síntesis de Debus.

2) Deshidrogenación de imidazolinas.¹⁶

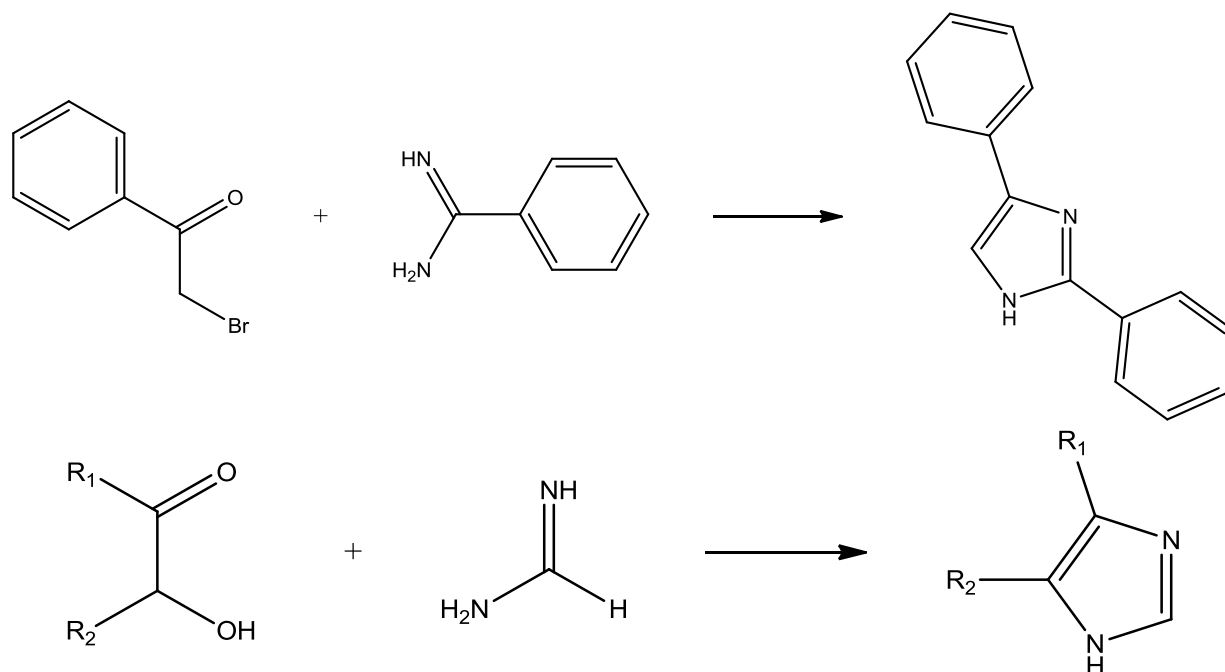
Se usa manganato de bario para la conversión de imidazolinas a imidazoles en presencia de azufre (Esquema 2.17).



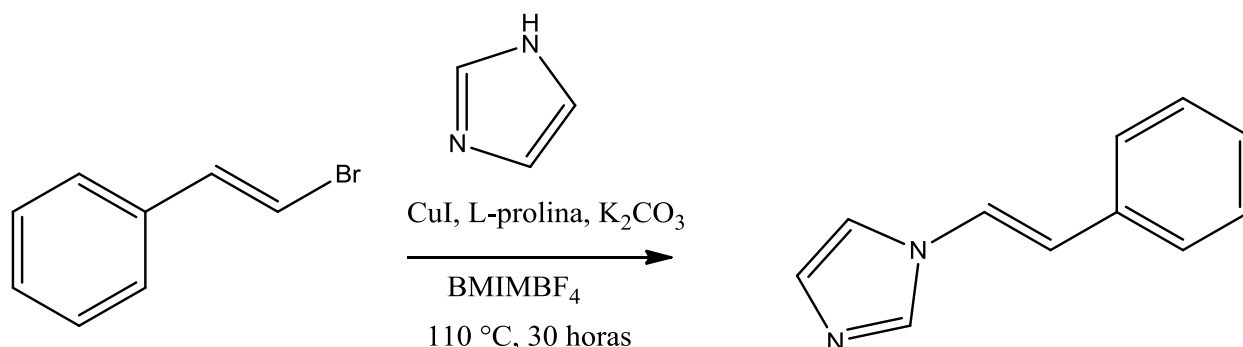
Esquema 2.17. Deshidrogenación de imidazolinas.

3) Desde una α -Halocetona¹⁶

En esta reacción una imidina y una alfa halocetona son los reactivos principales, los cuales por medio de una condensación en el carbonilo y una sustitución nucleofílica producen el heterociclo. De la misma manera, la aciloina puede usarse para producir el imidazol mediante un mecanismo similar (Esquema 2.18).

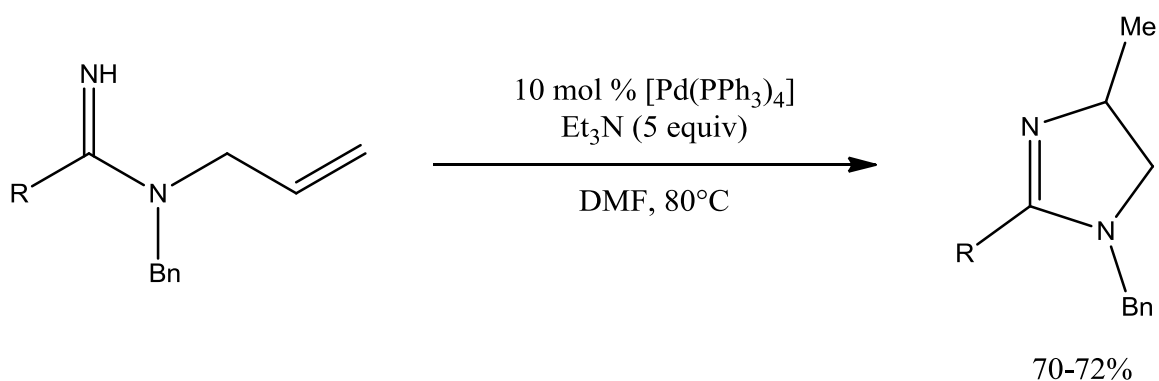
Esquema 2.18. Síntesis de imidazoles desde α -halocetonas.

4) El método más popular para sintetizar imidazoles N-sustituidos son reacciones tipo Ullman mediante el acoplamiento cruzado de imidazoles con haluros de arilo (Esquema 2.19). Aunque este método es bueno para obtener eficientemente una gran variedad de imidazoles, solo un grupo funcional (usualmente un grupo arilo) puede ser introducido en la molécula.¹⁸



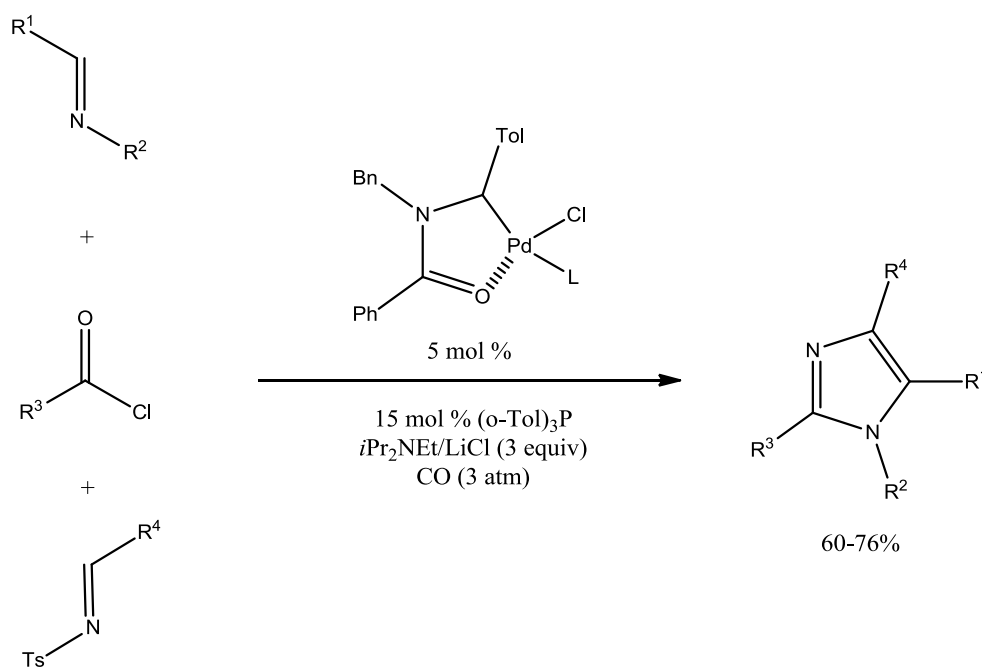
Esquema 2.19. Síntesis de imidazoles N-sustituidos mediante reacción de Ullman.

Actualmente la preparación de imidazoles multifuncionales en pocos pasos de reacción es bastante limitada. Como resultado de esto, es necesario el desarrollo de nuevos métodos más eficientes para construir los imidazoles N-sustituídos; las metodologías actuales para la síntesis de imidazoles son limitadas en términos de materias primas, selectividad de conversión y producción, lo que resulta en bajos rendimientos ¹⁹, por lo que el uso de catalizadores en dicha síntesis es una estrategia potencialmente útil para superar las bajas conversiones de los métodos sintéticos tradicionales, minimizar la cantidad de subproductos e impurezas indeseadas, y promover la formación de derivados de imidazol complejos incorporando otros grupos funcionales ²⁰. Abell y colaboradores desarrollaron un nuevo método sintético para sintetizar imidazoles sustituidos a partir de amidoximas mediante una reacción intramolecular amino-Heck catalizada con paladio (Esquema 2.20) ¹⁹.



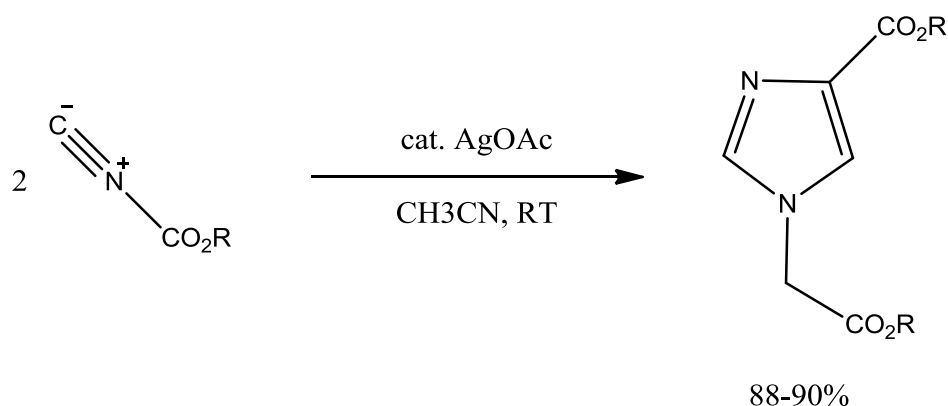
Esquema 2.20 Síntesis catalizada por platino de imidazoles a partir de amidoximas.

Siamaki y Arndtsen ensayaron la síntesis directa de imidazoles con la reacción de acoplamiento entre dos iminas y un cloruro de ácido, catalizada con paladio con ácido clorhídrico bajo atmósfera de monóxido de carbono (esquema 2.21)¹⁹.



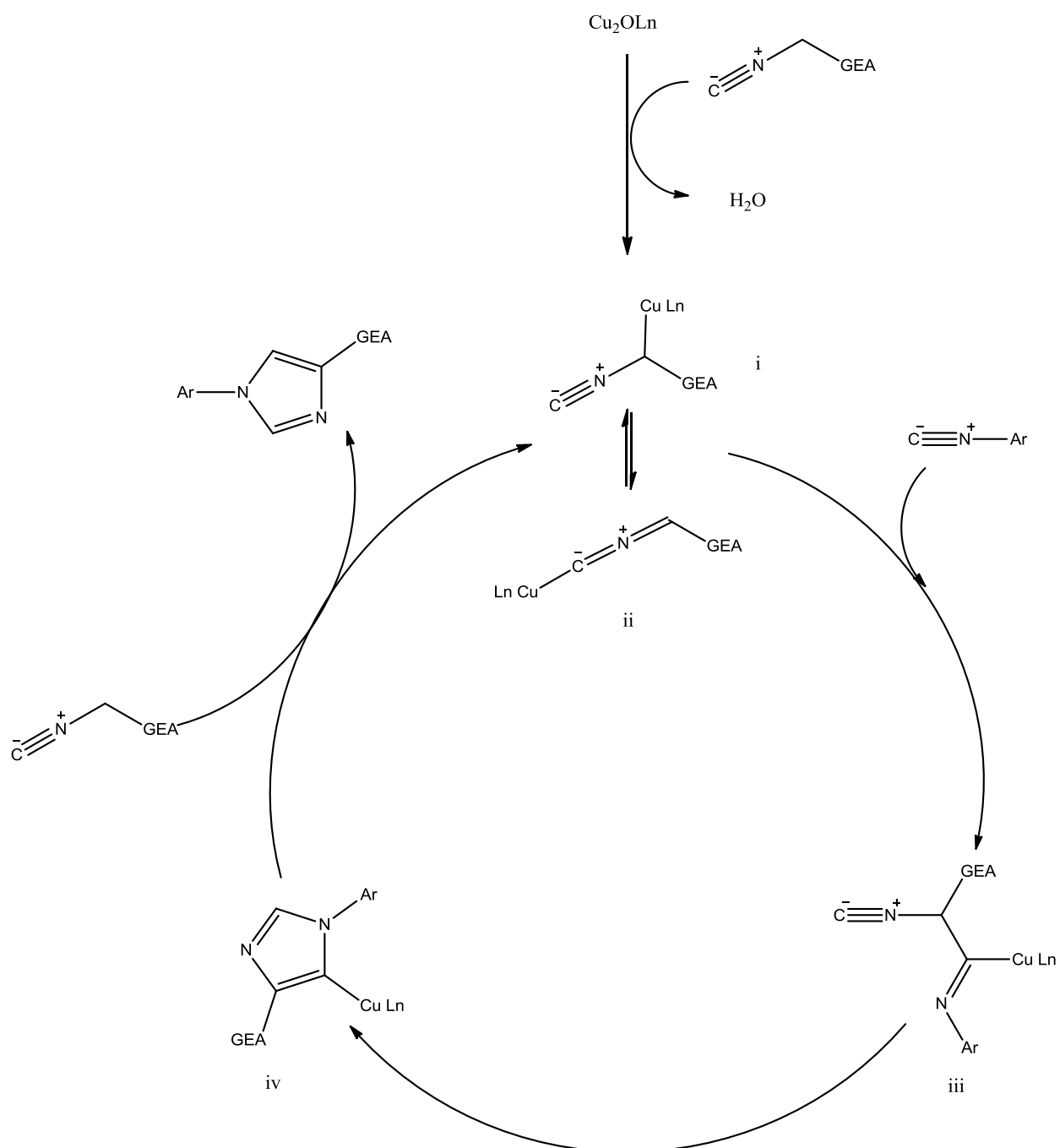
Esquema 2.21 Formación de iminas por acoplamiento de iminas y cloruro de ácido.

El grupo de Grigg reportó la síntesis de imidazoles catalizada por plata en donde se homodimerizan isocianoacetatos, formando un imidazol (Esquema 2.22). En dicha reacción se requiere usar una cantidad estequiométrica del catalizador, obteniéndose rendimientos de 90%¹⁹.



Esquema 2.22 Homodimerización de isocianoacetatos.

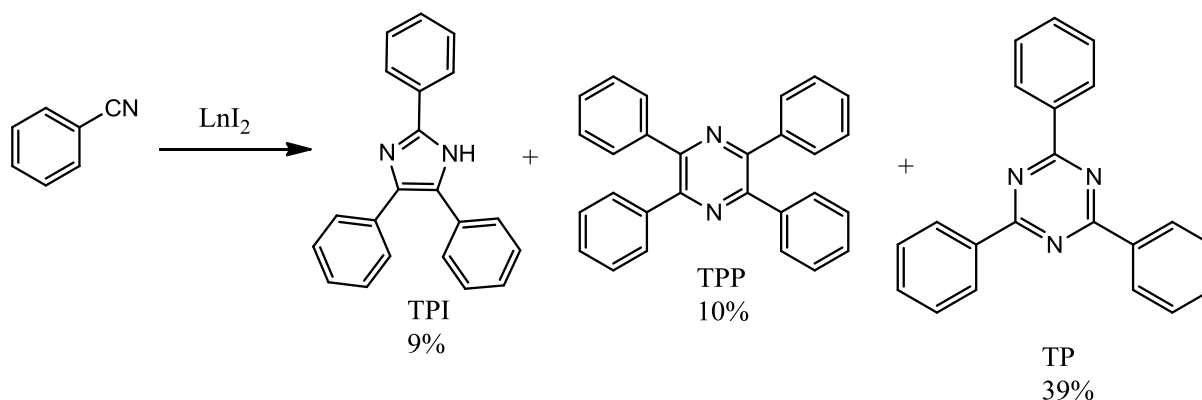
El grupo de Yamamoto obtuvo imidazoles con buenos rendimientos usando un catalizador de cobre y diversos isocianuros. En dichos experimentos, se buscó la dimerización cruzada de dos isocianuros; los resultados arrojados permiten concluir en que se requiere un isocianuro con un grupo electroattractor, el otro isocianuro usado solo requería estar sustituido por un grupo arilo, sin importar las características electrónicas de este, siendo compatible con grupos electroattractores o un fenilo sin sustituir; la reacción no procede con isocianuros alquílicos. Se propuso el siguiente mecanismo de reacción para esta reacción (Esquema 2.23).¹⁹



Esquema 2.23 Mecanismo propuesto para la formación de imidazoles a partir de isocianuros.¹⁹

La reacción inicia con la activación del enlace C-H con el catalizador de cobre, formando la especie activa i, el cual tautomeriza a la especie ii. Una adición nucleofílica de los intermediarios i o ii al isocianuro produce el intermediario iii. El fragmento imino generado del isocianuro par y el átomo de carbono del isocianuro se ciclizan, seguida de una transposición 1,3 de hidrógeno produce el intermediario cíclico iv; el exceso de isocianuro con el grupo electrodonador permite protonar al heterociclo, formando de nuevo la especie activa i/ii.

Hay muy pocas referencias respecto al uso de nitrilos (especialmente aromáticos) como materia prima para la síntesis de imidazoles, incluso esta menos documentada la transformación por medio de catálisis mediada por metales. Un ejemplo relevante de una reacción metal-mediada fue documentada por Bochkarev et. al, usando lantánidos (Tm, Nd y Dy) por medio de reducción-ciclación y ciclotrimerización de benzonitrilo (BN) (Esquema 2.24), lo cual resulta en 2,4,5-trifenilimidazol (TPI) (Rendimiento de mejor purificación = 9% usando Tm), 2,4,5-trifeniltriazina (Nd, 39%, Dy, 15%, Tm, 6%) y 2,3-,**2'-3'**-tetrafenilpirazina (Nd, 10%, Dy, 3%, Tm, 2%) todo en pequeñas cantidades.²¹



Esquema 2.24. Síntesis de heterociclos a partir de benzonitrilo con el uso de lantánidos.²⁰

Se ha reportado el uso de metales alcalinos e hidruros para la preparación de TPI desde benzonitrilo por medio de reacciones mediadas por metal: NaH produce 27% de TPI, y 34% en trifeniltriazina²². Sin embargo, estos procedimientos, son imprácticos debido al alto costo resultado de la necesidad de cantidades estequiométricas de NaH, además de las separaciones laboriosas necesarias para remover la triazina producida de la mezcla de reacción. La síntesis mediada por metal de TPI vía complejos de tungsteno-iminocarbeno y BN fue reportada por Wulff y colaboradores²³. Este es un procedimiento con un buen rendimiento (84% TPI). Como desventaja, en adición a no ser un proceso catalítico, los iminocarbenos necesitan ser preparados en forma independiente, antes de la reacción con BN.

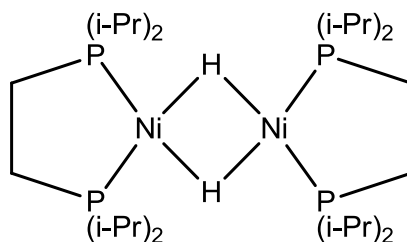
Existen muy pocos procesos catalíticos informados para preparar imidazoles, ninguno de los cuales se refiere al uso de nitrilos orgánicos como única

materia prima para la síntesis directa de estos compuestos. Usualmente los procedimientos requieren reacciones con múltiples componentes y una variedad de reactivos y el catalizador metálico en grandes cantidades (15-20 % mol) para llevar a cabo la reacción de ciclación.

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

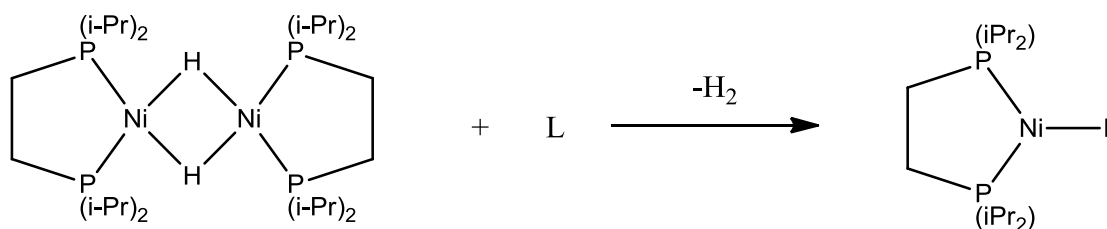
Nuestro grupo de trabajo se ha dedicado a la activación enlaces poco reactivos, funcionalizando enlaces C-C, C-H, C-S, C-N, C-F, C-Cl y C-O. El enlace C-CN ha sido de actual interés para el grupo, buscándose su funcionalización, hidrogenación o el rompimiento de este.²⁴

En el grupo se han usado especies bajo-valentes de níquel como catalizadoras y mediadoras, entre las que se encuentra el complejo dinuclear $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$, (dippe: 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) (Esquema 2.) el cual se ha utilizado como un importante precursor en la activación y funcionalización de insaturaciones y enlaces C-C y C-Het.



Esquema 2.25. Precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$.

Como ejemplo se tiene la hidratación e hidrogenación de nitrilos, la semihidrogenación de alquinos, la hidrogenación de iminas y la hidrogenación de cetonas. Todas estas reacciones son catalizadas por el fragmento “[Ni(dippe)]”, el cual es producido a partir de la eliminación reductiva y recoordiación de otro ligante que sufre el complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (Esquema 2.26).



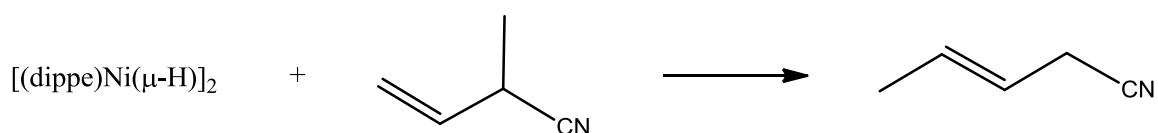
L=Ligante Neutro

Esquema 2.26. Formación de complejo de níquel con ligantes, eliminando hidrógeno reductivamente.

Debido a que la fosfina de este complejo es alquílica, esto implica que es un ligante donador σ , y aunado a que el níquel se encuentra en un estado de oxidación cero, hacen de este un centro metálico rico en densidad electrónica, característica importante para las diferentes reacciones en las que se ve envuelto.

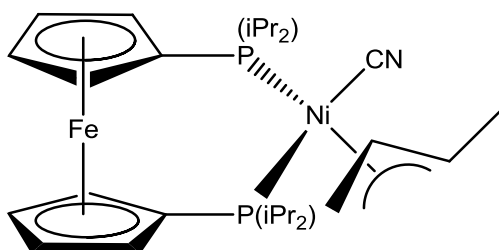
En forma similar se ha reportado la isomerización de nitrilos, donde el 2-metil-3-butenitrilo (2M3BN) es isomerizado al nitrilo lineal 3-pentenitrilo (3PN), donde se ha obtenido rendimientos de 83% en la obtención del 3PN

(Esquema 2.27). Dicha reacción se probó con complejos de Ni(0) y varios ligantes, entre ellos el 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano, el bis(difenilfosfanil)ferroceno y carbenos N-heterocíclicos, resultando en buenos grados de conversión²⁵.



2.27. Isomerización de nitrilos.

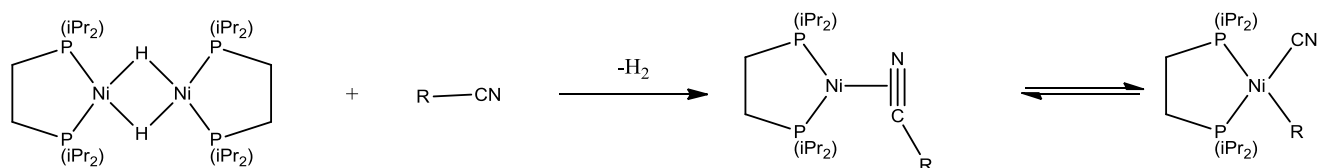
En dicha reacción se pudo aislar un intermediario, en donde el grupo ciano del benzonitrilo se adiciona oxidativamente al níquel. Esta reactividad es muy importante para investigaciones subsecuentes (Esquema 2.28).



Esquema 2.28. Formación de intermediario de adición oxidativa del benzonitrilo.

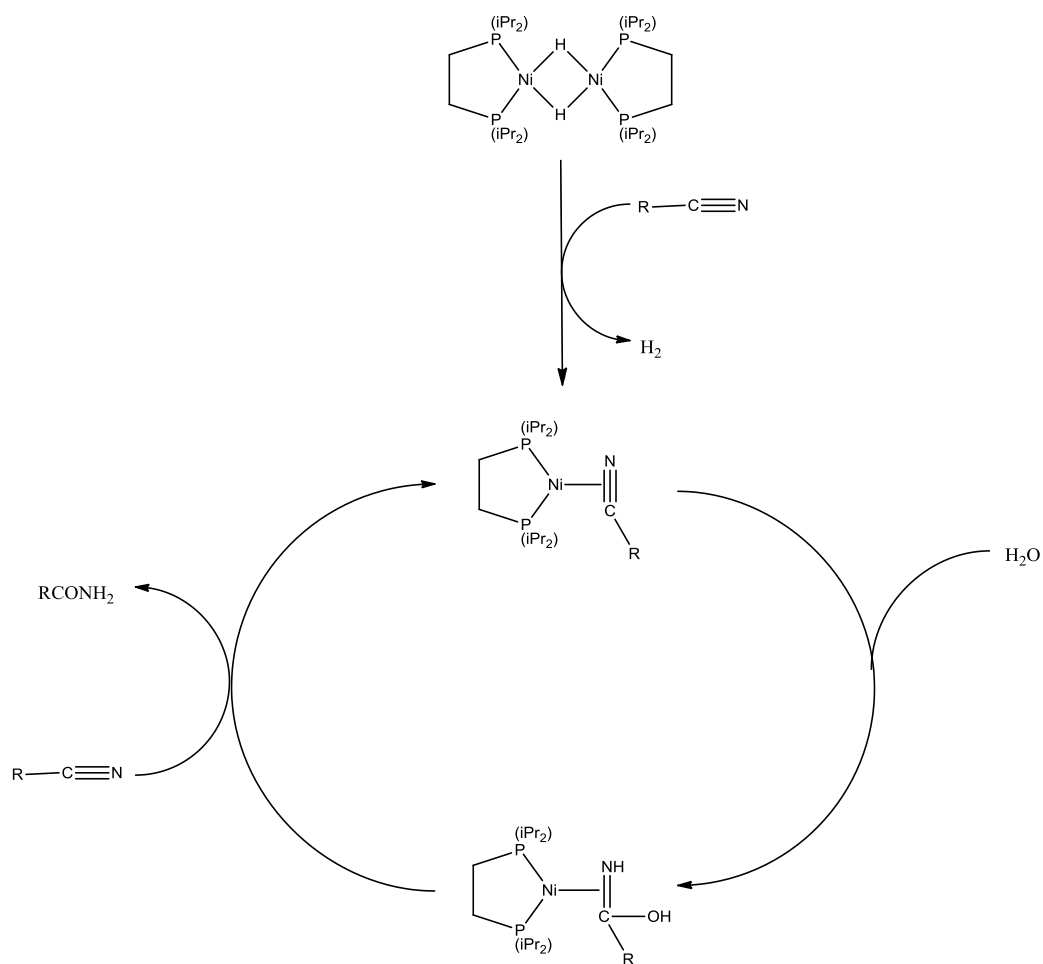
Se estudió la reactividad de nitrilos con el dímero de níquel $[(dippe)NiH]_2$, buscando su funcionalización. La reactividad del nitrilo con este precursor se caracteriza por la eliminación reductiva de H_2 y la formación del complejo

[(BN)(dippe)Ni]. Después se encontró la adición oxidativa del nitrilo inducida térmicamente (esquema 2.29). Ambos complejos fueron aislados y caracterizados por difracción de rayos X. Una característica muy importante de esta reacción, es la reversibilidad de la adición oxidativa en disolución.²⁶



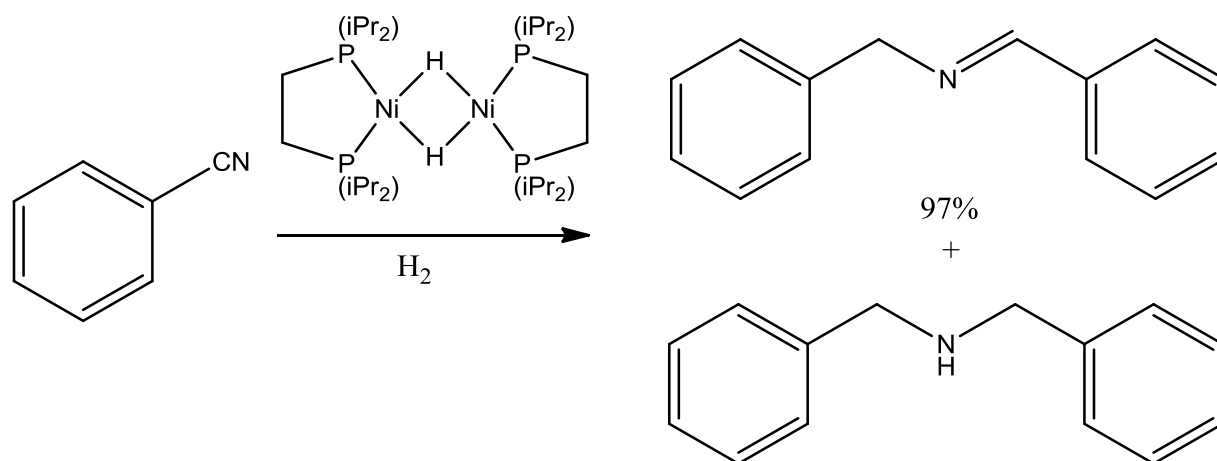
Esquema 2.29. Formación de complejo de benzonitrilo y posterior adición oxidativa.

Se exploró la reactividad de estos compuestos en reacciones de funcionalización de nitrilo coordinado η^2 . Se probó la hidratación de benzonitrilo y acetonitrilo, en donde se obtuvo con éxito la benzamida y la acetamida. Dicha reacción se explica mediante el siguiente mecanismo²⁷:



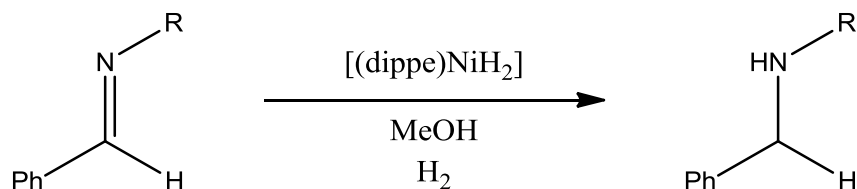
Esquema 2.30. Mecanismo de Reacción propuesto para la hidratación de benzonitrilo.²⁶

La hidrogenación de nitrilos aromáticos coordinados η^2 a níquel (0) fue realizada exitosamente en solución de THF, formándose N-bencilbencilimina con benzonitrilo con un rendimiento de 97%, bajo condiciones suaves de presión y temperatura (esquema 2.31).²⁸



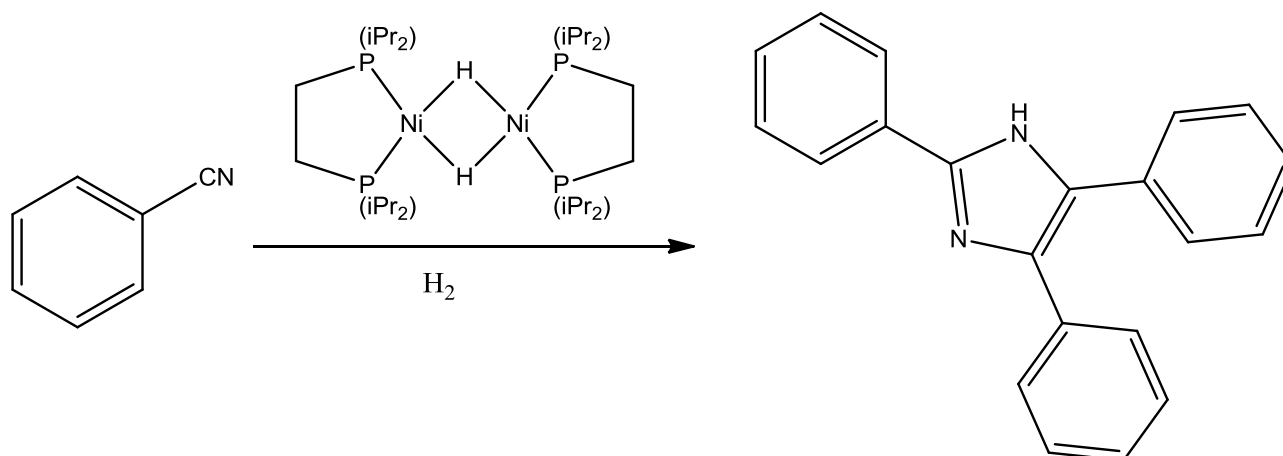
Esquema 2.31. Hidrogenación de nitrilos.

Debido a que la hidrogenación de iminas es un método muy común para preparar aminas, se llevo a cabo la hidrogenación de iminas con el precursor catalítico. Se probó la síntesis de aminas fluoradas. Inicialmente se forma el complejo η^2 de la imina con el centro de níquel. Al usar una presión baja de hidrógeno se obtuvo una alta conversión a las correspondientes aminas. Se mejoraron los rendimientos usando una especie que transfiere hidrógeno, como metanol, en presencia de hidrógeno moléculas, para la regeneración del alcohol (esquema 2.32) ²⁹.



Esquema 2.32 Reducción de iminas a aminas.

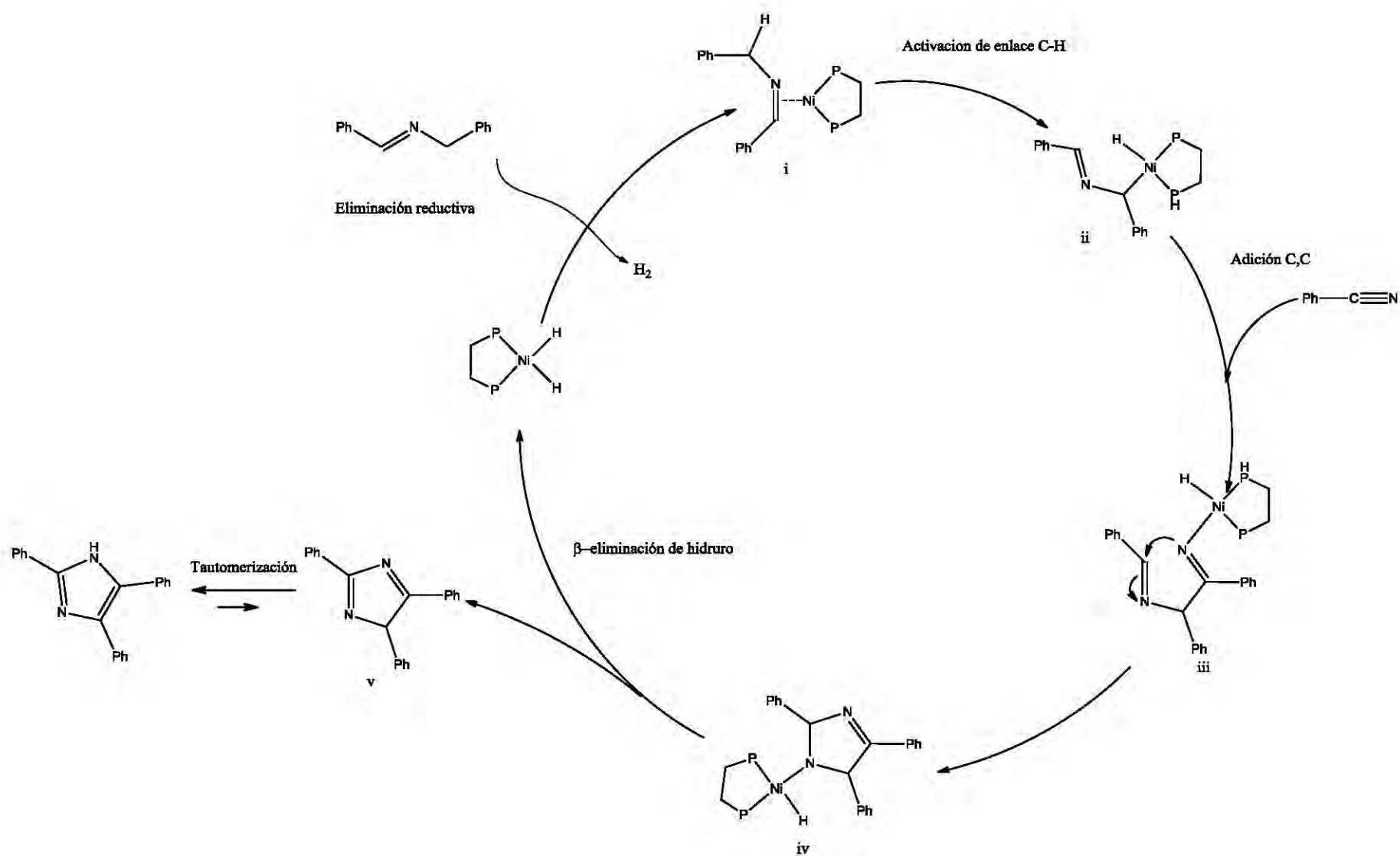
Se estudió la reacción de hidrogenación de benzonitrilo en condiciones neat en las cuales el benzonitrilo es disolvente y reactivo. En forma inusual el producto de esa reacción resultó ser el 2,4,5-trifenilimidazol (Esquema 2.33).



Esquema 2.33. Formación de 2,4,5-trifenilimidazol desde benzonitrilo.

Para dicha reacción se propuso el mecanismo de reacción del esquema 2.34. Primero se debe formar la imina por hidrogenación del nitrilo, la cual se coordinará con el fragmento “[dippe)Ni]” mediante eliminación reductiva de hidrógeno formando el intermediario **i**; dicho intermediario es activado en el carbono alquílico del bencilo, formando el intermediario **ii**, el cual se adiciona a una molécula de benzonitrilo formando un enlace C-C (intermediario **iii**); El intermediario **iii** se ciclizará mediante un ataque nucleofílico intramolecular (intermediario **iv**), para después liberarse mediante una

eliminación de β -hidruro, formando el imidazol (**V**). Si este mecanismo es correcto, se pueden sintetizar imidazoles a partir de iminas con nitrilos.³⁰



Esquema 2.34 Ciclo Catalítico de la Formación del imidazol a partir de iminas y benzonitrilo.²⁹

3. Objetivos

1. Explorar la reactividad de iminas aromáticas frente al complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ en presencia de benzonitrilo.
2. Comprobar la formación de imidazoles a partir de iminas y benzonitrilo, verificando de esta manera el mecanismo de reacción propuesto.
3. Optimizar los rendimientos de los productos obtenidos.

4. Hipótesis

Las iminas se coordinarán al catalizador de níquel (0) mediante una interacción η^2 . Las interacciones electrónicas entre estas especies activarán a la imina, siendo posible su funcionalización.

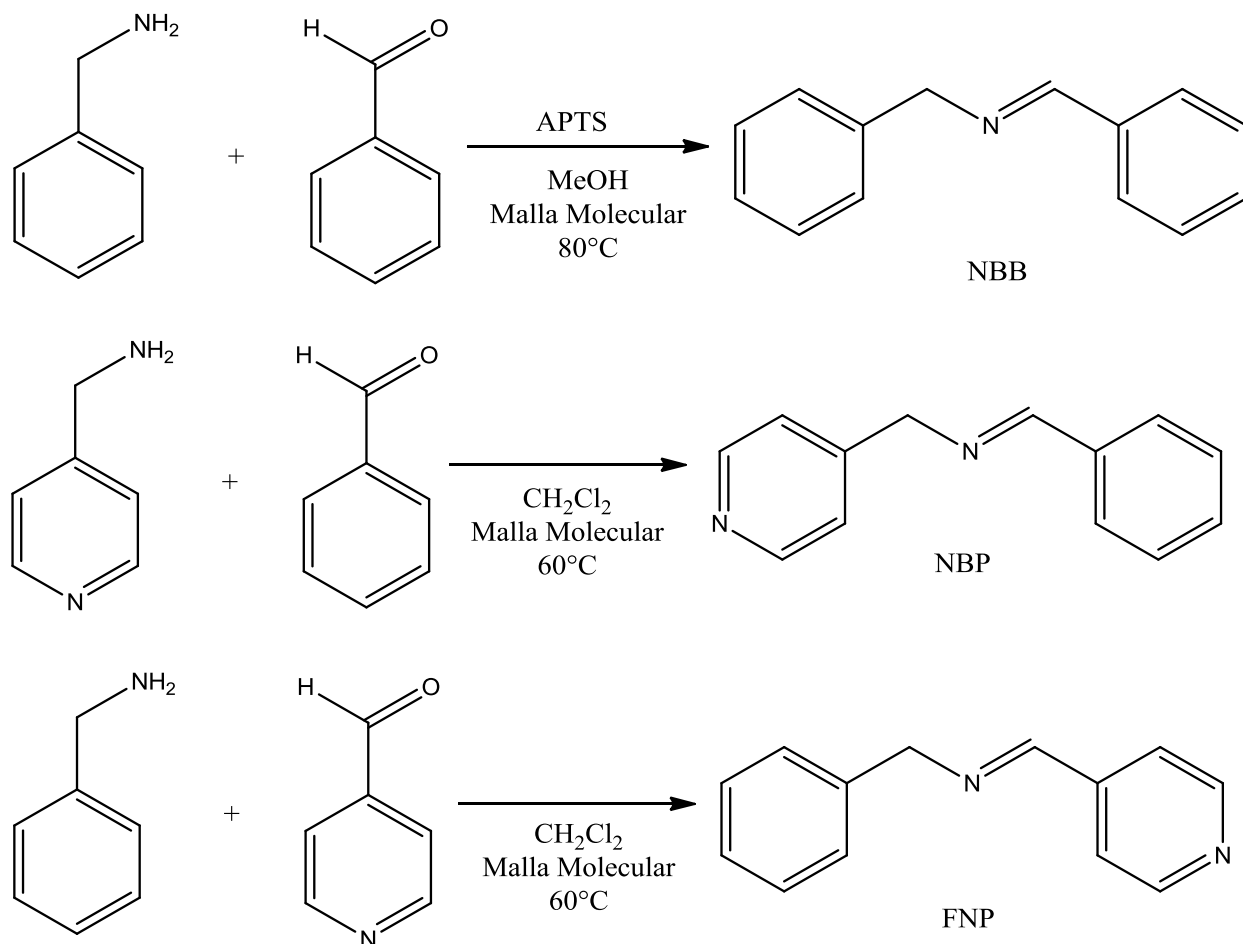
Se espera que la obtención de imidazoles se debe a un mecanismo en el cual los nitrilos generan iminas, que a su vez reaccionan nuevamente con el primero. Por lo tanto, al usar iminas y nitrilos aromáticos, mediante un catalizador de Ni(0), se obtendrán imidazoles sustituidos.

Se espera la formación de otros heterocícllos análogos debido a las múltiples especies que pueden ser activadas, tales como imidazoles N-sustituidos, triazina y pirazina.

5. Resultados y discusión

5.1 Síntesis de la imina N-bencilidenobencilamina e iminas similares.

Inicialmente se sintetizaron las siguientes iminas N-bencilidenobencilimina (NBB), N-benzilideno-1-(piridino-4-il)metanoimina (NBP) y 1-fenil-N-(piridin-4-ilmetileno)metanoimina (FNP) (Esquema 5.1), mediante una condensación entre el aldehído y la amina correspondiente.



Esquema 5.1 Síntesis de iminas N-bencilideno-1-(piridino-4-il)metanamina y 1-fenil-N-(piridin-4-ilmetileno)metanamina.

5.2 Formación del complejo [(dippe)Ni(η^2 -NBB)] (NBB: N-bencilidenobencilimina)

La figura 5.1 muestra el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN en THF del dímero de níquel, en el que se muestra un singulete en 78.55 ppm debido a que los fósforos del sistema tienen el mismo ambiente electrónico, dicho espectro es comparado con los espectros de los complejos formado con el dímero de níquel; de esta forma se puede determinar la identidad de dichos complejos. La señal en 78.55 se debe al dímero de níquel, mientras que el singulete en 53.99 ppm se debe a el producto de descomposición del dímero [(dippe)Ni₂].

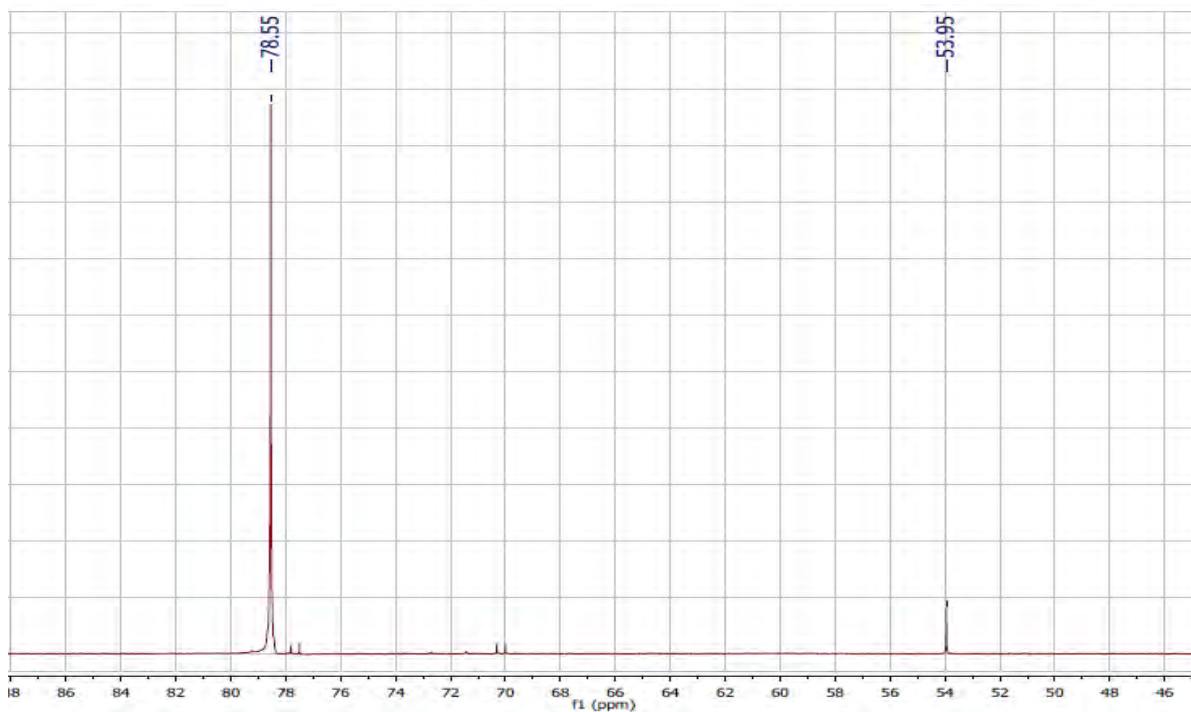


Figura 5.1. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN del dímero de níquel [(dippe)NiH]₂ en THF d₈.

Se estudió la reactividad de la imina con el dímero de níquel mezclando cantidades estequiométricas de ambos a temperatura ambiente en THF- d_8 bajo atmósfera inerte, agitando durante 1 hora. Se monitoreó la mezcla mediante $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (Figura 5.2).

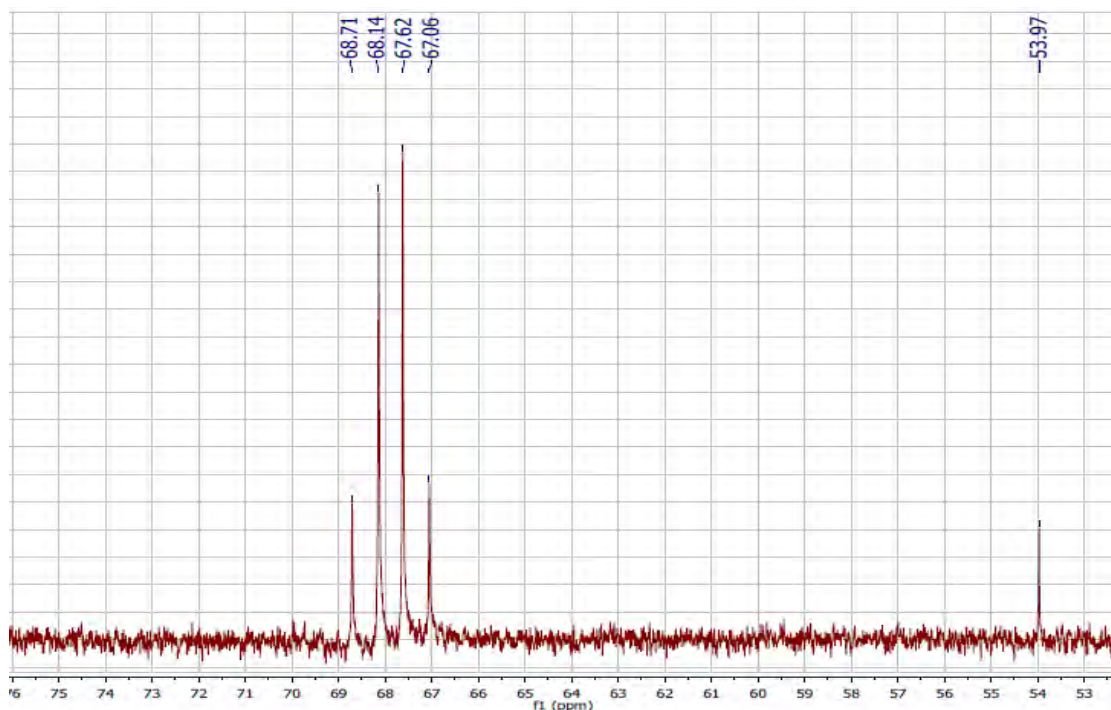
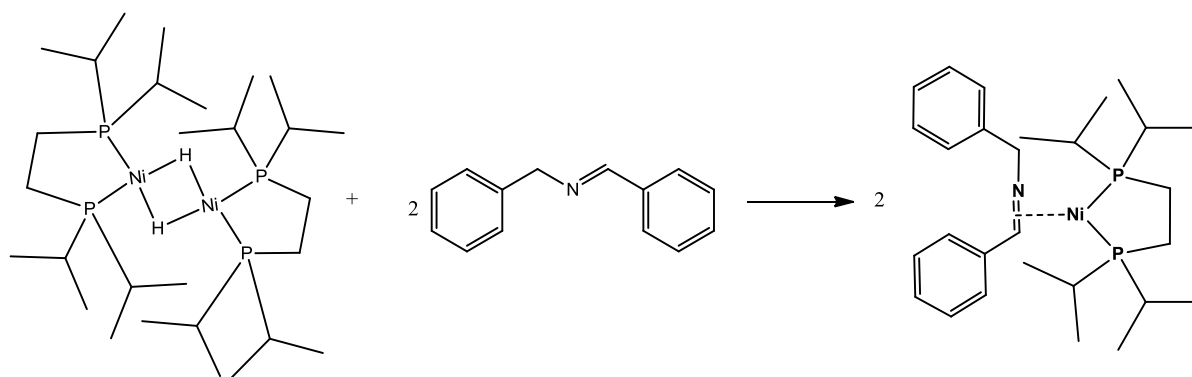


Figura 5.2 Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NBB})]$ en THF d_8 .

El espectro correspondiente muestra un doble de dobles causado por el acoplamiento entre los dos fósforos con distinto ambiente electrónico con características de un espectro de segundo orden, lo cual confirma la formación de un complejo (Esquema 5.2).



Esquema 5.2 Formación del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NBB})]$.

Se agregó benzonitrilo (BZN) a esta mezcla; se monitoreó mediante $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN la sustitución de la imina por benzonitrilo, como se puede concluir esta sustitución no fue total a temperatura ambiente ya que se pueden observar las señales pertenecientes a ambos complejos (Figura 5.3).

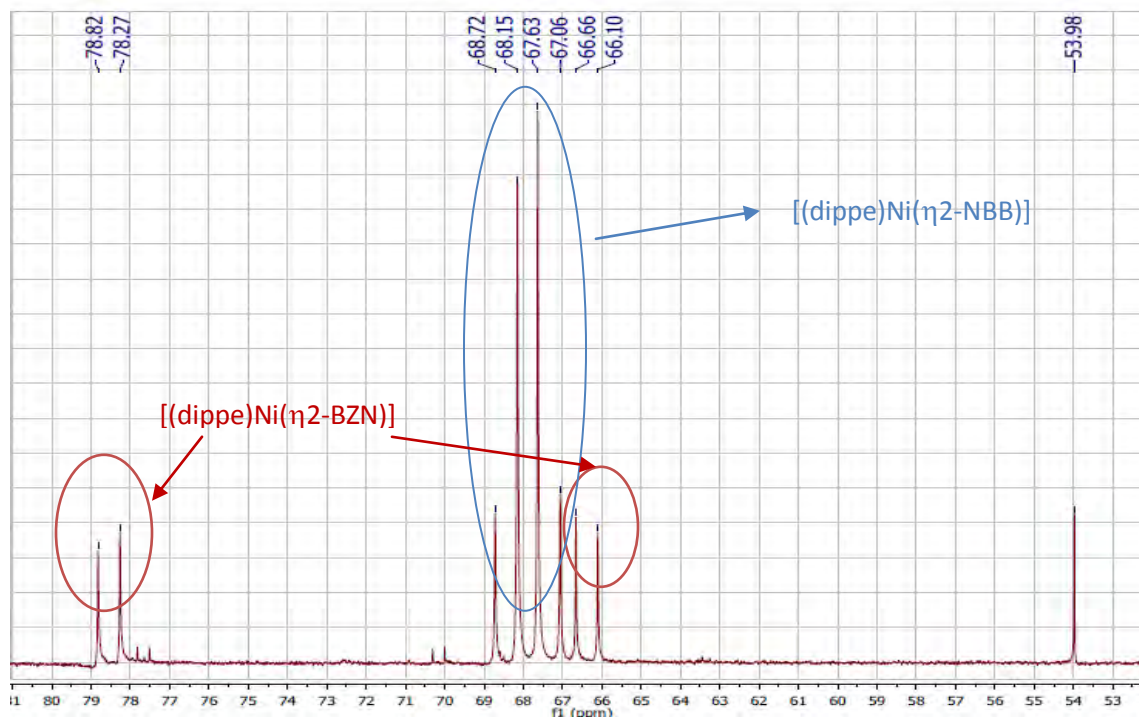


Figura 5.3 Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de los complejos $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NBB})]$ y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-BZN})]$ en $\text{THF } d_8$.

Con objeto de evaluar la estabilidad térmica de estos complejos, se calentó la mezcla a 110°C durante 2 días; se tomó el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN donde se pudo observar la evolución de los complejos a la formación de $[(\text{dippe})\text{Ni}_2]$, el complejo formado con la imina se tiene en menor medida (Figura 5.4).

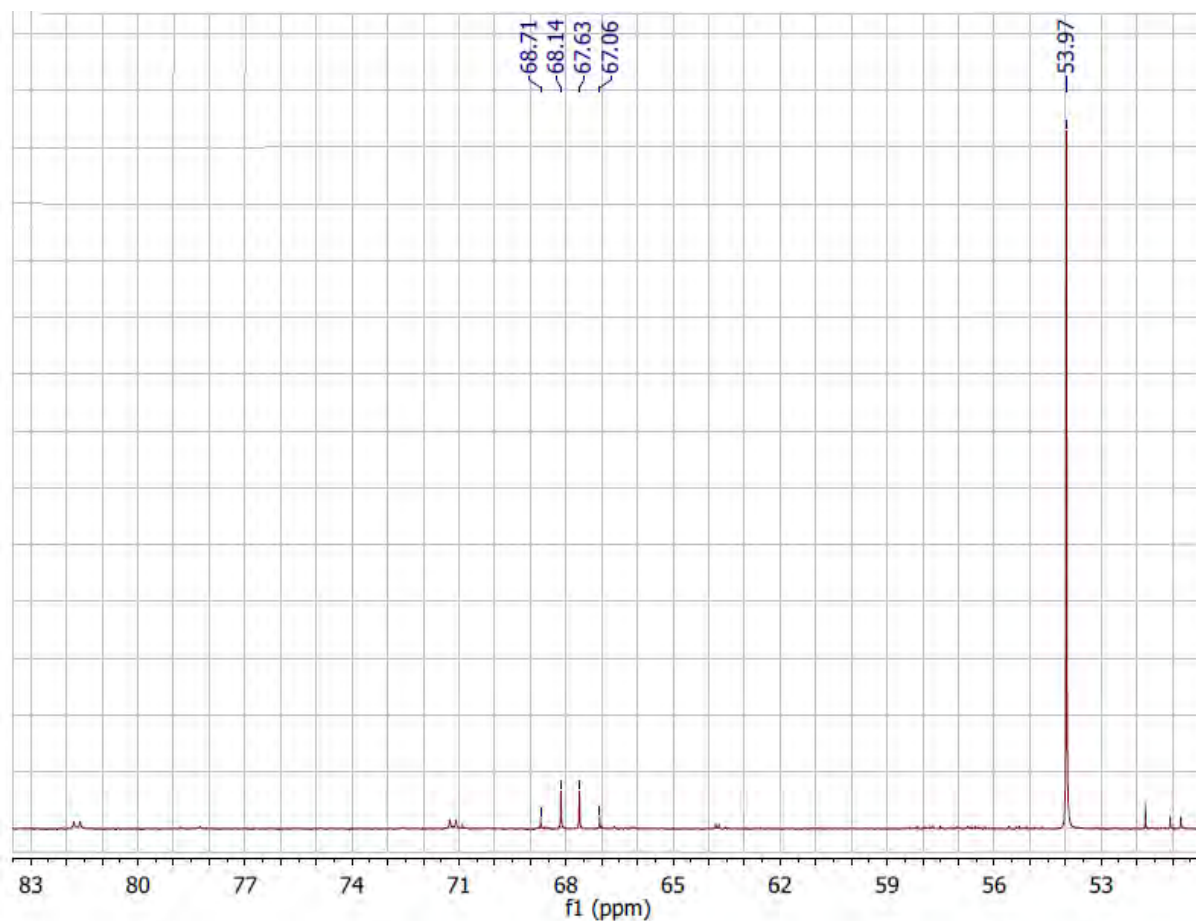
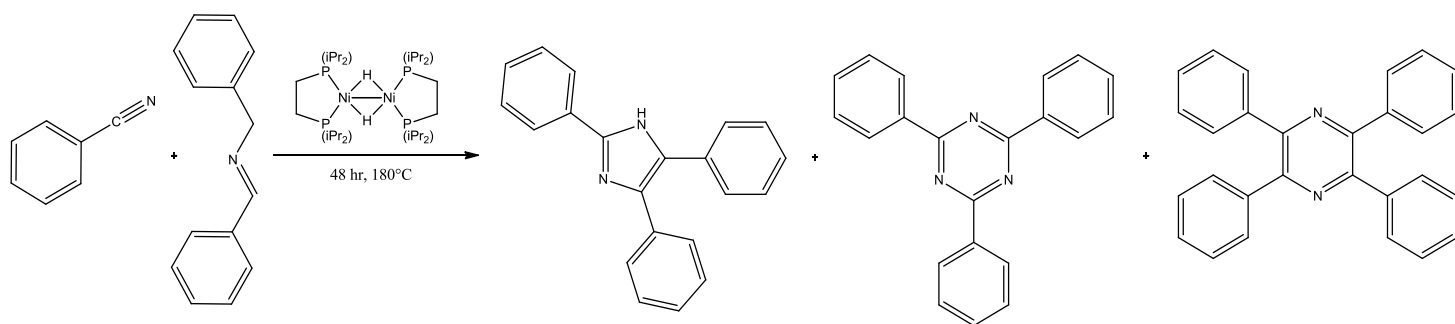


Figura 5.4 Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN después del calentamiento de los complejos $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NBB})]$ y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-BZN})]$ en THF-d_8 .

5.3 Reactividad de imina NBB con benzonitrilo en condiciones estequiométricas

Como se menciona en los antecedentes, los experimentos previos realizados en el grupo de trabajo muestran que en condiciones "neat" el benzonitrilo forma el imidazol a una temperatura de 180°C con una presión de hidrógeno de 60 psi²⁷. Debido a que el mecanismo²⁷ propuesto establece que la imina producida en esta reacción se ciclizará con el benzonitrilo sin necesidad de hidrógeno; por esta razón en las reacciones inicialmente realizadas no se utilizó hidrógeno.

Se llevó a cabo el estudio de la mezcla de benzonitrilo, imina y precursor catalítico en cantidades equimolares. Se calentó la mezcla a 180°C por 2 días, utilizando mesitileno como disolvente (Esquema 5.3).



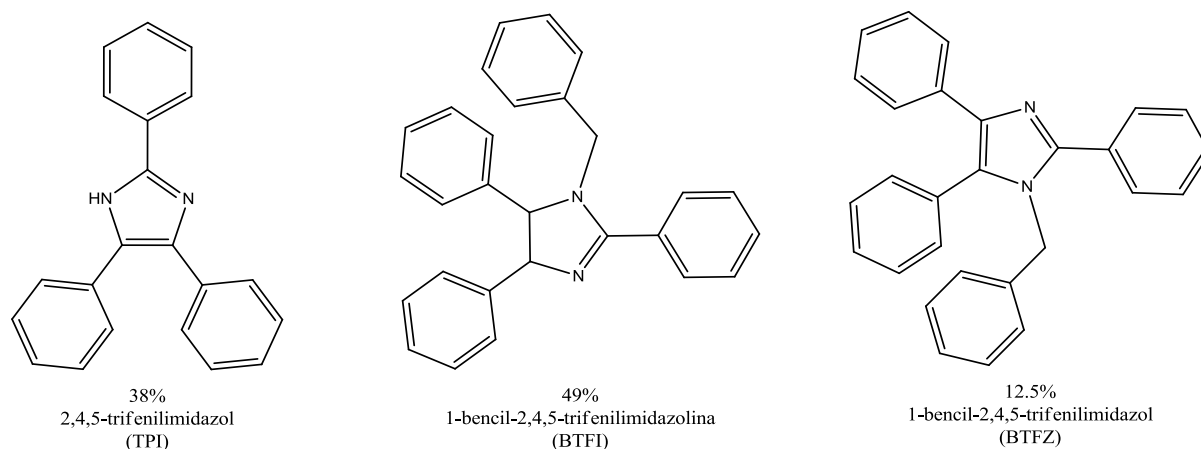
Esquema 5.3. Reactividad postulada.

La mezcla de reacción se analizó mediante cromatografía de gases, donde se observó la ausencia de productos. Dicho resultado se explicó debido a la ausencia de un exceso de benzonitrilo, el cual debería ser necesario en cantidades altas para favorecer la ciclización de la imina con el nitrilo, por lo que se decidió realizar las reacciones con una carga de precursor catalítico del 5% y 0.5% con respecto a la imina.

5.4 Reactividad de NBB con benzonitrilo (neat)

Se realizaron dos reacciones en donde se usó como disolvente y reactivo benzonitrilo (condiciones neat), en la primera se usó 5% del precursor catalítico respecto a la imina y 0.5 en la segunda. Se repitieron las condiciones de temperatura y tiempo de reacción, es decir, 180°C por 2 días.

En ambas reacciones se pudo observar la formación de 3 productos los cuales se ilustran a continuación (esquema 5.4).



Esquema 5.4 Producto de la reacción con benzonitrilo neat.

La reacción transcurre con una conversión de 28% en la reacción con 5% y de 5% con 0.5%. En la Tabla 1 se muestran los porcentajes obtenidos.

Tabla 1. Conversión y porcentajes correspondientes de reacción entre NBB y BZN.

Entrada	T°(C)	Conversión (%)	TPI (%)	BTFI (%)	BTFZ (%)
1	180	72	38.27	49.17	12.55
2	180	95	100.00	0.00	0.00

La formación de los productos BTFI y BTFZ supone la condensación de dos iminas formando un ciclo de cinco miembros.

Dicha reactividad se explica con un mecanismo similar al antes presentado para la formación del TPI en el esquema 2.34, el cual se adapta para el presente caso en el esquema 5.5 en el cual se propone inicialmente se forme el complejo η^2 de la imina con el fragmento “[dippe)Ni]” (intermediario **i**), activando el enlace C-H de la molécula de imina formando el intermediario **ii**, esta especie se acopla a otra molécula de imina formando un enlace C-C (intermediario **iii**). Se lleva a cabo un ataque nucleofílico intramolecular ciclizando la molécula (intermediario **iv**) formando en primera instancia una imidazolina N-sustituida (intermediario **v**) mediante una eliminación de β -hidruro, la cual será deshidrogenada mediante otra eliminación de β -hidruro favorecida por el catalizador produciendo el imidazol. Debido a la poca

conversión de estas reacciones, el benzonitrilo no es el responsable de una mejor transformación, por lo que se volvió a usar mesitileno como disolvente en las reacciones siguientes.

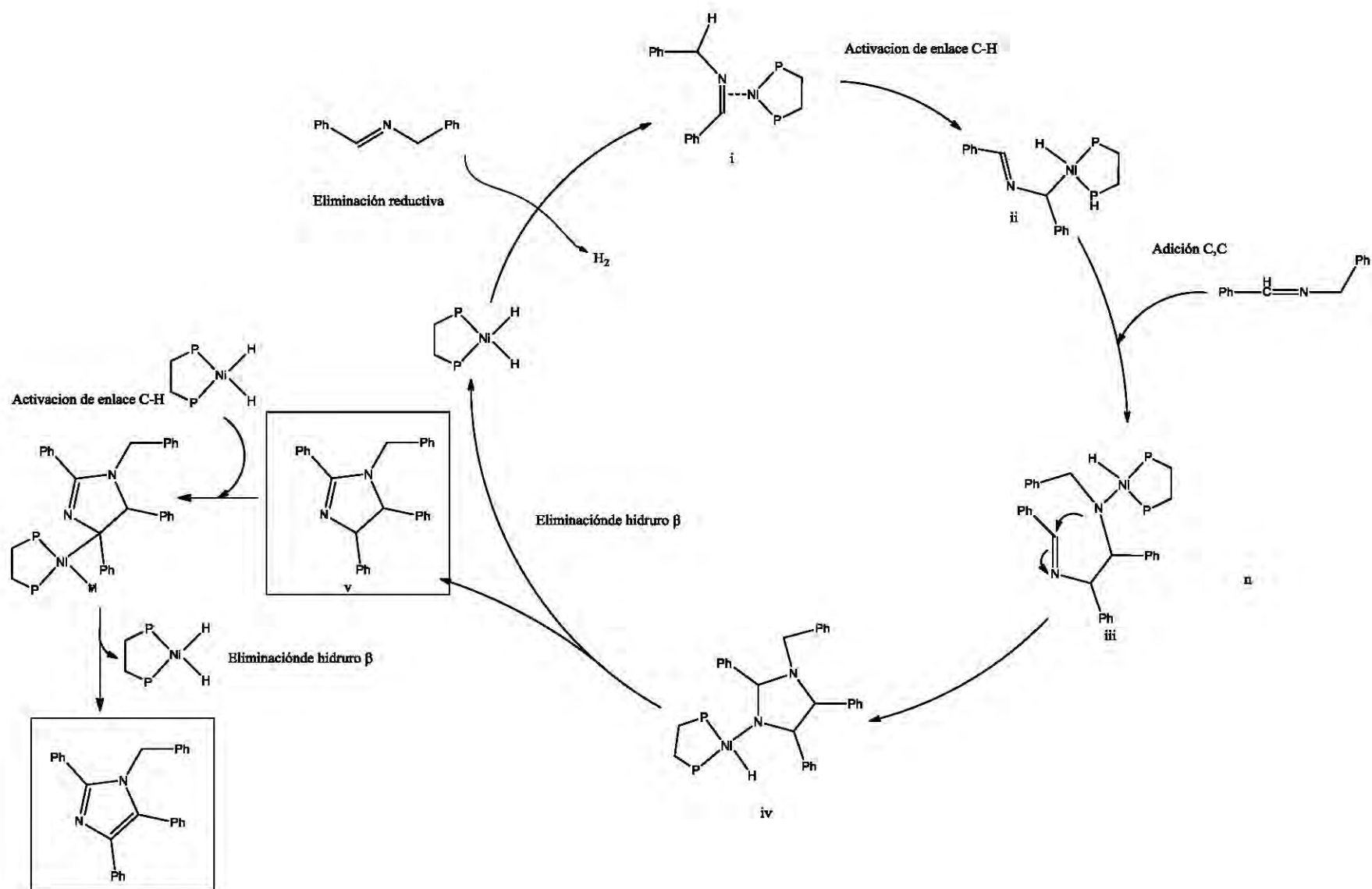


Figura 5.5 Mecanismo de reacción propuesto para la formación de BTFI y BTFZ.

5.5 Reactividad de NBB con benzonitrilo variando distintas condiciones de reacción.

Se variaron las condiciones de reacción, buscando una mayor conversión de la imina a productos. Entre estos cambios se encuentra la variación de la carga de precursor catalítico, la temperatura, el disolvente, o la ausencia de alguno de los dos reactivos. Los productos obtenidos, en mayor o menor medida, son los siguientes:

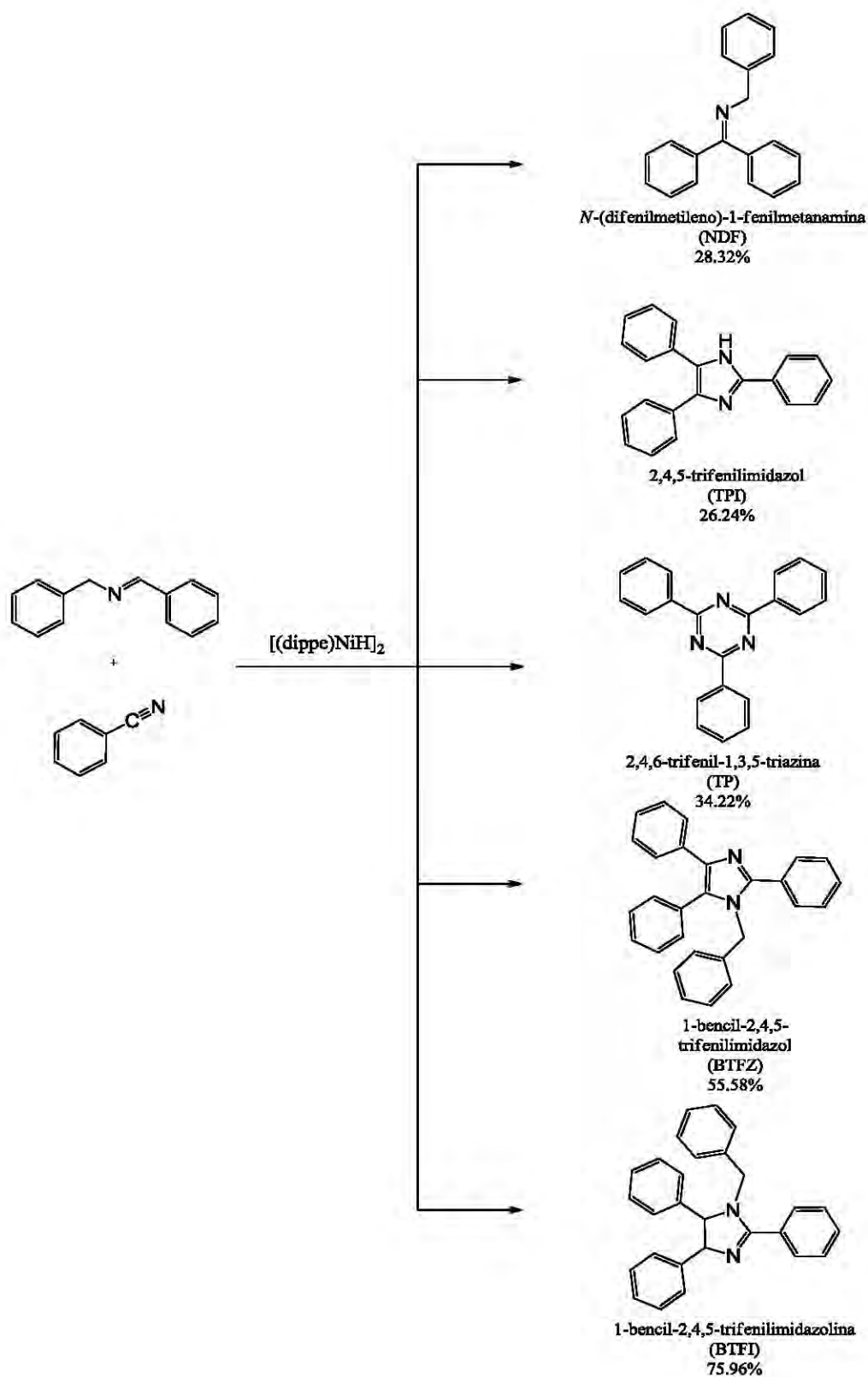


Figura 5.6 Productos obtenidos en reacciones realizadas.

En la tabla 5.2 se resumen las condiciones usadas y la conversión lograda. La entrada 1, en que se usó 0.5% de precursor catalítico respecto a la imina, mesitileno como disolvente, 180°C durante 2 días, mostró una conversión importante. En dicha reacción se pudo observar una conversión de 48.37%, siendo el producto mayoritario BTFZ, con una selectividad de 72.45%. Dicho resultado, desencadenó una serie de experimentos donde se intentó emular y mejorar los resultados, algunas repeticiones de dicha reacción resultaban en una conversión menor. La razón de esto se descubrió más adelante: cuando se probó la reacción con sólo imina sin benzonitrilo y sin disolvente alguno, las conversiones fueron relativamente buenas. La reacción de la entrada 1 fue satisfactoria posiblemente por la evaporación del disolvente debido al aumento de la temperatura del reactor empleado, el cual no permite la condensación del disolvente, permitiendo la formación de los productos.

Tabla 5.2 Cambios en condiciones de reacción y conversión a productos.

Entrada	NBB (Eq)	BZN (Eq)	[(dippe)NiH] ₂ (%)	Disolvente-Otros	Temp (°C)	Tiempo (Días)	Conversión (%)
1	1	2	0.5	Mesitileno	180	2	48.37
2	1	1	0.5	Mesitileno	230	2	N/R
3	1	1	0.5	THF	180	2	N/R
4	1	0	0.5	THF	180	2	N/R
5	1	1	5.0	Mesitileno	180	2	N/R
6	1	0	5.0	MeOH	180	2	N/R
7	1	1	5.0	MeOH	180	2	N/R
8	1	1	0.5	Mesitileno/H ₂ (100 psi)	180	2	N/R
9	1	2	5.0	Mesitileno	180	2	6.00%
10	1	2	0.5	Mesitileno	180	2	5.00%
11	1	2	0.5	Mesitileno/THF	180	2	9.00%
12	1	10	5.0	Mesitileno	180	2	N/R
13	1	50	5.0	Mesitileno	180	2	N/R
14	1	100	5.0	Mesitileno	180	2	N/R

N/R: No hay Productos

Al cambiar el disolvente, se esperaba evaluar la influencia de la polaridad del medio en la formación de productos. Se uso Metanol como disolvente en algunas reacciones (entradas 6 y 7 tabla 5.2), pues además de la polaridad contaría con una potencial fuente de hidrógeno el cual formaría un

intermediario en algún punto de la reacción, lo que permitiría su posterior conversión a alguno de los productos. Esto no funcionó, por lo que se usó una presión de hidrógeno de 60 psi para observar si con esta fuente de hidrógeno se formaba algún producto (entrada 8, tabla 5.2).

En las reacciones en donde se aumentó el catalizador o se aumentó la temperatura, se esperaba favorecer la formación de productos. En las reacciones donde sólo se usó imina (entradas 4 y 6, tabla 5.2), se postuló la posibilidad de que el nitrilo era prescindible para la conversión al BTFI y al BTFZ, como se muestra en el mecanismo de la figura 5.9.

Por último, se aumentó la cantidad de benzonitrilo usada, pues quizás era necesario en exceso para la reacción, pero no en cantidades excesivas como en condiciones neat (entradas 12 a 14, tabla 5.2).

De los experimentos antes descritos, se concluye que la polaridad del disolvente no influye en la obtención de productos. El uso de una fuente de hidrógeno como el metanol o hidrógeno molecular tampoco mejora la formación de productos, por lo que no es necesaria. Un aumento de la temperatura de reacción tampoco mejora la formación de productos, lo cual nos indica la posible descomposición del catalizador.

5.6 Reactividad de NBB con benzonitrilo variando distintas condiciones de reacción sin uso de disolvente.

Debido a los resultados obtenidos en las reacciones anteriores en que era usado un disolvente, se planteó la posibilidad de realizar pruebas en ausencia de éste o usando muy poco. La tabla 5.3 resume los principales resultados obtenidos.

Inicialmente sólo se usó la imina NBB, con 0.5% de dímero (entrada 1, tabla 5.3). En dicha reacción se obtuvieron los productos BTFI y BTFZ, sin embargo, debido a la descomposición del catalizador, la conversión fue de 10%, lo cual es más alto que la conversión obtenida en la mayoría de los experimentos previos.

Debido a esta descomposición, se postuló que hacía falta un poco de disolvente para llevarse a cabo la reacción, evitando de esta forma la descomposición y permitiendo un reflujo, por lo que se empleó benzonitrilo, y un equivalentemente de la imina. En esta reacción se obtuvo una mayor conversión (45.25%), confirmando la necesidad de poco disolvente, obteniendo al BTFI y BTFZ como únicos productos; dicho resultado también se puede deber a la polaridad del benzonitrilo o la participación de este como ligante en un intermediario de reacción (entrada 2, tabla 5.3).

La siguiente prueba se realizó con más benzonitrilo, sin que fuera excesivo. como se puede observar, el NDF se favorece con una mayor concentración

de catalizador y benzonitrilo, pues se obtuvo con un rendimiento de 16.26% (entrada 3 tabla 5.3). Este producto viene de la adición del fenilo de un benzonitrilo a la imina. Dicho fenilo se obtiene por la adición oxidativa del nitrilo mencionada en los antecedentes. En esta reacción se obtuvo una conversión de 61.98, no obstante, la cantidad de productos es mayor, evidenciando la poca selectividad que tiene la reacción con el uso de mas benzonitrilo. Al aumentar la cantidad de dímero de níquel, se observó un aumento en la producción de NDF, reduciéndose la formación de los heterociclos (entrada 5 tabla 5.3). Dicho resultado llevó realizar un experimento con menos dímero (0.5%); bajo estas condiciones la conversión hacia BTFZ se incrementa y disminuye la producción de NDF (entrada 4, tabla 5.3).

Se pensó que la conversión podría mejorarse al aumentar el tiempo de reacción, por lo que se llevo a cabo un experimento por 3 días. Dicho cambio no resultó en una mejora del rendimiento (entrada 6, tabla 5.3)

Para comprobar el papel que desempeña el benzonitrilo en estas reacciones, se realizaron las reacciones en ausencia de benzonitrilo usando mesitileno como disolvente en muy poca cantidad, procurando que sólo se tuviera lo suficiente para disolver a toda la imina. Esta reacción mostró buenos resultados en cuanto a la formación de BTFI y BTFZ (entrada 7 tabla 5.3), el uso de benzonitrilo brindaba una mejor conversión. Dicho resultado permite

concluir que el benzonitrilo favorece la transformación de los reactivos a los heterociclos siempre y cuando no se use en exceso, por su polaridad o como ligante. Se llevó a cabo la reacción usando nuevamente mesitileno como disolvente, con cantidades equimolares de imina y benzonitrilo. En dicha reacción se obtuvieron los productos esperados (entrada 8, tabla 5.3).

Por último (entrada 9, tabla 5.3), se quiso probar la influencia del hidrógeno usando poco disolvente, usándose 100 psi de H₂. En dicha reacción, la imina se redujo completamente a la dibencilamina y a la tribencilamina; no hay muestras de los demás productos. Al ser reducida la imina, esta se agota, lo cual impide la homociclización de la imina hacia los heterociclos esperados.

Tabla 5.3 Condiciones de reacción, conversiones, y rendimientos.

Entrada	NBB (eq)	BZN (eq)	[(dippe)NiH] ₂ (%)	Disolvente- Otros	Temp (°C)	Tiempo (Días)	Conversión (%)	Rendimiento				
								NDF	TP	TPI	BTFI	BTFZ
1	1	0	0.5	NA	180	2	10.00	0.00	0.00	0.00	75.96	24.04
2	1	1	5	NA	180	2	45.25	0.00	0.00	0.00	44.41	55.58
3	1	20	5	NA	180	2	61.98	16.26	20.18	9.84	22.41	17.44
4	1	20	0.5	NA	180	2	70.36	4.14	6.38	9.96	20.70	43.21
5	1	20	10	NA	180	2	70.59	28.32	5.98	10.20	8.70	9.55
6	1	20	0.5	NA	180	3	63.82	0.00	11.14	10.85	19.79	35.22
7	1	0	0.5	Mesitileno	180	2	38.13	0.00	0.00	0.00	60.78	39.22
8	1	1	0.5	Mesitileno	180	2	85.05	0.00	34.22	26.24	29.30	10.23
9	1	1	0.5	Mesitileno/H ₂	180	2	100.00*	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

*En esta reacción, toda la imina y benzonitrilo se redujeron a aminas

6. Conclusiones

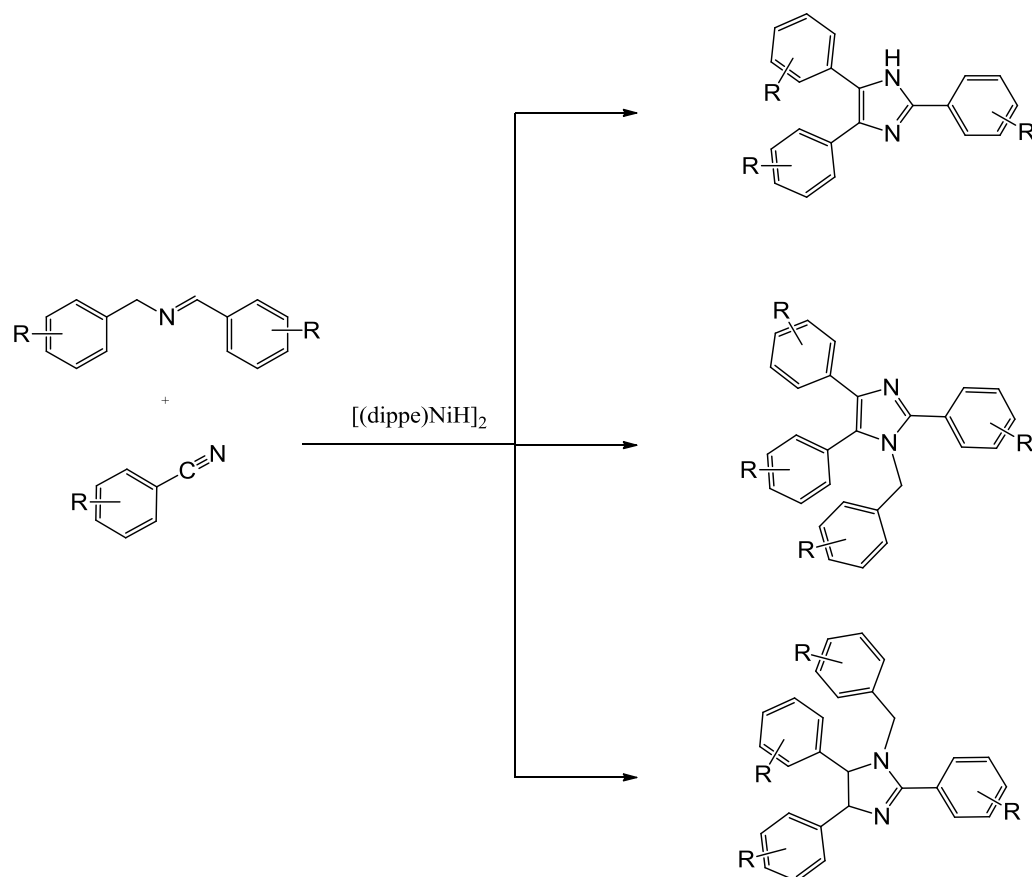
Se logró la formación del imidazol esperado (TPI), que aunque en bajo rendimiento, valida la propuesta mecanística vía la formación in situ de iminas, aunque las condiciones necesarias para la producción selectiva de TPI sigue siendo una tarea pendiente.

La reacción de ciclización es muy sensible a la concentración de los reactivos; al usar disolventes, la reacción procede con una conversión baja o nula en algunos casos. En cuanto se elimina el disolvente o su uso es en baja cantidad, se logra aumentar la conversión de los reactivos. Este descubrimiento contribuye de manera importante para futuras pruebas donde se desee mejorar la conversión hacia el imidazol trisustituido(TPI).

Las condiciones usadas en el presente trabajo muestran productos de interés, como el imidazol N-sustituido BTFZ con rendimientos de 55.58%; se puede explicar la formación del imidazol TPI y el BTFZ con mecanismos similares.

Algunos productos de las reacciones aquí presentadas se deben a reacciones causadas por la activación del nitrilo, como el producto NDF: el benzonitrilo se adiciona oxidativamente al níquel, separando al fenilo del grupo ciano que posteriormente se adiciona a la imina.

Los resultados aquí obtenidos permiten proponer las siguientes reacciones a futuro con otras iminas (esquema 6.1).

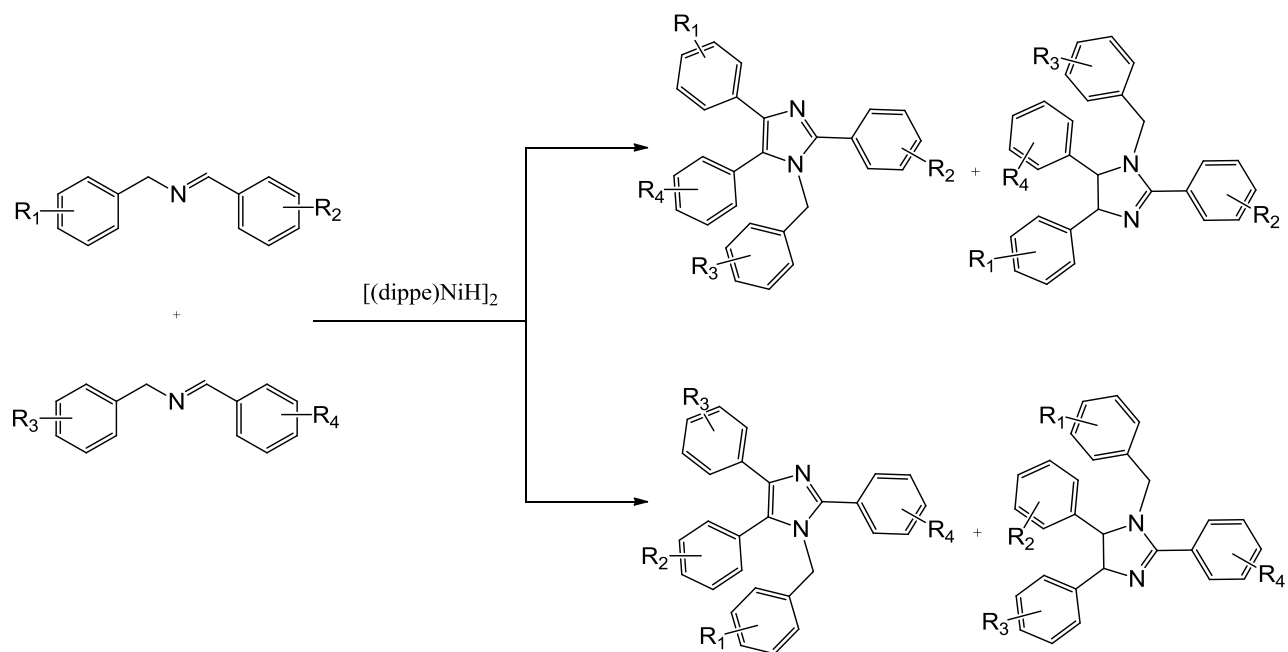


Esquema 6.1 Reacciones propuestas a realizar.

En dichas reacciones se emplearía iminas que tuvieran distintos sustituyentes en los fenilos, o distintos grupos aromáticos, como podrían ser piridinas, furanos y otros heterociclos.

Se espera que dichos cambios modifiquen el ambiente electrónico de los reactivos, lo cual influiría en alguno de los distintos pasos de reacción cambiando la conversión, selectividad, y la velocidad de la reacción.

Se propone la heterociclización de iminas, buscando la obtención de imidazoles asimétricos (figura 6.2).



Esquema 6.2 Reacciones de heterociclización propuestas.

7. Sección Experimental

7.1 Condiciones Generales

La mayor parte de los experimentos se llevaron a cabo usando técnicas estándar para compuestos sensibles al aire o a la humedad, usando tubos Schlenk, línea doble de argón y vacío, así como una caja de guantes MBraun, la cual se usa con Argón 4.8.

Los experimentos donde se usó una temperatura mucho más alta que el punto de ebullición del disolvente usado se empleó un reactor de acero inoxidable Parr (4740) de 75ml. Los reactivos usados fueron adquiridos con Sigma-Aldrich. Los disolventes usados son grado analítico, secados mediante métodos estándar³¹ Para los ensayos de RMN, se usaron disolventes deuterados de Sigma-Aldrich o de Cambridge Isotope Laboratories. El dímero de níquel fue sintetizado conforme al procedimiento descrito en la literatura³², y almacenado dentro de la caja de guantes. Todas las reacciones se prepararon dentro de la caja de guantes, y las mezclas de reacción fueron analizadas mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

El equipo CG-EM es Agilent 5975C equipado con una columna capilar de 30m DB-5MS, con diámetro interno de 0.32 mm y flujo de helio de 50ml/min. La síntesis de las iminas, se estudió en el CG-EG con una temperatura del

inyector de 250°C; el calentamiento de la columna comienza en 70°C y se mantiene en esa temperatura por 2:00 min, a continuación se calienta la columna a una razón de 20:00°C/min durante 20:00 min hasta que alcanza la temperatura de 230°C. Las reacciones para la formación de heterociclos se estudiaron con un método donde el inyector se encuentra a 300°C, la columna a 70°C, dicha temperatura se conserva 2:00 min, entonces la temperatura aumente a una razón de 15.7°C/min hasta llegar a los 300°C, dicha temperatura se conserva por 14 min.

Los espectros de RMN obtenidos en este trabajo se adquirieron a temperatura ambiente, en un equipo Varian Unity Inova de 300 MHz. Las muestras analizadas mediante RMN se usaron en atmósfera inerte y fueron cargadas en tubos de resonancia Wilmad con un grosor de pared 0.33 mm, equipadas con válvula Young. Las distintas pruebas de RMN fueron referenciadas de acuerdo al disolvente usado, usando el residuo prótico de estos en ^1H RMN; la señal de carbono de cada disolvente para $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN, y ácido fosfórico en el caso de $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ -RMN.

7.2 Preparación de iminas.

Se sintetizó la imina NBB mediante una condensación entre la amina y el benzaldehído correspondiente. Para sintetizar la imina NBB se pesó 1g de benzaldehído y 1g de bencilamina. Se usó 2 g de malla molecular. La

reacción se llevó a cabo en metanol, usando 0.1 g de ácido p-toluensulfónico como catalizador ácido. Se dejó bajo reflujo a una temperatura de 80°C por 24 horas.

La mezcla de reacción se filtró para eliminar la malla molecular, lavando con metanol el sólido. Se purificó la imina mediante destilación por presión reducida, obteniéndose un aceite muy viscoso de color amarillo claro.

Se comprobó la pureza de la imina mediante cromatografía de gases acoplado a un espectrómetro de masas, obteniéndose también el espectro de masas de este producto. El rendimiento fué de 70%.

La síntesis del NBP y FNP se tuvo que realizar de forma distinta ya que el disolvente hidroliza la imina en estos casos. Se mejoró la reacción usando diclorometano como disolvente; no es necesario usar un ácido como catalizador debido a los remanentes de ácido clorhídrico que existen en el diclorometano. Se utilizó 1g de la amina correspondiente y 1g del correspondiente aldehído, con 2g de malla molecular con un calentamiento de 40°C. Se obtuvo un rendimiento de 66% para la NBP y 57% para la FNP.

7.3 Estudio de la formación del complejo η^2 -de imina y desplazamiento por nitrilo

A una disolución de $[(\text{dippe})\text{NiH}]_2$ en THF- d_8 se le agrega imina en un vial. La mezcla se agita un momento a temperatura ambiente y se puede observar se escapa un gas (hidrógeno). La disolución cambia de un color vino, a un color café amarillento. Se dejó 30 minutos en agitación. Se trasvasó a un tubo Wilmad con válvula Young y se realizó el experimento de $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ RMN.: δ 68.44 (d, $J_{\text{P-P}}=128$ Hz.), δ 67.34 (d, $J_{\text{P-P}}=128$ Hz).

Para observar el desplazamiento de la imina por benzonitrilo en el complejo, se trasvasó el contenido del tubo a un vial, se agregó la cantidad equivalente de benzonitrilo y se regresó al tubo Wilmad. Se dejó agitando por 30 min, obteniendo después el experimento $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$ -RMN: δ 78.54 (d, $J_{\text{P-P}}=111.4$ Hz), δ 68.44 (d, $J_{\text{P-P}}=128$ Hz.), δ 67.34 (d, $J_{\text{P-P}}=128$ Hz), δ 66.38 (d, $J_{\text{P-P}}=113.4$ Hz).

7.4 Experimentos para la obtención de heterociclos, realizados en tubo Schlenk o Reactor Parr.

En las reacciones donde se usó un tubo schlenk como recipiente, las reacciones se cargan dentro de la caja. Se carga NBB (0.100g, 0.51 mmol, 1 Eq), la cantidad necesaria de benzonitrilo (variable, para reacciones equimolares 0.050g, 0.49 mmol, 1 Eq) y el dímero de níquel necesario (variable, para reacciones con 5%, 0.016g, 0.02 mmol, 0.05 Eq). En caso de

quererse usar presión de hidrógeno, se carga en el reactor desde un cilindro Praxair con Hidrógeno de pureza 99.9990. El schlenk o reactor se calienta a la temperatura deseada durante el tiempo (180°C o 230°C, 2 días). Terminando la reacción se abre y su contenido se expone al aire. Se toma una alícuota, que es diluida en THF. Esta alícuota es analizada por CG-EM.

8. Anexo

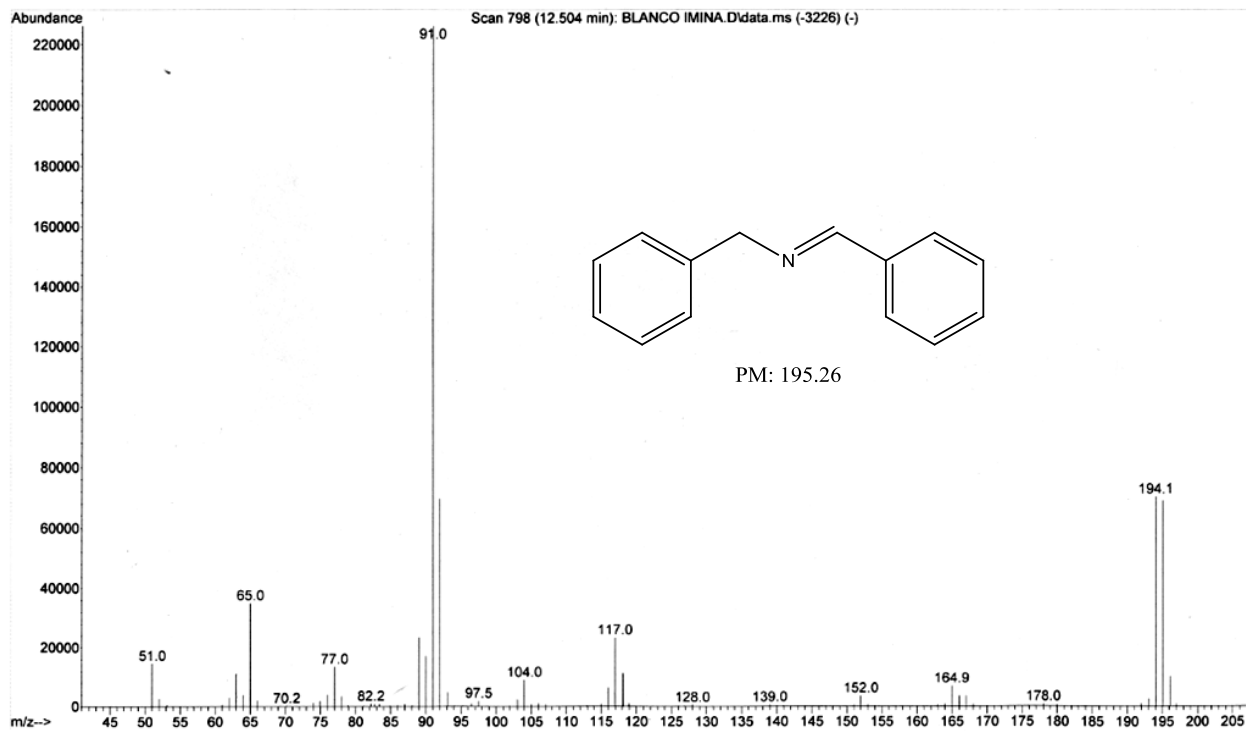


Figura 8.1 Espectro de masas del N-benzilidenobenciloimina (NBB)

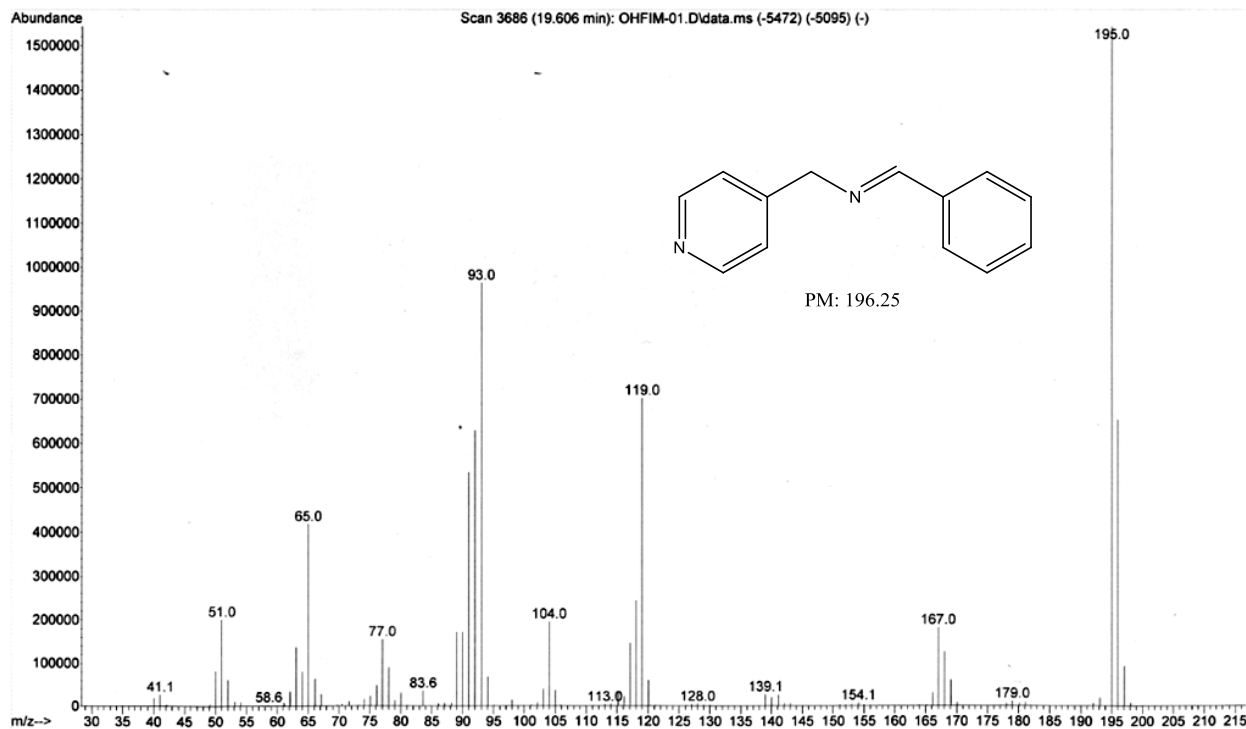


Figura 8.2 Espectro de masas del N-benzilideno-1-(piridino-4-il)metanoimina (NBP)

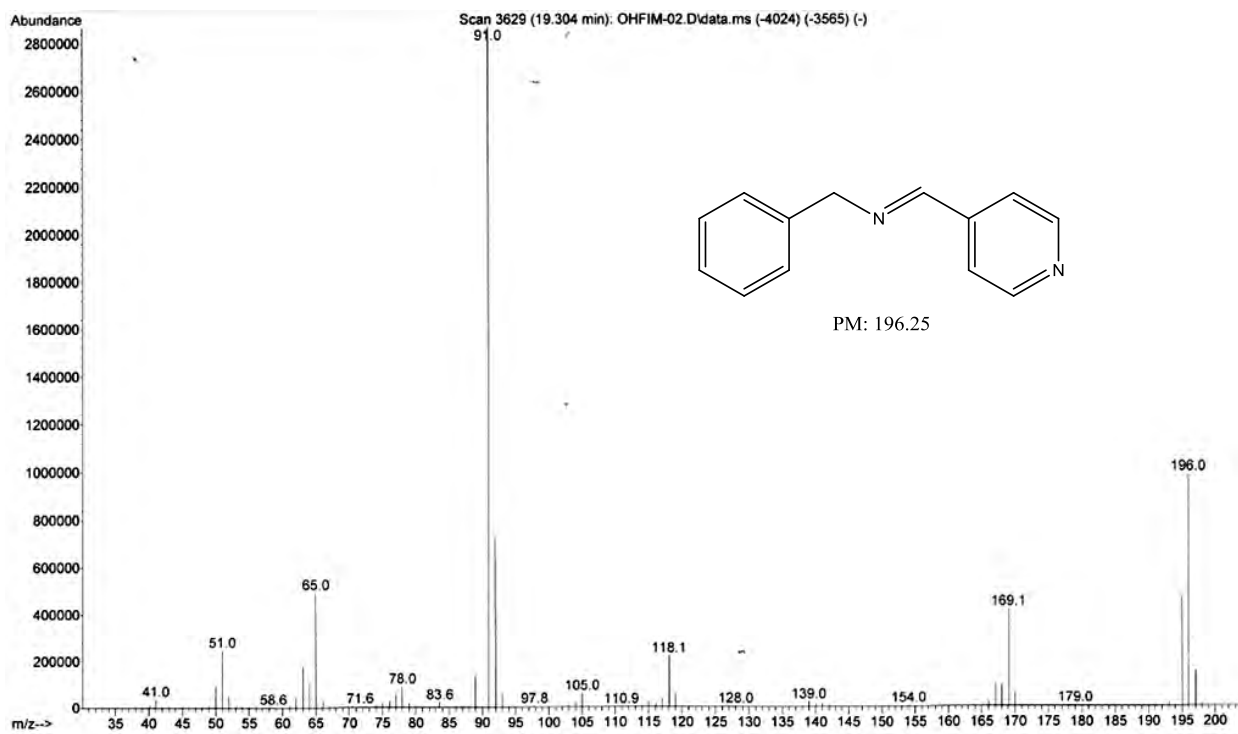


Figura 8.3 Espectro de masas del 1-fenil-N-(piridin-4-ilmetileno)metanoimina (FNP)

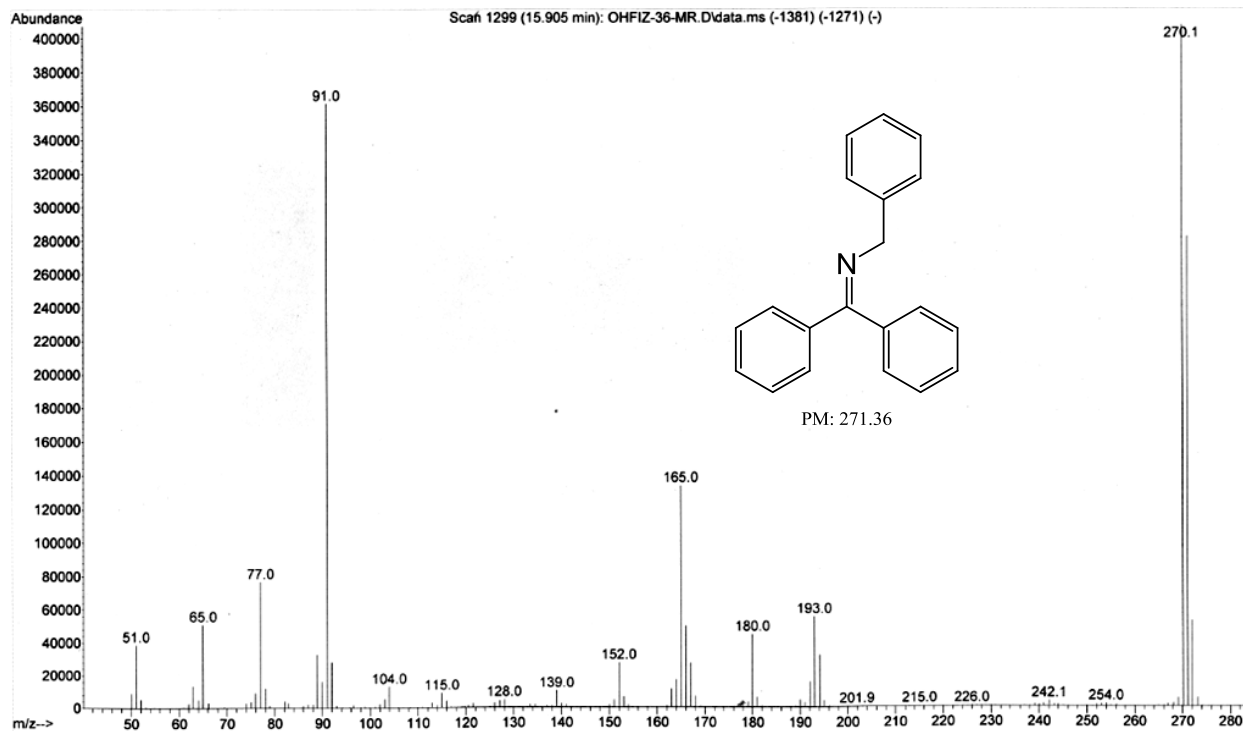


Figura 8.5 Espectro de masas del NDF

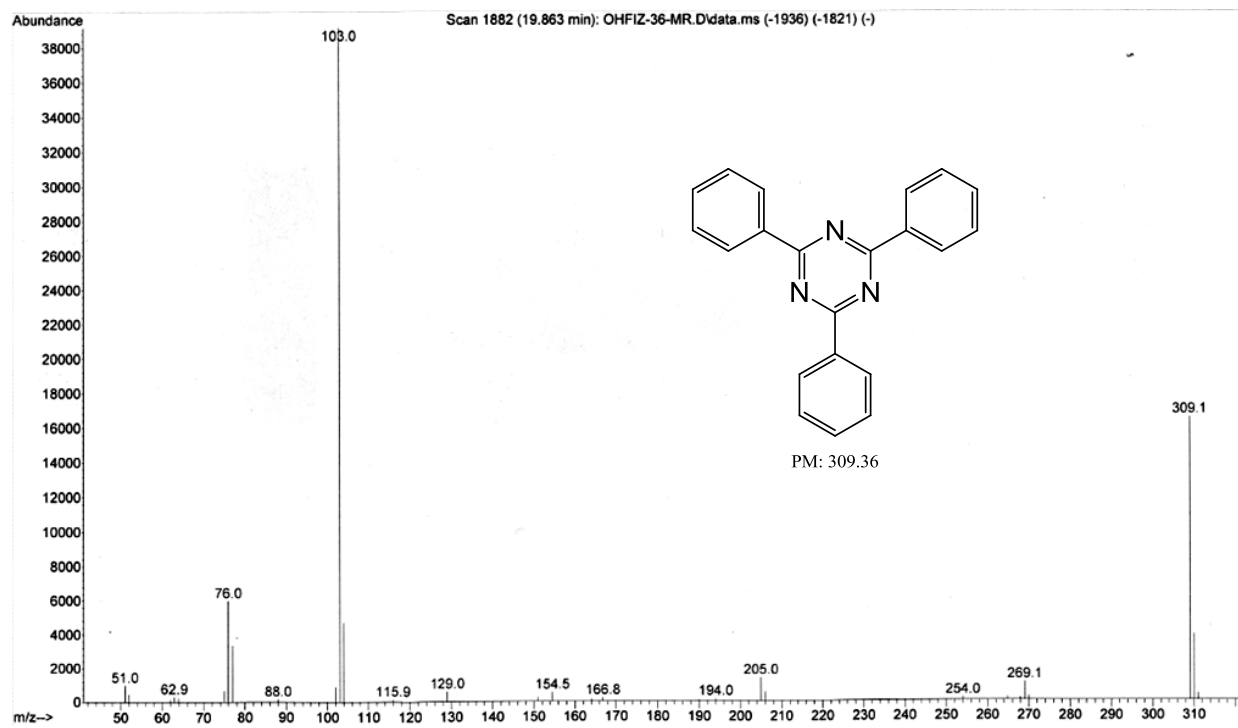


Figura 8.6 Espectro de masas del TP

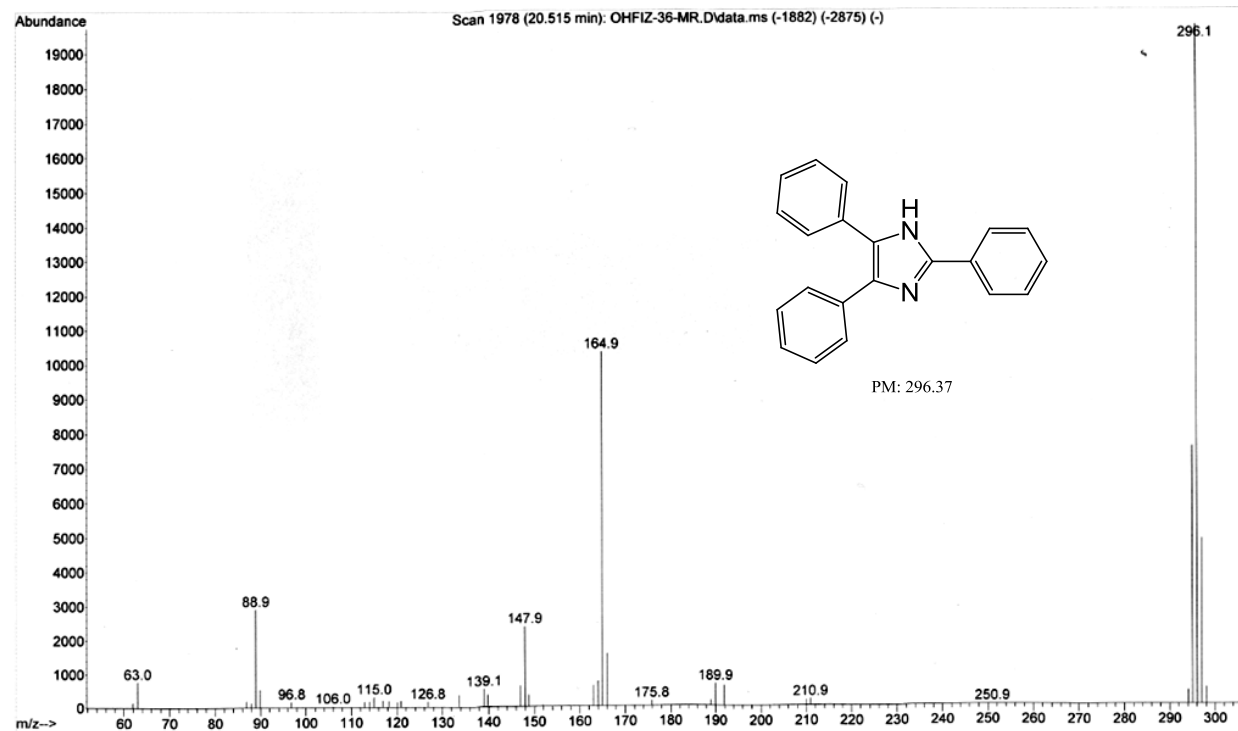


Figura 8.7 Espectro de masas del TPI

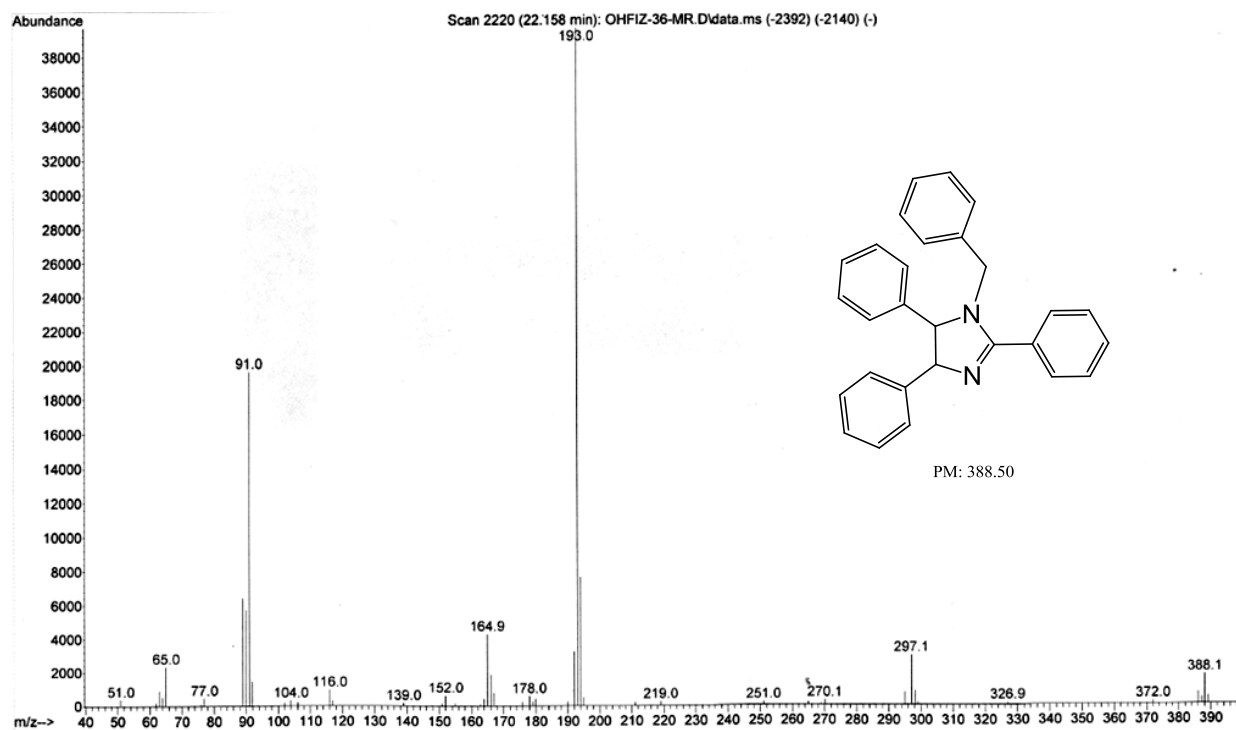


Figura 8.8 Espectro de masas del BTFI

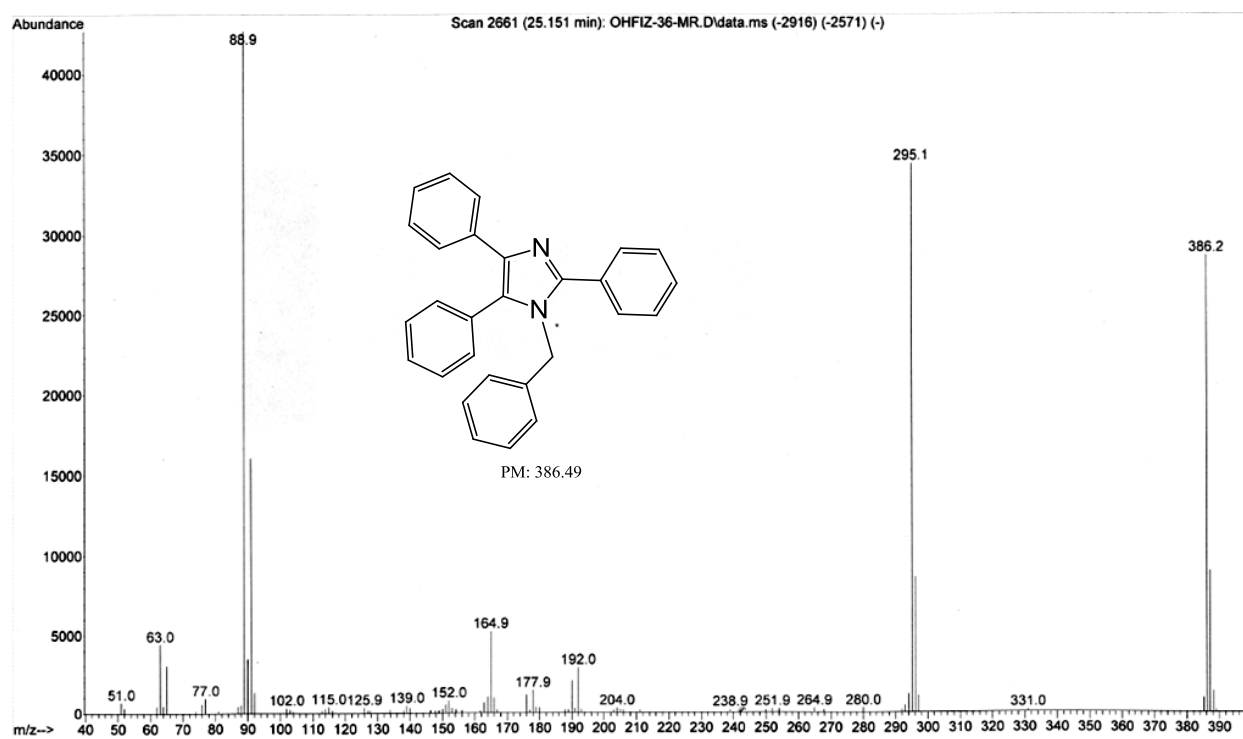


Figura 8.9 Espectro de masas del BTFZ

9. Referencias

-
- ¹ Jun, Ch. H; Hee J; *Pure Appl. Chem.*, **2004**, 76, 577.
- ² Crabtree R.H. *Química organometálica de los metals de transición*
Publicacions de la Universitat Jaume . **1977** pp. 273-277
- ³ <http://goldbook.iupac.org/I02957.html>
- ⁴ Hendrickson, J.B. Cram, D.J. & Hammond, G.S. Hendrickson, J.B. Cram, D.J. & Hammond, G.S. *Organic Chemistry*. Third Edition, McGraw-Hill, **1970** pp.487-489.
- ⁵ Paterson, I., Britton, R., Delgado, O., Meyer, A., Poullennec, K. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 59, 6955.
- ⁶ A Rauf. *Synthesis and biological studies of some Schiff base compounds and their transition metal complexes* PhD thesis, Bahauddin Zakariya University, Multan **2005**, pp 47.
- ⁷ Fache, F., Schulz, E., Tommasino, M. L., Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2159.
- ⁸ Wade L.G. *Organic Chemistry*. Sixth Edition. Pearson Prentice Hall, **2006** pp. 840-842.
- ⁹ Smith, M. and March J. March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th Edition John Wiley & sons, **2001**, pp 779-780, 787-788, 1217-1218.

- ¹⁰ Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger *Principles of Biochemistry*. Fourth Edition. Editorial W. H. Freeman, **2004**, pp 75-115.
- ¹¹ Bhatnagar A. et al *Int.J. PharmTech Res.* **2011**, 3(1), 268-282.
- ¹² J. Li et al *Tetrahedron Lett.* 46, **2005**, 5233–5237.
- ¹³ Mahavir Chhajed et al *Int.J. ChemTech Res.* **2011**, 3(3), 1556-1562.
- ¹⁴ L. Shen et al. *Dyes Pigm.* 89, **2011**, 236 240.
- ¹⁵ Ulrike E. Hille, Christina Zimmer, Carsten A. Vock, and Rolf W. Hartmann. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 2–6.
- ¹⁶ Steffen Leuth(ußer, Volker Schmidts, Christina M. Thiele and Herbert Plenio. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5465 – 5481.
- ¹⁷ A. Chawla, A. Sharma and A.K. Sharma. *Der Pharma Chemica*, **2012**, 4 (1): 116-140.
- ¹⁸ M.C. Venuti, R.A. Stephenson, R Alvarez, J.J. Bruno, A.M Strosberg J . *Med. Chem.* **1988**, 31, 2136-2145.
- ¹⁹ Bellina, F; Rossi, R. *Adv. Synth.Catal.* **2010**, 352, 1223-1276.
- ²⁰ Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Asian J.* **2007**. 2, 568-578.
- ²¹ Balashova, T. V.; Khoroshenkov, G. V; Kusyaev, D. M.; Eremenko, I. L; Aleksandrov, G. G.; Fukin, G. K.; BOchjarev, M. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 4, 825-829.
- ²² Zhang, W., Liao, S., Xu, Y., Zhang, Y. *Synth. Comm.* **1997**, 27, 22, 3977-3983.

-
- ²³ Dragisich, V.; Wulff, W. D.; Hogsteen, K. *Organometallics* **1990**, 9, 11, 2867-70.
- ²⁴ A. Arévalo J.J. García Eur. *J. Inorg. Chem.* **2010**, 4063–4074.
- ²⁵ Acosta-Ramirez, A; Muñoz-Hernández, M; Jones, W. D; García J.J; *Organometallics*, **2007**, 26, 5766.
- ²⁶ García, J.J; Jones, W.D; *Organometallics*; **2000**, 19, 5544.
- ²⁷ M. G. Crestani, A. Arévalo, J. J. García, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 732.
- ²⁸ P. Zerecero-Silva, I. Jimenez-Solar, M. G. Crestani, A. Arévalo, R. Barrios-Francisco, J. J. García, *Appl. Catal. A: General.* **2009**, 363, 230.
- ²⁹ A. L. Iglesias, J. J. García, *J. Mol. Catal.* **2009**, 298, 51.
- ³⁰ García, J.J; Zerecero-Silva, P; Reyes-Rios, G; Crestani, M. G; Arévalo. A; Barrios-Francisco R., *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 10121–10123.
- ³¹ W.L.F Armarego, D.D. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*, Fourth Edition, Butterworth Heinemann **2000** pp. 259.
- ³² .A. Vivic, W.D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10855.