

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CICLOTRIMERIZACIÓN DE NITRILOS Y ALQUINOS CATALIZADA POR [(dippe)Ni(H)]2

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALONSO GARCÍA VARGAS

Dr. JUVENTINO J. GARCÍA ALEJANDRE FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

México, Cd. Mx., Septiembre 2017



Universidad Nacional Autónoma de México



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	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Ignacio Regla Contreras	FES-Zaragoza, UNAM
Vocal	Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides	UAEH
Secretario	Dr. Diego Solís Ibarra	Instituto de Investigaciones
		en Materiales, UNAM

Este trabajo se llevó a cabo bajo la asesoría del Dr. Juventino J. García Alejandre en el Laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, Cd. Mx., 04510, México.

Abreviaturas y Simbología

Å	Ångströms	
Bn	Benzilo	
°C	grados centígrados	
Cbz	benciloxilcarbonil	
CG-EM	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas	
C ₂ H ₄	Eteno	
СО	Monóxido de carbono	
COD	1,5 Cicloocatadieno	
D	Debye	
DBU	1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno	
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano	
DME	1,2-dimetoxietano	
DMG	Grupo director de metalación	
e	electrón	
h	horas	
n.d.	no detectado	
neat	Reacción o proceso donde uno de los reactivos cumple con la	
	función de disolvente.	
KHMDS	Hexametildisililazida de potasio	
ppm	Partes por millón	
SIPr	1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-ilideno	

т	Temperatura
t	Tiempo
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TBS	tert-butildimetilsililo
TMS	Trimetilsilil
Ts	<i>p</i> -toluensulfonil
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
η	Hapticidad por Carbono
К	Hapticidad por Heteroátomo
μ	Ligante puente

Índice

Introducción1
1. Antecedentes
1.1 Rutas convencionales para la síntesis de s-triazinas, pirimidinas y piridinas5
1.2 Características y reactividad general de los nitrilos8
1.3 Coordinación de nitrilos a centros metálicos10
1.4 Características y reactividad general de los alquinos12
1.5 Coordinación de alquinos a centros metálicos14
1.6 Ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizada por metales de transición
1.7 Co-ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizada por metales de transición en la síntesis de piridinas
1.7.1 Co-ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizadas por níquel en la síntesis de piridinas
1.8 Antecedentes de ciclotrimerización en el grupo de investigación
2. Hipótesis
3. Objetivos
4. Resultados y discusión
4.1 Homociclotrimerización de nitrilos catalizada por [(dippe)Ni(H)]2
4.2 Co-ciclotrimerización de nitrilos con alquinos catalizada por [(dippe)Ni(H)]242
4.3 Propuesta mecanística de ciclotrimerizaciones de nitrilos con alquinos catalizada por [(dippe)Ni(H)] ₂
5. Conclusiones
6. Sección experimental
Referencias
Anexos
Cromatogramas y espectros selectos
Espectros de masas

Introducción

Los anillos heteroaromáticos de s-triazina, pirimidinas y piridinas, son una parte fundamental en la estructura y reactividad de varios fármacos,^{1–4} herbicidas, fungicidas, bactericidas e insecticidas⁵ y en materiales funcionales⁶ de interés para la humanidad (**Esquema 1**). Por ejemplo, la Atrazina es uno de los herbicidas más empleados en Estados Unidos.⁷ El Imatinib es un medicamento utilizado en el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre los que destaca la Leucemia mieloide crónica. La Acrivastina es un fármaco empleado en el tratamiento de varias alergias y la fiebre del heno. El Pirbuterol es un broncodilatador recetado para tratar el asma.



Esquema 1.- Compuestos derivados de s-triazina, pirimidina y piridina de importancia comercial.

Las rutas convencionales para la obtención de los derivados altamente sustituidos de estos compuestos suelen involucrar varios pasos de reacción, además del consumo de diversos reactivos y la consecuente generación de deshechos. Ésto, aunado a las purificaciones entre las reacciones, resulta en consumos elevados de tiempo y de recursos en la síntesis de estas moléculas. Razón por la cual, el desarrollo de metodologías nuevas que permitan sintetizar estos compuestos en un número de pasos menor, y con la menor cantidad de deshechos producidos, es un campo en continua exploración.^{8–10}

La ciclotrimerización [2+2+2] catalizada por metales es una alternativa prometedora para franquear los problemas anteriormente planteados. Dado que permite, en un solo paso de reacción, la formación de sistemas aromáticos a partir de diversos tipos de moléculas insaturadas como CO₂, alquinos, nitrilos, isonitrilos entre otros (**Esquema 2**).^{11,12} Una segunda característica remarcable de esta reacción es la alta economía atómica.¹³ Resultante del empleo de la misma densidad electrónica presente en las insaturaciones para formar los nuevos enlaces C-C y C-Heteroátomo que unirán a las mismas, sin la necesidad de la perdida de fragmentos moleculares. Factor que minimiza la cantidad de deshechos producidos en la misma, y, en el caso de ser una conversión total de los reactivos, significaría una reducción considerable en la dificultad de purificación.



R, **R**¹, **R**², **R**³, **R**⁴=Alquil ó Aril. **[M]**= [Co], [Ru], [Ni], etc.

Esquema 2.- Esquema general de la ciclotrimerización [2+2+2] en la síntesis de piridinas.

A pesar de las ventajas sintéticas que conllevan las cualidades anteriormente mencionadas, la ciclotrimerización enfrenta problemas de regioselectividad (**Esquema 3**) y de quimioselectividad (cuando se busca ciclar más de una insaturación diferente) (**Esquema 4**), que disminuyen su valor sintético. Y aunque se han hecho avances para sortear estos problemas,^{11,14} sigue siendo necesario realizar más estudios que nos permitan entender y controlar de una manera más eficiente estos parámetros.



R, **R**¹ = alquil, aril, H. **[M]** = [Ni], [Co], [Ru], etc

Esquema 3.- Posibles regioisómeros de la ciclotrimerización de alquinos.



R, **R**¹, **R**², **R**³= alquil, aril, H. **[M]** = [Ni], [Co], [Ru], etc.

Esquema 4.- Posibles productos de ciclotrimerización de dos alquinos diferentes. (Solo se muestra uno de los posibles regioisómeros de cada uno de los productos).

En este contexto, el presente trabajo es una contribución al estudio en el área de co-ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos con nitrilos, catalizada por complejos de níquel. Donde se estudia el uso de [(dippe)Ni(H)]₂ para realizar dichas reacciones y se ofrece una propuesta mecanística del proceso, en aras de una mejor comprensión de la reacción que permita seguir desarrollando y perfeccionando estas técnicas en un futuro.

1.1 Rutas convencionales para la síntesis de s-triazinas, pirimidinas y piridinas.

Debido a la amplia gama de aplicaciones de los sistemas aromáticos nitrogenados, existen varias rutas sintéticas para acceder a estos sistemas.

Las reacciones convencionales para la obtención de los derivados sustituidos de piridina y pirimidinas pueden clasificarse en 2 principales aproximaciones: 1) la construcción del anillo nitrogenado a partir de fragmentos que contengan los sustituyentes deseados (**Esquema 5**),^{15–18} 2) Modificación o sustitución de grupos funcionales ya existentes en el anillo nitrogenado. (**Esquema 6**).^{19–21}



Esquema 5.- Ejemplos de reacciones para construcción de piridinas y pirimidinas.¹⁵⁻¹⁸

Ortometalación



DMG= OR, NR₂, CN, CONR₂, etc. E= Electrófilo, Y= N ó CH

Acoplamiento Cruzado



Esquema 6.- Ejemplos de reacciones de sustitución en piridinas y pirimidinas. 19-21

Desafortunadamente, la obtención de piridinas y pirimidinas altamente sustituidas suele requerir de un mayor número de pasos de reacción (en los que se llegan a emplear los dos tipos de aproximaciones de una manera complementaria). Lo que conlleva tiempos largos de reacción, el consumo de varios reactivos y una mayor cantidad de desechos producidos. Como en el caso de la metodología desarrollada por Donohoe et al., para sintetizar piridinas completamente sustituidas (**Esquema 7**),²² en donde se emplearon dos pasos de reacción para sintetizar el

intermediario (1) con cuatro de los sustituyentes buscados, posteriormente una reacción para ciclarlo, y finalmente la aromatización.



Bn= Benzil, Tf= Trifluorometansulfonil, R,R²,R³= Alquil, fenil, -H

Esquema 7.- Metodología de Donohoe et al. para la obtención de piridinas polisustituidas.²²

En el caso de las s-triazinas, a pesar de que existen rutas sintéticas para la construcción del anillo aromático a partir de fragmentos no cíclicos,^{23,24} por mucho, la principal metodología empleada para acceder a los compuestos sustituidos es partiendo del 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (**2**). Éste último es un compuesto muy susceptible a reacciones de sustituciones nucleofílicas, que puede llevarlas a cabo de manera controlada simplemente variando la temperatura de la reacción. Lo que garantiza un fácil acceso a s-triazinas asimétricas (**Esquema 8**).²⁵



HNu, HNu¹, HNu² = Nucleófilos N, O, S, P, F

Esquema 8.- Reacciones de sustitución consecutivas de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina.²⁵

1.2 Características y reactividad general de los nitrilos

Los nitrilos son compuestos en cuya estructura se encuentra el grupo funcional ciano, -CEN. Un grupo funcional lineal donde los átomos de carbono y nitrógeno presentan una hibridación sp. A partir de la cual, cada átomo emplea uno de los orbitales híbridos sp para formar un enlace σ entre sí y 2 orbitales p para formar los 2 enlaces π (**Figura 1**). En el caso del carbono, el otro orbital sp forma un enlace que une al grupo funcional con el resto de la molécula, mientras que el orbital sp del nitrógeno contiene un par libre de electrones que, por estar en un orbital sp altamente localizado en el núcleo presenta una baja basicidad.



Figura 1.-El triple enlace en el grupo ciano.

La longitud del enlace C-N en los nitrilos alquílicos, fenílicos, etc. es de $1.157\pm.005$ Å. El fragmento C-C-N presenta una geometría lineal.²⁶ La frecuencia de vibración ϑ del mismo se localiza entre 2210-2260 cm⁻¹, presentando una banda de intensidad media, que representa una manera rápida de identificar la presencia del grupo funcional.²⁷

El enlace C-N del grupo ciano se encuentra polarizado al átomo de nitrógeno y ésto, aunado al par libre de electrones localizados en el nitrógeno, le confieren al enlace un momento dipolar de 3.6 D.²⁶

La reactividad de los nitrilos se debe fundamentalmente a la polarización del enlace C-N (**Esquema 9**), que vuelve al carbono susceptible a ataques nucleofílicos. El par libre de electrones del nitrógeno, al estar muy localizados en el núcleo, no presenta buenas propiedades nucleofílicas. Pero aun así se ha reportado la formación de aductos con varios ácidos de Lewis como H⁺, metales de transición, etc. La formación de los aductos nitrilos-ácido de Lewis produce una polarización del enlace C-N favoreciendo el ataque nucleofílico al átomo de carbono.²⁶

 $R-C\equiv N \iff R-C\equiv N^{\oplus}$

Esquema 9.- Principales formas canónicas del nitrilo.

1.3 Coordinación de nitrilos a centros metálicos

Como ligante en diversos complejos monometálicos, los nitrilos presentan dos formas de coordinación, el modo terminal y el modo lateral con notaciones κ^1 y η^2 respectivamente (**Figura 2**).^{28,29}



Figura 2.-Ejemplos de los tipos de coordinación del nitrilo en complejos monometálicos.^{28,29}

El tipo de coordinación κ^1 es el más común. Ocurre por la donación σ del par libre de electrones del átomo de nitrógeno al centro metálico. En este tipo de coordinación, usualmente se observa un ligero aumento en la frecuencia de vibración del enlace C-N, aunque existen casos donde técnicamente no hay cambio en la frecuencia de vibración e inclusive donde hay una ligera disminución en la frecuencia de vibración (20-100 cm⁻¹). Disminución atribuida a una retrodonación de los orbitales d del centro metálico a los orbitales π de antienlace del nitrilo.³⁰

En varios complejos, los nitrilos coordinados de esta manera son fácilmente disociados, lo que dificulta su empleo como ligantes auxiliares. No obstante, se ha encontrado aplicación de esta labilidad en los complejos metal-nitrilo como materias primas en la síntesis de complejos, o como precatalizadores mediante la sustitución por otro ligante más coordinante o el sustrato respectivamente.³¹

El modo de coordinación η^2 es menos común. Se da por la donación σ de uno de los orbitales π del enlace C-N al centro metálico, y por la retrodonación de densidad electrónica de los orbitales d del metal a los orbitales π^* del enlace C-N. Involucra una disminución importante de frecuencia de vibración C-N de alrededor de 500 cm⁻¹,³⁰ además de una elongación en el enlace C-N y una desviación de la linealidad en el ángulo R-C-N que sugieren una rehibridación a un carácter intermedio entre sp y sp².³²

Estudios experimentales apoyados por cálculos teóricos, han demostrado que, empleando el complejo [dippeNi(H)]₂ (**3**), la coordinación η^2 de los nitrilos es el primer paso para la posterior activación del enlace C-CN tanto de nitrilos alquílicos como aromáticos y heteroaromáticos (**Esquema 10**).^{33–35} La utilidad de este tipo de activación en los nitrilos, es para su posterior empleo como pseudo halogenuros en diversas reacciones de acoplamiento, o como agentes de alquilcianación de alquinos para acceder a moléculas más complejas.³⁶

11



Esquema 10.- Activación enlace C-CN mediada por [dippeNi(H)]2.33-35

1.4 Características y reactividad general de los alquinos

Los alquinos son moléculas que tienen un enlace triple C-C en su estructura. De manera análoga a los nitrilos, los átomos de carbono que conforman el triple enlace presentan una hibridación sp. Donde solapan uno de los orbitales sp para formar el enlace σ y los orbitales p para formar los orbitales π (**Figura 3**). Dándole un arreglo lineal al grupo funcional.



Los alquinos, al igual que los alquenos, por tener enlaces π ricos en densidad electrónica, son susceptibles a reacciones de adición con especies deficientes en densidad electrónica. Por lo mismo, muchas de las reacciones en química orgánica de alquenos suelen funcionar con alquinos, por ejemplo las reacciones de halogenación, hidrohalogenación, hidratación, oxidaciones, ozonólisis, entre otros (**Esquema 11**).²⁷



Esquema 11.- Esquema general de reacciones de adición de alquinos

En alquinos terminales, el hidrógeno directamente unido al carbono de una triple ligadura, presenta una acidez elevada respecto a los otros hidrocarburos (**Tabla 1**). Esto se explica por la hibridación sp del orbital en el que se encuentra el par libre de la base conjugada; que por tener un mayor carácter s comparado con sus congéneres, estabiliza mejor la densidad electrónica después de la desprotonación.²⁷

Esta acidez, se aprovecha para utilizar el acetiluro formado de la desprotonación como nucleófilo en reacciones de sustitución nucleofílica o en reacciones de adición a carbonilos y así acceder a alquinos internos de estructura compleja.²⁷

Tabla 1.- pka de hidrocarburos.



1.5 Coordinación de alquinos a centros metálicos

La coordinación de los alquinos a los centros metálicos pude ser descrita por 3 interacciones (**Figura 4**).³⁷

- donación σ de la densidad electrónica del orbital π del alquino a los orbitales d del centro metálico.
- donación π del set de orbitales π del alquino perpendicular al plano de la interacción σ.
- Retrodonación de los orbitales d llenos del metal a los orbitales π* del alquino.



Figura 4.-Las tres interacciones enlazantes en los complejos metal alquino.

La donación de los orbitales π del alquino al centro metálico y la retrodonación al orbital π^* del mismo provoca un debilitamiento de las interacciones enlazantes de la triple ligadura. Lo que genera una elongación del enlace C-C, así como una desviación de la linealidad de los ángulos R-C-C, observables experimentalmente.³² Deformaciones que sugieren una rehibridación de los átomos de carbono a un carácter intermedio entre sp y sp².

La coordinación de alquinos a metales deficientes de densidad electrónica, es acompañada de un desplazamiento neto de densidad electrónica del alquino al metal. Lo que genera una inversión de la reactividad primaria en el alquino volviéndolo susceptible a los ataques nucleofílicos³⁷ (**Esquema 12**).³⁸



Esquema 12.- Ejemplo de ataque nucleofílico a alquinos coordinados.³⁸

Una segunda reacción común de los alquinos coordinados es la inserción a los enlaces M-X (X= H, alquil, fenil o heteroátomo) (**Esquema 13**).³⁹ Esta reacción elemental es un paso importante para procesos catalíticos de hidroaminación,⁴⁰ hidrosililación,⁴¹ hidrogenación,⁴² alquilación,⁴³ entre otros que permiten acceder a moléculas de mayor complejidad.



Esquema 13.- Ejemplo de reacción de inserción nucleofílico a alquinos coordinados.39

1.6 Ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizada por metales de transición

La ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos con metales (**Esquema 14**) es una herramienta sintética práctica que permite la obtención de sistemas bencénicos altamente substituidos en un solo paso de reacción con una alta eficiencia atómica. Estas cualidades hacen de la reacción una alternativa prometedora a las reacciones de sustitución electrofílica o nucleofílica aromática. Las cuales, generalmente requieren de más de un paso de reacción además de generan muchos subproductos, en la síntesis de sistemas aromáticos sustituidos.



R ,**R**¹,**R**² = alquil o aril

Esquema 14.- Esquema general ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos.

A pesar de que la ciclotrimerización térmica de acetileno se conoce desde 1866 tras los estudios de Bertholet,⁴⁴ las altas temperaturas requeridas para sobrepasar las barreras entrópicas y cinéticas del proceso, además del bajo rendimiento y la formación de muchos subproductos, dificultaron el desarrollo de investigaciones en el área por casi un siglo. Hasta que, en 1948 Reppe y Schweckendieck descubrieron que los metales de transición podían catalizar la reacción en condiciones más suaves.⁴⁵ Posteriormente, se fueron desarrollando sistemas basados en Ni, Co, Rh, Ru, Fe, etc., para llevar a cabo la reacción.⁴⁶

La alta practicidad de esta reacción ha derivado en diversas investigaciones, que continúan hasta la fecha, donde se busca integrar otro tipo de insaturaciones como CO₂, nitrilos, isonitrilos, entre otros, para producir distintos sistemas heteroaromáticos como son las α -pironas, las piridinas y las 2-piridinonas respectivamente.^{14,47-49}

En el caso de la co-ciclotrimerización de nitrilos con alquinos, la incorporación de los nitrilos es un proceso poco favorecido en comparación con la reacción de homociclotrimerización de alquinos. A tal grado que, en muchos de los procedimientos de síntesis de piridinas (ciclotrimerización de dos alquinos y un nitrilo), se recomienda trabajar con un exceso de nitrilo para hacer competitiva la obtención de piridinas.¹¹

La dificultad de integración de nitrilos se ve acentuada cuando se intenta incorporar más de un nitrilo a la vez. Lo cual se refleja en la ausencia de publicaciones de síntesis de pirimidinas (ciclotrimerización de dos nitrilos con un alquino) y la existencia de solo tres reportes, todos de la década los 80, de la obtención de triazinas (ciclotrimerización de 3 nitrilos) (**Esquema 15**)⁵⁰ y (**Esquema 16**).^{51,52} Intentos posteriores de reproducir la ciclotrimerización de benzonitrilo sobre Ni Raney secado y desoxigenado de manera más cuidadosa no generaron la s-triazina. Lo que llevó a proponer que la presencia de humedad u oxígeno fue lo que permitió la formación de la s-triazina.⁵³ Por lo tanto, es necesario seguir realizando investigaciones más profundas que permitan

18

desarrollar catalizadores o procedimientos donde se logre integrar más de un nitrilo a la vez.



R = alquil, aril. **Bn** = bencil.

Esquema 15.- Ciclotrimerización de 2-benciladiponitrilo y nitrilo en la obtención de 1,2,4-

triazinas.50



Esquema 16.- Ciclotrimerización de benzonitrilo catalizada por especies de Fe o Ni

Raney.51,52

1.7 Co-ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizada por metales de transición en la síntesis de piridinas

Los principales catalizadores homogéneos empleados en la ciclotrimerización de alguinos, para la síntesis de derivados bencénicos, son a base de Co, Ru y Rh [de los que destacan CpCoL₂ y CpRuClL₂ (L₂= 2 CO, 2 C₂H₄, COD)]. Los cuales, han demostrado servir para la co-ciclotrimerización de alquinos con nitrilos en la síntesis de piridinas. Inclusive, mucha de la investigación actual sigue empleando estos catalizadores o derivados con modificaciones en los ligantes (aunque las modificaciones de los ligantes se hacen con la finalidad de variar la afinidad del catalizador a diferentes medios, para volver los procesos asimétricos, aumentar sus estabilidades a humedad y oxígeno, entre otros.). Esto se puede apreciar en la cantidad de veces que aparecen los mismos catalizadores en las publicaciones del tema.^{11,12,54–56}

Estudios experimentales apoyados de cálculos teóricos han elucidado un mecanismo general para los sistemas a base de Co, Ru y Rh (**Esquema 17**).^{57–60} Dicho mecanismo empieza con la sustitución de dos ligantes lábiles (como COD, CO; C₂H₄, etc.) del precatalizador por dos alquinos (**I**); con los cuales, por un acoplamiento oxidativo se forma el metalaciclopentadieno (**II**). Todos los cálculos teóricos concuerdan en que el acoplamiento oxidativo se da entre dos alquinos y no entre un alquino y un nitrilo para formar el azametalaciclopentadieno correspondiente porque éste último está termodinámicamente muy desfavorecido

(aunque la formación de los azametalaciclopentadienos no puede ser descartada para los sistemas parcial o totalmente intramoleculares, ya que los estudios teóricos referidos emplearon sistemas intermoleculares para simplificar los cálculos). Tras la coordinación de una molécula de nitrilo al metalaciclo (III), ya sea en modo side-on (η^2) o end-on (κ^1), existen dos rutas plausibles para llegar al compuesto aromático: a) una inserción migratoria entre el nitrilo y el metalaciclo formando el azametalacicloheptatrieno (IV), el cual rápidamente se descompone mediante una eliminación reductiva formando la piridina. b) Cicloadición [4+2] produciendo un azametalanorborandieno (V) que finalmente descompone reduciendo al metal y generando a la piridina. Hasta la fecha, no hay evidencia experimental contundente que descarte alguna de las dos rutas. Los cálculos teóricos indican que la preferencia por alguna de ellas depende de la naturaleza del metal y sus ligantes, de los reactivos y de las condiciones de reacción. Finalmente, I se regenera mediante la sustitución del compuesto aromático formado por dos alquinos.



Esquema 17.- Mecanismo general de la ciclotrimerización de alquinos y nitrilos catalizada por metales de transición.^{57–60}

Desafortunadamente, las reacciones de ciclotrimerización presentan serios problemas de regioselectividad (**Esquema 3**) y quimioselectividad (cuando se buscan co-ciclotrimerizar insaturaciones diferentes) (**Esquema 4**). Mucha de la investigación realizada en la actualidad está enfocada en la resolución de estos problemas.¹¹

La principal estrategia para solventarlos es hacer las reacciones total o parcialmente intramoleculares (**Esquema 18**).¹⁴ La idea detrás de esta

metodología es que el efecto quelato favorezca la coordinación y consecuente reacción de la otra insaturación fusionada (quimioselectividad). Además de que se favorezca la obtención de algunos o de uno de los isómeros (regioselectividad) por la alta tensión involucrada en la formación de los intermediarios de las otras alternativas.



Esquema 18.- Tipos de reacciones entre alquinos con nitrilos aislados y fusionados.

Esta reacción resulta particularmente provechosa en la síntesis de piridina, cuando la funcionalidad ciano es uno de los fragmentos fusionados, porque reduce total o significativamente la reacción parásita de formación del benceno. Un ejemplo del uso de esta reacción, es el desarrollado por Malacria y colaboradores (**Esquema 19**).⁶¹ En el cual lograron co-ciclotimerizar en 1 hora y a temperatura ambiente un alquino, un nitrilo y una inamida, obteniendo rendimientos de buenos a cuantitativos de la piridina deseada.



50-100%

n= 1,2,3. **Z**= NCbz, CH₂, (CH₂)₂, O, C(CO₂Me)₂ **Ts** = p-toluensulfonil. **TMS** = trimetilsil

Esquema 19. Ejemplo co-ciclotrimerización intramolecular. 61

Aunque este método resulta muy efectivo para sortear los problemas de regio y quimioselectividad, no siempre serán deseados los anillos adicionales fusionados al sistema aromático. Por lo que es importante buscar una nueva alternativa totalmente intermolecular regioselectiva.

1.7.1 Co-ciclotrimerizaciones [2+2+2] catalizadas por níquel en la síntesis de piridinas

A pesar de que la co-ciclotrimerización de alquinos y nitrilos [2+2+2] catalizada por cobalto ya era conocida desde la década de los 70,⁶² para el año 2005, no existía reporte alguno del empleo exitoso de níquel en esta reacción. Desde entonces, solo 2 grupos de investigación han desarrollado sistemas basados en níquel activos para la síntesis de piridinas por esta ruta; el grupo de investigación de Janis Louie en Estados Unidos, y el de Yuanhong Liu en China.

Los primeros en publicar fue el grupo de Louie y colaboradores, quienes en 2005 reportaron que con el uso de Ni(COD)₂ / SIPr (1:2) se podía catalizar la ciclotrimerización de diinos internos y nitrilos, sin necesidad de añadir un exceso de nitrilo, obteniendo rendimientos de moderados a excelentes (**Esquema 20**). La metodología pudo ser aplicada con buenos resultados a nitrilos alifáticos, aromáticos, heteroaromáricos y a cianamidas.^{63,64}



 $\mathbf{X} = CH_2$, $(CH_2)_2$, NTs, O, $C(CO_2Me)_2$ $\mathbf{R} = Alquil, Aril, Heteroaril, N(Alquil)_2, N(Aril)_2$

Esquema 20. Esquema general ciclotrimerización. 63,64

Estudios realizados posteriormente por el mismo grupo de investigación concernientes a la elucidación del mecanismo de reacción demostraron que, a diferencia de lo que se observa en los sistemas convencionales catalizados por Co, Ru, reacción procede mediante la formación del etc., la azametalaciclopentadieno (4) (Esquema 21).65 Se estableció que fue la combinación de 2 factores estéricos los que favorecieron la formación del azametalaciclopentadieno sobre la del metalaciclopentadieno: 1) El volumen de los sustituyentes 1,3-diisopropilfenil de los carbenos en el complejo 5. 2) el mayor impedimento estérico involucrado con la coordinación η^2 del alguino interno en

comparación con el de una coordinación inicial κ^1 de los nitrilos. Dichos factores dieron selectividad a la coordinación inicial del nitrilo al complejo **5**, que posteriormente, tras el intercambio de uno de los ligantes carbeno por el diino, formaría el azametalaciclopentadieno.



 $X = CH_2$, $(CH_2)_2$, NTs, O, $C(CO_2Me)_2$ $R^1 = Alquil, Aril, Heteroaril, N(Alquil)_2, N(Aril)_2$ $R^2 = alquil, aril, TMS L = SIPr$



Años después, continuando con los estudios de ciclotrimerización de (**5**), al tratar de aplicar la metodología de una manera intermolecular, Louie y colaboradores encontraron que los alquinos terminales, al ser menos voluminosos que los diinos internos que emplearon anteriormente, producían productos de dimerización y de homociclotrimerización con rendimientos equiparables o superiores a los de la piridina (**Esquema 22**).⁶⁶ Inclusive, los únicos nitrilos con los que reportaron formación de piridina fueron con las cianamidas. Las cuales se

reconocen como mejores donadores σ que sus análogos aril y alquil nitrilos.⁶⁷ De los resultados se concluye, que en este sistema, la coordinación inicial del alquino es competitiva con la de los nitrilos.



R= alquil. \mathbf{R}^{1} , \mathbf{R}^{2} = alquil, carbonil, tosil

Esquema 22. Ciclotrimerización intermolecular de alquinos terminales y cianamidas catalizada por Ni(COD)₂/ SIPr.⁶⁶

Además de la mezcla Ni(COD)₂ / SIPr, Janis Louie y colaboradores reportaron que una combinación Ni(COD)₂ / Xantphos (1:1) podía catalizar la ciclotrimerización de diinos y nitrilos para obtener piridinas (**Esquema 23**). La cual pudo reaccionar con la misma variedad de nitrilos empleados en el sistema Ni(COD)₂/ SIPr pero obteniendo rendimientos superiores.⁴⁸ Los autores proponen nuevamente la formación del azametalaciclopentadieno, basándose únicamente en la regioselectividad de los productos formados. Puesto que, hasta la fecha no han realizado un estudio exhaustivo para elucidar el mecanismo de reacción.



 $\mathbf{X} = CH_2$, $(CH_2)_2$, NTs, O, $C(CO_2Me)_2$ $\mathbf{R} = Alquil$, Aril, Heteroaril, N(Alquil)₂, N(Aril)₂

Esquema 23. Ciclotrimerización de diinos y nitrilos catalizada por el sistema Ni(COD)₂/Xantphos.⁴⁸

En el año 2016 el grupo de investigación de Yuanhong Liu publicó dos artículos de ciclotrimerizaciones "parcialmente intramoleculares" catalizadas por níquel. En el primero de ellos (**Esquema 24**), reportaron que un ácido de Lewis cocataliza la formación de piridinas. En el mismo artículo publicaron estudios mecanísticos donde demostraron el papel indispensable del ácido de Lewis en la formación de un intermediario azametalaciclopentadieno, mediante la polarización del grupo ciano. Además, encontraron que cuando no se utiliza ácidos de Lewis no se produce producto de ciclotrimerización alguno; por lo que descartan a los metalaciclopentadienos como intermediarios en la formación de piridinas.⁶⁸



R, **R**¹ = alquil, aril. **TBS** = tert-butildimetilsililo.

Esquema 24. Ciclotrimerización cocatalizada por ácido de Lewis⁶⁸

En el segundo artículo, Yuanhong Liu y sus colaboradores buscaron una manera de generar in situ la especie de Ni(0) y el cocatalizador a partir de materias primas más baratas que las empleadas en su primer artículo (**Esquema 25**). Con esas condiciones, demostraron la versatilidad de su sistema al sintetizar una gran cantidad de δ y *a* carbolinas.⁶⁹



X = N **Y** = C-R **a**) 1,4-dioxano, t.a., 2.5-14.5 h **X** = C-R **Y** = N **a**) CH₃CN, 50°C

Esquema 25. Síntesis de δ y α carbolinas catalizada por Ni(0)⁶⁹

De la información recopilada por los dos grupos de investigación puede deducirse que: 1) en los complejos de níquel, la síntesis de piridinas ocurre por la formación del complejo azametalaciclopentadieno, y no por la inserción del nitrilo en el intermediario metalaciclopentadieno. 2) La ciclotrimerización de alquinos es mucho más favorecida que la co-ciclotrimerización alquino-nitrilo. Por lo tanto, la clave para desarrollar una metodología exitosa catalizada por níquel es encontrar una manera de hacer competitiva la formación del azametalaciclopentadieno sobre la del metalaciclopentadieno.

1.8 Antecedentes de ciclotrimerización en el grupo de investigación.

El grupo de investigación del Dr. Juventino J. García tiene experiencia en el empleo de complejos de níquel en bajo estado de oxidación en la activación de compuestos insaturados hacia diferentes tipos de reactividad.⁷⁰ El grupo cuenta con 2 antecedentes directos concernientes a la síntesis de compuestos aromáticos de 6 miembros.

El primero, cuando se estudiaba la capacidad del complejo [(dippe)Ni(H)]² para transformar arilnitrilos en imidazoles (**Esquema 26**).⁷¹ Durante los experimentos de optimización de condiciones de reacción, se presentó la situación en la que varios factores experimentales no se pudieron controlar de manera adecuada (entre ellos la cantidad de hidrógeno molecular en el sistema y el calentamiento homogéneo de la mezcla de reacción). De esta reacción se informó la formación abundante de la s-triazina del benzonitrilo; revelando la posibilidad del complejo [(dippe)Ni(H)]² para ciclotrimerizar benzonitrilo. Pero, como en esos momentos la s-triazina no era un producto de interés, no se exploró esa química hasta ahora.


Esquema 26. Síntesis imidazoles catalizada por [(dippe)Ni(H)]271

El segundo antecedente es una investigación de la capacidad del complejo [(dippe)Ni(H)]₂ para co-ciclotrimerizar alquinos con dióxido de carbono sintetizando α-pironas (Esquema 27).⁴⁷ En éste, se probó una gran variedad de alquinos; de los cuales, los alquinos terminales generaron tanto α -pironas como bencenos productos de la homociclotrimerización del alquino, mientras que los alquinos internos no generaron ninguno de los dos. Esta diferencia de reactividad revela una posible congestión estérica alrededor del centro metálico en el momento de coordinar dos alquinos internos que dificulta la formación de un metalaciclopentadieno. Posiblemente se pueda explotar esta congestión en la formación de un azametalaciclopentadieno cuando se intente co-ciclotrimerizar con nitrilos. El estudio demuestra las propiedades de [(dippe)Ni(H)]₂ para realizar reacciones de co-ciclotrimerización, abriendo la posibilidad de investigaciones posteriores donde se busque co-ciclotrimerizar alquinos con otro tipo de insaturaciones.



Esquema 27. Co-ciclotrimerización de alquinos con CO₂ catalizada por [(dippe)Ni(H)]₂.⁴⁷

Se espera que el complejo [(dippe)Ni(H)]² pueda llevar a cabo tanto la homociclotrimerización de nitrilos para producir s-triazinas, como la cociclotrimerización de alquinos con nitrilos para producir pirimidinas y piridinas.

Objetivo general

Explorar la capacidad de [(dippe)Ni(H)]² para realizar reacciones de homociclotrimerización de nitrilos produciendo s-triazinas y co-ciclotrimerización de alquinos con nitrilos obteniendo pirimidinas y piridinas, además de determinar las condiciones que favorezcan la síntesis selectiva de cada uno de los productos.

Objetivos Particulares

 Determinar las condiciones óptimas de reacción en las que el complejo [(dippe)Ni(H)]₂ homociclotrimerice nitrilos produciendo las s-triazinas correspondientes.

2.- Estudiar la capacidad del complejo [(dippe)Ni(H)]₂ para co-ciclotrimerizar nitrilos y alquinos produciendo pirimidinas y piridinas, y determinar las condiciones en que se dé la síntesis de manera selectiva.

3.- Con la información generada, plantear una propuesta mecanística de las reacciones de ciclotrimerización catalizadas por [(dippe)Ni(H)]₂

4. Resultados y discusión

4.1 Homociclotrimerización de nitrilos catalizada por [(dippe)Ni(H)]₂

Se inició con un estudio de la reactividad entre [(dippe)Ni(H)]₂ y benzonitrilo (**6**) los resultados se presentan (**Tabla 2**). Utilizando condiciones parecidas a las empleadas en reacciones similares.⁷¹ Con benzonitrilo como reactivo y disolvente (*neat*).

(6) N 0.5% mol [(dippe)Ni(H)]₂ N 0.5% mol [(dippe)Ni(H)]₂ N (1 atm) (7)					
Entrada	Tiempo de	Benzonitrilo sin	Compuesto 7		
Littiada	reacción (h)	reaccionar (%)	(%)		
1	24	99	1		
2	48	97	3		
3	72	95	5		
4	144 ^a	90	10		

Tabla 2. Reactividad entre [(dippe)Ni(H)]₂ y benzonitrilo.

Rendimientos determinados por CG-EM. (a) tras las 72 h a 120°C, la temperatura se subió a 170°C.

En este primer estudio no se observó la formación de triazina a pesar del tiempo de reacción prolongado y de las temperaturas semejantes a las empleadas anteriormente. El único producto obtenido (**7**) posiblemente sea el resultado de una serie de activaciones C-CN, conocidas para [(dippe)Ni(H)]₂,³⁴ reacciones de inserción y eliminaciones reductivas entre moléculas de benzonitrilo.

Considerando los resultados mostrados en la **Tabla 2**, se determinó que ninguno de los posibles intermediarios formados entre [(dippe)Ni(H)]₂ y el benzonitrilo puede catalizar la síntesis de s-triazina. Probablemente, la s-triazina obtenida en estudios previos⁷¹ fue producida por algún otro intermediario no generado en las condiciones actuales. Por lo tanto, el siguiente estudio que se realizó, involucró la variación sistemática de presión de H₂ (**Tabla 3**). En concreto, consistió en la variación de temperatura y presión, teniendo como límites superiores la temperatura de 180°C y 40 psi H₂, puesto que, en condiciones superiores, se reporta la producción exclusiva de productos de hidrogenación.⁷¹

En la **Tabla 3** se observa que la presión de H₂ no tiene un efecto importante sobre la formación de la s-triazina. Mientras que un aumento de la temperatura generó un muy ligero aumento en el rendimiento del producto. Lo cual, aunado a la formación de depósitos de níquel(0) pegado a las paredes del reactor en las reacciones a 180°C, se interpretó como que las elevadas temperaturas facilitan la descomposición del catalizador, formando los depósitos de níquel. En consecuencia, no se genera una cantidad considerable del producto deseado.





Rendimientos determinados por CG-EM.

La siguiente reacción se enfocó en buscar condiciones que disminuyeran la desactivación del catalizador. Por lo anterior se optó por añadir una cantidad extra del ligante 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano **Tabla 4**.



Tabla 4.-Distribución de productos de la reacción con exceso de ligante.

Rendimientos determinados por CG-EM.

La adición de 1% mol de dippe ocasionó que los depósitos de Ni(0) disminuyeran drásticamente, resultado de una mayor estabilización del catalizador. No obstante, el rendimiento de s-triazina, al igual que la de los productos de hidrogenación, disminuyó también. Posiblemente la mayor estabilización hizo que el catalizador no descompusiera, pero también disminuyó la actividad del mismo.

En este punto se tomó la formación de los depósitos de Ni(0) con otro enfoque. La literatura describe la formación de sedimentos de metal nativo a partir de complejos metálicos como un proceso que empieza con la perdida de los ligantes de la esfera de coordinación interna de los complejos, seguido por la aglomeración de los centros metálicos sin ligantes generando partículas de diferentes tamaños y finalmente, la agrupación continua de estas partículas con la formación de depósitos de metal nativo.⁷² El empleo de estabilizantes pueden detener la aglomeración de los centros metálicos en tamaños de nanopartículas;⁷³ las cuales han demostrado tener una amplia gama de propiedades físicas y

químicas, además de un gran potencial para la catalisis.⁷⁴ Por lo que es posible que el 0.3% de s-triazina obtenido a 180°C en la **Tabla 3** hubiera sido producido por las nanopartículas generadas antes de que se aglomeren y formen el depósito de metal nativo.

Se llevó a cabo un experimento con estabilizante de nanopartículas utilizando las condiciones mostradas en la **Tabla 5**.



Tabla 5. Distribución de productos de la reacción con estabilizante de nanopartículas

Rendimientos determinados por CG-EM.

Entre los compuestos agrupados en "Productos de Hidrogenación" en la **Tabla 5**, se encuentran moléculas resultantes de la propia condensación entre el estabilizante empleado, hexadecilamina (8), y la bencilimina (9) producto de la hidrogenación parcial del benzonitrilo. Obtenidas según la reacción mostrada en el **Esquema 28**.



Esquema 28. Reacción de condensación entre hexadecilamina, y la bencilimina.

De esta forma, el consumo del estabilizante por esta reacción parásita no garantiza que en el medio de reacción se mantenga las propiedades estabilizantes de nanopartículas que se buscan. Esto, aunado al hecho de que aparentemente no es necesaria la presencia del H₂ para ciclotrimerizar el benzonitrilio, pues su formación no lo requiere. Se realizó una reacción en ausencia de H₂, **Tabla 6.**

 Tabla 6.-Distribución de productos de las reacciones con estabilizantes.

N	0.5% mol [(dippe)Ni(H)] ₂ 5.0% mol Estabilizante		
	neat, 48 h, 180°C		

Entrada	Estabilizante	Conversión (%)	Productos Hidrogenación (%)	S-triazina (%)
1	Hexadecilamina	2.6	2.5	0.1
2	2-Etilhexanoato de sodio	0	n.d.	n.d.

Rendimientos determinados por CG-EM.

El poco producto de hidrogenación de benzonitrilo obtenido en la entrada 1 de la **Tabla 6**, posiblemente se sintetizó mediante el empleo de la hexadecilamina como fuente de hidrógenos, puesto que se encontraron productos de deshidrogenación del mismo.

Como se puede apreciar en la **Tabla 6**, las reacciones con estabilizantes de nanopartículas presentaron rendimientos inferiores de s-triazina comparadas con

las del **Tabla 3**. Por lo que se descartó que su síntesis fuera catalizada por nanopartículas.

Los estudios realizados hasta este punto demostraron que ni él complejo [(dippe)Ni(H)]₂ ni sus posibles especies derivadas, formadas en las condiciones de reacción empleadas en los estudios, pueden llevar а cabo la homociclotrimerización del benzonitrilo. dificultad Corroborando la de ciclotrimerizar nitrilos que se ha reportado en varios sistemas catalizados por metales de transición.53,54

4.2 Co-ciclotrimerización de nitrilos con alquinos catalizada por [(dippe)Ni(H)]2

Teniendo el antecedente en el grupo de investigación de la co-ciclotrimerización de alquinos terminales con CO₂ catalizada por [(dippe)Ni(H)]₂ (**Esquema 27**),⁴⁷ se buscó estudiar la capacidad de la especie de níquel para co-ciclotrimerizar alquinos con nitrilos.

El estudio inicial consistió en un análisis del efecto de la temperatura sobre la incorporación de nitrilos en la ciclotrimerización (**Tabla 7**). Empleando condiciones similares a las condiciones óptimas del antecedente, con la diferencia del uso del nitrilo como reactivo y disolvente (*neat*). Decisión tomada en consideración de la dificultad reportada para incorporar nitrilos en sistemas intermoleculares.¹¹

Ph— —	10% mol [(dippe)N 69h, Benzonitrilo (li(H)]₂ neat), T Ph	CN /	Ph	Ph Ph Ph	Ph Ph N Ph
Solo se mu	estra uno de los regiois	Activa ómeros (ción C-CN A)	Dimerización* (D)	Bencenos* (B)	Piridinas* (P)
Entrada	Temperatura (°C)	Conversión (%)	A (%)ª	D* (%) ^c	В (%)	P (%) ^a
1	50	97.6	0.2	16.0	81.4 (5.6/1) ^b	n.d
2	140	98.8	1.2	18.4	77.5 (5.2/1) ^b	1.7
3	190	98.1	2.6	n.d.	92.0 (4.4/1) ^b	3.5

 Tabla 7.- Efecto temperatura sobre ciclotrimerización.

Rendimientos determinados por CG-EM. a) Solo un regioisómero se produjo, no se pudo diferenciar cuál de ellos fue. b) Relación (1,2,4-trifenilbenceno/ 1,3,5-trifenilbenceno) c) Mezcla de regioisómeros.

De los resultados obtenidos en la Tabla 7 se derivan varias observaciones:

- El aumento del rendimiento de piridina conforme se aumenta la temperatura puede deberse a una mayor energía de activación del proceso de formación de la piridina en comparación con la de los otros posibles productos.
- Igualmente, el aumento de temperatura permitió un aumento de la producción del regioisómero menos favorecido de los productos de homociclotrimerización del alquino (1,2,4-trifenilbenceno y 1,3,5trifenilbenceno).

^{*} El proceso de dimerización de alquinos terminales catalizado por [(dippe)Ni(H)]₂ ha sido estudiado por el grupo de investigación previamente⁴⁷

- Una observación particular fue la disminución de la dimerización de alquinos conforme se aumentó la temperatura entre 140 y 190°C, que puede ser explicado considerando que las altas temperaturas, permiten sobrepasar las barreras cinéticas, favoreciendo la formación del producto termodinámico, que en este caso es el producto de homociclotrimerización, al tratarse de anillos aromáticos conjugados.
- Desde un punto de vista mecanístico, los bajos rendimientos de piridina a pesar de las altas temperaturas y de la elevada concentración del nitrilo en comparación del alquino, indicaría que, si el mecanismo va por la formación de un metalaciclopentadieno, el nitrilo presenta grandes dificultades para integrarse por cicloadición [4+2] o por inserción. Si el mecanismo va por la formación del azametalaciclopentadieno, la energía de activación de este intermediario es mucho mayor que la de formación del metalaciclopentadieno que posteriormente produce benceno.

Buscando adquirir una mejor comprensión del proceso de formación de piridinas, se realizó un estudio del efecto de la variación del nitrilo en la formación de piridinas (**Tabla 8**). A pesar de que los mayores rendimientos de piridina se obtuvieron a 190°C, las reacciones se hicieron a 140°C por razones de seguridad, debido a que algunos de los nitrilos ebullen a temperaturas inferiores de 190°C.

Tabla 8.-Efecto de variación del nitrilo sobre la ciclotrimerización.

	10% mol [(dippe)Ni(H)]; 	²► Ph	Ph	CN	Ph Ph Pł	Ph Ph	Ph Ph N R	R N Ph N R
Solo se muest	ra uno de los regioisómeros	Hidrogenación (H)	Activa	ación C-CN (A)	Dimerización* (D)	Bencenos* (B)	Piridinas* (P)	Pirimidinas* (Pi)
Entrad	a R	Conversión (%)	Н (%)	A (%) ^c	D (%)°	В (%)	P (%)	Pi (%)ª
1	4- OCH ₃ C ₆ H ₄	100	35.9	n.d.	26.9	37.2 (1/1.8) ^b	n.d.	n.d.
2	4- CH ₃ C ₆ H ₄	74.2	12.1	n.d.	31.7+6 ^g +24.5 ^h	n.d.	n.d.	n.d.
3	4- FC ₆ H ₄	93.8	20.6	n.d.	17.4+14.2 ^e	8.6 (3.1/1) ^b	32.9ª	n.d.
4	4- CF ₃ C ₆ H ₄	100	n.d.	n.d.	n.d.	92.2 (4.4/1) ^b	7.8 (2.4/1) ^d	n.d.
5	3-C₅H₄N	100	1.0	33.3 ^f	n.d.	52.7 (1/7) ^b	7.1 (1.2/1) ^d	5.9
6	4-C₅H₄N	100	5.5	28.3 ^f	n.d.	58.5 (1/17.3) ^b	2.5ª	5.1
7	C_6H_{11}	100	2.4	8.4	5.7	72.1 (2.6/1) ^b	11.4ª	n.d.

Rendimientos determinados por CG-EM. a) Solo un regioisómero se produjo, no se pudo diferenciar cuál fue. b) Relación (1,2,4-trifenilbenceno/ 1,3,5-trifenilbenceno). c) Mezcla de regioisómeros. d) Relación de regioisómeros, no se pudo identificar cuál de ellos. e) Producto acoplamiento cruzado de alquinos (**Esquema 29**). f) Mezcla de regioisómeros activación C-CN piridincarbonitrilos (**Esquema 29**). g) productos dimerización e hidrogenación (**Esquema 29**). h) Trimerización mediante activación C-H (**Esquema 29**).

Los resultados de la **Tabla 8** muestran que no existe una relación simple entre la distribución de productos y las propiedades electrónicas de los nitrilos. Si no que, dado su uso como reactivo y disolvente, el papel del nitrilo como disolvente también influyó. Dificultando la predictibilidad de la reacción. Por ejemplo:

- Entre los nitrilos aromáticos con sustituyentes donadores de densidad electrónica (Entrada 1 y 2), con 4-metoxibenzonitrilo (Entrada 1) se observó la formación del producto de homociclotrimerización del alquino. Mientras que en el *p*-toluenitrilo (Entrada 2) la reacción de homociclotrimerización resultó tan desfavorecida que los productos de dimerización del alquino reaccionaron en una segunda reacción de hidroalquiniliación, además de resultar hidrogenados.
- En el caso de los nitrilos aromáticos con sustituyentes electroatractores (Entrada 3 y 4), aunque en ambos casos si se obtuvo producto de cociclotrimerización, con 4-fluorobenzonitrilo (Entrada 3) se generó piridina en mayor cantidad. Este nitrilo resultó ser un buen disolvente para llevar a cabo otras reacciones como dimerización (entre los que resalta un producto de acoplamiento cruzado) e hidrogenación del alquino. A diferencia del 4-trifluorometilbenzonitrilo en el que, además de las piridinas, sólo se observaron productos de homociclotrimerización del alquino.
- Entre los productos de homociclotrimerización de alquinos en las Entradas
 1, 5 y 6 el producto favorecido es la 1,3,5-trifenilbenceno, mientras en las Entradas 3, 4 y 7 el favorecido es el 1,2,4-trifenilbenceno.

Aun así, los resultados indican que hay una tendencia en los nitrilos con sustituyentes electroatractores (**Entradas 3-6**) para generar productos de cociclotrimerización. Observandose formación de piridinas con los 4 nitrilos. Entre estos, el mejor rendimiento de formación de piridina se obtuvo con un grupo electroatractor moderado, el 4-fluorofenil (**Entrada 3**) (33% de piridina). Con los otros nitrilos (**Entrada 4-6**), con sustituyentes más electroatractores, los rendimientos de piridina resultaron considerablemente inferiores (menores a 10%). No obstante, la formación de pirimidinas se detectó con el uso de piridincarbonitrilos (**Entrada 5 y 6**).

Los altos rendimientos de los productos de carbocianación de alquinos en los ejemplos con piridincarbonitrilos (**Entrada 5 y 6**), a comparación de los otros nitrilos, pueden resultar de la conocida activación C-CN en este tipo de nitrilos.³⁴



Esquema 29. Productos particulares del 2°Estudio.

Posteriormente se estudió el efecto de la variación del alquino sobre la cociclotrimerización de alquinos con nitrilos (**Tabla 9**). **Tabla 9.-** Efecto de variación del alquino sobre la ciclotrimerización.

R—≡	≡ 10% mol [(dipp 69 h, 1 Ph— — N	be)Ni(H)]₂ 40°C └ (neat) H	R idrogenación	CN R Activación C-CN*	R R Dimerización*	R R Bencenos*	Ph N Piridinas*
*Solo	o se muestra uno de los	s regioisómeros	(1)	(A)	(D)	(8)	(•)
Entrada	R	Conversión (%) H (%)	A (%)°	D (%)°	В (%)	P (%)
1	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	100	1.3	1.2	18.4	73.3 (1.8/1) ^b	5.8ª
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	100	n.d.	0.9	40.8	56.5 (4.2/1) ^b	1.8ª
3	4-FC ₆ H ₄	100	0.8	1.0	9.5	87.6 (3.7/1) ^b	1.1 ^a
4	4-CF ₃ C ₆ H ₄	100	0.7	1.0	n.d.	97.7 (7.6/1) ^b	0.5ª
5	CH ₂ C ₆ H ₅	100	n.d.	4.4	n.d.	54.1 (1.5/1) ^b	41.5 (1/1.8)°
6	C₅H ₉	100	n.d.	10.3	71.6	18.1 (1/5) ^b	n.d.
7	C ₆ H ₁₃	98.0	n.d.	11.7	56.7	21.3 (1.5/1) ^b	8.3ª
8	$C_6H_5^{d}$	10.4	2.0	8.4	n.d.	n.d.	n.d.

Rendimientos determinados por CG-EM. a) Solo un regioisómero se produjo, no se pudo diferenciar cuál fue. b) Relación de regioisómeros, (menor tiempo de retención/mayor tiempo de retención) no se pudo identificas cual es cual. c) Mezcla de regioisómeros. d) El alquino empleado es difenilacetileno.

De los resultados mostrados en la **Tabla 9** se obtienen las siguientes observaciones y conclusiones:

- Los alquinos aromáticos (Entradas 1-4) formaron los productos de homociclotrimerización mayoritariamente. Siendo los alquinos con sustituyentes electroatractores (Entrada 3 y 4) los que demostraron una mayor selectividad a su producción; inclusive, el caso con el sustituyente más electroatractor, el trifluorometilo (Entrada 4), produjo derivados bencénicos casi exclusivamente. Esto ha sido previamente reportado en diferentes estudios. Se explica por una mayor facilidad para la reacción de acoplamiento oxidativo con este tipo de alquinos.^{53,58,75} Mientras que los ejemplos con sustituyentes donadores de densidad electrónica (Entradas 1 y 2), las otras reacciones como dimerización o formación de piridinas, fueron más competitivas comparados con las Entradas 3 y 4.
- Con los alquinos aromáticos (Entradas 1-4), la formación de piridinas mostró una tendencia opuesta, respecto a las propiedades electrónicas de los alquinos, a la observada en la reacción de homociclotrimerización. Obteniéndose mejores rendimientos de piridinas con los sustituyentes electrodonadores (Entradas 3 y 4). No obstante, el efecto no fue tan pronunciado como en la reacción de homocilclotrimerización.
- En los alquinos alquílicos (Entradas 5-7), con el uso de 3-fenil-1-propino (Entrada 5), se obtuvieron dos isómeros de piridina cuyos rendimientos cromatográficos sumados fueron casi equiparables a los de la homociclotrimierización del mismo. Esta distribución de productos llevó a proponer que son factores estéricos, y no electrónicos, los que favorecen la

co-ciclotrimerización. Para corroborar esta propuesta, los siguientes alquinos que se probaron fueron el 1-ciclopentiletino (**Entrada 6**) y el 1octino (**Entrada 7**). En la primera, no se detectó piridina alguna, inclusive, los rendimientos de homociclotrimerización del alquino fueron bajos; revelando una dificultad del mismo para ciclotrimerizar; la poca competitividad de estas reacciones facilitó que la mayoría del alquino dimerizara. Con el 1-octino, aunque los rendimientos de productos de homociclotrimerización y co-ciclotrimerización combinados no fueron muy elevados como en el caso del 3-fenil-1propino, el rendimiento combinado de estas fue de aproximadamente un 30%, y de este, un tercio correspondió a un regioisómero de la piridina, corroborando la importancia de los efectos estéricos en la co-ciclotrimerización. Probablemente, los bajos rendimientos de las ciclotrimerizaciones se deban a la dificultad de algunos isómeros conformacionales del alquino para llevar a cabo esta reacción.

Se probó un alquino interno, el difenilacetileno (Entrada 8), esperando que el impedimento estérico de los dos grupos fenilos desfavoreciera completamente la homociclotrimerización, frente a un acoplamiento oxidativo con el nitrilo, que presenta una menor tensión estérica que el alquino. En la reacción no se generó producto de ciclotrimerización alguno, inclusive la conversión del alquino fue baja, reaccionando principalmente en reacciones de activación C-CN.

4.3 Propuesta mecanística de ciclotrimerizaciones de nitrilos con alquinos catalizada por [(dippe)Ni(H)]₂

Los resultados obtenidos en las Tablas 7, 8 y 9 permiten plantear una propuesta mecanística para la formación de las piridinas representada en el Esquema 30. En las propuestas mecanísticas comúnmente aceptadas de la síntesis de piridinas mediante co-ciclotrimerizaciones [2+2+2], la integración del nitrilo pude darse en dos diferentes momentos: siendo una de las dos insaturaciones que realizan el acoplamiento oxidativo inicial (Ruta Azametalaciclopentadieno), o adicionándose al metalaciclopentadieno mediante una cicloadición [4+2] o mediante una reacción de inserción y posterior eliminación reductiva (Ruta Metalaciclopentadieno).11,54,56,65



R = Alquil o fenil Esquema 30. Propuesta mecanística

Por el orden de adición de los reactivos, la mayor abundancia del nitrilo respecto al alquino, y tomando como base estudios previos de la interacción de [(dippe)Ni(H)]₂ con nitrilos aromáticos y alifáticos,^{34,76} se propone que el nitrilo se coordina a [(dippe)Ni(H)]₂ generando I por eliminación de H₂. Un alquino se coordina generando la especie tetraédrica II. Para а Т la ruta Azametalaciclopentadieno, Il lleva a cabo la reacción de acoplamiento oxidativo generando III, especie que, tras la coordinación de un alquino (IV), produce la piridina coordinada al centro metálico (V). En la ruta Metalaciclopentadiendo,

partiendo de II, el nitrilo se descoordina generando VI, seguido de la coordinación de un segundo alquino (VII) y un acoplamiento oxidativo entre ambas insaturaciones generando el metalaciclopentadieno (VIII), un nitrilo se coordina, ya sea en κ^1 o en η^2 (IX), y reaccionan produciendo una piridina coordinado al centro de níquel (V) que puede ser sustituido por un nitrilo regenerando (I). El intermediario VII, puede reaccionar con un tercer alquino, en una manera análoga con el nitrilo, generando un anillo benceno coordinado al níquel (X). Los elevados rendimientos de bencenos en las **Tablas 7, 8 y 9** indican que esta reacción es bastante favorecida.

En esta propuesta **II** es uno de los dos intermediarios clave en los que se decide si se da la formación de la piridina o el benceno. **II** es una especie metálica de níquel d¹⁰ que, como muchas de estas especies, al tener los cinco orbitales d ocupados, encuentra estabilización manteniendo un número de coordinación bajo en una estructura trigonal plano,⁷⁷ aunque las especies tetracoordinadas son reportadas, las complejos estables requieren de una combinación de ligantes pequeños con poco impedimento estérico o propiedades aceptoras π que la estabilicen.⁷⁸ El ligante dippe es un ligante voluminoso, que como otros ligantes fosfina alquílicas, se considera que tiene muy pocas propiedades aceptoras π ,⁷⁹ aunado a lo voluminoso de los sustituyentes arilos en los alquinos y nitrilos hacen de **II** una especie inestable. Además de la formación del azametalaciclopentadieno **III**, la especie **II** cuenta con tres reacciones alternativas que generan especies más estables:

- a) La descoordinación de una de las fosfinas del ligante dippe, aunque el efecto quelato de la misma favorecería una rápida recoordinación de la misma volviendo a formar II.
- b) La descoordinación del alquino, regenerando I.
- c) La descoordinación del nitrilo produciendo VI.

Los resultados de la **Tabla 7**, demuestran que la ruta de formación de piridina tiene una energía de activación elevada, por lo que el acoplamiento oxidativo de **II** ha de ser una reacción poco favorecida frente a la descoordinación de alguno de los ligantes.

El segundo intermediario clave es **VIII**, puesto que puede reaccionar tanto con el nitrilo como el alquino, generando el producto deseado o la reacción parásita respectivamente. La formación de productos de homociclotrimerización de alquinos en el 1° estudio (**Tabla 7**), involucrarían la formación de un intermediario metalaciclopentadieno (**VIII**) producto del acoplamiento oxidativo de 2 alquinos; y los bajos rendimientos de piridina obtenidos a comparación de los de bencenos, a pesar de que la cantidad de nitrilo en el sistema era 312 veces mayor que la del alquino, indicarían una gran dificultad del nitrilo para reaccionar con el metalaciclopentadieno. Por lo que se especula que, aunque los mecanismos comúnmente aceptados de homociclotrimerización sitúan la formación del metalaciclopentadiendo como el paso determinante de la reacción,¹¹ en este sistema, la adición del nitrilo a **VIII** es el paso determinante en la síntesis de piridinas.

Posiblemente, la diferencia de reactividad entre el alquino y el nitrilo con el metalaciclopentadieno (**VIII**), se deba a los modos de coordinación de las insaturaciones en **IX**. En un modo de coordinación η^2 , los átomos conformantes de la triple ligadura están mucho más cercanos a los átomos de carbono del metalaciclo, en comparación con la coordinación κ^1 donde el carbono de la insaturación está orientado lejos del metalaciclo, en consecuencia, se esperaría una mayor facilidad de inserción en el primer caso. El alquino únicamente puede coordinación κ^1 y η^2 , el primero es el más favorecido, puesto que las propiedades de retrodonación del complejo **IX** no son comparables a las de las otras especies de Ni(0) del ciclo. Probablemente, el nitrilo κ^1 se descoordine del centro metálico a una velocidad mayor a la que se daría un proceso de isomerización de **IX**; dificultando todavía más la reacción entre el nitrilo y **VII**.

Con el 3-fenil-1-propino y el 1-octino (Entradas 5 y 7 de Tabla 9), el contar con un grupo metileno aledaño a la triple ligadura, posiblemente disminuyó el impedimento estérico entorno al centro metálico comparado con los casos con alquinos aromáticos, lo que garantizaría una mayor estabilidad de II, permitiendo el acoplamiento oxidativo. Para la ruta Metalaciclopentadieno, un menor impedimento estérico por parte de los sustituyentes en los átomos de carbono del metalaciclopentadieno VIII, podría facilitar una aproximación inicial η^2 del nitrilo al níquel, favoreciendo su reacción con el ciclo. En el caso del 1-ciclopentiletino, (Entradas 6 de Tabla 9), la ausencia de piridinas y el bajo rendimiento de

bencenos, pueden deberse al alto impedimento estérico del grupo ciclopentilo que desestabilizó a **II** y a **VII**, dificultando las reacciones de ciclotrimerización.

De manera análoga al 1-ciclopentiletiletino, el impedimento estérico generado por los dos grupos fenilos del difenilacetileno (**Entrada 8 de Tabla 9**) probablemente desestabilizó **II** y **VII** impidiendo tanto la homociclotrimerización como la co-ciclotrimerización.

Aunque la influencia de los factores estéricos de los alquinos sobre la formación de piridinas, observada en la **Tabla 9**, podría tener su origen en cualquiera de las dos rutas planteadas en el **Esquema 30**, la **ruta Metalaciclopentadiendo** puede explicar las dos tendencias observadas en las **Tablas 8 y 9**. Lo que sugiere el predominio de esta ruta en el sistema:

- a) La formación de piridinas con nitrilos de sustituyentes electroatractores
 (Tabla 8 Entradas 3-6). Se ha reportado que los sustituyentes electroatractores en los nitrilos favorecen las reacciones de inserción.⁸⁰
 Lo que posiblemente facilitaría la reacción del metalaciclopentadieno VIII con el nitrilo.
- b) La tendencia de favorecer la formación de piridinas con sustituyentes electrodonadores en los alquinos aromáticos (Tabla 9 Entradas 1-4). Probablemente se deba a que, los sustituyentes donadores de densidad electrónica en los fragmentos alquílicos, fenílicos (según sea el caso), favorecen las reacciones de inserción.³⁷ Lo que podría facilitar que el metalaciclopentadieno VIII reaccionara primero con una molécula de nitrilo en lugar de reaccionar con un alquino.

Como la reacción se realizó en benzonitrilo como disolvente, es muy probable que se haya formado una especie análoga a **II** donde las dos insaturaciones coordinadas fueran nitrilos; pero la energía de activación para un acoplamiento oxidativo en dicha especie (formando un diazametalaciclo), debe de ser tan elevada que primero descoordinaba alguno de los nitrilos. Esto explicaría que no se haya observado la obtención de s-triazina en los estudios de homociclotrimerización de nitrilos más que en muy bajos rendimientos, ni tampoco de pirimidinas en los experimentos de co-ciclotrimerización.

Del presente trabajo se pudo concluir que el complejo [(dippe)Ni(H)]₂ no es buen precursor catalítico para la reacción de homociclotrimerización de nitrilos, ni la cociclotrimerización de 2 moléculas de nitrilo y una de alquino para generar pirimidinas de manera satisfactoria. No obstante, el complejo puede llevar a cabo la co-ciclotrimerización de alquinos terminales y nitrilos para generar piridinas. Para esto, los factores estéricos en los alquinos, más que los electrónicos, y los sustituyentes electroatractores en los nitrilos son preponderantes para favorecerlos. También se observó una fuerte influencia del factor estérico en la reacción de homociclotrimerización de alquinos.

6.1 Consideraciones generales

A menos que se especifique lo contrario, todos los procedimientos se realizaron bajo atmósfera controlada de argón (Praxair 4.8) utilizando técnicas de Schlenk en una línea doble de vacío (5 x 10⁻³ mmHg) y gas inerte, o en una caja de guantes (MBraun UNIIab; H₂O< 1ppm y O₂< 1ppm). Los disolventes grado analítico se adquirieron en J.T. Baker y se utilizaron anhidros y desoxigenados. El THF y hexanos se secaron y desgasificó en una unidad purificadora de disolventes (MB-SPS-800). El THF deuterado se adquirió en Cambridge Isotope Laboratories y se almacenó en presencia de malla molecular de 3Å en atmósfera inerte. Los compuestos 1,2-bis(diclorofosfino)etano (97%), cloruro de isopropil magnesio (2.0 M/ THF), Superhidruro® (1 M/ THF). NiCl₂·6H₂O, benzonitrilo anhidro (>99%), hexadecilamina (98%), 2-etilhexanoato de sodio (97%), 4-metoxibenzonitrilo (99%), p-toluenitrilo (98%), 4-fluorobenzonitrilo (99%), 4- (triflurometil)benzonitrilo (99%), 3-piridincarbonitrilo (98%), 4-piridincarbonitrilo (98%), difenilacetileno (98%) se adquirieron en Sigma Aldrich y se almacenaron en atmósfera inertes tal como se recibieron, excepto los sólidos, que se secan a vacío durante 4 h antes de introducirlos en la caja de guantes. El tanque de H₂ (Ultraaltapureza 5.0) se compró a Praxair. Los compuestos ciclohexancarbonitrilo (99%), 4-etinilanisol (97%), 4-etiniltolueno (97%), 1-etinil-4-fluorobenceno (99%), 4-etinil- α , α , α - trifluorotolueno (97%), 3-fenil-1-propino (97%), ciclopentilacetileno (90%), 1-octyne (97%), fenilacetileno (98%) fueron suministrados por Sigma Aldrich y se almacenaron en la caja de guantes en presencia de malla molecular de 3 Å. Todas las sustancias y disolventes que se almacenaron en la caja de guantes permanecieron en atmósfera inerte al menos 24 h antes de ser utilizados. La adquisición de espectros de RMN se realizó a temperatura ambiente en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz utilizando tubos Wilmad (0.38mm) equipadas con válvula J. Young. Para el procesamiento de las señales se utilizó el software Mnova 8.1 (MestreLab Research). Las reacciones en las que se usó presión de H₂ se realizaron en un reactor Parr de acero inoxidable de 300 mL. Las reacciones que no involucraron presión de H₂ se realizaron en matraces Schlenk de 25 a 50 mL equipados con válvula rotatoria de teflón (Synthware Glass). La síntesis del precursor catalítico [(dippe)Ni(H)]₂⁸¹ y del ligante dippe⁸² se realizó de acuerdo a los procedimientos informados en la literatura.

El análisis de las mezclas crudas de reacción se realizó en un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas (Agilent 7890^a/5975C, columna capilar DB-5 ms, 30 m de longitud, D. I. 0.32mm, He 99.999%). A continuación aparecen los detalles del método cromatográfico utilizado durante este trabajo.

Tinyector	300 °C			
Modo de inyección	Split (100:1)			
Flujoinyector	23.8 mL/min			
Flujo columna	0.8 mL/min			
T inicial columna	80 °C (2 min)			
1° Rampa	20°C/min hasta llegar 100°C			
2° Rampa	115°C/min hasta llegar a 275°C (mantiene por 2 min)			
	10°C/min hasta llegar a 300°C			
3 Rampa	(mantiene por 20 min)			
T final columna	300°C			
t _{total}	29 min			

6.2 Homociclotrimerización de benzonitrilo

Para el experimento típico de la **Tabla 2**. En la caja de guantes se pesaron 660 mg de [(dippe)Ni(H)]₂ (1 mmol) y se midieron 20 mL de benzonitrilo (194 mmol). Se utilizó el benzonitrilo para disolver y trasvasar el dímero a un matraz Schlenk con barra de agitación magnética. La mezcla de reacción tenía un color café oscuro, y

durante el proceso de disolución, se observó un burbujeo. Se cerró el matraz y se sacó de la caja de guante. Fuera de la caja, se sumergió el matraz en un baño de aceite precalentado a 120°C, cada 24 h se sacaba del baño y se dejaba enfriar a temperatura ambiente antes de conectar el matraz Schlenk a la línea doble de vacío y gas inerte para tomar una alícuota de la mezcla de reacción que posteriormente se inyectaba al cromatógrafo de masas. Posteriormente se volvía a meter el matraz Schlenk al baño de aceite caliente. Tras tomar la muestra a las 72 h de reacción, se subió la temperatura del baño a 170 °C y se dejó reaccionar la mezcla por 72 h antes de tomar la última alícuota.

Para los experimentos de la **Tabla 3**. En la caja de guantes se pesaron 660 mg de [(dippe)Ni(H)]₂ (1 mmol) y se midieron 20 mL de benzonitrilo (194 mmol). Se utilizó el benzonitrilo para disolver y trasvasar al vaso del reactor. Se cerró el reactor y se sacó de la caja de guantes, una vez fuera, se presurizó con la cantidad marcada de H₂ y posteriormente se calentó con agitación mecánica continua en una mantilla a la temperatura marcada. Cuando transcurrieron 48 h se paró el calentamiento y se dejó enfriar el reactor. Una vez enfriado, se despresurizó el reactor y se filtró una alícuota de la mezcla de reacción a través de una columna de celita (tamaño de partícula 0.02-0.1mm) antes de inyectar la muestra al cromatógrafo.

Para los experimentos de las **Tabla 4 y 5**, se siguió un procedimiento similiar al de los experimentos de la **Tabla 3**, con la diferencia de que, para la **Tabla 4**, se pesó 520 mg de dippe (2 mmol), y para la **Tabla 5** 2.41g de

Hexadecilamina (10 mmol), que se disolvieron en benzonitrilo y se adicionaron a sus respectivas mezclas de reacción.

En los experimentos de la **Tabla 6**. En la caja de guantes se pesaron 132 mg de [(dippe)Ni(H)]₂ (0.2 mmol), 2 mmol de estabilizante y se midieron 5 mL de benzonitrilo (48.5 mmol). Se utilizó el benzonitrilo para disolver y trasvasar los sólidos a un matraz Schlenk con barra de agitación magnética. Se cerró el matraz y se sacó de la caja de guante. Fuera de la caja, se sumergió el matraz en un baño de aceite precalentado a 180°C por 48 h. Después de 48 h se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar el matraz Schlenk. Una vez enfriado, se despresurizó el reactor y se filtró una alícuota de la mezcla de reacción a través de una columna de Celita (tamaño de partícula 0.02-0.1mm) antes de inyectar la muestra al cromatógrafo.

6.3 Co-ciclotrimerización de alquinos y nitrilos

Para los experimentos de la **Tabla 7 y 9**. En la caja de guantes se pesaron 20 mg de [(dippe)Ni(H)]₂ (0.03 mmol), 0.3 mmol del alquino marcado y se midieron 10 mL de benzonitrilo (97 mmol). Se utilizó el benzonitrilo para disolver y trasvasar los sólidos a un matraz Schlenk con barra de agitación magnética. Se cerró el matraz y se sacó de la caja de guante. Fuera de la caja, se sumergió el matraz en un baño de aceite precalentado a la temperatura marcada por 69 h. Una vez transcurridas 69 h se suspendió el calentamiento y se dejó enfriar el matraz

Schlenk. Una vez enfriado, se filtró una alícuota de la mezcla de reacción a través de una columna de celita (tamaño de partícula 0.02-0.1mm) antes de inyectar la muestra al cromatógrafo.

Para los experimentos de la **Tabla 8**. En la caja de guantes se pesaron 3.9 mg de [(dippe)Ni(H)]² (0.006 mmol), 6.2 mg de fenilacetileno (0.06 mmol) y 18.8 mmoles del benzonitrilo a usar. Los nitrilos sólidos se trasvasaron con ayuda de un embudo para sólidos a un matraz Schlenk con barra de agitación magnética, se empleó de 0.5 a 1 mL de THF para disolver y trasvasar el precatalizador de níquel y el fenilacetileno al matraz Schlenk. El ciclohexancarbonitrilo, nitrilo líquido, se utilizó para disolver y trasvasar el complejo de níquel y el alquino al matraz Schlenk. Se cerró el matraz y se sacó de la caja de guantes. Fuera de la caja, se sumergió el matraz en un baño de aceite precalentado 140°C por 69 h. Tras 69 h se paró el calentamiento y se dejó enfriar el matraz Schlenk. Una vez enfriado, se filtró una alícuota de la mezcla de reacción a través de una columna de celita (tamaño de partícula 0.02-0.1mm) antes de inyectar la muestra al cromatógrafo.

- (1) Kishbaugh, T. L. S. Pyridines and Imidazopyridines with Medicinal Significance. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **2016**, 16, 3274–3302.
- (2) Krause, M.; Foks, H.; Gobis, K. Pharmacological Potential and Synthetic Approaches of Imidazo[4,5-b]pyridine and Imidazo[4,5-c]pyridine Derivatives. *Molecules* **2017**, *22* (3), 399-424.
- (3) Shah, D. R.; Modh, R. P.; Chikhalia, K. H. Privileged s-triazines: structure and pharmacological applications. *Futur. Med. Chem.* **2014**, *6* (4), 463-477.
- (4) Singla, P.; Luxami, V.; Paul, K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 39-57.
- (5) Yates, F. S. Pyridines and their Benzo Derivatives: (vi) Applications, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, **1984**; *2*, 511–524.
- (6) Shimizu, S.; Watanabe, N.; Kataoka, T.; Shoji, T.; Abe, N.; Morishita, S.; Ichimura, H. Pyridine and Pyridine derivatives, In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Elvers, B., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000; *30*, 557-589.
- Kalidhasan, S.; Dror, I.; Berkowitz, B. Atrazine degradation through PEI-copper nanoparticles deposited onto montmorillonite and sand. *Sci. Rep.* 2017, 7 (1), 1415.
- (8) Hill, M. D. Recent strategies for the synthesis of pyridine derivatives. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 12052-12062.

- (9) Frecentese, F.; Saccone, I.; Caliendo, G.; Corvino, A.; Fiorino, F.; Magli, E.; Perissutti, E.; Santagada, B. S. and V. Microwave Assisted Organic Synthesis of Heterocycles in Aqueous Media: Recent Advances in Medicinal Chemistry. *Med. Chem.* 2016, *12* (8), 720–732
- (10) Sheng, J.; Wang, Y.; Su, X.; He, R.; Chen, C. Copper-Catalyzed [2+2+2]
 Modular Synthesis of Multisubstituted Pyridines: Alkenylation of Nitriles with
 Vinyliodonium Salts. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2017, 56, 4824.
- (11) Broere, D.; Ruijter, E. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed [2+2+2]-Cyclo(co)trimerization Reactions. *Synthesis.* **2012**, *44*, 2639-2672.
- (12) Chopade, P. R.; Louie, J. [2+2+2] Cycloaddition reactions catalyzed by transition metal complexes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307-2327.
- (13) Trost, B. M. The Atom Economy A Search for Synthetic Efficiency *Science*. **1991**, *254*, 1471-1477.
- (14) Saito, S.; Yamamoto, Y. Recent advances in the transition-metal-catalyzed regioselective approaches to polysubstituted benzene derivatives *Chem. Rev.* 2000, *100*, 2901-2915.
- (15) Dale, J. W.; Bower, J.; Bagley, M. C. A New Modification of the Bohlmann-Rahtz Pyridine Synthesis *Synlett*, **2001**, *7*, 1149-1151.
- (16) Li, J. J. Guareschi--Thorpe condensation. In Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009; 270.
- (17) Li, J. J. Boger pyridine synthesis. In Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications; 5°, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014; 64–65.
- (18) Schumacher, J.; Mullican, M. D.; Patel, M.; Panek, J. S; Boger, D. L.
 Thermal Cycloaddition of 1,3,5-Triazine with Enamines: Regiospecific
 Pyrimidine Annulation. *J. Org. Chem.* **1984**, *47*, 2673-2675.
- (19) Li, J. J. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*; Wiley & Sons: United States of America, **2013**, 425-45,.
- (20) Kürti, L.; Czakó, B. Strategic application of Named Reactions in Organic Synthesis; Elsevier Academic Press, 2005, 80-81.
- (21) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. Metalated heterocycles and their applications in synthetic organic chemistry *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667
- (22) Donohoe, T. J.; Bower, J. F.; Basutto, J. A.; Fishlock, L. P.; Procopiou, P. A.; Callens, C. K. A. Ring-closing metathesis for the synthesis of heteroaromatics: evaluating routes to pyridines and pyridazines *Tetrahedron* 2009, 65, 8969-8980.
- (23) Shie, J. J.; Fang, J. M. Microwave-assisted one-pot tandem reactions for direct conversion of primary alcohols and aldehydes to triazines and tetrazoles in aqueous media. *J. Org. Chem.* **2007**, *7*2, 3141-3144.
- (24) Oudir, S.; Rigo, B.; Hénichart, J. P.; Gautret, P. A convenient method for the conversion of a carboxy group into a 4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine group:
 Application to N-benzylpyroglutamic acids *Synthesis.* **2006**, *17*, 2845-2848.
- (25) Blotny, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9507-9522.
- (26) Sheppard, W. A. Directing and activating effects of the cyano group. In *The Cyano Group*; Rappoport, Z. Ed; John Wiley & Sons, Ltd., **1970**; 209–237.

- (27) Wade, L. G. J. *Química Orgánica*, 5th.; Pearson Prentice Hall: Madrid, **2004**, 376, 378-382, 385-395, 952.
- (28) Habeeb, B. J. J.; Said, F. F.; Tuck, D. G. Direct electrochemical synthesis of cationic complexes *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1981**, 118-120.
- (29) Wright, T. C.; Wilkinson, G. (η²-Acetonitrile)bis(η⁵- cyclopentadienyl)molybdenum(II): The First Structurally Characterized Complex containing an η²-Nitrile Ligand. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1986**, 2017-2019
- (30) Mozzon, M.; Bertani, R.; Michelin, R. A. Reactions of transition metalcoordinated nitriles. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, *147*, 299-338.
- (31) Rach, S. F.; Kühn, F. E. Nitrile Ligated Transition Metal Complexes with Weakly Coordinating Counteranions and Their Catalytic Applications *Chem. Rev.* 2009, *109*, 2061-2080.
- (32) Kiplinger, J. L.; Arif, A. M.; Richmond, T. G. Influence of π -conflict on structure and reactivity. Comparative study of η^2 -nitriles and η^2 -alkynes as four-electron donor ligands in tungsten(II) fluoride carbonyl systems *Organometallics* **1997**, *16*, 246-254.
- (33) Arévalo, A.; Brunkan, N. M.; Jones, W. D.; García, J. J. Cleavage of carboncarbon bonds in alkyl cyanides using nickel(0) Organometallics 2004, 23, 3997-4002.
- (34) Garcia, J. J.; Brunkan, N. M.; Jones, W. D. Cleavage of Carbon-Carbon Bonds in Aromatic Nitriles Using Nickel(0) *J. Am. Chem. Soc* 2002, *124*, 9547-9555.

- (35) Ates, A.; Li, T.; García, J. J.; Jones, W. D. Experimental and Theoretical Examination of C - CN Bond Activation of Benzonitrile Using Zerovalent Nickel, Organometallics 2008, 27, 3811-3817
- (36) Tobisu, M.; Chatani, N. Catalytic reactions involving the cleavage of carboncyano and carbon-carbon triple bonds. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 300-307.
- (37) Hartwig, J. F.; Organotransition metal chemistry From Bonding to Catalysis.
 University Science Books: Estados Unidos, 2010, 51-52, 361-362, 427-428, 434-435.
- (38) Reger, D. L.; Belmore, K. A.; Mintz, E.; Mcelligott, P. J. Nucleophilic addition reactions with iron η²-alkyne derivatives. Synthesis and investigation of CpFeCO(L)(η¹-alkenyl)(L= PPh₃, P(OPh)₃) Complexes. **1984**, *3*, 134-140.
- (39) Huggins, J. M., Bergman, R.G. Mechanism, regiochemistry, and stereochemistry of the insertion reaction of alkynes with methyl(2,4pentanedionato)(triphenylphosphine)nickel. A cis insertion that leads o trans kinetic products. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3002-3011.
- (40) Patil, N. T.; Singh, V. Alkyne hydroamination triggered cyclizations: A powerful tool for the construction of biologically important structural motifs. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 419-432.
- (41) Lim, D. S. W.; Anderson, E. A. Synthesis of vinylsilanes. *Synthesis.* 2012, 44, 983-1010.
- (42) Ager, D. Homogeneous Catalytic Hydrogenation of C=C and CEC. In *Comprehensive Organic Synthesis*; 2°, Knochel, P., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **2014**; 605–631.

- (43) Kochi, T.; Kakiuchi, F. Transition-metal-catalyzed carbon-carbon bond formation via carbon-hydrogen bond cleavage *Synthesis*. **2008**, *19*, 3013-3039.
- (44) Berthelot, P.E.M. Les Polymères de l'acétylène. Deuxième partie C.R.Hebd. Seances Acad. Sci., 1866, 63, 479.
- (45) Schweckendiek, W. J., Reppe, W. Cyclisierende polymerisation von acetylene. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104
- (46) Brahmachary, E.; Lahiri, K.; Kotha, S. Transition metal catalyzed [2+2+2] cycloaddition and application in organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 22, 4741-4767.
- (47) Oliveros-cruz, S.; García, J. J.; Arevalo, A. Synthesis of α-pyrones by catalytic oxidative coupling of terminal alkynes and carbon dioxide *J. Organomet. Chem.* **2017**, *831*, 20-24.
- (48) Kumar, P.; Prescher, S.; Louie. A serendipitous discovery: Nickel catalyst for the cycloaddition of diynes with unactivated nitriles. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, *50*, 10694-10698.
- (49) Duong, H. A.; Cross, M. J.; Louie, J. Nickel-catalyzed cycloaddition of alkynes and isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11438-11439.
- (50) Gesing, E. R. F.; Groth, U.; Vollhardt, K. P. C. Iron-Catalyzed Cocyclization of adiponitriles with nitriles: A new synthesis of fuses 1,2,4-triazines. *Synthesis.* **1984**, *4*, 351-353.
- (51) Davidson, J. L.; Preston, P. N. Use of Transition Organometallic Compounds in Heterocyclic Synthesis. In *Advances in heterocyclic*

70

chemistry.; Katritzke, A. R. Ed; Academic Press, Inc., 1982; 30, 396.

- (52) Heldt, W. Z. Trimerization of benzonitrile to sym-triazine on degassed Raney Nickel surfaces, *J. Organomet. Chem.* **1966**, *6*, 292-293
- (53) Ma, X.; Han, K. I.; Gitua, J. N.; Krüger, C.; Eisch, J. J. Mechanistic comparison of the nickel(0)-catalyzed homo-oligomerization and co-oligomerization of alkynes and nitriles *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *1*, 77-88.
- (54) Varela, J. a.; Saá, C. Construction of pyridine rings by metal-mediated [2 + 2
 + 2] cycloaddition *Chem. Rev.* 2003, *103*, 3787-3801.
- (55) Shaaban, M. R.; El-Sayed, R.; Elwahy, A. H. M. Construction of fused heterocycles by metal-mediated [2+2+2] cyclotrimerization of alkynes and/or nitriles *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6095-6130.
- (56) Hapke, M., Heller, B. The fascinating construction of pyridine rings systems by transition metal-catalysed [2+2+2] cycloaddition reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1085-1094.
- (57) Orian, L.; Stralen, J. N. P. Van; Bickelhaupt, F. M. Cyclotrimerization Reactions Catalyzed by Rh (I) Half-Sandwich Complexes : a Mechanistic Density Functional Study *Organometallics* **2007**, *26*, 3816-3830.
- (58) Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, H.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Itoh, K.; Yamamoto, Y. Cp*RuCl-Catalyzed [2+2+2] Cycloadditions of r,ω-Diynes with Electron-Deficient Carbon-Heteroatom Multiple Bonds Leading to Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 605-613.
- (59) Dazinger, G.; Torres-Rodrigues, M.; Calhorda, M. J.; Costa, P. J. J.; Kirchner, K. Formation of pyridine from acetylenes and nitriles catalyzed by RuCpCl, CoCp, and RhCp derivatives - A computational mechanistic study

J. Organomet. Chem. 2006, 691, 4434-4445.

- (60) Dahy, A. A.; Koga, N. Theoretical study of formation of pyridines by interaction of a cobaltacyclopentadiene with model nitriles (hydrogen cyanide or trifluoroacetonitrile): Electronic effects of nitriles on the reaction mechanism *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2240-2250.
- (61) Garcia, P.; Moulin, S.; Mielo, Y.; Leboeuf, D.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. Synthesis of tricyclic fused 3-aminopyridines through intramolecular Co^I-catalyzed [2+2+2] cycloaddition between ynamides, nitriles, and alkynes *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2129-2139.
- (62) Bönnemann, H. Cobalt-Catalyzed Pyridine Syntheses from Alkynes and Nitriles *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1978**, *17*, 505-515.
- (63) McCormick, M. M.; Duong, H. A.; Zuo, G.; Louie, J. A nickel-catalyzed route to pyridines. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5030-5031.
- (64) Stolley, R. M.; MacZka, M. T.; Louie, J. Nickel-catalyzed [2+2+2]
 cycloaddition of diynes and cyanamides *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 3815-3824.
- (65) Stolley, R. M.; Duong, H. a; Louie, J. Mechanistic Evaluation of the Ni(IPr)₂ Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Nitriles To Afford Pyridines:
 Evidence for the Formation of a Key η¹-Ni(IPr)₂ (RCN) Intermediate
 Organometallics 2013, 32, 4952-4960.
- (66) Zhong, Y.; Spahn, N. A.; Stolley, R. M.; Nguyen, M. H.; Louie, J. 3,5 Disubstituted 2-Aminopyridines Via Nickel-Catalyzed Cycloaddition of
 Terminal Alkynes and Cyanamides. *Synlett* **2015**, *26*, 307-312.

- (67) Bokach, N. A.; Kukushkin, V. Y. Coordination chemistry of dialkylcyanamides: Binding properties, synthesis of metal complexes, and ligand reactivity *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2293-2316.
- (68) You, X.; Xie, X.; Wang, G.; Xiong, M.; Sun, R.; Chen, H.; Liu, Y. Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Alkyne-Nitriles with Alkynes Assisted by Lewis Acids: Efficient Synthesis of Fused Pyridines *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 16765-16769.
- (69) Wang, G.; You, X.; Gan, Y.; Liu, Y. Synthesis of δ- and α-Carbolines via Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Functionalized Alkyne-Nitriles with Alkynes *Org. Lett.* **2017**, *19*,110-113
- (70) Garduño, J. A.; Arévalo, A.; García, J. J. Bond and small-molecule activation with low-valent nickel complexes. *Dalton Trans.*, **2015**. *44*, 131419-131438
- (71) Zerecero-Silva, P.; Reyes-Rios, G.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R.; García, J. J. One-pot synthesis of imidazoles from aromatic nitriles with nickel catalysts. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10121-10123.
- (72) Chen, X.; Narayanan, R.; El-Sayed, M. A.; Burda, C. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes *Chem. Rev.* 2005, *105*, 1025-1102.
- (73) Pachón, L. D.; Rothenberg, G. Appl. Organomet. Chem. 2008, 22 (6), 288.
- (74) Goesmann, H.; Feldmann, C. Nanoparticulate functional materials. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49*, 1362-1395.
- (75) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. Ruthenium(II)-catalyzed selective intramolecular [2 + 2 + 2] alkyne cyclotrimerizations. *J. Am. Chem.*

Soc. 2003, 125, 12143-12160.

- (76) Atesin, T.A., Li, T., Lachaize, S., Brennenessel, W. W., García, J.J., Jones,
 W.D. Experimental and theoritical examination of C-CN and C-H bond activations of acetonitrile using zerovalent nickel. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, *126*, 7562-7569.
- (77) Tamaru, Y. The Structure, Reactivity, and Electronic Configuration of Nickel-Complexes. In *Modern Organonickel Chemistry*. Masyuyama, Y. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; Weinheim, **2006**; 11-16.
- (78) Wilkinson, G.; Cotton, F. A. Advanced Inorganic Chemistry, 5th; Wiley-Interscience: Estados Unidos, **1988**, 741-755.
- (79) Crabtree, R. H. Phosphines. In *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; 6th; Wiley-Interscience: Estados Unidos **2014**, 109-110.
- (80) Zhao, P. Hartwig, J. F. Insertions of ketones and nitriles into organorhodium(I) complexes and β-hydrocarbyl eliminations from rhodium(I) alkoxo and iminyl complexes. *Organometallics*. **2008**, *27*, 4749-4757.
- (81) Vicic, D. A.; Jones, W. D. Room-Temperature desulfurization of dibenzothiophene mediated by [(i-Pr₂PCH₂)₂NiH]₂ J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10855-10856.
- (82) Cloke, F. G. N.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K.; Gibson, V. C. Co-condensation of molybdenum atoms with the bulky tertiary diphosphine 1,2-bis(di-isopropylphosphino)ethane: the molecular structure of [MoH₄(Prⁱ₂PCH₂CH₂PPrⁱ₂)₂] *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1988**, 2227-2229.

 (83) Tlahuext-Aca, A.; Hernández-Fajardo, O.; Arévalo, A.; García, J. J.
 Synthesis of tetra-substituted imidazoles and 2-imidazolines by Ni(0)catalyzed dehydrogenation of benzylic-type imines. *Dalton Trans.* 2014, 43, 15997-16005.

Cromatogramas y espectros selectos

Experimentos Homociclotrimerización





Experimentos Co-ciclotrimerización

a) Efecto Temperatura



Figura 6. Cromatograma reacción co-ciclotrimerización de nitrilos con alquinos con temperatura óptima.

b) Variando nitrilos



Figura 7. Cromatograma ejemplo de co-ciclotrimerización con nitrilo aromático.



c) Variando alquinos



electroatractor.



Figura 10. Cromatograma ejemplo de co-ciclotrimerización con alquino aromático con sustituyente electrodonador.



Figura 11. Cromatograma ejemplo de co-ciclotrimerización con alquino alifático.

Espectros de masas[†]





m/z 309 [M⁺]; 206 [M⁺-C₇H₅N]; 194 [M⁺-C₇H₁₅N₂]; 103 [M⁺-C₁₄H₁₀N₂]; 77 [C₆H₅]; 52 [C₄H₄]

b) trifenilpiridina



m/z 307 [M^{+*}]; 281 [M^{+*}-C₂H₂]; 230 [M^{+*}-C₅H₅]; 204 [M^{+*}-C₇H₅N]; 103 [C₇H₅N]

⁺ Con los compuestos piridina y pirimidina, no se identificó cuál de los posible regioisómeros se formó durante la síntesis. Solo se muestra un posible regiosiómero por fines ilustrativos

c) (4-Fluorofenil)difenilpiridina



m/z 325 [M+⁺]; 296 [M+⁺-F]; 248 [M+⁺-C₆H₅]; 230 [M+⁺-C₆H₄F]; 121 [C₇H₄NF]

d) (4-trifluorometilfenil)difenilpiridina



m/z 375 [M^{+*}]; 374 [M^{+*}-H]; 356 [M^{+*}-F]; 306 [M^{+*}-CF₃]; 230 [M^{+*}-C₇H₄F₃]; 171 [C₈H₄F₃N]; 102 [C₈H₆]

e) (3-piridil)difenilpiridina





f) bis(3-piridil)fenilpirimidina



m/z 310 [M^{+*}]; 283 [M^{+*}-CHN]; 206 [M^{+*}-C₆H₄N₂]; 154 [C₁₀H₆N₂]; 104 [C₆H₄N₂]

g) (4-piril)difenilpiridina



m/z 308 [M+⁺]; 307 [M+⁺-H]; 281 [M+⁺-CHN]; 229 [M+⁺-C₅H₅N]; 206 [M+⁺-C₈H₆]; 104 [C₆H₄N₂]



h) bis(4-piridil)fenilpirimidina



m/z 310 [M^{+*}]; 283 [M^{+*}-CHN]; 206 [M^{+*}-C₆H₄N₂]; 154 [C₁₀H₆N₂]; 104 [C₆H₄N₂]; 102 [C₈H₆]; 77 [C₆H]

243 [$M^{+-}C_5H_{10}$]; 133 [C_8H_7NO]

m/z→ m/z→ m/z 367 [M+⁺]; 336 [M+⁺-CH₃O]; 290 [M+⁺-C₆H₅]; 260 [M+⁺-C₇H₇O]; 258 [M+⁺-C₄H₇];



j) bis(4-metoxifenil)fenilpiridina

i) (ciclohexil)difenilpiridina

[M⁺·C₅H₁₀]; 230 [M⁺·C₆H₁₁]; 204 [M⁺·C₇H₁₁N]; 178 [C₁₄H₁₀]; 102 [C₈H₆]



m/z 343 [M⁺[•]]; 324 [M⁺[•]-F]; 266 [M⁺[•]-C₆H₅]; 224 [M⁺[•]-C₇H₄FN]; 121 [C₇H₄FN]; 103 [C₇H₅N]



I) bis(4-fluorolfenil)fenilpiridina

243 [M⁺-C₅H₁₀]; 207 [M⁺-C₁₀H₉]; 167 [C₁₂H₉N]; 116 [C₉H₉]

m/z 335 [M+⁺]; 320 [M+⁺-CH₃]; 281 [M+⁺-C₄H₆]; 244 [M+⁺-C₇H₇]; 258 [M+⁺-C₄H₇];



k) bis(p-tolil)fenilpiridina

m) bis(4-trifluorometilfenil)fenilpiridina



m/z 443 [M^{+*}]; 424 [M^{+*}-F]; 374 [M^{+*}-CF₃]; 279 [M^{+*}-C₇H₄F₂]; 152 [C₁₁H₇N]; 103 [C₇H₅N]

n) bis(bencil)fenilpiridina



m/z 335 [M^{+*}]; 334 [M^{+*}-H]; 258 [M^{+*}-C₆H₅]; 244 [M^{+*}-C₇H₇]; 167 [C₁₂H₉N]; 153 [C₁₁H₇N]; 114 [C₉H₄]

o) fenildihexilpiridina

