



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**REACTIVIDAD DE CIANOPIRIDINAS COORDINADAS A
NÍQUEL (0): ALCOHÓLISIS CATALÍTICA Y CICLACIÓN EN
ATMÓSFERA REDUCTORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

JORGE ANTONIO GARDUÑO ROJAS



MÉXICO, D.F.

AÑO 2014



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: M. EN C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE

SECRETARIO: DR. IVÁN CASTILLO PÉREZ

1er. SUPLENTE: DR. JUAN PABLO SAUCEDO VÁZQUEZ

2º SUPLENTE: DRA. CARMELA CRISÓSTOMO LUCAS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 304, EDIFICIO B, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
INORGÁNICA Y NUCLEAR, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Juventino José García Alejandre

SUSTENTANTE:

Jorge Antonio Garduño Rojas

Abreviaturas y simbología

4CNP _y	4-cianopiridina
3CNP _y	3-cianopiridina
2CNP _y	2-cianopiridina
dippe	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dcype	1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
P(OPh) ₃	Trifenilfosfito
CG-EM	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas
RMN- ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN- ³¹ P{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo desacoplada de Protón
RMN- ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono desacoplada de Protón
Cy	Ciclohexilo
Bn	Bencilo
Me	Metilo
OMe	Metoxi
Py	Piridilo
ⁱ Pr	Isopropilo
^t Bu	<i>Tert</i> -butilo
Ph	Fenilo
h	Horas
THF	Tetrahidrofurano

μ	Ligante puente
η	Hapticidad
κ	Kappa, se utiliza para heteroátomos
σ	Sigma, enlace
π	Pi, enlace
β	Beta, posición del sustituyente
Δ	Calentamiento
Å	Angstrom
δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
s	Singulete
d	Doblete
br s	Señal ancha
m	Multiplete
v	Frecuencia vibracional
psi	Libra por pulgada cuadrada
n.d.	No detectado

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Coordinación de nitrilos a centros metálicos	4
2.2. Adición de nucleófilos próticos a nitrilos coordinados	6
2.3. Adición de alcoholes a nitrilos	7
2.4. Adición de alcoholes a nitrilos coordinados: reacciones estequiométricas	12
2.4.1. Reacciones en centros de platino	12
2.4.2. Reacciones en centros de paladio	12
2.4.3. Reacciones en centros de níquel	13
2.5. Adición de alcoholes a nitrilos: reacciones catalíticas	18
2.6. Hidrogenación de nitrilos	20
2.7. Reducción de 2- y 4-cianopiridina	23
2.8. Inserción de nitrilos en enlaces metal alquilo y metal arilo	24
2.9. Importancia del imidazol y sus derivados	26
2.10. Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituidos	27
2.11. Síntesis de imidazoles mediada por metales de transición a partir de sustratos que contienen el fragmento C≡N	29
2.12. Síntesis de 2,4,5-trispiridilimidazoles	31
2.13. Uso de complejos de níquel (0) en la activación y funcionalización de nitrilos	33
3. Objetivos	38
4. Hipótesis	40
5. Resultados y discusión	42
5.1. Alcohólisis catalítica de cianopiridinas	43
5.1.1. Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ-H)] ₂	43
5.1.2. Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [Ni(cod) ₂] y los ligantes dppe y P(OPh) ₃	48

5.1.3. Adición de metanol a 2-cianopiridina en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ ó $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y $\text{P}(\text{OPh})_3$	49
5.1.4 Influencia del cambio en la estequiometría $[\text{Ni}(\text{cod})_2]:\text{P}(\text{OPh})_3$ en la adición de metanol a 2- y 4-cianopiridina	50
5.1.5. Adición de metanol a 3-cianopiridina en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ ó $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y $\text{P}(\text{OPh})_3$	52
5.1.6. Adición de etanol e isopropanol a 2-cianopiridina y metanólisis de 2-cianoquinolina	53
5.1.7. Perspectivas: síntesis de amidinas a partir de iminoésteres	55
5.2. Ciclación de cianopiridinas en atmósfera reductora	56
5.2.1. Reactividad de cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$	56
5.2.2. Reactividad de 2- y 3-cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y dcype	62
5.2.3. Reactividad de 2-cianopiridina a distintas concentraciones en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$	63
5.2.4. Reactividad de cianopiridinas en EtOH, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$	66
6. Conclusiones	70
7. Sección experimental	73
7.1. Consideraciones generales	74
7.2. Reacción de 4CNPY con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ en cantidades estequiométricas	75

7.3.	Reacciones con metanol	75
7.3.1.	Reacción catalítica de n-CNP _y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en reactor Parr. Uso de [(dippe)Ni(H)] ₂	75
7.3.2.	Reacción catalítica de n-CNP _y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [(dippe)Ni(H)] ₂ .	76
7.3.3.	Reacción catalítica de n-CNP _y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [Ni(cod) ₂] y dppe.	76
7.3.4.	Reacción catalítica de n-CNP _y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [Ni(cod) ₂] y P(OPh) ₃ .	77
7.3.5.	Análisis de crudos de reacción por CG-EM	77
7.3.6.	Caracterización del producto 2b	77
7.3.7.	Uso de isonicotinimidato de metilo en la síntesis de amidinas	78
7.4.	Reacciones de hidrogenación	78
7.4.1.	Hidrogenación de n-CNP _y (n = 2, 3 ó 4) en reactor Parr. Uso de [(dippe)Ni(H)] ₂ .	78
7.4.2.	Hidrogenación de n-CNP _y (n = 2 ó 3) en reactor Parr. Uso de [Ni(cod) ₂] y dppe o [Ni(cod) ₂] y dcype.	79
7.4.3.	Análisis de crudos de reacción por CG-EM	80
7.4.4.	Caracterización del producto 1d	80
8.	Anexos	81
9.	Bibliografía	114

1. Introducción

Los nitrilos son moléculas cuya funcionalidad está dada por un triple enlace carbono nitrógeno. Estos compuestos son interesantes, entre otras cosas porque son bloques de construcción para la formación de nuevos enlaces carbono carbono o carbono heteroátomo, así como para la obtención de heterociclos de alto valor agregado.

Pese a la polarización que existe en el triple enlace del nitrilo, el carácter electrofílico del carbono no es suficiente para que reaccione de forma apreciable con una variedad de nucleófilos. No obstante existe la posibilidad de formar compuestos de coordinación y organometálicos en los que el nitrilo se encuentre activado hacia ciertas transformaciones. [1]

Los metales de transición ofrecen la posibilidad de efectuar diversas transformaciones orgánicas a nivel catalítico. En este sentido, el uso extendido de catalizadores de paladio en síntesis orgánica ha impulsado el interés por desarrollar sistemas basados en níquel, incluyendo aquéllos que utilizan este metal en estado de oxidación (0). [2] Entre las razones puede destacarse su costo más bajo respecto al paladio, la alta reactividad de los complejos de níquel en la activación de sustratos, y el poco conocimiento generado sobre el uso de catalizadores de níquel (0) respecto a aquéllos de paladio. Esto último representa un nuevo enfoque para llevar a cabo procesos tanto conocidos como novedosos, de interés para la academia y la industria.

Las reacciones estudiadas en este trabajo fueron la alcoholisis de nitrilos y la ciclación de nitrilos en atmósfera reductora, ambas catalizadas por complejos de níquel (0). Los sustratos utilizados fueron las 2-, 3- y 4-cianopiridinas. Los productos de la alcoholisis fueron los correspondientes iminoésteres, imidatos o iminoéteres, útiles como intermediarios en la síntesis de heterociclos. Los

productos de mayor interés en la reacción de ciclación son los 2,4,5-tris(piridin-2-, -3- ó -4-il)imidazoles, pues estos son de interés en el ámbito farmacéutico.

2. Antecedentes

2.1. Coordinación de nitrilos a centros metálicos

Los nitrilos libres que no poseen grupos fuertemente electroattractores son poco reactivos e incluso inertes en procesos tales como la adición de nucleófilos. Estas moléculas se pueden activar si se utilizan como ligantes en compuestos de coordinación o en compuestos organometálicos. Los nitrilos activados son valiosos para la formación de compuestos con enlaces C-O, C-N, C-C, C-S y C-P. [3]

Los nitrilos, $R-C\equiv N$, constituyen una familia importante de ligantes. Dado su carácter donador σ y su capacidad de aceptación π , la labilidad de los nitrilos los hace útiles como precursores de otros compuestos de coordinación y organometálicos mediante reacciones de sustitución de ligantes. Las reacciones de inserción y acoplamiento, así como los ataques nucleofílicos y electrofílicos a nitrilos coordinados, permiten convertir a los ligantes originales en nuevos ligantes orgánicos. [4]

Los complejos de metales de transición con nitrilos tienen aplicación en la obtención de compuestos con actividad antitumoral. Ejemplo de esto es el compuesto *trans*- $[PtCl_2\{NH=C(OMe)Me\}_2]$, que se obtiene a partir del ataque nucleofílico de metanol a los nitrilos coordinados en $[PtCl_2(NCMe)_2]$. El ligante resultante del ataque nucleofílico del alcohol al nitrilo es el imidato. Los nitrilos coordinados también tienen aplicación en procesos catalíticos; por ejemplo, la hidrólisis catalítica de nitrilos se utiliza para la producción a gran escala de acrilamida y de nicotinamida. [5]

Los nitrilos pueden interactuar con centros metálicos de distintas maneras. La **Figura 1** muestra los tres modos de coordinación de estos ligantes.

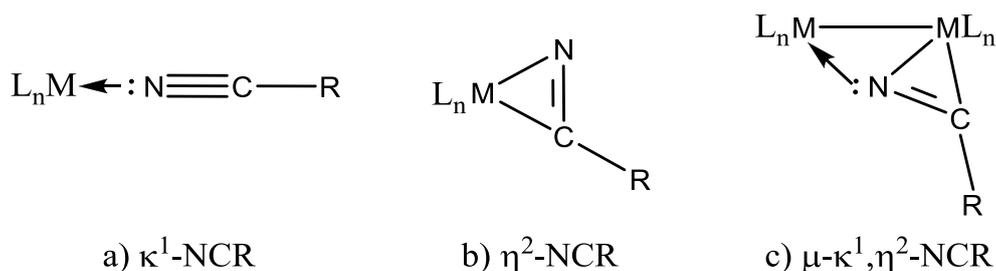


Figura 1. Modos de coordinación de nitrilos a centros metálicos: a) σ -interactuante, b) π -interactuante y c) σ, π -interactuante. [4]

El modo de coordinación terminal por nitrógeno, con notación κ^1 -NCR, es el más común e involucra la formación de un enlace σ en el cual participa el par electrónico libre del heteroátomo. Este modo de coordinación usualmente implica un incremento en la frecuencia de estiramiento del enlace $C\equiv N$, pero en muchos complejos el número de onda correspondiente a dicha vibración prácticamente no cambia y en algunos casos disminuye desde 20 hasta 100 cm^{-1} por debajo del valor observado en el nitrilo libre. [4] Lo último se ha atribuido a la retrodonación que se establece entre los orbitales d llenos del metal y los orbitales disponibles π^* del nitrilo. Esto se ha observado en complejos con metales en bajo estado de oxidación.

El modo de coordinación lateral, con notación η^2 -NCR, involucra un decremento en la frecuencia de estiramiento del enlace $C\equiv N$, de hasta 500 cm^{-1} . Los datos estructurales para complejos de este tipo indican un marcado carácter sp^2 en el ligante. [6] En este modo de coordinación los orbitales π , de enlace, son los donadores de la densidad electrónica, mientras que los orbitales π^* , de antienlace, pueden aceptar electrones por retrodonación, ocurriendo ésta a través de una interacción de tres centros. [7]

El modo de coordinación mixto, con notación μ - κ^1, η^2 -NCR, se establece mediante la interacción del par electrónico libre del nitrógeno con un centro metálico, mientras que otro centro metálico

interactúa con el mismo nitrilo de forma lateral. Este tipo de enlace se establece en sistemas di o polinucleares. En la **Figura 2** se muestra un ejemplo de cada uno de los modos de coordinación descritos; las **Figuras 2b** y **2c** muestran los primeros complejos de su tipo caracterizados estructuralmente.

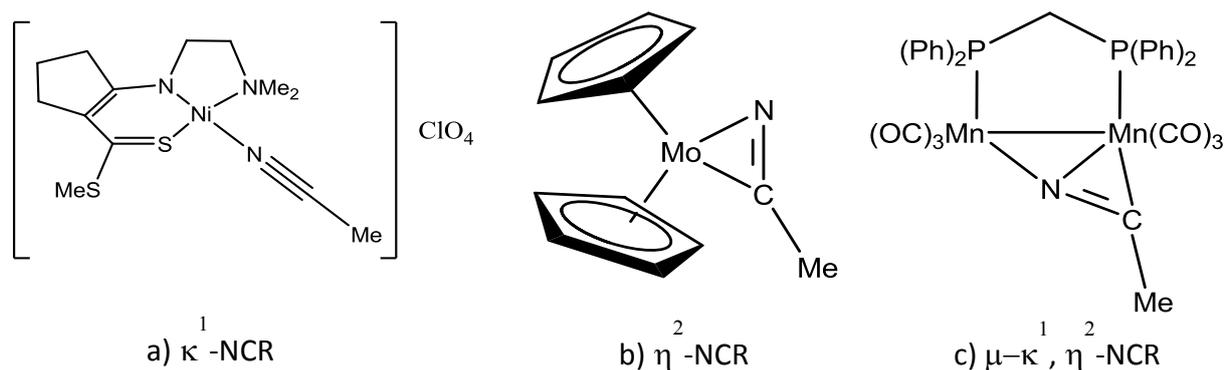
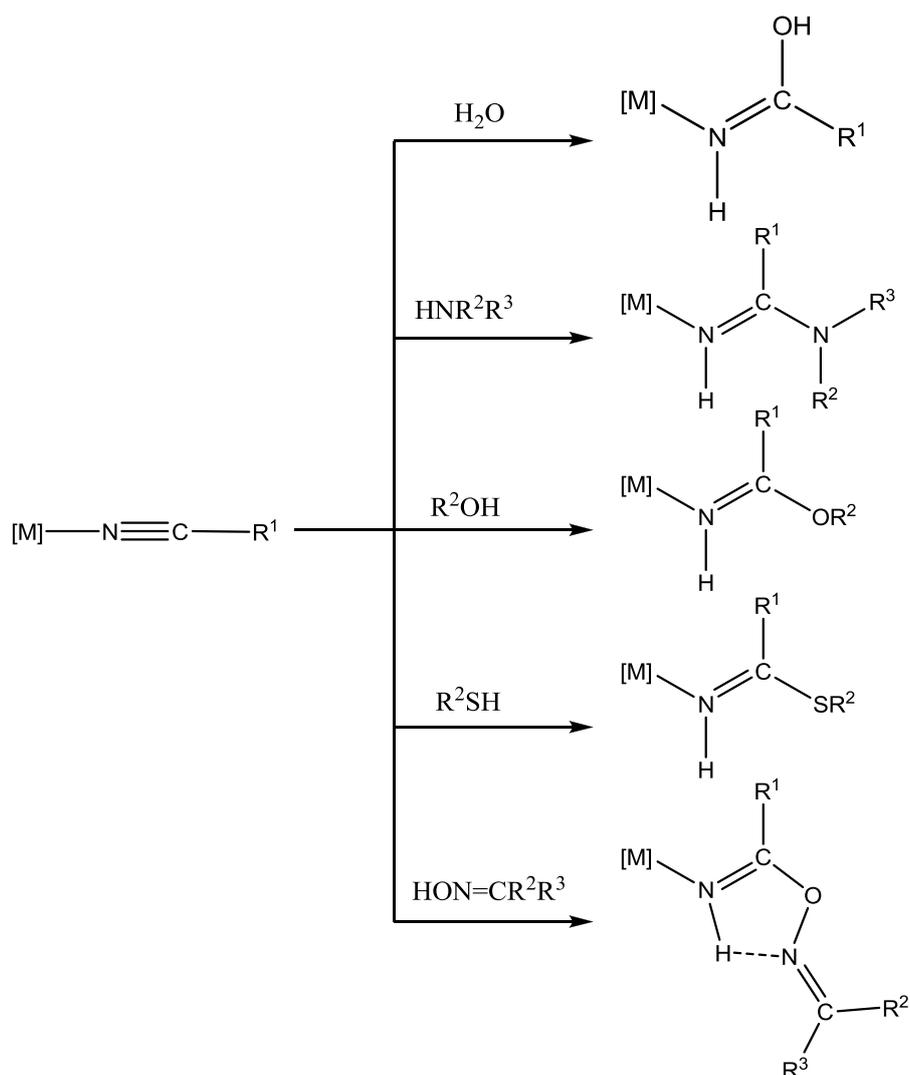


Figura 2. Ejemplos de los modos de coordinación de nitrilos a centros metálicos. [9, 6, 8]

2.2. Adición de nucleófilos próticos a nitrilos coordinados

Entre las reacciones en las que participan los nitrilos coordinados, las reacciones de adición nucleofílica son de gran importancia. El uso de sustancias tales como agua, aminas, alcoholes, tioles, hidrazinas y oximas, en presencia de nitrilos coordinados a un centro metálico, conduce a la adición del nucleófilo sobre el átomo de carbono del fragmento $C\equiv N$. Esto está acompañado generalmente de la migración del protón desde el nucleófilo hacia el átomo de nitrógeno. El **Esquema 2** ejemplifica algunas de estas reacciones. Los nitrilos coordinados a metales en alto estado de oxidación suelen ser más reactivos que aquéllos que forman complejos con metales en bajo estado de oxidación.



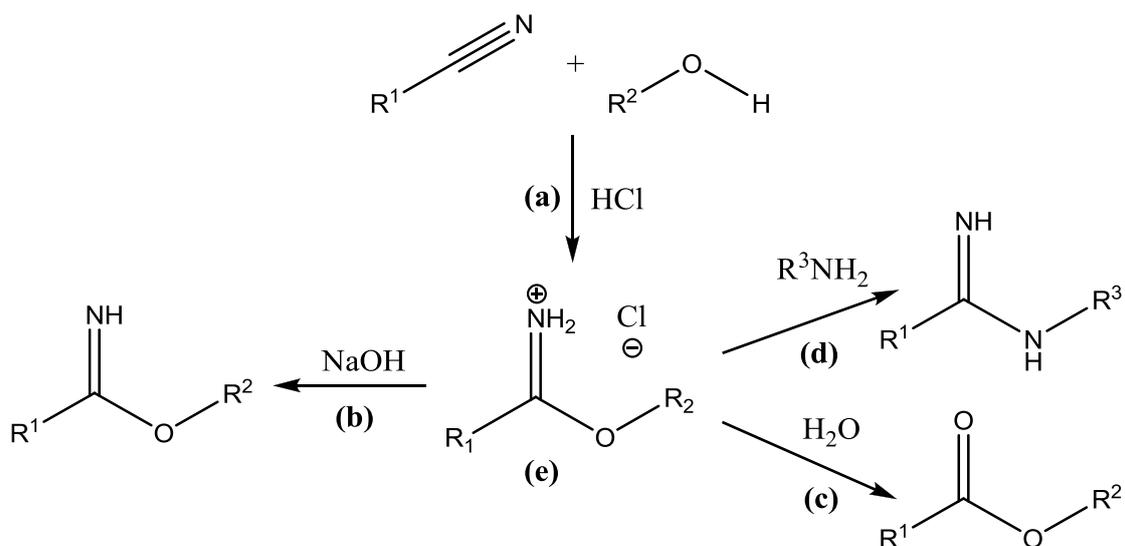
Esquema 2. Adición de nucleófilos próticos a nitrilos coordinados. [5]

2.3. Adición de alcoholes a nitrilos

La adición de alcoholes a nitrilos se informó por primera vez por Pinner, [3,10] quien desarrolló una ruta general para preparar clorhidratos de iminoéster a partir del nitrilo correspondiente en medio alcohólico saturado con cloruro de hidrógeno (**Esquema 3**). Éste método presenta desventajas prácticas, aunado al hecho de que es poco útil para sustratos sensibles en medio ácido.

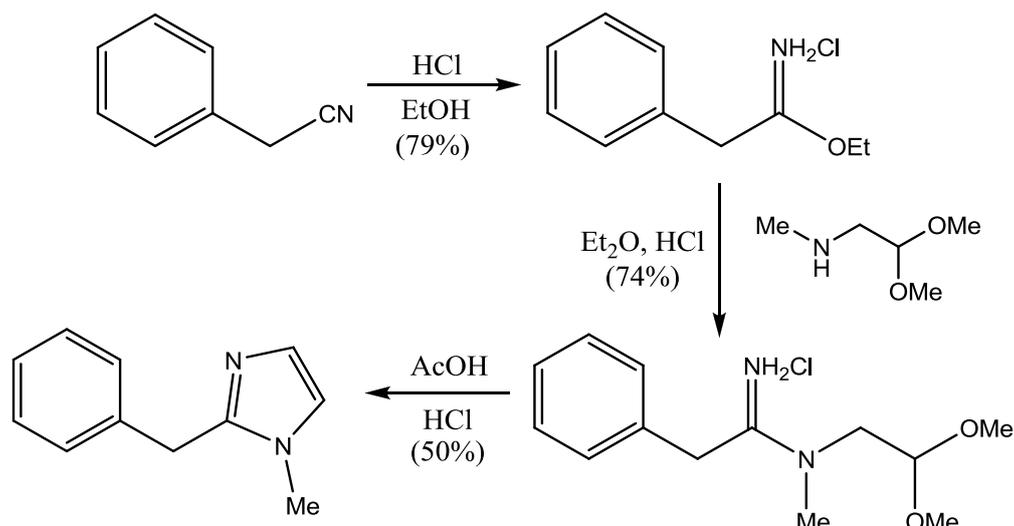
Los clorhidratos de iminoéster son intermediarios de interés en la síntesis de ésteres, amidinas, imidazoles, entre otros productos de

valor agregado. A partir del clorhidrato de iminoéster, se puede obtener el iminoéster por neutralización; sin embargo, la reacción es difícil de controlar y en numerosas ocasiones ocurre la hidrólisis para formar el éster correspondiente, [11] como se muestra en el **Esquema 3**. El clorhidrato de iminoéster también puede sufrir una reacción de aminólisis para formar amidinas.



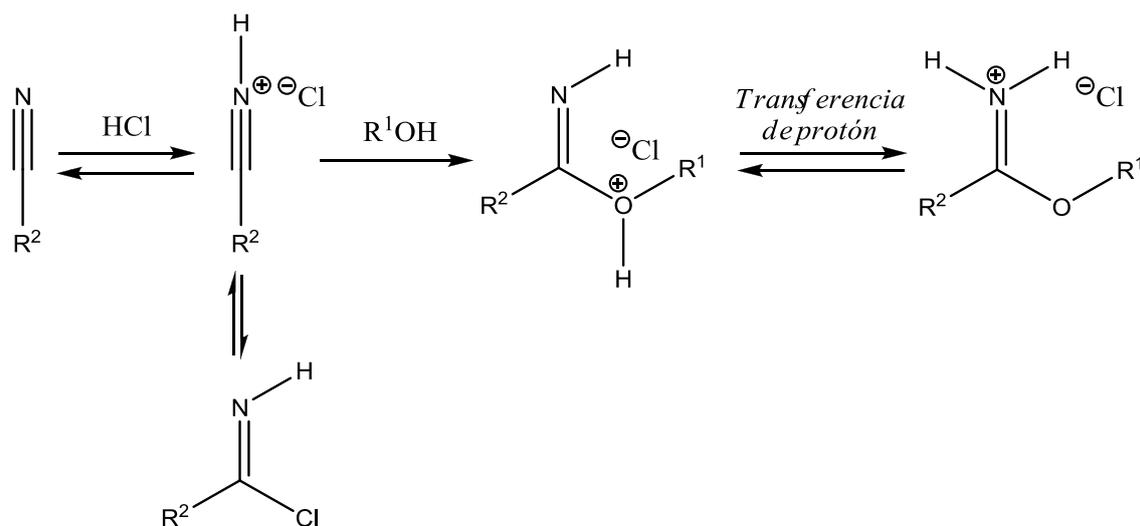
Esquema 3. Reacción de Pinner (a), reacciones de neutralización (b), hidrólisis (c) y aminólisis (d) del clorhidrato de iminoéster (e).

El **Esquema 4** presenta un método para la síntesis de imidazoles 1,2-disustituídos a partir de un clorhidrato de iminoéster y un α -aminoacetal. [12] Entre las limitantes de este protocolo se encuentra la formación de las sales de imidato, la cual requiere de tiempos prolongados, hasta semanas; se obtienen con rendimientos muy variables y además, son intermediarios altamente higroscópicos proclives a la descomposición.



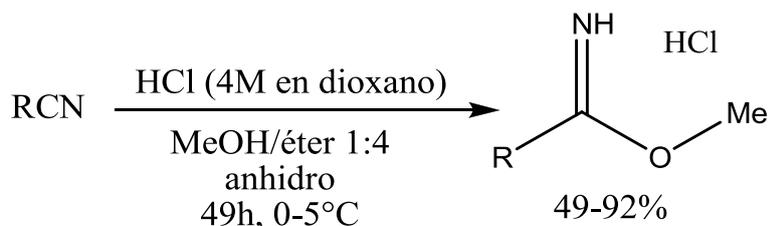
Esquema 4. Síntesis de imidazoles 1,2-disustituídos a partir de clorhidratos de iminoéster. [12]

El mecanismo propuesto para la formación de clorhidratos de iminoéster a partir de nitrilos y alcoholes en medio ácido se muestra en el **Esquema 5**. El cloruro de nitrilio activado es susceptible de sufrir el ataque nucleofílico del alcohol. La posterior transferencia de protón conduce a la obtención del clorhidrato de iminoéster. La formación de un cloruro de carbonimidóilo en equilibrio con el nitrilio no interfiere en el curso de la reacción. [13]



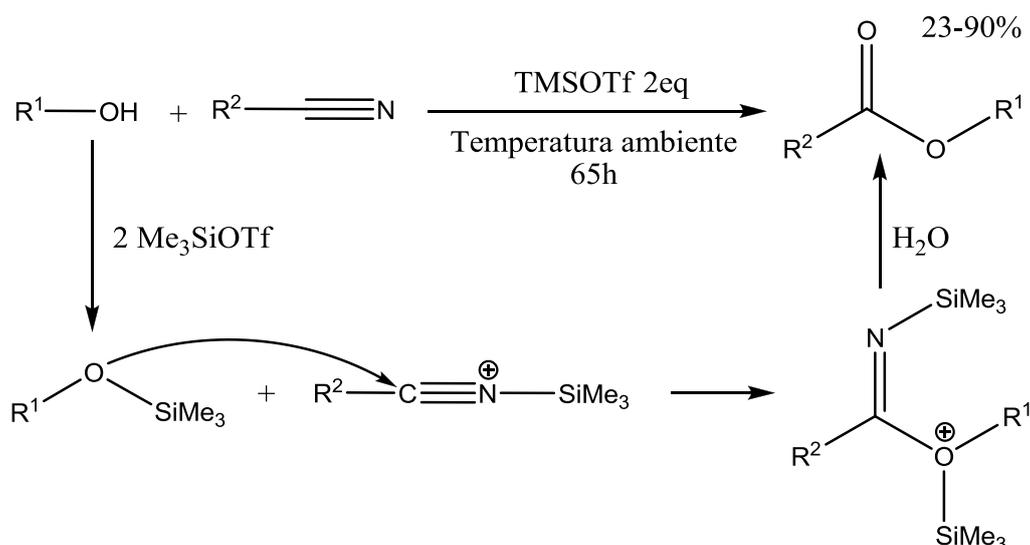
Esquema 5. Mecanismo de reacción para la síntesis de Pinner.

Entre las mejoras a la metodología original, se ha patentado la variante que involucra la adición de cloruro de hidrógeno mediante disolución en dioxano anhidro. [14] Se han obtenido clorhidratos de iminoéster derivados de metanol y de nitrilos tanto alifáticos como aromáticos, pero ninguno de ellos heterocíclico. Los rendimientos de los productos aislados van desde 49 hasta 92% (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reacción de Pinner con adición de HCl en disolución.

El uso de cantidades estequiométricas tanto de triflato de trimetilsilicio como de agua ha permitido la obtención de ésteres a partir de nitrilos y alcoholes (**Esquema 7**). [13] La reacción es tolerante a una variedad tanto de nitrilos como de alcoholes alifáticos, y se han obtenido rendimientos de los productos aislados desde 23 hasta 90%. En todos los casos el nitrilo se utilizó como reactivo y disolvente.

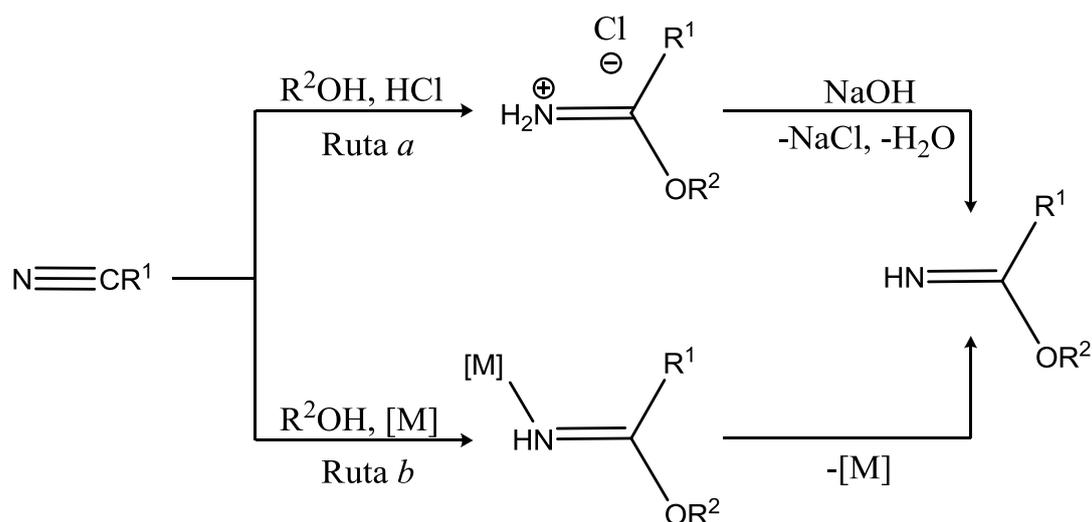


Esquema 7. Síntesis de ésteres mediada por silanos.

En el mecanismo de reacción (**Esquema 7**) se propone la formación de un *N*-sililnitrilio catiónico, el cual está activado frente al ataque nucleofílico.

La obtención del iminoéster derivado de metanol y 4-cianopiridina se ha logrado únicamente en una reacción mediada por zeolitas. El rendimiento del producto aislado fue de 67% y también se obtuvo 12% de la amida correspondiente. La reacción se llevó a cabo en metanol a reflujo por 14 horas. La reacción no ocurrió cuando el alcohol utilizado fue etanol. [15]

Existen otras rutas para efectuar la adición de alcoholes a nitrilos (**Esquema 8**).



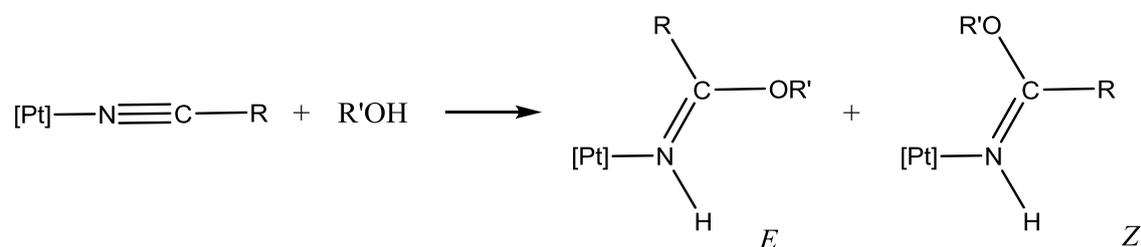
Esquema 8. Estrategias para la formación de iminoésteres. [3]

El ataque nucleofílico de alcoholes a nitrilos produce imidoatos que, estando coordinados, son resistentes a la hidrólisis. Los iminoésteres pueden aislarse mediante decoordinación en condiciones anhidras y así, utilizarse en reacciones subsecuentes. [11]

2.4. Adición de alcoholes a nitrilos coordinados: reacciones estequiométricas

2.4.1. Reacciones en centros de platino

La reactividad de complejos del tipo *cis*- y *trans*-[PtCl₂(NCR)₂] (R = alquilo o arilo) se ha estudiado en presencia de aniones hidróxido, aminas y alcoholes. En IR, dichos complejos muestran valores positivos de $\Delta\nu = \nu(\text{C}\equiv\text{N})_{\text{coordinado}} - \nu(\text{CN})_{\text{libre}} \approx 50 \text{ cm}^{-1}$, indicando la potencial susceptibilidad del carbono del nitrilo frente al ataque nucleofílico. [4]



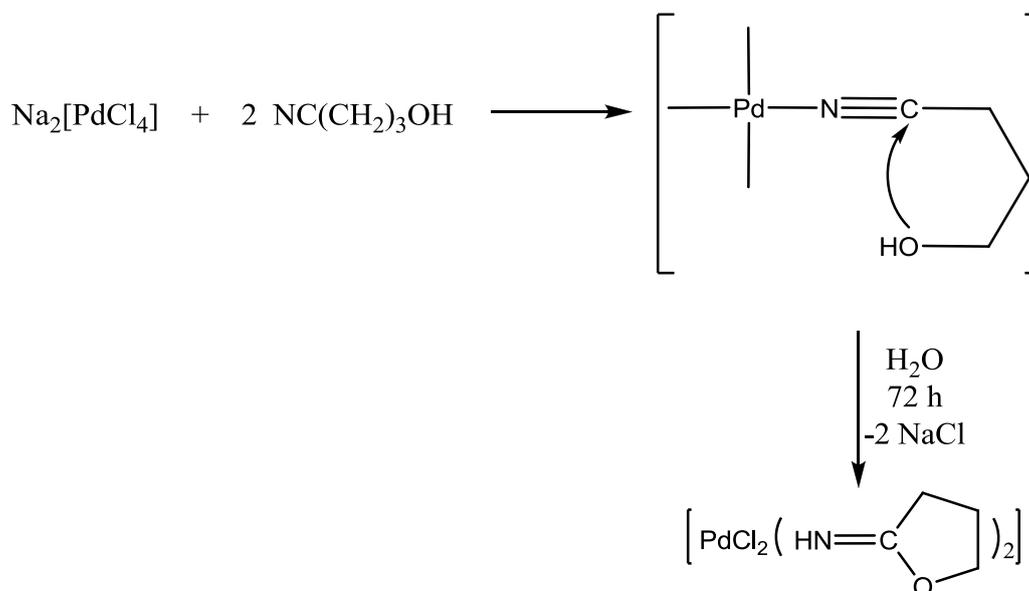
Esquema 9. Alcohólisis de nitrilos coordinados a Pt(II).

Las reacciones de los complejos *cis*- y *trans*-[PtCl₂(NPh)₂] con metanol ocurren a temperatura ambiente en presencia de KOH y proceden por etapas para formar los complejos *cis*- y *trans*-[PtCl₂(NPh){HN=C(OMe)Ph}] así como *cis*- y *trans*-[PtCl₂{HN=C(OMe)Ph}₂] (**Esquema 9**). [16]

De manera distinta a los complejos de Pt (II), los complejos de Pt (IV) reaccionan con alcoholes en condiciones más suaves. [1]

2.4.2. Reacciones en centros de paladio

El 4-hidroxibutironitrilo, HO(CH₂)₃C≡N, es una especie poco reactiva como ligante libre. No obstante, este hidroxialcanonitrilo sufre ciclación intramolecular espontánea en presencia de Na₂[PdCl₄] para formar un nuevo complejo que posee un ligante bis-2-iminotetrahidrofurano (**Esquema 10**). [17]



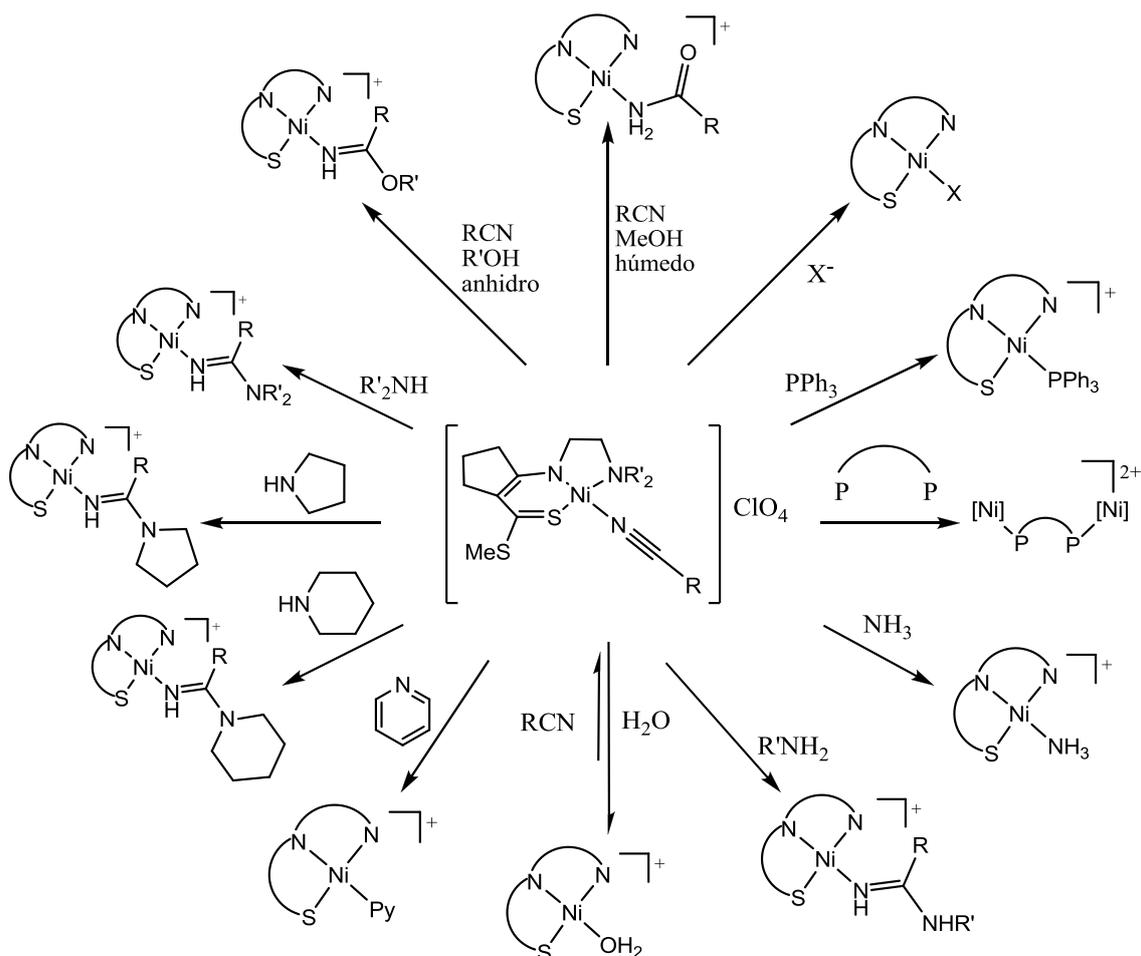
Esquema 10. Ciclación intramolecular de hidroxialcanonitrilos en complejos de paladio (II).

El uso del nitrilo bifuncional 2-cianopiridina, $\text{NC}_5\text{H}_4(\text{C}\equiv\text{N})$, conduce a la formación de complejos de paladio (II) con iminoésteres bidentados tales como $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{F}_5)_2\{\text{NC}_5\text{H}_4\text{C}(\text{OR}')=\text{NH}\}]$ ($\text{R}' = \text{Me}, \text{Et}$). [18]

2.4.3. Reacciones en centros de níquel

La química de coordinación de nitrilos en centros de níquel (II) ha sido ampliamente estudiada. Se sabe que, como ligantes, los nitrilos se pueden sustituir fácilmente por fosfinas y por piridinas, pero no por alcoholes, por lo que estos últimos pueden reaccionar con los nitrilos en condiciones anhidras. [9]

El **Esquema 11** muestra varias reacciones de complejos del tipo $[\text{NiL}(\text{NCR})](\text{ClO}_4)$ ($\text{L} =$ anión *S,N,N* tridentado ; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}$) con alcoholes anhidros, alcoholes húmedos, aminas, agua, piridina, amoníaco, trifenilfosfina, 1,2-*bis*(difenilfosfino)etano y algunos aniones como N_3^- , CN^- y NCO^- .



Esquema 11. Reacciones de nitrilos coordinados a Ni (II). [9]

Con el uso de un exceso de RCN, los complejos $[\text{NiL}(\text{NCR})](\text{ClO}_4)$ ($\text{L} = \text{L}_a\text{-L}_c$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$, **Figura 3**) reaccionan con alcoholes anhidros $\text{R}'\text{OH}$ ($\text{R}' = \text{Me}, \text{Et}, {}^n\text{Pr}$) para formar los complejos de imidoéster correspondientes. La presencia de humedad ocasiona la formación de complejos amido $[\text{NiL}(\text{NH}_2\text{COR})](\text{ClO}_4)$ ($\text{L} = \text{L}_a\text{-L}_c$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$) en lugar de los complejos imidato $[\text{NiL}\{\text{HN}=\text{C}(\text{OR}')\text{R}\}](\text{ClO}_4)$ ($\text{L} = \text{L}_a\text{-L}_c$; $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$; $\text{R}' = \text{Me}, \text{Et}, {}^n\text{Pr}$). Estos complejos amido también aparecen cuando se intenta recrystallizar los complejos imidato de disolventes no anhidros. La hidratación del nitrilo ocurre mediante la hidrólisis del imidato y no se observa cuando los nitrilos coordinados reaccionan únicamente con agua.

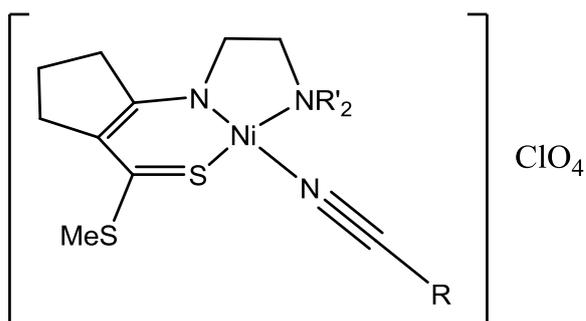
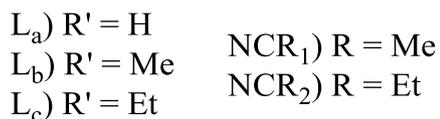


Figura 3. Complejos de Ni (II) con nitrilos y ligantes quelato.

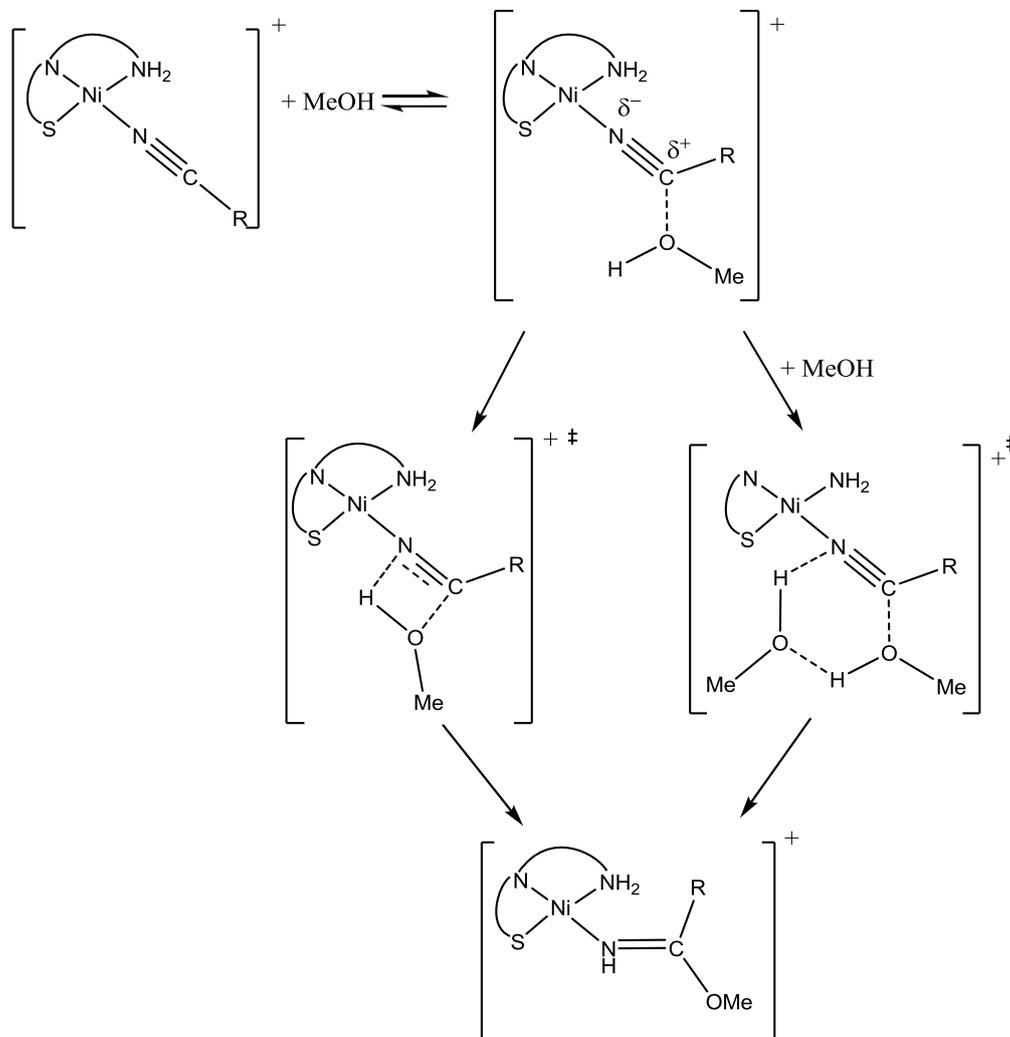


Los nitrilos coordinados pueden reaccionar con aminas secundarias alifáticas y heterocíclicas para formar complejos con amidinas coordinadas. Dado el marcado carácter nucleofílico de aminas tales como dimetil, dietil, di-*n*-propil amina, pirrolidina y piperidina, es necesario mantener un exceso de nitrilo libre respecto a la cantidad de amina, e incluso con esta precaución la dimetilamina produce una mezcla de amidinas y productos amino sustituidos (**Esquema 11**).

En los complejos mostrados en el **Esquema 11** (o en la **Figura 3**), la vibración $\nu(C\equiv N)$ aparece en $2270 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$. Esta banda se observa en un número de onda mayor (20 a 40 cm^{-1}) al observado en los nitrilos libres, por lo que se atribuye el modo de coordinación terminal. Adicionalmente se ha establecido la siguiente serie espectroquímica: amida > amidina > iminoéster > PPh_3 > piridina > amina > H_2O > RCN. [9]

A partir de estudios cinéticos para el complejo $[Ni(L_a)(NCMe)](ClO_4)$ (**Figura 3**) a $25^\circ C$ en una mezcla de acetonitrilo y metanol, se ha propuesto que la reacción de alcoholisis ocurre a través del ataque nucleofílico del alcohol al carbono del nitrilo coordinado para formar un estado de transición de cuatro miembros, que puede regresar a los reactivos, o bien evolucionar al iminoéster coordinado toda vez que se complete la transferencia intramolecular de protón. Se ha

propuesto también un estado de transición de seis miembros en el que una segunda molécula de alcohol actúa como aceptor y donador de protón a través de una transferencia intermolecular (**Esquema 12**). [19]

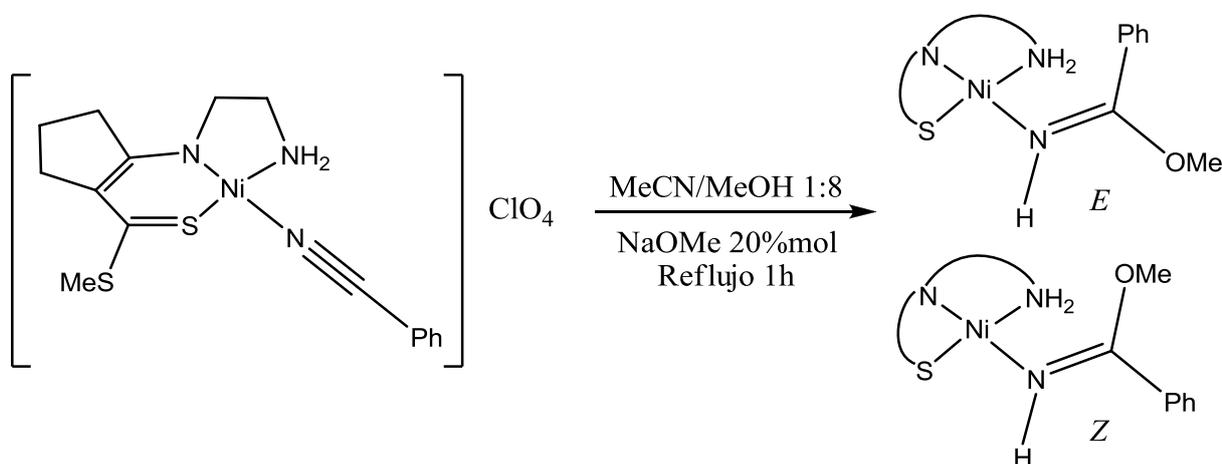


Esquema 12. Mecanismo propuesto para la metanólisis estequiométrica de nitrilos coordinados a níquel (II).

De acuerdo con el **Esquema 12**, el ataque nucleofílico del alcohol depende del grado de polarización del enlace C≡N del nitrilo coordinado. La capacidad del metal para polarizar a tal enlace está afectada por la influencia electrónica de los ligantes auxiliares. En algunos sistemas se ha visto que la reacción ocurre lentamente

cuando existen sitios potencialmente electrofílicos adicionales al carbono del nitrilo.

La reacción con etanol ocurre lentamente respecto a la reacción con metanol. En términos de la transferencia de protón, es decir, del carácter ácido del alcohol, el etanol es menos proclive a completar la reacción pues su pKa es mayor. Este problema puede solucionarse con el uso de alcóxidos de sodio en cantidades subestequiométricas (desde 4 hasta 25% mol, **Esquema 13**) con los cuales se ha visto un incremento significativo en la rapidez de la reacción, con excepción de la adición de metanol y de etanol al acetonitrilo coordinado.



Esquema 13. Uso subestequiométrico de metóxido de sodio en la síntesis de complejos imidoato en centros de Ni(II). [9]

Se ha estudiado la alcoholisis de 2-cianopiridina coordinada a níquel (II). Dada la geometría del producto, como ligante es capaz de formar complejos quelato en los cuales el níquel (II) se encuentra hexacoordinado. En estos compuestos el iminoéster de la 2-cianopiridina se coordina tanto por el heteroátomo de la piridina como por el nitrógeno del iminoéster (**Figura 4**). [20]

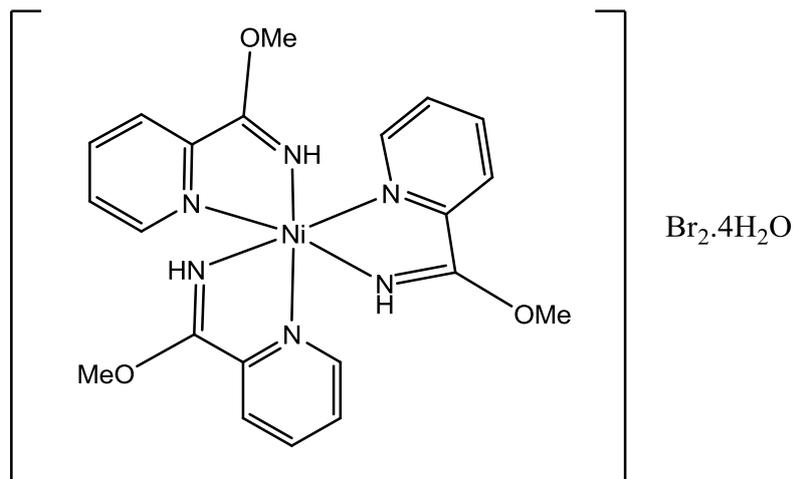


Figura 4. [Ni-(O-metilpiridin-2-carboximidato)₃]Br₂·4H₂O

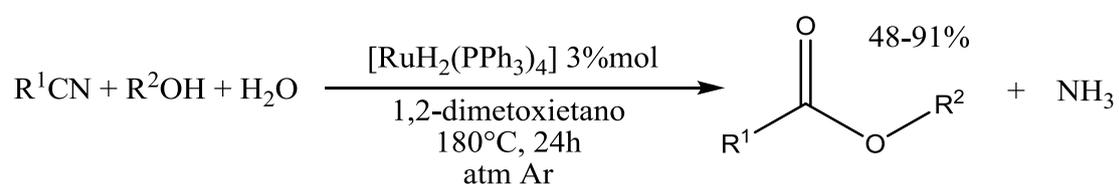
Las condiciones de reacción de los alcoholes con los nitrilos dependen del estado de oxidación del metal. La reacción de alcoholisis también está influenciada por la naturaleza del sustituyente del nitrilo pues, aquéllos que contienen sustituyentes electroattractores reaccionan con mayor rapidez. Adicionalmente esta transformación depende del impedimento estérico del sustituyente del alcohol ya que el metanol o el etanol reaccionan con facilidad, mientras que los fenoles o alcoholes como *tert*-butanol prácticamente no reaccionan. [3] Respecto a los fenoles, la baja reactividad también concuerda con su menor carácter nucleofílico, respecto a los alcoholes alifáticos.

2.5. Adición de alcoholes a nitrilos: reacciones catalíticas

Los estudios a nivel estequiométrico han mostrado que, una vez que ha ocurrido la adición del alcohol al nitrilo coordinado, el imidato resultante es mejor ligante que el nitrilo. Esto ocasiona que en muchos casos la reacción no pueda llevarse a cabo a nivel catalítico. No obstante, existen ejemplos de la alcoholisis catalítica de nitrilos en presencia de centros metálicos de Pd(II), Re(III) e Ir(III).

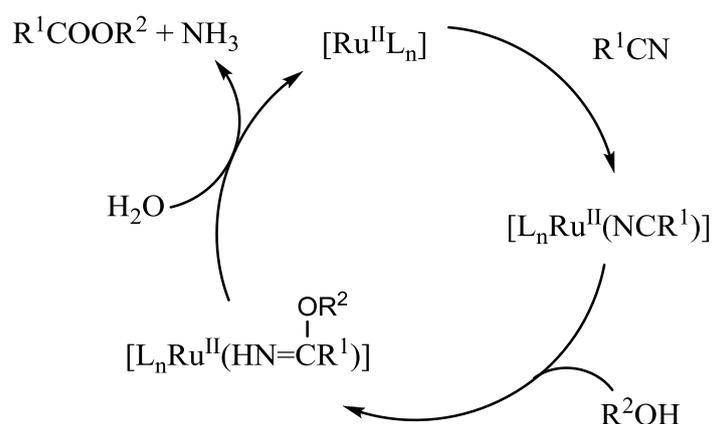
Los ligantes imino, $\text{NH}=\text{C}(\text{OR})\text{Me}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{}^i\text{Pr}$), en el complejo $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\eta^3\text{-CH}_2\text{CHCHPh})\{\text{NH}=\text{C}(\text{OR})\text{Me}\}]^+$, se pueden desplazar en presencia de PPh_3 . También se ha visto que la especie $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\eta^3\text{-CH}_2\text{CHCHPh})(\text{PhC}\equiv\text{N})](\text{SO}_3\text{CF}_3)$ cataliza la metanólisis de benzonitrilo en presencia de Na_2CO_3 a 70°C . [21]

A nivel catalítico se han utilizado especies de rutenio (II) para la obtención de ésteres a partir de nitrilos y alcoholes alifáticos en presencia de cantidades estequiométricas de agua. [22] La reacción ocurre a 180°C y se requiere de 3% mol de catalizador. Los rendimientos varían desde 48 hasta 91% (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis de ésteres a partir de nitrilos, alcoholes y agua.

En el **Esquema 15** se muestra el ciclo catalítico propuesto para la conversión de nitrilos a ésteres. [22]



Esquema 15. Mecanismo propuesto para la reacción de nitrilos con alcoholes catalizada por rutenio (II).

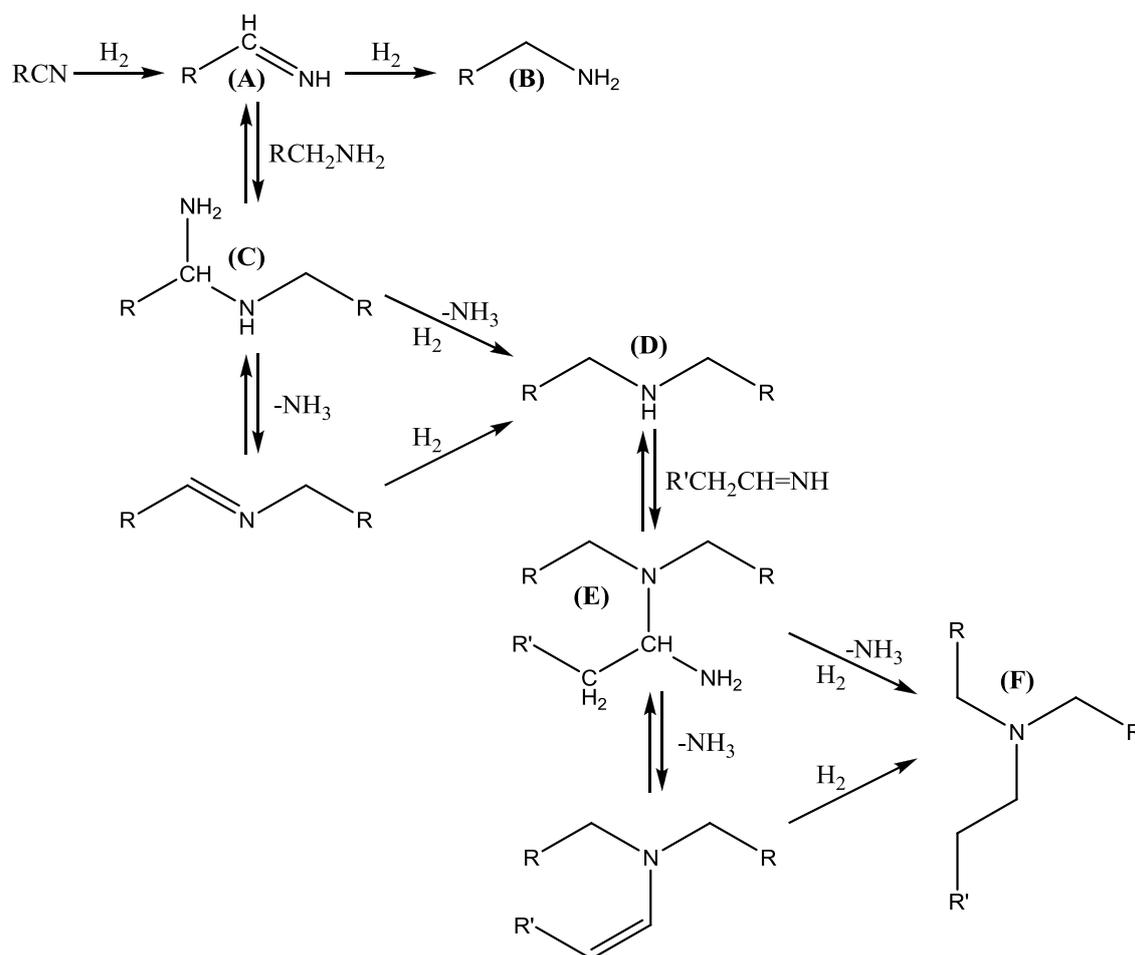
2.6. Hidrogenación de nitrilos

La hidrogenación de nitrilos es un proceso complejo cuando se considera la formación de iminas intermediarias que pueden participar en reacciones competitivas como son las hidrogenaciones adicionales o la condensación. Ambas reacciones pueden ocurrir simultánea y/o consecutivamente en sitios activos del catalizador. Al cambiar tanto el catalizador como las condiciones de reacción, la relación entre la rapidez con la que ocurre la hidrogenación y la condensación puede verse afectada, por lo que puede variar la distribución final de los productos obtenidos. Cada catalizador difiere en la respuesta que muestra frente a cambios en las condiciones de reacción; por ejemplo, la adición de amoníaco favorece la obtención de aminas primarias en hidrogenaciones catalizadas por níquel o cobalto, promueve la formación de aminas secundarias con catalizadores de cobre, y conduce a la obtención de aminas terciarias en hidrogenaciones catalizadas por paladio o platino. [23]

La reducción de nitrilos con hidrógeno molecular es un método de obtención de aminas primarias las cuales constituyen un grupo importante de compuestos a nivel industrial, pues tienen gran variedad de aplicaciones tales como disolventes, intermediarios en la síntesis de fármacos, aditivos textiles, desinfectantes, inhibidores de corrosión y en la manufactura de detergentes y plásticos. La hidrogenación de nitrilos se lleva a cabo usualmente en fase líquida y bajo presión elevada de hidrógeno molecular. [24]

Los nitrilos pueden hidrogenarse (**Esquema 16**) para formar una imina (**A**) que enseguida se hidrogena para formar la amina primaria correspondiente (**B**). La amina primaria puede reaccionar con la imina intermediaria para formar una amina secundaria (**D**) vía la formación de un intermediario de tipo *gem* diamínico (**C**), que sufre hidrogenólisis o eliminación de amoníaco seguida de hidrogenación.

Se ha propuesto la formación de aminas terciarias (**F**) por adición de la amina secundaria (**D**) a la imina primaria y la subsecuente hidrogenólisis del intermediario *gem* diamínico (**E**).



Esquema 16. Hidrogenación de nitrilos. [24]

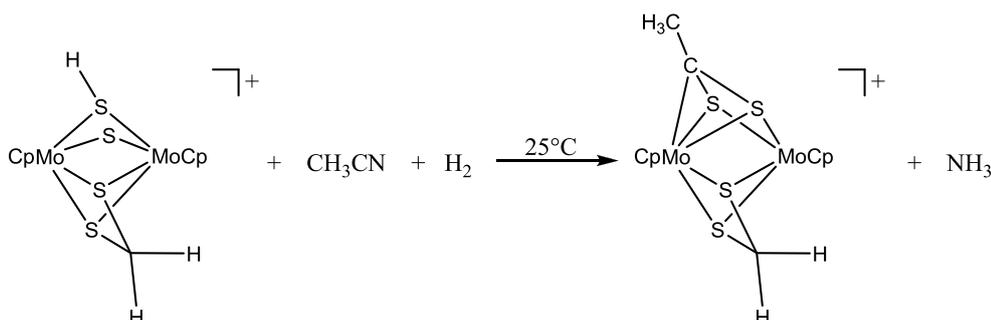
Acerca de la influencia de los efectos electrónicos en las reacciones mostradas en el **Esquema 16**, se sabe que la rapidez de formación de la amina secundaria, a través de la reacción entre la imina y la amina primaria, está influenciada por la densidad electrónica en el átomo de nitrógeno perteneciente a la amina primaria. Un efecto inductivo débil causa un decremento en el carácter nucleofílico de la amina primaria, haciendo lento el ataque nucleofílico sobre la imina. Así, en la hidrogenación de valerionitrilo catalizada por paladio, no se observa la formación de pentilamina sino la formación de tripentilamina con rendimiento de 84%. En las mismas condiciones el

benzonitrilo produce 63% de bencilamina y 34% de dibencilamina. [24] Esto se atribuye a que la bencilamina posee baja densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno y, en consecuencia, es menos proclive al ataque nucleofílico sobre la bencilimina.

En cuanto al uso de metales de transición, se ha informado la reducción de nitrilos a aminas primarias bajo presión de hidrógeno en presencia de cúmulos de níquel con isocianuros $[\text{Ni}_4\{\text{CNC}(\text{CH}_3)_3\}_7]$. [25] El complejo de rodio $[\text{RhH}(\text{P}^i\text{Pr}_3)_3]$ es un catalizador activo en la hidrogenación de nitrilos en condiciones ambiente produciendo aminas primarias de forma selectiva. [26]

Existen estudios en los que se han utilizado dos centros metálicos para reducir el triple enlace carbono nitrógeno por etapas. Los nitrilos RCN (R = Me, Ph, *o*-tolil) reaccionan con hidruros dinucleares de Rh del tipo $[\text{Rh}(\mu\text{-H})(\text{L-L})]_2$ (L-L = fosfina quelato) para formar derivados azavinilideno $[\{\text{Rh}(\text{L-L})\}_2(\mu\text{-H})\{\mu\text{-N}=\text{C}(\text{H})\text{R}\}]$, mediante la inserción del nitrilo en un enlace metal hidruro puente. [27] En este sistema es posible continuar la reducción con el suministro de 1 atm de H_2 para generar el derivado amido hidruro correspondiente, $[\{\text{Rh}(\text{L-L})\}_2(\mu\text{-H})\{\mu\text{-N}(\text{H})\text{CH}_2\text{R}\}]$.

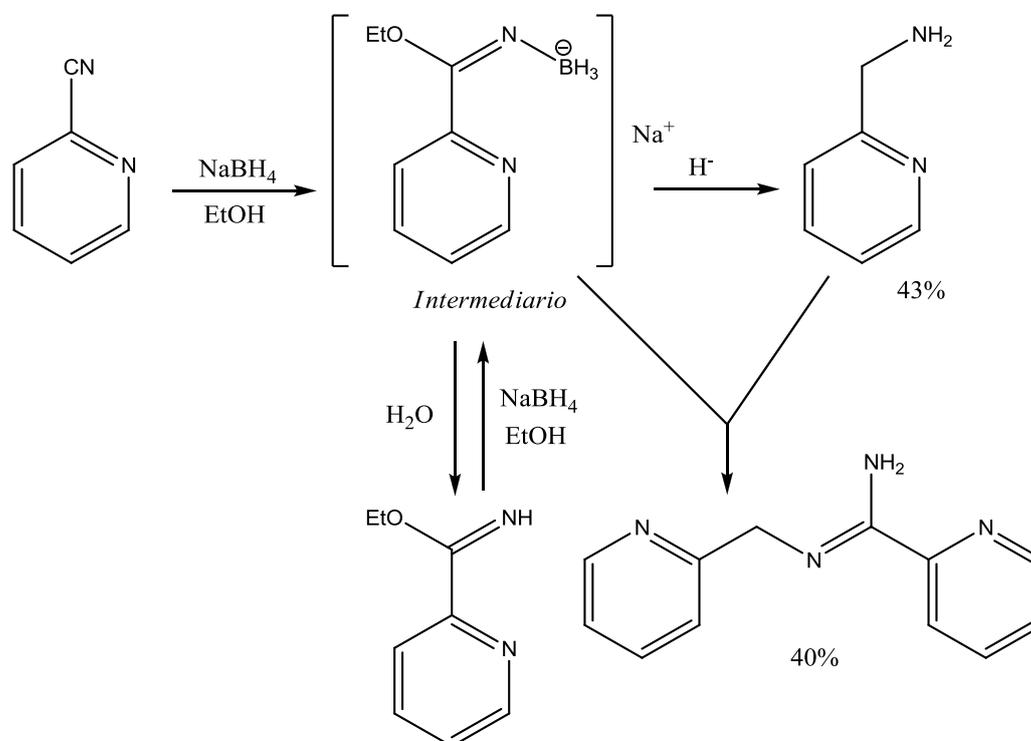
Por último, es interesante mencionar que el uso de un complejo dinuclear de molibdeno puenteado por azufre, ha permitido lograr la escisión reductiva del triple enlace carbono nitrógeno en nitrilos para producir amoníaco. La transformación ocurre bajo presión de 1 a 2 atm de H_2 a 25-50 °C (**Esquema 17**). [28]



Esquema 17.
Activación
C-N en
nitrilos.

2.7. Reducción de 2- y 4-cianopiridina sin el uso de metales de transición

En un estudio de la reactividad de 2- y 4-cianopiridina frente a borohidruro de sodio en etanol a reflujo, se observó la reducción del grupo ciano después de 4 y 5 horas, respectivamente, y con una relación NaBH_4 :sustrato 5:1. En las mismas condiciones, el benzonitrilo no sufrió ningún cambio. Según lo anterior, existe un efecto sobre la reducción del grupo ciano debido a la presencia del anillo de piridina. [29]



Esquema 18. Reducción de 2-cianopiridina en presencia de borohidruro de sodio en etanol. [29]

Dado el efecto electrónico que ejerce el átomo de nitrógeno en el heterociclo de piridina, los átomos de carbono en las posiciones 2- y 4- se vuelven electrodeficientes comparados con los mismos átomos de carbono en el anillo de benceno; consecuentemente, hay un incremento en el carácter electrofílico del sustituyente en dichas

posiciones. Adicionalmente, se sabe que la reducción con borohidruro depende de factores como el disolvente utilizado.

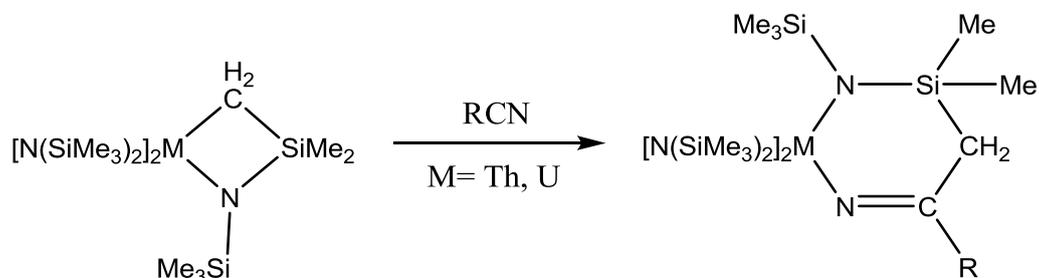
Se ha visto que la presencia de borohidruro de sodio en cantidad catalítica puede convertir un nitrilo en su correspondiente etilimidato en etanol. Cuando se utilizan 5 equivalentes del mismo reductor en presencia de 2-cianopiridina no se observa la formación del imidato, pero cuando se agrega agua aparece dicho compuesto. [29] El **Esquema 18** muestra la secuencia de reacciones propuestas para la formación de aminas y amidinas por reducción de 2-cianopiridina en etanol. Se asume la formación de intermediarios de tipo imidato. La reducción de 4-cianopiridina en las mismas condiciones conduce únicamente a la formación de amina.

En el mismo estudio cuando se utilizaron mezclas de disolventes tales como piridina o bis(2-metoxietil)éter, con 3 ó 4 equivalentes de agua o etanol respecto al nitrilo de partida, a 90-100°C durante 5 horas, ni la 2- ni la 4-cianopiridina sufrieron reducción, sino hidratación para formar las correspondientes amidas con rendimientos de 39% y 46%, respectivamente. [29]

2.8. Inserción de nitrilos en enlaces metal alquilo y metal arilo

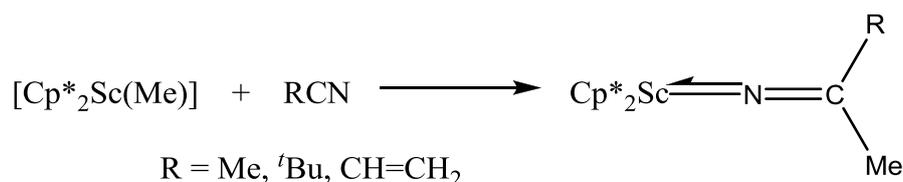
La inserción de un triple enlace $C\equiv N$ presente en un nitrilo orgánico, en un enlace σ metal carbono, se ha visto en centros metálicos electrodeficientes, particularmente en aquéllos de transición temprana o en elementos del bloque *f*. La interacción metal nitrógeno resultante es la fuerza motriz de estas reacciones. El producto de la reacción de inserción es el ligante azaalquilideno $\{-N=C(R')R\}$, que también se conoce como azavinilideno, metilenamido, alquilidenamido, cetimido o azometino. [4]

La inserción de RCN ($R = \text{Me}, {}^n\text{Pr}, {}^t\text{Bu}, \text{Ph}$) en un enlace actínido carbono se ha informado con metalaciclos de Th y U que presentan tensión en el anillo, para formar compuestos cíclicos de seis miembros (**Esquema 19**). [30]



Esquema 19. Inserción de nitrilos en complejos de torio y uranio.

El primer ejemplo de la inserción de un nitrilo en un enlace metal carbono con metales del bloque *d* se informó para el complejo $[\text{Cp}^*_2\text{Sc}(\text{Me})]$, el cual reaccionó rápidamente a temperatura ambiente con cantidades estequiométricas de nitrilos, RCN ($R = \text{Me}, {}^t\text{Bu}, -\text{CH}=\text{CH}_2$), para formar los complejos azaalquilideno mostrados en el **Esquema 20**. [31]



Esquema 20. Inserción de nitrilos en un complejo de escandio.

En reacciones con zirconio se ha observado la tendencia H, Ph (segundos a 23°C) \gg Me (horas a 23°C) \gg $\eta^2\text{-CH}_2\text{Ph}$ (no hay reacción a 60°C), en cuanto a la aptitud migratoria de estos fragmentos hacia el nitrilo. [32] Estudios cinéticos sobre la inserción del nitrilo en el enlace Ti-Me en los complejos $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Me})(\text{N}\equiv\text{CR})]^+$ y $[(\text{Ind})_2\text{Ti}(\text{Me})(\text{N}\equiv\text{CR})]^+$ ($R = \text{Me}, {}^n\text{Pr}, {}^t\text{Bu}, \text{Ph}$) mostraron que el paso limitante es la migración del alquilo al nitrilo coordinado, después de

lo cual se obtiene el intermediario azaalquilideno $[\text{Ti}\{\text{N}=\text{C}(\text{Me})\text{R}\}]$. [33]

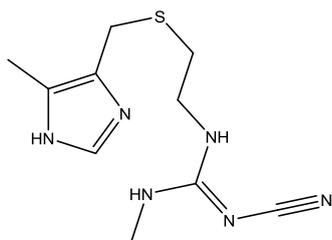
Se ha visto que en el complejo de renio $[\text{Re}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})(\text{CO})_5]$ ocurre la inserción de RCN ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{iPr}, \text{Ph}$) en el enlace Re-C (enolato) a 120°C en presencia de PPh_3 en exceso para formar los complejos *trans*- $[(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})_2\text{ReNHC}(\text{R})\text{C}(\text{H})\text{CO}(\text{OEt})]$. [34] Los estudios cinéticos sobre la inserción del nitrilo mostraron la dependencia de la constante de rapidez con la concentración de MeCN añadido en benceno.

2.9. Importancia del imidazol y sus derivados

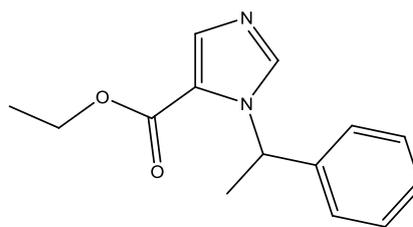
El imidazol es una molécula del tipo 1,3-azólico. Se sabe que los imidazoles sustituidos en una o más posiciones exhiben una gran variedad de usos, por ejemplo en fármacos y en aplicaciones industriales. [35]

Los imidazoles se encuentran presentes en el aminoácido esencial histidina y en compuestos con actividad farmacológica, [36] (**Figura 5**) como el ketoconazol con actividad antimicótica, el omeprazol inhibidor de la acidificación estomacal, la cimetidina empleada en la cura de la úlcera de estómago, y el etomidato que es un agente hipnótico. También es conocido el uso de derivados del imidazol como ligantes en compuestos de coordinación.

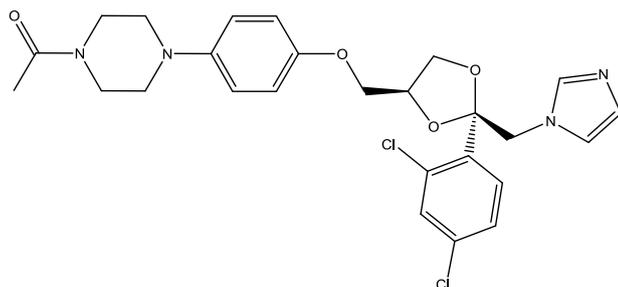
El imidazol y sus derivados son compuestos interesantes porque desempeñan funciones importantes en procesos bioquímicos. Los derivados del imidazol son útiles como antiinflamatorios, agentes anticancerígenos, inhibidores enzimáticos y como reguladores hormonales. [37] Las sales de imidazolio han encontrado aplicación como líquidos iónicos, que tienen uso en química verde.



Cimetidina



Etomidato



Ketoconazol

Figura 5. Estructuras que contienen al heterociclo de imidazol.

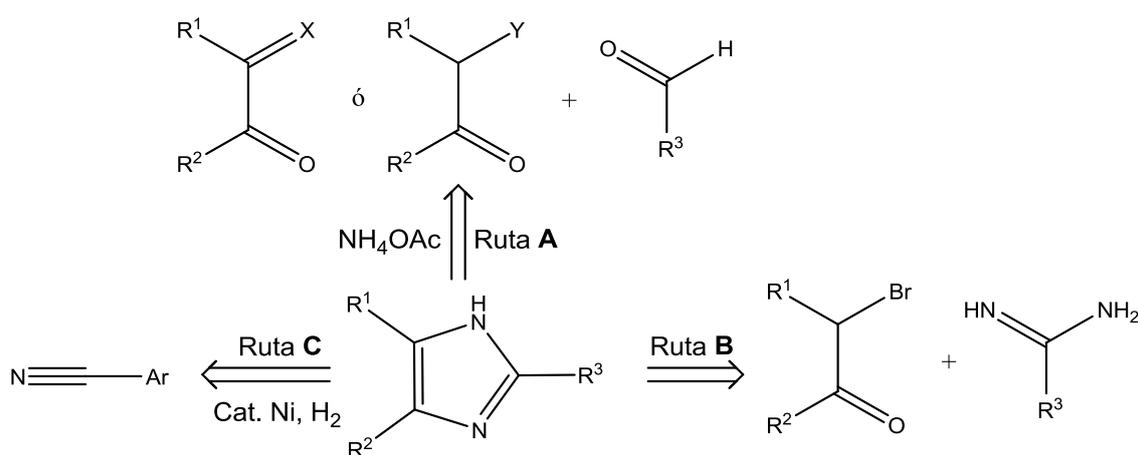
Particularmente, las estructuras de imidazoles 2,4,5-trisustituídos se encuentran presentes en compuestos de interés farmacológico, pues poseen algunas de las propiedades mencionadas anteriormente.

2.10. Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituídos

La síntesis de imidazoles es motivo de interés general. Algunas de las estrategias que se han desarrollado para la obtención de imidazoles 2,4,5-trisustituídos se muestran en el **Esquema 21**.

Los imidazoles 2,4,5-trisustituídos generalmente se sintetizan por medio de la reacción entre una 1,2-dicetona, una α -hidroxi/acetoxi/sililoxicetona o una 1,2-cetomonoxima con un aldehído y acetato de amonio (Ruta A, **Esquema 21**), en ácido acético a reflujo o sometido a calentamiento vía microondas, ultrasonido o convencional, en presencia de un catalizador. Entre la

amplia variedad de reactivos que actúan como catalizadores se encuentra el ácido bórico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido paratoluensulfónico, el triflato de iterbio (III), el cloruro de níquel (II) hexahidratado, el aminoácido L-prolina, el ácido glioilico, el bisulfito de sodio, el bromuro de tetrabutilamonio y el cloruro de indio (III). También es posible efectuar esta reacción en un sistema presurizado, utilizando un micro reactor de flujo continuo. [37]



Esquema 21. Rutas de síntesis para la construcción de imidazoles 2,4,5-trisustituídos. [38]

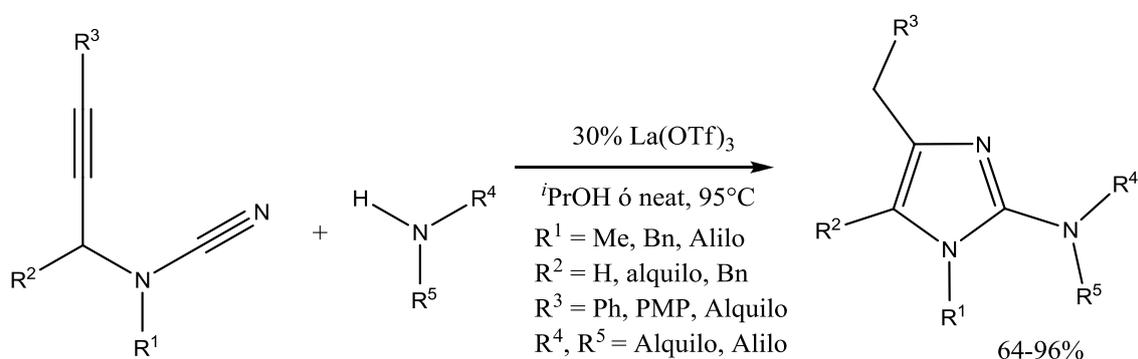
La ruta B (**Esquema 21**), que muestra la reacción entre una α -bromocetona y una amidina, requiere del uso de ácidos de Lewis. Finalmente, la ruta C es la ciclación catalítica de nitrilos aromáticos en presencia de níquel y bajo presión de hidrógeno molecular. Tanto la ruta A como la ruta B requieren de la obtención previa de las materias primas para llevar a cabo la reacción multicomponente. La ruta C se discute con mayor detalle en la **Sección 2.13**.

Existen alternativas en cuanto a suministro energético, medio de reacción y catalizadores, que permiten llevar a cabo la reacción tricomponente (Ruta A, **Esquema 21**). Así, se ha utilizado ultrasonido como fuente de energía en una transformación que ocurre en etanol a 40 °C y en presencia de nanopartículas de Fe_2O_3

estabilizadas con ácidos sulfámicos. Los rendimientos varían desde 82 hasta 90%. [39] También se ha estudiado la utilidad de algunas enzimas en etanol a 45°C con rendimientos de entre 65 y 87%. [40] Otro acercamiento ha sido la síntesis en líquidos iónicos, con rendimientos de 77 a 96% de los imidazoles de interés. [41]

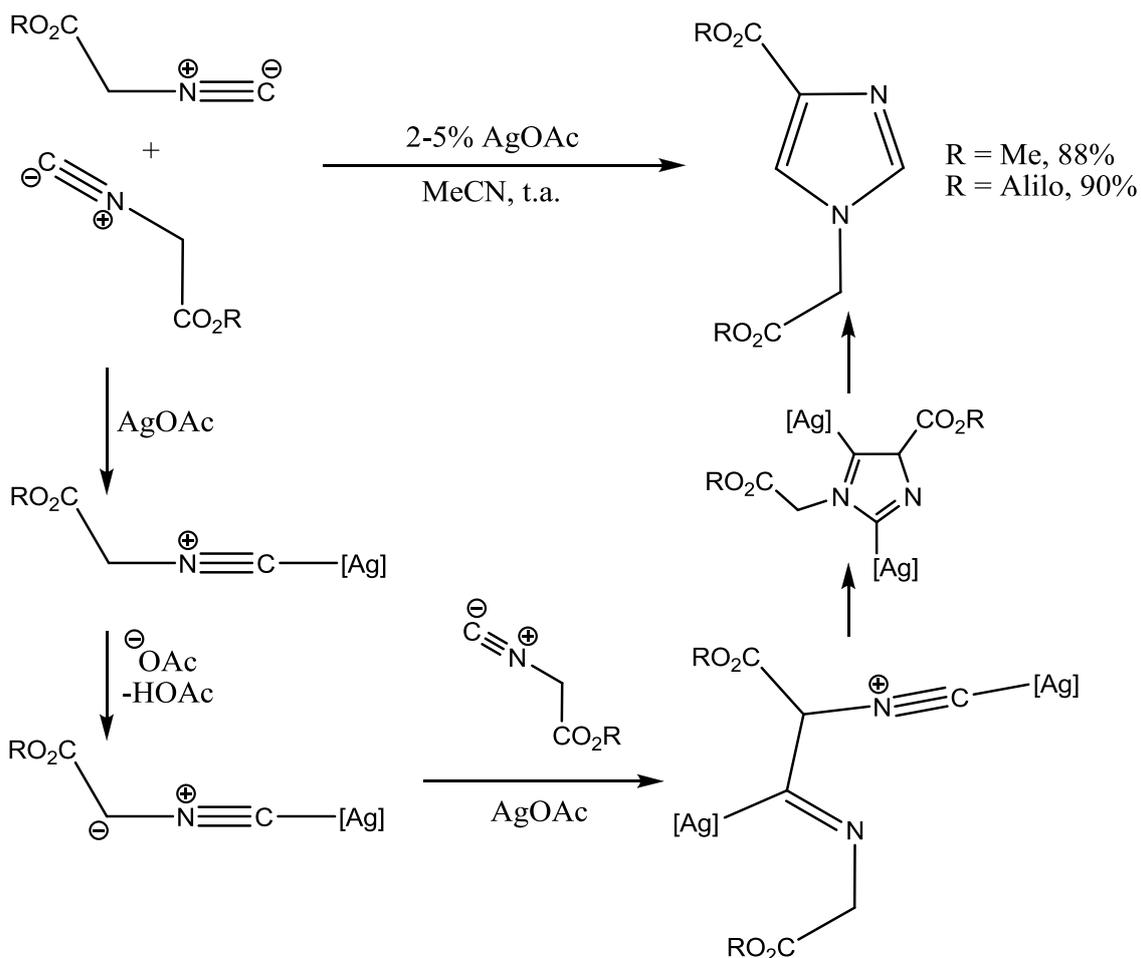
2.11. Síntesis de imidazoles mediada por metales de transición a partir de sustratos que contienen el fragmento $C\equiv N$

La síntesis de 2-aminoimidazoles se ha llevado a cabo mediante reacciones de adición e hidroaminación de propargilcianaminas con dialquil o dialilaminas en presencia La(III) (**Esquema 22**). [42] Las cianaminas precursoras pueden prepararse a partir de la reacción tricomponente de acoplamiento de un aldehído, una amina y una cetona, seguida de la correspondiente cianación. [43]



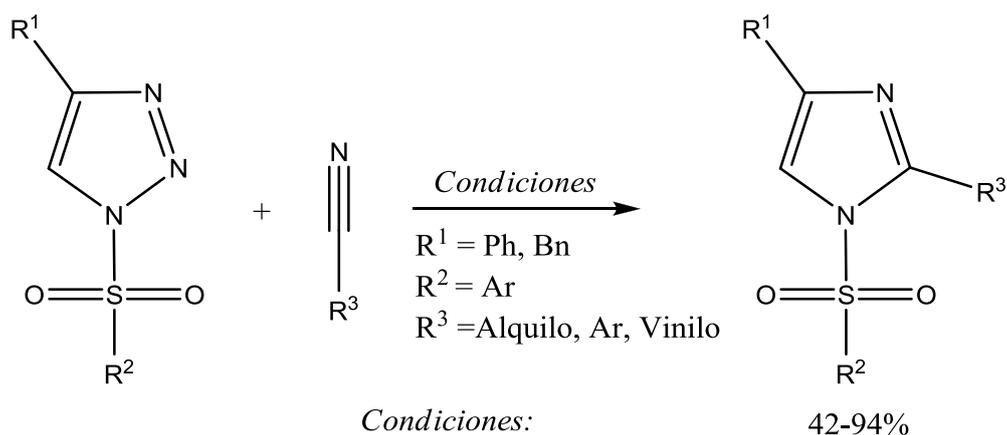
Esquema 22. Síntesis de 2-aminoimidazoles mediada por La(III).

Los derivados del ácido isocianoacético son precursores de heterociclos como el imidazol. Así, se desarrolló la ciclación de isocianoacetatos catalizada por plata en condiciones suaves (**Esquema 23**).



Esquema 23. Síntesis de dicarboximidazoles catalizada por Ag(I). [43]

Las reacciones de transanulación de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles con nitrilos catalizadas por Rh, permiten la obtención de imidazoles sustituidos (**Esquema 24**). [44] Esta alternativa es altamente tolerante a los grupos funcionales presentes tanto en el triazol como en el nitrilo.



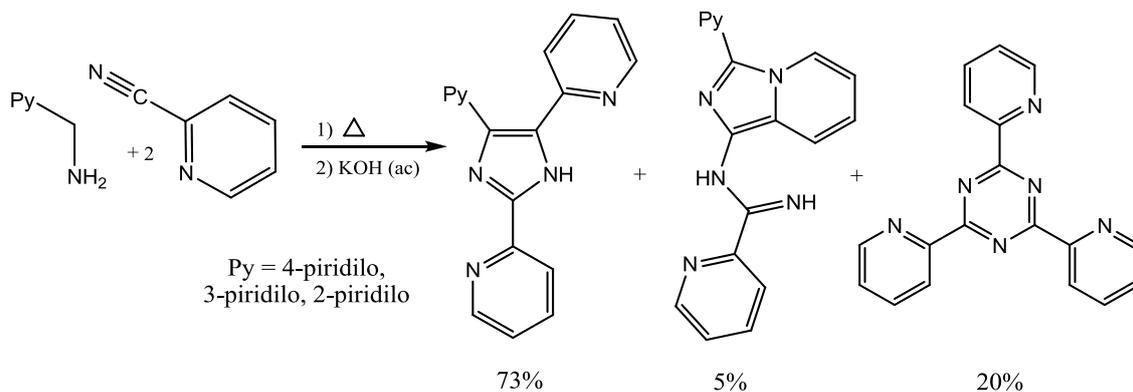
Esquema 24. Síntesis de imidazoles catalizada por rodio.

2.12. Síntesis de 2,4,5-trispiridilimidazoles

En un estudio de la reactividad de la 2- y la 4-cianopiridina frente a borohidruro de sodio en distintos disolventes, se encontró que cuando se hacía reaccionar la 2-cianopiridina con 3 equivalentes de NaBH_4 en piridina o en bis(2-metoxietil)éter a reflujo durante 8 horas, se obtenía el 2,4,5-tris(piridin-2-il)imidazol con rendimiento de 20%. En las mismas condiciones, cuando se hizo reaccionar la 4-cianopiridina, se obtuvo el 2,4,5-tris(piridin-4-il)imidazol y la 1,1-bis(4-piridil)metilamina con rendimientos de 2.1% y 1.5%, respectivamente. [29]

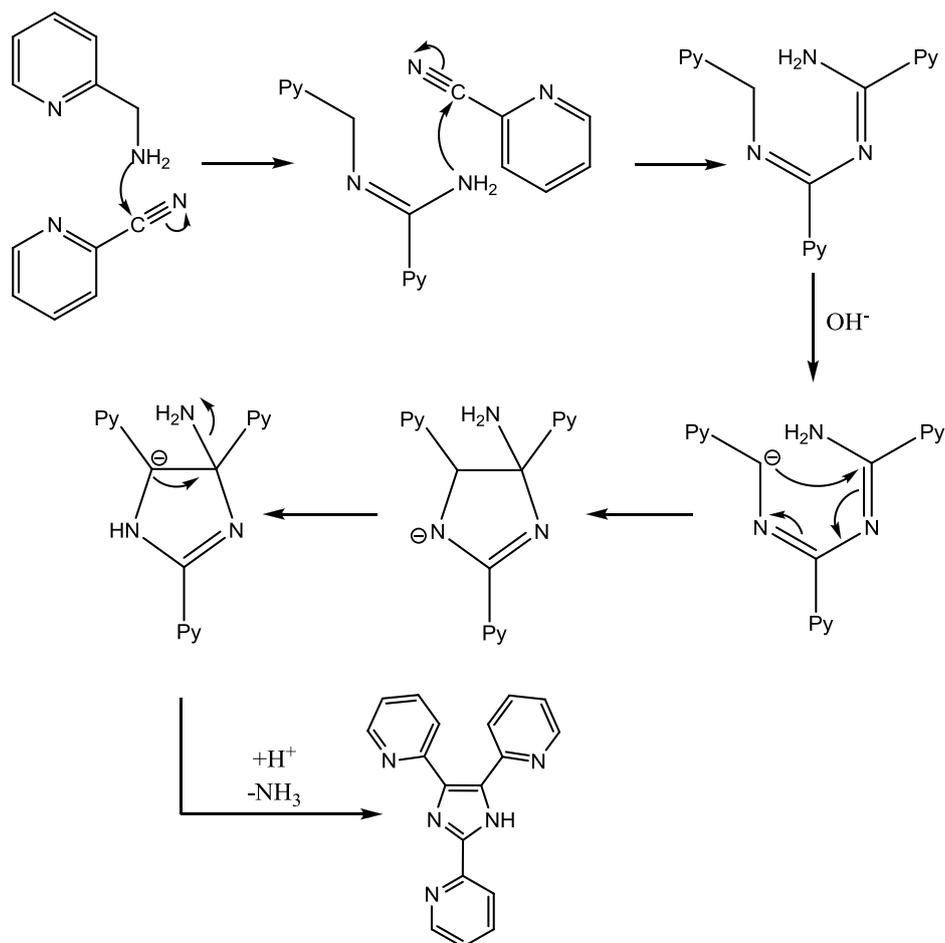
La síntesis de 2,4,5-tris(4-piridil)imidazol se ha logrado mediante la reacción de acetato de amonio con 4-piridincarbaldéido. En esta reacción se plantea la obtención del imidazol por oxidación del correspondiente dihidroimidazol en presencia del oxígeno atmosférico. [45]

Es posible llevar a cabo la síntesis de 2,4-bis(2-piridil)-5-(piridil)imidazoles mediante calentamiento de una mezcla "neat" de picolinamina y 2-cianopiridina en proporción 1:2 a 100°C, seguido del tratamiento de la mezcla con hidróxido de potasio acuoso (**Esquema 25**).



Esquema 25. Síntesis de trispiridilimidazoles. [46]

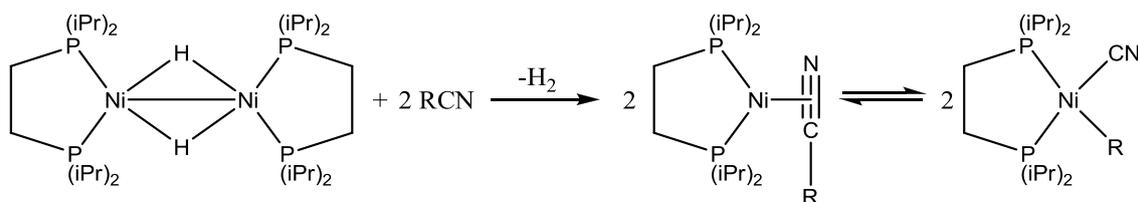
Los subproductos de esta reacción son la *N*-(3-(2-piridil)imidazo[1,5-*a*]piridina)picolinamidina y la 2,4,6-tris(2-piridil)-1,3,5-triazina, que se obtienen en bajo rendimiento. El mecanismo de reacción propuesto para esta transformación se muestra en el **Esquema 26**.



Esquema 26. Mecanismo de reacción para la formación de trispiridilimidazoles a partir de picolinamina y 2-cianopiridina. [46]

2.13. Uso de complejos de níquel (0) en la activación y funcionalización de nitrilos

La activación de enlaces C-CN y la funcionalización de la insaturación C≡N se ha logrado con el uso del complejo de Ni(I), [(dippe)Ni(μ-H)]₂ (dippe = 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano), el cual es precursor del fragmento de Ni(0), [Ni(dippe)]. Este fragmento es capaz de promover la reacción de adición oxidativa tras la coordinación η² del nitrilo correspondiente (**Esquema 27**). [47]

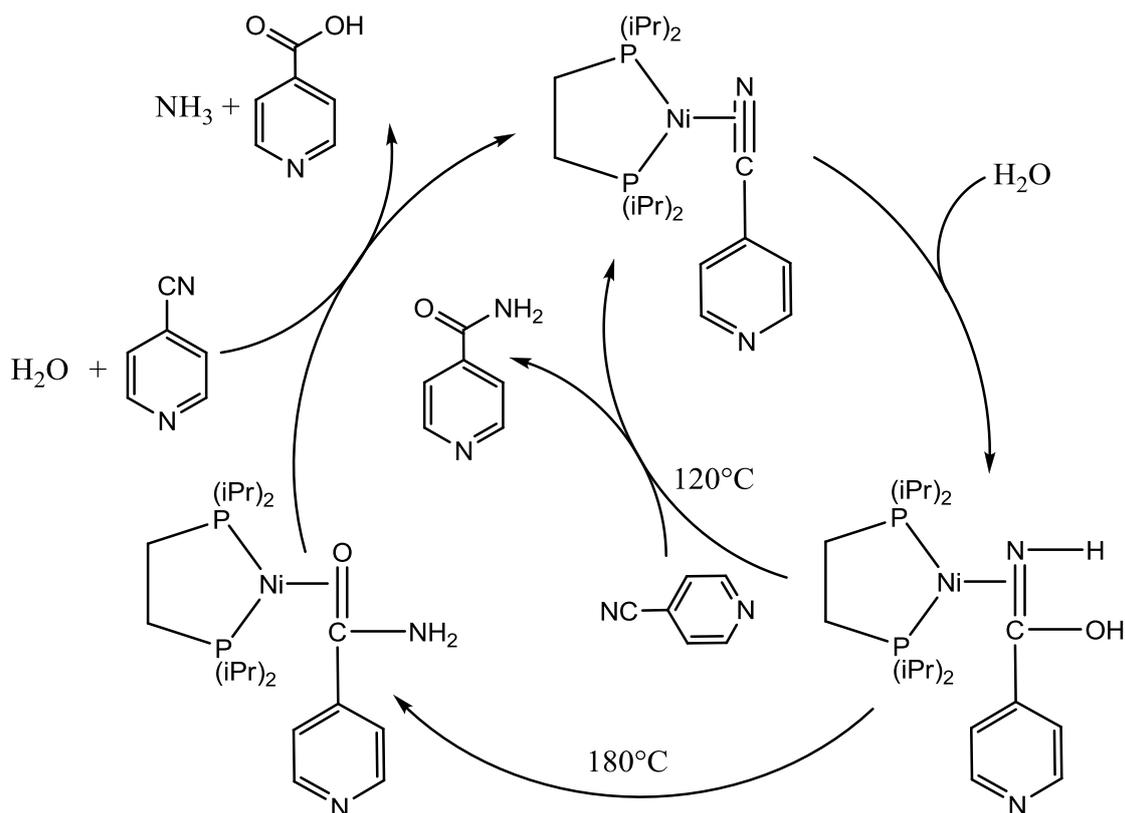


Esquema 27. Coordinación η^2 y adición oxidativa de nitrilos a Ni(0).

Esta reactividad se ha observado a nivel estequiométrico con nitrilos que poseen sustituyentes alquílicos, arílicos y heterocíclicos. Entre estos últimos se encuentran las 2-, 3- y 4-cianopiridinas, las cuales forman complejos del tipo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-NCPy})]$ que evolucionan a las correspondientes especies de Ni(II) $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(\text{Py})]$. [48]

Dada la coordinación lateral a Ni(0) observada en las cianopiridinas, se ha llevado a cabo la hidratación del triple enlace carbono nitrógeno para la obtención de amidas y ácidos carboxílicos. Así, el uso del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (en 0.5% mol), ha permitido efectuar la hidratación de las 2-, 3- y 4-cianopiridinas con rendimientos mayores a 80%. En esta transformación se ha planteado el ataque nucleofílico del agua al nitrilo coordinado. La propuesta mecanística para esta transformación plantea una *N,N*-dihidro-*C*-oxo biadición (**Esquema 28**). [47,49]

La reactividad de las cianopiridinas frente a la hidratación depende de la temperatura. A 120 °C o menos, el producto principal es la amida correspondiente. A temperaturas superiores a 120 °C ocurre la formación de ácidos carboxílicos, para lo cual se propone un intermediario del tipo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-O,C-CO}(\text{NH}_2)\text{Py})]$ que, tras la adición de agua y la extrusión de amoníaco, genera el producto observado. Esta transformación predomina a 180 °C. [49]

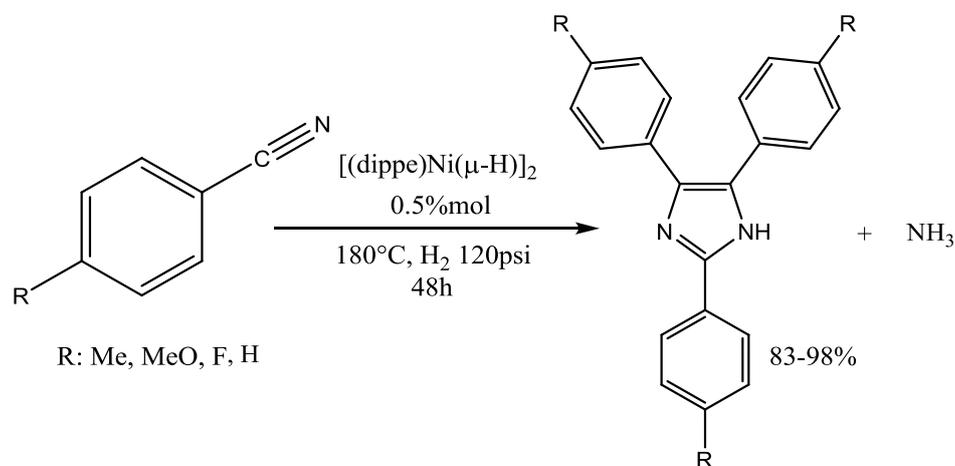


Esquema 28. Mecanismo propuesto para la hidratación de 4-cianopiridina en presencia del fragmento [Ni(dippe)] a 120 °C y a 180 °C.

Otra reacción importante en la funcionalización de nitrilos es la hidrogenación. En este rubro se ha logrado la producción de *N*-bencilbencilimina, con rendimiento de 97%, a partir de benzonitrilo en presencia de 0.5% mol del precursor [(dippe)Ni(H)]₂ en THF a 140 °C durante 72 h y bajo 60 psi de H₂. En el mismo estudio se observó la formación de dibencilamina como subproducto de reducción con rendimiento de 2%. [50]

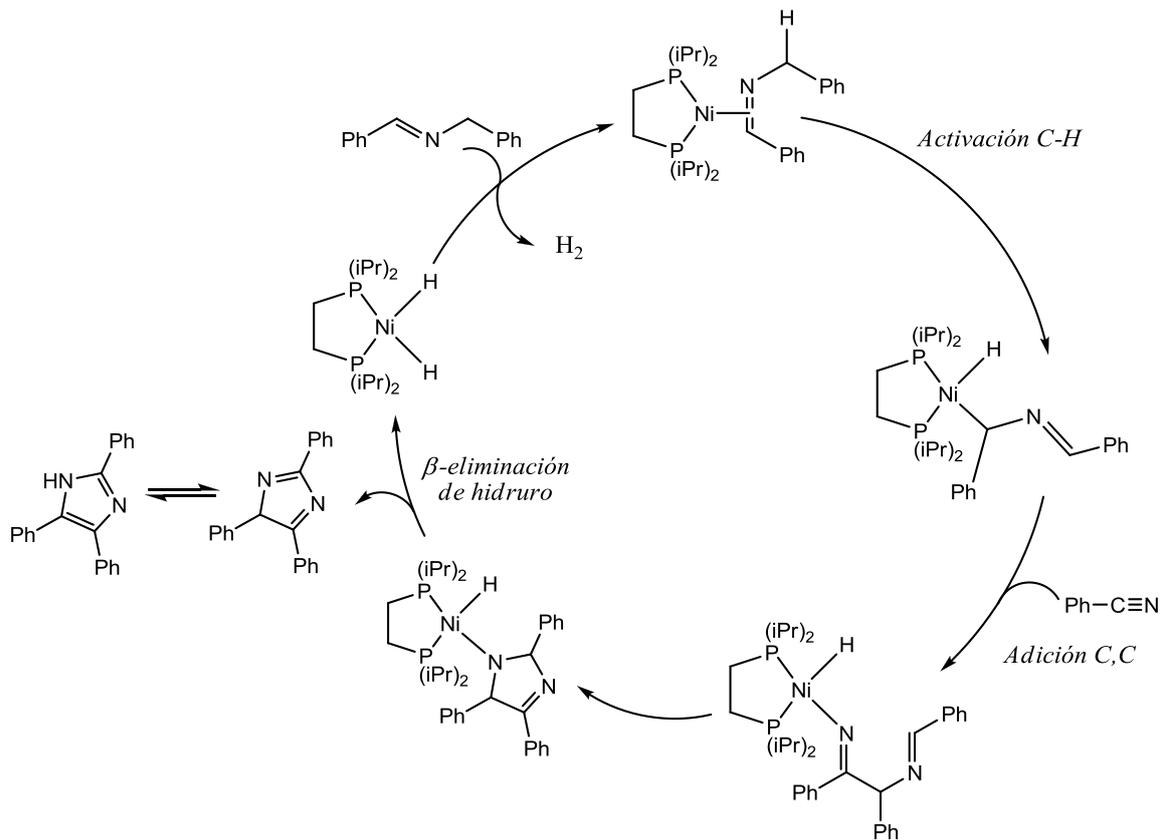
La hidrogenación de nitrilos es un proceso interesante pues según las condiciones de reacción es posible obtener aminas, iminas e incluso imidazoles. La síntesis de estos últimos se ha logrado a partir de benzonitrilo en ausencia de disolvente (o neat). Dicha transformación ocurre en presencia de 0.5% mol de la especie [(dippe)Ni(H)]₂ a 180 °C durante 48 horas y bajo 120 psi de H₂. El rendimiento es de

98%. [51] Esta reactividad novedosa representa una alternativa limpia y viable para la obtención de compuestos aromáticos 1,3-azólicos de alto valor agregado. La reacción se ha extendido hacia anillos aromáticos con sustituyentes metilo, metoxi y fluoro en posición *para* respecto al nitrilo, y se han alcanzado rendimientos de 98, 97 y 83%, respectivamente (**Esquema 29**). También se utilizó 4-cianopiridina como sustrato en condiciones neat para la obtención del trispiridilimidazol correspondiente con rendimiento de 91%. [51]



Esquema 29. Síntesis de imidazoles 2,4,5-trisustituidos catalizada por Ni(0).

En la propuesta mecanística para la formación de 2,4,5-trifenilimidazol se considera a la *N*-bencilbencilimina como el intermediario clave en la obtención del producto de ciclación (**Esquema 30**).



Esquema 30. Mecanismo para la formación de 2,4,5-trifenilimidazol a partir de *N*-bencilbencilimina y benzonitrilo. [51]

3. Objetivos

Objetivo general

Estudiar la reactividad de las 2-, 3- y 4- cianopiridinas coordinadas a Ni(0) frente a la alcoholólisis catalítica, con alcoholes alifáticos, y frente a la ciclación catalítica bajo presión de hidrógeno.

Objetivos particulares

- Establecer las condiciones óptimas para la alcoholólisis de 4-cianopiridina con metanol, utilizando $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ como precursor catalítico.
- Evaluar el efecto del cambio del ligante auxiliar en la reacción de alcoholólisis.
- Explorar la reactividad de las 2- y 3- cianopiridinas frente a la alcoholólisis y evaluar la reactividad de otros alcoholes alifáticos.
- Hidrogenar los fragmentos $\text{C}\equiv\text{N}$ presentes en las 2-, 3- y 4- cianopiridinas para producir iminas secundarias.
- Establecer las condiciones óptimas para la obtención de imidazoles a partir de las 2-, 3- y 4-cianopiridinas.

4. Hipótesis

Sobre el ataque nucleofílico a las cianopiridinas coordinadas

La coordinación ya conocida, η^2-N,C , de las cianopiridinas al centro de níquel (0), activará al carbono del nitrilo frente al ataque nucleofílico del alcohol. Esto se favorecerá con el uso de ligantes aceptores π que además presenten baja demanda estérica comparada con los sustratos. Con el uso de níquel (0) se favorecerá la coordinación del nitrilo, más que la coordinación del heteroátomo de la piridina.

Sobre la reducción y ciclación de las cianopiridinas

La hidrogenación y ciclación de las cianopiridinas ocurrirá en un sistema catalizado por Ni (0). La obtención de aminas, iminas o imidazoles dependerá de las propiedades del nitrilo de partida y de los cambios en las condiciones de reacción como el volumen y la polaridad del disolvente, la temperatura y la presión del sistema.

5. Resultados y discusión

5.1 Alcohólisis catalítica de cianopiridinas

5.1.1. Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂

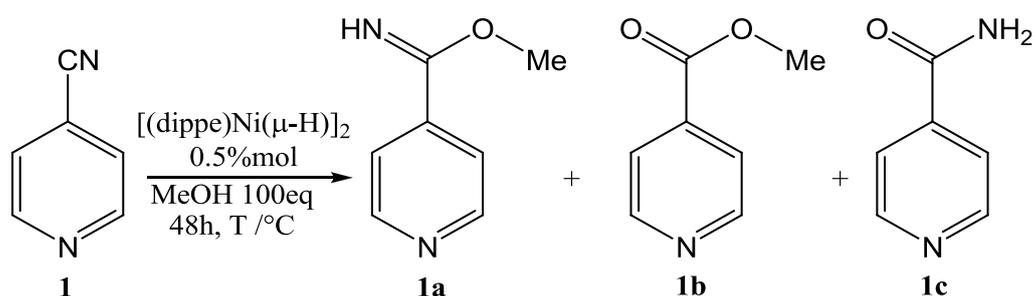
El sustrato elegido para la reacción modelo fue la 4-cianopiridina (4CNPy, **1**). Dicha reacción se llevó a cabo en medio alcohólico, metanol, con una carga catalítica de 0.5% mol de la especie de Ni(I) [(dippe)Ni(H)]₂ (**Tabla 1**).

Se comenzó efectuando la reacción a 180 °C pues la reactividad descrita en esta sección se descubrió durante un experimento de hidrogenación catalítica de 4CNPy al utilizar metanol como disolvente (**Sección 5.2.1, Tabla 6, entrada 3**). Cuando se prescindió del uso de hidrógeno, utilizando únicamente metanol, se obtuvo como producto mayoritario el isonicotinimidato de metilo **1a** (Tabla 1, entrada 1). En un primer intento para incrementar el porcentaje de conversión, se probó aumentar el tiempo de reacción a 144 horas (6 días), pero la selectividad de la reacción disminuyó e incluso se observó un 10% del producto de ciclotrimerización de 4CNPy (Tabla 1, entrada 2). Entonces se disminuyó la temperatura hasta 70 °C pero no se observó ningún aumento significativo en la conversión (Tabla 1, entradas 3, 6 y 7).

A 140 °C se realizaron experimentos de control. El primero fue el uso de una cantidad estequiométrica de agua para comprobar la identidad del subproducto **1b** (Tabla 1, entrada 4). Se determinó que **1b** es el isonicotinato de metilo, el éster proveniente de la hidrólisis del producto **1a**. Este subproducto deja de formarse a temperaturas menores que 120 °C. El subproducto **1c** es la isonicotinamida que puede resultar de la hidratación del sustrato **1**. Esta reactividad deja de ser importante a temperaturas menores que 120 °C. La reacción es selectiva hacia la formación del iminoéster a temperaturas

inferiores a 70 °C. El segundo experimento de control fue la prueba de homogeneidad. Se realizó la prueba de la gota de mercurio y se encontró que el sistema efectivamente es homogéneo al no observar cambios significativos en la reactividad ni en la distribución de los productos (Tabla 1, entrada 5).

Tabla 1. Variación de la temperatura de reacción y experimentos de control.



Entrada	T / °C	%Conversión ^a	%1 ^a	%1 ^b	%1 ^c
1	180	55	48	5	2
2^b	180	72^c	27	26	9
3	140	50	45	2	3
4^d	140	54	15	25	14
5^e	140	53	35	6	12
6	120	53	51	2	n.d.
7	70	51	51	n.d.	n.d.
8	50	89	89	n.d.	n.d.
9	30	87	87	n.d.	n.d.
10^f	70	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11^f	140	12	7	5	n.d.

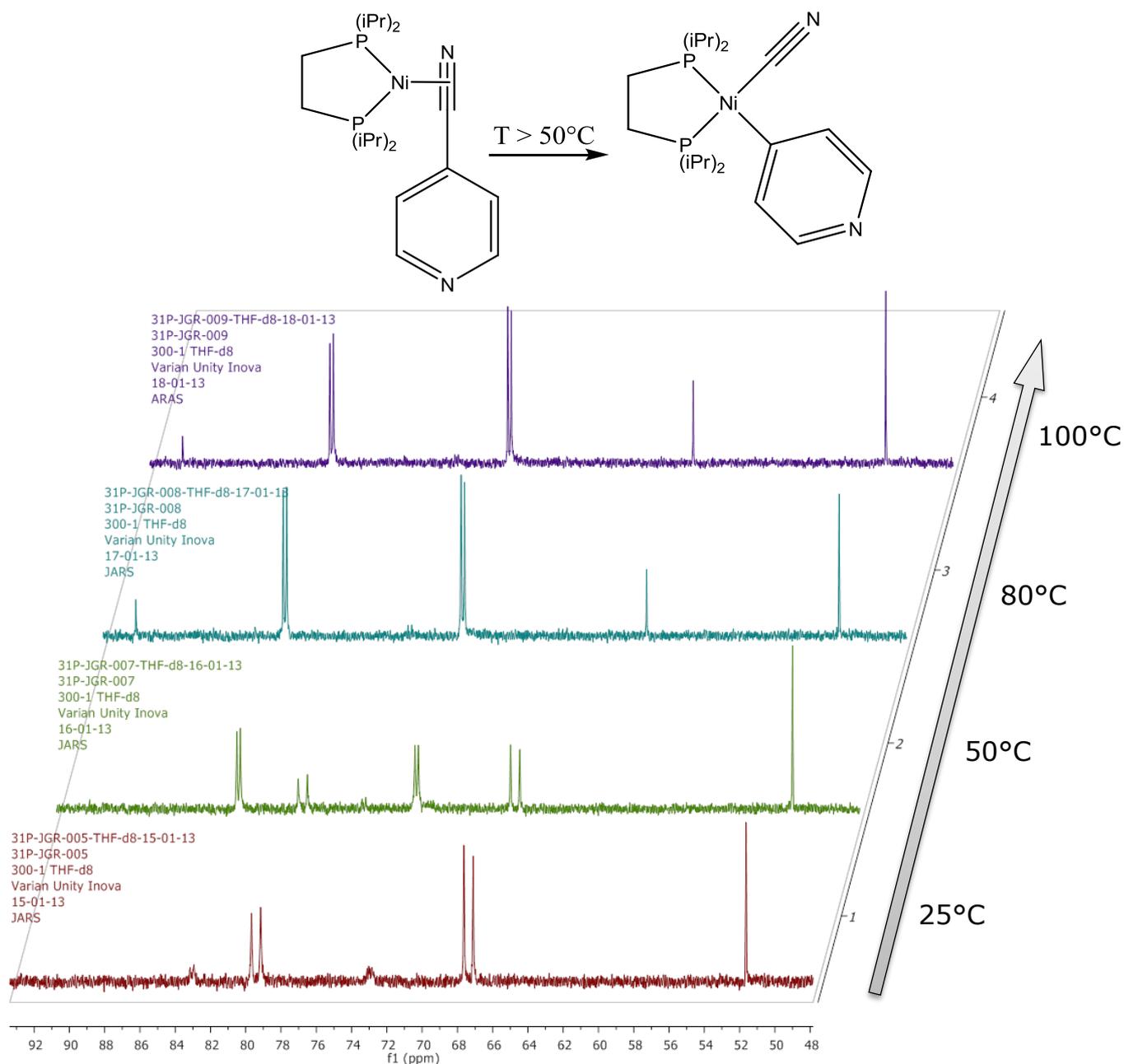
Reacciones en atmósfera inerte. a) Determinado por CG, productos **1a-c** caracterizados por EM; b) tiempo de reacción 144 h; c) 10% de 2,4,6-tris(piridin-4-il)-1,3,5-triazina; d) se agregó 1eq de H₂O destilada; e) se agregaron 2 gotas de Hg⁰ tridestilado; f) atmósfera y humedad no controladas. No se utilizó $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$

Con el fin de verificar la participación del catalizador en este proceso, se llevó a cabo la reacción en ausencia del precursor catalítico y se observó que a 140 °C la reacción presenta conversión baja (Tabla 1, entrada 11). A 70 °C la reacción no se lleva a cabo en ausencia de la especie dimérica de níquel (Tabla 1, entrada 10).

Como puede verse en la **Tabla 1**, entre 70 °C y 50 °C hay un incremento importante en la conversión (Tabla 1, entradas 7 y 8), mismo que se mantiene a temperaturas por debajo de los 50 °C. En primer lugar puede argumentarse el hecho de que el metanol, que es reactivo y disolvente, tiene una temperatura de ebullición de 65 °C, por lo que a temperaturas mayores a 70 °C comienza a escapar del seno de la reacción; sin embargo, la conversión no continúa disminuyendo conforme aumenta la temperatura hasta 180 °C en un reactor cerrado.

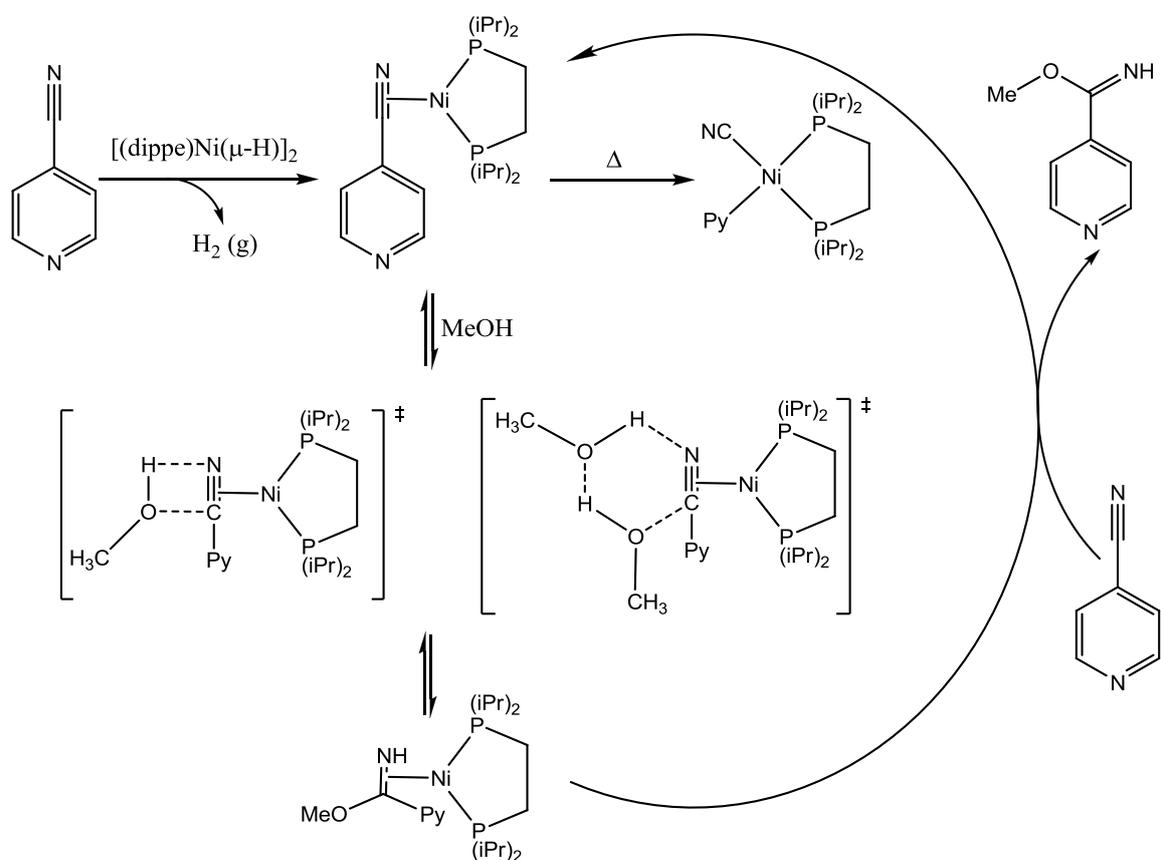
Más allá de las características físicas del alcohol, se puede recurrir a la reacción de adición oxidativa que experimenta el complejo de níquel (0) formado a partir del precursor dimérico con 4-cianopiridina (**Esquema 31**). Cuando se estudió la reactividad del dímero $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ en presencia de 2 equivalentes del sustrato **1**, a temperatura ambiente se observó la formación del producto de coordinación lateral en disolución de THF deuterado anhidro. Al calentar la mezcla de reacción (**Sección experimental 7.2**) se observó la formación del producto de activación C-CN vía adición oxidativa. Esta especie coexiste con el complejo η^2 a 50 °C, y predomina en la disolución a partir de 80 °C.

A partir del estudio de la estabilidad del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-4CNPy})]$ y con base en los estados de transición propuestos en la literatura, se propone que la adición del metanol al nitrilo coordinado sea competitiva con la reacción de adición oxidativa.



Esquema 31. Espectros de RMN- $^{31}\text{P}\{\text{}^1\text{H}\}$. Estabilidad del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-4CNPY})]$. El estudio se realizó en condiciones estequiométricas en THF- d_8 anhidro y atmósfera controlada de argón. Las señales en 67 y 79 ppm corresponden al complejo de níquel (0), con $J = 64$ Hz. Las señales en 72 y 82 ppm corresponden a la especie de níquel (II), con $J = 24$ Hz. [48]

De acuerdo con lo anterior, es la cinética del sistema la que determina el mayor o menor grado de conversión del nitrilo al iminoéster (**Esquema 32**). A 50 °C o menos, el complejo de níquel (0) existe en disolución y puede ser atacado por el alcohol para que, tras la transferencia de protón, se produzca el iminoéster. La entrada del nuevo sustrato a la esfera de coordinación regenera la especie catalíticamente activa y libera al producto de interés, que permanece disuelto en el medio alcohólico anhidro.

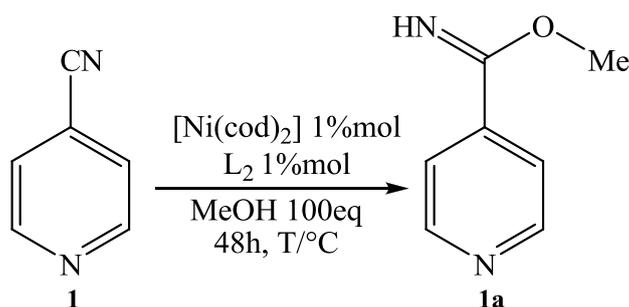


Esquema 32. Ciclo catalítico propuesto para la transformación de 4-cianopiridina a isonicotinimidato de metilo.

5.1.2. Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y $\text{P}(\text{OPh})_3$

Dado el incremento en la conversión al cambiar de 70 °C a 50 °C, se decidió estudiar la influencia del cambio de ligante en la reactividad de este sistema (**Tabla 2**). Entonces se optó por el uso del precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (cod = 1,5-ciclooctadieno) y dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano), una fosfina bidentada con mayor carácter aceptor π y con impedimento estérico similar a dippe, [52] que es una fosfina bidentada donadora σ . Tanto a 70 °C como a 50 °C hubo ligera mejoría en la conversión (Tabla 2, entradas 1 y 3). A 50 °C se obtuvo la mejor conversión para el sustrato **1**.

Tabla 2.



Entrada	T /°C	Ligante	Relación Ni:Ligante	%1a ^a
1	70	dppe	1:1	58
2	70	$\text{P}(\text{OPh})_3$	1:2	80
3	50	dppe	1:1	91
4	50	$\text{P}(\text{OPh})_3$	1:2	73

Reacciones en atmósfera inerte. a) Determinado por CG-EM

Dada la propuesta de ataque nucleofílico al ligante coordinado, se decidió explorar la reactividad en presencia del ligante trifenilfosfito ($\text{P}(\text{OPh})_3$), el cual posee un carácter mayormente aceptor π . Se encontró que a 70 °C hay un incremento significativo en la

conversión (Tabla 2, entrada 2). Esto se atribuye al mayor carácter electrofílico del carbono del nitrilo coordinado, pues con un aceptor π la retrodonación hacia el sustrato se ve desfavorecida. De manera simultánea, la aceptación π del fosfito también disminuye la tendencia del centro metálico a promover la reacción de adición oxidativa.

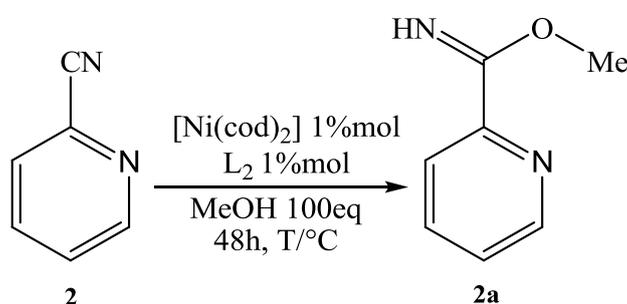
El uso de trifenilfosfito a 50 °C no favoreció la reacción de alcoholisis. Esto puede explicarse desde el punto de vista de la transferencia de protón. Según lo anterior, a 70 °C, pese a la electrodeficiencia del centro metálico, la energía del sistema es tal que permite la pérdida del protón del metanol para conducir a la formación del iminoéster. A 50 °C, la electrodeficiencia del centro metálico se vuelve el factor determinante para evitar que dicha transferencia se complete, afectando así la conversión. Es decir, si bien la naturaleza fuertemente aceptora π del fosfito favorece la interacción nucleófilo electrófilo entre el oxígeno del metanol y el carbono del nitrilo, la misma naturaleza repercute negativamente en la transferencia del protón a baja temperatura, pues el átomo de nitrógeno del nitrilo no es suficientemente rico en densidad electrónica para llevar a cabo dicho proceso.

5.1.3. Adición de metanol a 2-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂ ó [Ni(cod)₂] y los ligantes dppe y P(OPh)₃

Una vez estudiado el sistema de 4CNPy, se decidió estudiar la reactividad de 2-cianopiridina (2CNPy) en la metanólisis catalítica (**Tabla 3**). De acuerdo con los resultados para 4CNPy, los experimentos se realizaron a 70, 50 y 30 °C. Se encontró que con el uso de ligantes bidentados, la reacción procede de forma cuantitativa sin importar la temperatura (Tabla 3, entradas 1, 3, 4 y 5). Cabe mencionar que, debido a la posición del grupo ciano respecto a la

posición del heteroátomo de la piridina, este sustrato es el más activado frente a la reactividad en estudio. Esto se comprobó en un experimento de control donde se obtuvo el picolinimidato de metilo, **2a**, con rendimiento de 40% y sin el uso de ninguna especie metálica. Para este sustrato la conversión disminuye drásticamente cuando se utiliza trifenilfosfito a 70 °C, contrario a lo que ocurre con 4CNPy.

Tabla 3. Experimentos con 2-cianopiridina. Variación de temperatura y ligantes.



Entrada	T / °C	Ligante	Relación Ni:Ligante	%2a ^a
1	70	dppe	1:1	>99
2	70	P(OPh) ₃	1:2	83
3	50	dppe	1:1	>99
4	50	dippe ^b	1:1	>99
5	30	dippe ^b	1:1	>99

Reacciones en atmósfera inerte. a) Determinado por CG, caracterizado por EM y por RMN; b) Se utilizó 0.5% mol de [(dippe)Ni(H)]₂.

5.1.4. Influencia del cambio en la estequiometría [Ni(cod)₂]:P(OPh)₃ en la adición de metanol a 2- y 4-cianopiridina

Se realizaron una serie de experimentos variando la estequiometría del fosfito monodentado respecto al centro de níquel (0) para llevar a cabo la alcoholisis de **1** y de **2**, ambas a 70 °C (**Gráfico 1**). Se encontró que para 4CNPy la mejor conversión se logra con la relación metal:ligante 1:2, es decir, cuando hay dos sitios de coordinación ocupados por el ligante auxiliar, como en el caso de las fosfinas bidentadas. Cuando hay exceso de metal, la conversión disminuye, probablemente por coordinación del iminoéster, que es mejor ligante que el nitrilo. Cuando hay exceso de ligante auxiliar, la conversión también disminuye, probablemente por saturación de los sitios de coordinación y la consecuente competencia por los mismos entre el fosfito, el nitrilo y el iminoéster.

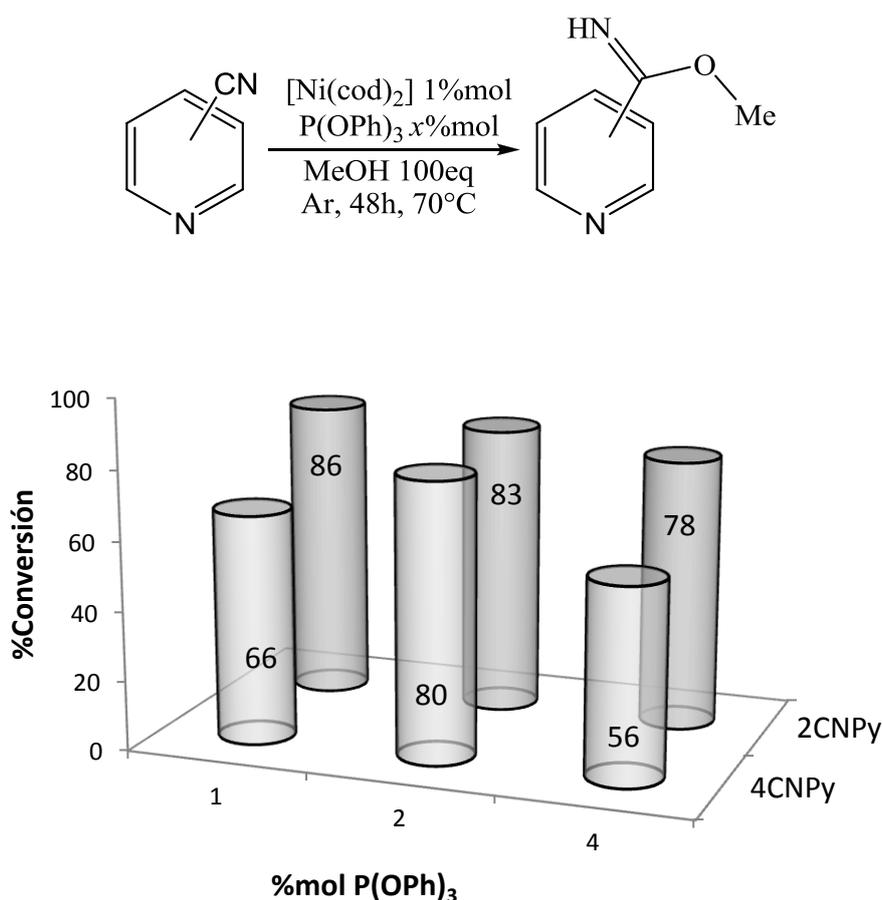


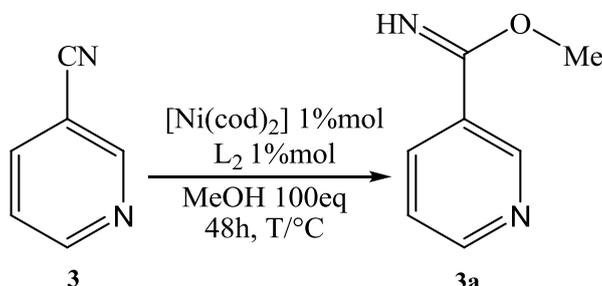
Gráfico 1. Variación de la proporción Ni:trifenilfosfito a 70 °C

En el caso de 2CNPy, la variación de la estequiometría del ligante monodentado auxiliar no tiene efectos significativos sobre la conversión. Dada la geometría del picolinimidato de metilo **2a**, éste puede coordinarse al metal para formar complejos quelatos, favorecidos termodinámicamente. Según lo anterior, la coordinación preferencial del producto de alcoholisis domina la competencia por los sitios de coordinación, lo que deriva en la mínima influencia de la estequiometría metal:ligante utilizada. La menor conversión respecto al uso de fosfinas bidentadas puede deberse a que con estos ligantes, que también forman quelatos y que presentan mayor impedimento estérico, el curso de la transformación depende mayoritariamente de la descoordinación del imidoéster para permitir la entrada de nuevo sustrato a transformar y no de la competencia adicional con los ligantes auxiliares.

5.1.5. Adición de metanol a 3-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂ ó [Ni(cod)₂] y los ligantes dppe y P(OPh)₃

El último sustrato estudiado en la adición catalítica de metanol fue la 3-cianopiridina (3CNPy) (**Tabla 4**).

Dada la posición del nitrilo sustituyente respecto al heteroátomo de la piridina, se esperaría que este sustrato fuera el menos activado frente al ataque nucleofílico propuesto. La mejor conversión para 3CNPy se logra a 50 °C con el uso del precursor dimérico de níquel (Tabla 4, entrada 4). En general, la conversión es baja comparada con lo observado para 2- y 4-cianopiridina (Tabla 4, entradas 1, 4 y 5). A y 70 °C existe un decremento en la conversión cuando se utiliza el ligante monodentado (entradas 2 y 3). Este comportamiento es consistente con lo observado para las otras cianopiridinas, aunque en el caso de 3CNPy tal decremento no es tan notorio.

Tabla 4. Experimentos con 3-cianopiridina. Variación de temperatura y ligantes

Entrada	T / °C	Ligante	Relación Ni:Ligante	%3a ^a
1	70	dppe	1:1	54
2	70	P(OPh) ₃	1:2	49
3	50	P(OPh) ₃	1:2	55
4	50	dippe ^b	1:1	65
5	30	dippe ^b	1:1	58

Reacciones en atmósfera inerte. a) Determinado por CG, caracterizado por EM; b) Se utilizó 0.5% mol de [(dippe)Ni(H)]₂.

5.1.6. Adición de etanol e isopropanol a 2-cianopiridina y metanólisis de 2-cianoquinolina

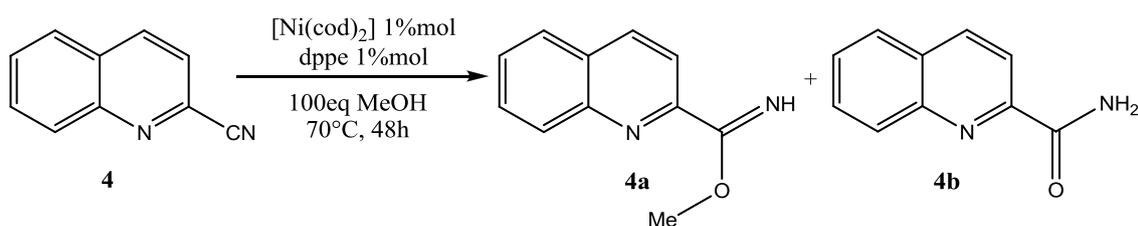
Con el fin de estudiar la tolerancia de la reacción frente a alcoholes de mayor longitud de cadena se estudió la adición de etanol e isopropanol a 2-cianopiridina, que resultó ser el sustrato con mayor reactividad frente a la adición de metanol.

Cuando se utilizaron 100 equivalentes de etanol anhidro respecto a 2-cianopiridina, a 70 °C durante 48 horas en atmósfera inerte y en presencia de 1% mol de [Ni(cod)₂] y 1% mol de dppe, se observó la

formación de picolinimidato de etilo con rendimiento de 50%. Cuando se utilizaron 100 equivalentes de isopropanol en las mismas condiciones de reacción se observó la formación del picolinimidato de isopropilo con rendimiento de 6%. Ambas reacciones presentaron otros productos no identificados.

La adición de etanol a 4-cianopiridina no ocurre bajo las condiciones de reacción mencionadas. Lo observado es evidencia tanto de la influencia que ejerce el impedimento estérico del alcohol sobre la reactividad, así como de la posible necesidad de una base, pues respecto al metanol, la acidez de los alcoholes de mayor longitud de cadena es menor ($pK_{a \text{ MeOH}} = 15.5$; $pK_{a \text{ EtOH}} = 15.9$; $pK_{a \text{ iPrOH}} = 16.5$)

En cuanto al uso de otros nitrilos, se llevó a cabo la adición de metanol a 2-cianoquinolina con 87% de conversión (**Esquema 33**). El rendimiento del quinolin-2-carbimidato de metilo **4a** fue de 70% y también se obtuvo la quinolin-2-carboxamida **4b** con rendimiento de 17%. Dada esta reactividad, es posible que la mayor afectación debida a efectos estéricos provenga del alcohol y no del nitrilo. En el caso del último, los efectos electrónicos parecen tener la mayor influencia.



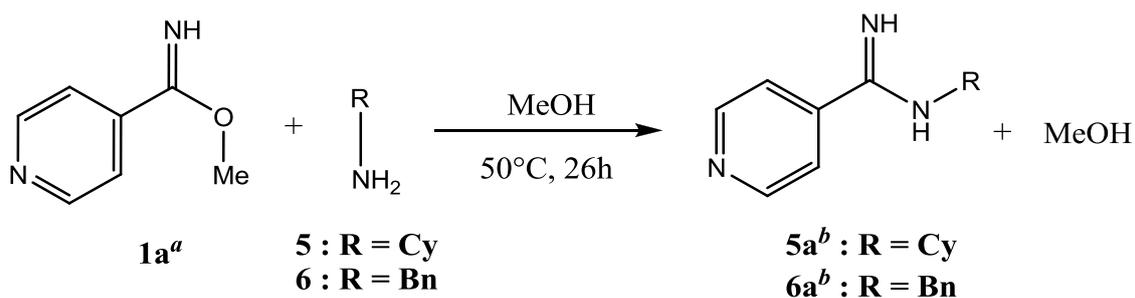
Esquema 33. Adición de metanol a 2-cianoquinolina

5.1.7. Perspectivas: síntesis de amidinas a partir de iminoésteres

Los iminoésteres tienen utilidad como intermediarios en la preparación de materias primas valiosas para la síntesis de heterociclos (**Sección 2.3**). Entre otras, las amidinas forman parte importante de una ruta de síntesis de imidazoles (**Sección 2.10, Esquema 21**); por ello se decidió explorar la reactividad del isonicotinimidato de metilo, **1a**, frente a aminas primarias (**Tabla 5**). Se encontró que con el uso de bencilamina es posible obtener la amidina correspondiente con rendimiento de 95%, mientras que el rendimiento es de 84% cuando se utiliza ciclohexilamina. Ambas reacciones se llevaron a cabo sin necesidad de atmósfera inerte, únicamente en presencia de malla molecular.

La reactividad informada en esta sección representa una ruta sencilla para la preparación de amidinas, misma que debe estudiarse con mayor detalle para establecer sus alcances y limitaciones, además de identificar las principales variables que afectan esta transformación.

Tabla 5. Reactividad de **1a** frente a ciclohexilamina y bencilamina.



Entrada	R	%Conversión ^c
1	Cy	84%
2	Bn	95%

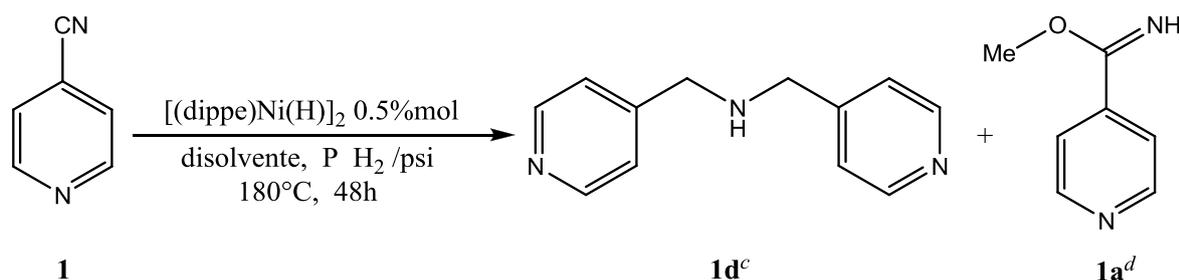
Reacciones en atmósfera no controlada. a) Se utilizó en disolución de MeOH; b) Caracterizados por EM; c) Determinado por CG.

5.2. Ciclación de cianopiridinas en atmósfera reductora

5.2.1. Reactividad de cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$

El primer sustrato estudiado fue la 4-cianopiridina (**1**, **Tabla 6**).

Tabla 6. Hidrogenación de 4-cianopiridina

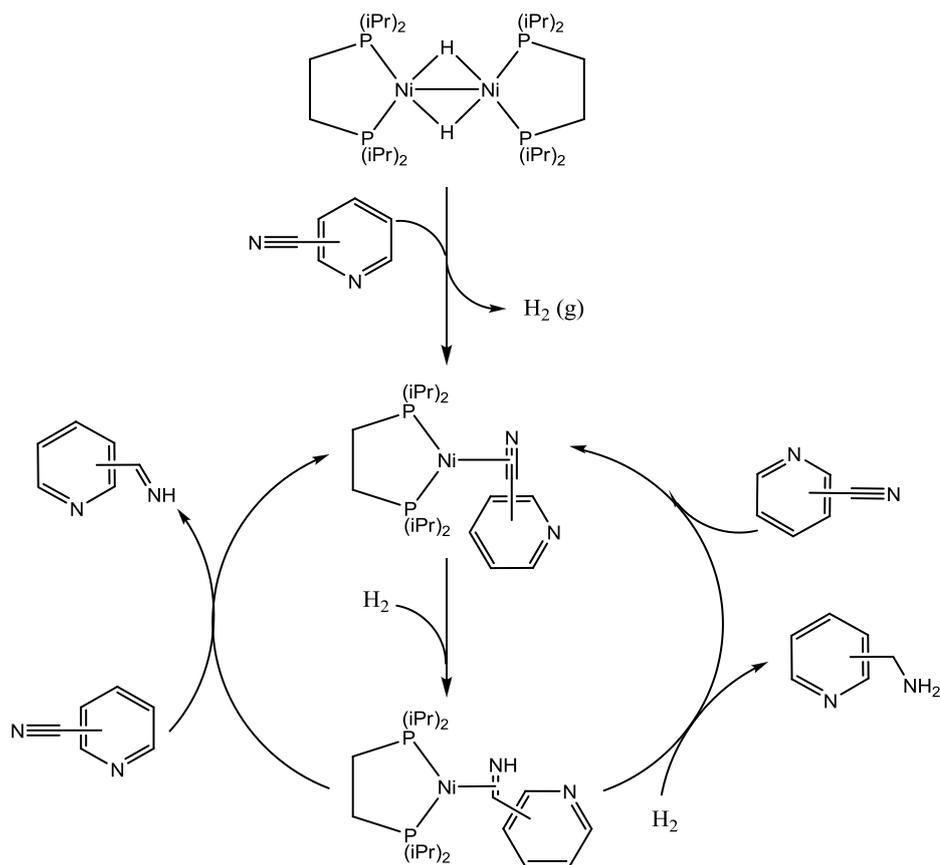


Entrada	Disolvente ^a	P_{H_2} /psi	%Conversión ^b	% 1 d	% 1 a
1	THF	120	99	99	n.d.
2	THF	60	37	37	n.d.
3	MeOH	60	86	28	58
4	THF ^e	120	99	99	n.d.

Reacciones en atmósfera inerte. a) $V_{\text{disolvente}} = 10$ mL; $n_{\text{THF}}/n_{4\text{CNPY}} = 57$; $n_{\text{MeOH}}/n_{4\text{CNPY}} = 112$; b) Determinado por CG; c) Caracterizado por RMN y por EM; d) Caracterizado por EM; e) $V_{\text{disolvente}} = 5$ mL; $n_{\text{THF}}/n_{4\text{CNPY}} = 14$

En primer lugar se llevó a cabo la hidrogenación de **1** en disolución de THF. El volumen de disolvente se determinó tomando en cuenta las características del reactor utilizado (**Sección experimental 7.1**). Cuando se utilizó una presión de 120 psi de H_2 , se observó únicamente el producto de reducción **1d** (Tabla 6, entrada 1). Dado que la obtención de la amina secundaria involucra la reducción de **1** para formar una amina y una imina primaria, la condensación de

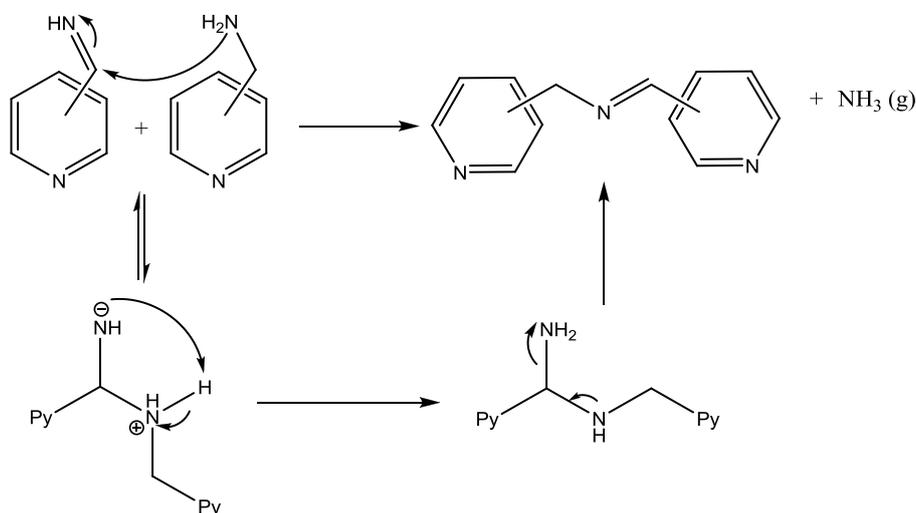
éstas y la posterior reducción de la imina secundaria (**Esquemas 34 y 35**); se optó por disminuir la cantidad de hidrógeno disponible en el medio de reacción. Cuando se presurizó a 60 psi de H₂ no se observó formación de nuevos productos de reducción parcial, sino únicamente un decremento en la conversión de 4-cianopiridina a la amina secundaria (Tabla 6, entrada 2).



Esquema 34. Secuencia de reacciones para la formación de aminas e iminas primarias a partir de cianopiridinas en presencia de la especie $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ e hidrógeno molecular.

Dada la marcada tendencia de 4CNPy para formar únicamente productos de reducción, se tomó la decisión de utilizar un disolvente con una constante dieléctrica mayor a la del THF (7.6) y cercana a la del benzonitrilo (25.2). Entre los disolventes disponibles, el más adecuado fue el metanol (33.0). Entre las razones para utilizar un disolvente con las características mencionadas se encuentra el hecho

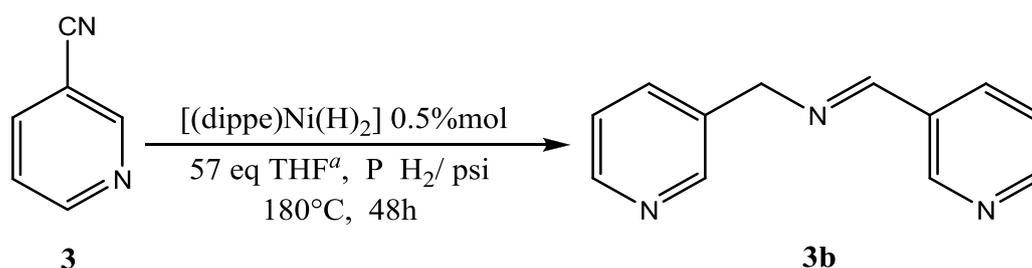
de que las activaciones *C-H* en general se favorecen en medios polares. Según lo anterior y dado el mecanismo mostrado en la **Sección 2.13, Esquema 30**, una vez formada la imina secundaria, ésta debe encontrarse en un medio con las características adecuadas para que ocurra la activación *C-H* preferentemente, más que la reducción de la insaturación $C=N$. No obstante, cuando se utilizó metanol y 60 psi de H_2 tampoco se logró la obtención de algún producto de reducción parcial o de activación *C-H*, sino que se observó la reducción y también la adición del disolvente al nitrilo de partida (Tabla 6, entrada 3).



Esquema 35. Formación de iminas secundarias mediante condensación de una amina primaria con una imina primaria.

Se realizó un experimento más incrementando la concentración de 4CNPy con la idea de volverla más disponible en el medio de reacción y con ello aumentar la probabilidad de una inserción, pero no se obtuvo un resultado positivo (Tabla 6, entrada 4).

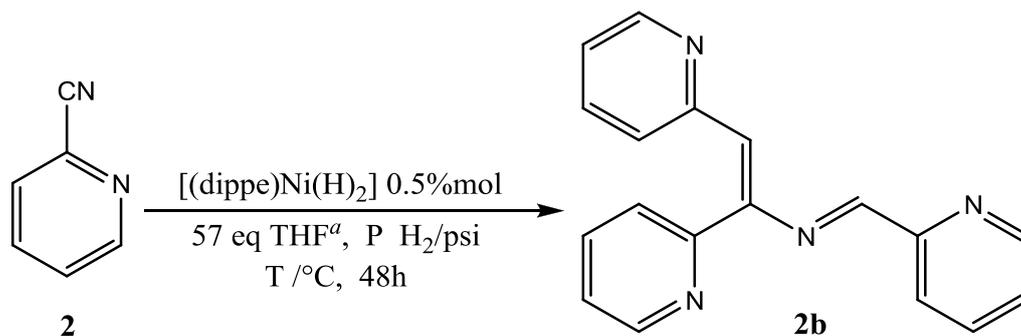
La reactividad de 3-cianopiridina (3CNPy, **3**) frente a la hidrogenación se muestra en la **Tabla 7**. El disolvente utilizado fue THF. Bajo 120 psi de H_2 se observó la formación selectiva del producto de reducción parcial **3b** (Tabla 7, entrada 1). Cuando se disminuyó la presión de hidrógeno se inhibió la reactividad antes vista (Tabla 7, entrada 2).

Tabla 7. Reactividad de 3-cianopiridina

Entrada	$\text{P}_{\text{H}_2}/\text{psi}$	% 3b ^b
1	120	91
2	60	n.d.

Reacciones en atmósfera inerte. a) $V_{\text{THF}} = 10 \text{ mL}$; b) Determinado por CG, caracterizado por EM

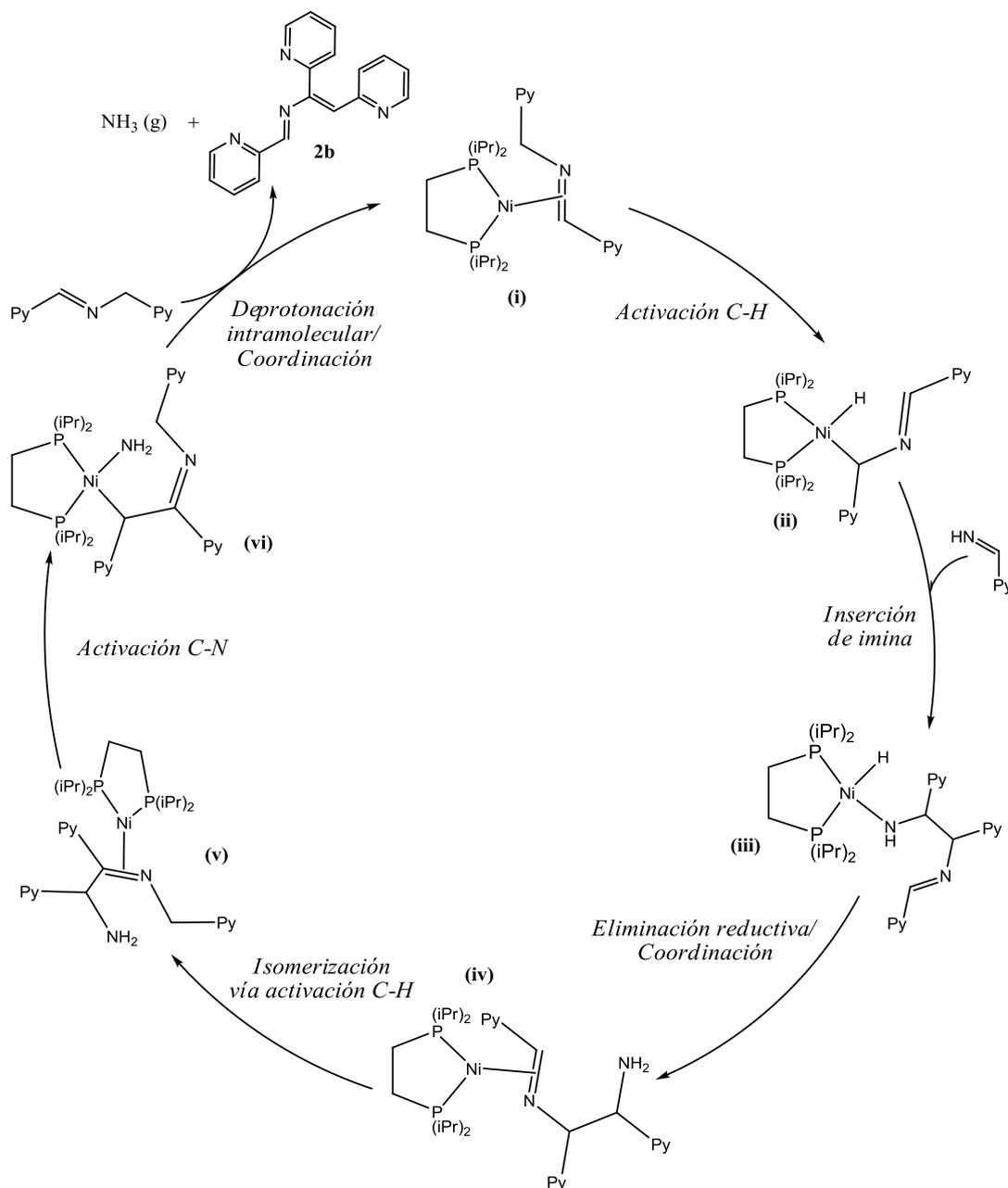
En la **Tabla 8** se muestra la reactividad de 2-cianopiridina (2CNPY, **2**) en THF bajo presión de hidrógeno. Cuando se utilizaron 120 psi H_2 se observó la formación selectiva del producto **2b** (Tabla 8, entrada 1).

Tabla 8. Reactividad de 2-cianopiridina

Entrada	T / °C	$\text{P}_{\text{H}_2}/\text{psi}$	% 2b ^b
1	180	120	96
2	180	60	n.d.
3	140	120	8

Reacciones en atmósfera inerte. a) $V_{\text{THF}} = 10 \text{ mL}$; b) Determinado por CG, caracterizado por EM

Se propone que la formación del producto **2b** ocurra mediante la secuencia de reacciones mostradas en el **Esquema 36**.



Esquema 36. Secuencia de reacciones propuestas para la formación de 1,2-di(piridin-2-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)etenamina. Se destaca una posible activación C-N.

La propuesta plantea la formación de un complejo entre el fragmento $[\text{Ni}(\text{dippe})]$ y un ligante $\eta^2\text{-C,N}$ -imino (**i**). De acuerdo con la propuesta mecanística para la formación de imidazoles 2,4,5-trisustituidos presentada en la **Sección 2.13**, **Esquema 30**, lo

siguiente en ocurrir es una activación *C-H*, la cual es promovida por varios factores, a saber, la presencia del anillo heteroaromático y la insaturación $C=N$ situada a un enlace σ de distancia del nuevo enlace Ni-C.

La presencia del átomo de nitrógeno en la posición 2 de la piridina más próxima al metileno proclive a la activación, ocasiona que los protones de dicho fragmento se vuelvan ácidos. Cualitativamente, el carácter ácido de estos protones es mayor que el de aquéllos unidos a los metilenos presentes en iminas que provienen de 4- y 3-cianopiridina. Esta consideración permite explicar en cierta medida la nula activación *C-H* en los experimentos con 3- y 4-cianopiridinas, y también es una prueba de las diferencias que existen entre las cianopiridinas en términos de sus características electrónicas.

La presencia de la insaturación $C=N$ a un enlace σ de distancia del metileno que forma el enlace Ni-C permite emular la estructura de los complejos alilo (vía la interacción de la nube π del fragmento $C=N$ además del enlace σ Ni-C), que es un factor que contribuye a la estabilización del nuevo complejo **(ii)**.

Una vez formado el alquil hidruro intermediario **(ii)**, éste puede sufrir una inserción de imina, que viene de la hidrogenación parcial del nitrilo de partida, aunque también es posible la inserción de dicho nitrilo y la posterior reducción del complejo azavinilideno correspondiente (no mostrado). El nuevo complejo amido **(iii)** puede eliminarse reductivamente y coordinarse una vez más **(iv)**, a través de la insaturación $C=N$ originalmente presente en la imina de partida. Enseguida se propone la isomerización del ligante insaturado vía activación *C-H*, es decir, a través de un intermediario tipo hidruro alilo.

El complejo isomerizado **(v)** puede sufrir entonces una activación *C-N*, y en este planteamiento se recurre a los argumentos presentados

para la activación *C-H* en ligantes que contienen el fragmento 2-piridina a un enlace σ de distancia del carbono que formará parte del nuevo enlace Ni-C. En el caso particular del complejo (**v**), tanto la activación *C-H* (no mostrada) como la activación *C-N* son posibles. La siguiente reacción mostrada para el complejo alquil amido (**vi**) es una deprotonación intramolecular que va acompañada de la eliminación reductiva del producto **2b**, la liberación de amoníaco y la coordinación de nueva imina secundaria para completar el ciclo catalítico.

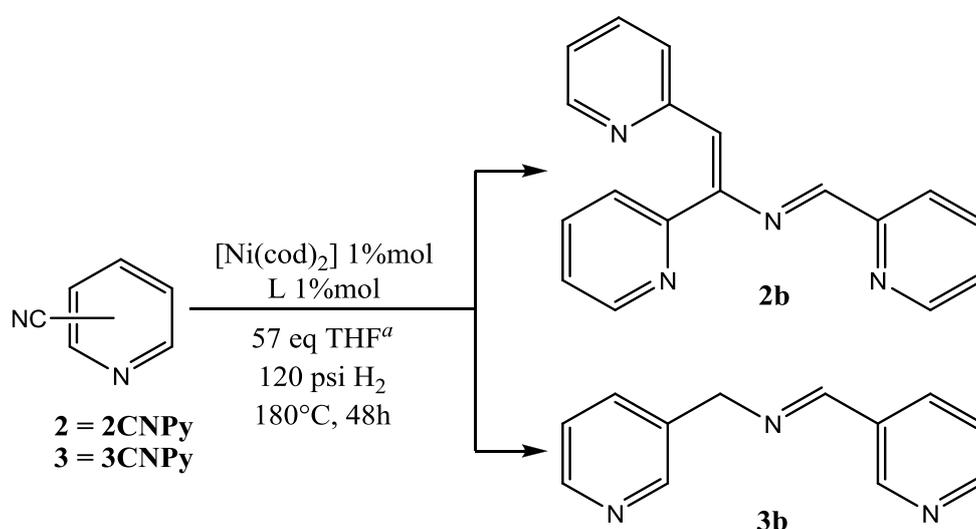
5.2.2. Reactividad de 2- y 3-cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico [Ni(cod)₂] y los ligantes dppe y dcype

En vista de los resultados obtenidos para las cianopiridinas **1**, **2** y **3**, se decidió utilizar los ligantes auxiliares dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) y dcype (1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano) (**Tabla 9**) para evaluar la reactividad con dichos ligantes.

Mientras que dppe posee propiedades aceptoras π , dcype presenta un carácter donador σ mayor que dippe, además de un mayor impedimento estérico. Dada la reactividad de 2CNPy frente a la hidrogenación, se utilizó dcype con el fin de favorecer la activación *C-H* y aumentar la probabilidad de la inserción de nitrilo más que la inserción de imina. Adicionalmente, en vista del impedimento estérico sobre el fragmento de Ni(0), se esperaba que la ciclación del ligante azavinilideno y la eliminación de imidazol se vieran favorecidas frente a la reducción de dicho intermediario. En vista de que no se encontró evidencia de ninguno de los fenómenos propuestos (Tabla 9, entrada 1), se utilizó dppe con el fin de disminuir la capacidad reductora del fragmento de Ni(0). No obstante, la reactividad observada hasta este momento no sufrió ninguna modificación (Tabla 9, entrada 2).

Se realizó un experimento con 3CNPy en presencia del ligante dcype con el objetivo de favorecer la activación *C-H*. Dicha activación no se observó y únicamente se logró la formación de la imina secundaria **3b** (Tabla 9, entrada 3). Este experimento aporta evidencia de la baja tendencia que muestra la 3CNPy frente a la reducción pues, aun en presencia de un ligante mayormente donador σ , no ocurre la formación de amina secundaria.

Tabla 9. Reactividad de 3- y 2-cianopiridina



Entrada	nCNPy	L	%2b ^b	%3b ^b
1	2CNPy	dcype	83	n.d.
2	2CNPy	dppe	85	n.d.
3	3CNPy	dcype	n.d.	65

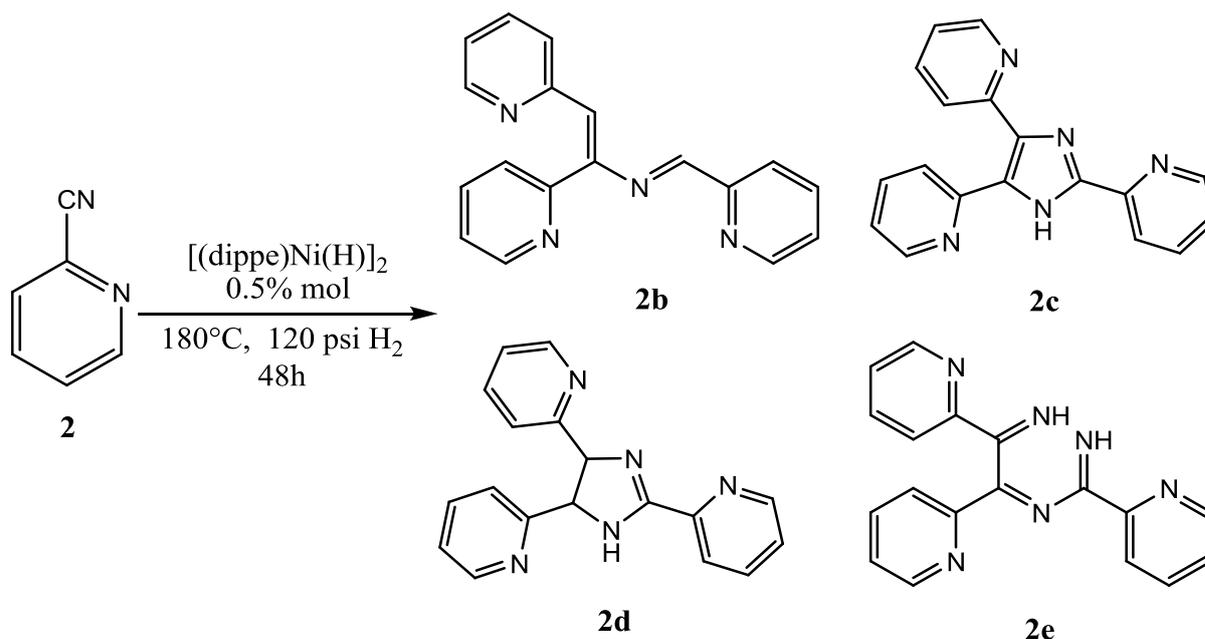
Reacciones en atmósfera inerte. a) $V_{\text{THF}} = 10 \text{ mL}$; b) Determinado por CG

5.2.3. Reactividad de 2-cianopiridina a distintas concentraciones en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂

La información disponible sobre las reacciones de inserción de nitrilos en enlaces metal carbono, así como sobre la reacción de ciclación de

nitrilos en presencia del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ (**secciones 2.8 y 2.13**), llevó a explorar la influencia que tiene la variación de la concentración de 2CNPy, **2**, en THF a 180 °C durante 48 h bajo 120 psi de H_2 (**Tabla 10**).

Tabla 10. Reactividad de 2-cianopiridina a distintas concentraciones en THF



Entrada	$n_{\text{THF}}/n_{2\text{CNPy}}$	%Conversión ^a	% 2b	% 2c	% 2d	% 2e
1	28.3	92	90	2	n.d.	n.d.
2	14.2	47	38	7	2	n.d.
3	0.6	66	1	10	n.d.	55
4	0.1	7	1	6	n.d.	n.d.

Reacciones en atmósfera inerte. a) Determinado por CG; %**2b-e** determinados por CG, **2b-e** caracterizados mediante EM

El incremento en la concentración de 2-cianopiridina en THF tiene como consecuencia la formación de nuevos productos. Cuando se utiliza una relación $n_{\text{THF}}/n_{2\text{CNPy}}$ igual a 28.3 se observa la formación mayoritaria de **2b**. También se observó el 2,4,5-tris(piridin-2-

il)imidazol **2c** (Tabla 10, entrada 1). La presencia de este producto aporta evidencia de que la inserción del nitrilo y la posterior ciclación ocurren en sistemas donde el nitrilo está más disponible, en términos de concentración, para reaccionar antes de haberse hidrogenado. Con base en lo anterior, se realizaron tres experimentos adicionales en los que se disminuyó aún más el valor de la relación $n_{\text{THF}}/n_{\text{2CNPY}}$. Cuando tal relación tuvo un valor de 14.2, se observó un incremento de 5% en el rendimiento del imidazol **2c** y un decremento significativo en el rendimiento del producto **2b**, que hasta ahora había sido el más favorecido (Tabla 10, entrada 2). La presencia de trispiridilimidazolina **2d** en menor proporción es una prueba de que, a pesar de que el sistema ahora es activo frente a la ciclación, tal reactividad aún sigue compitiendo con la hidrogenación. Cuando se utilizó una relación $n_{\text{THF}}/n_{\text{2CNPY}}$ igual a 0.6, se observó la presencia del producto **2e** (Tabla 10, entrada 3), que pudo haberse formado a partir del acoplamiento oxidativo de 2-cianopiridina con picolinimina, seguido de la inserción de otro equivalente de imina y de una doble beta eliminación de hidruro a partir de un intermediario diamido. Esta transformación es competitiva con la reacción de ciclación deseada pero no se observa cuando la relación $n_{\text{THF}}/n_{\text{2CNPY}}$ es tan baja como 0.1 (Tabla 10, entrada 4).

La influencia del incremento de la concentración de sustrato en el medio de reacción tiene un efecto negativo sobre la conversión (**Gráfico 2**). Conforme disminuye la relación $n_{\text{THF}}/n_{\text{2CNPY}}$ desde 28.3 hasta 0.1, la conversión disminuye desde 92 hasta 7% con excepción de la relación 0.6. Esto puede deberse a la falta de control sobre la agitación uniforme del sistema, lo que dificulta la transferencia de masa. A relaciones $n_{\text{THF}}/n_{\text{2CNPY}}$ tan bajas como 0.6 ó 0.1, este problema cobra mayor importancia pues la 2CNPY se convierte en el disolvente. Dada la temperatura del sistema y el punto de fusión del sustrato la reacción ocurre en fase líquida, no obstante, la falta de

control sobre la agitación uniforme se manifiesta en la aparición de productos como **2e**, o bien, en el decaimiento brusco de la reactividad. Para superar estas dificultades se propone el uso de un reactor con un sistema de agitación controlada.

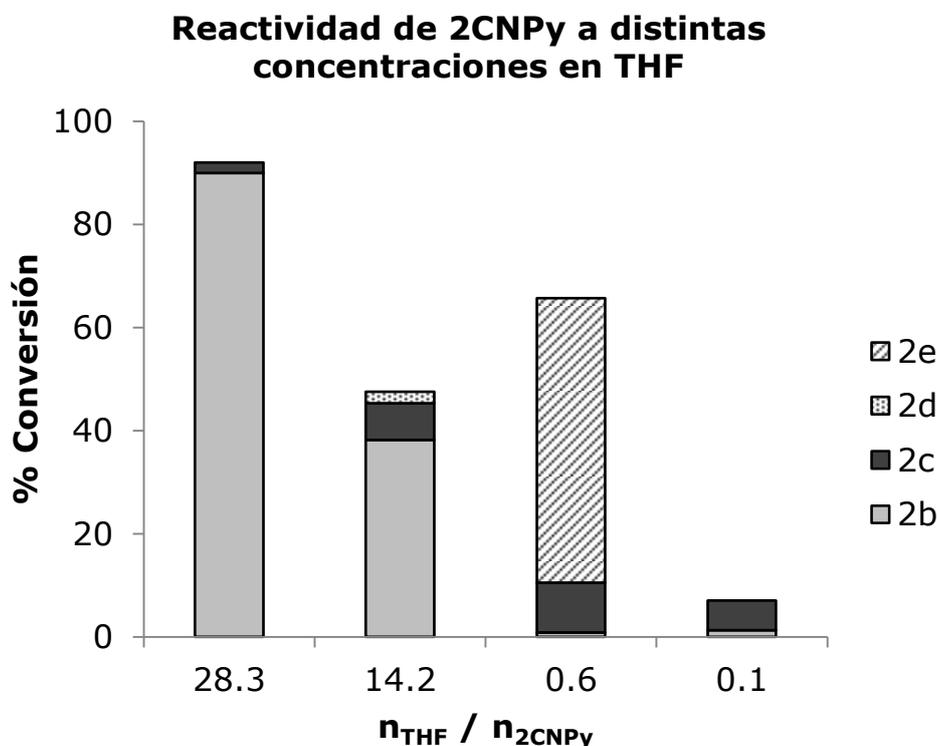


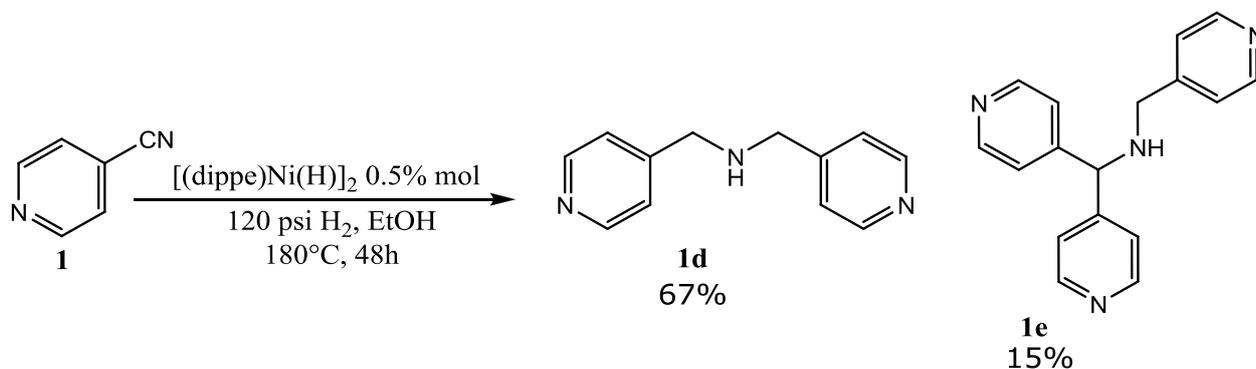
Gráfico 2. Reactividad de 2-cianopiridina a distintas concentraciones en THF y bajo atmósfera reductora.

5.2.4. Reactividad de cianopiridinas en EtOH, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

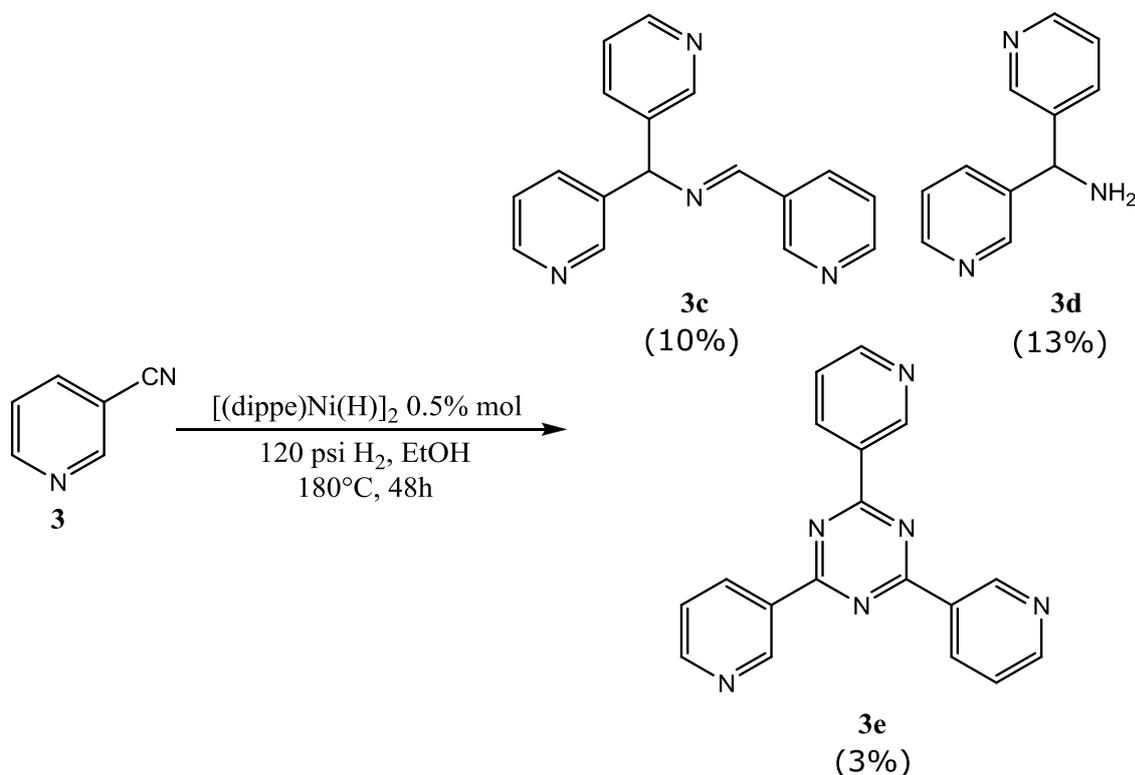
Con base en la reactividad observada en las **secciones 5.2.1 a 5.2.3** se decidió explorar la reactividad de 4-, 3- y 2-cianopiridina en etanol a 180 °C durante 48 h bajo 120 psi de H_2 y en presencia de 0.5% mol de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})_2]$ (**Esquemas 37, 38 y 39**). Se decidió utilizar etanol tomando en cuenta que este alcohol no reacciona de forma importante con los nitrilos en estudio (**sección 5.1.6**) y considerando

que su constante dieléctrica es 25.3, mientras que la del benzonitrilo es 25.2. Esto es importante pues la obtención de trifenilimidazol se ha logrado en benzonitrilo neat (**sección 2.13**).

Esquema 37. Reactividad de 4-cianopiridina en etanol



Esquema 38. Reactividad de 3-cianopiridina en etanol

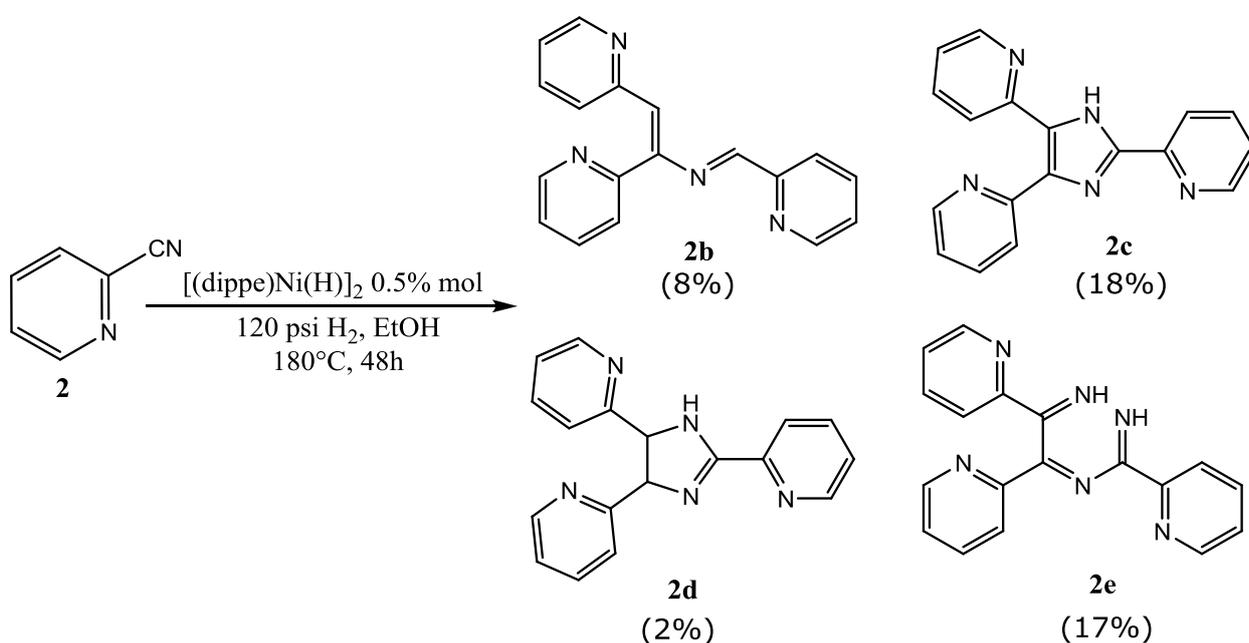


Con el uso de etanol en sistemas al doble de concentración respecto a los estudiados en la **Sección 5.2.1**, se observó evidencia de la

inserción de iminas formadas a partir de 4- y 3-cianopiridina (**Esquemas 37 y 38**).

La reactividad preferencial frente a la hidrogenación se mantuvo en el caso de 4CNPy. Adicionalmente, hay evidencia de activación C-CN en el nitrilo de partida. El producto **1e** pudo haberse formado mediante la inserción de isonicotinimina en el enlace Ni piridina seguida de la condensación con un equivalente más de isonicotinimina y la reducción de la imina resultante. En cuanto a 3CNPy, la reactividad frente a la hidrogenación sigue siendo menor comparada con 2- y 4-cianopiridina, y la formación de los productos **3c** y **3d** puede explicarse mediante las reacciones de inserción y condensación que se acaban de describir. El producto **3c** es la ciclotrimerización del nitrilo **3**.

Esquema 39. Reactividad de 2-cianopiridina en etanol



En medio alcohólico, 2-cianopiridina mostró una reactividad similar a la observada en THF pero con una distribución distinta de los productos **2b-e** y menor porcentaje de conversión (Esquema 39 vs Tabla 10, entrada 1). En un medio de mayor polaridad la formación

de 2,4,5-tris(piridin-2-il)imidazol, **2c**, así como la formación del producto de acoplamiento e inserción, **2e**, fueron las transformaciones favorecidas. Esto es evidencia de que la ciclación de 2-cianopiridina para formar imidazoles es posible en sistemas donde el sustrato se encuentre en alta concentración en un disolvente polar.

6. Conclusiones

Se estudió la activación y funcionalización de cianopiridinas desde dos enfoques: 1) la adición de un alcohol al nitrilo coordinado y 2) la hidrogenación de nitrilos a través de reacciones que ocurren sobre el centro metálico, en la esfera de coordinación.

La reactividad de 4-, 3- y 2-cianopiridina depende primordialmente de la posición relativa del nitrilo, respecto al heteroátomo de la piridina. Cuando el nitrilo se encuentra en las posiciones 2- y 4-, este grupo es más electrodeficiente y ello se refleja en la mayor reactividad frente a la reducción y en el ataque nucleofílico. Por el contrario, el nitrilo de 3-cianopiridina es el menos electrodeficiente y también el menos activo frente a ataques nucleofílicos o en la hidrogenación. No obstante, una vez formada, la nicotinamina es más nucleofílica que isonicotinamina y picolinamina.

Vía catálisis homogénea con Ni(0), se llevó a cabo la metanólisis de cianopiridinas a 50 °C, en medio alcohólico durante 48 h y en atmósfera controlada de argón. Se alcanzaron rendimientos de 91%, >99% y 65%, respectivamente para 4-, 2- y 3-cianopiridina.

El sistema es activo cuando se utilizan fosfinas bidentadas, pues con el uso de ligantes monodentados se promueve la competencia por los sitios de coordinación entre el sustrato, el producto y los ligantes o bien, la coordinación preferencial del producto de alcoholisis. Particularmente en este sistema, el cambio de un ligante bidentado mayormente electrodonador por un bidentado aceptor no tuvo implicaciones significativas.

En el sistema estudiado, el impedimento estérico y la acidez de los alcoholes son los factores que más afectan la reactividad. En el caso de los nitrilos, las características electrónicas son las que afectan en mayor medida.

Se demostró la utilidad de los iminoésteres como intermediarios en la síntesis de precursores de heterociclos 1,3-azólicos. Esto se hizo

mediante la síntesis de amidinas a partir de isonicotinimidato de metilo en presencia de bencilamina y ciclohexilamina. Los rendimientos fueron de 95% y 84%, respectivamente.

Los productos de mayor interés obtenidos vía hidrogenación catalítica en fase homogénea con Ni(0) fueron la amina secundaria a partir de 4-cianopiridina con rendimiento de 99%, la imina secundaria a partir de 3-cianopiridina con rendimiento de 91% y el 2,4,5-tris(piridin-2-il)imidazol con rendimiento de 18%. Este rendimiento puede aumentar considerando que, a mayor concentración, hay formación preferencial del producto de ciclación en un disolvente polar, bajo agitación vigorosa y controlada.

La inserción de iminas, formadas por hidrogenación de 3- y 4-cianopiridina, en enlaces metal heteroarilo, es posible en sistemas concentrados y con un disolvente de alta polaridad.

Dadas sus características electrónicas, 2-cianopiridina es el sustrato más reactivo frente a la activación *C-H* y en la ciclación, es decir, es el nitrilo más apropiado para la síntesis de imidazoles en disolución. Los factores que más afectan esta reactividad son el cambio en la presión de hidrógeno, la polaridad del disolvente y, más importante, la concentración del nitrilo en el medio de reacción.

7. Sección experimental

7.1. Consideraciones generales

La síntesis del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ se llevó a cabo en atmósfera controlada de argón en una caja de guantes MBraun (<1 ppm H_2O y O_2) y en línea doble de vacío gas inerte, utilizando técnicas Schlenk y siguiendo el procedimiento informado en la literatura. [53] El argón utilizado posee 99.998% de pureza y es suministrado por Praxair. Los disolventes deuterados para experimentos de RMN se adquieren en Cambridge Isotope Laboratories y se almacenan en presencia de malla molecular de 3\AA en la caja de guantes. Los disolventes convencionales se obtienen de J. T. Baker grado reactivo. El THF se seca a reflujo en presencia de sodio/benzofenona. El metanol y el etanol se secan a reflujo en presencia de magnesio y yodo. Los disolventes se colectan vía destilación y se almacenan en la caja de guantes sobre malla molecular. Todos los sustratos 2CNPy (99%), 3CNPy (98%) y 4CNPy (98%) son suministrados por Aldrich y se utilizan sin purificaciones adicionales. Estos sustratos se secan a vacío durante al menos 4 horas y se almacenan en la caja de guantes 24 horas antes de su uso. Para los experimentos de RMN se utilizan tubos para muestras sensibles con válvula Young. Los experimentos de catálisis se llevan a cabo ya sea en un reactor de 100 mL de acero inoxidable, Parr, o bien en matraces Schlenk con válvula Young. La cantidad de nitrilo utilizado se calcula con base en 0.5% mol del dímero de níquel o bien, con base en 1% mol de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$, a partir del cual se calcula también la cantidad de dppe o de trifenilfosfito. Los experimentos de RMN se realizaron en un equipo Varian Unity de 300MHz. La adquisición de los espectros se llevó a cabo a temperatura ambiente en $\text{THF-}d_8$. Para la caracterización de los productos **1d** y **2a** se utilizaron tubos para muestras no sensibles y se utilizó CDCl_3 no anhidro ni almacenado en atmósfera inerte. Las señales de ^1H y ^{13}C están referenciadas al disolvente. Para los espectros de ^{31}P la

referencia es H_3PO_4 . Los crudos de reacción se analizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) en un Sistema Agilent 7890A/5975C de columna capilar de 30m, DB-5MS, 0.32 mm DI. Para EM se utiliza He 5.0 (de ultra alta pureza) como gas de acarreo.

7.2. Reacción de 4CNPpy con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ en cantidades estequiométricas.

En la caja de guantes MBraun se pesaron 30 mg de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ (0.046 mmol) y se disolvieron en THF- d_8 anhidro. Disolución color vino. Se pesó 4CNPpy (0.093 mmol) y se disolvió en THF- d_8 anhidro. Disolución ligeramente amarilla. Se agregó 4CNPpy al dímero, hubo burbujeo y formación de una disolución café dorado. Se obtuvo el primer espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a temperatura ambiente. Enseguida se calentó a 50°C durante cuatro horas y se obtuvo el segundo espectro. Posteriormente se calentó a 80°C y a 100°C , cada uno por cuatro horas, y se obtuvieron los respectivos espectros en cada etapa.

7.3. Reacciones con metanol

7.3.1. Reacción catalítica de n-CNPpy (n = 2, 3 ó 4) con metanol en reactor Parr. Uso de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$.

En la caja de guantes MBraun se pesan en viales separados 226.3 mg de n-CNPpy (PM 104 g/mol, 2.18 mmol) y 7 mg de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ (0.011 mmol). El dímero se disuelve en 1 mL de THF anhidro, disolución color vino. La n-CNPpy correspondiente se disuelve en 9 mL de metanol anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNPpy se agrega al dímero, hay ligero burbujeo y formación de disoluciones café dorado, anaranjado y verde para 4-, 3- y 2-CNPpy respectivamente. El volumen total de disolvente es de 10 mL. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al reactor. Se cierra el reactor, se saca de la caja y se introduce a un baño de aceite

estabilizado a una temperatura que es 20 °C superior a la informada en las tablas de este documento. El reactor se utilizó únicamente para temperaturas iguales o superiores a 120 °C.

7.3.2. Reacción catalítica de n-CNP_y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [(dippe)Ni(H)]₂.

En la caja de guantes MBraun se pesan en viales por separado 75.4 mg de n-CNP_y (PM 104 g/mol, 0.73 mmol) y 2.3 mg de [(dippe)Ni(H)]₂ (0.0036 mmol). El dímero se disuelve en 0.4 mL de THF anhidro, disolución color vino. La n-CNP_y se disuelve en 3 mL de metanol anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNP_y se agrega al dímero, hay ligero burbujeo y formación de disoluciones café dorado, anaranjado y verde para 4-, 3- y 2-CNP_y respectivamente. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al tubo Schlenk. Se cierra el tubo, se saca de la caja y se introduce a un baño de aceite estabilizado a la temperatura de trabajo. El tubo se utilizó únicamente para temperaturas iguales o inferiores a 70 °C.

7.3.3. Reacción catalítica de n-CNP_y (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [Ni(cod)₂] y dppe.

En la caja de guantes VAC (<1 ppm H₂O y O₂), se pesan en viales por separado 75.4 mg de n-CNP_y (PM 104 g/mol, 0.73 mmol), [Ni(cod)₂] (0.0072 mmol) y dppe (0.0072 mmol). El [Ni(cod)₂] se disuelve en 0.2 mL de THF anhidro, disolución amarilla, lo mismo que dppe, disolución incolora en 0.2 mL de THF. Se agrega dppe al [Ni(cod)₂], disolución amarilla. La n-CNP_y se disuelve en 3 mL de metanol anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNP_y se agrega a la mezcla metal/ligante, hay formación de disoluciones anaranjada, roja y verde azulada para 4-, 3- y 2-CNP_y respectivamente. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al tubo Schlenk. Se cierra el tubo, se saca de la caja y se introduce a un baño de aceite

estabilizado a la temperatura de trabajo. El tubo se utilizó únicamente para temperaturas iguales o menores que 70 °C.

7.3.4. Reacción catalítica de n-CNPY (n = 2, 3 ó 4) con metanol en tubo Schlenk. Uso de [Ni(cod)₂] y P(OPh)₃.

En la caja de guantes VAC se pesan en viales por separado 75.4 mg de n-CNPY (PM 104 g/mol, 0.73 mmol), [Ni(cod)₂] (0.0072 mmol) y P(OPh)₃ (0.0072, 0.0145 ó 0.0217 mmol). El [Ni(cod)₂] se disuelve en 0.2 mL de THF anhidro, disolución amarilla, lo mismo que P(OPh)₃, disolución incolora en 0.2 mL de THF. Se agrega P(OPh)₃ al [Ni(cod)₂], disolución incolora. La n-CNPY se disuelve en 3 mL de metanol anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNPY se agrega a la mezcla metal/ligante, hay formación de disoluciones anaranjado, rojo y verde para 4-, 3- y 2-CNPY respectivamente. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al tubo Schlenk. Se cierra el tubo, se saca de la caja y se introduce a un baño de aceite estabilizado a la temperatura de trabajo. El tubo se utilizó únicamente para temperaturas iguales o menores que 70 °C.

7.3.5. Análisis de crudos de reacción por CG-EM

Se expone el contenido del reactor o del tubo Schlenk al aire. Se filtra a través de una columna de celita. Se concentra por evaporación y se toma un microlitro que se inyecta al cromatógrafo de gases. La temperatura inicial es de 60 °C durante 2 minutos. Hay una rampa de calentamiento de 15.7 °C min⁻¹ hasta llegar a una temperatura final de 250 °C que se mantiene durante 14 minutos. El inyector se encuentra a 260 °C y la columna tiene un flujo de 0.55 mL min⁻¹.

7.3.6. Caracterización del producto 2b (Picolinimidato de metilo)

De la reacción de 2CNPY con metanol que tuvo conversión total, se evaporó el disolvente a sequedad y se agregó CDCl₃. Se observó

formación de una disolución amarilla. Masas m/z 136. RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ /ppm 9.06 (br s NH), 8.52 (m 1H), 7.71-7.66 (m 2H), 7.24 (m 1H), 3.89 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ /ppm 167 (OC=NH), 149.4 (CH), 147.7 (C), 137.4 (CH), 125.5 (CH), 121.2 (CH), 54.1 (OCH_3).

7.3.7. Uso de isonicotinimidato de metilo en la síntesis de amidinas

Se partió del producto de la reacción de 4CNPY con metanol que tuvo conversión de 85%. No se utilizó atmósfera controlada de argón. Teniendo al iminoéster en disolución de MeOH, se tomaron 2 mL de la misma y se transfirieron a un tubo Schlenk que contenía malla molecular de 3Å. Se agregó la amina correspondiente, se diluyó con metanol y la disolución resultante se introdujo a un baño de aceite estabilizado a 50 °C. Después de 26 horas con agitación vigorosa y constante, se abrió el tubo Schlenk, se filtró el contenido a través de una columna de celita. Las disoluciones obtenidas se concentraron por evaporación y de cada una se inyectó 1 μL al CG-EM. Las características del método utilizado para el análisis de la mezcla se detallan en la **sección 7.4.3**. Tanto la ciclohexilamina (99%) como la bencilamina (99%) se obtuvieron de Aldrich. No obstante, por CG-EM se determinó que la bencilamina comercial contenía 13% de dibencilimina (Ver cromatograma y espectros de masas en anexos). La bencilamina comercial se utilizó sin purificaciones adicionales.

7.4. Reacciones de hidrogenación

7.4.1. Hidrogenación de n-CNPY (n = 2, 3 ó 4) en reactor Parr. Uso de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$.

En la caja de guantes MBraun se pesan en viales separados 226.3 mg de n-CNPY (PM 104 g/mol, 2.18 mmol) y 7 mg de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ (0.011 mmol). El dímero se disuelve en THF anhidro, disolución color vino. La n-CNPY también se disuelve THF anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNPY se agrega al dímero, hay ligero

burbujeo y formación de disoluciones café dorado, anaranjado rojizo y verde oscuro para 4-, 3- y 2-CNP_y respectivamente. El volumen total de disolvente es de 10 mL. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al reactor. Se cierra el reactor, se saca de la caja y se presuriza con hidrógeno de ultra alta pureza a la presión indicada en las tablas de este documento. Finalmente, el reactor se introduce a un baño de aceite estabilizado a una temperatura que es 20 °C superior a la informada en las tablas. En las reacciones de hidrogenación es imprescindible el uso del reactor.

En las reacciones de hidrogenación que se realizaron en metanol y en etanol se siguió el mismo procedimiento experimental. En los experimentos en los que se varió la concentración de cianopiridina se utilizaron cantidades variables de disolvente así como de los sustratos. La cantidad de precursor catalítico se calculó con base en la cantidad de cianopiridina requerida en cada caso.

7.4.2. Hidrogenación de n-CNP_y (n = 2 ó 3) en reactor Parr. Uso de [Ni(cod)₂] y dppe o [Ni(cod)₂] y dcype.

En la caja de guantes VAC se pesan en viales por separado 226.3 mg de n-CNP_y (PM 104 g/mol, 2.18 mmol), [Ni(cod)₂] (0.0218 mmol) y dppe o dcype (0.0218 mmol). El [Ni(cod)₂] se disuelve en THF anhidro, disolución amarilla, lo mismo que dppe, disolución incolora en THF, o que dcype, disolución incolora. Se agrega dppe o dcype al [Ni(cod)₂], disoluciones amarillas. La n-CNP_y se disuelve en THF anhidro, disoluciones ligeramente amarillas. La n-CNP_y se agrega a la mezcla metal/ligante, hay formación de disoluciones rojo y verde azulado para 3- y 2-CNP_y, respectivamente con dppe, y hay formación de disoluciones anaranjado rojizo y azul marino para 3- y 2-CNP_y, respectivamente con dcype. Se transfiere cuantitativamente la mezcla de reacción al reactor. Se cierra el reactor, se saca de la caja y se presuriza con hidrógeno de ultra alta pureza a la presión

indicada en las tablas de este documento. Finalmente, el reactor se introduce a un baño de aceite estabilizado a una temperatura que es 20 °C superior a la informada en las tablas.

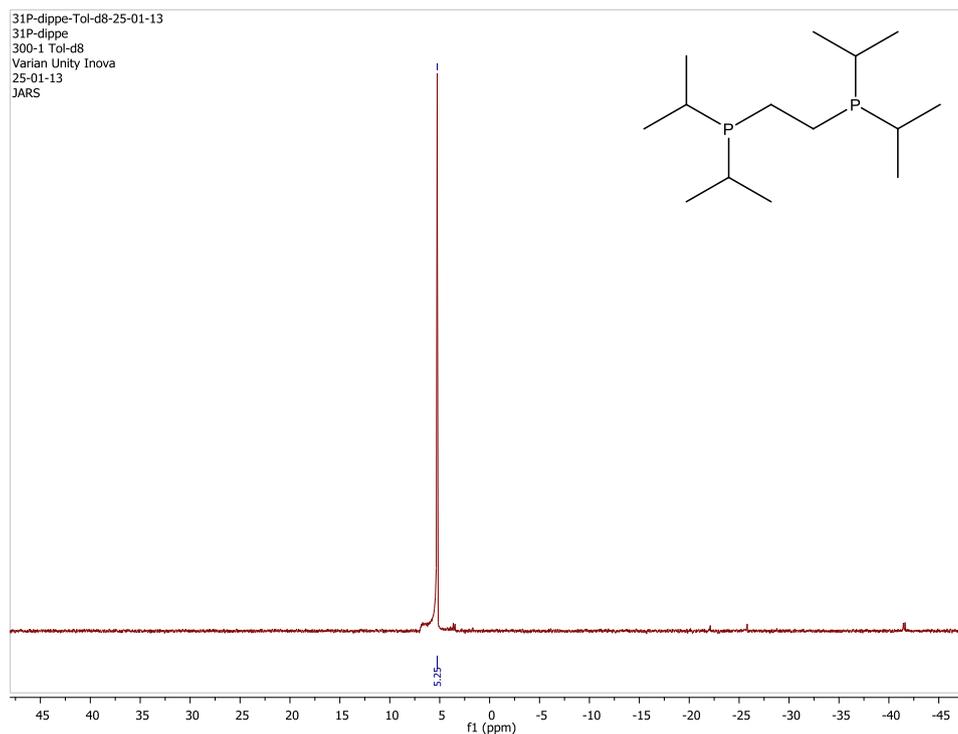
7.4.3. Análisis de crudos de reacción por CG-EM

Se expone el contenido del reactor al aire. Se filtra a través de una columna de celita. Se concentra por evaporación y se toma un microlitro que se inyecta al cromatógrafo de gases. La temperatura inicial es de 70 °C durante 2 minutos. Hay una rampa de calentamiento de 13 °C min⁻¹ hasta llegar a una temperatura final de 310 °C que se mantiene durante 20 minutos. El inyector se encuentra a 300 °C y la columna tiene un flujo de 0.55 mL min⁻¹.

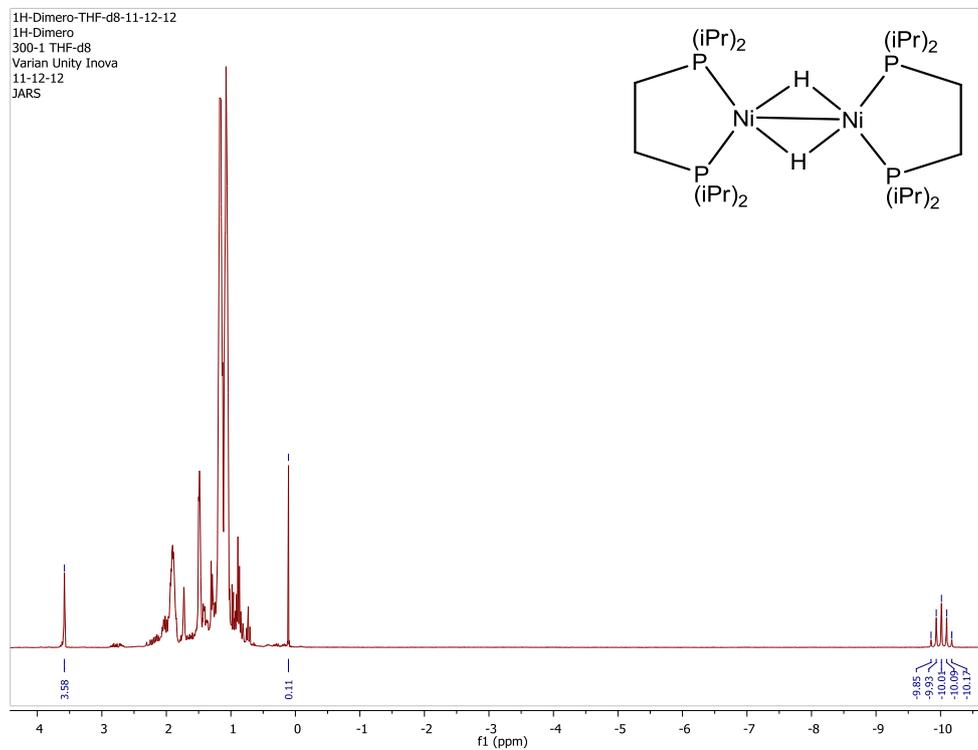
7.4.4. Caracterización del producto 1d (Bis(piridin-4-ilmetil)amina)

De la hidrogenación de 4CNPy en THF que tuvo conversión de 99%, se evaporó el disolvente a sequedad y se agregó CDCl₃. Se observó la formación de una disolución amarilla. Masas m/z 199. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ/ppm 8.51 (dd J = 6 Hz, 3Hz), 7.29 (dd J = 6 Hz, 3 Hz), 3.81 (s), 3.21 (br s). ¹³C{¹H}, δ/ppm 149.4 (CH), 148.9 (C), 122.8 (CH), 51.5 (CH₂).

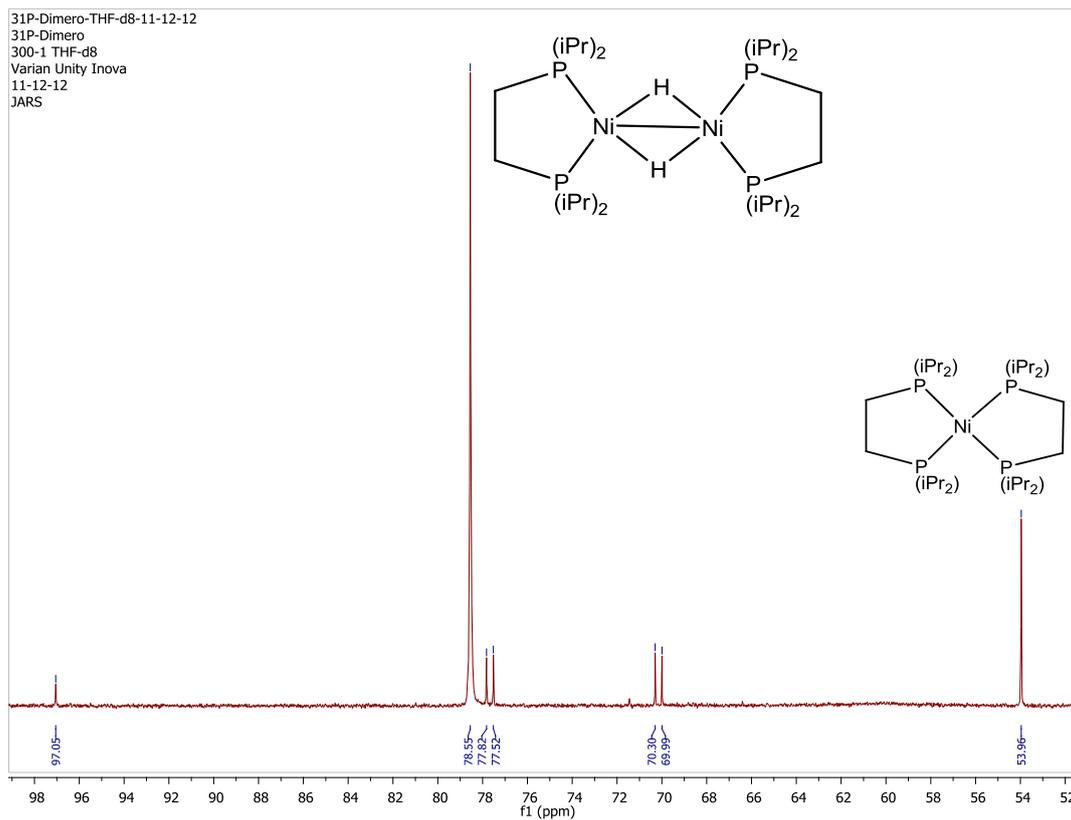
8. Anexos



Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del ligante **dippe** (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano)

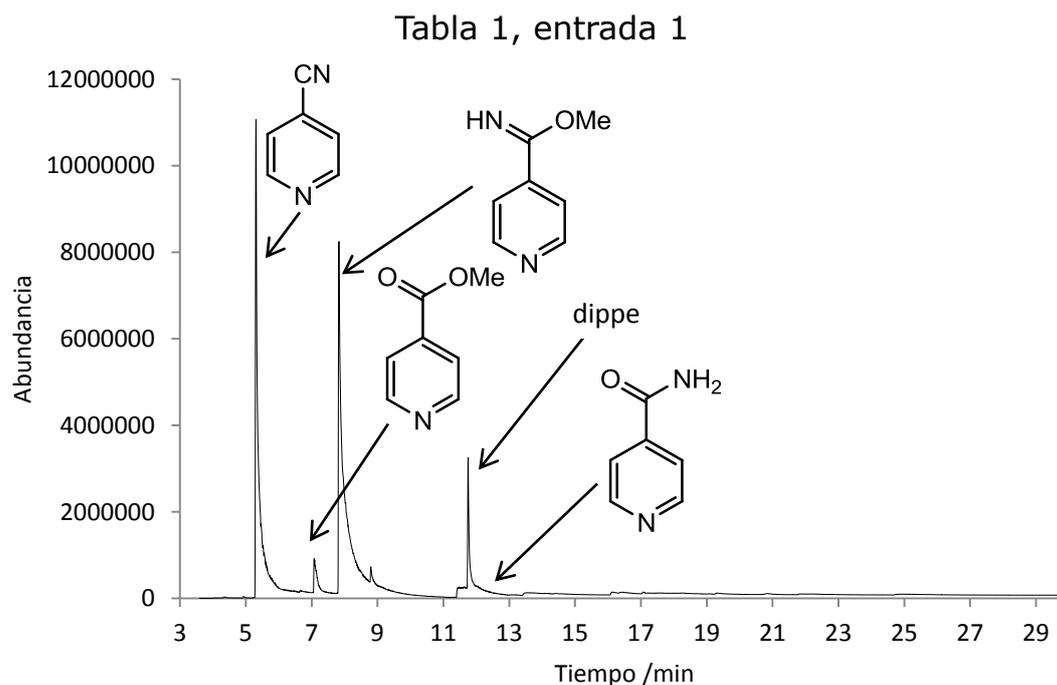


Espectro de RMN- ^1H del complejo **$[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$**

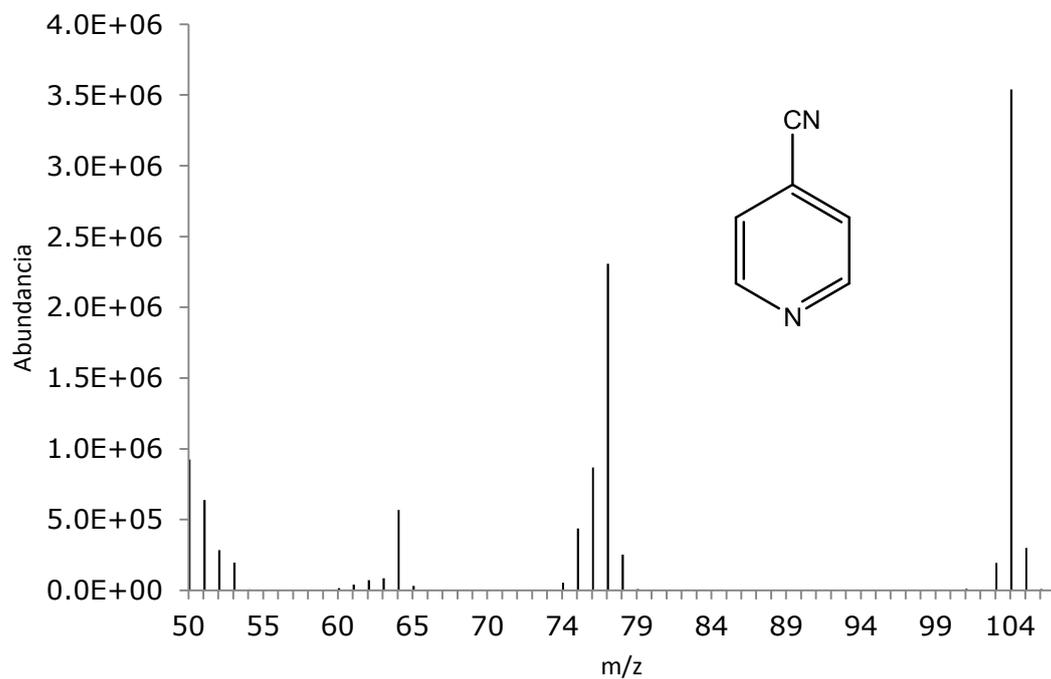


Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **$[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$**

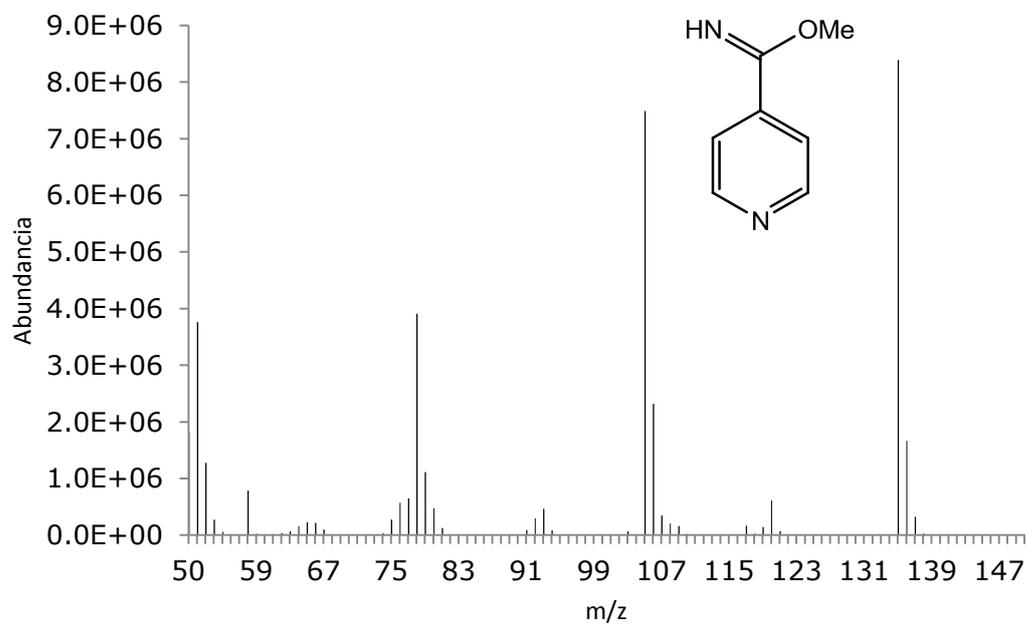
Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$



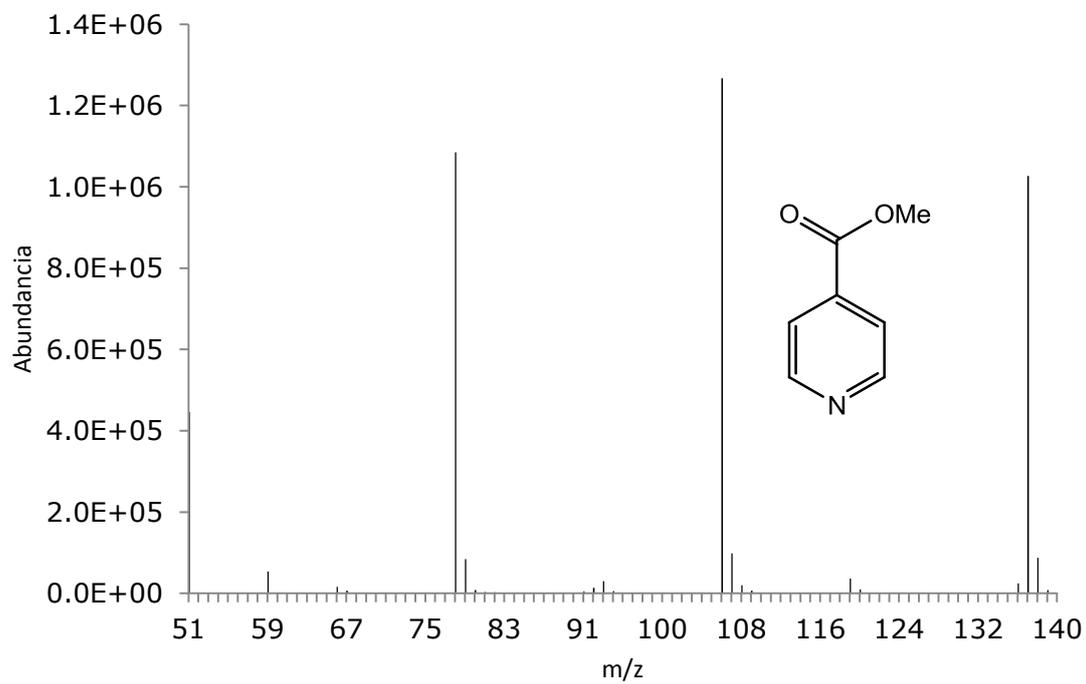
4-cianopiridina



Isonicotinimidato de metilo



Isonicotinato de metilo



Isonicotinamida

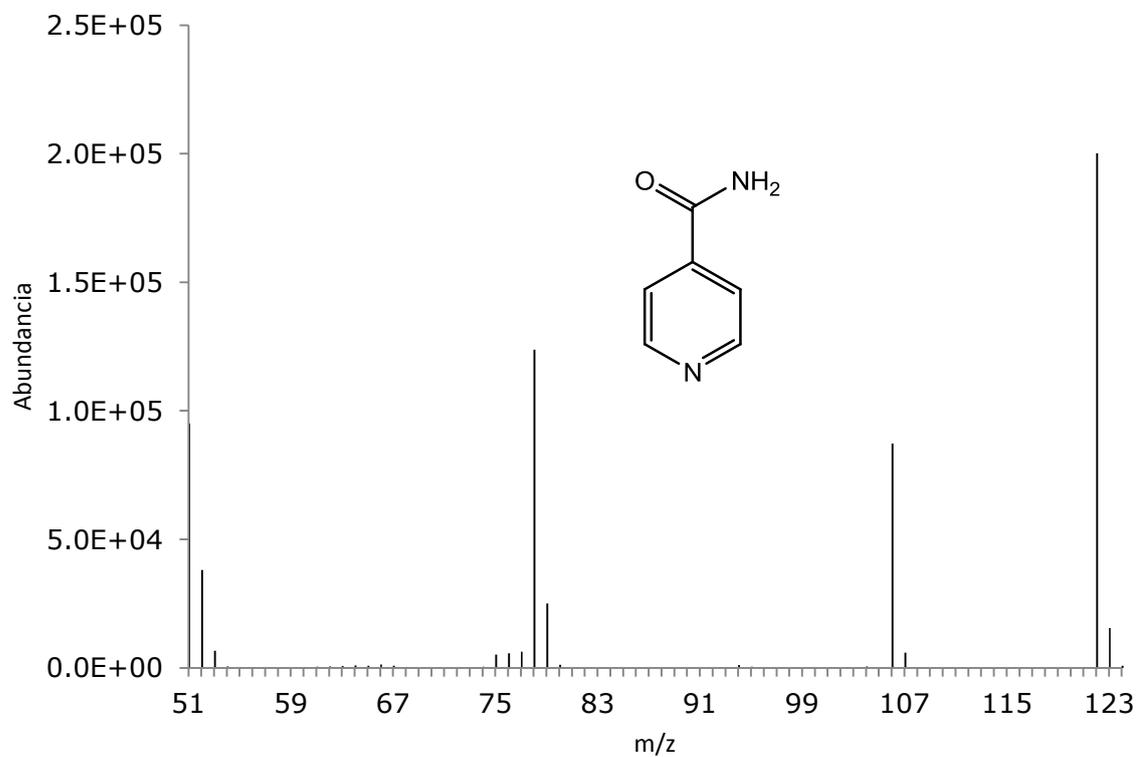
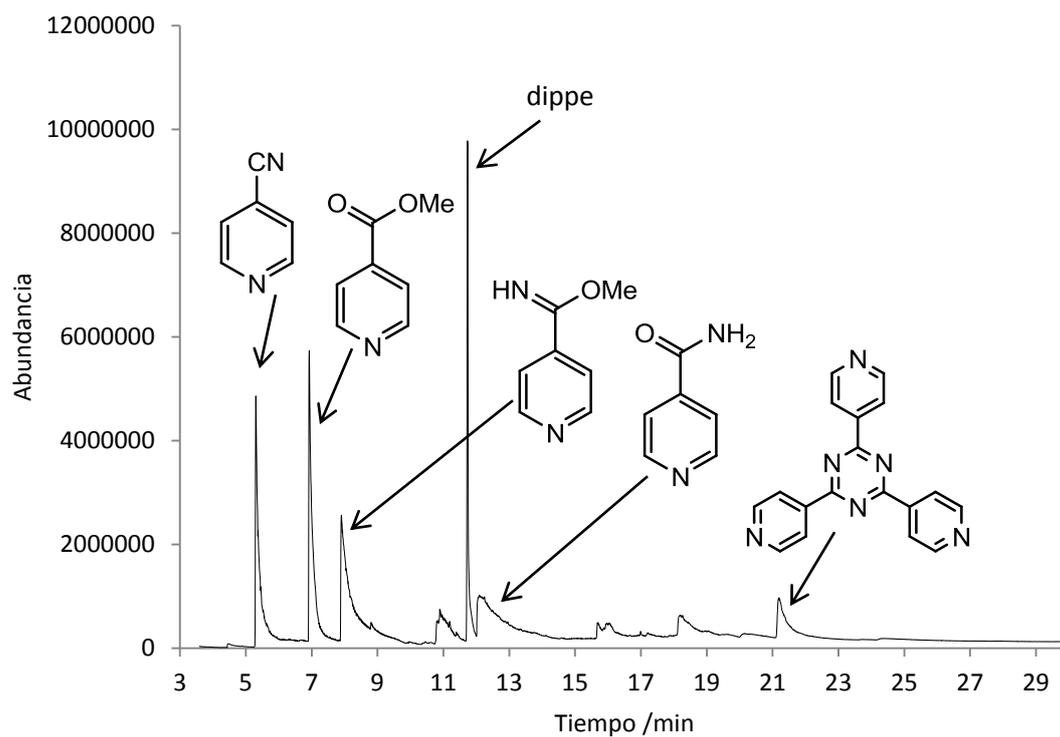
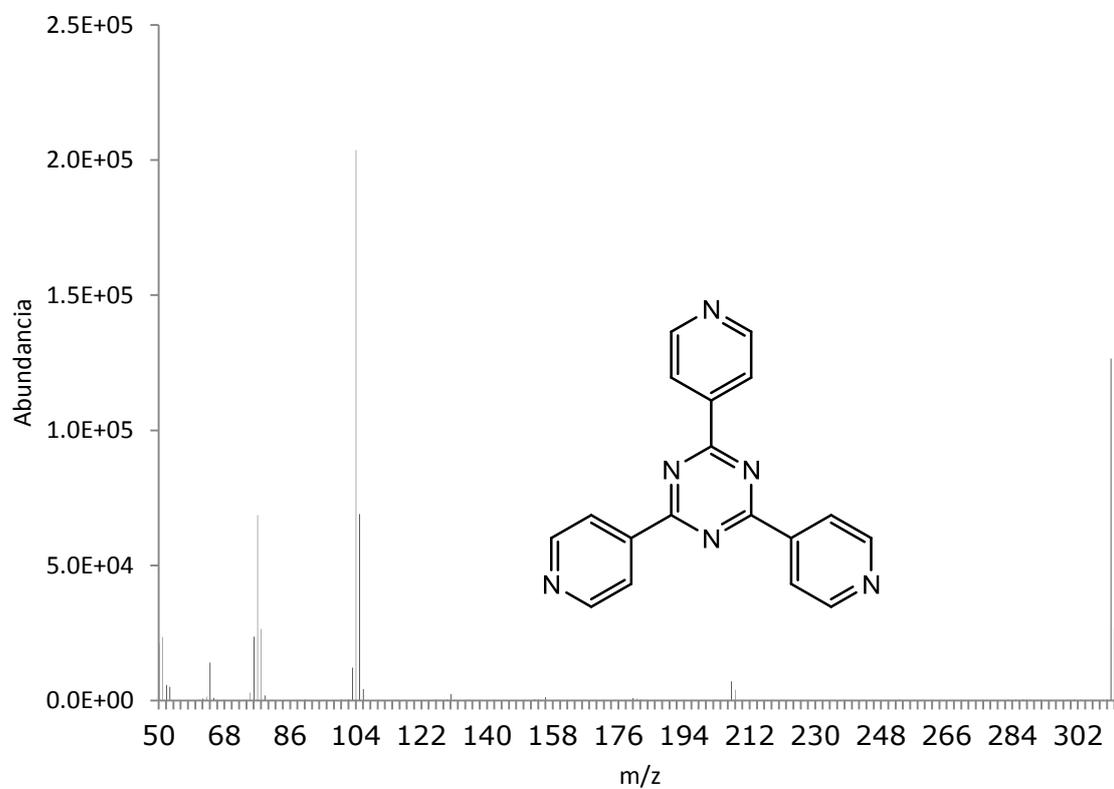


Tabla 1, entrada 2



2,4,6-tris(pyridin-4-il)-1,3,5-triazina



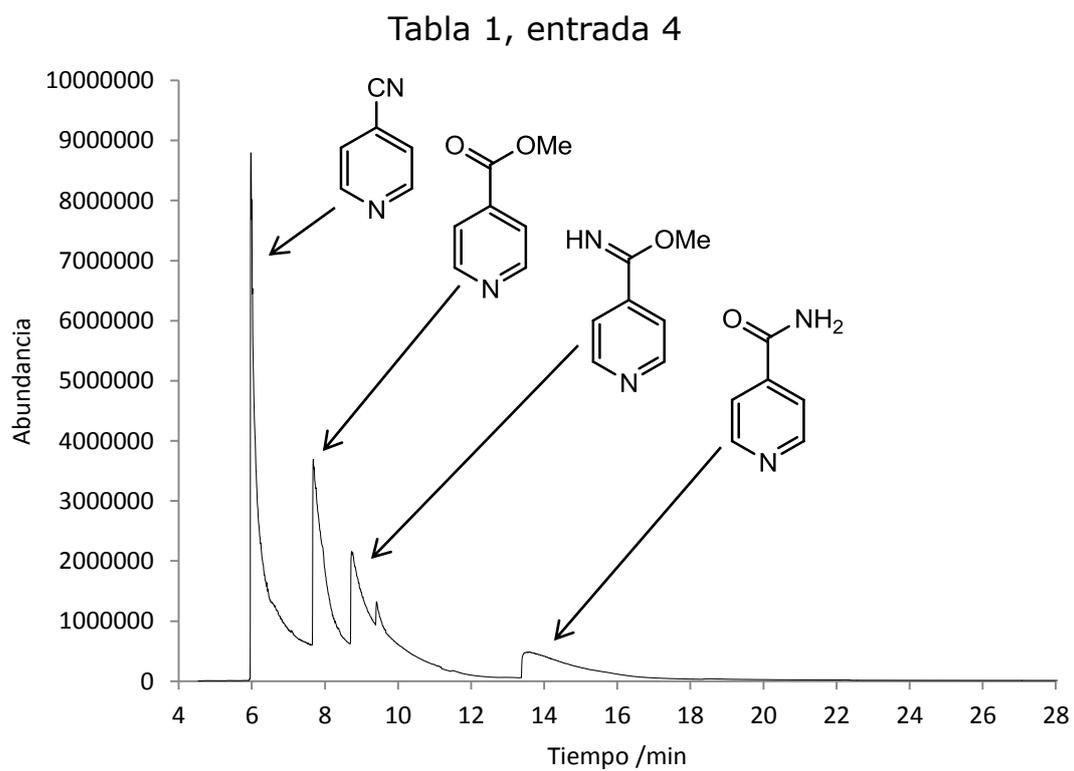
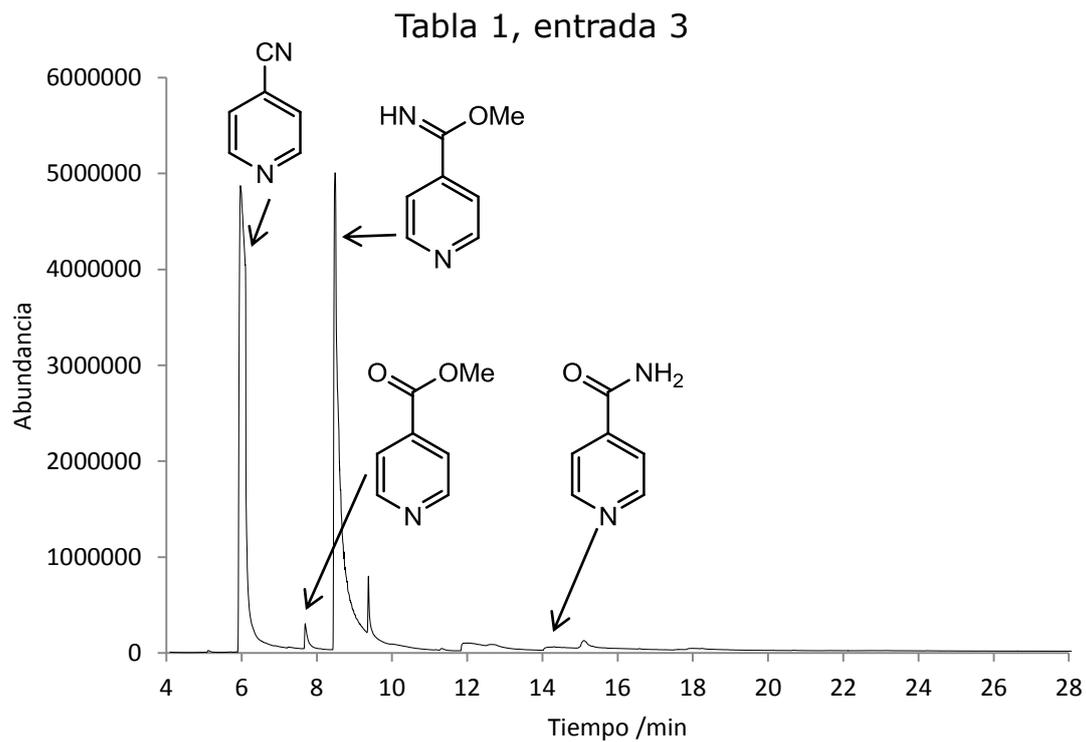


Tabla 1, entrada 6

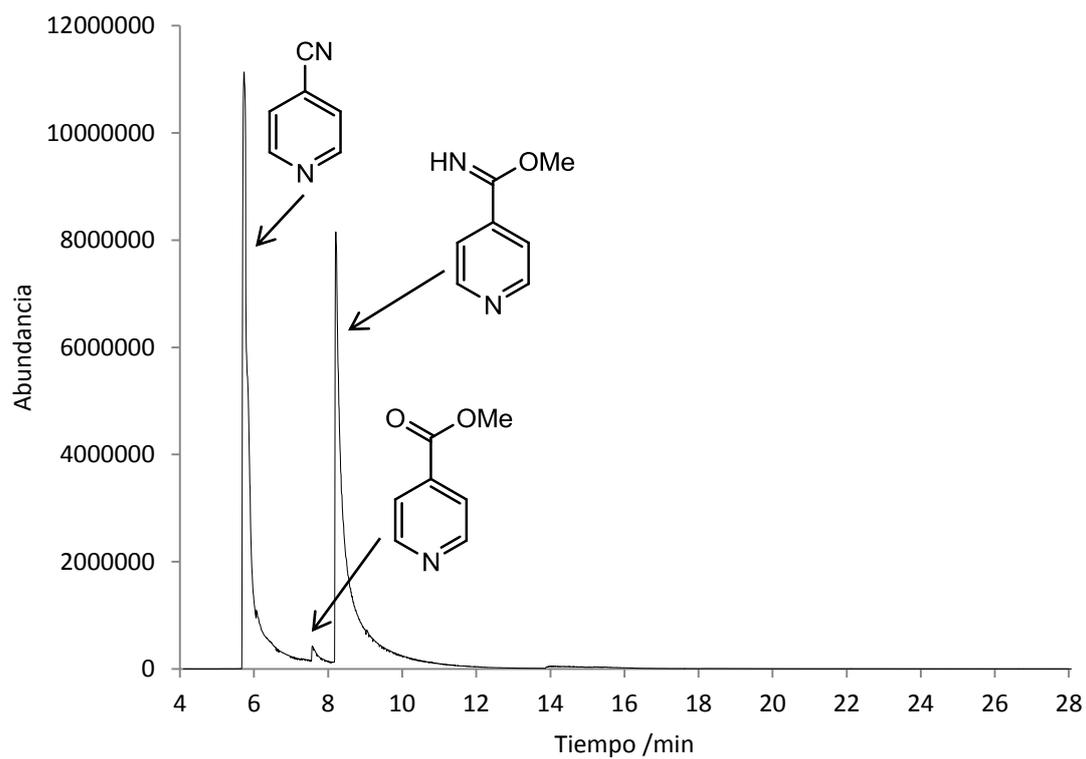


Tabla 1, entrada 7

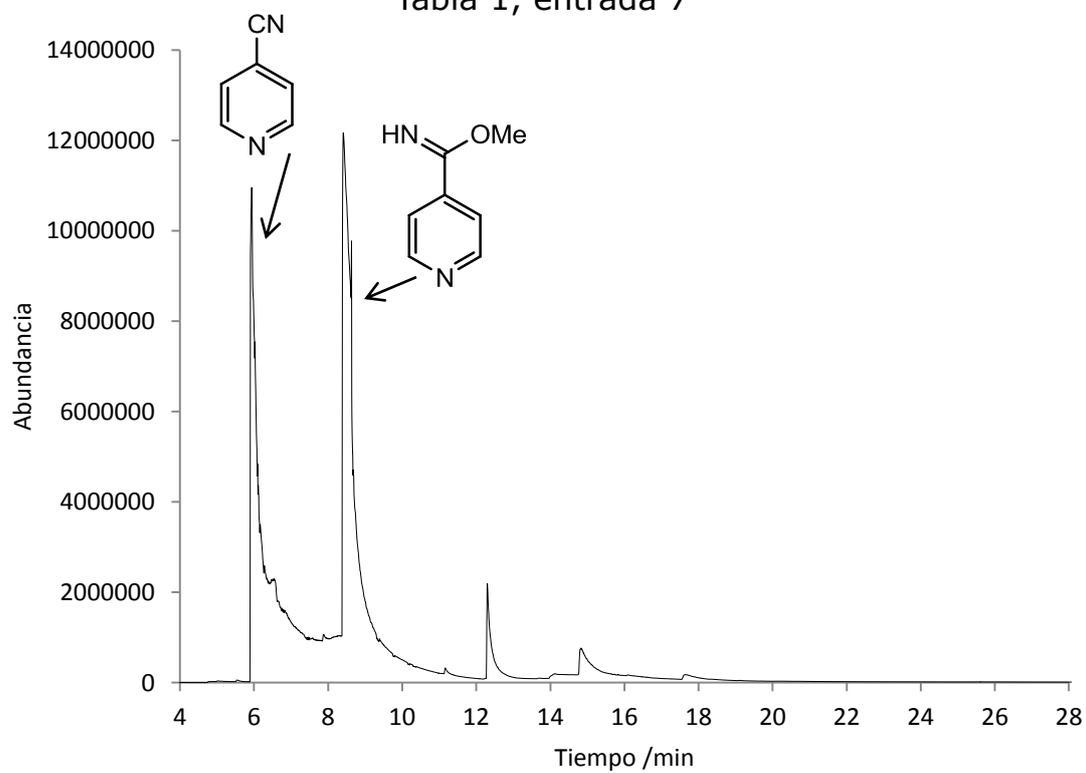
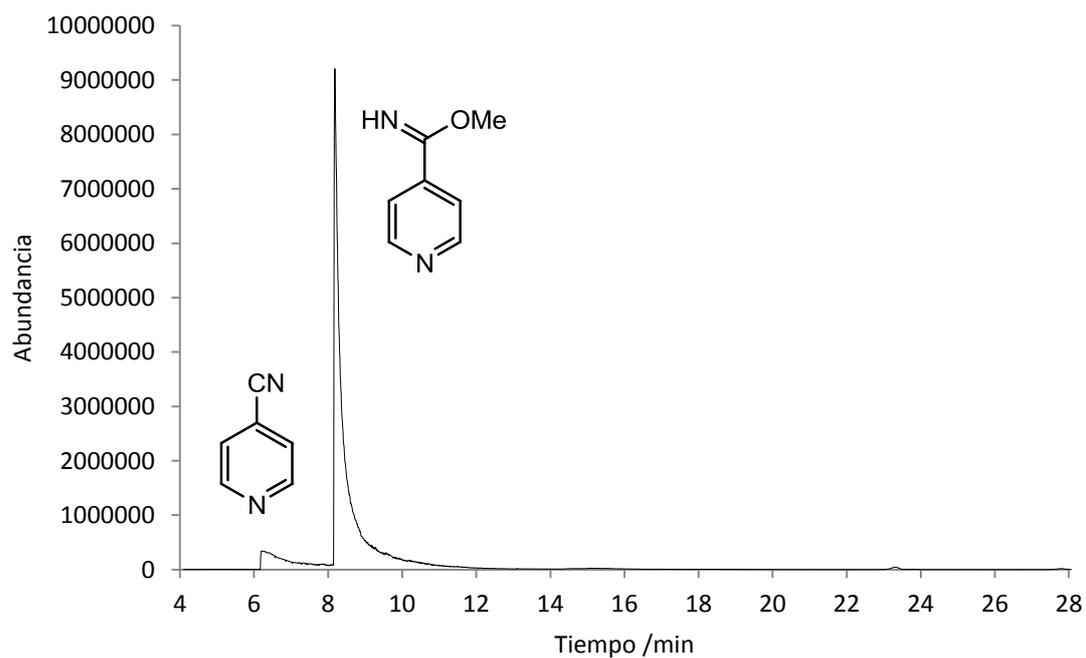
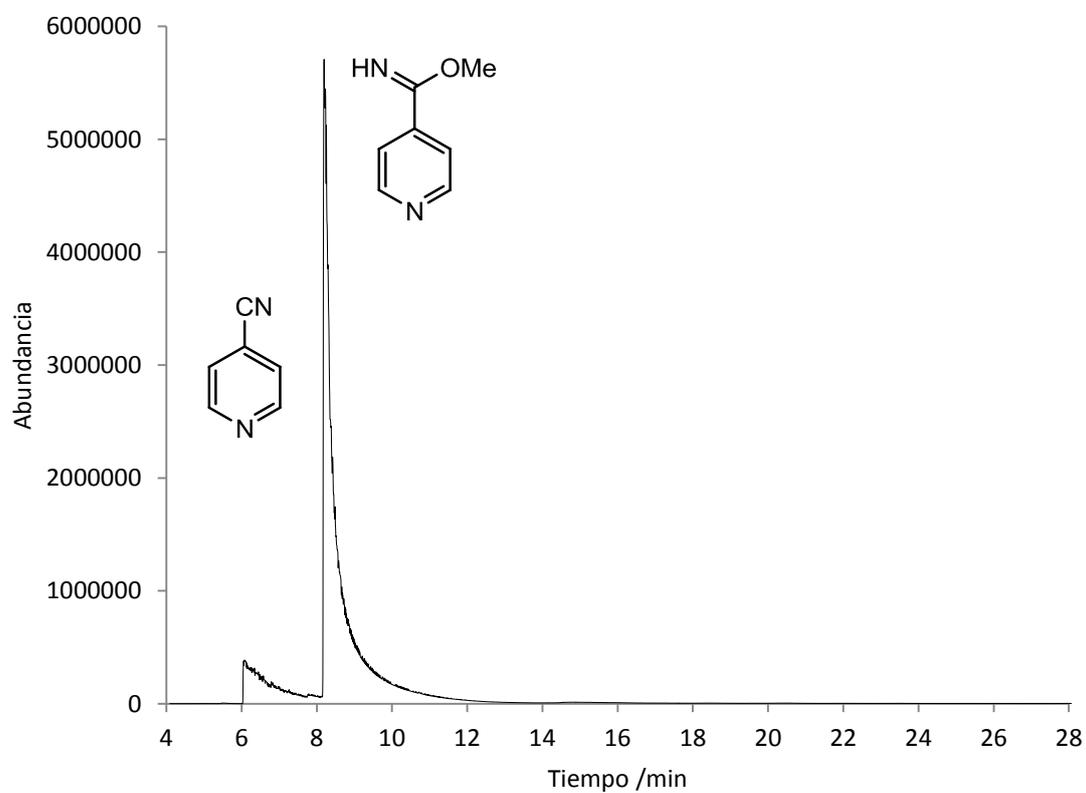


Tabla 1, entrada 8



Adición de metanol a 4-cianopiridina en presencia del precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y $\text{P}(\text{OPh})_3$

Tabla 2, entrada 3



Adición de metanol a 2-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂ ó [Ni(cod)₂] y los ligantes dppe y P(OPh)₃

Tabla 3, entrada 2

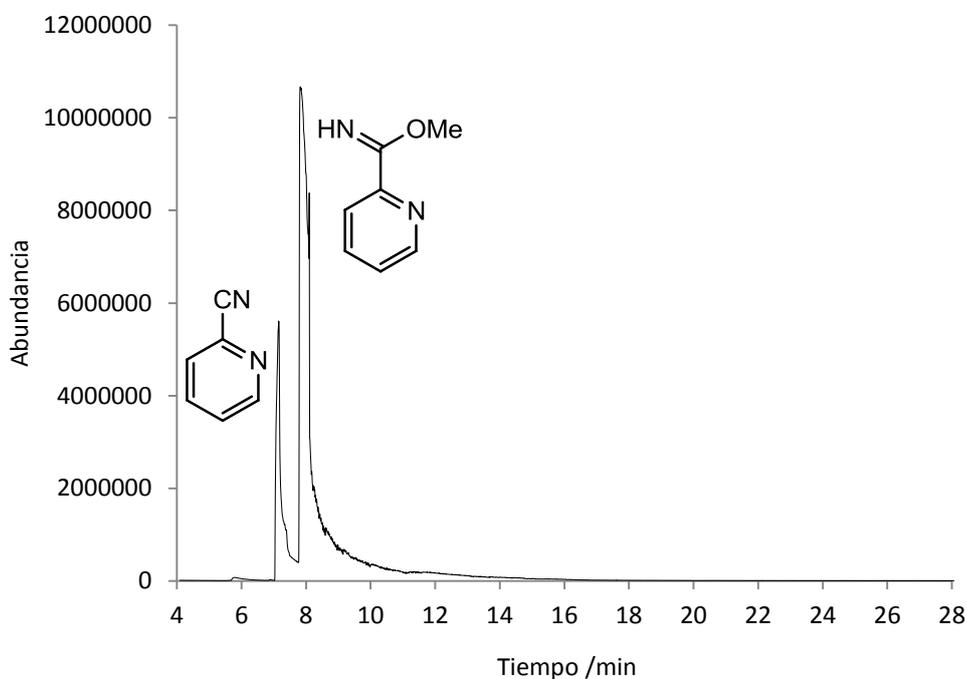
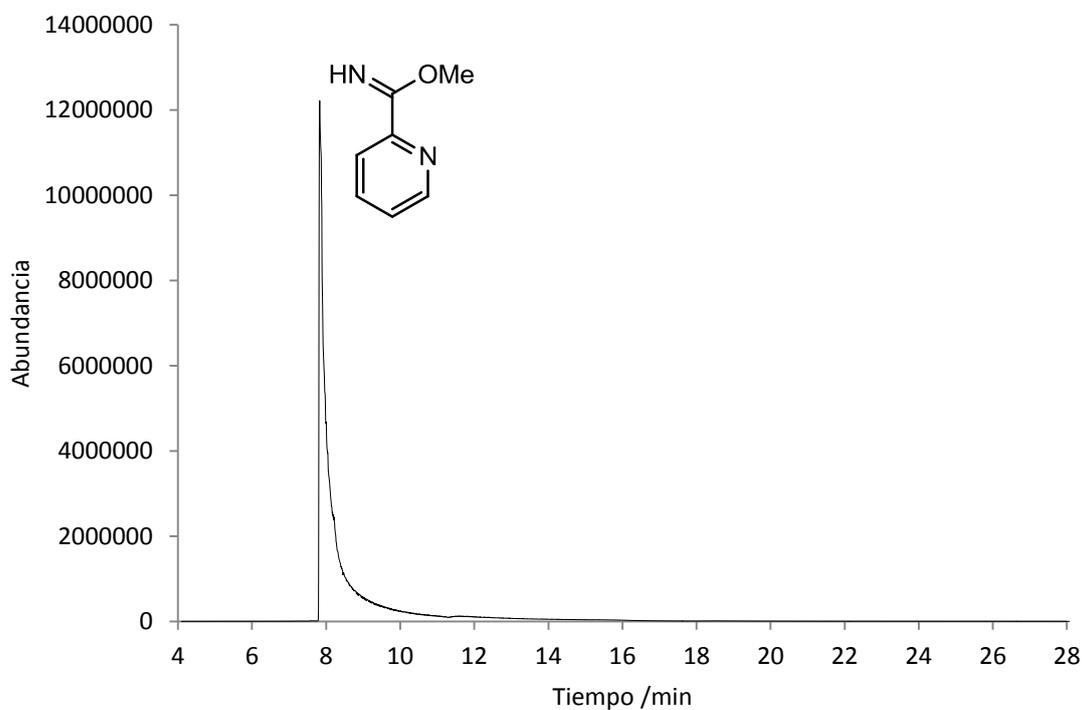
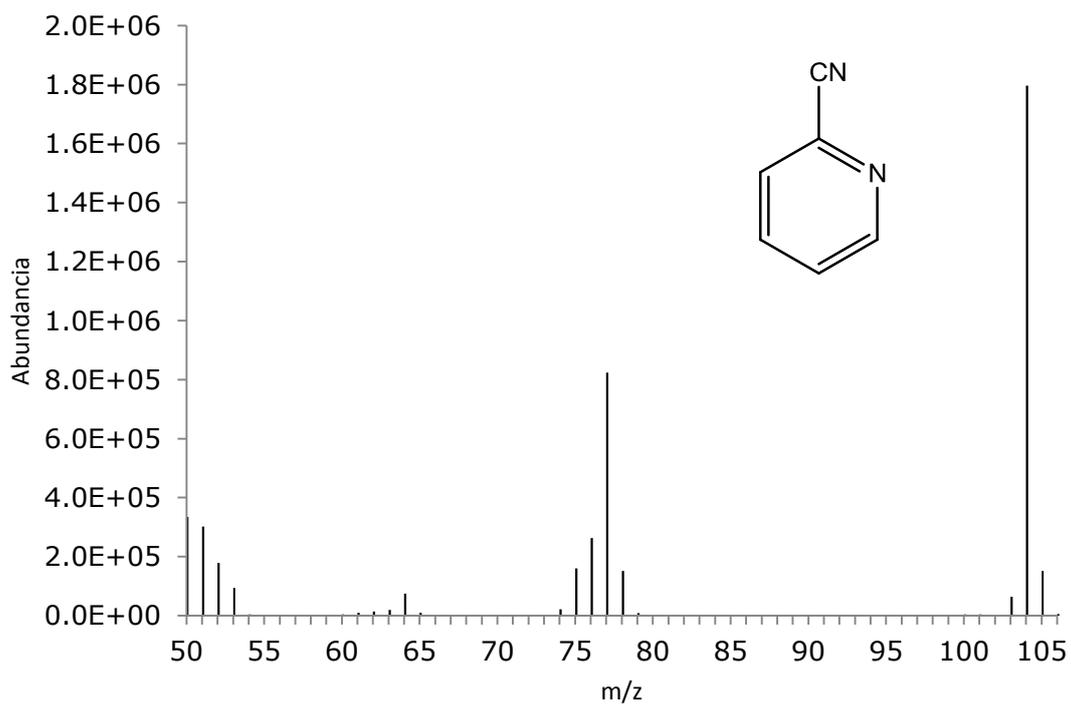


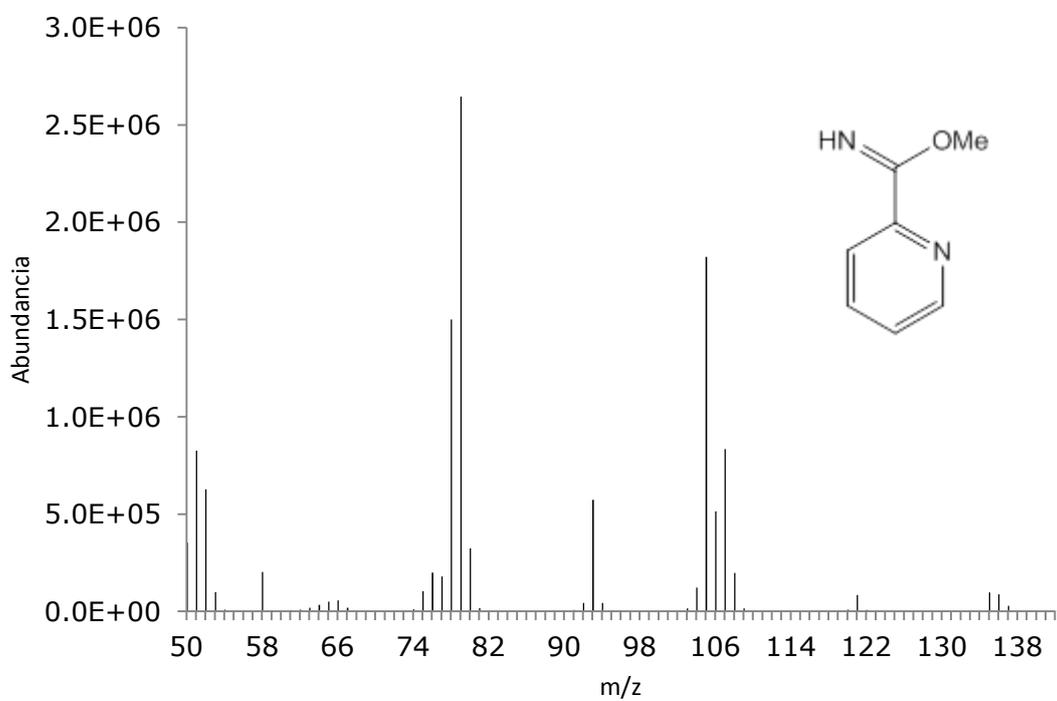
Tabla 3, entrada 4

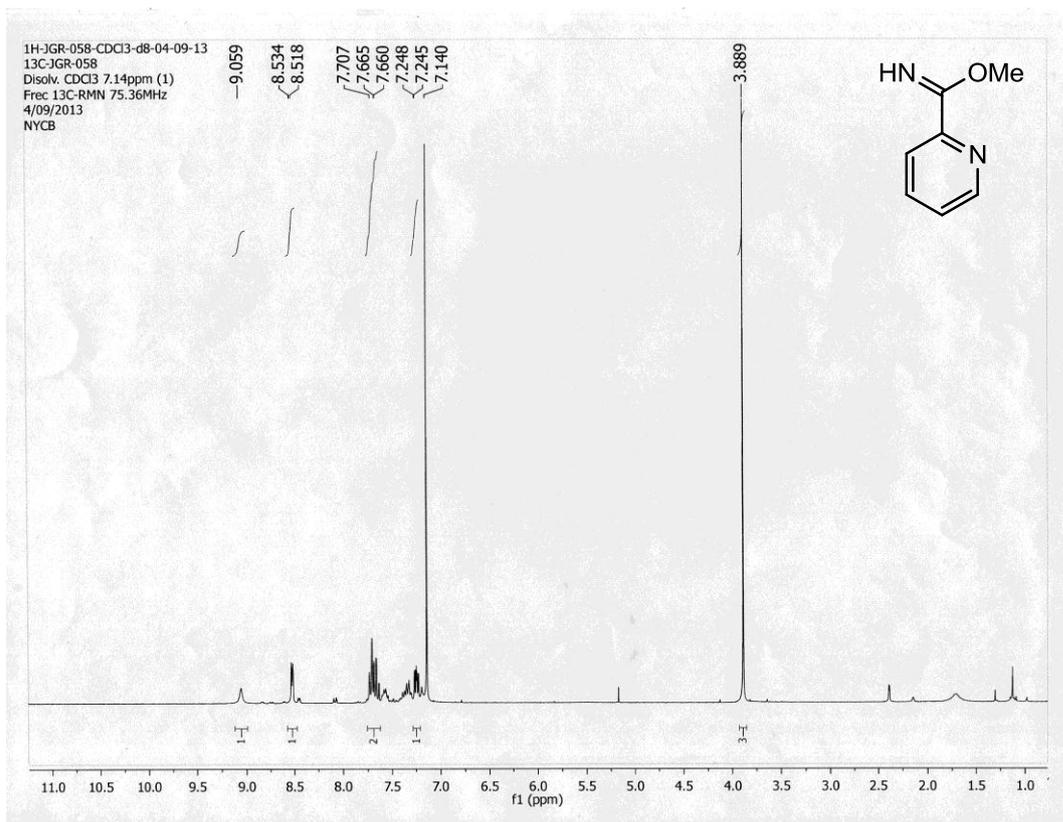
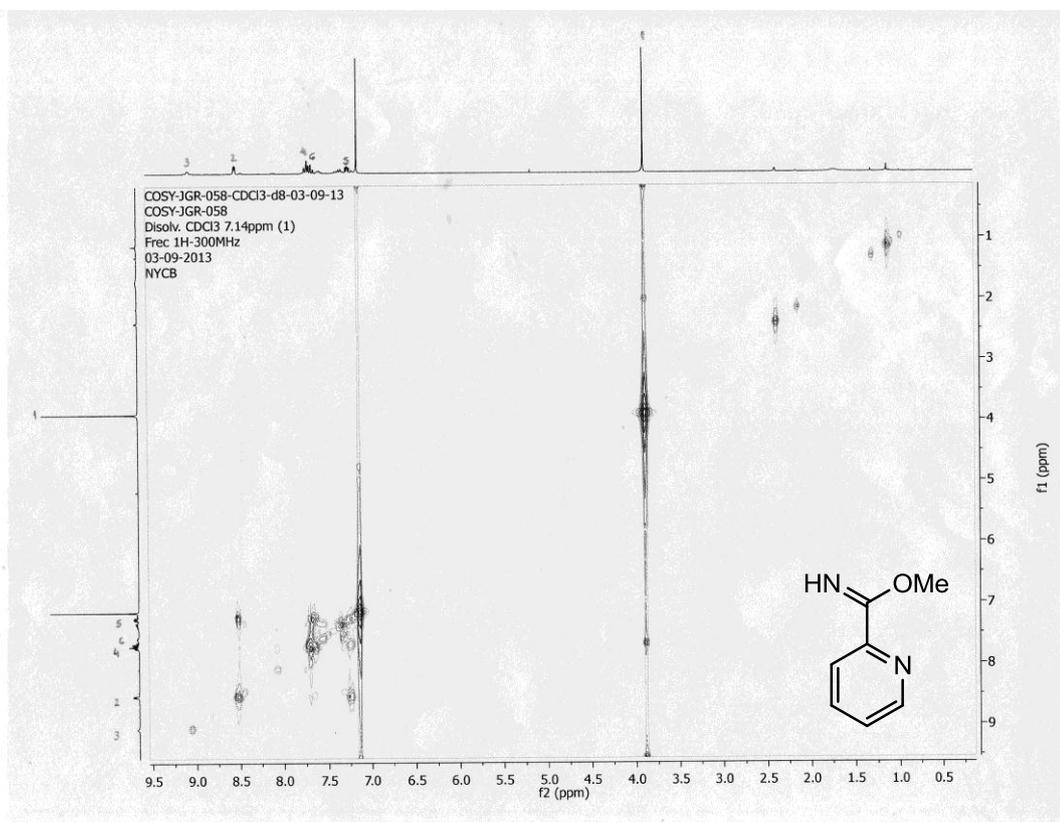


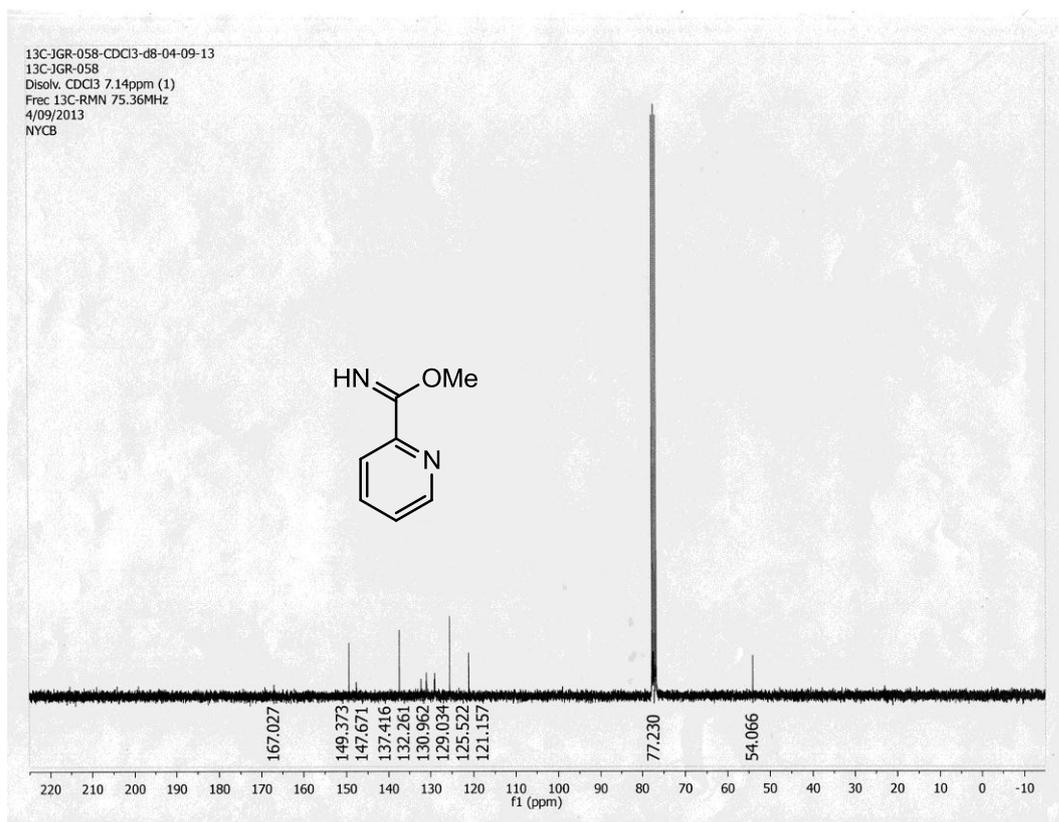
2-cianopiridina



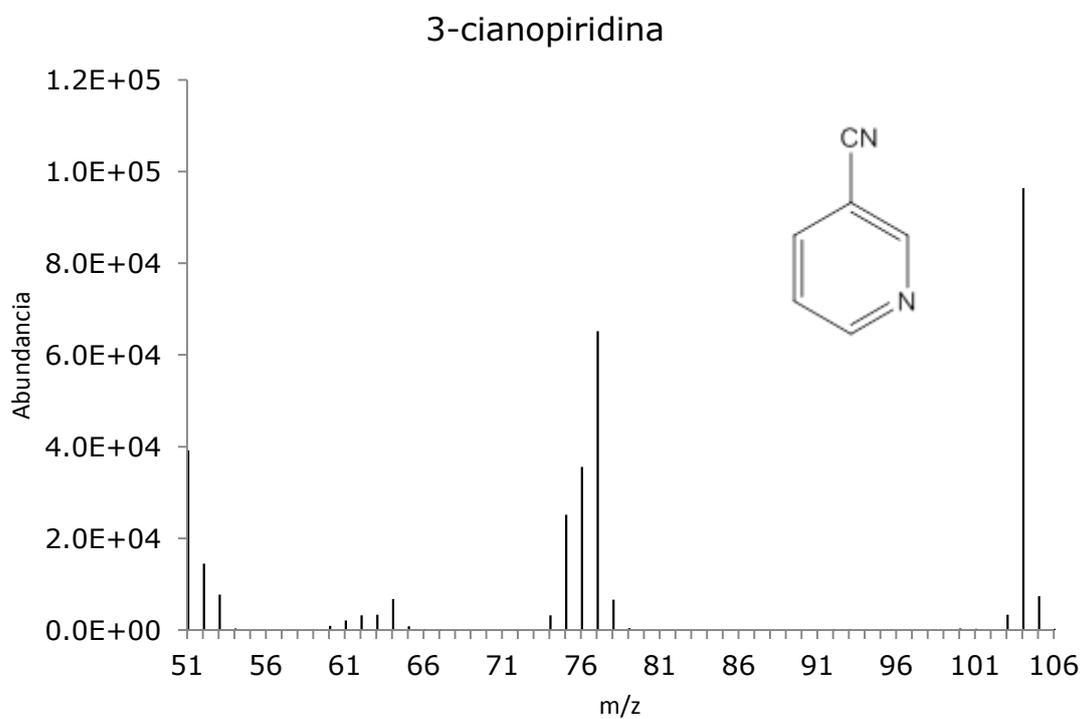
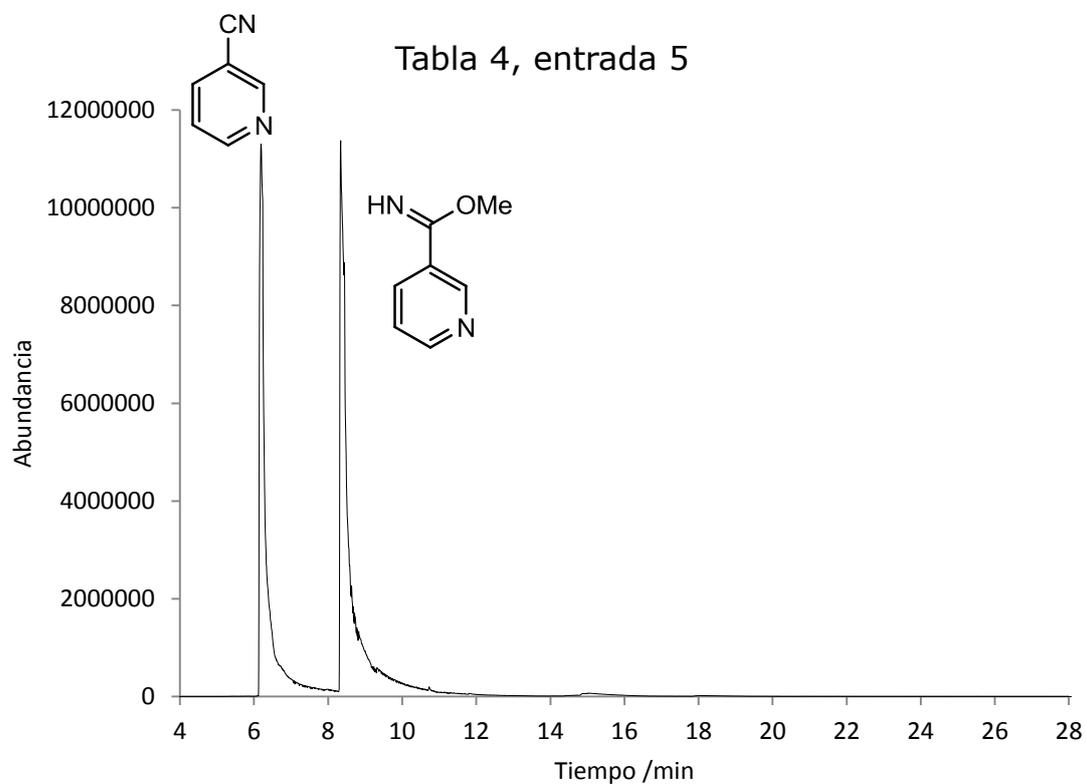
Picolinimidato de metilo

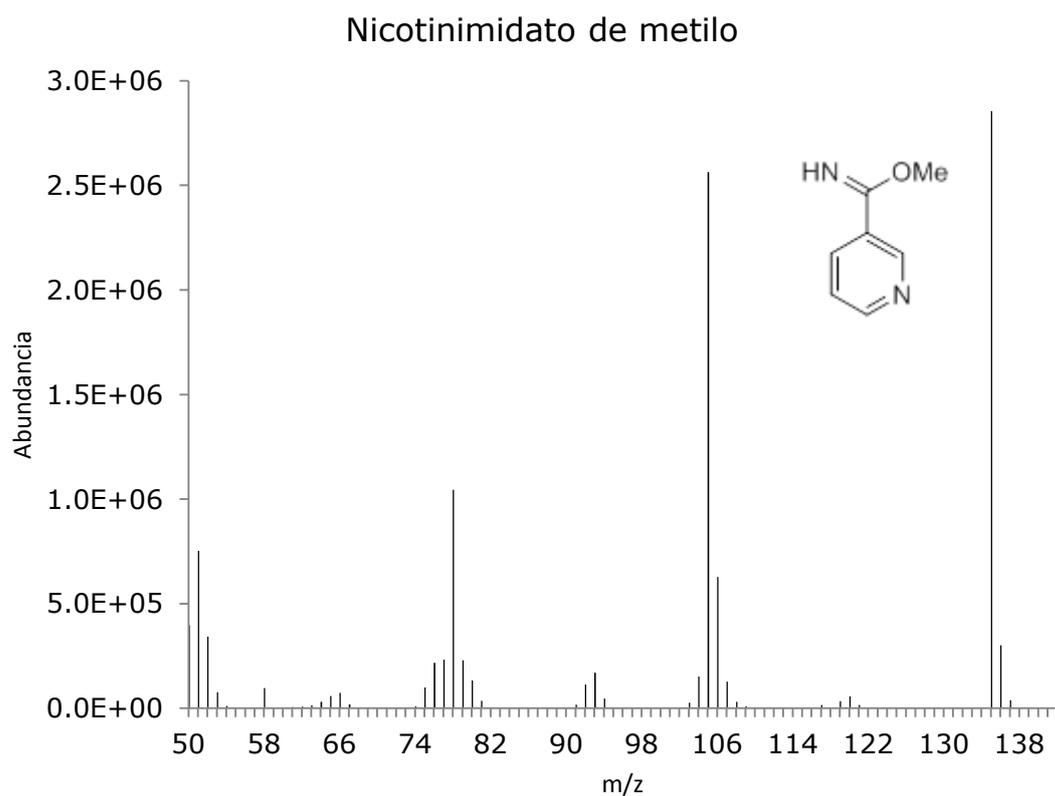


Espectro de RMN-¹H del producto **2a**Espectro de RMN en 2D, COSY, del producto **2a**

Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del producto **2a**

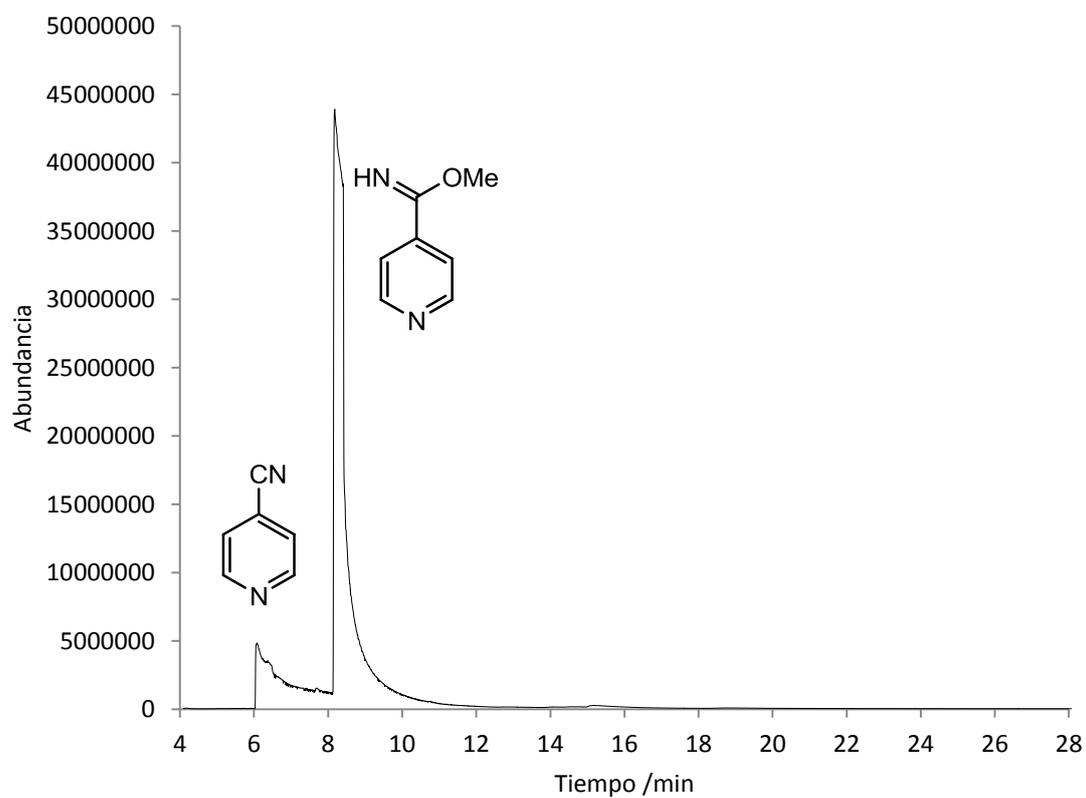
Adición de metanol a 3-cianopiridina en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂ o [Ni(cod)₂] y los ligantes dppe y P(OPh)₃



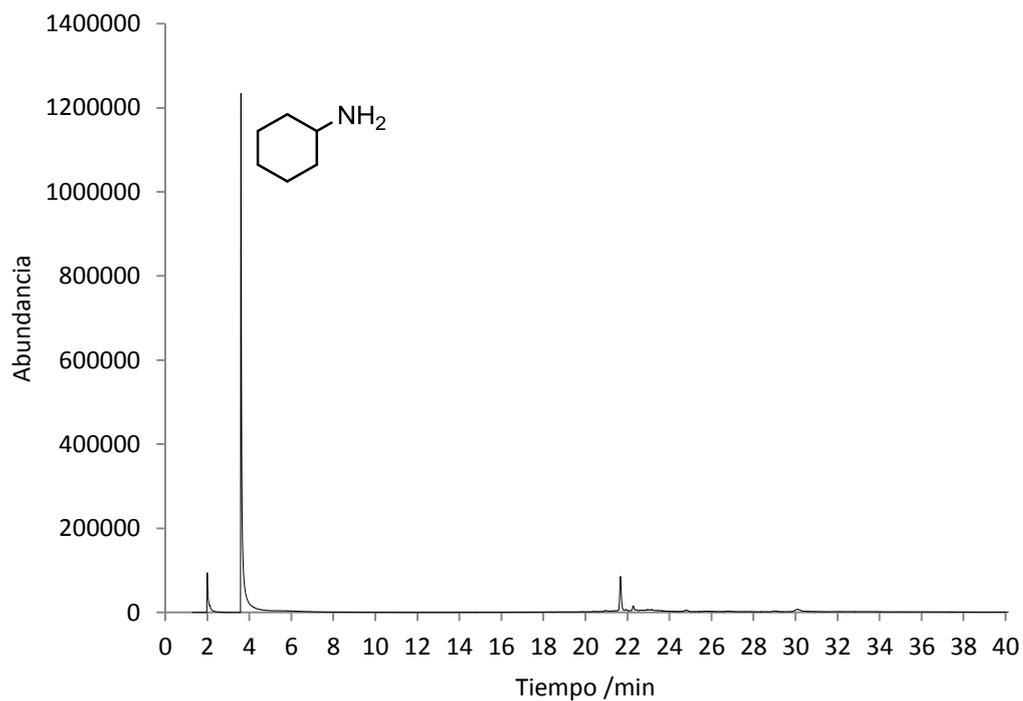


Perspectivas: síntesis de amidinas a partir de iminoésteres

Isonicotinimidato de metilo en disolución de metanol



Ciclohexilamina



Ciclohexilamina

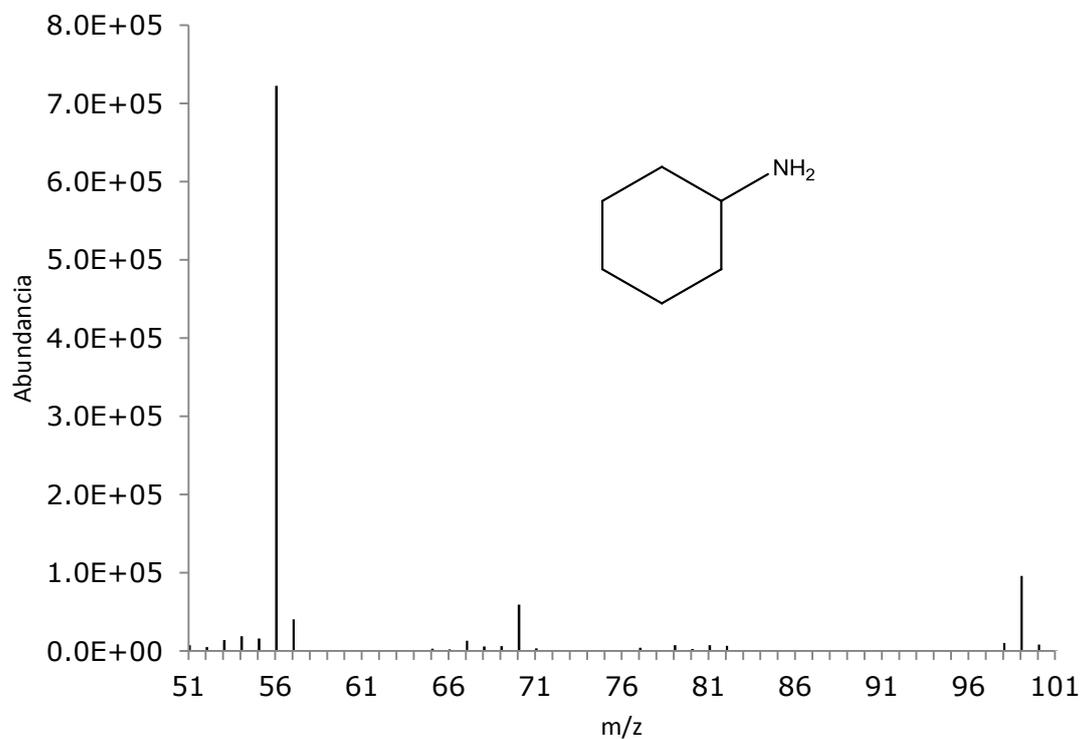
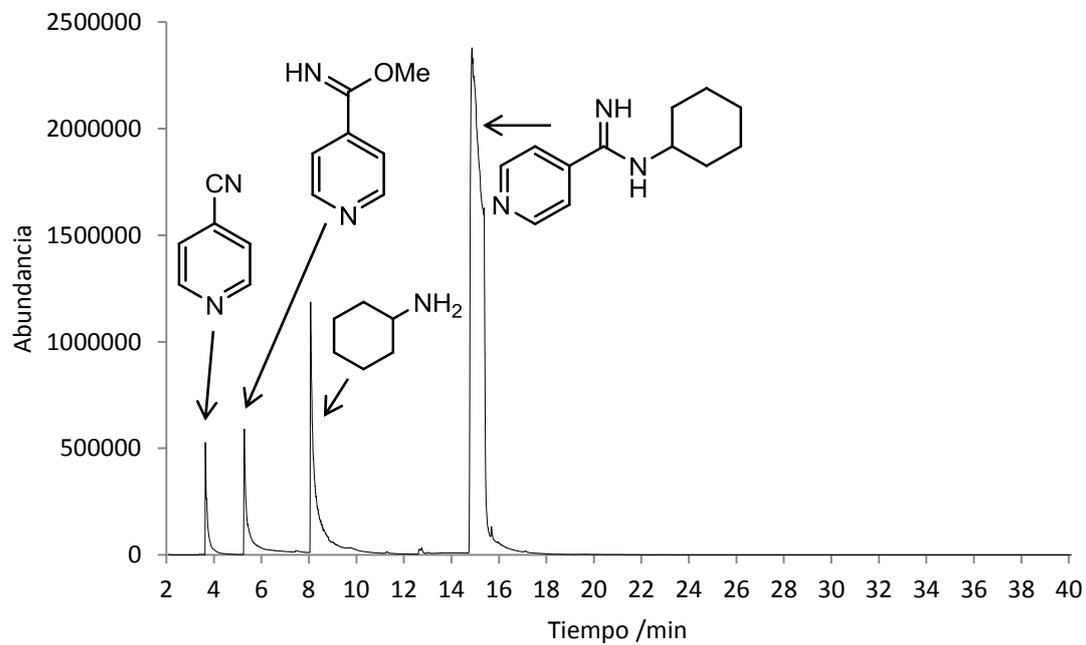
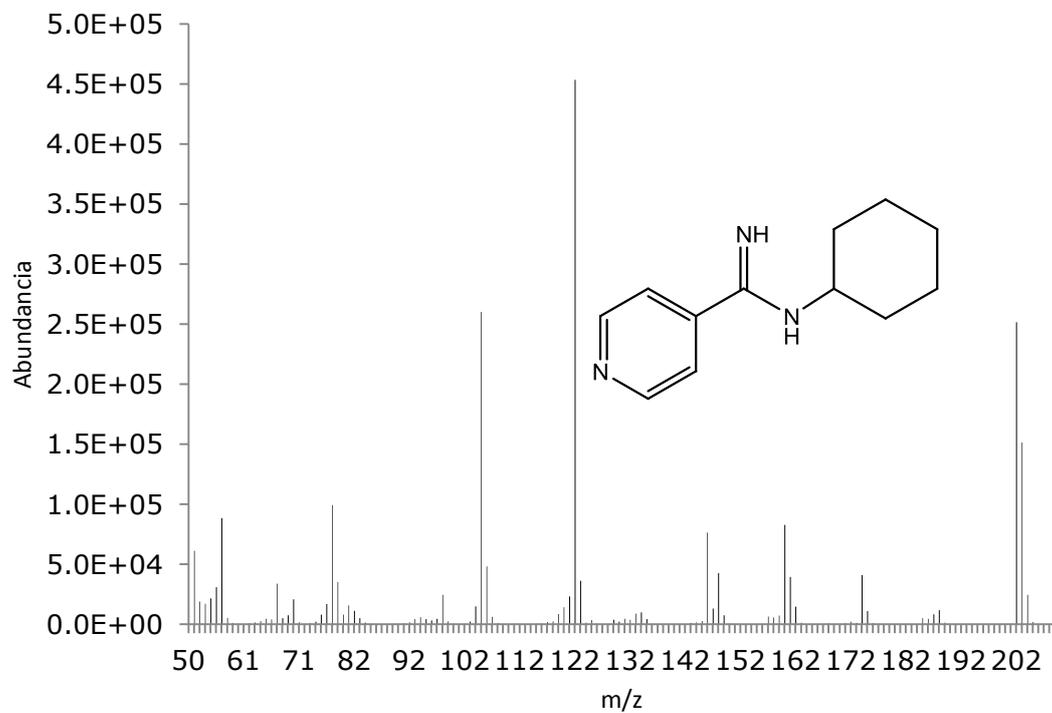
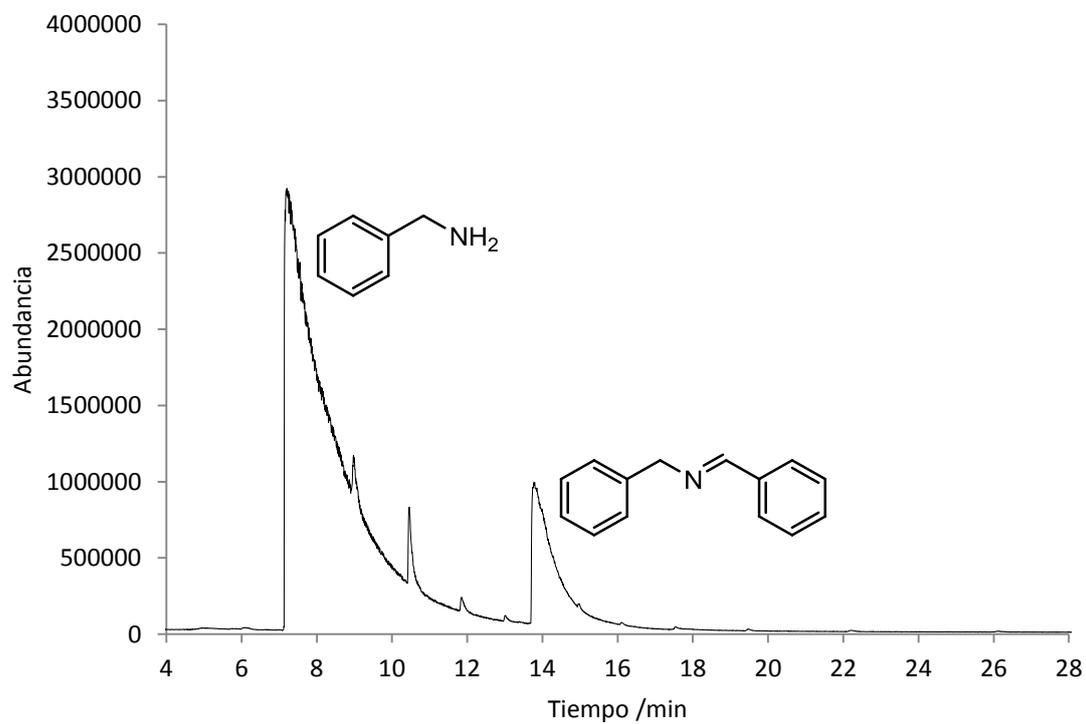


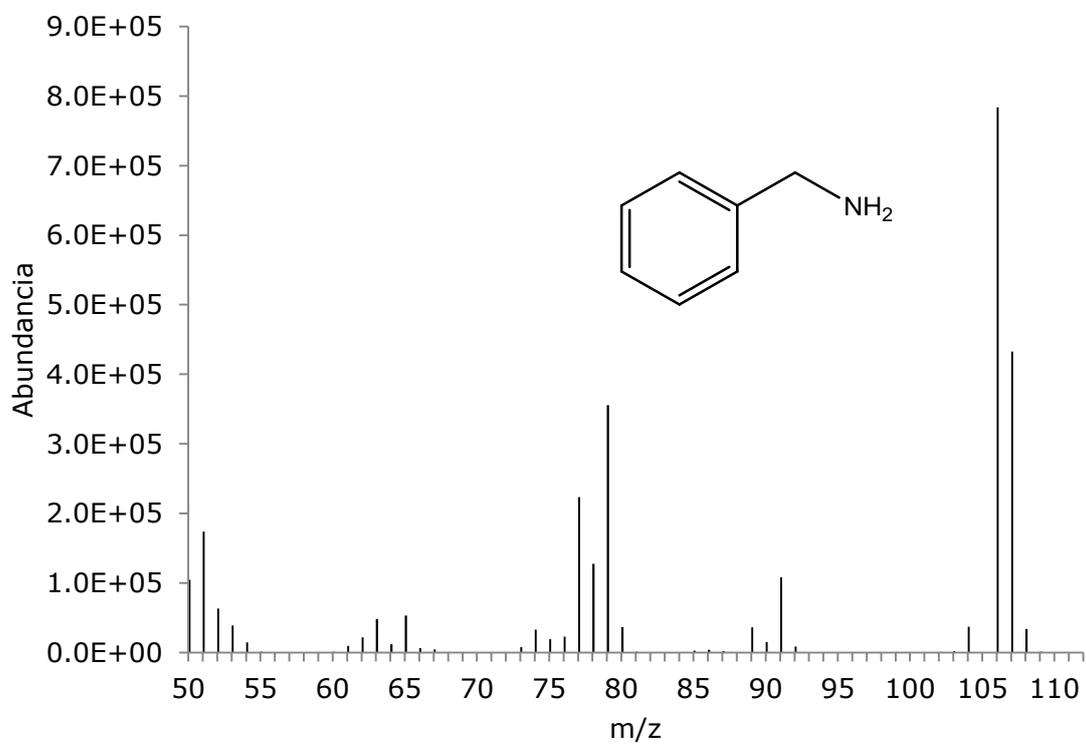
Tabla 5, entrada 1

*N*-ciclohexilisonicotinimidamida

Bencilamina



Bencilamina



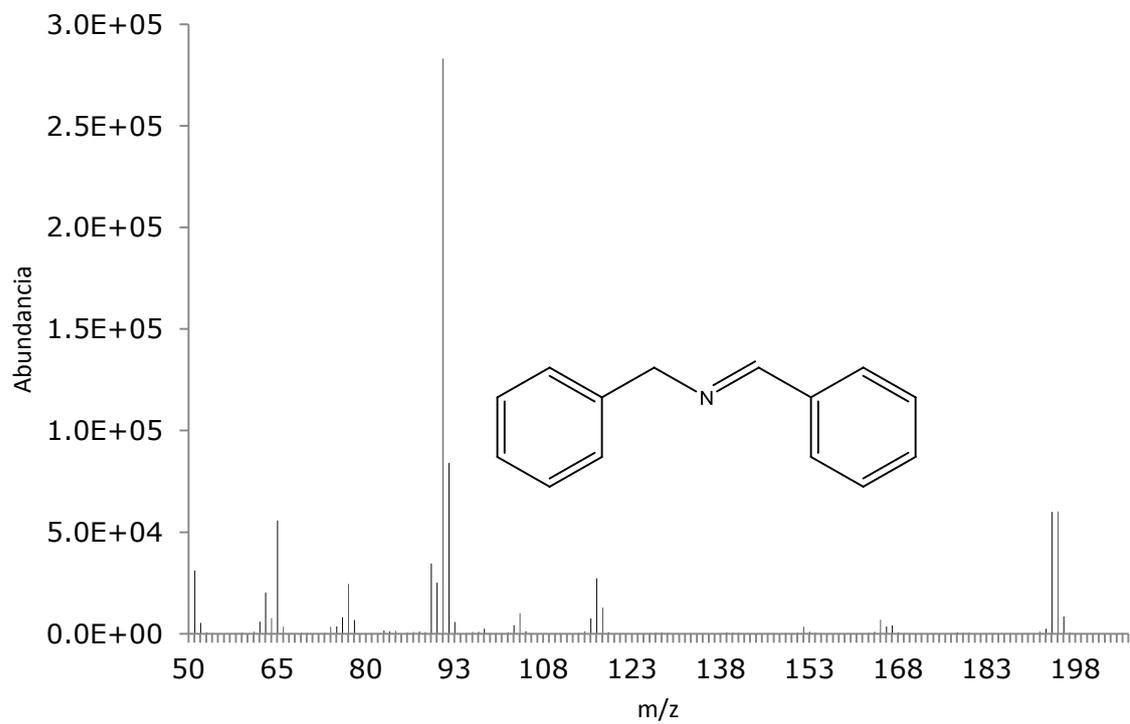
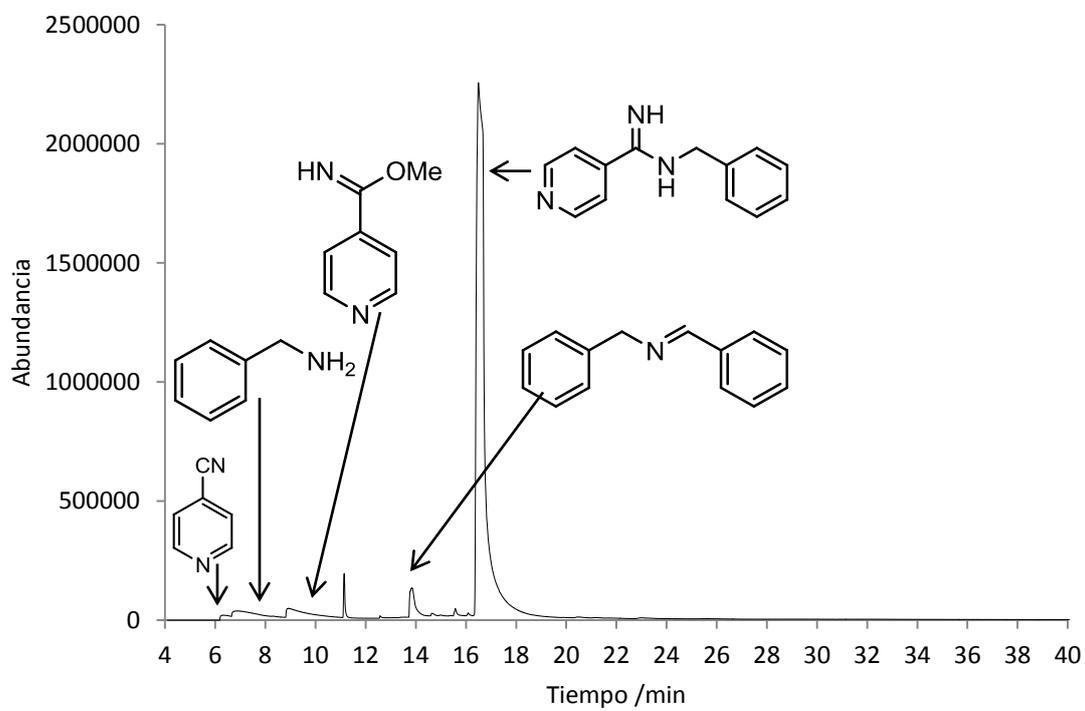
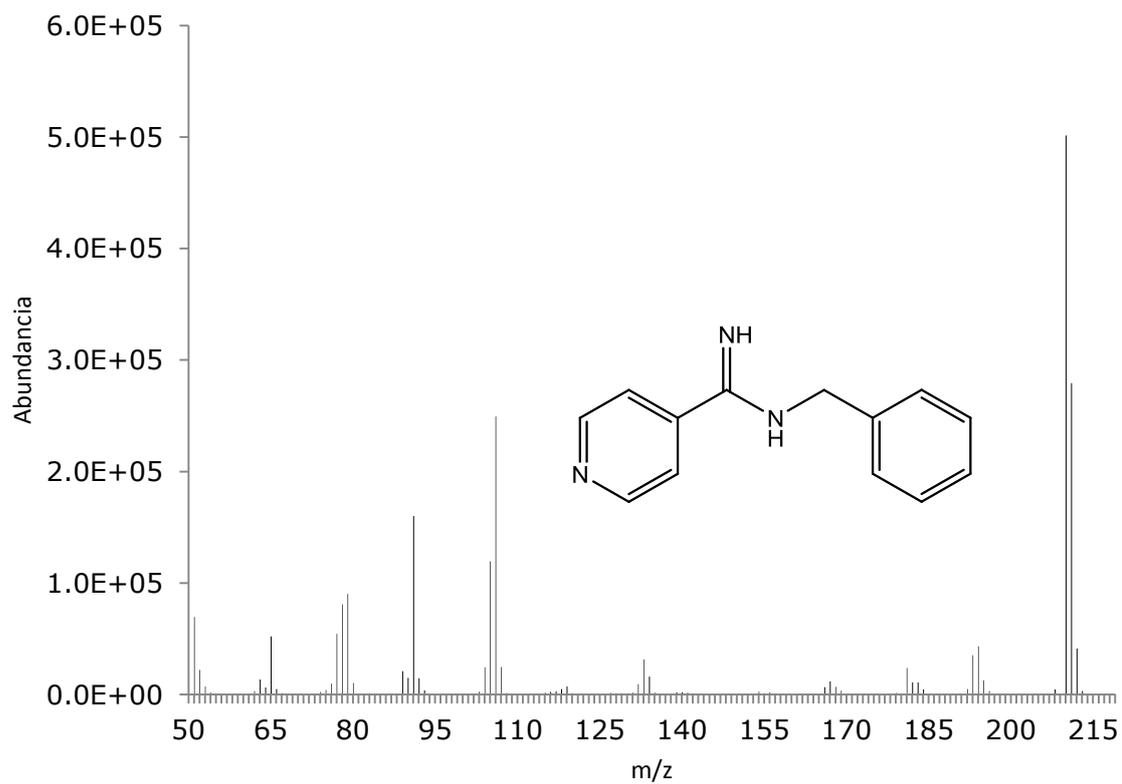
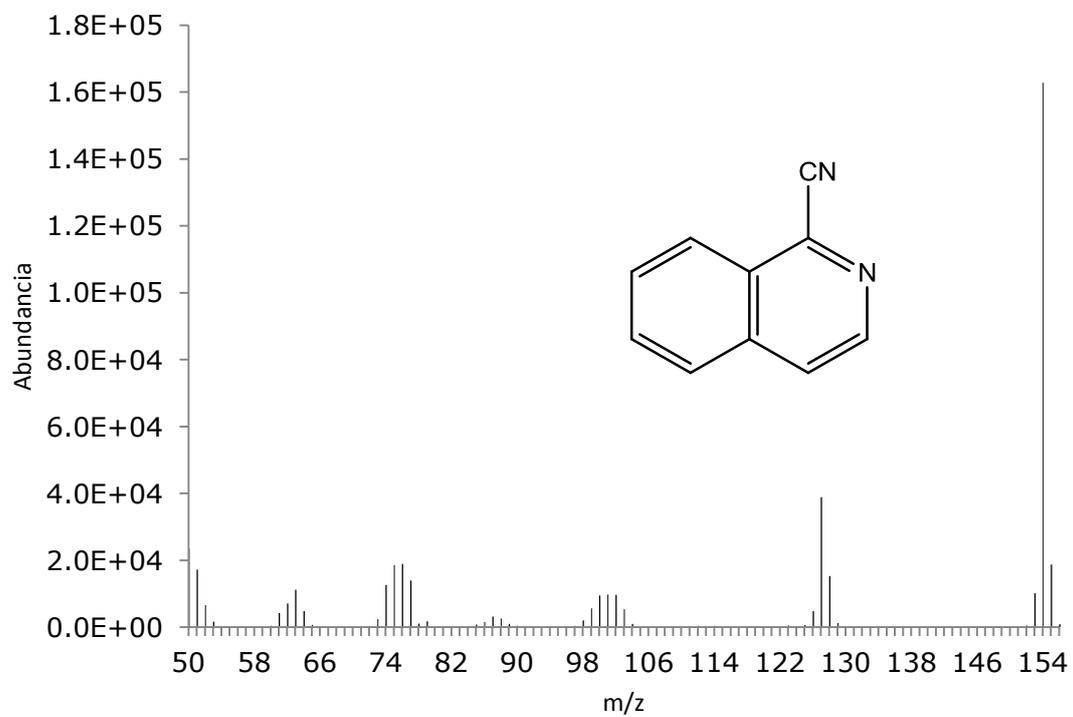
N-benciliden-1-fenilmetanamina

Tabla 5, entrada 2

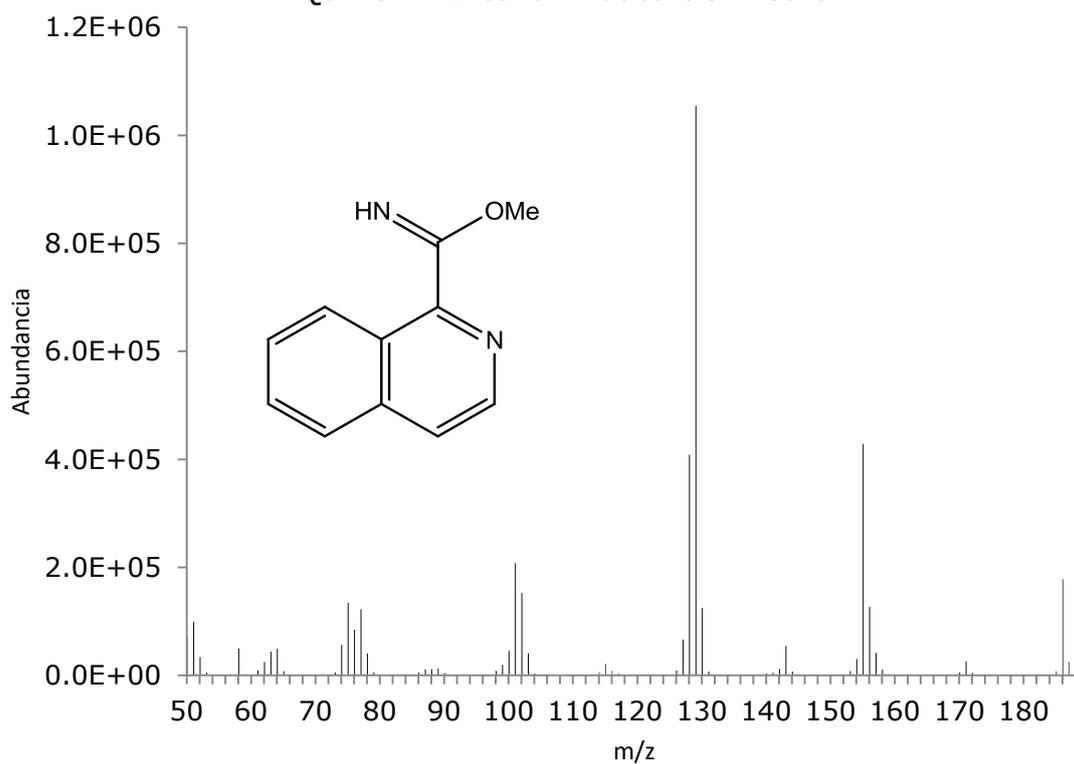


N-bencilisonicotinimidamida

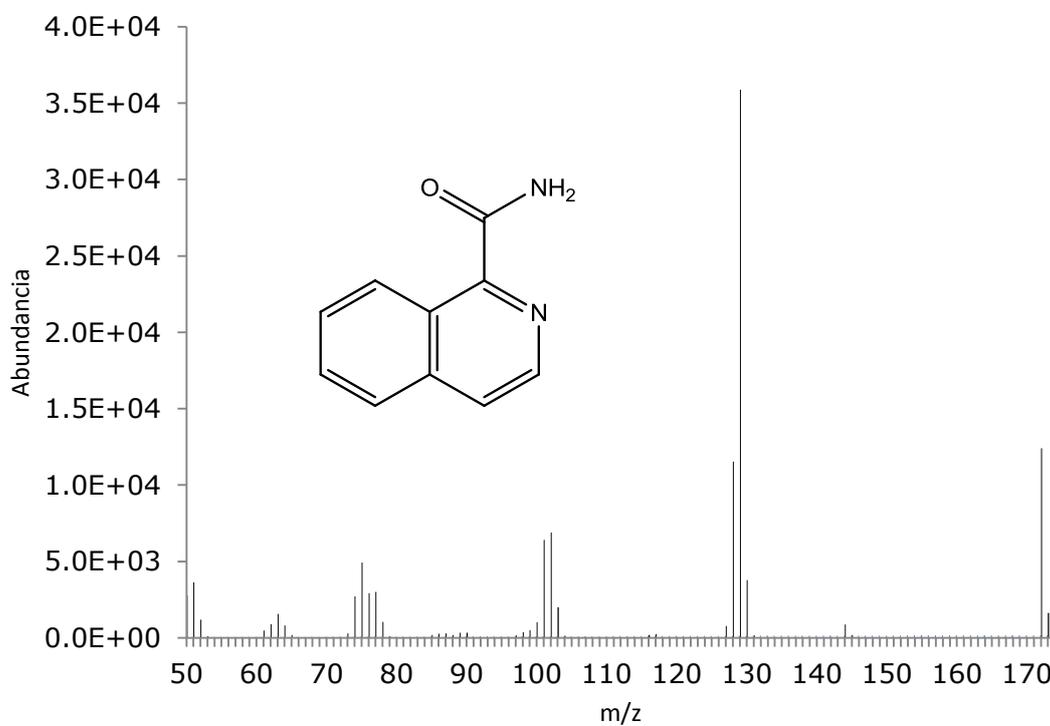
2-cianoquinolina



Quinolin-2-carbimidato de metilo



Quinolin-2-carboxamida



Reactividad de cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

Tabla 6, entrada 1

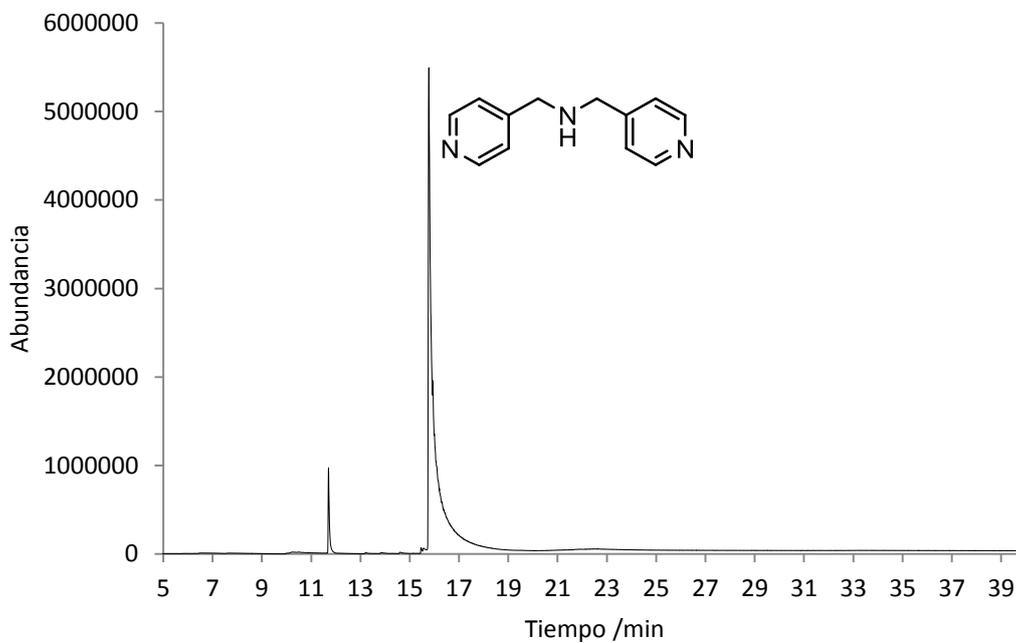
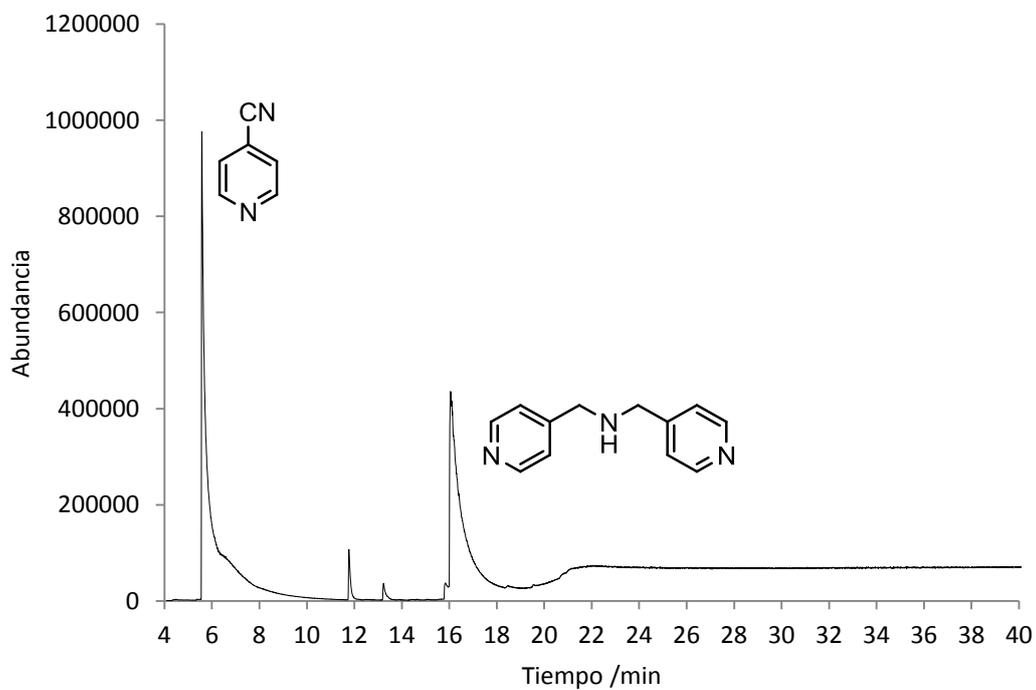
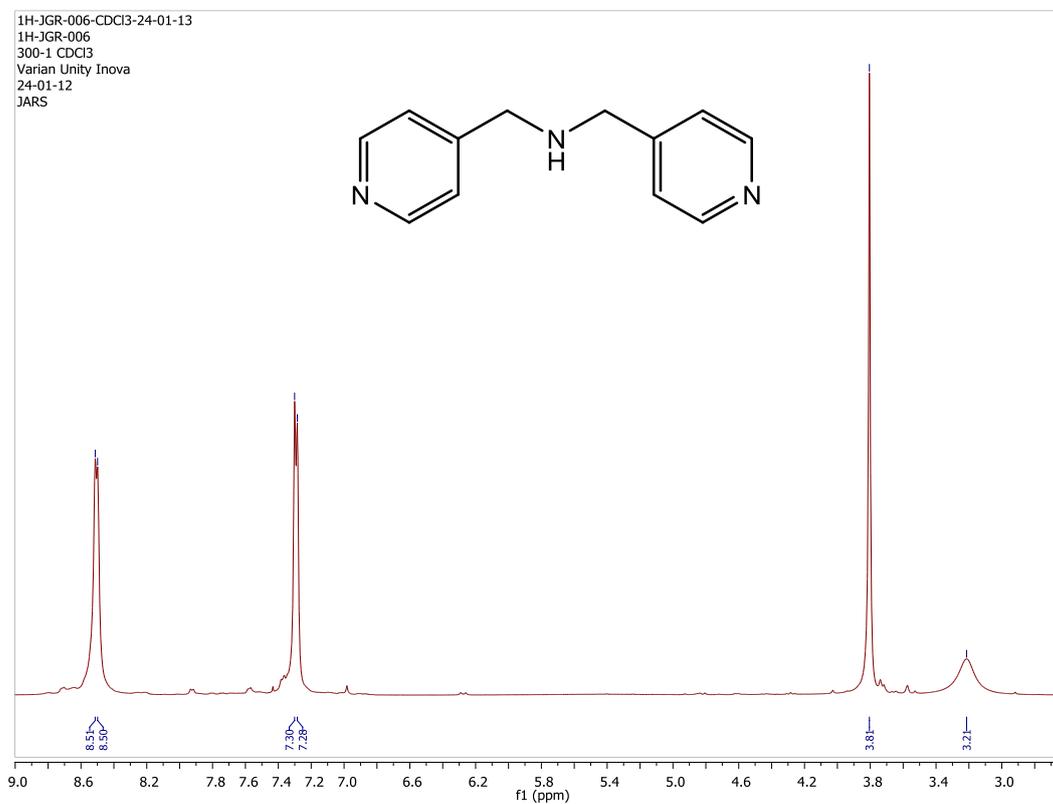
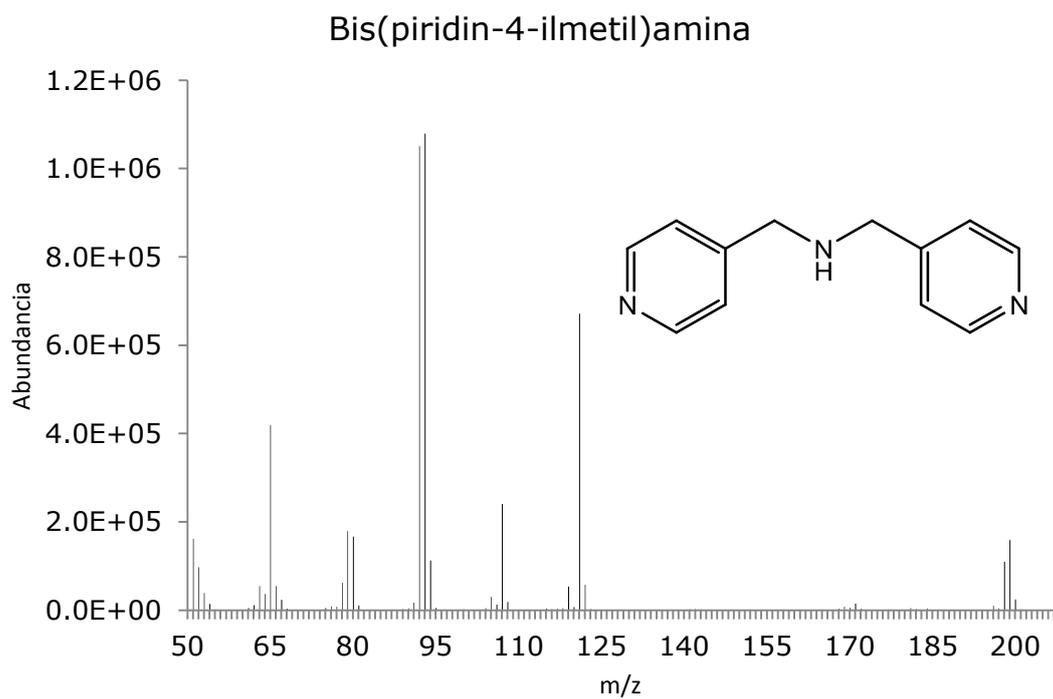


Tabla 6, entrada 2





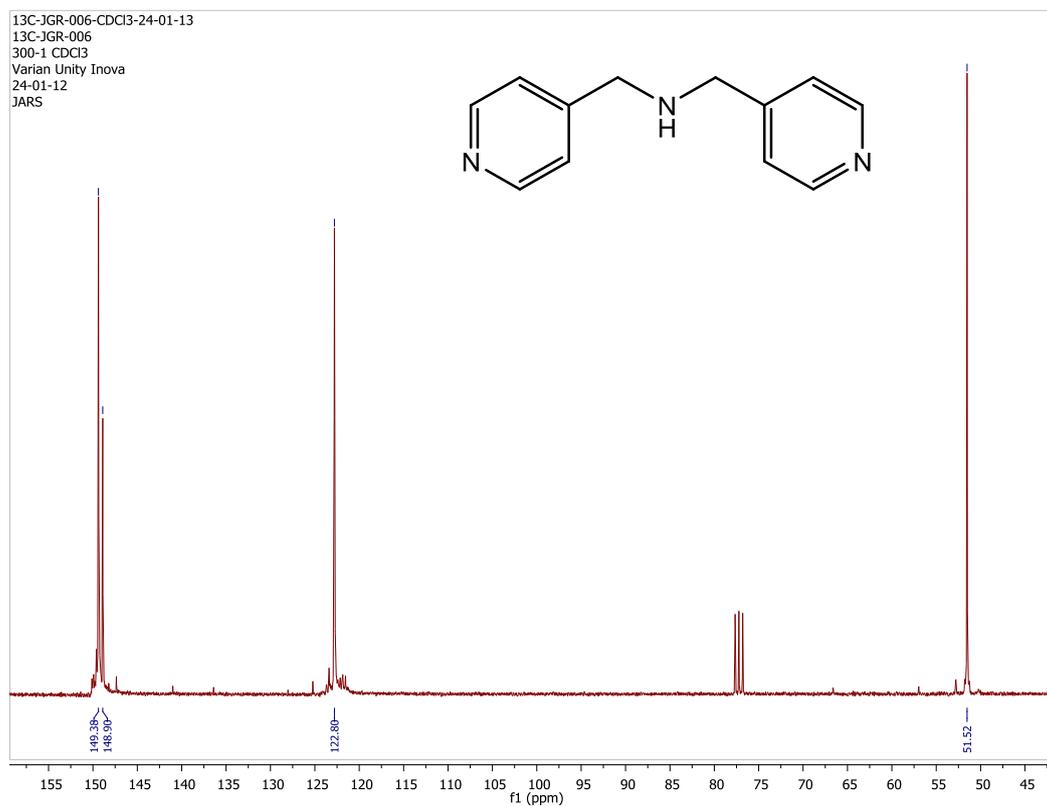
Espectro de RMN-¹H del producto **1d**Espectro de RMN- ¹³C{¹H} del producto **1d**

Tabla 6, entrada 3

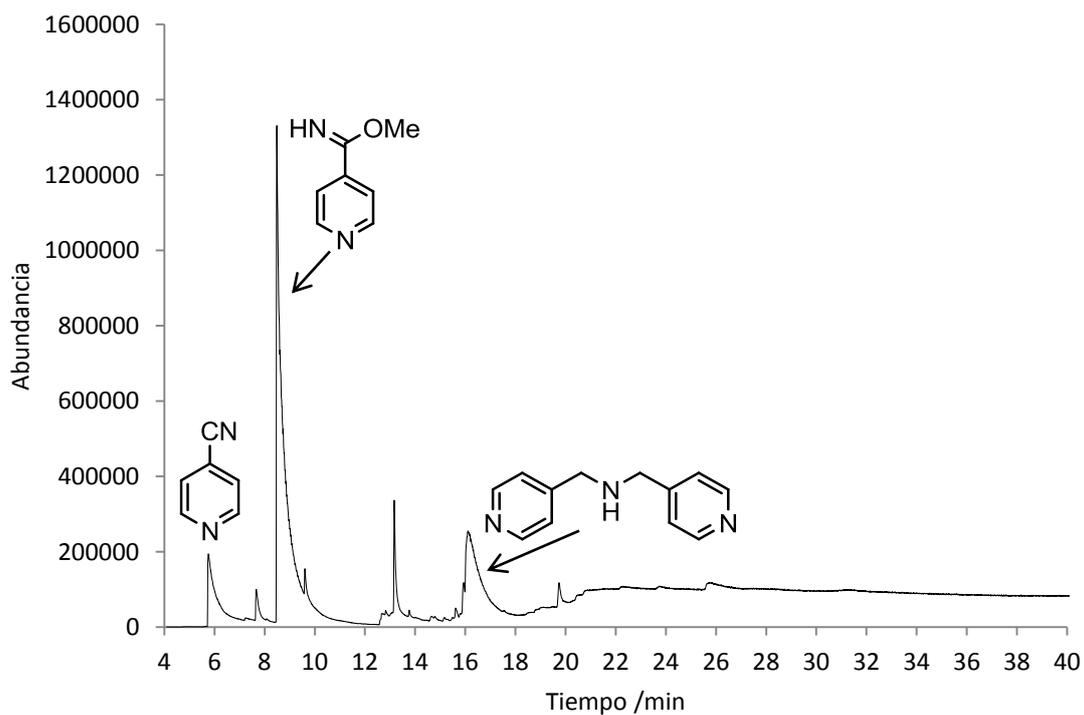
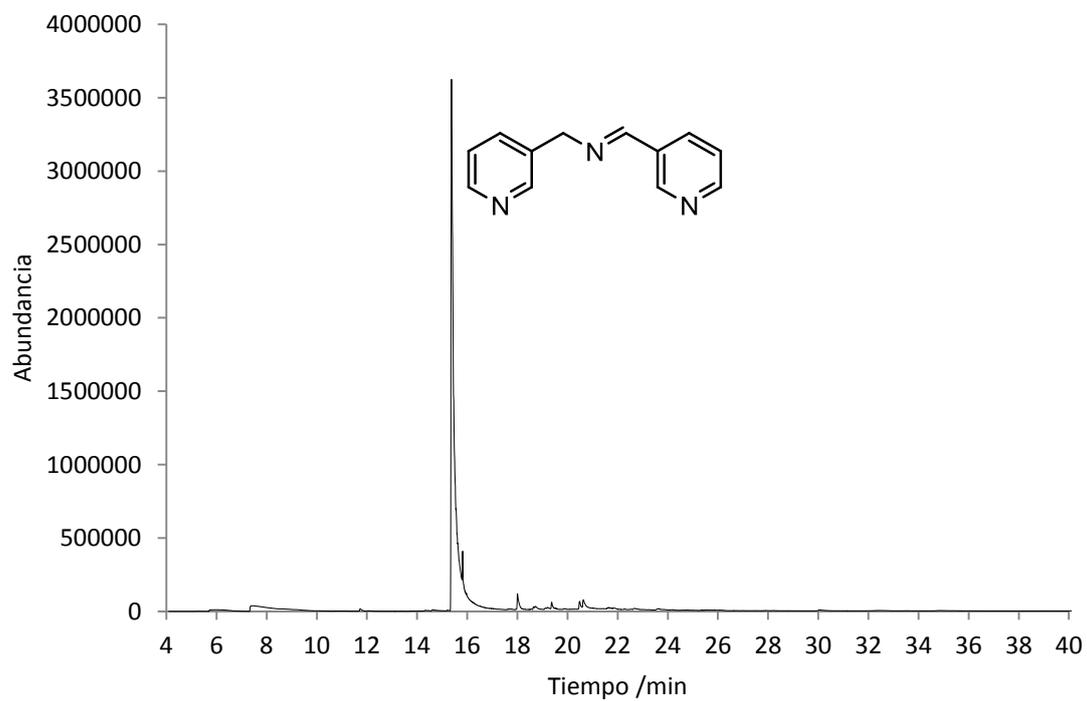


Tabla 7, entrada 1



1-(piridin-3-il)-N-(piridin-3-ilmetilen)metanamina

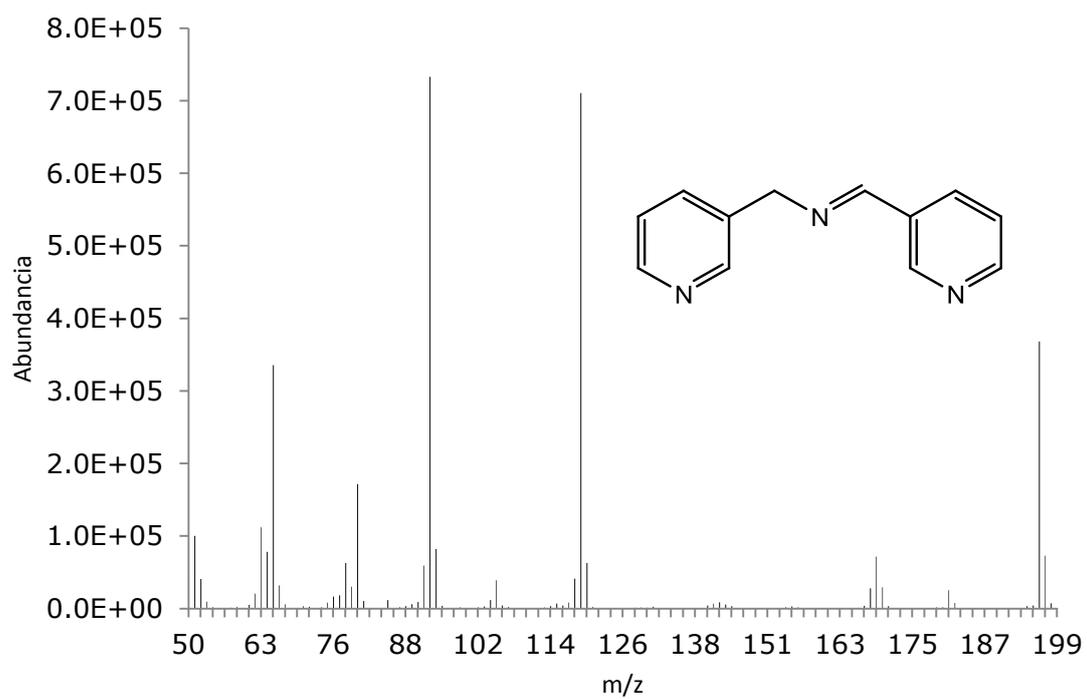
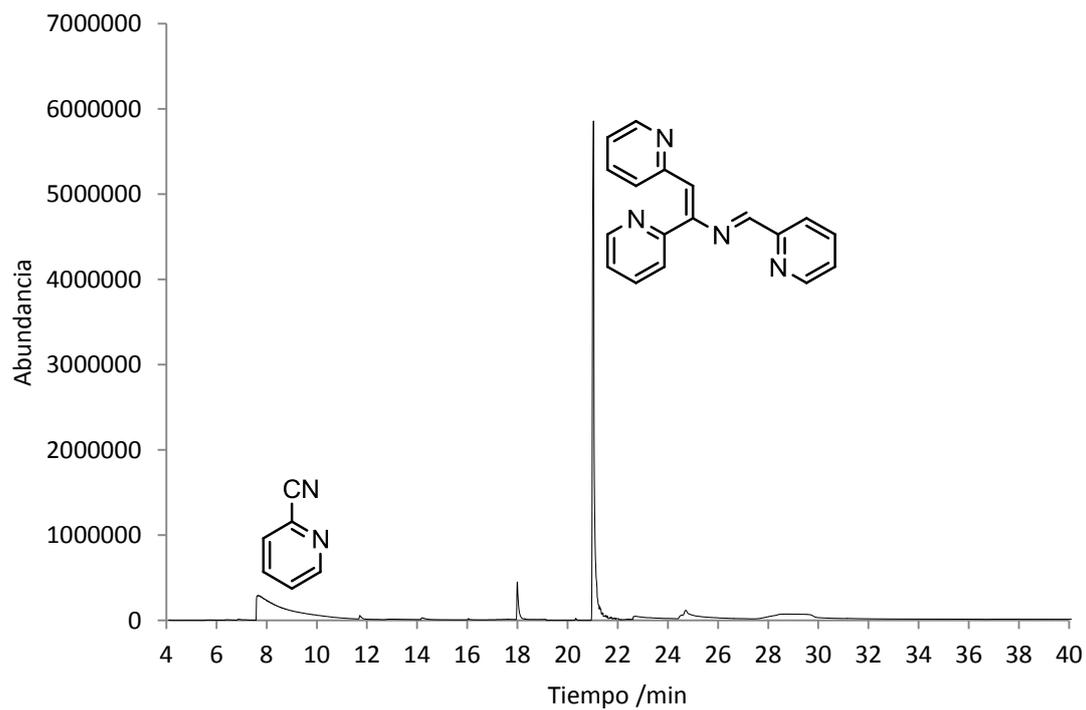
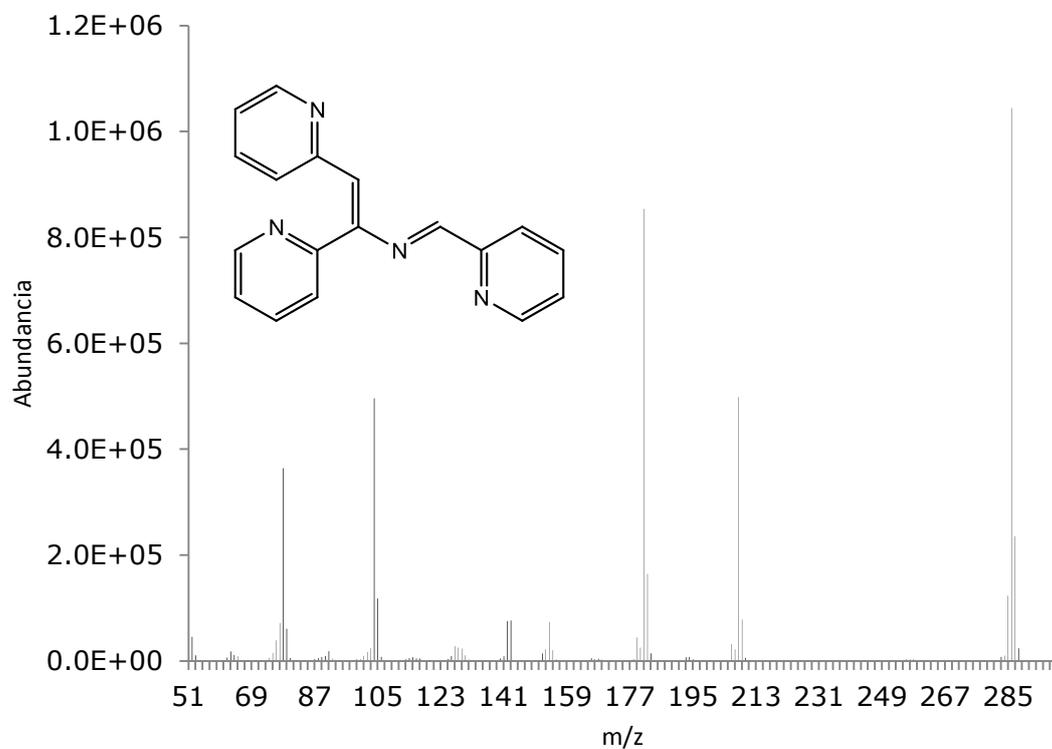


Tabla 8, entrada 1



1,2-di(piridin-2-il)-N-(piridin-2-ilmetilen)etenamina



Reactividad de 2- y 3-cianopiridinas en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ y los ligantes dppe y dcypc

Tabla 9, entrada 1

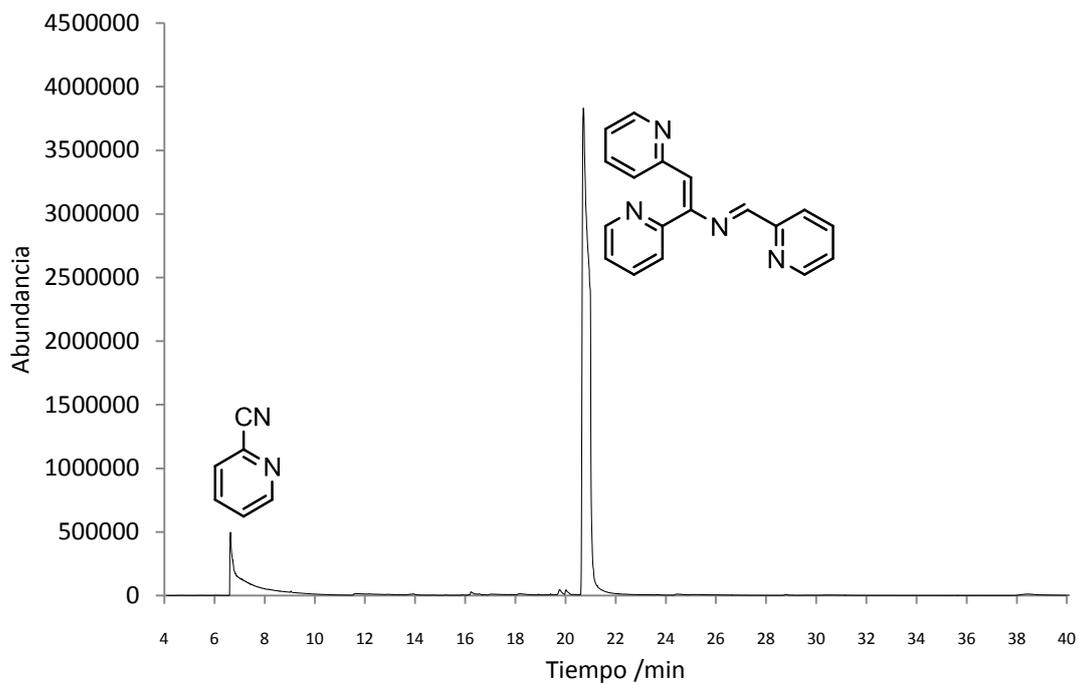
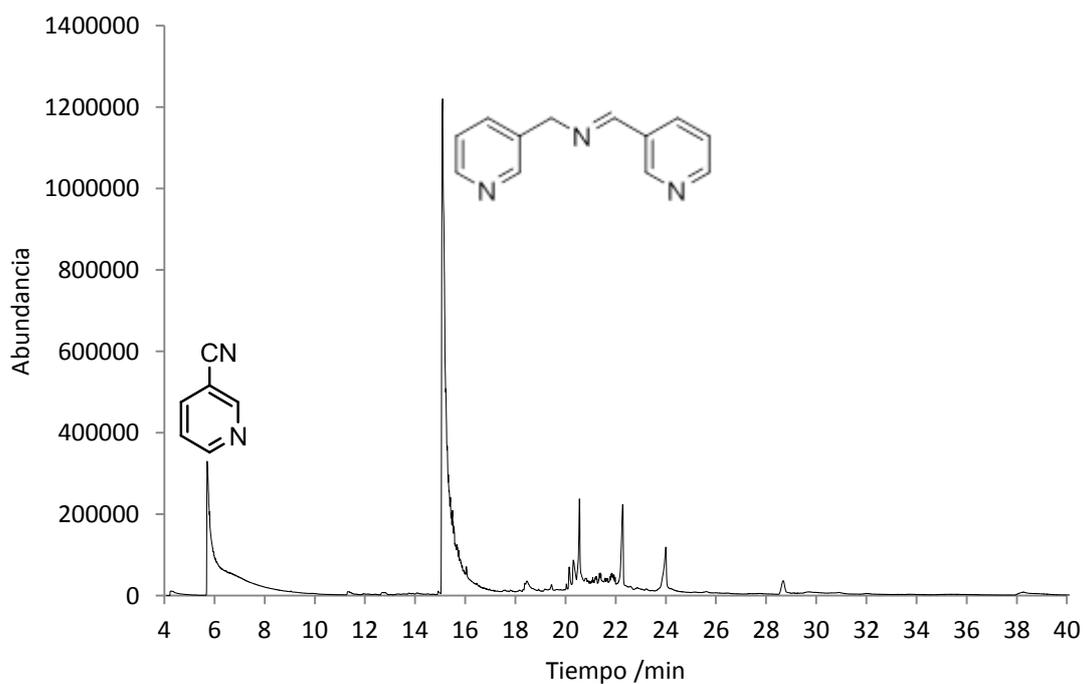
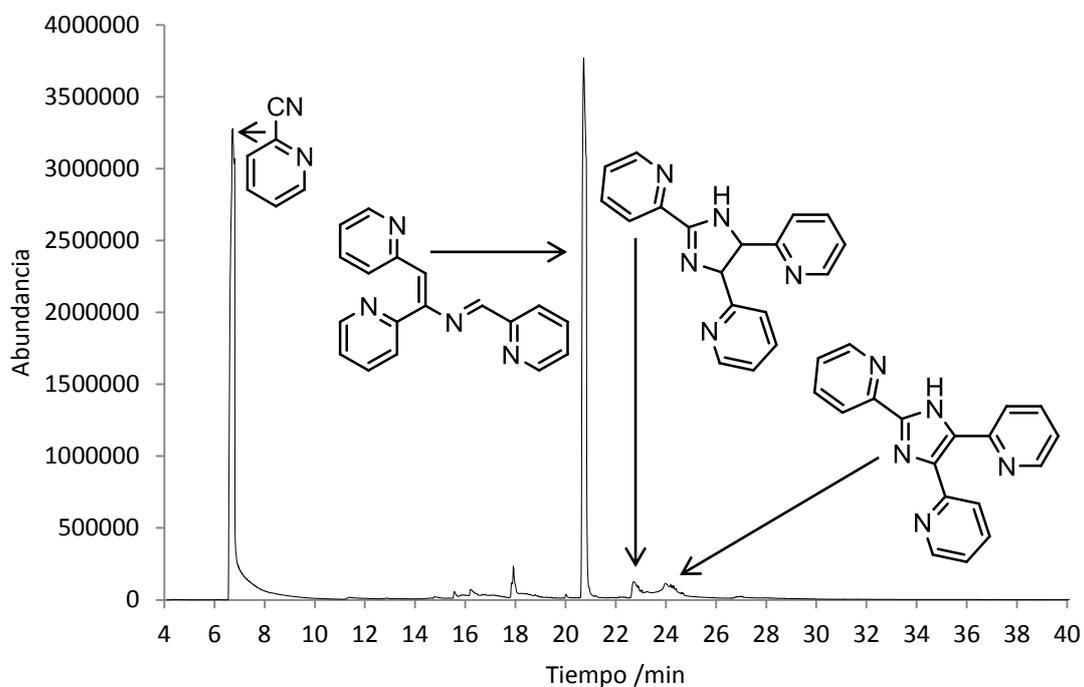


Tabla 9, entrada 3

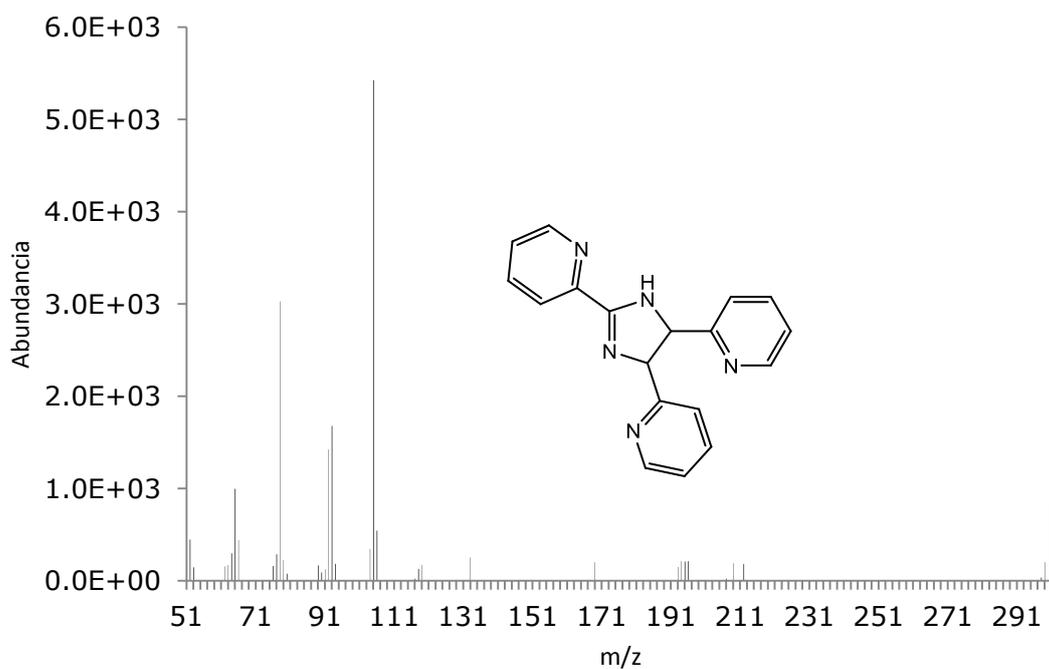


Reactividad de 2-cianopiridina a distintas concentraciones en THF, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia del precursor catalítico [(dippe)Ni(μ -H)]₂

Tabla 10, entrada 2



2,4,5-tris(piridin-2-il)-1H-imidazolina



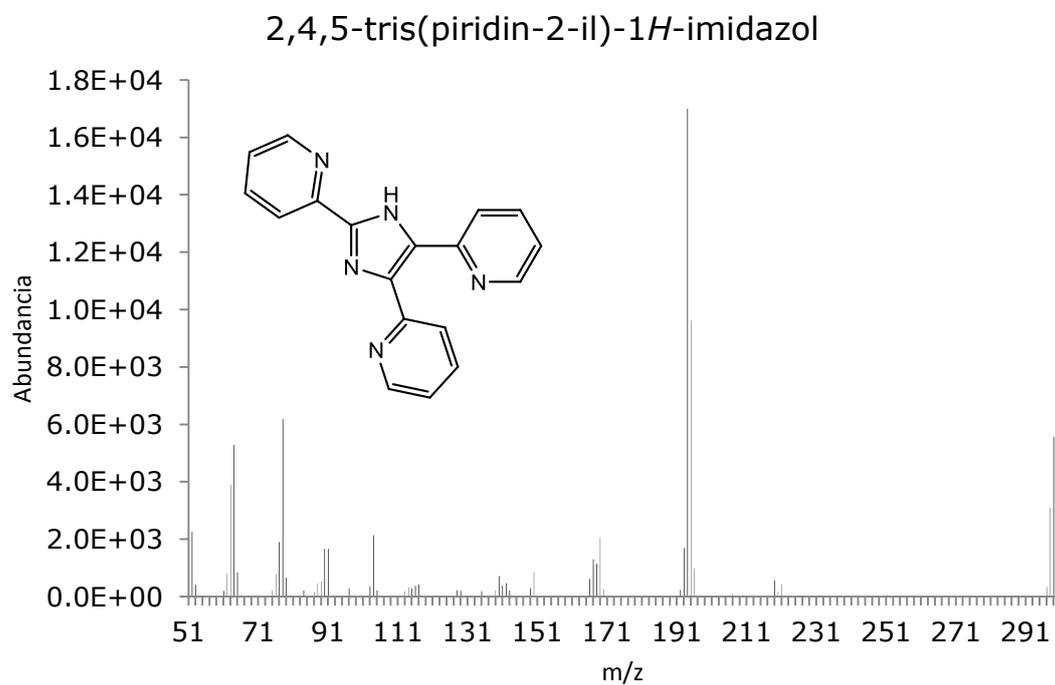
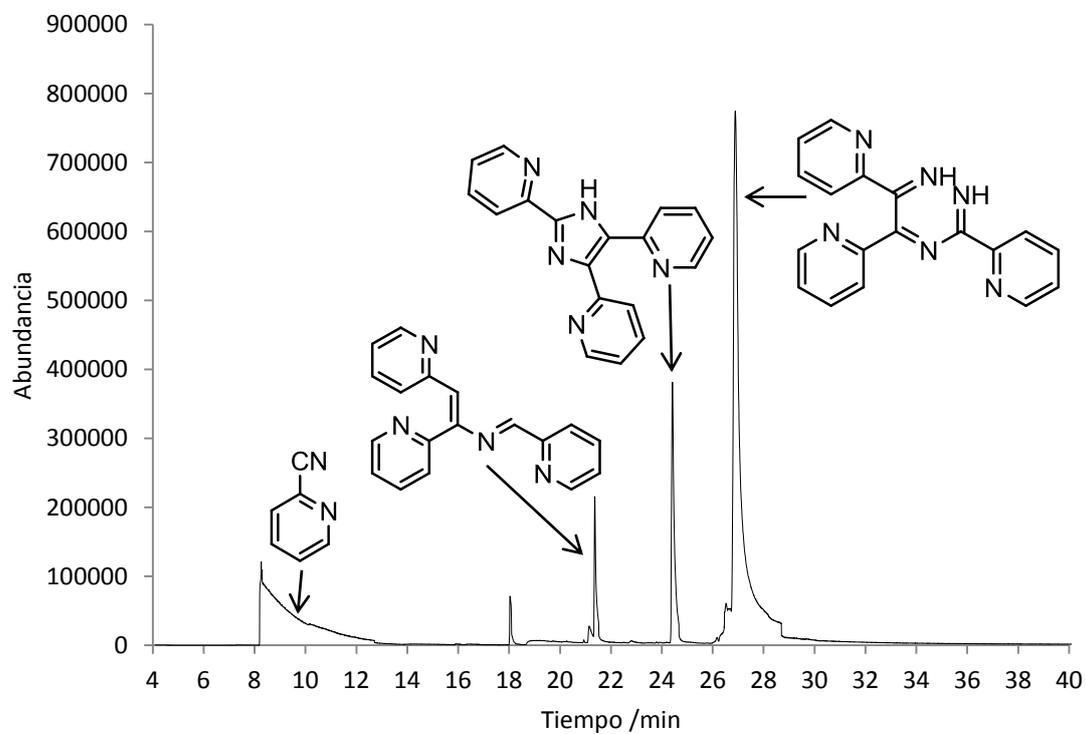
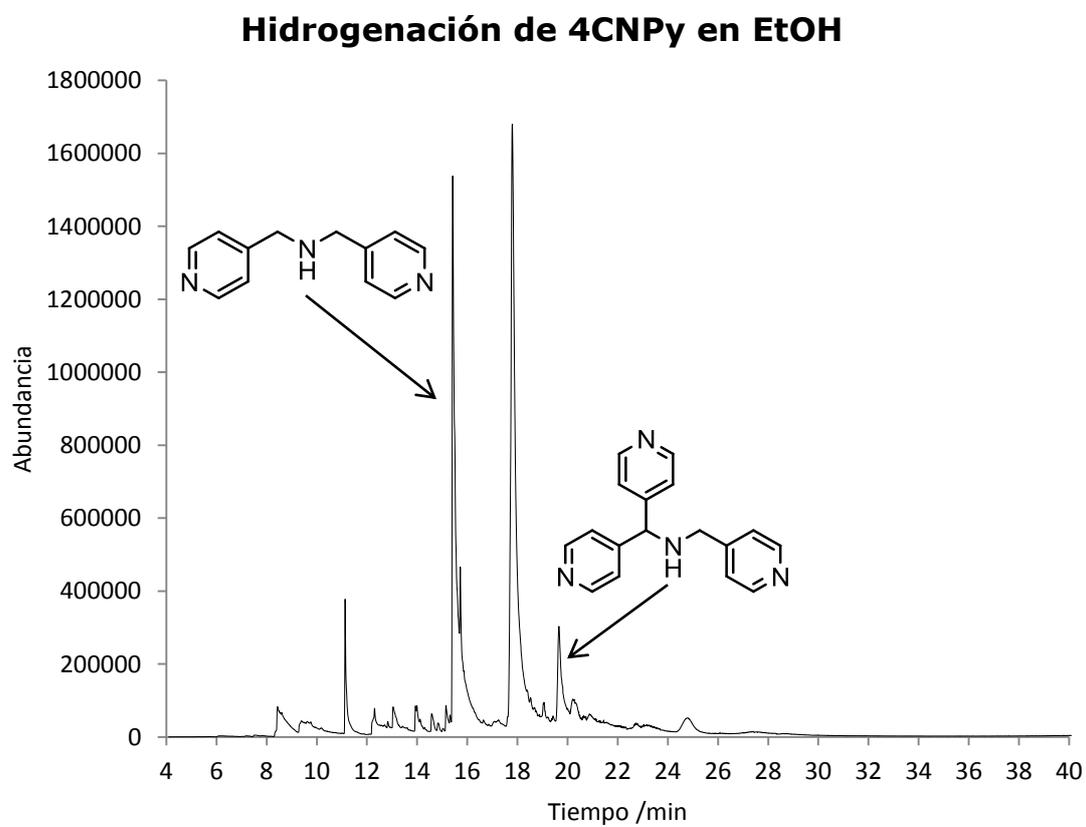
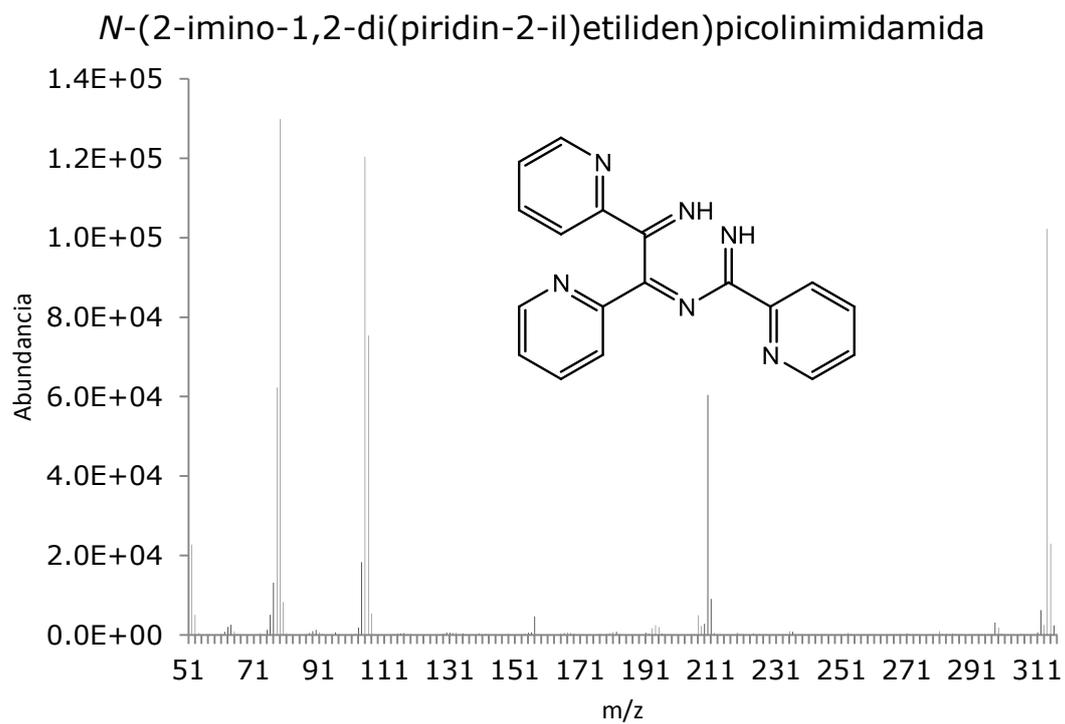
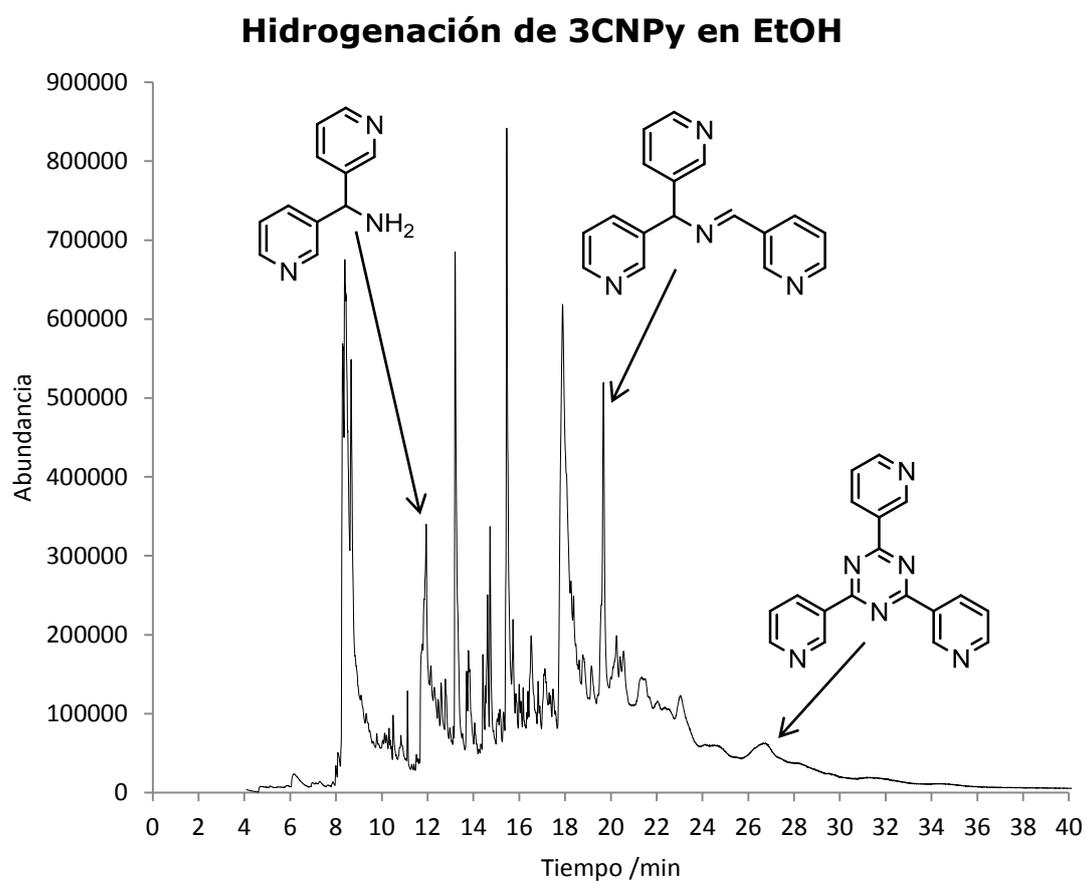
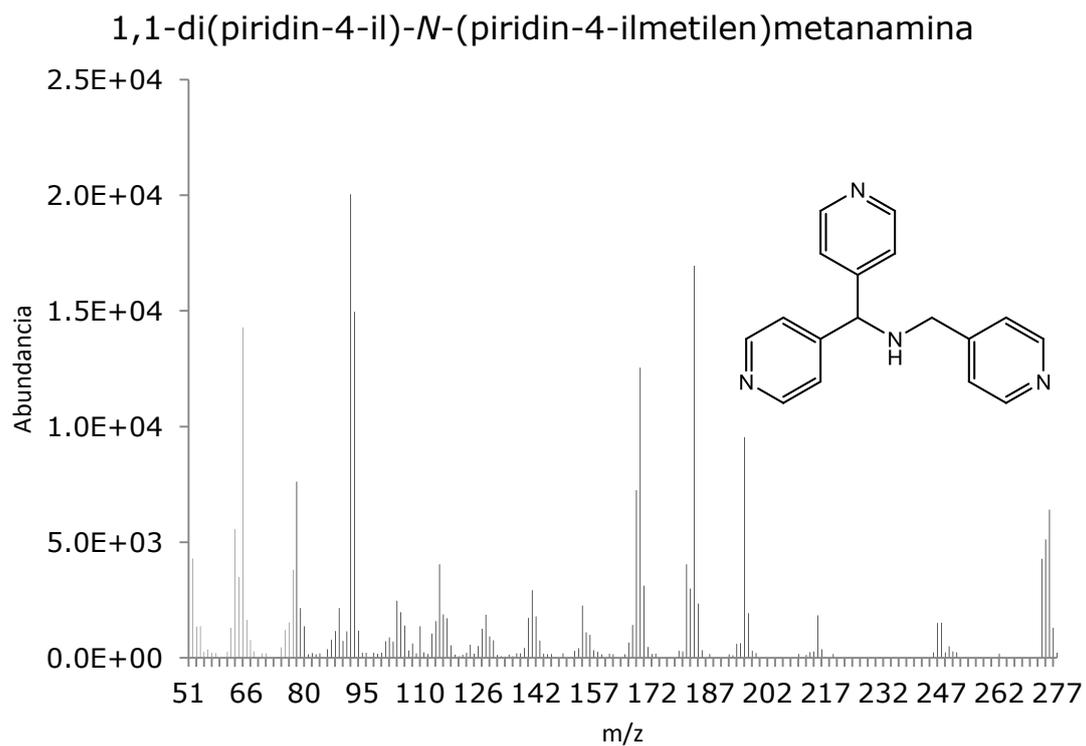


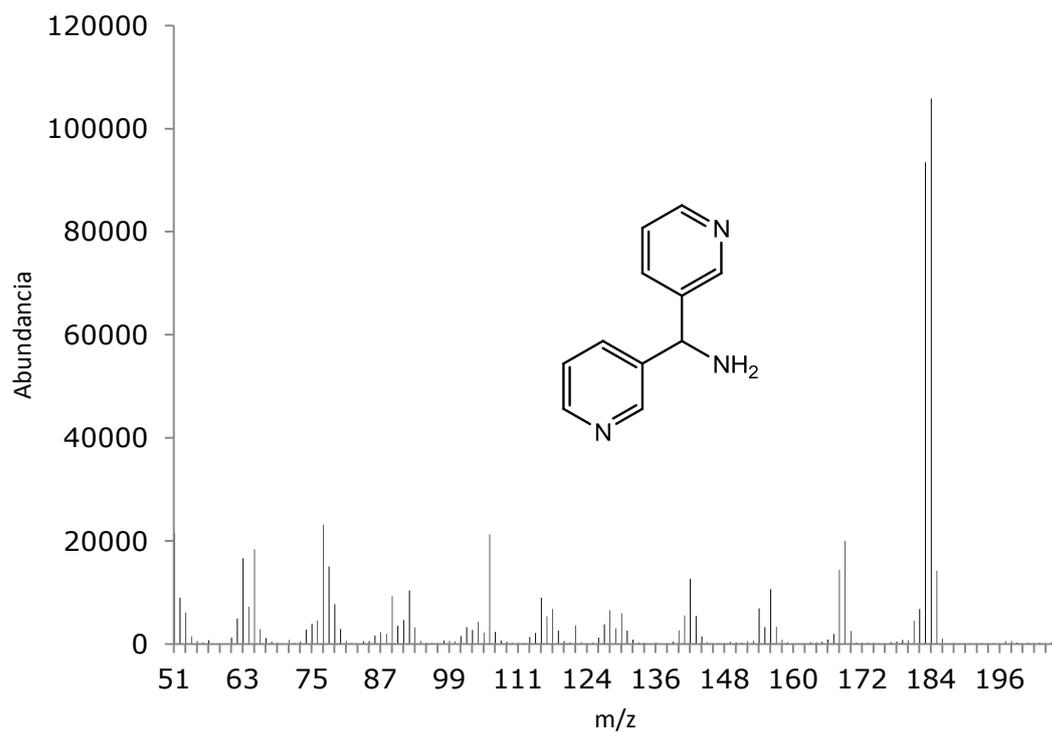
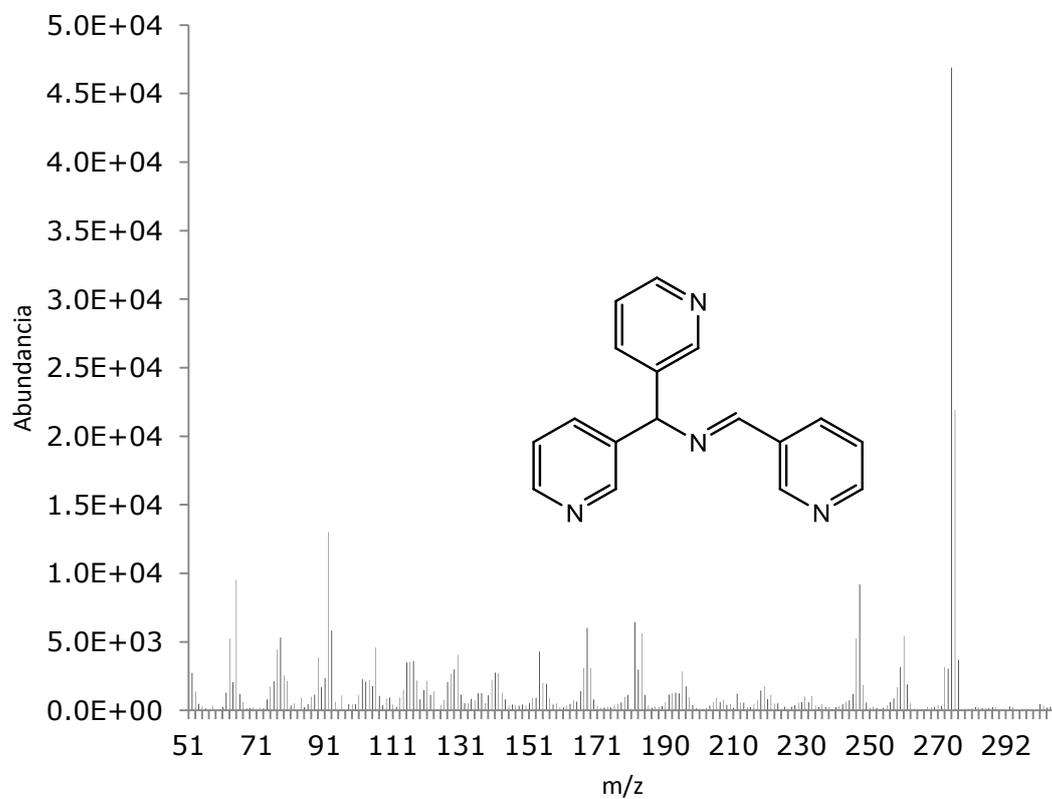
Tabla 10, entrada 3



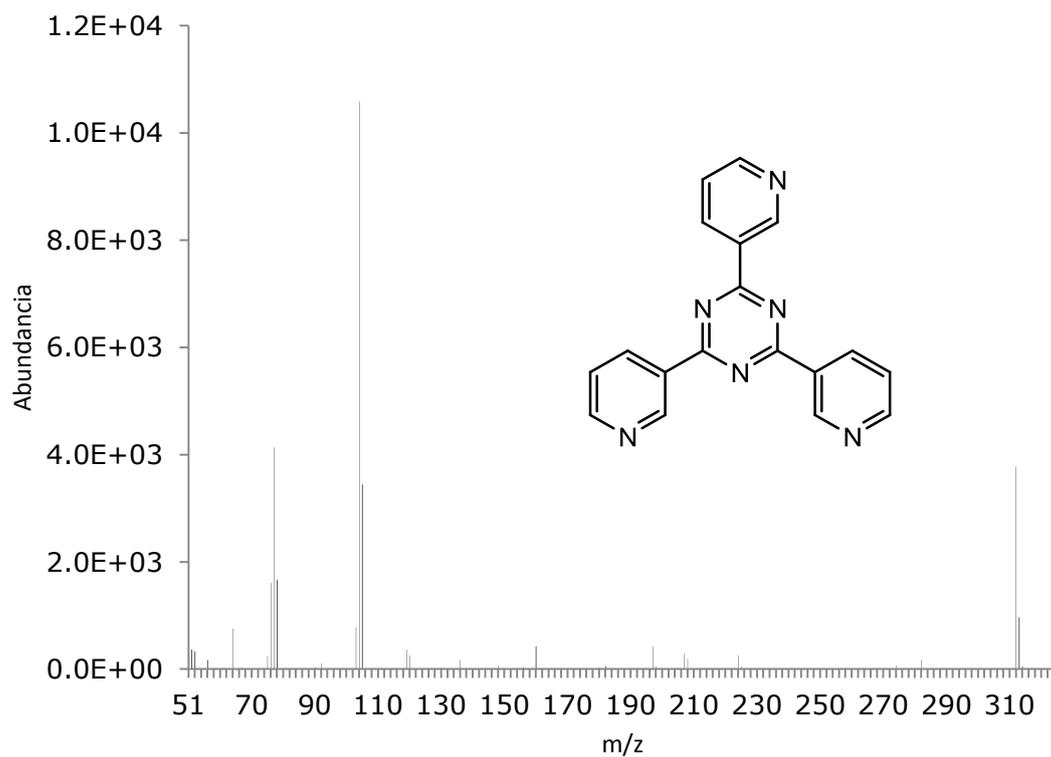




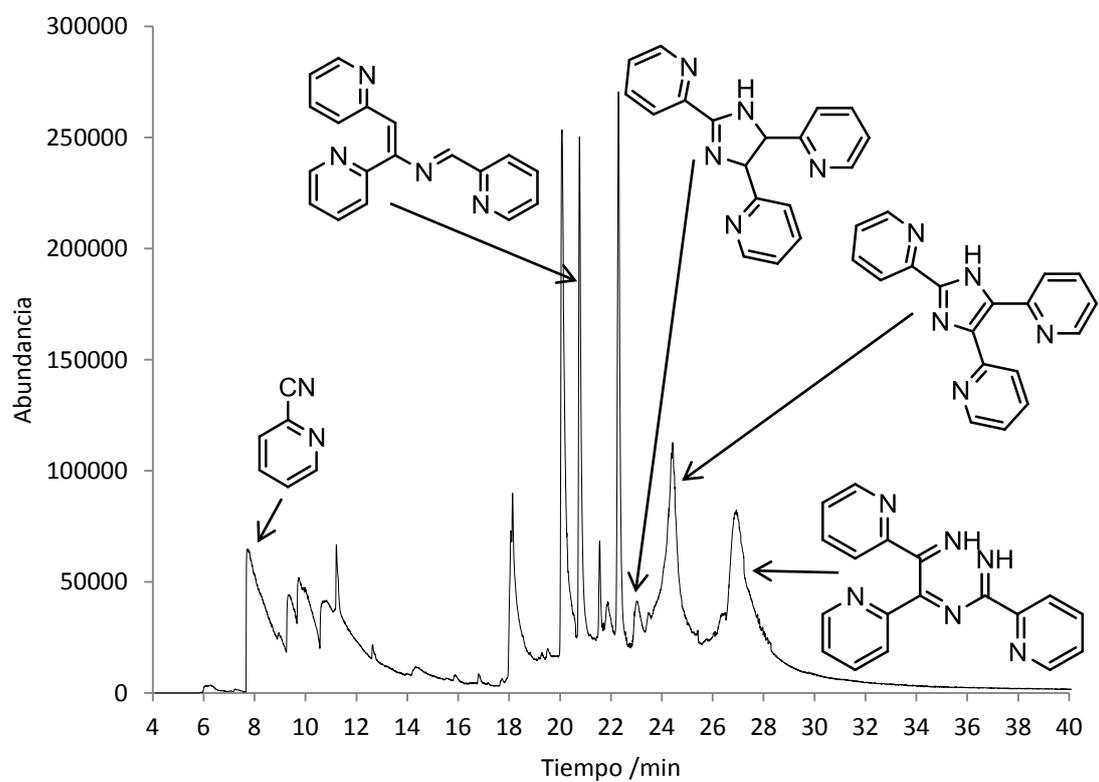
Dipiridin-3-ilmetanamina

1,1-di(piridin-3-il)-*N*-(piridin-3-ilmetilen)metanamina

2,4,6-tri(piridin-3-il)-1,3,5-triazina



Hidrogenación de 2CNPY en EtOH



9. Bibliografía

- [1] Kukushkin, V Y, Pombeiro, A J L, "Additions to Metal-Activated Organonitriles", *Chemical Reviews*, 2002, 102, 1771
- [2] Zhang, Z, "Nickel Catalysts in Organic Synthesis", *SYNLETT* 2005, 5, 877
- [3] Kukushkin, V Y, Bokach, N A, «Addition of HO-nucleophiles to free and coordinated nitriles», *Russian Chemical Reviews*, 74 (2) 153 (2005)
- [4] Michelin R A, et al, "Reactions of transition metal-coordinated nitriles", *Coordination Chemistry Reviews* 147 (1996) 299
- [5] Kuznetsov M L, "Theoretical studies of transition metal complexes with nitriles and isocyanides", *Russian Chemical Reviews* 71 (4) 265 (2002)
- [6] Wilkinson, G, et al, « $(\eta^2\text{-Acetonitrile})\text{bis}(\eta^5\text{-cyclopentadienyl})\text{molybdenum (II)}$: The first structurally characterized complex containing an η^2 -nitrile ligand», *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, 1986, 2017
- [7] Chun-Fang Huo, et al, "Switching *End-on* into *Side-on* CN Coordination: A Computational Approach", *Organometallics* 2005, 24, 6037
- [8] García Alonso, F, et al, «Reactions of unsaturated dihydrido carbonyl complexes of manganese (I) with nitriles and isonitriles. Preparation and characterization of the first binuclear $\mu\text{-}\eta^1, \eta^2\text{-NCR}$ derivatives», *Organometallics*, 1992, 11, 801
- [9] Kamalaksha, N, et al, «Sulfur-Nitrogen-Bonded Metal Chelates. 16. Reactivities of coordinated nitriles in the Nickel (II) complexes $[\text{Ni}(\text{S-N-N})(\text{NCR})](\text{ClO}_4)$ with alcohols, amines, and different nucleophiles. Synthesis, characterization, and stereochemistry of

imino-ether, amide, and amidine complexes», *Inorganic Chemistry*, 1987, 26, 1586

[10] March, J, *Advanced Organic Chemistry*, 6th ed., Wiley, 2007

[11] Pombeiro, A J L, et al, "Direct Addition of Alcohols to Organonitriles Activated by Ligation to a Platinum (IV) Center", *Inorg. Chem.* 2002, 41, 2041

[12] Frutos, R P, et al, "Expedient synthesis of substituted imidazoles from nitriles", *Tetrahedron Letters* 46 (2005) 8369

[13] Podlech J, et al, «A hydrogen chloride-free *Pinner* reaction promoted by *Lewis* acids», *Helvetica Chimica Acta*, 95 (2012), 1851

[14] «Modified safe and efficient process for the environmentally friendly synthesis of imidoesters», US 2003/0153728, 2003

[15] Milic D R, et al, «NaY Zeolite : A Useful Catalyst for Nitrile Hydrolysis», *Molecules*, 2000, 5, 118

[16] Natile, G, et al, "Nucleophilic Attack of Methanol on Bis(benzonitrile)dichloroplatinum: Formation of Mono- and Bis-imido Ester Derivatives", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1989, 947

[17] Angelici, R J, et al, "Palladium (II)-Promoted Cyclization Reaction of 4-Hydroxybutyronitrile to 2-Iminotetrahydrofuran", *Organometallics* 1996, 15, 1236

[18] Hitchcock, P B, et al, "Reactivity of hydroxo complexes of palladium (II) towards nitriles: formation of carboxamide and imino ether derivatives of palladium (II)", *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 2939

[19] Kamalaksha, N, et al, «Sulfur-Nitrogen-Bonded Metal Chelates. 17. Reactions of alcohols with the coordinated nitrile nickel (II) complexes $[\text{NiL}(\text{NCR})][\text{ClO}_4]$ (L=a S,N,N-tridentate anion; R = Me, Et

or Ph) under different conditions», *Journal of Chemical Society Dalton Transactions*, 1988, 2373

[20] Jamnicky, M, et al, «Methanolysis of pyridine-2-carbonitrile in the coordination sphere of copper (II), cobalt (II) and nickel (II). The structure of $[\text{Ni}(\text{O-methyl pyridine-2-carboxamidate})_3]\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ » *Polyhedron*, 14, 13-14, 1837, 1995

[21] Park, Y J, et al, "Activation of Acetonitrile in $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\eta^3\text{-CH}_2\text{CHCHPh})(\text{NCMe})]^+$: Crystal Structures of Iridium-Amidine, Imino-Ether, Amido, and Amide Complexes", *Organometallics* 2000, 19, 638

[22] Murahashi, S, et al, «Ruthenium Complex catalysed Condensation of Nitriles with Alcohols», *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 1994, 1359

[23] Volf, J, Pasek, J, "Catalytic Hydrogenation", *Studies in Surface Science and Catalysis*, 27, 1986, 105

[24] Maschmeyer, T, et al, "The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control", *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 1037

[25] Muetterties, E L, et al, "Metal Clusters in Catalysis. 12. Selective Catalytic Hydrogenation of Isocyanides and Nitriles", *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1977, 7380

[26] Otsuka, S, et al, "Catalytic Hydrogenation of Nitriles and Dehydrogenation of Amines with the Rhodium (I) Hydrido Compounds $[\text{RhH}(\text{P}^i\text{Pr}_3)_3]$ and $[\text{Ru}_2\text{H}_2(\mu\text{-N}_2)(\text{PCy}_3)_4]$ ", *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 870

[27] Rettig, S J, "Reactions of nitriles with binuclear rhodium hydrides. The stepwise reduction of a carbon-nitrogen triple bond at two metal centres", *Can. J. Chem.*, 70, 1992, 2381

- [28]** DuBois, R, et al, "Reactions of a Sulfido-Bridged Dinuclear Molybdenum Complex with Nitriles and Isonitriles under Hydrogen: Facile C≡N Bond Cleavage", *Organometallics*, 1990, 9, 1607
- [29]** Yamada, S, et al, "Chemistry of Diborane and Sodium Borohydride. X. The Reduction of 2- or 4-Substituted Pyridines and Quinolines, and 1- or 3-Substituted Isoquinolines with Sodium Borohydride", *Chem. Pharm. Bull.*, 21(9)1927-1937(1973).
- [30]** Andersen, R A, "Actinide-Carbon Bonds: Insertion Reactions of Carbon Monoxide, *tert*-Butyl Isocyanide, and *tert*-Butyl Cyanide into [(Me₃Si)₂N]₂MCH₂Si(Me)₂NSiMe₃", *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 4063
- [31]** Wolczanski, P T, et al, "Reactions of Alkyl and Hydride Derivatives of Permethylscandocene and -zirconocene with Nitriles and Amines. Catalytic Hydrogenation of *tert*-Butyl Cyanide with Permethylscandocene Hydride", *Organometallics*, 1986, 5, 443
- [32]** Bradley, P K, et al, "CH₃CN Insertion Reactions of (C₅H₄R)Zr(R)(L)⁺ Complexes", *Organometallics*, 1991, 10, 1406
- [33]** Bochmann, M, Wilson, L M, "Insertion Reactions of Nitriles in Cationic Alkylbis(cyclopentadienyl)titanium Complexes: The Facile Synthesis of Azaalkenylidene Titanium Complexes and The Crystal and Molecular Structure of [(Indenyl)₂Ti(NCMePh)]BPh₄", *Organometallics*, 1988, 7, 1148
- [34]** Heathcock, C H, et al, "Rhenium 2-Oxoalkyl (Enolate) Complexes: Synthesis and Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions with Nitriles", *Organometallics*, 1990, 9, 453

- [35] Yamamoto, Y, et al, "Recent Progress in the Catalytic Synthesis of Imidazoles", *Chem. Asian J*, 2007, 2, 568
- [36] Rossi, R, et al, "Synthesis and biological activity of vicinal diaryl-substituted 1*H*-imidazoles", *Tetrahedron*, 63, 2007, 4571
- [37] Jia, Y, et al, "Efficient Synthesis of Imidazoles from Aldehydes and 1,2-Diketones under Superheating Conditions by Using a Continuous Flow Microreactor System under Pressure" *Organic Process Research & Development*, 2010, 14, 902
- [38] Chakraborti, A K, et al, "Catalytic procedures for multicomponent synthesis of imidazoles: selectivity control during the competitive formation of tri- and tetrasubstituted imidazoles", *Green Chemistry*, 2012, **14**, 2038-2049.
- [39] Safari, J, et al, "A highly efficient magnetic solid acid catalyst for synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles under ultrasound irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry* 20 (2013) 740–746
- [40] Zheng, H, et al, "One-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted Imidazoles Catalyzed by Lipase", *Catal Lett* (2013) 143: 118-121
- [41] Zhang, Y, et al, "One-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles using [BPy]H₂PO₄, an efficient and recyclable catalyst", *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 43:189–196, 2013
- [42] Looper, R E, et al, "Addition-Hydroamination Reactions of Propargyl Cyanamides: Rapid Access to Highly Substituted 2-Aminoimidazoles", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 3116
- [43] Gevorgyan, V, et al, "Transition Metal-Mediated Synthesis of Monocyclic Aromatic Heterocycles", *Chemical Reviews*, 2013, 113, 3084-3213.

- [44] Fokin, V V, et al, "Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Triazoles with Nitriles", *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 14972
- [45] Proskurnina, M V, et al, "Reactions of Aromatic Aldehydes with Ammonium Acetate" *Russian Journal of Organic Chemistry*, 38, 8, 2002, 1149
- [46] Manivannan, V, et al, "Novel synthesis of 2,4-bis(2-pyridyl)-5-(pyridyl)imidazo[1,5a]pyridine)picolinamidines: nitrogen rich ligands", *Tetrahedron Letters*, 50, 2009, 6264
- [47] García, J, Arévalo, A, «Bond activation with low-valent nickel in homogeneous systems», *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010, 4063-4074.
- [48] García, J J, et al, «Cleavage of Carbon-Carbon Bonds in Aromatic Nitriles Using Nickel (0)", *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9547-9555.
- [49] García, J J, et al, «Catalytic hydration of cyanopyridines using nickel (0)», *Inorganica Chimica Acta*, 363, 2010, 1092.
- [50] García, J J, et al, «Catalytic hydrogenation of aromatic nitriles and dinitriles with nickel compounds", *Applied Catalysis A: General* 363 (2009) 230
- [51] García, J J, et al, "One pot synthesis of imidazoles from aromatic nitriles with nickel catalysts", *Chem. Commun.*, 2011, 47, 10121
- [52] Weigand, W, et al, "The Extension of the Solid-Angle Concept to Bidentate Ligands", *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 95
- [53] Jones, W D, Vicic, D A, "Room Temperature Desulfurization of Dibenzothiophene Mediated by $[(i\text{-PrPCH}_2)_2\text{NiH}]_2$ ", *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 10855