



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

REACCIONES DE HIDRATACION CATALÍTICA DE CIANOPIRIDINAS Y  
CIANOQUINOLINAS MEDIANTE EL COMPLEJO DE NÍQUEL (I)  
 $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ .

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. CARMELA CRISÓSTOMO LUCAS



TUTOR: Dr. JUVENTINO J. GARCÍA ALEJANDRE  
AÑO: 2008

---

**Jurado asignado:**

<b>Presidente</b>	<b>Dra. Norah Yolanda Barba Behrens</b>
<b>Vocal</b>	<b>Dr. Armando Cabrera Ortíz</b>
<b>Secretario</b>	<b>Dr. José Norberto Farfán García</b>
<b>Primer suplente</b>	<b>Dr. José Francisco Delgado Reyes.</b>
<b>Segundo suplente</b>	<b>Dr. José Federico del Río Portilla</b>

**Sitio donde se desarrollo el tema:**

**Laboratorio 304, 3er. Piso. Departamento de Química Inorgánica y Nuclear,  
Facultad de Química.**

---

**Asesor: Juventino García Alejandro**

---

**Sustentante: Carmela Crisóstomo Lucas**

---

A mis padres Fernando y Avelina a quiero agradecer su cariño, comprensión y su apoyo durante todo este tiempo. Gracias y los quiero mucho.

A mis hermanos Fernando, Magali y Luis Daniel gracias por su cariño.

---

## AGRADECIMIENTOS

A la UNAM y en especial a la Facultad de Química les agradezco la oportunidad de ser parte de ella desde la licenciatura y continuar con mis estudios de posgrado.

A CONACYT (No.205684) por la beca que me otorgo para mis estudios de posgrado y por el apoyo al proyecto F80606 y DGAPA-UNAM al proyecto IN-202907-3.

A la USAI, en especial al personal de Resonancia Magnética Nuclear y Análisis Elemental.

Al Dr. Juventino García Alejandro gracias por todo el apoyo y la asesoría que me ha brindado desde mis estudios de licenciatura, por darme la oportunidad de continuar mis estudios de maestría y poder realizarlos en el laboratorio 304.

Gracias a todos los miembros de jurado por sus comentarios en esta tesis ya que con ello contribuyeron a que esta fuera mejor.

A todos mis compañeros del laboratorio 304: Areli, Beto Acosta, Ana, Betochi, Isai, Jorge Torres, Marco Gianni, Francisco Rigoberto, Paulina, Tania y Alma, a quienes agradezco su apoyo durante todo este tiempo.

A mi familia, mis padres Avelina y Fernando, mis hermanos Fernando, Magali y Luis Daniel gracias por su apoyo y cariño.

A mis amigos Alejandra, Areli, Adriana, Alfredo, Ángel, Beto laboratorista, Diana, Daniel, Jannú, Jorge Cruz, Laura, Maru, Nieves, Oscar, Poncho, Paul gracias por su amistad durante todo este tiempo.

## ÍNDICE

1.-Introducción.....	1
2.-Antecedentes .....	4
2.1.-Hidrólisis de nitrilos .....	4
2.2.-Formas de coordinación de nitrilos .....	5
2.3.-Reactividad de nitrilos coordinados a metales de transición .....	7
2.3.1.-Ataque nucleofílico .....	7
2.4.-Activación del enlace C-CN en nitrilos con metales de transición .....	8
2.4.1.-Activación del enlace C-CN.....	8
2.4.2.-Activación del enlace C-CN con el complejo [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> .....	10
2.5.-Hidratación de nitrilos mediante el empleo de metales de transición .....	15
2.5.1.-Hidratación de nitrilos con metales del grupo 10 (Ni, Pd y Pt) .....	16
2.5.2.-Hidratación catalítica de nitrilos mediante el complejo [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> ...	21
2.5.3.-Hidratación de nitrilos en heterociclos con otros metales de transición .....	25
3.-Objetivos e hipótesis .....	29
4.-Resultados y discusión .....	31
4.1.-Reacciones de hidratación catalítica de 4-cianopiridina con [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> ...	31
4.1.1.-Efecto de temperatura.....	31
4.1.2.-Efecto de tiempo de reacción en la síntesis de isonicotinamida .....	38
4.1.3.-Evaluación de los precursores catalíticos [(dcype)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> y .....	39
[(dtbpe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	
4.2.-Reacciones de hidratación catalítica de 3-cianopiridina con [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> ...	41
4.2.1.-Síntesis de nicotinamida .....	41
4.3.-Reacciones de hidratación catalítica de 2-cianopiridina con [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub> ...	45
4.3.1.-Síntesis de picolinamida.....	45
4.4.-Activación e hidratación de los grupos C $\equiv$ N presentes en 2,6-dicianopiridina ...	48
mediante [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	
4.4.1.-Coordinación de los grupos C $\equiv$ N presentes en 2,6-dicianopiridina.....	48
4.4.2.-Reacciones de hidratación catalítica de 2,6-dicianopiridina con .....	53
[(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	
4.4.2.1.-Síntesis de 2,6-piridindicarboxamida.....	53
4.4.2.2.-Efecto de tiempo de reacción .....	57
4.5.-Reacciones de hidratación catalítica de 3-cianoquinolina con .....	61
[(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	
4.5.1.-Efecto de disolvente .....	61
4.5.2.-Síntesis de 3-quinolincarboxamida.....	62
4.6.-Reacciones de hidratación catalítica de 2-cianoquinolina con .....	65
[(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	
4.6.1.-Síntesis de 2-quinolincarboxamida.....	65

---

5.-Conclusiones.....	68
6.-Parte experimental .....	70
6.1.-Condiciones generales.....	70
6.2.-Síntesis de ácido isonicotínico .....	71
6.3.-Síntesis de isonicotinamida.....	71
6.4.-Síntesis de nicotinamida .....	72
6.5.-Síntesis de picolinamida.....	73
6.6.-Preparación de los complejos [(dippe)Ni( $\eta^2$ -C,N-2,6-(piridina))].....	73
y [(dippe)Ni(CN)(6-CN-piridina)]	
6.7.-Síntesis de 2,6-piridindicarboxamida.....	74
6.8.-Síntesis de 2-cianopiridin-6-carboxamida .....	74
6.9.-Síntesis de 3-quinolincarboxamida .....	75
6.10.-Síntesis de 2-quinolincarboxamida.....	76
7.-Referencias .....	77

**ABREVIATURAS**

dippe	1,2- <i>bis</i> (diisopropilfosfino)etano
[(dippe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	bis[1,2- <i>bis</i> (diisopropilfosfino)etano]- $\mu$ -dihidrurodiníquel(I)
[(dtbpe)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	bis[1,2- <i>bis</i> (diterbutilfosfino)etano]- $\mu$ -dihidrurodiníquel(I)
[(dcype)Ni( $\mu$ -H)] <sub>2</sub>	bis[1,2- <i>bis</i> (diciclohexilfosfino)etano]- $\mu$ -dihidrurodiníquel(I)
[(dippe)NiCl <sub>2</sub> ]	dicloro-1,2- <i>bis</i> (diisopropilfosfino)etanoníquel (II).
COD	1,5-ciclooctadieno
acac	acetilacetonato
bpy	2,2-bipiridina
PPh <sub>2</sub> py	2-difenilfosfinopiridina
ppm	Partes por millón
J	Constante de acoplamiento
s	singulete
d	doblete
m	multiplete
a	ancha
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HETCOR	Correlation Heteronuclear <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
Ms	Espectrometría de masas
THF-d <sub>8</sub>	Tetrahidrofurano deuterado
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado

---

min	minutos
IE	Ionización de Impacto Electrónico
*	Orbital de antienlace
Cp	ciclopentadienilo, $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$
Cp*	pentametilciclopentadienilo, $\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$
Me	metilo,
dmpe	1,2- <i>bis</i> (dimetilfosfino)etano
i-Pr	isopropilo
n-Pr	n-propilo
c-Pr	ciclopropilo
c-Bu	ciclobutilo
t-Bu	terbutilo
Ph	fenilo
Et	etilo
P(i-Pr) <sub>3</sub>	Triisopropilfosfina
P(t-Bu) <sub>3</sub>	Triterbutilfosfina
P(cy) <sub>3</sub>	Triciclohexilfosfina
TA	Temperatura Ambiente
dcb	dicianobenceno
TON	Número de ciclos catalíticos (moles producto/moles catalizador)
TOF	Frecuencia de ciclos catalíticos
psi	Libras por pulgada cuadrada



pf	Punto de fusión
v	Número de onda

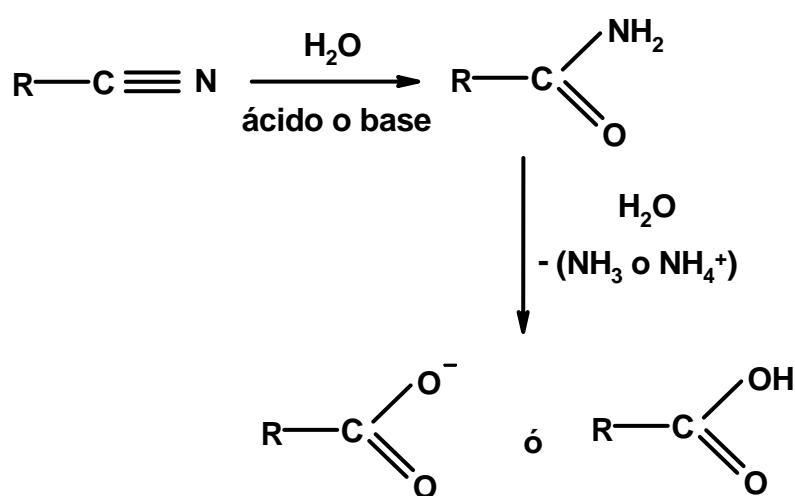
## 1.-INTRODUCCION

Los nitrilos desempeñan un papel muy importante a nivel de laboratorio y en la industria, debido a que los productos que se pueden obtener a partir de ellos tienen diversas aplicaciones de interés. En particular, en química orgánica la adición de nucleófilos o electrofilos al grupo  $C\equiv N$  ofrece una ruta atractiva para la formación de enlaces C-C, C-N, C-O y C-S. Sin embargo, la adición nucleofílica presenta un problema principal, que es la falta de electrofilia, aun cuando el nitrilo contenga un grupo R electroattractor. Estas dificultades, pueden ser resueltas mediante el empleo de metales de transición que activan fuertemente el C del CN hacia un ataque nucleofílico. Esta activación favorece el ensanchamiento de la velocidad de adición que comúnmente va de  $10^6$  a  $10^{10}$ . El empleo de metales de transición es importante, ya que hay muchos casos donde las reacciones no se llevan a cabo si no involucran al menos un metal.<sup>1</sup>

La hidratación de nitrilos involucra una adición nucleofílica de  $OH^-$  al carbono y electrofílica de  $H^+$  al nitrógeno del  $C\equiv N$  para la formación de amidas la posterior hidrólisis conduce a la formación de ácidos carboxílicos, es una transformación importante tanto en química orgánica como en la industria. Muchos ejemplos industriales son conocidos, como es la hidrólisis de aminonitrilos a aminoácidos y la hidrólisis de acrilonitrilo para la obtención de acrilamida, entre otros. La importancia de esta reacción radica en la aplicación que tienen las amidas y ácidos carboxílicos, en el caso de amidas, en diversas áreas como procesos de flotación e intermediarios en síntesis orgánica, en

materias primas para preparar plásticos, detergentes y lubricantes.<sup>2</sup>

La hidrólisis de nitrilos (o hidratación, ya que algunas veces son usadas como sinónimos)<sup>3</sup> es generalmente considerada como un método de preparación de ácidos carboxílicos. Eventualmente se puede favorecer el proceso para la preparación de las amidas correspondientes, de acuerdo a la figura 1.1.



**Figura 1.1.-** Hidrólisis de nitrilos.<sup>3</sup>

Frecuentemente, los métodos utilizados para la hidrólisis de nitrilos emplean ácidos fuertes (96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )<sup>4</sup> o bases (50%  $\text{KOH}/t\text{-BuOH}$ )<sup>5</sup>. Sin embargo, la hidrólisis selectiva hacia la obtención de la amida es difícil por dos razones:

1. El grupo nitrilo no es muy reactivo, por lo que se requiere habitualmente condiciones fuertes (empleo de ácidos o bases) para la reacción de hidrólisis.
2. La velocidad de la constante de reacción de la hidrólisis de la amida al ácido carboxílico es mas rápida que la del nitrilo a la amida, por lo que generalmente

se obtiene el ácido carboxílico correspondiente, especialmente en condiciones básicas.<sup>6</sup>

Se han empleado diversos catalizadores homogéneos que contienen metales como Co,<sup>7</sup> Ni,<sup>8</sup> Mo,<sup>9</sup> Ru,<sup>[2,10]</sup> Rh,<sup>11</sup> Ir,<sup>12</sup> Pd,<sup>[13-15]</sup> y Pt <sup>[16-19]</sup> en la reacción de hidratación de nitrilos.

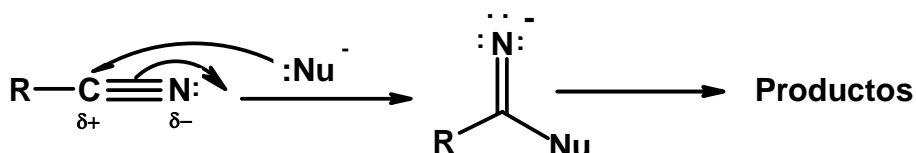
Otros métodos empleados en dicha reacción son el uso de catalizadores heterogéneos <sup>20</sup> y enzimas.<sup>21</sup> Sin embargo en el caso de enzimas se tienen desventajas como la baja actividad y especificidad del sustrato hacia la enzima. Debido a la importancia que tienen los productos obtenidos de la reacción de hidratación de nitrilos, se continúa en la búsqueda de nuevos catalizadores con metales de transición que mejoren dicha reacción.

En el presente trabajo se hace un estudio de reacciones de hidratación en condiciones catalíticas de nitrilos heterocíclicos aromáticos, evaluando la reactividad de los isómeros 2-, 3- y 4-cianopiridina, 2,6-dicianopiridina y 2- y 3-cianoquinolina mediante el uso del precursor catalítico [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub>.

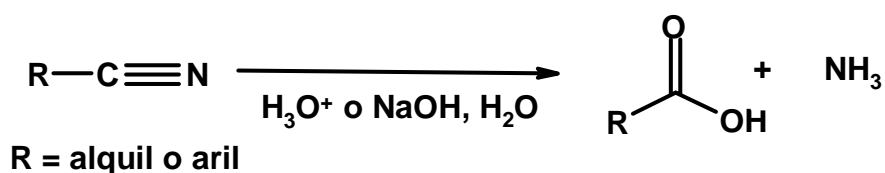
## 2.- ANTECEDENTES

### 2.1.- HIDRÓLISIS DE NITRILOS

El grupo funcional CN esta fuertemente polarizado encontrándose al átomo de carbono como un centro electrofílico. Por consiguiente, dicho carbono es susceptible de ataques nucleófilos para formar aniones imina con hibridación  $sp^2$ , posteriormente se pueden formar diferentes productos.<sup>22</sup>



Como se mencionó, anteriormente, los nitrilos se hidrolizan con condiciones ácidas o básicas y producen ácidos carboxílicos y amoníaco, reacción 2.1.1.



**Reacción 2.1.1.-** Hidrólisis de nitrilos mediante catálisis ácida o básica.<sup>22</sup>

El mecanismo de la hidrólisis básica incluye la adición nucleofílica de un ion hidróxido para formar la hidroximiina que isomeriza a una amida en forma similar a la isomerización de enol a cetona. Una hidrólisis posterior de la amida,

donde nuevamente se da la adición nucleofílica del  $\text{OH}^-$  al grupo carbonilo de la amida, seguida por una desprotonación del grupo  $\text{OH}^-$  y la eliminación del ión amiduro ( $\text{NH}_2^-$ ), produciéndose el ión carboxilato ( $\text{RCOO}^-$ ) (ver figura 2.1.2.).

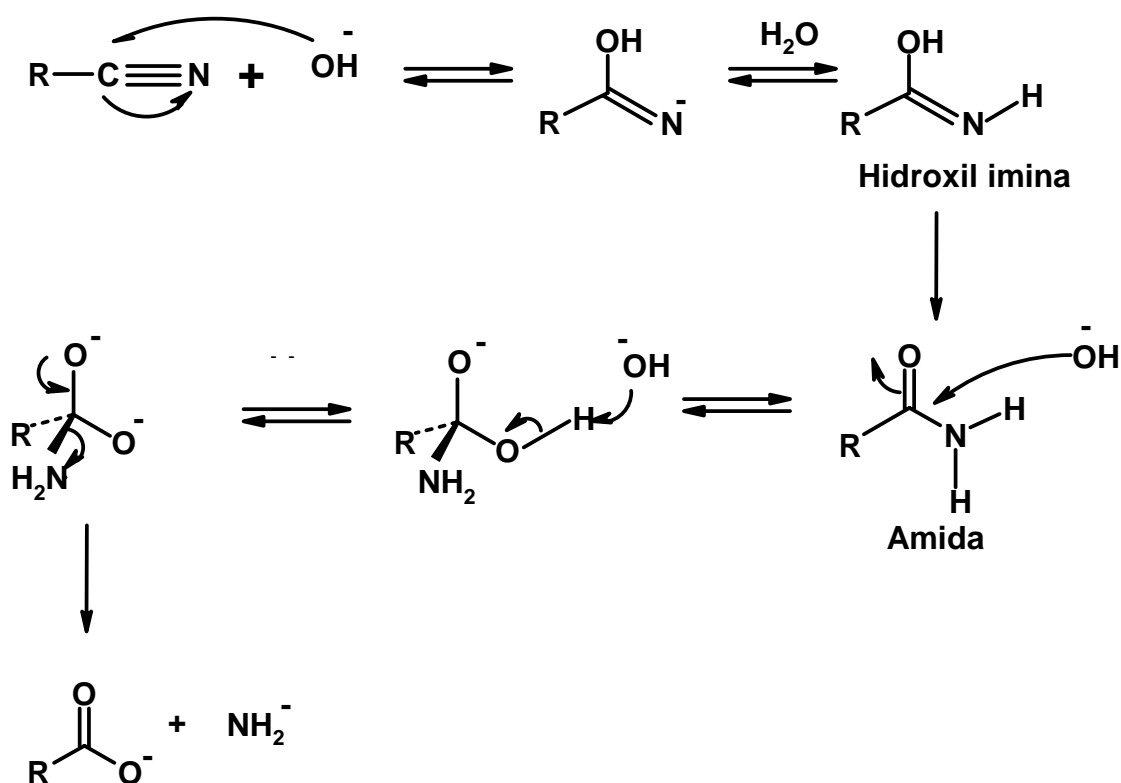
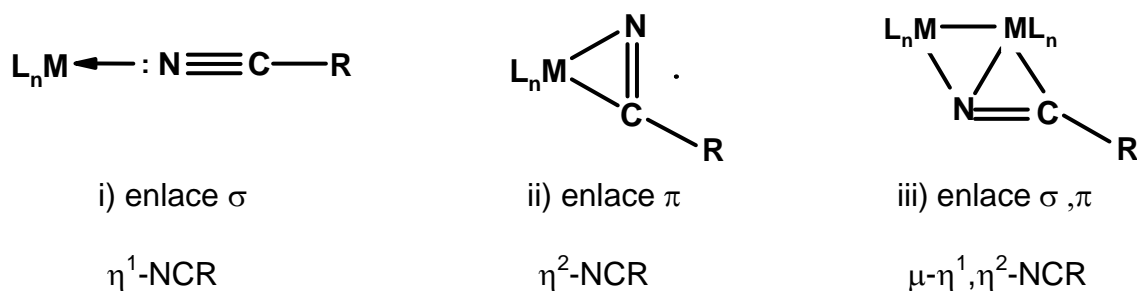


Figura 2.1.2.- Mecanismo de hidrólisis básica de nitrilos.<sup>22</sup>

## 2.2.- FORMAS DE COORDINACIÓN DE NITRILOS

Los nitrilos,  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$ , son muy utilizados para la preparación de complejos con metales de transición, debido a que son donadores  $\sigma$  y a su habilidad como aceptores  $\pi$ .<sup>23</sup> Los nitrilos pueden interactuar con centros metálicos de tres diferentes formas tales como:

- i) Por un enlace terminal  $\sigma$  a través del nitrógeno ( $\eta^1$ -NCR).
- ii) Por un enlace  $\sigma$  a la densidad electrónica de la nube  $\pi$  del nitrilo ( $\eta^2$ -NCR).
- iii) Por un puente formado de los enlaces  $\sigma$  y  $\pi$  ( $\mu$ - $\eta^1, \eta^2$ -NCR) (ver figura 2.2.1).



**Figura 2.2.1.-** Formas de coordinación de nitrilos.<sup>23</sup>

El tipo de coordinación (i) es la forma más común de coordinación de los nitrilos, la cual ocurre por un enlace  $\sigma$  a través del par libre de electrones del nitrógeno, la coordinación  $\eta^1$  de nitrilos es frecuentemente acompañada por un incremento en  $\nu$  (CN), sin embargo cuando los nitrilos se coordinan con metales de transición se ha encontrado que los valores de  $\nu$  (CN) permanecen casi igual que los nitrilos libres, algunas veces hay un cambio alrededor de 20-100  $\text{cm}^{-1}$ , esto se ha explicado por la retrodonación que hay entre los orbitales d del metal y los orbitales  $\pi^*$  de los nitrilos.<sup>23</sup>

La coordinación de la forma (ii) es relativamente menos común y generalmente va acompañada por una disminución muy grande en el valor de número de onda de CN, alrededor de 500  $\text{cm}^{-1}$ . Algunos de los complejos que tienen la coordinación tipo (ii), están aquellos complejos metalloceno del tipo  $[M Cp_2(\eta^2-$

NCMe)], donde el metal M= Mo, W. Otros donde se usan fosfinas como ligantes,  $[\text{MoCl}(\eta^2\text{-NCMe})(\text{dmpe})_2][\text{BPh}_4]$ , además de ejemplos con nitrilos aromáticos como el complejo  $[\text{IrCp}(\text{PPh}_3)(\eta^2\text{-NCAr})]$ , donde Ar =  $\text{ClC}_6\text{H}_4$ .

La forma de coordinación (iii) es poco común, es encontrada en interacciones de nitrilos con sistemas di o polinucleares, se ha reportado en complejos del tipo cúmulo y en algunos complejos de níquel (0),  $[\text{Ni}(\text{NCPh})(\text{PPh}_3)]_4$ .<sup>23</sup>

### 2.3.- REACTIVIDAD DE NITRILOS COORDINADOS A METALES DE TRANSICIÓN

Los nitrilos coordinados a un centro metálico pueden realizar diferentes reacciones como: reacciones de inserción, reacciones acopladas entre un nitrilo y un fragmento metálico insaturado, o entre dos nitrilos, reacciones de reducción para formar aminas, entre otras.<sup>23</sup>

#### 2.3.1.- ATAQUE NUCLEOFÍLICO

Además de la antes comentada hidrólisis, la reactividad se puede extender a reacciones con alcoholes y aminas que formarían los correspondiente imidoésteres y amidinas respectivamente (figura 2.3.1.1).<sup>23</sup>

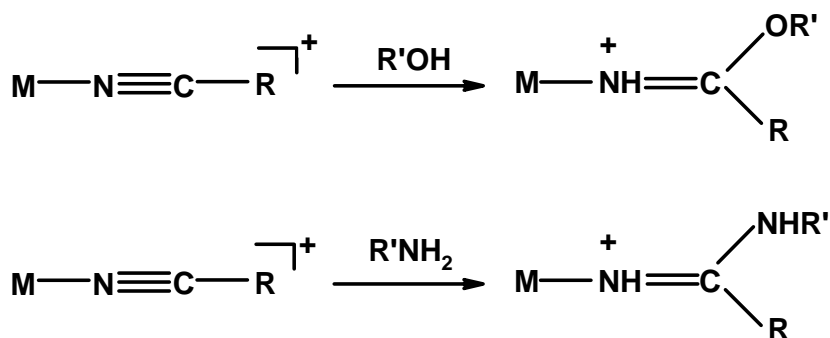


Figura 2.3.1.1.-Productos derivados de ataques nucleofílicos a nitrilos.<sup>23</sup>

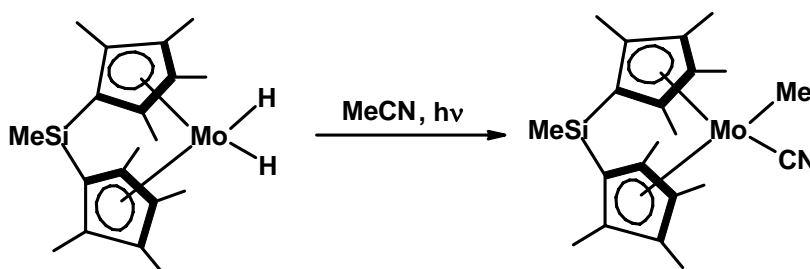
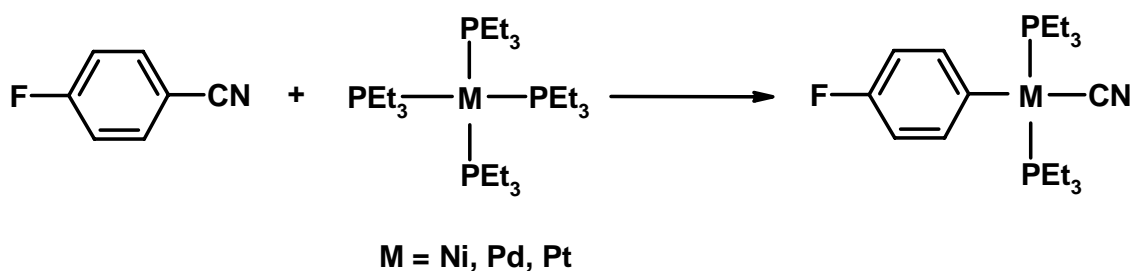


## 2.4- ACTIVACIÓN DEL ENLACE C-CN EN NITRILOS CON METALES DE TRANSICIÓN

### 2.4.1.- ACTIVACIÓN DEL ENLACE C-CN

Los enlaces que son considerados no reactivos debido a su estabilidad termodinámica, como el enlace C-C, siguen representando un gran reto en química organometálica.<sup>24</sup> En el caso del enlace C-CN también es considerado no reactivo, debido a su alta energía de disociación del enlace C-C (128 kcal/mol promedio para un  $sp^3$ ).<sup>25</sup>

La activación del enlace C-CN ha sido estudiada desde 1971, habiéndose informado que el enlace C-CN del tetracianoetileno se adicionó oxidativamente al centro metálico Pt (0),<sup>26</sup> después de esta fecha se han informado diversas reacciones similares con nitrilos alifáticos y aromáticos utilizando diferentes metales de transición, principalmente del grupo 10 (Ni, Pd y Pt)<sup>27</sup> y algunos ejemplos con Mo, Co, Fe y Ru (ver figura 2.4.1.1.).<sup>28</sup>



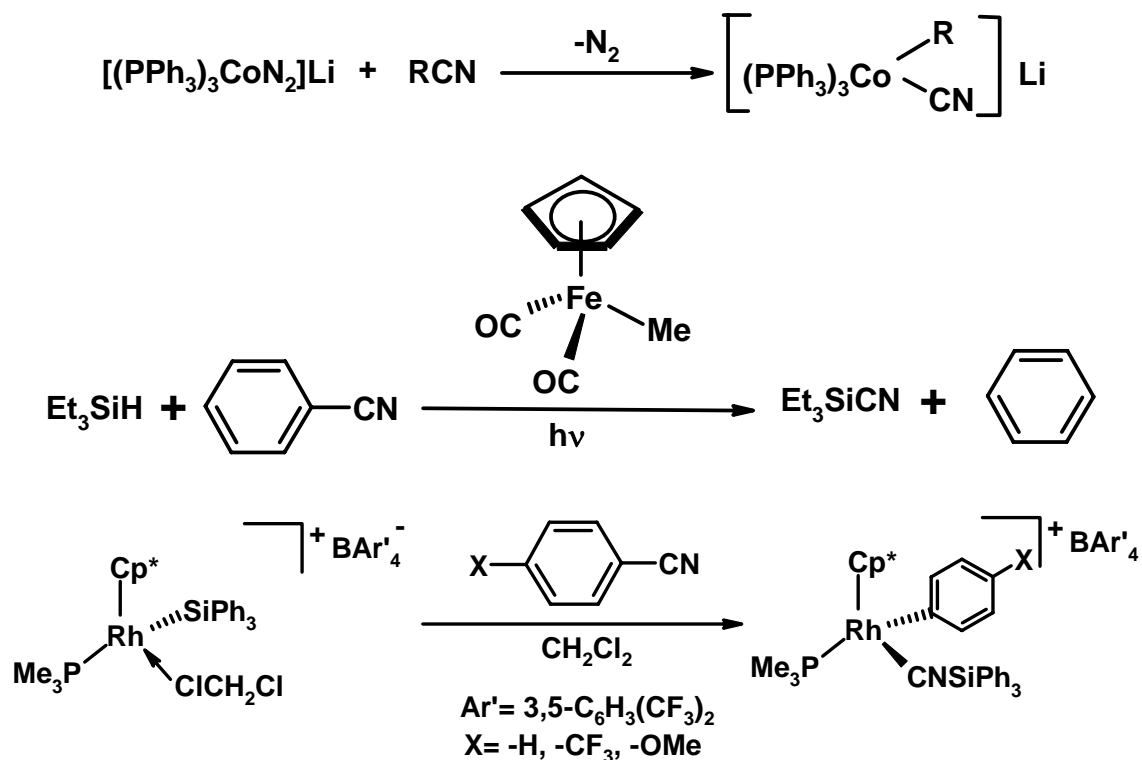


Figura 2.4.1.1.-Adición oxidativa de nitrilos. <sup>[26,27,28]</sup>

El grupo de Miller <sup>29</sup> ha publicado algunos ejemplos relevantes de activación de benzonitrilo mediante un complejo de níquel para la obtención de materiales útiles, tales como bifenilos sencillos y bifenilos asimétricos que son importantes a nivel industrial (ver figura 2.4.1.2).

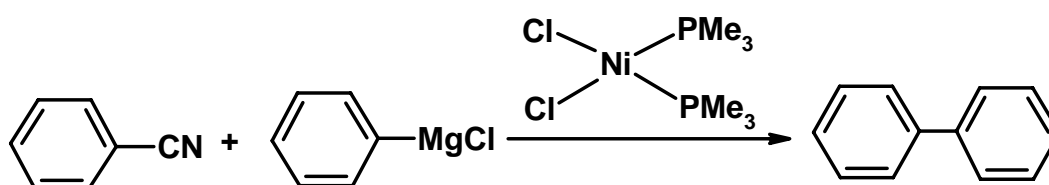
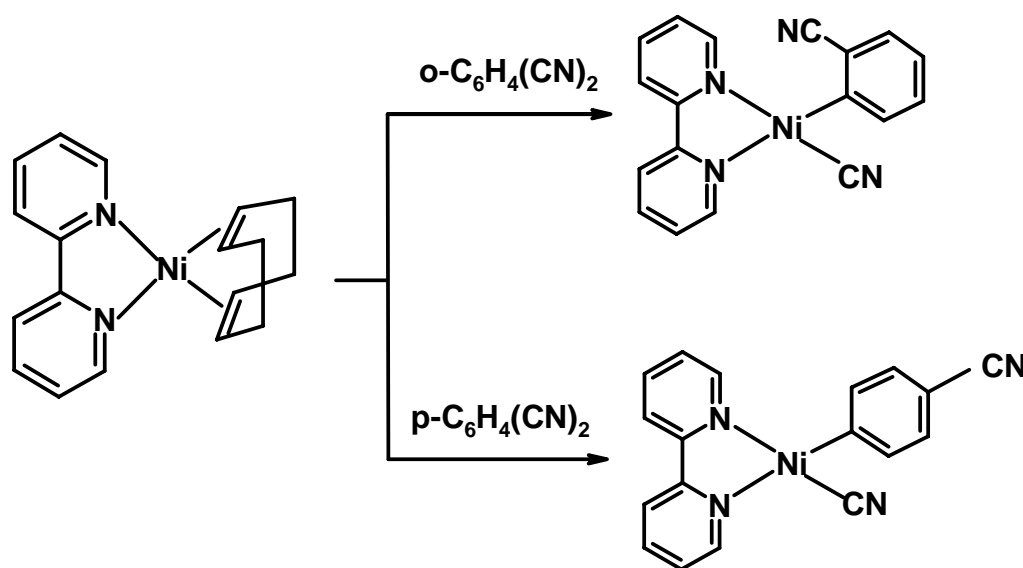


Figura 2.4.1.2.- Activación del enlace C-CN con  $[Ni(PMe_3)_2Cl_2]$ .<sup>29</sup>

El grupo de Yamamoto <sup>25</sup> ha reportado la adición oxidativa de nitrilos al complejo Ni(cod)(bpy), el cual contiene ligantes bpy donadores de densidad electrónica, lo que ocasiona una fácil disociación del ligante 1,5-ciclooctadieno en disolución (ver figura 2.4.1.3).



**Figura 2.4.1.3.-** Activación del enlace C-CN con Ni(cod)(bpy).<sup>25</sup>

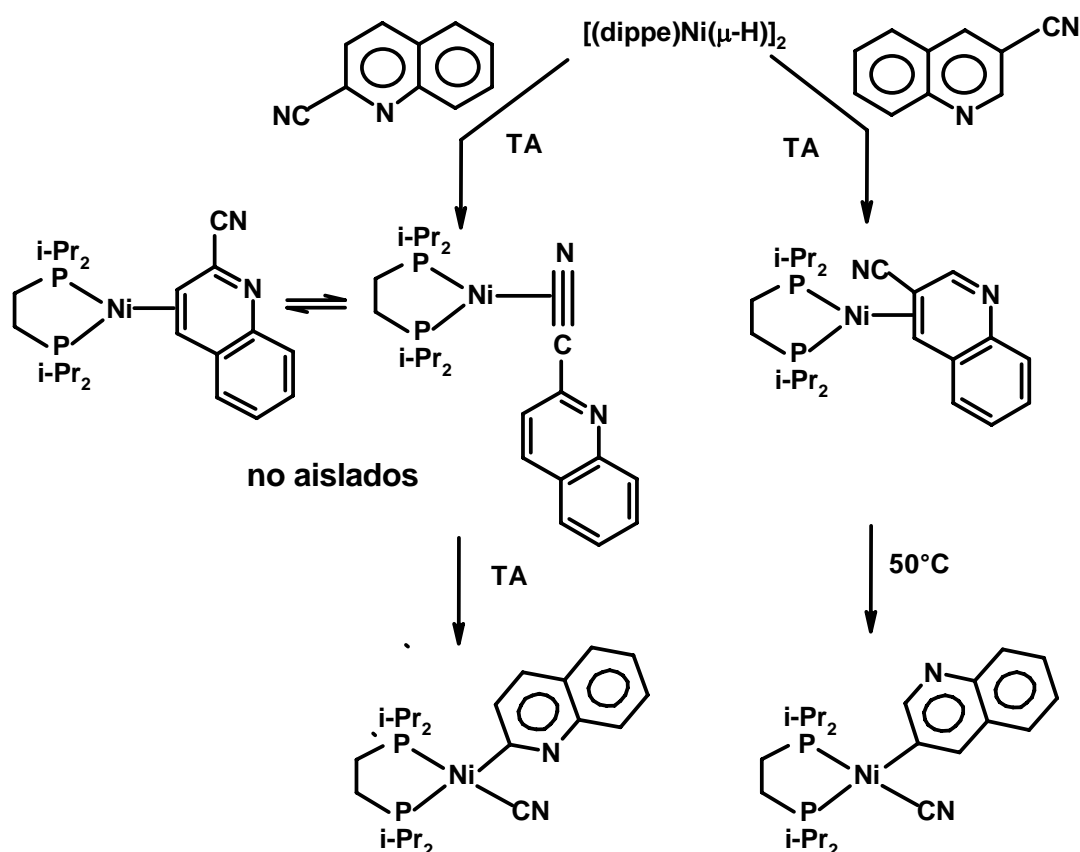
#### 2.4.2.- ACTIVACIÓN DEL ENLACE C-CN CON EL COMPLEJO [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub>

El uso del dímero de níquel [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub> ha sido reportado por el grupo de Jones <sup>30</sup> en reacciones de ruptura del enlace C-S con una variedad de tiofenos, benzotiofenos y dibenzotiofenos.

Nuestro grupo de trabajo <sup>31</sup> ha informado la utilidad de este dímero como una fuente del fragmento de níquel (0) “[dippe)Ni]” el cual reacciona con una variedad de nitrilos aromáticos, a través de una coordinación de los electrones

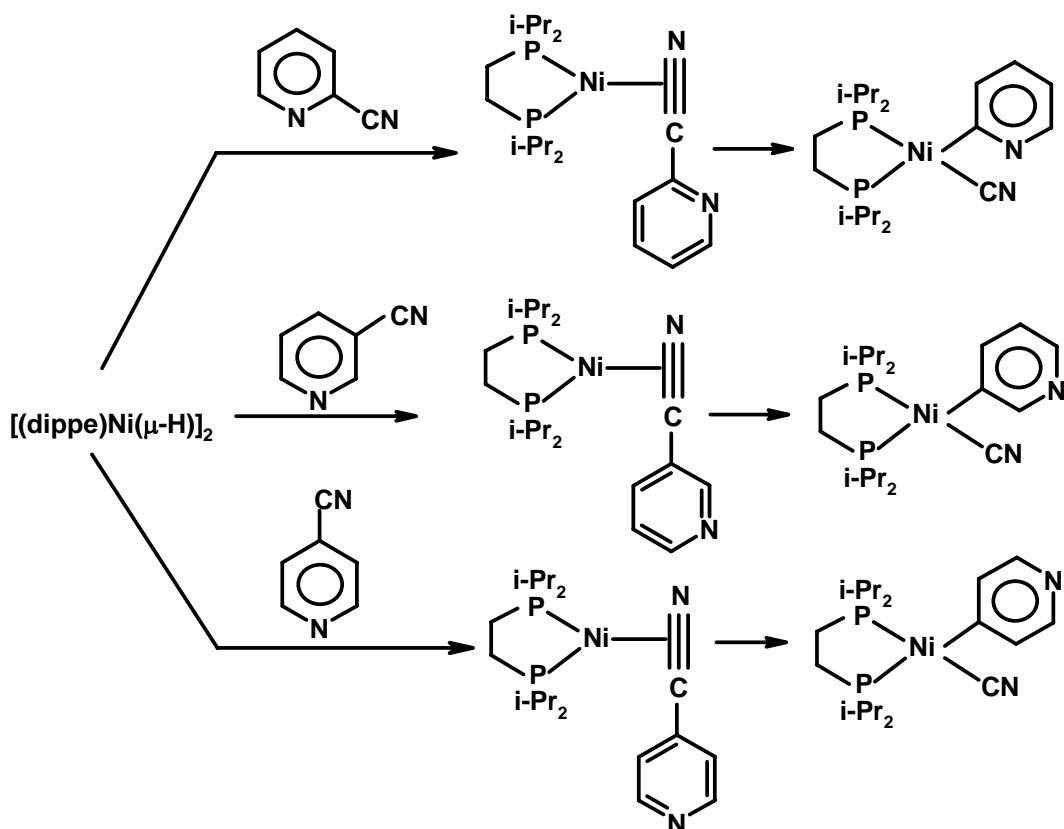
2.-Antecedentes  
de la nube  $\pi$  de enlaces  $C=C$  y  $C\equiv N$ . Entre los nitrilos aromáticos informados

están la 2-cianoquinolina y 3-cianoquinolina. En la 2-cianoquinolina se forma mayoritariamente el complejo  $\eta^2$ -nitrilo, pero está en equilibrio con el complejo  $\eta^2$ -areno a temperatura ambiente, evolucionando al complejo de adición oxidativa níquel (II), de formulación  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(2\text{-quinolinil})]$ . En el caso de la 3-cianoquinolina se forma únicamente el complejo  $\eta^2$ - $C=C$ , el cual posteriormente con un ligero calentamiento ( $50^\circ\text{C}$ ) forma el complejo de adición oxidativa  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(3\text{-quinolinil})]$  (figura 2.4.2.1).



**Figura 2.4.2.1.-** Formación del complejo de adición oxidativa en 2-,3-cianoquinolinas con  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ .<sup>31</sup>

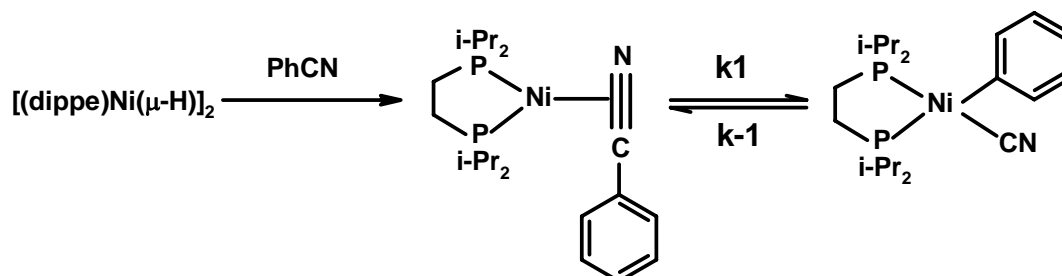
Se ha informado también la reactividad con otros heterociclos análogos, tales como 2-,3-, y 4-cianopiridinas, las cuales reaccionan inicialmente formando el complejo  $\eta^2$ -nitrilo y posteriormente se da la adición oxidativa del C-CN formando el derivado de níquel (II) en los tres casos (figura 2.4.2.2).



**Figura 2.4.2.2.-** Formación del complejo de adición oxidativa en 2-,3-, y 4-cianopiridinas usando  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ .<sup>31</sup>

El caso del benzonitrilo ha sido ampliamente estudiado, el cual reacciona con  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  en THF- $\text{d}_8$  para formar el complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NCPH})]$  el cual lentamente es convertido al producto de adición oxidativa  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(\text{Ph})]$  a temperatura ambiente, sin embargo, estos complejos están en equilibrio, la constante de equilibrio es cercana a 1 (91°C).

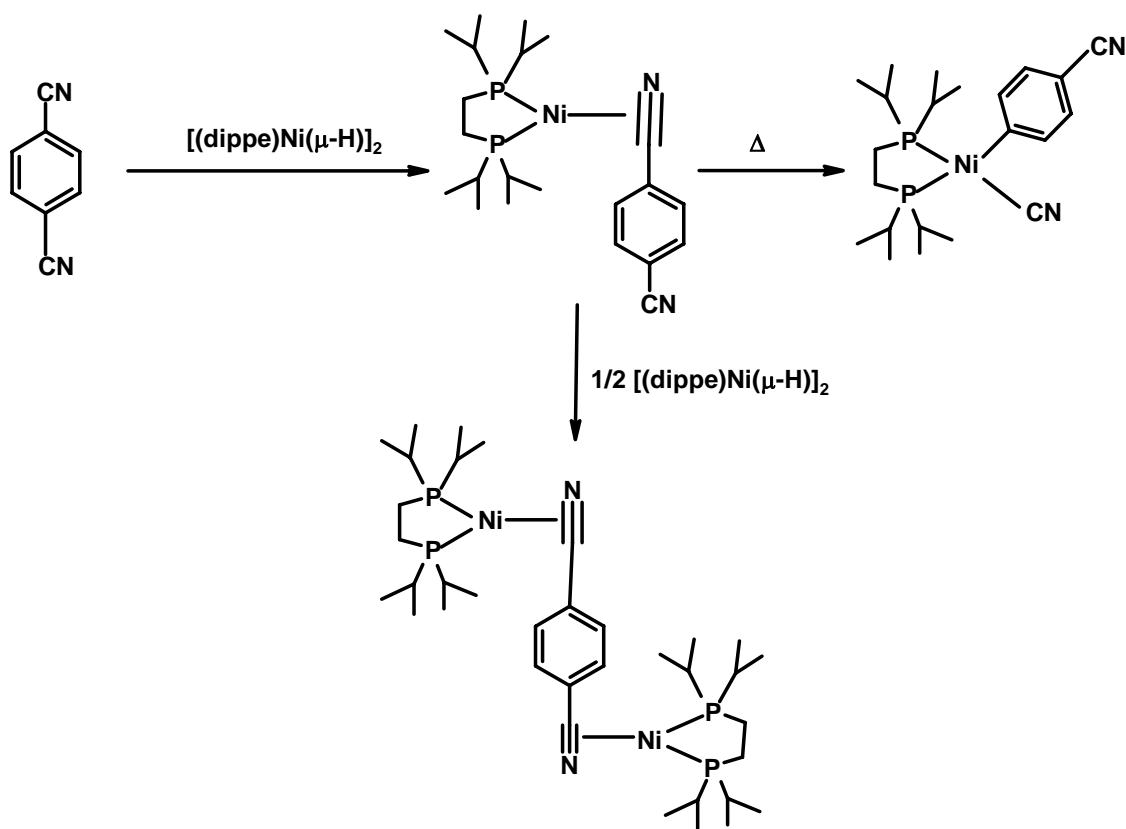
siendo la proporción de ambos complejos dependiente de la temperatura. (figura 2.4.2.3).



**Figura 2.4.2.3.-** Formación de los complejos [(dippe)Ni( $\eta^2$ -NCPh)] y [(dippe)Ni(CN)(Ph)].<sup>31</sup>

Se hicieron reacciones similares de benzonitrilo con sustituyentes en la posición para del ( $p$ -XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN), donde X = NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, F, COOCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, los estudios indican el incremento de una carga negativa en el carbono ipso aromático, consistente con la naturaleza organometálica de este enlace: Ni-C.

También se han estudiado dinitrilos aromáticos, como tereftalonitrilo, el cual forma el complejo [(dippe)Ni( $\eta^2$ -NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN)] (figura 2.4.2.4), este complejo con calentamiento forma el derivado de níquel (II), donde el enlace C-CN se adiciona oxidativamente al centro metálico, el compuesto [(dippe)Ni( $\eta^2$ -NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN)] puede coordinar un segundo fragmento [(dippe)Ni] y se logra la doble coordinación del níquel a los dos grupos CN.<sup>31</sup>



**Figura 2.4.2.4.-** Activación del enlace C-CN en tereftalonitrilo usando  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ .<sup>31</sup>

En el caso de nitrilos alifáticos,<sup>32</sup> el dímero  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$  reacciona con ellos para formar, de la misma forma que con nitrilos aromáticos, los complejos del tipo  $[(dippe)Ni(\eta^2-RCN)]$ , donde R= Me, Et, Pr, i-Pr, t-Bu, ciclopropilo, ciclobutilo y adamantilo. De estos solo el acetonitrilo reacciona térmicamente para dar el complejo de adición  $[(dippe)Ni(Me)(CN)]$  y los demás lo hacen en condiciones fotoquímicas a excepción de adamantilo. Dichas reacciones se muestran en la figura 2.4.2.5.<sup>32</sup>

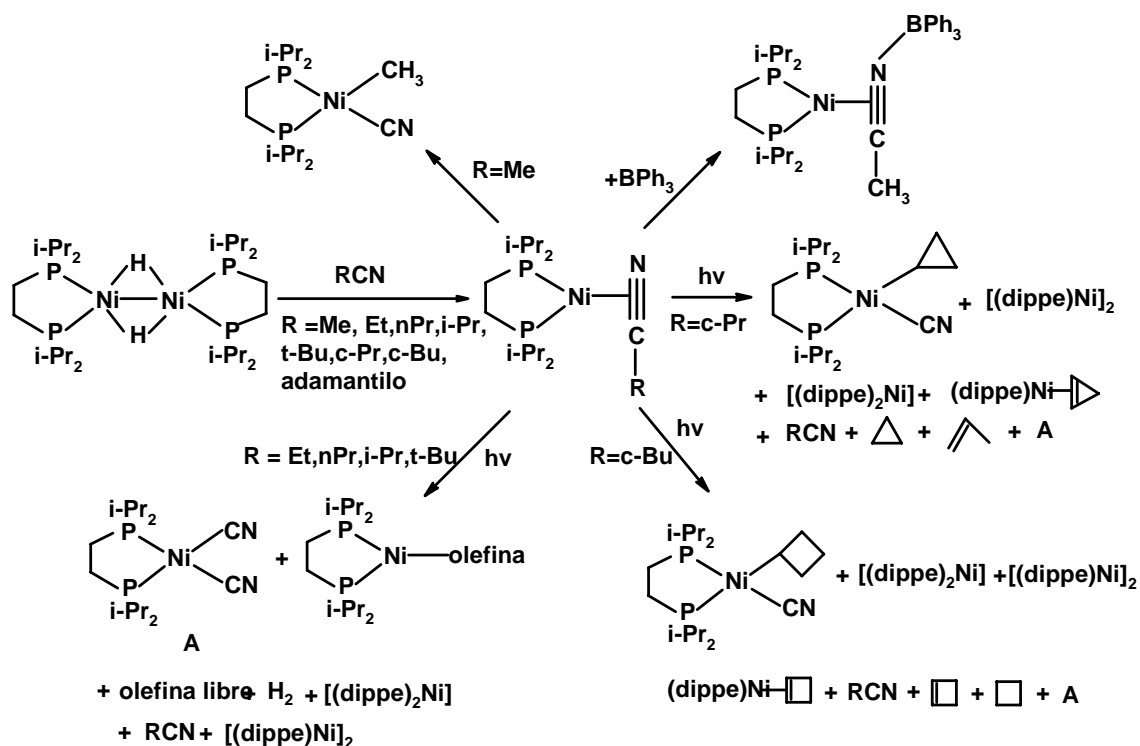
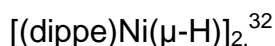


Figura 2.4.2.5.- Activación del enlace C-CN en nitrilos alifáticos con



## 2.5.-HIDRATACIÓN DE NITRILOS MEDIANTE EL EMPLEO DE METALES DE TRANSICIÓN

En los años recientes la hidratación de nitrilos se ha estudiado mediada o catalizada por un metal. La hidratación de nitrilos mediada por metal se realiza en condiciones estequiométricas, tiene como característica principal que la amida producto de la reacción permanece coordinada al centro metálico, este tipo de hidratación mediada por metal ayuda a obtener información acerca de estructuras, modos de coordinación y estereoquímica de posibles intermediarios involucrados en la reacción. La hidratación de nitrilos catalizada por metal forma la correspondiente amida la cual se descoordina del centro



metálico y se regenera la especie catalítica, logrando que la reacción de hidratación de nitrilos ocurra n número de veces ó ciclos catalíticos, lo cual es importante en catálisis homogénea.<sup>3</sup>

### **2.5.1.-HIDRATACIÓN DE NITRILOS CON METALES DEL GRUPO 10 (Ni, Pd y Pt)**

En el caso de níquel, cabe mencionar que hay pocos ejemplos acerca de la reacción de hidratación de nitrilos, de los cuales los más relevantes son los catalizadores heterogéneos de níquel conocidos comúnmente como catalizadores Urushibara (U-Ni-A (mezcla de Zn con  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en medio ácido) y U-Ni-B (mezcla de Zn con  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en medio básico)) reportados desde hace años por Watanabe,<sup>33</sup> los cuales hidratan diferentes nitrilos alifáticos y aromáticos, observándose que en algunos casos la hidrólisis fue completa hasta la formación del ácido carboxílico correspondiente.

Otro ejemplo reportado es la hidratación de 2-ciano-1,10-fenantrolina la cual es fuertemente promovida por iones de níquel (II) de  $\text{NiCl}_2$ , el mecanismo sugerido para la hidratación es el ataque externo de un ión hidróxido sobre el C del CN del sustrato coordinado (ver figura 2.5.1.1).<sup>8</sup>

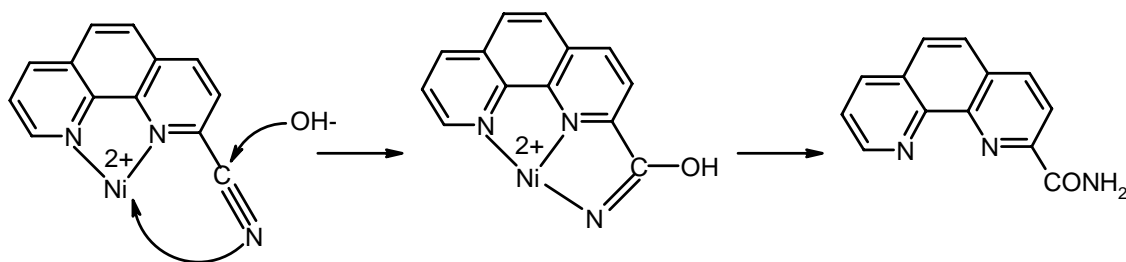


Figura 2.5.1.1.-Hidratación de 2-ciano-1,10-fenatrolina con níquel (II).<sup>8</sup>

En el caso de hidratación de nitrilos con paladio, la mayoría de los ejemplos son con paladio (II) como los ejemplos informados por el grupo de Kostic,<sup>13</sup> que utiliza complejos de paladio (II) con ligantes aquo en reacciones de hidratación de nitrilos y ha demostrado que estos complejos se coordinan  $\eta^1$ -al nitrilo (ver figura 2.5.1.2). En todos estos ejemplos, el estado de oxidación alto del metal determina el tipo de coordinación  $\eta^1$  del nitrilo.

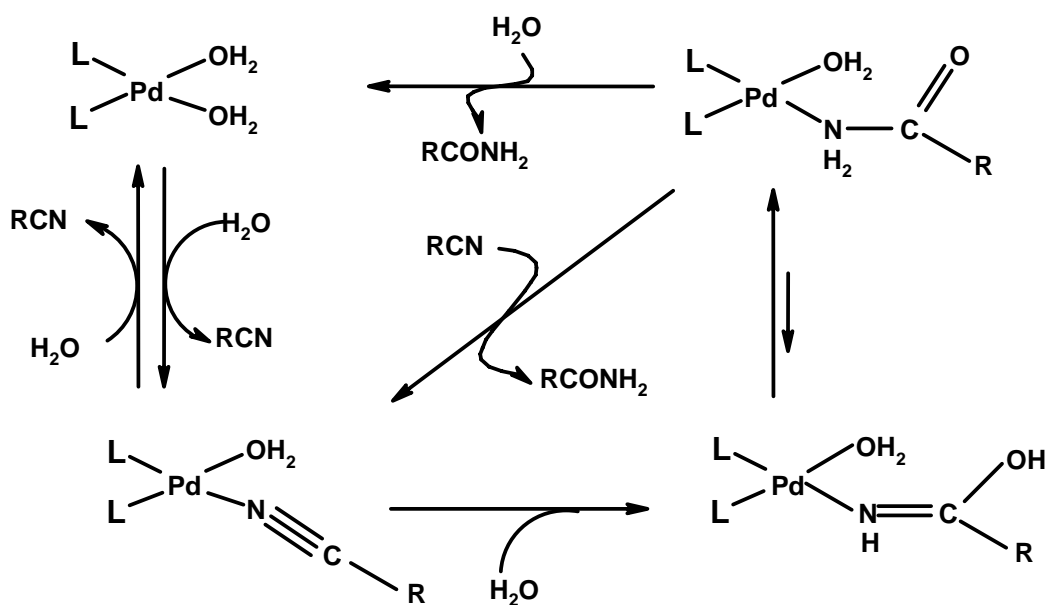


Figura 2.5.1.2.- Propuesta mecanística de hidratación de nitrilos usando complejos de paladio (II).<sup>13</sup>

Otro ejemplo relevante con paladio, es el reportado por McKenzie y Robson,<sup>14</sup> el cual es uno de los catalizadores más activos (altos TON) en hidratación de acetonitrilo, dicho catalizador es un complejo dinuclear de Pd con ligantes multidentados (complejo 1 y 2). Para este ejemplo se propone un ataque nucleofílico intramolecular de OH<sup>-</sup> (ver figura 2.5.1.3).

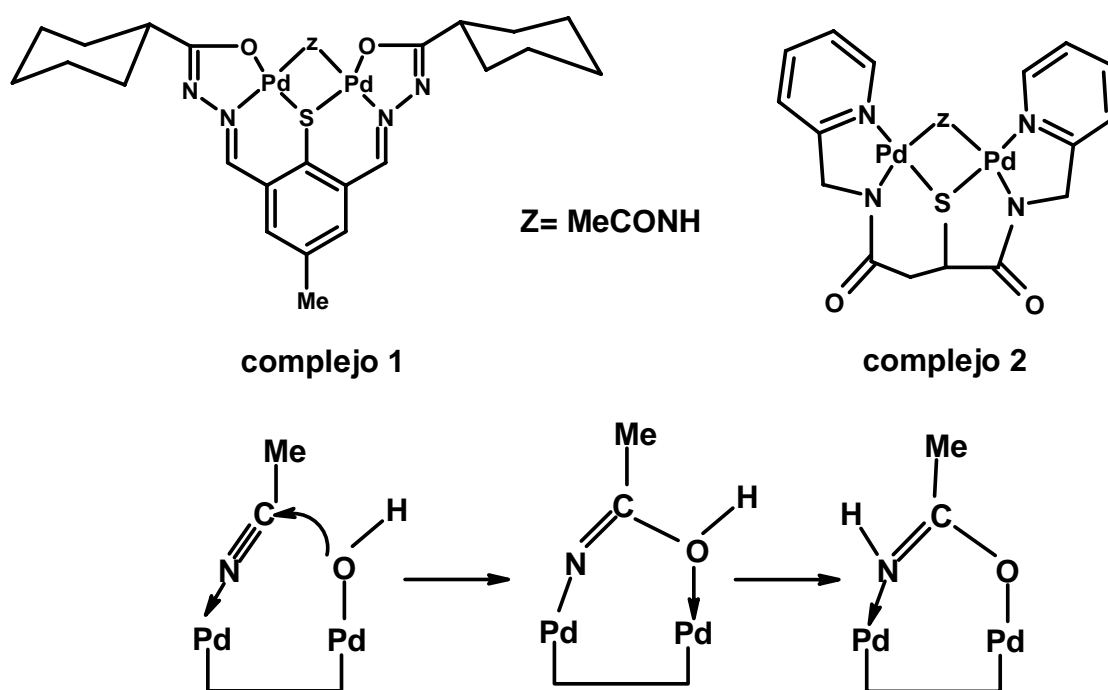
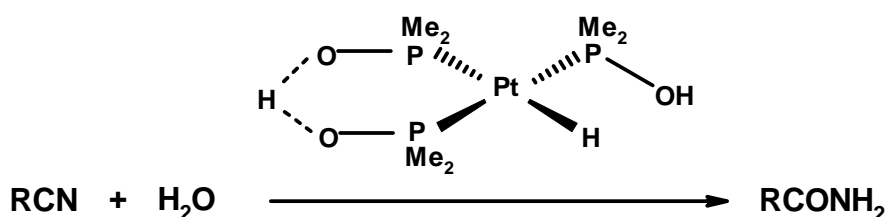
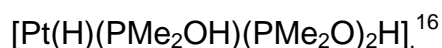


Figura 2.5.1.3.-Hidratación de acetonitrilo con paladio (II).<sup>14</sup>

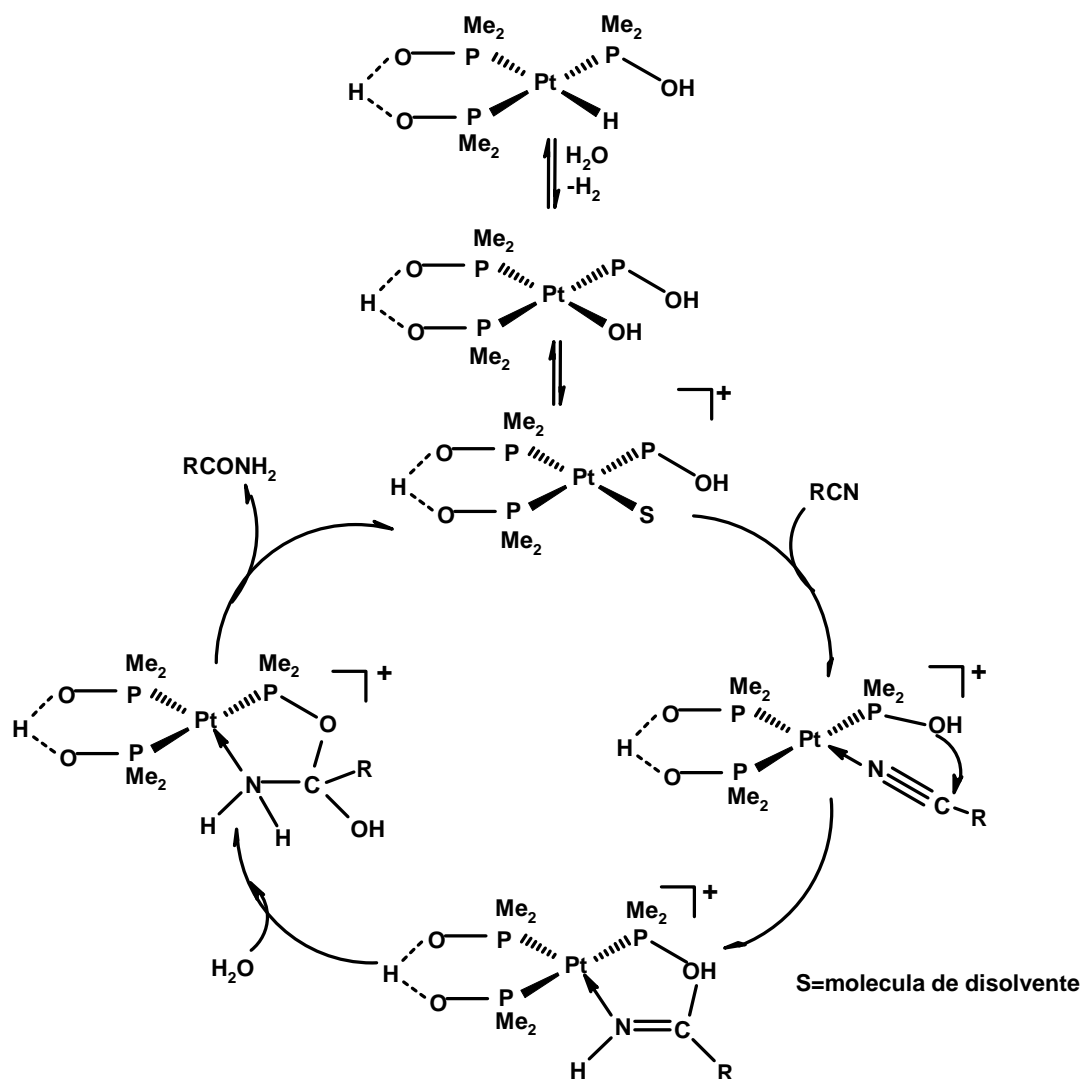
En el caso de platino, uno de los ejemplos más conocidos en hidratación de nitrilos, por exhibir altos porcentajes de conversión y por tener altos TON, son los complejos reportados por el grupo de Ghaffar y Parking,<sup>16</sup> dichos catalizadores llevan a cabo la hidratación de diferentes nitrilos alifáticos y aromáticos en fase homogénea, contienen como centro metálico Pt y ligantes del tipo fosfinito [PtH(PMe<sub>2</sub>OH)(PMe<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>H] (ver figura 2.5.1.4). Se propone que el nitrilo correspondiente se coordina  $\eta^1$  al platino (II), es decir, directamente por el nitrógeno del nitrilo.



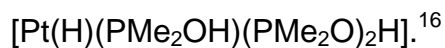
**Figura 2.5.1.4.-** Reacción de hidratación de nitrilos con



El mecanismo propuesto por Ghaffar y Parking <sup>16</sup> (se ilustra en la figura 2.5.1.5).



**Figura 2.5.1.5.-** Mecanismo de hidratación de nitrilos con



El grupo de Vries y Feringa<sup>6</sup> informaron el uso de catalizadores de platino (II) análogos a los reportados por Ghaffar y Parkins, pero con ligantes de óxidos de fosfinas secundarias para la hidratación de nitrilos terciarios con impedimento estérico (ver figura 2.5.1.6).

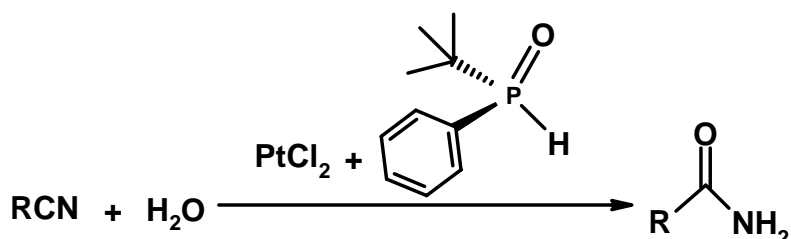


Figura 2.5.1.6.-Hidratación de nitrilos con fosfinas secundarias.<sup>6</sup>

### 2.5.2- HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE NITRILOS MEDIANTE EL COMPLEJO $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

Además de lo descrito en la sección 2.4.2, nuestro grupo de trabajo ha informado la hidratación catalítica de benzonitrilo y acetonitrilo,<sup>34</sup> la cual ocurre bajo condiciones térmicas usando un complejo de níquel (0) del tipo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NCR})]$ , donde R= fenilo o metilo. Alternativamente, los complejos pueden ser preparados *in situ* por la reacción directa del precursor  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  con el correspondiente nitrilo produciéndose la acetamida y benzamida correspondiente (ver figura 2.5.2.1). Esta reacción ocurre en fase homogénea, lo cual se corroboró por experimentos con gota de mercurio.

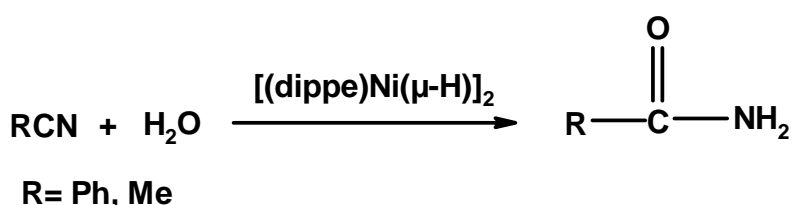
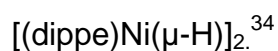
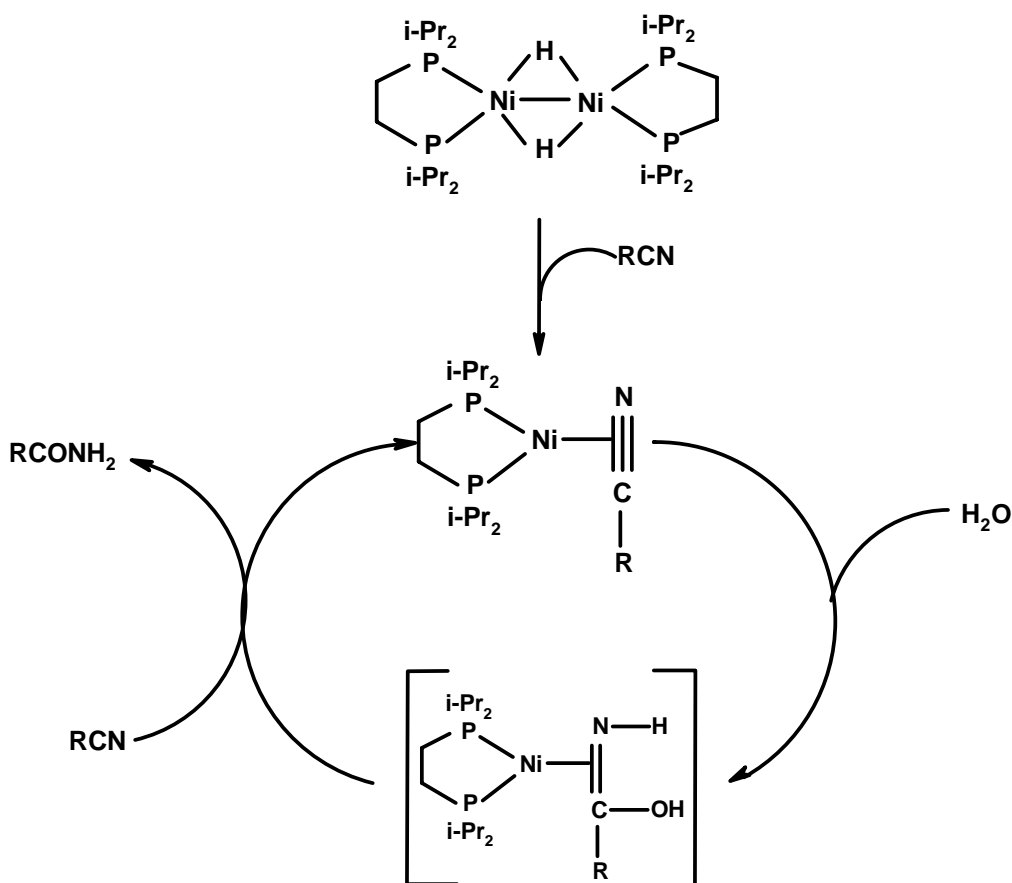


Figura 2.5.2.1.- Reacción de hidratación de PhCN y MeCN con



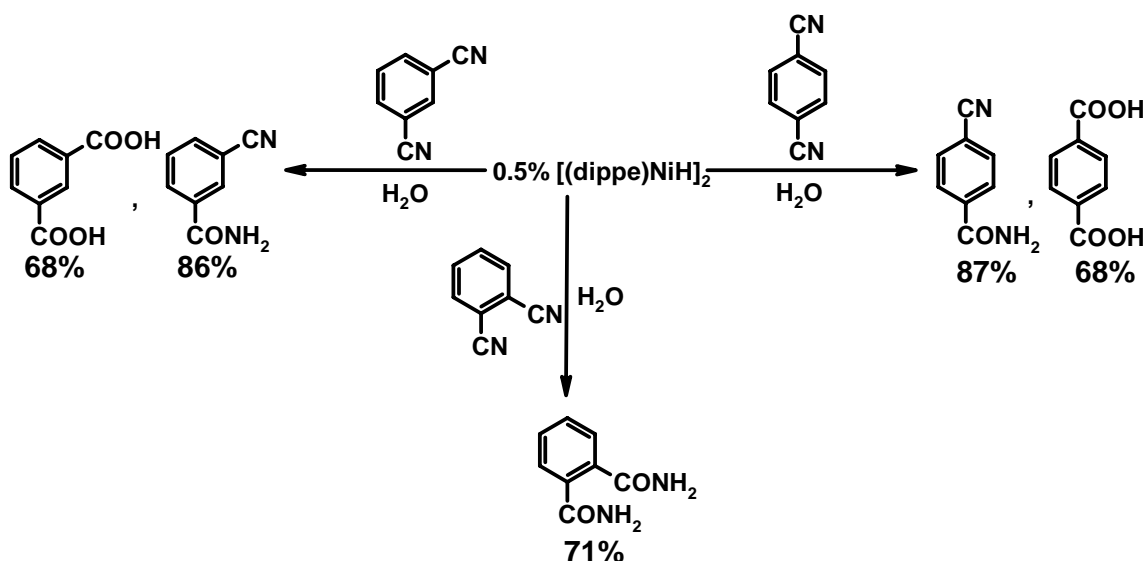
La hidratación de benzonitrilo y acetonitrilo usando complejos análogos de  $[(\text{dippe})\text{NiH}]_2$ , como  $[(\text{dtbpe})\text{NiH}]_2$  y  $[(\text{dicype})\text{NiH}]_2$ , también se informó pero el

rendimiento es menor comparado con  $[(\text{dippe})\text{NiH}]_2$ . El mecanismo sugerido para la hidratación de nitrilos por el catalizador  $\text{Ni}(0)$   $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NCR})]$ , se ilustra en la figura 2.5.2.2, donde el complejo de níquel (0) reacciona con el agua para formar el complejo imino hidroxilado protonado, posteriormente la hidroxil-imina se tautomeriza y forma la amida correspondiente que se descoordina del complejo de níquel (0) y se libera la amida libre con la regeneración de la especie catalítica  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NCR})]$ .<sup>34</sup>



**Figura 2.5.2.2.-** Propuesta mecanística de hidratación de nitrilos usando complejos  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-NCR})]$ .<sup>34</sup>

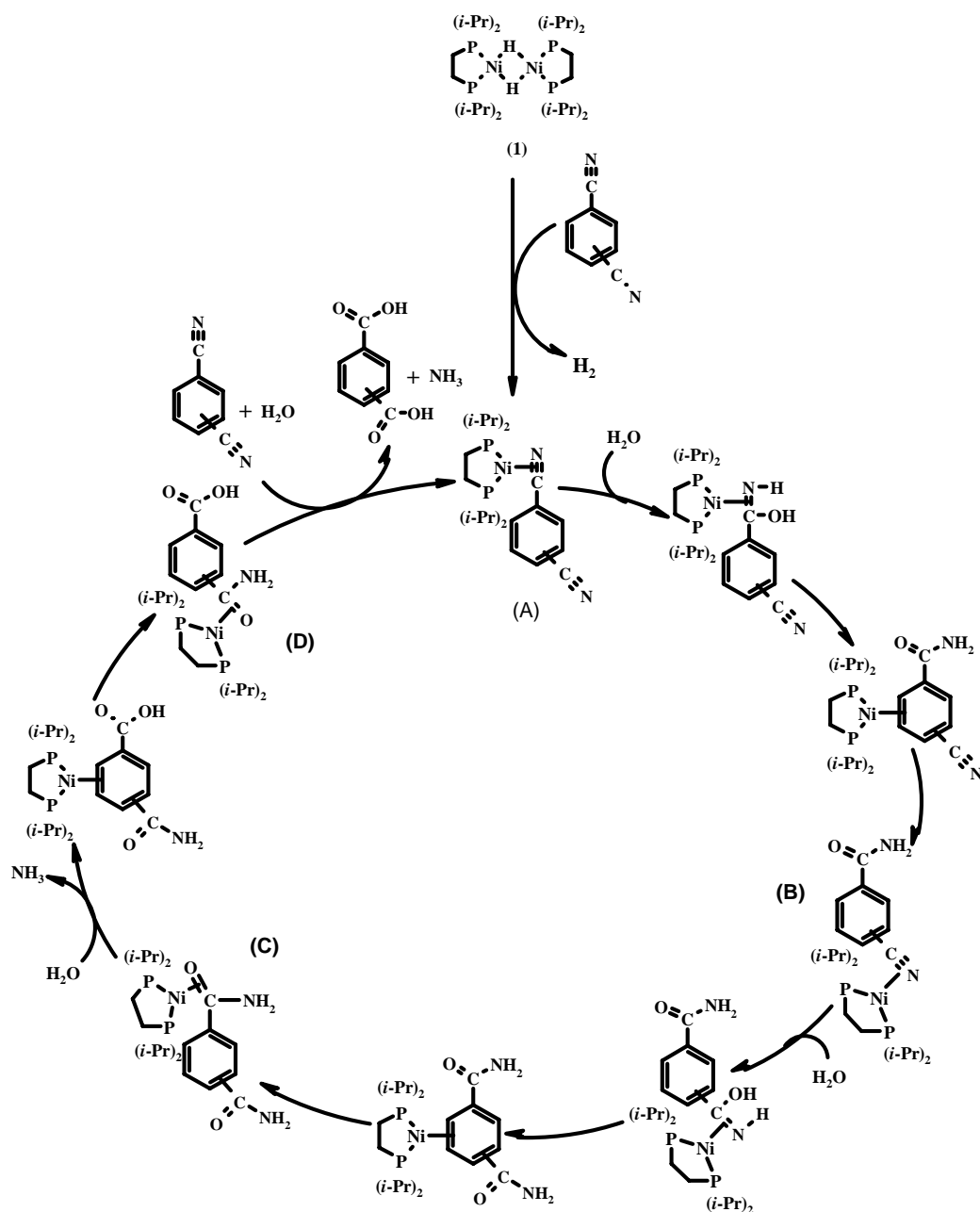
Nuestro grupo de trabajo estudió también la hidratación catalítica homogénea de 1,2-,1,3- y 1,4-dicianobencenos mediante el precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{NiH}]_2$  (ver figura 2.5.2.3), dando una excelente selectividad y rendimiento de cada producto.



**Figura 2.5.2.3.-** Reacción de hidratación de 1,2-,1,3- y 1,4-dicianobenceno con  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ .<sup>35</sup>

Los productos de hidratación de 1,3- y 1,4-dicianobenceno son dependientes de la temperatura ya que a  $120^\circ\text{C}$  se obtiene en cada caso 1,3- y 1,4-cianobenzamida, mientras a  $180^\circ\text{C}$  se forma el ácido 1,3- y 1,4-benzenodicarboxílico. El mecanismo propuesto (se ilustra en la figura 2.5.2.4).





**Figura 2.5.2.4.-** Propuesta mecanística de la reacción de hidratación de 1,3- y 1,4-dicianobenceno mediante [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub>.<sup>35</sup>

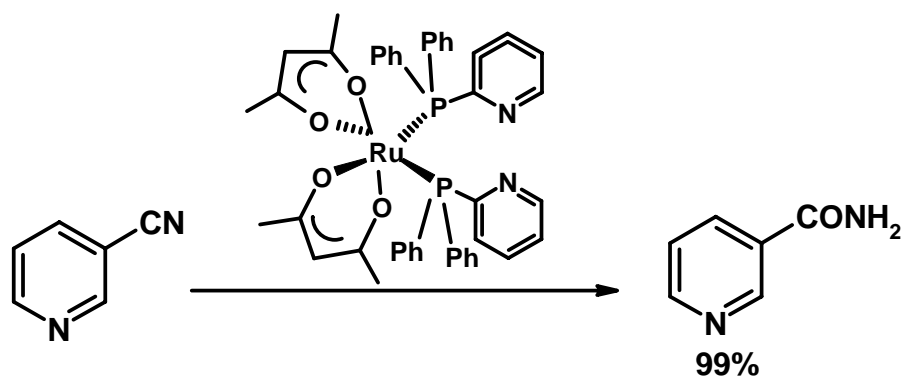
En el caso de 1,2-dicianobenceno, la reacción de hidratación es independiente de la temperatura, ya que en ambas temperaturas se forma 1,2-ftalamida. En este caso el mecanismo no sugiere una migración por pasos del fragmento

[(dippe)Ni] sobre el anillo aromático, pero la cercanía de los dos grupos CN origina la hidratación de cada nitrilo formándose así la diamida a 120°C y que en analogía con los otros dos sistemas no se produce 2-cianobenzamida posiblemente debido a la migración intramolecular del fragmento [(dippe)Ni] en este caso presenta una barrera energética alta.

### **2.5.3.-HIDRATACION DE NITRILOS EN HETEROCICLOS CON OTROS METALES DE TRANSICION**

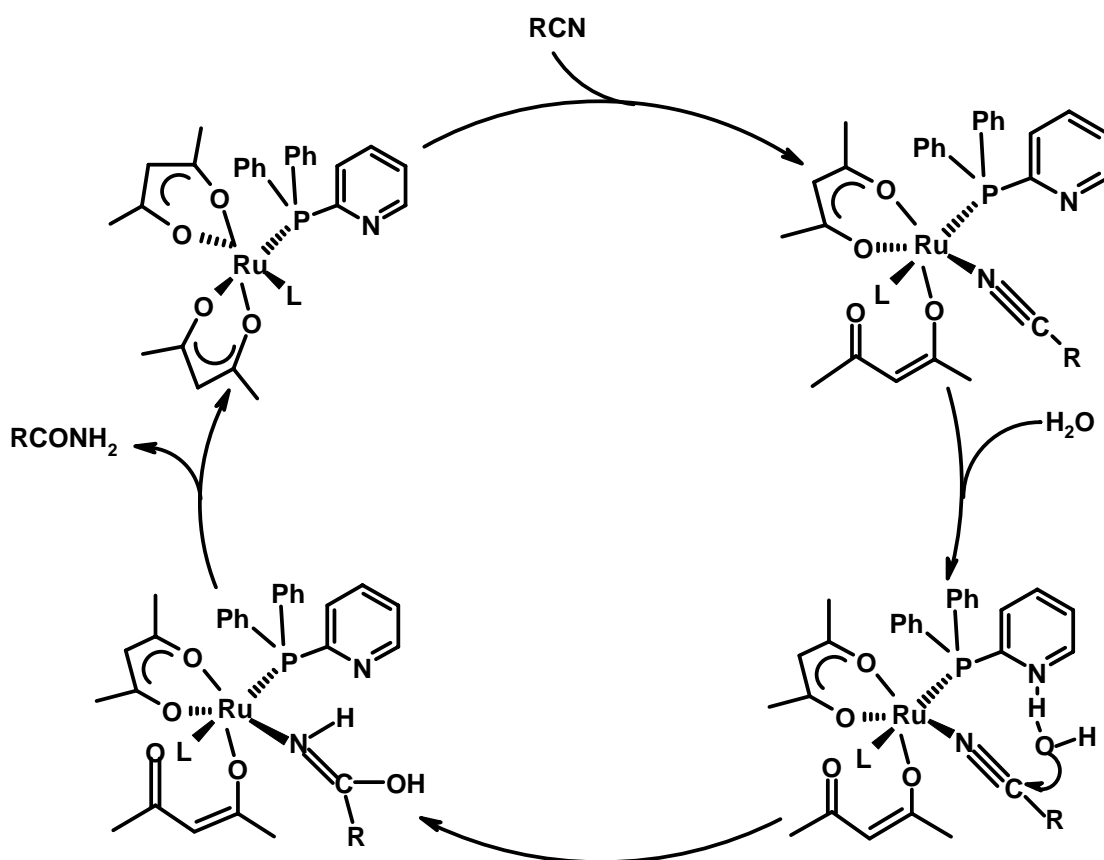
Dentro de la reacción de hidratación de nitrilos heterocíclicos informados, se encuentran cianopiridinas, en especial el sustrato 3-cianopiridina debido a que el producto de hidratación nicotinamida es de interés industrial, ya que se usa como suplemento alimenticio en humanos y animales para ayudar a la deficiencia de vitamina B.

Recientemente el grupo de Oshiki <sup>36</sup> informó la hidratación catalítica de nitrilos aromáticos a amidas mediante un complejo de rutenio (II) [Ru(acac)<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>py)<sub>2</sub>]. Este complejo es un excelente catalizador, ya que exhibe alta actividad con TOF (>20 900), en el caso de 3-cianopiridina se informa la formación de nicotinamida con un alto rendimiento ( figura 2.5.3.1 ).



**Figura 2.5.3.1.-** Hidratación de 3-cianopiridina con  $[\text{Ru}(\text{acac})_2(\text{PPh}_2\text{py})_2]$ .<sup>36</sup>

El mecanismo propuesto para la hidratación del nitrilo indica una coordinación  $\eta^1$  y sugiere que la adición nucleofílica de agua es promovida vía un puente de hidrógeno al ligante  $\text{PPh}_2\text{py}$  (véase la figura 2.5.3.2).



**Figura 2.5.3.2.-** Mecanismo de hidratación de nitrilos con  $[\text{Ru}(\text{acac})_2(\text{PPh}_2\text{py})_2]$ .

Otro catalizador informado muy recientemente por el grupo de Saito,<sup>37</sup> el cual es un dímero de rodio en el que lleva a cabo la hidratación de diferentes nitrilos entre ellos 3-cianopiridina en condiciones suaves de reacción y generan altos rendimientos (ver figura 2.5.3.3).

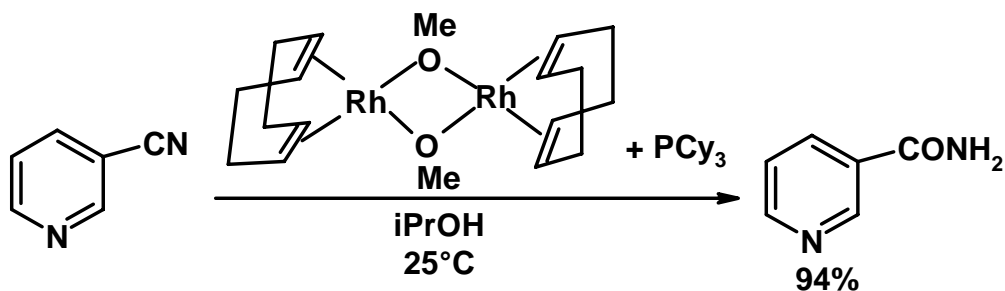


Figura 2.5.3.3.- Hidratación de 3-cianopiridina con  $[\{\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})\}_2]$ .<sup>37</sup>

Un sistema interesante de la hidratación de 3-cianopiridina es el informado por Pillai,<sup>38</sup> debido a que es un proceso simple, barato para la producción de nicotinamida con un alto rendimiento utilizando  $\text{MnO}_2$  como catalizador (ver figura 2.5.3.4).

Se estudió el efecto de varios parámetros de reacción como temperatura, tiempo de reacción, relación catalizador: sustrato y reciclado del catalizador dando como resultado que la mejor temperatura para la hidratación es a  $100^\circ\text{C}$ , 8hr de reacción, una relación 1:8 (catalizador:sustrato) y el catalizador se puede reusar otras cinco veces.

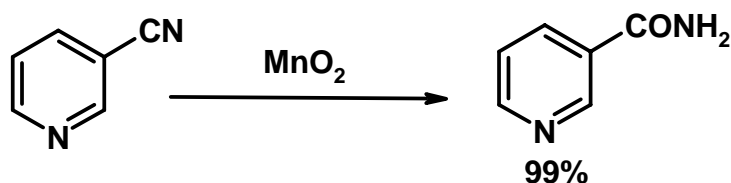
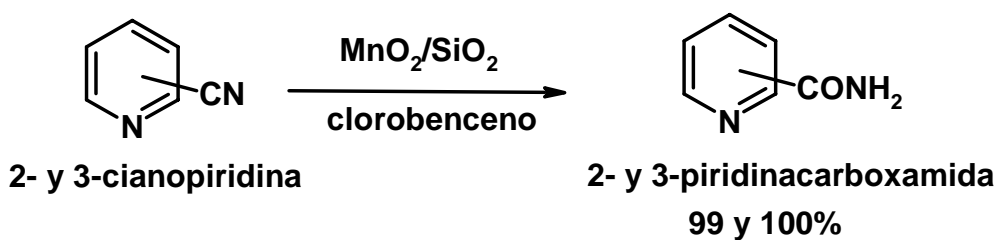


Figura 2.5.3.4.- Hidratación de 3-cianopiridina con  $\text{MnO}_2$ .<sup>38</sup>

Un catalizador semejante al reportado por Pillai es el informado por el grupo de Khadilkar <sup>39</sup> para la hidratación de nitrilos aromáticos mediante óxido de manganeso ( $\text{MnO}_2$ ) soportado en sílica, dando altos porcentajes de la hidratación de 2 y 3-cianopiridina a sus correspondientes amidas heterocíclicas (ver figura 2.5.3.5).<sup>39</sup>



**Figura 2.5.3.5.-** Hidratación de 2- y 3-cianopiridina con  $\text{MnO}_2/\text{SiO}_2$ .<sup>39</sup>

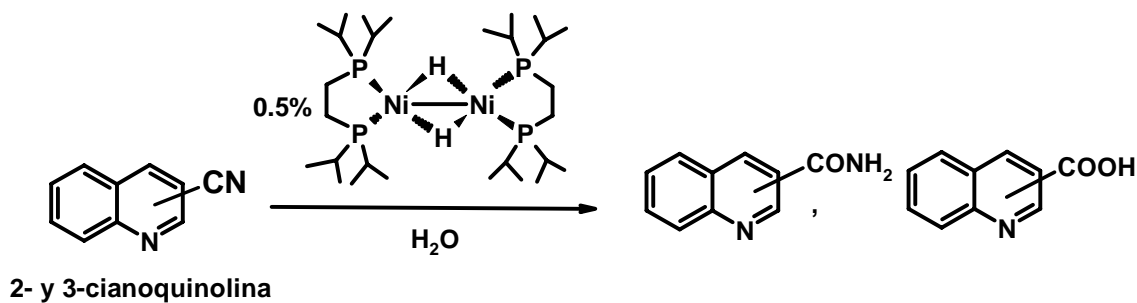
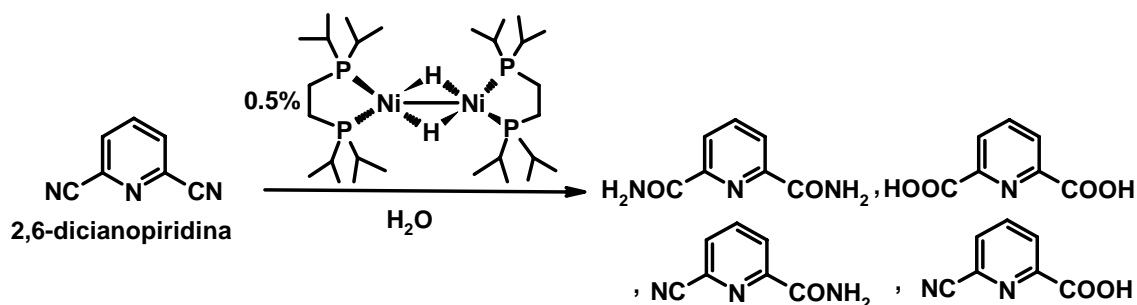
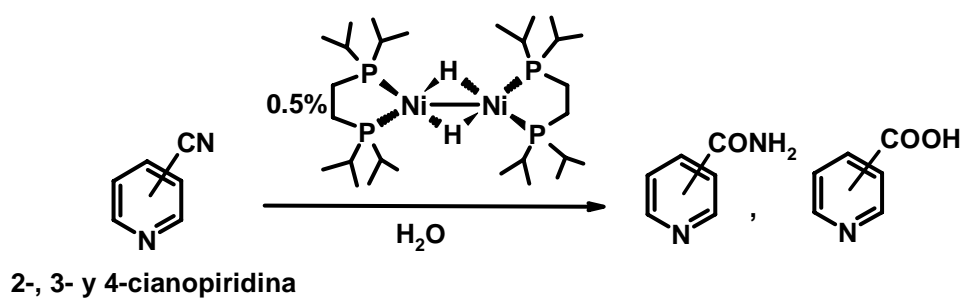
### 3.-OBJETIVOS E HIPOTESIS

#### OBJETIVOS

1. Hidratar el grupo  $C\equiv N$  presente en 2-, 3- y 4-cianopiridina, 2,6-dicianopiridina y 2- y 3-cianoquinolina mediante el precursor catalítico de níquel (I)  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$  y establecer las condiciones óptimas para cada reacción de hidratación.
2. Comparar la reactividad de los isómeros 2-, 3- y 4-cianopiridina , 2,6-dicianopiridina, 2- y 3-cianoquinolina.
3. Obtener derivados funcionalizados (amidas o ácidos carboxílicos), los cuales tienen una aplicación en síntesis orgánica y en la industria en general.

## HIPÓTESIS

Si es posible la activación del grupo  $C\equiv N$  presente en cada heterocíclico aromático, mediante el complejo de níquel, se espera la hidratación de dicho grupo y eventualmente se formará alguno de los siguientes productos :



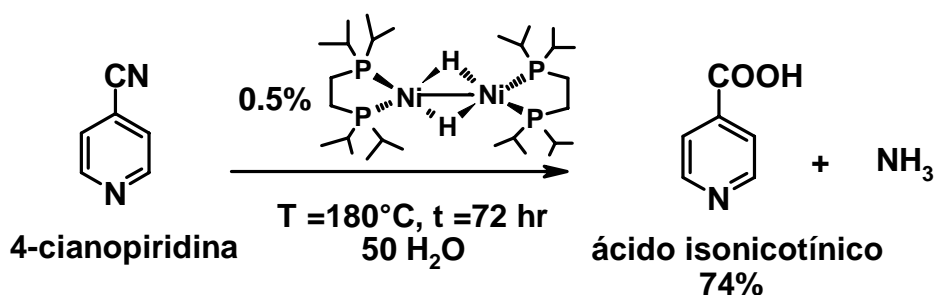
## 4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con base a los antecedentes reportados por nuestro equipo de trabajo <sup>31</sup> acerca de la activación del grupo CN en 2-,3- y 4-cianopiridina y 2- y 3-cianoquinolina mediante el complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ , se decidió realizar las reacciones de hidratación de cada nitrilo en condiciones catalíticas.

### 4.1.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 4-CIANOPIRIDINA CON $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

#### 4.1.1.- EFECTO DE TEMPERATURA

En condiciones catalíticas se realiza la reacción de hidratación de 4-cianopiridina con 0.5% del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  durante 3 días a 180 °C (ver reacción 4.1.1.1).



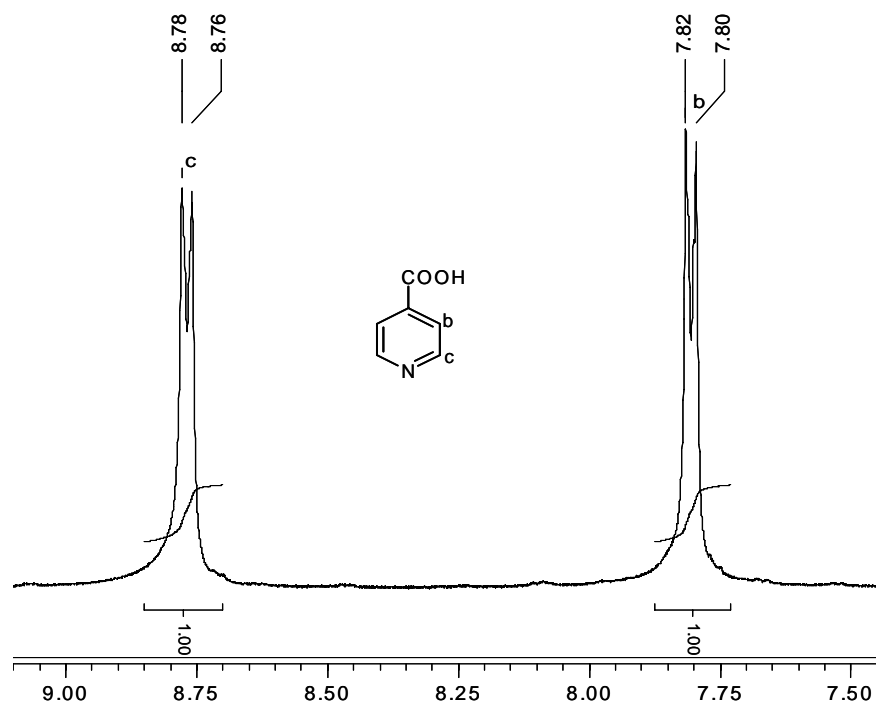
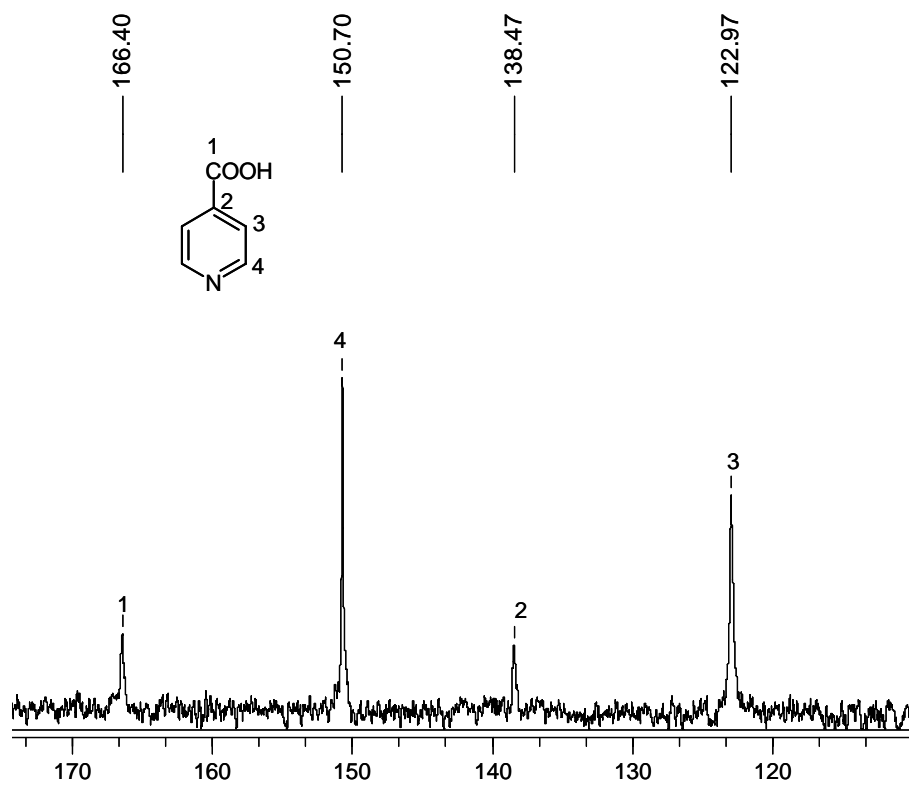
**Reacción 4.1.1.1-** Formación de ácido isonicotínico.

La reacción es directa y sin la formación de subproductos, el pH final de la disolución fue de 8 debido a la formación de amoníaco detectado por su olor



característico y por el pH final de la mezcla de reacción. El ácido isonicotínico es un sólido blanco que se obtuvo con un rendimiento aislado del 74%, sublima en el intervalo de 220-250 °C el cual es semejante al reportado en la literatura,<sup>40</sup> se caracterizó espectroscópicamente por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  corroborando con el informado en la literatura,<sup>41</sup> además de Espectrometría de masas y Análisis Elemental.

En la figura 4.1.1.2 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $d_6$  con las siguientes señales:  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  (ppm); 8.77 (d,2H,J=6Hz,CH), 7.81 (d,2H,J=6Hz,CH), la señal de ácido no se observa ya que es un protón intercambiable con el agua del DMSO- $d_6$  (3.3ppm); el espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $d_6$  figura 4.1.1.3 indica cuatro señales de las cuales la más relevante es:  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$   $\delta$  (ppm); 166.4 (s,carbonilo) y las otras señales se indican en la sección experimental. El espectro de masas por  $\text{IE}^+$  muestra una  $m/z = 123$  figura 4.1.1.4 con los siguientes iones importantes de 106 (-OH) y 78 (-COOH); análisis elemental teórico  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_1\text{O}_2$ : C 58.4%, H 4.1% y N 11.3% y experimental: C 58.9%, H 4.5% y N 11.2%.

Figura 4.1.1.2.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-d}_6$ .Figura 4.1.1.3.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en  $\text{DMSO-d}_6$ .

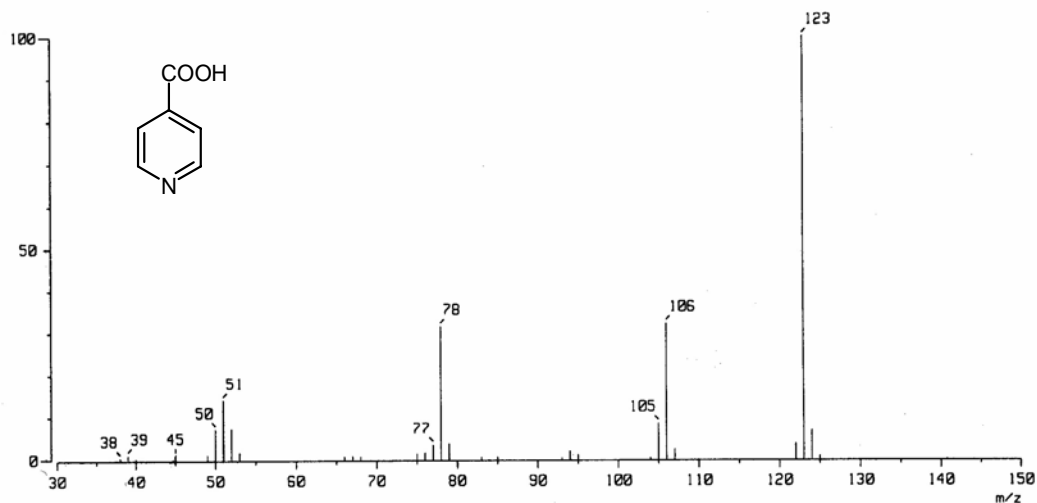
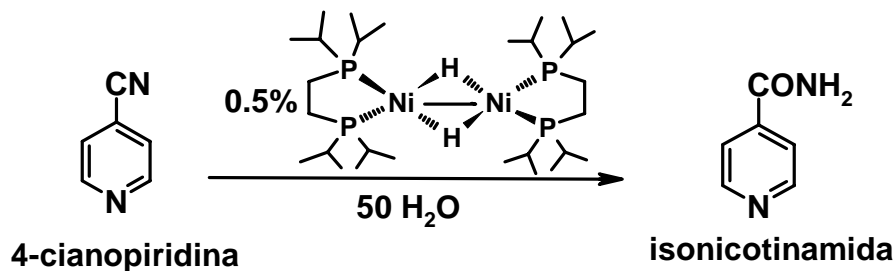


Figura 4.1.1.4.- Espectro de IE-Ms.

Como antes se describió, la reacción a 180°C y 72 hr de reacción favoreció la hidratación total del grupo  $C\equiv N$  de la 4-cianopiridina, por lo que se decidió ensayar menores temperaturas para obtener la amida correspondiente.

La tabla 4.1.1.5 muestra en resumen los resultados obtenidos en la reacción de hidratación de 4-cianopiridina en diversas condiciones de reacción, desde 180°C y a menores temperaturas, a un tiempo constante de reacción de 72hr.

Tabla 4.1.1.5.- Efecto de la temperatura en la reacción:



Entrada	Temperatura (°C)	Producto (%)	TON	TOF (TON/hr)
1 <sup>a</sup>	180	ácido isonicotínico (74)	149	2
2 <sup>a</sup>	120	isonicotinamida (81)	163	2.2
3 <sup>b</sup>	100	isonicotinamida (80)	160	2.2
4 <sup>b</sup>	80	isonicotinamida (75)	150	2

a) Realizada en un reactor de acero inoxidable.

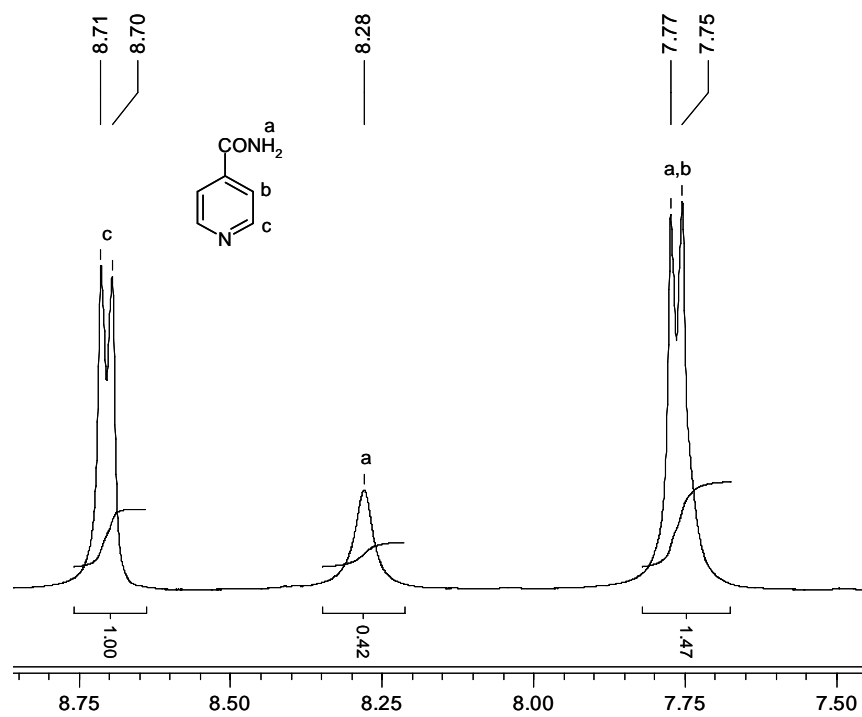
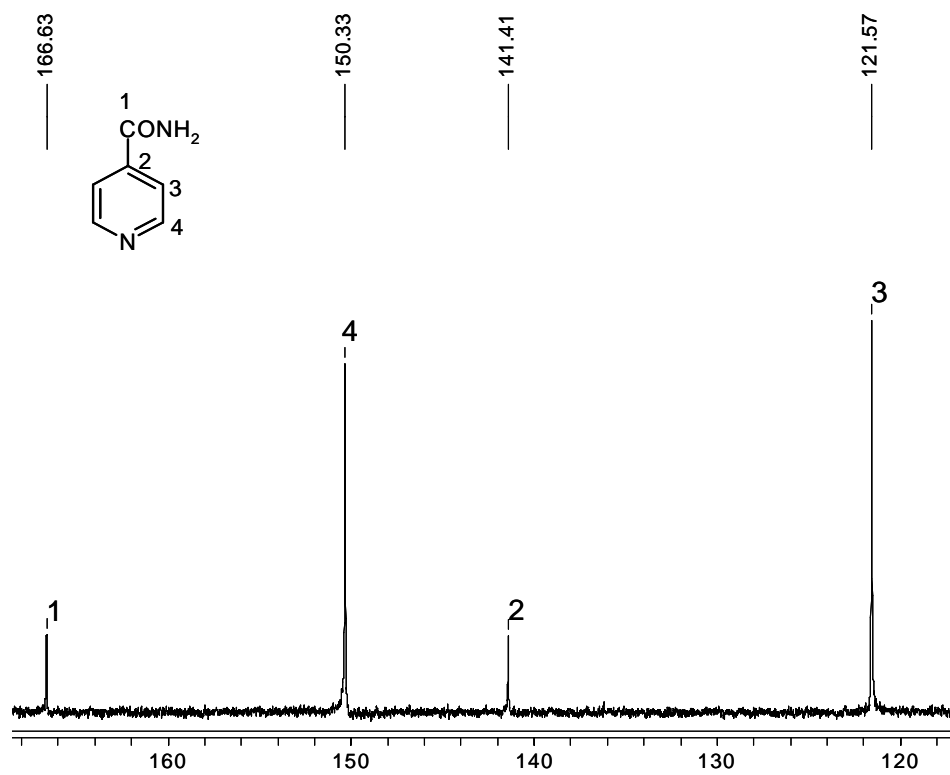
b) Realizada a reflujo en la línea de doble vacío.

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla 4.1.1.5, el efecto de la temperatura es determinante para la formación de ácido isonicotínico o de isonicotinamida, ya que a 180°C (entrada 1) se favorece la reacción de hidrólisis total de la amida al ácido y en el intervalo de 80 a 120°C (entradas 2-4) se favorece la hidratación del nitrilo a la amida haciendo mas selectiva la reacción hacia la formación de isonicotinamida. La temperatura óptima de hidratación para la obtención de isonicotinamida es de 100 a 120°C dando rendimientos de 80 y 81%.

En esta tabla se observa que la actividad catalítica (TON y TOF) del precursor [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub> va en incremento de acuerdo a la temperatura, encontrando la actividad catalítica mas alta a 120°C (163 ciclos). Sin embargo, a mayor temperatura la actividad decae debido posiblemente a la descomposición del catalizador.

La isonicotinamida es un sólido cristalino color blanco, p.f.= 155-157°C el cual es idéntico al reportado en la literatura,<sup>42</sup> RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} son semejantes a los datos reportados en la literatura.<sup>43</sup>

El espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.1.1.6 muestra las siguientes señales:  $\delta$  (ppm); 8.71 (d,2H,J=3Hz,CH), 8.2 (s,H,NH<sub>2</sub>), 7.76 (d,3H,J=6Hz,CH y NH<sub>2</sub>); el espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.1.1.7 indica cuatro señales de las cuales la más relevante es:  $\delta$  (ppm); 166.6 (s,carbonilo). El espectro de masas por IE<sup>+</sup> figura 4.1.1.8 muestra una m/z=122 y los iones representativos 106 (-NH<sub>2</sub>) y 78 (-CONH<sub>2</sub>); análisis elemental teórico C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: C 59.0%, H 4.9% y N 22.9% y análisis elemental experimental: C 59.2%, H 5.1% y N 22.8%.

Figura 4.1.1.6.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>.Figura 4.1.1.7.- Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>.

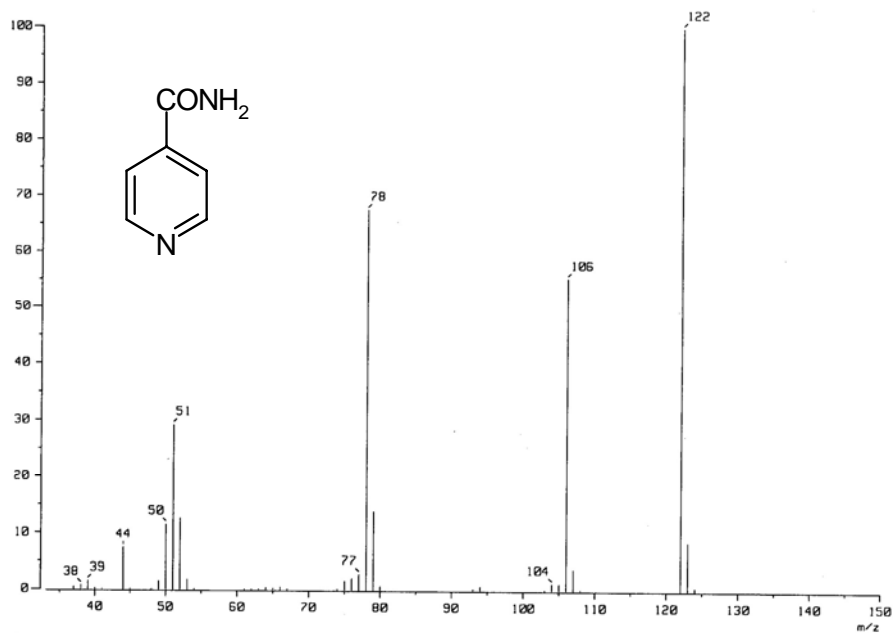
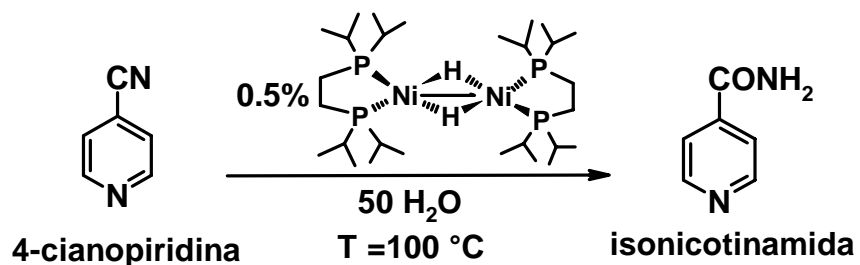


Figura 4.1.1.8.- Espectro de IE-Ms.

#### 4.1.2.- EFECTO DE TIEMPO DE REACCIÓN EN LA SÍNTESIS DE ISONICOTINAMIDA

Manteniendo la temperatura constante a 100°C, se exploraron diversos tiempos de reacción ( tabla 4.1.2.1 ).

Tabla 4.1.2.1.- Efecto de tiempo en la reacción:



Entrada	Tiempo de reacción (hr)	Producto isonicotinamida (%)	TON	TOF (TON/hr)
1*	72	80	160	2.2
2*	12	75	157	13

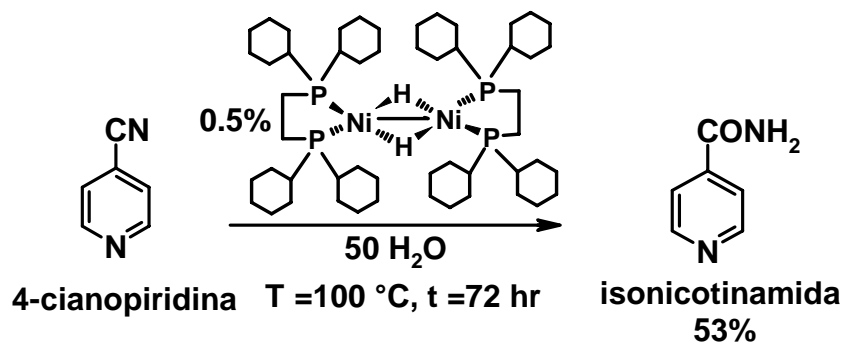
\*Realizadas a reflujo en la línea de doble vacío.

En la tabla 4.1.2.1. se observa que el tiempo de reacción no influye en forma importante para aumentar el rendimiento de isonicotinamida, ya que en ambos casos es muy cercano. Debido a que se tiene el mismo rendimiento en un tiempo de reacción menor y la actividad aumenta lo cual se refleja en el TOF.

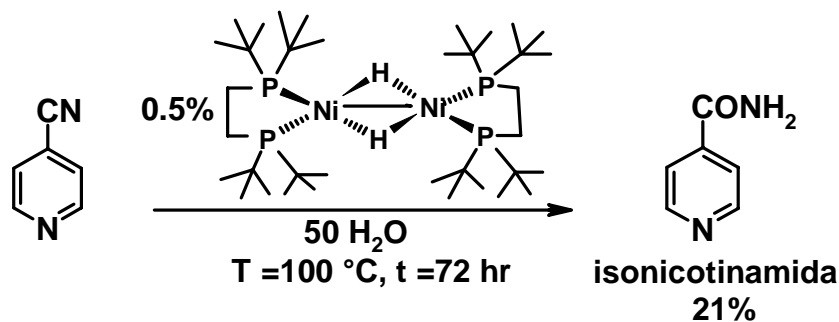
#### 4.1.3.-EVALUACIÓN DE LOS PRECURSORES CATALÍTICOS $[(dcype)Ni(\mu-H)]_2$ y $[(dtbpe)Ni(\mu-H)]_2$

Se probaron otros precursores catalíticos análogos a  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ , como lo son  $[(dcype)Ni(\mu-H)]_2$  y  $[(dtbpe)Ni(\mu-H)]_2$ , debido a que son fosfinas más voluminosas e hidrofóbicas. Habiéndose ensayado únicamente en la reacción de hidratación para la formación de isonicotinamida (ver figura 4.1.3.1 y 4.1.3.2).



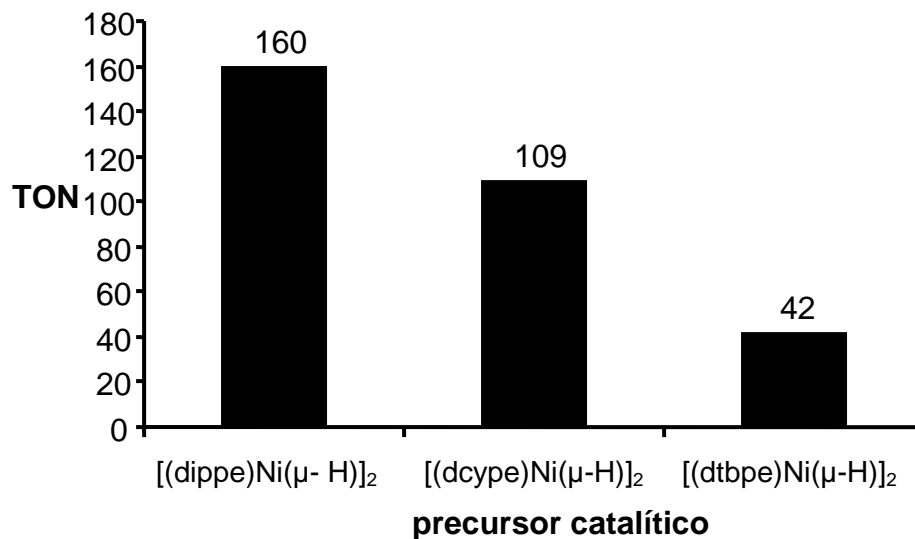


**Reacción 4.1.3.1.-** Formación de isonicotinamida con  $[(dcyph)_2Ni(\mu-H)]_2$ .



**Reacción 4.1.3.2.-** Formación de isonicotinamida con  $[(dtbpe)_2Ni(\mu-H)]_2$ .

Los resultados obtenidos con estos sistemas muestran un rendimiento mucho menor de isonicotinamida comparado con  $[(dippe)_2Ni(\mu-H)]_2$ , la gráfica de la figura 4.1.3.3 muestra la actividad catalítica (en términos de TON) de cada sistema empleado en la formación de isonicotinamida. En esta gráfica se observa un decremento en la reacción de hidratación conforme el sustituyente alquilo del ligante fosfina se va haciendo mas voluminoso e hidrofóbico, impidiendo la coordinación del sustrato al centro metálico.

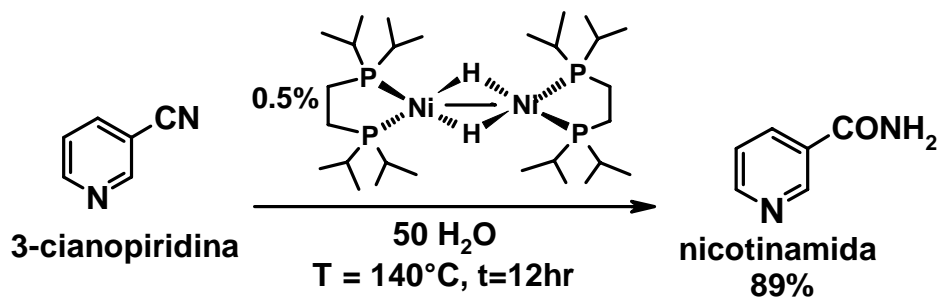


**Figura 4.1.3.3.-**Actividad catalítica de los diversos precursores en la formación de isonicotinamida.

## 4.2.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 3-CIANOPIRIDINA CON $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$

### 4.2.1.- SÍNTESIS DE NICOTINAMIDA

La reacción de hidratación de 3-cianopiridina se realiza en condiciones catalíticas con 0.5% del precursor catalítico  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ , durante 12hr a 140 °C (reacción 4.2.1.1).



#### Reacción 4.2.2.1.-Formación de nicotinamida.

Otros resultados relevantes de la reacción de hidratación de 3-cianopiridina incluyendo la reacción mencionada anteriormente se presentan en la tabla 4.2.2.2. En la cual se observa que el aumento de la temperatura, considerando un tiempo de reacción constante de 12hr en donde se favorece la formación de nicotinamida observando un aumento en el rendimiento (entradas 2 y 3). De todas estas reacciones la más adecuada para la obtención de nicotinamida es la mostrada en la entrada 3, ya que en estas condiciones de hidratación el precursor catalítico muestra una mayor actividad catalítica (tanto en TON y TOF).

**Tabla 4.2.2.2-**Reacciones de hidratación catalítica de 3-cianopiridina

Entrada	Temperatura (°C)	tiempo (hr)	Producto nicotinamida (%)	TON	TOF (TON/hr)
1	100	72	88	177	2.5
2	100	12	63	132	11
3	140	12	89	179	15

La nicotinamida es un sólido cristalino color blanco, con p.f.= 129-131°C el cual es semejante al reportado en la literatura.<sup>44</sup>

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-d}_6$  figura 4.2.2.3 presenta las siguientes señales:  $\delta$  (ppm); 9.0 (s,H,CH), 8.69 (d,H,J=3Hz,CH), 8.23-8.20 (m,2H,CH y  $\text{NH}_2$ ), 7.6 (s,a,H, $\text{NH}_2$ ), 7.5-7.4 (m,H,CH); en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en  $\text{DMSO-d}_6$  figura 4.2.2.4 se observan seis señales destacando la siguiente:  $\delta$  (ppm); 166.5 (s,carbonilo), ambos espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se corroboraron por lo reportado en la literatura,<sup>45</sup> el espectro HETCOR en  $\text{DMSO-d}_6$  figura 4.2.2.5 permite establecer cuatro correlaciones H-C:  $^a\text{H-C6}$ ,  $^b\text{H-C3}$ ,  $^c\text{H-C4}$ ,  $^d\text{H-C5}$ . El análisis elemental teórico  $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_1$ : C 59.0%, H 4.9% y N 22.9%; experimental: C 59.4%, H 4.9% y N 22.2%.

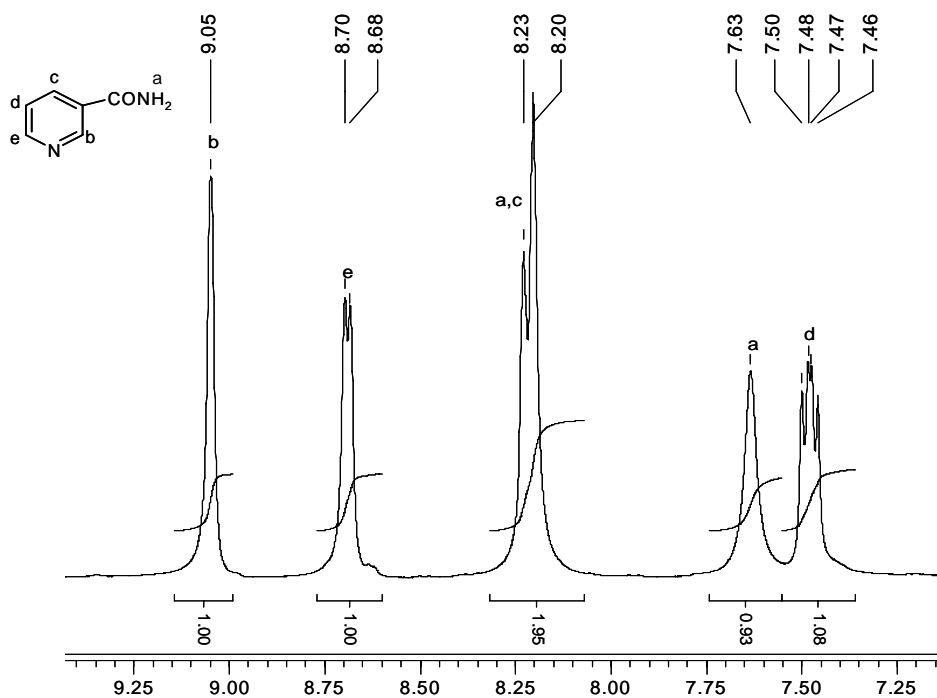
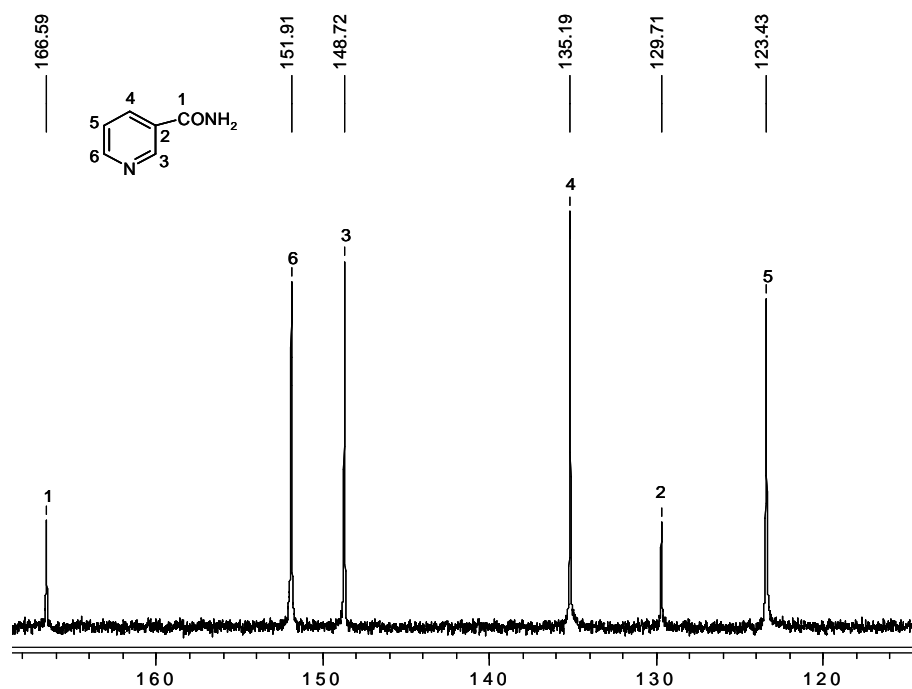
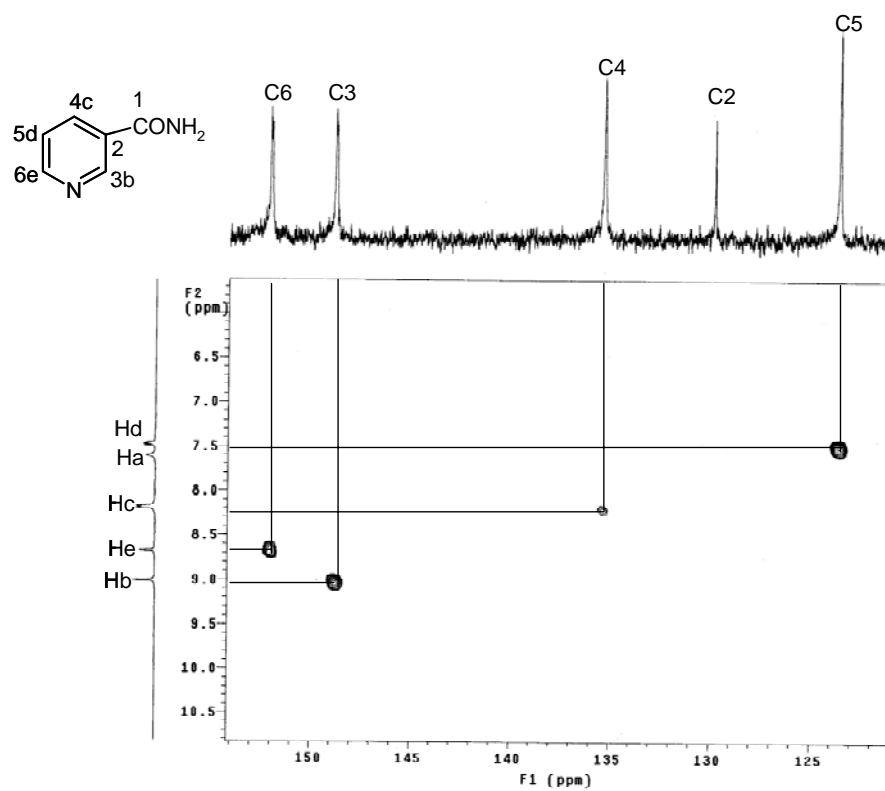


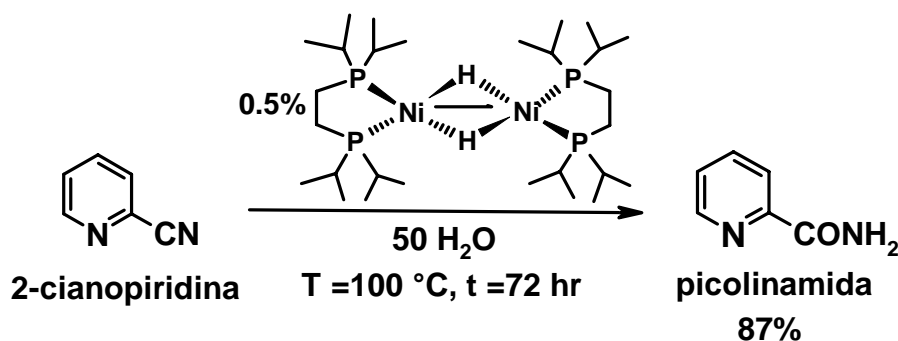
Figura 4.2.2.3.-Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-d}_6$ .

Figura 4.2.2.4.-Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $\text{d}_6$ .Figura 4.2.2.5.-Espectro de RMN HETCOR en DMSO- $\text{d}_6$ .

### 4.3.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 2-CIANOPIRIDINA CON $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

#### 4.3.1.- SÍNTESIS DE PICOLINAMIDA

La reacción de hidratación de 2-cianopiridina se realiza en condiciones catalíticas con 0.5% del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ , durante 72hr a 100 °C (ver reacción 4.3.1.1).



**Reacción 4.3.1.1-** Formación de picolinamida.

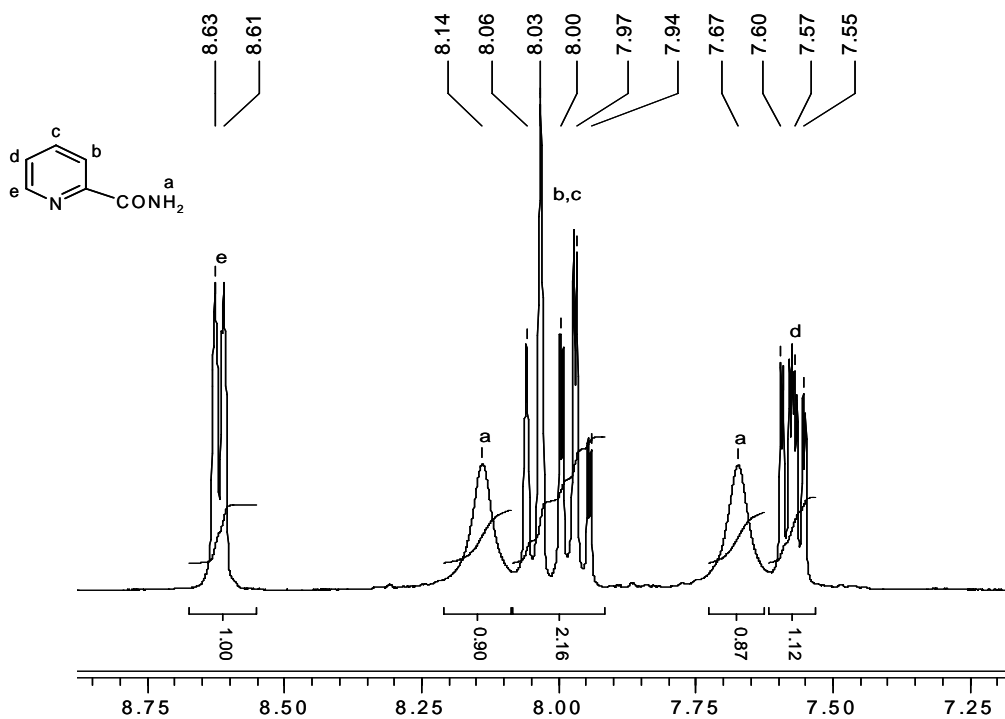
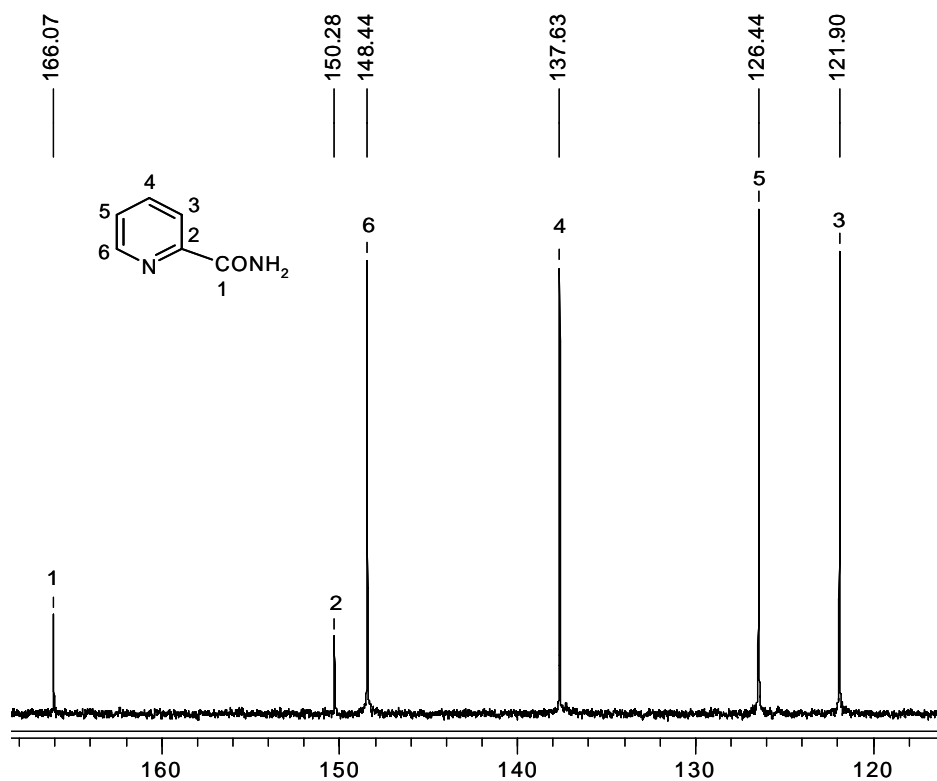
La síntesis de picolinamida se ensayó en diversas condiciones, las cuales se muestran en la tabla 4.3.1.2.

**Tabla 4.3.1.2.-**Reacciones de hidratación catalítica de 2-cianopiridina

Entrada	Temperatura (°C)	tiempo (hr)	Producto picolinamida (%)	TON	TOF (TON/hr)
1	100	72	87	174	2.4
2	140	72	72	142	2
3	100	12	38	84	7

Nuevamente el uso de una mayor temperatura provoca una actividad catalítica baja y por consiguiente el porcentaje de picolinamida no aumenta (entrada 2), la reacción óptima de hidratación requiere de una temperatura baja (entrada 1), sin embargo al tratar de optimizar aun más esta reacción llevándola a cabo en un tiempo de reacción menor (entrada 3), a diferencia de los casos anteriores se observa que el rendimiento de picolinamida disminuye considerablemente y la actividad catalítica es baja comparada con tiempos mas largos de reacción (entrada 1).

La picolinamida es un sólido cristalino color blanco, con p.f.= 105-108°C el cual es similar al reportado en la literatura.<sup>46</sup> El espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.3.1.3 muestra las siguientes señales: δ (ppm); 8.62 (d,H,J=6Hz,CH), 8.1 (s,a,H,NH<sub>2</sub>), 8.0-7.9 (m,2H,CH), 7.6 (s,a,H,NH<sub>2</sub>); 7.6-7.5 (m,H,CH); el espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.3.1.4 indica seis señales de las cuales una representativa : δ (ppm); 166.0 (s,carbonilo) las otras señales se encuentran en la parte experimental; el espectro HETCOR en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.3.1.5 permite asignar cuatro correlaciones H-C: <sup>e</sup>H-C6, <sup>b</sup>H-C3, <sup>c</sup>H-C4 , <sup>d</sup>H-C5; Análisis elemental teórico C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: C 59.0%, H 4.9% y N 22.9% y experimental: C 57.7%, H 5.0% y N 22.1%.

Figura 4.3.1.3.-Espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>.Figura 4.3.1.4.-Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>.



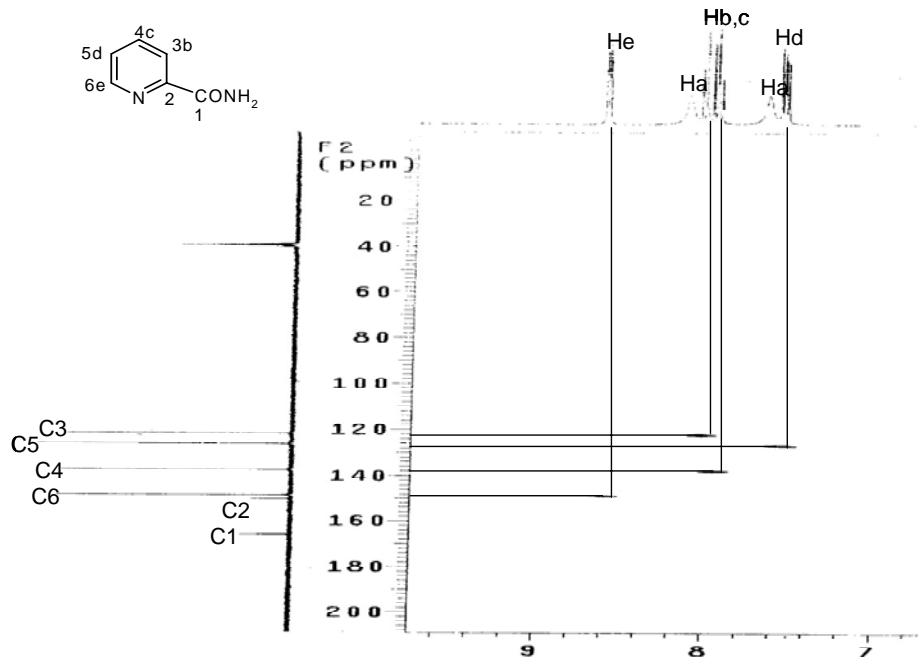


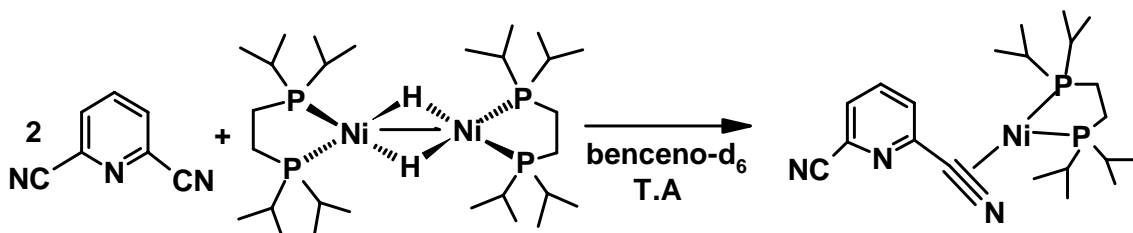
Figura 4.2.1.5.-Espectro de RMN HETCOR en DMSO-d<sub>6</sub>.

#### 4.4.- ACTIVACIÓN E HIDRATACIÓN DE GRUPOS C≡N PRESENTES EN 2,6-DICIANOPIRIDINA MEDIANTE [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub>

##### 4.4.1.- COORDINACIÓN DE LOS GRUPOS C≡N PRESENTES EN 2,6-DICIANOPIRIDINA CON [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub>

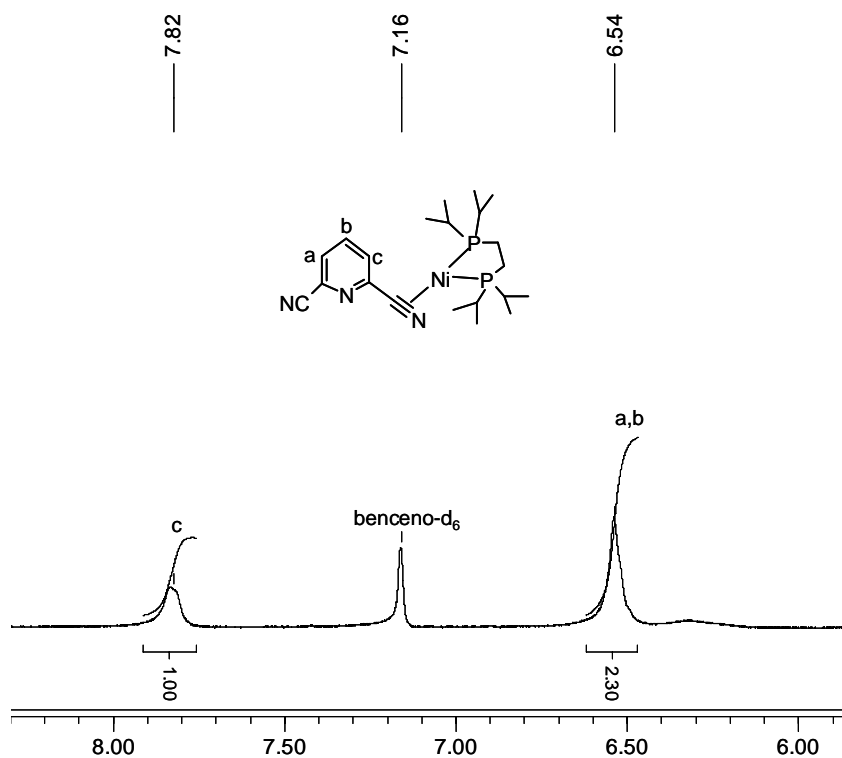
A diferencia de los nitrilos aromáticos mencionados anteriormente, la activación del enlace C≡N en el dinitrilo 2,6-dicianopiridina mediante el complejo de níquel (I) no está informado en la literatura, razón por la cual se estudió su reactividad.

La reacción de [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub> con 2,6-dicianopiridina en proporción 1:2 en benceno-d<sub>6</sub> a temperatura ambiente (reacción 4.4.1.1), forma el complejo [(dippe)Ni<sub>2</sub>(η<sup>2</sup>-C,N-2,6-(CN)<sub>2</sub>-piridina)] el cual se caracterizó mediante RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}.

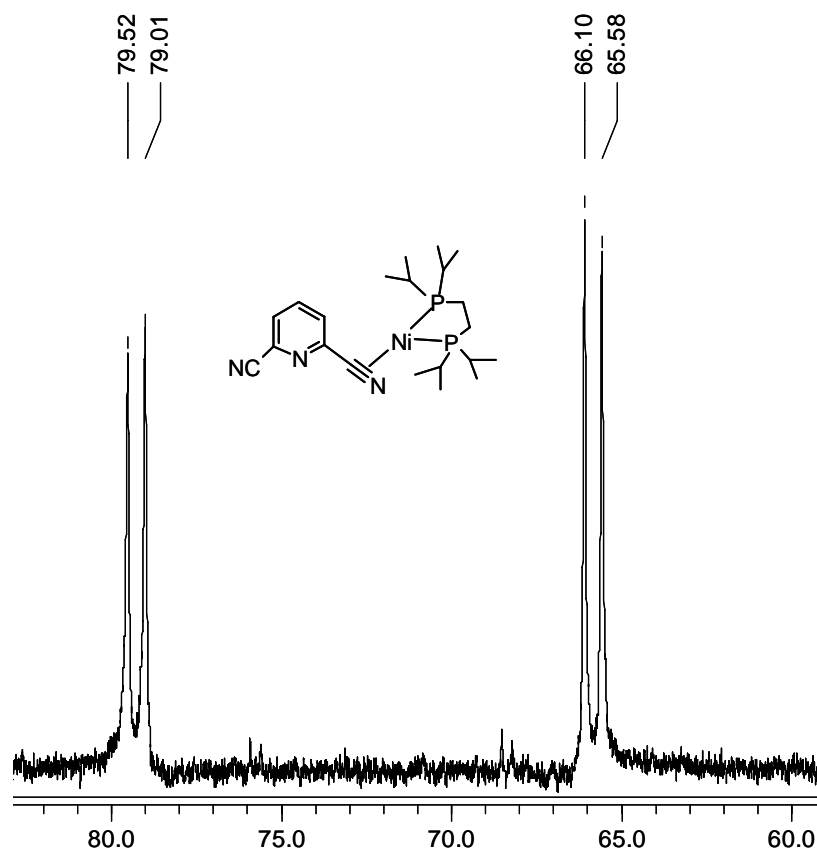


**Reacción 4.4.1.1.-** Formación del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}_2(\eta^2\text{-C},N\text{-}2,6\text{-(CN)}_2\text{-piridina)}]$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  figura 4.4.1.2 muestra las señales relativamente anchas  $\delta$  (ppm): 7.8 (s, H,CH), 6.5 (s,2H,CH); el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  figura 4.4.1.3 muestra dos señales dobles en  $\delta$  (ppm): 79.2 ( $^2J_{\text{P-P}}=62\text{Hz}$ ), 65.8 ( $^2J_{\text{P-P}}=62\text{Hz}$ ) el valor de las constantes de acoplamiento corresponden a un complejo de níquel (0).<sup>31</sup>

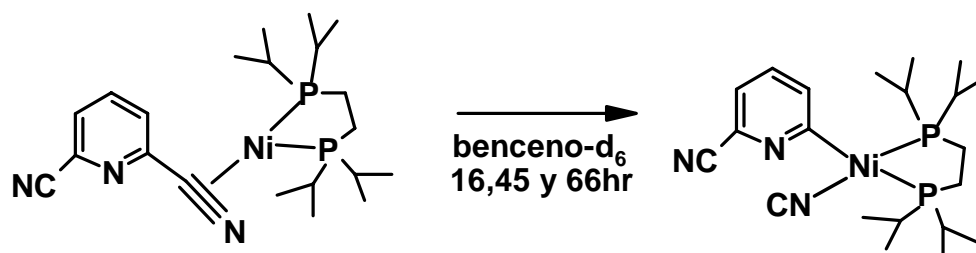


**Figura 4.4.1.2.-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en benceno- $\text{d}_6$  del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}_2(\eta^2\text{-C},N\text{-}2,6\text{-(CN)}_2\text{-piridina)}]$ .



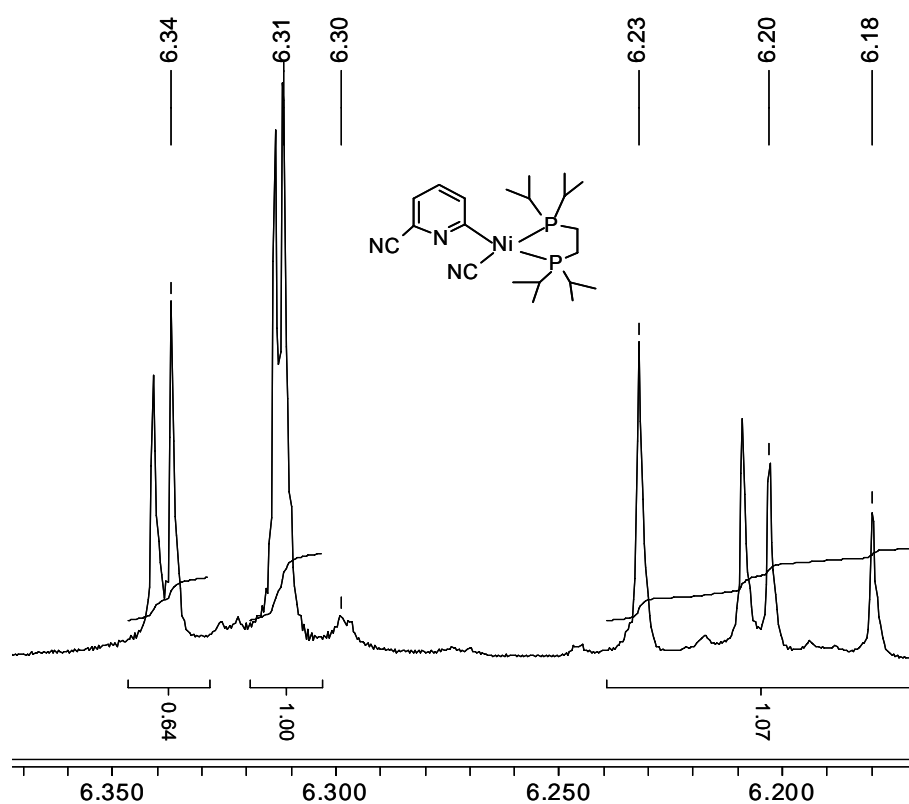
**Figura 4.4.1.3.-** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  en benceno- $\text{d}_6$  del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}_2(\eta^2\text{-C,N-2,6-(CN)}_2\text{-piridina})]$ .

El complejo (ver reacción 4.4.1.4) se transforma al complejo de adición oxidativa  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$  después de 16hr en disolución a temperatura ambiente.

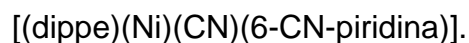


**Reacción 4.4.1.4.-** Formación del complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$ .

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  figura 4.4.1.5 muestra las señales;  $\delta$  (ppm): 6.3-6.1 (m,3H,CH); el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  figura 4.4.1.6 da dos señales dobles en  $\delta$  (ppm): 79.9 ( $^2J_{\text{P-P}} = 27\text{Hz}$ ), 73.1 ( $^2J_{\text{P-P}} = 25\text{Hz}$ ) en este caso el valor de las constantes de acoplamiento son indicativas de dos fósforos diferentes y característico de un complejo de níquel (II),<sup>31</sup> el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  figura 4.4.1.7 presenta las señales esperadas para este complejo en  $\delta$  (ppm): 139.1 (s,a,C), 137.9 (s,CH), 135.1 (s,CN), 130.3 (s,CH), 122.8 (s,CH), 119.8 (s,C), 116.3 (s,CN).



**Figura 4.4.1.5.-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en benceno- $\text{d}_6$  del complejo



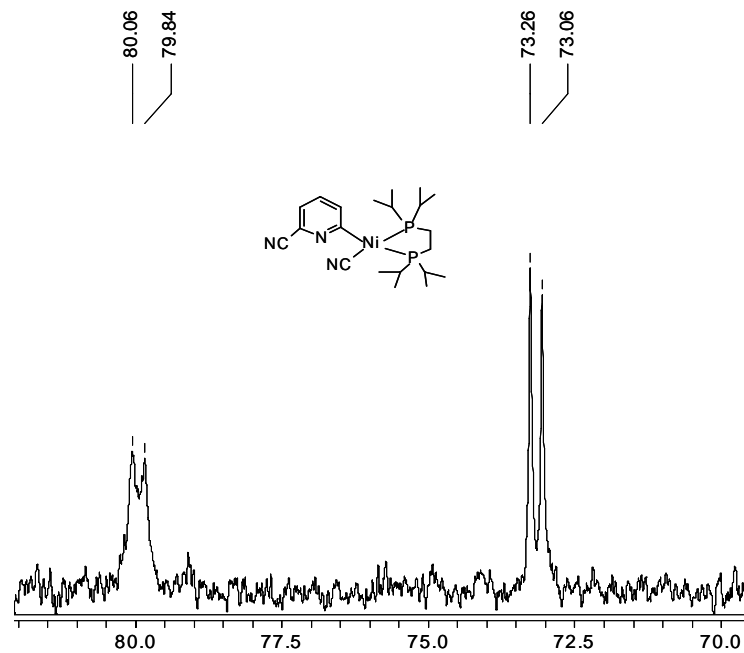


Figura 4.4.1.6.- Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  en benceno- $\text{d}_6$  del complejo

$[(\text{dippe})(\text{Ni})(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$ .

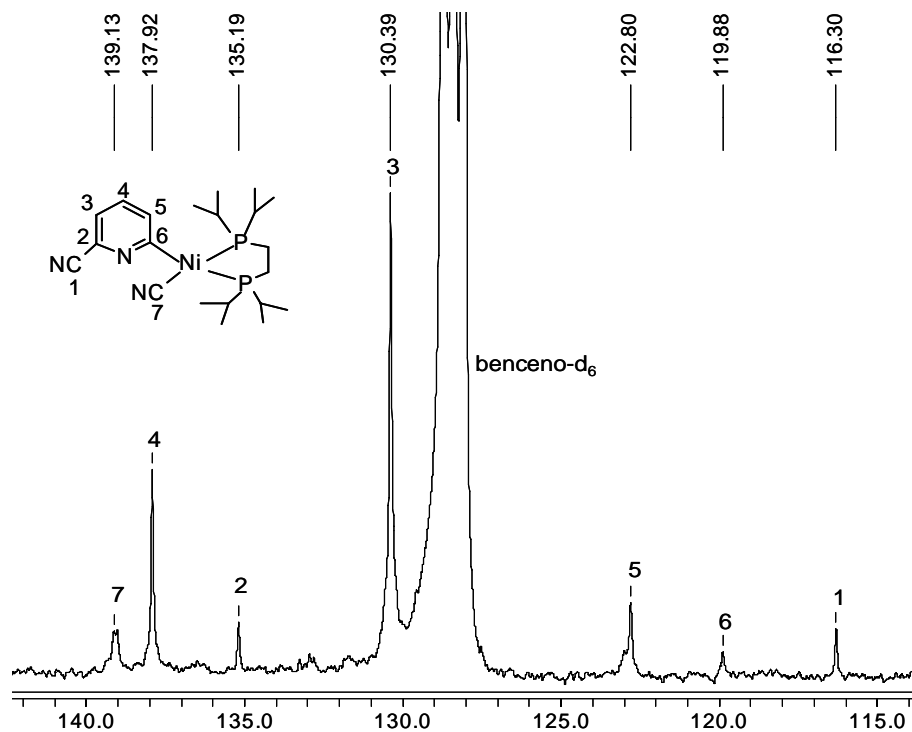


Figura 4.4.1.7.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en benceno- $\text{d}_6$  del complejo

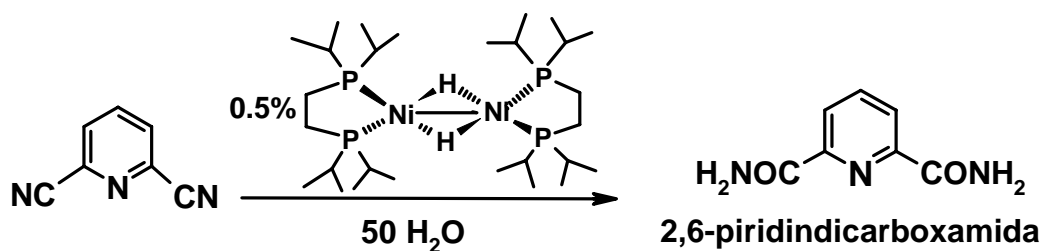
$[(\text{dippe})(\text{Ni})(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$ .

#### 4.4.2.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 2,6-DICIANOPIRIDINA CON [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub>

##### 4.4.2.1.-SÍNTESIS DE 2,6-PIRIDINDICARBOXAMIDA

La reacción de hidratación de 2,6-dicianopiridina se realiza en condiciones catalíticas con 0.5% del precursor catalítico [(dippe)Ni( $\mu$ - H)]<sub>2</sub> durante 72hr con temperaturas en el intervalo de 100 a 120°C, e incluso con un disolvente polar como DMSO<sub>6</sub> (tabla 4.4.2.1.1).

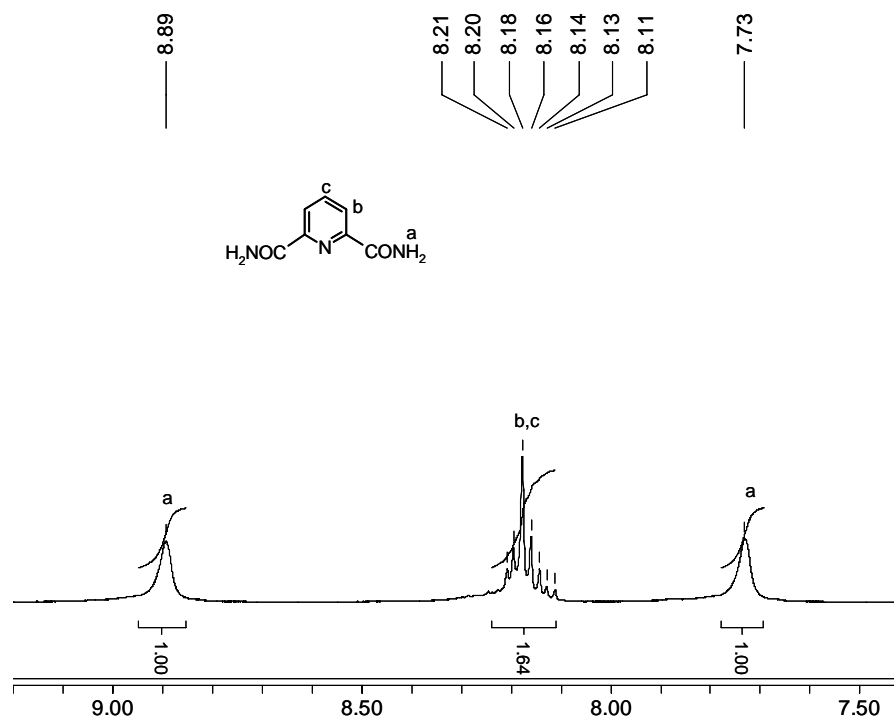
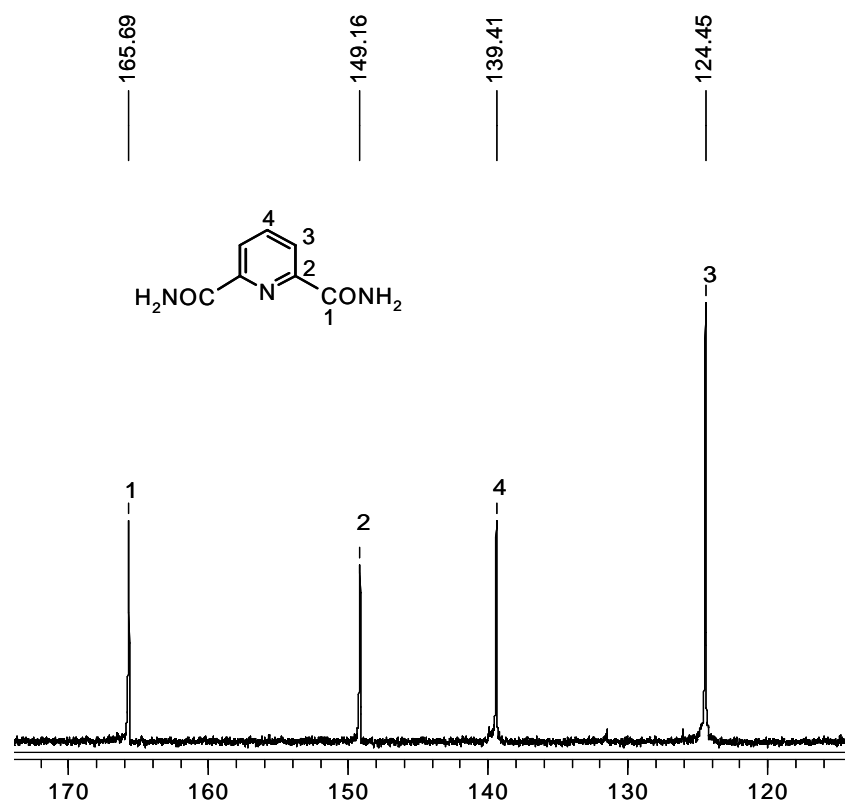
**Tabla 4.4.2.1.1.-** Reacciones de hidratación catalítica de 2,6-dicianopiridina:



Entrada	Temperatura (°C)	tiempo (hr)	Disolvente	Producto 2,6-piridindicarboxamida (%)
1	100	72	Ninguno	65
2	120	72	Ninguno	71
3	100	72	DMSO <sub>6</sub>	84

De acuerdo a los resultados presentados en la tabla anterior, no hay un efecto al aumentar la temperatura en la formación de la diamida (entradas 1 y 2), pero el empleo de un disolvente como DMSO (entrada 3) favorece más la formación de diamida siendo esta la reacción de hidratación de mayor rendimiento de 2,6-dicianopiridina.

La 2,6-piridindicarboxamida es un sólido color blanco, sublima a  $>250^{\circ}\text{C}$  cabe mencionar que no se encuentra el dato en la literatura. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.4.2.1.2 muestra las siguientes señales:  $\delta$  (ppm); 8.8 (s,H,  $\text{NH}_2$ ), 8.2-8.1 (m,3H,CH), 7.7 (s,H, $\text{NH}_2$ ); el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.4.2.1.3 presenta cuatro señales, siendo de importancia:  $\delta$  (ppm); 165.6 (carbonilo); el espectro HETCOR en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.4.2.1.4 permite establecer dos correlaciones de los carbonos e hidrógenos H-C:  $^b\text{H-C3}$  y  $^c\text{H-C4}$ , en este espectro también se observa que los protones de la amida son estereo hetero tópicos por lo cual se diferencian espectroscópicamente. El espectro de IR figura 4.4.2.1.5 muestra las siguientes señales relevantes:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ); 3414 y 3262 ( $\text{NH}_2$ ), 1678 ( $\text{C=O}$ ), 848-544 (aromático); análisis elemental teórico  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ : C 50.9%, H 4.2% y N 25.4% experimental: C 50.2%, H 4.3% y N 24.6%.

Figura 4.4.2.1.2.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO-d}_6$ Figura 4.4.2.1.3.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en  $\text{DMSO-d}_6$ .



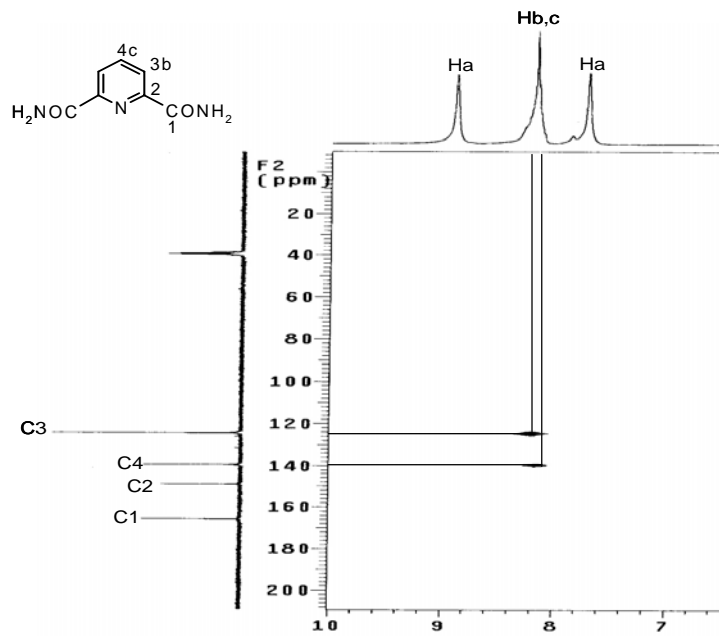


Figura 4.4.2.1.4.- Espectro de RMN HETCOR en DMSO- $\text{d}_6$ .

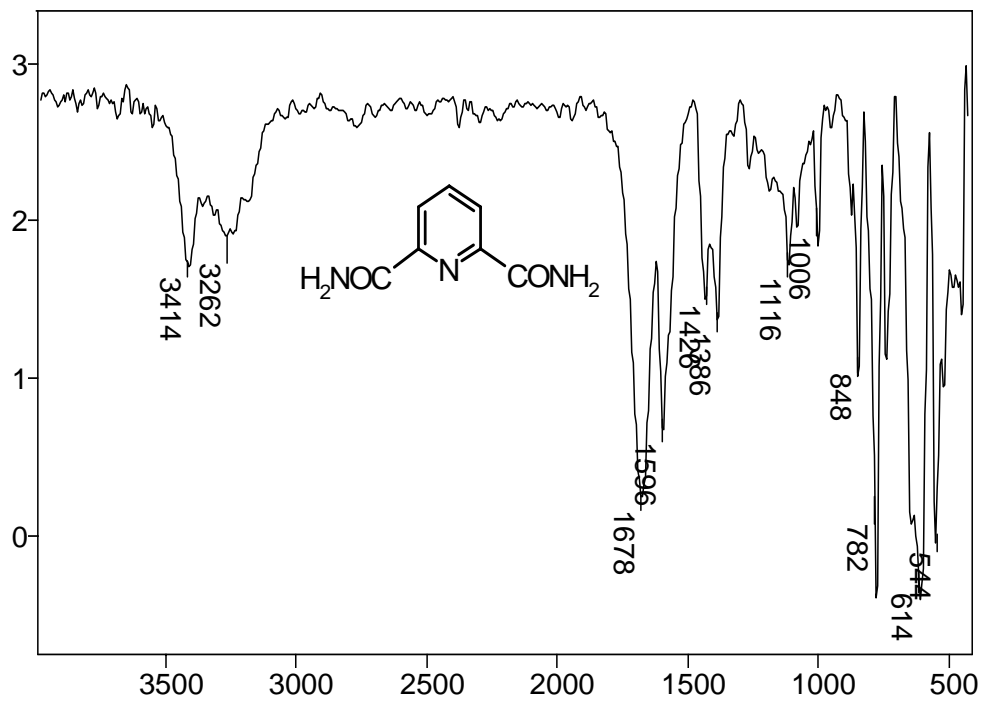
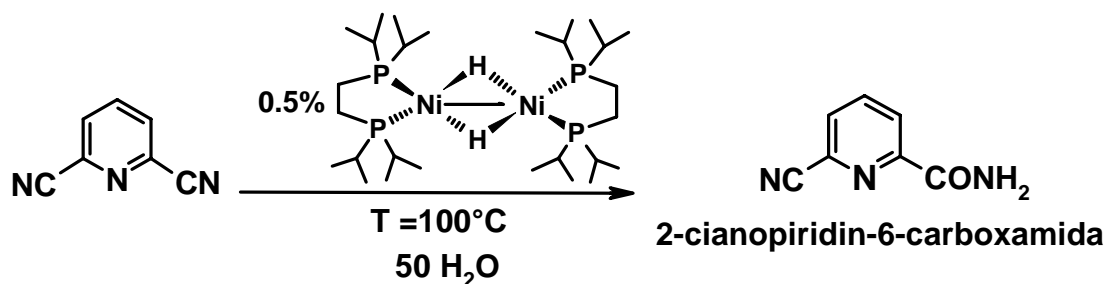


Figura 4.4.2.1.5.- Espectro de IR en KBr.

#### 4.4.2.2.-EFECTO DE TIEMPO DE REACCIÓN

En las condiciones de reacción 100°C y 72h (entrada 2 de la tabla 4.4.2.2.1) se obtuvo junto con la diamida un segundo producto, el porcentaje de este producto es mucho menor (9%) comparado con la diamida (65%), debido a lo anterior, se evaluó el efecto del tiempo en la reacción de hidratación de 2,6-cianopiridina obteniendo un mejor rendimiento del producto cruzado: 2-cianopiridin-6-carboxamida a tiempos cortos de reacción.

**Tabla 4.4.2.2.1.-** Efecto del tiempo en la reacción:

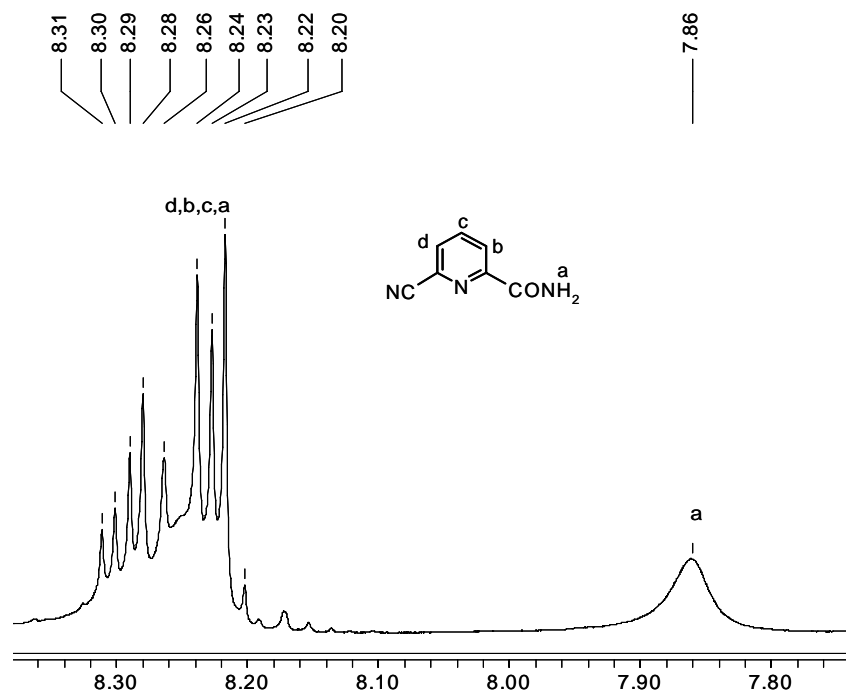
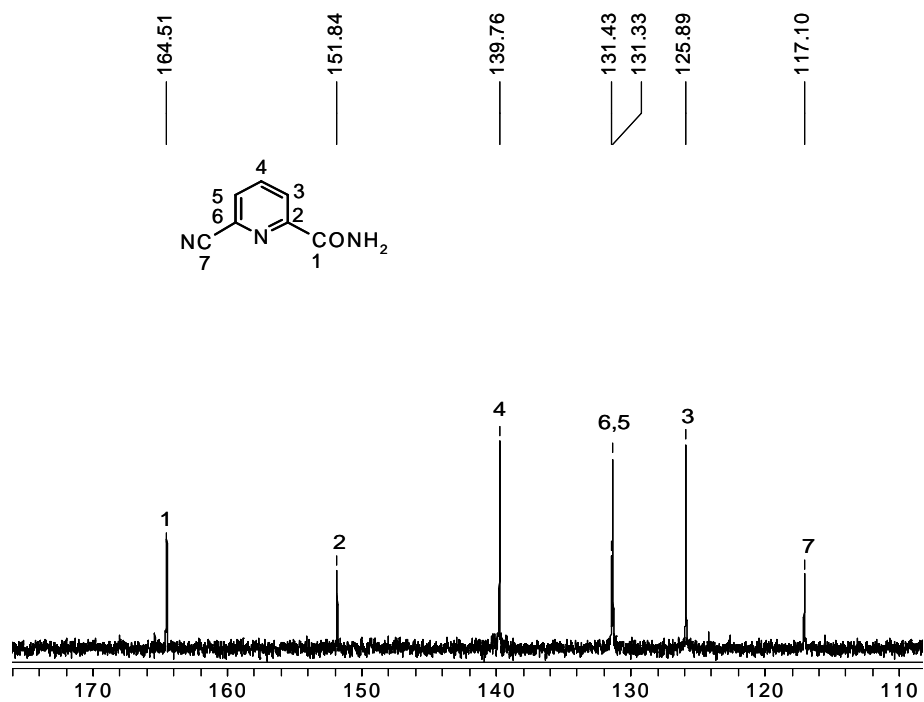


Entrada	tiempo (hr)	Productos (%)	
		<chem>N#Cc1cc(C(=O)N)nc1</chem> 2,6-piridindicarboxamida	<chem>N#Cc1cc(C#N)nc1</chem> 2-cianopiridin-6-carboxamida
1	120	82	6
2	72	65	9
3	36	55	11
4	12	48	37
5	6	30	68

En la tabla 4.4.2.2.1 se presentan los resultados correspondientes a este efecto de tiempo de reacción, en donde se tiene claramente que a menor tiempo de reacción se favorece la hidratación de un solo enlace CN haciendo selectiva la reacción hacia la formación de 2-cianopiridin-6-carboxamida (entrada 5), sin embargo la velocidad de reacción hacia la hidratación del otro enlace CN es rápida, ya que aún en tiempos cortos de reacción se produce una buena cantidad de 2,6-piridindicarboxamida.

El producto cruzado 2-cianopiridin-6-carboxamida es un sólido cristalino color blanco, sublima a 200°C.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.4.2.2.2 se asignan las siguientes señales:  $\delta$  (ppm); 8.3-8.2 (m,3H,CH), 7.7 (s,2H,NH<sub>2</sub>); el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.4.2.2.3 indica seis señales de las cuales las mas relevantes son:  $\delta$  (ppm); 164.5 (s,carbonilo) y 117.1 (s,CN). El espectro de IR figura 4.4.2.2.4 presenta las siguientes señales relevantes:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>); 3399 y 3201 (NH<sub>2</sub>), 2238 (CN), 1709 (C=O), 836-450 (aromático).

Figura 4.4.2.2.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub>.Figura 4.4.2.3.- Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>.

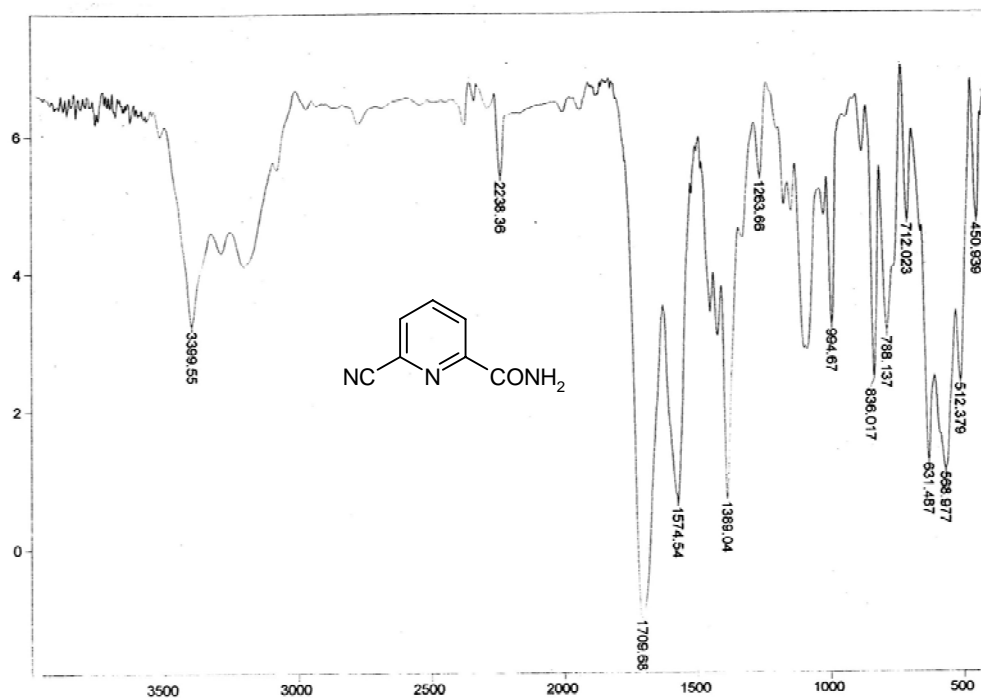


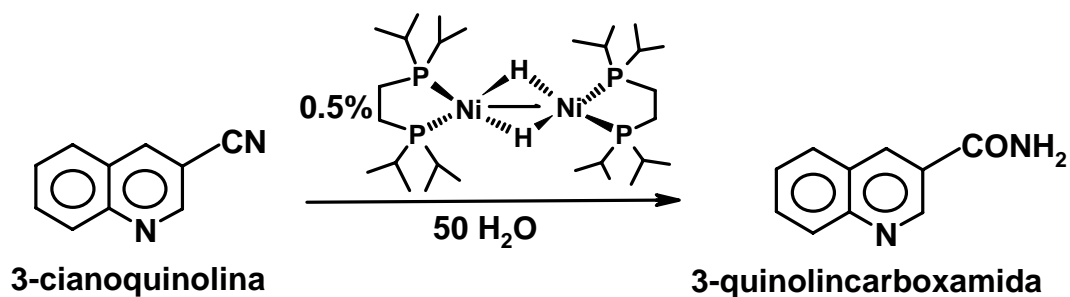
Figura 4.4.2.2.4.- Espectro de IR en KBr.

#### 4.5.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 3-CIANOQUINOLINA CON [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub>

##### 4.5.1.-EFECTO DEL DISOLVENTE

Se estudiaron disolventes de diferente polaridad y su efecto en la reacción de hidratación de 3-cianoquinolina y los resultados correspondientes se presentan en la tabla 4.5.1.1.

**Tabla 4.5.1.1.-** Efecto de disolvente en la reacción de hidratación:

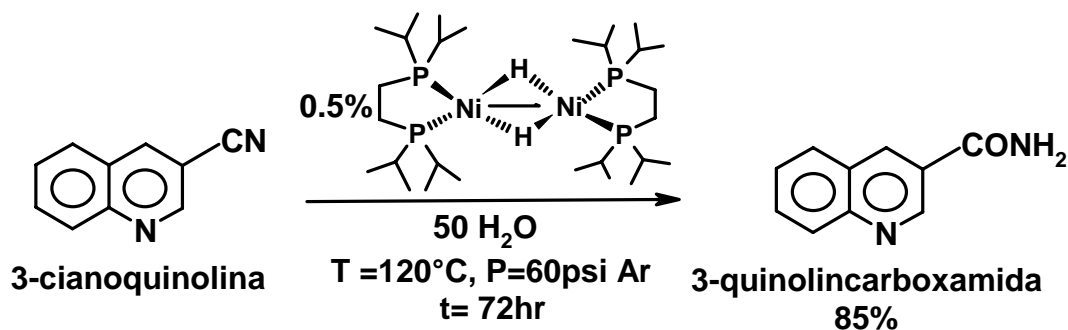


Entrada	Temperatura (°C)	Disolvente	Producto
			3-quinolincarboxamida (%)
1	100	Mesitileno	0
2	100	Tolueno	0
3	100	Ninguno	4
4	80	Hexano-THF	0
5	80	THF	6
6	100	DMSO	15

El uso de disolvente no polares (entradas 1 y 2) o mezcla de disolventes (entrada 4) inhibe la reacción de hidratación del grupo CN. En el caso de emplearse disolventes polares (entradas 5 y 6) la reacción de hidratación se lleva a cabo hacia la formación de la amida; sin embargo, el rendimiento es bajo.

#### 4.5.2.- SINTESIS DE 3-QUINOLINCARBOXAMIDA

Para evitar sublimación del sustrato la reacción de hidratación de 3-cianoquinolina se realiza en condiciones catalíticas con 0.5% del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ , a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 72hr presurizando con 60psi de argón.



##### Reacción 4.5.2.1.- Formación de 3-quinolincarboxamida.

El presurizar la reacción de hidratación favoreció el rendimiento de 85% de 3-quinolincarboxamida, ya que el aumento es considerable si se compara con el mejor resultado de la tabla anterior al emplear disolventes que fue 15%.

El producto 3-quinolinacarboxamida es un sólido de color beige, el cual sublima y descompone a  $> 200^{\circ}\text{C}$ . El espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.5.2.2 presenta las siguientes señales  $\delta$  (ppm); 9.32 (d,H,J=6Hz,CH), 8.8 (s,H,CH), 8.3 (s,a,H,NH $_2$ ), 8.09-8.06 (m,2H,CH); 7.88-7.83 (m,H,CH), 7.7-7.6 (m,2H,CH y NH $_2$ ); el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $\text{d}_6$  figura 4.5.2.3 indica diez señales de las cuales se menciona la mas relevante en :  $\delta$  (ppm); 166.7 (carbonilo). El espectro de masas por IE $^+$  figura 4.5.2.4 presenta una  $m/z = 172$  así como los siguientes fragmentos, masas: 156 (-NH $_2$ ) y 128 (-CONH $_2$ ); análisis elemental teórico C $_{10}$ H $_8$ N $_2$ O $_1 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C 63.1%, H 5.3% y N 14.7%, experimental: C 64.8%, H 4.9% y N 13.4%.

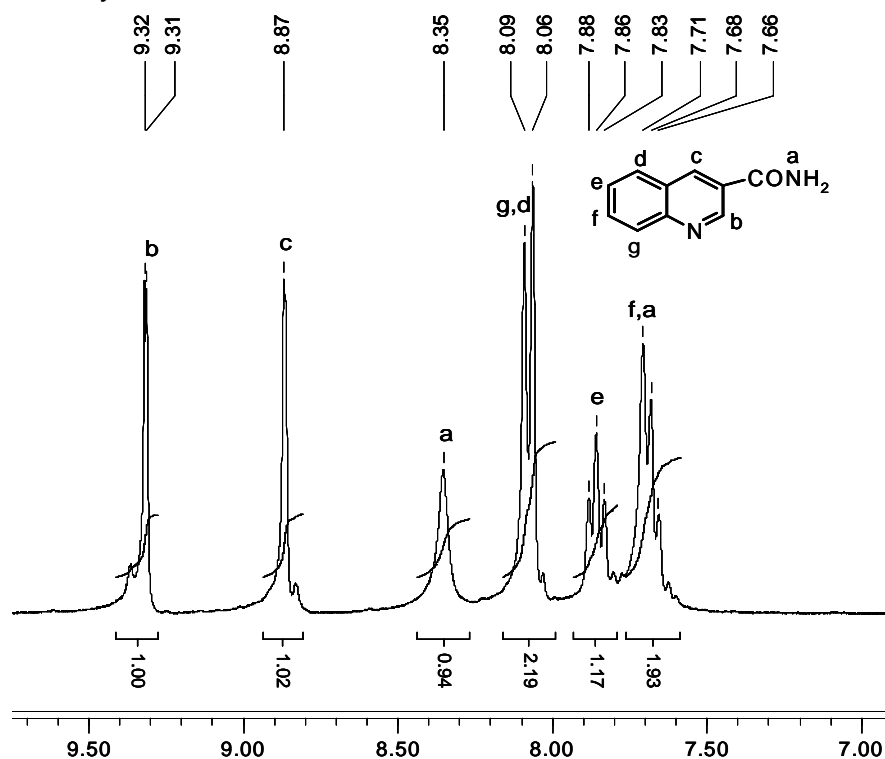


Figura 4.5.2.2.- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO- $\text{d}_6$ .



#### 4.- Resultados y discusión

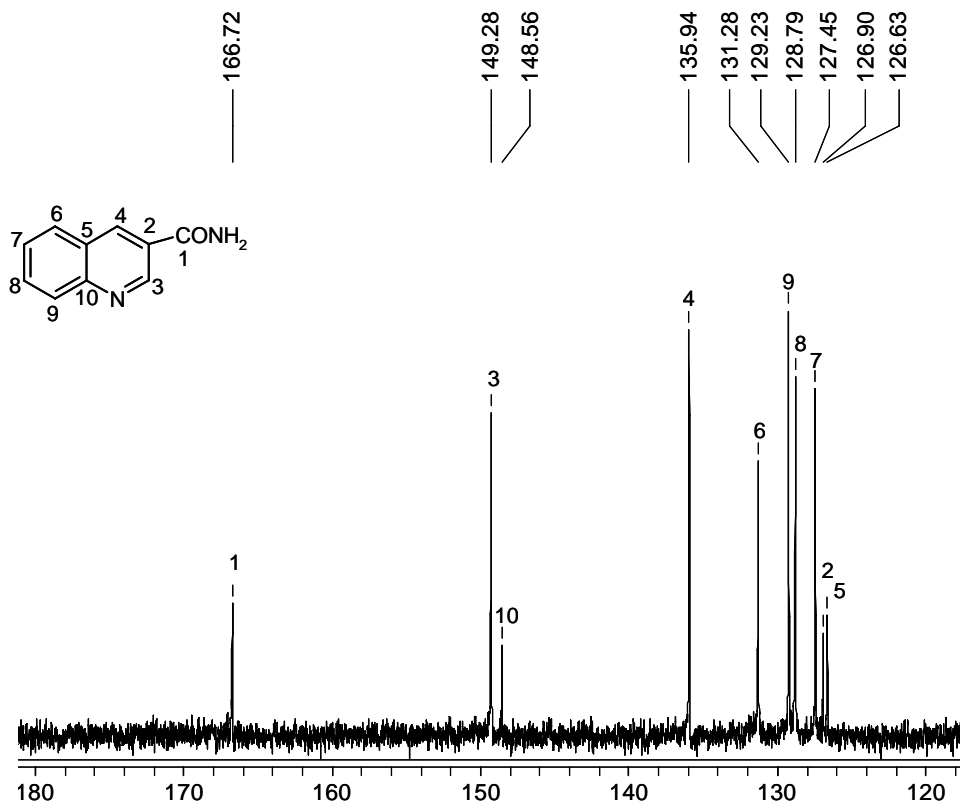


Figura 4.5.2.3.- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  en DMSO- $d_6$ .

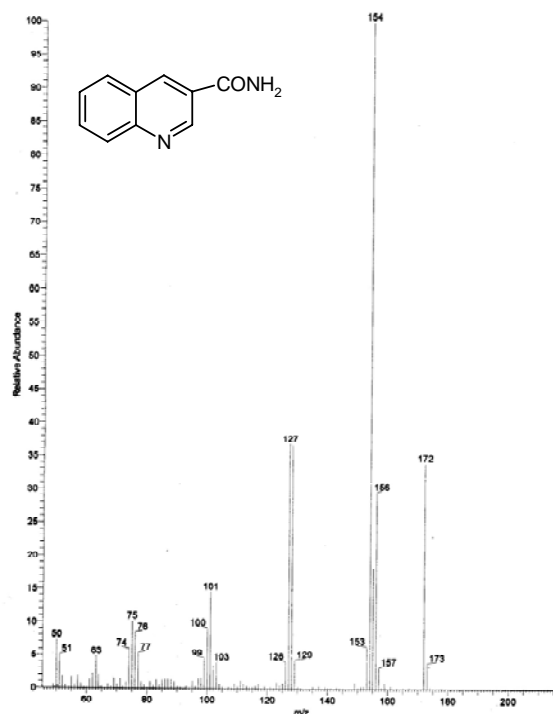


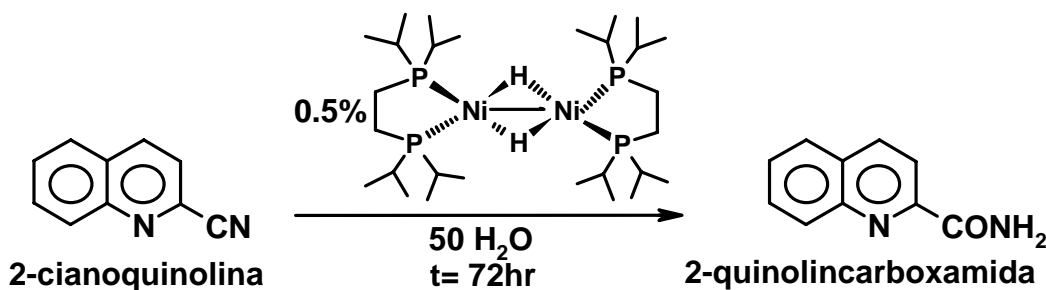
Figura 4.5.2.4.- Espectro de IE-Ms.

#### 4.6.- REACCIONES DE HIDRATACIÓN CATALÍTICA DE 2-CIANOQUINOLINA CON $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$

##### 4.6.1.-SÍNTESIS DE 2-QUINOLINCARBOXAMIDA

La reacción de hidratación de 2-cianoquinolina se realiza en condiciones catalíticas con 0.5% del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  a temperaturas de 100 y 120°C por 72hr, los resultados se indican en la tabla 4.6.1.1.

**Tabla 4.6.1.1.-**Reacciones de hidratación de 2-cianoquinolina:



Entrada	Temperatura (°C)	Disolvente	Producto
			2-quinolincarboxamida (%)
1	120	Ninguno	54
2	100	Ninguno	53
3	100	THF	74

Como puede observarse en la tabla anterior, ocurre la obtención selectiva de la amida correspondiente, la temperatura no influye en la reacción de hidratación

ya que en ambos casos se obtienen un rendimiento similar de amida, sin embargo el rendimiento es en ambos casos relativamente bajo (entradas 1 y 2).

Basándose en los resultados obtenidos para 3-cianoquinolina de emplear un disolvente polar, se decidió utilizar THF obteniéndose un 74% de rendimiento del producto aislado.

La 2-quinolincarboxamida es un sólido color blanco, con p.f.= 122-124°C el cual es semejante al reportado en la literatura.<sup>47</sup> El espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.6.1.2 presenta las siguientes señales: δ (ppm); 8.55 (d,H,J=9Hz,CH), 8.2 (s,a,H,NH<sub>2</sub>), 8.1-8.0 (m,3H,CH), 7.89-7.84 (m,H,CH), 7.7-7.6 (m,2H,CH y NH<sub>2</sub>); el espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub> figura 4.6.1.3 se observan diez señales, la mas relevante: δ (ppm); 166.2 (carbonilo); análisis elemental teórico C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>·H<sub>2</sub>O: C 63.1%, H 5.3% y N 14.7%, experimental: C 67.6%, H 5.0% y N 14.1%.

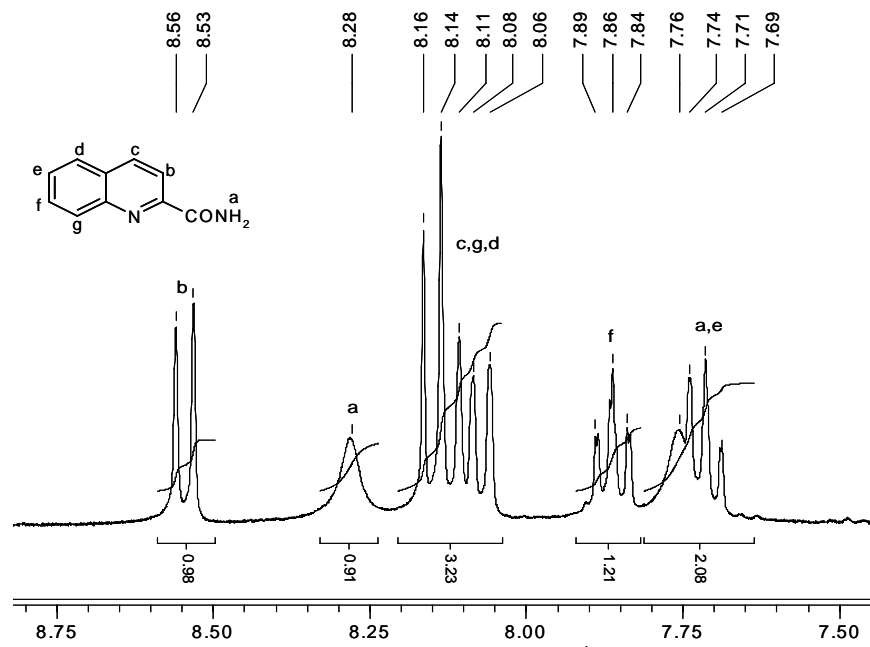


Figura 4.6.1.2.- Espectro de RMN <sup>1</sup>H en DMSO-d<sub>6</sub>

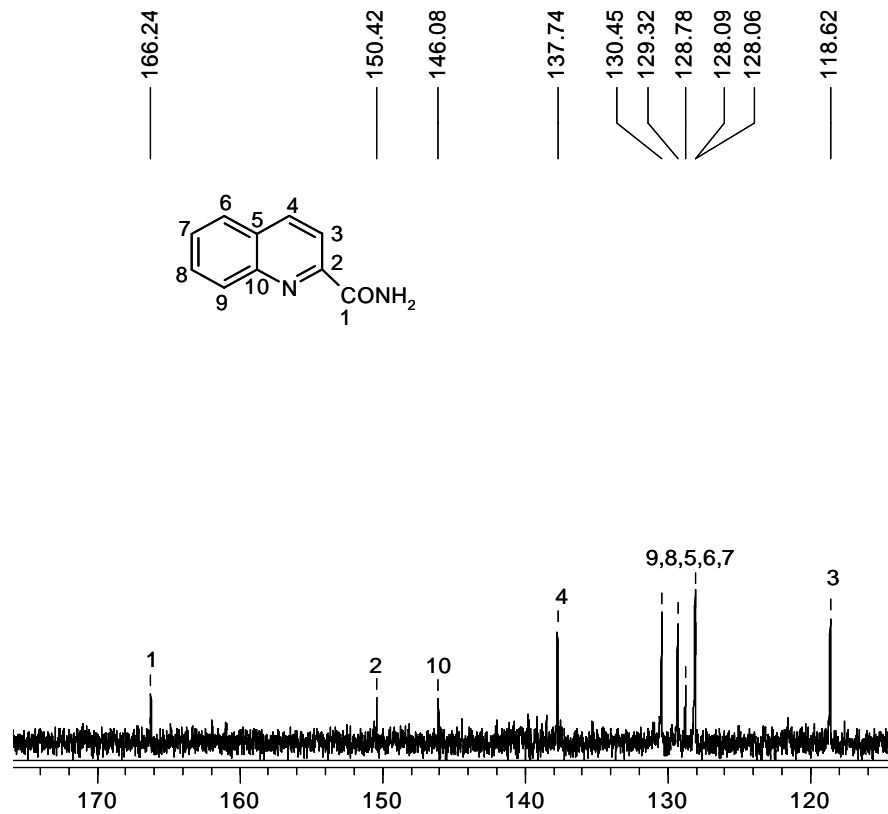


Figura 4.6.1.3.- Espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>.

## 5.- CONCLUSIONES

- En forma general, se llevó a cabo la activación e hidratación del grupo  $C\equiv N$  presente en los diversos heterociclos empleados mediante el precursor catalítico de níquel (I)  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ .
- De forma particular se logró la hidratación del grupo  $C\equiv N$  presente en los tres isómeros 2-, 3- y 4-cianopiridina, en condiciones catalíticas, mediante el uso del precursor catalítico  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ . La 4-cianopiridina presenta diferente reactividad, siendo dependiente de la temperatura de reacción para llevar a cabo la formación de isonicotinamida o ácido isonicotínico. A diferencia de este isómero, la 2- y 3-cianopiridina tienen una reactividad semejante, ya que en condiciones de reacción similares forman selectivamente la amida correspondiente (picolinamida y nicotinamida).
- Se llevó a cabo la activación de un enlace  $C-C\equiv N$  presente en 2,6-dicianopiridina mediante el complejo de níquel (I)  $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ , lográndose caracterizar los complejos  $[(dippe)Ni_2(\eta^2-C,N-2,6-(CN)_2\text{-piridina})]$  y  $[(dippe)Ni(CN)(6-CN\text{-piridina})]$ . Usando estos compuestos *in situ* se llevó a cabo la hidratación correspondiente del grupo  $C\equiv N$ , el cual es dependiente del tiempo de reacción, obteniéndose 2-cianopiridin-6-carboxamida o 2,6-cianopiridindicarboxamida.

- Se llevó a cabo la hidratación del grupo  $C\equiv N$  presente en los isómeros 2- y 3-cianoquinolina, presentando semejante reactividad para la obtención de 2- y 3-quinolincarboxamida.
- Se concluye que este método es viable para la obtención de derivados funcionalizados del grupo  $C\equiv N$  con buenos rendimientos, tales como amidas y ácidos carboxílicos, materiales sumamente útiles en síntesis orgánica.

## 6.-PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1.-CONDICIONES GENERALES

La síntesis del precursor catalítico [(dippe)Ni( $\mu$ -H)]<sub>2</sub> se llevo a cabo siguiendo la metodología informada,<sup>30</sup> en una caja de guantes MBraun (con niveles de H<sub>2</sub>O y O<sub>2</sub> < 1ppm) bajo atmósfera de argón. Los disolventes deuterados se adquirieron en Cambridge Isotope Laboratories secados sobre malla molecular. Los disolventes hexano, THF, acetato de etilo, etanol y dimetilsulfóxido, así como los nitrilos 2-, 3- y 4-cianopiridina, 2,6-dicianopiridina y 2- y 3-cianoquinolina se adquirieron en Aldrich.

Las reacciones de hidratación se llevaron a cabo con agua destilada la cual se desoxigena con argón en la línea de doble vacío, algunas reacciones se realizaron en un mini reactor Parr<sup>®</sup> de 100ml de acero inoxidable y otras se llevaron a cabo a reflujo en la línea de doble vacío en un Schlenk y calentando con un baño de aceite.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo FT-IR Perkin Elmer 1600, los análisis de RMN se hicieron en un equipo Varian INOVA 300, utilizando THF-d<sub>8</sub>, benceno-d<sub>6</sub> y DMSO-d<sub>6</sub>, los análisis de masas se realizaron en un equipo Jeol SX-102 A, con la técnica IE<sup>+</sup> y los análisis elementales se realizaron en un Analizador Elemental EA 1108 FISOONS Instruments.

Las separaciones de los productos se realizaron en cromatoplasmas y columnas de alúmina neutra y sílica gel (60).

## 6.2.-SÍNTESIS DE ACIDO ISONICOTÍNICO

Se colocó 1.14gr (0.0109mol) de 4-cianopiridina con 0.035gr ( $5.43 \times 10^{-5}$ mol) de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  en 10 ml (0.55mol) de agua en un mini reactor Parr<sup>®</sup> de 100ml bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó a una temperatura de 180°C por 72 hr. La reacción se realizó inicialmente a presión atmosférica, conforme aumenta la temperatura por efecto del calentamiento la presión se estabilizo en 110 psi y al pasar 72 hr la presión se mantiene sin variación.

El producto obtenido fue el ácido isonicotínico, el cual es un sólido blanco que se purifico por sublimación obteniéndose 74% (0.9952gr,  $8.09 \times 10^{-3}$ mol). Este producto sublima en el intervalo de 220-250 °C.

RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>: δ (ppm); 166.4 (s,carbonilo), 150.7 (s,CH), 138.4 (s,C), 122.9 (s,CH).

## 6.3.-SÍNTESIS DE ISONICOTINAMIDA

Se colocó 1.14gr (0.0109mol) de 4-cianopiridina con 0.035gr ( $5.43 \times 10^{-5}$ mol) de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  en 10 ml (0.55mol) de agua en un mini reactor Parr<sup>®</sup> de 100ml bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó a una temperatura de 120 a 72 hr. La reacción se realizó inicialmente a presión atmosférica, conforme aumenta la temperatura la presión se estabiliza en 30 psi y al pasar 72 hr la presión se mantiene sin variación. Se obtuvo 81% (1.0757gr,  $8.81 \times 10^{-3}$ mol) de isonicotinamida.

La síntesis también se llevó acabo a reflujo en matraces Schlenk en la línea de doble vacío a una temperatura de 100°C por 72 hr, obteniéndose 80%



(1.0632gr,  $8.71 \times 10^{-3}$ mol) de isonicotinamida, la cual se purificó por cristalización por par de disolventes etanol-hexano (isonicotinamida es soluble a temperatura ambiente en etanol e insoluble en hexano).

La isonicotinamida es un sólido cristalino color blanco con p.f.= 155-157°C.

RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm); 166.6 (s,carbonilo), 150.3 (s,CH), 141.4 (s,C), 121.5 (s,CH).

#### 6.4.-SÍNTESIS DE NICOTINAMIDA

Se colocó 1.14gr (0.0109mol) de 3-cianopiridina con 0.035gr ( $5.43 \times 10^{-5}$ mol) de [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] $_2$  en 10 ml (0.55mol) de agua en un mini reactor Parr<sup>®</sup> de 100ml bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó a una temperatura de 140°C por 12 hr. La reacción se realizó inicialmente a presión atmosférica, conforme aumenta la temperatura la presión se estabilizó en 50psi y al pasar 12 hr la presión se mantiene sin variación. Se obtuvo 89% (1.1876gr,  $9.70 \times 10^{-3}$ mol) de nicotinamida.

La síntesis también se llevó acabo a reflujo en matraces Schlenk en la línea de doble vacío calentando en un baño de aceite a una temperatura de 100°C por 72 hr, obteniéndose 88% (1.1833gr,  $9.60 \times 10^{-3}$ mol) de nicotinamida, la cual se purificó por cristalización por par de disolvente etanol-hexano (nicotinamida es soluble a temperatura ambiente en etanol e insoluble en hexano).

La nicotinamida es un sólido cristalino color blanco con p.f.= 129-131°C. RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm); 166.5 (s,carbonilo), 151.9. (s,CH) , 148.7 (s,CH), 135.1 (s,CH), 129.7 (s,C), 123.4 (s,CH).

### 6.5.-SÍNTESIS DE PICOLINAMIDA

Se colocó 1.14gr (0.0109mol) de 2-cianopiridina con 0.035gr ( $5.43 \times 10^{-5}$ mol) de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$  en 10 ml (0.55mol) de agua en un mini reactor Parr<sup>®</sup> de 100ml bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó a una temperatura de 140°C a 72 hr. La reacción se realiza inicialmente a presión atmosférica, conforme aumenta la temperatura la presión se estabilizó en 50 psi, obteniéndose 72% (0.9533gr,  $7.81 \times 10^{-3}$ mol) de picolinamida.

La síntesis también se llevó a cabo a reflujo en matraces Schlenk en la línea de doble vacío a una temperatura de 100°C por 72 hr, obteniéndose 87% (1.1522gr,  $9.44 \times 10^{-3}$  mol) de picolinamida, la cual se purificó por cristalización por par de disolvente etanol-hexano (picolinamida es soluble a temperatura ambiente en etanol e insoluble en hexano).

La picolinamida es un sólido cristalino color blanco con p.f.= 105-108°C. RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm); 166.0 (s,carbonilo), 150.2 (s,C) , 148.4 (s,CH), 137.6 (s,CH), 126.4 (s,CH), 121.9 (s,CH).

### 6.6.-PREPARACIÓN DE LOS COMPLEJOS $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-2,6-(piridina)})]$ y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$

Para la preparación de los complejos  $[(\text{dippe})\text{Ni}_2(\eta^2\text{-C,N-2,6-(CN)}_2\text{-piridina})]$  y  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})(6\text{-CN-piridina})]$ , se colocó 0.008gr ( $6.21 \times 10^{-5}$ mol) de 2,6-dicianopiridina con 0.020gr ( $3.09 \times 10^{-5}$ mol) de dímero de níquel  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$  en benceno- $d_6$  en un tubo de resonancia a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó manualmente y se adquirió una disolución color vino, esta disolución insitu formó el complejo

[(dippe)Ni<sub>2</sub>(η<sup>2</sup>-C,N-2,6-(CN)<sub>2</sub>-piridina)]. RMN <sup>1</sup>H en benceno-d<sub>6</sub>; <sup>1</sup>H, δ (ppm): 7.8 (s, H,CH), 6.5 (s,2H,CH), 1-1.12 (m,24H,CH<sub>3</sub>),1.5-1.65 (m,4H,CH<sub>2</sub>), 2-2.15 (m,4H,CH).

### 6.7.-SÍNTESIS DE 2,6-PIRIDINDICARBOXAMIDA

Se colocó 0.1gr (7.74X10<sup>-4</sup>mol) de 2,6-dicianopiridina con 0.0024gr (3.72X10<sup>-6</sup> mol) de [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub> en 10 ml (0.55mol) de agua en un schlenk a reflujo en la línea de doble vacío calentando en un baño de aceite a una temperatura de 100°C por 120 hr, obteniéndose 82% (0.1051gr, 6.36X10<sup>-4</sup>mol) de 2,6-piridindicarboxamida, esta síntesis también se llevó acabo en las mismas condiciones adicionando 5ml de dimetilsulfóxido a 72hr, dando un 84% de (0.1071gr, 6.48X10<sup>-4</sup>mol) de 2,6-piridindicarboxamida, este producto se purificó por cristalización de etanol ( 2,6-piridindicarboxamida es parcialmente soluble en etanol a temperatura ambiente, pero en etanol caliente es totalmente soluble).

La 2,6-piridindicarboxamida es un sólido color blanco el cual sublima a >250°C. RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} en DMSO-d<sub>6</sub>: δ (ppm); 165.6 (s,carbonilo), 149.1 (s,C), 139.4 (s,CH), 124.4 (s,CH).

### 6.8.-SÍNTESIS DE 2-CIANOPIRIDIN-6-CARBOXAMIDA

Se colocó 0.1gr (7.74X10<sup>-4</sup>mol) de 2,6-dicianopiridina con 0.0024gr (3.72X10<sup>-6</sup>mol) de [(dippe)Ni(μ-H)]<sub>2</sub> en 10 ml (0.55mol) de agua en un schlenk a reflujo en la línea de doble vacío calentando en un baño de aceite a una temperatura

de 100°C por 12 hr, obteniéndose 37% (0.0420gr,  $2.85 \times 10^{-4}$ mol) de 2-cianopiridin-6-carboxamida, esta síntesis también involucró formación de 2,6-piridindicarboxamida en 48% (0.0609gr,  $3.68 \times 10^{-4}$ mol). La separación de ambos productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla 8:2 (acetato de etilo:hexano), eluyendo primero 2-cianopiridin-6-carboxamida y posteriormente 2,6-piridindicarboxamida.

La 2-cianopiridin-6-carboxamida es un sólido cristalino color blanco, el cual sublima a 200°C. RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $\text{d}_6$ :  $\delta$  (ppm); 164.5 (s,carbonilo), 151.8 (s,C), 139.7 (s,CH), 131.4 (C6), 131.3 (s,C), 125.8 (s,CH), 117.1 (s,CN).

### 6.9.-SÍNTESIS DE 3-QUINOLINACARBOXAMIDA

Se colocó 0.1gr ( $6.48 \times 10^{-4}$ mol) de 3-cianoquinolina con 0.0021g ( $3.26 \times 10^{-6}$ mol) de [(dippe)Ni( $\mu$ -H)] $_2$  en 10 ml (0.55mol) de agua en un mini reactor Parr<sup>®</sup> bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó a una temperatura de 120°C, presurizando con 60psi de argón a 72 hr. La reacción se realizó inicialmente a 60psi de presión, conforme aumentó la temperatura la presión se estabilizó en 110 psi y al pasar 72 hr la presión fue la misma. Se obtuvo 85% (0.0952 gr,  $5.53 \times 10^{-4}$ ) de 3-quinolincarboxamida.

La 3-quinolincarboxamida es un sólido de color beige que sublima y descompone a > 200°C. RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $\text{d}_6$  :  $\delta$  (ppm); 166.7 (s,carbonilo), 149.2 (s,CH), 148.5 (s,C), 135.9 (s,CH), 131.2 (s,CH), 129.2 (s,CH), 128.7 (s,CH), 127.4 (s,CH), 126.9 (s,C), 126.6 (s,C)

**6.10.-SINTESIS DE 2-QUINOLINCARBOXAMIDA**

Se colocó 0.1gr ( $6.48 \times 10^{-4}$ mol) de 2-cianoquinolina con 0.0021g ( $3.26 \times 10^{-6}$  mol) de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$  en 10 ml (0.55mol) de agua y 5ml de THF en un schlenk bajo atmósfera de argón, posteriormente se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 100°C por 72 hr, obteniéndose 74% (0.0822gr,  $1.74 \times 10^{-4}$ mol) de 2-quinolincarboxamida, la cual es un sólido color blanco, con p.f.= 122-124°C. RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } en DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm); 166.2 (s,carbonilo), 150.4.(s,C) , 146.0 (s,C), 137.7 (s,CH), 130.4 (s,CH), 129.3 (s,CH), 128.7 (s,C), 128.09 (s,CH), 128.06 (s,CH), 118.6 (s,CH).

## 7.-Referencias

- <sup>1</sup> Kukushkin, V. Y., Pombeiro, A. J. L., *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1771.
- <sup>2</sup> Yamaguchi, K., Matsuchita, M., Mizuno, N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 1576.
- <sup>3</sup> Kukushkin, V. Y., Pombeiro, A. J. L., *Inorg. Chim. Acta.*, **2005**, 358,1.
- <sup>4</sup> a) Lin, K. H., Li, J., *J.Chin. Chem. Soc.*, **1938**, 6, 88. b) Westfahl, J. C., Gresham, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 936.
- <sup>5</sup> a) Hall, J., Gisler, M., *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3769. b) Linke, S., *Synthesis*, **1978**, 303.
- <sup>6</sup> Jiang, X., Minmnaard, A. J., Feringa, B. L., De-Vries, J. G., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2327.
- <sup>7</sup> Kim, J.H. J., Britten, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3618.
- <sup>8</sup> Breslow, R.R., Fairweather, R., Keane, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2135.
- <sup>9</sup> a) Breno, K.L., Pluth, M. D., Tyler, D. R., *Organometallics*, **2003**, 22, 1203. b) Breno, K.L., Pluth, M. D., Landorf, C. W., Tyler, D. R., *Organometallics*, **2004**, 23, 1738.
- <sup>10</sup> a) Murahashi, S.I., Takaya, H., *Acc. Chem Res.*, **2000**, 33, 225. b) Murahashi, S.I., Sasao, S., Saito, E., Naota, T., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2521. c) Murahashi, S.I., Naota, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69, 1805.
- <sup>11</sup> Djoman, M. C. K.-B., Ajjou, A. N., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4845.
- <sup>12</sup> Chin, C. S., Kim, S. Y., Joo, K. S., Won, G., Chong, D., *Bull Korean Chem Soc.*, **1999**, 20, 535.
- <sup>13</sup> Kaminskaia, N.V., Kostic, N.M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1996**, 3677.

- <sup>14</sup> McKenzie, C. J., Robson, R., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 112.
- <sup>15</sup> Vilain, G., Kalck, P., Gaset, A., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2901.
- <sup>16</sup> a) Ghaffar, T., Parkins, A.W., *J.Mol.Catal.A:Chem.*, **2000**, 160, 249. b) Ghaffar, T., Parkins, A. W., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8657. c) Parkins, A. W., *Platinum Metals Rev.*, **1996**, 40, 169.
- <sup>17</sup> Cobley, C. J., Van den Heuvel, M., Abbadi, A., De Vries, J. G., *Tetrahedron Lett*, **2000**, 41, 2467.
- <sup>18</sup> Jense, C. M., Trogler, W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 723.
- <sup>19</sup> Yoshida, T., Matsuda, T., Okano, T., Kitani, T., Otsuka, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2027.
- <sup>20</sup> a) Merchant, K.J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 3747. b) Sebt, S., Rihil, A., Saber, A., Hanafi, N., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6555.
- <sup>21</sup> a) Zhu, D., Mukherjee, C., Biehl, E. R., Hua, L., *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1667. b) Kaplan, O., Nikolaou, K., Pisevcova, A., Martinkova, L., *Enzyme and Microbial Technology*, **2006**, 38, 260. c) Eglin, L.J., *Comments Inorg. Chem.*, **2002**, 23, 23.
- <sup>22</sup> McMurry J., *Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> Ed., International Thomson Editores, **2000**, p.871-876.
- <sup>23</sup> Michelin, R.A., Mozzon, M., Bertani, R., *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 147, 299.
- <sup>24</sup> Tobisu, M., Chatani, N., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 37, 300.
- <sup>25</sup> a) Abba, M., Yamamoto, T., *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 532, 267. b) Gordon, A.J., Ford, R.A, *The Chemist's Companion A Handbook of Practical Data, Techniques and References*, John Wiley & Sons, Inc., **1972**, pp. 113.
- <sup>26</sup> Burmeister, J. L., Edwards, L. M., *J. Chem. Soc. A.*, **1971**, 93, 1663.

- <sup>27</sup> Parshall, G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2360
- <sup>28</sup> a) Churchill, D., Shin, J. H., Hascall, T., Hahn, J. M., Bridgewater, B. M., Parkin, G., *Organometallics*, **1999**, 18, 2403. b) Ozawa, F., Yamamoto A., *Chem. Lett.*, **1982**, 1707. c) Nakazawa, H., Kamata, K., Itasaki, M., *Chem. Commun.*, **2005**, 4004. d) Taw, F. L., White, P. S., Bergman, R.G., Brookhart, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4192.
- <sup>29</sup> a) Miller, J.A., *Tetrahedron Letters.*, **2001**, 42, 6991. b) Miller, J.A., Dankwardt, J.W., *Tetrahedron Letters.*, **2003**, 44, 1907.
- <sup>30</sup> a) Vivic, D.A., Jones, W.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10855. b) Vivic, D.A., Jones, W.D., *Organometallics*, **1998**, 17, 3411. c) Edelbach, B.L., Vivic, D.A., Lachicotte, R.J., Jones, W.D., *Organometallics*, **1998**, 17, 4784.
- <sup>31</sup> García, J.J., Brunkan, N.M., Jones, W.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9547.
- <sup>32</sup> García, J.J., Arévalo, A., Brunkan, N.M., Jones, W.D., *Organometallics*, **2004**, 23, 3997.
- <sup>33</sup> a) Watanabe, K., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1964**, 37, 1325. b) Watanabe, K., Sakai, K., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1966**, 39, 8.
- <sup>34</sup> Crestani, M.G., Arevalo, A., García, J.J., *Adv.Synth & Catal.*, **2006**, 348,732.
- <sup>35</sup> Crisóstomo, C., Crestani, M.G., García, J.J., *J. Mol. Catal. A:Chem.*, **2007**, 266,139.
- <sup>36</sup> Oshiki, T., Yamashita, H., Sawada, K., Utsunomiya, M., Takahashi, K., Takai, K., *Organometallics*, **2005**, 24, 6287.



- <sup>37</sup> Goto, A., Endo, K., Saito, S., *Angew. Chem. Int. Ed*, **2008**, 47, 3607.
- <sup>38</sup> Roy, S. C., Dutta, P., Nandy, L. N., Roy, S. K., Samuel, P., Pillai, S. M., Kaushik, V. K., Ravindranathan, M., *Applied Catalysis A: General.*, **2005**, 290, 175.
- <sup>39</sup> a) Khadilkar, B. M., Madyar, V. R., *Synthetic Comm.*, **2002**, 32,1731. b) Khadilkar, B. M., Madyar, V. R., *Indian Journal of Chemistry.*, **2003**, 42B, 2814.
- <sup>40</sup> Weast R. C., Astle M. J., *CRC ,Handbook of data on organic compounds, Handbook Consultants Company, Inc*, **1987**, vol I, pp. 794.
- <sup>41</sup> Charles J. P., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, 2<sup>nd</sup> Ed, vol II, pp 670.
- <sup>42</sup> Weast R. C., Astle M. J., *CRC, Handbook of data on organic compounds, Handbook Consultants Company, Inc*, **1987**, vol. I, pp. 793.
- <sup>43</sup> Charles J. P., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, 2<sup>nd</sup> Ed, vol II, pp 676.
- <sup>44</sup> Weast R. C., Astle M. J., *CRC, Handbook of data on organic compounds, Handbook Consultants Company, Inc*, **1987**, vol. I, pp. 908.
- <sup>45</sup> Charles J. P., *The Aldrich Library of NMR Spectra*, 2<sup>nd</sup> Ed, vol II, pp 675.
- <sup>46</sup> Weast R. C., Astle M. J., *CRC, Handbook of data on organic compounds, Handbook Consultants Company, Inc*, **1987**, vol. II, pp. 118.
- <sup>47</sup> Weast R. C., Astle M. J., *CRC, Handbook of data on organic compounds, Handbook Consultants Company, Inc*, **1987**, vol. II, pp. 257.